莱博雷生的合成研究进展

张仲奎，王淑珍，张乃华，鹿晓东，张贵民*

（鲁南制药集团股份有限公司，山东新时代药业有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400）

摘要：莱博雷生（**1**）是一种用于治疗失眠症的食欲素受体拮抗药。该药物的化学结构比较复杂，存在2个手性中心及1个环丙烷结构，化学合成有一定的困难。文章从如何构建手性环丙烷的角度，以3-氟苯乙腈（**5**）、2-溴-5-氟苯乙酸（**20**）、2-(3-氟苯基）乙酸烯丙酯（**23**）或3-氟苯乙酸甲酯（**30**）为起始物料，对**1**的合成路线进行了分析和总结，并进行了相应的机制解析。

关键词：莱博雷生；失眠症；食欲素受体拮抗药；合成；研究进展

中图分类号：R971.3；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)05-0612-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.05.003

Research Progress in the Synthesis of Lemborexant

ZHANG Zhongkui, WANG Shuzhen, ZHANG Naihua, LU Xiaodong, ZHANG Guimin*

(*National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: Lemborexant (**1**) is an orexin receptor antagonist drug used for the treatment of insomnia. The chemical structure of this drug is relatively complex, with two chiral centers and a cyclopropane structure, which creates certain difficulties for chemical synthesis. This review analyzes and summarizes the synthesis routes of **1** from the perspective of how to construct chiral cyclopropane, using 3-fluorophenylacetonitrile (**5**), 2-bromo-5-fluorophenylacetic acid (**20**), allyl 2-(3-fluorophenyl) acetate (**23**) or methyl 3-fluorophenyl acetate (**30**) as the starting materials, with corresponding mechanism analysis in the key part and a brief overview of each route.

Key Words: lemborexant; insomnia; orexin receptor antagonist; synthesis; research progress

莱博雷生（lemborexant，**1**），化学名为（1*R*,2*S*)-2-[[(2,4-二甲基嘧啶-5-基）氧基］甲基]-2-(3-氟苯基)-*N*-(5-氟吡啶-2-基）环丙烷-1-甲酰胺，由日本卫材（Eisai）公司研发，是一种新型食欲素（orexin）受体拮抗药[1]，主要用于治疗成人睡眠起始或睡眠维持困难的失眠症[2—3]。2019年，经美国FDA批准上市，商品名为Dayvigo®，目前国内处于Ⅲ期临床试验阶段。

收稿日期：2023-10-12

作者简介：张仲奎（1987—），男，硕士，工程师，从事化学药物合成的研究。

通信作者：张贵民（1969—），男，研究员，从事药物研发及工程化的研究。

E-mail：lunanzhangguimin@163.com

目前，食欲素受体拮抗药（图1）相对较少。默克（MERCK）研发的苏沃雷生（suvorexant）作为首个该类药物，于2014年经FDA批准上市[4]；之后，卫材公司和宜道赛（IDORSIA）公司的**1**和达利多雷生（daridorexant）分别在2019年和2022年获批上市[5]；国内进展较快的是扬子江的YZJ-1139项目，目前处于Ⅲ期临床阶段，有望率先开启国内市场[6]。2022年，**1**的全球销售额已经过亿[7]，具有相当可观的市场潜力。

对**1**进行逆合成分析，如图2所示。

1可以分解为2,4-二甲基嘧啶-5-酚（**3**）、2-氨基-5-氟吡啶（**4**）和带有2个手性中心环丙烷的化合物（**2**）这3个部分，最关键的就是构建带有2个手性碳的三元环。基于文献[8—15]调研，目前已报道

的路径有 4 条，分别是以 3- 氟苯乙腈（**5**）、2- 溴 -5- 氟苯乙酸（**20**）、2-(3- 氟苯基）乙酸烯丙酯（**23**）和 3- 氟苯乙酸甲酯（**30**）作为起始物料，其中以 **5** 为原料的合成路线的报道最多，也最为成熟，其他 3 种方法值得进一步研究、推广。本研究针对上述 4 种不同起始物料的路线进行论述，共计 6 条合成路线。

1 以 3- 氟苯乙腈（5）为起始物料

以 **5** 为原料，构建 2 个手性中心的环丙烷的机制解析，如图 3 所示。

在强碱作用下，**5** 脱掉苄基位 1 个质子，生成的碳负离子进攻（*R*）- 环氧氯丙烷位阻较小的端基碳进行开环，继而氧负离子取代另一端的氯离子生成 2-(3- 氟苯基）-3-[(2*R*)- 氧杂环丙 -2- 基］丙腈（**6**）。**6** 继续在强碱作用下脱质子，生成的碳负离子可以选择 a 和 b 两个方向进行开环。在手性碳的诱导作用下，a 面进攻生成的产物位阻较大，对反应不利；选择 b 面进攻能生成位阻小的优势产物（1*S*,2*R*）-1-(3- 氟苯基）-2-（羟甲基）环丙烷 -1- 甲腈（**7**），**7** 进一步水解、内酯化得到关键中间体（1*S*,5*R*）-1-(3- 氟苯基）-3- 氧杂双环［3.1.0］己 -2- 酮（**8**）。这种设计非常巧妙，虽然后续工艺中仍需多步反应，但在核心结构的构建上，优势非常明显，这也是原研企业选择该路线的重要原因。

