

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07B 57/00

C07C253/30

C07C255/24



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03815398.X

[43] 公开日 2005 年 9 月 7 日

[11] 公开号 CN 1665760A

[22] 申请日 2003.6.19 [21] 申请号 03815398.X

[30] 优先权

[32] 2002.6.28 [33] US [31] 10/185,092

[86] 国际申请 PCT/US2003/019271 2003.6.19

[87] 国际公布 WO2004/002924 英 2004.1.8

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.28

[71] 申请人 PCBU 服务有限公司

地址 美国特拉华州

[72] 发明人 戴维·罗伯特·艾伦

克里斯特尔·阿肯巴克-麦卡西

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

代理人 王学强

权利要求书 5 页 说明书 11 页

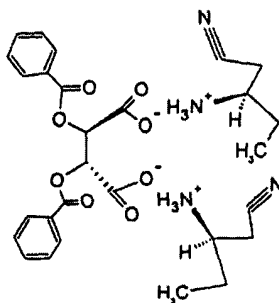
[54] 发明名称 手性氨基脒的制备

[57] 摘要

用于生产 3-氨基脒的方法和中间体。所述方法涉及在手性酸存在下拆分手性 3-氨基脒的对映体混合物，生成手性 3-氨基脒盐。该方法可以进一步包括重结晶的步骤，其中产生对富集的 3-氨基脒盐。该方法还可进一步包括盐交换步骤，其中向手性 3-氨基脒盐或对映体富集的 3-氨基脒盐中加入另一种酸，产生另一种 3-氨基脒盐。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种生产 3-氨基腈化合物的方法，包括下列步骤：  
提供手性 3-氨基腈的对映体混合物；并  
在手性酸存在下在溶剂体系中拆分所述的手性 3-氨基腈的对映体混合物，生产手  
5 性 3-氨基腈盐。
2. 权利要求 1 的方法，其中所述的对映体混合物包括外消旋混合物。
3. 权利要求 2 的方法，其中所述的外消旋混合物包含(R)-3-氨基戊腈和(S)-3-氨基戊腈。
4. 权利要求 1 的方法，其中所述的手性酸包含二苯甲酰基-(L)-酒石酸、二苯甲酰基  
10 -(D)-酒石酸和二对甲苯酰基-(D)-酒石酸中的至少一种。
5. 权利要求 4 的方法，其中所述的二苯甲酰基-(L)-酒石酸包括一水合二苯甲酰基-(L)-酒石酸和无水的二苯甲酰基-(L)-酒石酸中的至少一种。
6. 权利要求 1 的方法，其中所述的手性酸包括二苯甲酰基-(L)-酒石酸，所述的手性 3-氨基腈盐包括具有下述结构的(R)-3-氨基戊腈二苯甲酰基-(L)-酒石酸盐。

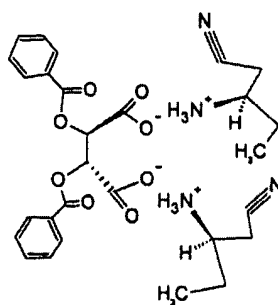


- 15
7. 权利要求 1 的方法，其中所述的溶剂体系包含乙酸乙酯、甲苯、乙腈和水中的至少一种。
8. 权利要求 1 的方法，其中所述的手性 3-氨基腈盐具有至少约 45% ee 的光学纯度。
9. 权利要求 8 的方法，其中所述的手性 3-氨基腈盐具有约 65% ee 至约 95% ee 的光  
20 学纯度。
10. 权利要求 1 的方法，还包括回收所述的手性 3-氨基腈盐的步骤。

11. 权利要求 10 的方法，还包括下列步骤：

在重结晶溶剂中重结晶所述的回收的手性 3-氨基腈盐、形成具有至少约 89% ee 光学纯度的对映体富集的 3-氨基腈盐。

12. 权利要求 11 的方法，其中所述的对映体富集的 3-氨基腈盐包含下述结构的(R)-3-氨基戊腈二苯甲酰基-(L)-酒石酸盐。



13. 权利要求 11 的方法，其中所述的重结晶溶剂包括乙酸乙酯、甲基乙基酮、异丙醇/水、乙腈、乙醇、甲基叔丁基醚、二氯甲烷/水和四氢呋喃中的至少一种。

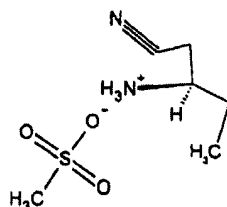
14. 权利要求 11 的方法，还包括回收所述对映体富集的 3-氨基腈盐的步骤。

