

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780004369.8

[51] Int. Cl.

*C07C 255/41 (2006.01)*

*A61K 31/277 (2006.01)*

*A61P 25/16 (2006.01)*

[43] 公开日 2009 年 3 月 4 日

[11] 公开号 CN 101379024A

[22] 申请日 2007.2.6

[21] 申请号 200780004369.8

[30] 优先权

[32] 2006. 2. 6 [33] US [31] 60/765,196

[86] 国际申请 PCT/FI2007/000029 2007.2.6

[87] 国际公布 WO2007/090923 英 2007.8.16

[85] 进入国家阶段日期 2008.8.1

[71] 申请人 奥赖恩公司

地址 芬兰埃斯波

[72] 发明人 M·许特宁 L·希尔登

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

权利要求书 3 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

生产恩他卡朋的方法

[57] 摘要

一种制备恩他卡朋的新方法，该方法包括：将 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛与 N,N-二乙基-2-氰基乙酰胺在催化剂的存在下在 C4-8 醇中在减压下在至少 70℃ 的温度下反应，将混合物冷却至 30℃ 或更低的温度，将混合物用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺引入晶种，其中在晶种中包含至少 10 重量% Z-异构体，将混合物冷却至 5℃ 或更低的温度，分离出结晶产物，然后将所得到的 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E-和 Z-异构体的混合物转化成 E-异构体(恩他卡朋)。

1、制备 E-N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的方法，该方法包括：

a) 将 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛与 N,N-二乙基-2-氰基乙酰胺在催化剂的存在下在 C4-8 醇中在减压下在至少 70℃ 的温度下反应；

b) 任选地冷却步骤 a) 所形成的混合物；

c) 任选地将步骤 a) 或步骤 b) 所形成的混合物用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺引入晶种，其中在晶种中包含至少 60 重量% E-异构体；

d) 将步骤 a) 或步骤 b) 或步骤 c) 的混合物冷却至 30℃ 或更低的温度；

e) 将步骤 d) 的冷却混合物用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺引入晶种，其中在晶种中包含至少 10 重量% Z-异构体；

f) 将步骤 e) 的混合物冷却至 5℃ 或更低的温度；

g) 将结晶产物与混合物相分离；然后

h) 将所得到的 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E-和 Z-异构体的混合物转化成 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E-异构体。

2、权利要求 1 所述的方法，其中 C4-C8 醇是正丁醇。

3、权利要求 1 或 2 所述的方法，其中减压是 80 kPa 或更低的压力。

4、根据权利要求 1 至 3 中的任何一项所述的方法，其中反应温度是 70 至 105℃。

5、根据权利要求 1 至 4 中的任何一项所述的方法，其中催化剂包含甲基胺盐酸盐和哌啶。

6、根据权利要求 1 至 5 中的任何一项所述的方法，该方法包括在反应过程中将水与反应混合物相分离。

7、根据权利要求 1 至 6 中的任何一项所述的方法，其中反应进行的时间为 45 分钟至 6 小时。

8、根据权利要求1至7中的任何一项所述的方法，其中将步骤a)的混合物在步骤b)中冷却至70-75℃。

9、根据权利要求1至8中的任何一项所述的方法，其中将步骤a)或步骤b)的混合物在步骤c)中用65-100重量%的E-异构体引入晶种。

10、根据权利要求1至9中的任何一项所述的方法，其中将步骤a)或步骤b)或步骤c)的混合物在步骤d)中冷却至25-30℃。

11、根据权利要求1至10中的任何一项所述的方法，其中将混合物在步骤f)中冷却至-5至5℃。

12、根据权利要求1至11中的任何一项所述的方法，其中将混合物在步骤e)中用20-100重量% Z-异构体引入晶种。

13、根据权利要求1至12中的任何一项所述的方法，其中将混合物在步骤h)中转化成E-异构体的结晶学上基本纯的多晶形A。

14、制备E-N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的方法，该方法包括：

a) 将3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛与N,N-二乙基-2-氰基乙酰胺在至少一种有机胺和/或其盐的存在下在正丁醇中在80-85℃下反应；

b) 任选地中和有机胺和/或将形成的混合物冷却至70-75℃；

c) 任选地将步骤b)所形成的混合物用N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺引入晶种，其中在晶种中包含60-100重量%的E-异构体；

d) 将步骤c)所形成的混合物冷却至25-30℃；

e) 将步骤d)的冷却混合物用N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺引入晶种，其中在晶种中包含10%-100重量% Z-异构体；

f) 将步骤e)的混合物冷却至-5至5℃；

g) 将结晶产物与混合物相分离；然后

h) 将所得到的N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的E和Z-异构体的混合物转化成N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的E-异构体。

