



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109422710 A

(43)申请公布日 2019.03.05

(21)申请号 201710747827.2

(22)申请日 2017.08.28

(71)申请人 常州制药厂有限公司

地址 213018 江苏省常州市天宁区劳动东  
路518号

(72)发明人 施世良 殷学治 唐井元 马贯军  
巫美金

(51)Int.Cl.

C07D 307/33(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

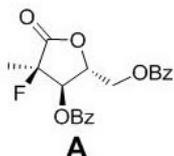
### (54)发明名称

一种索非布韦氟内酯中间体的制备方法

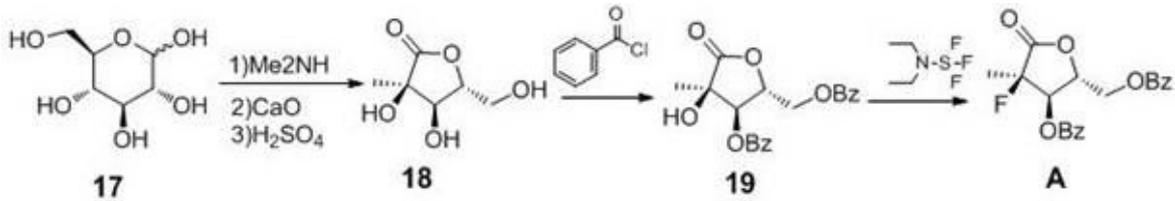
### (57)摘要

一种索非布韦氟内酯中间体的制备方法。本发明提供了一种索非布韦的重要中间体((2R, 3R, 4R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟-4-甲基-5-氧代四氢呋喃-2-基)甲基苯甲酸酯(氟内酯片段, 结

构式A)的制备方法。



1. 一种合成((2R,3R,4R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟-4-甲基-5-氧代四氢呋喃-2-基)甲基苯甲酸酯(化合物A)的制备方法,其特征在于包括如下的合成步骤:



(1) 中间体18的制备

a、在无水条件下,将D-葡萄糖分散于无水乙醇中,加入冰醋酸搅拌30min后,滴加二乙胺的乙醇溶液,控制温度不超过20℃,反应液加热至75℃反应,降温至55℃,保温反应2h,减压浓缩得棕色油状物;

b、上述油状物中加入水,氮气置换3次后,加入氧化钙,控制温度不超过20℃,加完后,在20℃下搅拌20min后,加热到40℃反应;

c、将反应液降温到3℃以下,滴加浓硫酸调节pH至酸性,控制温度不超过3℃,完成pH调节后,将反应液加热到45℃搅拌反应12h后降温到25℃,过滤,滤饼用适量水洗涤,滤液浓缩至干;

d、剩余物用丙酮/水加热反应30min后,停止加热,过滤,滤饼再用丙酮/水回流提取2次,滤液合并后浓缩,剩余物用丙酮重结晶得到中间体18;

(2) 中间体19的制备

将中间体18溶于二氯甲烷中,加入三乙胺,降至-20℃,滴加苯甲酰氯,控制温度不超过5℃,滴加完成后,继续搅拌反应3-5h,反应完成后,反应液依次用碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤,有机相干燥后,减压浓缩,剩余物加入乙酸乙酯/正己烷(V/V=10:1)搅拌析晶,过滤,干燥后得中间体19;

(3) 中间体A的制备

将中间体19溶于二氯甲烷中,降至-15℃,慢慢加入二乙氨基三氟化硫,加完后,自然升到室温,搅拌18h,反应完成后,依次用1N盐酸、饱和食盐水洗涤反应液,干燥后浓缩至干,得((2R,3R,4R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟-4-甲基-5-氧代四氢呋喃-2-基)甲基苯甲酸酯(化合物A)。