2010 年，卫材公司公开了 **1** 的合成工艺，如图 4 所示 [8]。

路线一：**5** 和（*R*）- 环氧氯丙烷在碱性条件下进行取代反应，然后经水解、内酯化，得到 **8**。**8** 经硼氢化钠还原生成［(1*S*,2*R*）-1-(3- 氟苯基）环丙烷 -1,2- 二基］二甲醇（**9**）。**9** 和叔丁基二苯基氯硅烷（TBDPS-Cl）进行选择性取代反应，得到（1*S*,2*R*）-2-［［（叔丁基二苯基甲硅烷基）氧基］甲基］-1-(3- 氟苯基）环丙基甲醇（**10**）。**10** 和 **3** 可以通过 2 种途径：一种是 Mitsunobu 反应 + 四丁基氟化铵（TBAF）脱保护；另一种是上对甲苯磺酰基（Ts）进行保护，与 **3** 发生取代反应后脱保护，得到［(1*R*,2*S*）-2-［［(2,4- 二甲基嘧啶 -5- 基）氧基］甲基］-2-(3- 氟苯基）环丙基］甲醇（**11**）。**11** 通过 2 种途径：一种是 Swern 氧化 +Pinnick 氧化；另一种是 2,2,6,6- 四甲基哌啶氧

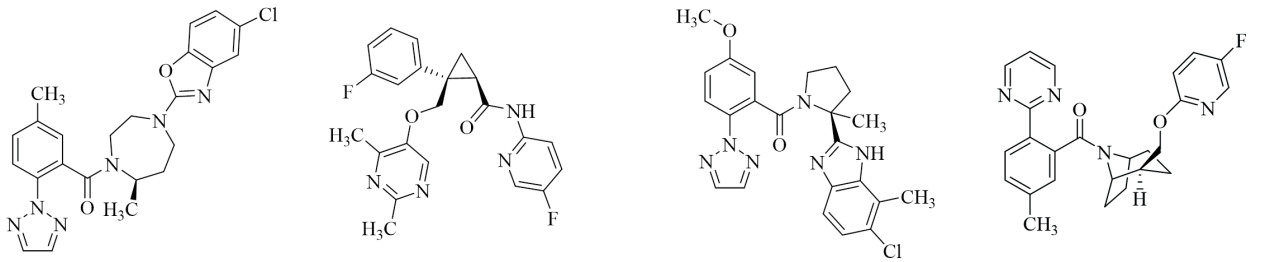


图 1 食欲素受体拮抗药

Fig.1 Orexin Receptor Antagonists

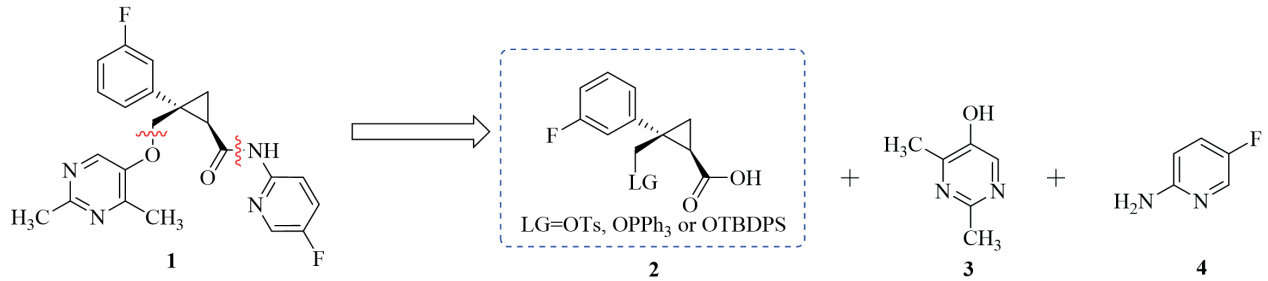


图 2 1 的逆合成分析

Fig.2 The Retrosynthetic Analysis of **1**

化物（TEMPO）氧化 +Pinnick 氧化，得到［(1*R*,2*S*)-2-［［(2,4- 二甲基嘧啶 -5- 基）氧基］甲基］-2-(3- 氟苯基）环丙基］甲酸（**12**）。最后 **12** 经酰氯化后与 **4** 反应得到 **1**。

