



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105294713 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 03

(21) 申请号 201510647298. X

(22) 申请日 2015. 10. 09

(71) 申请人 重庆康施恩化工有限公司

地址 400039 重庆市九龙坡区科园六路科园  
四街 70 号标准厂房 IJ 座 4 楼

(72) 发明人 牟祥 刘念

(51) Int. Cl.

*C07D 491/052*(2006. 01)

*C07D 403/04*(2006. 01)

权利要求书4页 说明书7页

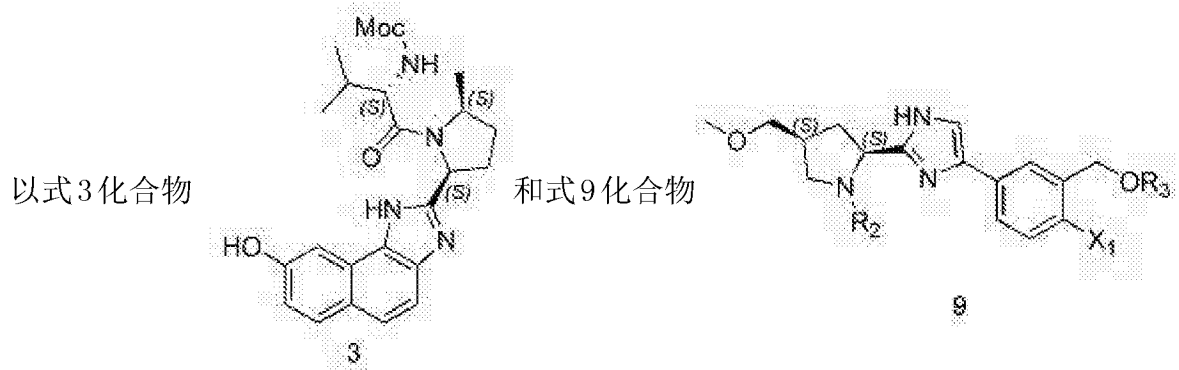
(54) 发明名称

Velpatasvir 中间体及其制备方法

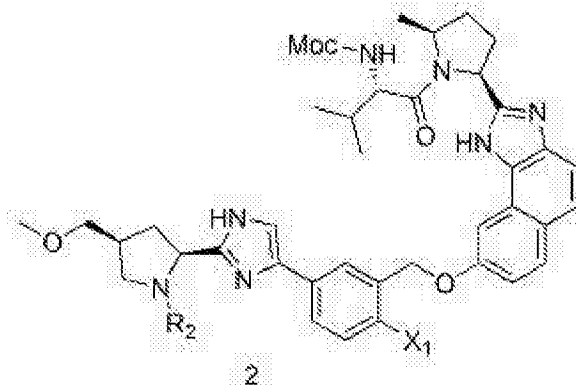
(57) 摘要

本发明涉及一种抗丙肝化合物 Velpatasvir(GS-5816) 中间体式 1 所示化合物的制备方法,以式 3 化合物和式 9 化合物在碱性条件下通过亲核取代制备得到式 2 化合物,式 2 化合物在金属催化剂存在下通过偶联反应制备得到式 1 化合物,以及式 3 化合物和式 9 所示化合物的制备方法。

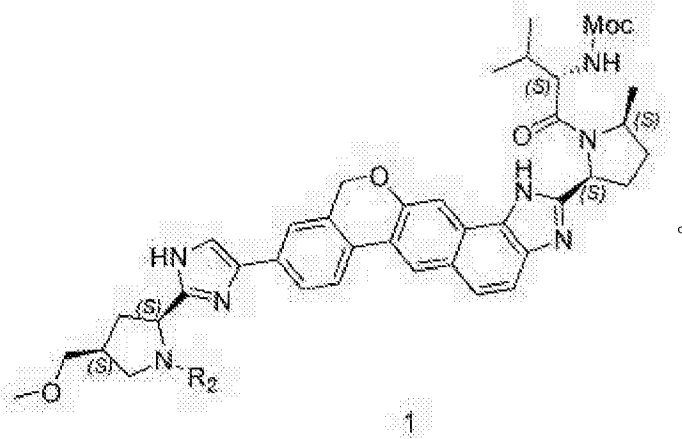
1. 一种抗丙肝药物 Velpatasvir (GS-5816) 中间体化合物 1 的制备方法, 其特征在于:



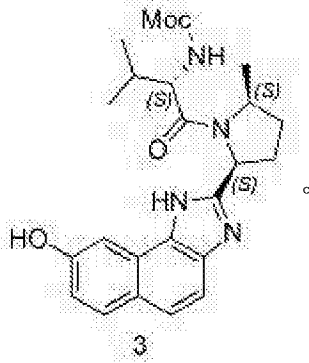
在碱性条件下通过亲核取代反应制备得式 2 化合物,



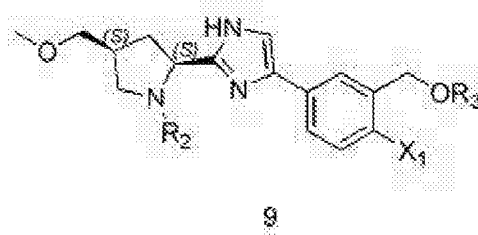
其中:  $X_1$  为氯, 溴, 碘;  $R_2$  为 Boc-, Cbz-;  $R_3$  为对甲苯磺酰基, 甲磺酰基;  
式 2 化合物在金属催化剂存在下通过偶联反应制备得到式 1 化合物,



