



(21) 申请号 202010941599.4

(22) 申请日 2020.09.09

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112010810 A

(43) 申请公布日 2020.12.01

(73) 专利权人 瑞阳制药股份有限公司
地址 256100 山东省淄博市沂源县城瑞阳
路1号

(72) 发明人 苗得足 胡清文 张小伟 赵磊
王向华

(74) 专利代理机构 青岛发思特专利商标代理有
限公司 37212
专利代理师 马俊荣

(51) Int. Cl.

C07D 239/48 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 106008366 A, 2016.10.12

CN 1541215 A, 2004.10.27

CN 1681774 A, 2005.10.12

CN 1720027 A, 2006.01.11

张衡等. 利匹韦林合成路线图解. 中国医药
工业杂志. 2016, 第47卷(第3期), 352-354.

Jerome Guillemont等. Synthesis of
Novel Diarylpyrimidine Analogues and
Their Antiviral Activity against Human
Immunodeficiency Virus Type 1. J. Med.
Chem.. 2004, 第48卷2072-2079.

审查员 韩涛

权利要求书2页 说明书5页 附图4页

(54) 发明名称

一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法

(57) 摘要

本发明涉及化学医药技术领域,具体涉及一种一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法。所述的一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法,包括以下步骤:(1)化合物I和化合物II进行取代反应,得到化合物III的反应液;(2)将丙烯酰胺加入到化合物的III反应液中,在Heck反应条件下得到化合物IV的反应液;(3)在化合物IV的反应液中先加入活性炭进行脱色处理,再加入不良溶剂进行析晶,得到白色化合物IV,即利匹韦林中间体。本发明的一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法,科学合理,简单易行,提高了产品的纯度和收率,适合规模化生产。

1. 一种一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法,其特征在于:包括以下步骤:

(1) 化合物I和化合物II进行取代反应,得到化合物III的反应液;

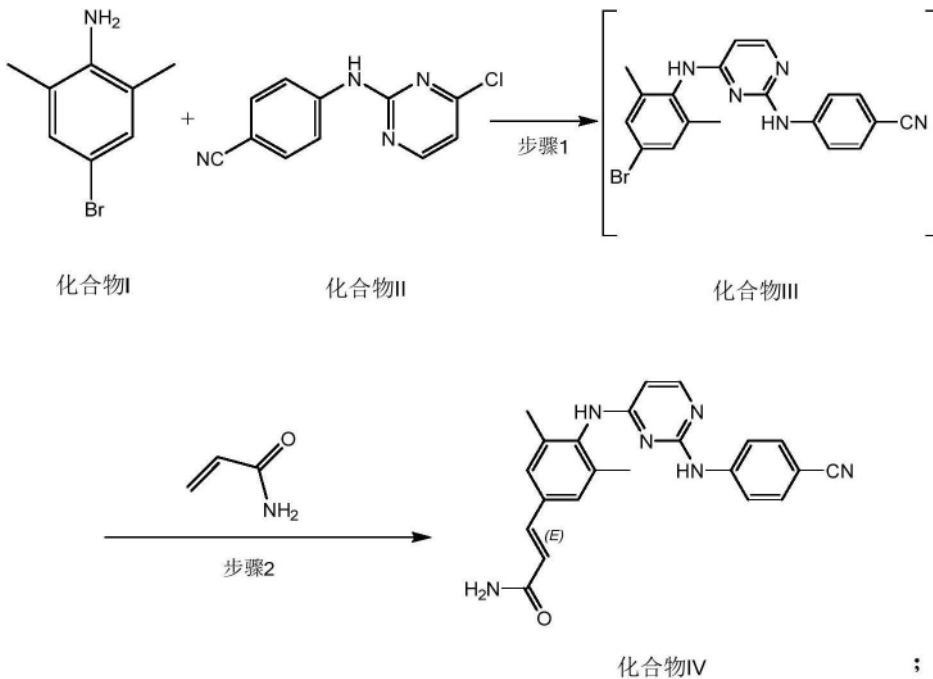
(2) 将丙烯酰胺加入到化合物的III反应液中,在Heck反应条件下得到化合物IV的反应液;

(3) 在化合物IV的反应液中先加入活性炭进行脱色处理,再加入不良溶剂进行析晶,得到白色化合物IV,即利匹韦林中间体;

步骤(1)中,取代反应在极性非质子溶剂中进行,所述的极性非质子溶剂为N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺中的一种;

步骤(3)中,不良溶剂为水、甲醇中的一种;

化学反应式如下:



化合物I是4-溴-2,6-二甲基苯胺;

化合物II是4-[(4-氯-2-咪唑基) 氨基] 苯腈;

