



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112778214 A

(43) 申请公布日 2021.05.11

(21) 申请号 202110041522.6

(22) 申请日 2021.01.13

(71) 申请人 安徽贝克联合制药有限公司

地址 236626 安徽省阜阳市太和县工业园B区

(72) 发明人 郑国君 王亚平 吕侠 王志邦  
王哲 陈小峰 朱林晓 胡凯凯  
徐晓鹏 张维荣 高庆

(51) Int.Cl.

C07D 239/48 (2006.01)

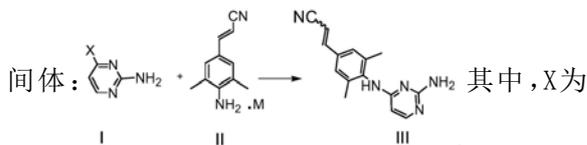
权利要求书2页 说明书10页

(54) 发明名称

用于合成利匹韦林的中间体、其合成方法和利匹韦林的合成方法

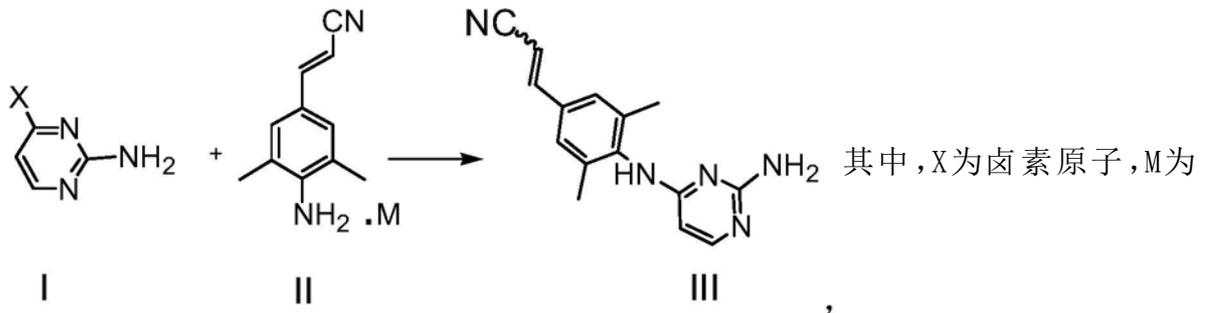
(57) 摘要

本发明涉及药物合成技术领域,具体而言,涉及用于合成利匹韦林的中间体、其合成方法和利匹韦林的合成方法。按照下述合成路径合成中



间体,其中,X为卤素原子,M为酸。该方法利用式II所示的化合物能够自身产生酸,继而为反应提供酸性环境,使得式I所示的化合物与式II所示的化合物在不用对式I所示的化合物进行氨基保护的基础上,可以直接进行自催化反应,使得式I所示的化合物与式II所示的化合物进行反应形成所需的中间体,提升了合成利匹韦林的整体收率。

1. 一种用于合成利匹韦林的中间体的合成方法,其特征在于,按照下述合成路径合成中间体:



酸。

2. 根据权利要求1所述的用于合成利匹韦林的中间体的合成方法,其特征在于, M为强酸;优选为有机强酸或无机强酸;优选地,所述有机强酸为对甲苯磺酸或甲磺酸,所述无机强酸为盐酸或硫酸;

优选地, X为氯或溴, 优选为氯。

3. 根据权利要求1或2所述的用于合成利匹韦林的中间体的合成方法,其特征在于,式II所示的化合物与式I所示的化合物的摩尔比为1:1-2, 优选为1:1-1.5, 更优选为1:1.1。

4. 根据权利要求1所述的用于合成利匹韦林的中间体的合成方法,其特征在于,按照合成路径进行反应的条件为:时间为1-10小时,温度为0-120℃;

优选地,时间为2-8小时,温度为10-90℃或者20-80℃或者50-70℃;

优选地,反应采用的溶剂为能够溶解式I所示的化合物与式II所示的化合物,但并不参与反应的溶剂;

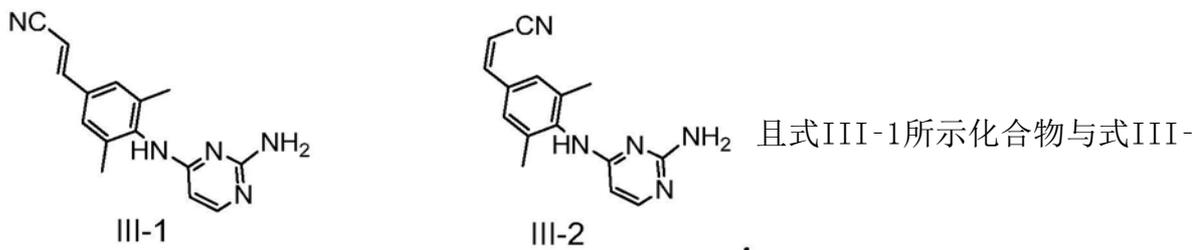
优选地,所述溶剂选自二氧六环、四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃、DMF、DMSO以及NMP中的至少一种,且所述溶剂为无水溶剂;

优选地,反应体系为酸性环境,优选为弱酸性环境。

5. 一种用于合成利匹韦林的中间体,其特征在于,其为通过权利要求1-4任一项所述的用于合成利匹韦林的中间体的合成方法制备得到的式III所示的中间体,

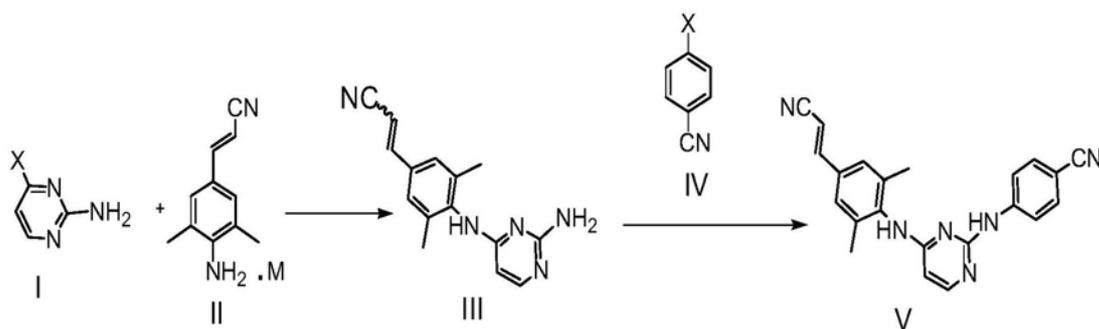
优选地,所述中间体为顺反异构体混合物,

优选地,所述中间体包括下述两种化合物:



2所示化合物的摩尔比为20-4:1, 优选为10-6:1。

6. 一种利匹韦林的合成方法,其特征在于,按照下述合成路径合成所述利匹韦林:



其中,X为卤素原子,M为酸。

7. 根据权利要求6所述的利匹韦林的合成方法,其特征在于,式III所示中间体与式IV所示化合物的摩尔比为1:1-2,优选为1:1-1.5,更优选为1:1.1。

8. 根据权利要求6所述的利匹韦林的合成方法,其特征在于,式III所示中间体与式IV所示化合物进行反应的条件为:时间为1-10小时,优选为4-8小时,温度为25-130℃,优选为50-80℃或90-100℃。

9. 根据权利要求6所述的利匹韦林的合成方法,其特征在于,式III所示中间体与式IV所示化合物在碱性条件下进行反应。

10. 根据权利要求9所述的利匹韦林的合成方法,其特征在于,形成碱性条件采用的碱性物质选自碱金属氢化物、碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐、碱金属乙酸盐或者碱金属氢氧化物中的任意一种。

## 用于合成利匹韦林的中间体、其合成方法和利匹韦林的合成方法

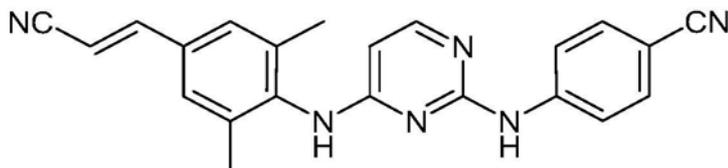
### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成技术领域,具体而言,涉及用于合成利匹韦林的中间体、其合成方法和利匹韦林的合成方法。

### 背景技术

[0002] 利匹韦林是Tibotec制药公司研制的一种全新的非核苷逆转录抑制剂(NNRTI)。迄今,NNRTI类抗HIV药物只有5个上市,分别为奈韦拉平、依非韦仑、地拉韦啉、依曲韦林、利匹韦林。相比奈韦拉平、地拉韦啉、依曲韦林等老药,利匹韦林具有每日1次1片,一线用药,耐药性极低,安全性高的优点。它与依非韦仑的疗效相当,而且安全性更佳,所以利匹韦林可以作为HIV-1感染患者的一种新治疗方法。美国食品和药物管理局(FDA)已于2011年5月批准利匹韦林(Rilpivirine,上市,用于治疗HIV-1感染患者。利匹韦林还可以与其他抗逆转录病毒药物联用,用于治疗从未进行过HIV治疗(初治)的HIV-1感染成年患者。与依法韦仑相比,利匹韦林更不易耐药,因此,其具有更广阔的市场前景。

[0003] 利匹韦林其化学名为:4-[[4-[[4-[(1E)-2-氰基乙烯基]-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苯腈,结构如下所示:



[0004]

利匹韦林

[0005] 有关利匹韦林合成的报道有很多,例如将2-氨基-4-氯嘧啶进行氨基保护,而后再与4-[(1E)-2-氰基乙烯基]-2,6-二甲基苯胺在碱性条件下进行反应,而后再脱氨基保护,并进行纯化,除去杂质及顺式异构体,得到所需构型的中间体,而后该中间体再进行反应得到利匹韦林,该方法需要氨基保护然后再脱氨基保护,降低利匹韦林的整体收率。

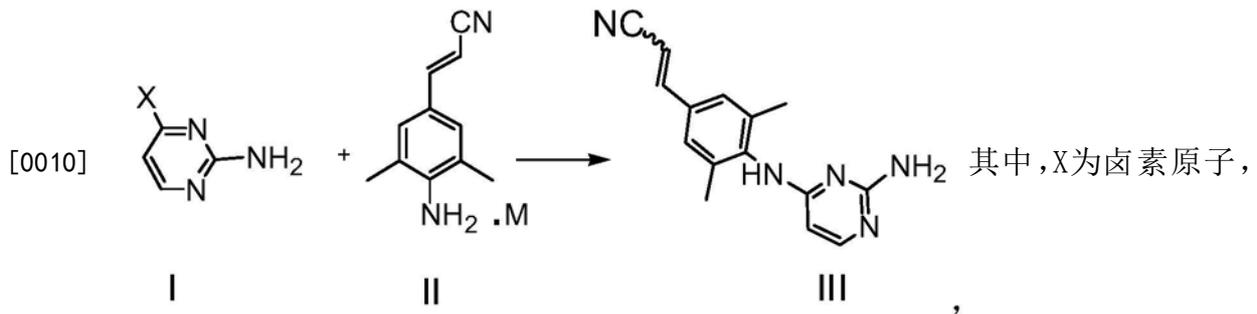
[0006] 鉴于此,特提出本发明。

### 发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供用于合成利匹韦林的中间体、其合成方法和利匹韦林的合成方法。采用本发明实施例的方法能够高效合成用于合成利匹韦林的中间体,且不需要进行氨基保护,脱氨基保护以及异构体分离,能够提升利匹韦林的整体合成收率。

[0008] 本发明是这样实现的:

[0009] 第一方面,本发明提供一种用于合成利匹韦林的中间体的合成方法,按照下述合成路径合成中间体:



M为酸。

[0011] 在可选的实施方式中, M为强酸; 优选为有机强酸或无机强酸; 优选地, 所述有机强酸为对甲苯磺酸或甲磺酸, 所述无机强酸为盐酸或硫酸;

[0012] 优选地, X为氯或溴, 优选为氯。

[0013] 在可选的实施方式中, 式II所示的化合物与式I所示的化合物的摩尔比为1:1-2, 优选为1:1-1.5, 更优选为1:1.1。

[0014] 在可选的实施方式中, 按照合成路径进行反应的条件为: 时间为1-10小时, 温度为0-120℃;

