

文章编号:1674-2869(2014)06-00010-04

HIV-1 抑制剂依曲韦林的合成

古双喜^{1,2}, 乔恒^{1,2}, 段婷^{1,2}, 朱园园³, 陈金芳^{1,2}, 巨修练^{1,2*}

1. 武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430074;

2. 绿色化工过程教育部重点实验室(武汉工程大学), 湖北 武汉 430074;

3. 武汉工程大学化学与环境工程学院, 湖北 武汉 430074

摘要:为了解决依曲韦林(I)目前合成工艺中普遍存在的成本高问题,采用 Joshi-Maikap 合成策略以更佳的工艺条件合成得到 I:原料 2,4,6-三氯嘧啶(II)和 3,5-二甲基-4-羟基苯腈(III)在 N,N-二异丙基乙胺作用下于 1,4-二氧六环中发生嘧啶环 C-4 亲核取代反应得到中间体 IV,收率为 82.3%;IV 与对氨基苯腈于 N-甲基吡咯烷酮中发生嘧啶环 C-2 亲核取代反应得到中间体 V,收率为 61.7%;V 与氨水于 1,4-二氧六环中发生嘧啶环 C-6 亲核取代反应得到中间体 VI,收率为 84.5%;VI 与液溴于二氯甲烷中发生溴代反应得到 I,收率为 81.3%。四步反应的总收率由文献报道的 30.4% 提高到 34.9%。中间体和产品的熔点、质谱和核磁数据均与文献报道数据吻合。

关键词:依曲韦林;HIV-1 抑制剂;艾滋病;二芳基嘧啶类化合物

中图分类号:O626.41

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2014.06.003

0 引言

艾滋病,即获得性免疫缺陷综合症(AIDS),是由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染引起的以 T 细胞免疫功能缺陷为主的重大流行性传染病^[1]。非核苷类 HIV-1 逆转录酶抑制剂(NNRTIs)以 HIV-1 复制过程中的逆转录酶为靶点^[1-2],因具有靶点明确、作用机制清楚、高效低毒、副作用小以及可与其他药物协同作用等显著优点而备受关注^[3-4]。药物化学家至今已设计、合成了数十类结构各异的 NNRTIs^[4-8],其中以二芳基嘧啶类 HIV-1 抑制剂(DAPYs)最受关注。依曲韦林(etravirine, I, 图 1)是 DAPYs 的代表性上市药物^[9]。药物化学家在新 NNRTIs 的研究与开发中也常将依曲韦林作为参考药物^[7]。

文献报道的依曲韦林的合成方法较多^[10-16],综合原料价格、合成工艺参数和产品成本等因素来考虑,本研究采用 Joshi-Maikap 合成策略^[16]合成了依曲韦林(路线如图 1 所示),并优化了其合成工艺参数。

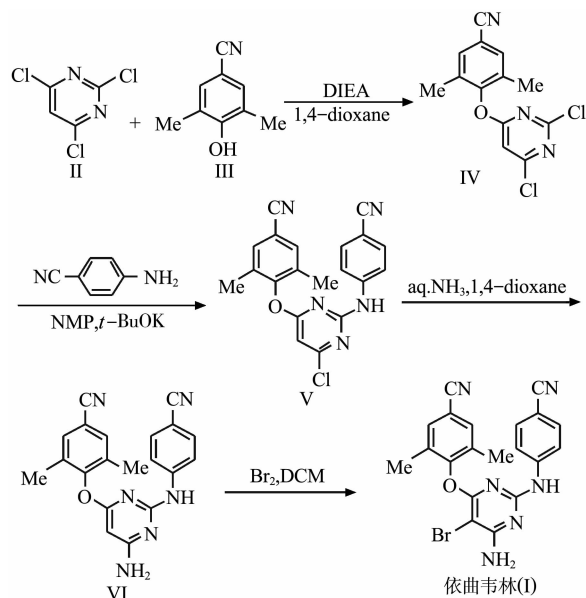


图 1 依曲韦林的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of etravirine

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

仪器:熔点使用 SGW X-1 显微熔点仪测定,¹H NMR 用 Bruker DMX 500 及 Bruker AV

收稿日期:2014-05-06

基金项目:湖北省教育厅科学技术研究计划青年人才项目(Q20141505)

作者简介:古双喜(1979-),男,湖北黄冈人,讲师,博士,硕士研究生导师。研究方向:药物合成工艺,药物化学,有机合成。* 通信联系人

400 型核磁共振仪测定, TMS 为内标, DMSO 或 CDCl_3 为溶剂. ESI-MS 用 Waters Quattro 质谱仪测定.

试剂: 所用试剂和溶剂规格均为分析纯, 购自国药集团上海化学试剂公司或武汉格奥化学试剂有限公司.

