罗拉匹坦关键中间体的合成工艺改进

秦若松[1]，肖国荣[2]，张连第[1,2]*
（1. 徐州医科大学药学院，江苏徐州 221004；2. 江苏福锌雨医药科技有限公司，江苏南京 210033）

摘要：*N*-苄氧羰基-L-苯甘氨酸（**2**）与苯甲醛二甲缩醛缩合，得（2*R*,4*S*）-5-氧代-2,4-二苯基噁唑烷-3-羧酸苄酯（**3**），将原路线中异丙醚更换成乙腈作为反应溶剂，无需二次反应和打浆，简化了操作，缩短了生产周期。**3**经取代、还原反应，得（2*R*,4*S*）-4-[[（*R*）-1-[3,5-双（三氟甲基）苯基]乙氧基]甲基]-5-羟基-2,4-二苯基噁唑烷-3-羧酸苄酯（**5**）。替换原路线经水解再进行Wittig反应的方法，利用半缩醛与醛的平衡，**5**直接与溴甲烷三苯基膦盐（叶立德试剂）进行“一锅法”Wittig反应，得[（*S*）-1-[（*R*）-1-[3,5-双（三氟甲基）苯基]乙氧基]-2-苯基丁-3-烯-2-基]氨基甲酸苄酯（**7**），收率由54%提高至90%（以**5**计），同时反应时间由24 h缩至6 h。**7**经氨基脱保护、成盐，生成罗拉匹坦关键中间体（*S*）-1-[（*R*）-1-[3,5-双（三氟甲基）苯基]乙氧基]-2-苯基丁-3-烯-2-胺马来酸盐（**1**）。优化后的工艺总收率达59%，纯度99.8%，更适合工业化生产。

关键词：神经激肽-1受体抑制剂；罗拉匹坦；中间体；合成
中图分类号：R979.1；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)08-1193-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.08.007

Improved Synthetic Process of the Key Intermediate of Rolapitant

QIN Ruosong[1], XIAO Guorong[2], ZHANG Liandi[1,2]*
(*1. School of Pharmacy, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004; 2. Jiangsu Fspharm Ltd., Nanjing 210033*)

ABSTRACT: Benzyl (2*R*,4*S*)-5-oxo-2,4-diphenyloxazolidine-3-carboxylate (**3**) was obtained from *N*-carbobenzoxy-L-phenylglycine (**2**) by substitution with benzadehyde dimethyl acetal. In this reaction, acetonitrile was used as the reaction solvent instead of *di*-isopropyl ether in the original literature, which greatly simplified the operation and shortened the reaction time. Benzyl (2*R*,4*S*)-4-[[(*R*)-1-[3,5-*bis*(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]methyl]-5-hydroxy-2,4-diphenyloxazolidine-3-carboxylate (**5**) was generated by substitution and reduction of compound **3**. Compound **5,** without hydrolysis, reacted directly with methyl bromide triphenylphosphine salt (Ylide reagent) in the "one pot" Wittig reaction to generate benzyl [(*S*)-1-[(*R*)-1-[3,5-*bis*(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-2-phenylbut-3-en-2-yl]carbamate (**7**). This reaction increased the yield from 54% to 90%, and shorted the reaction time from 24 h to 6 h. After amino deprotection and salt production, the key intermediate of rolapitant, (*S*)-1-[(*R*)-1-[3,5-*bis*(trifluoromethyl)-phenyl]ethoxy]-2-phenylbutyl-3-en-2-amine maleate (**1**) was obtained with the overall yield of 59% and the purity of 99.8%. The improved process was more suitable for industrial application.

Key Words: neurokinin-1 receptor antagonist; rolapitant; intermediate; synthesis

罗拉匹坦（rolapitant）是一种新型口服、长效、高选择性的神经激肽-1（neurokinin-1，NK-1）受体拮抗药，可预防化疗引起的恶心和呕吐[1]。不同于其他NK-1受体抑制剂（如阿瑞匹坦和奈妥匹坦），罗拉匹坦不抑制或诱导细胞色素P3A4酶，与经细胞色素P3A4酶代谢的药物（如咪达唑仑、昂丹司琼和地塞米松）联合使用不存在潜在风险，可避免药物间的相互作用[2]。

（*S*）-1-[（*R*）-1-[3,5-双（三氟甲基）苯基]乙

收稿日期：2023-03-11
作者简介：秦若松（1998—），男，硕士研究生，专业方向：药物合成。
通信作者：张连第（1980—），男，博士，从事药物合成新技术与绿色化学工艺研究。
E-mail：menger80@126.com