化合物III是4-[[4-[(4-溴-2,6-二甲基苯基)氨基]-2-咪唑]氨基]-苯甲腈;

化合物IV是3-{4-[2-(4-氰基-苯基氨基)-咪唑-4-基氨基]-3,5-二甲基-苯基}-丙烯酰胺(E)。

2. 根据权利要求1所述的一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法,其特征在于:步骤(1)中,取代反应在无缚酸剂或加碱的条件下进行,所述的碱为叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇锂、叔戊醇钠、叔戊醇钾、LiHMDS、醋酸钾、醋酸钠、氟化钾、碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠中的一种;碱与化合物I的摩尔比为1-2:1。

3. 根据权利要求1所述的一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法,其特征在于:步骤(1)中,极性非质子溶剂与化合物I的体积重量比为(5-10)mL:1g。

4. 根据权利要求1所述的一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法,其特征在于:步骤(1)中,取代反应温度为80-100℃。

5. 根据权利要求1所述的一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法,其特征在于:步骤

(1) 中, 化合物I和化合物II的摩尔比为1:0.95-1。

6. 根据权利要求1所述的一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法, 其特征在于: 步骤(2) 中, Heck反应条件为:

钯源为四(三苯基膦)钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯化钯中的一种; 钯源与化合物I的摩尔比为0.005-0.01:1;

碱为甲醇钠、醋酸钠、叔丁醇钠、叔戊醇钠、叔戊醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺中一种; 碱与化合物I的摩尔比为1-2:1。

7. 根据权利要求1所述的一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法, 其特征在于: 步骤(2) 中, 丙烯酰胺和化合物I的摩尔比为1-1.5:1。

8. 根据权利要求1所述的一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法, 其特征在于: 步骤(2) 中, Heck反应温度为100-110℃。

9. 根据权利要求1所述的一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法, 其特征在于: 步骤(3) 中, 脱色温度为80-100℃, 析晶温度为-10-10℃。

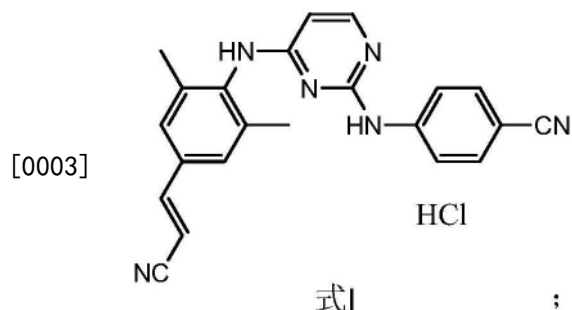
一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法

技术领域

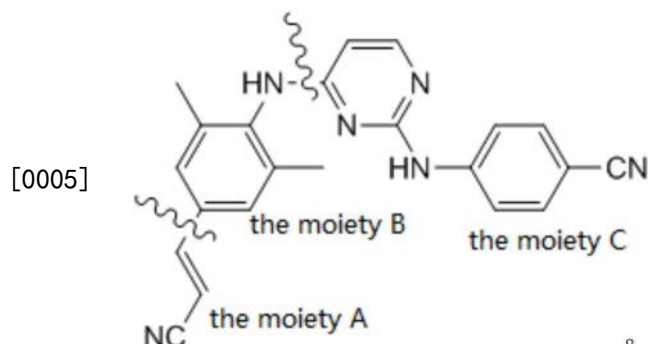
[0001] 本发明涉及化学医药技术领域,具体涉及一种一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法。

背景技术

[0002] 盐酸利匹韦林(rilpivrine hydrochloride)是由美国强生公司下属的蒂博泰克公司(Tibotec Therapeutics)开发的新型非核苷类逆转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor,NNRTI),用于艾滋病的治疗,商品名为Edurant,于2011年5月20日获美国FDA批准上市,具有易合成、抗病毒活性强、口服生物利用度高、安全性好等特点。Rilpivirine的结构式如式1所示:



[0004] 根据其API的结构式逆分析发现,其主要有三部分组成,如下图所示:



[0006] 其对应的结构片段为三个重要的化合物,分别为4-[4-(4-氯-2-嘧啶基)氨基]苯腈(CAS:244768-32-9),4-溴-2,6-二甲基苯胺(CAS:24596-19-8)和丙烯腈(CAS:107-13-1),三者按一定次序反应后成盐即可得盐酸利匹韦林。盐酸利匹韦林的各种合成方法已在文献(利匹韦林合成路线图解[J].中国医药工业杂志,2016,47(03):352-354.)中进行了详细的描述,其中采用丙烯腈作为起始物料的路线中均不可避免的出现Z式异构体难以清除的问题,且由于所用的丙烯腈为B级有机剧毒品,毒性大,受公安部门管制,使工业上规模化生产受限,因此选择使用丙烯酰胺(CAS:79-06-1)代替丙烯腈进行盐酸利匹韦林的工业化生产。