1.2 化合物的合成

1.2.1 4-(2,6-二氯吡啶-4-氧)-3,5-二甲基苯腈(IV)的合成 将 12.46 g (67.95 mmol) 2,4,6-三甲基嘧啶(II)、10.00 g (67.95 mmol) 3,5-二甲基-4-羟基苯腈(III)、和 10.54 g (81.54 mmol) N,N-二异丙基乙胺和 40 mL 1,4-二氧六环置反应瓶中于 65 °C 反应 1.5 h, 70 °C 反应 1 h, 待反应液冷却到约 10 °C, 过滤, 滤饼用 10 mL 冷的 1,4-二氧六环洗涤, 然后将滤饼加入到 40 mL 25 °C 的水中, 搅拌 30 min 后过滤, 真空干燥得 16.44 g 中间体 IV, 收率 82.3%. m. p. 207.8~209.6 °C (文献值[16]: 208~210 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 2.12 (s, 6 H), 7.61 (s, 1 H), 7.74 (s, 2 H).

1.2.2 4-(6-氯-2-((4-氟苯基)氨基)吡啶-4-氧)-3,5-二甲基苯腈(V)的合成 将 16.00 g (54.40 mmol) 中间体 IV 和 6.43 g (54.40 mmol) 对氨基苯腈溶于 70 mL N-甲基吡咯烷酮中, 于 0~5 °C 下分批加入 12.21 g (108.80 mmol) 叔丁醇钾, 30 min 加毕, 继续搅拌 2 h, 然后缓慢加入 300 mL 水, 过滤, 将滤饼悬浮于 180 mL 水中, 用浓盐酸调至 pH 6~7. 过滤, 滤饼干燥后仍含有较多杂质(为 V 的异构体). 将该滤饼加入 50 mL 65~70 °C 的乙酸乙酯中, 搅拌打浆 30 min 后冷却至 10 °C; 过滤, 再重复一次该操作. 然后将滤饼用 20 mL 冷的乙酸乙酯洗涤, 于 55~60 °C 下真空干燥得 12.61 g 中间体 V, 收率 61.7%. mp. 278.1~279.6 °C (文献值[16]: 278.5~280.5 °C); MS (ESI+) m/z 376 (M+H) $^+$.

1.2.3 4-(6-氨基-2-((4-氟苯基)氨基)吡啶-4-氧)-3,5-二甲基苯腈(VI)的合成 将 10.00 g (26.60 mmol) 中间体 V、50 mL 质量分数为 25% 的氨水和 80 mL 1,4-二氧六环加入高压反应釜中, 于 120 °C 下搅拌 12 h. 待反应液冷却至 50 °C 以下后加入 20 mL 水, 冷却至 5 °C, 搅拌 1 h. 过滤, 滤饼用 8 mL 冷 1,4-二氧六环分两次洗涤, 然后于 55~60 °C 下真空干燥得 8.01 g 中间体 VI, 收率 84.5%. mp. 283.6~285.9 °C (文献值[16]: 284.5~287 °C); MS (ESI+) m/z 357 (M+H) $^+$.

1.2.4 依曲韦林(I)的合成 将 7.00 g (19.64 mmol) 中间体 VI 溶于 70 mL 二氯甲烷中, 于 0~5 °C 下滴加溴 (3.55 g, 22.19 mmol) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液, 于此温度下继续搅拌 4 h, 加入 70 mL 水, 用 4 mol/L 的稀氢氧化钠溶液调至 pH 9~10. 然后加入 0.35 g 焦亚硫酸钠溶于 1 mL 水的溶液, 用 4 mol/L 的稀氢氧化钠溶液维持 pH (8.0 \pm 0.2), 搅拌 1 h. 将析出的固体过滤, 水洗, 于 55~60 °C 下真空干燥得依曲韦林粗品. 将该粗品溶于 50~55 °C 的 125 mL 丙酮中, 加入活性炭脱色, 过滤. 减压脱除大部分丙酮, 剩余物体积约为 35 mL, 冷却至 5~10 °C 后过滤, 滤饼用 15 mL 冷丙酮洗涤, 于 55~60 °C 下真空干燥得 6.95 g 依曲韦林, 收率 81.3%. mp. 254.5~256.2 °C (文献值[16]: 255~257 °C); MS (ESI+) m/z 435 (M+H) $^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (化学位移) 2.11 (s, 6H, Me), 7.10 (brs, 2H, NH₂), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH_{2,6}), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH_{3,5}), 7.74 (s, 2H, Ar'H_{3,5}), 9.55 (s, 1H, NH).

