



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111253376 A

(43)申请公布日 2020.06.09

(21)申请号 202010172957.X

(22)申请日 2020.03.13

(66)本国优先权数据

201911370325.8 2019.12.26 CN

(71)申请人 常州寅盛药业有限公司

地址 213000 江苏省常州市新北区圩塘化工区

(72)发明人 史鹤峰 陶鑫 韩加齐 潘利俊

(51)Int.Cl.

C07D 403/14(2006.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54)发明名称

一种福比他韦SRSS型异构体的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种福比他韦SRSS型异构体的制备方法,S-S型有机硼酸酯化合物和R-S型芳基卤素化合物在催化剂的作用进行SUZUKI反应,可批量制得福比他韦的SRSS型异构体,工艺路线简单,易于实现,成本低廉;S-S型有机硼酸酯化合物和R-S型芳基卤素化合物反应时加入碳酸钠、或乙酸钾、或N,N-二异丙基乙胺作为缚酸剂,可以很大程度上节省反应时间,尤其是加入碳酸钠作为缚酸剂,反应时间大幅降低;溶剂I的体积与S-S型有机硼酸酯化合物的质量之间的比值,需要控制在8-12的范围内,尤其是控制在10倍左右时,反应更为充分,反应后的残留物更少。





[0013] 进一步,所述步骤b中,加入溶剂I中的如式I所示的S-S型有机硼酸酯化合物以g为计量单位的重量W与以mL为计量单位的溶剂I的体积V之比为1:8-12。

[0014] 进一步,所述步骤b中,加入溶剂I中的如式I所示的S-S型有机硼酸酯化合物以g为计量单位的重量W与以mL为计量单位的溶剂I的体积V之比为1:10。

[0015] 进一步,福比他韦SRSS型异构体的制备方法还包括柱色谱分离提纯,将步骤c获得的福比他韦SRSS型异构体粗品采用层析柱进行柱色谱分离,并将柱色谱分离获得的洗脱液减压浓缩获得福比他韦SRSS型异构体中间样品,将福比他韦SRSS型异构体中间样品用甲醇进行全溶,并加入到氢氧化钠溶液中,至固体析出,室温搅拌至少30分钟后过滤获得滤饼,将滤饼烘干得到福比他韦SRSS型异构体成品。

[0016] 发明的技术效果:本发明的福比他韦SRSS型异构体的制备方法,相对于现有技术,S-S型有机硼酸酯化合物和R-S型芳基卤素化合物在催化剂的作用进行SUZUKI反应,可批量制得福比他韦的SRSS型异构体,工艺路线简单,易于实现,成本低廉;S-S型有机硼酸酯化合物和R-S型芳基卤素化合物反应时加入碳酸钠、或乙酸钾、或N,N-二异丙基乙胺作为缚酸剂,可以很大程度上节省反应时间,尤其是加入碳酸钠作为缚酸剂,反应时间大幅降低;溶剂I的体积与S-S型有机硼酸酯化合物的质量之间的比值,需要控制在8-12的范围内,尤其是控制在10倍左右时,反应更为充分,反应后的残留物更少。

### 具体实施方式

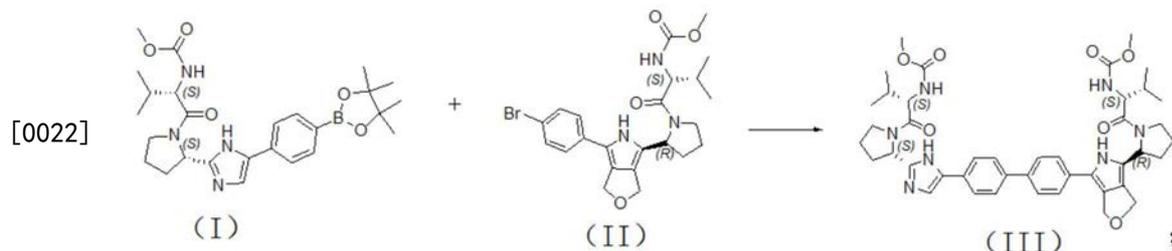
[0017] 为了进一步阐述本发明,下面通过一些具体的实施例进行描述,并结合具体的操作过程来说明本发明的一些实现方法。

[0018] 实施例1

[0019] 一种福比他韦SRSS型异构体的制备方法,包括如下步骤:

[0020] 步骤a,将四氢呋喃、二甲基甲酰胺和水按照体积比5:1:1进行混合,获得60mL的溶剂I并置于容积为100mL的反应容器中;

[0021] 步骤b,将6.0g如式I所示的S-S型有机硼酸酯化合物和5.0g如式II所示的R-S型芳基卤素化合物加入反应容器中,以使S-S型有机硼酸酯化合物和R-S型芳基卤素化合物与步骤a获得的溶剂I混合,并加入缚酸剂和催化剂,将反应容器减压抽真空,并进行氮气置换,连续操作5次后,升温至90℃并回流,保持回流4小时,生成如式III所示的福比他韦SRSS型异构体,反应式如下:



[0023] 其中缚酸剂为碳酸钠,用量为2.5g,催化剂为PdCl<sub>2</sub>(dppf),用量为0.3g,

[0024] 步骤c,对回流后的液体取样检测,确认液体中S-S型有机硼酸酯化合物和R-S型芳基卤素化合物的剩余含量,测量结果参见表1,以确保反应结束后,降温至室温,过滤,收集滤液,再对收集的滤液进行过滤和浓缩,以获得福比他韦SRSS型异构体粗品。

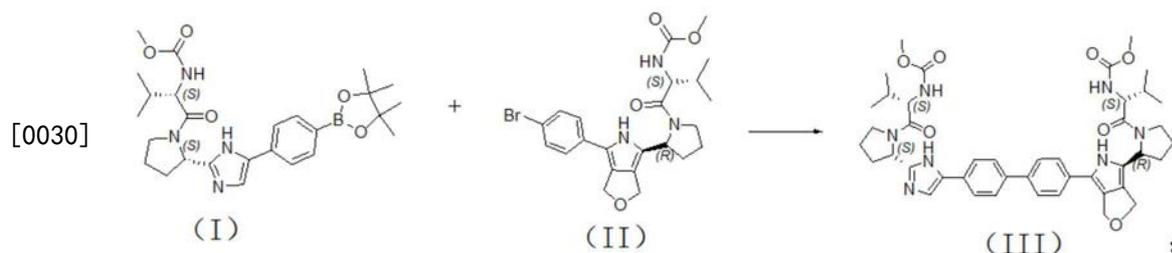
[0025] 福比他韦SRSS型异构体的制备方法还包括柱色谱分离提纯,将步骤c获得的福比他韦SRSS型异构体粗品采用层析柱进行柱色谱分离,并将柱色谱分离获得的洗脱液减压浓缩获得福比他韦SRSS型异构体中间样品,具体包括如下步骤:先将5g的100-200目的硅胶拌样,再将40g300-400目的硅胶加入层析柱,并使用石油醚充分润湿,在层析柱中加入10g的石英砂,然后使用石油醚和乙酸乙酯的混合溶液作为洗脱机冲洗层析柱,使用TLC进行过程控制,收集洗脱液并减压浓缩获得福比他韦SRSS型异构体中间样品;将福比他韦SRSS型异构体中间样品用100mL的甲醇进行全溶,并加入到300mL浓度为1mol/L的氢氧化钠溶液中,至固体析出,室温搅拌至少30分钟后过滤获得滤饼,将滤饼烘干得到5.0g的福比他韦SRSS型异构体成品。

[0026] 实施例2

[0027] 一种福比他韦SRSS型异构体的制备方法,包括如下步骤:

[0028] 步骤a,将四氢呋喃、二甲基甲酰胺和水按照体积比5:1:1进行混合,获得60mL的溶剂I并置于容积为100mL的反应容器中;

[0029] 步骤b,将6.0g如式I所示的S-S型有机硼酸酯化合物和5.0g如式II所示的R-S型芳基卤素化合物加入反应容器中,以使S-S型有机硼酸酯化合物和R-S型芳基卤素化合物与步骤a获得的溶剂I混合,并加入缚酸剂和催化剂,将反应容器减压抽真空,并进行氮气置换,连续操作5次后,升温至90℃并回流,保持回流16小时,生成如式III所示的福比他韦SRSS型异构体,反应式如下:



[0031] 其中缚酸剂为乙酸钾,用量为2.3g,催化剂为PdCl<sub>2</sub>(dppf),用量为0.3g,

[0032] 步骤c,对回流后的液体取样检测,确认液体中S-S型有机硼酸酯化合物和R-S型芳基卤素化合物的剩余含量,测量结果参见表1,以确保反应结束后,降温至室温,过滤,收集滤液,再对收集的滤液进行过滤和浓缩,以获得福比他韦SRSS型异构体粗品。

