



(10) 申请公布号 CN 117715889 A

(43) 申请公布日 2024.03.15

(21) 申请号 202280052419.4

(22) 申请日 2022.07.26

(30) 优先权数据

63/225,858 2021.07.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.01.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/038343 2022.07.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/009521 EN 2023.02.02

(71) 申请人 阿尔维纳斯运营股份有限公司

地址 美国康涅狄格

(72) 发明人 C·H·陈 H·董

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 陈樱樱

(51) Int.Cl.

C07D 207/16 (2006.01)

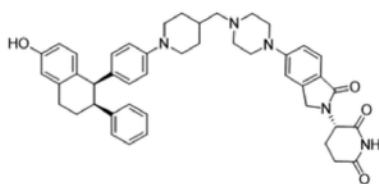
权利要求书17页 说明书54页

(54) 发明名称

制备双官能化合物的方法

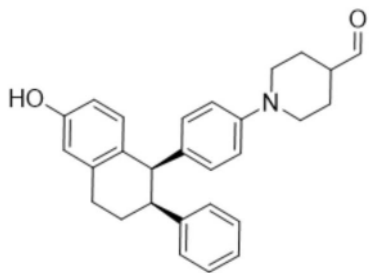
(57) 摘要

本公开涉及双官能化合物(例如,化合物1)的制备、在制备此类化合物中的中间体以及此类中间体的制备。化合物1



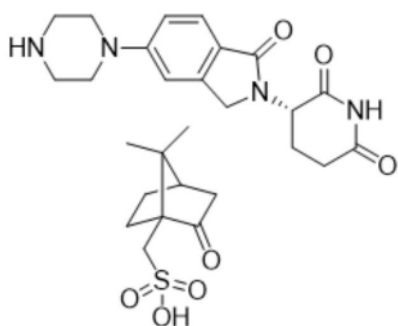
化合物1

1. 一种方法,其包括使中间体I-9:



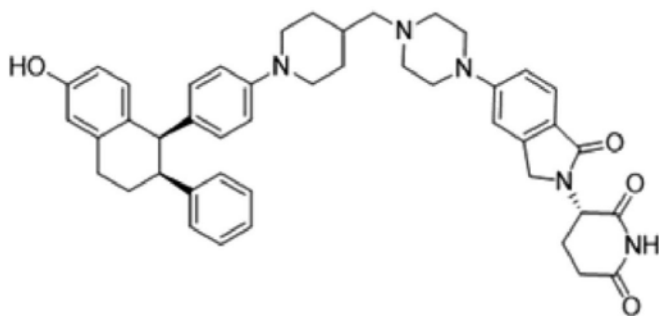
I-9

与盐中间体I-8:



I-8

碱和还原剂在溶剂中还原地胺化,以提供化合物1:



化合物1

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述碱为胺碱或碳酸盐。
3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述碱为N-甲基-吗啉、三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二甲基苯胺、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸镁。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中碱与盐中间体I-8的摩尔比为约1:1至约3:1。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中碱与盐中间体I-8的摩尔比为约1:1至约2:1。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中碱与盐中间体I-8的摩尔比为约1.00:1、约1.05:1、约1.10:1、约1.15:1、约1.20:1、约1.25:1、约1.30:1、约1.35:1、约1.40:1、约1.45:1、约1.50:1、约1.55:1、约1.60:1、约1.65:1、约1.70:1、约1.75:1、约1.80:1、约1.85:1、约1.90:1、约1.95:1、约2.00:1、约2.05:1、约2.10:1、约2.15:1、约2.20:1、约2.25:1、约2.30:1、约2.35:1、约2.40:1或约2.45:1。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中在存在催化剂的情况下,所述还原剂为三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化钠、氰基硼氢化钠或氢气。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中还原剂与盐中间体I-8的摩尔比为约1:1至约3:1。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中还原剂与盐中间体I-8的摩尔比为约1:1至约2:1。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中还原剂与盐中间体I-8的摩尔比为约1.00:1、约1.05:1、约1.10:1、约1.15:1、约1.20:1、约1.25:1、约1.30:1、约1.35:1、约1.40:1、约1.45:1、约1.50:1、约1.55:1、约1.60:1、约1.65:1、约1.70:1、约1.75:1、约1.80:1、约1.85:1、约1.90:1、约1.95:1、约2.00:1、约2.05:1或约2.10:1。

11. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述溶剂为极性溶剂。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述极性溶剂为二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮或2-甲基四氢呋喃。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述方法是在约-30°C至约30°C的温度下进行的。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述方法是在约-10°C至约10°C的温度下进行的。

15. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述方法是在约-30°C、约-25°C、约-20°C、约-15°C、约-10°C、约-5°C、约0°C、约5°C、约10°C、约15°C、约20°C、约25°C或约30°C的温度下进行的。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的方法,其进一步包括用水、醇或其组合淬灭所述还原剂以形成第一溶液。

17. 根据权利要求13所述的方法,其中所述醇为乙醇。

18. 根据权利要求16或17所述的方法,其进一步包括形成包括化合物1的沉淀物,其中将醇和水的第二溶液添加到所述第一溶液中以形成所述包括化合物1的沉淀物。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述醇为乙醇。

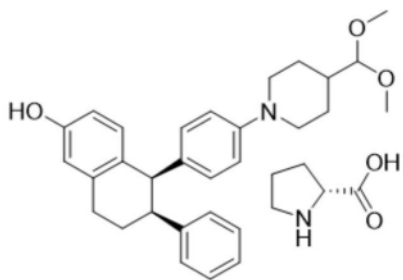
20. 根据权利要求18或19所述的方法,其中当将所述醇和水的溶液与经淬灭的反应混合物合并时,所述醇和水的溶液的温度为约50°C至约90°C,优选地约60°C至约80°C。

21. 根据权利要求18至20中任一项所述的方法,其中当将所述醇和水的溶液合并第一溶液时,所述第二溶液的温度为约70°C。

22. 根据权利要求18至21中任一项所述的方法,其中所述第二溶液中的醇:水的比率为约1:1(v/v)。

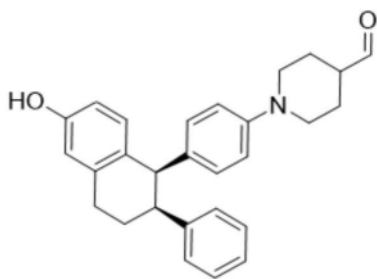
23. 根据权利要求18至22中任一项所述的方法,其进一步包括将诱导成核的药剂添加到所述第一溶液和所述第二溶液的混合物中。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述诱导成核的药剂为结晶促进剂。
25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述结晶促进剂为化合物1的晶种。
26. 根据权利要求18至25中任一项所述的方法,其中在将所述第二溶液添加到所述第一溶液中之后,将所得沉淀物冷却并过滤以提供滤液,将所述滤液用水和醇洗涤。
27. 根据权利要求26所述的方法,其中将所述所得沉淀物冷却至约50°C、约40°C、约30°C、约25°C、约20°C或约15°C。
28. 根据权利要求26或27所述的方法,其中将所述滤液用水和乙醇洗涤。
29. 根据权利要求18至28中任一项所述的方法,其进一步包括纯化化合物1。
30. 根据权利要求29所述的方法,其中纯化化合物1包括将化合物1溶解于二氯甲烷/甲醇溶液中。
31. 根据权利要求29或30所述的方法,其中所述溶液中的二氯甲烷与甲醇的比率为约9:1(v/v)至约11:1(v/v)、约9:1(v/v)至约10:1(v/v)或约9.4:1(v/v)。
32. 根据权利要求29至31中任一项所述的方法,其中纯化化合物1进一步包括将所述二氯甲烷/甲醇的溶液蒸馏地交换为正丁醇。
33. 一种方法,其包括使中间体I-6:



I-6

与酸和任选地添加剂在溶剂中反应以提供中间体I-9:



I-9

34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述中间体I-6和所述酸在包括水和乙醚溶剂的溶剂中反应。
35. 根据权利要求34所述的方法,其中所述乙醚溶剂为2-甲基四氢呋喃或四氢呋喃。
36. 根据权利要求33至35中任一项所述的方法,其中所述反应中的所述酸为HCl。
37. 根据权利要求33至36中任一项所述的方法,其中所述添加剂为抗氧化剂、自由基清除剂、氧气清除剂或金属螯合剂。

38. 根据权利要求37所述的方法,其中所述添加剂为二丁基羟基甲苯、抗坏血酸、 α -生育酚或乙二胺四乙酸。

39. 根据权利要求33至38中任一项所述的方法,其包括使中间体I-6与所述酸和任选地所述添加剂在所述溶剂中在约0°C至约40°C的温度下反应。

40. 根据权利要求39所述的方法,所述温度为约10°C至约30°C。

41. 根据权利要求23至40中任一项所述的方法,其进一步包括在使中间体I-6与所述酸和任选地所述添加剂在所述溶剂中反应之后,添加水溶液以将pH调节至约pH 7至约pH 8。

42. 根据权利要求41所述的方法,其中所述水溶液为磷酸三钾水溶液。

43. 根据权利要求41或42所述的方法,其进一步包括在用所述水溶液调节所述pH之后分离有机层和水层。

44. 根据权利要求43所述的方法,其中用乙醚溶剂萃取所述水层以形成有机萃取物,然后将所述有机萃取物浓缩。

45. 根据权利要求34所述的方法,其中所述乙醚溶剂为2-甲基四氢呋喃。

46. 根据权利要求43至45中任一项所述的方法,其中所述有机萃取物的所述浓缩是在约20°C至约70°C的温度下在真空下进行的。

47. 根据权利要求43至46中任一项所述的方法,其中所述有机萃取物的所述浓缩是在约35°C至约55°C的温度下在真空下进行的。

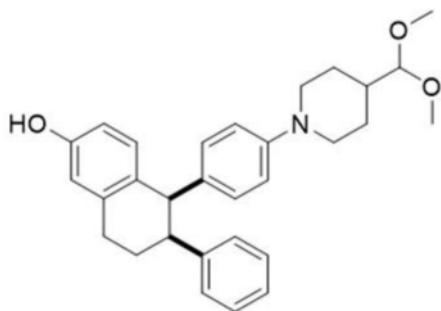
48. 根据权利要求43至47中任一项所述的方法,其中将经浓缩的有机萃取物与二甲基乙酰胺合并,并且在真空下重新浓缩。

49. 根据权利要求48所述的方法,其中在所述将所述有机萃取物与二甲基乙酰胺在真空下重新浓缩后,经重新浓缩的有机萃取物中的乙醚溶剂相对于中间体I-9的摩尔比为约0.1:1或更小。

50. 根据权利要求49所述的方法,其中所述乙醚溶剂为2-甲基四氢呋喃。

51. 一种方法,其包括:

(a) 将外消旋中间体I-5:



I-5

与添加剂在溶剂中合并以制备第一反应混合物;

(b) 在回流下加热所述第一反应混合物以制备第四溶液,随后将所述第四溶液冷却至约50°C至约100°C的温度;

(c) 将(R)-脯氨酸与水合并以制备第五溶液,其中(R)-脯氨酸与中间体I-5的总量的摩尔比为约0.40:1至约1.00:1;

(d) 将约1体积%至小于约50体积%的所述第五溶液添加到所述第四溶液中以制备第

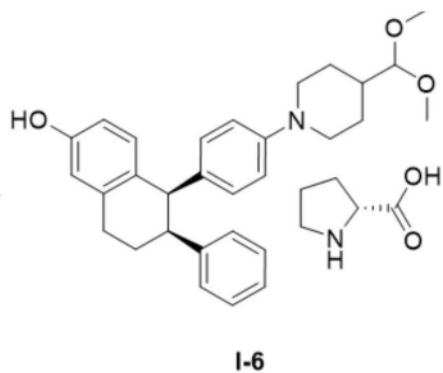
二反应混合物；

(e) 将第一量的诱导成核的药剂添加到所述第二反应混合物中以制备第三反应混合物；

(f) 将约1体积%至小于约50体积%的第二溶液添加到所述第三反应混合物中以制备第四反应混合物；

(g) 将第二量的所述诱导成核的药剂添加到所述第四反应混合物中以制备第五反应混合物；以及

(h) 将所述第二溶液的剩余部分添加到所述第五反应混合物中以制备第六反应混合物,从而提供中间体I-6:



52. 根据权利要求51所述的方法,其中将所述第一溶液的温度冷却至约65°C至约75°C。

53. 根据权利要求51或52所述的方法,其中将约5体积%至约25体积%的所述第二溶液添加到所述第一溶液中以制备所述第二反应混合物。

54. 根据权利要求51至53中任一项所述的方法,其中将约5体积%至约25体积%的所述第二溶液添加到所述第三反应混合物中以制备第四反应混合物。

55. 根据权利要求51至54中任一项所述的方法,其中所述第一反应混合物中的所述溶剂包括醇溶剂和乙醚溶剂的混合物。

56. 根据权利要求55所述的方法,其中所述第一反应混合物中的所述溶剂为2-丙醇和2-甲基-四氢呋喃的混合物。

57. 根据权利要求51至56中任一项所述的方法,其中所述诱导成核的药剂为结晶促进剂。

58. 根据权利要求57所述的方法,其中所述结晶促进剂为包括中间体I-6的晶种。

59. 根据权利要求57或58所述的方法,其中所述结晶促进剂的总量相较于中间体I-5的摩尔比为约0.0001:1至约0.01:1。

60. 根据权利要求59所述的方法,其中所述结晶促进剂的总量相较于中间体I-5的摩尔比为约0.0005:1至约0.005:1。

61. 根据权利要求57至60中任一项所述的方法,其中所述结晶促进剂的总量相较于中间体I-5的摩尔比为约0.0008:1、约0.0009:1、约0.0010:1、约0.0011:1、约0.0012:1、约0.0013:1、约0.0014:1、约0.0015:1、约0.0016:1、约0.0017:1或约0.0018:1。

62. 根据权利要求51至61中任一项所述的方法,其中所述添加剂为抗氧化剂、自由基清除剂、氧气清除剂或金属螯合剂。

63. 根据权利要求51至61中任一项所述的方法,其中所述添加剂为二丁基羟基甲苯、抗

坏血酸、 α -生育酚或乙二胺四乙酸。

64. 根据权利要求51至63中任一项所述的方法,其中在过程中使用的(R)-脯氨酸的总量与在所述过程中使用的中间体I-5的总量的摩尔比为约0.40:1至约0.90:1。

65. 根据权利要求51至64中任一项所述的方法,其中在过程中使用的(R)-脯氨酸的总量与在所述过程中使用的中间体I-5的总量的摩尔比为约0.50:1至约0.75:1。

66. 根据权利要求51至65中任一项所述的方法,其中在过程中使用的(R)-脯氨酸的总量与在所述过程中使用的中间体I-5的总量的摩尔比为约0.50:1、约0.51:1、约0.52:1、约0.53:1、约0.54:1、约0.55:1、约0.56:1、约0.57:1、约0.58:1、约0.59:1、约0.60:1、约0.61:1、约0.62:1、约0.63:1、约0.64:1、约0.65:1、约0.66:1、约0.67:1、约0.68:1、约0.69:1或约0.70:1。

67. 根据权利要求51至66中任一项所述的方法,其中在所述反应完成后,将所完成的反应在至少约15分钟、至少约30分钟、至少约60分钟、至少约2小时、至少约3小时、至少约4小时、至少约5小时、至少约6小时、至少约7小时、至少约8小时、至少约9小时、至少约10小时、至少约11小时或至少约12小时的时间段内以恒定速率从约50°C至约100°C的初始温度冷却至约25°C的温度。

68. 根据权利要求51至67中任一项所述的方法,其中在所述反应完成后,所述所完成的反应的所述初始温度为约65°C至约75°C。

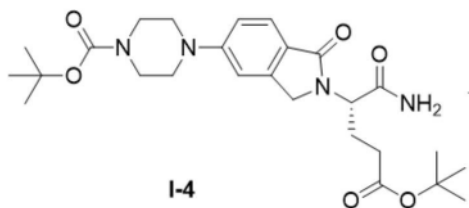
69. 根据权利要求67或68所述的方法,其中在将所述所完成的反应冷却完成后,将所述中间体I-6通过过滤回收,用溶剂洗涤并干燥。

70. 根据权利要求69所述的方法,其中用于洗涤所述中间体I-6的所述溶剂为2-丙醇。

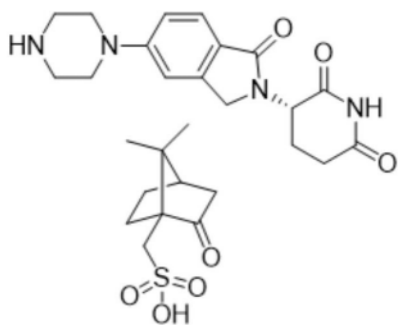
71. 根据权利要求67、68或70所述的方法,其中将所述中间体I-6在约30°C至约60°C的温度下在真空下干燥。

72. 根据权利要求67、68或70所述的方法,其中将所述中间体I-6在约40°C至约50°C的温度下在真空下干燥。

73. 一种方法,其包括使中间体I-4:



与樟脑磺酸在溶剂中反应以提供盐中间体I-8:



I-8

和一种或多种副产物。

74. 根据权利要求73所述的方法,其中樟脑磺酸与中间体I-4的摩尔比为约1:1至约3:1。

75. 根据权利要求73或74所述的方法,其中反应混合物中的樟脑磺酸与中间体I-4的摩尔比为约1.5:1至约2.5:1。

76. 根据权利要求73至75中任一项所述的方法,其中所述反应混合物中的樟脑磺酸与中间体I-4的摩尔比为约1.90:1、约1.95:1、约2.00:1、约2.05:1、约2.10:1、约2.15:1、约2.20:1、约2.25:1、约2.30:1或约2.35:1。

77. 根据权利要求73至76中任一项所述的方法,其中所述樟脑磺酸为(+)-樟脑磺酸。

78. 根据权利要求73至77中任一项所述的方法,其中所述溶剂包括乙腈、二甲基甲酰胺或其混合物。

79. 根据权利要求73至78中任一项所述的方法,其中所述溶剂包括比率为约1:1(v/v)至约8:1(v/v)的乙腈和二甲基甲酰胺。

80. 根据权利要求73至79中任一项所述的方法,其中所述溶剂包括比率为约2:1(v/v)至约6:1(v/v)的乙腈和二甲基甲酰胺。

81. 根据权利要求73至80中任一项所述的方法,其进一步包括将中间体I-4和樟脑磺酸在溶剂中在约70°C至约100°C的温度下加热。

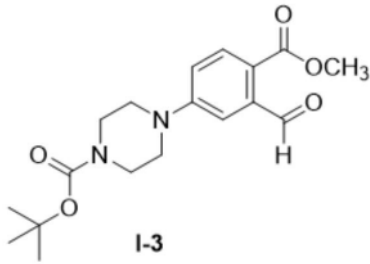
82. 根据权利要求73至81中任一项所述的方法,其进一步包括将中间体I-4和樟脑磺酸在溶剂中在约85°C至约100°C下加热。

83. 根据权利要求73至82中任一项所述的方法,其进一步包括将中间体I-4和樟脑磺酸在溶剂中在约90°C、约95°C或约100°C的温度下加热。

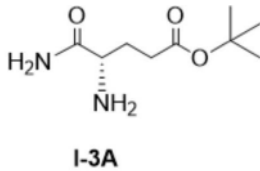
84. 根据权利要求73至83中任一项所述的方法,其中将所述溶剂和所述反应的一种或多种副产物共沸地去除。

85. 根据权利要求84所述的方法,其中从所述反应混合物中共沸地去除的所述一种或多种副产物包括水和叔丁醇。

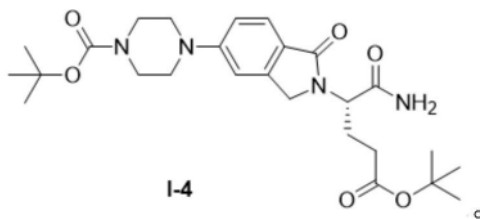
86. 一种方法,其包括使中间体I-3:



与中间体I-3A:



在存在还原剂的情况下在溶剂中反应以提供中间体I-4:



87. 根据权利要求86所述的方法,其中所述溶剂包括醇。

88. 根据权利要求86或87所述的方法,其中所述溶剂包括甲醇。

89. 根据权利要求86至88中任一项所述的方法,其中所述溶剂进一步包括酸。

90. 根据权利要求89所述的方法,其中所述酸为乙酸。

91. 根据权利要求86至90中任一项所述的方法,其进一步包括添加所述还原剂作为甲醇中的溶液。

92. 根据权利要求91所述的方法,其中,在添加所述还原剂溶液之前,所述方法包括将中间体I-3、中间体3A和所述溶剂冷却至约0°C到约30°C的温度,并且在整个所述还原剂溶液的所述添加过程中,将所述温度维持在所述温度下。

93. 根据权利要求91或92所述的方法,其中,在添加所述还原剂溶液之前,所述方法包括将中间体I-3、中间体3A和所述溶剂冷却至约0°C至约10°C的温度,并且在整个所述还原剂溶液的所述添加过程中,将所述温度维持在所述温度下。

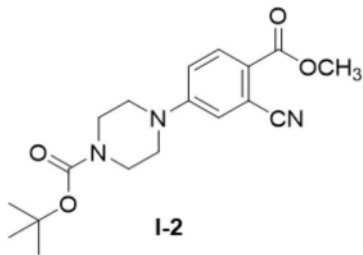
94. 根据权利要求92或93所述的方法,其中,在添加所述还原剂溶液之后,所述方法进一步包括将中间体I-3、中间体3A、所述还原剂和所述溶剂的温度升温至约15°C至约35°C。

95. 根据权利要求92至93中任一项所述的方法,其中在将所述还原剂溶液添加到所述反应混合物中完成后,将反应的温度调节至约20°C至约30°C。

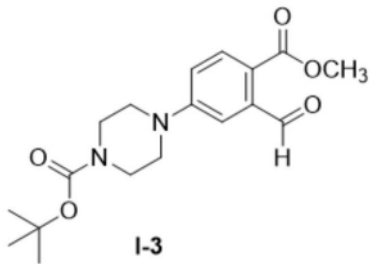
96. 根据权利要求86至95中任一项所述的方法,其中在存在催化剂的情况下,所述还原剂选自三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化钠、氰基硼氢化钠和氢气。

97. 根据权利要求96至96中任一项所述的方法,其中所述还原剂为氰基硼氢化钠。

98. 一种方法,其包括使中间体I-2:



与还原剂在溶剂中反应以提供中间体I-3:



99. 根据权利要求98所述的方法,其进一步包括将中间体I-2在所述溶剂中加热。

100. 根据权利要求98或99所述的方法,其中所述溶剂包括水、酸、吡啶或其组合。

101. 根据权利要求98或99所述的方法,其中所述溶剂包括水、酸、2,6-二甲基吡啶或其组合。

102. 根据权利要求98或99所述的方法,其中所述酸为丙酸或乙酸。

103. 根据权利要求98至102中任一项所述的方法,其中所述还原剂为雷尼镍(Raney nickel)。

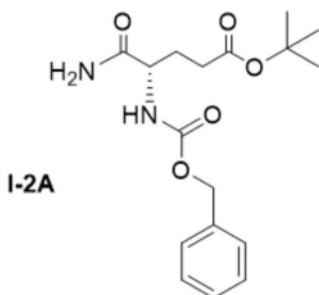
104. 根据权利要求99至103中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括将中间体-2、所述还原剂和所述溶剂的温度维持在约15°C至约30°C下。

105. 根据权利要求99至104中任一项所述的方法,所述方法进一步包括将中间体-2、所述还原剂和所述溶剂的温度维持在约20°C至约30°C下。

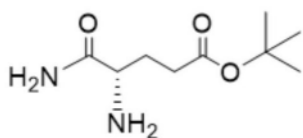
106. 根据权利要求98至105中任一项所述的方法,其进一步包括将中间体-2、所述还原剂和所述溶剂加热至约40°C至约70°C的温度。

107. 根据权利要求98至105中任一项所述的方法,其进一步包括将中间体-2、所述还原剂和所述溶剂加热至约50°C至约60°C的温度。

108. 一种方法,其包括使中间体I-2A:



氢气来源和任选地催化剂在溶剂中反应以提供中间体I-3A:



I-3A

109. 根据权利要求108所述的方法,其中所述催化剂包括过渡金属。

110. 根据权利要求109所述的方法,其中所述过渡金属为钯、铑、钇、铈或铜。

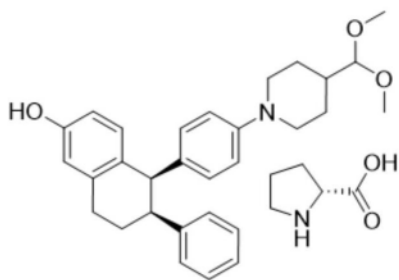
111. 根据权利要求108至110中任一项所述的方法,其中所述催化剂为Pd(OH)₂。

112. 根据权利要求108至111中任一项所述的方法,其中所述氢气来源为氢气。

113. 根据权利要求112所述的方法,其中将所述氢气的压力维持在约0.5MPa至约1.5MPa。

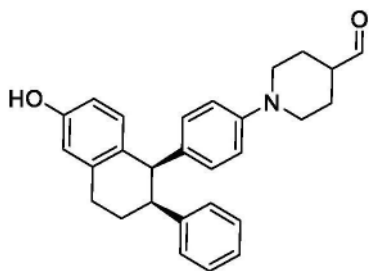
114. 根据权利要求112或113所述的方法,其中将所述氢气的压力维持在约0.75MPa至约1.25MPa。

113. 根据权利要求1所述的方法,其中中间体I-9是通过包括以下的方法制备的:将中间体I-6:



I-6

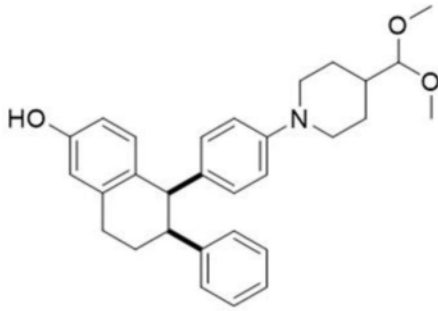
与酸在溶剂中混合以提供中间体I-9:



I-9

114. 根据权利要求113所述的方法,其中中间体I-6是通过包括以下的方法制备的:

(a) 将外消旋中间体I-5:



I-5

与添加剂在溶剂中合并以制备第一反应混合物；

(b) 在回流下加热所述第一反应混合物以制备第一溶液,随后将所述第一溶液冷却至约50°C至约100°C的温度；

(c) 将(R)-脯氨酸与水合并以制备第二溶液,其中(R)-脯氨酸与中间体I-5的总量的摩尔比为约0.40:1至约1.00:1；

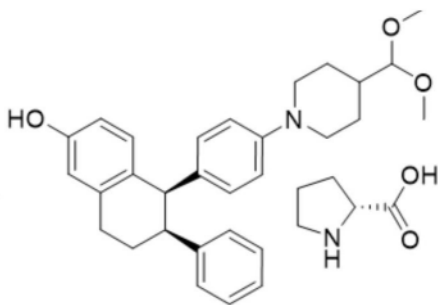
(d) 将约1体积%至小于约50体积%的所述第二溶液添加到所述第一溶液中以制备第二反应混合物；

(e) 将第一量的诱导成核的药剂添加到所述第二反应混合物中以制备第三反应混合物；

(f) 将约1体积%至小于约50体积%的所述第二溶液添加到所述第三反应混合物中以制备第四反应混合物；

(g) 将第二量的所述诱导成核的药剂添加到所述第四反应混合物中以制备第五反应混合物；以及

(h) 将所述第二溶液的剩余部分添加到所述第五反应混合物中以制备第六反应混合物,从而提供中间体I-6:



I-6

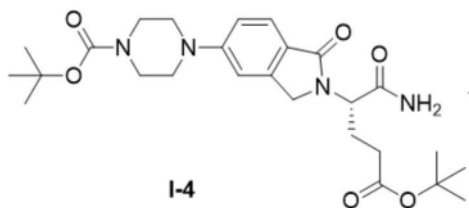
125. 根据权利要求124所述的方法,其中将所述第一溶液的温度冷却至约65°C至约75°C。

