



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115160205 B

(45) 授权公告日 2024.06.07

(21) 申请号 202210806783.7

CN 114605310 A, 2022.06.10

(22) 申请日 2022.07.08

CN 102639492 A, 2012.08.15

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 102206247 A, 2011.10.05

申请公布号 CN 115160205 A

CN 103012232 A, 2013.04.03

(43) 申请公布日 2022.10.11

CN 103073475 A, 2013.05.01

(73) 专利权人 上海皓鸿生物医药科技有限公司

CN 114249663 A, 2022.03.29

地址 201210 上海市浦东新区中国(上海)

CN 114432980 A, 2022.05.06

自由贸易试验区张衡路1999号3幢2层

CN 114436929 A, 2022.05.06

(72) 发明人 曹铭 罗超 张焕成 李涛

US 2007167426 A1, 2007.07.19

杨绍波 金飞敏 高强 郑保富

吴迪 等.微反应器技术及其研究进展.《中国陶瓷工业》.2018,第25卷(第5期),第3节.

(51) Int. Cl.

Udo E. W. Lange 等.Orally active thrombin inhibitors. Part 2: Optimization of the P2-moiety.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2006,第16卷第2648-2653页.

C07D 207/22 (2006.01)

C07K 5/062 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2016145208 A1, 2016.05.26

US 6124472 A, 2000.09.26

审查员 冉书平

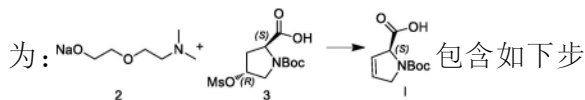
权利要求书2页 说明书7页

(54) 发明名称

一种制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸及盐的方法

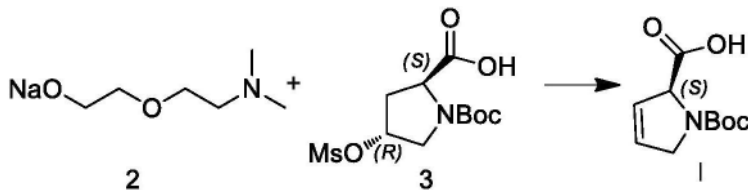
(57) 摘要

本发明提供一种制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸及盐的方法,反应式



骤:步骤1:将有机溶剂加入至化合物2中形成溶液A,溶液A泵入连续流反应器中;步骤2:将有机溶剂加入至化合物3中形成溶液B,溶液B泵入连续流反应器中,在连续流反应器上设置合适温度和压力下,化合物2与化合物3进行消除反应,选择性地后处理纯化,得到化合物I(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸;该方法一步反应,可以减少釜式消除反应在反应过程中升温剧烈,明显降低双键异构体杂质含量,提高收率,降低成本。

1. 一种制备 (S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸及盐的方法,反应式为:



包含如下步骤:

步骤1:将有机溶剂加入至化合物2中形成溶液A,溶液A泵入连续流反应器中,溶液A泵入连续流反应器的流速为1.5~2mL/min;

步骤2:将有机溶剂加入至化合物3中形成溶液B,溶液B泵入连续流反应器中,溶液B泵入连续流反应器的流速为2.0~2.5mL/min,在连续流反应器上设置合适温度下,化合物2与化合物3进行消除反应,选择性地后处理纯化,得到化合物I (S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-1H-吡咯-2-羧酸;所述的反应器设置合适温度为0°C~20°C;

步骤1或步骤2,所述有机溶剂分别选自甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈、甲苯、1,2-二氯乙烷或二氯甲烷一种或其任意组合;

所述的步骤2的后处理纯化,包含以下步骤,将反应液用盐酸调pH至1.5~2,用有机溶剂萃取;所述的步骤2的后处理纯化,盐酸浓度为6~12mol/L;所述的步骤2的后处理纯化,有机溶剂使用的重量g为化合物1重量g的2~5倍;有机溶剂选自甲基叔丁基醚或乙酸乙酯;或进一步与二乙胺反应,得到高纯度(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-1H-吡咯-2-羧酸二乙胺盐。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤1,所述有机溶剂的用量体积mL为化合物2的用量重量g的1~5倍。

3. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于:所述有机溶剂的用量体积mL为化合物2的用量重量g的1~3倍。

