

阿瑞匹坦的合成路线改进

郝枝花* 杨浩然 季婷婷 蒋大圆 杨冬梅
安徽医学高等专科学校 安徽合肥 230601

摘要: 以4-苄基-3-(4-氟苯基)吗啉-2-酮盐酸盐、1-(1-溴乙基)-3,5-三氟甲苯、3-氯甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮为主要原料,经6步反应得阿瑞匹坦,总收率为:10%。采用元素分析、核磁共振、粉末X-射线衍射等确认阿瑞匹坦的分子结构,纯度为99.9%(HPLC法)。改进后的反应条件温和,操作简便,适合工业化生产。

关键词: 阿瑞匹坦;合成;改进;工业化生产

阿瑞匹坦(aprepitant),是一种神经激肽-1(NK-1)抑制剂,用于治疗化疗引起的恶心和呕吐。由于其可以选择性地与NK-1受体结合,对NK-2、NK-3、5-HT3、多巴胺等其他靶点亲和和作用低,因此阿瑞匹坦治疗化疗后引起的恶心和呕吐作用明显优于其他药物,且副作用很低^[1],具有良好的开发前景,目前对其临床应用研究较多,但对于合成路线改进报道较少。

通过研究国内外对阿瑞匹坦及其重要中间体的合成方法^[2-6],发现已有合成路线存在以下问题:步骤较多,

合成路线过长;有毒溶剂使用多,对环境污染大;需要高温、高压等剧烈反应条件;合成成本较高,手性异构体难以控制等。本文设计了一条新的合成路线并对其工艺优化,以4-苄基-3-(4-氟苯基)吗啉-2-酮盐酸盐、1-(1-溴乙基)-3,5-三氟甲苯、3-氯甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮为主要原料,经6步反应得阿瑞匹坦,具有反应条件温和、所得纯度高、操作简便等特点。合成路线见图1。

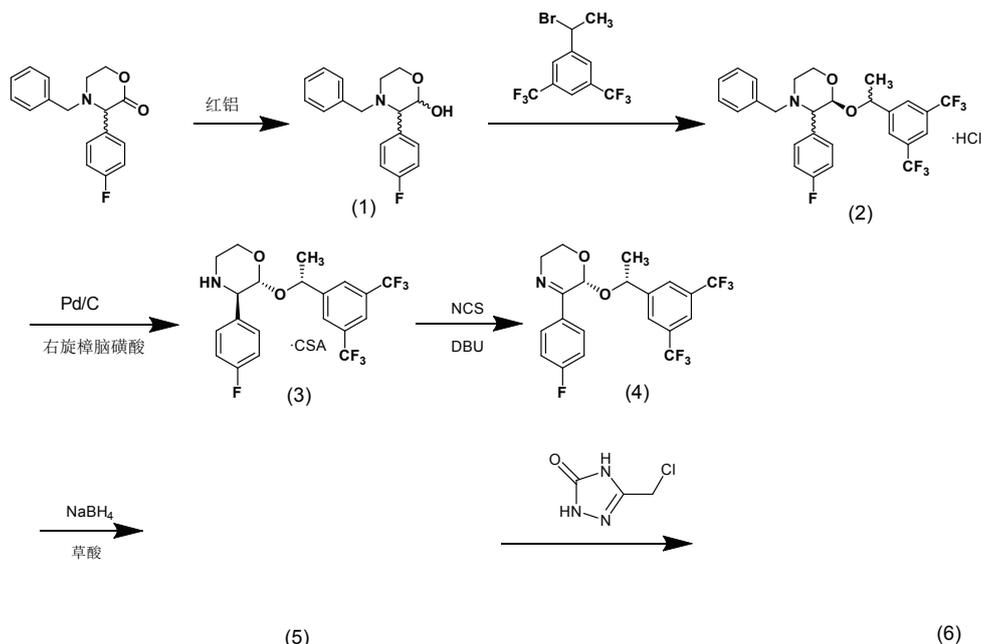


图1 阿瑞匹坦的合成路线

Fig1 Synthetic route of aprepitant

基金项目: 安徽省高校自然科学基金项目(KJ2021A1265);安徽省质量工程项目(2023sdx320)

