

一种奥瑞他汀衍生物中间体的制备方法

技术领域

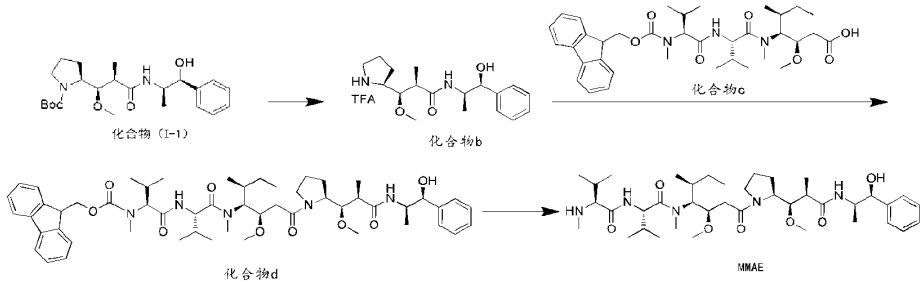
[1] 本发明涉及药物中间体合成技术领域，尤其涉及一种奥瑞他汀衍生物中间体的制备方法。

背景技术

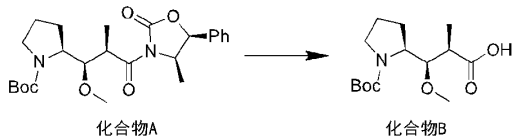
[2] 抗体药物偶联物（Antibody drug conjugate，简称 ADC）是一类抗肿瘤药物，其包括三个组成部分：抗体部分（Antibody）、连接子部分（Linker）和毒素部分（Drug），其中抗体部分和毒素部分通过连接子部分相连，其作用机制是运用抗体的靶向性将药物靶向运输到靶细胞（如肿瘤细胞）后释放毒素实现杀伤肿瘤细胞的目的。目前尽管已知有大量天然和化学合成的细胞毒素存在，但仅有极少部分的药物结构能够应用到 ADC 中，这主要是因为能够用做 ADC 负载的毒素必须同时具备细胞毒效力极高、作用靶点在细胞内且分子结构小等复合特性。其中奥瑞他汀类化合物（如 MMAE、MMAF 等）便是具有多个 ADC 药物成功开发应用的细胞毒分子。

[3] MMAE（Monomethyl Auristatin E，也称甲基奥瑞他汀 E），是一种奥瑞他汀类的化学合成衍生物，其能通过抑制微管蛋白聚合而起到有效的有丝分裂抑制作用。目前 MMAE 的市场价格非常昂贵，一个原因就在于目前已知的 MMAE 的合成路线包含多个步骤，合成路线较为复杂且常需要在极端条件下，如超低温等条件下进行，并且收率亦不高。其中部分底物还涉及使用去甲麻黄碱等管制化合物。

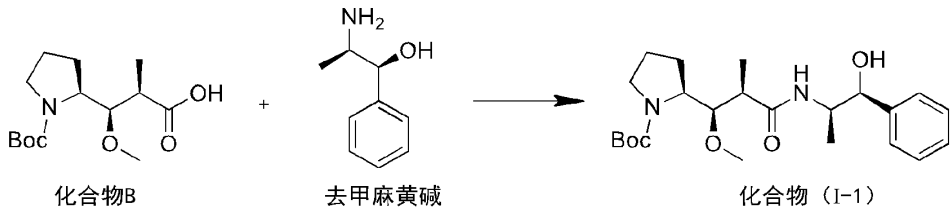
[4] 目前，MMAE 较为通用的制备路线如下所示，其中化合物（I-1）为通用的起始原料（一种奥瑞他汀衍生物中间体）：



[5] 对于起始原料化合物（I-1）的制备，公开号为 CN107921144A 的中国专利公开了一种制备思路，其路线是先通过化合物 A 制备成化合物 B（参见说明书第 49 页的实施例 6），之后再与不同的中间体反应生成不同取代基团的奥瑞他汀衍生物（参见说明书第 51 页的实施例 11、说明书第 53 页的实施例 17 以及说明书第 55 页的实施例 25 等）。



[6] 公开号为 CN104185477A 的中国专利的说明书第 130 页第[1061]行公开了一种在化合物 B 的基础上制备化合物（I-1）的工艺，其路线为：

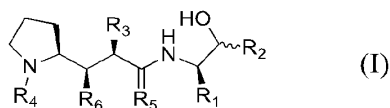


[7] 上述化合物（I-1）的制备工艺为两步式反应（即通过化合物 A→化合物 B→化合物（I-1）），不仅存在最终产品收率降低以及增加生产成本等技术缺陷，其最大的缺陷就是合成原料采用的去甲麻黄碱为易制毒化学品，可通过并不复杂的化学转化制成俗称为“冰毒”的甲基苯丙胺，属管制品种，其购买来源受到一定的限制，进而增加了生产流程的复杂性及风险性。

