文章编号:1005 - 0108(2026)04 - 0324 - 03 **DOI**:10.14142/j.cnki.cn21 - 1313/r.20260007

雷芬那辛合成路线图解

张锦添(ZHANG Jintian),曲 鹏(QU Peng),张馨心(ZHANG Xinxin),
段惠敏(DUAN Huimin),张美慧(ZHANG Meihui)*
(沈阳药科大学 制药工程学院,辽宁 沈阳 110016)

中图分类号:R914 **文献标志码**:A

雷芬那辛(revefenacin,图 1)中文化学名称为 *N*-[(1,1′-联苯基)-2-基]氨基甲酸 1-(2-{4-[(4-氨基甲酰哌啶-1-基)甲基]-*N*-甲基苯甲酰氨基}乙基)哌啶-4-基-l-酯;英文化学名称为 1-(2-{4-[(4-carbamoyl-piperidin-1-yl) methyl]-*N*-methyl-benzamido} ethyl) piperidin-4-yl-*N*-[(1,1′-biphenyl)-2-yl]carbamate;分子式:$C_{35}H_{43}N_5O_4$;相对分子质量:597.75;CAS 登记号:864750-70-9。

雷芬那辛是由 Theravance Biopharma 和 Mylan 公司联合研发的长效毒蕈碱拮抗剂(long-acting muscarinic antagonist,LAMA),于 2018 年 11 月 9 日获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,商品名为 Yupelri,用于慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)患者的维持治疗[1-2]。雷芬那辛以吸入喷雾溶液形式给药,通过与支气管平滑肌上的 M_3 毒蕈碱受体结合,抑制副交感神经末端释放乙酰胆碱所诱发的气管收缩,从而改善肺功能,缓解 COPD 的临床症状并延缓病情进展。该药物具有良好的耐受性,患者用药依从性较高,能够显著提高中度至极重度 COPD 患者的肺功能与生活质量[3-5]。

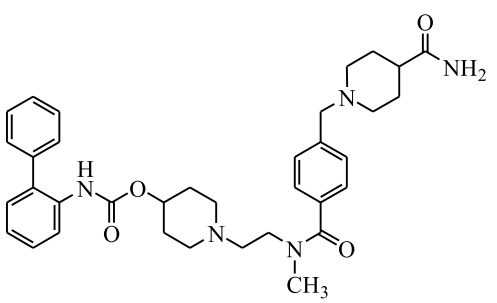

Figure 1 The structure of revefenacin

本文作者通过调研相关文献,对雷芬那辛的合成路线进行系统综述,汇总合成路线见图 2。

A 法[6-7]:以联苯-2-胺(**2**)为起始原料,与三光气(BTC)经异氰酸酯化反应制得 2-异氰酸基联苯(**3**),**3** 与 1-苄基哌啶-4-醇(**4**)经亲核加成-消除反应制得中间体 **5**,**5** 经钯炭脱除苄基保护基制得中间体 **6**;以 *N*-甲基氨基乙醛缩二甲醇(**7**)为起始原料,与氯甲酸苄酯在碳酸钾作用下经亲核加成-消除反应制得中间体 **8**,**8** 在酸性条件下脱除缩醛保护基制得中间体 **9**;中间体 **6** 与 **9** 在三乙酰氧基硼氢化钠作用下经还原胺化反应制得中间体 **10**,**10** 经钯炭脱除保护基制得中间体 **11**,**11** 与 4-甲酰基苯甲酸(**12**)在缩合剂作用下经酰胺缩合反应制得中间体 **13**,**13** 与 4-哌啶甲酰胺(**14**)在三乙酰氧基硼氢化钠作用下经还原胺化反应制得目标化合物雷芬那辛(**1**),总收率为 40.21%(以中间体 **2** 计)。该路线中的中间体 2-异氰酸基联苯(**3**)带有基因毒性警示结构,需单独进行基因毒杂质相关研究;同时原料价格昂贵,极易水解产生杂质,反应体系要求无水条件,对实验操作和设备具有严苛要求。

B 法[8]:以 *N*-甲基乙醇胺(**15**)为起始原料,与氯甲酸苄酯在碳酸钠作用下经亲核加成-消除反应制得中间体 **16**,**16** 与二甲基亚砜在三氧化硫-吡啶复合物作用下经氧化反应制得中间体 **9**,**9** 与哌啶-4-醇(**17**)在三乙酰氧基硼氢化钠作用下经还原胺化反应制得中间体 **18**,**18** 与中间体 **3** 经亲核加成-消除反应制得中间体**10**,**10**经钯炭脱除保护基制得中间体**11**,**11** 与 4-[(4-氨甲酰基