路线一共计 6 步，总收率 15.1%（以 **5** 计）。投料量小，多采用柱色谱分离，操作烦琐，收率也不高。

2012 年，卫材公司对路线一进行了优化[9]。**8** 经过硼氢化锂还原得到 **9**，然后用脂肪酶进行选择性酯化，得到［(1*R*,2*S*)-2-(3- 氟苯基)-2-(羟甲基)-环丙基］乙酸甲酯（**13**），**13** 和对甲苯磺酸酐生成［(1*R*,2*S*)-2-(3- 氟苯基)-2-［(对甲苯基磺酰氧基)-甲基］环丙基］乙酸甲酯（**14**），**14** 和 **3** 进行取代反应并水解生成 **11**，**11** 经过氧化反应得到 **12**，最后 **12** 和 **4** 在 1- 丙基磷酸环酐（T3P）作用下缩合，得到 **1**。相较于路线一，各步收率均有明显提高，总收率达 29.8%（以 **5** 计），*ee* 值大于 99%，较适合产业化生产。而且，在制备 **8** 时，采用加晶种的方式进行析晶，提高了对映选择性。但美中不足的是脂肪酶易造成酵素残留，且操作仍较为复杂。

2014 和 2015 年，卫材公司的 YOSHIDA 等[10—11]又进一步改进了路线一。在制备 **8** 时，用氨基钠替代了二（三甲基硅基）氨基钠（NaHMDS），**8** 经过硼氢化钠还原得到 **9**，**9** 和 TBDPS-Cl 或脂肪酶进行选择性取代反应得到 **10**/**13**，**10**/**13** 经 Mitsunobu 反应，分别得到中间体 5-［［(1*S*,2*R*)-2-［［(叔丁基二苯基甲硅烷基）氧基］甲基］-1-(3- 氟苯基）环丙基］甲氧基］-2,4- 二甲基嘧啶（**15**）或（1*R*,2*S*)-2-［［(2,4- 二甲基嘧啶 -5- 基）氧基］甲基］-2-(3- 氟苯基）环丙基乙酸甲酯（**17**）；**15** 用 TBAF 脱保护或 **17** 通过碱水解得到 **11**，**11** 通过 Swern 氧化得到中间体（1*R*,2*S*)-2-［［(2,4- 二甲基嘧啶 -5- 基）氧基］甲基］-2-(3- 氟苯基）环丙基甲醛（**16**）；**16** 经 Pinnick 氧化得到 **12**；最后，**12** 和 **4** 在 2-(7- 氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'- 四甲基脲六氟磷酸酯（HATU）或三氯乙酰氯的作用下，经缩合得到 **1**。总

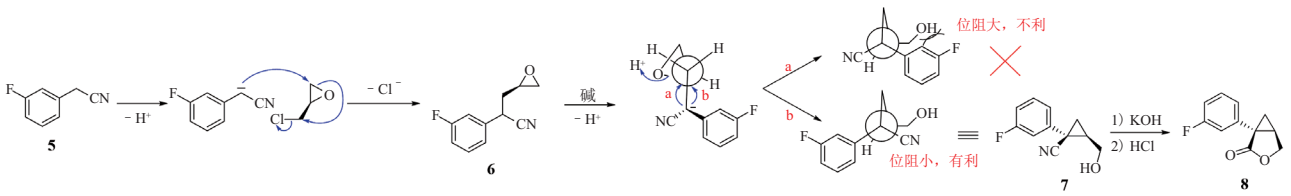


图 3　以 2 为起始物料的合成方法机制解析

Fig.3　Mechanism Analysis of Synthetic Method Using **2** as the Starting Material

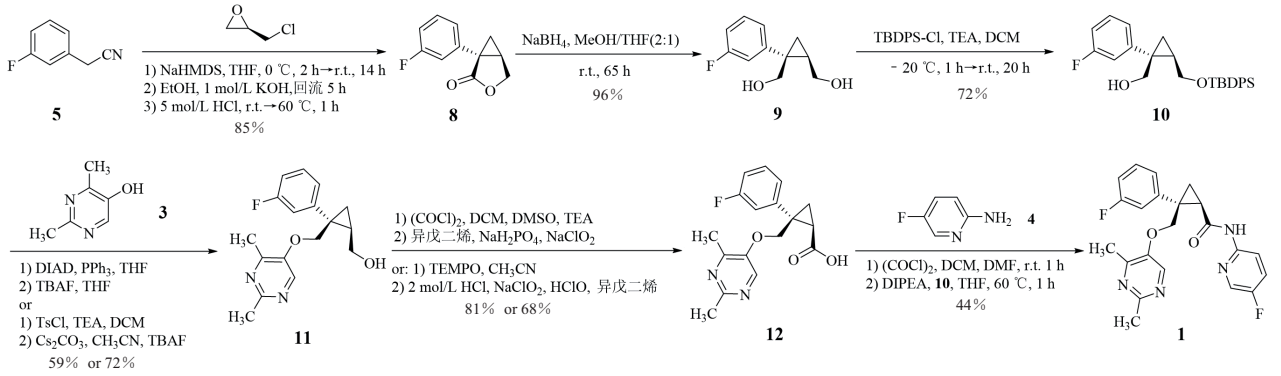


图 4　1 的合成路线一

Fig.4　The First Synthetic Route of **1**

收率不高于 9.5%（以 **5** 计）。虽然与路线一同为小试工艺，且使用了苯、HATU 等不利于产业化的试剂，但也提供了一些新的思路（例如：用氨基钠替代 NaHMDS，分离、纯化中间体 **16** 等），给后续研究工艺提供了更多的参考。