- 
- 15、通过权利要求 1 至 14 中的任何一项所述的方法制得的产物。
- 16、包含权利要求 15 的产物和可药用载体的药物组合物。

## 生产恩他卡朋的方法

本发明涉及制备恩他卡朋的新方法。

### 发明背景

恩他卡朋(E-N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺)是在帕金森氏病的治疗中通常与左旋多巴和多巴脱羧酶(DDC)抑制剂组合使用的儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂。恩他卡朋可以以独立制剂以商标 Comtess®和 Comtan®购买到,也可以以商标 Stalevo®以固定组合(左旋多巴:卡比多巴:恩他卡朋: 50 mg: 12.5 mg: 200 mg, 100 mg: 25 mg: 200 mg 和 150 mg: 37.5 mg: 200 mg)的形式购买到。

US 5,446, 194 公开了通过回流含有 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛、N,N-二乙基-2-氰基乙酰胺和催化量的哌啶乙酸盐的干燥乙醇溶液来制备 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的方法。该方法的收率是 73 %。产物是 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E 和 Z 异构体的粗混合物,其熔点为 153°C-156°C。用于 US 5,446,194 的缩合反应被称作 Knoevenagel 缩合。

US 5,135,950 公开了制备 E-N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的稳定的结晶学上基本纯的多晶型 A 的方法,其熔点为 162°C-163°C。所述的方法包括将上述 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺 E 和 Z 异构体的粗混合物用含有催化量的盐酸或氢溴酸的低级脂肪族羧酸进行结晶。所述的结晶纯的多晶型 A 的收率是 70-80%。

WO 2005/070881 公开了一种制备 E-N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的稳定多晶型 A 的方法,该方法不分离 N,N-二乙基

-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的粗固体异构体混合物。在该方法中, Knoevenagel 缩合步骤在醇诸如甲醇、乙醇、异丙醇、异丁醇、正丁醇、优选异丙醇中在回流温度下在适当的有机碱诸如吡啶、N-甲基吗啉、吡啶、哌嗪等、优选哌啶碱的存在下进行。反应完成后, 将混合物倒入冷水和乙酸乙酯的混合物中。将溶液的 pH 通过加入酸调节至 3.5-4.0。分离出乙酸乙酯层, 用水洗涤并浓缩以得到多晶型 A 的(E)-异构体。公开于 WO 2005/070881 的方法的严重缺点是该方法的总收率低, 因为反应过程中所形成的(Z)-异构体(约 30%)没有被回收而是保留在反应溶液中, 由此干扰 E-异构体的结晶。

WO 2005/063696 公开了一种通过加热 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛、N,N-二乙基-2-氰基乙酰胺、乙酸和二乙基胺的甲苯溶液并且通过共沸蒸馏除去反应过程中所形成的水来制备 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的方法。该方法的显著缺点是必须使用大量的溶剂。

## 发明概述

申请人发现了一种制备恩他卡朋的方法, 该方法因其良好的质量和收率、可控性以及使用少量的试剂和/或溶剂而可以在工业上应用。

本发明的一个方面是制备 E-N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺(恩他卡朋)的方法, 该方法包括:

a) 将 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛与 N,N-二乙基-2-氰基乙酰胺在催化剂的存在下在 C4-8 醇中在减压下在至少 70°C 的温度下反应;

b) 任选地冷却步骤 a) 所形成的混合物;

c) 任选地将步骤 a) 或步骤 b) 所形成的混合物用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺引入晶种, 其中在晶种中包含至少 60 重量% E-异构体;

d) 将步骤 a) 或步骤 b) 或步骤 c) 的混合物冷却至 30°C 或更低的温度;

e) 将步骤 d) 的冷却混合物用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺引入晶种, 其中在晶种中包含至少 10 重量% Z-异构体;

f) 将步骤 e)的混合物冷却至 5℃或更低的温度;

g) 将结晶产物与混合物相分离; 然后

h) 将所得到的 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E-和 Z-异构体的混合物转化成 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E-异构体。

本发明的其它方面和优点将在下面的说明书中有所描述, 并且从说明书来看是显而易见的, 或者可通过本发明的实践来得到。通过尤其是所附权利要求中指出的元素和组合就会意识到并且实现本发明的目的和优点。