2. 权利要求 1 中所述化合物 3,

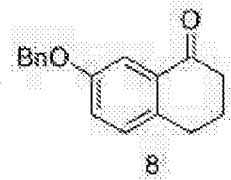


3. 权利要求 1 中所述化合物 9,

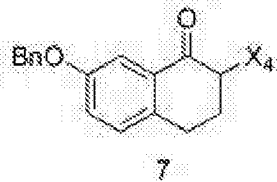


其中 :X<sub>1</sub>为氯,溴,碘 ;R<sub>2</sub>为 Boc-, Cbz- ;R<sub>3</sub>为对甲苯磺酰基,甲磺酰基。

4. 权利要求 1 中所示化合物 3 的制备方法,其特征在于 :式 8 化合物

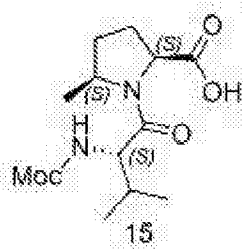


与卤代试剂反应制备得到式 7 化合物,



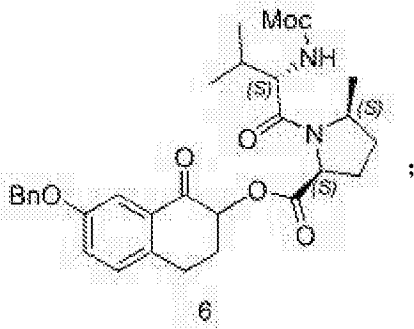
其中 :X<sub>4</sub>为溴,碘原子 ;

式 7 化合物与式 15 化合物

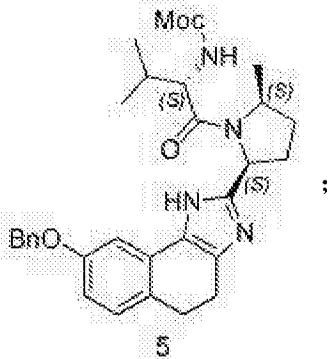


在碱性条件下发生亲核取代反应制备得

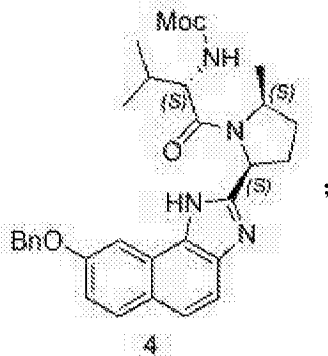
到式 6 化合物,



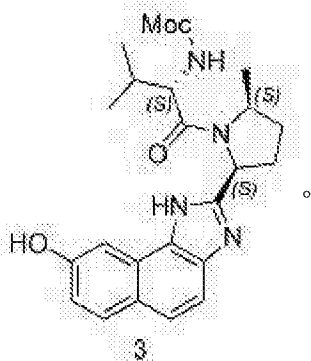
式 6 化合物与醋酸铵反应制备得到式 5 化合物，



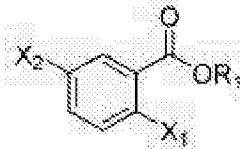
式 5 在氧化剂二氧化锰存在下脱氢制备得到式 4 化合物，



式 4 化合物在金属催化剂存在下，加氢脱苄基制备得式 3 化合物，



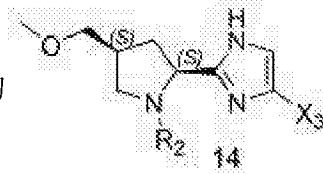
5. 权利要求 1 中所述化合物 9 的制备方法，其特征在于：  
 卤代试剂与式 13 化合物发生亲电取代制备得式 12 化合物，