[0015] 优选地, 时间为2-8小时, 温度为10-90℃或者20-80℃或者50-70℃;

[0016] 优选地, 反应采用的溶剂为能够溶解式I所示的化合物与式II所示的化合物, 但并不参与反应的溶剂;

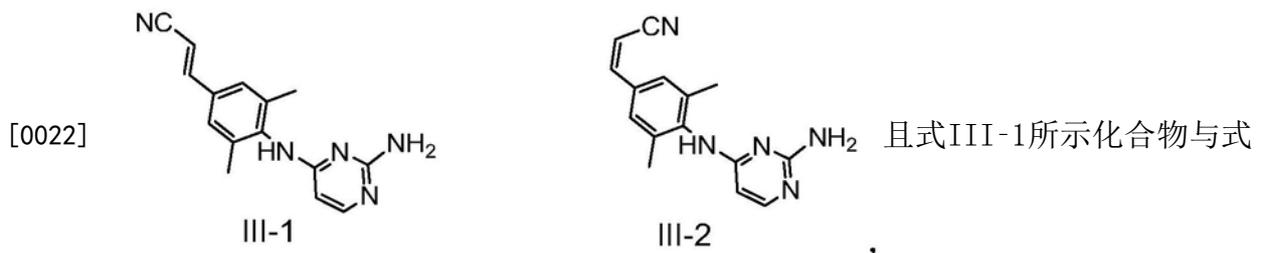
[0017] 优选地, 所述溶剂选自二氧六环、四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃、DMF、DMSO以及NMP中的至少一种, 且所述溶剂为无水溶剂;

[0018] 优选地, 反应体系为酸性环境, 优选为弱酸性环境。

[0019] 第二方面, 本发明提供一种用于合成利匹韦林的中间体, 其通过前述实施方式任一项所述的用于合成利匹韦林的中间体的合成方法制备得到,

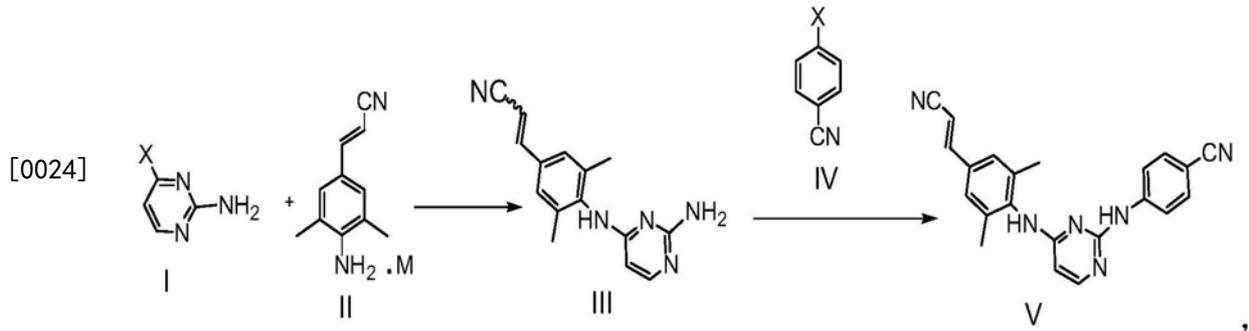
[0020] 优选地, 式III所示的中间体为顺反异构体混合物,

[0021] 优选地, 式III所示的中间体包括下述两种化合物:



III-2所示化合物的摩尔比为20-4:1, 优选为10-6:1。

[0023] 第三方面, 本发明提供一种利匹韦林的合成方法, 按照下述合成路径合成所述利匹韦林:



其中,X为卤素原子,M为酸。

[0025] 在可选的实施方式中,式III所示中间体与式IV所示化合物的摩尔比为1:1-2,优选为1:1-1.5,更优选为1:1.1。

[0026] 在可选的实施方式中,式III所示中间体与式IV所示化合物进行反应的条件为:时间为1-10小时,优选为4-8小时,温度为25-130℃,优选为50-80℃或90-100℃。

[0027] 在可选的实施方式中,式III所示中间体与式IV所示化合物在碱性条件下进行反应。

[0028] 在可选的实施方式中,形成碱性条件采用的碱性物质选自碱金属氢化物、碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐、碱金属乙酸盐或者碱金属氢氧化物中的任意一种。

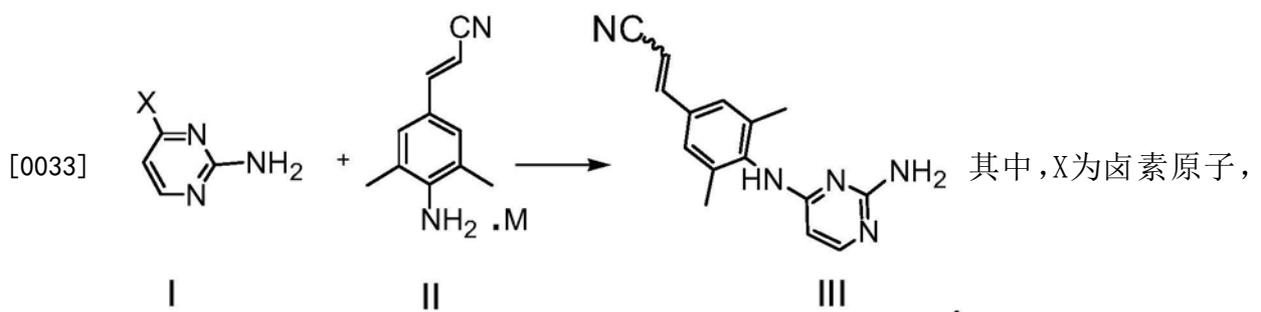
[0029] 本发明具有以下有益效果:本发明实施例提供一种新的合成用于合成利匹韦林中间体的思路,其利用式II所示的化合物能够自身产生酸,继而为反应提供酸性环境,使得式I所示的化合物与式II所示的化合物在不用对式I所示的化合物进行氨基保护的基础上,可以直接进行自催化反应,使得式I所示的化合物与式II所示的化合物进行反应形成所需的中间体,提升了合成利匹韦林的整体收率。