126. 根据权利要求124或125所述的方法,其中将约5体积%至约25体积%的所述第二溶液添加到所述第一溶液中以制备所述第二反应混合物。

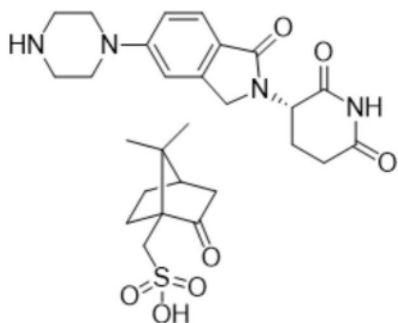
127. 根据权利要求124至126中任一项所述的方法,其中将约5体积%至约25体积%的所述第二溶液添加到所述第三反应混合物中以制备第四反应混合物。

128. 根据权利要求1所述的方法,其中中间体I-8是通过包括以下的方法制备的:使中

中间体I-4:

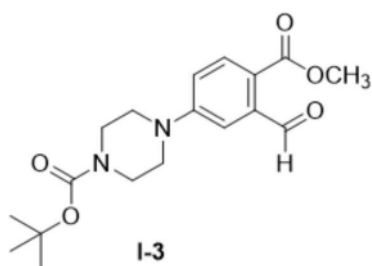


与樟脑磺酸在溶剂中反应以提供中间体I-8:

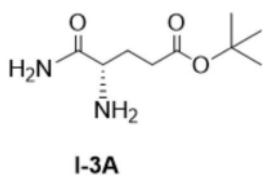


和一种或多种副产物。

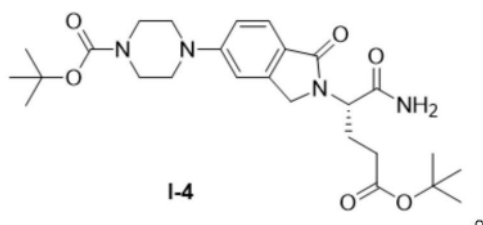
119. 根据权利要求118所述的方法,其中中间体I-4是通过包括以下的方法制备的:使中间体I-3:



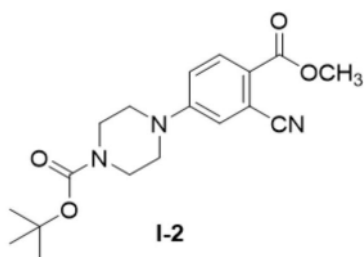
与中间体I-3A:



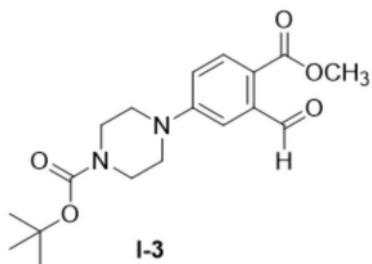
在存在还原剂的情况下在溶剂中反应以提供中间体I-4:



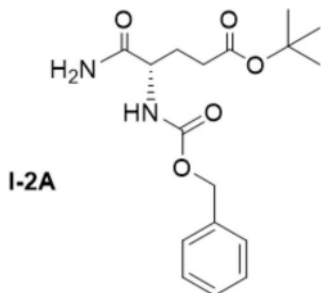
120. 根据权利要求119所述的方法,其中中间体I-3是通过包括以下的方法制备的:使中间体I-2:



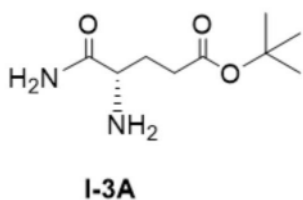
在存在还原剂的情况下在溶剂中还原以提供中间体I-3:



121. 根据权利要求120所述的方法,其中所述中间体I-3A是通过包括以下的方法制备的:使中间体I-2A:

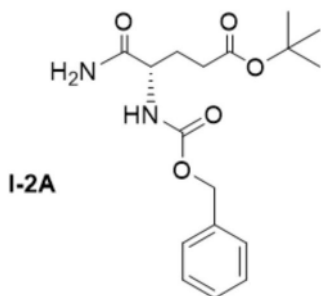


氢气来源和任选地催化剂在溶剂中反应以提供中间体I-3A:

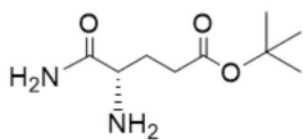


122. 一种方法,其包括:

(a) 使中间体I-2A:

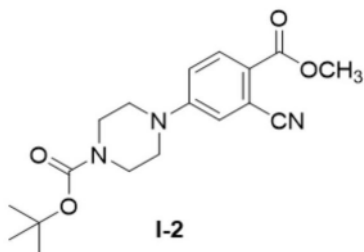


氢气来源和任选地催化剂在溶剂中反应以提供中间体I-3A:

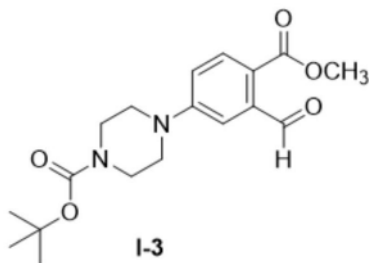
**I-3A**

;

(b) 使中间体I-2:

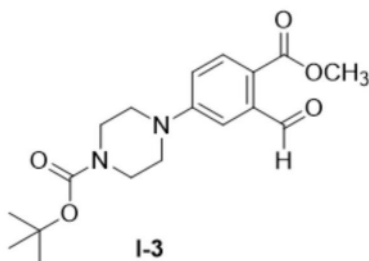
**I-2**

在存在还原剂的情况下在溶剂中还原以提供中间体I-3:

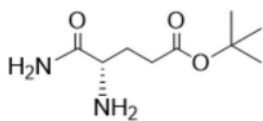
**I-3**

;

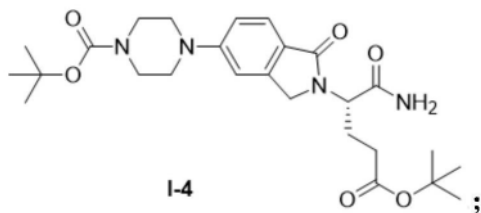
(c) 使中间体I-3:

**I-3**

与中间体I-3A:

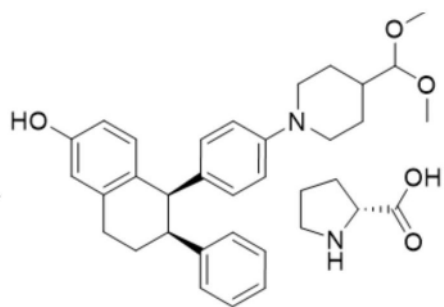
**I-3A**

在存在还原剂的情况下在溶剂中反应以提供中间体I-4:

**I-4**

(d) 使中间体I-4:

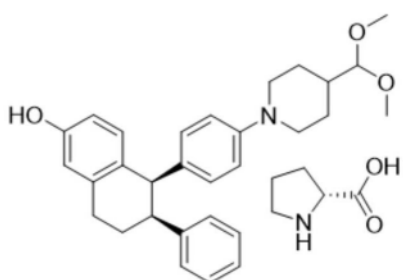
(e8) 将所述第二溶液的剩余部分添加到所述第五反应混合物中以制备第六反应混合物,从而提供中间体I-6:



I-6

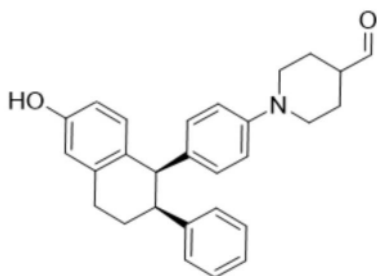
;

(h) 使中间体I-6:



I-6

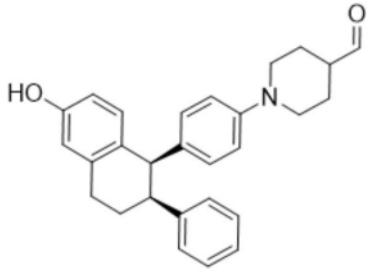
与酸反应以提供中间体I-9:



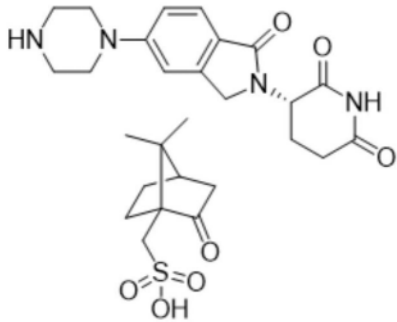
I-9

;

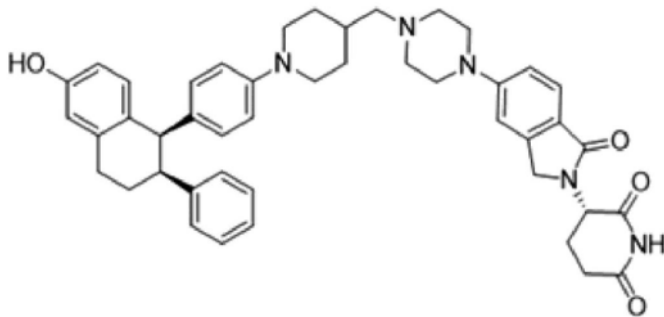
(i) 使中间体I-9:

**I-9**

与盐中间体I-8:

**I-8**

在存在碱和还原剂的情况下还原地胺化以提供化合物1:



化合物1

。

制备双官能化合物的方法

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年7月26日提交的美国申请第63/225,858号的优先权和权益,所述美国申请的全部内容通过引用并入本文。

背景技术

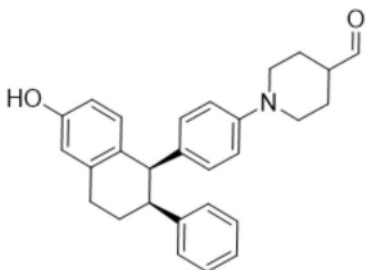
[0003] 某些双官能化合物可以靶向特定细胞蛋白以经由泛素-蛋白酶系统降解。靶向雌激素受体(ER)以进行泛素化和后续降解的靶向嵌合化合物(即,“**PROTAC®** 蛋白降解剂”)的此类蛋白水解的实例公开于美国专利第10,647,698号,所述美国专利通过引用以其整体并入本文。此类双官能分子表现出与ER的降解一致的一系列药理学活性,包括但不限于治疗或改善疾病病状,如癌症(例如,乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、前列腺癌、子宫内膜癌)或子宫内膜异位症。

[0004] 本领域需要提供用于制备此类双官能化合物的改进方法。

发明内容

[0005] 所特别关注的双官能分子在本文中被称为化合物1。本公开涉及:(i)用于制备化合物1的方法;(ii)用于制备化合物1的中间体(即,中间体I-1、I-2、I-2A、I-3、I-3A、I-4、I-5、I-6、I-6A、I-8和I-9);以及(iii)用于制备此类中间体的方法。

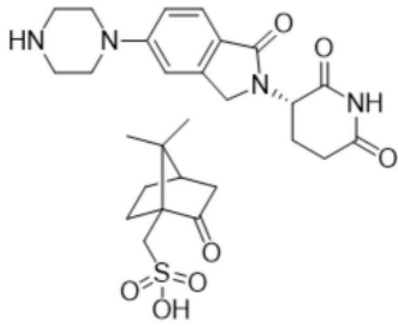
[0006] 在一些方面,本文公开了用于使中间体I-9:



[0007]

I-9

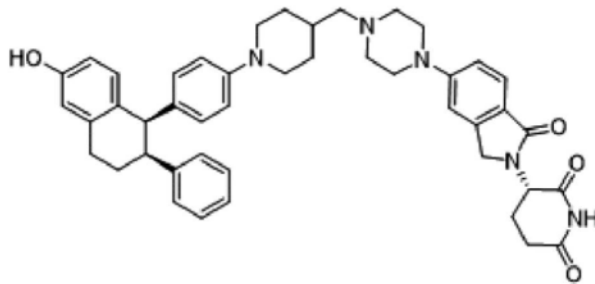
[0008] 与盐中间体I-8:



[0009]

I-8

[0010] 碱和还原剂还原地胺化以提供化合物1的方法：



[0011]

化合物1

[0012] 在一些实施例中,所述碱为胺碱或碳酸盐。

[0013] 在一些实施例中,所述碱为N-甲基-吗啉、三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二甲基苯胺、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸镁。

[0014] 在一些实施例中,碱与盐中间体I-8的摩尔比为约1:1至约3:1,并且优选地为约1:1至约2:1。

[0015] 在一些实施例中,碱与盐中间体I-8的摩尔比为约1.00:1、约1.05:1、约1.10:1、约1.15:1、约1.20:1、约1.25:1、约1.30:1、约1.35:1、约1.40:1、约1.45:1、约1.50:1、约1.55:1、约1.60:1、约1.65:1、约1.70:1、约1.75:1、约1.80:1、约1.85:1、约1.90:1、约1.95:1、约2.00:1、约2.05:1、约2.10:1、约2.15:1、约2.20:1、约2.25:1、约2.30:1、约2.35:1、约2.40:1或约2.45:1。

[0016] 在一些实施例中,在存在催化剂的情况下,所述还原剂为三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化钠、氰基硼氢化钠或氢气。

[0017] 在一些实施例中,还原剂与盐中间体I-8的摩尔比为约1:1至约3:1,并且优选地为约1:1至约2:1。

[0018] 在一些实施例中,还原剂与盐中间体I-8的摩尔比为约1.00:1、约1.05:1、约1.10:1、约1.15:1、约1.20:1、约1.25:1、约1.30:1、约1.35:1、约1.40:1、约1.45:1、约1.50:1、约1.55:1、约1.60:1、约1.65:1、约1.70:1、约1.75:1、约1.80:1、约1.85:1、约1.90:1、约1.95:1、约2.00:1、约2.05:1或约2.10:1。

[0019] 在一些实施例中,溶剂为极性溶剂。

[0020] 在一些实施例中,所述极性溶剂为二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮或2-甲基四氢呋喃。

[0021] 在一些实施例中,还原胺化的温度为约-30℃至约30℃,并且优选地为约-10℃至约10℃。

[0022] 在一些实施例中,所述还原胺化的所述温度为约-30℃、约-25℃、约-20℃、约-15℃、约-10℃、约-5℃、约0℃、约5℃、约10℃、约15℃、约20℃、约25℃或约30℃。

[0023] 在一些实施例中,进一步包括用水、醇,优选地乙醇或其组合淬灭所述还原剂以形成第一溶液。

[0024] 在一些实施例中,进一步包括形成包括化合物1的沉淀物,其中将醇和水,优选地乙醇和水的第二溶液添加到所述第一溶液中以形成包括化合物1的沉淀物。

[0025] 在一些实施例中,进一步包括形成包括化合物1的沉淀物,其中将包括水、醇,优选地乙醇或其组合的第三溶液添加到所述第一溶液中以淬灭所述还原剂,并且由此形成包括化合物1的沉淀物。

[0026] 在一些实施例中,当将所述醇和水的溶液添加到所述第一溶液中时,所述醇和水的第二溶液的温度为约50℃至约90℃,优选地为约60℃至约80℃。

[0027] 在一些实施例中,当将所述第二溶液添加到所述第一溶液中时,所述第二溶液的所述温度为约70℃。

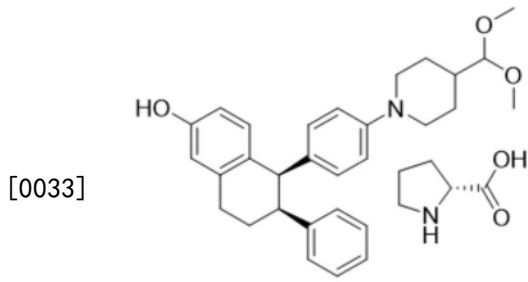
[0028] 在一些实施例中,所述第二溶液的醇:水比为约1:1(v/v)。

[0029] 在一些实施例中,在将所述第二溶液添加到所述第一溶液或所述第三溶液之后,将所得悬浮液冷却至约50℃、约40℃、约30℃、约25℃、约20℃或约15℃。然后将所述所得悬浮液过滤,并将滤液用水和醇,优选地水和乙醇洗涤。

[0030] 在一些实施例中,用于制备化合物1的方法包括纯化化合物1。在一些实施例中,纯化化合物1包括将化合物1溶解于二氯甲烷和甲醇溶液中。在一些实施例中,所述溶液中的二氯甲烷与甲醇的比率为约8:1(v/v)至约11:1(v/v)。在一些实施例中,所述溶液中的二氯甲烷与甲醇的比率为约9:1(v/v)至约11:1(v/v)。在一些实施例中,所述溶液中的二氯甲烷与甲醇的比率为约8:1(v/v)、约8.5:1(v/v)、约9:1(v/v)、约9.1:1(v/v)、约9.2:1(v/v)、约9.3:1(v/v)、约9.4:1(v/v)、约9.5:1(v/v)、约9.6:1(v/v)、约9.7:1(v/v)、约9.8:1(v/v)、约9.9:1(v/v)、约10:1(v/v)、约10.5:1(v/v)或约11:1(v/v)。在一些实施例中,所述溶液中的二氯甲烷与甲醇的比率为约9.4:1(v/v)。

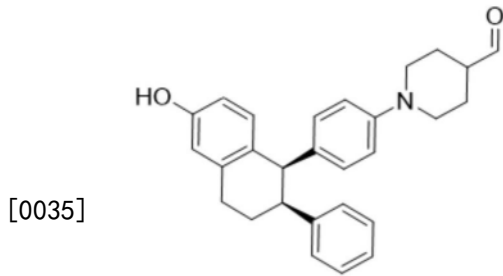
[0031] 在一些实施例中,纯化化合物1包括将二氯甲烷/甲醇的溶液蒸馏地交换为极性质子溶剂。在一些实施例中,所述极性质子溶剂为甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇或正丁醇。在一些实施例中,所述极性质子溶剂为正丁醇。

[0032] 在一些方面,本文公开了包括以下的方法:使中间体I-6:



I-6

[0034] 与酸在溶剂中反应以提供中间体I-9:



I-9

[0036] 在一些实施例中,所述溶剂包括水和乙醚溶剂。在一些实施例中,所述乙醚溶剂为2-甲基四氢呋喃或四氢呋喃。

[0037] 在一些实施例中,所述酸为盐酸。

[0038] 在一些实施例中,所述添加剂为抗氧化剂、自由基清除剂、氧气清除剂或金属螯合剂。

[0039] 在一些实施例中,所述添加剂为二丁基羟基甲苯、抗坏血酸、 α -生育酚或乙二胺四乙酸。

[0040] 在一些实施例中,所述方法进一步包括使中间体I-6与酸和任选的添加剂在溶剂中在约0°C至约40°C的温度下,以及优选地在约10°C至约30°C的温度下反应。

[0041] 在一些实施例中,所述方法进一步包括在使中间体I-6与酸和任选的添加剂在溶剂中反应之后添加水溶液以将pH调节至约pH 7至约pH 8。在一些实施例中,所述水溶液为磷酸三钾水溶液。

[0042] 在一些实施例中,所述方法进一步包括在用所述水溶液调节pH之后分离有机层和水层。在一些实施例中,用乙醚溶剂萃取所述水层以形成有机萃取物,然后将所述有机萃取物浓缩。在一些实施例中,乙醚萃取溶剂为2-甲基四氢呋喃。

[0043] 在一些实施例中,所述有机萃取物的浓缩在约20°C至约70°C的温度下在真空下进行。在一些实施例中,所述有机萃取物的浓缩在约35°C至约55°C的温度下在真空下进行。

[0044] 在一些实施例中,将经浓缩的有机萃取物与二甲基乙酰胺合并,并且在真空下重新浓缩。

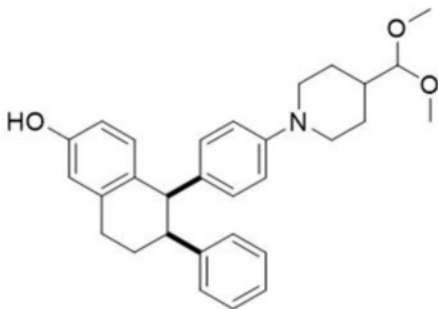
[0045] 在一些实施例中,在所述将所述有机萃取物与二甲基乙酰胺在真空下重新浓缩后,经重新浓缩的有机萃取物中的乙醚溶剂相对于中间体I-9的摩尔比为约0.1:1或更小。

在一些实施例中,所述乙醚溶剂为2-甲基四氢呋喃。

[0046] 在一些方面,本文提供了包括以下的方法:

[0047] (a) 将外消旋中间体I-5:

[0048]



I-5

[0049] 与添加剂在溶剂中合并以制备第一反应混合物;

[0050] (b) 在回流下加热所述第一反应混合物以制备第四溶液,随后将所述第四溶液冷却至约50°C至约100°C的温度,并且优选地所述温度为约65°C至约75°C;

[0051] (c) 将(R)-脯氨酸与水合并以制备第二溶液,其中(R)-脯氨酸与中间体I-5的总量的摩尔比为约0.40:1至约1.00:1;

[0052] (d) 将约1体积%至小于约50体积%,优选地约5体积%至约25体积%的所述第二溶液添加到所述第一溶液中以制备第二反应混合物;

[0053] (e) 将第一量的诱导成核的药剂添加到所述第二反应混合物中以制备第三反应混合物;

[0054] (f) 将约1体积%至小于约50体积%,优选地约5体积%至约25体积%的所述第二溶液添加到所述第三反应混合物中以制备第四反应混合物;

[0055] (g) 将第二量的所述诱导成核的药剂添加到所述第四反应混合物中以制备第五反应混合物;以及

[0056] (h) 将所述第二溶液的剩余部分添加到所述第五反应混合物中以制备包括中间体I-6的第六反应混合物。

[0057] 在一些实施例中,所述第一反应混合物包括醇溶剂和乙醚溶剂的混合物。在一些实施例中,所述第一反应混合物包括2-丙醇和2-甲基-四氢呋喃的混合物。

[0058] 在一些实施例中,所述诱导成核的药剂为结晶促进剂,优选地所述结晶促进剂为包括中间体I-6的晶种。

[0059] 在一些实施例中,所述结晶促进剂的总量相较于中间体I-5的摩尔比为约0.0001:1至约0.01:1,并且优选地摩尔比为约0.0005:1至约0.005:1。

[0060] 在一些实施例中,所述结晶促进剂的总量相较于中间体I-5的摩尔比为约0.0008:1、约0.0009:1、约0.0010:1、约0.0011:1、约0.0012:1、约0.0013:1、约0.0014:1、约0.0015:1、约0.0016:1、约0.0017:1或约0.0018:1。

[0061] 在一些实施例中,所述第一量的所述诱导成核的药剂大致等于所述第二量的所述诱导成核的药剂。在一些实施例中,第一量的所述结晶促进剂大致等于第二量的所述结晶促进剂。

[0062] 在一些实施例中,所述第一量的所述结晶促进剂相较于中间体I-5的摩尔比为约

0.0008:1、约0.0009:1、约0.0010:1、约0.0011:1、约0.0012:1、约0.0013:1、约0.0014:1、约0.0015:1、约0.0016:1、约0.0017:1或约0.0018:1。在一些实施例中,所述第二量的所述结晶促进剂相较于中间体I-5的摩尔比为约0.0008:1、约0.0009:1、约0.0010:1、约0.0011:1、约0.0012:1、约0.0013:1、约0.0014:1、约0.0015:1、约0.0016:1、约0.0017:1或约0.0018:1。

[0063] 在一些实施例中,所述添加剂为抗氧化剂、自由基清除剂、氧气清除剂或金属螯合剂。

[0064] 在一些实施例中,所述添加剂为二丁基羟基甲苯、抗坏血酸、 α -生育酚或乙二胺四乙酸。

[0065] 在一些实施例中,在过程中使用的(R)-脯氨酸的总量与在所述过程中使用的中间体I-5的总量的摩尔比为约0.40:1至约0.90:1,优选地约0.50:1至约0.75:1。

[0066] 在一些实施例中,在过程中使用的(R)-脯氨酸的总量与在所述过程中使用的中间体I-5的总量的摩尔比为约0.50:1、约0.51:1、约0.52:1、约0.53:1、约0.54:1、约0.55:1、约0.56:1、约0.57:1、约0.58:1、约0.59:1、约0.60:1、约0.61:1、约0.62:1、约0.63:1、约0.64:1、约0.65:1、约0.66:1、约0.67:1、约0.68:1、约0.69:1或约0.70:1。

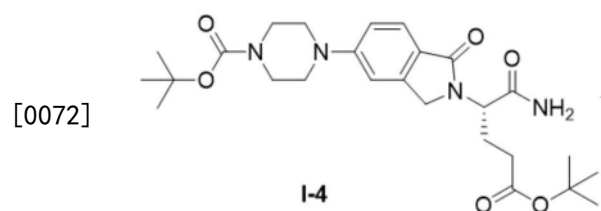
[0067] 在一些实施例中,在所述反应以制备中间体I-6完成后,将所完成的反应在至少约15分钟、至少约30分钟、至少约60分钟、至少约2小时、至少约3小时、至少约4小时、至少约5小时、至少约6小时、至少约7小时、至少约8小时、至少约9小时、至少约10小时、至少约11小时或至少约12小时的时间段内以恒定速率从约50°C至约100°C,优选地约65°C至约75°C的温度冷却至约25°C的温度。

[0068] 在一些实施例中,在将所述所完成的反应冷却完成后,将所述中间体I-6通过过滤回收,用溶剂洗涤并干燥。

[0069] 在一些实施例中,用于洗涤所述中间体I-6的溶剂为2-丙醇。

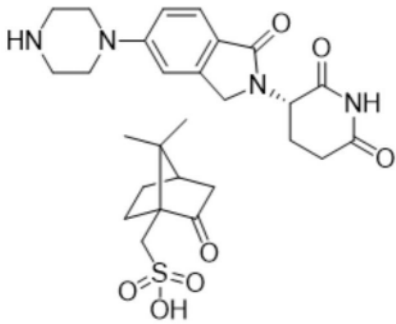
[0070] 在一些实施例中,将所述中间体I-6在约30°C至约60°C的温度下在真空下干燥。在一些实施例中,将所述中间体I-6在约40°C至约50°C的温度下在真空下干燥。

[0071] 在一些方面,本文公开了包括以下的方法:提供包括溶剂中的中间体I-4:



[0073] 和樟脑磺酸的混合物以提供盐中间体I-8:

[0074]



I-8

[0075] 和一种或多种副产物。

[0076] 在一些实施例中,所述反应混合物中的樟脑磺酸与中间体I-4的摩尔比为约1:1至约3:1,优选地约1.5:1至约2.5:1。

[0077] 在一些实施例中,所述反应混合物中的樟脑磺酸与中间体I-4的摩尔比为约1.90:1、约1.95:1、约2.00:1、约2.05:1、约2.10:1、约2.15:1、约2.20:1、约2.25:1、约2.30:1或约2.35:1。

[0078] 在一些实施例中,所述樟脑磺酸为(+)-樟脑磺酸。

[0079] 在一些实施例中,所述溶剂包括乙腈、二甲基甲酰胺或其混合物。

[0080] 在一些实施例中,所述溶剂包括比率为约1:1(v/v)至约8:1(v/v),优选地比率为约2:1(v/v)至约6:1(v/v)的乙腈和二甲基甲酰胺。

[0081] 在一些实施例中,所述方法进一步包括将中间体I-4和樟脑磺酸在溶剂中在约70℃至约100℃的温度下加热,优选地所述温度为约85℃至约100℃。

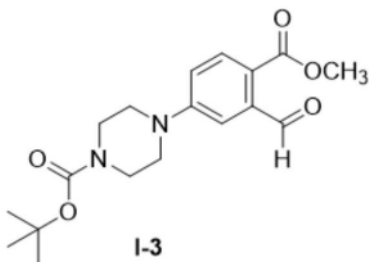
[0082] 在一些实施例中,所述方法进一步包括将中间体I-4和樟脑磺酸在溶剂中在约90℃、约95℃或约100℃的温度下加热。

[0083] 在一些实施例中,将所述溶剂和所述反应的一种或多种副产物共沸地去除。

[0084] 在一些实施例中,从所述反应混合物中共沸地去除的所述反应的所述一种或多种副产物包括水和叔丁醇。

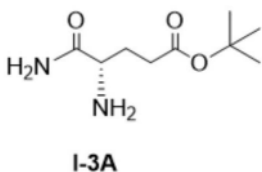
[0085] 在一些方面,本文公开了包括以下的方法:使中间体I-3:

[0086]



[0087] 与中间体I-3A:

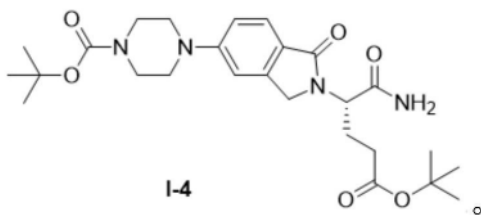
[0088]



I-3A

[0089] 在存在还原剂的情况下在溶剂中反应以提供中间体I-4:

[0090]



[0091] 在一些实施例中,所述溶剂包括醇,优选地所述溶剂包括甲醇。

[0092] 在一些实施例中,所述溶剂进一步包括酸,优选地所述酸为乙酸。

[0093] 在一些实施例中,所述方法进一步包括添加还原剂作为甲醇中的溶液。

[0094] 在一些实施例中,在开始添加还原剂溶液之前,所述方法包括将中间体I-3、中间体3A和所述溶剂冷却至约0°C至约30°C的温度,优选地所述方法包括将中间体I-3、中间体3A和所述溶剂冷却至约0°C至约10°C。在一些实施例中,在整个所述还原剂溶液的所述添加过程中,将反应混合物温度优选地维持在所述温度下。

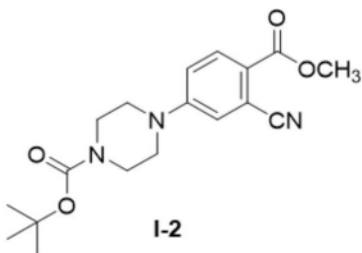
[0095] 在一些实施例中,在添加所述还原剂溶液之后,所述方法进一步包括将中间体I-3、中间体3A、所述还原剂的温度升温至约15°C至约35°C。在一些实施例中,所述方法进一步包括将中间体I-3、中间体3A、所述还原剂的温度优选地升温至约20°C至约30°C。

[0096] 在一些实施例中,在存在催化剂的情况下,所述还原剂为三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化钠、氰基硼氢化钠或氢气。

[0097] 在一些实施例中,所述还原剂为氰基硼氢化钠。

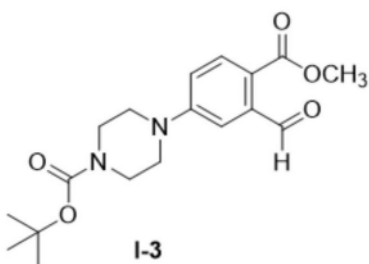
[0098] 在一些方面,本文提供了包括以下的方法:使中间体I-2:

[0099]



[0100] 与还原剂在溶剂中反应,随后加热反应混合物以提供中间体I-3:

[0101]



[0102] 在一些实施例中,所述溶剂包括水、酸、吡啶或其组合。在一些实施例中,所述溶剂包括水、酸、2,6-二甲基吡啶或其组合。

[0103] 在一些实施例中,所述酸为丙酸或乙酸。在一些实施例中,所述酸为丙酸。在一些实施例中,所述酸为乙酸。

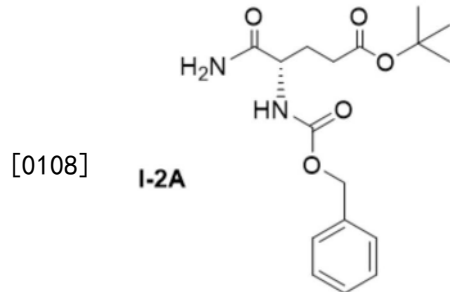
[0104] 在一些实施例中,所述还原剂为雷尼镍(Raney nickel)。

[0105] 在一些实施例中,所述方法进一步包括将中间体-2、所述还原剂和所述溶剂的温度中间体-2、所述还原剂和所述溶剂的温度维持在约15°C至约30°C下,优选地将温度维持

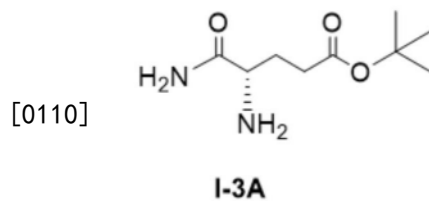
在约20°C至约30°C下。

[0106] 在一些实施例中,所述方法进一步包括将中间体-2、所述还原剂和所述溶剂加热至约40°C至约70°C的温度。在一些实施例中,所述方法进一步包括将中间体-2、所述还原剂和所述溶剂加热至约50°C至约60°C的温度。

[0107] 在一些方面,本文公开了包括以下的方法:使中间体I-2A:



[0109] 氢气来源和任选地催化剂在溶剂中反应以提供中间体I-3A:



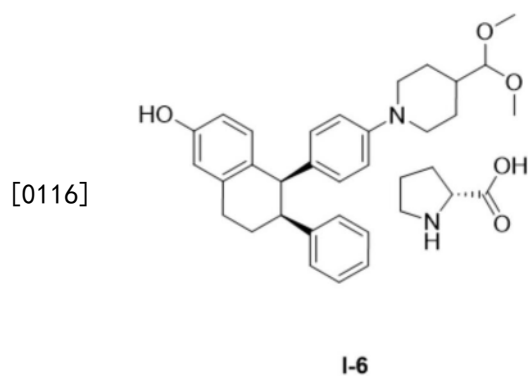
[0111] 在一些实施例中,所述催化剂包括过渡金属。在一些实施例中,所述过渡金属为钯、铑、钌、铱或铜。

[0112] 在一些实施例中,所述催化剂为Pd(OH)₂。

[0113] 在一些实施例中,所述氢气来源为氢气。

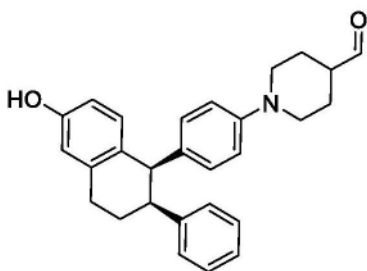
[0114] 在一些实施例中,将所述氢气的压力维持在约0.5MPa至约1.5MPa,优选地将所述氢气的压力维持在约0.75MPa至约1.25MPa。

[0115] 在一些实施例中,中间体I-9是通过包括以下的方法制备的:将中间体I-6:



[0117] 与酸在溶剂中混合以提供中间体I-9:

[0118]

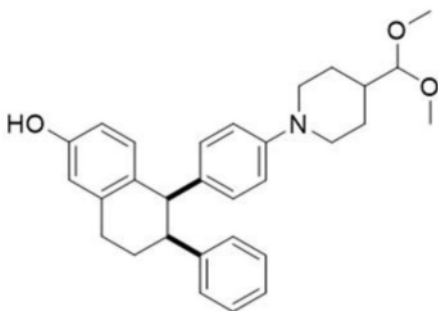


I-9

[0119] 在一些实施例中,中间体I-6是通过包括以下的方法制备的:

[0120] (a) 将外消旋中间体I-5:

[0121]



I-5

[0122] 与添加剂在溶剂中合并以制备第一反应混合物;

[0123] (b) 在回流下加热所述第一反应混合物以制备第一溶液,随后将所述第一溶液冷却至约50°C至约100°C,优选地约65°C至约75°C的温度;

[0124] (c) 将(R)-脯氨酸与水合并以制备第二溶液,其中(R)-脯氨酸与中间体I-5的总量的摩尔比为约0.40:1至约1.00:1;

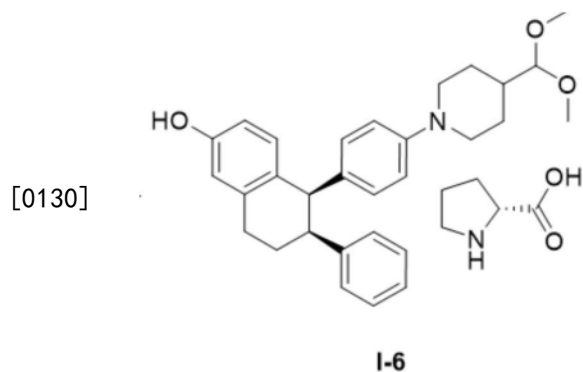
[0125] (d) 将约1体积%至小于约50体积%,优选地约5体积%至约25体积%的所述第二溶液添加到所述第一溶液中以制备第二反应混合物;

[0126] (e) 将第一量的诱导成核的药剂添加到所述第二反应混合物中以制备第三反应混合物;

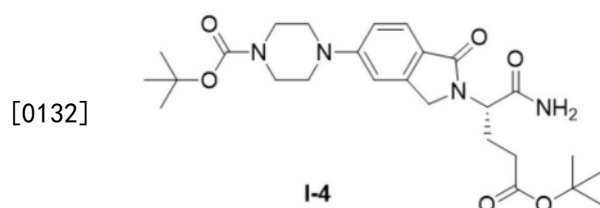
[0127] (f) 将约1体积%至小于约50体积%,优选地约5体积%至约25体积%的所述第二溶液添加到所述第三反应混合物中以制备第四反应混合物;

[0128] (g) 将第二量的所述诱导成核的药剂添加到所述第四反应混合物中以制备第五反应混合物;以及

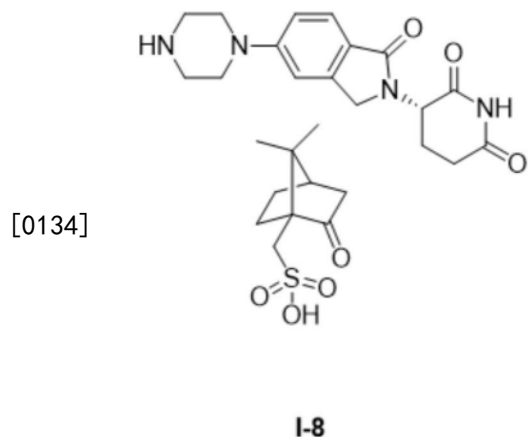
[0129] (h) 将所述第二溶液的剩余部分添加到所述第五反应混合物中以制备第六反应混合物,从而提供中间体I-6:



[0131] 在一些实施例中,中间体I-8是通过包括以下的方法制备的:使中间体I-4:

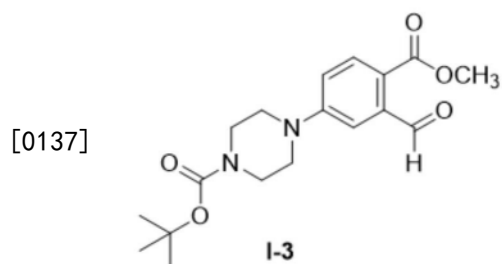


[0133] 与樟脑磺酸在溶剂中反应以提供中间体I-8:

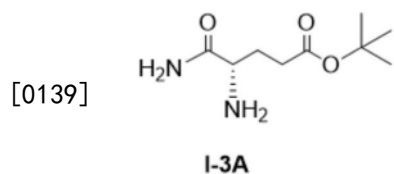


[0135] 和一种或多种副产物。

[0136] 在一些实施例中,中间体I-4是通过包括以下的方法制备的:使中间体I-3:

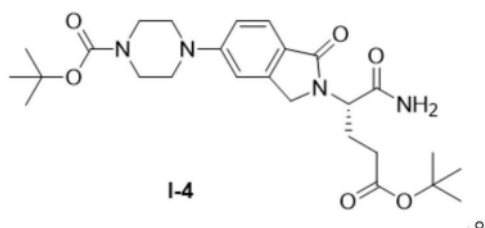


[0138] 与中间体I-3A:



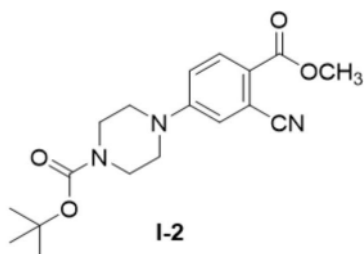
[0140] 在存在还原剂的情况下在溶剂中反应以提供中间体I-4:

[0141]



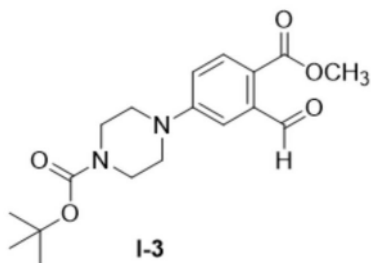
[0142] 在一些实施例中,中间体I-3是通过包括以下的方法制备的:使中间体I-2:

[0143]



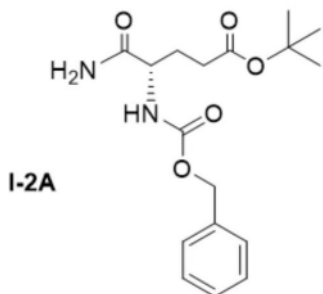
[0144] 和还原剂在溶剂中反应以提供中间体I-3:

[0145]



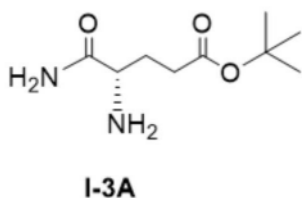
[0146] 在一些实施例中,中间体I-3A是通过包括以下的方法制备的:使中间体I-2A:

[0147]



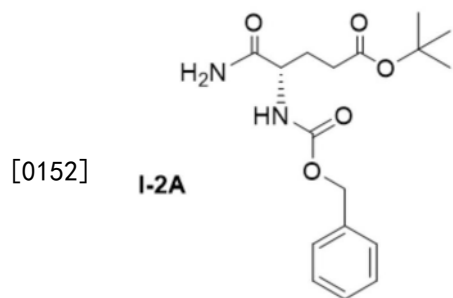
[0148] 氢气来源和任选地催化剂在溶剂中反应以提供中间体I-3A:

[0149]

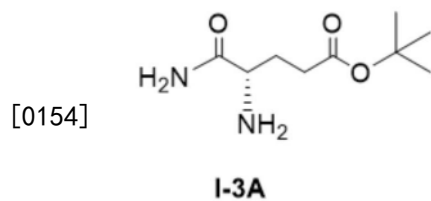


[0150] 在一些方面,本文提供了包括以下的方法:

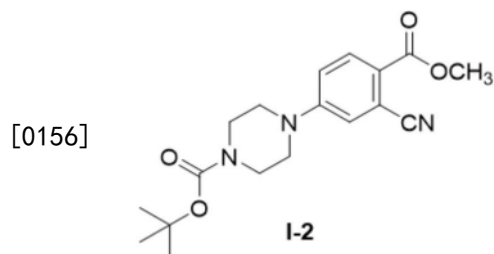
[0151] (a) 使中间体I-2A:



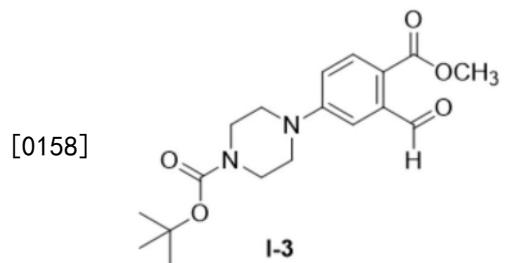
[0153] 氢气来源和任选地催化剂在溶剂中反应以提供中间体I-3A:



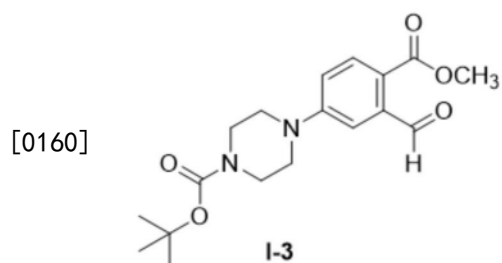
[0155] (b) 使中间体I-2:



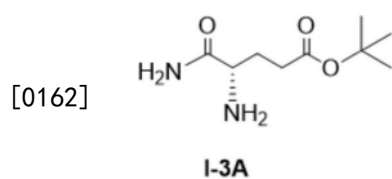
[0157] 在存在还原剂的情况下在溶剂中还原以提供中间体I-3:



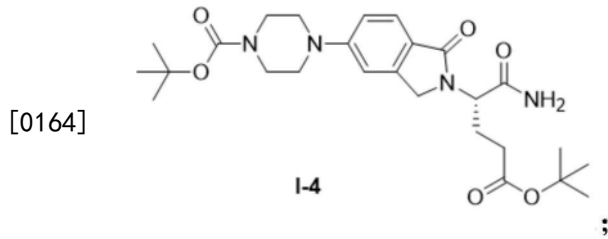
[0159] (c) 使中间体I-3:



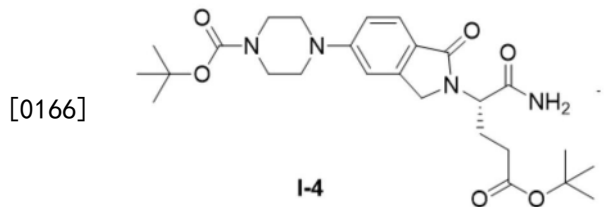
[0161] 与中间体I-3A:



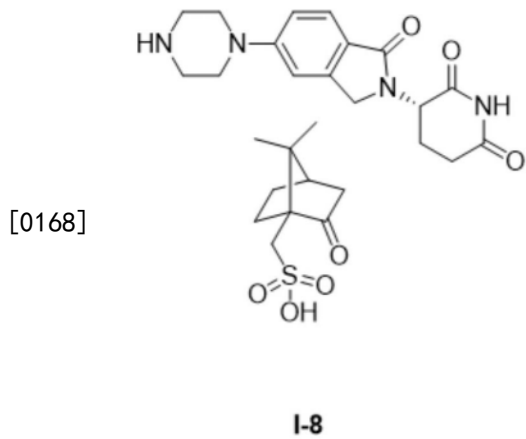
[0163] 在存在还原剂的情况下在溶剂中反应以提供中间体I-4:



[0165] (d) 使中间体I-4:

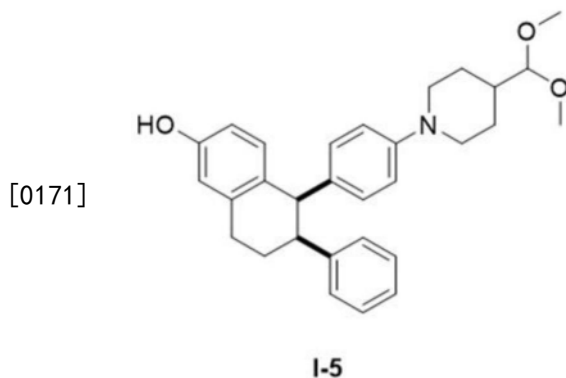


[0167] 与樟脑磺酸在溶剂中反应以提供盐中间体I-8:



[0169] 和一种或多种副产物;

[0170] (e1) 将外消旋中间体I-5:



[0172] 与添加剂在溶剂中合并以制备第一反应混合物;

[0173] (e2) 在回流下加热所述第一反应混合物以制备第一溶液, 随后将所述第一溶液冷却至约50°C至约100°C的温度;

[0174] (e3) 将(R)-脯氨酸与水合并以制备第二溶液, 其中(R)-脯氨酸与中间体I-5的总量的摩尔比为约0.40:1至约1.00:1;

[0175] (e4) 将约1体积%至小于约50体积%的所述第二溶液添加到所述第一溶液中以制

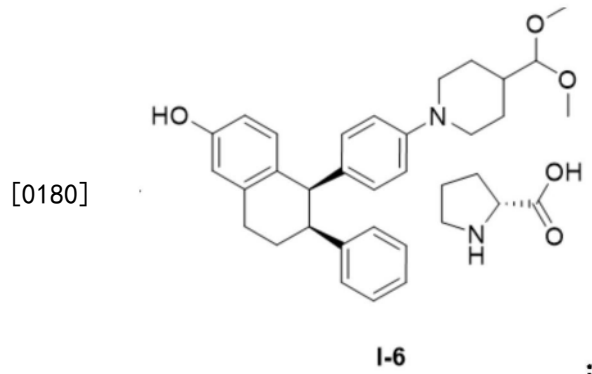
备第二反应混合物；

[0176] (e5) 将第一量的诱导成核的药剂添加到所述第二反应混合物中以制备第三反应混合物；

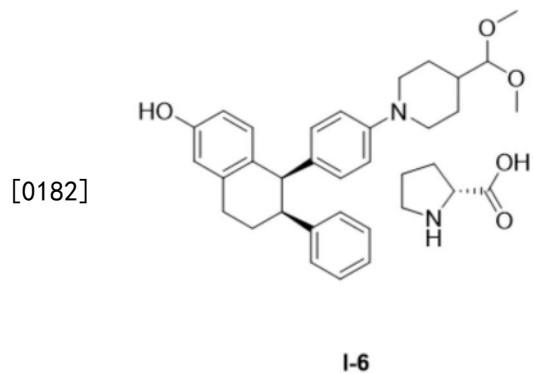
[0177] (e6) 将约1体积%至小于约50体积%的所述第二溶液添加到所述第三反应混合物中以制备第四反应混合物；

[0178] (e7) 将第二量的所述诱导成核的药剂添加到所述第四反应混合物中以制备第五反应混合物；以及

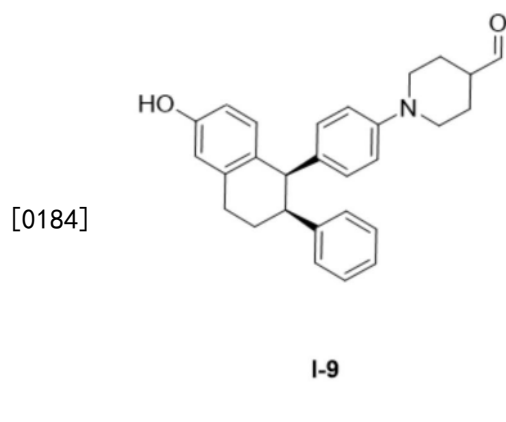
[0179] (e8) 将所述第二溶液的剩余部分添加到所述第五反应混合物中以制备第六反应混合物,从而提供中间体I-6:



[0181] (h) 使中间体I-6:

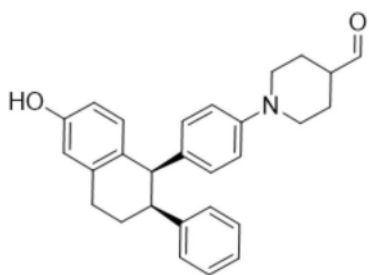


[0183] 与酸反应以提供中间体I-9:



[0185] (i) 使中间体I-9:

[0186]



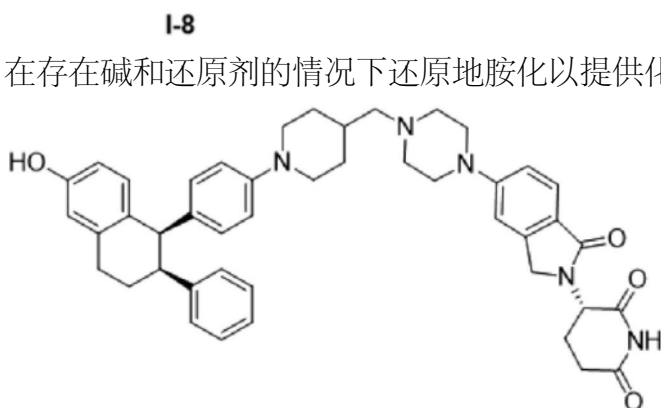
[0187] 与盐中间体I-8:



[0188]

[0189] 在存在碱和还原剂的情况下还原地胺化以提供化合物1:

[0190]



化合物1

具体实施方式

[0191] 一方面,本公开涉及用于制备化合物1的方法。

[0192] 在一些实施例中,用于制备化合物1的方法包括:提供包括中间体I-9、盐中间体I-8、碱和还原剂的混合物,以使中间体I-9与盐中间体I-8还原地胺化以提供化合物1:

1.30:1、约1.35:1、约1.40:1、约1.45:1、约1.50:1、约1.55:1、约1.60:1、约1.65:1、约1.70:1、约1.75:1、约1.80:1、约1.85:1、约1.90:1、约1.95:1、约2.00:1、约2.05:1、约2.10:1、约2.15:1、约2.20:1、约2.25:1、约2.30:1、约2.35:1、约2.40:1或约2.45:1存在。

[0210] 在一些实施例中,用于方法化合物1的方法包括提供包括还原剂的混合物。

[0211] 在一些实施例中,用于方法化合物1的方法包括提供包括还原剂的混合物,其中在存在催化剂的情况下,所述还原剂为三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化钠、氰基硼氢化钠或氢气。

[0212] 在一些实施例中,用于方法化合物1的方法包括提供包括还原剂的混合物,其中所述还原剂为三乙酰氧基硼氢化钠。

[0213] 在一些实施例中,用于制备化合物1的方法包括提供包括还原剂的混合物,其中所述还原剂为硼氢化钠。

[0214] 在一些实施例中,用于制备化合物1的方法包括提供包括还原剂的混合物,其中所述还原剂为氰基硼氢化钠。

[0215] 在一些实施例中,用于制备化合物1的方法包括提供包括还原剂的混合物,其中在存在催化剂的情况下,所述还原剂为氢气。

[0216] 在一些实施例中,用于制备化合物1的反应混合物包括还原剂与盐中间体I-8的摩尔比,其中所述还原剂以所述反应混合物中的还原剂与盐中间体I-8的摩尔比为约1:1至约3:1,优选地约1:1至约2:1存在。

[0217] 在一些实施例中,所述反应混合物中的还原剂与盐中间体I-8的摩尔比为约1.00:1、约1.05:1、约1.10:1、约1.15:1、约1.20:1、约1.25:1、约1.30:1、约1.35:1、约1.40:1、约1.45:1、约1.50:1、约1.55:1、约1.60:1、约1.65:1、约1.70:1、约1.75:1、约1.80:1、约1.85:1、约1.90:1、约1.95:1、约2.00:1、约2.05:1或约2.10:1。

[0218] 在一些实施例中,用于制备化合物1的反应在极性溶剂中进行。

[0219] 在一些实施例中,用于制备化合物1的反应在极性溶剂中进行,其中所述极性溶剂为二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮或2-甲基四氢呋喃。

[0220] 在一些实施例中,用于制备化合物1的反应在极性溶剂中进行,其中所述极性溶剂为二甲基乙酰胺。

[0221] 在一些实施例中,用于制备化合物1的反应在极性溶剂中进行,其中所述极性溶剂为N-甲基-2-吡咯烷酮。

[0222] 在一些实施例中,用于制备化合物1的反应在极性溶剂中进行,其中所述极性溶剂为2-甲基四氢呋喃。

[0223] 在一些实施例中,用于制备化合物1的反应是在约-30°C至约30°C、优选地约-10°C至约10°C的温度下进行的。

[0224] 在一些实施例中,用于制备化合物1的反应是在约-30°C、约-25°C、约-20°C、约-15°C、约-10°C、约-5°C、约0°C、约5°C、约10°C、约15°C、约20°C、约25°C或约30°C的温度下进行的。

[0225] 在一些实施例中,在还原胺化反应完成后将用于制备化合物1的反应淬灭,其中通过将反应混合物与水合并来淬灭所述反应混合物。

[0226] 在一些实施例中,在还原胺化反应完成后将用于制备化合物1的反应淬灭,其中通

过将反应混合物与醇合并来淬灭所述反应混合物。

[0227] 在一些实施例中,在还原胺化反应完成后将用于制备化合物1的反应淬灭,其中通过将反应混合物与水和醇合并来淬灭所述反应混合物。

[0228] 在一些实施例中,在还原胺化反应完成后将用于制备化合物1的反应淬灭,其中通过将反应混合物与C₁-C₆醇合并来淬灭所述反应混合物。

[0229] 在一些实施例中,在还原胺化反应完成后将用于制备化合物1的反应淬灭,其中通过将反应混合物与乙醇合并来淬灭所述反应混合物。

[0230] 在一些实施例中,将用于制备化合物1的反应淬灭,并且然后将经淬灭的反应混合物与醇和水的溶液合并以形成包括化合物1的沉淀物。

[0231] 在一些实施例中,将用于制备化合物1的反应淬灭,并且然后将经淬灭的反应混合物与乙醇和水的溶液合并,以形成包括化合物1的沉淀物。

[0232] 在一些实施例中,将用于制备化合物1的反应淬灭,并且然后将经淬灭的反应混合物与乙醇和水的溶液合并,以形成包括化合物1的沉淀物,其中当将所述醇和水的溶液与所述淬灭的反应混合物合并时,所述醇和水的溶液的温度为约50°C至约90°C,优选地约60°C至约80°C。在一些实施例中,所述醇为乙醇。

[0233] 在一些实施例中,将用于制备化合物1的反应淬灭,并且然后将经淬灭的反应混合物与乙醇和水的溶液合并,以形成包括化合物1的沉淀物,其中当将所述醇和水的溶液与所述淬灭的反应混合物合并时,所述醇和水的溶液的温度为约50°C、约55°C、约60°C、约70°C、约75°C或约80°C。在一些实施例中,所述醇为乙醇。

