

药物合成路线图解

阿瑞吡坦合成路线图解

Graphical Synthetic Routes of Aprepitant

马礼宽, 单晓燕, 时惠麟
(上海医药工业研究院, 上海 200437)

MA Li-kuan, SHAN Xiao-yan, SHI Hui-lin
(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437)

中图分类号: R975^{*}.4 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255 (2009) 12-0951-03

阿瑞吡坦 (aprepitant, **1**), 化学名为 5-[[*(2R,3S)*-2-[[*(1R)*-1-[3,5-二(三氟甲基)苯基]乙氧基]-3-(4-氟苯基)-4-吗啉基]甲基]-1,2-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮, 是美国 Merck&Co 公司研发的神经激肽-1 (NK-1) 受体拮抗剂, 2003 年经美国 FDA 批准上市, 商品名 Emend。本品临床用其片剂, 用于预防高致吐性抗肿瘤化疗药物 (包括大剂量顺铂治疗方案) 所致的急性和迟发性恶心、呕吐。**1** 可透过血脑屏障, 与脑部 NK-1 受体选择性结合发挥止吐作用, 但对 5-HT₃、多巴胺和糖皮质激素受体基本没有亲和力^[1,2]。

本文综述了 **1** 及其关键中间体 (*2R,3S*)-2-[[*(1R)*-1-[3,5-二(三氟甲基)苯基]乙氧基]-3-(4-氟苯基)吗啉 (**2**) 的合成方法, 按起始原料、构建次序的不同归纳如下 (图 1)。

1 关键中间体 **2** 的制备

1.1 用 (*R*)- α -甲基苄胺 (**3**) 和草酰氯乙酯在碱性条件下缩合、水解得到相应的酸 **4**, **4** 在硼氢化钠/硫酸作用下还原得 **5**。**5** 和 1-(4-氟苯基)-2,2-二羟基乙酮 (**6**) 在酸性条件下环合得到一对非对映异构体 **7**, 在盐酸作用下经动力学拆分得单一构型

的盐酸盐 **8**。**8** 经 DIBALH 还原得 **9**, **9** 与三氯乙腈反应得到 **10**。**10** 在三氟化硼作用下与 1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙醇 (**11**) 反应得到 **12**, 再经催化氢化脱去手性辅基得 **21**。**21** 在 NCS 和 DBU 作用下反应得到亚胺 **23**, 再经立体选择性还原得到 **2**^[3]。**3** 也可以和 2-溴乙醇反应直接制得 **5**^[4]。

1.2 对氟苯甲醛 (**13**) 与 *N*-苄基乙醇胺和氰化钠在亚硫酸氢钠作用下, 通过 Strecker 反应得到 **14**。**14** 在碱性条件下水解得到 **15**, **15** 在乙酸作用下环合得到 **16**。**16** 用 Red-Al 还原得反式产物 **17** (一对对映异构体)。**17** 和消旋的 1-溴-1-[3,5-二(三氟甲基)苯基]乙烷反应得到两对非对映异构体 **18**。**18** 经还原脱保护基得到 **19**。**19** 在异丙醇中结晶得到一对非对映异构体 **20**, 再用 *L*-(-)-樟脑-10-磺酸拆分, 结晶分离得到单一手性化合物 **21**。**21** 按“1.1 法”得到 **2**^[5]。

1.3 3,5-二(三氟甲基)苯乙烯 (**24**) 通过 Sharpless 不对称双羟基化得到 **25**。**25** 经甲磺酰氯活化后与氨基乙醇反应得到 **26**。**26** 和乙二醛、4-氟苯基硼酸反应后, 在甲基环己烷/乙酸乙酯溶液中诱导结晶得到光学纯的 **27**。**27** 溶于乙酸乙酯, 在氯化氢作用下再经诱导结晶得 **28**。**28** 在三叔丁基膦/偶氮二甲酸二异丙酯作用下得到 **29**, **29** 和碘化苄经季铵化反应得到 **30**。**30** 在碱性条件下发生 Hofmann 消除反应得到 **31**^[6]。**31** 先经 5% 铈-氧化铝常压催化氢化, 再用钯/炭常压催化氢化得到 **2**^[7]。