12

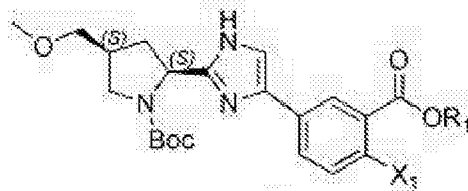
其中： $X_1, X_2$ 独立地选自氯，溴，碘；

式 12 化合物与式 14 化合物



在膦配体和醋酸钯催化剂存在的

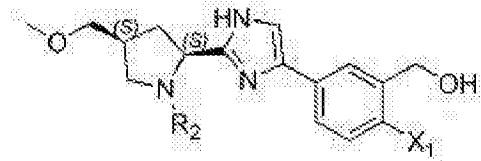
条件下制备得式 11 化合物，



11

其中： $X_1$ 为氯，溴，碘； $X_3$ 为溴，碘； $R_2$ 为 Boc-，Cbz-；

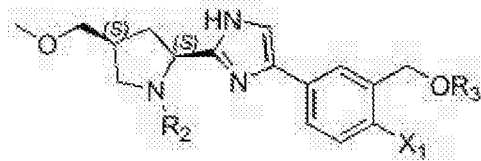
式 11 在还原剂存在下还原制备得式 10 化合物，



10

其中： $X_1$ 为氯，溴，碘；

式 10 化合物与羟基活化试剂反应制备得式 9 化合物，



9

其中： $X_1, R_2$ 如上定义； $R_3$ 为对甲苯磺酰基，甲磺酰基。

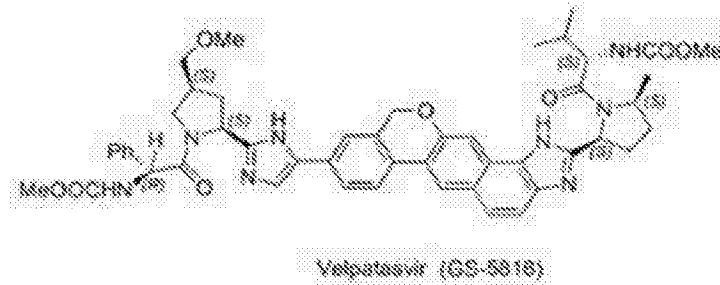
## Velpatasvir 中间体及其制备方法

### 技术领域

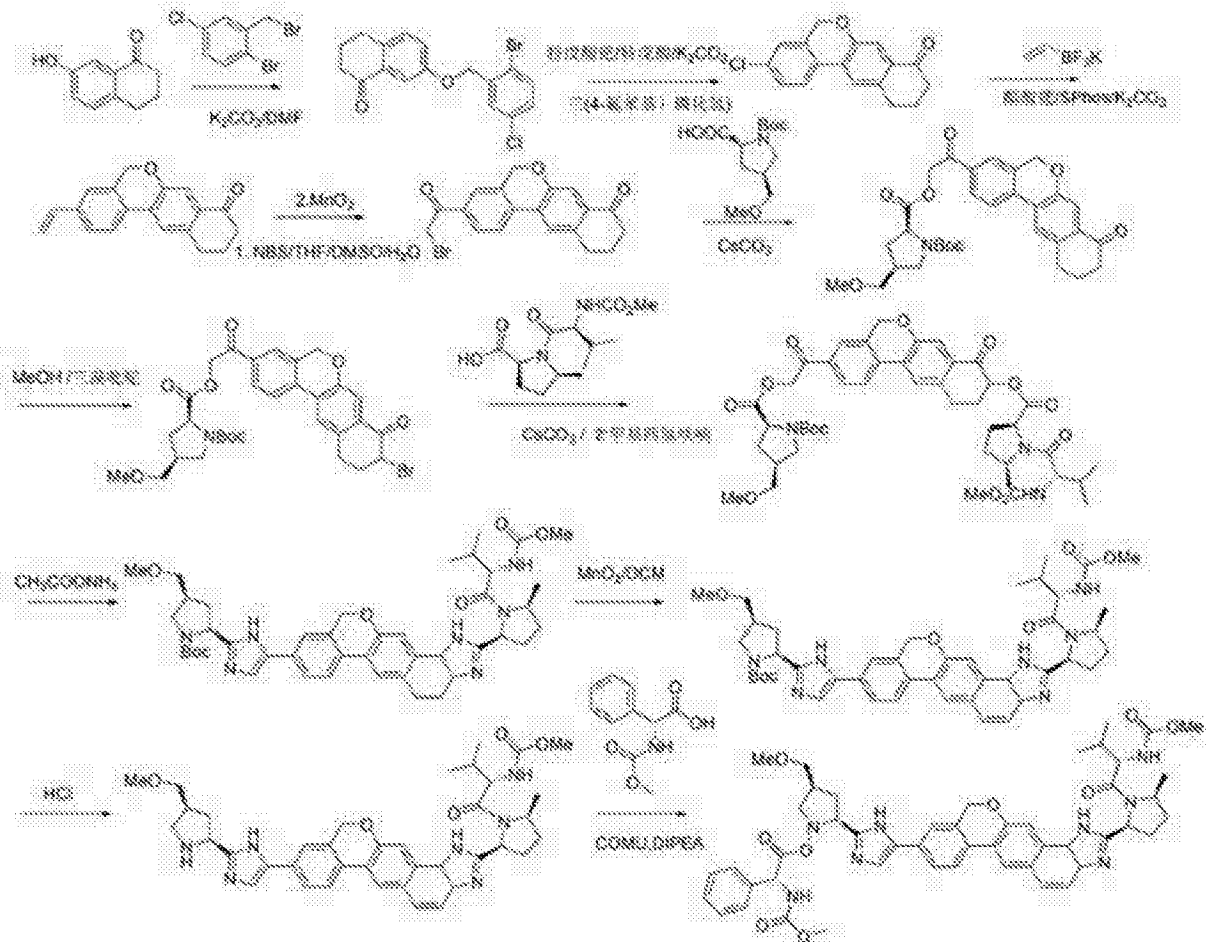
[0001] 本发明涉及 Velpatasvir (GS-5816) 中间体及其制备方法。