[0234] 在一些实施例中,将得到化合物1的反应混合物淬灭,并且然后将经淬灭的反应混合物与醇和水的溶液合并,其中添加到所述淬灭的反应混合物中的所述醇和水的溶液的醇:水比为约1:100、约1:50、约1:10、约1:9、约1:8、约1:7、约1:6、约1:5、约1:4、约1:3、约1:2、约1:1、约2:1、约3:1、约4:1、约5:1、约6:1、约7:1、约8:1、约9:1、约10:1、约50:1、或约100:1(v:v)。

[0235] 在一些实施例中,将用于制备化合物1的方法淬灭,并且然后将经淬灭的反应混合物与醇和水的溶液合并,所述醇和水的溶液的醇:水比为约1:1(v:v)。

[0236] 在一些实施例中,用于制备化合物1的方法包括冷却在将经淬灭的反应混合物与醇和水的溶液合并之后形成的沉淀物。

[0237] 在一些实施例中,将用于制备化合物1的方法中的所得沉淀物冷却至约50°C、约45°C、约40°C、约35°C、约30°C、约25°C、约20°C或约15°C。

[0238] 在一些实施例中,将用于制备化合物1的方法中的所得沉淀物过滤。

[0239] 在一些实施例中,将用于制备化合物1的方法中的所得沉淀物过滤,并将滤液用水和醇洗涤。在一些实施例中,用于洗涤所述滤液的所述醇为乙醇。

[0240] 在一些实施例中,用于洗涤所述滤液的醇:水比与添加到所述淬灭的反应混合物中的醇:水比相同。

[0241] 在一些实施例中,用于洗涤所述滤液的醇:水比与添加到所述淬灭的反应混合物中的醇:水比不同。

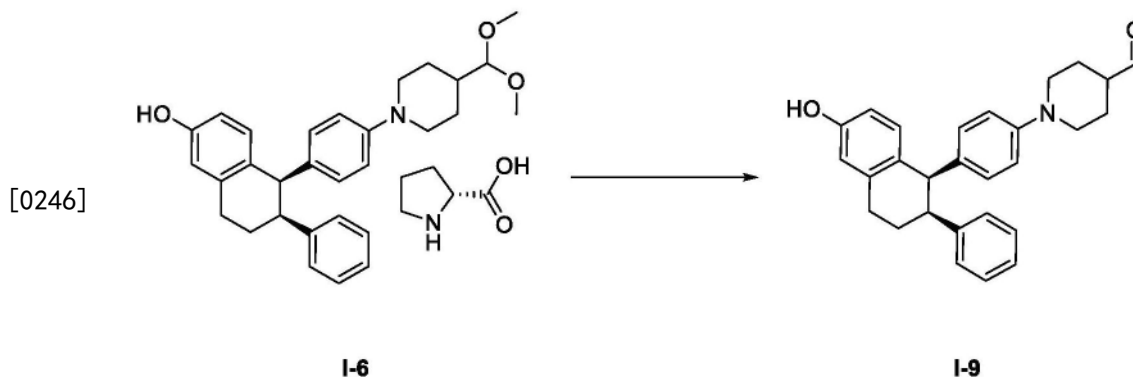
[0242] 在一些实施例中,用于洗涤所述滤液的醇:水比为约1:100、约1:50、约1:10、约1:9、约1:8、约1:7、约1:6、约1:5、约1:4、约1:3、约1:2、约1:1、约2:1、约3:1、约4:1、约5:1、约

6:1、约7:1、约8:1、约9:1、约10:1、约50:1或约100:1(v:v)。

[0243] 中间体I-9

[0244] 在一些方面,本文公开了用于制备中间体I-9的方法。

[0245] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法包括提供包括中间体I-6、溶剂和酸的混合物以提供中间体I-9:



[0247] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物包括溶剂,其中所述反应混合物中的所述溶剂包括水和乙醚溶剂。

[0248] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物包括溶剂,其中所述反应混合物中的所述溶剂包括水和2-甲基四氢呋喃。

[0249] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物包括溶剂,其中所述反应混合物中的所述溶剂包括水和四氢呋喃。

[0250] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的酸为强酸。

[0251] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的酸为弱酸。

[0252] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中使用的酸为HCl。

[0253] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物进一步包括添加剂,所述添加剂为抗氧化剂、自由基清除剂、氧气清除剂或金属螯合剂。

[0254] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物进一步包括为抗氧化剂的添加剂。

[0255] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物进一步包括为自由基清除剂的添加剂。

[0256] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物进一步包括为氧气清除剂的添加剂。

[0257] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物进一步包括为金属螯合剂的添加剂。

[0258] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物进一步包括为二丁基羟基甲苯、抗坏血酸、 α -生育酚或乙二胺四乙酸的添加剂。

[0259] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物进一步包括为二丁基羟基甲苯的添加剂。

[0260] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物进一步包括为抗坏血酸的添加剂。

[0261] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物进一步包括为 α -生育酚的添加剂。

[0262] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物进一步包括为乙二胺四乙酸的添加剂。

[0263] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物是在约0°C至约40°C,优选地约10°C至约30°C的温度下。

[0264] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物是在约0°C、约5°C、约10°C、约15°C、约20°C、约25°C、约30°C、约35°C或约40或在前述温度中的任两个之间的任何范围内的温度下。

[0265] 在一些实施例中,在反应完成后,调节用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物的pH。

[0266] 在一些实施例中,在反应完成后,将用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物的pH调节至约7至约8。

[0267] 在一些实施例中,在反应完成后,用磷酸三钾水溶液将用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物的pH调节至约7至约8。

[0268] 在一些实施例中,在反应完成后,将用于制备中间体I-9的方法中的反应混合物的pH调节至约7、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5、约7.6、约7.7、约7.8、约7.9或约8。

[0269] 在一些实施例中,为了将反应混合物调节到可接受的pH(通常约5.0至约9.0、约5.5至约8.5、具体地约6.0至约8.5、约7.0至约8.5、约7.2至约7.7、约7.1至约7.9或约7.5至约8.0的pH范围),可以使用pH调节剂。pH调节剂可以为选自氢氧化钾、氢氧化钠和盐酸及其混合物,并且优选地氢氧化钠和/或盐酸的组的矿物酸或金属氢氧化碱。可以添加酸性和/或碱性pH调节剂以将混合物调节到目标可接受的pH值或范围。缓冲剂可用于稳定pH。在使用时,缓冲液可以为任何合适的缓冲液。缓冲液可以选自由以下组成的组:磷酸盐缓冲液(如磷酸二氢钠和磷酸氢二钠)、硼酸盐缓冲液(如硼酸或其盐,包含四硼酸二钠)、柠檬酸盐缓冲液(如柠檬酸或其盐,包含柠檬酸钠)、 ϵ -氨基己酸及其混合物。

[0270] 在一些实施例中,调节用于制备中间体I-9的方法中的完成的反应的pH,其中在调节所述所完成的反应的pH之后,形成有机层和水层,然后所述有机层和水层彼此分离。用乙醚溶剂,优选地2-甲基四氢呋喃萃取所述水层以形成有机萃取物,然后将所述有机萃取物浓缩。

[0271] 在一些实施例中,将包括中间体I-9的有机萃取物在约20°C至约70°C,优选地在约35°C至约55°C的温度下在真空下浓缩。

[0272] 在一些实施例中,将包括中间体I-9的有机萃取物在约20°C、约25°C、约30°C、约35°C、约40°C、约45°C、约50°C、约55°C、约60°C、约65°C、约70°C或前述值中的任两个之间的任何范围内的温度下在真空下浓缩。

[0273] 在一些实施例中,将包括中间体I-9的有机萃取物浓缩,并将浓缩的有机萃取物与二甲基乙酰胺合并,并且在真空下重新浓缩。

[0274] 在一些实施例中,在所述将有机萃取物与二甲基乙酰胺在真空下重新浓缩后,所重新浓缩的有机萃取物中的乙醚溶剂相对于中间体I-9的摩尔比为约0.1:1或更小、约0.09:1或更小、约0.08:1或更小、约0.07:1或更小、约0.06:1或更小、约0.05:1或更小、约

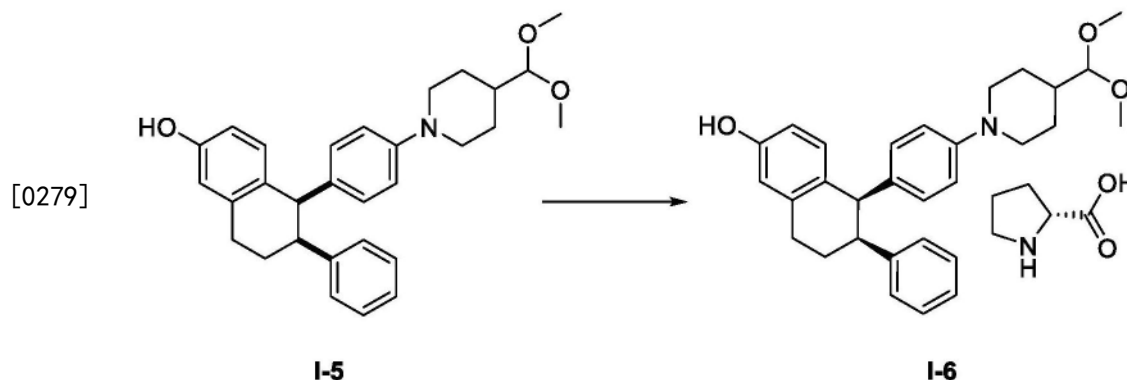
0.04:1或更小、约0.03:1或更小、约0.02:1或更小、约0.01:1或更小。

[0275] 在一些实施例中,在所述将所述有机萃取物与二甲基乙酰胺在真空下重新浓缩后,经重新浓缩的有机萃取物中的乙醚溶剂相对于中间体I-9的摩尔比为约0.1:1或更小。

[0276] 在一些实施例中,在所述将所述有机萃取物与二甲基乙酰胺在真空下重新浓缩后,经重新浓缩的有机萃取物中的乙醚溶剂,优选地2-甲基四氢呋喃相对于中间体I-9的摩尔比为约0.1:1或更小。

[0277] 中间体I-6

[0278] 在一些方面,本文公开了用于制备中间体I-6的方法,其中所述方法包括:



[0280] (a) 将外消旋中间体I-5和添加剂与溶剂合并以制备第一反应混合物;

[0281] (b) 在回流下加热所述第一反应混合物以制备第一溶液,随后将所述第一溶液冷却至约50°C至约100°C,优选地约65°C至约75°C的温度;

[0282] (c) 将(R)-脯氨酸与水合并以制备第二溶液,其中(R)-脯氨酸与中间体I-5的总量的摩尔比为约0.40:1至约1.00:1;

[0283] (d) 将约1体积%至小于约50体积%,优选地约5体积%至约25体积%的所述第二溶液添加到所述第一溶液中以制备第二反应混合物;

[0284] (e) 将第一量的诱导成核的药剂添加到所述第二反应混合物中以制备第三反应混合物;

[0285] (f) 将约1体积%至小于约50体积%,优选地约5体积%至约25体积%的所述第二溶液添加到所述第三反应混合物中以制备第四反应混合物;

[0286] (g) 将第二量的所述诱导成核的药剂添加到所述第四反应混合物中以制备第五反应混合物;以及

[0287] (h) 将所述第二溶液的剩余部分添加到所述第五反应混合物中以制备包括中间体I-6的第六反应混合物。

[0288] 在一些实施例中,加热第一反应混合物以制备第一溶液。在一些实施例中,将第一溶液冷却至约50°C至约55°C、约55°C至约60°C、约60°C至约65°C、约65°C至约70°C、约70°C至约75°C、约75°C至约80°C、约80°C至约85°C、约85°C至约90°C、约90°C至约95°C、约95°C至约100°C,或选自前述值中的任两个之间的任何范围的温度。

[0289] 在一些实施例中,加热第一反应混合物以制备第一溶液。在一些实施例中,将第一溶液冷却到约65°C至约75°C的温度。

[0290] 在一些实施例中,步骤(c)包括将(R)-脯氨酸与水合并以制备第二溶液,其中(R)-脯氨酸与中间体I-5的总量的摩尔比为约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约

0.9:1或约1.0:1。

[0291] 在一些实施例中,步骤(c)包括将(R)-脯氨酸与水合并以制备第二溶液,其中所述第二溶液中的(R)-脯氨酸:水的比率为约1:10(w/v)、约1:9(w/v)、约1:8(w/v)、约1:7(w/v)、约1:6(w/v)、约1:5(w/v)、约1:4(w/v)、约1:3(w/v)、约1:2(w/v)、约1:1(w/v)、约2:1(w/v)、约3:1(w/v)、约4:1(w/v)、约5:1(w/v)、约6:1(w/v)、约7:1(w/v)、约8:1(w/v)、约9:1(w/v)或约10:1(w/v)。

[0292] 在一些实施例中,步骤(d)包括将约1体积%、约2体积%、约3体积%、约4体积%、约5体积%、约6体积%、约7体积%、约8体积%、约9体积%、约10体积%、约11体积%、约12体积%、约13体积%、约14体积%、约15体积%、约16体积%、约17体积%、约18体积%、约19体积%、约20体积%、约21体积%、约22体积%、约23体积%、约24体积%、约25体积%、约30体积%、约35体积%、约40体积%、约45体积%或小于约50体积%的第二溶液添加到所述第一溶液中以制备第二反应混合物。

[0293] 在一些实施例中,步骤(d)包括将约5体积%至约25体积%的第二溶液添加到所述第一溶液中以制备第二反应混合物。

[0294] 在一些实施例中,步骤(e)包括将第一量的诱导成核的药剂添加到所述第二反应混合物中以制备第三反应混合物。

[0295] 在一些实施例中,步骤(f)包括将约1体积%至小于约50体积%,优选地约5体积%至约25体积%的第二溶液添加到所述第三反应混合物中以制备第四反应混合物;

[0296] 在一些实施例中,步骤(g)包括将第二量的诱导成核的药剂添加到所述第四反应混合物中以制备第五反应混合物。

[0297] 在一些实施例中,步骤(h)包括将所述第二溶液的剩余部分添加到所述第五反应混合物中以制备包括中间体I-6的第六反应混合物。

[0298] 在一些实施例中,用于制备中间体I-6的方法的第一反应混合物中的溶剂包括醇溶剂和醚溶剂的混合物。

[0299] 在一些实施例中,用于制备中间体I-6的方法的第一反应混合物中的溶剂包括醇溶剂和醚溶剂的混合物,其中所述醇溶剂包括甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、2-甲基-1-丙醇和/或2-甲基-2-丙醇中的一种或多种。

[0300] 在一些实施例中,用于制备中间体I-6的方法的第一反应混合物中的溶剂包括2-丙醇和2-甲基-四氢呋喃的混合物。

[0301] 在一些实施例中,用于制备中间体I-6的方法包括添加诱导成核的药剂。在一些实施例中,所述诱导成核的药剂为结晶促进剂。在一些实施例中,所述结晶促进剂为包括中间体I-6的晶种。

[0302] 在一些实施例中,所述结晶促进剂以一份或多份添加。在一些实施例中,所述结晶促进剂以一份、两份、三份、四份或五份添加。在一些实施例中,所述结晶促进剂以跨所有份相等的量添加。在一些实施例中,所述结晶促进剂以跨所有份不同的量添加。在一些实施例中,所述结晶促进剂以2份添加,其中添加约50%,随后添加约50%。在一些实施例中,所述结晶促进剂以2份添加,其中添加约25%,随后添加约75%。在一些实施例中,所述结晶促进剂以2份添加,其中添加约75%,随后添加约25%。在一些实施例中,所述结晶促进剂以3份添加,其中添加约33%,随后添加约33%,并且进一步添加约33%。在一些实施例中,所述结

晶促进剂以3份添加,其中添加约1-25%,随后添加约1-33%,随后进一步添加约1-65%。在一些实施例中,所述结晶促进剂以3份添加,其中添加约1-65%,随后添加约1-33%,随后进一步添加约1-25%。在一些实施例中,所述结晶促进剂以4份添加,其中每份中添加约25%。在一些实施例中,所述结晶促进剂以4不等份添加。在一些实施例中,所述结晶促进剂以5份添加,其中每份中添加约20%。在一些实施例中,所述结晶促进剂以5不等份添加。

[0303] 在一些实施例中,使用本领域已知的任何技术来实现结晶。

[0304] 在一些实施例中,用于制备中间体I-6的方法包括添加结晶促进剂,其中所述结晶促进剂的总量相较于中间体I-6的摩尔比为约0.0001:1至约0.01:1,并且优选地摩尔比为约0.0005:1至约0.005:1。

[0305] 在一些实施例中,用于制备中间体I-6的方法包括添加结晶促进剂,其中所述结晶促进剂的总量相较于中间体I-6的摩尔比为约0.0001:1、约0.0002:1、约0.0003:1、约0.0004:1、约0.0005:1、约0.0006:1、约0.0007:1、约0.0008:1、约0.0009:1、约0.0010:1、约0.0011:1、约0.0012:1、约0.0013:1、约0.0014:1、约0.0015:1、约0.0016:1、约0.0017:1、约0.0018:1、约0.0019:1、约0.0020:1、约0.0021:1、约0.0022:1、约0.0023:1、约0.0024:1、约0.0025:1、约0.0030:1、约0.0035:1、约0.0040:1、约0.0045:1、约0.0050:1、约0.0055:1或约0.0060:1或选自前述值中的任两个之间的任何范围。

[0306] 在一些实施例中,用于制备中间体I-6的方法包括在反应混合物中包含添加剂,其中所述添加剂为抗氧化剂、自由基清除剂、氧气清除剂或金属螯合剂。

[0307] 在一些实施例中,用于制备中间体I-6的方法包括在反应混合物中包含添加剂,其中所述添加剂为二丁基羟基甲苯、抗坏血酸、 α -生育酚或乙二胺四乙酸。

[0308] 在一些实施例中,用于制备中间体I-6的方法包括在反应混合物中包含添加剂,其中所述添加剂为二丁基羟基甲苯。

[0309] 在一些实施例中,用于制备中间体I-6的方法包括在反应混合物中包含添加剂,其中所述添加剂为抗坏血酸。

[0310] 在一些实施例中,用于制备中间体I-6的方法包括在反应混合物中包含添加剂,其中所述添加剂为 α -生育酚。

[0311] 在一些实施例中,用于制备中间体I-6的方法包括在反应混合物中包含添加剂,其中所述添加剂为乙二胺四乙酸。

[0312] 在一些实施例中,在用于制备中间体I-6的方法中,在所述方法中使用的(R)-脯氨酸的总量与过程中使用的中间体I-5的总量的摩尔比为约0.40:1至约0.90:1,优选地约0.50:1至约0.75:1。

[0313] 在一些实施例中,在用于制备中间体I-6的方法中,在所述方法中使用的(R)-脯氨酸的总量与过程中使用的中间体I-5的总量的摩尔比为约0.50:1、约0.51:1、约0.52:1、约0.53:1、约0.54:1、约0.55:1、约0.56:1、约0.57:1、约0.58:1、约0.59:1、约0.60:1、约0.61:1、约0.62:1、约0.63:1、约0.64:1、约0.65:1、约0.66:1、约0.67:1、约0.68:1、约0.69:1或约0.70:1。

[0314] 在一些实施例中,在用于制备中间体I-6的方法中,在过程中使用的(R)-脯氨酸的总量与在所述过程中使用的中间体I-5的总量的摩尔比为约0.50:1、约0.51:1、约0.52:1、约0.53:1、约0.54:1、约0.55:1、约0.56:1、约0.57:1、约0.58:1、约0.59:1、约0.60:1、约

0.61:1、约0.62:1、约0.63:1、约0.64:1、约0.65:1、约0.66:1、约0.67:1、约0.68:1、约0.69:1、约0.70:1、约0.71:1、约0.72:1、约0.73:1、约0.74:1、约0.75:1、约0.76:1、约0.77:1、约0.78:1、约0.79:1、约0.80:1、约0.81:1、约0.82:1、约0.83:1、约0.84:1、约0.85:1、约0.86:1、约0.87:1、约0.88:1、约0.89:1、约0.90:1、约0.91:1、约0.92:1、约0.93:1、约0.94:1、约0.95:1、约0.96:1、约0.97:1、约0.98:1、约0.99:1、约1.00:1、约1.1:1、约1.2:1、约1.3:1、约1.4:1或约1.5:1。

[0315] 在用于制备中间体I-6的方法中的一些实施例中,在所述反应完成后,将所完成的反应从约50℃至约100℃之间、约50℃至约60℃之间、约60℃至约70℃之间、约70℃至约80℃之间、约80℃至约90℃之间或约90℃至约100℃之间或前述值中的任两个之间的任何范围的温度冷却。

[0316] 在用于制备中间体I-6的方法中的一些实施例中,在所述反应完成后,将所完成的反应在至少约15分钟、至少约30分钟、至少约60分钟、至少约2小时、至少约3小时、至少约4小时、至少约5小时、至少约6小时、至少约7小时、至少约8小时、至少约9小时、至少约10小时、至少约11小时或至少约12小时的时间段内以恒定速率的温度变化从约50℃至约100℃的温度冷却至约25℃的温度。

[0317] 在一些实施例中,在用于制备中间体I-6的方法中,在将所述所完成的反应冷却完成后,将所述中间体I-6通过过滤回收,用溶剂洗涤并干燥。

[0318] 在一些实施例中,在用于制备中间体I-6的方法中,在将所述所完成的反应冷却完成后,将所述中间体I-6通过过滤回收,并且用醇洗涤。

[0319] 在一些实施例中,在用于制备中间体I-6的方法中,在将所述所完成的反应冷却完成后,将所述中间体I-6通过过滤回收,用2-丙醇洗涤并干燥。

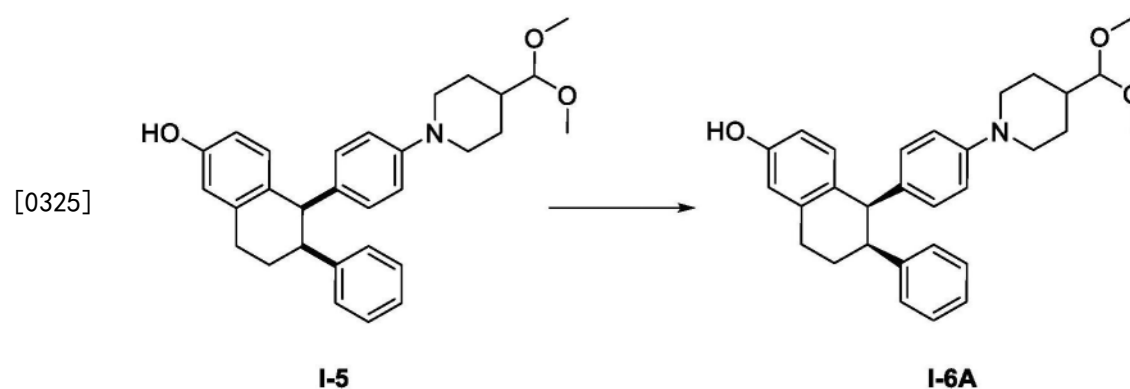
[0320] 在一些实施例中,将所述中间体I-6在真空下干燥。

[0321] 在一些实施例中,将所述中间体I-6在约30℃、约35℃、约40℃、约45℃、约50℃、约55℃、约60℃或选自前述值中的任两个之间的任何范围的温度下在真空下干燥。

[0322] 在一些实施例中,将所述中间体I-6在约40℃至约50℃的温度下在真空下干燥。

[0323] 中间体I-6A

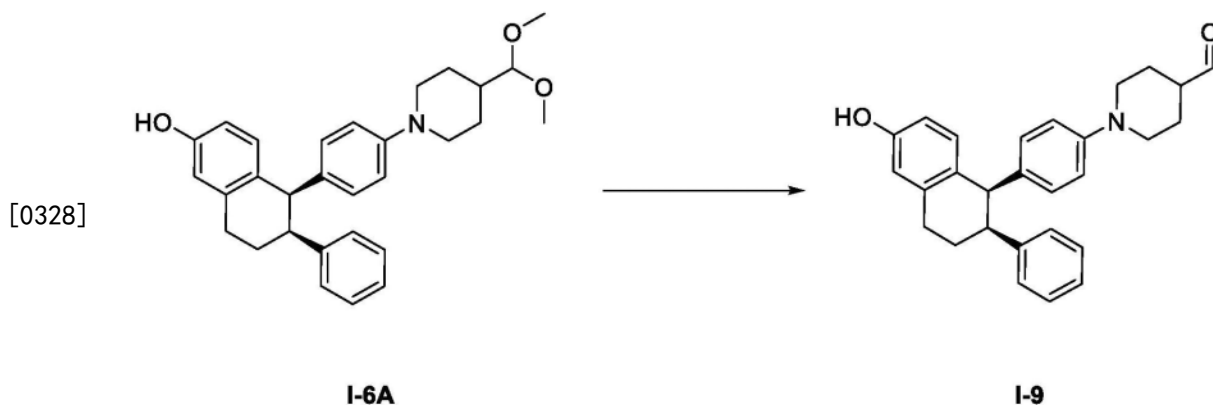
[0324] 在一些方面,本文提供了方法中间体I-6A,其中所述方法包括提供中间体I-5并进行手性超临界色谱法以获得中间体I-6A。



[0326] 在一些实施例中,在制备化合物1的方法中,中间体I-6A可以代替中间体I-6以制备中间体I-9。

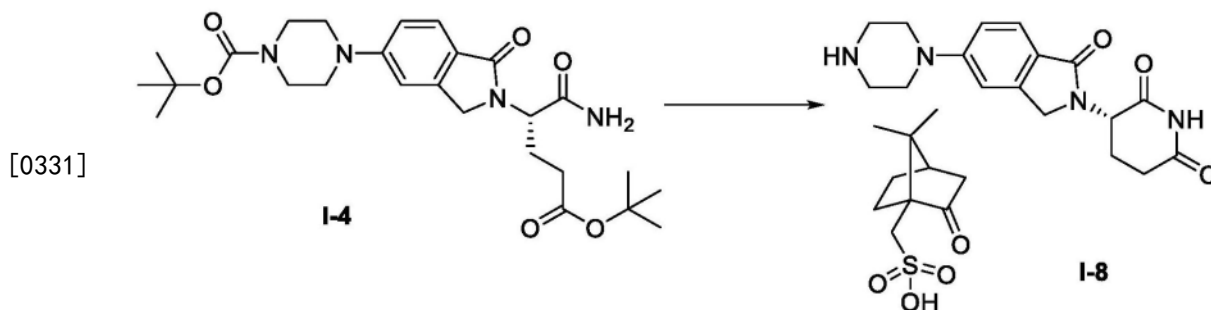
[0327] 在一些实施例中,用于制备中间体I-9的方法包括提供包括中间体I-6A、溶剂和酸

的混合物以提供中间体I-9:



[0329] 中间体I-8

[0330] 在一些方面,本文公开了用于制备盐中间体I-8的方法,所述方法包括提供包括中间体I-4、樟脑磺酸和溶剂的混合物以提供盐中间体I-8。



[0332] 在一些实施例中,反应混合物中的樟脑磺酸与中间体I-4的摩尔比为约1:1至约5:1、约1:1至约4:1、约1:1至约3:1或约1:1至约2:1。

[0333] 在一些实施例中,所述反应混合物中的樟脑磺酸与中间体I-4的摩尔比为约1.5:1至约2.5:1。

[0334] 在一些实施例中,所述反应混合物中的樟脑磺酸与中间体I-4的摩尔比为约1:1至约3:1,优选地约1.5:1至约2.5:1。

[0335] 在一些实施例中,所述反应混合物中的樟脑磺酸与中间体I-4的摩尔比为约1.50:1、约1.55:1、约1.60:1、约1.65:1、约1.70:1、约1.75:1、约1.80:1、约1.85:1、约1.90:1、约1.95:1、约2.00:1、约2.05:1、约2.10:1、约2.15:1、约2.20:1、约2.25:1、约2.30:1、约2.35:1、约2.40:1、约2.45:1、约2.50:1或前述值中的任两个之间的任何范围。

