



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114409727 A

(43) 申请公布日 2022.04.29

(21) 申请号 202111625864.9

(22) 申请日 2021.12.28

(71) 申请人 苏州康纯医药科技有限公司

地址 215400 江苏省苏州市太仓市沙溪镇
生物医药产业园

(72) 发明人 庄晓晓 陈勇

(74) 专利代理机构 苏州市方略专利代理事务所
(普通合伙) 32267

代理人 刘纯

(51) Int. Cl.

C07K 5/062 (2006.01)

C12N 9/50 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

权利要求书3页 说明书8页

(54) 发明名称

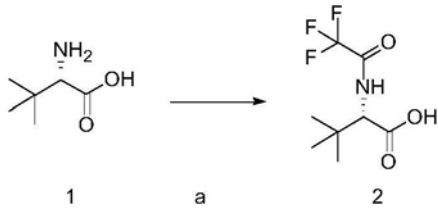
一种抗冠状病毒的3CLPRO抑制剂的制备方法

(57) 摘要

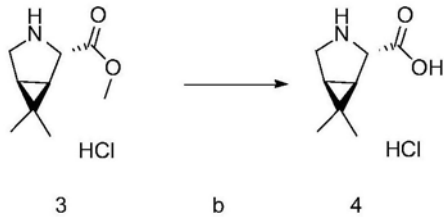
一种抗冠状病毒的3CLPRO抑制剂的制备方法,包括如下步骤:(a)化合物1与三氟乙酸乙酯在有机溶剂和碱的作用下,发生取代反应,得到化合物2;(b)化合物3在有机溶剂和碱的作用下,发生水解反应,得到化合物4;(c)化合物4与化合物2在有机溶剂和缩合剂的条件下,发生缩合反应,得到化合物5;(d)化合物5与化合物6在有机溶剂和缩合剂的条件下,发生缩合反应,得到化合物7;(e)化合物7在有机溶剂、碱和脱水剂的条件下,发生脱水反应,得到3CLPRO抑制剂。本发明所述的抗冠状病毒的3CLPRO抑制剂的制备方法,合成路线较短,中间体易于分离纯化,不需要柱层析,获得的产品纯度高,操作安全简单,反应收率高,适合工业化生产,应用前景广泛。

1. 一种抗冠状病毒的3CLPRO抑制剂的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

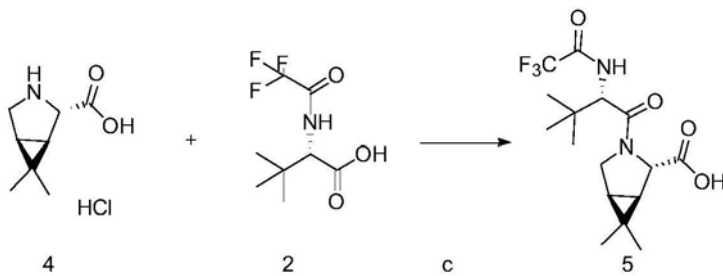
(a) 化合物1与三氟乙酸乙酯在有机溶剂和碱的作用下,发生取代反应,得到化合物2,如下式;



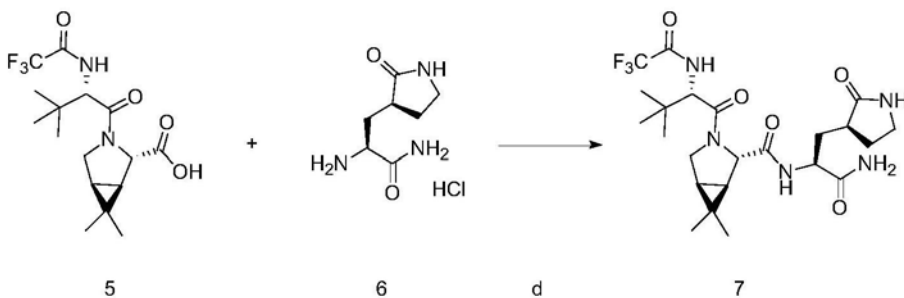
(b) 化合物3在有机溶剂和碱的作用下,发生水解反应,得到化合物4,如下式;



(c) 化合物4与化合物2在有机溶剂和缩合剂的条件下,发生缩合反应,得到化合物5,如下式;



(d) 化合物5与化合物6在有机溶剂和缩合剂的条件下,发生缩合反应,得到化合物7,如下式;