氧基]-2- 苯基丁 -3- 烯 -2- 胺马来酸盐（**1**）是合成罗拉匹坦的关键中间体[3]。文献[3—4]以 *N*- 苄氧羰基 -L- 苯甘氨酸（**2**）为原料，与苯甲醛二甲缩醛缩合得（2*R*,4*S*）-5- 氧代 -2,4- 二苯基噁唑烷 -3- 羧酸苄酯（**3**）。另用（*R*）-1-[3,5- 二（三氟甲基）苯基]乙醇（**8**）经溴甲基化得（*R*）-1-[1-（溴甲氧基）乙基]-3,5- 双（三氟甲基）苯（**9**）。**3** 和 **9** 发生取代反应得（2*R*,4*S*）-4-[[（*R*）-1-[3,5- 双（三氟甲基）苯基]-乙氧基]甲基]-5- 氧代 -2,4- 二苯基噁唑烷 -3- 羧酸苄酯（**4**），**4** 再经还原得（2*R*,4*S*）-4-[[（*R*）-1-[3,5- 双（三氟甲基）苯基]乙氧基]甲基]-5- 羟基 -2,4- 二苯基噁唑烷 -3- 羧酸苄酯（**5**），**5** 经水解得[（*S*）-1-[（*R*）-1-[3,5- 双（三氟甲基）苯基]乙氧基]-3- 氧代 -2- 苯基丙烷 -2- 基]氨基甲酸苄酯（**6**），**6** 和溴甲烷三苯基膦盐（PPh_3CH_3Br）在六甲基二硅氮基钠（NaHMDS）作用下进行 Wittig 反应得[（*S*）-1-[（*R*）-1-[3,5- 双（三氟甲基）苯基]乙氧基]-2- 苯基丁 -3- 烯 -2- 基]氨基甲酸苄酯（**7**），最后 **7** 经氨基脱保护和成盐制得 **1**，总收率为 30%～ 40%（图 1 实线所示部分）。

此路线存在 3 个缺点：①由 **2** 制备 **3** 的操作复杂，反应液过滤后收集滤液，需进行二次反应和打浆；②制备 **6** 的反应时间较长（12 h），收率仅 85%；③化合物 **4** 和 **6** 需柱色谱纯化，操作烦琐，生产周期较长。

本研究针对上述路线进行改进（图 1 虚线所示）。①制备 **3** 时，改用乙腈替代异丙醚作反应溶剂，无需二次反应和打浆，过滤即可得 **3** 的固体产物，操作简便、安全，在保证收率的同时缩短了生产周期，提高了生产效率。②利用半缩醛与醛的平衡，且叶立德试剂与半缩醛 **5** 也可发生 Wittig 反应，**5** 无需先水解生成 **6** 再反应，直接“一锅法”制备 **7**，