4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤1或步骤2,所述有机溶剂分别选自四氢呋喃、乙腈、甲苯中的一种或其任意组合。

5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤2,所述的有机溶剂用量体积mL为化合物3的用量重量g的1~5倍;

或步骤2,所述的消除反应在连续流反应器中的反应时间为30~120min。

6. 根据权利要求5所述的制备方法,其特征在于:步骤2,所述的有机溶剂用量体积mL为化合物3的用量重量g的1~2倍;或步骤2,所述的消除反应在连续流反应器中的反应时间为50~90min。

7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤2,所述的反应器设置合适温度为5°C~15°C。

8. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于:步骤2,所述的有机溶剂用量体积mL为化合物3的用量重量g的1~1.5倍。

9. 根据权利要求7所述的方法,其特征在于:步骤2,所述的反应器设置合适温度为10~15°C。

10. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:所述的步骤2的后处理纯化,有机溶剂使用的重量g为化合物1重量g的2~5倍;或所述进一步与二乙胺反应中,二乙胺与化合物1摩

尔比为(1~1.10):1。

11.根据权利要求10所述的方法,其特征在于:所述的步骤2的后处理纯化,有机溶剂使用的重量g为化合物1重量g的4~5倍;或有机溶剂萃取中有机溶剂选自乙酸乙酯;或所述进一步与二乙胺反应中,二乙胺与化合物1摩尔比为(1~1.05):1。

12.一种制备抗病毒药物奈玛特韦、波普瑞韦或那拉匹韦的方法,包括上述权利要求1-11之一所述一种连续流制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-1H-吡咯-2-羧酸及盐的方法。

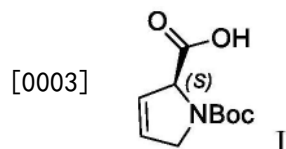
## 一种制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸及盐的方法

### 技术领域

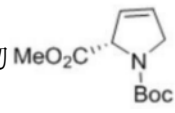
[0001] 本发明涉及一种合成抗病毒药物中间体的制备方法,具体涉及一种利用连续流反应器合成(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸二乙胺盐制备方法,属于药物合成技术领域。

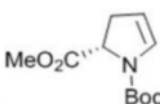
### 背景技术

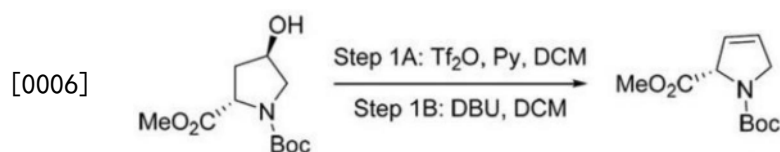
[0002] (S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸(式I化合物)及其盐,是合成抗病毒药物奈玛特韦(nirmatrelvir)、波普瑞韦(boceprevir)和那拉匹韦(narlaprevir)的重要中间体,其结构式如下:



[0004] CN1226231A(W01998004523A1)公开了3-吡咯啉-2-羧酸衍生物的制备方法;W02005123632A1公开了使用烷基磷酸酐通过从醇中除去水来制备烯烃的方法,具体使用环状磷酸酐一步消去反应。

[0005] CN114085180A公开了将DBU溶解于用DCM,背压0.5~0.7MPa,外浴温度25~30℃,停留时间6分钟,得到两段反应的体系外标收率为55~60%(目标产物  与位置异

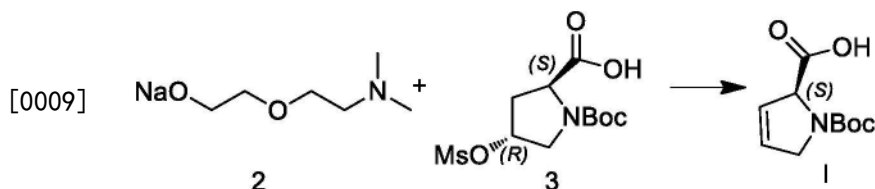
构体  比例3:1),反应式如下:



### 发明内容

[0007] 针对以上技术背景,以解决现有技术双键位置异构体杂质高,及中釜式工艺存在安全风险高、生产效率低的问题。本发明提供一种方法安全可控,反应时间短,且收率较高的连续化合成(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-1H-吡咯-2-羧酸及盐的方法。

