



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201736379 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 16 日

(21) 申請案號：106112069

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 11 日

(51) Int. Cl. : C07D491/056(2006.01)

C07D317/68 (2006.01)

C07B43/06 (2006.01)

(30) 優先權：2016/04/11

中國大陸

201610221284.6

(71) 申請人：浙江海正藥業股份有限公司 (中國大陸) ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72) 發明人：鐘金清 ZHONG, JINQING (CN)；趙旭陽 ZHAO, XUYANG (CN)；白驊 BAI, HUA (CN)；龔永祥 GONG, YONGXIANG (CN)；張鑫龍 ZHANG, XINLONG (CN)；朱齊鳳 ZHU, QIFENG (CN)；劉偉偉 LIU, WEIWEI (CN)；周亞 ZHOU, YA (CN)

(74) 代理人：楊長峯

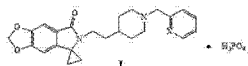
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 33 頁

(54) 名稱

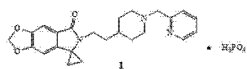
製備 AD-35 的方法、中間體化合物及該中間體化合物的用途

(57) 摘要

本發明公開了一種式 (I) 所示的苯並間二氧雜環戊烯衍生物 (AD-35) 的製備方法及其中間體。本發明方法以胡椒酸為原料，經過溴代、酯化、氰化、環丙烷內醯胺化、醯胺氮烷基化、脫保護、吡啶氮烷基化和成鹽，得到式 (I) 化合物。該方法起始原料廉價易得，合成路線短，操作簡單，可適合工業化生產。



特徵化學式：





201736379

申請日: 106/04/11

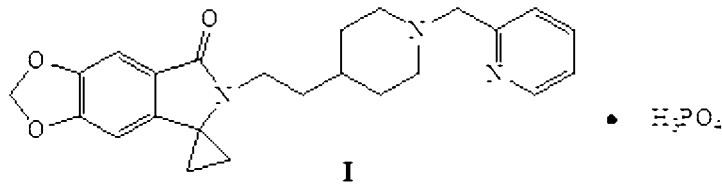
 IPC分類: *C07D 491/056* (2006.01)
C07D 317/68 (2006.01)
C07B 43/06 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】製備AD-35的方法、中間體化合物及該中間體化合物的用途

【中文】

本發明公開了一種式 (I) 所示的苯並間二氧雜環戊烯衍生物 (AD-35) 的製備方法及其中間體。本發明方法以胡椒酸為原料，經過溴代、酯化、氰化、環丙烷內醯胺化、醯胺氮烷基化、脫保護、吡啶氮烷基化和成鹽，得到式 (I) 化合物。該方法起始原料廉價易得，合成路線短，操作簡單，可適合工業化生產。

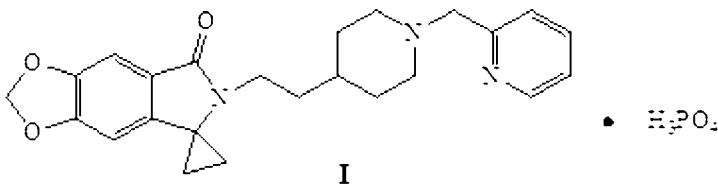


【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

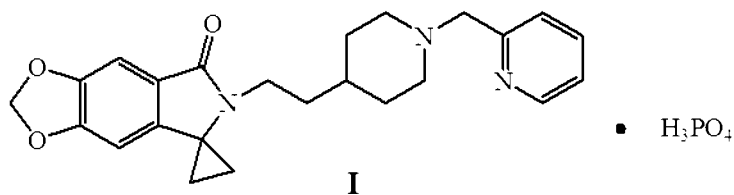
【中文發明名稱】製備AD-35的方法、中間體化合物及該中間體化合物的用途

【技術領域】

【0001】本發明涉及式(I)所示的用於治療阿爾茨海默氏症的臨床試驗藥物，即6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺環[[1,3]二氧雜環戊烯並[4,5-f]異吲哚-7,1'-環丙烷]-5-酮磷酸鹽(AD-35)的製備方法及其合成中間體。

【先前技術】

【0002】WO2014005421報導了一類苯並間二氧雜環戊烯化合物，這類化合物具有抑制乙醯膽鹼酯酶的活性，可以用於治療阿爾茨海默氏症。在這類化合物中尤其引人注目的是6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺環[[1,3]二氧雜環戊烯並[4,5-f]異吲哚-7,1'-環丙烷]-5-酮磷酸鹽，代號AD-35，其化學結構如下式I所示：



【0003】AD-35是一個較弱的乙醯膽鹼酯酶抑制劑，在體外抑制乙醯膽鹼酯酶的活性約為多奈哌齊活性的十分之一，但該化合物在Morris水迷宮實驗中卻表現出與多奈哌齊相當的藥效，即改善記憶和學習能力的效果與多奈哌齊相當。這說明AD-35在體內很可能還藉由別的機制產生改善記憶和學習能力的效果。用由Aβ₂₅₋₃₅誘導的阿爾茨海默氏症大鼠模型所作的進一步研究發現，AD-35

能顯著抑制促炎性細胞因數 $\text{TNF-}\alpha$ 和 $\text{IL-1}\beta$ 的產生和釋放，從而極大地減小了 $\text{A}\beta_{25-35}$ 對神經細胞的毒性，有效地保護了神經細胞。

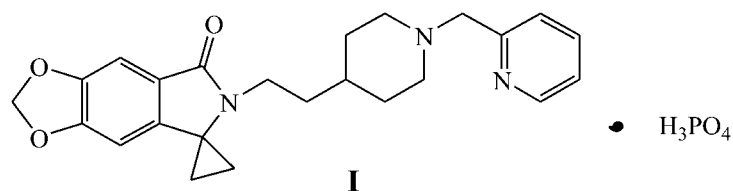
【0004】 此外，AD-35 在體外更表現出具有一定的螯合過渡金屬離子如 Cu^{2+} 的能力，而 Cu^{2+} 能加速 $\text{A}\beta$ 纖維的形成，增強 $\text{A}\beta$ 對神經細胞的毒性，從而促進神經細胞的死亡，因此大腦中過多的 Cu^{2+} 也被認為是引起阿爾茨海默氏症的風險因素之一（Sarell et al. *J. Biol. Chem.* 2010, 285(53), 41533）。從化學結構的角度看，AD-35 分子中分別處於吡啶環和吡啶環上的兩個氮原子構成了一個類似乙二胺的結構單元，這應該能解釋為什麼這一化合物能在一定程度上螯合過渡金屬離子。就化合物的安全性而言，小鼠急毒實驗表明，AD-35 的毒性遠小於多奈哌齊。剛完成的一期臨床單劑量遞增耐受性試驗（SAD）展示，受試者一次服用 90 毫克的 AD-35 沒有出現不良反應，這說明該化合物的安全性很好。

【0005】 綜上所述，AD-35 很有希望成為一個副作用很小的治療阿爾茨海默氏症的新藥，它的多重作用機制很可能使得這一化合物不僅能減輕阿爾茨海默氏症患者的症狀，而且能延緩這一疾病的進程。

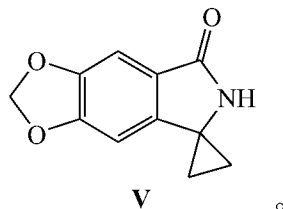
【0006】 由於 WO2014005421 報導的製備 AD-35 及其類似物的合成路線太長，操作複雜，收率低，有些步驟也不適用於工業化生產，因此有必要研發一條新的製備方法，以克服習知的上述製備方法的問題。

【發明內容】

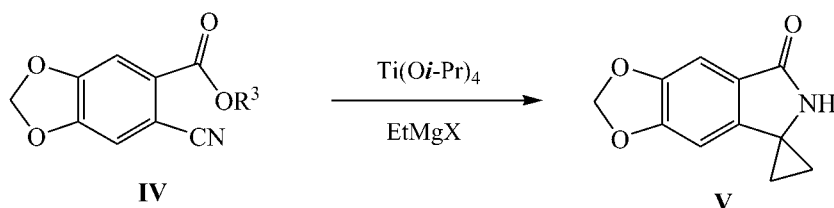
【0007】 為了解決上述技術問題，本發明的目的之一是提供一種製備式(I)化合物的關鍵中間體（式V化合物）及其製備方法：



【0008】 在本發明的第一方面，提供了一種如式**V**所示的可以用於製備式**(I)**化合物的中間體：



【0009】 在本發明的又一方面中，提供了一種製備式**V**所代表的化合物的方法，所述方法包括：式**IV**所示的氰基酯在鈦酸（四）異丙酯（ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ ）和格氏試劑乙基鹵化鎂的作用下發生環丙烷內醯胺化，得到式**V**所示的螺環丙烷內醯胺：



【0010】 其中， R^3 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基； X 為氯、溴或碘。

【0011】 該反應的格氏試劑乙基鹵化鎂較佳為乙基溴化鎂。

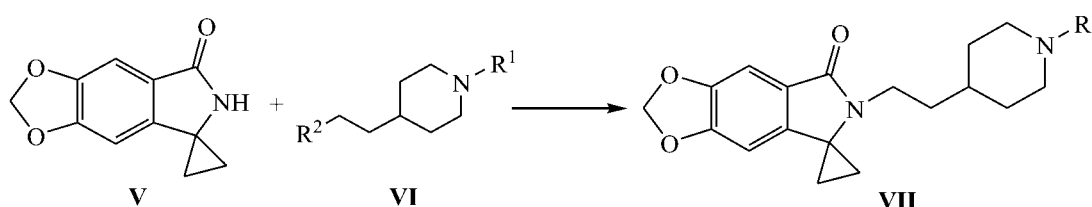
【0012】 該反應的溶劑選自乙醚、二氯甲烷、甲苯、甲基叔丁基醚或四氫呋喃，較佳為二氯甲烷。

