

# 米拉贝隆的合成新方法研究

李芷琪<sup>1</sup>, 毛龙飞<sup>2</sup>

(1. 大连理工大学 石油与化学工程学院, 辽宁 盘锦 124221; 2. 河南师范大学 化学化工学院, 河南 新乡 453007)

**摘要:** (R)-1-苯基-1,2-乙二醇与对甲苯磺酰氯经取代反应得到(R)-1-苯基-1,2-羟基-对甲苯磺酸酯,再与对硝基苯乙胺在碳酸钾作用下得到(R)-2-((4-硝基苯乙基氨基)-1-苯乙醇,最后通过还原铁粉催化硝基还原、与 2-氨基噻唑-4-乙酸胺酯缩合得到米拉贝隆,总收率为 58%。

**关键词:** (R)-1-苯基-1,2-乙二醇;对甲苯磺酰氯;米拉贝隆

**中图分类号:** R914.5;O621.3

**文献标志码:** A

米拉贝隆(mirabegron, 1), 化学名为 2-氨基-N-[4-[2-[[[(2R)-2-羟基-2-苯基乙基]氨基]乙基]苯基]-4-噻唑乙酰胺,系 Astellas 制药公司开发的  $\beta_3$  肾上腺素受体激动剂,2011 年在日本首先上市,2012 年经美国 FDA 批准用于治疗成年人的有急迫性尿失禁、尿急和尿频的症状的膀胱过度活动症(OAB)<sup>[1-3]</sup>. 作为第一个用于治疗 OAB 的  $\beta_3$  肾上腺素受体激动剂类药物,米拉贝隆为患者提供了新的治疗方案,并且其片剂服用方便,服用剂量小,成人服用剂量为 50 mg/d,药效显著,服药后迅速吸收,血浆质量浓度 2~3 h 内达到最高,半衰期为 25~35 h,能明显减轻 OAB 患者的痛苦,该药主要经水解酶代谢,部分经葡萄糖醛酸甾合酶及 CYP 代谢,主要以原型形式经尿液和粪便排出体外,部分经呼吸排泄<sup>[4-6]</sup>.

已报到的米拉贝隆的合成方法主要有两种,均以(R)-2-((4-硝基苯乙基氨基)-1-苯乙醇(5)经过催化加氢还原硝基得到(R)-2-((4-氨基苯乙基氨基)-1-苯乙醇(9),再与 2-氨基噻唑-4-乙酸在偶联试剂的作用下缩合得到米拉贝隆,主要区别在于(R)-2-((4-硝基苯乙基氨基)-1-苯乙醇的制备. 方法一<sup>[7-8]</sup>:是用对硝基苯乙胺和(R)-扁桃酸经胺酯缩合反应得到(R)-2-羟基-N-(4-硝基苯乙基)-2-苯基乙酰胺,再经羰基还原得到(R)-2-((4-硝基苯乙基氨基)-1-苯乙醇;该方法原料价格低廉,但是所使用到的甲硼烷-四氢呋喃溶液(BH<sub>3</sub>-THF)有恶臭,遇水反应剧烈并放出易燃气体,能形成爆炸性过氧化物,且对眼睛、呼吸系统、皮肤有刺激,对操作人员和生态环境都不利,而且所使用混合溶剂中的 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI)不易回收套用,导致原料和后处理成本增加,不利于工业化生产. 方法二:对硝基苯乙胺与(R)-氧化苯乙烯直接反应得到(R)-2-((4-硝基苯乙基氨基)-1-苯乙醇;该方法<sup>[9]</sup>有效地缩短了反应路线,避免了 BH<sub>3</sub>-THF 和 DMI 的使用,但是该方法使用的原料(R)-氧化苯乙烯价格非常昂贵,不适合产业化.

本研究参考相关文献<sup>[10-13]</sup>,以(R)-1-苯基-1,2-乙二醇(2)和对硝基苯乙胺(4)为原料,(R)-1-苯基-1,2-乙二醇与对甲苯磺酰氯经羟基磺酰化反应得到(R)-1-苯基-1,2-羟基-对甲苯磺酸酯(3),再与对硝基苯乙胺在无水碳酸钾作用下氨基取代对甲苯磺酸酯得到(R)-2-((4-硝基苯乙基氨基)-1-苯乙醇(5),然后在还原铁粉作用下经硝基还原得到(R)-2-((4-氨基苯乙基氨基)-1-苯乙醇(6),最后和 2-氨基噻唑-4-乙酸在偶联试剂的作用下缩合得到米拉贝隆(如图 1 所示). 本研究路线不仅原料价格低廉,反应操作简单,并且反应收率很高,适合工业化生产.

收稿日期:2015-12-12;修回日期:2016-03-01.