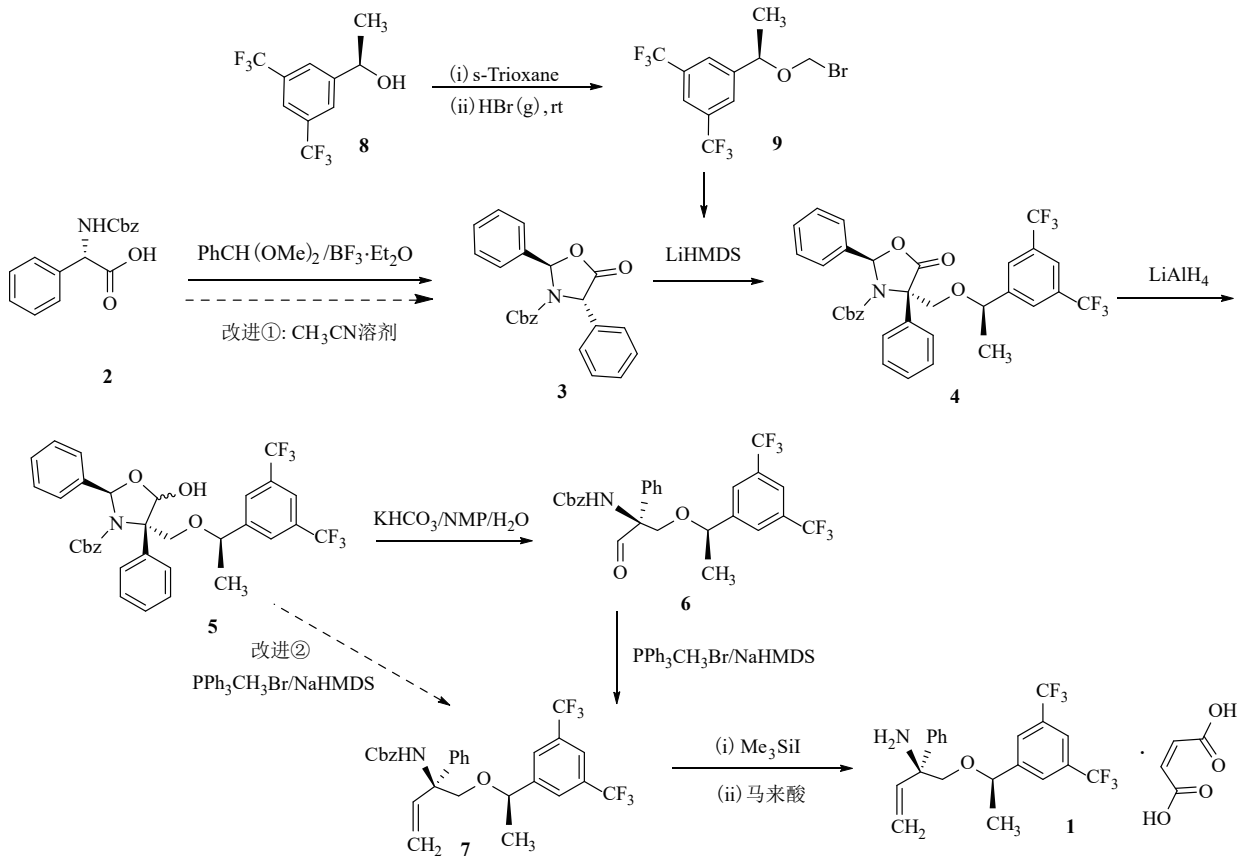


图 1　1 的文献（实线）和改进（虚线）合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1** in the Literature (Full Line) and the Improved Route (Dotted Line)

收率 90%［文献[3]：收率 54%（以 **5** 计）］，反应时间缩至 6 h。③不涉及制备 **6** 的步骤，更无需 **6** 的柱色谱纯化，操作简便，缩短生产周期。改进后的工艺总收率提高，为 59%，且具有路线短、安全性高、成本低等特点。

本研究推测了“一锅法”制备 **7** 的机制（如图 2 所示），并从反应液的 LC-MS 检测结果中验证了对该机制的推测。反应 0.5 h 所得产物的 LC-MS 图谱中有 7.29 min［MS-ESI（*m*/*z*）：538.2［M+H］⁻］、8.49 min［MS-ESI（*m*/*z*）：536.5［M+H］⁻］2 个明显的峰，前者为根据该机制推测的中间体过渡态盐，后者为化合物 **7**；反应 1 h 后，7.29 min 处的峰明显减小，8.49 min 的峰明显增加。（图谱存编辑部备索。）

实验方法

（*R*）-1-［1-（溴甲氧基）乙基］-3,5- 双（三氟甲基）苯（9）

氮气保护下，将 **8**（上海笛柏生物科技有限公司，纯度 97%，1.0 kg，3.9 mol）和三聚甲醛（0.6 kg，6.5 mol）加至 5 L 反应釜中，升至 80 ～ 85 ℃搅拌 20 min，冷却至室温，通入溴化氢气体反应 8 h，加正己烷（2.0 L）萃取，静置后分液，有机相浓缩得黄色油状物（1.5 kg），减压分馏，收集 bp 60 ～