【0013】 該反應的溫度控制在 $0\sim 35^\circ\text{C}$ ，較佳為 $0\sim 20^\circ\text{C}$ 。

【0014】 該反應中，式**IV**所示的化合物與鈦酸（四）異丙酯（ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ ）的莫耳比為 $1:1\sim 3$ ，較佳為 $1:1\sim 1.5$ 。

【0015】該反應中，式IV所示的化合物與格氏試劑乙基鹵化鎂的莫耳比為1：1~5，較佳為1：2~3。

【0016】在本發明的再一方面中，提供了一種製備式VII所代表的化合物的方法，所述方法包括：在鹼的作用下，式V所示的螺環丙烷內醯胺與式VI所示的化合物偶聯，得到式VII所示的化合物：



【0017】其中， R^1 為氨基的保護基，較佳為叔丁氧羰基（Boc）； R^2 為鹵素或對甲苯磺醯氧基。

【0018】該反應所用的鹼選自氫化鈉、叔丁醇鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀或碳酸鈉，較佳為氫氧化鈉或氫氧化鉀。

【0019】該反應中，式V所示化合物與鹼的莫耳比為1：1~3，較佳為1：1.1~2。

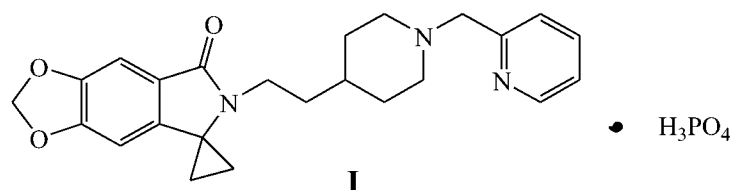
【0020】該反應中，式V所示化合物與式VI所示化合物的莫耳比為1：1~3，較佳為1：1.1~1.5。

【0021】該反應的溶劑選自N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷或乙腈，較佳為二甲基亞砷。

【0022】該反應的溫度控制在25~75°C，較佳為55~65°C。

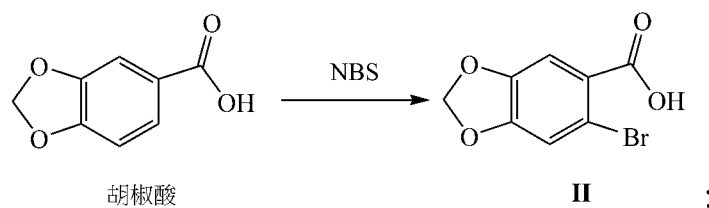
【0023】本發明的目的之二是提供一種根據上述中間體製備式(I)化合物的方法，進而提供一種改進的簡單的、高收率地製備式(I)的能抑制乙醯膽鹼酯酶（acetylcholinesterase）的苯並間二氧雜環戊烯衍生物的方法。即，製備化

合物6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-吡啶基]乙基]螺環[[1,3]二氧雜環戊烯並[4,5-f]異吲哚-7,1'-環丙烷]-5-酮磷酸鹽的方法。

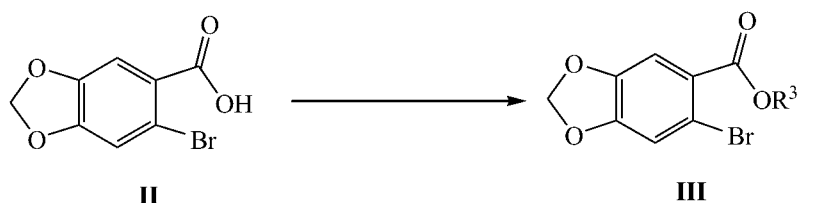


【0024】 該方法包括以下步驟：

【0025】 (1) 在溶劑中，胡椒酸在鹼的作用下成鹽，再在N-溴代丁二醯亞胺 (NBS) 的作用下溴代，得到式II所示的化合物：

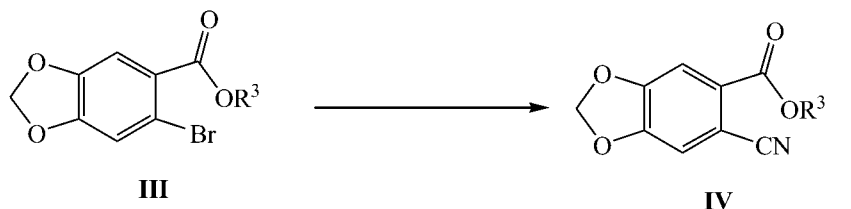


【0026】 (2) 將式II所示的化合物在酸的催化作用下與醇 (R³OH) 發生酯化反應，得到式III所示的酯：



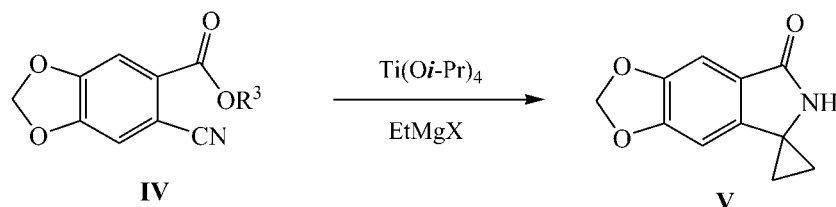
【0027】 其中，R³為C₁-C₆烷基。

【0028】 (3) 式III所示的化合物在氰離子供體的作用下氰化，得到式IV所示的氰基酯：



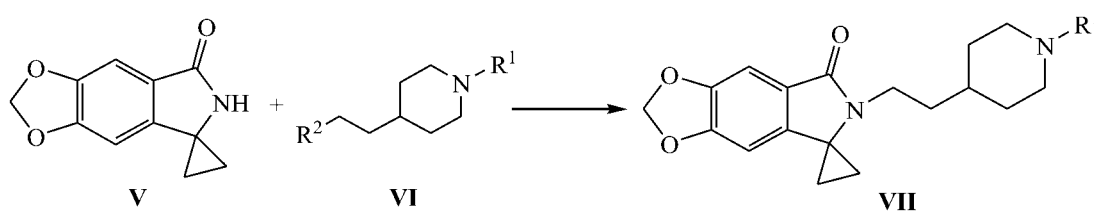
【0029】 其中， R^3 為 C_1 - C_6 烷基。

【0030】 (4) 式IV所示的氰基酯在鈦酸(四)異丙酯($Ti(Oi-Pr)_4$)和格氏試劑乙基鹵化鎂的作用下發生環丙烷內醯胺化，得到式V所示的螺環丙烷內醯胺：



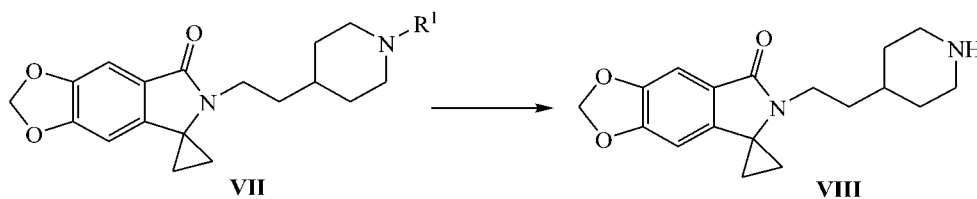
【0031】 其中， R^3 為 C_1 - C_6 烷基；X為氯、溴或碘。

【0032】 (5) 在鹼的作用下，式V所示的螺環丙烷內醯胺與式VI所示的化合物偶聯，得到式VII所示的化合物：



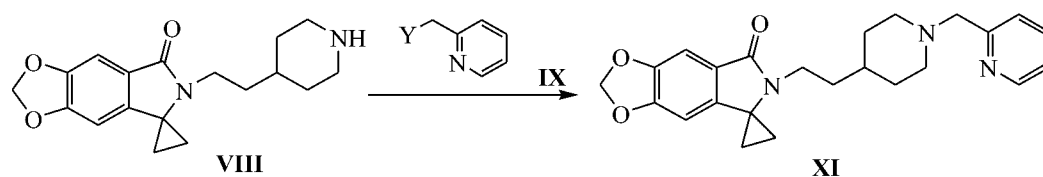
【0033】 其中， R^1 為氨基的保護基，較佳為叔丁氧羰基(Boc)； R^2 為鹵素或對甲苯磺醯氧基。

【0034】 (6) 脫除式VII所示的化合物的氨基保護基，得到式VIII所示的化合物或其鹽：



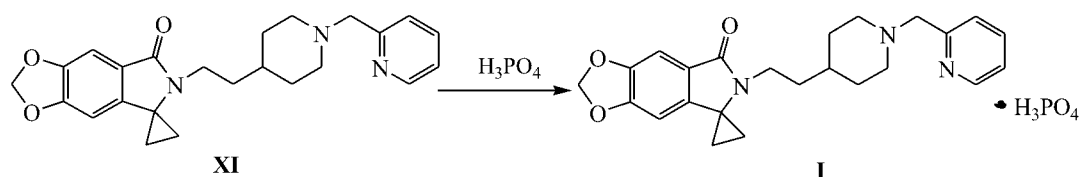
【0035】 其中， R^1 為氨基的保護基，較佳為叔丁氧羰基(Boc)。

【0036】 (7) 在鹼的作用下，式VIII所示的化合物或其鹽與式IX所示的化合物或其鹽反應，得到式XI所示的化合物：



【0037】 其中，Y為鹵素或磺醯氧基。

【0038】 (8) 式XI所示的化合物與磷酸反應成鹽，得到式I化合物：



【0039】 上述反應步驟，其中，

【0040】 在步驟(1)中，反應溶劑選自N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、水、二氯甲烷或氯仿，較佳為水；所述的鹼選自氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸氫鈉、碳酸鈉或碳酸鉀；所述的胡椒酸、鹼與N-溴代丁二醯亞胺(NBS)的莫耳比為1:1.2~2:1.4~2.4，；反應溫度控制在0~70°C，較佳為30~45°C。

