

• 实验研究 •

咪达那新的合成工艺研究

郑其萍¹, 郭颖娟², 丰艳梅³

1. 西安市第九医院, 陕西 西安 710054
2. 陕西省中医药研究院汉唐制药有限公司, 陕西 西安 710065
3. 西安交通大学医学院第二附属医院, 陕西 西安 710004

摘要:目的 对咪达那新的合成工艺进行研究。方法 以二苯乙腈为起始原料, 与 1,2-二溴乙烷经相转移反应生成 4-溴-2,2-二苯基丁腈(1), 化合物 1 在三乙胺存在下, 于 *N,N*-二甲基甲酰胺-二甲亚砜中与 2-甲基咪唑反应, 生成 4-(2-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-2,2-二苯基丁腈(2), 化合物 2 在 70%硫酸溶液中, 经水解、精制得咪达那新。结果 该合成工艺总收率为 40.2%, 终产物质量分数为 99.9%。结论 工艺改进后, 简化了操作过程, 提高了咪达那新的收率。

关键词: 咪达那新; 膀胱过度活动症; 2-甲基咪唑; 合成

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)06-0819-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.06.001

Synthesis technology of imidafenacin

ZHENG Qi-ping¹, GUO Ying-juan², FENG Yan-mei³

1. Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an 710054, China
2. Hantang Pharmaceutical Co., Ltd., Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medical, Xi'an 710065, China
3. The Second Affiliated Hospital, Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Abstract: Objective To study the synthetic technology of imidafenacin. **Methods** Using 1,2-dibromomethane as the starting material, 4-bromo-2,2-diphenylbutyronitrile (1) was obtained after the phase transfer reaction with diphenylacetoneitrile; compound 1 was then condensed with 2-methylimidazole in the presence of triethylamine in hot DMF-DMSO to obtain 4-(2-methyl-1-imidazolyl)-2,2-diphenylbutyronitrile (2). Imidafenacin was obtained according to the hydrolysis of compound 2 in the presence of 70% sulfuric acid. **Results** The total yield by the synthetic process was 40.2%, and the purity of imidafenacin was 99.9%. **Conclusion** After the improvement of the process, the operating process is simplified and the yield of imidafenacin is improved.

Key words: imidafenacin; overactive bladder; 2-methylimidazole; synthesis

咪达那新(imidafenacin), CAS号: 170105-16-5, 化学名为 4-(2-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-2,2-二苯基丁腈, 是由日本小野药品工业株式会社与杏林制药联合开发的抗胆碱药, 用于膀胱过度活动症的治疗, 于 2007 年 6 月在日本首次上市。它具有高度膀胱选择性, 选择性作用于 M3 和 M1 受体, 阻断胆碱对逼尿肌的收缩作用, 令逼尿肌松弛, 2 次/d, 0.1 mg/次, 可显著改善膀胱过度活动症引起的尿急、尿频、尿禁等症状, 且中枢和外周不良反应较少^[1-2]。

咪达那新的合成工艺已有文献报道, Kiyota 等^[3]以 4-溴-2,2-二苯基丁腈为起始物料, 与 2-甲基咪唑在碱性条件下反应生成 4-(2-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-2,2-二苯基丁腈, 再通过将腈基水解、重结晶得到咪达那新。缺点是第一步反应在 150 °C 反应 30 h, 用苯做为萃取溶剂, 并且需要硅胶色谱纯化, 得到的产物收率低, 外观差, 呈棕黄色结晶; 水解时硫酸的使用量大, 反应温度高达 140~150 °C, 收率仅 32%。郭炜等^[2]对水解一步进行工艺优化, 采用硫

收稿日期: 2013-09-04

作者简介: 郑其萍(1966—), 女, 主任药师, 研究方向为临床药学、药物检验及心血管药物研究。Tel: (029)82322075 E-mail: zqp83858@163.com

酸-有机酸的混酸水解,收率提高到 68%。Ishiguro 等^[4]报道了以 4-(2-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-2,2-二苯基丁腈的磷酸盐为原料制备咪达那新的新工艺,得到高纯度的咪达那新,但收率低,工艺繁琐,影响规模化生产。