[0336] 在一些实施例中,所述反应混合物中的所述樟脑磺酸为(+)-樟脑磺酸。

[0337] 在一些实施例中,所述溶剂包括乙腈。

[0338] 在一些实施例中,所述溶剂包括二甲基甲酰胺。

[0339] 在一些实施例中,所述溶剂包括乙腈和二甲基甲酰胺的混合物。

[0340] 在一些实施例中,所述溶剂包括乙腈、二甲基甲酰胺或其混合物。

[0341] 在一些实施例中,所述溶剂包括比率为约10:1(v/v)、约9:1(v/v)、约8:1(v/v)、约7:1(v/v)、约6:1(v/v)、约5:1(v/v)、约4:1(v/v)、约3:1(v/v)、约2:1(v/v)、约1:1(v/v)、约1:2(v/v)、约1:3(v/v)、约1:4(v/v)、约1:5(v/v)、约1:6(v/v)、约1:7(v/v)、约1:8(v/v)、约1:9(v/v)、约1:10(v/v)的乙腈和二甲基甲酰胺。

[0342] 在一些实施例中,所述溶剂包括比率为约1:1 (v/v) 至约8:1 (v/v)、优选地约2:1 (v/v) 至约6:1 (v/v) 的乙腈和二甲基甲酰胺。

[0343] 在一些实施例中,制备中间体I-8的反应是在约70°C至约100°C、优选地约85°C至约100°C的温度下进行的。

[0344] 在一些实施例中,制备中间体I-8的反应是在约70°C、约75°C、约80°C、约85°C、约90°C、约95°C或约100°C的温度下进行的。

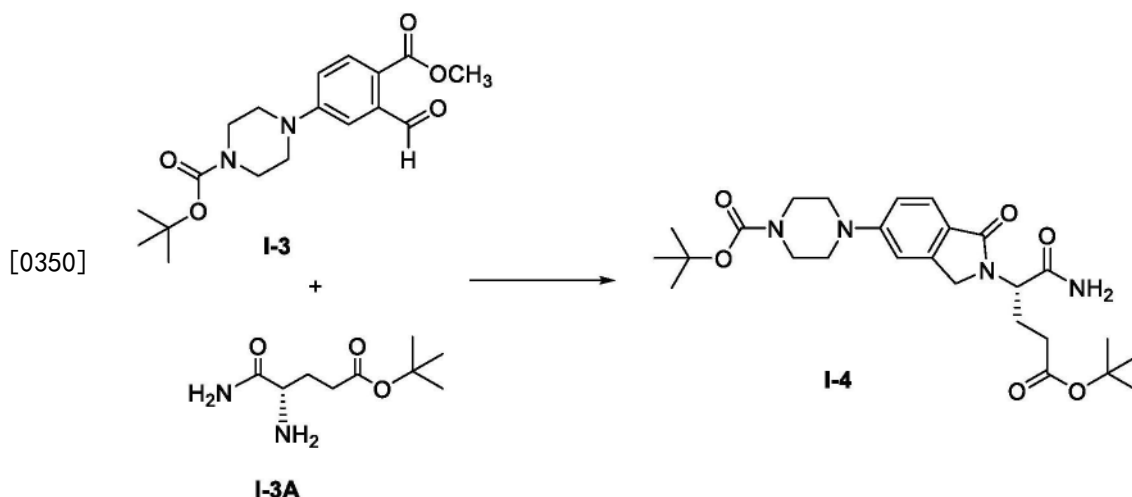
[0345] 在一些实施例中,制备中间体I-8的反应是在约85°C至约100°C的温度下进行的。

[0346] 在一些实施例中,制备中间体I-8的反应是在约90°C、约95°C或约100°C的温度下进行的。

[0347] 在一些实施例中,制备中间体I-8的反应是在促进将所述溶剂和所述反应的一种或多种副产物从所述反应混合物中共沸去除的条件下进行的。在一些实施例中,从所述反应混合物中共沸地去除的所述反应的所述一种或多种副产物包括水和叔丁醇。

[0348] 中间体I-4

[0349] 在一些方面,本文公开了用于制备中间体I-4的方法,所述方法包括:提供包括中间体I-3、中间体I-3A和溶剂的混合物;在反应条件下向所述混合物中添加还原剂,以提供中间体I-4:



[0351] 在一些实施例中,用于制备中间体I-4的方法中的所述溶剂包括质子溶剂。

[0352] 在一些实施例中,用于制备中间体I-4的方法中的所述溶剂包括C₁-C₆醇。

[0353] 在一些实施例中,用于制备中间体I-4的方法中的所述溶剂包括甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、2-甲基-1-丙醇和2-甲基-2-丙醇中的一种或多种。

[0354] 在一些实施例中,用于制备中间体I-4的方法中的所述溶剂包括甲醇。

[0355] 在一些实施例中,用于制备中间体I-4的方法中的所述溶剂进一步包括酸,优选地乙酸。

[0356] 在一些实施例中,用于制备中间体I-4的方法中的所述溶剂进一步包括乙酸。

[0357] 在一些实施例中,用于制备中间体I-4的方法中的所述溶剂包括甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、2-甲基-1-丙醇和/或2-甲基-2-丙醇中的一种或多种,其中所述溶剂进一步包括酸。

[0358] 在一些实施例中,用于制备中间体I-4的方法中的所述溶剂包括甲醇、乙醇、1-丙

醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、2-甲基-1-丙醇和/或2-甲基-2-丙醇中的一种或多种,其中所述溶剂进一步包括乙酸。

[0359] 在一些实施例中,用于制备中间体I-4的方法中的所述溶剂包括甲醇,其中所述溶剂进一步包括乙酸。

[0360] 在一些实施例中,将用于制备中间体I-4的方法中的所述还原剂添加到所述反应混合物中作为甲醇中的溶液。

[0361] 在一些实施例中,将用于制备中间体I-4的方法中的所述还原剂添加到所述反应混合物中作为醇溶剂中的溶液,其中所述还原剂以所述醇溶剂中的约1%w/w、所述醇溶剂中的约2%w/w、所述醇溶剂中的约3%w/w、所述醇溶剂中的约4%w/w、所述醇溶剂中的约5%w/w、所述醇溶剂中的约6%w/w、所述醇溶剂中的约7%w/w、所述醇溶剂中的约8%w/w、所述醇溶剂中的约9%w/w、所述醇溶剂中的约10%w/w、所述醇溶剂中的约11%w/w、所述醇溶剂中的约12%w/w、所述醇溶剂中的约13%w/w、所述醇溶剂中的约14%w/w、所述醇溶剂中的约15%w/w、所述醇溶剂中的约16%w/w、所述醇溶剂中的约16.1%w/w、所述醇溶剂中的约16.2%w/w、所述醇溶剂中的约16.3%w/w、所述醇溶剂中的约16.4%w/w、所述醇溶剂中的约16.5%w/w、所述醇溶剂中的约16.6%w/w、所述醇溶剂中的约16.7%w/w、所述醇溶剂中的约16.8%w/w、所述醇溶剂中的约16.9%w/w、所述醇溶剂中的约17%w/w、所述醇溶剂中的约18%w/w、所述醇溶剂中的约19%w/w、所述醇溶剂中的约20%w/w、所述醇溶剂中的约21%w/w、所述醇溶剂中的约22%w/w、所述醇溶剂中的约23%w/w、所述醇溶剂中的约24%w/w或所述醇溶剂中的约25%w/w存在。

[0362] 在一些实施例中,将用于制备中间体I-4的方法中的所述还原剂添加到所述反应混合物中作为醇溶剂中的溶液,其中所述还原剂为氰基硼氢化钠,并且以所述醇溶剂中的约1%w/w、所述醇溶剂中的约2%w/w、所述醇溶剂中的约3%w/w、所述醇溶剂中的约4%w/w、所述醇溶剂中的约5%w/w、所述醇溶剂中的约6%w/w、所述醇溶剂中的约7%w/w、所述醇溶剂中的约8%w/w、所述醇溶剂中的约9%w/w、所述醇溶剂中的约10%w/w、所述醇溶剂中的约11%w/w、所述醇溶剂中的约12%w/w、所述醇溶剂中的约13%w/w、所述醇溶剂中的约14%w/w、所述醇溶剂中的约15%w/w、所述醇溶剂中的约16%w/w、所述醇溶剂中的约16.1%w/w、所述醇溶剂中的约16.2%w/w、所述醇溶剂中的约16.3%w/w、所述醇溶剂中的约16.4%w/w、所述醇溶剂中的约16.5%w/w、所述醇溶剂中的约16.6%w/w、所述醇溶剂中的约16.7%w/w、所述醇溶剂中的约16.8%w/w、所述醇溶剂中的约16.9%w/w、所述醇溶剂中的约17%w/w、所述醇溶剂中的约18%w/w、所述醇溶剂中的约19%w/w、所述醇溶剂中的约20%w/w、所述醇溶剂中的约21%w/w、所述醇溶剂中的约22%w/w、所述醇溶剂中的约23%w/w、所述醇溶剂中的约24%w/w或所述醇溶剂中的约25%w/w存在。

[0363] 在一些实施例中,将用于制备中间体I-4的方法中的所述还原剂添加到所述反应混合物中作为甲醇中的溶液,其中所述还原剂以甲醇中的约1%w/w、约2%w/w甲醇、约3%w/w甲醇、甲醇中的约4%w/w、甲醇中的约5%w/w、甲醇中的约6%w/w、甲醇中的约7%w/w、甲醇中的约8%w/w、甲醇中的约9%w/w、甲醇中的约10%w/w、甲醇中的约11%w/w、甲醇中的约12%w/w、甲醇中的约13%w/w、甲醇中的约14%w/w、约15%w/w甲醇、甲醇中的约16%w/w、甲醇中的约17%w/w、甲醇中的约18%w/w、甲醇中的约19%w/w或甲醇中的约20%w/w存在。

[0364] 在一些实施例中,将用于制备中间体I-4的方法中的所述还原剂添加到所述反应混合物中作为甲醇中的溶液,其中所述还原剂为氰基硼氢化钠并且以甲醇中的约1%w/w、约2%w/w甲醇、约3%w/w甲醇、甲醇中的约4%w/w、甲醇中的约5%w/w、甲醇中的约6%w/w、甲醇中的约7%w/w、甲醇中的约8%w/w、甲醇中的约9%w/w、甲醇中的约10%w/w、甲醇中的约11%w/w、甲醇中的约12%w/w、甲醇中的约13%w/w、甲醇中的约14%w/w、约15%w/w甲醇、甲醇中的约16%w/w、甲醇中的约17%w/w、甲醇中的约18%w/w、甲醇中的约19%w/w或甲醇中的约20%w/w存在。

[0365] 在一些实施例中,将用于制备中间体I-4的方法中的所述还原剂添加到所述反应混合物中作为甲醇中的溶液,其中所述还原剂为氰基硼氢化钠并且以甲醇中的约1%w/w至约5%w/w、甲醇中的约5%w/w至约10%w/w、甲醇中的约10%w/w至约15%w/w或甲醇中的约15%w/w至约20%w/w存在。

[0366] 在一些实施例中,将用于制备中间体I-4的方法中所使用的所述还原剂添加到所述反应混合物中作为甲醇中的溶液,其中所述还原剂为氰基硼氢化钠并且以甲醇中的约1%w/w至约10%w/w、甲醇中的约5%w/w至约15%w/w或甲醇中的约10%w/w至约20%w/w存在。

[0367] 在一些实施例中,在用于制备中间体I-4的方法中,在开始将所述还原剂溶液添加到所述反应混合物中之前,将所述反应混合物冷却至约0°C至约30°C的温度。

[0368] 在一些实施例中,在用于制备中间体I-4的方法中,在开始将所述还原剂溶液添加到所述反应混合物中之前,将所述反应混合物冷却至约0°C、约5°C、约10°C、约15°C、约20°C、约25°C或约30°C的温度。

[0369] 在一些实施例中,在用于制备中间体I-4的方法中,在开始将所述还原剂溶液添加到所述反应混合物中之前,将所述反应混合物冷却至约0°C至约10°C的温度。

[0370] 在一些实施例中,在用于制备中间体I-4的方法中,在开始将所述还原剂溶液添加到所述反应混合物中之前,将所述反应混合物冷却至约0°C至约30°C的温度,并且在整个所述还原剂溶液的所述添加过程中,将反应混合物温度维持在所述温度下。

[0371] 在一些实施例中,在用于制备中间体I-4的方法中,在开始将所述还原剂溶液添加到所述反应混合物中之前,将所述反应混合物冷却至约0°C、约5°C、约10°C、约15°C、约20°C、约25°C或约30°C的温度,并且在整个所述还原剂溶液的所述添加过程中,将所述反应混合物温度维持在所述温度下。

[0372] 在一些实施例中,在用于制备中间体I-4的方法中,在开始将所述还原剂溶液添加到所述反应混合物中之前,将所述反应混合物冷却至约0°C至约10°C的温度,并且在整个所述还原剂溶液的所述添加过程中,将所述反应混合物温度维持在所述温度下。

[0373] 在一些实施例中,在用于制备中间体I-4的方法中,在将所述还原剂溶液添加到所述反应混合物中完成之后,将所述反应混合物加热至约15°C、约20°C、约25°C、约30°C、约35°C或约40°C的温度。

[0374] 在一些实施例中,在用于制备中间体I-4的方法中,在将所述还原剂溶液添加到所述反应混合物中完成之后,将所述反应混合物加热至约20°C至约30°C的温度。

[0375] 在一些实施例中,在存在催化剂的情况下,用于制备中间体I-4的方法中所使用的所述还原剂为三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化钠、氰基硼氢化钠或氢气。

[0376] 在一些实施例中,用于制备中间体I-4的方法中所使用的所述还原剂为三乙酰氧基硼氢化钠。

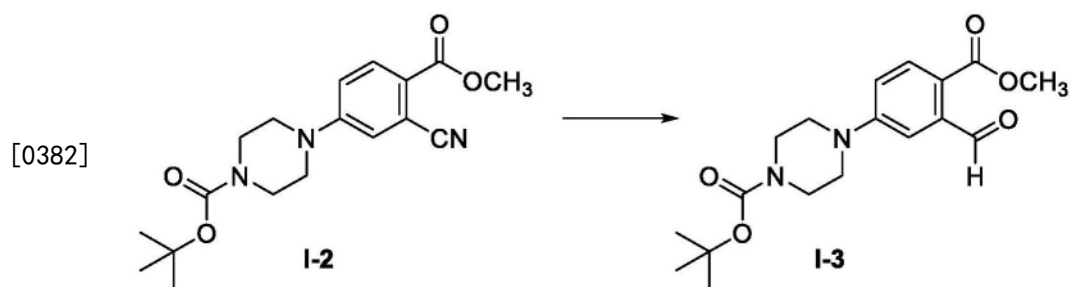
[0377] 在一些实施例中,用于制备中间体I-4的方法中所使用的所述还原剂为硼氢化钠。

[0378] 在一些实施例中,用于制备中间体I-4的方法中所使用的所述还原剂为氰基硼氢化钠。

[0379] 在一些实施例中,在存在催化剂的情况下,用于制备中间体I-4的方法中所使用的所述还原剂为氢气。

[0380] 中间体I-3

[0381] 在一些方面,本文公开了用于制备中间体I-3的方法,所述方法包括提供包括中间体I-2、还原剂和溶剂的混合物,随后加热所述混合物以提供中间体I-3



[0383] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3的所述溶剂包括水、酸、吡啶或其组合。

[0384] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3的所述溶剂包括水。

[0385] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3的所述溶剂包括水和酸。

[0386] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3的所述溶剂包括吡啶。

[0387] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3的所述溶剂包括水和吡啶。

[0388] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3的所述溶剂包括酸。

[0389] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3的所述溶剂包括乙酸。

[0390] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3的所述溶剂包括水和乙酸。

[0391] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3的所述还原剂包括雷尼镍。

[0392] 在一些实施例中,在加热之前的用于制备中间体I-3的所述反应混合物是在约15°C至约30°C的温度下。

[0393] 在一些实施例中,在加热之前的用于制备中间体I-3的所述反应混合物是在约20°C至约30°C的温度下。

[0394] 在一些实施例中,在加热之前的用于制备中间体I-3的所述反应混合物是在约15°C、约20°C、约25°C、约30°C、约35°C,或选自前述值中的任两个之间的任何范围的温度下。

[0395] 在一些实施例中,在加热之前的用于制备中间体I-3的所述反应混合物是在约25°C的温度下。

[0396] 在一些实施例中,将用于制备中间体I-3的所述反应混合物加热至约40°C至约70°C的温度。

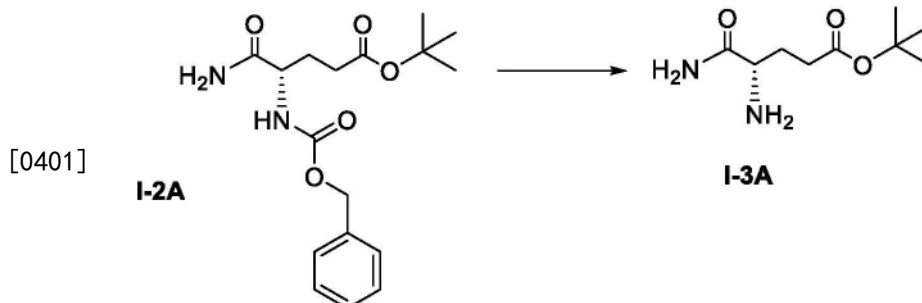
[0397] 在一些实施例中,将用于制备中间体I-3的所述反应混合物加热至约50°C至约60°C的温度。

[0398] 在一些实施例中,将用于制备中间体I-3的所述反应混合物加热至约40°C、约45°C、约50°C、约55°C、约60°C、约65°C、约70°C或选自前述值中的任两个之间的任何范围的温

度。

[0399] 中间体I-3A

[0400] 在一些方面,本文公开了用于制备中间体I-3A的方法,所述方法包括在提供中间体I-2A的氢解的条件下提供包括中间体I-2A、溶剂和氢气来源的混合物,以提供中间体I-3A



[0402] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3A的方法中的反应混合物进一步包括催化剂。

[0403] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3A的方法中的所述反应混合物进一步包括过渡金属催化剂。

[0404] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3A的方法中的所述反应混合物进一步包括过渡金属催化剂,其中所述过渡金属为钯、铑、钌、铱或铜。

[0405] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3A的方法中的所述反应混合物进一步包括过渡金属催化剂,其中所述过渡金属为钯。

[0406] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3的方法中的所述反应混合物进一步包括过渡金属催化剂,其中所述过渡金属为铑。

[0407] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3A的方法中的所述反应混合物进一步包括过渡金属催化剂,其中所述过渡金属为钌。

[0408] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3A的方法中的所述反应混合物进一步包括过渡金属催化剂,其中所述过渡金属为铱。

[0409] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3A的方法中的所述反应混合物进一步包括过渡金属催化剂,其中所述过渡金属为铜。

[0410] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3A的方法中的所述反应混合物进一步包括过渡金属催化剂,其中所述催化剂为Pd(OH)₂。

[0411] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3A的方法中的所述反应混合物进一步包括氢气来源,其中所述反应混合物中的所述氢气来源为氢气。

[0412] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3A的方法中的所述反应混合物进一步包括氢气来源,其中所述氢气来源为催化转移氢化。

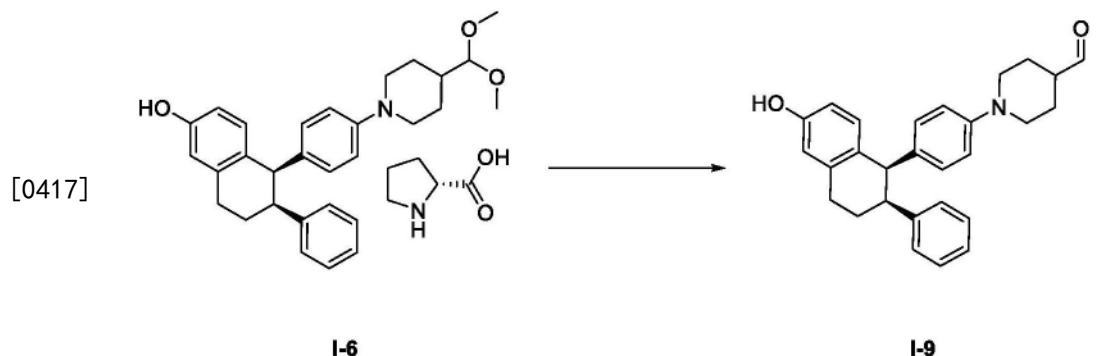
[0413] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3A的方法中的所述反应混合物进一步包括氢气,其中将所述反应混合物中的所述氢气维持在约0.5MPa至约1.5MPa。

[0414] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3A的方法中的所述反应混合物进一步包括氢气,其中将所述反应混合物中的所述氢气维持在约0.5Mpa、约0.6Mpa、约0.7Mpa、约0.8Mpa、约0.9Mpa、约1.0Mpa、约1.1Mpa、约1.2Mpa、约1.3Mpa、约1.4Mpa或约1.5Mpa或选自前述值中

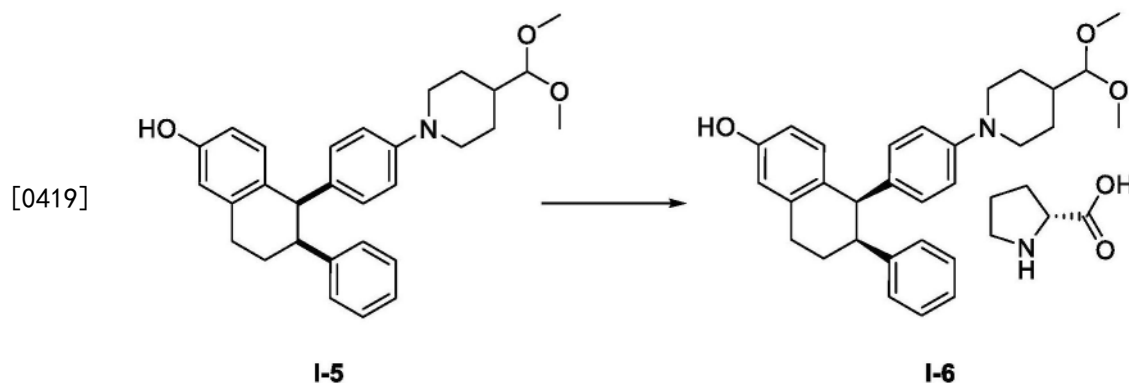
的任两个之间的任何范围。

[0415] 在一些实施例中,用于制备中间体I-3A的方法中的所述反应混合物进一步包括氢气,其中将所述反应混合物中的所述氢气维持在约0.75Mpa至约1.25Mpa。

[0416] 在一些方面,制备化合物1的方法包括通过提供包括中间体I-6、溶剂和酸的混合物来制备中间体I-9以提供中间体I-9:



[0418] 在一些方面,制备化合物1的方法包括通过以下制备中间体I-6:



[0420] (a) 将外消旋中间体I-5和添加剂与溶剂合并以制备第一反应混合物;

[0421] (b) 在回流下加热所述第一反应混合物以制备第一溶液,随后将所述第一溶液冷却至约50℃至约100℃,优选地约65℃至约75℃的温度;

[0422] (c) 将(R)-脯氨酸与水合并以制备第二溶液,其中在过程中使用的(R)-脯氨酸的总量与在所述过程中使用的中间体I-5的总量的摩尔比为约0.40:1至约1.00:1;

[0423] (d) 将约1体积%至小于约50体积%,优选地约5体积%至约25体积%的所述第二溶液添加到所述第一溶液中以制备第二反应混合物;

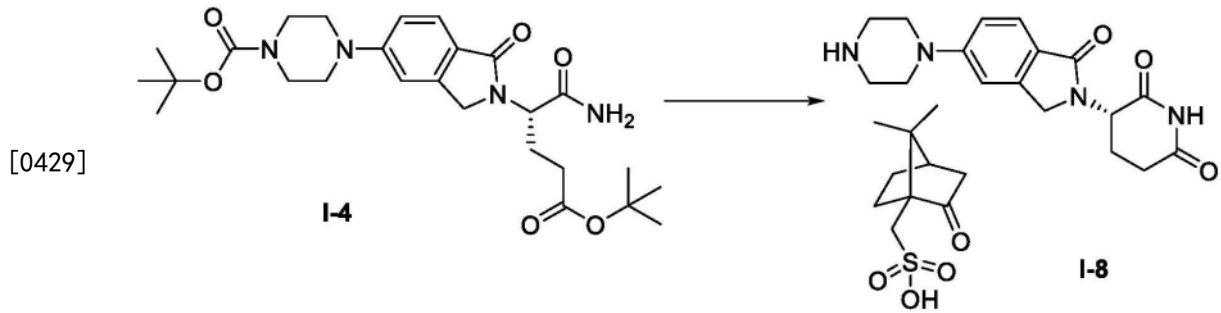
[0424] (e) 将第一量的诱导成核的药剂添加到所述第二反应混合物中以制备第三反应混合物;

[0425] (f) 将约1体积%至小于约50体积%,优选地约5体积%至约25体积%的所述第二溶液添加到所述第三反应混合物中以制备第四反应混合物;

[0426] (g) 将第二量的所述诱导成核的药剂添加到所述第四反应混合物中以制备第五反应混合物;以及

[0427] (h) 将所述第二溶液的剩余部分添加到所述第五反应混合物中以制备包括中间体I-6的第六反应混合物。

[0428] 在一些方面,制备化合物1的方法包括通过提供包括中间体I-4、樟脑磺酸和溶剂的混合物来制备中间体I-8以提供中间体I-8



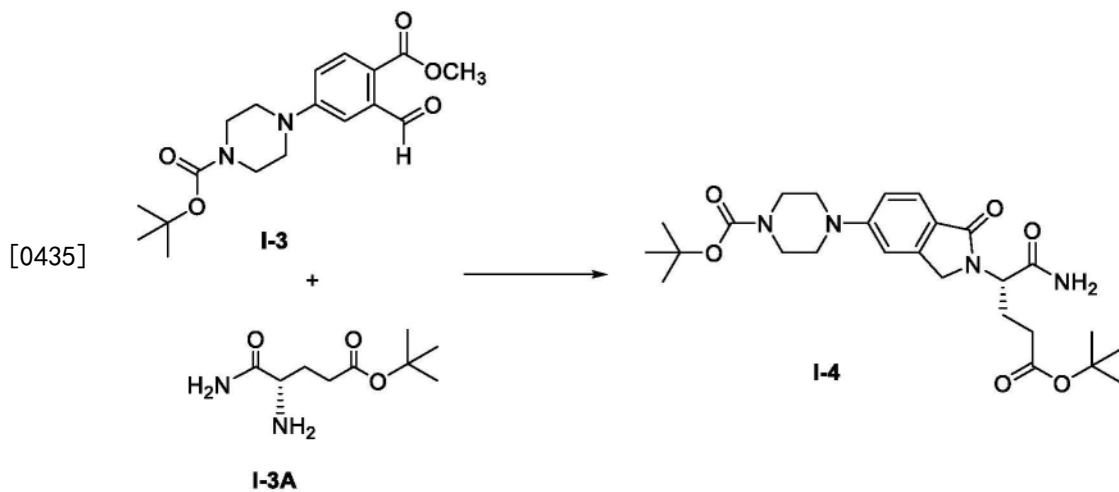
[0430] 在一些实施例中,所述樟脑磺酸为外消旋樟脑磺酸。

[0431] 在一些实施例中,樟脑磺酸为(+)-樟脑磺酸。

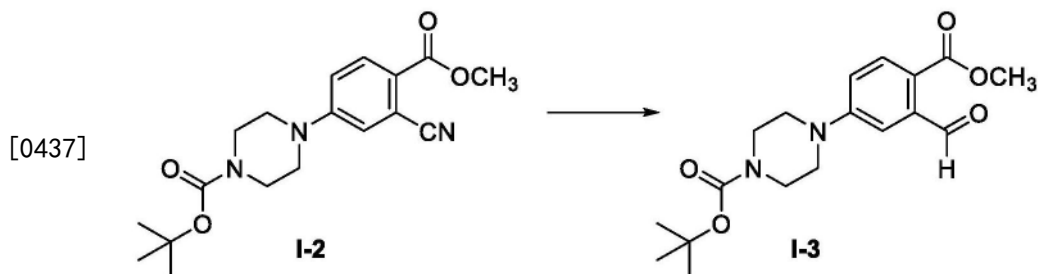
[0432] 在一些实施例中,所述樟脑磺酸为(-)-樟脑磺酸。

[0433] 在一些实施例中,制备中间体I-8的方法包括添加樟脑磺酸,所述樟脑磺酸是以(+)-樟脑磺酸:(-)-樟脑磺酸的比率为约0:10、约1:9、约1:8、约1:7、约1:6、约1:5、约1:4、约1:3、约1:2、约1:1、约2:1、约3:1、约4:1、约5:1、约6:1、约7:1、约8:1、约9:1或约10:0。