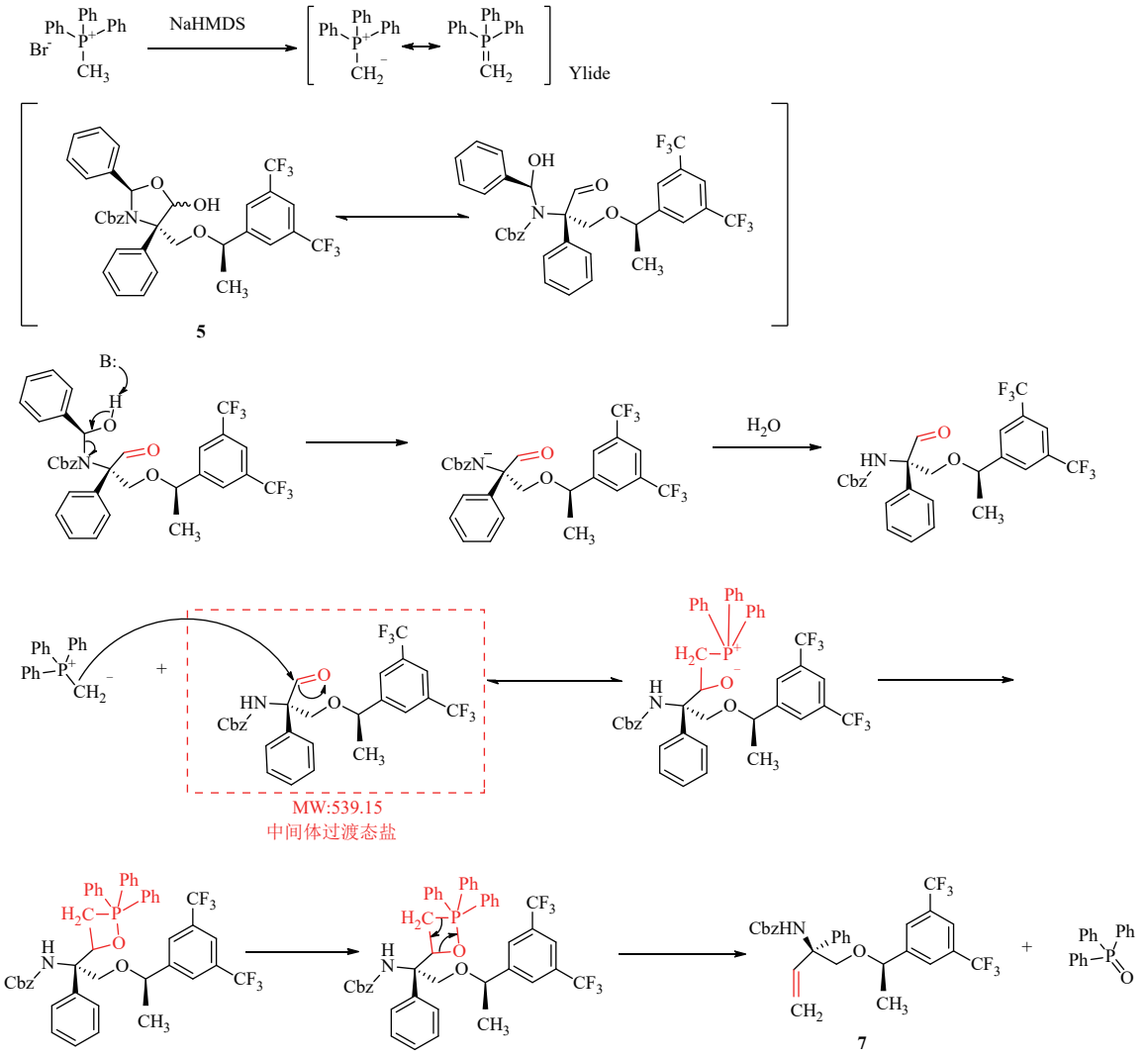


图 2 推测“一锅法”Wittig 的反应机制

Fig.2 Speculation on the Mechanism of the "One Pot" Wittig Reaction

80 ℃/26.6 Pa 馏分（文献[5]：75 ℃/26.6 Pa），得无色油状物 **9**（1.1 kg，89%），纯度 99.1%［GC 归一化法：色谱柱 Agilent DB-624 型毛细管柱（0.32 mm×30 m×1.8 μm），载气 氮气；流量 1.5 mL/min；进样口温度 150 ℃；柱温 初始温度 40 ℃，以 15 ℃/min 的速率升至 220 ℃；保留时间 12.6 min］。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.77（s, 1H），7.72（s, 2H），5.69（d, *J*=4.4 Hz, 1H），5.33（d, *J*=4.4 Hz, 1H），4.94（q, *J*=6.6 Hz, 1H），1.48（d, *J*=6.6 Hz, 3H）；MS-EI（*m/z*）: 351.00［M+H］$^+$。