(e) 如下式,化合物7在有机溶剂、碱和脱水剂的条件下,发生脱水反应,得到3CLPRO抑制剂PF-07321332。

物5、化合物6与碱的摩尔比为1:1.1:2.5,反应温度为0℃,反应时间2-3h。

10. 根据权利要求1所述的抗冠状病毒的3CLPRO抑制剂的制备方法,其特征在于,所述步骤(e)中,所述有机溶剂为乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷中的一种或多种,所述碱为三乙胺和二异丙基乙胺中的一种或两种,所述脱水剂为甲基磺酸酐和氯化亚砷中的一种或两种;所述化合物7、碱和脱水剂的摩尔比为1:2:1,反应温度为-10-0℃,反应时间2-5h。

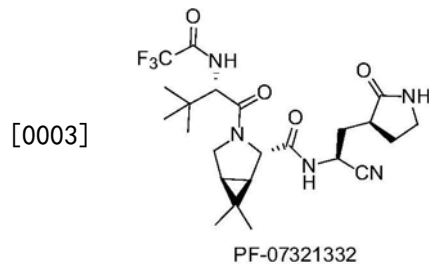
一种抗冠状病毒的3CLPRO抑制剂的制备方法

技术领域

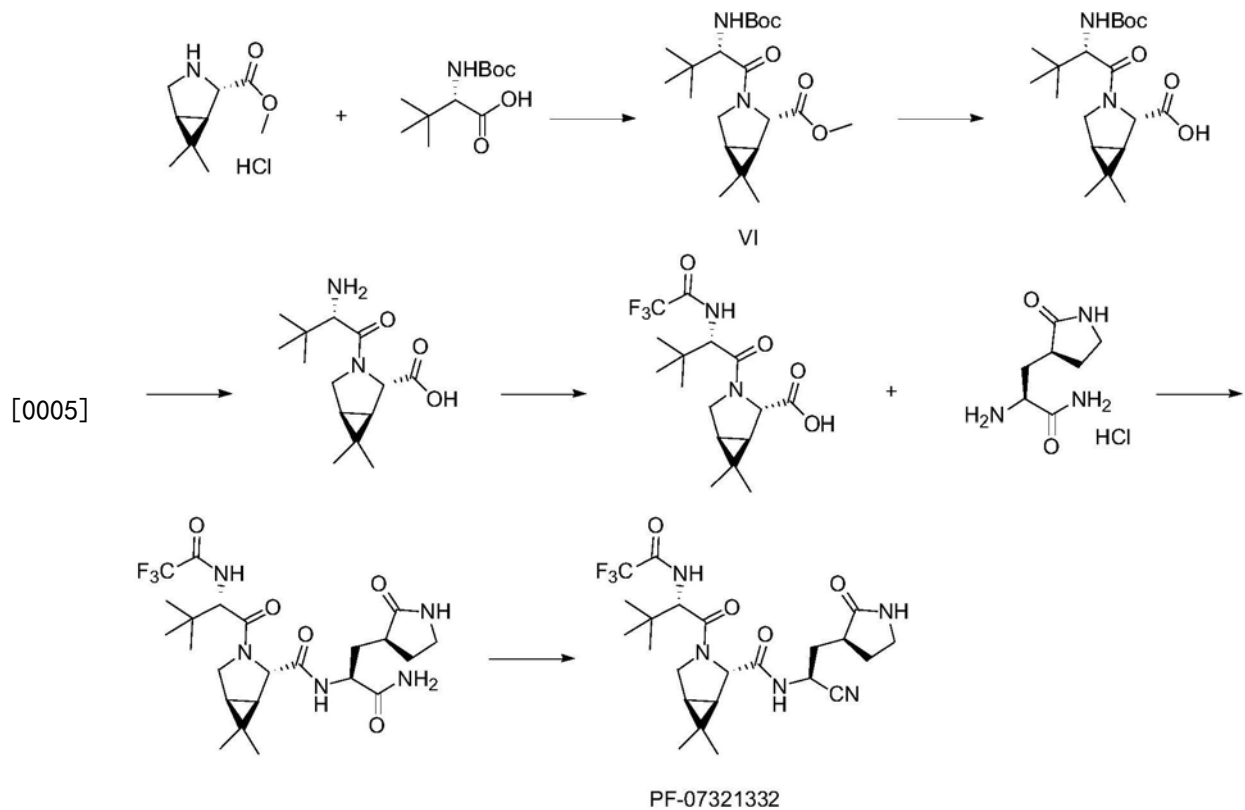
[0001] 本发明属于药物化学技术领域,涉及一种抗冠状病毒的3CLPRO 抑制剂的制备方法,具体涉及到一种SARS-CoV-2-3CL蛋白酶抑制剂PF-07321332的制备方法。