10 15. 权利要求 14 的方法，还包括向所述的对映体富集的 3-氨基腈盐加入其他酸、形成其他 3-氨基腈盐的步骤。

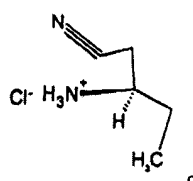
16. 权利要求 15 的方法，还包括回收所述的其他 3-氨基腈盐的步骤。

17. 权利要求 15 的方法，其中所述的其他酸包括甲磺酸和盐酸中的至少一种。

18. 权利要求 15 的方法，其中所述的其他 3-氨基腈盐包括具有下列结构的(R)-3-氨基戊腈甲磺酸盐；



和具有下列结构的(R)-3-氨基戊腈盐酸盐中的至少一种，

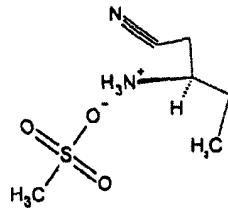


19. 权利要求 10 的方法，还包括向所述的手性 3-氨基腈盐加入其他酸、形成其他 3-氨基腈盐的步骤。

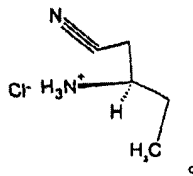
20. 权利要求 19 的方法，还包括回收所述的其他 3-氨基腈盐的步骤。

21. 权利要求 19 的方法，其中所述的其他酸包括甲磺酸和盐酸中的至少一种。

5 22. 权利要求 19 的方法，其中所述的其他 3-氨基腈盐包括具有下述结构的(R)-3-氨基戊腈甲磺酸盐，



和具有下述结构的(R)-3-氨基戊腈盐酸盐中的至少一种，



10 23. 通过权利要求 10 的方法生产的手性 3-氨基腈盐。

24. 通过权利要求 11 的方法生产的对映体富集的 3-氨基腈盐。

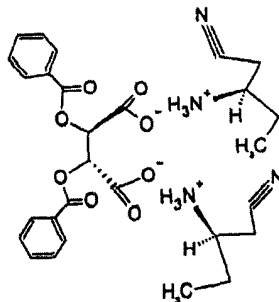
25. 通过权利要求 18 的方法生产的(R)-3-氨基戊腈甲磺酸盐。

26. 通过权利要求 22 的方法生产的(R)-3-氨基戊腈甲磺酸盐。

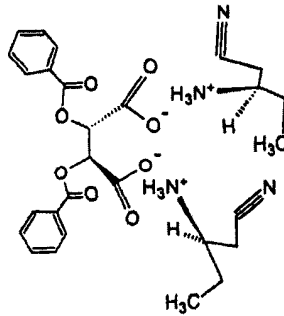
27. 通过权利要求 18 的方法生产的(R)-3-氨基戊腈盐酸盐。

15 28. 通过权利要求 22 的方法生产的(R)-3-氨基戊腈盐酸盐。

29. 具有下述通式结构的(R)-3-氨基戊腈二苯甲酰基-(L)-酒石酸盐。

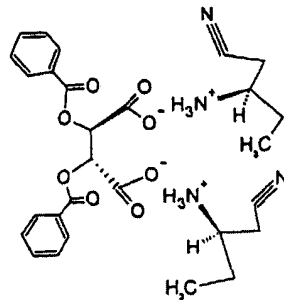


30. 具有下述通式结构的(R)-3-氨基戊腈二苯甲酰基-(D)-酒石酸盐。



31. 一种生产 3-氨基腈化合物的方法，包括下列步骤：

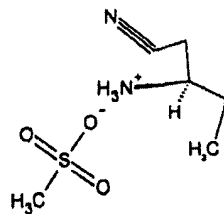
提供具有下述通式结构的(R)-3-氨基戊腈二苯甲酰基-(L)-酒石酸盐；并



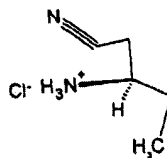
5 加入另一种酸以形成另一种(R)-3-氨基戊腈盐。

32. 权利要求 31 的方法，其中所述的另一种酸包括甲磺酸和盐酸中的至少一种。

33. 权利要求 31 的方法，其中所述的(R)-3-氨基戊腈盐包括具有下述结构的(R)-3-氨基戊腈甲磺酸盐，

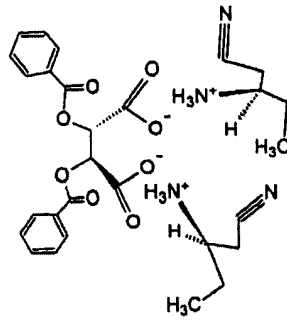


10 和具有下述结构的(R)-3-氨基戊腈盐酸盐中的至少一种。



34. 一种生产 3-氨基腈化合物的方法，包括下列步骤：

提供具有下述通式结构的(R)-3-氨基戊腈二苯甲酰基-(D)-酒石酸盐；并

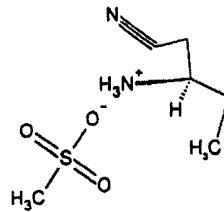


加入另一种酸以形成另一种(R)-3-氨基戊腈盐。