（2*R*,4*S*）-5- 氧代 -2,4- 二苯基噁唑烷 -3- 羧酸苄酯（3）

将 **2**（上海毕得医药科技股份有限公司，纯度 99.7%，3.5 kg，12.3 mol）和乙腈（3.5 L）加至 50 L 反应釜中，于 0 ～ 5 ℃搅拌 30 min，滴加苯甲醛二甲缩醛（1.9 kg，12.3 mol）和三氟化硼乙醚（6.9 kg，49.2 mol），于 0 ～ 5 ℃反应 6 h，过滤，滤饼干燥后得白色固体 **3**（4.1 kg，89 %），mp 191 ～ 193 ℃（文献[3]：194 ～ 195 ℃），纯度 99.2%［HPLC 归一化法：色谱柱 Kromasil C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm），流动相 A 为 0.02% TFA 水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0 min：A 90%，0.1—1 min：A 90%，1.1—8 min：A 90%—0，8.1—13 min：A 0，13.1—18 min：A 0—90%）；流速 1.0 mL/min；检测波长 210 nm；柱温 25 ℃］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.62（s, 2H），7.48（d, *J*=9.6 Hz, 8H），7.00 ～ 7.25（m, 4H），6.65（d, *J*=6.6 Hz, 2H），5.96（s, 1H），4.89（d, *J*=13.0 Hz, 1H），4.77（d, *J*=12.8 Hz, 1H）；MS-ESI（*m/z*）: 374.13［M+H］$^+$。

（2*R*,4*S*）-4-［［（*R*）-1-［3,5- 双（三氟甲基）苯基］-乙氧基］甲基］-5- 氧代 -2,4- 二苯基噁唑烷 -3- 羧酸苄酯（4）

氮气保护下，将 **3**（1.0 kg，2.7 mol）和四氢呋喃（35.0 L）加至 50 L 反应釜中，冷却至 - 78 ～ - 70 ℃，缓慢滴加 1 mol/L 六甲基二硅基胺基锂（LiHMDS）的四氢呋喃溶液（3.2 L，3.2 mol），反应 1 h，再滴加 **9**（1.0 kg，2.9 mol）反应 1 h，TLC［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 4 ∶ 1）］跟踪反应。升至 - 10 ～ - 5 ℃，滴加饱和氯化铵溶液（2.1 L）淬灭，过滤，分液，有机相浓缩干燥后得白色固体 **4**（1.5 kg，91%），纯度 96.1%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **3**）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.02（d, *J*=13.0 Hz, 3H），7.28 ～ 7.58（m, 10H），7.13（d, *J*=45.8 Hz, 3H），6.82（d, *J*=62.6 Hz, 3H），4.00 ～ 5.13 5.13（m, 5H），1.47（d, *J*=6.4 Hz, 3H）；MS-ESI（*m/z*）: 644.18［M+H］$^+$。

（2*R*,4*S*）-4-［［（*R*）-1-［3,5- 双（三氟甲基）苯基］-乙氧基］甲基］-5- 羟基 -2,4- 二苯基噁唑烷 -3- 羧酸苄酯（5）

氮气保护下，将 **4**（1.5 kg，2.3 mol）和四氢呋喃（11.0 L）加至 50 L 反应釜中，于 0 ～ 5 ℃分批加入氢化铝锂（52.4 g，1.4 mol）反应 1 h，滴加饱和氯化铵溶液（0.5 L）淬灭，过滤，滤液用乙酸乙酯（5.0 L）萃取，有机相浓缩后得黄色固体，室温搅拌下加入乙酸（1.0 L）和水（0.1 L），打浆 2 h，抽滤，滤饼用水洗至 pH 6，干燥后得白色固体 **5**（1.3 kg，88%），纯度 97.5%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **3**）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.01（d, *J*=15.8 Hz, 3H），7.58（s, 1H），7.44（d, *J*=7.2 Hz, 2H），7.28（ddd, *J*=71.4、13.4、7.0 Hz, 12H），6.88（s, 1H），6.25（s, 1H），5.64（s, 1H），4.82 ～ 4.94（m, 2H），4.70（t, *J*=10.6 Hz, 1H），4.24（d, *J*=9.0 Hz, 1H），3.87（s, 1H），1.36（d, *J*=6.4 Hz, 3H）；MS-ESI（*m/z*）: 646.20［M+H］$^+$。