2 结果与讨论

依曲韦林的合成路线可划分为如下两大类: a、以对氟基苯胍为原料或中间体的合成路线: 对氟基苯胍与丙二酸乙酯环合构成嘧啶环片段, 然后经三氯氧磷氯化、溴素溴化、与 2,6-二甲基-4-氟基苯酚钠发生亲核取代、最后嘧啶环上氯原子被氨基取代得到依曲韦林^[10]; 该法 4-氟基苯胍价格较高, 亲核取代反应和氨化反应收率均较低. 类似的, 专利^[11]报道用对氟基苯胍与氰乙酸乙酯环合构成嘧啶环片段, 该路线减少了氨化反应, 但是仍存在原料对氟基苯胍价格较高和最后一步亲核取代反应选择性差等问题; 专利^[12]报道用对氟基苯胺与氰胺反应得到对氟基苯胍, 然后经环合、氯代、亲核取代、氨化、溴化反应得到依曲韦林, 但是其中生成对氟基苯胍的反应收率仅 24%, 最后三步反应收率分别为 48%、44% 和 43%, 总反应收率极低, 亦不适合工业化生产. 专利^[13]更是在上述路线的基础上增加了氨基保护和脱除步骤, 使路线复杂化, 不具有工业化竞争力. b、以卤代嘧啶为原料的合成路线: 专利 WO0027825^[14]则首先公开以 2,4,6-三氯-5-溴-嘧啶为原料依次经两步亲核取代反应和氨化反应得到依曲韦林的合成路线, 该路线存在原料不易得、氨化时间长和转化率低的缺点, 不适合工业化生产; 专利 WO2012170647^[15]则

以 2,6-二氯-4-氨基吡啶为原料,经氨基乙酰化保护、两步亲核取代反应、去乙酰基保护和溴化反应得到依曲韦林,该路线的原料亦因存在原料不易得和路线较长等问题而不适合工业化生产;文献[16]报道的合成路线以 2,4,6-三氯嘧啶为原料,经两步亲核取代反应、氨化和溴化反应得到依曲韦林(图 1),该路线不仅原料廉价易得,而且避免了其它路线普遍存在的路线冗繁、氨化时间长、转化率和反应收率低等问题,颇具有工业化潜力。因此,本研究选取了以 2,4,6-三氯嘧啶为原料的合成路线(如图 1 所示)。

中间体Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ和目标产物Ⅰ的熔点、质谱和核磁数据均与文献[16]报道数据吻合。在中间体Ⅳ的合成过程中,文献[16]中报道的时间为 70℃下反应 2 h,收率为 80%;本研究中改进为 65℃下反应 1.5 h,70℃下再反应 1 h。由于反应的初期温度降低了,因此副反应减少,反应收率提高至 82.3%,且Ⅳ纯度更高,表现为该中间体熔程更窄。中间体Ⅴ的制备收率由文献报道的 58%提高到了 61.7%,Ⅵ的制备收率也由 82%提高到 84.5%,目标产物Ⅰ的收率则由 80%提高到 81.3%。四步反应总收率由 30.4%提高到了 34.9%,明显提高了合成效率,降低了合成成本。嘧啶类化合物具有广泛的生物活性^[17],如抗病毒、抗肿瘤、抗 HIV 和除草功能等,本研究优化的合成工艺对嘧啶类化合物的合成具有较大的参考价值。

3 结 语

以 2,4,6-三氯嘧啶(Ⅱ)为原料,经过三步亲核取代反应依次取代嘧啶环上的三个氯原子得到中间体Ⅵ:首先Ⅱ与 3,5-二甲基-4-羟基苯腈(Ⅲ)发生亲核取代反应以 82.3%收率制备了中间体Ⅳ;Ⅳ与对氨基苯腈发生亲核取代反应以 61.7%的收率制备了中间体Ⅴ;Ⅴ经氨化反应(亲核取代反应)以 84.5%的收率制备了Ⅵ。最后,中间体Ⅵ经溴化反应以 81.3%的收率制备得到目标产物依曲韦林。熔点、质谱和核磁数据均与文献报道数据吻合。四步反应总收率由文献报道的 30.4%提高到 34.9%。本研究改进的合成方法提高了合成效率,降低了成本,对嘧啶类化合物的合成具有较大的参考意义。

致 谢

感谢湖北省教育厅的支持,感谢华烁科技股份有限公司成春喜、刘应杰和刘华伟在产品表征

方面的帮助!