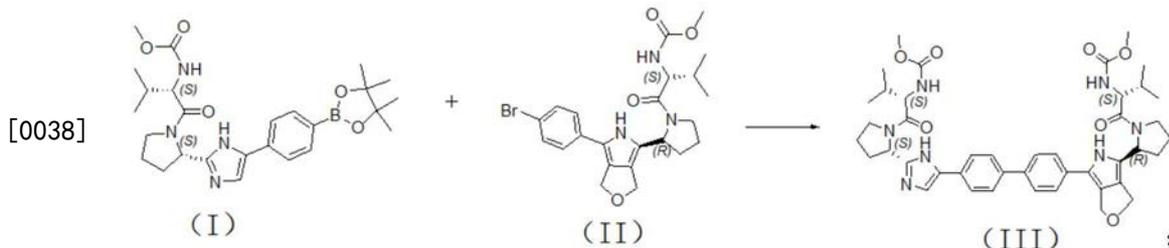
[0033] 福比他韦SRSS型异构体的制备方法还包括柱色谱分离提纯,将步骤c获得的福比他韦SRSS型异构体粗品采用层析柱进行柱色谱分离,并将柱色谱分离获得的洗脱液减压浓缩获得福比他韦SRSS型异构体中间样品,具体包括如下步骤:先将5g的100-200目的硅胶拌样,再将40g300-400目的硅胶加入层析柱,并使用石油醚充分润湿,在层析柱中加入10g的石英砂,然后使用石油醚和乙酸乙酯的混合溶液作为洗脱机冲洗层析柱,使用TLC进行过程控制,收集洗脱液并减压浓缩获得福比他韦SRSS型异构体中间样品;将福比他韦SRSS型异构体中间样品用100mL的甲醇进行全溶,并加入到300mL浓度为1mol/L的氢氧化钠溶液中,至固体析出,室温搅拌至少30分钟后过滤获得滤饼,将滤饼烘干得到4.85g的福比他韦SRSS型异构体成品。

[0034] 实施例3

[0035] 一种福比他韦SRSS型异构体的制备方法,包括如下步骤:

[0036] 步骤a,将四氢呋喃、二甲基甲酰胺和水按照体积比5:1:1进行混合,获得60mL的溶剂I并置于容积为100mL的反应容器中;

[0037] 步骤b,将6.0g如式I所示的S-S型有机硼酸酯化合物和5.0g如式II所示的R-S型芳基卤素化合物加入反应容器中,以使S-S型有机硼酸酯化合物和R-S型芳基卤素化合物与步骤a获得的溶剂I混合,并加入缚酸剂和催化剂,将反应容器减压抽真空,并进行氮气置换,连续操作5次后,升温至90℃并回流,保持回流8小时,生成如式III所示的福比他韦SRSS型异构体,反应式如下:



[0039] 其中缚酸剂为N,N-二异丙基乙胺,用量为3.05g,催化剂为PdCl<sub>2</sub>(dppf),用量为0.3g,

[0040] 步骤c,对回流后的液体取样检测,确认液体中S-S型有机硼酸酯化合物和R-S型芳基卤素化合物的剩余含量,测量结果参见表1,以确保反应结束后,降温至室温,过滤,收集滤液,再对收集的滤液进行过滤和浓缩,以获得福比他韦SRSS型异构体粗品。

[0041] 福比他韦SRSS型异构体的制备方法还包括柱色谱分离提纯,将步骤c获得的福比他韦SRSS型异构体粗品采用层析柱进行柱色谱分离,并将柱色谱分离获得的洗脱液减压浓缩获得福比他韦SRSS型异构体中间样品,具体包括如下步骤:先将5g的100-200目的硅胶拌样,再将40g300-400目的硅胶加入层析柱,并使用石油醚充分润湿,在层析柱中加入10g的石英砂,然后使用石油醚和乙酸乙酯的混合溶液作为洗脱剂冲洗层析柱,使用TLC进行过程控制,收集洗脱液并减压浓缩获得福比他韦SRSS型异构体中间样品;将福比他韦SRSS型异构体中间样品用100mL的甲醇进行全溶,并加入到300mL浓度为1mol/L的氢氧化钠溶液中,至固体析出,室温搅拌至少30分钟后过滤获得滤饼,将滤饼烘干得到4.95g的福比他韦SRSS型异构体成品。