收稿日期:2026 - 01 - 14
作者简介:张锦添(2002 -),男(汉族),河北石家庄人,硕士研究生;*通信作者:张美慧(1978 -),女(汉族),辽宁沈阳人,副教授,硕士生导师,主要从事药物化学研究。

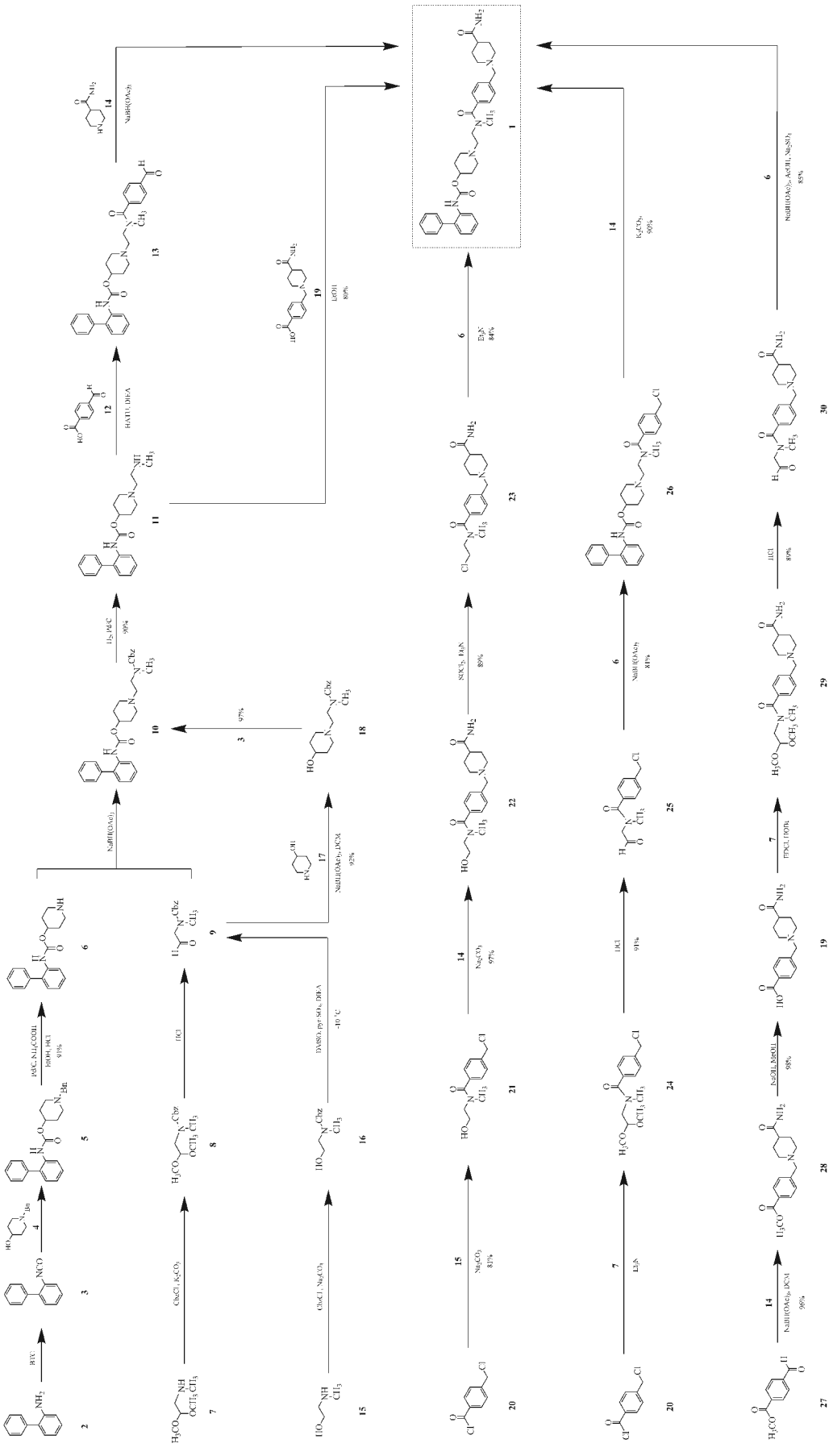

Figure 2 Graphical synthetic routes to revefenacin

哌啶-1-基)甲基]苯甲酸(**19**)经酰胺缩合反应制得目标化合物雷芬那辛(**1**)。该路线采用三氧化硫-吡啶复合物通过氧化反应合成中间体**9**,**9** 经还原胺化反应、亲核加成-消除反应制得中间体**10**,同样需要使用2-异氰酸基联苯(**3**),对实验设备和操作条件要求苛刻。