2. 按照权利要求1的制备化合物A的方法,其特征在于合成化合物18的步骤(a)中,反应液加热至75℃反应2h。

3. 按照权利要求1的制备化合物A的方法,其特征在于合成化合物18的步骤(b)中,反应液加热到40℃反应4h。

4. 按照权利要求1的制备化合物A的方法,其特征在于合成化合物18的步骤(c)中,浓硫酸调节pH在3.0-3.2之间。

5. 按照权利要求1的制备化合物A的方法,其特征在于合成化合物18的步骤(d)中,丙酮/水的比例为V/V=10:1。

6. 按照权利要求1的制备化合物A的方法,其特征在于合成化合物19的过程中,滴加苯甲酰氯时应控制温度不超过0℃。

## 一种索非布韦氟内酯中间体的制备方法

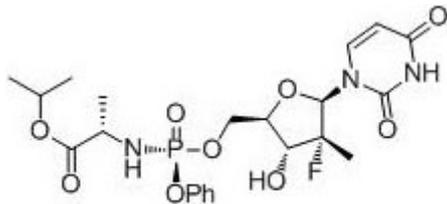
### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种索非布韦的中间体((2R,3R,4R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟-4-甲基-5-氧代四氢呋喃-2-基)甲基苯甲酸酯的制备方法,属于医药技术领域。

### 背景技术

[0002] 丙型肝炎,简称为丙型肝炎、丙肝,是一种由丙型肝炎病毒(HCV)感染引起的病毒性肝炎,主要经输血、针刺、母婴等传播,据世界卫生组织统计,全球HCV的感染率约为3%,估计约1.8亿人感染了HCV,每年新发丙型肝炎病例约3.5百万例。丙型肝炎呈全球性流行,可导致肝脏慢性炎症坏死和纤维化,部分患者可发展为肝硬化甚至肝细胞癌(HCC)。未来20年内与HCV感染相关的死亡率(肝衰竭及肝细胞癌导致的死亡)将继续增加,对患者的健康和生命危害极大,已成为严重的社会和公共卫生问题。

[0003] 全球丙型肝炎病毒(HCV)的感染率高,且缺少有效的治疗药物。抗病毒治疗目前得到公认的最有效的方案是:长效干扰素PEG-IFN $\alpha$ 联合应用利巴韦林,也是现在EASL已批准的慢性丙型肝炎治疗的标准方案(SOC),其次是普通IFN $\alpha$ 或复合IFN与利巴韦林联合疗法,均优于单用IFN $\alpha$ 。直接作用抗病毒药物(DAA)蛋白酶抑制剂博赛匹韦(BOC)或特拉匹韦(TVR),与干扰素联合利巴韦林的三联治疗,2011年5月在美国开始批准用于临床,推荐用于基因型为1型的HCV感染者,可提高治愈率;



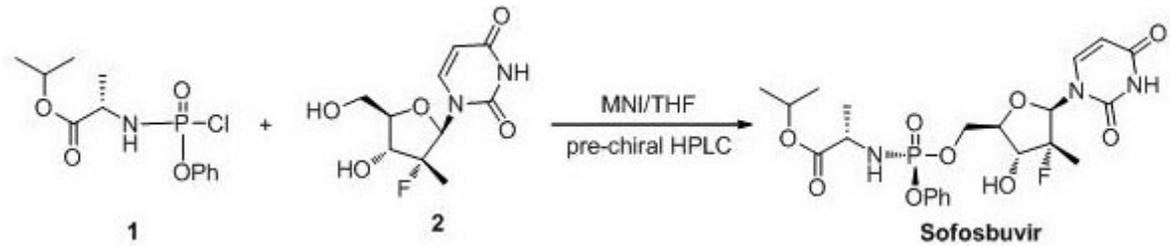
索非布韦(Sofosbuvir)结构式

2013年FDA批准吉利德公司Sofosbuvir(商品名:Sofaldi)作为联合抗病毒治疗方案的一部分,用于治疗慢性丙肝感染。索非布韦(Sofosbuvir)(S)-异丙基-2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)膦酰基)氨基)丙酸酯是一种丙型肝炎病毒复制所必需的HCV NS5B RNA-依赖RNA聚合酶的抑制剂。该药是一种核苷酸前药在细胞内进行代谢形成药理学活性尿嘧啶类似物三磷酸(GS-461203),通过抑制HCV NS5B聚合酶的活性可以阻止HCV基因的复制。吉利德公司表示,Sofaldi可以单用也可与利巴韦林联合使用。

