

利塞膦酸钠的合成研究

张秀立, 张宇佳, 王璐璐, 方夏琴, 陈少华, 相莉, 刘盟盟, 郑稳生 (中国医学科学院药物研究所, 药物传输技术及新型制剂北京市重点实验室, 北京 100050)

[摘要] 目的 合成新型抗骨质疏松药利塞膦酸钠。方法 以烟酸为原料, 经酯化、缩合、Willgerodt 反应和水解等步骤得到关键中间体 3-吡啶乙酸盐酸盐, 3-吡啶乙酸盐酸盐与亚磷酸反应后得到利塞膦酸钠。结果 在合成过程中, 通过探讨 Willgerodt 反应的时间和反应条件以及产率, 优化合成路线, 提高总反应收率。结论 此合成路线使利塞膦酸钠的合成方法能较好地适用于工业化生产。

[关键词] 利塞膦酸钠; 抗骨质疏松药; 化学合成

[中图分类号] R914.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)06-0448-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.06.014

Synthesis of risedronate sodium

ZHANG Xiu-li, ZHANG Yu-jia, WANG Lu-lu, FANG Xia-qin, CHEN Shao-hua, XIANG Li, LIU Meng-meng, ZHENG Wen-sheng (Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing City Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Novel Formulations, Beijing 100050, China)

[Abstract] **Objective** To synthesis the new anti-osteoporotic risedronate sodium. **Methods** Nicotinic acid was used as raw material, by esterification, condensation, Willgerodt reaction and hydrolysis steps to get the key intermediate 3-pyridine acetic acid hydrochloride. Then 3-pyridine acetic acid hydrochloride and phosphorous acid reacted to obtain the risedronate sodium. **Results** The reaction time, reaction conditions and the yield of Willgerodt reaction were explored. The synthetic route was optimized and the total yield of the reactions was increased. **Conclusion** This synthetic route of risedronate sodium could be applied to industrial production.

[Key words] risedronate sodium; anti-osteoporotic; chemical synthesis

随着社会老龄化程度的加剧, 骨质疏松症患者数量在逐年增多。目前, 骨质疏松症已跃居世界常见多发病第 7 位, 我国目前有 8 400 万人患有不同程度的骨质疏松症, 尤其是绝经期后的妇女发病率更高。利塞膦酸钠 (risedronate sodium), 化学名为 2-(3-吡啶基)-1-羟基乙烷-1,1-双磷酸单钠盐, 是一种吡啶二磷酸盐类骨吸收抑制剂, 主要通过降低血清中的钙浓度来保护骨的吸收从而抑制骨的转化, 最终增强骨的骨质坚固能力。该药口服吸收迅速, 给药的部位不影响药物吸收。体内消除时间为 6~8 h, 多数从尿中排泄。临床主要用于骨质疏松病的治疗。1998 年首次在美国上市, 临床用于治疗变形性骨炎, 其后又获 FDA 许可用于预防和治疗绝经后妇女的骨质疏松症^[1,2]。利塞膦酸钠结构见图 1。

1 合成方法

利塞膦酸钠属于吡啶衍生物, 其合成方法可以烟酸为原料, 经酯化、缩合、Willgerodt 反应和水解等

步骤^[3,5], 得到关键中间体 3-吡啶乙酸盐酸盐, 3-吡啶乙酸盐酸盐与亚磷酸反应后得到利塞膦酸钠, 优化筛选了 3-吡啶乙酸盐酸盐的合成方法, 提高了总反应收率。

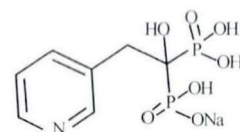


图 1 利塞膦酸钠结构图

2 实验部分

2.1 仪器和试剂 集热式恒温磁力搅拌器, 机械搅拌器, 旋转蒸发器, 循环水式多用真空泵; 所用试剂均为分析纯。

2.2 合成步骤

2.2.1 关键中间体合成方法的研究 关键中间体 3-吡啶乙酸可以从国外购买, 也可以自制。针对于 3-吡啶乙酸的合成, 文献报道了以下两种不同的方法 (图 2)。对文献中吡啶乙酸盐酸盐的两种制备方法进行比较, 结果见表 1。

[作者简介] 张秀立 (1988-), 男, Tel: 15910202937, E-mail: zgrzhangxiuli@163.com.