2020 年，卫材公司[12]公开了公斤级的合成路线二，如图 5 所示。

路线二：**5** 和（*R*）- 环氧氯丙烷在叔丁醇钠作用下经取代反应得到 **7**，**7** 经水解、酯化后，加晶种析晶得到 **8**，**8** 经硼氢化钠还原生成 **9**，**9** 和环己基氯化镁混合后，在乙酰氯中经取代反应生成 **13**，**13** 和对甲苯磺酰氯经取代反应生成 **14**，**14** 和 **3** 经取代反应得到 **17**，**17** 水解后得到 **11**，**11** 经 TEMPO 氧化得到 **16**，**16** 氧化得到 **12**，**12** 和 **4** 在 T3P 作用下缩合得到 **1**。

路线二共计 11 步，总收率达 28.2%（以 **5** 计）。反应逐一用 HPLC 实时监控，整个路线只分离了 **8** 和 **12** 这 2 个中间体。该路线采用连续化操作，是一条不错的工业化生产路线。

2 以 2- 溴 -5- 氟苯乙酸（**20**）为起始物料

2020 年，CLEMENCEAU 等[13]以偕二烷基为原料，通过 C-H 活化的方式合成了含环丙烷结构的分子，方法非常新颖，反应机制如图 6 所示。

4-（2- 溴 -5- 氟苯基）-4- 甲基二氢呋喃 -2（3*H*）- 酮（**18**）与四（三苯基膦）钯进行氧化加成得到化合物 A 后，新戊酸钾（KOPiv）和 A 上与钯配位的溴负离子进行配体交换得到化合物 B；化合物 B 中与钯配位的新戊酸负离子中的羰基氧被 1 个三苯基膦配体取代，得到化合物 C；化合物 C 通过活化空间位置最近的甲基上 C-H 键，脱去一分子的新戊酸得到化合物 D；然后，新戊酸与 D 的苯基进行配体交换得到化合物 E；化合物 E 通过活化羰基 α 位置的氢，脱去一分子的新戊酸得到化合物 F；化合物 F 经还原消除形成环丙烷结构，得到 5-（3- 氟苯基）-3- 氧杂双环［3.1.0］己 -2- 酮［（±）-**19**］。

基于以上反应机制，文献[13]报道了（±）-**1** 的合成路线，如图 7 所示。

（2- 溴 -5- 氟苯基）乙酸（**20**）在硫酸的催化作用下与甲醇进行甲酯化，然后分别用二异丙基氨基锂（LDA）和在二（三甲基硅基）氨基锂（LiHMDS）拔掉苄基位氢后，与碘甲烷和烯丙基溴进行烷基化反应，得到 2-（2- 溴 -5- 氟苯基）-2- 甲基 -4- 戊烯酸甲酯（**21**）；**21** 经过还原、氧化、内酯化后，得到 **18**；**18** 在钯的催化作用下，通过 C-H 活化、环化得到（±）-**19**；**4** 在 LiHMDS 作用下对（±）-**19** 进行开环，得到 2-（3- 氟苯基）-*N*-（5- 氟吡啶 -2- 基）-2-（羟甲基）环丙烷 -1- 甲酰胺［（±）-**22**］；（±）-**22** 和 **3** 通过 Mitsunobu 反应得到（±）-**1**。