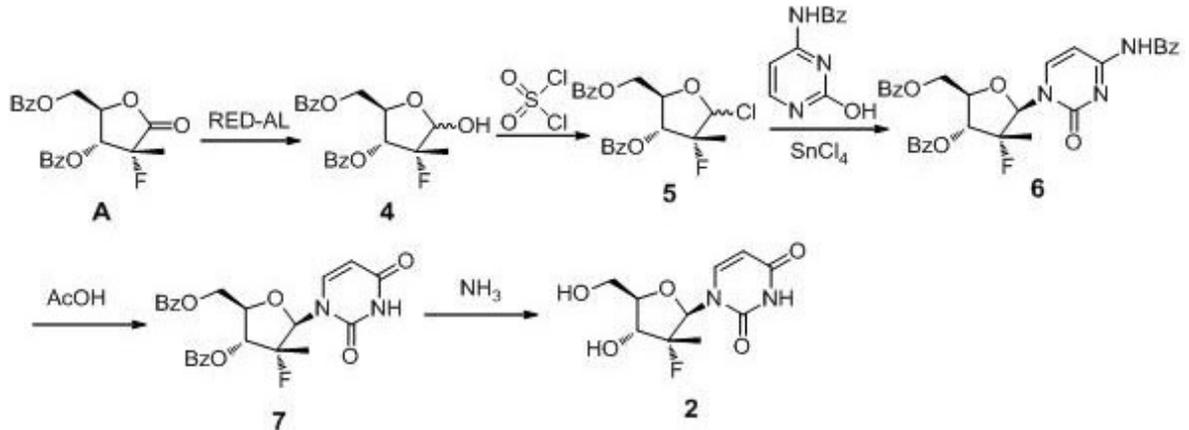
[0004] 索非布韦是首个获批可用于丙型肝炎全口服治疗的药物,在用于特定基因型慢性丙型肝炎治疗时,可消除对传统注射药物干扰素的需求,据多项研究结果表明,相较于目前的治疗方案,吉利德的这种抗感染药在清除率占优的同时,不良反应也较少。2014年全球销售额超过100亿美元,具有广阔的市场前景。

[0005] 现有的索非布韦制备方法一般是将尿苷与磷酸侧链对接而成。索非布韦和其类似物在专利W02008/121634 A2中首次被公开,采用在N-甲基咪唑的存在下,通过对接核苷(2)

和氯化磷酸侧链(1)而得到非对映异构体混合物,再通过手性制备获得S<sub>p</sub>-索非布韦,合成路线如下:

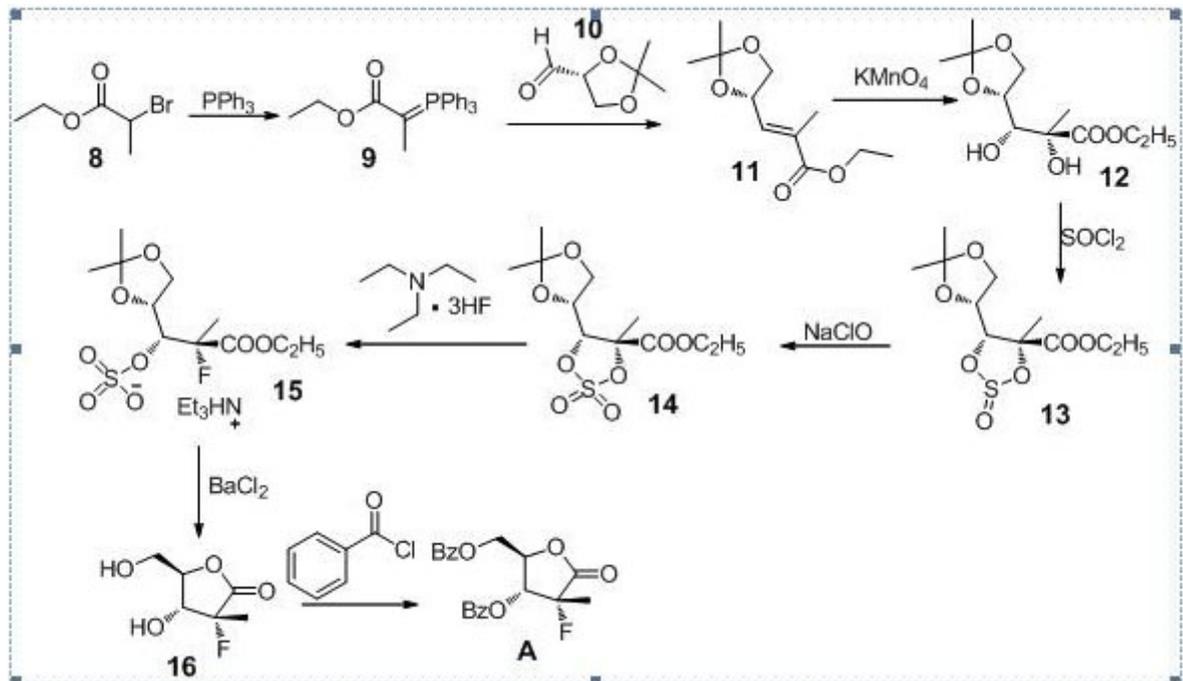


侧链2是合成索非布韦的重要中间体,合成路线如下:



该侧链具有多个手性中心,且手性中心都集中在氟代呋喃环上,因此如何合成此氟代呋喃环内酯(结构式A)就成了合成片段2的关键。

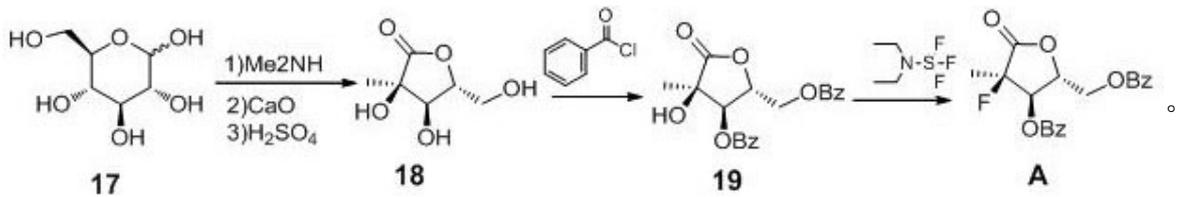
[0006] 目前合成结构式A的通用合成路线如下:



该合成路线共8步反应,使用了大量的含磷化合物(三苯基膦)、强氧化剂(高锰酸钾)和重金属盐(氯化钡),工艺复杂,污染大,不利于工业化生产。

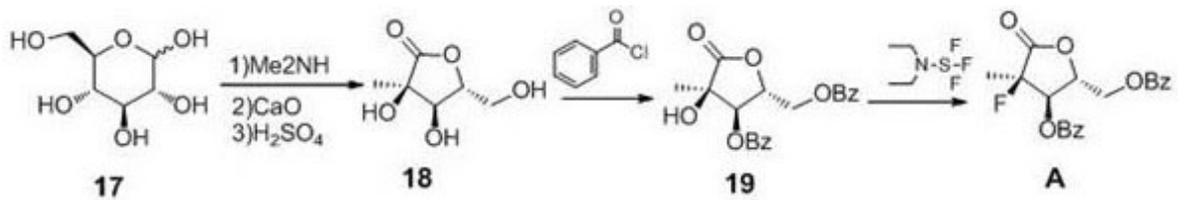
[0007] 本发明提供了一种合成((2R,3R,4R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟-4-甲基-5-氧代四氢