[0008] 本发明提供一种连续流反应器制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-1H-吡咯-2-羧酸及盐的方法,该反应式为:



[0010] 包含如下步骤:

[0011] 步骤1:将有机溶剂加入至化合物2中形成溶液A,溶液A泵入连续流反应器中;

[0012] 步骤2:将有机溶剂加入至化合物3中形成溶液B,溶液B泵入连续流反应器中,在连续流反应器上设置合适温度和压力下,化合物2与化合物3进行消除反应,选择性地处理后纯化,得到化合物I (S) -1-(叔丁氧羰基)-2,5-1H-吡咯-2-羧酸;

[0013] 或进一步与二乙胺反应,得到高纯度(S) -1-(叔丁氧羰基)-2,5-1H-吡咯-2-羧酸二乙胺盐。

[0014] 本发明进一步的方案:步骤1,有机溶剂的用量体积mL为化合物2的用量重量g的1~5倍,优选1~3倍。

[0015] 本发明进一步的方案:步骤1,所述的有机溶剂选自甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈、甲苯、1,2-二氯乙烷或二氯甲烷一种或其任意组合;进一步优选四氢呋喃、乙腈、甲苯中的一种或其任意组合,最优选乙腈或四氢呋喃一种或组合。

[0016] 本发明进一步的方案:步骤1,有机溶剂选自乙腈或四氢呋喃,乙腈或四氢呋喃的用量体积mL为化合物2的用量质量g的1~5倍,优选1~3倍。

[0017] 本发明进一步的方案:步骤1,溶液A泵入连续流反应器的流速为0.1~3mL/min,优选0.9~2mL/min,最优选1.5~2mL/min;进一步的方案:溶液A选自化合物2的乙腈溶液或化合物2的四氢呋喃溶液,化合物2的乙腈或化合物2的四氢呋喃溶液的流速为0.1~3mL/min,优选0.9~2mL/min,最优选1.5~2mL/min。

[0018] 本发明进一步的方案:步骤2,所述的有机溶剂选自甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈、甲苯、1,2-二氯乙烷或二氯甲烷一种或其任意组合;进一步优选四氢呋喃、乙腈、甲苯中的一种或其任意组合,最优选乙腈或四氢呋喃一种或组合。

[0019] 本发明进一步的方案:步骤2,所述的有机溶剂(例如乙腈或四氢呋喃等)用量体积mL为化合物3的用量重量g的1~5倍,优选1~2倍,最优选1~1.5倍。

[0020] 本发明进一步的方案:步骤2,溶液B泵入连续流反应器的流速为0.4~3mL/min,优选1~3mL/min,最优选2.0~2.5mL/min;进一步的方案:溶液B选自化合物3的乙腈溶液或化合物3的四氢呋喃溶液,化合物3的乙腈或化合物3的四氢呋喃溶液的流速为0.4~3mL/min,优选1~3mL/min,最优选2.0~2.5mL/min。