【0041】 在步驟(2)中，R³為C₁-C₆烷基，較佳為甲基、乙基或異丙基，更佳為乙基；該反應是本領域已知的，即，在酸的催化作用下，式II所示的化合物與醇(R³OH)發生酯化反應，其中催化所用的酸較佳為濃硫酸。

【0042】 在步驟(3)中，所述的氰離子供體為金屬氰化物，較佳為氰化亞銅(CuCN)或亞鐵氰化鉀/碘化亞銅(K₄Fe(CN)₆/CuI)，更佳為亞鐵氰化鉀/碘化亞銅(K₄Fe(CN)₆/CuI)。

【0043】更佳地，式III所示的化合物與碘化亞銅（CuI）的莫耳比為1：1～2，較佳為1：1.1～1.5；式III所示的化合物與亞鐵氰化鉀（ $K_4Fe(CN)_6$ ）的莫耳比為1：0.15～0.35，較佳為1：0.18～0.25；反應溫度控制在100～160°C，較佳為120～140°C；反應溶劑較佳為N,N-二甲基甲醯胺或N,N-二甲基乙醯胺。

【0044】在步驟（4）中，格氏試劑乙基鹵化鎂較佳為乙基溴化鎂，溶劑選自乙醚、二氯甲烷、甲苯、甲基叔丁基醚或四氫呋喃，較佳為二氯甲烷；反應溫度控制在0～35°C，較佳為0～20°C；式IV所示的化合物與鈦酸（四）異丙酯（ $Ti(Oi-Pr)_4$ ）的莫耳比為1：1～3，較佳為1：1～1.5；式IV所示的化合物與格氏試劑乙基鹵化鎂的莫耳比為1：1～5，較佳為1：2～3。

【0045】在步驟（5）中， R^1 為氨基的保護基，較佳為叔丁氧羰基（Boc）； R^2 為鹵素或對甲苯磺醯氧基；反應所用的鹼選自氫化鈉、叔丁醇鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀或碳酸鈉，較佳為氫氧化鈉或氫氧化鉀；式V所示的化合物與鹼的莫耳比為1：1～3，較佳為1：1.1～2；式V所示化合物與式VI所示化合物的莫耳比為1：1～3，較佳為1：1.1～1.5；反應溶劑選自N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷或乙腈，較佳為二甲基亞砷；反應溫度控制在25～75°C，較佳為55～65°C。

【0046】在步驟（6）中， R^1 為叔丁氧羰基時，在酸性條件下脫除氨基的保護基時，所用的酸選自硫酸、三氟乙酸、氫氟酸或鹽酸，較佳為鹽酸（用於該反應的鹽酸並不特別受限，可以使用濃鹽酸、氯化氫氣體、吸收氯化氫氣體的溶劑、用溶劑稀釋的濃鹽酸的混合液中的任一種）；所用的反應溶劑選自甲醇、乙醇、乙酸乙酯或其混合溶劑，較佳為乙醇與乙酸乙酯的混合溶劑，更佳為乙醇與乙酸乙酯體積比為2：3；反應溫度控制在20～70°C，較佳為50～60°C。

【0047】 在步驟（7）中，式IX所示的化合物中Y為鹵素或磺醯氧基，其中鹵素選自氯、溴或碘；磺醯氧基選自苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基或甲磺醯氧基；所用的鹼選自碳酸鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉或氫氧化鉀，較佳為碳酸鉀；式VIII所示的化合物與式IX所示的化合物的莫耳比為1：1~3，較佳為1：1.4~2；式VIII所示的化合物與鹼的莫耳比為1：1.5~4，較佳為1：2~3.5；所用的反應溶劑選自甲醇、乙醇、乙腈、水或其混合溶劑，較佳為乙醇與水的混合溶劑；於55~65°C溫度反應。

【0048】 在步驟（8）中，所用的反應溶劑選自甲醇、乙醇或異丙醇，較佳為乙醇；式XI所示的化合物與磷酸的莫耳比為1：0.95~1.05；反應溫度控制在20~80°C，較佳為60~70°C。

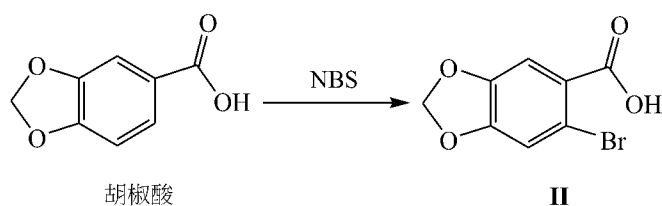
【0049】 本發明所使用的部分術語定義如下：

【0050】 “鹵素”是指氟、氯、溴和碘。

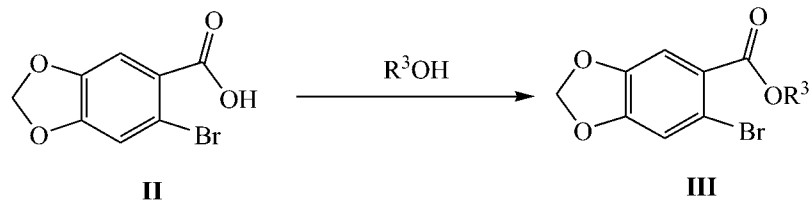
【0051】 “烷基”當作一基團或一基團的一部分時是指直鏈或者帶有支鏈的脂肪烴基團。最優先選擇為C₁-C₆的烷基，除非另有指明。直鏈或帶有支鏈的C₁-C₆烷基的實例包括，但不限於：甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、異丁基、叔丁基、己基等。

【0052】 本發明較佳的反應條件列於下列方案中：

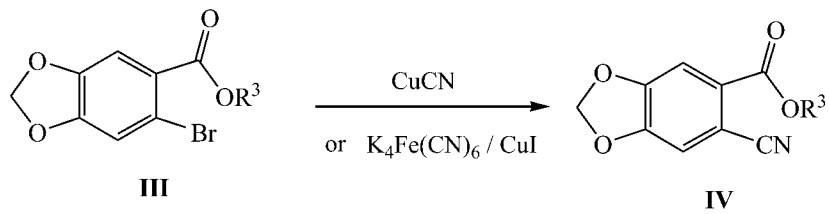
步驟（1）：



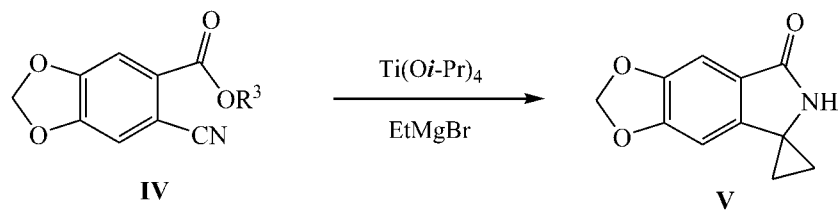
步驟 (2) :



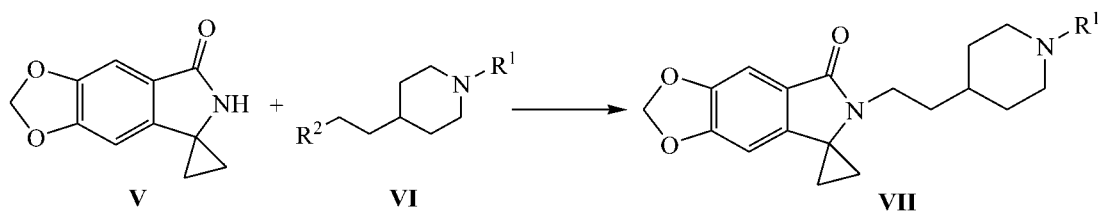
步驟 (3) :



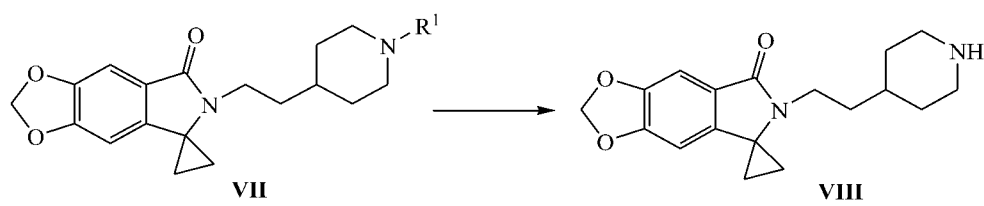
步驟 (4) :



步驟 (5) :



步驟 (6) :



如鹽酸)酸化後,用有機溶劑(例如乙酸乙酯)萃取,濃縮,打漿純化,得到式II所示的化合物。

【0056】在步驟(2)中,式II所示的化合物在酸的催化作用下與醇(R^3OH)發生酯化反應,得到式III所示的酯,催化所用的酸較佳為濃硫酸,該方法是本領域已知的,參見文獻J. Am. Chem. Soc., 1997, 119 (18), 4097-4102。