[0007] 在化学反应过程中随着主成分的生成总会伴随着或多或少的副反应及未充分反应掉的原料,在实际的生产过程中为了控制成本及简化操作一直是后处理需要解决的问题,因此选择合适的反应后处理方式显得尤为重要。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法,科学合理,简单易行,提高了产品的纯度和收率,适合规模化生产。

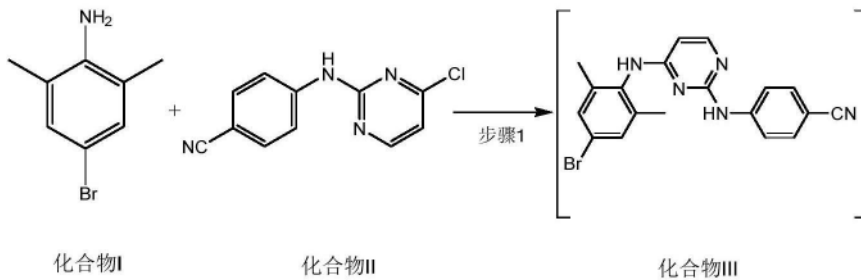
[0009] 本发明所述的一锅法制备高纯度利匹韦林中间体的方法,包括以下步骤:

[0010] (1) 化合物I和化合物II进行取代反应,得到化合物III的反应液;

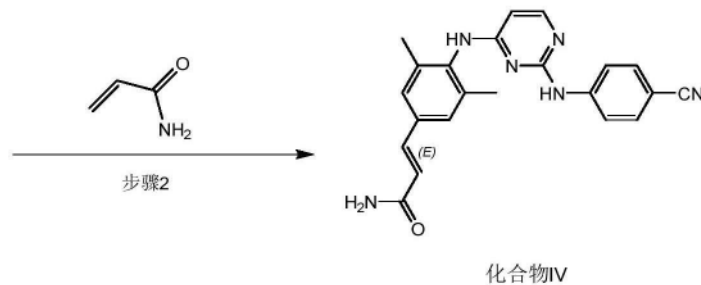
[0011] (2) 将丙烯酰胺加入到化合物的III反应液中,在Heck反应条件下得到化合物IV的反应液;

[0012] (3) 在化合物IV的反应液中先加入活性炭进行脱色处理,再加入不良溶剂进行析晶,得到白色化合物IV,即利匹韦林中间体;

[0013] 化学反应式如下:



[0014]



[0015] 化合物I是4-溴-2,6-二甲基苯胺;

[0016] 化合物II是4-[(4-氯-2-嘧啶基)氨基]苯胺;

[0017] 化合物III是4-[[4-[(4-溴-2,6-二甲基苯基)氨基]-2-嘧啶]氨基]-苯胺;

[0018] 化合物IV是3-{4-[2-(4-氰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3,5-二甲基-苯基}-丙烯酰胺(E)。

[0019] 步骤(1)中,取代反应在无缚酸剂或加碱的条件下进行,所述的碱为叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇锂、叔戊醇钠、叔戊醇钾、LiHMDS、醋酸钾、醋酸钠、氟化钾、碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠中的一种。

[0020] 碱与化合物I的摩尔比为1-2:1,优选为1-1.5:1。

[0021] 步骤(1)中,取代反应在极性非质子溶剂中进行,所述的极性非质子溶剂为乙腈、四氢呋喃、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜中的一种;优选为N-甲基吡咯烷酮或N,N-二甲基甲酰胺;更优选为N-甲基吡咯烷酮。

[0022] 极性非质子溶剂与化合物I的体积重量比为(5-10)mL:1g。

[0023] 步骤(1)中,化合物I和化合物II的摩尔比为1:0.95-1。

[0024] 步骤(1)中,取代反应温度为80-100℃。

[0025] 步骤(2)中,Heck反应条件为:

[0026] 钼源为四(三苯基膦)钼、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钼、1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁二氯化钼中的一种;

[0027] 碱为甲醇钠、醋酸钠、叔丁醇钠、叔戊醇钠、叔戊醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺中一种;优选为醋酸钠、碳酸钠、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺中一种;更优选为N,N-二异丙基乙胺。