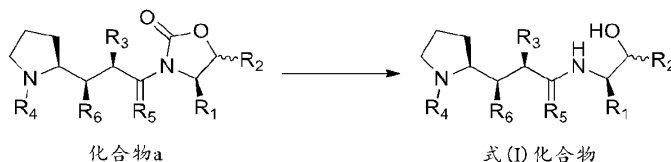
发明内容

[8] 针对现有技术面临的问题，本发明提供了一种全新的制备上述奥瑞他汀衍生物中间体的工艺路线，

具体的, 本发明涉及的奥瑞他汀衍生物中间体为式 (I) 所示的化合物、对映异构体、外消旋体或其药学上可接受的盐:



[9] 其制备路线为:



[10] 其中:

[11] R_1 、 R_2 、 R_3 独立地选自 H, C_1 - C_8 烷基, C_1 - C_8 杂烷基, C_2 - C_8 烯基, C_2 - C_8 炔基, C_3 - C_8 杂环, C_3 - C_8 碳环, 芳基, C_1 - C_8 烷芳基, C_1 - C_8 烷基碳环或 C_1 - C_8 烷基杂环;

[12] R_4 为氨基保护基团;

[13] R_5 为 O 或 S;

[14] R_6 为是 H, OH, C_1 - C_8 烷基, C_3 - C_8 碳环或 O- $(C_1$ - C_8 烷基)。

[15] 本发明提供的奥瑞他汀衍生物中间体的制备方法大致包括如下步骤:

[16] 步骤一: 将化合物 a 溶解于适量的有机溶剂 1 中;

[17] 步骤二: 向步骤一形成的溶液中加入无机碱的水溶液, 反应;

[18] 步骤三: 将步骤二形成的反应体系进行后处理, 获得式(I)化合物;

[19] 其中, 所述的有机溶剂 1 选自 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环溶剂中的任意一种或几种。

[20] 在一些优选的实施例中, 所述的有机溶剂 1 为甲醇; 在另一些优选的实施例中, 所述的有机溶剂 1 为无水乙醇; 在另一些优选的实施例中, 所述的有机溶剂 1 为四氢呋喃; 在另一些优选的实施例中, 所述的有机溶剂 1 为乙腈。

[21] 在另一些优选的实施例中, 所述的有机溶剂 1 为 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环溶剂中任意两种的混合溶液, 如甲醇和乙醇任一体积比混合的溶液、N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮任一体积比混合的溶液、N-甲基吡咯烷酮和甲醇任一体积比混合的溶液、乙醇和异丙醇任一体积比混合的溶液、异丙醇和乙腈任一体积比混合的溶液、乙腈和丙酮任一体积比混合的溶液、丙酮和四氢呋喃任一体积比混合的溶液、四氢呋喃和 1,4-二氧六环溶剂任一体积比混合的溶液、或者其他组合的任一体积比混合的溶液, 且当有机溶剂 1 为两种试剂的混合溶液时, 二者可为任一体积比, 如如 1:1、1:2、1:3、1:4...或者 2:1、3:1、4:1...亦或者其他体积比等。

[22] 优选的, 所述的 R_1 选自 H, C_1 - C_8 烷基, C_1 - C_8 杂烷基, C_2 - C_8 烯基, C_2 - C_8 炔基, C_3 - C_8 杂环, C_3 - C_8 碳环, 芳基, C_1 - C_8 烷芳基, C_1 - C_8 烷基碳环或 C_1 - C_8 烷基杂环; 优选的, 所述的 R_1 为 C_1 - C_8 烷基; 更优选的, 所述的 R_1 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基; 更优选的, 所述的 R_1 为甲基或乙基。

[23] 优选的, 所述的 R_2 选自 H, C_1 - C_8 烷基, C_1 - C_8 杂烷基, C_2 - C_8 烯基, C_2 - C_8 炔基, C_3 - C_8 杂环, C_3 - C_8 碳环, 芳基, C_1 - C_8 烷芳基, C_1 - C_8 烷基碳环或 C_1 - C_8 烷基杂环; 优选的, 所述的 R_2 为芳基。

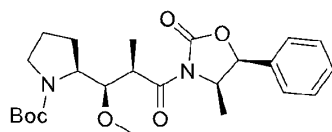
[24] 优选的, 所述的 R_3 选自 H, C_1 - C_8 烷基, C_1 - C_8 杂烷基, C_2 - C_8 烯基, C_2 - C_8 炔基, C_3 - C_8 杂环, C_3 - C_8 碳环, 芳基, C_1 - C_8 烷芳基, C_1 - C_8 烷基碳环或 C_1 - C_8 烷基杂环; 优选的, 所述的 R_3 为 C_1 - C_8 烷基; 更优选的, 所述的 R_3 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基; 更优选的, 所述的 R_3 为甲基或乙基。

[25] 所述的 R_4 为 Boc 保护基团、Cbz 保护基团、Fmoc 保护基团、苄基。在一些特定的实施例中, R_4 为 Boc 保护基团; 在一些特定的实施例中, R_4 为 Cbz 保护基团; 在一些特定的实施例中, R_4 为 Fmoc 保护基团; 在另一些特定的实施例中, R_4 为苄基。

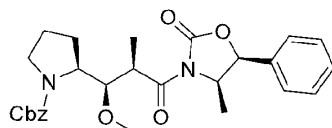
[26] 优选的, 所述的 R_5 为 O; 或者优选的, 所述的 R_5 为 S。