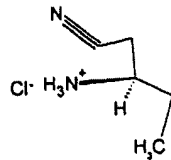
35. 权利要求 34 的方法，其中所述的其他酸包括甲磺酸和盐酸中的至少一种。

36. 权利要求 34 的方法，其中所述的(R)-3-氨基戊腈盐包括具有下述结构的(R)-3-

5 氨基戊腈甲磺酸盐，



和具有下述结构的(R)-3-氨基戊腈盐酸盐中的至少一种。



## 手性氨基腈的制备

## 技术领域

- 5 本发明涉及手性氨基腈化合物的制备。

## 背景技术

氨基腈是具有至少一个氨基和至少一个腈基的有机化合物。已经发现氨基腈是精细化学品生产有用的原料和中间体。

- 10 生产氨基腈的一种方法公开于 Caputo 等人的“Synthesis of Enantiopure N- and C-Protected homo- $\beta$ -Amino Acids by Direct Homologation of the  $\alpha$ -Amino Acids”, *Tetrahedron Letters*, Vol. 51, No. 45, pp123337-12350, 1995 中。Caputo 公开了在咪唑存在下三芳基磷-碘聚合物结合的配合物的使用, 用碘基取代羟基, 随后用氰化物代替碘基。聚合物结合反应物的引入使得这种方法成本高并且不合乎要求。而且, Caputo 利用四乙基氰化铵作为亲核试剂并进行显著的氨基去保护作用。

- 15 Toujas 等人在 *Synthesis of homochiral N-Boc- $\beta$ -aminoaldehydes from N-Boc- $\beta$ -aminonitriles*, *Bull. Soc. Chem. Fr.*(1997), 134(7), 713-717 种公开的另一种反应方案利用成本高的溶剂并导致低产率。Toujas 等人公开了在室温在三乙胺存在下用甲磺酰氯进行氨基基团的 N-Boc 保护和羟基的甲磺酰化。根据 Toujas 等人的方法, 在 DMSO 中用氰化钠进行亲核取代得到了 56%的较低产率。

- 20 已经证明生产有用的氨基腈的现有方法效率低, 因为需要多个步骤并且通常获得低产率。

## 发明内容

- 25 本发明提供一种生产手性氨基腈化合物的方法。具体地, 该方法涉及在合适的溶剂体系中用手性酸拆分手性 3-氨基腈的对映体混合物, 产生手性 3-氨基腈盐。该方法可以进一步涉及重结晶步骤, 由所述手性 3-氨基腈盐生产对映体富集的 3-氨基腈盐。该方法可以进一步涉及交换所述盐的步骤, 其中手性 3-氨基腈盐或对映体富集的 3-氨基腈盐与另一种酸反应, 形成另一种对映体富集的 3-氨基腈盐。

在本发明的一个实施方案中，对映体混合物可以包括手性 3-氨基脲的外消旋混合物。在一个具体实施方案中，手性 3-氨基脲的外消旋混合物包括 3-氨基戊脲的外消旋混合物，其含有(R)-3-氨基戊脲和(S)-3-氨基戊脲。溶剂系统可以含有选自乙酸乙酯、甲苯和乙脲的至少一种溶剂。手性酸可以包括二苯甲酰基-(L)-酒石酸，其可以是一水合物或无水形式的。

本发明的方法可以产生包括(R)-3-氨基戊脲二苯甲酰基-(L)-酒石酸盐的手性 3-氨基脲盐。该盐可以用作进一步修饰的中间体。

在另一个实施方案中，该方法可以进一步包括在重结晶溶剂中重结晶手性 3-氨基脲盐的步骤，以形成对映体富集的 3-氨基脲盐。重结晶溶剂可以选自乙酸乙酯、甲基乙基酮、异丙醇/水、乙脲、乙醇、甲基叔丁基醚、二氯甲烷/水和四氢呋喃。