应该理解成, 前面的一般描述和下面的详细描述都仅仅是示例性的和说明性的, 并且不会限制所要求保护的本发明。

## 发明详述

申请人现已发现可通过易于控制的方法制备具有良好收率的恩他卡朋, 并且不需要使用大量的包括催化剂和/或溶剂在内的试剂。

本发明的方法包括以下步骤:

a) 将 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛与 N,N-二乙基-2-氰基乙酰胺在催化剂的存在下在 C4-8 醇中在减压下在至少 70℃的温度下反应;

b) 任选地冷却步骤 a)所形成的混合物;

c) 任选地将步骤 a)或步骤 b)所形成的混合物用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺引入晶种, 其中在晶种中包含至少 60 重量% E-异构体;

d) 将步骤 a)或步骤 b)或步骤 c)的混合物冷却至 30℃或更低的温度;

e) 将步骤 d)的冷却混合物用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺引入晶种, 其中在晶种中包含至少 10 重量% Z-异构体;

f) 将步骤 e)的混合物冷却至 5℃或更低的温度;

g) 将结晶产物与混合物相分离; 然后

h) 将所得到的 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E-和 Z-异构体的混合物转化成 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基

基苯基)丙烯酰胺的 E-异构体。

### 代表性的实施方案

3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛和 N,N-二乙基-2-氰基乙酰胺之间的反应在直链或支链 C4-C8 醇诸如正丁醇或异戊醇中进行。在减压(即小于常压)下进行,反应可以在例如 80 kPa 或更低的压力下进行,或者在 10-80 kPa 的压力下进行。反应温度至少为 70°C。例如,反应温度可以是 70-115°C, 75-105°C 或 80-85°C。

3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛和 N,N-二乙基-2-氰基乙酰胺之间的反应在催化剂诸如有机胺和/或其盐的存在下进行。示例性的催化剂包括一种或多种甲基胺盐酸盐、哌啶、N-甲基吗啉、吡啶和哌嗪。例如,反应可以在甲基胺盐酸盐和哌啶的存在下、在至少一种有机胺和至少一种有机酸的存在下、例如在哌啶和乙酸的存在下、在甲基胺、哌啶和乙酸的存在下或在哌啶和甲酸的存在下进行。

在本发明的一种实施方案中,通过分离水来促进 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛和 N,N-二乙基-2-氰基乙酰胺之间的反应。可采用不同的技术来实现水的分离,诸如共沸蒸馏和 Dean Stark 水分离。水的分离还可通过将一种或多种能够吸收水的组分、诸如分子筛、碱土金属或碱金属的碳酸盐或硫酸盐加入到反应混合物中来实现。按照类似的方法,还可加入一种或多种能够通过化学反应除去水的组分诸如碳二亚胺例如环己基碳二亚胺。

反应发生的时间足以使 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛与 N,N-二乙基-2-氰基乙酰胺反应。示例性的反应时间包括 45 分钟-10 小时, 45 分钟-6 小时或 2 小时-5 小时。

将反应步骤 a)制得的混合物任选地在步骤 b)中冷却,例如冷却至 70-75°C。反应步骤 a)制得的混合物或步骤 b)的任选冷却的混合物可在步骤 c)中任选地用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺引入晶种,其中在晶种中包含至少 60% E-异构体。在一种实施方案中,在任选的步骤 c)中 E-异构体的量是晶种的 65-100 %。



然后将反应步骤 a) 的混合物或步骤 b) 的任选冷却的混合物或步骤 c) 的任选地种晶后的混合物在步骤 d) 中冷却至 30℃ 或更低的温度, 例如冷却至 25-30℃。在一种实施方案中, 将混合物在步骤 d) 中冷却至 25-30℃, 冷却速率是 10-30℃/小时。

然后将步骤 d) 的冷却混合物在步骤 e) 中用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺引入晶种, 其中在晶种中包含至少 10% Z-异构体。在一种实施方案中, 步骤 e) 中 Z-异构体的量是晶种的 20-100 %。

在本发明的步骤 f) 中, 将步骤 e) 的引入晶种的混合物冷却至 5℃ 或更低, 例如冷却至 -5 至 5℃。在一种实施方案中, 将混合物在步骤 f) 中以 2-20℃/小时的冷却速率或以 3-10℃/小时的冷却速率冷却。

步骤 g) 的分离可利用任何用于固液分离的分离方法, 例如过滤。然后将分离出的固体洗涤。洗涤的目的是除去滤饼中的杂质液体以及将催化剂和可能的其它试剂诸如除水剂与产物相分离。在将有机胺用作催化剂的情况下(与其盐相反), 催化剂的除去可在分离前通过酸化反应混合物来进行。