[27] 优选的, 所述的 R_6 选自 H, OH, C_1 - C_8 烷基, C_3 - C_8 碳环或 O- $(C_1$ - C_8 烷基); 更优选的, 所述的 R_6 为 O- $(C_1$ - C_8 烷基); 更更优选的, 所述的 R_6 为甲氧基。

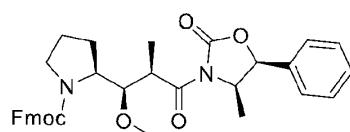
[28] 优选的, 所述的化合物 a 的结构选自如下:



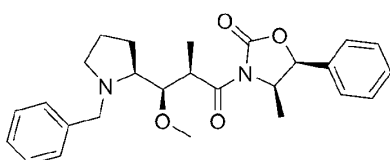
(a-1) ;



(a-2) ;

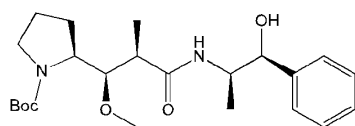


(a-3) ;

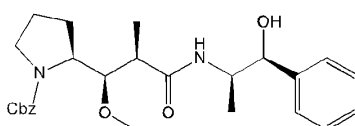


(a-4)。

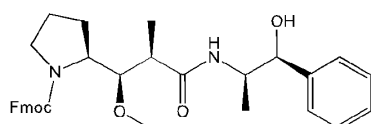
[29] 优选的，所述的式 (I) 化合物的结构为：



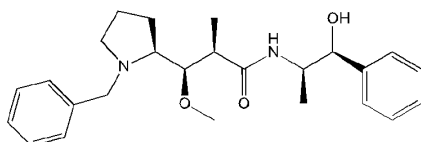
(I-1) ;



(I-2) ;



(I-3) ;



(I-4)。

[30] 步骤二中涉及的无机碱为氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠。在一些优选的实施例中，步骤二中涉及的无机碱为氢氧化锂；在另一些优选的实施例中，步骤二中涉及的无机碱为氢氧化钠；在另一些优选的实施例中，步骤二中涉及的无机碱为氢氧化钾；在另一些优选的实施例中，步骤二中涉及的无机碱为氢氧化钙；在另一些优选的实施例中，步骤二中涉及的无机碱为碳酸钾；在另一些优选的实施例中，步骤二中涉及的无机碱为碳酸铯；在另一些优选的实施例中，步骤二中涉及的无机碱为碳酸钠。

[31] 在一些具体的实施例中，所述的无机碱水溶液的质量分数为 2%-15%；优选的，所述的无机碱水溶液质量分数为 3%-10%。在一些优选的实施例中，所述的无机碱水溶液的质量分数为 2%；在一些优选