[通讯作者] 张宇佳, Tel: (010)63165233, E-mail: zhyj@imm.ac.cn.

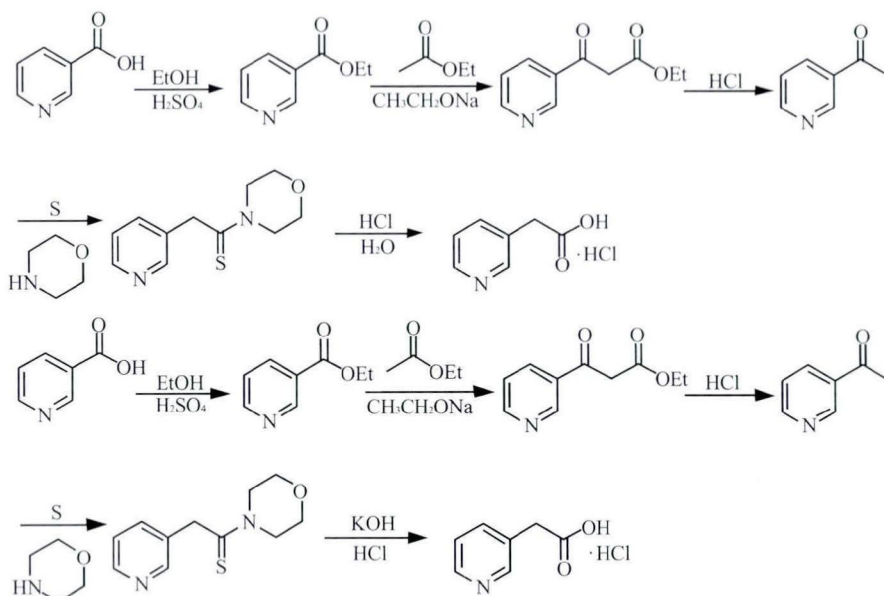


图2 3-吡啶乙酸盐酸盐的文献合成方法

表1 吡啶乙酸盐酸盐的两种制备方法

合成方法	后处理方法	收率 (%)	产物
文献 ^[1] 投料搅拌2 h后反应5 h, 浓缩后得油状物。加入盐酸、水, 5 h水解。	异丙醇结晶	66.9	吡啶乙酸盐酸盐
文献 ^[2] 投料反应12 h后, 冰水浴析晶。得固体加入氢氧化钾、水72 h水解。	乙醚析晶	22.5	吡啶乙酸、吡啶乙酸盐酸盐