### 背景技术

[0002] Velpatasvir (GS-5816) 是吉利德法莫赛特有限责任公司开发的新一代抗病毒药物,其结构式如下。



[0003] 化合物 2 是合成 Velpatasvir (GS-5816) 重要中间体,目前 CN201280004097 报道其合成方法(如路线 1)：



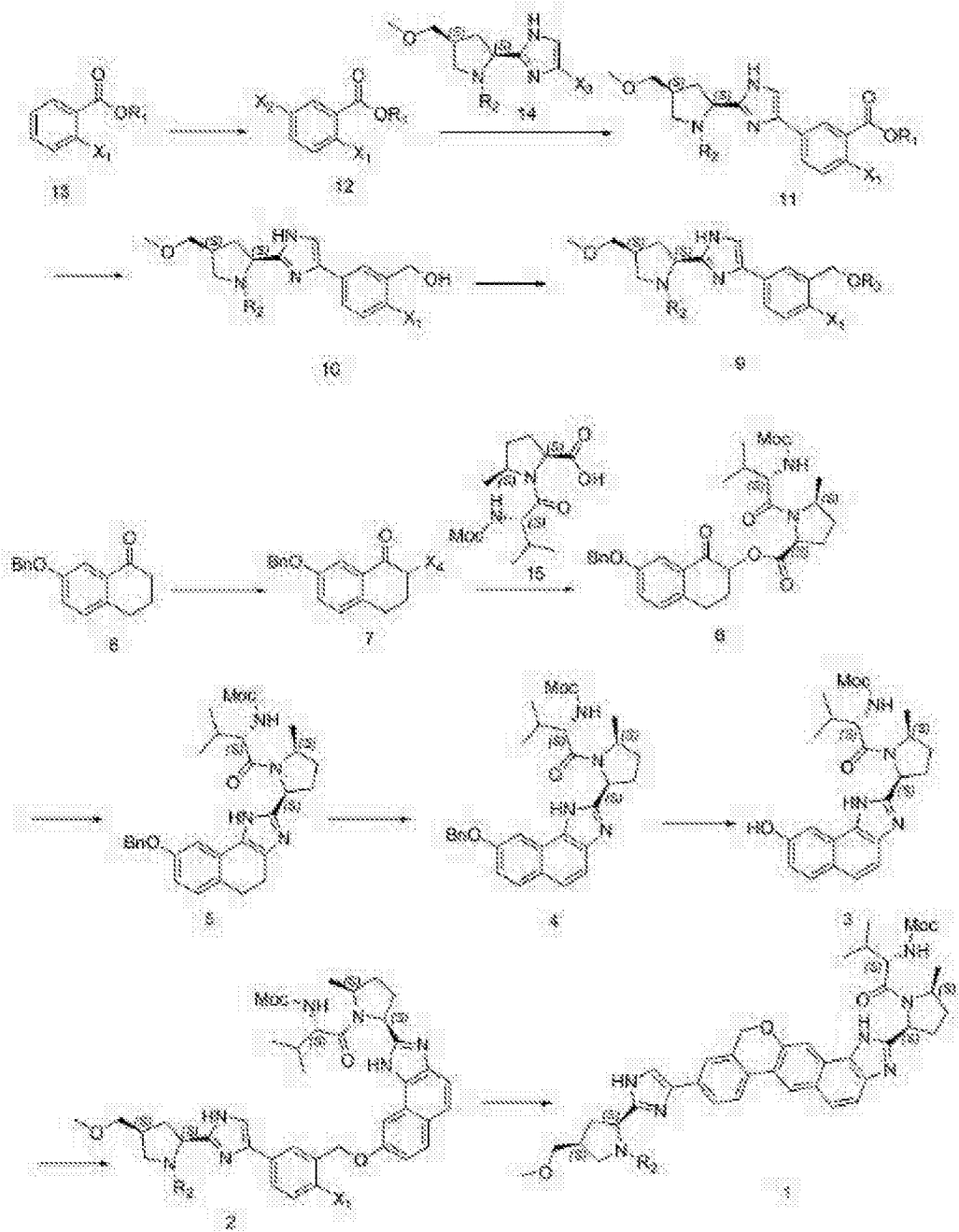
路线 1. Velpatasvir (GS-5816) 合成路线

该方法存在下列问题：第一、起始物料价格昂贵,路线较长导致整条路线成本较高。第

二、反应中,涉及两步钯催化的偶联反应,脱卤杂质较多,同时采取一次性关两个咪唑环,温度较高,反应的副反应较多,纯化及其困难,目前仅通过过柱等纯化手段纯化,工业化难度较大。

### 发明内容

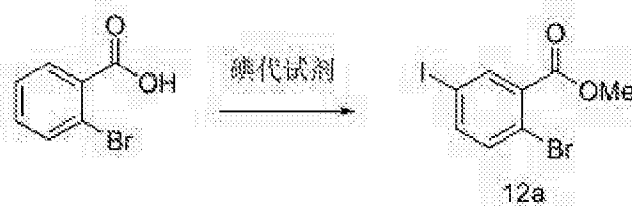
[0004] 为了解决现有问题存在的原料价格昂贵,反应路线长,无法工艺化制备 Velpatasvir (GS-5816)问题,本发明发明人通过下面的技术方案实现:(如路线 2 所示)以化合物 13 通过卤代制备得化合物 12,化合物 12 与化合物 14 发生金属催化的偶联反应制备得化合物 11,化合物 11 通过还原剂还原制备得到化合物 10,化合物 10 进一步在甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯等羟基活化试剂反应制备得化合物 9,化合物 8 与卤代试剂发生亲电取代制备得化合物 7,化合物 7 与化合物 15 在碱性条件下发生酯化反应制备得到化合物 6,化合物 6 在醋酸铵存在下关环制备得到化合物 5,化合物 5 在氧化剂存在下氧化脱氢制备得化合物 4,化合物 4 在金属催化剂存在下加氢脱苄制备得到化合物 3,化合物 3 与化合物 9 发生亲核取代反应制备得到化合物 2,化合物 2 在钯催化剂存在下发生偶联反应制备得到化合物 1。