[0030] 同时,在合成利匹韦林时,本发明实施例不对式III所示中间体进行分离,而直接进行反应,式III所示中间体中Z构型能够部分转化为E构型,继而能够提升具有生理活性的利匹韦林的收率。

### 具体实施方式

[0031] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。

[0032] 本发明实施例提供一种用于合成利匹韦林的中间体的合成方法,按照下述合成路径合成中间体:



M为酸。具体地,M为强酸;优选为有机强酸或无机强酸;优选地,所述有机强酸为对甲苯磺酸或甲磺酸,所述无机强酸为盐酸或硫酸。采用上述酸,继而使得式II所示的化合物为弱碱强酸盐,当其溶解在溶剂中时,其能够电离出氢离子,继而使得反应体系呈现为酸性环境,继而使得式I所示化合物能够与式II所示化合物能够顺利进行自催化反应形成式III所示中间体。整个反应过程中不需要再额外对式I所示化合物进行氨基保护,而后再与式III所示中间体进行去保护,整体上提升了式III所示中间体的收率,继而提升利匹韦林的收率。同时,本发明实施例式II所示化合物采用盐,不仅仅作为反应物,同时还为反应提供酸性环境,能够进一步促进式III所示中间体的合成。

[0034] 且本发明实施例提供的反应环境为酸性,优选为弱酸性,pH一般为5-6。若将本发明实施例的反应环境更改为碱性环境,该反应进行极其缓慢,需要大幅度延长反应时间,且即使大幅度延长反应时间也仅少量的原料进行反应,导致收率极低。

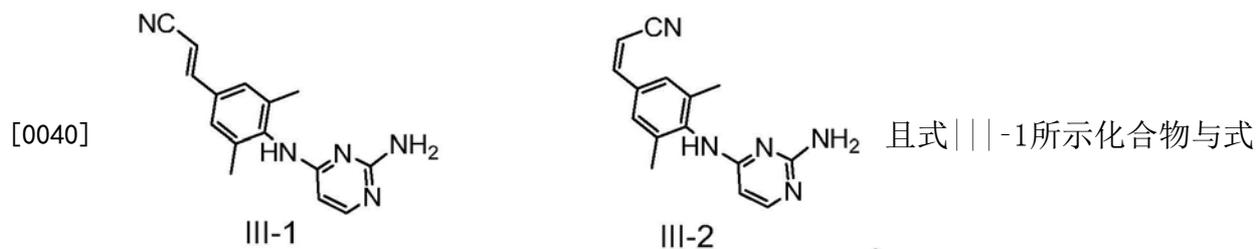
[0035] 进一步地,X为氯或溴,优选为氯。采用上述卤素能够进一步促进式III所示中间体的合成。

[0036] 进一步地,式II所示的化合物与式I所示的化合物的摩尔比为1:1-2,优选为1:1-1.5,更优选为1:1.1。例如,式I所示的化合物与式II所示的化合物的摩尔比可以为1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9以及1:2等任意数值或者上述数值二者之间形成的范围值内的任意数值。按照合成路径进行反应的条件为:时间为1-10小时,温度为0-120℃;时间为2-8小时,温度为10-90℃或者20-80℃或者50-70℃。例如,时间可以为1小时、1.5小时、2小时、2.5小时、3小时、3.5小时、4小时、4.5小时、5小时、6小时、7小时、8小时、8.5小时、9小时以及10小时等任意数值或者上述数值二者之间形成的范围值内的任意数值。温度可以为0℃、5℃、10℃、15℃、20℃、22℃、27℃、30℃、35℃、38℃、40℃、45℃、47℃、50℃、60℃、63℃、70℃、75℃、80℃、85℃、90℃、100℃、110℃、115℃以及120℃等任意数值或者上述数值二者之间形成的范围值内的任意数值。

[0037] 采用上述条件能够促进式I所示的化合物与式II所示的化合物进行反应,提升式III所示的中间体的合成收率。

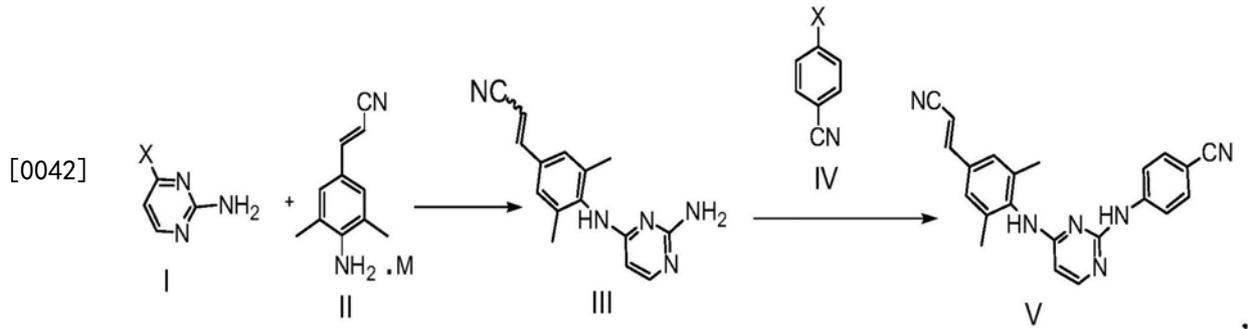
[0038] 进一步地,反应采用的溶剂为能够溶解式I所示的化合物与式II所示的化合物,但并不参与反应的溶剂;其中,所述溶剂选自二氧六环、四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃、DMF、DMSO以及NMP中的至少一种,且所述溶剂为无水溶剂。

[0039] 本发明实施例还提供一种用于合成利匹韦林的中间体,其通过上述用于合成利匹韦林的中间体的合成方法制备得到,制备得到的式III所示的中间体为顺反异构体混合物,其包括下述两种化合物:



[0041] 本发明实施例还提供一种利匹韦林的合成方法,按照下述合成路径合成所述利匹

韦林:



其中,X为卤素原子,M为酸。且合成得到的式III所示的中间体无需再进行分离得到两个单纯的式III-1所示化合物与式III-2所示化合物,而是直接将式III所示的中间体(即顺反异构体混合物)进行反应,直接形成利匹韦林。