作者简介: 郝枝花(1978年7月—),女,汉族,皖无为,副教授,硕士研究生,安徽医学高等专科学校,新型药物研究。

一、实验部分

(一) 仪器及试剂

Vario MICRO型元素分析仪; X-荧光仪; Perkin-Elmer Lambda 2 UV/VIS光谱仪; 赛默飞Nicolet iS50型红外光谱仪; BRUKER DRX500型核磁共振仪; Waters ZQ2000质谱仪; PerkinElmer Pyris 1型差热分析仪; PerkinElmer Pyris 1型热重分析仪; Thermo公司X' TRA型X射线衍射仪。

所用试剂均为分析纯或化学纯, 市售。包括4-苄基-3-(4-氟苯基)吗啉-2-酮盐酸盐、1-(1-溴乙基)-3,5-三氟甲苯、3-氯甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮、碳酸钠、碳酸钾、氯化钠、无水硫酸钠、70%红铝甲苯液、丙酮、酒石酸钾钠、环己烷、石油醚、甲苯、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲醇、异丙醇、右旋樟脑酸、DMF、NCS、DBU、NaBH₄、草酸、盐酸、活性炭。

(二) 阿瑞匹坦的合成

1. (±)4-苄甲基-3-(4-氟苯基)吗啉-2-醇(化合物1)的合成

取4-苄甲基-3-(4-氟苯基)吗啉-2-酮盐酸盐(358.24g, 1.0mol)于2L反应瓶中, 加水500ml和甲苯300ml, 用碳酸钠溶液调节PH到8.5-9.5, 40℃下搅拌15分钟。后用甲苯2×120mL萃取, 合并有机层后干燥、真空浓缩, 得游离碱为287.13g。置于2L反应瓶中, 加无水甲苯400mL, 氮气保护、冰浴下缓慢加入70%红铝甲苯液120mL, 反应15分钟。反应后用酒石酸钾钠溶液500ml淬灭, 常温下甲苯2×120mL萃取, 合并有机层干燥、真空浓缩得固体粗品, 用环己烷洗涤化合物。干燥得产品242.58g, 收率约为84.5%。

2. (±)反式-4-苄甲基-2-(2-(3,5-间三氟甲基苯基)乙氧基)-3-(4-氟苯基)吗啉盐酸盐(化合物2)的合成

取化合物1(242.58g, 0.85mol)于2L反应瓶中, 加入丙酮400mL, 氢氧化钾70g, 室温搅拌15min后加入1-(1-溴乙基)-3,5-二(三氟甲基)苯(273.67g, 0.85mol), 升温至60℃, 反应4小时。反应完毕后, 在60℃条件下真空浓缩反应液至干。恢复至室温, 加水500mL、甲苯200mL到反应物中, 搅拌反应液10分钟, 分离有机层, 分别用用水、稀盐酸溶液洗涤, 干燥, 真空浓缩至干得粗品。粗品中加入甲苯200mL, 用乙酸乙酯、盐酸溶液调节PH为2, 然后缓慢加石油醚300mL到反应物质中, 搅拌析晶2小时, 抽滤, 石油醚洗涤。干燥得固体:

368.72g, 收率约为77.8%。

3. 2R, 3R-2-[1R-(3,5-二(三氟甲基)苯基)乙氧基]-3-(4-氟苯基)吗啉樟脑磺酸盐(化合物3)的合成

将化合物3(368.72g, 0.66mol)、5%钯碳37g于2L无水高压反应釜中, 加入500mL甲醇。常温下, 通入氢气达到3.5个大气压, 反应3小时后抽滤, 甲醇洗涤得粗品。粗品中加入异丙醇400mL, 75℃下搅拌15分钟, 冷却静置2h后抽滤, 用冷的异丙醇洗涤滤饼, 抽干。