[0005] 路线 2. 化合物 1 合成路线

为了更好的理解本发明,以下将通过具体的实例进行详细的阐述,应该说明的是,以下实施例并非是对本发明范围的限制,显然,本领域的普通技术人员可以根据本文说明,在本发明范围内对本发明做出各种各样的修正和改变,这些修正和改变也纳入本发明的范围。

[0006] 实例 1

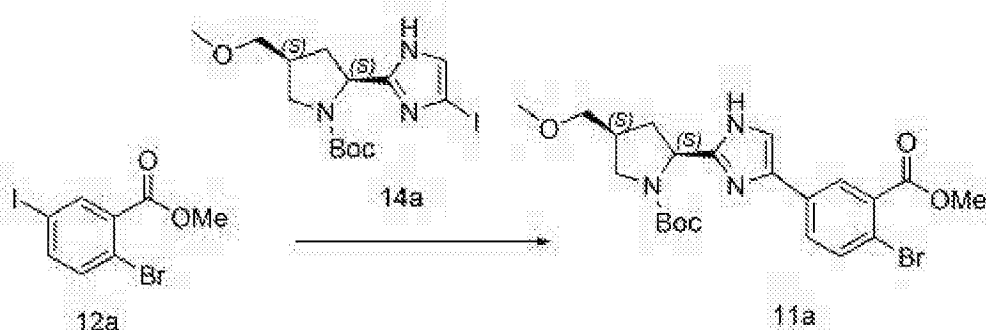


3L 反应瓶中加入 2-溴苯甲酸 402g,氮碘代丁二酰亚胺 500g,四氢呋喃 1L,浓硫酸



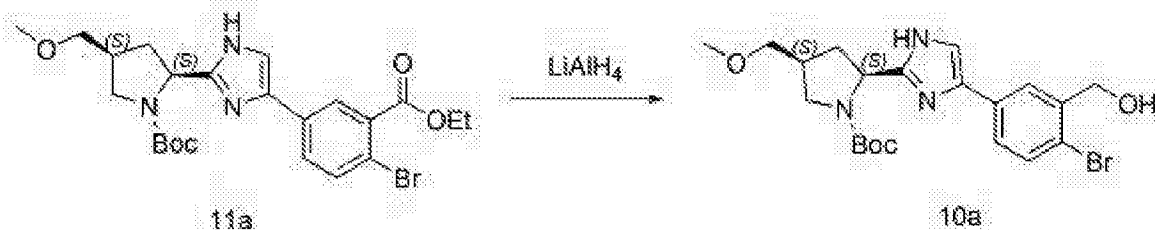
450g, 室温反应 5 小时后, TLC(己烷:乙酸乙酯 1:2) 点板中控, 碘显色, 原料点消失, 浓缩四氢呋喃后, 加入甲醇 1L, 硫酸 250g 回流反应, TLC(己烷:乙酸乙酯 1:2) 中控, 中间体反应完全后, 降温至 0-5°C, 滴加 40% 氢氧化钠中和至中性, 浓缩溶剂甲醇后, 加入乙酸乙酯萃取产品, 无水硫酸镁干燥, 浓缩得 12a 产品 610g, 89.5%。

[0007] 实例 2



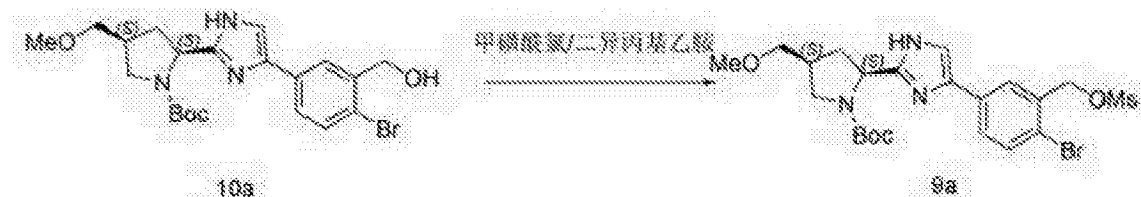
5L 反应瓶中, 氩气保护下, 2-溴-5-碘苯甲酸甲酯 610g (12a), 加入甲苯 3L, 醋酸钾 380g, 联硼酸频哪醇酯 490g, 2-二环己基磷-2'-甲基联苯 35g, 醋酸钡 20g, 升温回流反应 1 小时, TLC(己烷:乙酸乙酯 1:2) 点板中控, 碘显色, 原料点消失, 降温至室温, 加入磷酸钾 1200g 和 715g 碘代咪唑物 14a, 氩气保护下, 升温至回流反应 2 小时中控, TLC(己烷:乙酸乙酯 1:2) 点板中控, 碘显色, 原料点消失, 降温至室温, 分液, 有机相加入 1L 乙酸乙酯稀释后, 用饱和氯化钠溶液 2L 洗涤 2 次, 有机相垫硅藻土过滤, 加入 N-乙酰-L-半胱氨酸 100g, 室温搅拌 12 小时, 加入 5% 氢氧化钠 2L 洗涤两次, 干燥, 浓缩有固体析出, 停止浓缩, 滴加 2L 正己烷室温搅拌析晶 5 小时, 过滤得 11a 产品 700g, 收率 77%。