本合成工艺以二苯乙腈为起始原料,与 1,2-二溴乙烷经相转移反应生成 3-溴-2,2-二苯基丁腈(**1**),化合物 **1** 在三乙胺存在下,于 *N,N*-二甲基甲酰胺-二甲基亚砜(DMF-DMSO)中与 2-甲基咪唑反应,生成 4-(2-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-2,2-二苯基丁腈(**2**),化合物 **2** 在 70%硫酸溶液中,经水解、精制制得咪达那新。

1 仪器与试剂

YRT-3 型熔点仪(天津大学);HP1100 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);Bruker 400 MHz 核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker 公司);Q-TOF micro 型质谱仪(Waters 公司)。

二苯基乙腈(工业级,国药集团化学试剂有限公司),其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 4-溴-2,2-二苯基丁腈(**1**)的制备

在 1 L 反应瓶中依次加入 63.8 g 二苯基乙腈(0.33 mol)、400 mL 0.5 g/mL 氢氧化钠水溶液(5 mol)、111.6 g 1,2-二溴乙烷(0.59 mol)、3.5 g 氯化三乙基苄铵(0.015 mol),搅拌下 25 °C 反应 5 h,反应完毕,加入 160 mL 甲苯,90 mL 水,分出水层,用甲苯洗涤(80 mL×3),合并甲苯层,用水洗涤(80 mL×3),无水硫酸镁干燥 12 h,减压蒸除溶剂,用石油醚(60~90 °C)-己烷(1:1)重结晶,干燥,得淡黄色固体化合物 **1**(78.8 g),收率 79.5%,熔点 67.5~68.8 °C(文献报道^[5]熔点为 68.5~70 °C)。HRMS m/z : 299.031 2 $[M+H]^+$; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.92~2.96 (2H, m), 3.33~3.36 (2H, m), 7.31~7.40 (10H, m)(与文献报道^[7]基本一致)。

2.2 4-(2-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-2,2-二苯基丁腈(**2**)的制备

在 500 mL 反应瓶中依次加入 37.3 g 2-甲基咪唑(0.45 mol)、288 mL DMF-DMSO(4:1)、36.7 g 三乙胺(0.38 mol)、66.7 g 化合物 **1**(0.22 mol),于 140 °C 回流 8 h,反应结束后,减压回收溶剂约 167 mL,将反应液倒入水中,用醋酸乙酯萃取(100 mL×3),合并醋酸乙酯层,用无水硫酸镁干燥过夜。

滤过,滤液减压蒸除溶剂,得一黏稠残余物。加入醋酸乙酯 30 mL、石油醚 60 mL,搅拌下加热至回流,降至 25 °C,继续搅拌 2 h,滤过,干燥,得灰白色固体化合物 **2**(53.2 g)。收率 80.2%,熔点 85.4~87.1 °C,质量分数 95.8%[色谱条件: C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μ m); 流动相为甲醇-0.1 mol/L 庚烷磺酸钠(用 5%磷酸调 pH 值至 7)(75:25); 检测波长为 223 nm; 柱温为 30 °C; 进样量为 15 μ L; 体积流量为 1.0 mL/min。以下 HPLC 检测均按此条件进行。]。HRMS m/z : 301.157 7 $[M+H]^+$; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.23 (3H, s), 2.73~2.78 (2H, m), 3.88~3.91 (2H, m), 6.79 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.39~7.46 (10H, m)(与文献报道^[3]基本一致)。

2.3 咪达那新的合成

在 500 mL 反应瓶中依次加入 40 g 化合物 **2**(0.133 mol)和 100 mL 硫酸水溶液(70%),搅拌下加热至 125~135 °C,保温反应 1.5 h。反应结束后,降温至 5~10 °C,搅拌下缓缓加入 500 mL 冰水中,加入碳酸钾,调 pH 值至 8,用 1 400 mL 氯仿-乙醇(1:6)萃取(350 mL×4),合并萃取液,用无水硫酸镁干燥过夜。减压蒸除溶剂,用 80 mL 冷乙醇(5~10 °C)打浆,滤过,干燥,得到灰白色的固体 33.2 g,其收率为 78.3%,质量分数为 96.6%。