干燥后化合物置于2L反应瓶中, 加入500mL二氯甲烷、300mL水, 用20%氢氧化钠溶液调节PH到9-11, 搅拌15分钟。二氯甲烷层干燥浓缩后得固体, 将此固体置于1L反应瓶中, 加右旋樟脑磺酸(85.50g, 0.37mol), 甲醇150mL, 常温反应3h后冷却至5℃搅拌2h, 抽滤, 用冷甲醇溶液洗涤, 干燥后得固体120.0g, 手性拆分后收率约为27%。

4. 6R-[1R-(3,5-二(三氟甲基)苯基)乙氧基]-5-(4-氟苯基)-3,6-二氢-2H-[1,4]-恶嗪(APD-5)(化合物4)的合成

将化合物3(120g, 0.18mol)置于1L反应瓶中, 加入350mL水, 40%氢氧化钠溶液调节PH至9-10, 常温搅拌15分钟。分离有机层, 水层用甲苯50mL×2萃取, 合并有机层用饱和食盐水200mL洗涤, 干燥、真空浓缩得不含磺酸得化合物3。

将此产品置于1L反应瓶中, 加DMF 300mL, 加碳酸钾10g, 搅拌反应液15分钟, 冰浴下加入N-氯代丁二酰亚胺(NCS)(27g, 0.20mol)反应1h后, 缓慢的滴加1,8-二氮杂二环-双环(5,4,0)-7-十一烯(DBU)(33g, 0.22mol), 滴毕后, 升高反应温度至室温, 继续反应2小时。反应结束后滴加水500mL到反应液中, 有白色固体析出, 搅拌1h。抽滤, 用水洗涤化合物。干燥后得固体73.2g。反应收率约为93.5%。

5. 2R, 3S-2-[1R-(3,5-二(三氟甲基)苯基)乙氧基]-3-(4-氟苯基)吗啉草酸盐(化合物5)的合成

将化合物4(73.2g, 0.17mol)置于1L反应瓶中, 加入甲醇300mL, 冰浴下搅拌加入NaBH₄(10.2g, 0.27mol)。稍后恢复至室温反应2h。反应结束后, 真空浓缩有机溶剂得粗品。

常温下加纯化水200mL、甲苯100mL到粗品中, 搅拌15分钟, 分离有机层, 水层用甲苯100mL×2萃取, 氯化钠溶液洗涤, 收集有机层, 干燥, 真空浓缩得粗品。再次加甲醇300mL到粗品中, 加入草酸(24g, 0.27mol),

常温维持反应2小时后冰浴搅拌2小时。析出固体，过滤，用冷甲醇洗涤化合物。干燥后得固体67.35g，收率约为75%。

6.阿瑞匹坦（化合物6）的合成与精制

将化合物5（67.35g，0.13mol）置于1L反应瓶中，加入二氯甲烷300mL，并加入10%氢氧化钠溶液，调节PH 9-10，搅拌15min。水层用二氯甲烷2×100mL萃取，合并有机层用饱和食盐水洗涤，收集有机层用，干燥后真空浓缩得不含草酸的化合物5。

将此产品置于1L反应瓶中，加入DMF 200mL，搅拌10分钟，加入过量碳酸钾，继续搅拌10分钟后缓慢加入3-氯甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮（21.4g,0.16mol），常温反应3h。反应完毕后冰浴，滴加水300mL搅拌析出固体。抽滤，用水洗涤滤饼干燥得阿瑞匹坦粗品65.9g。

将阿瑞匹坦粗品65.9g置于2L反应瓶，加入甲醇500mL，加热至完全溶解，再加入10g活性炭，持续搅拌30分钟，趁热过滤。滤液加热至60℃，搅拌下缓慢滴加500ml蒸馏水，滴加完毕后，降温至室温，继续搅拌3小时。抽滤，得到阿瑞匹坦精制品。再将阿瑞匹坦精制

品重复上述操作后，70℃真空干燥，得阿瑞匹坦成品约56.5g，收率约为81.3%。Mp: 252℃ ~ 253℃，纯度大于99.8%（HPLC）。

二、结果与讨论

（一）阿瑞匹坦的结构表征

1.元素分析

实验结果表明，C、H、N、F元素实测值与理论值之差均小于0.3%，基本一致。结果见表1。

表1 阿瑞匹坦精制产品的元素分析测定结果

Table 1 Elemental analysis and determination results of arepitan refined products