[0042] 表1不同缚酸剂的对比数据

[0043]

编号	S-S 型有机硼酸酯化合物重量 (g)	R-S 型芳基卤素化合物重量 (g)	缚酸剂	回流反应时间 (小时)	S-S 型有机硼酸酯化合物余量 (%)	R-S 型芳基卤素化合物余量 (%)
实施例 1	6.0	5.0	碳酸钠	4	1.32	0.27
实施例 2	6.0	5.0	乙酸钾	16	4.32	1.69
实施例 3	6.0	5.0	N,N-二异丙基乙胺	8	1.98	0.66

[0044] 由表1可毫无疑问的得出,碳酸钠是最理想的缚酸剂,可大幅降低反应时间,且反应更加完全。

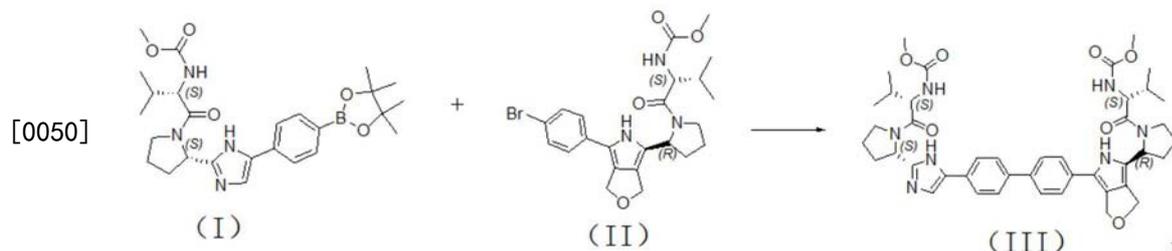
[0045] 实施例4

[0046] 考虑到溶剂用量对底物的溶解程度可能会对反应结果造成影响,因此增加了对溶剂I用量的研究。

[0047] 一种福比他韦SRSS型异构体的制备方法,包括如下步骤:

[0048] 步骤a,将四氢呋喃、二甲基甲酰胺和水按照体积比5:1:1进行混合,获得48mL的溶剂I并置于容积为100mL的反应容器中;

[0049] 步骤b,将6.0g如式I所示的S-S型有机硼酸酯化合物和5.0g如式II所示的R-S型芳基卤素化合物加入反应容器中,以使S-S型有机硼酸酯化合物和R-S型芳基卤素化合物与步骤a获得的溶剂I混合,并加入缚酸剂和催化剂,将反应容器减压抽真空,并进行氮气置换,连续操作5次后,升温至90℃并回流,保持回流4小时,生成如式III所示的福比他韦SRSS型异构体,反应式如下:



[0051] 其中缚酸剂为碳酸钠,用量为2.5g,催化剂为PdCl<sub>2</sub>(dppf),用量为0.3g,

[0052] 步骤c,对回流后的液体取样检测,确认液体中S-S型有机硼酸酯化合物和R-S型芳基卤素化合物的剩余含量,测量结果参见表2,以确保反应结束后,降温至室温,过滤,收集滤液,再对收集的滤液进行过滤和浓缩,以获得福比他韦SRSS型异构体粗品。

[0053] 福比他韦SRSS型异构体的制备方法还包括柱色谱分离提纯,将步骤c获得的福比他韦SRSS型异构体粗品采用层析柱进行柱色谱分离,并将柱色谱分离获得的洗脱液减压浓缩获得福比他韦SRSS型异构体中间样品,具体包括如下步骤:先将5g的100-200目的硅胶拌样,再将40g300-400目的硅胶加入层析柱,并使用石油醚充分润湿,在层析柱中加入10g的石英砂,然后使用石油醚和乙酸乙酯的混合溶液作为洗脱机冲洗层析柱,使用TLC进行过程控制,收集洗脱液并减压浓缩获得福比他韦SRSS型异构体中间样品;将福比他韦SRSS型异构体中间样品用100mL的甲醇进行全溶,并加入到300mL浓度为1mol/L的氢氧化钠溶液中,至固体析出,室温搅拌至少30分钟后过滤获得滤饼,将滤饼烘干得到4.95g的福比他韦SRSS型异构体成品。