呋喃-2-基) 甲基苯甲酸酯(结构式A)的制备方法,合成路线如下,该方法反应步骤短,工艺简单,成本低,适合工业化生产。合成路线如下:



### 发明内容

[0008] 本发明提供了一种合成((2R,3R,4R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟-4-甲基-5-氧代四氢呋喃-2-基) 甲基苯甲酸酯(结构式A)的制备方法,合成路线如下:



本发明包括以下步骤:

#### 1、中间体18的制备

a、在无水条件下,将D-葡萄糖分散于无水乙醇中,加入冰醋酸搅拌30min后,滴加二乙胺的乙醇溶液,控制温度不超过20℃,反应液加热至75℃反应半小时后,降温至55℃,保温反应2h,减压浓缩得棕色油状物;

b、上述油状物中加入水,氮气置换3次后,加入氧化钙,控制温度不超过20℃,加完后,在20℃下搅拌20min后,加热到40℃反应4h;

c、将反应液降温到3℃以下,滴加浓硫酸调节pH在2.4-2.7之间,控制温度不超过3℃,完成pH调节后,将反应液加热到45℃搅拌反应12h后降温到25℃,过滤,滤饼用适量水洗涤,滤液浓缩至干;

d、剩余物用丙酮/水(V/V=10:1)回流30min后,停止加热,过滤,滤饼再用丙酮/水(V/V=10:1)回流提取2次,滤液合并后浓缩,剩余物用丙酮重结晶得到中间体18;

#### 2、中间体19的制备

将中间体18溶于二氯甲烷中,加入三乙胺,降至-20℃,滴加苯甲酰氯,控制温度不超过5℃,滴加完成后,继续搅拌反应3-5h,反应完成后,反应液依次用碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤,有机相干燥后,减压浓缩,剩余物加入乙酸乙酯/正己烷(V/V=10:1)搅拌析晶,过滤,干燥后得中间体19;

#### 3、中间体A的制备

将中间体19溶于二氯甲烷中,降至-15℃,慢慢加入二乙氨基三氟化硫,加完后,自然升到室温,搅拌18h,反应完成后,依次用1N盐酸、饱和食盐水洗涤反应液,干燥后浓缩至干,得((2R,3R,4R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟-4-甲基-5-氧代四氢呋喃-2-基) 甲基苯甲酸酯(结构式A)。

[0009] 本发明的优点在于:

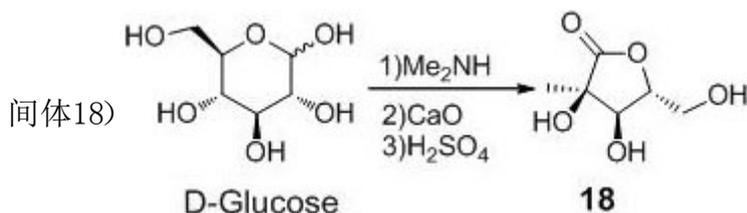
1) 合成路线短,工艺简单,无危险工艺;

2) 避免使用含磷化合物(三苯基膦)、强氧化剂(高锰酸钾)和重金属盐(氯化钡),工艺复杂,污染大,不利于工业化生产;