【0057】在步驟(3)中,式III所示的化合物在氰離子供體的作用下氰化,得到式IV所示的氰基酯。將式III所示的化合物(1當量)溶於一種合適的無水溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺或N,N-二甲基乙醯胺),加入氰離子供體(較佳為亞鐵氰化鉀/碘化亞銅($K_4Fe(CN)_6 / CuI$),其中碘化亞銅(CuI)投料量為1~2當量(較佳為1.1~1.5當量),亞鐵氰化鉀($K_4Fe(CN)_6$)預先在80°C溫度下烘乾,投料量為0.15~0.35當量(較佳為0.18~0.25當量)),然後在100~160°C溫度下,較佳為120~140°C溫度反應。反應完畢後,析出固體,藉由過濾、溶解脫色、結晶的方法分離純化,得到式IV所示的化合物。

【0058】在步驟(4)中,式IV所示的氰基酯在鈦酸(四)異丙酯($Ti(Oi-Pr)_4$)和乙基鹵化鎂格氏試劑的作用下得到式V所示的螺環丙烷內醯胺。式IV所示的氰基酯(1當量)溶於一種無水溶劑(較佳為二氯甲烷)中,在乾燥的惰性氣流(如氮氣)保護下,加入1~3當量(較佳為1~1.5當量)鈦酸(四)異丙酯($Ti(Oi-Pr)_4$),在0~35°C溫度下,較佳為0~20°C的溫度緩慢滴加1~5當量(較佳為2~3當量)格氏試劑(較佳為乙基溴化鎂),依次發生環丙烷化和內醯胺化反應,然後藉由脫色、結晶的方法分離純化,得到式V所示的螺環丙烷內醯胺。

【0059】在步驟(5)中,式V所示的螺環丙烷內醯胺與式VI所示的化合物在鹼的作用下偶聯,得到式VII所示的化合物。式V所示的螺環丙烷內醯胺(1

當量)溶於一種有機溶劑(較佳為二甲基亞砷)中,加入1~3當量(較佳為1.1~2當量)鹼(較佳為氫氧化鈉或氫氧化鉀),1~3當量(較佳為1.1~1.5當量)式VI所示的化合物,在25~75°C溫度下,較佳為55~65°C溫度反應3~4 h。然後藉由萃取分離並脫色,得到式VII所示的化合物,不用進一步分離純化直接用於下一步。

【0060】 在步驟(6)中,脫除式VII所示的化合物的氨基保護基。氨基保護基R¹為叔丁氧羰基(Boc),式VII所示的化合物溶於一種合適的溶劑(例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯或其混合溶劑,較佳為乙醇與乙酸乙酯的混合溶劑,更佳為乙醇與乙酸乙酯體積比為2:3),在酸性(例如硫酸、三氟乙酸、氫氟酸或鹽酸,較佳為鹽酸)條件下脫保護,在20~70°C溫度下,較佳為50~60°C溫度反應。反應完畢後,冷卻,析出固體,過濾得到式VIII所示的化合物或其鹽。

【0061】 用於該反應的鹽酸並不特別受限,可以使用濃鹽酸、氯化氫氣體、吸收氯化氫氣體的溶劑、用溶劑稀釋的濃鹽酸的混合液中的任一種。

【0062】 在步驟(7)中,式VIII所示的化合物或其鹽與式IX化合物或其鹽在鹼性條件下反應得到式XI所示的化合物。將1當量式VIII所示的化合物或其鹽和1~3當量(較佳為1.4~2當量)式IX所示的化合物或其鹽(較佳為2-氯甲基吡啶鹽酸鹽)溶於一種合適的溶劑(例如甲醇、乙醇、乙腈、水或其混合溶劑,較佳為乙醇與水的混合溶劑),然後加入1.5~4當量(較佳為2~3.5當量)鹼(例如碳酸鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉或氫氧化鉀,較佳為碳酸鉀),於55~65°C溫度反應。反應完畢後,冷卻,析出固體,過濾,藉由溶解脫色、結晶的方法分離純化,得到式XI所示的化合物。

【0063】在步驟（8）中，式**XI**所示的化合物與磷酸反應成鹽，得到式**I**化合物。將式**XI**所示的化合物（1當量）溶於一種合適的溶劑（例如甲醇、乙醇或異丙醇，較佳為乙醇），加入0.95~1.05當量磷酸，在20~80°C溫度下，較佳為60~70°C溫度反應。反應完畢後，析出固體，過濾得到式**I**化合物。

【0064】本發明以胡椒酸為原料，經過溴代、酯化、氰化、環丙烷內醯胺化、醯胺氮烷基化、脫保護、呱啶氮烷基化和成鹽，得到式（**I**）化合物。與WO2014005421報導的製備方法相比，本發明的優點概括如下：

【0065】 a) 合成步驟減少；原製備方法以肉桂酸為原料，經過10步反應製備得到式（**I**）化合物，本製備方法以胡椒酸為原料，經過8步反應製備得到式（**I**）化合物；且多步反應採用結晶的方法分離純化，代替原來的柱層析分離，簡化了純化操作，降低了成本。

【0066】 b) 本製備方法環境友好，生產過程中不會產生原製備方法的有毒氣體（氮氧化物），且未用到原製備方法中的重金屬、劇毒品及危險性試劑，如：五氧化二釩、四氯化錫、二乙基鋅、五氯化磷等，提高了生產安全性及可操作性。

【0067】 c) 原製備方法使用的起始原料（肉桂酸）價格昂貴，採購困難；本製備方法使用的起始原料（胡椒酸）廉價易得。

【0068】 d) 本發明的方法適合工業化大生產，且收率高。

【0069】總之，本發明藉由提供一種苯並間二氧雜環戊烯衍生物的製備方法及其中間體，能夠以廉價易得的起始原料得到用於治療阿爾茨海默氏症的臨床試驗藥物AD-35，且合成路線短，操作簡單，收率高，成本低，適合工業化生產。

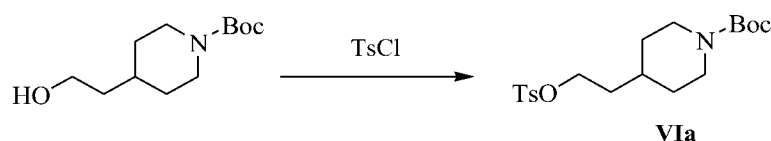
【圖式簡單說明】

【0070】 無

【實施方式】

【0071】 下述實施例只是為了進一步說明本發明，但是這並不意味著對本發明的任何限制。

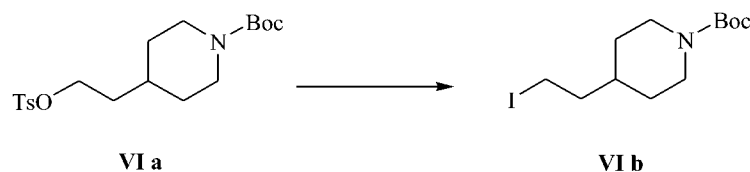
【0072】 參考實施例 1：原料 4-[2-(對甲苯磺酰氧基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯（式 **VIa**）的製備：



【0073】 向 10 L 反應瓶中加入 800 g (3.49 mol) 4-(2-羥基乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、5 L 二氯甲烷、974 ml (6.75 mol) 三乙胺和 16 g 4-二甲氨基吡啶，開啟攪拌器，加入 738 g (3.87 mol) 對甲苯磺酰氯，25~38°C 下反應 1.5 h，TLC 檢測反應完畢，加水洗滌 (3 L×3)，收集有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮至幹得 1360.3 g 化合物 **VIa** (HPLC 純度: 85%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) : δ 0.85-0.93 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.42-1.52 (m, 5 H), 2.43 (s, 3 H), 2.59 (br s, 2 H), 3.84 (d, 2 H, *J* = 11.3 Hz), 4.05 (t, 2 H, *J* = 6.1 Hz), 7.50 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 7.79 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz); MS (ESI): *m/z* 383 [M+Na]⁺。

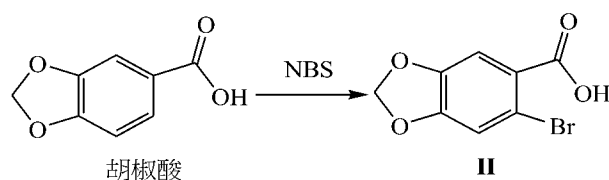
【0074】 參考實施例 2：原料 4-(2-碘乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(式 **VIb**)

的製備：



【0075】 向 50 mL 反應瓶中加入 5 g (13.0 mmol) 4-[2-(對甲苯磺酰氧基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(式 **VIa**)、35 mL 丙酮和 2.9 g (19.3 mmol) 碘化鈉，加熱回流 1 h，TLC 檢測反應完畢，濃縮除去丙酮，加入 50 mL 水、50 mL 乙酸乙酯萃取，有機相用 50 mL 水洗滌，收集有機相，水相再用 50 mL 乙酸乙酯萃取一次，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮至幹得 3.5 g 化合物 **VIb**，收率 79.5%。¹H NMR (DMSO-*d*₆)： δ 0.97-1.07 (m, 2 H)，1.41 (s, 9 H)，1.51-1.58 (m, 1 H)，1.63-1.66 (m, 2 H)，1.73-1.78 (m, 2 H)，2.69 (br s, 2 H)，3.31 (t, 2 H, *J* = 7.3 Hz)，3.96 (d, 2 H, *J* = 10.3 Hz)；MS (ESI)：*m/z* 240 [M-Boc+H]⁺。

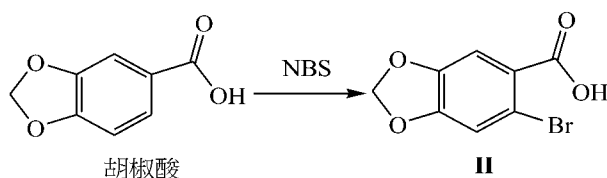
【0076】 實施例 1：6-溴-1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-羧酸(化合物 **II**)的製備