2.2.2 试制路线 通过上表对文献报道的两种制备方法的比较, 从反应收率, 时间、条件以及产物的

处理等方面进行了分析, 设计了利塞膦酸钠的合成方案, 见图3。

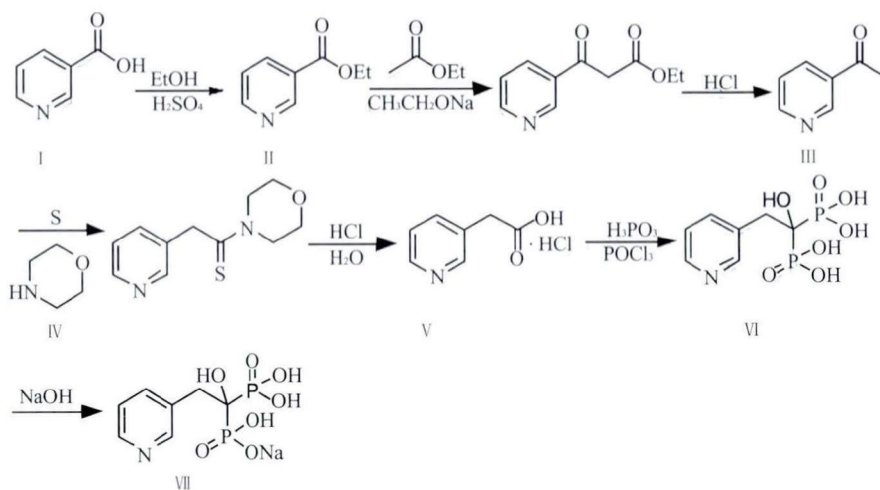


图3 利塞膦酸钠合成路线示意图

吡啶甲酸乙酯(II): 将37.5 ml 浓硫酸在冷却下缓慢倾入到100 ml 无水乙醇中, 该混合物倾入到含有烟酸(I, 20 g, 0.163 mol)和苯(15 ml, 0.163 mol)的反应瓶中, 搅拌均匀, 加热回流6 h, TLC检测显示反应完毕, 将反应混合物缓慢倾入至碳酸钠(106.5 g, 1.0 mol)与500 g 碎冰的混合物中, 充分搅拌, 过滤。滤液用75 ml 饱和碳酸钾溶液饱和, 无水乙醚萃取, 无水碳酸钾干燥后蒸去乙醚,

减压蒸馏收集85℃的馏分, 得无色油状物18.9 g, 收率76.9%。¹H-NMR (CDCl₃), δ1.33 (t, 3H, J = 7.05 Hz, CH₃), 4.33 (q, 2H, J = 7.0 Hz, CH₂), 7.31, 8.22, 8.68, 9.15 (m, 4H, Py)。薄层层析: 展开剂(乙酸乙酯: 石油醚 = 1:1), R_f约为0.74。

3-乙酰基吡啶(III): 将金属钠(10 g, 0.44 mol)加入反应瓶, 搅拌下加入无水乙醇300 ml, 至金属钠完全溶解后蒸干乙醇, 冷却至室温。搅拌下再加入

吡啶甲酸乙酯(40 g, 0.265 mol), 慢慢滴加乙酸乙酯(22 g, 0.25 mol), 将反应温度于 1 h 内缓慢升至 50 °C, 6 h 后, 停止加热, 放置过夜。

向反应瓶中加入盐酸(80 ml HCl : 100 ml 水), 回流 3 h。旋蒸除去溶剂, 用 40% 的氢氧化钠调 pH 值为 9~10。用饱和食盐水饱和, 乙醚萃取, 无水碳酸钾干燥。蒸去乙醚, 5 mmHg 减压蒸馏收集 85~90 °C 馏分, 得无色油状物 22.1 g, 收率 69.1%。¹H-NMR (CDCl₃), δ: 2.63 (s, 1H, CH₃), 7.42, 8.21, 8.77, 9.15 (m, 4H, Py)。薄层层析: 展开剂(乙酸乙酯: 石油醚 = 1:1), R_f 约为 0.42。

3-吡啶硫代乙酰吗啉(IV): 将 3-乙酰基吡啶(2 g, 0.017 mol), 硫磺(0.5 g, 0.016 mol) 及吗啉(1.5 g, 0.017 mol) 在反应瓶中混合, 室温搅拌 2 h 后, 回流 5 h。反应液减压浓缩尽干, 得深棕色油状物 6.7 g, 收率 86.4%。薄层层析: 展开剂(乙酸乙酯: 石油醚 = 2:1), R_f 约为 0.61。

3-吡啶乙酸盐酸盐(V): 在反应瓶中加入 3-吡啶硫代乙酰吗啉(6.7 g, 0.03 mol), 24 ml 36% 的盐酸和 100 ml 水搅拌均匀, 加热回流 6 h。稍冷, 加入 0.5 g 活性炭, 煮沸 30 min。至室温抽滤, 浓缩后加入异丙醇, 冷却析晶, 抽滤。得白色固体 3.5 g, 收率 66.9%。mp 152~154 °C。¹H-NMR (D₂O), δ: 4.15 (s, 1H, CH₂), 8.18, 8.67, 8.83, 8.88 (m, 4H, Py)。薄层层析: 展开剂(乙酸乙酯: 石油醚 = 2:1), R_f 约为 0.22。

利塞膦酸(VI): 在反应瓶中加入 3-吡啶乙酸盐酸盐(2 g, 0.01 mol), 亚磷酸(2.8 g, 0.03 mol) 与氯苯(43 ml, 0.03 mol), 加热至回流, 搅拌下滴加三氯氧磷(5.4 g, 0.035 mol)。滴完后, 回流 2.5 h, 冰浴冷却反应液, 倾弃氯苯, 用氯苯洗涤 2 次。残余物中加入 50 ml 水, 回流 5 h。稍冷, 加入活性炭, 煮沸 15 min, 过滤, 滤液中加入 50 ml 甲醇, 振荡, 析出白色固体, 过滤, 依次用 50% 的甲醇、乙醚洗涤滤饼, 水重结晶, 得白色固体 1.4 g, 收率 42.8%。mp 232~234 °C。