[0021] 本发明进一步的方案:步骤2,所述的反应器设置合适温度为0°C~20°C,优选5°C~15°C,最优选10~15°C。

[0022] 本发明进一步的方案:步骤2,所述的消除反应在连续流反应器中的反应时间为30~120min,优选50~90min,例如60min或71min。

[0023] 本发明进一步的方案:所述的步骤2的后处理纯化,包含以下步骤,将反应液用盐酸调pH至1.5~2,用有机溶剂萃取。

[0024] 所述的步骤2的后处理纯化,盐酸浓度为6~12mol/L。

[0025] 所述的步骤2的后处理纯化,有机溶剂使用的重量g为化合物1重量g的2~5倍,优

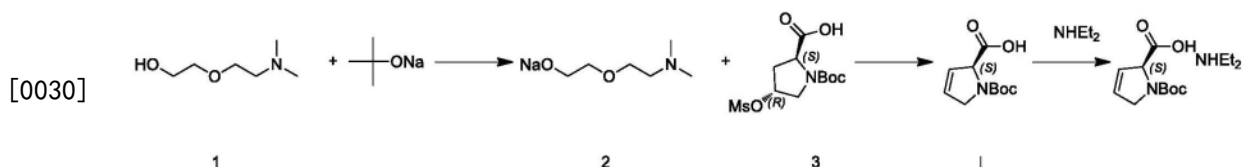
选 4~5倍;有机溶剂萃取中有机溶剂选自甲基叔丁基醚或乙酸乙酯,优选乙酸乙酯。

[0026] 本发明进一步的方案:所述进一步与二乙胺反应中,二乙胺与化合物1摩尔比为(1~1.10):1,优选(1~1.05):1。

[0027] 本发明进一步的方案:以上所述技术方案或一种连续流制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-1H-吡咯-2-羧酸或其盐(例如二乙胺盐)的方法用于制备抗病毒中间体药物上的应用,具体在制备抗病毒药物奈玛特韦(nirmatrelvir)、波普瑞韦(boceprevir)和那拉匹韦(narlaprevir)药物上的应用。

[0028] 本发明进一步的方案:一种制备抗病毒药物(例如奈玛特韦(nirmatrelvir)、波普瑞韦(boceprevir)和那拉匹韦(narlaprevir)药物)的方法,包括上述所述一种连续流制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-1H-吡咯-2-羧酸或其盐(例如二乙胺盐)的方法。

[0029] 本发明还提供一种(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-1H-吡咯-2-羧酸二乙胺的制备方法:



[0031] 包含以下步骤:

[0032] S1、向甲苯溶液中加入叔丁醇钠,氮气保护下,加入化合物1反应;得到化合物2;

[0033] S2、将化合物3加入乙腈溶解,降温;加入化合物2的乙腈溶液,控温0°C~15°C;搅拌1~3小时,反应完全,加入水,加入盐酸溶液调pH 1.5~2,加入有机溶剂萃取浓缩得到化合物I;

[0034] S3、化合物I的有机溶剂中,滴加二乙胺,析出固体继续搅拌;降温,保温搅拌,抽滤得到化合物I的二乙胺盐。

[0035] 本发明进一步的方案,步骤S2的有机溶剂或S3有机溶剂选自乙酸乙酯。

[0036] 本发明进一步的方案,一种(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-1H-吡咯-2-羧酸二乙胺的制备方法,包含以下步骤:

[0037] S1、向甲苯溶液中加入叔丁醇钠,氮气保护下,加入化合物1反应;升温至55°C~60°C,搅拌反应1~2小时;减压浓缩;得到化合物2;

[0038] S2、将化合物3加入乙腈溶解,降温至-5°C~0°C;加入化合物2的乙腈溶液,控温0°C~15°C,搅拌1~3小时,反应完全,加入水,加入盐酸溶液调pH 1.5~2,加入乙酸乙酯萃取浓缩得到化合物I;

[0039] S3、化合物I的乙酸乙酯溶液升温至35°C~45°C,滴加二乙胺,析出固体继续搅拌;降温,保温搅拌,抽滤得到化合物I的二乙胺盐。

[0040] 本发明进一步的方案,步骤S1,所述的叔丁醇钠与化合物1摩尔量比为1:1.01~1.20,优选1:1.05~1.10。

[0041] 本发明进一步的方案,步骤S2,所述的化合物3加入乙腈溶解,其中乙腈的使用量体积数(mL)为化合物3重量(g)的1~2倍,优选1.2~1.8倍;

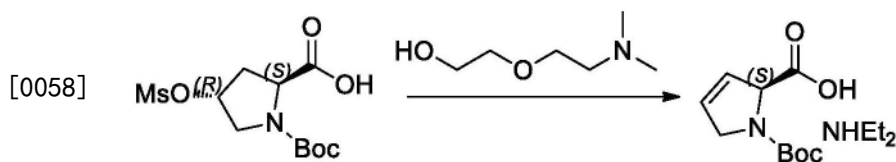
[0042] 本发明进一步的方案,步骤S2,所述的加入化合物2的乙腈溶液,其中乙腈的使用量体积数(mL)为化合物2重量(g)的1~2倍,优选1~1.2倍;