【0077】 向 2 L 反應瓶中依次加入 100 g (0.60 mol) 胡椒酸、29 g (0.725 mol) 氫氧化鈉和 1 L 水，攪拌溶解，加入 150 g (0.84 mol) N-溴代丁二醯亞胺，30~45°C 反應 45 min，TLC 監測反應完畢，滴加濃鹽酸調節反應液 pH 至 2~3，析出固體，冰水冷卻，過濾，水洗滌濾餅，烘乾得 117.4 g 化合物 **II** (HPLC 純

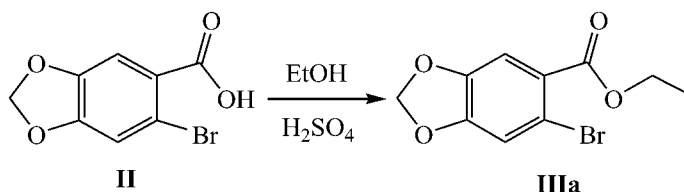
度：82%)，收率 79.5%。¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ 6.15 (s, 2 H)，7.30 (s, 1 H)，7.32 (s, 1 H)，13.17 (s, 1 H)。

【0078】實施例 2：6-溴-1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-羧酸（化合物 II）的製備



【0079】向 2 L 反應瓶中依次加入 100 g (0.60 mol) 胡椒酸、29 g (0.725 mol) 氫氧化鈉和 1 L 水，攪拌溶解，加入 150 g (0.84 mol) N-溴代丁二醯亞胺，30~45°C 反應 45 min，TLC 監測反應完畢，加入 1 L 乙酸乙酯和 40 mL 濃鹽酸，攪拌 20 min，分層，收集有機相，濃縮至幹，再加 200 mL 水和 600 mL 石油醚，攪拌 1 h，過濾，水洗滌濾餅，烘乾得 116 g 化合物 II (HPLC 純度：92.0%)，收率 78.9%。¹H NMR 資料同實施例 1。

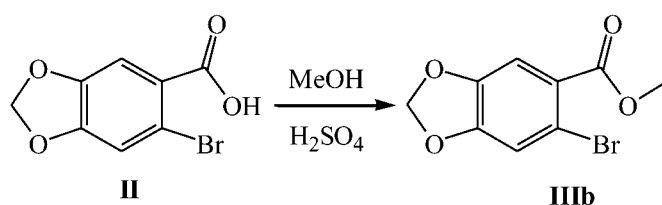
【0080】實施例 3：6-溴-1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-羧酸乙酯(化合物 IIIa) 的製備



【0081】向 2 L 反應瓶中加入 117.3 g (0.39 mol) 6-溴-1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-羧酸 (II)、585 mL 無水乙醇，開啟攪拌器，緩慢加入 77 mL (1.4 mol) 濃硫酸，加熱回流反應 6 h，TLC 監測反應完畢。冰水冷卻，滴加 1.2 L 水，析出固體，過濾，水洗滌濾餅，35~45°C 烘乾得 124.0 g 化合物 IIIa (HPLC 純度：

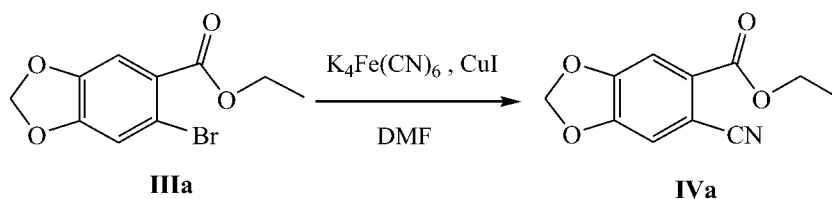
85%)，收率：93.9%。¹H NMR (CDCl₃)：δ 1.39 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz)，4.34 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz)，6.04 (s, 2 H)，7.07 (s, 1 H)，7.31 (s, 1 H)。

【0082】 實施例 4：6-溴-1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-羧酸甲酯(化合物 **IIIb**) 的製備



【0083】 向 1 L 反應瓶中加入 50 g (0.30 mol) 6-溴-1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-羧酸 (**II**)、500 mL 無水甲醇，開啟攪拌器，冰水冷卻下滴加 33.3 mL (0.60 mol) 濃硫酸，加熱回流 6 h。TLC 檢測反應完畢，冰水冷卻，析出固體，滴加 500 mL 水，過濾，水洗滌濾餅，45~55°C 烘乾得 44.4 g 化合物 **IIIb**，收率：84.0%。¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ 3.83 (s, 3 H)，6.19 (s, 2 H)，7.35 (s, 1 H)，7.36 (s, 1 H)。

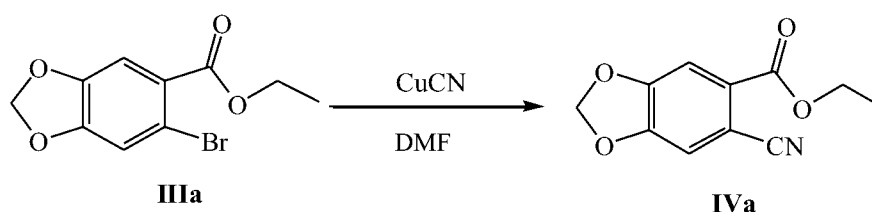
【0084】 實施例 5：6-氰基-1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-羧酸乙酯(化合物 **IVa**) 的製備



【0085】 向 2 L 反應瓶中加入 124 g (0.38 mol) 6-溴-1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-羧酸乙酯 (**IIIa**)，990 mL N,N-二甲基甲醯胺，開啟攪拌器，加入 33.1 g (0.09 mol) 亞鐵氰化鉀和 103.3 g (0.54 mol) 碘化亞銅，加熱至 120~140°C，反應 5 h，TLC 檢測反應完畢。冷卻，滴加水析出固體，過濾，水洗滌濾餅。濾

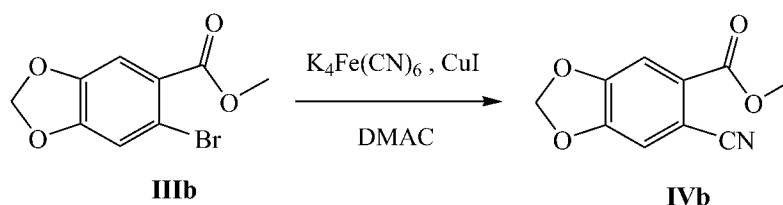
餅於 1.9 L 二氯甲烷中攪拌 30 min，過濾，濾液加入 9 g 活性炭，脫色 30 min，過濾，濾液濃縮至少量，析出固體，滴加正己烷，冰水冷卻，過濾，烘乾得 82.8 g 化合物 **IVa** (HPLC 純度：99.5%)，收率：83.2%。¹H NMR (DMSO-*d*₆)： δ 1.34 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 4.33 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz), 6.29 (s, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H)。

【0086】 實施例 6：6-氰基-1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-羧酸乙酯（化合物 **IVa**）的製備



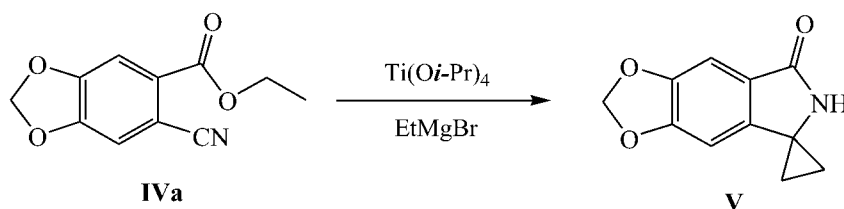
【0087】 向 50 mL 反應瓶中加入 3.5 g (12.8 mmol) 6-溴-1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-羧酸乙酯 (**IIIa**)，35 mL N,N-二甲基甲醯胺，2.3 g (25.7 mmol) 氰化亞銅，開啟攪拌，120~140°C 反應 30~60 min，TLC 檢測反應完畢，冷卻，滴加 30 mL 飽和氯化銨水溶液，析出固體，過濾，水洗滌濾餅。將濾餅溶於 200 mL 乙酸乙酯，用飽和氯化銨水溶液洗滌 (30 ml x 2 次)，收集有機相，水相再用 100 ml 乙酸乙酯萃取一次，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，結晶得 2.0 g 化合物 **IVa**，收率：62.5%。¹H NMR 資料同實施例 5。

【0088】 實施例 7：6-氰基-1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-羧酸甲酯（化合物 **IVb**）的製備



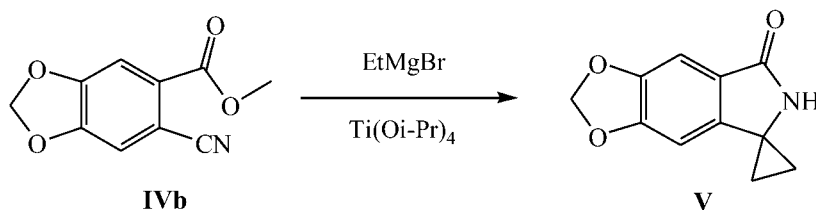
【0089】向 1 L 反應瓶中加入 40 g (0.15 mol) 6-溴-1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-羧酸甲酯 (IIIb)，11.4 g (31.0 mmol) 亞鐵氰化鉀，35.2 g (0.18 mol) 碘化亞銅，240 mL N,N-二甲基乙醯胺，120~140°C 油浴加熱反應 2~3 h，TLC 檢測反應完畢，冷卻，滴加 480 mL 水，析出固體，冰水冷卻，過濾，水洗滌濾餅。濾餅溶於 500 mL 乙酸乙酯和 200 mL 四氫呋喃的混合液，加熱至 80°C，加入 2 g 活性炭，過濾，濾液濃縮至少量，析出固體，滴加 200 mL 石油醚，冰水冷卻，過濾，石油醚洗滌濾餅，烘乾得 27.7 g 化合物 IVb，收率：87.6%。¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ 3.87 (s, 3 H)，6.28 (s, 2 H)，7.49 (s, 1 H)，7.55 (s, 1 H)。