背景技术

[0002] PF-07321332是美国辉瑞公司研发的口服3CL蛋白酶抑制剂,它在多种冠状病毒的生命周期中起到重要作用,其潜在优势是对目前所有的新冠病毒变种都可以产生作用。PF-07321332单药在分子水平对新冠病毒的抑制活性IC₅₀为19nM,在可表达ACE2蛋白的人气道皮细胞、HeLa和A549细胞中PF-07321332单药对病毒抑制活性EC₅₀分别为62、99和56nM,表现出良好的抗病毒活性,针对新型冠状病毒感染目前在美国已经进入III期临床试验。美国辉瑞公司已与全球卫生组织签署了协议,使全球95个国家无需支付特许权使用费就可以销售该公司研发的备选新冠口服药物。PF-07321332 的结构式如下所示:



[0004] 现有技术中PF-07321332的合成路线如下所示:



[0006] 由上可得,现有技术中PF-07321332的合成路线存在的主要问题是其反应步骤较长,且该合成路线涉及繁琐的脱保护上保护反应,化学原子利用率低。另外,反应过程中使用了昂贵的缩合剂,并且中间纯化过程中多次使用了柱层析的方法,后处理较繁琐,同时反应总体收率较低,大大限制了放大生产应用。

[0007] 因此,急需开发一种抗冠状病毒的3CLPR0抑制剂 PF-07321332的制备方法,其合成路线具有收率更高、操作更简单、原子利用率更高、反应更安全优势,适合工业化生产,为此类药物的大规模生产提供便利,具有较大的社会和经济利益。

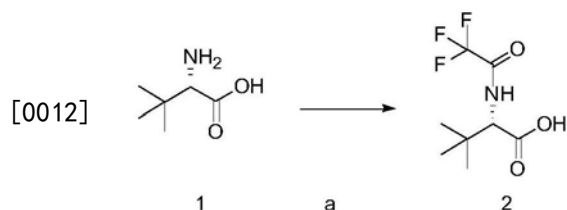
发明内容

[0008] 发明目的:为了克服以上不足,本发明的目的是提供一种抗冠状病毒的3CLPR0抑制剂的制备方法,用于制备SARS-CoV-2-3CL 蛋白酶抑制剂PF-07321332,制备步骤设计合理,合成路线较短,中间体易于分离纯化,不需要柱层析,获得的产品纯度高,操作安全简单,反应收率高,适合工业化生产,应用前景广泛。

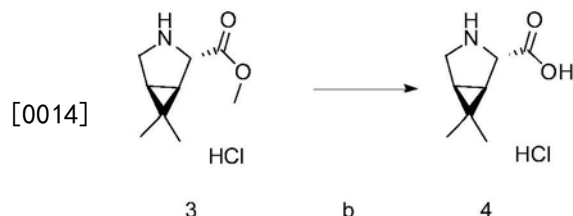
[0009] 本发明的目的是通过以下技术方案实现的:

[0010] 一种抗冠状病毒的3CLPR0抑制剂的制备方法,包括如下步骤:

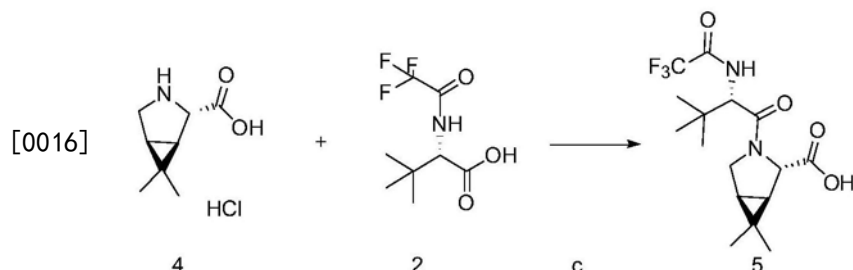
[0011] (a) 化合物1与三氟乙酸乙酯在有机溶剂和碱的作用下,发生取代反应,得到化合物2,如下式:



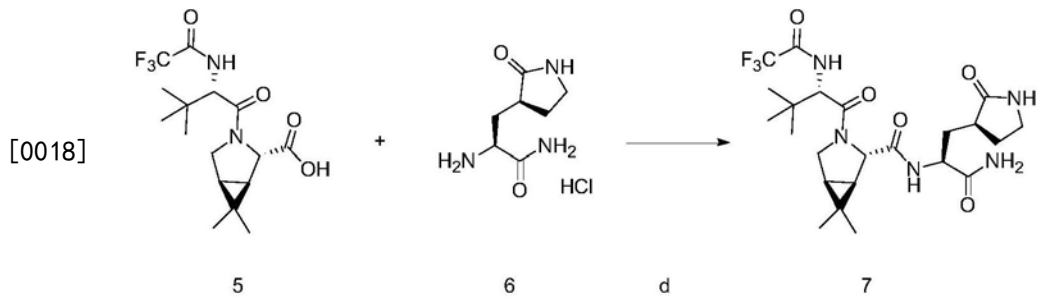
[0013] (b) 化合物3在有机溶剂和碱的作用下,发生水解反应,得到化合物4,如下式:



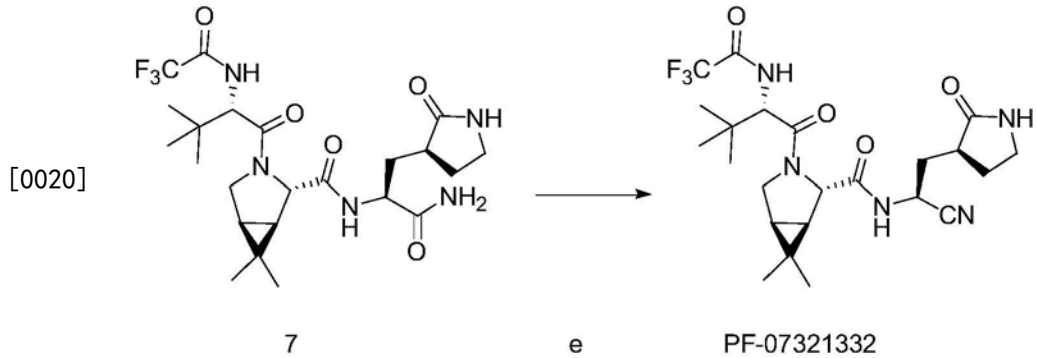
[0015] (c) 化合物4与化合物2在有机溶剂和缩合剂的条件下,发生缩合反应,得到化合物5,如下式:



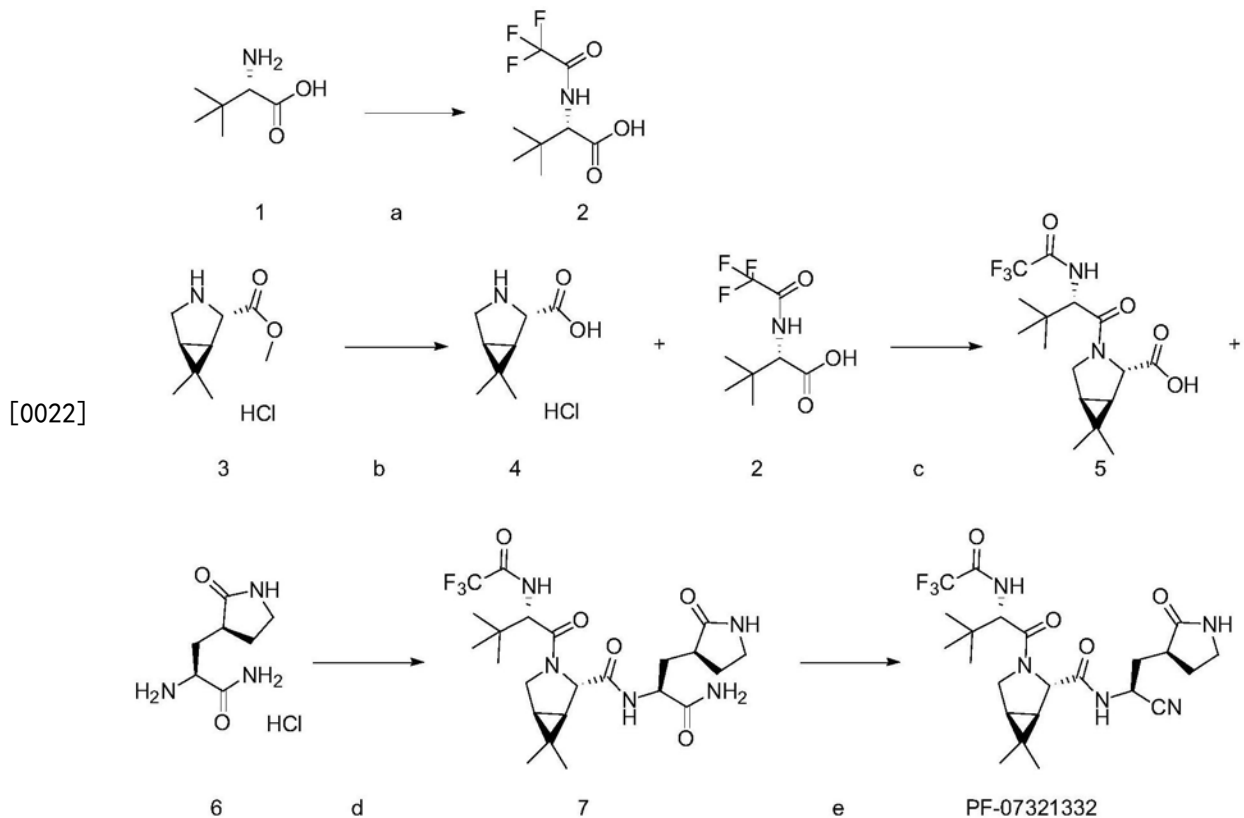
[0017] (d) 化合物5与化合物6在有机溶剂和缩合剂的条件下,发生缩合反应,得到化合物7,如下式:



[0019] (e) 如下式, 化合物7在有机溶剂、碱和脱水剂的条件下, 发生脱水反应, 得到3CLPRO抑制剂PF-07321332。



[0021] 合成路线如下:



[0023] 本申请所述的抗冠状病毒的3CLPRO抑制剂的制备方法, 是以化合物1为起始原料, 经过取代反应、水解反应、缩合反应得到化合物PF07321332。这几步反应均为常规的反应类型, 反应条件相对温和、操作简便、原料易得、纯化方便, 并且能够获得很高的收率。

[0024] 其中, 通过上述反应制备化合物PF-07321332, 各个步骤反应时长可采用常规检测

手段,比如采用TLC监控反应程度,选择继续反应还是结束反应,并且反应结束后根据需要选择是否提纯或者直接进行下一步反应。

[0025] 此外,进行上述各步骤反应的条件可以采用常规手段,但采用下述优选方案时能够提高反应收率,同时能够提高反应速率,并且能够降低成。

[0026] 优选的,上述的抗冠状病毒的3CLPR0抑制剂的制备方法,所述步骤(a)中,所述有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或者多种,所述碱为乙醇钠、甲醇钠、二异丙基乙胺、三乙胺中的一种或者多种;所述化合物1、三氟乙酸乙酯和碱的摩尔比为1:1.1~2: 1.1~3,反应温度为50-100℃,反应时间2-8h。

[0027] 更优选的,上述的抗冠状病毒的3CLPR0抑制剂的制备方法,所述步骤(a)中,所述有机溶剂为甲醇、乙醇的一种,所述碱为乙醇钠、二异丙基乙胺中的一种;所述化合物1、三氟乙酸乙酯和碱的摩尔比为1:1.5:1.1,反应温度为60℃,反应时间2-4h。

[0028] 优选的,上述的抗冠状病毒的3CLPR0抑制剂的制备方法,所述步骤(b)中,所述有机溶剂为四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、乙腈中的一种或者多种,所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸钠中的一种或者多种;所述化合物3与碱的摩尔比为1: 1~1.5,反应温度为40-80℃,反应时间2-12h。

[0029] 更优选的,上述的抗冠状病毒的3CLPR0抑制剂的制备方法,所述步骤(b)中,所述有机溶剂为四氢呋喃、二氧六环中的一种,更优选为四氢呋喃,所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种,更优选为氢氧化钠;所述化合物3与碱的摩尔比为1:1.1,反应温度为50-70℃,反应时间2-3h。

[0030] 优选的,上述的抗冠状病毒的3CLPR0抑制剂的制备方法,所述步骤(c)中,所述有机溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺中的一种或者多种,所述缩合剂为氯甲酸甲酯、氯甲酸异丁酯、氯甲酸乙酯、对甲苯磺酰氯中的一种或者多种;所述化合物4、化合物2和缩合剂的摩尔比为1:1~2:1~1.5,反应温度为0-20℃,反应时间1-5h。

[0031] 更优选的,上述的抗冠状病毒的3CLPR0抑制剂的制备方法,所述步骤(c)中,所述有机溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃中的一种,更优选为四氢呋喃,所述缩合剂为氯甲酸异丁酯和氯甲酸乙酯中的一种;所述化合物4、化合物2和缩合剂的摩尔比为 1:1.1:1.2,反应温度为0-5℃,反应时间2-3h。

[0032] 优选的,上述的抗冠状病毒的3CLPR0抑制剂的制备方法,所述步骤(d)中,所述有机溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺中的一种或者多种,所述缩合剂为甲基磺酰氯、对甲苯磺酰氯、二氯亚砜中的一种或多种,所述碱为三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉中的一种或者多种;所述化合物5、化合物6与碱的摩尔比为1:1~2:1~5,反应温度为0-10℃,反应时间2-8h。