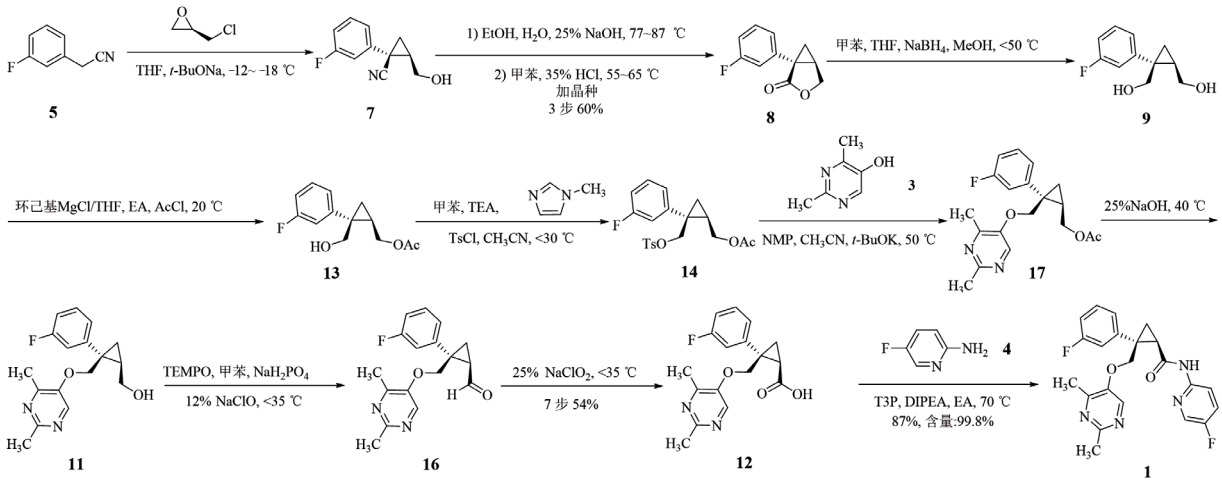


图 5 1 的合成路线二

Fig.5 The Second Synthesis Route of **1**

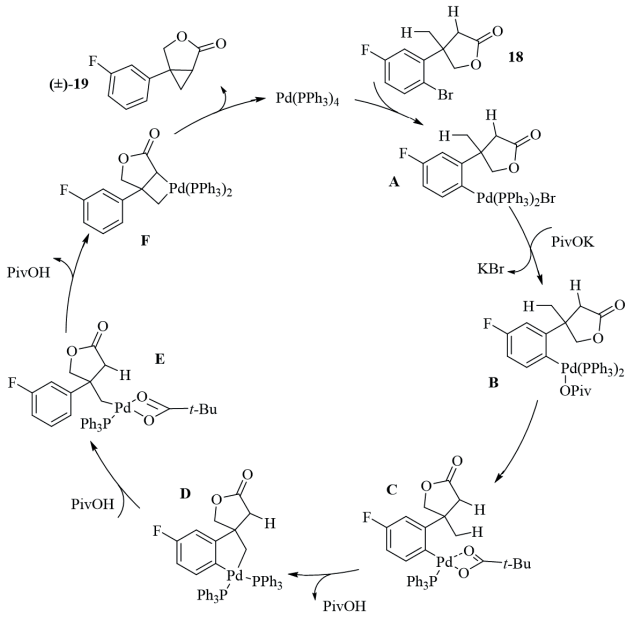


图 6　机制解析二

Fig.6　The Second Mechanism Analysis

该工艺最终得到的是一对消旋体，需要进一步拆分才能得到 **1**；虽具创新性，但反应条件苛刻，且用到昂贵的钌和钯催化剂，在未拆分前提下的总收率仅 28.2%（以 **20** 计），不利于产业化。

3　以 2-(3- 氟苯基）乙酸烯丙酯（**23**）为起始物料

2020 年，TOMOKAWA 等 [14] 公开了合成路线三和四，如图 8 所示。利用烯烃和卡宾试剂（重氮乙酸乙酯）和手性配体 (4*S*,4'*S*)-2,2'-（环丙烷 -1,1- 二基）双 [4-（叔丁基）-4,5- 二氢噁唑]（**24**），在铜试剂的催化作用下，选择性环化得到三元环骨架，利用顺式结构易环化形成五元环内酯，进而得到关键中间体 (1*R*,5*S*)-5-(3- 氟苯基）-3- 氧杂双环 [3.1.0]- 己 -2- 酮（**19**），设计非常有创意。

路线三：**23** 和重氮乙酸乙酯在铜试剂和手性配体 **24** 的催化作用下，选择性环化，得到 (1*R*,2*S*)-2-（乙酰氧基甲基）-2-(3- 氟苯基）环丙烷 -1- 甲酸乙酯（**25**）和 (1*S*,2*S*)-2-（乙酰氧基甲基）-2-(3- 氟苯基）环丙烷 -1- 甲酸乙酯（**26**）；**25** 经皂化、内酯化得到 **19**；**4** 在二异丁基氢化铝（DIBAL）作用下对 **19** 进行开环，得到中间体 (1*R*,2*S*)-2-(3- 氟苯基）-*N*-(5- 氟吡啶 -2- 基）-2-（羟甲基）环丙烷 -1- 甲酰胺（**22**）；**22** 和 **3** 通过 Mitsunobu 反应得到 **1**，总收率 19.3%（以 **23** 计）。该路线比原研工艺路线缩短 2 步以上，操作简便。

路线四：**19** 经氢溴酸处理得到中间体 (1*R*,2*S*)-2-（溴甲基）-2-(3- 氟苯基）环丙烷 -1- 甲酸（**27**）；**27** 经酯化得到中间体 (1*R*,2*S*)-2-（溴甲基）-2-(3- 氟苯基）环丙烷 -1- 甲酸乙酯（**28**）；**28** 经取代反应得到 (1*R*,2*S*)-2-(3- 氟苯基）-2-[（对甲苯磺酰氧基）- 甲基] 环丙烷 -1- 甲酸乙酯（**29**）；**29** 和 **3** 反应得到 **12**，最后 **12** 和 **4** 在 T3P 催化作用下缩合得到 **1**，总收率 25.4%（以 **23** 计）。该路线原辅料经济、易得，优势明显。