【0090】實施例 8：螺環[6H-[1,3]二氧雜環戊烯並[4,5-f]異吲哚-7,1'-環丙烷]-5-酮 (化合物 V) 的製備



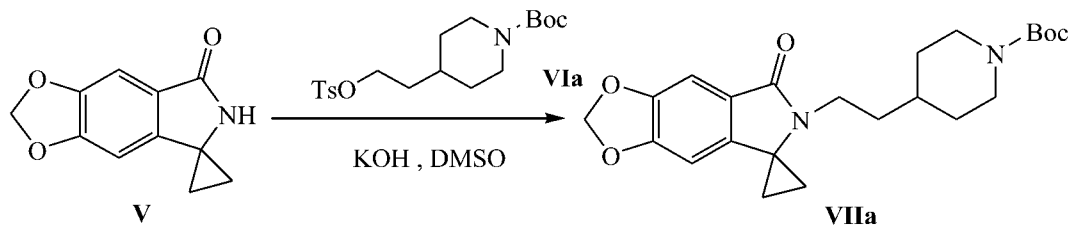
【0091】向 2 L 反應瓶中加入 16 g (0.072 mol) 式 IVa 化合物、160 mL 二氯甲烷，攪拌溶解，氮氣保護，加入 24 mL (0.080 mol) 鈦酸(四)異丙酯，冷卻至 0~20°C，緩慢滴加 73 mL (0.22 mol) 乙基溴化鎂的乙醚溶液 (3 M)，滴完後，TLC 檢測反應完畢。緩慢滴加水/四氫呋喃溶液 (64 mL 水/240 mL 四氫呋喃)，加熱至 50°C，加入 2 g 活性炭脫色，攪拌 20 min。過濾，乙酸乙酯洗滌濾渣，濾液 40~50°C 減壓濃縮幹，加入 96 mL 乙酸乙酯和 96 mL 水，攪拌析出固體，滴加 290 mL 正己烷，冰水冷卻，過濾，正己烷洗滌濾餅，烘乾，得 11.9 g 化合物 V (HPLC 純度：70%)，收率：80.2%。¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ 1.33-1.41 (m, 4 H)，6.11 (s, 2 H)，6.86 (s, 1 H)，7.09 (s, 1 H)，8.53 (s, 1 H)。

【0092】 實施例 9：螺環[6H-[1,3]二氧雜環戊烯並[4,5-f]異吲哚-7,1'-環丙烷]-5-酮（化合物 **V**）的製備



【0093】 向 500 mL 反應瓶中加入 10 g (48.8 mmol) 6-氰基-1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-羧酸甲酯 (**IVb**)，200 mL 甲基叔丁基醚，加入 15 mL (50.7 mmol) 鈦酸（四）異丙酯，冷卻至 0~20°C，緩慢滴加 49 mL (0.15 mol) 乙基溴化鎂的乙醚溶液（3 M），滴完後，TLC 檢測反應完畢。滴加 20 mL 鹽酸，然後用 250 mL 乙酸乙酯萃取，有機相用水洗滌（100 mL×2 次），收集有機相，水相再用 100 mL 乙酸乙酯萃取一次，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，活性炭脫色，過濾，濾液濃縮至少量，滴加石油醚，冰水冷卻，過濾，石油醚洗滌濾餅，烘乾得 2.3 g 化合物 **V**，收率：23.2%。¹H NMR 資料同實施例 8。

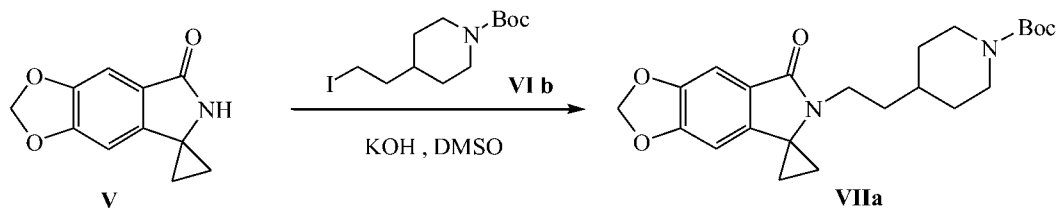
【0094】 實施例 10：4-[2-(5-氧代螺環[[1,3]二氧雜環戊烯並[4,5-f]異吲哚-7,1'-環丙烷]-6-基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯（化合物 **VIIa**）的製備



【0095】 向 250 mL 反應瓶中加入 11.9 g (0.041 mol) 式 **V** 化合物，84 mL 二甲基亞砜，4 g (0.071 mol) 氫氧化鉀，27.3 g (0.06 mol) 4-[2-(對甲苯磺酰氧基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯（式 **VIa**），加熱至 55~65°C 反應 3~4 h，TLC 檢測反應完畢。冷卻，加 150 mL 水，300 mL 乙酸乙酯萃取，收集有機相並用水

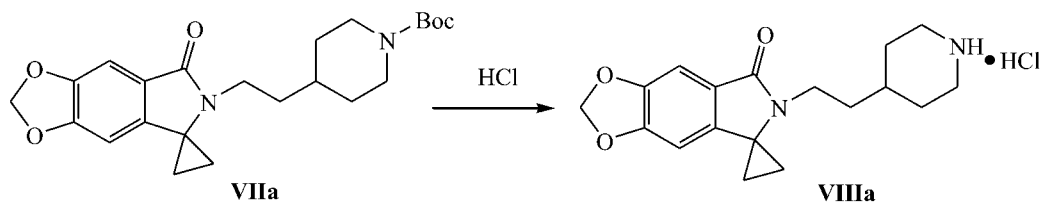
洗滌 (150 mL×2 次)，水相再用 200 mL 乙酸乙酯萃取一次，合併有機相，加入 3 g 活性炭脫色，攪拌 30 min，過濾，濾液減壓濃縮至幹，得化合物 **VIIa**。¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.08-1.19 (m, 2 H), 1.28 (dd, 2 H, *J*=6.2, 7.4 Hz), 1.45 (s, 9 H), 1.48-1.57 (m, 5 H), 1.72 (d, 2 H, *J*=12.7 Hz), 2.69 (t, 2 H, *J*=11.6 Hz), 3.20 (t, 2 H, *J*=7.6 Hz), 4.07 (d, 2 H, *J*=13.1 Hz), 6.03 (s, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H); MS (ESI) : *m/z* 437 [M+Na]⁺。

【0096】 實施例 11：4-[2-(5-氧代螺環[[1,3]二氧雜環戊烯並[4,5-f]異吡啶-7,1'-環丙烷]-6-基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 **VIIa**) 的製備



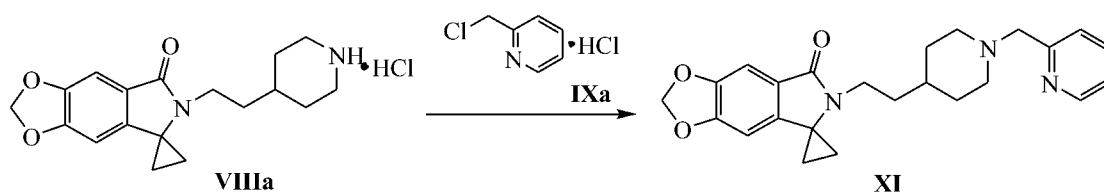
【0097】 向 250 mL 反應瓶中加入 6.7 g (33.0 mmol) 式 **V** 化合物、100 mL N,N-二甲基甲醯胺、2.6 g (65.0 mmol) 氫氧化鈉、14 g (41.3 mmol) 4-(2-碘乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (**VIb**)，25~30°C 反應 1.5 h，TLC 檢測反應完畢，加入 100 mL 水和 100 mL 乙酸乙酯，萃取，有機相用水洗滌 (50 mL×2 次)，收集有機相，水相再用 100 mL 乙酸乙酯萃取一次，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮至幹，得化合物 **VIIa**。¹H NMR 資料同實施例 10。

【0098】 實施例 12：6-[2-(4-哌啶)乙基]螺環[[1,3]二氧雜環戊烯並[4,5-f]異吡啶-7,1'-環丙烷]-5-酮鹽酸鹽 (化合物 **VIIIa**) 的製備



【0099】向 100 mL 反應瓶中加入實施例 10 所得到的式 **VIIIa** 化合物、30 mL 乙醇、45 mL 乙酸乙酯、10.5 mL 濃鹽酸。開啟攪拌器，50~60°C 反應 3 h，TLC 檢測反應完畢，停止加熱，冰水冷卻，過濾，乙酸乙酯洗滌濾餅，烘乾，得 8.5 g 灰白色固體（化合物 **VIIIa**，HPLC 純度：97%）。收率：41.4%（根據實施例 10 中化合物 **V** 的投料量計算得到）。¹H NMR (D₂O)：δ 1.06 (t, 2 H, *J* = 6.7 Hz)，1.32-1.46 (m, 6 H)，1.60 (m, 1 H)，1.91 (d, 2 H, *J* = 13.5 Hz)，2.91-3.03 (m, 4 H)，3.39 (d, 2 H, *J* = 12.8 Hz)，5.90 (s, 2 H)，6.18 (s, 1 H)，6.68 (s, 1 H)；MS (ESI)：m/z 315 [M-Cl]⁺。