测试元素	C	H	N	F	
理论值(%)	51.69	3.96	10.48	24.86	
实测值(%)	第一次	51.58	3.98	10.49	24.91
	第二次	51.67	4.01	10.52	24.86
	平均值	51.63	4.00	10.50	24.88

2.红外吸收光谱（IR）分析

实验结果表明，红外光谱数据与阿瑞匹坦结构相符，数据与阿瑞匹坦基本一致，见图2、表2。

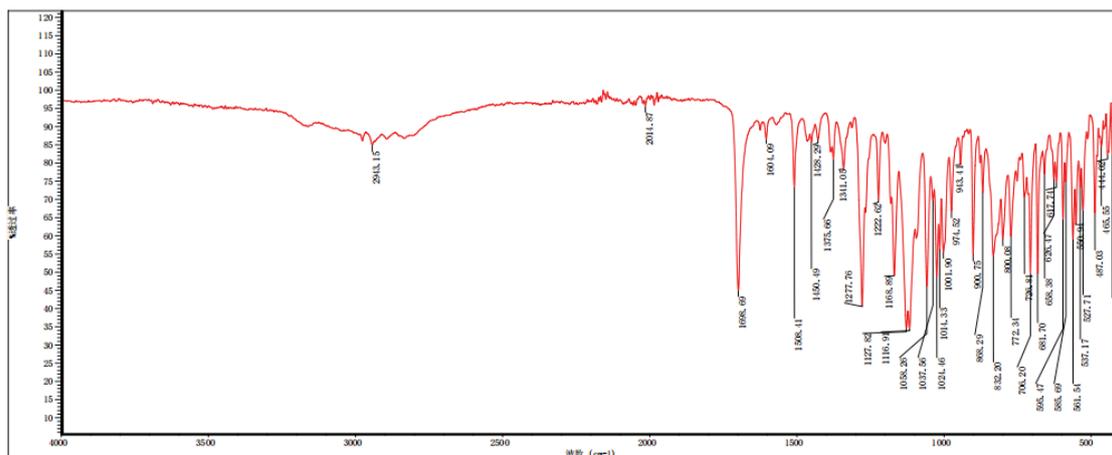


图2 阿瑞匹坦红外吸收光谱图

Fig2 Infrared absorption spectrum of arepitan

表2 阿瑞匹坦红外吸收光谱解析

Table 2 Infrared absorption spectrum analysis of arepitan

吸收峰波数 (cm ⁻¹)	吸收峰强度	归属基团及振动类型
2943.2 1375.6	m	nC-H (-CH ₃)
1698.7	s	nC=O (酰胺)
1604.1 1508.4	m s	nC-C (苯环)
1168.9	s	nC-F
1024.5 900.8	s s	nC-O-C (醚)
832.2 732.34	s s	nC-H (苯环)

结果分析	2943.2 cm ⁻¹ 为甲基C-H不对称伸缩振动吸收峰； 1698.7 cm ⁻¹ 为碳基C=O伸缩振动吸收峰； 1604.1 1508.4 cm ⁻¹ 为苯环骨架振动吸收峰； 1375.6 cm ⁻¹ 为甲基C-H对称变形振动吸收峰； 1168.9 cm ⁻¹ 为卤代物C-F伸缩振动吸收峰； 1024.5 900.8 cm ⁻¹ 为醚C-O-C伸缩振动吸收峰； 832.2 732.34 cm ⁻¹ 为苯环C-H变形振动吸收峰； 与阿瑞匹坦的分子结构相符。
------	--