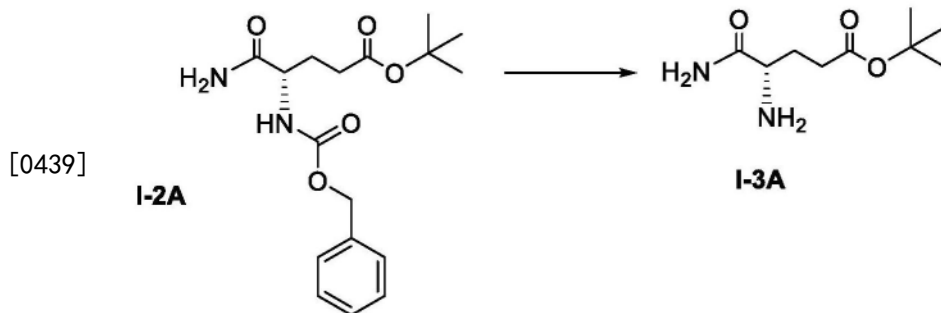
[0434] 在一些方面,制备化合物1的方法包括通过提供包括中间体I-3、中间体I-3A和溶剂的混合物,在反应条件下向所述混合物中添加还原剂来制备中间体I-4,以提供中间体I-4:



[0436] 在一些方面,制备化合物1的方法包括通过加热中间体I-2、还原剂和溶剂的混合物来制备中间体I-3以提供中间体I-3



[0438] 在一些方面,制备化合物1的方法包括在导致中间体I-2A的氢解的条件下通过提供中间体I-2A、溶剂和氢气来源的混合物来制备中间体I-3A,以提供中间体I-3A



[0440] 定义

[0441] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。本说明书所使用的术语仅旨在描述特定实施例而不旨在限制本公开。

[0442] 在本文中公开值的范围时,应当理解本公开涵盖了所述范围内的每个中间值,至下限单位的十分之一,除非上下文另有明确规定(如在含有多个碳原子的基团的情况中,在这种情况下,提供了落入所述范围内的每个整数),所述范围的上限至下限,以及在所述范围内的任何其它规定值或中间值。作为非限制性实例,1-10的范围涵盖1.0、1.1、1.2、1.3等中的每一个。这些较小范围的上限和下限可以独立地包含在较小的范围中,并且也涵盖在本公开内,这受制于所陈述的范围中的任何明确排除的限值。在所陈述的范围包含一个或两个限值的情况下,排除了那些被包含的限值的任一个或两者的范围也被包含在本公开之内。

[0443] 以下术语用于描述本公开。在其中术语在本文中沒有具体定义的情况下,所述术语给予由普通技术人员在描述本公开中其使用的背景下应用所述术语的领域公认含义。

[0444] 如本文和所附权利要求中使用的冠词“一个(a)”和“一种(an)”在本文中用于指冠词的一个或多于一个(即,至少一个)语法对象,除非上下文另有明确说明。举例来说,“一个要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0445] 如本文在说明书中和权利要求中使用的,短语“和/或”应当理解为意指这样联合的要素中的“两个或任一个”,所述要素即在一些情况下共同存在而在其它情况下分开存在的要素。用“和/或”列出的多个要素应以相同的方式理解,即如此联合的要素中的“一个或多个”。除了通过“和/或”从句具体标识的要素之外,还可以任选地存在其它要素,而无论是与具体标识的那些要素相关还是不相关。因此,作为非限制性实例,在一个实施例中,当与如“包括”等开放式语言结合使用时,对“A和/或B”的引用可以仅指A(任选地包含除B以外的要素);在另一个实施例中,仅指B(任选地包含除A以外的要素);在又一个实施例中,指A和B两者(任选地包含其它要素);等。

[0446] 如本文中在本说明书和权利要求中所使用的,“或”应被理解为具有与如上所定义的“和/或”相同的含义。例如,当在列表中分隔多个项目时,“或”或“和/或”将解释为包含性的,即,包含至少一个,但也任选地包含多个元件或元件列表中的一个以上和任选地另外的未列出的项目。仅明确指出相反的术语,如“仅一个”或“确切一个”或当在权利要求中使用“由...组成”将指包含许多元素或元素列表中的确切一个元素。一般而言,当之前有排他性术语,如“任一个”、“...之一”、“...中的仅一个”、或“...中的恰好一个”时,本文中使用的术语“或”应当仅被解释为指示排他性替代品(即,“一个或另一个、而不是两个”)。

[0447] 在权利要求书中以及在上述说明书中,如“包括”、“包含”、“带有”、“具有”、“含有”、“涉及”、“容纳”、“由…组成”等所有连接词应理解为是开放的,即,包含但不限于。如《美国专利局专利审查程序手册(United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures)》,第九版,10.2019修订,第2111.03节所述,仅过渡短语“由…组成”和“基本上由…组成”才应分别是封闭或半封闭的过渡短语。

[0448] 如本文在说明书和权利要求中所使用的,关于一个或多个要素的列表的短语“至少一个”意指选自要素列表中的任一个或多个要素的至少一个要素,但不一定包含要素列表内具体列出的每个要素中的至少一个并且不排除要素列表中的要素的任何组合。此定义还允许除术语“至少一个”所指元素列表内具体确定的元素外,还可以任选地存在元素,无论与具体确定的这些元素相关还是无关。因此,作为非限制性实例,在一个实施例中,“A和B中的至少一个”(或等效地,“A或B中的至少一个”,或等效地“A和/或B中的至少一个”)可以指任选地包含多于一个A,不存在B(并且任选地包含除B以外的要素)的至少一个;在另一个实施例中,可以指任选地包含多于一个B,不存在A(并且任选地包含除A以外的要素)的至少一个;在又一个实施例中,可以指任选地包含多于一个A的至少一个,以及任选地包含多于一个B(以及任选地包含其它要素)的至少一个;等。

[0449] 还应该理解,在本文描述的包含多于一个步骤或动作的某些方法中,所述方法的步骤或动作的次序不一定限于其中叙述所述方法的步骤或动作的次序,除非上下文另有说明。

[0450] 如本文所使用的,术语“氢解”是指其中碳-碳或碳-杂原子单键被氢气切割或经历裂解(分解)的化学反应。杂原子可以变化,但其通常为氧、氮或硫。相关反应为氢化,其中氢气被添加到分子中,而不切割键。氢化是分子氢与元素或化合物之间的化学反应,通常在存在催化剂的情况下。反应可以是其中将氢气简单地添加到连接分子的结构中的两个原子的双键或三键的反应,或者是其中氢气的添加导致分子的解离(分解)的反应(被称为氢解或破坏性氢化)。氢化反应中最常用的催化剂为金属镍、铂和钯及其氧化物。对于高压氢化,可以使用支撑在硅藻土(松散或多孔硅藻土)上的亚铬酸铜和镍。

[0451] 如本文所使用的,术语“混合物”或“反应混合物”意指通常在溶剂内的将经历化学反应、处于经历化学反应的过程中或已经历化学反应的多于一种化合物的组合。

[0452] 如本文所使用的,术语“反应”意指导致一组化学物质化学转化为另一组化学物质的过程。如本文所使用的,术语“反应”意指将化学物质引入到一起以产生化学反应。

[0453] 如本文所使用的,术语“冷却(cool)”或“冷却(cooled)”或“冷却(to cool)”意指借助于散热被动地允许或通过使用水或散热器(冰、干冰等)主动地降低物体、混合物、反应混合物、浓缩物等的温度而起作用。

[0454] 如本文所使用的,术语“还原剂”意指在氧化还原化学反应中将电子损失(或“提供”)到电子接受者(氧化剂)中的化合物。还原剂包含本领域通常已知的还原剂,包含例如次亚磷酸钠(NaH_2PO_2)、甲醛(CH_2O)和其它醛、甲酸(HCOOH)、甲酸的盐、硼氢化物的盐(例如,硼氢化钠(NaBH_4))、经取代的硼氢化物的盐(例如,三乙酰氧基硼氢化钠($\text{Na}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3\text{BH}$))、醇化钠、氢化铝锂(LiAlH_4)、氢化二异丁基铝(DIBAL)、肼(H_2NNH_2)和氨。也用于还原的是催化氢化。

[0455] 如本文所使用的,术语“樟脑磺酸”是指樟脑磺酸、纯(+)-樟脑磺酸、纯(-)-樟脑磺

酸或各种比率的 (+) -樟脑磺酸: (-) -樟脑磺酸的外消旋混合物,具体取决于上下文。

[0456] 如本文所使用的,术语“诱导成核的药剂”是指导致一级或二级成核的任何物体、材料或动作。主要成核是晶体的初始形成,其中不存在其它晶体,或者其中如果系统中存在晶体,则所述晶体对结晶过程没有任何影响。这可以在两种情况中发生。首先是均匀成核,其是不受固体以任何方式影响的成核。这些固体包含结晶器容器的壁和任何异物的颗粒。第二类别是异质成核,这在当异物的固体颗粒(例如,与待形成的晶体物理或化学上不同的任何物质)导致原本在不存在这些异物的情况下不会发生的成核速率增加时发生。均匀成核在实践中很少发生,因为在不具有在其上催化成核的固体表面的情况下需要高能量以开始成核。二次成核是当由接触其它现有晶体或“晶种”而开始晶体生长时。第一类型的已知二次结晶可归因于流体剪切。第二类型是由于现有晶体与结晶器的固体表面或与其它晶体本身之间的碰撞。诱导成核的其它药剂包含装置,如DTB结晶器、蒸发结晶器或冷却结晶器(例如,斯温森-沃克结晶器(Swenson-Walker crystallizer))。

[0457] 如本文所使用的,术语“结晶促进剂”意指可以促进化合物从溶液中固化的动作或材料。在一些实施例中,“结晶促进剂”是指晶种。在一些实施例中,结晶促进剂可以通过抵靠玻璃表面刮擦以提供用于结晶的表面积来获得。在一些实施例中,超声处理可以促进化合物在溶液中的结晶。在一些实施例中,可以使用蒸发或溶剂转移结晶。溶剂分层可以促进界面处的结晶,这继而促进所关注的化合物的结晶。例如,可以使用蒸气扩散(如,悬挂滴法和坐落法)和结晶的分批方法。晶种可以是小块单晶或多晶材料,通常相同材料的大晶体将从所述小块单晶或多晶材料生长。用于复制材料,使用晶种以促进晶体生长避免了天然晶体生长的其它缓慢随机性,并且允许在适合于工业的规模上制造。促进结晶的其它药剂包含装置,如DTB结晶器、蒸发结晶器或冷却结晶器(例如,斯温森-沃克结晶器)。

[0458] 如本文所使用的,术语“氢气来源”是指可以直接用 H_2 气体的所需输入进行氢化反应的催化剂。具体地说,转移氢化是将氢气(H_2 ;无机和有机金属化学中的二氢)添加到来自除气态 H_2 之外的源的分子中。将所述转移氢化应用于工业和有机合成中,部分原因是使用气态 H_2 的不便和费用。氢气转移催化剂已基于通常与二胺和膦配体一起的钌和铑络合物进行开发。代表性催化剂前体衍生自(伞花烃)二氯化钌二聚体和甲苯磺酰化二苯基乙二胺。这些催化剂主要用于分别将酮和亚胺还原为醇和胺。氢气供体(转移剂)可以是异丙醇,其在氢气提供时转化为丙酮。当起始材料是前手性时,转移氢化可以高对映选择性进行。

[0459] 如本文所使用的,术语“抗氧化剂”是指可以通过接受或提供电子来中和自由基以消除可能在化学反应期间形成的未配对自由基的化合物。抗氧化剂分子可以与反应性自由基直接反应并将所述反应性自由基破坏,而所述自由基可能变成新的自由基,其活性较低、寿命较长且危险性低于其已中和的那些自由基。所述自由基可以被其它抗氧化剂或其它机制中和以终止其自由基状态。例如,许多抗氧化剂具有芳香族环结构,并且能够使未配对的电子脱位。许多抗氧化剂可以与由ROS诱导的任何游离活性氧物种(ROS)和/或自由基中间体直接反应并终止链反应,从而停止化学反应中可能发生的ROS诱导的损伤。

[0460] 如本文所使用的,术语“自由基清除剂”是指与自由基反应的化合物。自由基可能导致反应混合物中的自氧化。径向清除剂与抗氧化剂重叠,并且包含天然存在的生育酚(维生素E衍生物),但也包含合成化合物,如丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)和叔丁基氢醌(TBHQ)等。径向清除剂还包含以下中的一种或多种:甲基丙烯酸1,2,2,6,6-五

甲基哌啶基酯、甲基丙烯酸2,2,6,6-四甲基哌啶基酯、双(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶)癸二酸酯、琥珀酸二甲酯和4-羟基-2,2,6,6-四甲基-1-哌啶乙醇的聚合物、N,N',N'',N'''-四-(4,6-双-(丁基-(N-甲基-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基)-三嗪-2-基)-4,7-二氮杂癸烷-1,10-二胺、双(2,2,6,6-四甲基-1-(辛氧基)-4-哌啶基)癸二酸酯、双(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]甲基]丁基丙二酸酯、环己烷和过氧化N-丁基-2,2,6,6-四甲基-4-哌啶胺-2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪的反应产物与2-氨基乙醇之间的反应产物(例如,由巴斯夫日本公司(BASF Japan Ltd.)制备的TINUVIN 152),双(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)癸二酸酯、甲基-1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基癸二酸酯、四(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶)-1,2,3,4-丁烷四羧酸酯、2-叔丁基-4-甲氧基苯酚、3-叔丁基-4-甲氧基苯酚、2,6-二叔丁基-4-乙基苯酚、2,2'-亚甲基-双(4-甲基-6-叔丁基苯酚)、4,4'-硫代双-(3-甲基-6-叔丁基苯酚)、4,4'-亚丁基双(3-甲基-6-叔丁基苯酚)、1,1,3-三(2-甲基-4-羟基-5-叔丁基苯基)丁烷、1,3,5-三甲基-2,4,6-三(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)苯、四[亚甲基-3-(3',5'-二叔丁基-4'-羟基苯基)丙酸酯]甲烷、亚磷酸三苯基酯、二苯基异癸基亚磷酸酯、苯基二异癸基亚磷酸酯、4,4'-亚丁基-双(3-甲基-6-叔丁基苯基双十三烷基)亚磷酸酯、环新戊烷四基双(壬基苯基)亚磷酸酯、环新戊烷四基双(二壬基苯基)亚磷酸酯、环新戊烷四基三(壬基苯基)亚磷酸酯、环新戊烷四基三(二壬基苯基)亚磷酸酯、10-(2,5-二羟基苯基)-10H-9-氧杂-10-磷杂菲-10-氧化物、二异癸基季戊四醇二亚磷酸酯和三(2,4-二叔丁基苯基)亚磷酸酯、3,3'-硫代二丙酸二月桂基酯、3,3'-硫代二丙酸二硬脂基酯、N-环己基硫代邻苯二甲酰亚胺、N-正丁基苯磺酰胺。

[0461] 如本文所使用的,当用于指溶液或混合物时,术语“剩余部分”是指在已执行涉及所述溶液或混合物的任何先前步骤后所述溶液或混合物的任何剩余部分。作为非限制性实例,方法可以涉及分批添加溶液,其中首先施用第一量的溶液,并且稍后施用所述溶液的剩余部分。溶液或混合物的剩余部分可以包括0%至100%的原始体积或溶液或混合物。如果方法中的步骤是指溶液或混合物的剩余部分,并且先前步骤已消耗全部溶液或混合物,则“剩余部分”为0%,并且在所述步骤中不使用任何溶液或混合物。

[0462] 如本文所使用的,术语“氧气清除剂”是指可与氧气组合以减少或完全去除反应混合物或流体中的氧气含量的材料。通过限制存在的氧气的量,氧气清除剂可以减少可能导致特定反应的产率降低、转化%降低和/或纯度降低的劣化反应的数量。

[0463] 如本文所使用的,术语“金属螯合剂”是指能够与金属离子结合的化合物。通常,金属螯合涉及在多配位基(多键合的)配体与单个中心原子之间形成或存在两个或更多个单独的配位键。金属螯合剂包含环状或非环状聚氨基羧酸,如DOTA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DTPA(二乙烯三胺五乙酸)、DTPA-双甲基酰胺、DTPA-双吗啉酰胺、D03A N-[[4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基]乙酰基]、HP-D03A、D03A-单酰胺及其衍生物。本领域已知的其它螯合剂包含但不限于HYNIC、DTPA、EDTA、TETA和双氨基双硫醇(BAT)螯合剂(还参见美国专利第5,720,934号)。例如,大环螯合剂,以及具体地N₄螯合剂描述于美国专利第4,885,363号;第5,846,519号;第5,474,756号;第6,143,274号;第6,093,382号;第5,608,110号;第5,665,329号;第5,656,254号;以及第5,688,487号中,所述美国专利的公开内容通过引用以其整体并入本文。某些N₃S螯合剂描述于PCT/CA94/00395、PCT/CA94/00479、PCT/CA95/00249中以及美国专利第5,662,885号;第5,976,495号;

以及第5,780,006号中,所述专利的公开内容通过引用以其整体并入本文。所述螯合剂还可以包含螯合配体巯基-乙酰基-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸(MAG3)的衍生物,所述衍生物含有 N_3S 以及 N_2S_2 系统,如MAMA(单酰胺单胺二硫醇)、DADS(N_2S 二胺二硫醇)。

[0464] 如本文所使用的,术语“质子溶剂”是指包括键合到负电性元素的氢原子的溶剂。除了水之外,这些溶剂的实例是醇、胺(胺应理解为意指脂肪族和脂环族胺)、酸酰胺和羧酸。所述溶剂具体地可以为低级醇,如具体地,甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、2-甲基-1-丙醇和/或2-甲基-2-丙醇。质子溶剂还包含二醇、胺、酸酰胺和羧酸,优选地二醇,如一乙二醇、二乙二醇、单-1,2-丙二醇、双-1,2-丙二醇、1,2-丁二醇、2,3-丁二醇和/或甘油;以及胺,如甲胺、乙胺、正丙胺、异丙胺、正丁胺、二甲胺、二乙胺、二正丙胺、二正丁胺、吡咯烷、哌啶、哌嗪、N-甲基-哌嗪、N-乙基哌嗪、吗啉、乙二胺、1,2-丙二胺、1,3-丙二胺、二-(2-氰基乙基)胺、二-(2-氨基-乙基)胺、三-(2-氨基乙基)胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、丙醇胺、二丙醇胺和/或三丙醇胺。质子溶剂可以用作混合物或单独地使用。这特别适用于在醇的情况下水的混合。

[0465] 如本文所使用的,术语“共沸去除”或“共沸蒸馏”是指利用溶液的组分之间的相互作用以产生溶液特有的性质的技术,因为大多数过程需要非理想混合物,其中拉乌尔定律(Raoult's law)不成立。此类相互作用可产生恒定沸腾共沸物,其表现得好像是纯化合物(即,在单个温度下而不是在一定范围内沸腾)。作为共沸物,溶液以与蒸汽相同的比例含有给定组分,使得蒸发不改变纯度,并且蒸馏不影响分离。例如,乙醇和水在78.1°C下形成95.6%的共沸物。如果共沸物被认为不够纯以供使用,则存在一些技术来破坏共沸物以得到纯馏出物。这组技术被称为共沸蒸馏。一些技术通过共沸组合物上的“跳跃”(通过添加另一种组分以产生新的共沸物,或通过改变压力)来实现这一点。其它则通过化学或物理去除或螯合杂质来起作用。例如,为了将乙醇纯化超过95%,可以添加干燥剂(或干燥剂,如碳酸钾)以将可溶性水转化为结晶的不溶性水。分子筛通常用于这一目的。如水和甲苯等不混溶液体容易形成共沸物。通常,这些共沸物被称为低沸点共沸物,因为共沸物的沸点低于任一纯组分的沸点。在不使用拉乌尔定律的情况下,从纯组分的蒸气压容易地预测共沸物的温度和组成。通过使用液-液分离器(倾析器)来分离上空被冷凝的两个液体层,在蒸馏设置中容易破坏共沸物。两个液体层中的仅一个回流到蒸馏设置。还存在高沸点共沸物,如盐酸于水中的20重量%混合物。如名称所指示的,共沸物的沸点大于任一纯组分的沸点。

[0466] 如本文所使用的,术语“超临界流体色谱法”或“SFC”意指使用如二氧化碳等超临界流体作为流动相的正相色谱法的形式。将所述超临界流体色谱法用于低至中等分子量的热不稳定分子的分析 and 纯化,并且还可用于手性化合物的分离。原理类似于高效液相色谱法(HPLC)的原理;然而,SFC通常利用二氧化碳作为流动相;因此,必须对整个色谱流动路径加压。由于超临界相表示液体和气体性质会聚的状态,因此超临界流体色谱法有时被称为会聚色谱法。具有 CO_2 的SFC利用二氧化碳泵,所述二氧化碳泵需要将传入的 CO_2 和泵头保持冷,以将二氧化碳维持在使其保持在可以某一指定流速有效地计量所述二氧化碳的液态下的温度和压力下。因此,当 CO_2 所经受的温度和压力升高到液体的临界点以上并且达到超临界状态时,其在喷射器之后并且在柱烘箱中变得超临界。作为色谱方法的SFC已与具有液体溶解基质的功率的组合性质的方法、与气体的色谱相互作用和动力学的方法进行比较。结果是每次注射的质量较大,同时维持高色谱效率。通常,在分析SFC中使用如甲醇等极性助

溶剂,可能与以低浓度约1%的弱酸或碱进行梯度洗脱。可以观察到每次分析的有效板计数超过用5 μ m材料常规进行的500K板/米。操作员使用软件来设置流动相流速、助溶剂组成、系统背压和柱烘箱温度,所述柱烘箱温度必须超过40 $^{\circ}$ C以用CO₂实现超临界条件。此外,SFC通过使用自动背压调节器提供另外的控制参数—压力。从操作的角度来看,SFC与HPLC一样简单且稳健,但级分收集更方便,因为主要流动相蒸发,仅留下分析物和小体积的极性助溶剂。如果捕获出口CO₂,则可以对其进行重新压缩和回收,从而允许>90%的CO₂重复使用。类似于HPLC,SFC使用各种检测方法,包含UV/VIS、质谱法、FID(不同于HPLC)和蒸发光散射。

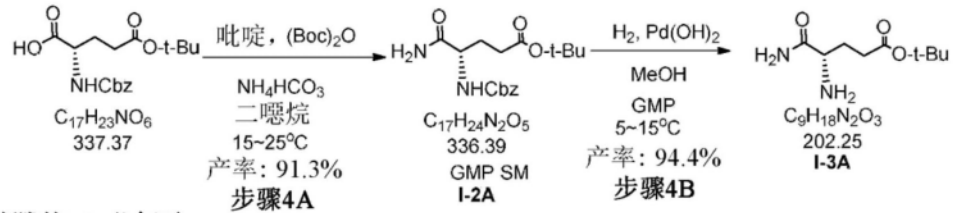
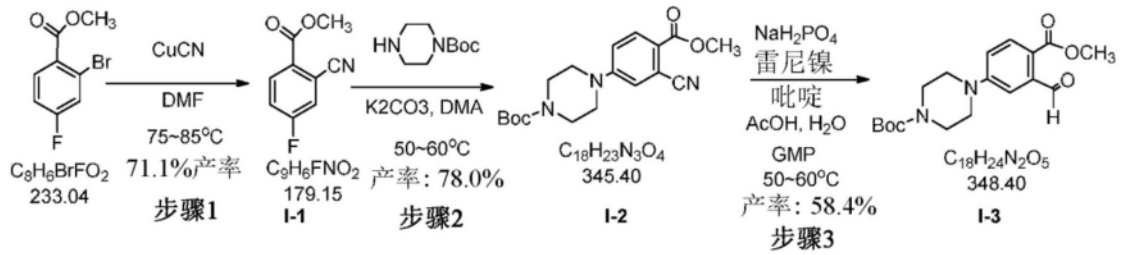
[0467] 除非另外指明,否则本文使用的所有百分比和比率均按重量计。从不同的实例中,本公开的其它特征和优点是显而易见的。所提供的实例说明了在实践本公开时有用的不同组分和方法。实例不限制所要求保护的公开内容。基于本公开,技术人员可以鉴定并采用可用于实践本公开的其它组分和方法。

[0468] 本文引用的所有出版物和专利文件通过引用并入本文,如同每个此类出版物或文件被具体地和单独地指示通过引用并入本文。引用出版物和专利文献并不意欲承认任何是相关的现有技术,也不构成对所述出版物和专利文献的内容或日期的任何承认。现在已经通过书面描述描述了本发明,本领域技术人员将认识到,本发明可以在各种实施例中实践,并且下面的前述描述和实例是出于说明而非限制以下权利要求的目的。

[0469] 实例

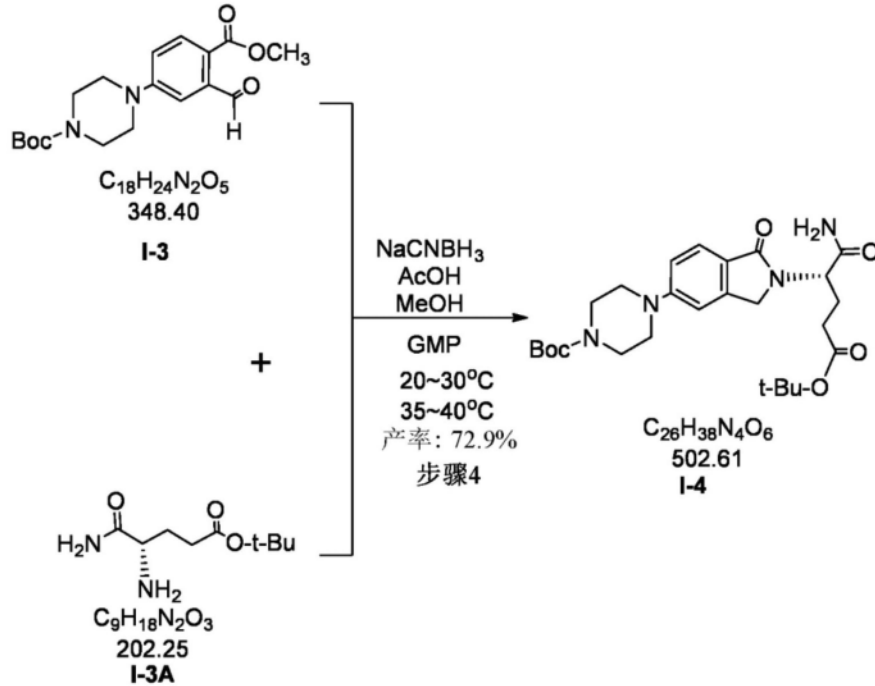
[0470] 通过参考以下实例,将更好地理解本发明的方法,所述方法仅用于说明而不限制本申请的范围。

[0471] 实例1:中间体I-4的合成



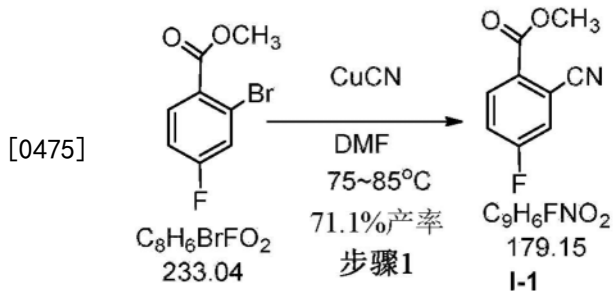
N-(苄氧羰基)-L-谷氨酸

[0472]



[0473] 用于制备中间体I-4的方案

[0474] 步骤1: 中间体I-1的制备



[0476] 将氰化铜(I) (55.0kg) 装入3000L玻璃衬里反应器中, 并且然后在15-30°C下将N,N-二甲基甲酰胺 (456.0kg) 添加到混合物中。每5-10分钟从下部端口鼓泡氮气, 搅拌30分