[0033] 更优选的,上述的抗冠状病毒的3CLPR0抑制剂的制备方法,所述步骤(d)中,所述有机溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃中的一种,更优选为四氢呋喃,所述缩合剂为对甲苯磺酰氯和甲基磺酰氯中的一种,所述碱为三乙胺、二异丙基乙胺中的一种,更优选为三乙胺;所述化合物5、化合物6与碱的摩尔比为1:1.1:2.5,反应温度为0℃,反应时间2-3h。

[0034] 优选的,上述的抗冠状病毒的3CLPR0抑制剂的制备方法,所述步骤(e)中,所述有

机溶剂为乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷中的一种或多种,所述碱为三乙胺和二异丙基乙胺中的一种或两种,所述脱水剂为甲基磺酸酐和氯化亚砷中的一种或两种;所述化合物7、碱和脱水剂的摩尔比为1: 2:1,反应温度为-10-0℃,反应时间2-5h。

[0035] 更优选的,上述的抗冠状病毒的3CLPRO抑制剂的制备方法,所述步骤(e)中,所述有机溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷中的一种,所述碱为三乙胺和二异丙基乙胺中的一种,所述脱水剂为甲基磺酸酐和氯化亚砷中的一种;所述化合物7、碱和脱水剂的摩尔比为1:2: 1,反应温度为0℃,反应时间2h。

[0036] 与现有技术相比,本发明具有如下的有益效果:

[0037] (1) 本发明所述的抗冠状病毒的3CLPRO抑制剂的制备方法,制备步骤设计合理,提供了一条成本更低、操作更简便并且适用于工业化生产3CLPRO抑制剂PF-07321332的方法;

[0038] (2) 本发明所述的抗冠状病毒的3CLPRO抑制剂的制备方法,合合成路线较短,中间体易于分离纯化,不需要柱层析,获得的产品纯度高;

[0039] (3) 本发明所述的抗冠状病毒的3CLPRO抑制剂的制备方法,操作安全简单,反应收率高,反应安全简单,可工业化放大生产,应用前景广泛。

具体实施方式

[0040] 下面将结合具体实验数据,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整的描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通的技术人员在没有做出创造性劳动的前提下所获得的所有其它实施例,都属于本发明的保护范围。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或者制造商建议条件进行,所用仪器和试剂均可通过购买。

[0041] 以下实施例1、2提供了一种抗冠状病毒的3CLPRO抑制剂的制备方法。

[0042] 实施例1

[0043] 一种抗冠状病毒的3CLPRO抑制剂的制备方法,即一种制备 SARS-CoV-2-3CL蛋白酶抑制剂(PF-07321332)的方法,包括以下步骤:

[0044] (a) 由化合物1制备化合物2:1000ml反应瓶中加入100g化合物 1,加入无水乙醇500ml,室温下分批加入乙醇钠52.0g,加完,继续加入三氟乙酸乙酯162g,滴加完毕,加热60℃,反应3-4小时,浓缩除去乙醇,加入20%柠檬酸水溶液1500ml,加入乙酸乙酯500ml萃取两次,无水硫酸钠干燥,浓缩得白色固体170g,收率98.2%。

[0045] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), 13.02 (s, 1H), 9.44-9.45 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.20-4.22 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 1.0 (s, 9H) ppm.

[0046] ESI-MS (m/z): (M+H): 228.08.

[0047] (b) 由化合物3制备化合物4:向1000ml反应瓶中加入50g化合物3,加入四氢呋喃500ml,加入水200ml,室温下加入氢氧化钠 11.7g,加热50℃反应过夜,冷却至室温,浓缩除去四氢呋喃,加入浓盐酸调PH值到5-6,浓缩,得到白色固体直接用于下一步反应,收率100%。

[0048] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), 3.12-3.15 (t, $J_1=5.6\text{Hz}$, $J_2=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.66-2.69 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 1.49-1.51 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 1.09-1.12 (m, 1H), 1.07 (s,

3H), 0.98 (s, 3H) ppm.

[0049] ESI-MS (m/z) : (M+H) : 156.09.

[0050] (c) 由化合物4制备化合物5: 1000ml反应瓶中加入化合物2 100g, 加入四氢呋喃500ml, 降温到0℃, 加入氯甲酸异丁酯 74g, 保持0℃反应2-3小时, 然后加入化合物4 78g, 保持0℃反应2小时, 加入水200ml淬灭反应, 乙酸乙酯500ml萃取两次, 饱和食盐水500ml洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩得到白色固体, 用甲基叔丁基醚200ml洗涤, 抽滤, 得到纯品135g, 收率 91.2%.