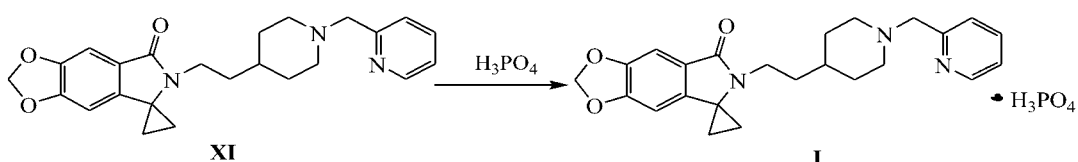
【0100】實施例 13：6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺環[[1,3]二氧雜環戊烯並[4,5-f]異吲哚-7,1'-環丙烷]-5-酮（化合物 **XI**）的製備



【0101】向 2 L 反應瓶中投入 128.6 g (0.35 mol) 式 **VIIIa** 的化合物、90 g (0.54 mol) 2-氯甲基吡啶鹽酸鹽（式 **IXa**）、965 mL 水、26 g 活性炭，60~65°C 脫色 30 min，過濾，用 643 ml 水和 215 mL 乙醇洗滌濾渣，濾液中緩慢加入 161 g (1.16 mol) 碳酸鉀，55~65°C 反應 4~5 h，TLC 檢測反應完畢，冰水冷卻，過濾，烘乾，得 137 g 粗品；將粗品溶於 1.37 L 乙醇，60~65°C 加熱溶解後，使用活性炭脫色（27.4 g/次×2 次），濾液攪拌下滴加 4.11 L 水，析出固體，冰水冷卻，過濾，水洗滌濾餅，烘乾得 118.9 g 化合物 **XI**，收率：80.0%。¹H NMR (CDCl₃)：δ 1.26 (dd, 2 H, *J* = 6.1, 7.6 Hz)，1.35 (br s, 3 H)，1.49-1.57 (m, 4 H)，

1.72 (d, 2 H, $J=8.6$ Hz), 2.08 (t, 2 H, $J=10.4$ Hz), 2.89 (d, 2 H, $J=10.7$ Hz), 3.19 (t, 2 H, $J=7.9$ Hz), 3.64 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 7.15 (dd, 1 H, $J=5.2, 6.7$ Hz), 7.24 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H, $J=7.7$ Hz), 7.64 (td, 1 H, $J=7.6, 1.8$ Hz), 8.55 (d, 1 H, $J=4.2$ Hz); MS (ESI): m/z 406 $[M+H]^+$ 。

【0102】 實施例 14：6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-吡啶基]乙基]螺環[[1,3]二氧雜環戊烯並[4,5-f]異吲哚-7,1'-環丙烷]-5-酮磷酸鹽（化合物 **I**）的製備



【0103】 向 50 mL 反應瓶中加入 2 g (4.9 mmol) 式 **XI** 化合物、40 mL 乙醇，60~70°C 加熱溶解，攪拌下加入 0.57 g 85% (4.9 mmol) 磷酸，析出固體，滴加 40 mL 乙酸乙酯，冷卻至室溫，攪拌 1 小時，過濾，少量乙酸乙酯洗滌濾餅，烘乾得 2.3 g 類白色固體（化合物 **I**，HPLC 純度：99.8%）。收率：92.7%。
 $^1\text{H NMR}$ (D_2O): δ 1.10 (t, 2 H, $J=7.2$ Hz), 1.33-1.64 (m, 7 H), 1.92 (d, 2 H, $J=13.4$ Hz), 2.95-3.09 (m, 4 H), 3.46 (d, 2 H, $J=10.7$ Hz), 4.34 (s, 2 H), 5.89 (s, 2 H), 6.20 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 7.45 (dd, 1 H, $J=5.2, 7.4$ Hz), 7.53 (d, 1 H, $J=7.8$ Hz), 7.88 (td, 1 H, $J=7.7, 1.2$ Hz), 8.54 (d, 1 H, $J=4.6$ Hz)。

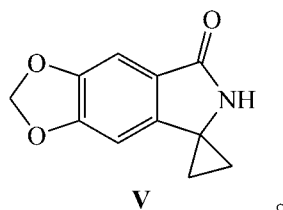
【符號說明】

【0104】

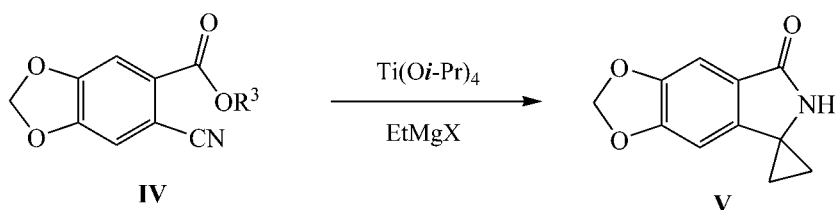
無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種式V化合物：



【第2項】一種製備式V所代表的化合物的方法，所述方法包括：式IV所示的氰基酯在鈦酸（四）異丙酯（ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ ）和格氏試劑乙基鹵化鎂的作用下發生環丙烷內酰胺化，得到式V所示的螺環丙烷內酰胺：



其中， R^3 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；X 為氯、溴或碘。

【第3項】如申請專利範圍第2項所述之方法，其中所述的格氏試劑乙基鹵化鎂為乙基溴化鎂。

【第4項】如申請專利範圍第2項所述之方法，其中反應溶劑選自乙醚、二氯甲烷、甲苯、甲基叔丁基醚或四氫呋喃，較佳為二氯甲烷。

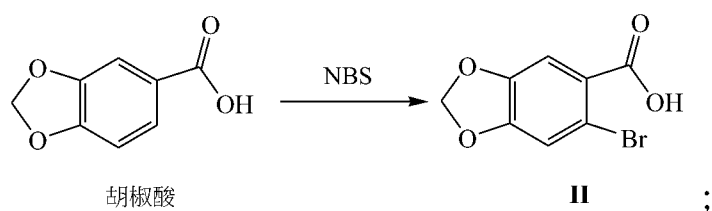
【第5項】如申請專利範圍第2項至第4項中任一項所述之方法，其中反應溫度控制在 $0\sim 35^\circ\text{C}$ ，較佳為 $0\sim 20^\circ\text{C}$ 。

【第6項】如申請專利範圍第2項至第4項中任一項所述之方法，其中式IV所示的化合物與鈦酸（四）異丙酯（ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ ）的莫耳比為 $1:1\sim 3$ ，較佳為 $1:1\sim 1.5$ 。

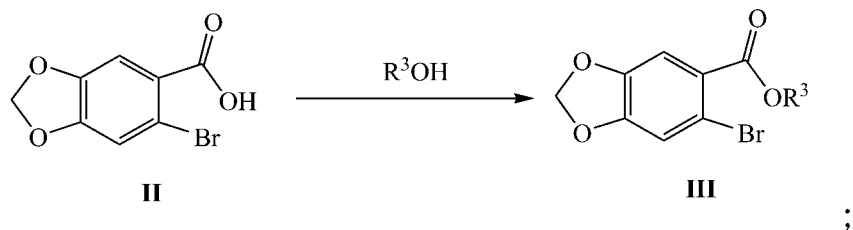
【第7項】如申請專利範圍第2項至第4項中任一項所述之方法，其中式IV所示的化合物與格氏試劑乙基鹵化鎂的莫耳比為1：1~5，較佳為1：2~3。

【第8項】如申請專利範圍第2項至第4項中任一項所述之方法，其中式IV所示的化合物的製備方法包括：

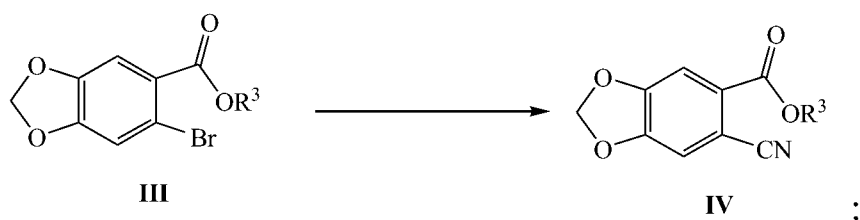
步驟 1：在溶劑中，胡椒酸在鹼的作用下成鹽，再在 N-溴代丁二醯亞胺（NBS）的作用下溴代，得到式 II 所示的化合物：



步驟 2：將式 II 所示的化合物在酸的催化作用下與醇（R³OH）發生酯化反應，得到式 III 所示的酯：



步驟 3：式 III 所示的化合物在氰離子供體的作用下氰化，得到式 IV 所示的氰基酯：



其中，R³ 為 C₁-C₆ 烷基。

【第9項】如申請專利範圍第8項所述之方法，其中，在步驟1中，反應溶劑選自N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、水、二氯甲烷或氯仿，較佳為水；所述的鹼選自氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸氫鈉、碳酸鈉或碳酸鉀；所述的胡椒酸、鹼與N-溴代丁二醯亞胺（NBS）的莫耳比為1：1.2~2：1.4~2.4；反應溫度控制在0~70°C，較佳為30~45°C；