[0028] 其中,钼源与化合物I的摩尔比为0.005-0.01:1;碱与化合物I的摩尔比为1-2:1,优选为1-1.5:1。

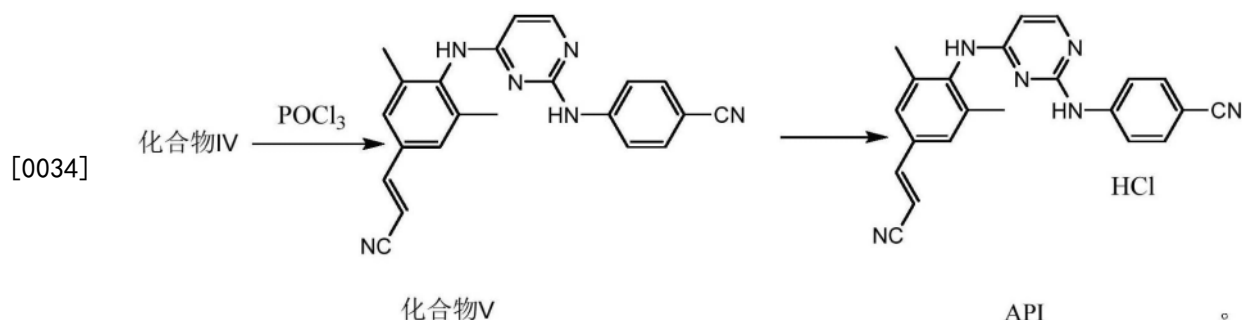
[0029] 步骤(2)中,丙烯酰胺和化合物I的摩尔比为1-1.5:1。

[0030] 步骤(2)中,Heck反应温度为100-110℃。

[0031] 步骤(3)中,脱色温度为80-100℃,析晶温度为-10-10℃。

[0032] 步骤(3)中,不良溶剂为水、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种。

[0033] 中间体IV继续参与反应合成利匹韦林的化学反应流程如下:



[0035] 本发明步骤(1)的反应过程中会产生很多杂质,而且由于原料与产品本身结构的相似性往往会造成杂质、原料和产品难分离的特性,现有技术中一般采用柱层析的后处理方法,而柱层析的放大生产劣势显而易见,在操作过程中会产生大量的有机溶剂。本发明通过对该路线的研究发现,采用一锅法能有效解决上述问题。

[0036] 与现有技术相比,本发明具有以下有益效果:

[0037] (1) 本发明采用一锅法制备利匹韦林中间体,只需要依次加入反应物,不需要分离目标中间体,极大提高了产品的收率和纯度;

[0038] (2) 本发明使用丙烯酰胺代替丙烯腈进行盐酸利匹韦林的工业化生产,避免了采用丙烯腈作为起始物料的路线中产生Z式异构体难以清除的问题,制备方法科学合理,生产成本低,适合规模化生产。

附图说明

[0039] 图1为本发明实施例1制备的化合物IV的HPLC图谱;

[0040] 图2为本发明实施例1制备的化合物IV的质谱图;

[0041] 图3为本发明实施例3制备的化合物V的HPLC图谱;

[0042] 图4为本发明实施例4制备的API的HPLC图谱;

[0043] 图5为本发明实施例1制备的化合物IV的核磁氢谱图。

具体实施方式

[0044] 下面结合实施例对本发明做进一步说明,但并不用于限制本发明的保护范围。本

领域技术人员可在权利要求范围内对制备方法和使用仪器作出改进,这些改进也应视为本发明的保护范围。

[0045] 在以下实施例中,化合物I是4-溴-2,6-二甲基苯胺;

[0046] 化合物II是4-[(4-氯-2-嘧啶基)氨基]苯腈;

[0047] 化合物III是4-[[4-[(4-溴-2,6-二甲基苯基)氨基]-2-嘧啶]氨基]-苯甲腈;

[0048] 化合物IV是3-{4-[2-(4-氰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3,5-二甲基-苯基}-丙烯酰胺(E);

[0049] 化合物V是4-[[4-[[4-(2-氰基乙基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈(E);

[0050] 其中化合物I和II通过市售的方法获得。

[0051] 实施例1

[0052] 合成利匹韦林中间体化合物VI:

[0053] (1) N₂保护条件下,在300mL三口瓶内一次加入化合物I(80.36g,40.16mmol),化合物II(92.63g,40.16mmol),750ml N-甲基吡咯烷酮,油浴加热至内温为90℃时保温反应,TLC跟踪化合物II残留无变化时,此时反应液即为化合物III的反应液;

[0054] (2) 保温条件下往化合物III的反应液中加入N,N-二异丙基乙胺(12.92g,100.4mmol),丙烯酰胺(3.43g,48.19mmol)后,内温下降,待内温重新升温至100℃左右时,一次性加入Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(2.93g,4mmol),继续保温搅拌1h后,TLC跟踪化合物III残留无变化后,反应开始降温,得到化合物IV的反应液;