- 的实施例中,所述的无机碱水溶液的质量分数为3%;在一些优选的实施例中,所述的无机碱水溶液的质量分数为4%;在一些优选的实施例中,所述的无机碱水溶液的质量分数为5%;在另一些优选的实施例中,所述的无机碱水溶液的质量分数为6%;在另一些优选的实施例中,所述的无机碱水溶液的质量分数为7%;在另一些优选的实施例中,所述的无机碱水溶液的质量分数为8%;在另一些优选的实施例中,所述的无机碱水溶液的质量分数为9%;在另一些优选的实施例中,所述的无机碱水溶液的质量分数为10%;在另一些优选的实施例中,所述的无机碱水溶液的质量分数为11%;在另一些优选的实施例中,所述的无机碱水溶液的质量分数为12%;在另一些优选的实施例中,所述的无机碱水溶液的质量分数为13%;在另一些优选的实施例中,所述的无机碱水溶液的质量分数为14%;在另一些优选的实施例中,所述的无机碱水溶液的质量分数为15%。在另一些优选的实施例中,所述的无机碱水溶液还可以是其他质量分数,如4.8%、5.5%、5.7%、7.4%、9.4%、8.9%、9.1%...等。
- [32] 在另一些具体的实施例中,所述的化合物a和有机溶剂1的重量体积比(g/mL)为 $W_{\text{化合物a}}:V_{\text{有机溶剂1}}$ 为1:3-30。优选的,所述的化合物a和有机溶剂1的重量体积比为1:3-14。在一些优选实施例中,所述的化合物a和有机溶剂1的重量体积比(g/mL)为 $W_{\text{化合物a}}:V_{\text{有机溶剂1}}$ 为1:3;在另一些优选实施例中,所述的化合物a和有机溶剂1的重量体积比(g/mL)为 $W_{\text{化合物a}}:V_{\text{有机溶剂1}}$ 为1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19、1:20、1:21、1:22、1:23、1:24、1:25、1:26、1:27、1:28、1:29、或1:30或其他非整数比例,如约为1:3.1、...、1:3.2、...、1:5.27、...、1:6.23、...、1:6.72、...、1:10.32、...、1:11.21、...、1:13.45...等。
- [33] 在另一些具体的实施例中,所述的化合物a和无机碱的摩尔比为1:1-10。优选的,所述的化合物a和无机碱的摩尔比为1:1-5。在一些优选的实施例中,所述的化合物a和无机碱的摩尔比为1:1;在另一些优选的实施例中,所述的化合物a和无机碱的摩尔比为1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9或1:10,也可以理解的是,在另一些优选的实施例中,所述的化合物a和无机碱的摩尔比还可以为非整数比例,如1:1.1、...、1:1.5、...、1:2.6、...、1:4.8...等。
- [34] 在另一些具体的实施例中,步骤二中所述反应的反应温度为-10~78℃;优选的,步骤二中所述的反应的反应温度为5~40℃;更优选的,步骤二中所述反应的反应温度为15~35℃(如15℃、16℃、17℃、18℃、19℃、20℃、21℃、22℃、23℃、24℃、25℃、26℃、27℃、28℃、29℃、30℃、31℃、32℃、33℃、34℃、35℃),在另一些优选的实施例中,步骤二中所述反应的反应温度还可以为某一范围值,如20±5℃、...、30±5℃、...、等。
- [35] 进一步的,所述的步骤三需要将步骤二形成的反应体系调至酸性后再进行后处理。
- [36] 进一步优选的,所述的步骤三需要将步骤二形成的反应体系调至pH=1~6后再进行后处理,如pH=1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0,当然,也可以是其他数值,如1.15、2.26、3.48...等。
- [37] 进一步的,步骤三中所述的后处理主要包括萃取过程和析晶过程。
- [38] 进一步的,所述的萃取过程选用的萃取溶剂选自乙酸乙酯、二氯甲烷、甲基叔丁基醚、醋酸异丙酯、2-甲基四氢呋喃溶剂中的一种或几种。
- [39] 可以理解的是,萃取溶剂的体积不应视为对本发明的限制,在另一些优选的实施例中,所述的化合物a和萃取溶剂的重量体积比(g/mL)为 $W_{\text{化合物a}}:V_{\text{萃取溶剂}}$ 为1:10-30(如1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19、1:20、1:21、1:22、1:23、1:24、1:25、1:26、1:27、1:28、1:29、1:30,亦或是其他比例,如非限制性的约为1:14.55、1:14.57、1:19.49、1:20.17、1:24.66、...、等...)
- [40] 进一步的,所述的析晶过程所选用的析晶溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、1,4-二氧六环、乙酸乙酯、二氯甲烷、醋酸异丙酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、正己烷、正庚烷、环己烷、甲基环戊烷中的一种或几种。
- [41] 在另一些优选实施例中,所述的析晶溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、1,4-二氧六环、乙酸乙酯、二氯甲烷、醋酸异丙酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、正己烷、正庚烷、环己烷、甲基环戊烷中的一种。
- [42] 在另一些优选的实施例中,所述的析晶溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、1,4-二氧六环、乙酸乙酯、二氯甲烷、醋酸异丙酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、正己烷、正庚烷、环己烷、甲基环戊烷中的两种(即析晶溶剂1和析晶溶剂2),如:乙酸乙酯-正己烷、甲基叔丁基醚-正庚烷、乙酸乙酯-正庚烷.....等。其中,析晶溶剂1和析晶溶剂2为任一体积比,优选为1:1、1:2、2:1、1:3、3:1、1:4、4:1、1:5、5:1.....等。
- [43] 可以理解的是,析晶溶剂的体积不应视为对本发明的限制;在另一些优选的实施例中,所述的化合物a与析晶溶剂的总体积的重量体积比(g/mL)为 $W_{\text{化合物a}}:V_{\text{析晶溶剂}}$ 为1:3-10(如1:3、1:4、1:5、1:6、

1:7、1:8、1:9、1:10, 亦或是其他比例, 如非限制性的约为 1:3.11、1:3.36、1:5.27、1:5.6、1:8.97、1:9.17、...、等)。

[44] 进一步的, 所述析晶过程的目标温度(即析晶过程所降到的最低温度)为-25~60℃; 优选的, 所述析晶过程的目标温度为-10~40℃; 更优选的, 所述析晶过程的目标温度为 0~10℃, 其可以为一个具体的温度, 可也或是某一个范围值(如 0℃、2℃、3℃、4℃、5℃、6℃、7℃、8℃、9℃、10℃、2±2℃、3±2℃、4±2℃、5±2℃、6±2℃、7±2℃、8±2℃等)。

[45] 可以理解的是, 上述析晶过程可以是先加入析晶溶剂之后, 再将整个体系的温度降至目标温度; 也可以是先将整个体系降温至目标温度, 再加入析晶溶剂。

[46] 另外, 步骤三中所述的后处理除包括萃取过程和析晶过程外, 还可包括其他过程, 如萃取液的干燥、萃取液的过滤和旋蒸、析晶体系的过滤等常规操作。

[47] 本发明提供的奥瑞他汀衍生物中间体的工艺路线, 与现有技术相比, 有效的避免了管制化合物-去甲麻黄碱的使用, 反应条件温和。除此之外, 本发明提供的奥瑞他汀衍生物中间体的工艺路线能够一步生产目标产物, 能够有效的避免反应中间产物的产生, 纯化方法简单、最终产品的收率和纯度较高, 适于工业化扩大生产。