3) 本路线总收率高,原料便宜易得,中间体纯化简单,成本低,适合工业化生产。

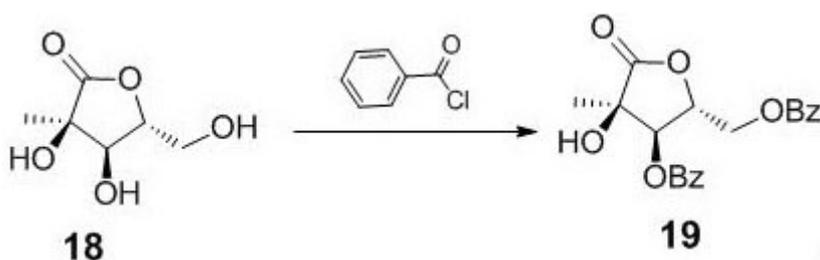
### 实施例

[0010] 实施例1 (3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮(中



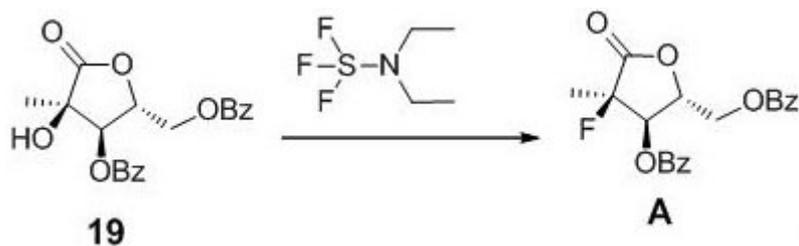
在无水条件下,将D-葡萄糖180.0g(1.0mol,1.0eq)分散于250ml无水乙醇中,加入冰醋酸60.0g(1.0mol,1.0eq)搅拌30min后,滴加33%二甲胺的乙醇溶液139.4g(1.02mol,1.02eq),控制温度不超过20℃。反应液加热至75℃反应2小时后,降温至55℃,保温反应2h。50℃下减压浓缩得棕色油状物。油状物中加入400ml水,氮气置换3次后,加入氧化钙73.1g(1.3mol,1.3eq),控制温度不超过20℃,加完后,在20℃下搅拌20min后,加热到40℃反应4h。将反应液降温到3℃以下,滴加浓硫酸调节pH在3.0-3.2之间,控制温度不超过3℃。完成pH调节后,将反应液加热到45℃搅拌反应12h后降温到25℃。过滤,滤饼用适量水洗涤,滤液浓缩至干。剩余物用丙酮/水(V/V=10:1)1L回流30min后,停止加热,过滤,滤饼再用丙酮/水(V/V=10:1)各500ml回流提取2次。滤液合并后浓缩,剩余物加入丙酮200ml,加热溶解,热滤,室温下搅拌析晶,得(3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮(中间体18)105g,类白色固体,收率65%。

[0011] 实施例2 ((2R,3R,4R)-3-(苯甲酰氧基)-4-羟基-4-甲基-5-氧代四氢呋喃-2-基)甲基苯甲酸酯(中间体19)的制备



将中间体18 100g(0.62mol)溶于800ml二氯甲烷中,加入三乙胺186.9g(1.85mol,3.0eq),降至-20℃,滴加苯甲酰氯177.7g(1.26mol,2.05eq),控制温度不超过0℃,滴加完成后,继续搅拌反应3-5h。反应完成后,反应液依次用5%碳酸氢钠水溶液(500ml)、饱和食盐水(500mlx2)洗涤,有机相干燥后,减压浓缩,剩余物加入500ml乙酸乙酯/正己烷(V/V=10:1)搅拌析晶,过滤,干燥后得((2R,3R,4R)-3-(苯甲酰氧基)-4-羟基-4-甲基-5-氧代四氢呋喃-2-基)甲基苯甲酸酯(中间体19),182.7g,类白色固体,收率80%。

[0012] 实施例3 ((2R,3R,4R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟-4-甲基-5-氧代四氢呋喃-2-基)甲基苯甲酸酯(结构式A)的制备



3L的反应瓶中加入180g (0.486mol, 1.0eq) 中间体19和1.5L二氯甲烷, 搅拌溶解, 降温至-15°C, 慢慢地滴加二乙氨基三氟化硫86.2g (0.534mol, 1.1eq), 控制温度不超过-5°C, 加完后, 自然升到室温, 搅拌18h, 反应完成后, 依次用1N盐酸700ml、饱和食盐水(800x2)洗涤反应液, 有机相干燥后浓缩至干, 得((2R, 3R, 4R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟-4-甲基-5-氧代四氢呋喃-2-基) 甲基苯甲酸酯(结构式A), 164.7g, 类白色固体, 收率91%。