- [0043] 本发明进一步的方案,步骤S2,所述的盐酸摩尔浓度为6~12mol/L;
- [0044] 本发明进一步的方案,步骤S2,所述的浓缩得到化合物I为直接浓缩干得到化合物I或者浓缩除去大部分有机相后得到化合物I的乙酸乙酯溶液。
- [0045] 本发明进一步的方案,步骤S3,化合物I与乙酸乙酯的体积比为1:1~1:3;
- [0046] 本发明进一步的方案,步骤S3,所述的二乙胺与化合物3摩尔量比(1~1.10):1,优选1~1.05:1;
- [0047] 本发明进一步的方案,步骤S3,析出固体继续搅拌时间为1~3小时,优选1~2小时;
- [0048] 本发明进一步的方案,步骤S3,所述的降温为降温至10~15°C;保温搅拌时间为1~2小时,优选1~1.5小时。
- [0049] 本发明进一步的方案:一种制备抗病毒药物(例如奈玛特韦(nirmatrelvir)、波普瑞韦(boceprevir)和那拉匹韦(narlaprevir)药物)的方法,包括上述所述一种(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-1H-吡咯-2-羧酸二乙胺的制备方法。
- [0050] 本发明进一步的方案:本发明连续流反应设备包括微反应器,微反应器优选管道反应器,微反应器可配备有:预热设备,用于物料的预热;温度检测设备,用于监测连续反应设备中的反应温度;控温系统,用于调节反应温度;压力检测设备,用于监测连续反应设备中的反应压力;自动化控制系统;自动化控制系统与液体泵、气体流量控制器、降温系统(换热设备如冷凝器等)、温度检测设备或压力检测设备连接等。
- [0051] 本发明有益的技术效果在于:
- [0052] 1) 本发明提供一种连续流制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-1H-吡咯-2-羧酸二乙胺盐的合成方法,一步反应,可以减少釜式消除反应在反应过程中升温剧烈,导致异构体增加这一过程,通过连续流反应将双键异构体从40%降低至20%,更优可降低至5%,提高收率,降低成本。
- [0053] 2) 连续流制备方法相比于传统釜式反应,由于单位时间内参与反应的化合物2的量大大减少,解决现有技术中釜式工艺存在安全风险高、反应程度低的问题。另外对比实施例方法,采用甲醇钠将化合物1制备成有机碱,再与原料化合物3进行消除反应,得到化合物I;化合物I在有机溶剂中与二乙胺成盐,得到化合物二乙胺盐。在消除反应过程中,导致危险程度升高,且反应程度降低,副产物生成变多,且物料剩余过多,后处理极为麻烦,双键位置异构体杂质高。
- [0054] 3) 采用连续流制备方法,由于局部反应原料的浓度大大提高,因此大大缩短了反应时间,显著提高了生产效率。
- [0055] 4) 反应完毕后所得产物经过浓缩、纯化即可得到产品,收率高达85%,纯度高达99%以上。本发明提供一种合成方法安全可控,危废产生量少,且收率较高,产品质量好。

### 具体实施方式

[0056] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。

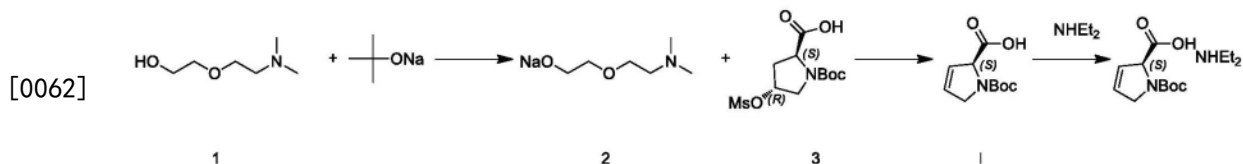
[0057] 对比实施例1



[0059] 取1L三口瓶加入甲苯250.3g,加入2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]乙醇116.2g,加入甲醇钠的甲醇溶液145.5g,于20℃反应1小时,减压蒸馏出甲醇,得到黄色油状物50.5g,向油状物中加入100mL乙腈,氮气保护下,控制温度在20℃~25℃,滴加(2S,4R)-4-[(甲磺酰基)氧基]-1,2-吡咯烷二甲酸1-叔丁酯100g的乙腈溶液,于20℃~25℃反应20小时,降温到0℃~10℃,加入250g水,加入浓盐酸将体系pH调节到2.5,静置分层,将有机相加入水洗3次,水相加入MTBE萃取3次,合并有机相,浓缩有机相得黄色油状物68.7g粗产品,将粗产品加入84mL的乙酸乙酯溶解后,滴加19.2g的二乙胺,滴加完毕,于室温反应2.5小时,向反应液中加入130mL的MTBE搅拌过夜,过滤得类白色固体28.7g,总收率37.5%,纯度小于90%,异构比例高达60:40。