3.¹H-NMR分析

实验结果表明，本品的¹H-NMR数据与阿瑞匹坦基本一致，见图3、表3。

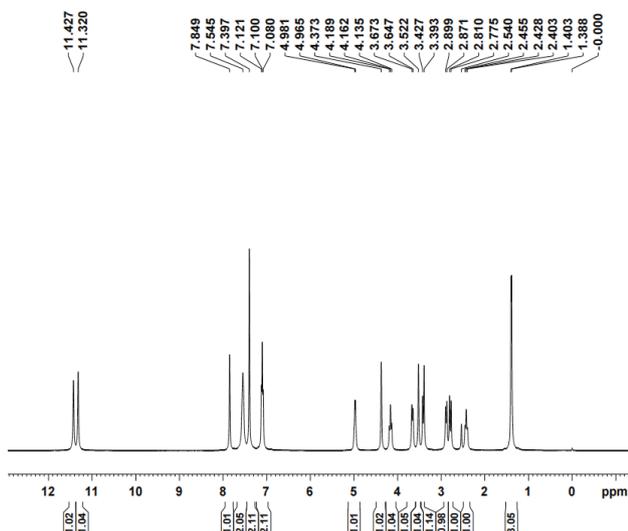


图3 阿瑞匹坦¹H-NMR图谱

Fig3 ¹H-NMR of aprepitant

表3 阿瑞匹坦核磁共振氢谱 (¹H-NMR) 解析

Table 3 ¹H-NMR analysis of aprepitant

原子序号	化学位移 (ppm)	质子数	多重性与J值	结果分析
11-H	1.39	3	s	本品在DMSO-d ₆ 溶剂中的 ¹ H-NMR图谱, 给出13组质子峰, 显示21个氢, 与阿瑞匹坦分子结构相符。
15-H	2.42	1	t J=10 10.8 Hz	
13-H	2.79 2.89	2	dd J=14 11.2 Hz	
12-H	3.41 3.66	2	D J= 10.4 13.6 Hz	
22-H	3.52 4.37	2	s	
9-H	4.16	1	t J=10.8 Hz	
10-H	4.97	1	d	
17, 21-H	7.10	2	d J=8.4 8Hz	
18, 20-H	7.40	2	s	
2, 4-H	7.55	2	s	
6-H	7.85	1	s	
24-H	11.32	1	s	
25-H	11.43	1	s	

4.¹³C-NMR分析

实验结果表明, 本品的¹³C-NMR数据与阿瑞匹坦基本一致, 见图4、表4。

5.MS分析

由测定结果可知, 本品的M+Cl⁻和[M-H]⁻峰的质荷比分别为569.3和533.5, 分子量为534, 与阿瑞匹坦的分子量相符; 同时, 由于本品分子量为偶数, 分子中应含偶数个N原子, 与阿瑞匹坦含4个N原子相符。因此, 上述结果与阿瑞匹坦的结构相符。结果见表5。