收稿日期: 2009-10-09

作者简介: 马礼宽(1982-), 男, 硕士研究生, 专业方向: 药物合成。

Tel: 021-55514600×286

E-mail: mlikuan@163.com

通信联系人: 单晓燕(1969-), 女, 研究员, 从事药物合成研究。

Tel: 021-55514600×284

E-mail: shan_xiaoyan@126.com

1.4 对氟苯乙酸 (**32**) 在三甲基乙酰氯活化下与 4-(*S*)-苄基-2-噁唑烷酮的锂盐反应得到 **33**。**33** 在 KHMDS 作用下和 2,4,6-三异丙基苯磺酸叠氮反应得到 **34**。**34** 在氢氧化锂作用下脱去 4-(*S*)-苄基-2-噁唑烷酮, 然后氢化得到 **35**, **35** 和苯甲醛反应后再还原得到 **36**, **36** 与 1,2-二溴乙烷环合得到 **37**^[7]。**37** 经三(仲丁基)硼氢化锂还原, 再与 3,5-二(三氟甲基)苯甲酰氯反应得到 **38**。**38** 和环戊烯桥连二茂钛 (Cp_2TiMe_2) 反应得到 **31**。**31** 按“1.3 法”得到 **2**^[7]。**36** 也可不加溶剂直接在有机碱作用下与 1,2-二溴乙烷环合得到 **37**^[8]。用异丙醇结晶可得到高纯度的 **38**^[9]。

1.5 苄基乙醇胺 (**39**) 和乙醛酸一水合物反应得到 **40**。**40** 与三氟乙酸酐作用所得的 **41** 与 **11** 在三氟化硼作用下得到一对非对映异构体 **42**。**42** 在 3,7-二甲基-3-辛醇钾作用下将 (*R,S*)-型异构体转化为 (*R,R*)-型得到 **43**。对氟苯基溴化镁与 **43** 反应后用钯/炭催化氢化得到 **2**^[10]。

2 1 的制备

2.1 **2** 在碱作用下与 *N*-甲氧羰基-2-氯氨基乙胺反应得 **44**, 再经加热环合制得 **1**^[7,9,11]。

2.2 **2** 与 5-氯甲基-2,4-二氢-1,2,4-三唑-3-酮 (**45**) 在 DMF 中反应直接制得 **1**^[12]。

(文献检索至 CA 2009 年第 151 卷)

参考文献:

- [1] 黄东林. 2003 年美国批准的新药 [J]. 上海医药, 2004, 25(9): 418-422.
- [2] 聂映, 毕小玲, 尤启冬. 阿瑞吡坦 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(3): 238-239.
- [3] Zhao MM, McNamara JM, Ho GJ, *et al.* Practical asymmetric synthesis of aprepitant, a potent human NK-1

receptor antagonist, via a stereoselective Lewis acid-catalyzed *trans* acetalization reaction [J]. *J Org Chem*, 2002, 67(19): 6743-6747.

- [4] Couty F, Evano G, Vargas-Sanchez M, *et al.* Practical asymmetric preparation of azetidine-2-carboxylic acid [J]. *J Org Chem*, 2005, 70(22): 9028-9031.
- [5] Elati CR, Kolla N, Gangula S, *et al.* A convergent approach to the synthesis of aprepitant: a potent human NK-1 receptor antagonist [J]. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48(45): 8001-8004.
- [6] Pye PJ, Rossen K, Weissman SA, *et al.* Crystallization-induced diastereoselection: asymmetric synthesis of substance P inhibitors [J]. *Chemistry*, 2002, 8(6): 1372-1376.
- [7] Dom CP, Finke PE, Hale JJ, *et al.* Morpholine and thiomorpholine tachykinin receptor antagonists: WO, 1995016679 [P]. 1995-06-22. (CA 1995, 124: 29769)
- [8] Upparapalli SK, Anand S, Palaninil S, *et al.* An improved process for the preparation of aprepitant: WO, 2009001203 [P]. 2008-12-31. (CA 2009, 150: 98341)
- [9] Nath A, Mehta HS, Prasad M. Process for preparation of aprepitant: WO, 2007039883 [P]. 2007-04-12. (CA 2007, 146: 401980)
- [10] Brands KMJ, Payack JF, Rosen JD, *et al.* Efficient synthesis of NK1 receptor antagonist aprepitant using a crystallization-induced diastereoselective transformation [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(8): 2129-2135.
- [11] Huffman M, Kaba MS, Payack JF, *et al.* Process for 5-[[2(*R*)-1(*R*)-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3(*S*)-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]methyl]-1,2-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one: WO, 2003089429 [P]. 2003-10-30. (CA 2003, 139: 350741)
- [12] Cottrell IF, Dolling UH, Hands D, *et al.* Chemical synthesis of morpholine derivatives: WO, 99/65900 [P]. 1999-12-23. (CA 1999, 132: 49967)

S40-64 3-炔氧基取代苯酚类化合物甲酰化制备水杨醛类的简便方法 Akselsen ØW 等 [*Tetrahedron Lett*, 2009, 50: 6339]