[0060] 实施例1

[0061] 化合物I制备方法如下:



[0063] 向反应釜R1中加入甲苯87.2mL;向反应釜R1加入叔丁醇钠(93.2g,3.0eq);开启搅拌,氮气置换三次,氮气流保护;向反应釜R1滴加原料化合物1(139.5g,3.24eq),控温60℃下;滴毕,控温55~60℃减压浓缩;后加入乙腈78.6g,完全溶解,降温至-5℃~0℃;

[0064] 向反应釜R2中加入乙腈110g;向反应釜R2加入化合物3(100g,1.0eq),降温至-5℃至0℃得到化合物3的乙腈溶液;

[0065] 向反应釜R1内滴加上述化合物3的乙腈溶液,控温0℃~15℃;滴加完,保温10~15℃反应1~2小时;控温-5℃~15℃滴加水200g;控温0℃~15℃,滴加6mol/L盐酸320g,调pH至1.5~2;加入乙酸乙酯90g萃取,有机相加饱和食盐水洗涤,40℃减压浓缩干;加入乙酸乙酯180g,升温至35~45℃,滴加二乙胺(24.59,1.04eq),保温40~45℃,搅拌1~2小时;降温至10~15℃,搅拌1h,过滤;滤饼于45~55℃鼓风干燥2~4小时;得到类白色化合物I:56g,收率:60.4%;HPLC 98.0%,双键异构体杂质含量20%。

[0066] 实施例2

[0067] 一种制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸及盐的方法,具体包括以下步骤:

[0068] 1) 反应瓶R1中加入40g的化合物2和40mL乙腈,搅拌至澄清溶液,化合物2乙腈溶液以0.7mL/min的流速泵入反应器;反应瓶R2取化合物340g溶解于56mL乙腈,化合物3乙腈溶液以1mL/min的流速泵入反应器,反应器温度设置10℃,反应液在反应器中停留61min,并通过冷凝器、气液分离器收集反应液;

[0069] 2) 将上述反应液加入水,6mol/L盐酸调pH至1.5~2,乙酸乙酯萃取后有机相浓缩至1/3体积,加入二乙胺成盐,过滤、干燥,得到白色固体化合物I,HPLC 98.0%,收率72%,双键异构体杂质含量20.0%。



[0070] 实施例3

[0071] 一种制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸及盐的方法,具体包括以下步骤:

[0072] 1) 反应瓶R1中加入化合物2 40g加入40mL乙腈,搅拌至澄清溶液,化合物2乙腈溶液以 0.8mL/min的流速泵入反应器;反应瓶R2取化合物3 40g,溶解于56mL乙腈,化合物3乙腈溶液以1mL/min的流速泵入反应器,反应器温度设置10°C,反应液在反应器中停留50min,并通过冷凝器、气液分离器收集反应液;

[0073] 2) 将上述反应液加入水,6mol/L盐酸调pH至1.5~2,乙酸乙酯萃取后有机相浓缩至1/3体积,加入二乙胺成盐,过滤、干燥,得到白色固体化合物I,HPLC 98.2%,收率71%,双键异构体杂质含量19.3%。

[0074] 实施例4

[0075] 一种制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸及盐的方法,具体包括以下步骤:

[0076] 1) 反应瓶R1中加入化合物2 40g加入40mL乙腈,搅拌至澄清溶液,化合物2乙腈溶液以 0.9mL/min的流速泵入反应器;反应瓶R2取化合物3 40g,溶解于56mL乙腈,化合物3乙腈溶液以1mL/min的流速泵入反应器,反应器温度设置10°C,反应液在反应器中停留65min,并通过冷凝器、气液分离器收集反应液;

[0077] 2) 将上述反应液加入水,12mol/L盐酸调pH至1.5~2,乙酸乙酯萃取后有机相浓缩至1/3体积,加入二乙胺成盐,过滤、干燥,得到白色固体化合物I,HPLC 98.3%,收率75%,双键异构体杂质含量20.0%。