[0043] 式III所示的中间体中仅有E构型的中间体(即式III-1所示化合物)可以合成得到具有生物和生理活性的利匹韦林,因此,一般需要将中间体进行分离纯化,得到仅有E构型的单纯物质,继而合成利匹韦林,但是在后续合成利匹韦林的过程中E构型会部分转化为Z构型(即式III-2所示化合物),因此,需要在合成利匹韦林后再次分离纯化。整体合成利匹韦林的过程中,需要经过两次分离纯化,同时经过式I所示化合物的氨基保护和脱氨基保护,继而造成利匹韦林的整个工艺的收率低。

[0044] 而本发明实施例在直接将式III所示的中间体(即顺反异构体混合物)进行反应,省去对III所示的中间体进行分离的步骤,同时,在反应过程中部分Z型构型还会转化为E型构型,提升利匹韦林的合成收率。同时,仅在合成利匹韦林结束后对其进行纯化,即本发明实施例仅进行一次分离纯化,且无需进行氨基保护和脱氨基,进一步提升利匹韦林的合成收率。

[0045] 进一步地,式III所示中间体与式IV所示化合物的摩尔比为1:1-2,优选为1:1-1.5,更优选为1:1.1。例如,式III所示中间体与式IV所示化合物的摩尔比可以为1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9以及1:2等任意数值或者上述数值二者之间形成的范围值内的任意数值。按照合成路径进行反应的条件为:时间为1-10小时,温度为25-130℃;时间为4-8小时,温度为50-80℃或者90-100℃。例如,时间可以为1小时、1.5小时、2小时、2.5小时、3小时、3.5小时、4小时、4.5小时、5小时、6小时、7小时、8小时、8.5小时、9小时以及10小时等任意数值或者上述数值二者之间形成的范围值内的任意数值。温度可以为25℃、30℃、35℃、38℃、40℃、45℃、47℃、50℃、55℃、60℃、63℃、68℃、70℃、75℃、80℃、85℃、90℃、100℃、110℃、115℃、120℃、125℃以及130℃等任意数值或者上述数值二者之间形成的范围值内的任意数值。

[0046] 且式III所示中间体与式IV所示化合物在碱性条件下进行反应。形成碱性条件采用的碱性物质选自碱金属氢化物、碱金属碳酸盐,碱金属磷酸盐、碱金属乙酸盐或者碱金属氢氧化物中的任意一种,例如可以是NaH、NaOH、KOH、磷酸钾、乙酸钾以及K<sub>2</sub>CO等可形成碱性反应体系的物质。

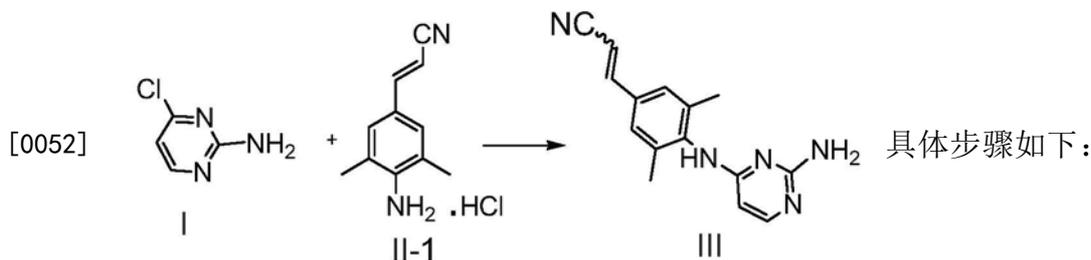
[0047] 本发明实施例采用上述反应条件、温度以及反应环境,能够进一步保证式III所示中间体与式IV所示化合物充分进行反应,有利于利匹韦林的合成。

[0048] 以下结合实施例对本发明的特征和性能作进一步的详细描述。

[0049] 实施例1

[0050] 本发明实施例提供一种3-(4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3,5-二甲基苯基)-丙烯腈的合成方法:

[0051] 参照下述合成路径:



[0053] 将DMF (40ml) 投入反应瓶中, 加入式I所示化合物 (14.3g, 110mmol) 式II-1所示化合物 (20.9g, 100mmol), 氮气保护, 搅拌, 升温至90℃~95℃。保持该温度反应3小时。反应结束, 降温至室温20±5℃, 滴加10% 碳酸钾水溶液120ml。析出固体, 过滤, 水洗。滤至无滤液滴下, 刮出滤饼, 用30ml 乙腈回流打浆1小时, 降温至室温20±5℃, 过滤, 用适量乙腈淋洗, 50℃烘干, 得式III所示中间体 (21.3g, 80.5%, 纯度98.7%, E/Z=87:12), 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。

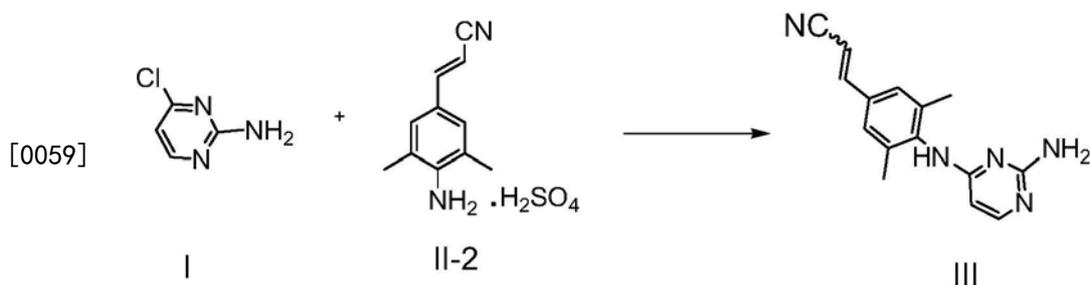
[0054] 为了验证式III所示中间体中有所需能形成利匹韦林的E构型, 本实施例取上述式III所示中间体1g, 并进行纯化, 而后进行表征, 具体如下: 取1g式III所示中间体经硅胶柱分离纯化(洗脱液为二氯甲烷: 甲醇=10:1), 得到纯的E式构型的中间体, 即式III-1所示化合物 (350mg) 和E/Z混合物 (640mg)。