路线三和路线四的较大不足在于构建三元环的反应选择性稍差，收率偏低，不利于工业化生产，

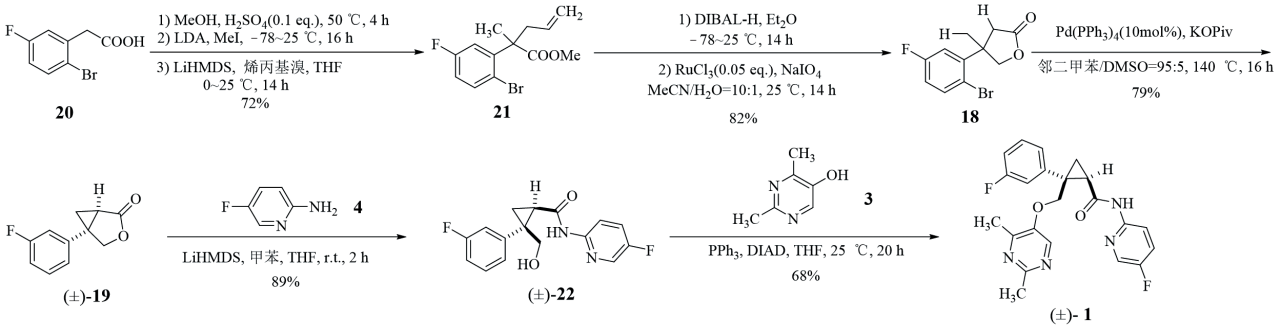


图 7　(±)-**1** 的合成路线

Fig.7　Synthetic Route of (±)-**1**

有待进一步提高反应的选择性。

4 以 3- 氟苯乙酸甲酯（30）为起始物料

2022 年，YU 等[15]报道了路线五（如图 9），该路线在构建三元环的设计上与路线三和路线四相似。

路线五：**30** 和叠氮试剂生成卡宾试剂，即 2- 重氮基 -2-（3- 氟苯基）乙酸甲酯（**31**）；**31** 与三甲基硅基乙炔环化，得到三元环中间体 1-（3- 氟苯基）- 环丙 -2- 烯 -1- 羧酸甲酯（**32**）；**32** 经还原得到［1-（3- 氟苯基）环丙 -2- 烯 -1- 基］甲醇（**33**）；**33** 在双（1,5- 环辛二烯）镍和（*R*）-2-［2-（二苯基膦基）苯基］-4- 苯基 -4,5- 二氢噁唑（**34**）的催化下，与一氧化碳反应，选择性地得到中间体 **19**；**4** 在 LiHMDS 作用下对 **19** 进行开环，得到 **22**；**22** 和 **3** 经 Mitsunobu 反应得到 **1**。