具体实施方式

【定义】

[48] 本发明所用术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团, 其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团, 优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基, 更优选含有 1 至 10 个碳原子的烷基, 最优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2, 3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基, 及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基可以在任何可使用的连接点上被取代, 所述取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基。

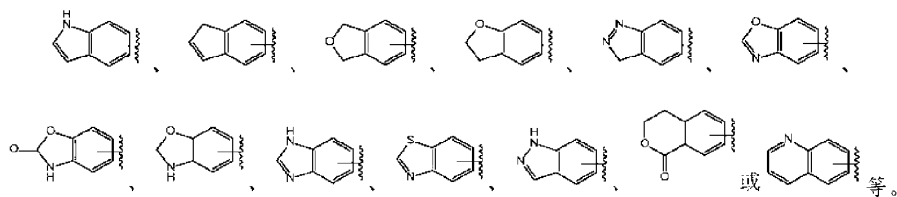
[49] 本发明所用术语“杂烷基”指含有一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子的烷基, 其中烷基如上所定义。

[50] 本发明所用术语“烯基”是指含有一个碳碳双键以及 2 到 8 个碳原子直链或支链的脂肪烃。烯基例子包括但不限于: 乙烯基, 烯丙基, 正丁烯基, 异丁烯基, 3-甲基丁-2-烯基, n-戊烯基, 己烯基, 庚烯基, 辛烯基。

[51] 本发明所用术语“炔基”是指含有一个碳碳三键以及 2 到 8 个碳原子直链或支链的脂肪烃。炔基例子包括但不限于: 乙炔基, 丙炔基, 正丁炔基, 2-丁炔基, 3-甲基丁炔基, n-戊炔基, 己炔基, 庚炔基, 辛炔基。

[52] 本发明所用术语“杂环”也称“杂环基”, 是指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基, 其包含 3 至 20 个环原子, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 S(O)_u(其中 u 是整数 0 至 2)的杂原子, 优选包含 3 至 8 个环原子 8。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、吡啶基、咪唑基、吗啉基、硫代吗啉基、高咪唑基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。杂环基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基。

[53] 本发明所用术语“芳基”指具有共轭的π电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团, 优选为 6 至 10 元, 例如苯基和萘基, 优选苯基。另外, 所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为芳基环, 其非限制性实例包括:



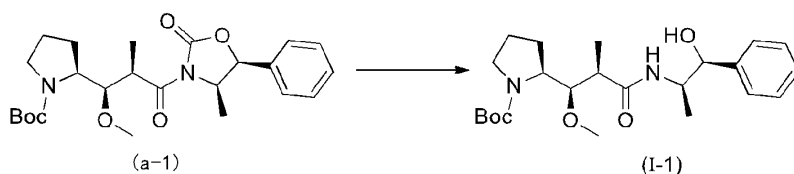
[54] 芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

[55] 本发明所用术语“氨基保护基团”是为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，用易于脱去的基团对氨基进行保护。非限制性实施例包含 9-芴甲氧羰基（即 Fmoc 保护基团）、叔丁氧羰基（即 Boc 保护基团）、苄氧羰基（即 Cbz 保护基团）、乙酰基、苄基、烯丙基和对甲氧苄基等。这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基或硝基中的 1-3 个取代基所取代。

[56] 本发明所用术语“抗体药物偶联物”表示抗体/抗体功能性片段、连接子、毒素部分经过化学反应连接在一起的化合物，其结构通常由三部分组成：抗体或抗体类配体、毒素部分、以及将抗体或抗体类配体及药物偶联起来的连接子（linker）。本发明所使用的术语“药物”以及“毒素部分”泛指任何具有期望的生物活性，并具有反应性官能团以便制备本发明所述偶联物的化合物。

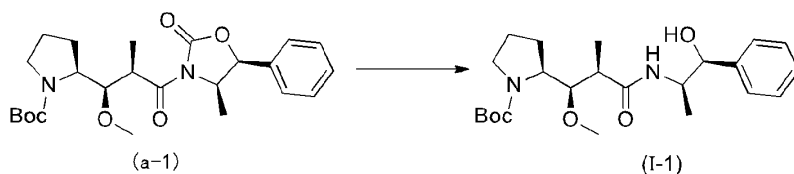
【具体实施例】

[57] 实施例 1



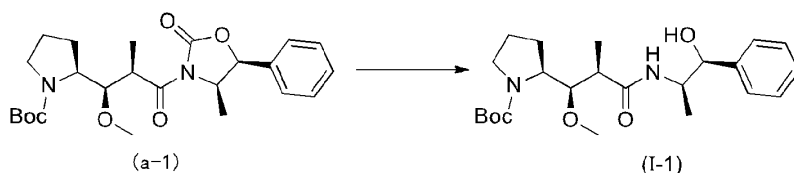
[58] 将化合物 (a-1) (4.46g, 10mmol) 溶于 14ml 乙醇中，氮气保护下，滴加氢氧化锂 (1.2g, 50mmol) 水 (24mL，这里是指水的体积，下同) 溶液，加毕，室温 (20-25°C) 搅拌 30min 后，调至酸性 (pH=5)，加入 65mL 乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯萃取溶液，加入无水 Na_2SO_4 干燥，并减压浓缩至一定体积后，加入 25ml 乙酸乙酯-正己烷 (体积比为 1: 5) 搅拌，逐渐有固体析出，边搅拌边降温至 0°C，过滤，得 3.15g 白色固体，即为 (I-1) 化合物 (收率为 75%，纯度为 99.5%)。