C法[9]:以4-氯甲基苯甲酰氯(**20**)为起始原料,与*N*-甲基乙醇胺(**15**)在碱作用下经亲核取代反应制得中间体**21**,**21** 与4-哌啶甲酰胺(**14**)在碱性条件下经亲核取代反应制得中间体**22**,**22** 与二氯亚砜经氯代反应制得中间体**23**,**23** 与中间体**6** 在三乙胺作用下经亲核取代反应制得目标化合物雷芬那辛(**1**),总收率为58.74%(以中间体**20**计)。该路线为了将中间体**22** 的羟基转化成离去活性更强的氯原子,使用了刺激性试剂二氯亚砜,该试剂易腐蚀设备且存在安全隐患,需严格控制反应条件。中间体**20** 与**15** 合成**21** 的反应,需要严格控制反应温度和滴加速度等,对实验操作具有严苛要求,不适合于工业化生产。

D法[10]:以4-氯甲基苯甲酰氯(**20**)为起始原料,与*N*-甲基氨基乙醛缩二甲醇(**7**)经亲核取代反应制得中间体**24**,**24** 在酸性条件下脱除保护基制得中间体**25**,**25** 与中间体**6** 在三乙酰氧基硼氢化钠作用下经还原胺化反应制得中间体**26**,**26** 与4-哌啶甲酰胺(**14**)在碱性条件下经亲核取代反应制得目标化合物雷芬那辛(**1**)。该路线避免使用二氯亚砜等刺激性试剂,采用中间体**25** 与**6** 经还原胺化反应制得中间体**26**,此过程可能会发生亲核取代等副反应,造成收率下降,产物需经柱色谱分离纯化,整体操作繁琐。

E法[11]:以对甲酰基苯甲酸甲酯(**27**)为起始原料,与4-哌啶甲酰胺(**14**)在三乙酰氧基硼氢化钠作用下经还原胺化反应制得中间体**28**,**28** 在氢氧化钠溶液中经水解反应制得中间体**19**,**19** 与*N*-甲基氨基乙醛缩二甲醇(**7**)在缩合剂作用下,经酰胺缩合反应制得中间体**29**,**29** 在酸性条件下脱除保护基制得中间体**30**,**30** 与中间体**6** 在三乙酰氧基硼氢化钠作用下经还原胺化反应制得目标化合物雷芬那辛(**1**)。该路线通过两次还原胺化和一次酰胺缩合反应构建关键骨架,避免了高压氢化等危险操作,具有反应条件温和、安全性高的特点,适合放大生产。

综上所述,A、B两种方法合成中间体**10** 后,还需高压条件下使用钯炭脱除保护基,反应危险性高,不适合工业化放大生产;C法使用二氯亚砜这类刺激性试剂,对环境不友好;D法制备中间体**26** 时后处理流程复杂,产物需经柱色谱分离纯化;E法通过两次还原胺化和一次酰胺缩合反应构建关键骨架,避免了高压氢化等危险操作,反应条件温和、安全性高,是较为合适的工艺合成路线,但中间体**6** 的成本较高,后续仍需优化其合成工艺,避免使用高危险、污染性强的合成策略,以开发更为绿色高效的雷芬那辛合成工艺。

参考文献:

[1] HEO Y A. Revefenacin: first global approval[J]. Drugs, 2019, 79(1): 85-91.

[2] LI Y, WANG J. Revefenacin(Yupelri)[J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2019, 29(5): 413.

[3] CHEN B C. New drug for chronic obstructive pulmonary disease-revefenacin[J]. Herald Med, 2019, (6): 829-835.

[4] LI F, YANG J. Revefenacin for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2019, 12(4): 293-298.

[5] XING Q C, ZHOU H. Revefenacin in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy observation[J]. Chin J Coal Ind Med, 2023, (2): 215-219.

[6] COLSON P J. Process for preparing a biphenyl-2-ylcarbamic acid: US, 20120016130A1[P]. 2012-01-19.

[7] WERTMAN J, NGIM K, KUMAGAI B, et al. Processes for preparing revefenacin and compositions comprising the same: WO, 2025090897A1[P]. 2025-05-01.

[8] MAMAN M, JI Y H, MU Y Q, et al. Biphenyl compounds suitable for use as muscarinic receptor antagonists: CN, 1930125A[P]. 2007-03-14.

[9] NI S, XIA J Q, LIN L B, et al. Preparation method of revefenacin intermediate, its active electrophilic synthon, and revefenacin: CN, 112694434A[P]. 2021-04-23.

[10] NIE H M, JIANG H L, JIE Z X, et al. Preparation method of revefenacin intermediate and revefenacin: CN, 116514704A[P]. 2023-08-01.

[11] SHI D L, ZHANG G M, ZHANG G Y, et al. Preparation method of revefenacin: CN, 113121416A[P]. 2021-07-16.