路线五共计 6 步，总收率 11.2%（以 **30** 计）。构思巧妙，关键中间体 **19** 的收率高、选择性好，具有进一步开发的潜力。

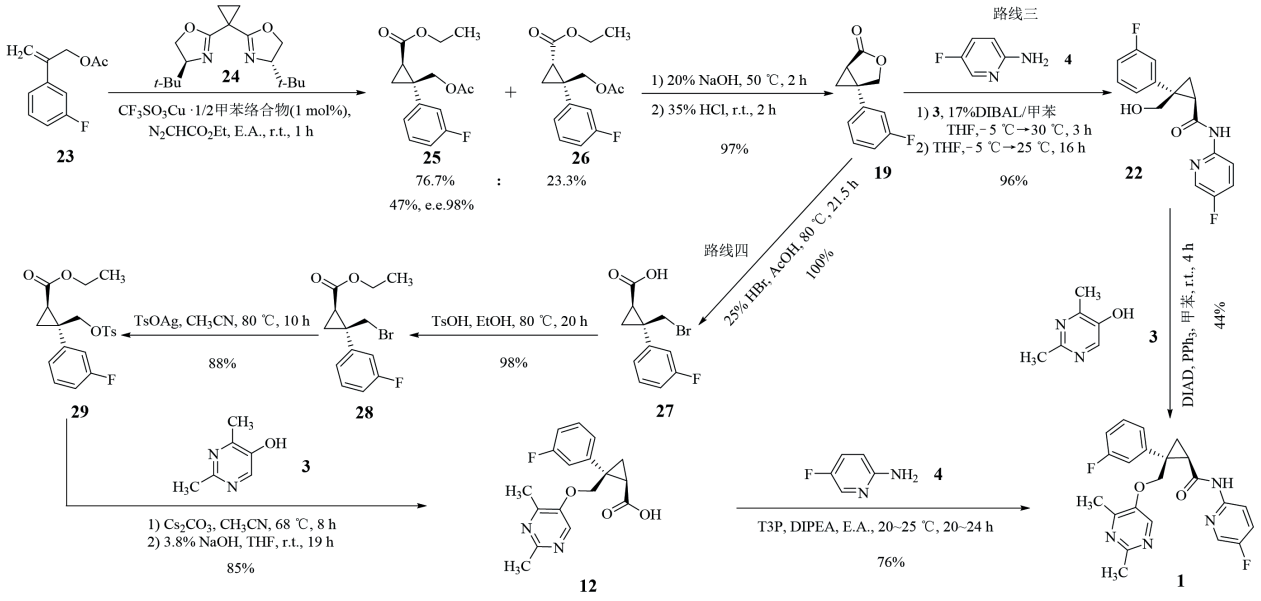


图 8 1 的合成路线三和路线四

Fig.8 The Third and Fourth Synthetic Routes of **1**

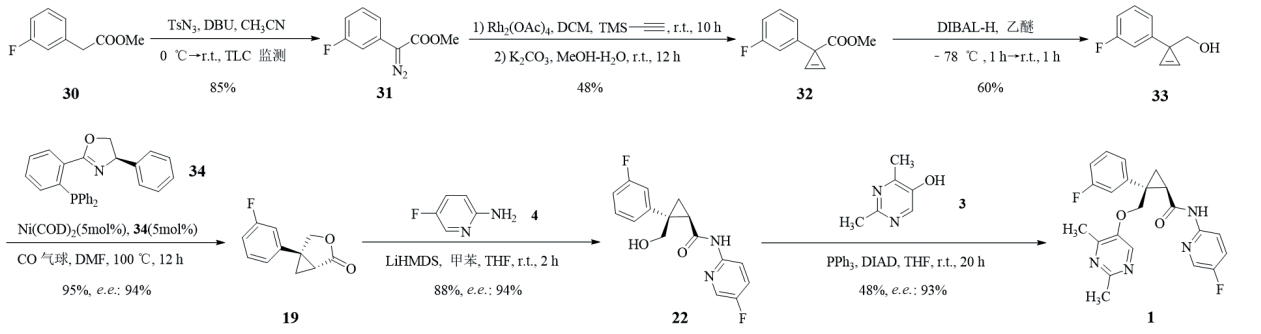


图 9 1 的合成路线五

Fig.9 The Fifth Synthesis Route of **1**

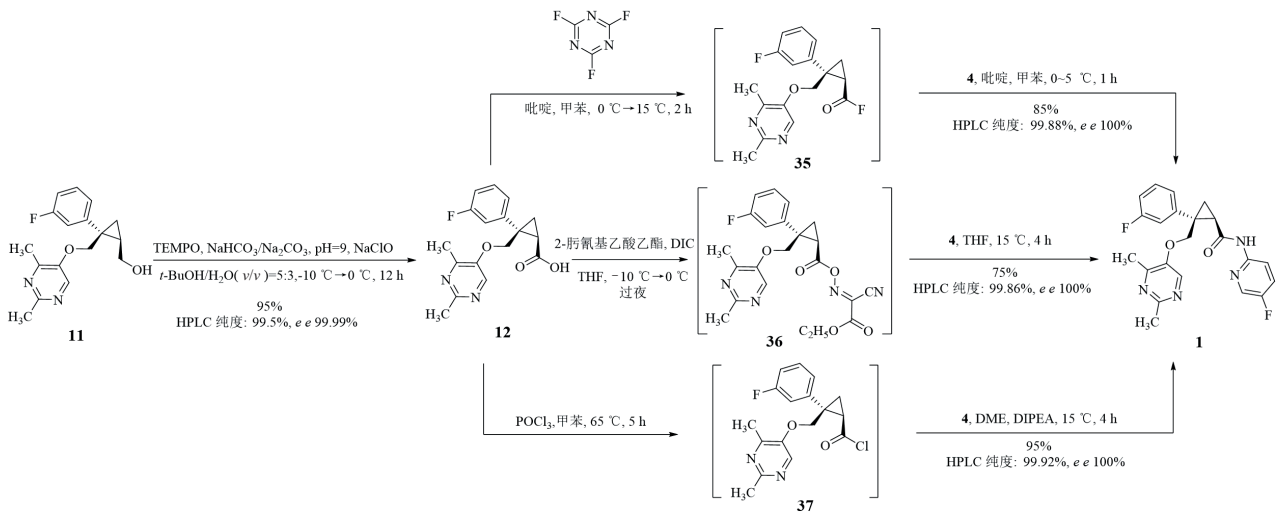


图 10　1 的合成工艺优化

Fig.10　Optimization of Synthesis Process for **1**

5　基于原研路线的工艺改进

2023 年，华海药业的沈冀钧等[16—19]公开了 4 篇专利，均是基于原研路线的工艺改进，如图 10 所示，在化合物 **11** 制备 **1** 的过程中进行了优化。

在制备 **12** 的过程中，以叔丁醇和水（体积比 5 ∶ 3）为混合溶剂，无需亚氯酸钠，在次氯酸钠和 TEMPO 的作用下将 **11** 直接氧化生成 **12**。该方法操作简单、安全、环保、收率高，适合工业化生产。