以 $\text{MgCl}_2 \cdot \text{Et}_3\text{N}$ 作碱, 多聚甲醛对 3 位炔氧基取代苯酚邻位甲酰化, 得相应的邻羟基苯甲醛类化合物。苯酚 3 位取代基的大小对反应无影响。该反应条件简单、收率较高且具有区域选择性。15 例中 10 例收率 80% 以上。

[汤洁盈摘]

S40-65 膦鎓离子液体: 一种新型氧化苄卤成醛的催化劑
Dake SA 等 [*Synthetic Commun*, 2009, 39: 3898]

在三环己基十四烷基膦四氟硼酸盐的膦鎓离子液体催化下, 苄卤与邻碘酰苯甲酸 (IBX) 在水中 50 °C 反应制得相应的醛。苯环上有取代基时反应时间较长, 但对收率无影响, 膦鎓离子液体可重复利用。8 例收率 88% ~ 92%。

[茅迪摘]

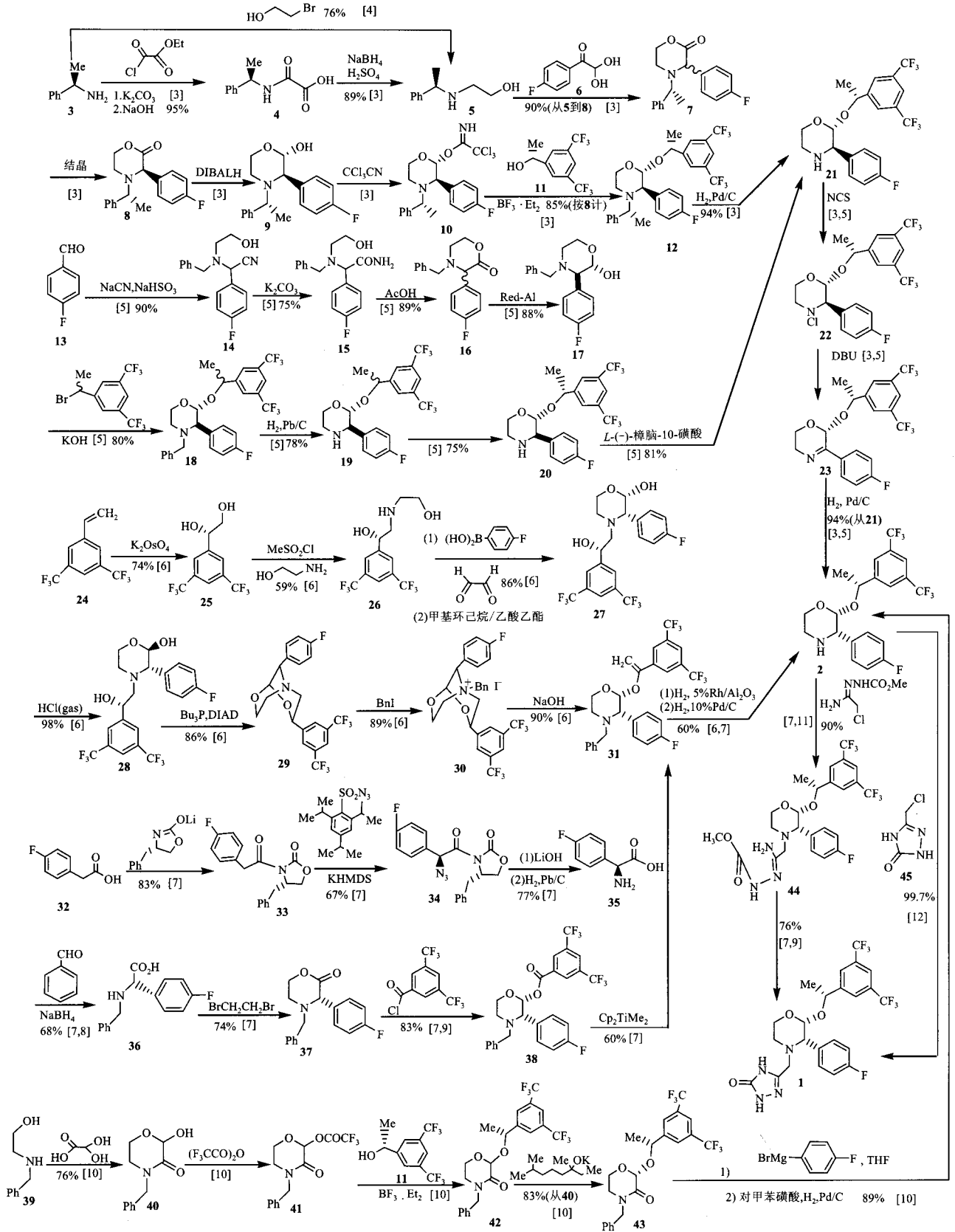


图1 1的合成路线图解