[0008] 实例 3



5L 反应瓶中, 氮气保护下, 加入 11a 700g, 无水四氢呋喃 3.5L, 降温至 0 至 5°C, 分批缓慢加入氢化铝锂 70g, 加毕, 自然升温至室温反应 6 小时, 取样加入十水硫酸钠淬灭, TLC(己烷:乙酸乙酯 1:4) 点板中控, 碘显色, 原料点消失, 加入 1200g 十水硫酸钠淬灭反应, 注意控制温度, 过滤, 滤饼用 1L 四氢呋喃洗涤, 滤液合并 浓缩, 得 10a 产品 600g, 收率 93%, 直接用于下步反应。

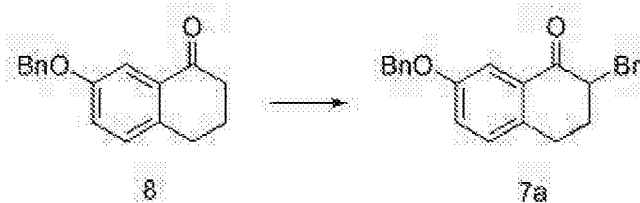
[0009] 实例 4



5L 反应瓶中, 氮气保护下加入 10a 化合物 550g, 二氯甲烷 2.6L, 二异丙基乙胺 460g 降温至 0 至 5°C, 开始缓慢滴加甲磺酰氯 150g, 加毕, 维持在该温度反应 1 小时, 取样 TLC(己

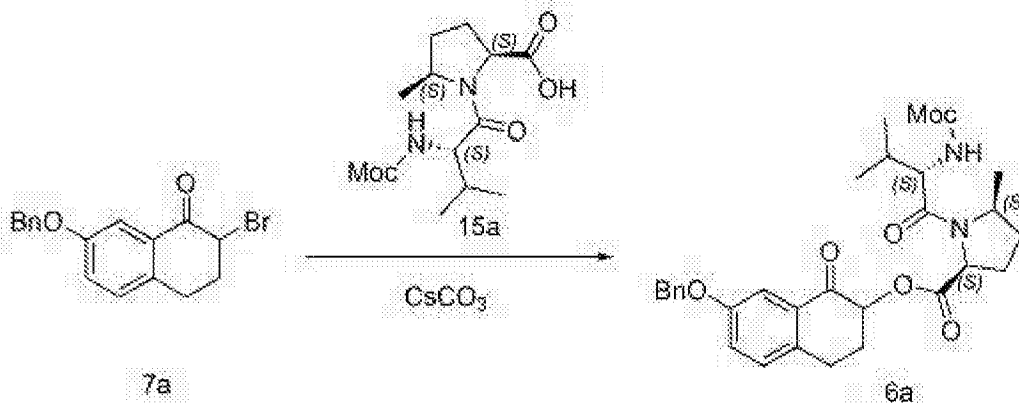
烷:乙酸乙酯 1:4) 点板中控,起始物料 10a 消失,缓慢缓慢滴加纯化水中中和至中性,分液,有机相无水硫酸镁干燥,浓缩得 9a 产品 530g,收率 82.54%,直接用于下步反应。

[0010] 实例 5



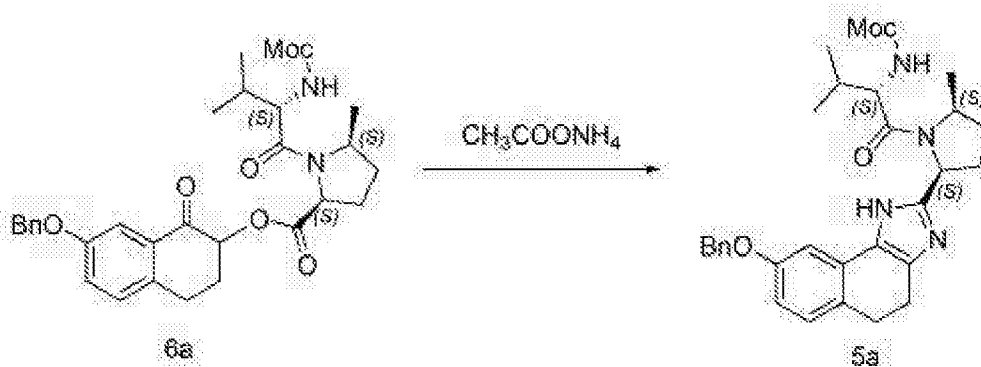
5L 反应瓶中加入 8 化合物 700g,加入二氯甲烷 3.5L,甲醇 250mL,室温下分批加入三溴吡啶 880g,加毕反应 30 分钟,TLC(己烷:乙酸乙酯 1:4) 点板中控,碘显色,原料 8 点消失,加入 6% 亚硫酸钠溶液 1L 洗涤,1L 1N 盐酸洗涤,纯化水洗涤至中性,常用浓缩至 2L 左右,降温至室温,过滤,得 7a 产品 800g,收率 87%。