钟。将混合物加热到70-80℃。

[0477] 在70-80℃下以70-120千克/小时的速率将2-溴-4-氟苯甲酸甲酯(120.0kg)添加到混合物中,并且每1-2小时从下部端口鼓泡氮气。

[0478] 将混合物在75-85℃下反应,并且每2-6小时取样用于HPLC分析,直到2-溴-4-氟苯甲酸甲酯 $\leq 2\%$ 或两个连续样品之间的差异 $\leq 1\%$ 。取样方法:取大约5ml混合物,向20mL乙腈中添加3滴。

[0479] 当混合物冷却至15-25℃时,每1-2小时从下部端口鼓泡氮气。

[0480] 在15-25℃下以100-400千克/小时的速率将纯净水(1440.0kg)添加到混合物中,并且每1-2小时从下部端口鼓泡氮气。在添加后,将混合物搅拌4小时,并且然后每1-3小时取样用于HPLC分析,直到中间体I-1wt% $\leq 0.5\%$ 或两个连续样品之间的差异 $\leq 0.5\text{wt}\%$ 。

[0481] 取样方法:取大约5ml混合物,向20mL乙腈中添加3滴。

[0482] 将混合物用不锈钢Nutsche过滤器分两份过滤。将每份的滤饼用纯净水(240.0kg x 2)冲洗。然后将滤饼用乙腈(663.8kg)冲洗,直到滤饼基本上溶解。然后将滤液转移到5000L玻璃衬里反应器中。

[0483] 将混合物在减压($P \leq -0.08\text{MPa}$)下在 $T_{\text{内部}} = \leq 40^\circ\text{C}$ ($T_{\text{夹具}} = \leq 50^\circ\text{C}$)下浓缩,直到剩余180L-300L(1.5-2.5V)。

[0484] 在15-30℃下将乙酸乙酯(2160.0kg)添加到混合物中,并且然后将混合物搅拌超过3小时。

[0485] 将有机相在15-30℃下用氯化铵溶液(825.0kg+825.0kg+825.6kg)洗涤,并搅拌1-2小时并沉降,直到混合物分层,然后分离。注意:用氯化铵(675.6kg)和纯净水(1800.0kg)制备氯化铵溶液。

[0486] 将有机相在15-30℃下用碳酸钠溶液(930.0kg+930.0kg)洗涤,并搅拌2-3小时,并且然后沉降,直到混合物分层,然后分离。注意:用碳酸钠(60.0kg)和纯净水(1800.0kg)制备碳酸钠溶液。

[0487] 将有机相在15-30℃下用氯化钠溶液(816.0kg)洗涤,并搅拌1-2小时,并且然后沉降,直到混合物分层,然后分离。注意:用氯化钠(216.0kg)和纯净水(600.0kg)制备氯化钠溶液。

[0488] 将混合物在减压($P \leq -0.08\text{MPa}$)下在 $T_{\text{内部}} = \leq 40^\circ\text{C}$ ($T_{\text{夹具}} = \leq 50^\circ\text{C}$)下浓缩,直到剩余180L-300L(1.5-2.5V)。在15-45℃下将庚烷(160.0kg)添加到混合物中。将混合物在减压($P \leq -0.08\text{MPa}$)下在 $T_{\text{内部}} = \leq 40^\circ\text{C}$ ($T_{\text{夹具}} = \leq 50^\circ\text{C}$)下浓缩,直到剩余100-150L。在15-45℃下将庚烷(163.0kg)添加到混合物中。对混合物进行取样以进行HPLC分析,直到乙酸乙酯残余物 $\leq 5\%$ 。

[0489] 取样方法:取大约5ml上清液用于乙酸乙酯残留分析。

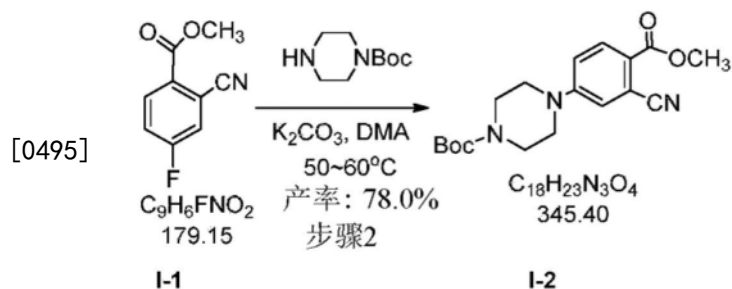
[0490] 在将混合物加热至60-70℃的同时,每1-2小时从下部端口鼓泡氮气并保持超过4小时。

[0491] 当混合物以10-15℃/小时的速率冷却至15-25℃时,每1-2小时从下部端口鼓泡氮气,并保持2小时。

[0492] 将混合物用不锈钢Nutsche过滤器分份过滤。对滤饼进行取样以进行中间体I-1纯度分析,直到中间体I-1纯度 $\geq 98\%$ 。

[0493] 重量:65.6kg,63.5kg校正。Wt%:96.82%。产率:71.1%。纯度:100%。物理状态:米白色固体

[0494] 步骤2:中间体I-2的制备



[0496] 确认清洁干燥的500L玻璃衬里反应器1的氧气含量 $\leq 1.0\%$ 。

[0497] 在15-30℃下将N,N-二甲基乙酰胺(177.4kg)装入玻璃衬里反应器1中。混合物用于KF分析,直到KF $\leq 0.05\%$ 。

[0498] 通过固体加料漏斗将中间体I-1(65.0kg)和1-哌嗪羧酸叔丁酯(99.0kg)添加到混合物中,并且然后搅拌0.5小时,通过固体加料漏斗将碳酸钾(400目)(75.0kg)添加到混合物中,每0.5-1小时将混合物从底阀鼓泡氮气。

[0499] 将混合物加热至50-60℃。将混合物每0.5-1小时从底阀鼓泡氮气。

[0500] 使混合物在50-60℃下反应。6小时后,对混合物每2-6小时进行取样以进行HPLC分析,直到原材料的面积%为 ≤ 1 面积%或两个连续样品之间的差异为 $\leq 0.5\%$ 。

[0501] 取样方法:取大约5ml混合物并提交进行分析测试。

[0502] 将混合物冷却至20-40℃。

[0503] 将玻璃衬里反应器1中的混合物用1000L不锈钢Nutsche过滤器过滤。将滤液添加到接收槽1中以进行临时储存。将N,N-二甲基乙酰胺(60.0kg)添加到玻璃衬里反应器1中,通过固体加料漏斗将滤饼添加到混合物中,并且然后搅拌0.5-1小时,每20-30分钟将混合物从底阀鼓泡氮气。将混合物用不锈钢Nutsche过滤器过滤。将滤液添加到接收槽1中以进行临时储存。

[0504] 在20-30℃下将纯净水(754.0kg)添加到玻璃衬里反应器2中。在20-30℃下将来自接收槽1的混合物以40-60千克/小时的参考速率添加到玻璃衬里反应器2中。

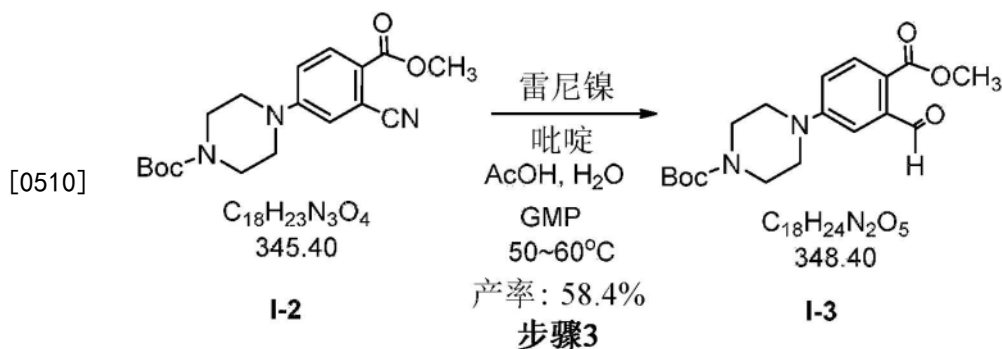
[0505] 将混合物在20-30℃下搅拌以进行结晶。2小时后,每2-6小时对混合物取样以进行母液wt%分析,直到其 $\leq 0.2\text{wt}\%$ 或两个连续样品之间的差异为 $\leq 0.5\%$ 。

[0506] 将玻璃衬里反应器1中的混合物在20-30℃下用1000L不锈钢离心机过滤。将纯净水(283.0kg)添加到玻璃衬里反应器2中。然后在搅拌下通过漏斗将滤饼添加到反应器2中。将固体加料漏斗用纯净水(5.0kg)冲洗以去除残余固体。将混合物搅拌2-3小时,每0.5-1小时鼓泡N₂。将玻璃衬里反应器2中的混合物用不锈钢离心机过滤。

[0507] 将固体在T $\leq 45^\circ\text{C}$ 、P $\leq 0.06\text{Mpa}$ 下用旋转锥形干燥器干燥,每1-2小时将混合物用氮气交换,8小时后,每4-8小时对固体进行取样以进行卡尔-费休("KF")分析,直到KF $\leq 5\%$ 。干燥后,将混合物冷却至20-30℃。

[0508] 重量:99.6kg,94.6kg校正。产率:78.0%。纯度:100%。物理状态:白色固体。

[0509] 步骤3:中间体I-3的制备



[0511] 确认清洁且干燥的3000L玻璃衬里反应器1的氧气含量 $\leq 1.0\%$ 。在20-30°C下将纯净水(630.8kg)装入玻璃衬里反应器1中。

[0512] 将乙酸(510.6kg)添加到混合物中,并且然后在20-30°C下将吡啶(45.8kg)缓慢添加到混合物中。

[0513] 通过固体加料漏斗将中间体I-2(63.2kg)添加到上述玻璃衬里反应器1中。通过固体加料漏斗将镍TK-630(35.4kg)添加到混合物中,将固体加料漏斗用纯净水(16.0kg)冲洗,每0.5至1小时将混合物从底阀鼓泡氮气。将混合物加热到50-60°C。

[0514] 使混合物在50-60°C下反应。1小时后,每1至3小时对混合物取样以进行HPLC分析,直到中间体I-2的面积%为 $\leq 20\%$ 、中间体I-3的面积%为 $\geq 70\%$ 或两个连续样品之间的差异为 $\leq 2\%$ 。

[0515] 取样方法:取大约0.5ml混合物到10ml ACN中,过滤,收集滤液并提交进行分析测试。

[0516] 将混合物快速冷却至20-30°C,同时在冷却期间将乙酸异丙酯(329.4kg)添加到混合物中,将混合物搅拌0.5至1小时。

[0517] 将混合物用1000L不锈钢Nutsche过滤器过滤。将乙酸异丙酯(218.0kg)添加到玻璃衬里反应器1中,然后将冲洗液转移到不锈钢Nutsche过滤器中以冲洗滤饼。将滤液转移到3000L玻璃衬里反应器2中用于临时储存。

[0518] 将混合物在20-30°C下搅拌0.5小时,并且然后沉降,直到混合物分层,然后分离。将下水相转移到玻璃衬里反应器1中以进行临时储存。将上部有机相留在玻璃衬里反应器2中用于临时储存。将下水相转移到玻璃衬里反应器1中以进行临时储存。

[0519] 在20-30°C下用IPAC(437.4kg)萃取玻璃衬里反应器1中的水相,将混合物搅拌不少于0.5小时并沉降,直到混合物在分离之前分层。将上部有机相留在玻璃衬里反应器2中用于临时储存。

[0520] 以100-150千克/小时的参考速率将碳酸钠溶液(900.0kg)添加到玻璃衬里反应器2中,将混合物搅拌不少于0.5小时并沉降,直到混合物分层,之后分离。将上部有机相留在玻璃衬里反应器2中用于临时储存。注意:用碳酸钠(300.0kg)和纯净水(1500.0kg)制备碳酸钠溶液。

[0521] 在10-20°C下将碳酸钠溶液(579.8kg)添加到玻璃衬里反应器2中,将混合物pH以100至150千克/小时的参考速率调节至8-9(文本水相),将混合物搅拌不少于0.5小时并沉降,直到混合物在分离之前分层。将上部有机相留在玻璃衬里反应器2中用于临时储存。

[0522] 在10-20°C下将柠檬酸一水合物溶液(900.6kg)添加到玻璃衬里反应器2中,将混

合物搅拌不少于0.5小时并沉降,直到混合物在分离之前分层。将上部有机相留在玻璃衬里反应器2中用于临时储存。注意:用柠檬酸一水合物(275.0kg)和纯净水(1536.0kg)制备柠檬酸一水合物溶液。

[0523] 将柠檬酸一水合物溶液(724.6kg)添加到玻璃衬里反应器2中,将混合物pH调节1-2(测试水相),并且然后搅拌不少于0.5小时并沉降,直到混合物在分离之前分层。将上部有机相留在玻璃衬里反应器2中用于临时储存。

[0524] 在10-20℃下通过液体材料过滤器将碳酸氢钠溶液(320.0kg)添加到玻璃衬里反应器中,将混合物搅拌不少于0.5小时并沉降,直到混合物在分离之前分层。水相用于pH分析,直到 $\text{pH} \geq 7$ 。将上部有机相留在玻璃衬里反应器2中用于临时储存。注意:用碳酸氢钠(21.0kg)和纯净水(300.0kg)制备碳酸氢钠溶液。

[0525] 将氯化钠溶液(750.2kg)添加到玻璃衬里反应器2中,并且然后搅拌不少于0.5小时并沉降,直到混合物分层,然后在20-30℃下分离。将上部有机相留在玻璃衬里反应器2中用于临时储存。对水相进行取样以进行pH分析,直到 $\text{pH} \geq 7$ 。注意:用氯化钠(150.2kg)和纯净水(605.0kg)制备氯化钠溶液。

[0526] 将混合物在减压($P \leq -0.08\text{MPa}$)下在 $T \leq 40^\circ\text{C}$ 下浓缩,直到剩余1至1.5体积。混合物在后期浓缩阶段较少,转移到200L玻璃衬里反应器3中以继续浓缩。将混合物调节至 $T \leq 30^\circ\text{C}$ 。在 $T \leq 30^\circ\text{C}$ 下将DCM(78.0kg)添加到混合物中,搅拌混合物直至均匀。

[0527] 将硅胶(270.0kg)(200至300目)添加到色谱柱中,并且然后在硅胶上添加氯化钠(40.0kg)(5至15cm),并且然后在氯化钠上装载一层滤布和玻璃窗格,真空持续4至6小时。

[0528] 重复添加NaCl,用正庚烷(814.8kg)按压柱,将一层滤布装载到氯化钠的顶部上,将40-80Kg正庚烷保持在柱的上层上,并且然后将浓缩后混合物添加到柱中。

[0529] 硅胶柱用洗涤液洗脱,每次接收100-400L洗脱液时通过TLC监测洗脱液,直到没有中间体I-3残留。注意:用乙酸异丙酯(1349.4kg+361.6kg)和正庚烷(3727.0kg+2701.0kg)制备洗涤液。

[0530] 将混合物转移到2000L玻璃衬里反应器4中。

[0531] 将混合物在减压($P \leq -0.08\text{MPa}$)下在 $T \leq 40^\circ\text{C}$ 下浓缩,直到剩余120L至180L(4V至5V)。在 $T \leq 40^\circ\text{C}$ 下以40-60千克/小时的参考速率将正庚烷(208.0kg+208.4kg)添加到混合物中。对混合物进行取样,以对乙酸异丙酯残余物分析乙酸异丙酯残余物 $\leq 1\%$ 。将混合物冷却至0-10℃。

[0532] 将混合物在0-10℃下搅拌以进行结晶。4小时后,每2-6小时对混合物取样以进行母液wt%分析,直到其 $\leq 0.2\text{wt}\%$ 或两个连续样品之间的差异为 $\leq 0.5\%$ 。

[0533] 将混合物用500L不锈钢Nutsche过滤器过滤。将滤饼留在不锈钢Nutsche过滤器中。

[0534] 将固体在 $T \leq 40^\circ\text{C}$ 下在减压($P \leq -0.06\text{MPa}$)下干燥,10小时后,每4-8小时对固体取样进行分析,直到正庚烷残余物 $\leq 0.5\%$ 并且乙酸异丙酯残余物 $\leq 0.5\%$,KF $\leq 0.5\%$ 。干燥后,将混合物冷却至20-30℃。

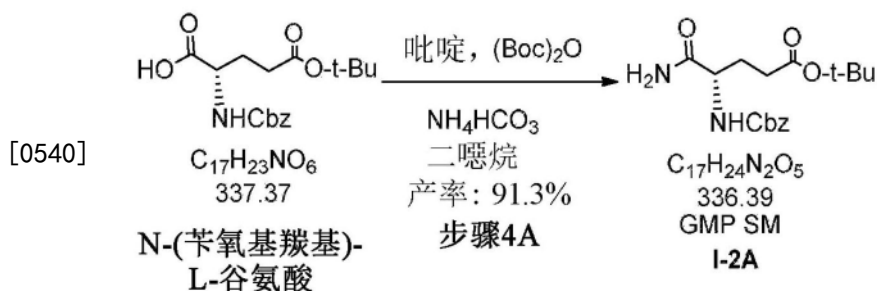
[0535] 重量:36.0kg,35.5kg校正。产率:58.4%。纯度:99%。测定:98.61%。物理状态:黄色固体。

[0536] 用于制备中间体I-3的方法也根据与上述相同的方法完成,但使用如下所述的2,

6-二甲基吡啶和丙酸:

	条件
[0537]	1 镍 TK-63D, 0.77 g/g, 50 至 60°C、 0.73V 2,6-二甲基吡啶; 9V 丙酸; 10.5V 水
	2 镍 TK-63D, 0.77 g/g, 50 至 60°C、 0.73V 2,6-二甲基吡啶; 9V 丙酸;
[0538]	3 5.5V 水 镍 TK-63D, 0.77 g/g, 50 至 60°C、 0.73V 2,6-二甲基吡啶; 9V 丙酸; 15.5V 水

[0539] 步骤4A: 中间体I-2A的制备



[0541] 确认清洁且干燥的3000L玻璃衬里反应器1的氧气含量 $\leq 1.0\%$ 。

[0542] 在15-25°C下将1,4-二噁烷(679.8kg)装入玻璃衬里反应器1中。对混合物进行取样用于KF,纯度分析,直到KF $\leq 0.1\%$ 。KF为0.36%,将另外的1,4-二噁烷(679.8kg)添加到混合物中,并且然后取样直到KF $\leq 0.1\%$ 。

[0543] 通过固体加料漏斗在15-25°C下以5-10分钟的间隔将N-(苄氧基羰基)-L-谷氨酸(110.1kg)分批添加到混合物中,添加之后,2-3分钟将氮气从底阀鼓泡到混合物中,并且然后搅拌20-30分钟,直到混合物基本上澄清。

[0544] 通过泵在15-25°C下将吡啶(6.6kg)添加到混合物中。通过固体加料漏斗将碳酸氢铵(34.0kg)添加到混合物中,每0.5-1小时将混合物从底阀鼓泡氮气。

[0545] 在15-25°C下以15-25千克/小时的参考速率将二碳酸二叔丁酯(92.4kg)缓慢添加到混合物中,每0.5-1小时将混合物从底阀鼓泡氮气。

[0546] 使混合物在15-25°C下反应。10小时后,每2-6小时对混合物取样以进行HPLC分析,直到N-(苄氧基羰基)-L-谷氨酸的面积%为 ≤ 1 面积%。

[0547] 取样方法:取大约5ml混合物并提交进行分析测试。

[0548] 在15-25℃下将纯净水(440.0kg)和乙酸乙酯(581.2kg)添加到混合物中。

[0549] 将混合物在15-25℃下搅拌不少于0.5小时,然后沉降,直到混合物分层,然后分离。将水相转移到玻璃衬里反应器2中。

[0550] 在15-25℃下用乙酸乙酯(297.2kg)萃取玻璃衬里反应器2中的水相,然后搅拌不少于0.5小时,并且沉降,直到混合物分层,然后分离。将有机相转移到玻璃衬里反应器2中,所述玻璃衬里反应器与有机相合并以用于临时储存。

[0551] 将混合物搅拌不少于0.5小时,并且沉降,直到混合物分层,然后分离。将上部有机相留在玻璃衬里反应器中用于临时储存。

[0552] 将碳酸氢钾溶液添加到玻璃衬里反应器中以在15-25℃下洗涤,搅拌1-1.5小时,并且沉降,直到混合物分层,然后分离。将上部有机相留在玻璃衬里反应器2中用于临时储存。注意:用碳酸氢钾(11.0kg)和纯净水(100.0kg)制备碳酸氢钾溶液。

[0553] 在15-25℃下将柠檬酸一水合物溶液添加到玻璃衬里反应器2中,并搅拌不少于1小时,并且沉降,直到混合物分层,然后分离。将上部有机相留在玻璃衬里反应器2中用于临时储存。注意:用柠檬酸一水合物(27.5kg)和纯净水(275.0kg)制备柠檬酸一水合物溶液。

[0554] 在15-25℃下将氯化钠溶液添加到玻璃衬里反应器2中,并且然后搅拌不少于0.5小时,并且沉降,直到混合物分层,然后分离。对水相进行取样用于pH分析,直到pH=6-8。pH=5,用氯化钠溶液洗涤有机相,直到水相的pH为6-8。注意:氯化钠溶液用氯化钠(83.0kg x 3+84.0kg)和纯净水(250.0kg x 3+252.0kg)制备。

[0555] 将混合物在 $T \leq 30^\circ\text{C}$ 下在减压($P \leq -0.08\text{MPa}$)下浓缩,直到剩余495.5-605.6L(4.5V-5.5V)。以150-200千克/小时的参考速率将正庚烷(752.4kg+546.4kg)添加到混合物中,搅拌混合物直至澄清。对混合物进行取样以进行乙酸乙酯残余物分析,直到乙酸乙酯残余物 $\leq 1\%$ 。

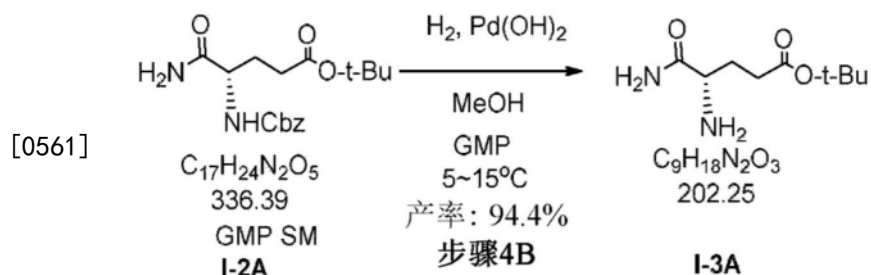
[0556] 将混合物调节至40-45℃,维持0.5-1小时,将混合物缓慢冷却至0-10℃,参考速率为5-15℃/小时,维持2小时,每2-6小时对混合物取样以进行母液wt%分析,直到其为 $\leq 0.3\text{wt}\%$ 或两个连续样品之间的差异为 $\leq 0.3\%$ 。

[0557] 将混合物用 $\Phi 1250$ 不锈钢离心机过滤。在过滤之后,如果反应器中存在许多固体残余物,则首先用母液体冲洗反应器。

[0558] 将固体在 $T \leq 40^\circ\text{C}$ 、 $P \leq 0.06\text{MPa}$ 下用旋转锥形干燥机干燥,10小时后,每4-8小时对固体进行取样用于KF和溶剂残留分析,直到正庚烷残余物 $\leq 0.5\%$ 、乙酸乙酯残余物 $\leq 0.5\%$ 、KF $\leq 0.5\%$ 。干燥后,将固体冷却至20-30℃。

[0559] 重量:100.1kg。产率:91.3%。纯度:100.0%。物理状态:白色固体。

[0560] 步骤4B:中间体I-3A的制备



[0562] 确认清洁干燥的300L高压釜反应器1的氧气含量 $\leq 1.0\%$ 。

[0563] 将甲醇(118.6kg)添加到高压釜反应器1中。对混合物进行取样以进行KF分析,直到KF \leq 0.1%。

[0564] 在10-30℃下通过固体加料漏斗将中间体I-2A(50.2kg)添加到高压釜反应器1中,并且然后搅拌至少0.5小时。

[0565] 将高压釜反应器1经由表面下管用氮气吹扫至0.10-0.20MPa,然后通风至0.02-0.05MPa。这重复了3次。检测到氧气含量,直到其在交换后为 \leq 1.0%。

[0566] 在10-30℃下将10%Pd(OH)₂(2.56kg)添加到高压釜反应器1中。

[0567] 将高压釜反应器1经由表面下管用氮气吹扫至0.10-0.20MPa,然后通风至0.02-0.05MPa。这重复了3次。检测到氧气含量,直到其在交换后为 \leq 1.0%。

[0568] 将混合物调节至5-15℃。

[0569] 将高压釜反应器1经由表面下管用氢气吹扫至0.15-0.30MPa,然后通风至0.03-0.04MPa。这重复了5次。在最后一次交换时,用氢气将压力增加到0.9-1.1Mpa。

[0570] 使混合物在5-15℃下反应。将压力用氢气保持在0.9-1.1Mpa(目标:1.0Mpa)。(每6-10小时,将混合物通风至0.03-0.04MPa,经由表面下管用氢气吹扫混合物至0.9至1.1Mpa,然后通风至0.03-0.04MPa)。6小时后,每2-6小时对混合物取样以进行中间体I-2A测定分析,直到中间体I-2A测定 \leq 1.0%。

[0571] 取样方法:取5ml混合物过滤混合物并提交滤液进行分析测试。

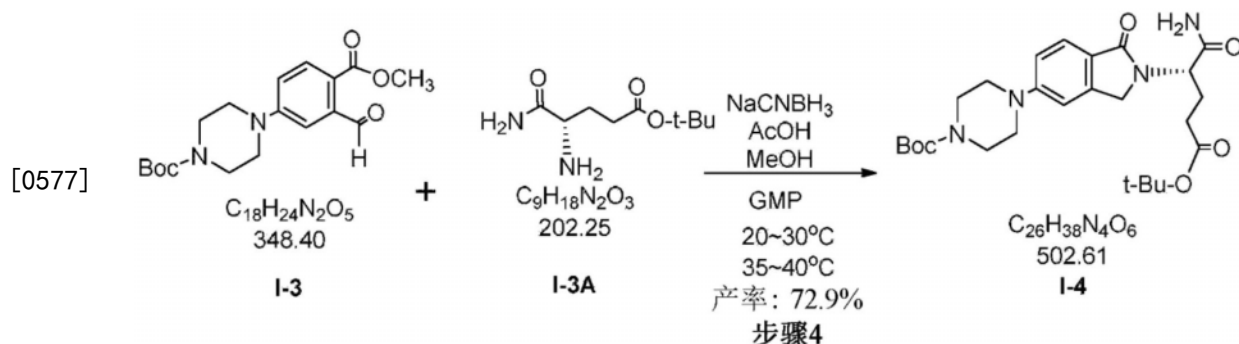
[0572] 将高压釜反应器1经由表面下管用氮气通风至0.02-0.05MPa,然后吹扫至0.2-0.3MPa。这重复了8次。监测混合物,直到交换后氧气含量 \leq 1.0%且氢气含量 \leq 1.0%。

[0573] 将混合物用DN500不锈钢Nutsche过滤器过滤。将甲醇(3.96kg)添加到高压釜反应器1中,并且然后预冷却至T \leq 15℃,然后浸泡滤饼。