[0078] 实施例5

[0079] 一种制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸及盐的方法,具体包括以下步骤:

[0080] 1) 反应瓶R1中加入化合物2 40g加入40mL乙腈,搅拌至澄清溶液,化合物2乙腈溶液以 1.1mL/min的流速泵入反应器;反应瓶R2取化合物3 40g,溶解于56mL乙腈,化合物3乙腈溶液以1mL/min的流速泵入反应器,反应器温度设置10°C,反应液在反应器中停留71min,并通过冷凝器、气液分离器收集反应液;

[0081] 2) 将上述反应液加入水,6mol/L盐酸调pH至1.5~2,乙酸乙酯萃取后有机相浓缩至1/3体积,加入二乙胺成盐,过滤、干燥,得到白色固体化合物I,HPLC 98.5%,收率76%,双键异构体杂质含量15.0%。

[0082] 实施例6

[0083] 一种制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸及盐的方法,具体包括以下步骤:

[0084] 1) 反应瓶R1中加入化合物2 40g加入40mL乙腈,搅拌至澄清溶液,化合物2乙腈溶液以 1.8mL/min的流速泵入反应器;反应瓶R2取化合物3 40g,溶解于56mL乙腈,化合物3乙腈溶液以2mL/min的流速泵入反应器,反应器温度设置10°C,反应液在反应器中停留55min,并通过冷凝器、气液分离器收集反应液;

[0085] 2) 将上述反应液加入水,6mol/L盐酸调pH至1.5~2,乙酸乙酯萃取后有机相浓缩至1/3体积,加入二乙胺成盐,过滤、干燥,得到白色固体化合物I,HPLC 99.3%,收率85%,

双键异构体杂质含量5.0%。

[0086] 实施例7

[0087] 一种制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸及盐的方法,具体包括以下步骤:

[0088] 1) 反应瓶R1中加入化合物2 400g加入400mL乙腈,搅拌至澄清溶液,化合物2乙腈溶液以1.5mL/min的流速泵入反应器;反应瓶R2取化合物3 400g,溶解于560mL乙腈,化合物3乙腈溶液以2.1mL/min的流速泵入反应器,反应器温度设置10°C,反应液在反应器中停留68min,并通过冷凝器、气液分离器收集反应液;

[0089] 2) 将上述反应液加入水,6mol/L盐酸调pH至1.5~2,乙酸乙酯萃取后有机相浓缩至1/3体积,加入二乙胺成盐,过滤、干燥,得到白色固体化合物I,HPLC 99.0%,收率86%,双键异构体杂质含量5.8%。

[0090] 实施例8

[0091] 一种制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸及盐的方法,具体包括以下步骤:

[0092] 1) 反应瓶R1中加入化合物2 40g加入48mL乙腈,搅拌至澄清溶液,化合物2乙腈溶液以 1.7mL/min的流速泵入反应器;反应瓶R2取化合物3 40g,溶解于60mL乙腈,化合物3乙腈溶液以2mL/min的流速泵入反应器,反应器温度设置10°C,反应液在反应器中停留63min,并通过冷凝器、气液分离器收集反应液;

[0093] 2) 将上述反应液加入水,6mol/L盐酸调pH至1.5~2,乙酸乙酯萃取后有机相浓缩至1/3体积,加入二乙胺成盐,过滤、干燥,得到白色固体化合物I,HPLC 99.2%,收率87%,双键异构体杂质含量5.5%。

[0094] 实施例9

[0095] 一种制备(S)-1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸及盐的方法,具体包括以下步骤:

[0096] 1) 反应瓶R1中加入化合物2 40g加入40mL乙腈,搅拌至澄清溶液,化合物2乙腈溶液以 2.7mL/min的流速泵入反应器;反应瓶R2取化合物3 40g,溶解于56mL乙腈,化合物3乙腈溶液以3mL/min的流速泵入反应器,反应器温度设置10°C,反应液在反应器中停留90min,并通过冷凝器、气液分离器收集反应液;

[0097] 2) 将上述反应液加入水,6mol/L盐酸调pH至1.5~2,乙酸乙酯萃取后有机相浓缩至1/3体积,加入二乙胺成盐,过滤、干燥,得到白色固体化合物I,HPLC 98.5%,收率75%,双键异构体杂质含量12%。