在本发明的步骤 h) 中, 将 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 Z-和 E-异构体的混合物转化成 E-异构体。在一种实施方案中, 将混合物转化成 E-异构体的结晶学上基本纯的多晶型 A, 当通过 Diffractometer Philips X'Pert PRO (PANalytical) 进行分析时, 其主要的 X-射线粉末衍射(XRD)峰在 9.0, 21.9 和 23.3。铜靶 X-射线(波长 0.1541nm)管的操作功率为 45kV x 40 mA。使用实时多片检测器 X'Celerator。多晶型 A 可例如按照 US 5,135,950 公开的方法制得, 在此将该专利引入作为参考。

在一种实施方案中, 将混合物转化成 E-异构体的多晶型 D, 当利用与以上相同的设备和条件进行测定时, 其主要的 XRD 峰在 6.8, 24.6 和 27.4。多晶型 D 可通过几种方法例如公开于 WO 2005/066117 和 WO 2005/063696 中的方法制得, 在此将上述专利引入作为参考。

本发明的一种代表性的实施方案包括以下步骤:

a) 将 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛与 N,N-二乙基-2-氰基乙酰胺在至少一种有机胺和/或其盐的存在下在正丁醇中在 80-85℃ 下反应;

b) 任选地中和有机胺和/或将形成的混合物冷却至 70-75℃;

c) 任选地将步骤 b)所形成的混合物用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺引入晶种, 其中在晶种中包含 60-100 重量%的 E-异构体;

d) 将步骤 c)所形成的混合物冷却至 25-30℃;

e) 将步骤 d)的冷却混合物用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺引入晶种, 其中在晶种中包含 10%-100 重量% Z-异构体;

f) 将步骤 e)的混合物冷却至-5 至 5℃;

g) 将结晶产物与混合物相分离; 然后

h) 将所得到的 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E-和 Z-异构体的混合物转化成 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E-异构体。

本发明的另一种代表性的实施方案包括以下步骤:

a) 将 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛与 N,N-二乙基-2-氰基乙酰胺在至少一种有机胺和/或其盐的存在下在异戊醇中在 85-90℃下反应;

b) 任选地中和有机胺和/或将形成的混合物冷却至 70-75℃;

c) 任选地将步骤 b)所形成的混合物用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺引入晶种, 其中在晶种中包含 60-100 重量%的 E-异构体;

d) 将步骤 c)所形成的混合物冷却至 25-30℃;

e) 将步骤 d)的冷却混合物用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺引入晶种, 其中在晶种中包含 10%-100 重量% Z-异构体;

f) 将步骤 e)的混合物冷却至-5 至 5℃;

g) 将结晶产物与混合物相分离; 然后

h) 将所得到的 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E-和 Z-异构体的混合物转化成 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E-异构体。

在上述两种代表性方法的一种实施方案中，将有机胺和另一种有机胺的盐的混合物用于步骤 a) 中，其中所述的有机胺是哌啶，所述的盐是甲基胺盐酸盐。

如果将有机胺用于步骤 a) 中(与其盐相反)，可以在反应完成后(例如在步骤 b 中)通过中和来促进其随后的除去，例如，通过首先加入水、然后加入酸(或酸的含水混合物)、例如强酸诸如硫酸或盐酸将其除去。

如上所述，恩他卡朋是可与左旋多巴和多巴脱羧酶(DDC)抑制剂组合使用以治疗帕金森氏病的儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂。恩他卡朋的药理学有效量取决于本领域技术人员已知的多种因素，诸如患者病症的严重程度、应用的频率和所需的持续时间等。在适当的制剂中恩他卡朋的量通常是 25-400 mg，例如 25-300 mg，特别是 50-200 mg。

所有的左旋多巴+卡比多巴(或苄丝肼)组合均可与按照本发明的方法制备的恩他卡朋一起使用。它们可以以组合片剂的形式在欧洲以例如下列商标的形式购买到：Nacom® (通过 X 供销)、Sinemet® (通过 X 供销)。左旋多巴和苄丝肼可以以组合片剂的形式在欧洲以商标 Madopar® (通过 Roche 供销)购买到。