基金项目:河南省产学研合作项目(122107000014)

第 1 作者简介:李芷琪(1996-),女,河南新乡人,研究方向为化学工艺学;E-mail: lizhiqi0319@126.com.

通信作者:毛龙飞(1988-),男,河南师范大学助理实验师,研究方向为药物化学;E-mail: Longfeimao1988@163.com.

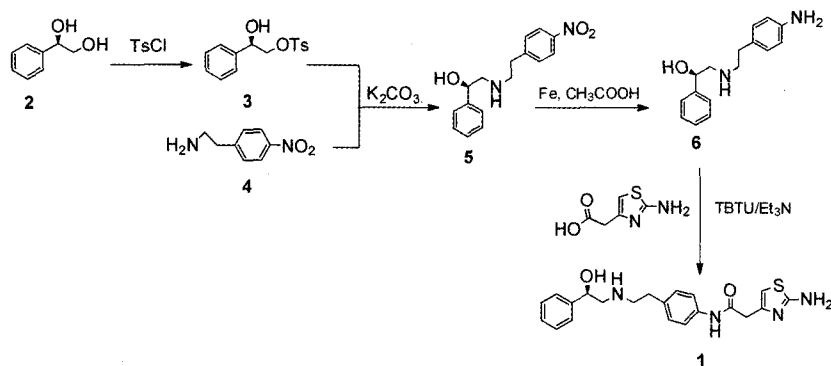


图1 C1的合成路线

## 1 实验

### 1.1 仪器与试剂

DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(郑州予华仪器有限公司);YRE-2020 旋转蒸发仪(郑州予华仪器有限公司);DZF-6050 真空干燥箱(上海精宏仪器有限公司);AV400 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司)(DMSO- $d_6$  为溶剂,TMS 为内标);Waters Acquity 液相-质谱联用仪(美国沃特世公司);LC 1260 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司)

(R)-1-苯基-1,2-乙二醇(99.5%,阿尔法试剂);对甲苯磺酰氯(99%,国药集团);对硝基苯乙胺(99%,阿拉丁试剂);还原铁粉(98%,38  $\mu\text{m}$ (400 目),阿拉丁试剂);2-氨基噻唑-4-乙酸(98%,上海邦成化工);其余试剂均为市售分析纯。

### 1.2 合成与表征

#### 1.2.1 (R)-1-苯基-1,2-羟基-对甲苯磺酸酯的制备

在带有温度计的 5 L 反应瓶中,将(R)-1-苯基-1,2-乙二醇(200 g, 1.45 mol)、三乙胺(150 g, 1.5 mol)和二丁基氧化锡(7.5 g, 0.03 mol)加入二氯甲烷(2000 mL)中,在 0  $^{\circ}\text{C}$  条件下,氮气保护中,缓慢滴加溶有对甲苯磺酰氯(290 g, 1.5 mol)的二氯甲烷(3000 mL)溶液,滴加完后升至室温反应 3 h,TLC 监控[展开剂:石油醚(PE):乙酸乙酯(EA)=10:1]原料反应完全,用 0.5 mol/L 稀盐酸(1000 mL)淬灭反应液,水相 pH 为 6~7,分出有机相,水相再用二氯甲烷(1000 mL \* 3)萃取,合并有机相,加入无水硫酸钠(1000 g)除去有机相残留水分,蒸除溶剂后得到(R)-1-苯基-1,2-羟基-对甲苯磺酸酯(390 g, 92.2%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H, Ar-H), 7.36-7.27 (m, 7H, Ar-H), 4.97 (dd,  $J_1=8.6\text{Hz}$ ,  $J_2=3.3\text{Hz}$ , 1H, CH-H), 4.15 (dd,  $J_1=10.3\text{Hz}$ ,  $J_2=3.3\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{-H}$ ), 4.05 (dd,  $J_1=10.3\text{Hz}$ ,  $J_2=8.6\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{-H}$ ), 2.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-H}$ )。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.9, 138.1, 132.3, 130.0, 128.6, 128.5, 127.9, 126.2, 74.3, 71.9, 21.6。

#### 1.2.2 (R)-2-((4-硝基苯基)氨基)-1-苯乙醇的制备

在带有温度计和冷凝管的 5 L 反应瓶中,把对硝基苯乙胺(200 g, 1.2 mol)、(R)-1-苯基-1,2-羟基-对甲苯磺酸酯(420 g, 1.44 mol)和碱性催化剂碳酸钾(660 g, 4.8 mol)加入甲苯(3000 mL)中,缓慢加热至 100  $^{\circ}\text{C}$ ,反应 10 h 后经 TLC 监控[展开剂:PE:EA=7:1],原料反应完全,用 2 mol/L 稀盐酸(约 1000 mL)调节反应液 pH 为 6-7,分出有机相,加压蒸出部分甲苯(约 1500 mL),冷却至 -5  $^{\circ}\text{C}$ ,逐渐有大量固体析出,过滤后滤饼用一定量的冷甲苯(1000 mL)洗涤,滤饼烘干后得到(R)-2-((4-硝基苯基)氨基)-1-苯乙醇(270 g, 79.5%);ESI-MS( $m/z$ ): 287[ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.20 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H, Ar-H), 7.57 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H, Ar-H), 7.41~7.31 (m, 5H, Ar-H), 5.04-5.02 (m, 1H, CH-H), 3.27~3.24 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-H}$ ), 3.20~3.02 (m, 4H,  $\text{C}_2\text{H}_4\text{-H}$ )。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO-