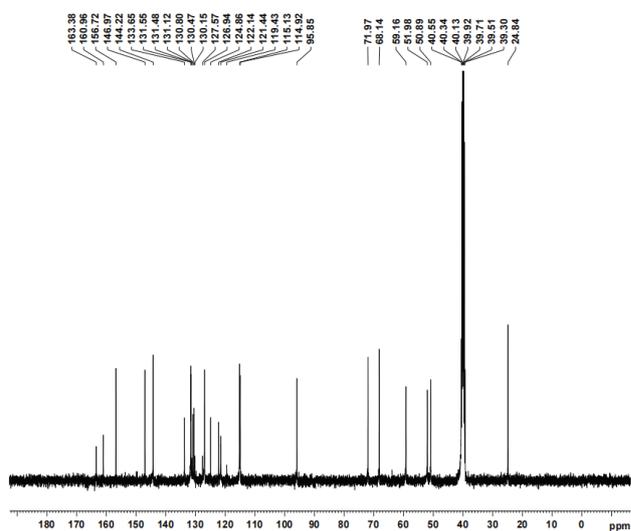


图4 阿瑞匹坦核磁共振碳 (¹³C-NMR) 图谱

Fig4 ¹³C-NMR of aprepitant

表4 阿瑞匹坦核磁共振碳谱 (¹³C-NMR) 解析

Table 4 ¹³C-NMR analysis of aprepitant

碳原子序号	化学位移 (ppm)	碳原子序号	化学位移 (ppm)	结果分析
C ₁₁	24.84	C ₇	126.94	本品的 ¹³ C-NMR图谱显示有23组碳峰, 显示23个碳原子, 与阿瑞匹坦分子结构相符。
C ₁₃	50.89	C ₈	127.57	
C ₁₂	51.98	C ₂₁	130.80	
C ₂₂	59.16	C ₁₇	131.12	
C ₁₅	68.14	C ₂	131.55	
C ₉	71.97	C ₄	133.65	
C ₁₀	95.85	C ₁₆	144.22	
C ₁₈	114.92	C ₃	146.97	
C ₂₀	115.13	C ₁₉	156.72	
C ₆	121.44	C ₂₃	160.96	
C ₁	122.14	C ₂₇	163.38	
C ₅	124.86			

表5 阿瑞匹坦精制产品的质谱测定结果

Table 5 Mass spectrometry results of aprepitant refined products

质荷比 (m/z)	备注
569.3	M+Cl ⁻
533.5	[M-H] ⁻

6. 粉末X-射线衍射

阿瑞匹坦含有多晶现象, 利用X射线粉末衍射确定阿瑞匹坦不同晶型以及利用X射线单晶衍射确认阿瑞匹坦的绝对构型。由表6可知阿瑞匹坦精制产品为结晶性粉末。

表6 阿瑞匹坦精制产品的X-射线衍射测定结果
Table 6 X-ray diffraction results of aprepitant refined products

2θ角	面间距	相对强度
8.160	10.826	3
12.060	7.333	4
15.280	5.794	16
16.600	5.336	4
17.600	5.041	14
19.440	4.562	6
20.020	4.431	9
20.580	4.312	45
21.940	4.048	10
23.560	3.773	40
24.740	3.596	100
25.400	3.504	13
25.680	3.466	12
29.220	3.054	11
37.420	2.401	11
39.300	2.291	6
41.900	2.154	13

(二) 讨论

本文研究了阿瑞匹坦的合成工艺过程，并对其反应条件进行了改进，以4-苯甲基-3-(4-氟苯基)吗啉-2-酮盐酸盐为起始原料，经过还原、取代、氢化反应后得到中间产物的外消旋体，手性拆分得到2R, 3R-2-[1R-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)乙氧基]-3-(4-

氟苯基)吗啉樟脑磺酸盐，进一步氧化反应、氢化反应，再经取代反应生成目标产物，最后精制得到阿瑞匹坦。在参考文献资料的基础上，改进后的合成工艺，操作简便，条件温和，中间体和产物反应终点易于控制。

结论

本合成路线切实可行，反应条件温和，所得产品经元素分析、红外吸收光谱(IR)分析、核磁共振氢谱、碳谱以及质谱、HPLC等表征结果，证明了阿瑞匹坦的合成及纯度。同时工艺操作简单；试剂廉价易得，绿色环保，环境污染小，适合工业生产。

参考文献

[1]郭芷君, 徐峰.化学治疗所致恶心呕吐分类与药物治疗的研究进展[J].中国药业, 2020, 29(22): 1-6.
 [2]王福生, 李金凤, 苏艳华等.阿瑞匹坦的合成研究[J].化工技术与开发, 2021, 50(08): 33-35.
 [3]Paweł K. Halik, Piotr F. J. Lipiński, Joanna Matalińska, etc. Radiochemical Synthesis and Evaluation of Novel Radioconjugates of Neurokinin 1 Receptor Antagonist Aprepitant Dedicated for NK1R-Positive Tumors[J]. Molecules, 2020, 25(16): 3756.
 [4]王祖元, 霍彩霞, 郑志兵.阿瑞匹坦有关物质的合成[J].国际药学研究杂志, 2017, 44(07): 707-713.
 [5]丁军.化疗止吐药阿瑞匹坦的合成及其工艺研究[D].济南大学, 2016.
 [6]丁军, 吴忠玉, 孙敬勇等.阿瑞匹坦合成工艺研究进展[J].食品与药品, 2015, 17(01): 68-71.