通过下面的非限制性实施例对本发明进行进一步的澄清。

## 实施例

**实施例 1** N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E 和 Z 异构体的混合物

向容器中加入 240 ml 正丁醇、120 g 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛、4.8 g 甲基胺盐酸盐、122 g N,N-二乙基氰基乙酰胺和 7.2 ml 哌啶。利用水分离将温度在真空下升至约 82℃，然后利用水分离将反应混合物在该温度下沸腾 4 小时。用 HPLC 监测反应。

反应完成后将 240 ml 热水加入到反应混合物中并加入 2.4 ml 浓硫酸。

将反应混合物冷却至 75℃，然后用粗 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺(包含 70 重量% E-异构体)引入晶种。种晶后将混

合物在 3 小时内冷却至约 28℃, 在该段时间内 E 异构体结晶。

将反应混合物用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E 和 Z 异构体的混合物(包含约 30 重量% Z-异构体)引入晶种并在约 28℃下混合 2 小时。然后将混合物缓慢冷却至 0℃, 在该段时间内 Z 异构体结晶。

将混合物过滤并用 60 ml 冷水洗涤 2 次, 然后将滤饼干燥。收率约为 90%, 纯度超过 99.5 %。

**实施例 2** N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E 和 Z 异构体的混合物

向容器中加入 180 ml 正丁醇、120 g 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛、2.9 g 甲基胺盐酸盐、110 g N,N-二乙基氰基乙酰胺和 4.3 ml 吡啶。利用水分离将温度在真空下升至约 82℃, 然后利用水分离将反应混合物在该温度下沸腾 5 小时。用 HPLC 监测反应。

反应完成后将 180 ml 热水加入到反应混合物中并加入 12 ml 浓硫酸。

将反应混合物冷却至 75℃, 然后用粗 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺(包含 70 重量% E-异构体)引入晶种。种晶后将混合物在 2 小时内冷却至约 28℃, 在该时间内 E 异构体结晶。

将反应混合物用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E 和 Z 异构体的混合物(包含约 30 重量% Z-异构体)引入晶种, 然后在约 28℃下混合 2 小时。然后将混合物缓慢冷却至 0℃, 在该时间内 Z 异构体结晶。

将混合物过滤并用 100 ml 冷水洗涤 2 次, 然后将滤饼干燥。收率约为 96%, 纯度超过 99.5 %。

**实施例 3** N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E 和 Z 异构体的混合物

向容器中加入 100 ml 异戊醇(3-甲基-丁醇)、50 g 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛、2 g 甲基胺盐酸盐、50 g N,N-二乙基氰基乙酰胺和 3 ml 吡啶。利用水分离将温度在真空下升至约 90℃, 然后利用水分离将反应混合物在该温度下沸腾 3 小时。用 HPLC 监测反应。

反应完成后将 220 ml 热水加入到反应混合物中并加入 1 ml 浓硫酸。

将反应混合物冷却至 75℃并用粗 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺(包含 70 重量% E-异构体)引入晶种。种晶后将混合物在 2 小时内冷却至约 28℃, 在该时间内 E 异构体结晶。

将反应混合物用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E 和 Z 异构体的混合物(包含约 30 重量% Z-异构体)引入晶种并在约 28℃下混合 2 小时。然后将混合物冷却至 0℃, 在该时间内 Z 异构体结晶。

将混合物过滤并用 120 ml 冷水洗涤, 然后将滤饼干燥。收率为 77.58 g (理论收率的 93.1 %)。产物的 HPLC 纯度超过 99 %。

#### 实施例 4 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E 和 Z 异构体的混合物

向容器中加入 100 ml 异戊醇(3-甲基-丁醇)、50 g 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛、2 g 甲基胺盐酸盐、50 g N,N-二乙基氰基乙酰胺和 3 ml 吡啶。利用水分离将温度在真空下升至约 89℃, 然后利用水分离将反应混合物在该温度下沸腾 3 小时。用 HPLC 监测反应。

反应完成后将 220 ml 热水加入到反应混合物中并加入 1 ml 浓硫酸。

将反应混合物冷却至 75℃并用粗 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺(包含 70 重量% E-异构体)引入晶种。种晶后将混合物在 2 小时内冷却至约 28℃, 在该时间内 E 异构体结晶。

将反应混合物用 N,N-二乙基-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺的 E 和 Z 异构体的混合物(包含约 30 重量% Z-异构体)引入晶种并在约 28℃下混合 2 小时。然后将混合物冷却至 0℃, 在该时间内 Z 异构体结晶。

将混合物过滤并用 120 ml 冷水洗涤，然后将滤饼干燥。收率为 79.0 g (理论收率的 94.8 %)。产物的 HPLC 纯度超过 99 %。