[0011] 实例 6



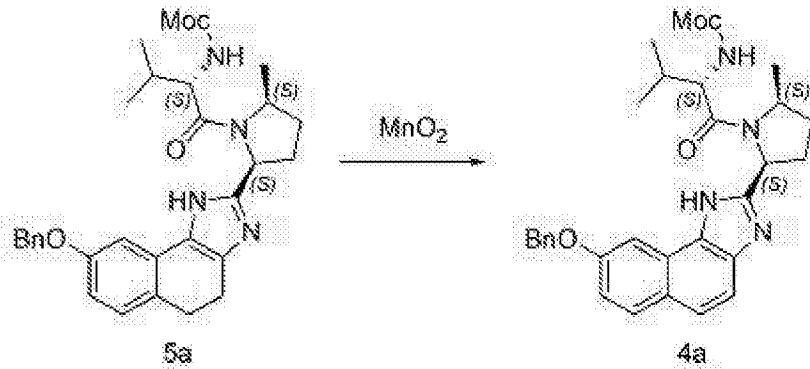
5L 反应瓶中加入 7a 化合物 700g,化合物 500g,碳酸铯 560g,2-甲基四氢呋喃 3.5L,升温至 50℃ 反应 20 小时,TLC(己烷:乙酸乙酯 1:4) 点板中控,起始物料 7a 点消失,降温至室温,加入 3.5L 纯化水洗涤两次,无水硫酸镁干燥,浓缩得 6a 产品 800g,收率 79.2%,直接用于下步反应。

[0012] 实例 7



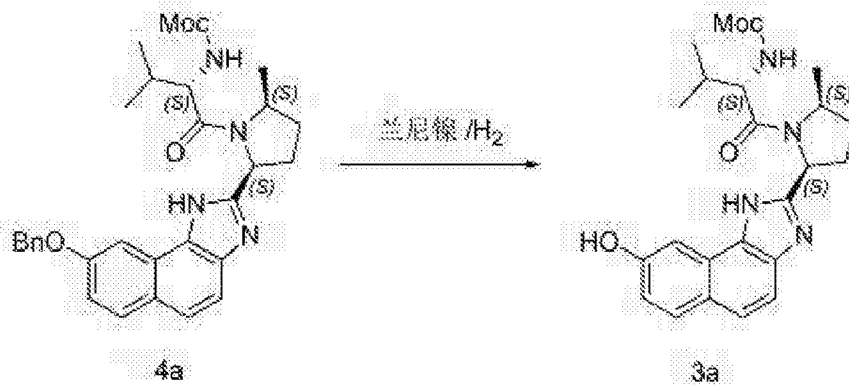
5L 反应瓶中加入 6a 化合物 800g,醋酸铵 1000g,乙二醇甲醚 350mL,甲苯 3.5L 升温回流反应 2 小时,TLC(己烷:乙酸乙酯 1:4) 点板中控,起始物料 6a 点消失,降温至室温,加入乙酸乙酯 3.5L 稀释后,加入饱和碳酸氢钠溶液 3.5L 洗涤,饱和氯化钠溶液 3.5L 洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩得 5a 产品 650g,收率 84.8%。

## [0013] 实例 8



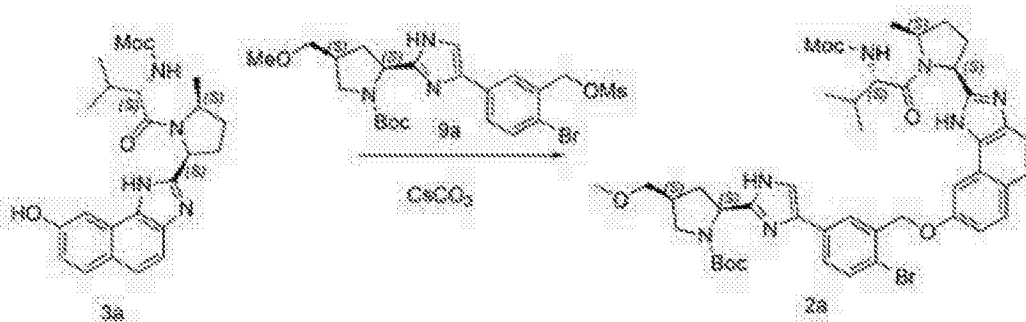
5L 反应瓶中加入 620g 化合物 5a, 二氧化锰 1000g, 二氯甲烷 4L, 室温反应 2 小时, 取样 TLC(己烷:乙酸乙酯 1:4) 点板中控, 起始物料点消失, 过滤, 滤饼加入 2L 二氯甲烷洗涤, 浓缩得 4a 产品 600g, 收率 97%。