[0574] 将中间体转移到1000L玻璃衬里反应器2中,将混合物冷却至-10-10℃以进行临时储存。

[0575] 重量:160.0kg,28.5kg校正。产率:94.4%。测定:17.81%。纯度:99.2%。物理状态:无色液体。

[0576] 步骤4:中间体I-4的制备



[0578] 向1000L玻璃衬里反应器1中装入甲醇中的中间体I-3A溶液(79.2kg,76.8kg校正),将混合物调节至0-10℃。

[0579] 在0-10℃下通过固体加料漏斗将中间体I-3(79.2kg)添加到混合物中。在0-10℃下通过泵将乙酸(15.2kg)添加到混合物中。

[0580] 将混合物加热至20-30℃。使混合物在20-30℃下反应。将混合物搅拌8小时。

- [0581] 将甲醇(63.0kg)添加到200L玻璃反应器2中。对混合物进行取样以进行KF分析,直到 $KF \leq 0.1\%$ 。
- [0582] 通过固体加料漏斗将氰基硼氢化钠(10.4kg)添加到玻璃衬里反应器2中。将混合物搅拌直至澄清并储存以供稍后使用。
- [0583] 将混合物冷却至 $5-10^{\circ}\text{C}$ 。将甲醇中的氰基硼氢化钠溶液以 $5-25$ 千克/小时的参考速率添加到玻璃衬里反应器1中,并且然后搅拌不少于1小时。
- [0584] 将玻璃衬里反应器1中的混合物加热至 $20-30^{\circ}\text{C}$ 。使混合物在 $20-30^{\circ}\text{C}$ 下反应。3小时后,每1-3小时对混合物取样用于HPLC分析,直到中间体I-3的面积%为 $\leq 2\%$ 。
- [0585] 取样方法:取大约5ml混合物,用20ml乙腈稀释以过滤并提交滤液用于分析测试。
- [0586] 将混合物加热至 $35-40^{\circ}\text{C}$ 。使混合物在 $35-40^{\circ}\text{C}$ 下反应。10小时后,每2-6小时对混合物取样以进行HPLC分析,直到第二阶段中间体1的面积%为 $\leq 3\%$ 或两个连续样品之间的差异为 $\leq 0.5\%$ 。
- [0587] 取样方法:取大约5ml混合物,用20ml乙腈稀释以过滤并提交滤液用于分析测试。
- [0588] 将纯净水(160.0kg)添加到玻璃衬里反应器1中,将混合物搅拌30分钟,将混合物从底阀鼓泡氮气以脱气2-4小时,检测氢气含量,直到 $\leq 1000\text{ppm}$ 。
- [0589] 将混合物在减压($P \leq -0.08\text{MPa}$)下在 $T_{\text{内部}} \leq 40^{\circ}\text{C}$ ($T_{\text{夹具}} \leq 50^{\circ}\text{C}$)下浓缩,直到剩余2-3V。在 $T \leq 40^{\circ}\text{C}$ 下将乙酸乙酯(286.2kg+285.2kg+427.4kg)放入混合物中。
- [0590] 在 $T \leq 40^{\circ}\text{C}$ 下将混合物转移到5000L玻璃衬里反应器2中。在 $T \leq 40^{\circ}\text{C}$ 下将乙酸乙酯(751.6kg)添加到玻璃衬里反应器1中,将混合物搅拌10分钟,将混合物转移到玻璃衬里反应器2中。
- [0591] 在 15 至 30°C 下将混合物搅拌不少于1小时。
- [0592] 将混合物用1000L塑料衬里的Nutsche过滤器过滤,所述过滤器在背面连接塑料衬里的液体材料过滤器。将乙酸乙酯(142.6kg)添加到玻璃衬里反应器2中,然后将冲洗液转移到塑料衬里的Nutsche过滤器中,冲洗滤饼。
- [0593] 在 $20-30^{\circ}\text{C}$ 下将经过滤的混合物转移到5000L玻璃衬里反应器3中。将混合物沉降直到分层,然后分离。将上部有机相留在玻璃衬里反应器3中用于临时储存。
- [0594] 在 $15-30^{\circ}\text{C}$ 下将氯化钠溶液(618.0kg x 2)添加到玻璃衬里反应器3中,并且然后搅拌不少于0.5小时,并且沉降,直到混合物分层,然后分离。将上部有机相留在玻璃衬里反应器3中用于临时储存。将纯净水(396.0kg)添加到反应器3中,并且然后搅拌不少于0.5小时并沉降,直到混合物分层,然后分离。
- [0595] 将上部有机相留在反应器3中。注意:用氯化钠(474.2kg)和纯净水(1582.0kg)制备氯化钠溶液。
- [0596] 将巯基硅胶(16.0kg)添加到混合物中。将混合物搅拌至少2小时。
- [0597] 将硅藻土(10.0kg)添加到1000L塑料衬里的Nutsche过滤器(2cm)中。将乙酸乙酯(144.0kg)添加到玻璃衬里反应器3中,然后将冲洗液转移到塑料衬里的Nutsche过滤器中,冲洗滤饼。将滤液转移到3000L玻璃衬里反应器4中。
- [0598] 在减压($P \leq -0.08\text{MPa}$)下在 $T_{\text{内部}} \leq 40^{\circ}\text{C}$ ($T_{\text{夹具}} \leq 50^{\circ}\text{C}$)下的混合物,直到剩余(4V至6V)。将混合物调节至 $40-50^{\circ}\text{C}$,通过液体材料过滤器以 50 至 100 千克/小时的参考速率将甲苯(688.8kg+689.2kg+689.8kg)添加到混合物中。对混合物进行取样以进行乙酸乙酯残余

物分析。

[0599] 将混合物调节至20-30℃。在20-30℃下通过液体材料过滤器将正庚烷(542.0kg)添加到混合物中。

[0600] 将混合物调节至20-30℃。将混合物在20-30℃下搅拌以进行结晶。6小时后,每1-3小时对混合物取样以进行中间体I-4母液wt%分析,直到其为≤1wt%或两个连续样品之间的差异为≤0.5%。

[0601] 将混合物用1000L不锈钢Nutsche过滤器过滤。通过液体材料过滤器将甲苯(52.0kg+135.0kg)和正庚烷(122.0kg+135.0kg)添加到3000L玻璃衬里反应器4中(1V:3V),然后通过液体材料过滤器将冲洗液转移到不锈钢Nutsche过滤器中,冲洗滤饼。

[0602] 通过液体材料过滤器将正庚烷(134.6kg)添加到3000L玻璃衬里反应器4中,然后通过液体材料过滤器将冲洗液转移到不锈钢Nutsche过滤器中,冲洗滤饼两次。

[0603] 通过液体材料过滤器将乙酸乙酯(640.6kg)添加到玻璃衬里反应器4中。然后将滤饼添加到混合物中,每0.5至2小时将混合物从底阀鼓泡氮气,并在30至40℃下搅拌4小时至8小时。

[0604] 在减压($P \leq -0.08\text{MPa}$)下在 $T_{\text{内部}} \leq 40^\circ\text{C}$ ($T_{\text{夹具}} \leq 50^\circ\text{C}$)下的混合物,直到剩余158.4-316.8L(2V至4V)。在30-40℃下将乙酸乙酯(640.8kg)添加到混合物中。在减压($P \leq -0.08\text{MPa}$)下在 $T_{\text{内部}} \leq 40^\circ\text{C}$ ($T_{\text{夹具}} \leq 50^\circ\text{C}$)下的混合物,直到剩余237.6-396L(3V至5V)。

[0605] 在20-30℃下,通过液体材料过滤器以50至100千克/小时的参考速率将正庚烷(484.8kg)添加到混合物中。

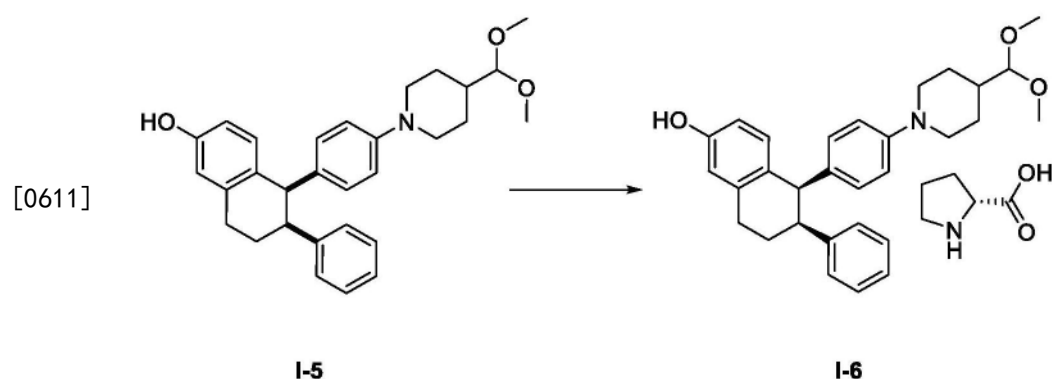
[0606] 将混合物在20-30℃下搅拌以进行结晶。4小时后,每1-3小时对混合物取样以进行中间体I-4母液wt%分析,直到其为≤1wt%或两个连续样品之间的差异为≤0.5%。

[0607] 将混合物用1000L不锈钢Nutsche过滤器过滤。将滤饼用正庚烷(79.2kg)冲洗。对滤饼进行取样用于纯度和甲苯残余物。

[0608] 在 $T_{\text{夹具}} \leq 40^\circ\text{C}$ 下将固体干燥,10小时后,每4-8小时对固体进行取样用于分析,直到甲醇残余物≤0.4%、乙酸乙酯残余物≤0.4%、甲苯残余物≤0.4%和正庚烷残余物≤0.4%。干燥后,将混合物冷却至20-30℃。

[0609] 重量:83.3kg。产率:72.9%。纯度:99.8%。物理状态:灰白色固体。

[0610] 实例2:中间体I-6的合成



[0612] 在25℃下向容器装入2-丙醇(74L),并在搅拌的同时添加中间体I-5(4.903kg)和2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)(23.9g),并添加2-甲基-THF(37L)。

[0613] 将悬浮液在74分钟内加热至回流(IT=80℃),设定夹具温度为105℃。

[0614] 在回流下6分钟后,获得澄清溶液,并且在32分钟内将内部温度降低至77°C(最小夹具温度65°C)。注意:重要的是不再存在固体,因为固体可以充当外消旋物的晶种。

[0615] 制备D-脯氨酸(706g)于水(1.4L)中的溶液,并在1分钟内将此脯氨酸溶液的10%添加到中间体I-5溶液中。

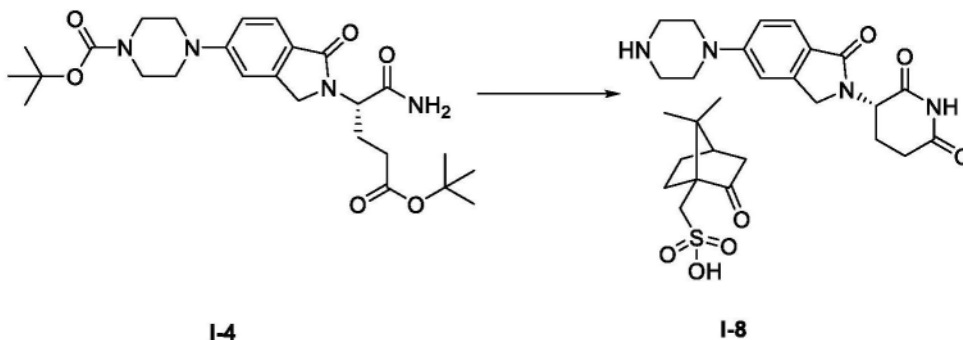
[0616] 随后将晶种(中间体I-6,9.21g)添加到溶液中。晶种在约1至2分钟内溶解。在2分钟内将10%脯氨酸溶液的第二部分添加到中间体I-5溶液中。随后,将第二部分的晶种(中间体I-6,9.30g)添加到棕色溶液中,从而立即得到略微浑浊的悬浮液。

[0617] 在7分钟后,在7分钟内添加剩余量的D-脯氨酸溶液。

[0618] 将脯氨酸溶液的烧瓶用2-丙醇(0.8L)冲洗,将其添加到容器中。将棕色悬浮液在75°C的内部温度下老化25分钟。在75分钟内将悬浮液冷却至27°C。一旦达到27°C的内部温度,就过滤悬浮液。过滤时间(不洗涤)为45分钟(过滤直径30cm)。滤饼用2-PrOH洗涤三次(每次5.0L),并在过滤器上预干燥约32分钟。

[0619] 将粗物质在45°C下依次在真空(<10mbar)下干燥。获得2.564kg(42%)的米白色固体。

[0620] 实例3:中间体I-8的合成



[0622] 在25°C下向容器装入乙腈(50.0L),并在搅拌的同时添加中间体I-4(7.053kg)。添加DMF(14.0L),随后添加CSA(7.350kg)。再添加乙腈(7.0L)一次。

[0623] 在68分钟内将澄清溶液加热至回流,将夹具温度设定为100°C。在加热期间观察到轻微起泡。

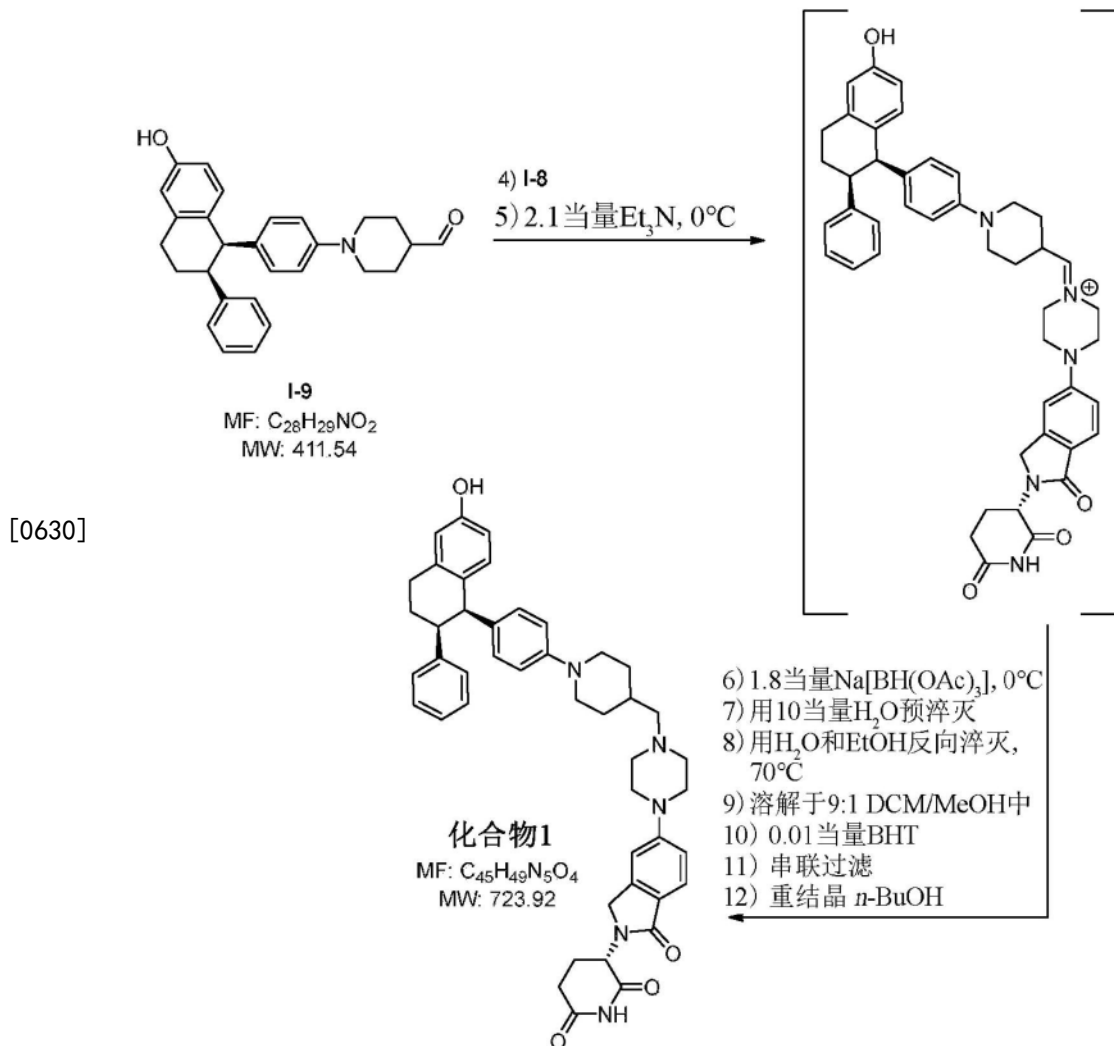
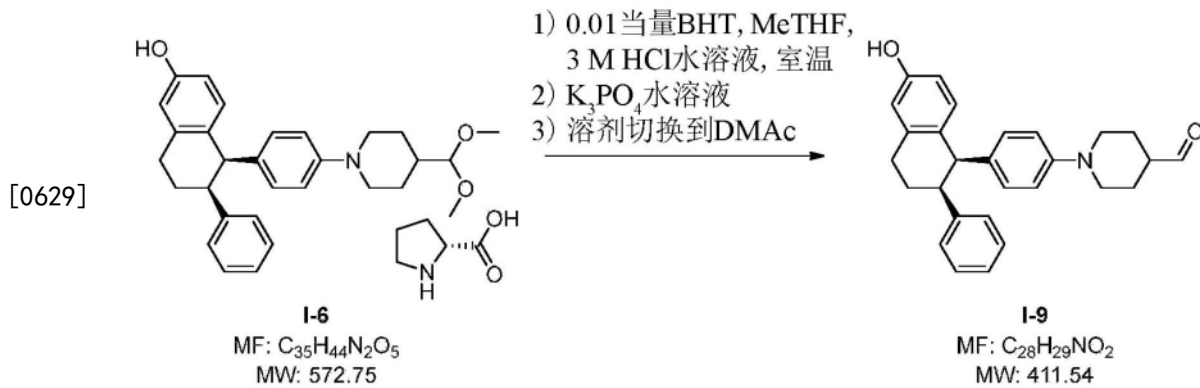
[0624] 在4小时53分钟内,蒸馏出37.5L的溶剂(IT:85至86°C)。在此期间,分5份添加乙腈(5x 7.5L)以保持反应浓度大致恒定。IPC 1指示69%转化。

[0625] 在40分钟内将夹具温度降低至78°C,以确保安全搅拌过夜(12小时)。IPC 2指示96.9%的转化率。已满足转换标准(≥93%)。

[0626] 在75分钟内,内部温度从77°C降低到26°C。在26°C至25°C下将白色悬浮液搅拌另一个小时。

[0627] 使用30cm过滤器在43分钟内过滤出产物。未观察到容器壁上的结块或结痂。在50°C和<10mbar下在旋转蒸发器上将产物分两份干燥。获得7.259kg的白色产物(92%产率),HPLC纯度为98.6%a/a,并且手性纯度为98.4%a/a。

[0628] 实例4:化合物1的合成-第一合成



[0631] 在 $25^\circ C$ 下向容器装入水(18.5L)。在搅拌的同时分批添加32% HCl(5.55L)。将添加罐用水(0.6L)冲洗。

[0632] 将2-甲基四氢呋喃(12L)添加到容器中。

[0633] 在 $25^\circ C$ 下添加中间体I-6(6.104kg), 随后将BHT(14g)添加到容器中。添加2-甲基四氢呋喃(0.60L)。

[0634] 在 $25^\circ C$ 下将反应混合物搅动2.5小时。

[0635] IPC 1指示98.7%的转化率。

[0636] 制备 K_3PO_4 (14.712kg)于水(16.0L)中的溶液, 得到19L的总体积。

- [0637] 将9.0L的 K_3PO_4 溶液添加到反应混合物中以达到pH 7。
- [0638] 将棕色乳液搅拌5分钟,随后分离层(快速相分离)。
- [0639] 将水层再次用2-甲基-四氢呋喃(12.0L)萃取。
- [0640] 在230分钟内在45°C下将合并的有机层浓缩成油。添加DMAc(6.0L),并且在45°C下将棕色溶液在以最大真空容量的旋转蒸发器上(起始:40mbar,结束:17mbar)下搅拌80分钟。通过NMR的IPC 2指示相对于中间体I-9的0.14当量2-甲基四氢呋喃的残留含量。
- [0641] 将DMAc中的醛溶液转移到容器中。添加DMAc(25.5L),并将棕色溶液冷却至0°C的内部温度,同时搅拌并像那样储存过夜。
- [0642] 第二天早上,一次性添加中间体I-8(5.796kg)(不放热),然后在3分钟内添加N-甲基吗啉(2.265kg)(轻微放热)。
- [0643] 将添加罐用DMAc(3.0L)冲洗,并在+1至+2°C的内部温度下将反应混合物搅拌37分钟。
- [0644] 在-1°C至+1°C的内部温度下分三份添加 $NaBH(OAc)_3$ (1.357kg、1.348kg和1.351kg),两次添加之间等待21分钟和20分钟。
- [0645] 在最后一次添加后23分钟,对IPC 3进行取样,并且HPLC指示97:3化合物1与中间体I-9的比率。
- [0646] 在14分钟内,在-1至8°C下向反应混合物中添加水(4.0L)作为预淬灭(放热反应)。
- [0647] 在22分钟内将反应混合物温热至10°C并转移到混合容器中。将反应混合物在室温下搅拌101分钟以释放气体。
- [0648] 同时,向容器装入水(40L)和乙醇(40L)。将溶剂混合物加热至73°C的内温度。
- [0649] 将温度控制切换到外部温度控制,并且将夹具温度设定为80°C。
- [0650] 为了沉淀粗产物,在73至75°C下在21分钟内将4.5L的从混合容器中流出的DMAc溶液添加到水/EtOH混合物中。添加晶种(5.3g)并在10分钟内形成细白色悬浮液。
- [0651] 在32分钟内,在76至71°C下添加剩余的DMAc溶液。
- [0652] 将所得悬浮液在高温下搅拌另外11分钟,并且然后在84分钟内冷却至25°C。将悬浮液在25°C的内部温度下搅拌过夜。
- [0653] 将粗产物过滤(32分钟),并用水(2x 6.0L)和乙醇(2x 6.0L)洗涤。
- [0654] 在20L旋转蒸发器中在70°C下在23小时内分两份干燥后,获得5.858kg(78.3%)白色粗产物,并且HPLC纯度为98.6%面积(非手性),并且手性纯度为97.6/97.5%面积。
- [0655] 向搅拌罐中装入DCM(33.0L)。
- [0656] 添加粗产物(5.850kg),随后添加BHT(17.7g)。
- [0657] 添加甲醇(3.5L)并将混合物搅拌直到所有固体溶解。
- [0658] 添加Hyflo(0.57kg)并将悬浮液搅拌24分钟。
- [0659] 将深棕色悬浮液通过深过滤板(快速过滤)过滤,随后通过3 μ m串联过滤器过滤。用二氯甲烷(5.5L)和甲醇(0.6L)的混合物冲洗搅拌罐和过滤器。
- [0660] 将过滤的粗产物溶液(45L)转移到容器中。将夹具温度增加至55°C,并且在50分钟内在正常压力下将19L溶剂蒸馏。
- [0661] 将容器切换到回流。在10分钟内添加经串联过滤的正丁醇(6.0L),内部温度从38°C上升到40°C。

- [0662] 将晶种 (5.7g) 添加到棕色溶液中。添加后5分钟,棕色溶液仍然澄清。
- [0663] 将容器切换到蒸馏。在55至80℃的夹具温度下在16分钟内蒸馏出5.8L溶剂混合物。内部温度升至42℃。
- [0664] 将容器切换到回流。在8分钟内添加经串联过滤的正丁醇 (6.0L), 内部温度从43℃上升到45℃。
- [0665] 将晶种 (5.7g) 再次添加到棕色溶液中。添加后5分钟,观察到小颗粒,形成薄棕色悬浮液。
- [0666] 将容器切换到蒸馏。在10分钟内,蒸馏出6.0L溶剂混合物。内部温度升至50℃。
- [0667] 将容器切换到回流。添加经串联过滤的正丁醇 (6.0L), 内部温度升至51℃。
- [0668] 将容器再次切换到蒸馏。在蒸馏出5.0L之后,达到60℃的内部温度,并且将系统切换到回流。
- [0669] 添加经串联过滤的正丁醇 (6.0L), 并将棕色悬浮液在80℃的夹具温度下搅拌2小时 (IT:61-69℃)。
- [0670] 在60分钟内,将夹具温度降低至25℃,并将棕色悬浮液在25℃下搅拌过夜。
- [0671] 第二天早上,滤出粗物质 (过滤时间:55分钟,包含用母液化器冲洗容器)。滤饼用经串联过滤的n-BuOH (2x 6.0L) 和经串联过滤的TBME (2x6.0L) 洗涤。
- [0672] 在70℃下干燥22小时后,获得5.556kg (74%产率,95%回收率) 的白色固体,并且非手性纯度为99.2%,并且手性纯度为98.1%。NMR指示0.058当量的残余n-BuOH含量。
- [0673] 实例5:化合物1的合成-第二合成
- [0674] 进行至分离粗化合物1的反应分两个单独的批次进行,类似于上述反应。唯一的区别是对中间体I-9的2-甲基四氢呋喃溶液实施的Hyflo处理,这是因为开始起始体I-6中存在外来颗粒。
- [0675] 将两种粗产物收集在相同的50L玻璃吸滤器上。在分离粗产物时,所有三种反应可以总结如下:

	反应 1	反应 2	反应 3
量中间体 I-6	6.104 kg	6.102 kg	6.108 kg
IPC 1: 转化为中间体 I-9	98.7%	99.5%	99.1%
IPC 2: 当量残留 Me-THF	0.14 当量	0.10 当量	0.10 当量
量中间体 I-8	5.794 kg	5.787 kg	5.783 kg
[0676] 量 Na[BH(OAc) ₃]	4.056 kg	4.069 kg	4.068 kg
IPC 3: 转化为化合物 1	96.6%	99.9%	99.1%
过滤粗化合物 1	32 分钟	37 分钟	78 分钟
量粗化合物 1	5.858 kg	约 12.5 kg	
手性纯度粗化合物 1	97.6% / 97.5%	97.4%	
非手性纯度粗化合物 1	98.6%	98.7%	

- [0677] 将两种反应的粗产物的湿饼溶解在二氯甲烷 (65L) 和甲醇 (7.5L) 的混合物中的吸滤器上 (1.5小时)。
- [0678] 将获得的溶液转移到装载有Hyflo (1.13kg) 和BHT (35g) 的搅拌罐中。
- [0679] 将获得的悬浮液搅拌9分钟,然后将所述悬浮液通过硅藻土深层过滤板过滤,然后

通过3 μ m串联过滤器过滤到容器中。用二氯甲烷(10.0L)和甲醇(1.0L)的混合物冲洗搅拌槽和滤饼。

[0680] 确定产物溶液的体积为大约94L。通过LOD,用98.7%的HPLC非手性纯度和97.4%的手性纯度估计产物含量为12.5kg。

[0681] 将含有串联过滤产物溶液的容器的夹具温度增加至57 $^{\circ}$ C,并在103分钟内在正常压力下蒸馏出43L的溶剂。

[0682] 将容器切换到回流。在16分钟内添加经串联过滤的正丁醇(11.5L),内部温度从38 $^{\circ}$ C上升到39 $^{\circ}$ C。以正丁醇(35ml)中的浆料形式添加晶种(11.0g)。添加后5分钟,棕色溶液仍然澄清。

[0683] 将容器切换到蒸馏。在43分钟内,在57 $^{\circ}$ C的夹具温度下蒸馏出12L溶剂混合物。内部温度升至44 $^{\circ}$ C。

[0684] 将容器切换到回流。在13分钟内添加经串联过滤的正丁醇(11.5L),内部温度从44 $^{\circ}$ C上升到45 $^{\circ}$ C。再次以正丁醇(35ml)中的浆料形式添加晶种(11.0g)。添加后5分钟,观察到小颗粒,形成薄棕色悬浮液。

[0685] 将容器切换到蒸馏。在43分钟内,蒸馏出12L溶剂混合物。内部温度升至53 $^{\circ}$ C。

[0686] 将容器切换到回流。添加经串联过滤的正丁醇(11.6L),内部温度升至54 $^{\circ}$ C。

[0687] 将容器再次切换到蒸馏。在蒸馏出4.0L之后,达到60 $^{\circ}$ C的内部温度,并且将系统切换到回流。

[0688] 添加经串联过滤的正丁醇(11.4L),并将棕色悬浮液在80 $^{\circ}$ C的夹具温度下搅拌2小时(IT:61-67 $^{\circ}$ C)。

[0689] 在60分钟内,将夹具温度降低至25 $^{\circ}$ C,并将棕色悬浮液在25 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。

[0690] 第二天早上,滤出粗物质(过滤时间:21分钟)。将滤饼用经串联过滤的n-BuOH(11.3L和11.5L)和经串联过滤的TBME(2x 11.5L)洗涤。

[0691] 将所得产物在70 $^{\circ}$ C下分两份干燥24小时。获得总共10.187kg(68%产率)的白色固体,并且非手性纯度为99.3%,并且手性纯度为97.9%。NMR指示0.055/0.053当量的残余n-BuOH含量。

[0692] 等效形式

[0693] 应当理解,在不脱离本发明的精神或基本特征的情况下,本发明可以其它特定形式体现。因此,前述实施例在所有方面都应被视为说明性的,而不是限制本文所述的本发明。因此,本发明的范围由所附权利要求而不是前述描述来指示,并且在权利要求的含义和等效范围内的所有变化都旨在包含在其中。