d6):  $\delta$  146.91, 146.09, 142.25, 130.57, 128.86, 128.26, 126.37, 124.17, 68.64, 53.92, 47.63, 31.54.

### 1.2.3 (R)-2-((4-氨基苯乙基)氨基)-1-苯乙醇的制备

在带有温度计和冷凝管的5 L反应瓶中,把(R)-2-((4-硝基苯乙基氨基)-1-苯乙醇(200 g, 0.7 mol)加入到乙醇(2000 mL)和水(1000 mL)的混合液中,再加入还原铁粉(60 g, 1 mol),滴加醋酸(100 mL)后加热至100 °C, TLC监控[展开剂: PE: EA=5:1],原料反应完全,过滤反应液,还原铁粉可回收套用,滤液经减压蒸馏蒸出乙醇和水,向残余物中加入甲苯(2000 mL)进行重结晶,抽滤固体,滤饼烘干后得到(R)-2-((4-氨基苯乙基)氨基)-1-苯乙醇(170 g, 95%); ESI-MS( $m/z$ ): 257[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.33-7.20 (m, 5H, Ar-H), 6.84 (d,  $J=12.0$  Hz, 2H, Ar-H), 6.48 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, Ar-H), 5.26 (s, 1H, OH-H), 4.83 (s, 2H, NH<sub>2</sub>-H), 4.60 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz, CH-H), 2.73~2.58 (m, 4H, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-H), 2.52 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  147.02, 145.12, 129.42, 128.38, 127.66, 127.20, 126.32, 114.44, 71.95, 58.11, 51.76, 35.68.

### 1.2.4 米拉贝隆(1)的制备

在10 L反应瓶中,将(R)-2-((4-氨基苯乙基)氨基)-1-苯乙醇(200 g, 0.78 mol)、2-氨基噻唑-4-乙酸(136 g, 0.86 mol)、TBTU(390 g, 1.2 mol)和三乙胺(240 g, 2.34 mol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(2500 mL)中,室温反应13 h, TLC监控[洗脱剂: PE: EA=5:1] (R)-2-((4-氨基苯乙基)氨基)-1-苯乙醇反应完全,向反应液中加入饱和氯化钠溶液(6000 mL)洗涤反应液,用二氯甲烷(2000 mL \* 3)萃取,合并有机相,再用饱和氯化钠溶液(1000 mL)洗涤有机相一次,蒸除有机相中溶剂得到米拉贝隆粗品,粗品用甲醇和水的混合液( $V_{\text{CH}_3\text{OH}}: V_{\text{H}_2\text{O}}=3:1$ , 1000 mL)重结晶得到白色固体(260 g, 83.9%); ESI-MS( $m/z$ ): 397[M+H]<sup>+</sup>; mp 141~144 °C(文献137~139 °C<sup>[11]</sup>); 纯度为99.51%[HPLC归一化法:色谱柱 Waters Xbridge C<sub>18</sub>柱(4.6 mm×250 mm, 5  $\mu$ m); 流动相: 甲醇-磷酸盐缓冲液(1:3)(含0.05 mol/L的磷酸二氢胺和0.5%的三乙胺,磷酸调节pH至6.0); 检测波长210 nm; 柱温25 °C; 流速:1 ml/min]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.50 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, Ar-H), 7.29 (t,  $J=8.0$  Hz, 4H, Ar-H), 7.21 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.11 (d,  $J=12.0$  Hz, 2H, Ar-H), 6.93 (s, 2H, NH<sub>2</sub>-H), 6.30 (s, 1H, CH-H), 5.26 (s, 1H, OH-H), 4.60 (s, 1H, CH-H), 3.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-H), 2.75~2.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-H), 2.65 (d,  $J=4.0$  Hz, 4H, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  168.71, 168.28, 146.34, 145.08, 137.64, 135.56, 129.25, 128.38, 127.21, 126.33, 119.44, 103.05, 71.93, 58.02, 51.25, 35.84.