[0055] (3) 待化合物IV的反应液内温降至80℃时,加入活性炭0.8g,保温脱色2h后趁热过滤,滤液转移至洁净的3L三口瓶,机械搅拌条件下流加入1.5L纯化水,加入过程中控制内温不低于20℃,加毕体系为一类白色浆体,降温至5-10℃,继续搅拌1h后,抽滤并用500ml甲醇淋洗滤饼,烘干得12.5g白色固体粉末,即为化合物IV,收率81.0%(以化合物I计)。

[0056] 化合物IV的HPLC检测纯度为98.5%,最大单杂为化合物III的脱溴还原产物。

[0057] ¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ9.63(s,1H),8.95(s,1H),8.06(s,1H),7.73(s,2H),7.61(s,1H),7.54-7.33(m,4H),7.23(s,1H),6.70(d,J=15.9Hz,1H),6.40(s,1H),5.41(s,1H),2.22(s,6H)。

[0058] ¹³C NMR(151MHz,DMSO-d₆): δ167.29,162.25,159.65,157.41,156.12,145.99,139.35,138.20,136.76,133.28,133.83,127.59,122.32,120.13,118.30,101.74,99.18,99.54,18.78。

[0059] m/z: calcd. for C₂₂H₂₀N₆O(M+H)⁺: 385.2,386.2, Found: 385.1,386.1。

[0060] 实施例2

[0061] 合成利匹韦林中间体化合物VI:

[0062] (1) N₂保护条件下,在300mL三口瓶内一次加入化合物I(80.36g,40.16mmol),化合物II(92.63g,40.16mmol),750ml N,N-二甲基甲酰胺,油浴加热至内温为100℃时保温反应,TLC跟踪化合物II残留无变化时,此时反应液即为化合物III的反应液;

[0063] (2) 保温条件下往化合物III的反应液中加入N,N-二异丙基乙胺(12.92g,100.4mmol),丙烯酰胺(3.43g,48.19mmol)后,内温下降,待内温重新升温至100℃左右时,一次性加入Pd(dtbpf)Cl₂: 1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯化钯(2.61g,4mmol),继续保

温搅拌1h后,TLC跟踪化合物III残留无变化后,反应开始降温,得到化合物IV的反应液;

[0064] (3)待化合物IV的反应液内温降至80℃时,加入活性炭1.0g,保温脱色2h后趁热过滤,滤液转移至洁净的3L三口瓶,机械搅拌条件下流加入1.5L甲醇,加入过程中控制内温不低于20℃,加毕体系为一类白色浆体,降温至5-10℃,继续搅拌1h后,抽滤并用500ml甲醇淋洗滤饼,烘干得11.9g白色固体粉末,即为化合物IV,收率77.1%(以化合物I计)。

[0065] 化合物IV的HPLC检测纯度为99.70%,最大单杂为化合物III的脱溴还原产物。

[0066] 将实施例2中所得产物进行质谱检测,得到质谱数据与实施例1中一致。

[0067] 实施例3

[0068] 合成化合物V:

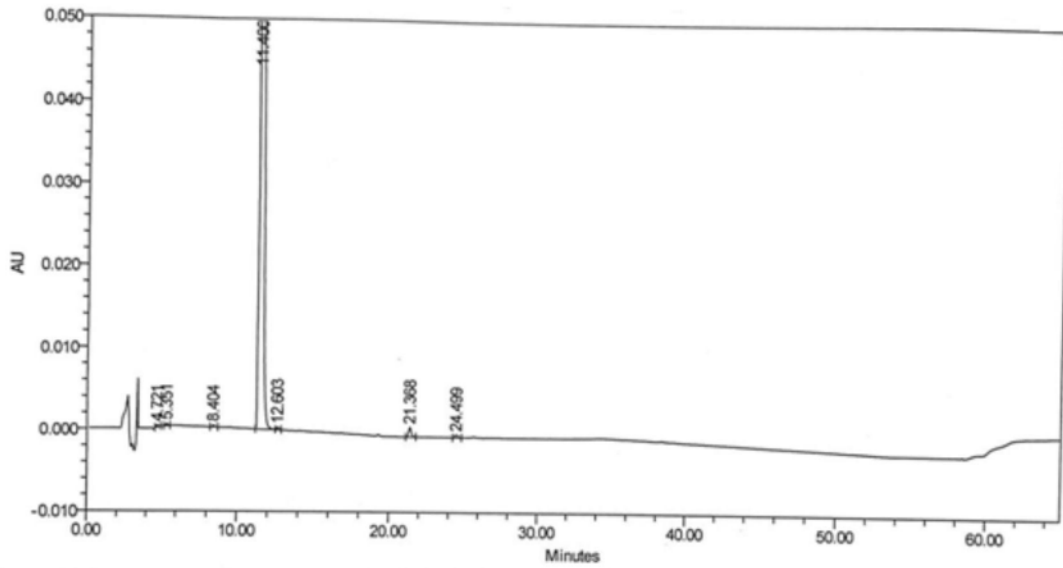
[0069] 在500mL三口瓶内依次加入化合物VI(10.00g,26.0mmol),80ml三氯氧磷作溶剂,先在20-30℃条件下搅拌2-3h后升温至回流反应3h,TLC跟踪至化合物VI残留无变化时降温至5-10℃,继续搅拌1h后抽滤烘干后得9.05g浅黄色固体,即为化合物V粗品,收率95.0%。