参考文献:

- [1] MEHELLOU Y, DE CLERCQ E. Twenty-six years of anti-HIV drug discovery: where do we stand and where do we go? [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(2): 521-538.
- [2] DE BÉTHUNE M P. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection: A review of the last 20 years (1989-2009) [J]. *Antiv Res*, 2010, 85(1): 75-90.
- [3] DE CLERCQ E. The history of antiretrovirals: Key discoveries over the past 25 years [J]. *Rev Med Virol*, 2009, 19(5): 287-299.
- [4] CIHLAR T, RAY A S. Nucleoside and nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitors: 25 years after zidovudine [J]. *Antiv Res*, 2010, 85(1): 39-58.
- [5] DE CLERCQ E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): Past, present, and future [J]. *Chem Biodivers*, 2004, 1(1): 44-64.
- [6] ZHAN P, LIU X, LI Z. Recent advances in the discovery and development of novel HIV-1 NNRTI platforms: 2006-2008 update [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(22): 2876-2889.
- [7] GU S X, LI Z M, MA X D, et al. Chiral resolution, absolute configuration assignment and biological activity of racemic diarylpyrimidine CH(OH)-DAPY as potent nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 53: 229-234.
- [8] GU S X, ZHANG X, HE Q Q, et al. Synthesis and biological evaluation of naphthyl phenyl ethers (NPEs) as novel nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(14): 4220-4226.
- [9] CHEN X, ZHAN P, LI D, et al. Recent advances in DAPYs and related analogues as HIV-1 NNRTIs [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(3): 359-376.
- [10] LUDOVICI D W, DE CORTE B L, KUKLA M J, et al. Evolution of anti-HIV drug candidates. Part 3: Diarylpyrimidine (DAPY) analogues [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11(17): 2235-2239.
- [11] 杨民民, 周西朋, 吴希罕. 一种制备依曲韦林的方法及其中间体: 中国, 102675220 [P]. 2012-09-19. YANG Min-min, ZHOU Xi-peng, WU Xi-han. Etravirine preparing method and intermediate of etravirine: CN, 102675220 [P]. 2012-09-19. (in Chinese)

- [12] PARTHASARADHI R B, RATHNAKAR R K, MURALIDHARA R D, et al. A process for etravirine intermediate and polymorphy of etravirine: WO, 2012001695[P]. 2012-05-01.
- [13] GORE V, BHARATI C, HUBLIKAR M, et al. Novel process for the preparation of etravirine: WO, 2012147104[P]. 2012-01-11.
- [14] DE CORTE B, DE JONGE MR. HIV replication inhibiting pyrimidines: WO, 0027825 [P]. 2000-05-18.
- [15] SEPELJ M M, KRIZMANIC I. Process for the preparation of etravirine and intermediates in the synthesis thereof. WO, 2012170647 [P]. 2012-12-13.
- [16] JOSHI S, MAIKAP G C, TITIRMARE S, et al. An improved synthesis of etravirine [J]. Org Process Res Dev, 2010, 14(3): 657-60.
- [17] 王凯, 邓艳丽, 葛燕丽, 等. 2-氨基-4-甲氧基嘧啶的合成改进[J]. 武汉工程大学学报, 2009, 31(7): 16-17.
- WANG Kai, DENG Yan-li, GE Yan-li, et al. Synthetic innovation of 2-amino-4-methoxypyrimidine [J]. J Wuhan Inst Tech, 2009, 31(7): 16-17. (in Chinese)

Synthesis of HIV-1 inhibitor etravirine

GU Shuang-xi^{1,2}, QIAO Heng^{1,2}, DUAN Ting^{1,2}, ZHU Yuan-yuan³, CHEN Jin-fang^{1,2}, JU Xiu-lian^{1,2}

1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China;

2. Key Laboratory of Green Chemical Process (Wuhan Institute of Technology), Ministry of Education, Wuhan 430074, China;

3. School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China

Abstract: To overcome the high-cost problem in the present synthetic process of etravirine (I), Joshi-Maikap synthetic strategy was adopted to prepare I according to optimized process as follows: raw materials 2,4,6-Trichloropyrimidine (II) and 3,5,-dimethyl-4-hydroxybenzonitrile (III) were subject to nucleophilic substitution at C-4 position on pyrimidine ring to get intermediate IV in the presence of N, N-diisopropylethylamine and 1,4-dioxane in a yield of 82.3%. Then IV and 4-aminobenzonitrile reacted at C-2 position on pyrimidine ring to afford intermediate V in a yield of 61.7%, followed by aminolysis of V in the presence of ammonia and 1,4-dioxane to get C-6 nucleophilic substituted intermediate VI in a yield of 84.5%. Finally, VI was brominated in dichloromethane to get I in a yield of 81.3%. And the four-step total yield was raised to 34.9% from the reported 30.4%. The data of melting point, mass spectrometry and ¹H NMR are in accordance with that in literature.

Key words: etravirine; HIV-1 inhibitors; AIDS; diarylpyrimidines

本文编辑:张 瑞