## 2 结论

关于米拉贝隆的合成,中间体(R)-2-((4-硝基苯乙基)氨基)-1-苯乙醇(5)是合成目标物的关键所在,其生产成本的高低直接影响目标物的总成本.本文中所采用的中间体5的合成方法与原有路线方法一相比,不仅避免了危险及高毒性化合物的使用,而且反应温和、操作简便;与方法二相比,避免了昂贵原料的使用,有效地降低了生产成本,适用于工业化大生产.另外,中间体5经硝基还原得到中间体6,我们使用还原铁粉来替换钨碳作为催化剂,能够有效解决手性羟基脱去副产物出现的问题<sup>[14]</sup>,这也是本文的一大亮点.

本路线是一条方便实用的制备米拉贝隆的方法,具有原料价廉易得、反应条件温和、产品收率高、反应重复性好等优点,目前已完成小试阶段的逐级放大实验,准备进行中试生产,该路线具有良好的工业化应用前景.

## 参 考 文 献

- [1] 唐启东. 米拉贝隆[J]. 中国药物化学杂志, 2012, 22(6): 544-545.
- [2] Takasu T, Ukai M, Sato S, et al. Effect of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilide (YM178), a novel selective  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, on bladder function[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2007, 321(2): 642-647.
- [3] Takusagawa S, Van L, Jan J, et al. Absorption, metabolism and excretion of [<sup>14</sup>C] mirabegron (YM178), a potent and selective  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, after oral administration to healthy male volunteers[J]. Druge Metab Dispos, 2012, 40(4): 815-824.
- [4] Christopher R C, Victor W N, Vik K, et al. Onset of action of the  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, mirabegron, in Phase II and III clinical tri-

- als in patients with overactive bladder[J]. *World J Urol*, 2014, 32: 1565-1572.
- [5] Alka A B, Ruwan F, Vik K, et al. Use of mirabegron in treating overactive bladder [J]. *Int Urogynecol J*, 2012, 23: 1345-1348.
- [6] Shin T, Fumihiko U, Hiroyuki N, et al. Intestinal Absorption Mechanism of Mirabegron, a Potent and Selective  $\beta_3$ -Adrenoceptor Agonist: Involvement of Human Efflux and/or Influx Transport Systems[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2013, 10: 1783-1794.
- [7] Kawazoe S, Sakamoto K, Awamura Y, et al. Alpha-form or beta-form crystal of acetanilide derivative; 1440969[P]. 2002-10-29.
- [8] 阿不都赛米·马木提, 贲一飞. 一种米拉贝隆的合成方法; 104016943 A[P]. 2014-09-03.
- [9] 张 华, 李 杨, 陈仕杰. 米拉贝隆的合成方法; 103896872 A[P]. 2014-07-02.
- [10] Michael J M, Rajappa V, Joseph M P, et al. Catalytic Regioselective Sulfonylation of  $\alpha$ -Chelatable Alcohols; Scope and Mechanistic Insight[J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(14): 3578-3585.
- [11] Doris L, Caitlin L W, Lina C, et al. Regioselective, Borinic Acid-Catalyzed Monoacylation, Sulfonylation and Alkylation of Diols and Carbohydrates: Expansion of Substrate Scope and Mechanistic Studies[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(19): 8260-8267.
- [12] Pradeep K, Rajesh K U, Rajesh K P. Asymmetric dihydroxylation route to (R)-isoprenaline, (R)-norfluoxetine and (R)-fluoxetine[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, 15(24): 3955-3959.
- [13] Gloria U B, Angela C, Federica B, et al. A New Stereochemical Model from NMR for Benzoylated Cyclodextrins, Promising New Chiral Solvating Agents for the Chiral Analysis of 3,5-Dinitrophenyl Derivatives[J]. *J Org Chem*, 1997, 62: 827-835.
- [14] 章 磊, 谭支敏, 焦慧荣, 等. 米拉贝隆有关物质的合成[J]. *中国医药工业杂志*, 2014, 45(1): 9-12.

## Study on a New Method for Synthesis of Mirabegron

LI Zhiqi<sup>1</sup>, MAO Longfei<sup>2</sup>

(1. School of Petroleum and Chemical Engineering, Dalian University of Technology, Panjin 124221, China;

2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

**Abstract:** (R)-2-hydroxy-2-phenylethyl 4-methylbenzenesulfonate was synthesized by the displacement reaction of (R)-1-phenylethane-1, 2-diol with 4-toluene sulfonyl chloride, which was reacted with 4-Nitrophenethylamine to afford (R)-2-((4-nitrophenethyl)amino)-1-phenylethanol in the presence of  $K_2CO_3$ . Finally, the intermediate products was reduced by Iron powders and condensation with 2-(2-aminothiazol-4-yl)acetic acid to produce Mirabegron in 58% total yield.

**Keywords:** (R)-1-phenylethane-1, 2-diol; 4-toluene sulfonyl chloride; mirabegron