[0070] 将上述浅黄色固体全部加入盛有300ml丙酮的500ml三口瓶内,加热至溶清,然后加入0.8g活性炭,保温搅拌1h,趁热过滤后滤液旋干得白色固体8.50g,即为化合物V纯品,纯度为99.74%,收率93.9%。

[0071] 实施例4

[0072] 合成API:

[0073] 在250ml三口瓶内依次加入50ml冰乙酸,8.00g化合物V,升温至90-95℃,溶清后过滤,滤液中滴加入浓盐酸后缓慢加入50ml H₂O,加入过程中控制内温≥70℃,加毕梯度降温至20-25℃,继续搅拌0.5h后抽滤,并用10ml H₂O分两次淋洗滤饼,50-55℃真空干燥箱烘干至恒重,得白色结晶固体粉末API 7.92g,收率90.0%,HPLC纯度为99.82%。



| | Peak Name | Int Type | RT | Area | % Area | Height | USP Plate Count | USP Tailing | USP Resolution |
|---|-----------|----------|--------|----------|--------|---------|-----------------|-------------|----------------|
| 1 | | BB | 4.721 | 2068 | 0.01 | 256 | 10172 | 0.702 | |
| 2 | | BB | 5.351 | 2250 | 0.02 | 271 | 10510 | 0.842 | 2.999 |
| 3 | | BB | 8.404 | 2628 | 0.02 | 211 | 9539 | 1.040 | 10.639 |
| 4 | | BV | 11.400 | 14726020 | 99.80 | 1834595 | 48153 | 1.158 | 10.499 |
| 5 | | VB | 12.603 | 3148 | 0.02 | 357 | 46312 | | 5.322 |
| 6 | | BB | 21.368 | 13783 | 0.09 | 1175 | 79830 | 1.209 | 31.826 |
| 7 | | BB | 24.499 | 4935 | 0.03 | 348 | 65646 | 1.135 | 8.911 |