［（*S*）-1-［（*R*）-1-［3,5- 双（三氟甲基）苯基］乙氧基］-2- 苯基丁 -3- 烯 -2- 基］氨基甲酸苄酯（7）

在氮气保护下，将溴甲烷三苯基膦盐（1.5 kg，4.3 mol）和四氢呋喃（11.0 L）加至 50 L 反应釜中，于 - 15 ～ - 10 ℃，缓慢滴加 2 mol/L 六甲基二硅氮基钠的四氢呋喃溶液（2.4 L），反应 1 h，缓慢滴加 **5**（1.0 kg，1.6 mol）的四氢呋喃溶液（1.0 L），于 10 ～ 20 ℃反应 5 h，TLC（展开剂同化合物 **4**）跟踪反应，用饱和氯化铵溶液（3.0 L）淬灭，过滤，滤液用乙酸乙酯（5.0 L）萃取，向有机相加入溴化钙（1.0 kg）和硅胶（1.0 kg），搅拌 10 h，抽滤，滤饼用甲苯（0.1 L）淋洗，滤液浓缩后得黄色油状物 **7**（749.4 g，90%），纯度为 92.9%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **3**）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）

δ: 7.75(s, 1H), 7.54(s, 2H), 7.27 ～ 7.42(m, 10H), 6.35(dd, *J*=17.6、11.0 Hz, 1H), 5.66(s, 1H), 5.34(d, *J*=11.0 Hz, 1H), 5.12 ～ 5.22(m, 1H), 5.00 ～ 5.11(m, 2H), 4.48(q, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.73(d, *J*=64.4 Hz, 2H), 1.40(d, *J*=6.6 Hz, 3H)；MS-ESI(*m*/*z*): 538.18 $[M+H]^+$。

(*S*)-1-[(*R*)-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙氧基]-2-苯基丁-3-烯-2-胺马来酸盐(1)

在氮气保护下，将**7**(0.6 kg，1.2 mol)和甲苯(2.4 L)加至5 L反应釜中，于-20 ～ -15 ℃条件下滴加三甲基碘硅烷(0.3 kg，1.3 mol)，于0 ～ 10 ℃反应3 h，甲醇(0.2 L)淬灭，用10%亚硫酸氢钠水溶液(1.0 L)洗涤，静置后分液，有机相浓缩至原来一半体积，加入马来酸(0.2 kg，1.1 mol)的甲醇(0.2 L)溶液，室温搅拌2 h，浓缩后加入甲苯(0.8 L)，滴加石油醚(0.8 L)，于40 ～ 45 ℃搅拌4 h，抽滤，滤饼干燥后得白色固体**1**(559.5 g，92%)，mp 136 ～ 141 ℃(文献[3]：135 ～ 140 ℃)，纯度99.8%(HPLC归一化法，条件同化合物**3**)。^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$)δ: 7.80(s, 1H), 7.64(s, 2H), 7.36 ～ 7.46(m, 5H), 6.15 ～ 6.20(m, 1H), 6.13(s, 2H), 5.49(d, *J*=11.0 Hz, 1H), 5.37(d, *J*=17.5 Hz, 1H), 4.69(q, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.01(d, *J*=9.8 Hz, 1H), 3.88(d, *J*=9.8 Hz, 1H), 1.47(d, *J*=6.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR(126 MHz, $CDCl_3$)δ: 170.11, 145.45, 136.25, 135.72, 135.44, 132.08, 131.81, 129.04, 128.88, 126.27, 126.02, 124.28, 122.11, 119.84, 78.32, 72.01, 63.24, 23.53；MS-ESI(*m*/*z*): 404.14 $[M+H]^+$。

参考文献：

[1] RAPOPORT B L, POMA A, HEDLEY M L, *et al*. Phase 3 trial results for rolapitant, a novel NK-1 receptor antagonist, in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting(CINV) in subjects receving highly emetogenic chemotherapy(HEC)[J]. *J Clin Oncol*, 2014, **32**(15): 9638.

[2] JORDAN K, JAHN F, AAPRO M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting(CINV): a comprehensive review[J]. *Ann Oncol*, 2015, **26**(6): 1081-1090.

[3] WU G G, WERNE G, FU X Y, *et al*. Process and intermediates for the synthesis of 8-[[1-[3,5-*bis*-trifluoromethyl]-phenyl]-methyl-8phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]decan-2-one compounds: US, 20140031549A1[P]. 2014-01-30.

[4] 叶海伟, 王志坚, 高立军, 等. 罗拉匹坦关键中间体的合成[J]. 西北大学学报(自然科学版), 2017, **47**(1): 56-62.

[5] REICHARD G A, STENGONE C, PALIWAL S, *et al*. Asymmetric synthesis of 4,4-disubstituted-2-imidazolidinones: potent NK 1 antagonists[J]. *Org Lett*, 2003, **5**(23): 4249-4251.