[59] 实施例 2



[60] 将化合物 (a-1) (4.46g, 10mmol) 溶于 14ml 甲醇中，氮气保护下，滴加氢氧化锂 (0.48g, 20mmol) 水 (6mL) 溶液，加毕，15°C 搅拌 30min 后，调至酸性 (pH=4)，加入 90mL 乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯萃取溶液，加入无水 Na_2SO_4 干燥，并减压浓缩至一定体积后，加入 25ml 乙酸乙酯-正己烷 (体积比为 1: 5) 搅拌，逐渐有固体析出，边搅拌边降温至 0°C，过滤，得 3.32g 白色固体，即为 (I-1) 化合物 (收率为 79%，纯度为 99.4%)。

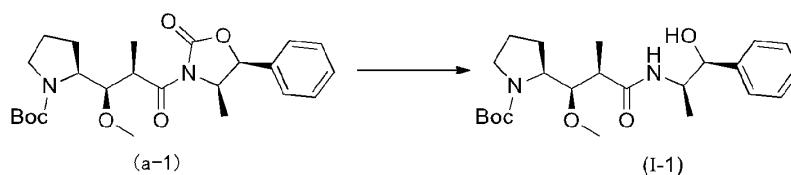
[61] 实施例 3



[62] 将化合物 (a-1) (4.46g, 10mmol) 溶于 60ml 乙醇中，氮气保护下，滴加氢氧化钠 (1.04g, 26mmol) 水 (10mL) 溶液，加毕，35°C 搅拌 30min 后，调至酸性 (pH=3)，加入 65mL 二氯甲烷萃取。收集二氯甲烷萃取溶液，加入无水 Na_2SO_4 干燥，并减压浓缩至一定体积后，加入 40ml 甲基叔丁基醚搅拌，逐渐有固体析出，边搅拌边降温至 10°C，过滤，得 3.15g 白色固体，即为 (I-1) 化合物 (收率为 75%，

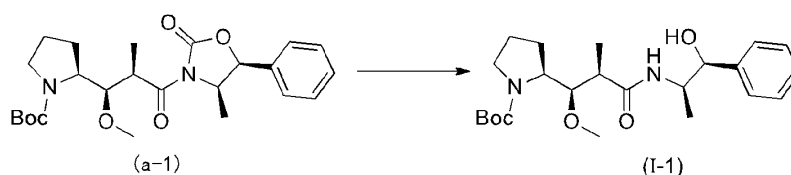
纯度为 99.5%)。

[63] 实施例 4



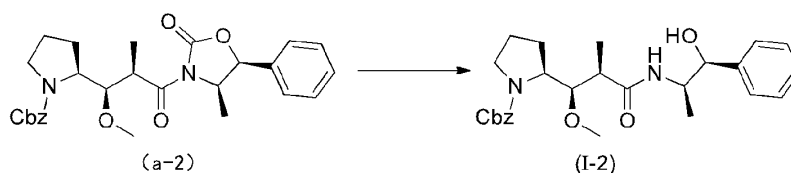
[64] 将化合物 (a-1) (4.46g, 10mmol) 溶于 50ml 甲醇中, 氮气保护下, 滴加氢氧化钠 (0.44g, 11mmol) 水 (4.5mL) 溶液, 加毕, 35°C 搅拌 30min 后, 调至酸性 (pH=2), 加入 90mL 二氯甲烷萃取。收集二氯甲烷萃取溶液, 加入无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩至一定体积后, 加入 15ml 甲基叔丁基醚-正庚烷 (体积比为 2: 1) 搅拌, 逐渐有固体析出, 边搅拌边降温至 0°C, 过滤, 得 3.57g 白色固体, 即为 (I-1) 化合物 (收率为 85%, 纯度为 99.1%)。

[65] 实施例 5



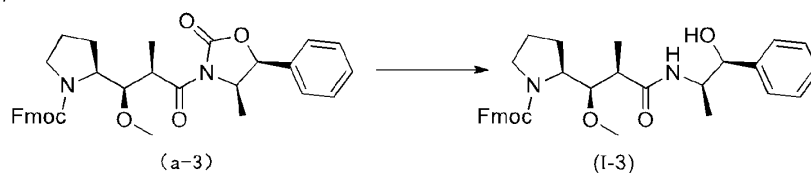
[66] 将化合物 (a-1) (4.46g, 10mmol) 溶于 30ml 乙醇中, 氮气保护下, 滴加氢氧化锂 (1.20g, 50mmol) 水 (12mL) 溶液, 加毕, 室温 (20-25°C) 搅拌 30min 后, 调至酸性 (pH=1), 加入 110mL 乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯萃取溶液, 加入无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩至一定体积后, 加入 15ml 乙酸乙酯-正庚烷 (体积比为 1: 2) 搅拌, 逐渐有固体析出, 边搅拌边降温至 10°C, 过滤, 得 3.07g 白色固体, 即为 (I-1) 化合物 (收率为 73%, 纯度为 99.3%)。