图1

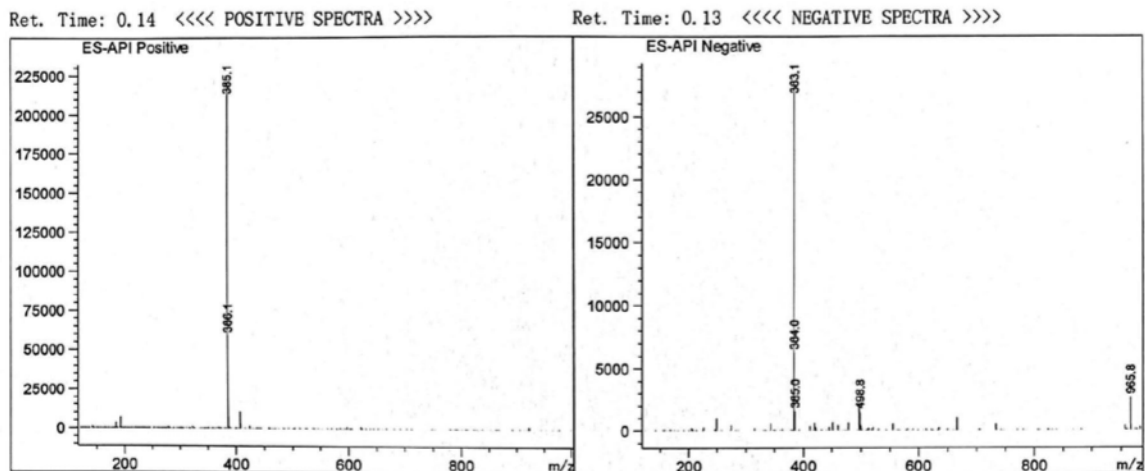
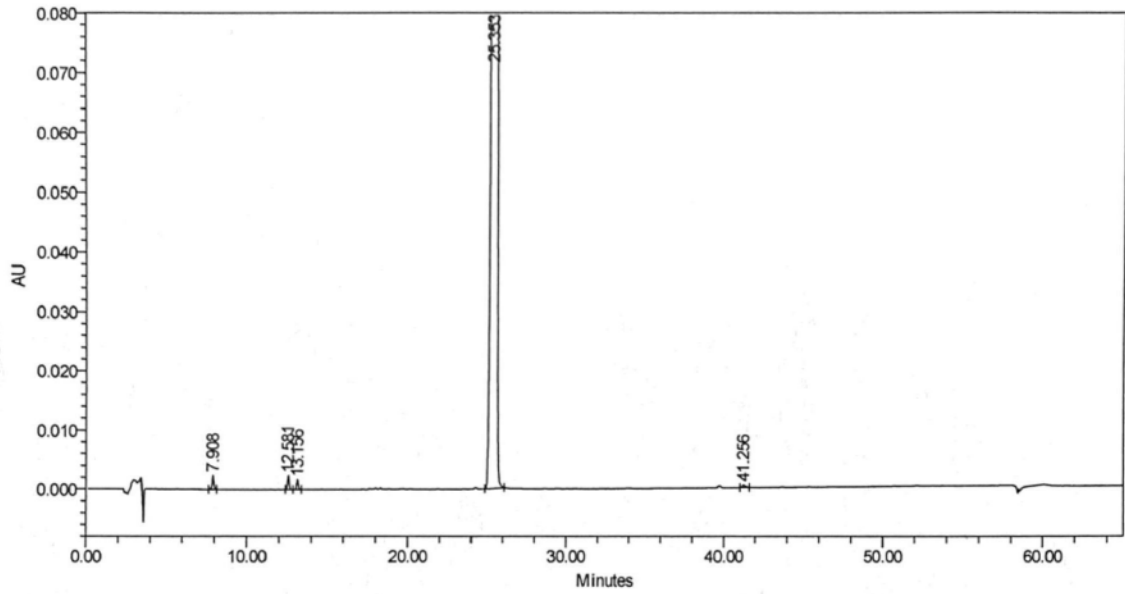
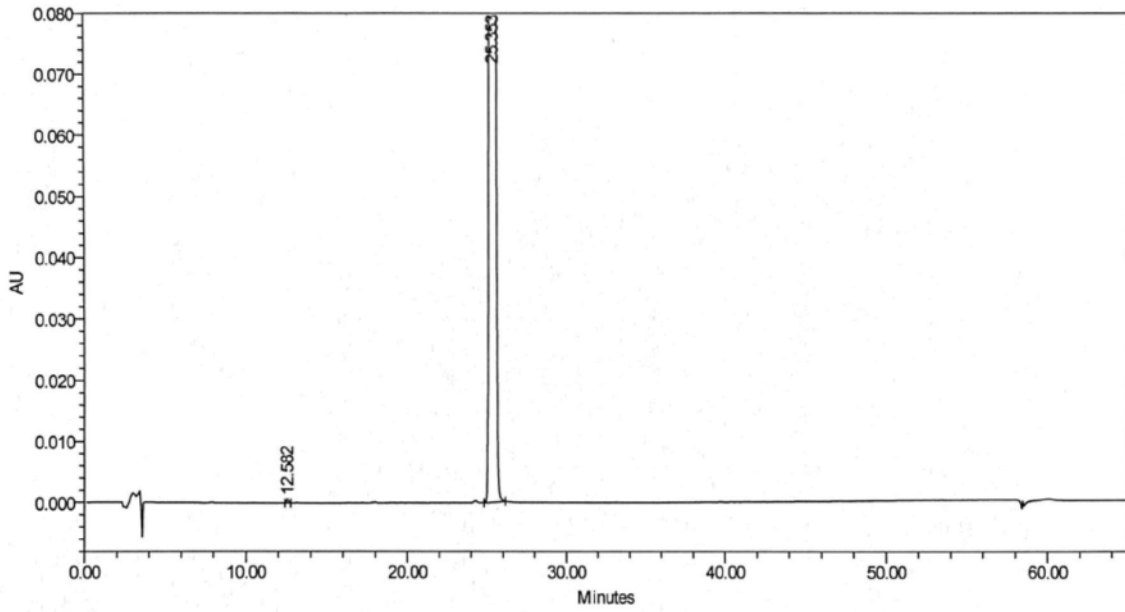


图2



| | Peak Name | Int Type | RT | Area | % Area | Height | USP Plate Count | USP Tailing | USP Resolution |
|-----|-----------|----------|--------|----------|--------|---------|-----------------|-------------|----------------|
| 1 | | BB | 7.908 | 17387 | 0.08 | 2396 | 31721 | 0.807 | |
| 2 | | BB | 12.581 | 17011 | 0.08 | 2345 | 69649 | 1.031 | 24.872 |
| 3 | | BB | 13.156 | 12420 | 0.06 | 1664 | 71675 | 1.030 | 2.916 |
| 4 | | BB | 25.353 | 20671455 | 99.74 | 1410342 | 68146 | 1.008 | 41.018 |
| 5 | | BB | 41.256 | 6713 | 0.03 | 437 | 156208 | 1.367 | 30.618 |
| Sum | | | | 20724986 | | | | | |