重结晶步骤可以产生包括(R)-3-氨基戊脲二苯甲酰基-(L)-酒石酸盐的对映体富集的 3-氨基脲盐。

在本发明的另一个实施方案中，该方法进一步包含盐交换的步骤，其中，向对映体富集的 3-氨基脲盐中加入另一种酸，产生另一种 3-氨基脲盐。其他的酸可以包括甲磺酸和盐酸中的至少一种。其他的 3-氨基脲盐可以包括(R)-3-氨基戊脲甲磺酸盐和(R)-3-氨基戊脲盐酸盐。

在一个替代实施方案中，重结晶步骤可以省略，盐交换步骤可以直接在拆分步骤之后进行。

此外，本发明提供一些化合物，即(R)-3-氨基戊脲二苯甲酰基-(L)-酒石酸盐和(R)-3-氨基戊脲二苯甲酰基-(D)-酒石酸盐。这些化合物可以在药物活性分子的生产中用作中间体。

在本发明的另一个实施方案中，制备手性 3-氨基脲的方法包含提供一种化合物，即(R)-3-氨基戊脲二苯甲酰基-(L)-酒石酸盐或(R)-3-氨基戊脲二苯甲酰基-(D)-酒石酸盐的步骤，和交换该盐的步骤，其中加入另一种酸，产生另一种(R)-3-氨基戊脲盐。另一种酸可以包括甲磺酸和盐酸的至少一种。其他的(R)-3-氨基戊脲盐可以包括(R)-3-氨基戊脲甲磺酸盐和(R)-3-氨基戊脲盐酸盐的至少一种。

由本说明书和附图，本领域技术人员将会清楚本发明的其他目的和其他优点。

## 具体实施方式

为了促进本发明原理的理解，具体语言将用来描述本发明的示例性实施方案。但是应当理解，并不因此而限制本发明范围。本发明包括在所说明的装置和所描述的方法中的任何变化和进一步的改进以及本发明原理的其他应用，这些对于本发明

5 涉及的领域中的技术人员是经常发生的。

本发明提供制备有用的 3-氨基腈化合物的方法和中间体。已知某些手性 3-氨基腈化合物只有一种对映体是特别有用的。例如，(R)-3-氨基戊腈而不是(S)-3-氨基戊腈在药物活性分子的合成中是有用的。

本文讨论的对映体混合物含有两种对映体。此外，具有两种等量对映体的对映体混合物称为外消旋混合物。

10

当对映体拆分后，它们导致偏光面反向而等量旋转。光学活性的样品是一种对映体相对于另一种过量的那些混合物，因此表现出净旋转。

本发明提供了由含有手性 3-氨基腈化合物的两种对映体(R)和(S)的对映体混合物制备 3-氨基腈化合物的方法。该对映体混合物可以是外消旋混合物，其含有大约

15 等量的手性 3-氨基腈的(R)和(S)对映体。

本发明方法涉及在手性酸的存在下在溶剂体系中拆分对映体混合物，产生手性 3-氨基腈盐。在拆分过程中，一种特定的对映体，优选为(R)对映体，选择性地与手性酸反应，形成(R)-3-氨基腈盐。(S)对映体可能偶尔与手性酸反应，形成(S)-3-氨基腈盐。

20 为了确定(R)-和(S)-3-氨基腈盐的相对量，使用标准手性和非手性液相色谱技术分析拆分步骤的产物。可以使用高效液相色谱(HPLC)确定每种对映体的相对比例。HPLC 分析的结果可以用来确定光纯度，用对映体余量(%ee)表示，使用下列算法：

$$\%ee = \left[ \frac{\text{面积\%主对映体} - \text{面积\%次对映体}}{\text{面积\%主对映体} + \text{面积\%次对映体}} \right] \times 100$$

使用核磁共振(NMR)技术进行产物的进一步鉴定。拆分步骤可以产生至少约

25 45%ee 光纯度的 3-氨基腈盐。在某些实验条件下，希望的 3-氨基腈盐的光纯度可以达到约 65%ee 至约 95%ee。

利用重结晶步骤可以增大手性 3-氨基腈盐的光纯度。在重结晶步骤中，手性 3-氨基腈盐在重结晶溶剂中溶解并重结晶。重结晶溶剂可以是允许手性 3-氨基腈盐溶解、然后在较低温度下结晶的任何合适溶剂。重结晶步骤的产物含有光纯度至少约 89%ee 的对映体富集的 3-氨基腈盐。

- 5 本发明的方法可以进一步包括盐交换步骤，其中在重结晶步骤中产生的对映体富集的 3-氨基腈盐与酸反应，形成第二种 3-氨基腈盐。酸可以是能够置换二苯甲酰基酒石酸根基团的任何强酸。例如，如果所用的酸是甲磺酸，则所产生的盐是 3-氨基腈甲磺酸盐。