[67] 实施例 6



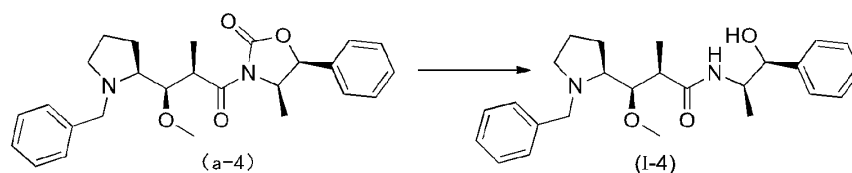
[68] 将化合物 (a-2) (4.81g, 10mmol) 溶于 30ml 甲醇中, 氮气保护下, 滴加氢氧化锂 (1.20g, 50mmol) 水 (20mL) 溶液, 加毕, 室温 (20-25°C) 搅拌 30min 后, 调至酸性 (pH=6), 加入 70mL 乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯萃取溶液, 加入无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩至一定体积后, 加入 15ml 乙酸乙酯-正庚烷 (体积比为 1: 2) 搅拌, 逐渐有固体析出, 边搅拌边降温至 0°C, 过滤, 得 3.80g 白色固体, 即为 (I-2) 化合物 (收率为 84%, 纯度为 99.5%)。

[69] 实施例 7



[70] 将化合物 (a-3) (5.69g, 10mmol) 溶于 30ml 乙醇中, 氮气保护下, 滴加氢氧化锂 (0.26g, 11mmol) 水 (4.5mL) 溶液, 加毕, 室温 (20-25°C) 搅拌 30min 后, 调至酸性 (pH=5.5), 加入 140mL 二氯甲烷萃取。收集二氯甲烷萃取溶液, 加入无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩至一定体积后, 加入 30ml 甲基叔丁基醚搅拌, 逐渐有固体析出, 边搅拌边降温至 10°C, 过滤, 得 1.95g 白色固体, 即为 (I-3) 化合物 (收率为 36%, 纯度为 99.2%)。

[71] 实施例 8



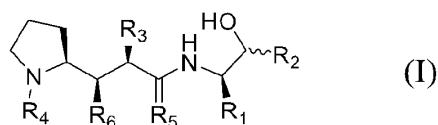
[72] 将化合物(a-4) (4.36g, 10mmol) 溶于 45ml 乙醇中, 氮气保护下, 滴加氢氧化钠 (0.44g, 11mmol) 水 (4.5mL) 溶液, 加毕, 室温 (20-25°C) 搅拌 30min 后, 调至酸性 (pH=4.5), 加入 85mL 乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯萃取溶液, 加入无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩至一定体积后, 加入 40ml 乙酸乙酯-正庚烷 (体积比为 1:2) 搅拌, 逐渐有固体析出, 边搅拌边降温至 0°C, 过滤, 得 3.20g 白色固体, 即为(I-4)化合物 (收率为 78%, 纯度为 99.6%)。

[73] 以上描述地仅是优选实施方案，其只作为示例而不限制实施本发明所必需特征的组合。所提供的标题并不意指限制本发明的多种实施方案。术语例如“包含”、“含”和“包括”不意在限制。此外，除非另有说明，没有数词修饰时包括复数形式，以及“或”、“或者”意指“和/或”。除非本文另有定义，本文使用的所有技术和科学术语的意思与本领域技术人员通常理解的相同。

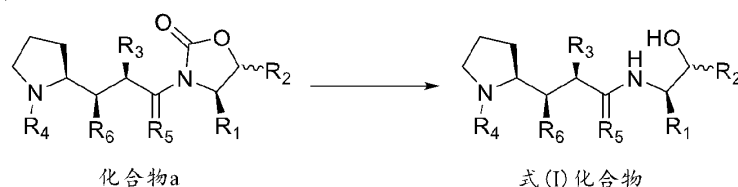
[74] 本申请中提及的所有公开物和专利通过引用方式并入本文。不脱离本发明的范围和精神, 本发明的所描述的方法和组合物的多种修饰和变体对于本领域技术人员是显而易见的。虽然通过具体的优选实施方式描述了本发明, 但是应该理解所要求保护的本发明不应该被不适当地局限于这些具体实施方式。事实上, 那些对于相关领域技术人员而言显而易见的用于实施本发明的所描述的模式的多变体意在包括在随附的权利要求的范围内。

权 利 要 求 书

1. 一种奥瑞他汀衍生物中间体的制备方法, 其特征在于, 所述的奥瑞他汀衍生物中间体为式 (I) 所示的化合物或其对映异构体、外消旋体或其药学上可接受的盐:



其制备路线为:



5

其中:

R_1 、 R_2 、 R_3 独立地选自 H, C_1 - C_8 烷基, C_1 - C_8 杂烷基, C_2 - C_8 烯基, C_2 - C_8 炔基, C_3 - C_8 杂环, C_3 - C_8 碳环, 芳基, C_1 - C_8 烷芳基, C_1 - C_8 烷基碳环或 C_1 - C_8 烷基杂环;