## [0014] 实例 9



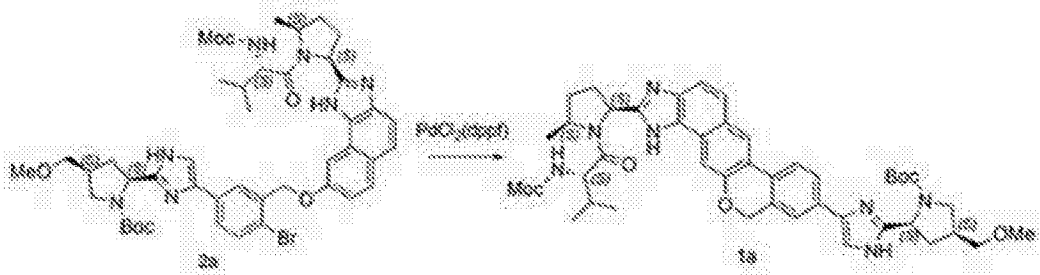
5L 氢化反应釜中加入 4a 化合物 650g, 无水乙醇, 兰尼镍 6.5g, 氮气置换 3 次, 氢气置换三次, 维持压力 0.1 至 0.2MPa 之间加氢 5 小时, 取样 TLC(己烷:乙酸乙酯 1:4) 点板中控, 起始物料 4a 点消失, 过滤, 滤液浓缩掉大部分溶剂后, 加入甲苯 1300mL, 升温溶解, 缓慢降温析晶, 得 3a 产品 500g, 收率 95%。

## [0015] 实例 10



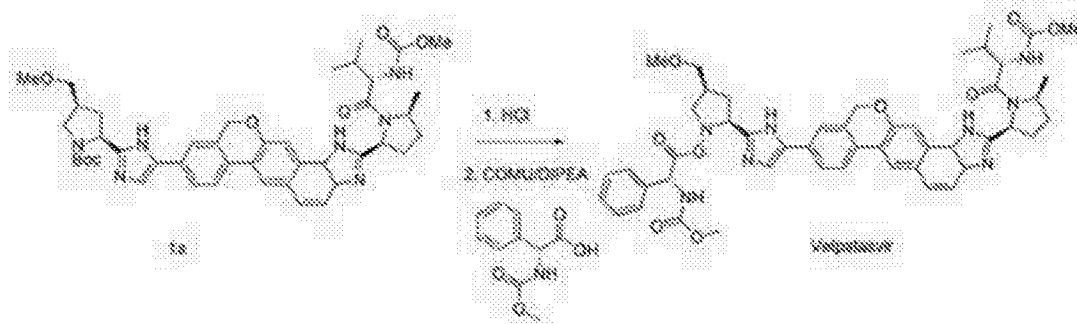
5L 反应瓶中加入 3a 化合物 300g, 活化的 9a 化合物 450g, N,N-二甲基甲酰胺 600g, 碳酸铯 550g 室温搅拌 12 小时取样 TLC(己烷:乙酸乙酯 1:1) 点板中控, 起始物料点消失, 加入 3L 乙酸乙酯稀释后, 加入 2L 纯化水洗涤 2 次, 无水硫酸镁干燥, 浓缩得 2a 产品 530g, 收率 79.3%。

## [0016] 实例 11



5L 反应瓶中, 氩气保护下加入 2a 化合物 530g, 加入 [1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 25g, 醋酸钠 270g, N, N-二甲基甲酰胺 2.6L, 升温至 100°C 反应 6 小时, 取样 TLC(己烷:乙酸乙酯 1:1) 点板中控, 起始物料 2a 点消失, 降温至室温, 转入 10L 反应瓶, 加入 3L 乙酸乙酯和 2L 纯化水稀释后, 分液, 有机相加入硅藻土后过滤除钯, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 浓缩至 2L, 降温至 0 至 5°C 过滤, 滤饼真空干燥得 400g 黄色固体 1a, 收率 83.8%。

#### [0017] 实例 12



氮气保护下, 加入 102g 1a, 加入 500mL 二氯甲烷溶解, 加入 4mol/L HCl 的 1, 4-二氧六环溶液 500mL, 室温搅拌 1 小时, TLC(己烷:乙酸乙酯 1:1) 点板中控, 起始物料点消失, 停止反应, 浓缩溶剂后, 加入(R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯乙酸 29g, COMU 60g, DMF 500mL, 二异丙基乙胺 223mL, 25°C 反应 1 小时, 加入乙酸乙酯 1L 稀释后, 加入 1L 纯化水洗涤 2 次, 无水硫酸镁干燥, 浓缩后, 加入 500mL 甲醇升温 60°C 溶解, 缓慢滴加 250mL 纯化水, 析出固体, 加毕, 降温至 50°C 保温 1 小时, 降温至室温过滤, 浓缩得 Velpatasvir(GS-5816) 产品 90.5g, 收率 78.2%。H-NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.94 - 7.67 (m, 4H), 7.59 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 4H), 7.11 (d, J= 18.7 Hz, 1H), 5.68 (d, J= 6.3 Hz, 1H), 5.48 - 5.33 (m, 1H), 5.23 (dd, J= 24.1, 15.7 Hz, 1H), 5.17 - 5.03 (m, 3H), 4.22 (dd, J= 17.0, 9.6 Hz, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 1H), 3.91 (d, J= 24.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 3H), 3.59 - 3.49 (m, 3H), 3.38 (ddd, J= 15.9, 9.6, 5.7 Hz, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 5H), 3.10 (dd, J= 14.0, 8.2 Hz, 1H), 3.00 (dd, J= 17.8, 9.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, J= 14.5, 6.7 Hz, 1H), 2.73 - 2.41 (m, 2H), 2.40 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 1.83 (m, 2H), 1.54 (t, J= 9.7 Hz, 2H), 1.24 (d, J= 6.2 Hz, 1H), 1.06 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 0.99 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 0.94 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 0.85 (d, J= 6.7 Hz, 2H)。