- 10 盐交换步骤可以在拆分步骤之后进行，而没有重结晶步骤。酸可以加入到拆分步骤的产物 3-手性氨基腈盐中，形成第二种 3-氨基腈盐，如 3-氨基腈甲磺酸盐。

具体地，本发明提供制备 (R)-3-氨基戊腈二苯甲酰基-(L)-酒石酸盐 ((R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐) 的方法。该方法可以进一步涉及用 (R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐生产 (R)-3-氨基戊腈甲磺酸盐 ((R)-3-APN-MSA 盐)。(R)-3-APN-MSA 盐可以用于生产药物活性分子。

- 15 为了开始本发明的方法，提供含有 (R)-3-氨基戊腈 ((R)-3-APN) 和 (S)-3-氨基戊腈 ((S)-3-APN) 的 3-氨基戊腈(3-APN) 的外消旋混合物。然后，在手性酸的存在下在合适的溶剂体系中拆分 3-APN。手性酸可以是只含有一种对映体的同手性酸。在本发明方法中，手性酸可以包括二苯甲酰基-(L)-酒石酸 (DB-(L)-TA) 和二苯甲酰基-(D)-酒石酸 (DB-(D)-TA)。

- 20 已经发现，DB-(L)-TA 对于 (R)-3-APN 特别具有反应性，DB-(D)-TA 对 (S)-3-APN 特别具有反应性。所以，使用 DB-(L)-TA 拆分 3-APN 产生 (R)-3-氨基戊腈二苯甲酰基-(L)-酒石酸盐 ((R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐) 作为主要产物，同时可以产生少量 (S)-3-氨基戊腈二苯甲酰基-(L)-酒石酸盐 ((S)-3-APN-DB-(L)-TA 盐)。由于一个 DB-(L)-TA 分子结合到两个 3-APN 分子上，所得的 (R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐是二盐。

- 25 类似地，使用 DB-(D)-TA 拆分 3-APN 将产生 (S)-3-APN-DB-(D)-TA 盐作为主要产物，同时可以产生少量 (R)-3-APN-DB-(D)-TA 盐。

可以用于拆分 3-APN 对映体的另一种手性酸是二对甲苯酰基-(D)-酒石酸。与

DB-(D)-TA 一样，二对甲苯酰基-(D)-酒石酸对(S)-3-APN 特别具有反应性。所以，在拆分步骤中使用二对甲苯酰基-(D)-酒石酸时，主要产物是(S)-3-氨基戊腈二对甲苯酰基-(D)-酒石酸盐。

但是，并不是所有的手性酸都能有效拆分 3-APN 的对映体。例如，D-(-)-酒石酸、  
5 (S)-(-)-苹果酸、(R)-(-)-扁桃酸和 Z-L-苯丙氨酸对于(R)-3-APN 或(S)-3-APN 表现出非常小的选择性。所以，当使用这些特定手性酸的任一种拆分 3-APN 时，所得的产物含有大致等量的(R)和(S)-3-APN 盐。

此外，溶剂体系可以包含乙酸乙酯、水、甲苯和乙腈中的至少一种。这些溶剂的任何组合和任何比例在拆分 3-APN 过程中都是有效的。但是，也可以使用任何其他  
10 其他的有机或含水溶剂，使用乙腈/水/乙酸乙酯组合可以增强产物的光纯度。

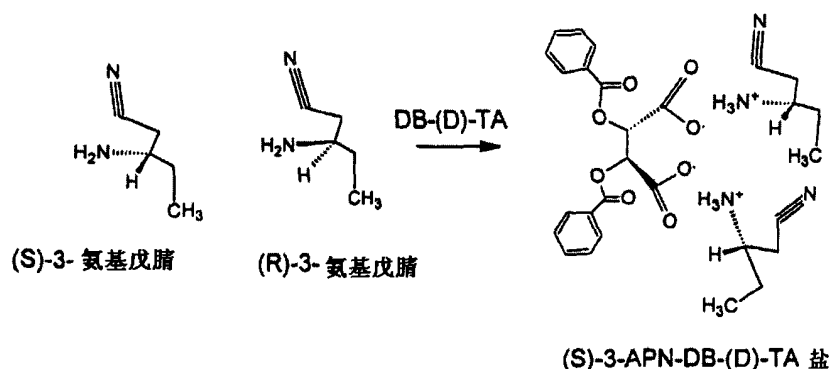
此外，拆分步骤可能要求加热，使 3-APN 或手性酸溶解到溶液中。约 30°C 至约 80°C 的温度是合适的。但是，最佳温度可以是约 60°C 至约 65°C。特定时间之后，将反应混合物冷却至室温，使形成盐。