[0055] 式III-1所示化合物:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8.39 (s, 1H), 7.71 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.56 (d, J=16.5Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 6.38 (d, J=16.5Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 2.15 (s, 6H); Ms (+C, ESI): M=265, 实测值: (266, M+1)。

[0056] 实施例2

[0057] 本发明实施例提供一种3-(4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3,5-二甲基苯基)-丙烯腈的合成方法:

[0058] 参照下述合成路径:



[0060] 将DMF (50ml) 投入反应瓶中, 加入式I所示化合物 (14.3g, 110mmol) 式II-2所示化合物 (27g, 100mmol), 氮气保护, 搅拌, 升温至90℃~95℃。保持该温度反应3小时。反应结束, 降温至室温20±5℃, 滴加10% 碳酸钾水溶液150ml。析出固体, 过滤, 水洗。滤至无滤液滴下, 刮出滤饼, 用30ml 乙腈回流打浆1小时, 降温至室温20±5℃, 过滤, 用适量乙腈淋洗, 50℃烘干, 得式III所示中间体 (19.9g, 75%, 纯度97.5%, E/Z=82:15), 无需进一步纯化,

直接用于下一步反应。

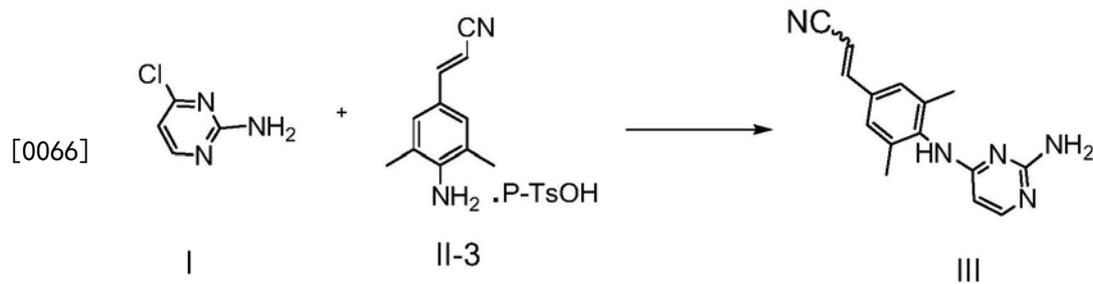
[0061] 为了验证式III所示中间体中有所需能形成利匹韦林的E构型,取1g式III所示中间体经硅胶柱分离纯化(洗脱液为二氯甲烷:甲醇=10:1),得到纯的E式构型的中间体,即式III-1所示化合物(310mg)和E/Z混合物(660mg)。

[0062] 式III-1所示化合物:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:8.39(s,1H),7.71(d,J=5.5Hz,1H),7.56(d,J=16.5Hz,1H),7.40(s,2H),6.38(d,J=16.5Hz,1H),5.97(s,2H),2.15(s,6H);Ms(+C,ESI):M=265,实测值:(266,M+1)。

[0063] 实施例3

[0064] 本发明实施例提供一种3-(4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3,5-二甲基苯基)-丙烯腈的合成方法:

[0065] 参照下述合成路径:



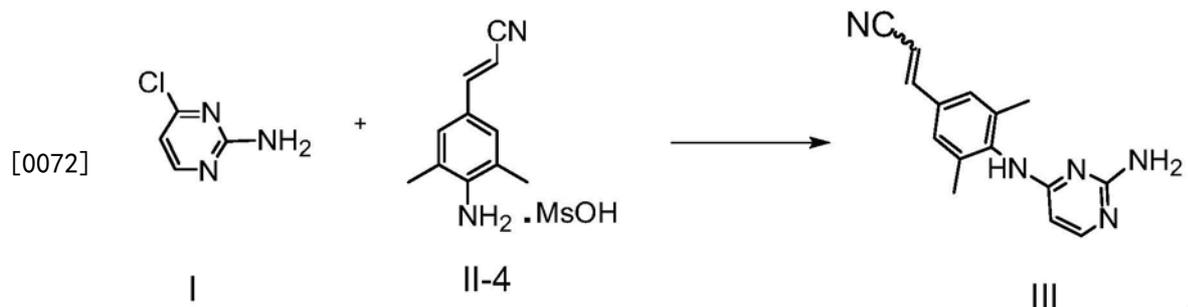
[0067] 将DMF(70ml)投入反应瓶中,加入式I所示化合物(14.3g,110mmol)式II-3所示化合物(34.4g,100mmol),氮气保护,搅拌,升温至90℃~95℃。保持该温度反应3小时。反应结束,降温至室温20±5℃,滴加10%碳酸钾水溶液200ml。析出固体,过滤,水洗。滤至无滤液滴下,刮出滤饼,用30ml乙腈回流打浆1小时,降温至室温20±5℃,过滤,用适量乙腈淋洗,50℃烘干,得式III所示中间体(22.5g,85%,纯度98.3%,E/Z=89:9),无需进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0068] 为了验证式III所示中间体中有所需能形成利匹韦林的E构型,取1g式III所示中间体经硅胶柱分离纯化(洗脱液为二氯甲烷:甲醇=10:1),得到纯的E式构型的中间体,即式III-1所示化合物(620mg)和E/Z混合物(360mg)。式III-1所示化合物的核磁结果以及质谱结果与实施例2的结果一致。

[0069] 实施例4

[0070] 本发明实施例提供一种3-(4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3,5-二甲基苯基)-丙烯腈的合成方法:

[0071] 参照下述合成路径:

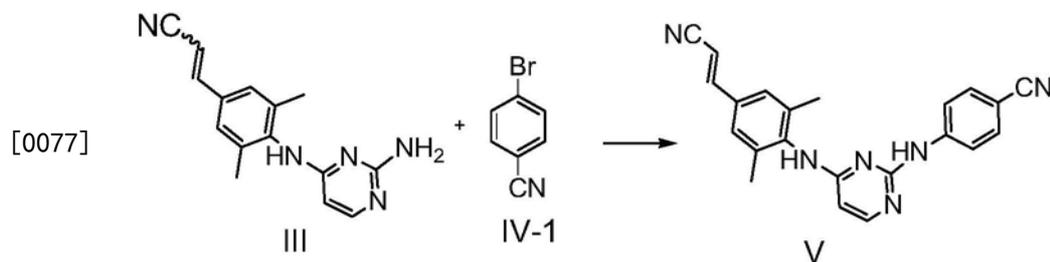


[0073] 将DMF (50ml) 投入反应瓶中,加入式I所示化合物 (14.3g,110mmol) 式III-4所示化合物 (26.8g,100mmol),氮气保护,搅拌,升温至90℃~95℃。保持该温度反应3小时。反应结束,降温至室温20±5℃,滴加10%碳酸钾水溶液150ml。析出固体,过滤,水洗。滤至无滤液滴下,刮出滤饼,用30ml乙腈回流打浆1小时,降温至室温20±5℃,过滤,用适量乙腈淋洗,50℃烘干,得式III所示中间体 (18g,68%,纯度95%,E/Z=79;16),无需进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0074] 为了验证式III所示中间体中有所需能形成利匹韦林的E构型,取1g式III所示中间体经硅胶柱分离纯化(洗脱液为二氯甲烷:甲醇=10:1),得到纯的E式构型的中间体,即式III-1所示化合物 (290mg) 和E/Z混合物 (680mg)。式III-1所示化合物的核磁结果以及质谱结果与实施例2的结果一致。

[0075] 实施例5

[0076] 本发明实施例提供一种利匹韦林(式V所示化合物)的合成方法。参照下述合成路径:

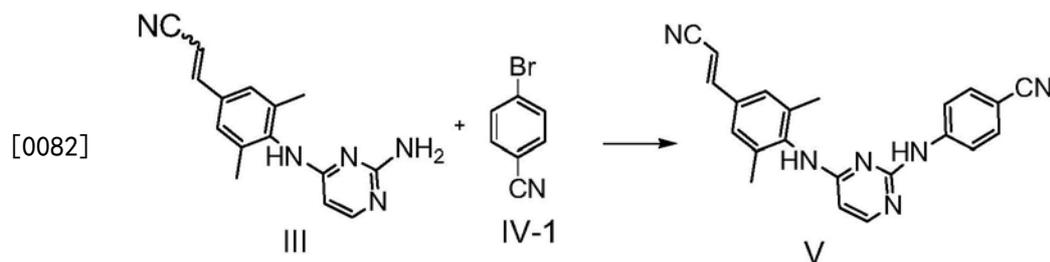


[0078] 将实施例1制备得到的式III所示中间体 (26.5g,1eq,E/Z=87:12) 溶于DMF (110ml) 中,加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27.6g,2eq),式IV-1所示化合物 (21.8g,1.2eq),碘化亚铜 (1.9g,0.1eq),氩气置换反应体系内空气。接着升温至110℃,在该反应温度下维持反应5小时。冷却至室温,向反应混合物中加水200ml,用1L乙酸乙酯萃取,有机相经干燥、过滤、浓缩,得到粗品。

[0079] 粗品分别经乙醇、乙腈二次重结晶后得到式V所示化合物 (21.9g,产率60%,E/Z=99.5:0.5)。其表征数据如下:<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.62 (s,br,1H),8.95 (s,br,1H),8.04 (s,br,1H),7.73 (s,2H),7.64 (d,J=16.5Hz,1H),7.50 (s,br,4H),6.46 (d,J=16.5Hz,1H),6.35 (s,br,1H),2.21 (s,6H);Ms (+C,ESI):M=366,实测值:(367,M+1)。

[0080] 实施例6

[0081] 本发明实施例提供一种利匹韦林(式V所示化合物)的合成方法。参照下述合成路径:

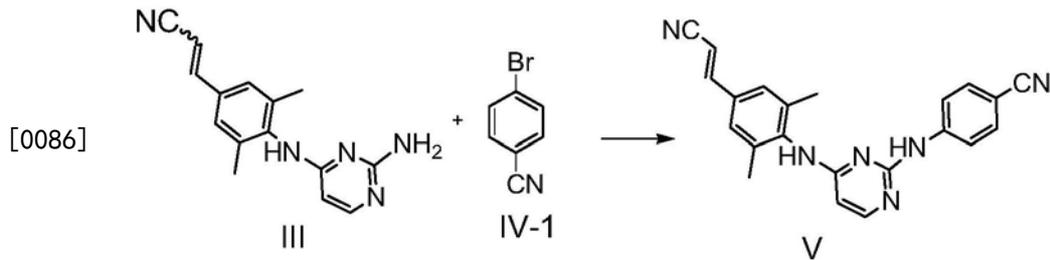


[0083] 将式III所示中间体 (26.5g,1eq,E/Z=87:12) 溶于甲苯 (110ml) 中,加入K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (31.8g,1.5eq),式IV-1所示化合物 (21.8g,1.2eq),三(二亚苄基丙酮)二钨 (1.83g,

0.02eq), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (1.15g, 0.02eq), 氩气置换反应体系内空气。接着升温至100℃, 在该反应温度下维持反应4小时。冷却至室温, 向反应混合物中加水200ml, 用1L乙酸乙酯萃取, 有机相经干燥、过滤、浓缩, 得到粗品。粗品分别经乙醇、乙腈二次重结晶后得到式V所示化合物 (28.5g, 产率76%, E/Z=99.6:0.3)。

[0084] 实施例7

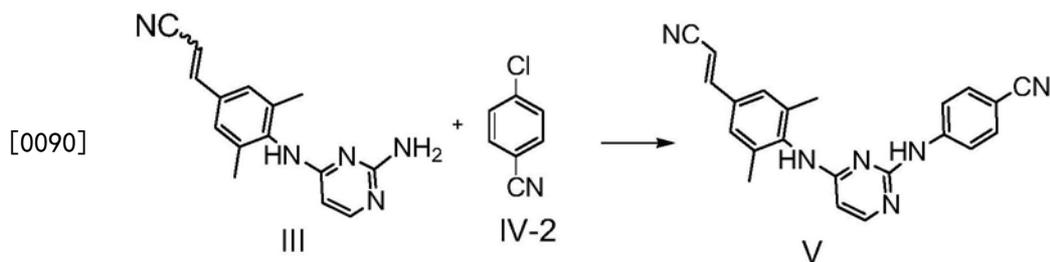
[0085] 本发明实施例提供一种利匹韦林 (式V所示化合物) 的合成方法。参照下述合成路径:



[0087] 将式III所示中间体 (26.5g, 1eq, E/Z=83:15) 溶于甲苯 (110ml) 中, 加入 $K_3PO_4$  (31.8g, 1.5eq), 式IV-1所示化合物 (21.8g, 1.2eq), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.83g, 0.02eq), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (1.15g, 0.02eq), 氩气置换反应体系内空气。接着升温至100℃, 在该反应温度下维持反应4小时。冷却至室温, 向反应混合物中加水200ml, 用1L乙酸乙酯萃取, 有机相经干燥、过滤、浓缩, 得到粗品。粗品分别经乙醇、乙腈二次重结晶后得到式V所示化合物 (27.4g, 产率75%, E/Z=99.4:0.4)。

[0088] 实施例8

[0089] 本发明实施例提供一种利匹韦林 (式V所示化合物) 的合成方法。参照下述合成路径:

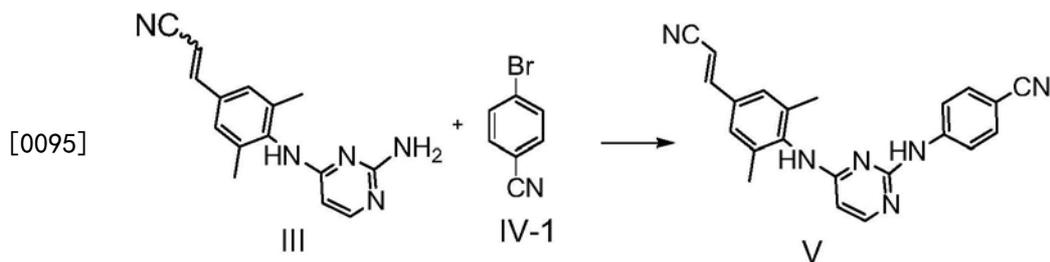


[0091] 将式III所示中间体 (26.5g, 1eq, E/Z=87:12) 溶于甲苯 (110ml) 中, 加入 $K_3PO_4$  (31.8g, 1.5eq), 式IV-2所示化合物 (16.5g, 1.2eq), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.83g, 0.02eq), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (1.15g, 0.02eq), 氩气置换反应体系内空气。接着升温至100℃, 在该反应温度下维持反应8小时。冷却至室温, 向反应混合物中加水200ml, 用1L乙酸乙酯萃取, 有机相经干燥、过滤、浓缩, 得到粗品。粗品分别经乙醇、乙腈二次重结晶后得到式V所示化合物 (23g, 产率63%, E/Z=99:1)。

[0092] 需要说明的是, 实施例6-实施例8制备得到的式V所示化合物与实施例5制备得到的式V所示化合物的表征结果一致, 发明人不再补充其表征结果。

[0093] 对比例1

[0094] 本发明对比例提供一种利匹韦林 (式V所示化合物) 的合成方法。参照下述合成路径:

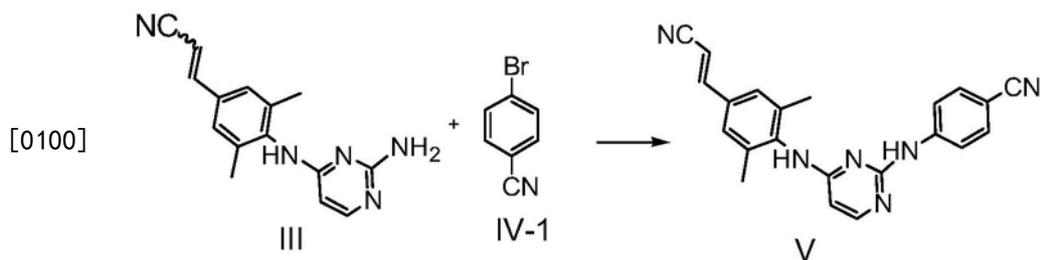


[0096] 将式III所示中间体 (26.5g, 1eq, E/Z=99.1:0.9) 溶于DMF (110ml) 中, 加入 $K_2CO_3$  (27.6g, 2eq), 式IV-1所示化合物 (21.8g, 1.2eq), 碘化亚铜 (1.9g, 0.1eq), 氩气置换反应体系内空气。接着升温至110℃, 在该反应温度下维持反应5小时。冷却至室温, 向反应混合物中加水200ml, 用1L乙酸乙酯萃取, 有机相经干燥、过滤、浓缩, 得到粗品。粗品分别经乙醇、乙腈二次重结晶后得到式V所示化合物 (22.7g, 产率62%, E/Z=99.5:0.3)。

[0097] 本对比例与实施例5的反应条件一致, 区别仅仅在于式III所示中间体的E/Z构型的配比不同, 本对比例与实施例5的式III所示中间体中E构型含量存在显著差异, 但是二者的收率基本相同, 说明在形成利匹韦林的过程中式III所示中间体的E和Z构型存在互变。

[0098] 对比例2

[0099] 本发明实施例提供一种利匹韦林 (式V所示化合物) 的合成方法。参照下述合成路径:



[0101] 将式III所示中间体 (26.5g, 1eq, E/Z=87:12) 溶于DMF (110ml) 中, 加入 $K_3CO_3$  (27.6g, 2eq), 式IV-1所示化合物 (21.8g, 1.2eq), 接着升温至100℃, 在该反应温度下维持反应10小时。冷却至室温, 向反应混合物中加水200ml, 用1L乙酸乙酯萃取, 有机相经干燥、过滤、浓缩, 得到粗品。粗品分别经乙醇、乙腈二次重结晶后得到式V所示化合物 (12.8g, 产率35%, E/Z=98:2)。

[0102] 该对比例未采用催化剂, 其收率降低了至少1倍, 说明催化剂对本发明的反应有显著影响。

[0103] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已, 并不用于限制本发明, 对于本领域的技术人员来说, 本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内, 所作的任何修改、等同替换、改进等, 均应包含在本发明的保护范围之内。