R_4 为氨基保护基团;

10

R_5 为 O 或 S;

R_6 为 H, -OH, C_1 - C_8 烷基, C_3 - C_8 碳环或 -O-(C_1 - C_8 烷基);

其制备方法包括如下步骤:

步骤一: 将化合物 a 溶解于适量的有机溶剂 1 中;

步骤二: 向步骤一形成的溶液中加入无机碱的水溶液, 反应;

15

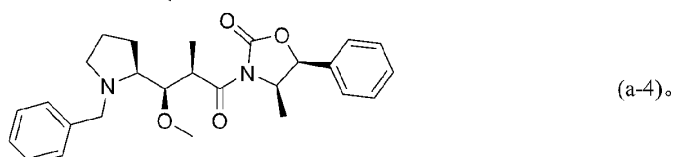
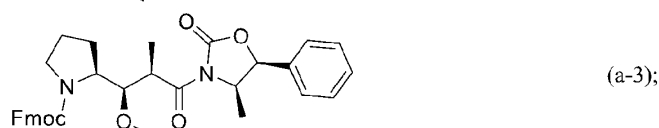
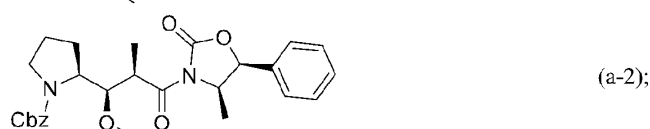
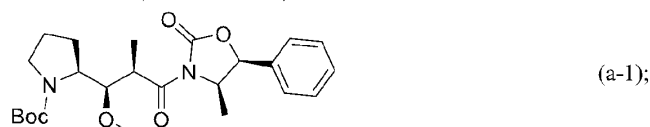
步骤三: 将步骤二形成的反应体系进行后处理, 获得式(I)化合物;

其中, 所述的有机溶剂 1 选自 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环溶剂中的任意一种或几种。

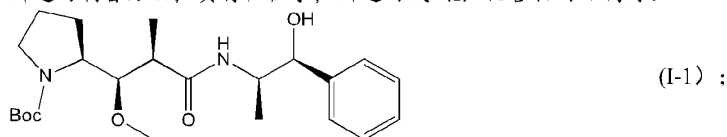
2. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于, 所述的 R_4 为 Boc 保护基团、Cbz 保护基团、Fmoc 保护基团、苄基。

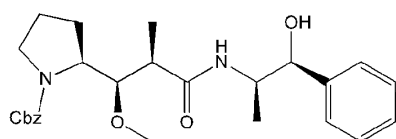
20

3. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于, 所述的化合物 a 的结构选自如下:

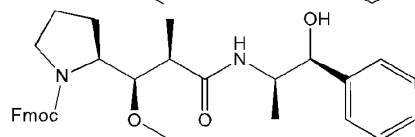


4. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于, 所述的式 (I) 化合物的结构为:

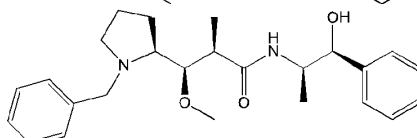




(I-2) ;



(I-3) ;



(I-4) 。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的有机溶剂1选自甲醇、乙醇中的一种。

6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述步骤二中涉及的无机碱为氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钾、碳酸铯、或碳酸钠。

7. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的无机碱水溶液的质量分数为2%-15%;
5 优选的,所述的无机碱水溶液质量分数为3%-10%;优选的,所述的化合物a和有机溶剂1的重量体积比(g/mL)为 $W_{\text{化合物a}}:V_{\text{有机溶剂1}}$ 为1:3-30;进一步优选的,所述的化合物a和有机溶剂1的重量体积比(g/mL)为 $W_{\text{化合物a}}:V_{\text{有机溶剂1}}$ 为1:3-14。

8. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的化合物a和无机碱的摩尔比为1:1-10;优选的,所述的化合物a和无机碱的摩尔比为1:1-5。

9. 根据权利要求1所述的制备方法其特征在于,步骤二中所述反应的反应温度为-10~78℃;优选的,所述反应的反应温度为5~40℃;优选的,所述反应的反应温度为15~35℃。

10. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的步骤三需要将步骤二形成的反应体系调至酸性后再进行后处理。

11. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤三中所述的后处理主要包括萃取过程和析晶过程;优选的,所述的萃取过程选用的萃取溶剂选自乙酸乙酯、二氯甲烷、甲基叔丁基醚、醋酸异丙酯、2-甲基四氢呋喃溶剂中的一种或几种;优选的,所述析晶过程所选用的析晶溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、1,4-二氧六环、乙酸乙酯、二氯甲烷、醋酸异丙酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、正己烷、正庚烷、环己烷、甲基环戊烷中的一种或几种。

12. 根据权利要求11所述的制备方法,其特征在于,所述析晶过程的目标温度为-25~60℃;优选的,所述析晶过程的目标温度为-10~40℃;更优选的,所述析晶过程的目标温度为0~10℃。