本发明的方法还进一步包括重结晶(R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐以生成对映体富集的  
15 的(R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐的步骤。在重结晶步骤中，向拆分步骤的产物中加入重结晶溶解，同时进行搅拌。所得混合物加热到使盐完全溶解的温度。将溶液冷却到室温，以完全结晶。收集形成的固体，洗涤、干燥并加以分析。重结晶步骤可以产生包含至少约 89%ee (R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐的基本上纯的产物。

此外，重结晶溶剂可以包含乙酸乙酯、甲基乙基酮、异丙醇/水、乙醇、甲基叔  
20 丁基醚、二氯甲烷/水和四氢呋喃中的至少一种。可以使用溶剂与水的任何合适比例，但是，在许多情况下 5.6 份溶剂和 1 份水的比例是有效的。

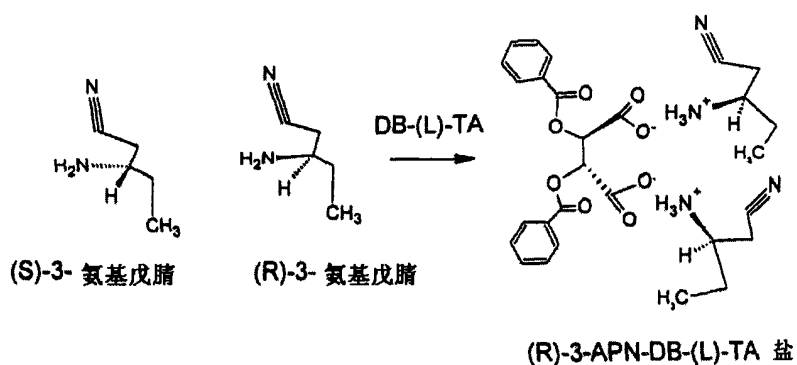
该方法的另一个步骤涉及盐交换。在该步骤中，拆分步骤或重结晶步骤所得的  
(R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐和强酸如甲磺酸 (MSA) 反应生成(R)-3-APN-MSA 盐，和强酸如盐酸反应生成(R)-3-APN-HCl 盐。盐交换步骤可以在室温下进行。也可以将  
25 反应混合物加热到较高的温度。反应结束时，将反应混合物冷却至室温。冷却至室温时形成的固体通过过滤加以回收。通过 NMR 和/或 HPLC 技术对该固体进行分析。

下面的非限制性实施例进一步说明本发明。

**实施例 1****用 DB-(D)-TA 拆分 3-APN 的外消旋混合物**

- 5      往圆底烧瓶中装入 5 g (0.051 mol) 3-APN 的外消旋混合物。混合物用由 20 mL 甲苯和 10 mL 水制成的溶剂稀释。将稀释的外消旋混合物加热到 50°C 的温度，并加以搅拌。然后，将由 24 mL 甲苯、5 mL 水和 11 mL 乙酸乙酯制成的、包含 4.8 g (0.013 mol) 一水合 DB-(D)-TA 的溶剂体系缓慢加入到约 50°C 温度下的稀释外消旋混合物中，以形成反应混合物。最高温度达约 65°C。
- 10      反应混合物然后缓慢冷却至室温。冷却后，将反应混合物分离到有机相、含有固体的界面和水相中。从界面收集固体，并进行空气干燥。共回收到 3.46 g 干燥固体。收集水相，并浓缩以产生第二种固体，而有机相产生油状产物。
- HPLC 分析的结果表明，来自界面的固体富集有(S)-3-APN-DB-(D)-TA 盐，光学纯度为 79.6% ee。来自水相的第二种固体和来自有机相的油状产物富集有
- 15 (R)-3-APN-DB-(D)-TA 盐，光学纯度分别为 27.4% ee 和 26.4% ee。

**实施例 2****用 DB-(L)-TA 拆分 3-APN 的外消旋混合物**



按照实施例 1 中所述的同样实验过程进行实验，但是用一水合 DB-(L)-TA 代替一水合 DB-(D)-TA。在该实验中，从界面层分离的固体经测定富集有 5 (R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐，光学纯度为 79.3%ee。固体产量为 3.43 g。(R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐的鉴定也通过 NMR 得到了证实。(<sup>1</sup>H NMR (400 MHz), D<sub>2</sub>O δ=0.945 (t, 6H), 1.742 (m, 4H), 2.913 (d, 4H), 3.503 (m, 2H), 5.644 (s, 2H), 7.502 (t, 4H), 7.647 (t, 2H), 8.050 (d, 4H).)

