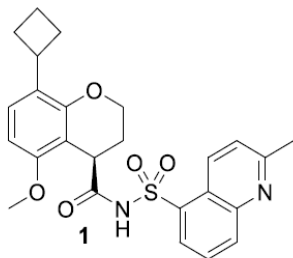


ABBV-3748 公斤级合成应用

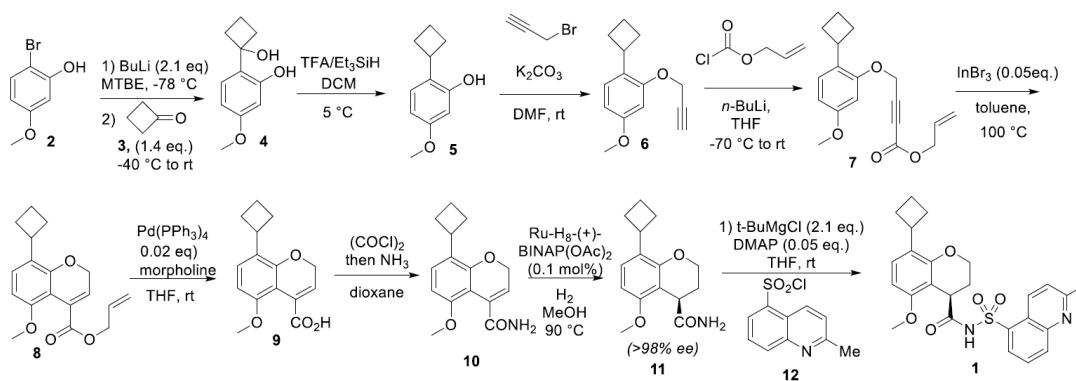
囊性纤维化 (CF) 是一种使人虚弱并最终致命的遗传性疾病, 在全世界范围内影响着 10 多万人。 囊性纤维化是由多种突变引起的, 这些突变可导致囊性纤维化跨膜受体 (CFTR) 蛋白的功能障碍 (CFTR 蛋白负责整个身体组织中的阴离子转运)。为应对 CFTR 的功能障碍, ABBV-3748 正作为一种 CFTR 调节疗法中的修正分子被广泛开发。



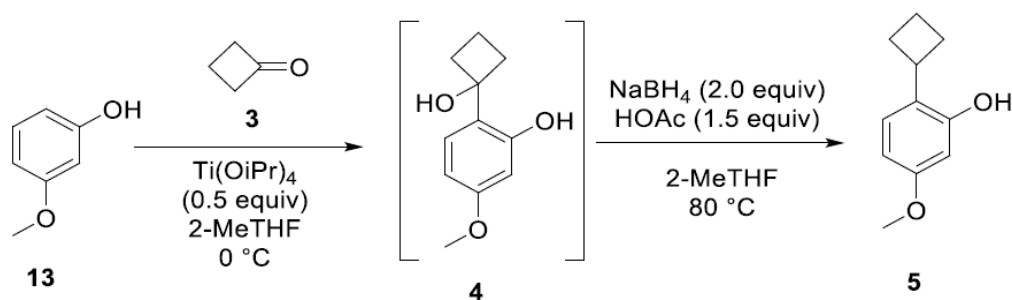
ABBV-3748 结构

合成

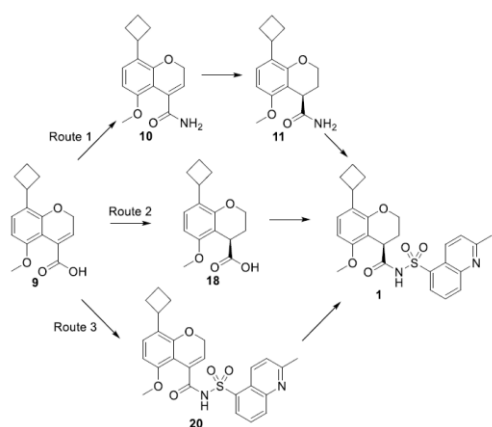
第一代的 ABBV-3748 合成方法如图所示:



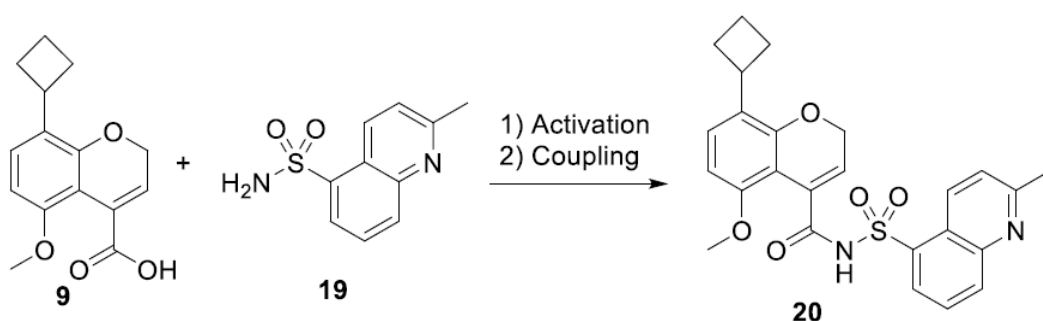
该文章报道了一种新的研究结果, 开发了一种可连续放大生产的以 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 为介导的烷基化和一系列还原反应, 用于生成结构 5, 并通过 Rh 的催化氢化, 直接形成 API 1 (ABBV-3748)。这个改进的方法能够实现批产 6.5 kg 的 1, 足够满足早期实验的需求。



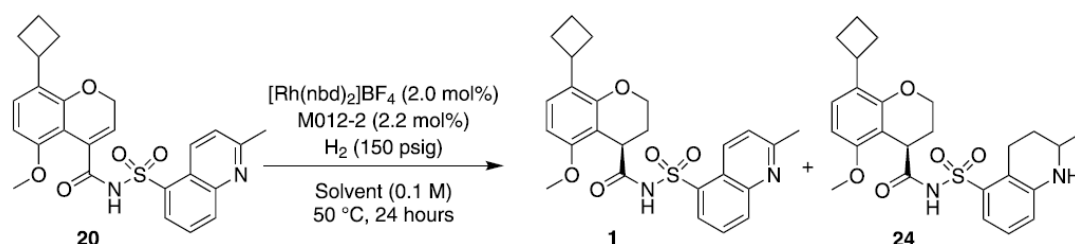
可公斤级生产 5 的合成方法



优化合成 1 的路线，最终选择线路 3，改变偶联和不对称氢化这两步的顺序，可以有效地控制杂质和原料药中的对映体的产生。合成 20 的路线 3 步骤如下：



最后针对 20 到 1 的氢化步骤使用的溶剂也进行了筛选，获得了最优的 1 的合成路线：



API 纯化

为了提供高质量的纯净原料药，除合成之外，还有在纯化方面的优化需求，在纯化方面的挑战包括将残留的 Rh 和一些不希望出现的对映体去除到目标水平。其中对于 Rh 的去除，在该反应流程下，难度在于偶联配体的结构和 API 的结构十分相似，普通的清除方法很难可靠地达到 <10 ppm 的水平。

由于该原料药的结晶分离度较差，因此需要采用金属清除剂的处理方法对铑进行去除。

除 Rh 效果的研究是在 2-MeTHF 还原反应这一步的溶液中比较了不同种类金属清除剂的性能，筛选中我们发现在更高的温度下使用金属清除剂可以提高清除性能，同时也发现了相比于功能化的硅胶清除剂 (SiliCycle SiliMetS DMT 或 SiliMetS Thiourea)，活性炭对 Rh 的截留差，而且 API 回收率低。因此最终决定了应用于可放大生产流程中的纯化方案为将 2-MeTHF 反应溶液通过 SiliCycle DMT 滤芯床层

循环，再将溶剂从 2-MeTHF 替换为乙腈通过另一个新的 DMT 滤芯床层。通过第一个滤芯的循环能够将 Rh 浓度降低到 38ppm，而通过第二个滤芯循环则可以将 Rh 浓度进一步降低到<10 ppm。

上述应用案例完整展示了我们的 SiliaMetS DMT 金属清除剂在除 Rh 过程中的有效应用，选用我们以 SiliaMetS DMT 压制成的一体化滤芯设备 E-PAK 实现了在批产 6.5kg ABBV-3748 放大生产中的铑纯化，最终实现了将 Rh 金属含量降至 10ppm 以下的目标，并且 API 回收率高。

以上案例来自

Jeffrey M. Kallemeyn,* John Hartung, Timothy Connolly, Andrew Ickes, Brian Kotecki, Leon Van Haandel, Milad Nazari, Onkar Manjrekar, and Shuang Chen. Development of a Telescoped Alkylation/Reduction Reaction Sequence and an Asymmetric Hydrogenation to Enable the Kilogram Synthesis of ABBV-3748. *Org. Process Res. Dev.* 2022, 26, 2947–2956