上述粗产品 33 g 中加入 200 mL 无水乙醇、200 mL 醋酸乙酯,加热至回流,趁热滤过。滤液 5~10 °C 放置过夜,析出结晶,滤过。滤饼干燥,得类白色固体咪达那新 26.6 g,收率 80.6%,质量分数 99.9%。熔点 189.5~191.3 °C(文献报道^[3]189~190 °C)。HRMS m/z : 320.176 8 $[M+H]^+$; ¹H-NMR (DMSO) δ : 2.02 (3H, s), 2.62~2.65 (2H, m), 3.53~3.57 (2H, m), 6.69 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.27~7.38 (11H, m)(与文献报道^[3]基本一致)。

本合成工艺总收率为 40.2%,产物质量分数 99.9%。合成路线见图 1。

3 讨论

在制备化合物 **1** 时,革除了易燃易爆的氨基钠,改进为采用相转移催化反应,即在 0.5 g/mL 氢氧化钠水溶液中,使用价廉易得的相转移催化剂氯化三乙基苄铵,反应条件温和,操作简便,收率也较文献^[6-7]有所提高。

在制备化合物 **2** 时,用 DMF-DMSO(4:1)

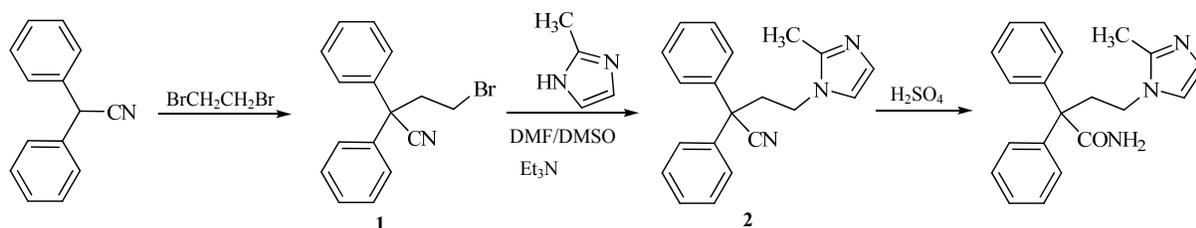


图 1 咪达那新的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of imidafenacin

作为反应溶剂，140 °C 反应，反应时间由 30 h 缩短到 8 h；革除了硅胶柱色谱纯化，有利于规模化生产。

制备咪达那新时，将 70% 硫酸水溶液的用量减少到文献用量的 40%；反应温度降低约 10 °C；用约 12 倍无水乙醇 - 醋酸乙酯 (1:1) 精制，收率高，产物质量分数高。

参考文献

- [1] 郭 辉, 张玉泉. 膀胱过度活动症新药——咪达那新 [J]. 齐鲁药事, 2008, 27(5): 317-318.
- [2] 郭 炜, 程进荣, 王长生. 4-(2-甲基-1-咪唑基)-2,2-二苯基丁酰胺的制备方法 [P]. 中国: 101362721A, 2009-02-11.
- [3] Kiyota H, Miyachi H, Okazaki K, *et al.* Imidazole

derivatives and process for preparing the same [P]. US: 6103747, 2000-08-15.

- [4] Ishiguro Y, Aizawa Y, Aono M. Process for producing muscarine receptor antagonist intermediate therefore [P]. US: 7868183B2, 2011-01-11.
- [5] Dupre D J, Elks J, Hems B A, *et al.* Analgesics. part I. Ester and ketones derived from α -amino- ω -cyano- ω -diarylalkanes [J]. *J Chem Soc*, 1949: 500-510.
- [6] Miyachi H, Kiyota H, Segawa M. Design, synthesis and antimuscarinic activity of some imidazolium derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9(20): 3003-3008.
- [7] Cross P E, Mackenzie A R. Muscarinic receptor antagonists [P]. US: 5219871A, 1993-06-15.