另外，**12** 和 **4** 的缩合反应也进行了优化，有 3 条路径。① **12** 和三氟均三嗪反应得到活性中间体（1*R*,2*S*）-2-[[（2,4- 二甲基嘧啶 -5- 基）氧基］甲基］-2-（3- 氟苯基）环丙烷 -1- 甲酰氟（**35**）；**35** 和 **4** 经取代反应得到 **1**。② **12** 和 2- 肟氰乙酸乙酯（oxyma）/*N*,*N*'- 二异丙基碳二亚胺（DIC）反应，得到活性中间体（*E*）-2- 氰基 -2-[[[（*1R*,*2S*）-2-[[（2,4- 二甲基嘧啶 -5- 基）氧基］甲基］-2-（3- 氟苯基）环丙基 -1- 羰基］氧基］氮亚基］乙酸乙酯（**36**）；**36** 和 **4** 经取代反应得到 **1**。③ **12** 和三氯氧磷反应，得到活性中间体（1*R*,2*S*）-2-[[（2,4- 二甲基嘧啶 -5- 基）氧基］-甲基］-2-（3- 氟苯基）环丙烷 -1- 甲酰氯（**37**）；**37** 和 **4** 经取代反应得到 **1**。与使用传统缩合试剂的路线相比，上述路线在产物质量和收率方面均有大幅提升，特别是路径③，收率达 95%（以 **12** 计），HPLC 纯度 99.9%以上，有利于工业化生产。

6　结语

在 **1** 的合成工艺中，核心问题是构建带有 2 个手性碳的三元环结构，上述路线大致可分为 2 类：①合成关键中间体 **8**，该路线较为成熟，但后续路线较长，不利于成本控制；②合成关键中间体 **19**，该路线较短，且研究时间较晚，因此后续开发的潜力大。

目前，国内对 **1** 的合成研究报道较少。为了满足患者用药的可及性，应加大对合成中间体 **19** 的工艺改进，降本、减能，提高质量和收率，为后续的工业化提供技术支持。

参考文献：

[1]　易红红，易　锐，陈　卓．食欲素受体及其抑制剂的研究进展［J］．中国新药杂志，2017, **26**(12)：1398-1405.

[2]　刘晓盈，倪文骐．食欲素受体拮抗剂治疗失眠的研究进展［J］．中国临床保健杂志，2023, **26**(1)：140-144.

[3]　OI N, SUZUKI M, TERAUCHI T, *et al*. Synthesis and evaluation of novel radioligands for positron emission tomography imaging of the orexin-2 receptor［J］. *J Med Chem*, 2013, **56**(16)：6371-6385.

[4]　相延英，金晓东，张　燕，等．苏沃雷生的合成图解［J］．中国医药工业杂志，2016, **47**(4)：489-492.

[5]　陈本川．治疗睡眠障碍新药 — 盐酸达利雷生（daridorexant hydrochloride）［J］．医药导报，2022, **41**(9)：1401-1407.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验登记与信息公示平台[EB/OL]. [2022-02-02]. http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml.

[7] Eisai Co., Ltd. 有价证券报告书·半年报告书·季度报告书[EB/OL]. [2022-02-14]. https://www.eisai.co.jp/ir/library/securities/pdf/pdf111fr_3.pdf.

[8] Eisai R&D Management Co., Ltd. Cyclopropane compound: WO, 2012039371A1[P]. 2012-03-29.

[9] Eisai R&D Management Co., Ltd. Methods and compounds useful in the synthesis of orexin-2 receptor antagonists: WO, 2013123240A1[P]. 2013-08-22.

[10] YOSHIDA Y, TERAUCHI T, NAOE Y, *et al*. Design, synthesis, and structure-activity relationships of a series of novel *N*-aryl-2-phenylcyclopropanecarboxamide that are potent and orally active orexin receptor antagonists[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, **22**(21): 6071-6088.

[11] YOSHIDA Y, NAOE Y, TERAUCHI T, *et al*. Discovery of (1*R*,2*S*)-2-[[(2,4-Dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl]-2-(3-fluorophenyl)-*N*-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(E2006): A potent and efficacious oral orexin receptor antagonist[J]. *J Med Chem*, 2015, **58**(11): 4648-4664.

[12] Eisai R&D Management Co., Ltd. Method and compound useful in preparation of orexin-2 receptor antagonist and Lemborexant having few impurities: WO, 2020230800A1[P]. 2020-11-19.

[13] CLEMENCEAU A, THESMAR P, GICQUEL M, *et al*. Direct synthesis of cyclopropanes from *gem*-dialkyl groups through double C-H activation[J]. *J Am Chem Soc*, 2020, **142**(36): 15355-15361.

[14] TOMOKAWA J, YAMAUCHI K. Method for manufacturing cyclopropane compound: WO, 2020050339A1[P]. 2020-03-12.

[15] YU R R, CAI S Z, LI C, *et al*. Nickel-catalyzed asymmetric hydroaryloxy- and hydroalkoxycarbonylation of cyclopropenes[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, **61**(36): e202200733.

[16] 沈冀钧, 穆永乐, 吴志鑫. 一种莱博雷生中间体的制备方法: 中国, 116836120A[P]. 2023-10-03.

[17] 沈冀钧, 程 虎, 穆永乐. 莱博雷生及其中间体化合物的制备方法: 中国, 116836150A[P]. 2023-10-03.

[18] 沈冀钧, 程 虎, 胡存良. 莱博雷生及其中间体的制备方法: 中国, 116836151A[P]. 2023-10-03.

[19] 沈冀钧, 穆永乐, 胡存良. 莱博雷生及其中间体化合物的制备方法: 中国, 116836152A[P]. 2023-10-03.