为了提高盐的产率和纯度，进行了另一项实验。在该实验中，将 250 mL (227 g) 10 的 3-APN 外消旋混合物装入反应容器中，并用 1230 mL 水稀释。将溶液加热到 65 °C。然后，在约 5 - 10 分钟期间，将由 680 mL 乙酸乙酯、128 mL 水和 207 g DB-(L)-TA 制成的溶液缓慢加入到稀释的外消旋混合物中。立即将反应混合物在 3 小时期间缓慢冷却，直到混合物达到室温。混合物于室温下搅拌 4-5 小时，使完全重结晶。通过过滤收集固体，然后用 100 mL 乙酸乙酯洗涤两次，于约 45 °C 的温度下真空干燥。 15 反应产生 118 g (36.7%) (R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐，光学纯度为 91.6%ee。

### 实施例 3

#### 用二对甲苯酰基-(D)-酒石酸拆分 3-APN 的外消旋混合物

3-APN 的外消旋混合物 (0.55 mL, 0.5 g, 0.0051 mol) 用水 (2.7 mL) 稀释， 20 并加热到 60 °C。加入乙酸乙酯 (1.5 mL) 和水 (0.3 mL) 中的二对甲苯酰基-(D)-酒石酸 (0.5 g, 0.0013 mol, 0.25 摩尔当量) 溶液。然后将反应混合物缓慢冷却至室温。分离固体并干燥。固体产量是 0.42 g。如所预期的，该固体含有氨基戊腈二对甲苯酰基-(D)-酒石酸盐(S)对映体的比例比(R)对映体的比例高。R/S 的面积%比为

44.66/55.34。

#### 实施例 4

##### DB-(L)-TA 实验

- 5 如实施例 2 所述制备 3-APN 的外消旋混合物。配制两种溶剂体系，一种含有无水形式的 DB-(L)-TA，另一种含有一水合形式的 DB-(L)-TA。外消旋混合物在每种情况进行拆分，收集固体并加以分析。结果（表 1）表明，无水形式和一水合形式的 DB-(L)-TA 都能拆分 3-APN 的外消旋混合物。所得的(R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐的光学纯度为 89.14%ee（无水形式）和 92.00%ee（一水合）。

10 表 1：使用不同形式的 DB-(L)-TA 的拆分步骤的结果

3-APN-DB-(L)-TA 盐		
DB-(L)-TA 形式	面积% 比	%ee
	R / S	R
无水	94.57 / 5.43	89.14
水合	96.00 / 4.00	92.00

#### 实施例 5

##### 溶剂体系的优化

- 15 将 0.5 g 的 3-APN 装入反应容器中制备 3-APN 的外消旋混合物，然后加入甲苯和水的溶液来开始实验。反应容器加热到 60°C。随后将乙酸乙酯 (EtOAc)、水、甲苯和乙腈 (CAN) 中的至少一种和约 0.27 摩尔当量的 DB-(L)-TA 混合，制备溶剂体系。将包含 DB-(L)-TA 的每种溶剂体系缓慢加入到 3-APN 的外消旋混合物中，在较高的温度下搅拌，并缓慢冷却至室温。混合物于 4°C 冷藏过夜，获得固体产物。
- 20 通过过滤收集固体产物，约 40-45°C 的温度下真空干燥，通过手性 HPLC 进行分析。表 II 中的结果说明，所有的受试溶剂体系都产生主要包含(R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐的产物。(R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐的光学纯度为 66.42%ee 至 94.26%ee。

表 II：利用不同溶剂体系的拆分步骤的产物

溶剂体系	3-APN-DB-(L)-TA 盐		
	产率 (wt.%)	面积%比 R / S	%ee R
甲苯/水/乙酸乙酯 (2.6 : 1 : 1)	56.4	84.21 / 17.79	66.42
甲苯/水/乙酸乙酯/乙腈 (6.8 : 4.6 : 1 : 2)	32.1	91.03 / 8.97	82.06
乙腈/水/乙酸乙酯 (2 : 11.4 : 1)	1.3	97.13 / 2.87	94.26
水/乙酸乙酯 (3.8 : 1)	24.4	94.51 / 5.49	89.02