[0051] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆), 13.02 (s, 1H), 9.42-9.45 (d, J=12Hz, 1H), 4.46-4.48 (d, J=8Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.74-3.77 (d, J=12Hz, 3H), 1.54-1.58 (m, 1H), 1.45-1.47 (m, 1H), 1.0-1.04 (m, 12H), 0.98 (s, 3H) ppm.

[0052] ESI-MS (m/z) : (M+H) 365.06

[0053] (d) 由化合物5制备化合物7: 1000ml反应瓶中加入100g化合物 5, 加入四氢呋喃500ml, 加入三乙胺68.6g, 降温到0℃, 分批加入对甲苯磺酰氯62.6g, 保持0℃搅拌2-3小时, 加入60.7g化合 6, 搅拌回至室温过夜; 加入水300ml淬灭反应, 加入乙酸乙酯 500ml萃取两次, 合并有机有机相, 饱和食盐水500ml洗涤, 干燥, 浓缩得产品直接用于下一步, 收率100%.

[0054] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆), 9.40-9.43 (d, J=12Hz, 1H), 8.29-8.31 (d, J=8Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.45-4.47 (m, 1H) 4.29-4.35 (m, 2H), 3.90-3.94 (m, 1H), 3.69-3.71 (m, 1H), 3.14-3.18 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 1H), 2.41-2.44 (m, 1H), 2.15-2.18 (m, 1H), 1.93-1.96 (m, 2H), 1.66-1.67 (m, 1H), 1.64-1.65 (m, 2H), 1.0 (m, 12H), 0.87 (s, 3H) ppm.

[0055] ESI-MS (m/z) : (M+H) 503.21

[0056] (e) 由化合物7制备化合物PF-07321332: 向1000ml反应瓶中加入上一步产品, 加入乙酸乙酯500ml, 加入二异丙基乙胺88g, 降温到0℃, 加入二氯亚砷48.6g, 搅拌2小时, 反应完毕, 加入水 200ml淬灭, 分出有机相, 饱和食盐水500ml洗涤一次, 干燥, 浓缩除去乙酸乙酯; 向残留物中加入甲基叔丁基醚500ml, 析出大量白色固体, 冷却至室温搅拌2-3小时, 抽滤, 得白色固体粉末; 白色固体粉末转移至另一干燥1000ml反应瓶中, 加入乙酸乙酯200ml, 正庚烷800ml, 加热至70℃, 搅拌2-3小时后降温到室温后抽滤, 干燥后得纯品110g, 收率80%.

[0057] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆), 9.42-9.44 (d, J=8Hz, 1H), 9.03-9.05 (d, J=8Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.96-5.03 (m, 1H), 4.43-4.45 (d, J=8Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.10-3.19 (m, 1H), 3.03-3.07 (m, 1H), 2.41-2.44 (m, 1H), 2.10-2.14 (m, 2H), 1.70-1.77 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 1H), 1.42-1.44 (m, 1H), 1.02 (m, 12H), 0.88 (s, 3 H) ppm.

[0058] ESI-MS (m/z) : (M+H) 500.20

[0059] 实施例2

[0060] 一种抗冠状病毒的3CLPRO抑制剂的制备方法, 即一种制备 SARS-CoV-2-3CL蛋白酶抑制剂 (PF-07321332) 的方法, 包括以下步骤:

[0061] (a) 由化合物1制备化合物2: 2000ml反应瓶中加入150g化合物 1, 加入无水甲醇

1000ml, 室温下滴加二异丙基乙基胺161.0g, 滴加完毕, 继续加入三氟乙酸乙酯195g, 滴加完毕, 加热70℃反应2-3小时, 浓缩除去甲醇, 加入20%柠檬酸水溶液2500ml, 加入乙酸乙酯500ml萃取两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得白色固体 257g, 收率99%。

[0062] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), 13.02 (s, 1H), 9.44-9.45 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.20-4.22 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 1.0 (s, 9H) ppm.

[0063] ESI-MS (m/z): (M+H): 228.08.

[0064] (b) 由化合物3制备化合物4: 向2000ml反应瓶中加入80g化合物3, 加入四氢呋喃800ml, 加入水400ml, 室温下加入氢氧化钠 10.7g, 加热70℃反应2-3h, 冷却至室温, 浓缩除去四氢呋喃, 加入浓盐酸调PH值到5-6, 浓缩, 得到白色固体直接用于下一步反应, 收率100%。

[0065] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), 3.12-3.15 (t, $J_1=5.6\text{Hz}$, $J_2=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.66-2.69 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 1.49-1.51 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 1.09-1.12 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm.