利塞膦酸钠(VII): 反应瓶中加入氢氧化钠(4 g, 0.174 mol) 和 50 ml 水, 待溶解后加利塞膦酸(30 g, 0.106 mol), 加热至溶解, 加入活性炭 0.2 g, 煮沸 30 min, 趁热过滤。浓缩滤液, 放冷析晶, 抽滤, 干燥, 得白色固体 28 g, 收率 87.5%。mp > 250 °C。¹H-NMR (D₂O), δ: 3.44 (t, 2H, J = 12.0 HZ, CH₂), 7.89, 8.55, 8.71 (m, 4H, Py)。

利塞膦酸钠的重结晶: 将利塞膦酸钠(5 g, 0.014 3 mol) 加入到 50 ml 50% 的乙醇中, 加热回流至全部溶解。稍冷, 加 0.15 g 活性炭, 煮沸 30 min,

趁热过滤, 滤液冷至室温, 析出晶体, 抽滤, 用乙醇洗涤, 干燥, 得白色固体 4.5 g。

3 讨论

吡啶甲酸乙酯的合成反应是酯化反应, 整个反应是可逆的, 为了使反应向有利于生成酯的方向进行, 常规方法是用苯与水和乙醇形成恒沸物, 以除去反应中不断生成的水, 提高酯产量。考虑到反应中有浓硫酸, 其主要作用是使羰基质子化来增加羰基的反应活性, 另外, 作为催化剂的浓硫酸还可以用作吸水剂, 除去反应中生产的水。在用浓硫酸代替苯的实验中, 得到的结果证明了增加浓硫酸的用量可以有同样的除水作用, 不仅不影响反应的收率, 而且能大大缩短反应时间。

3-乙酰基吡啶的合成步骤中为了避免产生副产物, 笔者调整了反应物的加入顺序, 采用吡啶甲酸乙酯先与醇钠缩合, 然后, 再滴加乙酸乙酯的方法, 以减少乙酸乙酯与醇钠的接触时间, 降低副反应。选择了 50 °C 作为反应温度, 采取缓慢升温的方法, 既提高了反应速率, 又减少了副反应产物的生成, 成功地得到比较单一的反应产物, 并且把产率提高到 69.5%。

吡啶乙酸盐酸盐的合成反应中首先生成的是吡啶乙酸的钾盐, 然后再水解生成吡啶乙酸和吡啶乙酸盐酸盐。这样影响反应产物纯度, 还须增加纯化步骤。因此, 笔者将 3-吡啶硫代乙酰吗啉投入盐酸中, 直接进行酸水解, 并改用异丙醇析晶, 按这种方法笔者得到了较纯的吡啶乙酸盐酸盐, 不但提高了收率同时也简化了操作。

通过大量实验结果的分析 and 论证, 对利塞膦酸钠的合成方法作了进一步的改进, 优化了酯化、缩合和 Willgerodt 的反应条件, 成功地得到了利塞膦酸钠的纯品, 并确证了其结构。此外, 在实验过程中, 笔者通过简化操作、提高收率, 使合成方法能较好地适用于工业化生产。

【参考文献】

- [1] 杜蕾, 马培奇. 第三代双磷酸盐类药物利塞膦酸钠[J]. 中国医药情报, 2000, 6(3): 1.
- [2] 郑珩. 治疗骨质疏松症新药 Risedronate Sodium[J]. 药学进展, 1999, 23(3): 181.
- [3] Soc Pour Lind Chim δBle. Heterocyclic substituted fatty acids and their amide[P]. BP, 558774, 1944-01-20.
- [4] 王华, 李云, 尤启冬, 等. 3-吡啶乙酸盐酸盐的合成[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(3): 245.
- [5] Wiczorek M, Stawinski T, Chruski K. A process for the preparation of risedronic acid[P]. EP, 1243592, 2002-09-25.

[收稿日期] 2012-12-27

[修回日期] 2013-05-20