### 实施例 6

#### (R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐的重结晶

- 5 本文中上述的拆分步骤所得的约 50 g 粗制产物在 500 mL 乙酸乙酯中调成浆。混合物加热至 65-70°C。然后加入 90 mL 水，稀释的混合物于约 65-70°C 的温度下搅拌，直到所有固体都溶解（约 5-10 分钟）。加热的混合物缓慢冷却至室温。当温度达到约 40-45°C 时开始形成固体。冷却的混合物于室温下搅拌 3-4 小时，使完全重结晶。通过过滤收集固体，用 75 mL 乙酸乙酯洗涤三次，于 45°C 真空干燥。该重结晶
- 10 过程产生 42 g（84.2%收率）包含(R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐的基本纯的产物，光学纯度为 97.2%ee。

### 实施例 7

#### 使用替代重结晶溶剂的实验

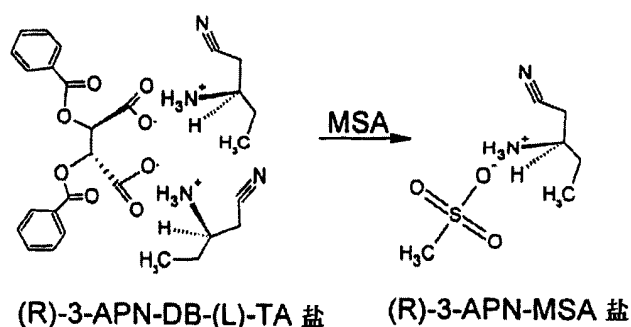
- 15 含有 94.83%的(R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐和 5.17%的(S)-3-APN-DB-(L)-TA 盐的 0.5 g 原料搅拌混入 5.0 mL 的有机溶剂中，加热至 60°C，然后冷却至室温。在某些情况下，在形成固体之前冷却至 4°C 是必要的。通过手性 HPLC 对重结晶步骤的产物进行分析。结果（表 III）表明，重结晶步骤后(R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐的光学纯度能够达到 100%ee。

20

表 III: 使用替代重结晶溶剂的重结晶步骤的产物

重结晶溶剂	<b>3-APN-DB-(L)-TA 盐</b> 面积%比 <b>R/S</b>
<b>EtOAc</b>	<b>94.93 / 5.07</b>
<b>MEK</b>	<b>96.73 / 3.27</b>
<b>MEK/水 (5.6:1)</b>	<b>99.18 / 0.82</b>
<b>IPA</b>	<b>94.41 / 5.59</b>
<b>IPA/水 (5.6:1)</b>	<b>99.30 / 0.70</b>
<b>ACN</b>	<b>95.82 / 4.18</b>
<b>ACN/水 (5.6:1)</b>	<b>100.00 / 0</b>
<b>EtOH</b>	<b>95.91 / 4.09</b>
<b>EtOH/水 (5.6:1)</b>	<b>99.86 / 0.14</b>
<b>MTBE</b>	<b>94.85 / 5.15</b>
<b>MTBE/水 (5.6:1)</b>	<b>98.36 / 1.64</b>
<b>DCM</b>	<b>94.46 / 5.54</b>
<b>DCM/水 (5.6:1)</b>	<b>96.51 / 3.49</b>
<b>THF</b>	<b>95.69 / 4.31</b>
<b>THF/水 (5.6:1)</b>	<b>99.45 / 0.55</b>
<b>DMF</b>	未获得固体
<b>DMF/水</b>	未获得固体

实施例 85 在盐交换步骤中生成(R)-3-APN-MSA 盐



对映体富集的(R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐（来自重结晶步骤）(20 g) 在 155 mL 乙酸乙酯中调成浆，并加热到约 65-70°C。加入约 4.7 mL 甲磺酸 (MSA)，混合物于约 65-70°C 的温度下搅拌，直到所有的固体溶解。溶液冷却至室温。通过过滤收集固体，

5 用 75 mL 乙酸乙酯洗涤两次，45°C 下真空干燥。盐交换反应产生 13.78 g (98.5 wt.%) (R)-3-APN-MSA 盐，光学纯度为 97.3% ee。

进行另一项实验，确定盐交换步骤是否能够在室温下进行。在该实验中，约 3 g (0.054 mol) (R)-3-APN-DB-(L)-TA 盐在 30 mL 乙酸乙酯中于室温下调成浆。然后，往浆中加入约 0.71 mL (1.045 g, 0.0109 mol, 2.01 摩尔当量) MSA。混合物于室温

10 下搅拌 30-45 分钟。通过过滤收集固体，用 20 mL 乙酸乙酯洗涤两次，50°C 下真空干燥。盐的产率为 1.99 g (94.8 wt.%)。

本发明已经在前面的说明书中加以详细说明和描述，该说明书应认为是说明性的，而非限制性的。应当理解：仅说明和描述了示例性的实施方案，在本发明实质内容之内的所有改变和变化也期望得到保护。

15

20