图3



| | Peak Name | Int Type | RT | Area | % Area | Height | USP Plate Count | USP Tailing | USP Resolution |
|-----|-----------|----------|--------|----------|--------|---------|-----------------|-------------|----------------|
| 1 | | BB | 12.582 | 5157 | 0.02 | 719 | 70868 | 1.012 | |
| 2 | | BB | 25.353 | 25751443 | 99.98 | 1755715 | 68195 | 1.010 | 43.395 |
| Sum | | | | 25756599 | | | | | |

图4

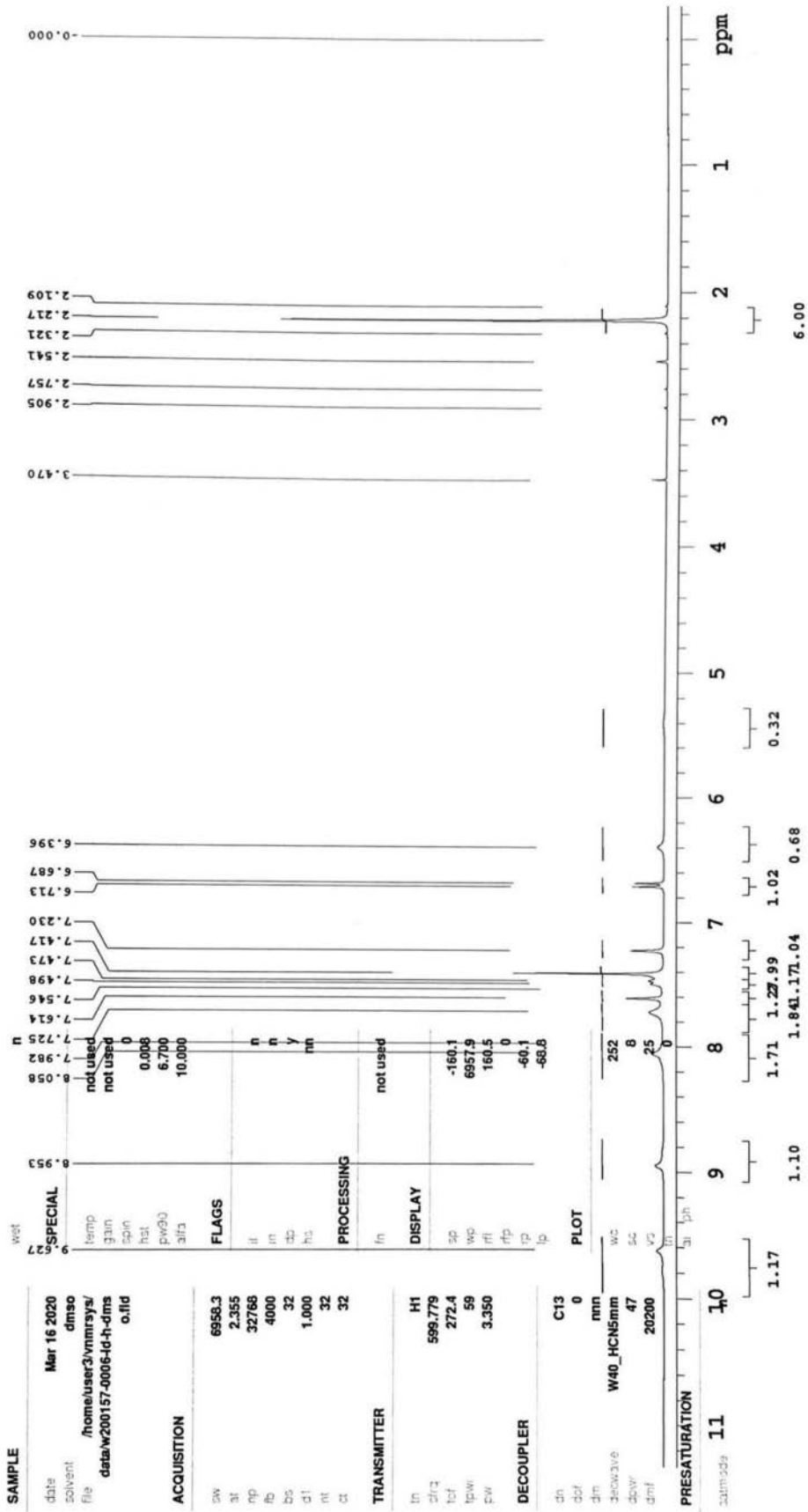


图5