[0054] 实施例5

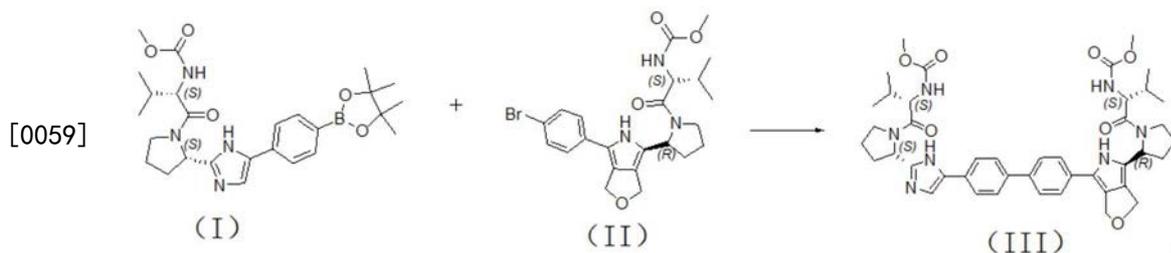
[0055] 考虑到溶剂用量对底物的溶解程度可能会对反应结果造成影响,因此增加了对溶剂I用量的研究。

[0056] 一种福比他韦SRSS型异构体的制备方法,包括如下步骤:

[0057] 步骤a,将四氢呋喃、二甲基甲酰胺和水按照体积比5:1:1进行混合,获得72mL的溶剂I并置于容积为100mL的反应容器中;

[0058] 步骤b,将6.0g如式I所示的S-S型有机硼酸酯化合物和5.0g如式II所示的R-S型芳

基卤素化合物加入反应容器中,以使S-S型有机硼酸酯化合物和R-S型芳基卤素化合物与步骤a获得的溶剂I混合,并加入缚酸剂和催化剂,将反应容器减压抽真空,并进行氮气置换,连续操作5次后,升温至90℃并回流,保持回流4小时,生成如式III所示的福比他韦SRSS型异构体,反应式如下:



[0060] 其中缚酸剂为碳酸钠,用量为2.5g,催化剂为PdCl<sub>2</sub>(dppf),用量为0.3g,

[0061] 步骤c,对回流后的液体取样检测,确认液体中S-S型有机硼酸酯化合物和R-S型芳基卤素化合物的剩余含量,测量结果参见表2,以确保反应结束后,降温至室温,过滤,收集滤液,再对收集的滤液进行过滤和浓缩,以获得福比他韦SRSS型异构体粗品。

[0062] 福比他韦SRSS型异构体的制备方法还包括柱色谱分离提纯,将步骤c获得的福比他韦SRSS型异构体粗品采用层析柱进行柱色谱分离,并将柱色谱分离获得的洗脱液减压浓缩获得福比他韦SRSS型异构体中间样品,具体包括如下步骤:先将5g的100-200目的硅胶拌样,再将40g300-400目的硅胶加入层析柱,并使用石油醚充分润湿,在层析柱中加入10g的石英砂,然后使用石油醚和乙酸乙酯的混合溶液作为洗脱剂冲洗层析柱,使用TLC进行过程控制,收集洗脱液并减压浓缩获得福比他韦SRSS型异构体中间样品;将福比他韦SRSS型异构体中间样品用100mL的甲醇进行全溶,并加入到300mL浓度为1mol/L的氢氧化钠溶液中,至固体析出,室温搅拌至少30分钟后过滤获得滤饼,将滤饼烘干得到4.95g的福比他韦SRSS型异构体成品。

[0063] 表2溶剂I不同用量的对比数据

编号	S-S型有机硼酸酯化合物重量(g)	R-S型芳基卤素化合物重量(g)	溶剂I用量(mL)	回流反应时间(小时)	S-S型有机硼酸酯化合物余量(%)	R-S型芳基卤素化合物余量(%)
实施例4	6.0	5.0	48	4	2.32	1.08
实施例5	6.0	5.0	72	4	1.98	0.44
实施例1	6.0	5.0	60	4	1.32	0.27

[0066] 由实施例4和实施例5的结果与实施例1的结果对比可知,加入溶剂I中的如式I所示的S-S型有机硼酸酯化合物以g为计量单位的重量W与以mL为计量单位溶剂I的体积V之比为1:10,是较为合适的选择。

[0067] 显然,上述实施例仅仅是为清楚地说明本发明所作的举例,而并非是对本发明的实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其

它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而这些属于本发明的精神所引申出的显而易见的变化或变动仍处于本发明的保护范围之内。