[0066] ESI-MS (m/z): (M+H): 156.09.

[0067] (c) 由化合物4制备化合物5: 2000ml反应瓶中加入150g化合物2, 加入四氢呋喃900ml, 降温到0℃, 加入氯甲酸异乙酯115g, 保持0度反应2-3小时, 然后加入117g化合物4, 保持0℃反应2小时, 加入水400ml淬灭反应, 乙酸乙酯1000ml萃取两次, 饱和食盐水1000ml洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩得到白色固体, 用甲基叔丁基醚300ml洗涤, 抽滤, 得到纯品274g, 收率96%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), 13.02 (s, 1H), 9.42-9.45 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.46-4.48 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.74-3.77 (d, $J=12\text{Hz}$, 3H), 1.54-1.58 (m, 1H), 1.45-1.47 (m, 1H), 1.0-1.04 (m, 12H), 0.98 (s, 3H) ppm.

[0068] ESI-MS (m/z): (M+H) 365.06.

[0069] (d) 由化合物5制备化合物7: 1000ml反应瓶中加入130g化合物 5, 加入四氢呋喃500ml, 加入三乙胺89.2g, 降温到0℃, 滴加入甲基磺酰氯45.2g, 保持0℃搅拌2-3小时, 加入78.9g化合物6, 搅拌回至室温过夜; 加入水300ml淬灭反应, 加入乙酸乙酯 500ml萃取两次, 合并有机有机相, 饱和食盐水500ml洗涤, 干燥, 浓缩得产品直接用于下一步, 收率100%。

[0070] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), 9.40-9.43 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 8.29-8.31 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.45-4.47 (m, 1H), 4.29-4.35 (m, 2H), 3.90-3.94 (m, 1H), 3.69-3.71 (m, 1H), 3.14 -3.18 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 1H), 2.41-2.44 (m, 1H), 2.15-2.18 (m, 1H), 1.93-1.96 (m, 2H), 1.66-1.67 (m, 1H), 1.64-1.65 (m, 2H), 1.0 (m, 12H), 0.87 (s, 3H) ppm.

[0071] ESI-MS (m/z): (M+H) 503.21.

[0072] (e) 由化合物7制备化合物PF-0732133: 向2000ml反应瓶中加入上一步产品, 加入二氯甲烷1000ml, 加入三乙胺144.2g, 降温到 0℃, 加入甲基磺酸酐93.2g, 搅拌2小时, 反应完毕, 加入水 400ml淬灭, 分出有机相, 饱和食盐水500ml洗涤一次, 干燥, 浓缩除去乙酸乙酯; 向残留物中加入甲基叔丁基醚800ml, 析出大量白色固体, 冷却至室温搅拌2-3小时, 抽滤, 得白色固体粉末; 白色固体粉末转移至另一干燥1000ml反应瓶中, 加入乙酸乙酯300ml, 正庚烷1000ml, 加热至70℃, 搅拌2-3小时后降温到室温后抽滤, 干燥后得纯品160g,

收率90%。

[0073] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) , 9.42-9.44 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) , 9.03-9.05 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) , 7.69 (s, 1H) , 4.96-5.03 (m, 1H) , 4.43-4.45 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) , 4.18 (s, 1H) , 3.92-3.96 (m, 1H) , 3.70-3.73 (m, 1H) , 3.10-3.19 (m, 1H) , 3.03-3.07 (m, 1H) , 2.41-2.44 (m, 1H) , 2.10-2.14 (m, 2H) , 1.70-1.77 (m, 2H) , 1.56-1.59 (m, 1H) , 1.42-1.44 (m, 1H) , 1.02 (m, 12H) , 0.88 (s, 3 H) ppm.

[0074] ESI-MS (m/z) : (M+H) 500.20.

[0075] 由上述实施例1、实施例2可以看出,本申请提供了成本更低、操作更简便并且适用于工业化生产3CLPRO抑制剂PF-07321332的方法,合成路线较短,中间体易于分离纯化,不需要柱层析,获得的产品纯度高,操作安全简单,反应收率高,反应安全简单,可工业化放大生产,应用前景广泛。

[0076] 本发明具体应用途径很多,以上所述仅是本发明的优选实施方式。应当指出,以上实施例仅用于说明本发明,而并不用于限制本发明的保护范围。对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进,这些改进也应视为本发明的保护范围。