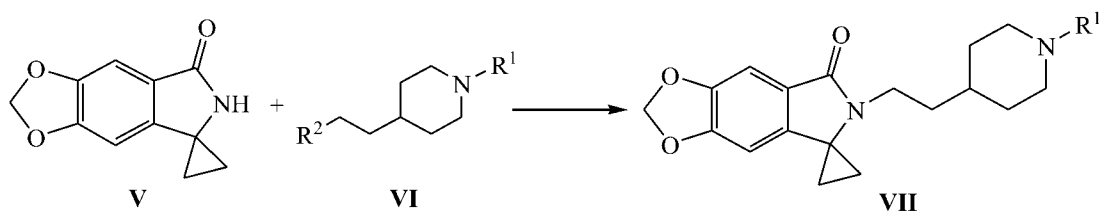
在步驟2中，R³為甲基、乙基或異丙基，較佳為乙基；所述的酸為濃硫酸；

在步驟3中，所述的氰離子供體選自金屬氰化物，較佳為氰化亞銅（CuCN）或亞鐵氰化鉀/碘化亞銅（K₄Fe(CN)₆ / CuI），更佳為亞鐵氰化鉀/碘化亞銅（K₄Fe(CN)₆ / CuI）；

更佳地，式III所示的化合物與碘化亞銅（CuI）的莫耳比為1：1~2，較佳為1：1.1~1.5；式III所示的化合物與亞鐵氰化鉀（K₄Fe(CN)₆）的莫耳比為1：0.15~0.35，較佳為1：0.18~0.25，反應溫度控制在100~160°C，較佳為120~140°C；反應溶劑選自N,N-二甲基甲醯胺或N,N-二甲基乙醯胺。

【第10項】一種由式V所代表的化合物製備式VII所代表的化合物之方法，所述方法包括：

在鹼的作用下，式V所示的螺環丙烷內醯胺與式VI所示的化合物偶聯，得到式VII所示的化合物：



其中， R^1 為氨基的保護基，較佳為叔丁氧羰基（Boc）； R^2 為鹵素或對甲苯磺醯氧基。

【第11項】如申請專利範圍第10項所述之方法，其中所述的鹼選自氫化鈉、叔丁醇鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀或碳酸鈉，較佳為氫氧化鈉或氫氧化鉀。

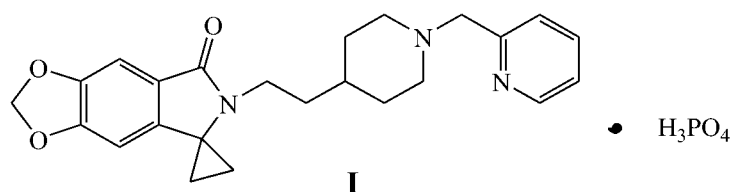
【第12項】如申請專利範圍第10項所述之方法，其中式V所示化合物與鹼的莫耳比為1：1~3，較佳為1：1.1~2。

【第13項】如申請專利範圍第10項至第12項中任一項所述之方法，其中式V所示化合物與式VI所示化合物的莫耳比為1：1~3，較佳為1：1.1~1.5。

【第14項】如申請專利範圍第10項至第12項中任一項所述之方法，其中反應溶劑選自N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷或乙腈，較佳為二甲基亞砷。

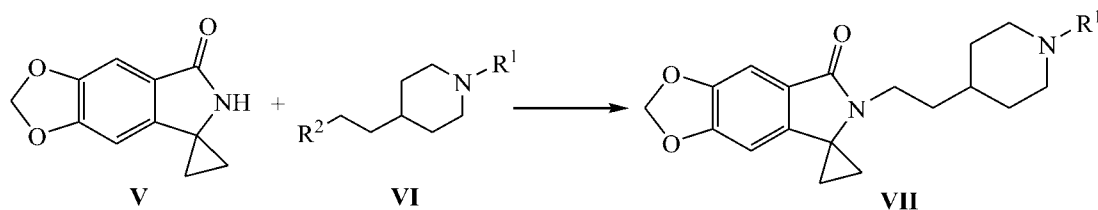
【第15項】如申請專利範圍第10項至第12項中任一項所述之方法，其中反應溫度為25~75°C，較佳為55~65°C。

【第16項】一種製備式（I）所代表的化合物的方法，



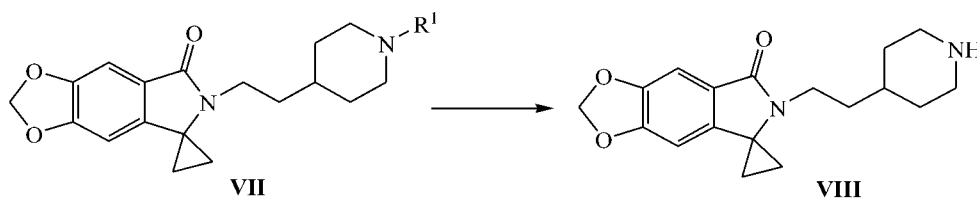
包括以下步驟：

(a) 在鹼的作用下，式 **V** 所示的螺環丙烷內醯胺與式 **VI** 所示的化合物偶聯，得到式 **VII** 所示的化合物：



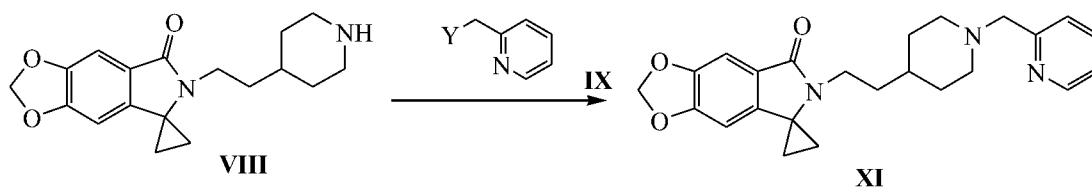
其中， R^1 為氨基的保護基，較佳為叔丁氧羰基 (Boc)； R^2 為鹵素或對甲苯磺醯氧基；

(b) 脫除式 **VII** 所示的化合物的氨基保護基，得到式 **VIII** 所示的化合物或其鹽：



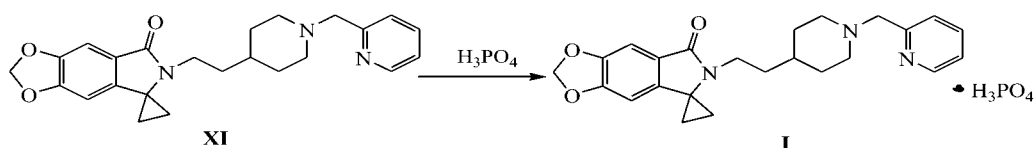
其中， R^1 為氨基的保護基，較佳為叔丁氧羰基 (Boc)；

(c) 在鹼的作用下，式 **VIII** 所示的化合物或其鹽與式 **IX** 所示的化合物或其鹽反應，得到式 **XI** 所示的化合物：



其中，Y 為鹵素或磺醯氧基；

(d) 式 **XI** 所示的化合物與磷酸反應，得到式 **I** 化合物：



【第17項】如申請專利範圍第16項所述之方法，其中，在步驟(a)中，所述的鹼選自氫化鈉、叔丁醇鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀或碳酸鈉，較佳為氫氧化鈉或氫氧化鉀；式V所示化合物與鹼的莫耳比為1：1~3，較佳為1：1.1~2；式V所示化合物與式VI所示化合物的莫耳比為1：1~3，較佳為1：1.1~1.5；反應溶劑選自N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷或乙腈，較佳為二甲基亞砷，反應溫度為25~75°C，較佳為55~65°C；

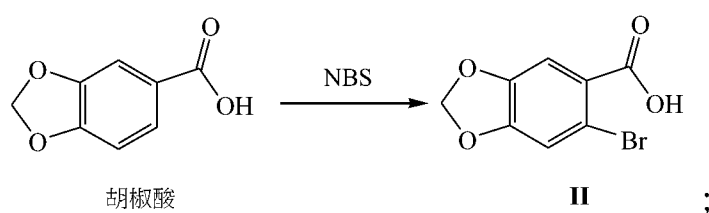
在步驟(b)中，R¹為叔丁氧羰基時，在酸性條件下脫除氨基的保護基時，所述的酸選自硫酸、三氟乙酸、氫氟酸或鹽酸，較佳為鹽酸；所用的反應溶劑選自甲醇、乙醇、乙酸乙酯或其混合溶劑，較佳為乙醇與乙酸乙酯的混合溶劑，更佳為乙醇與乙酸乙酯體積比為2:3；反應溫度控制在20~70°C，較佳為50~60°C；

在步驟(c)中，式IX所示的化合物中Y為鹵素時，較佳為為氯、溴或碘；Y為磺醯氧基時，較佳為為磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基或甲磺醯氧基；所述的鹼選自碳酸鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉或氫氧化鉀，較佳為碳酸鉀；式VIII所示的化合物與式IX所示的化合物的莫耳比為1：1~3，較佳為1：1.4~2；式VIII所示的化合物與鹼的莫耳比為1：1.5~4，較佳為1：2~3.5；所用的反應溶劑選自甲醇、乙醇、乙腈、水或其混合溶劑，較佳為乙醇與水的混合溶劑；

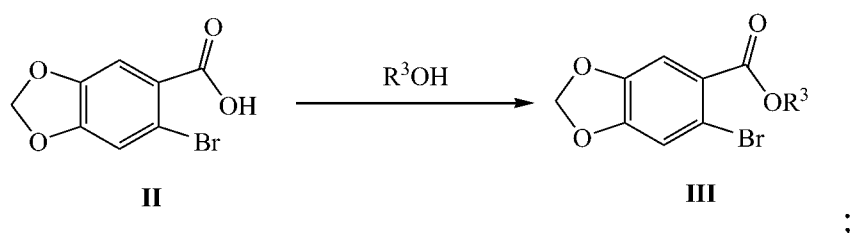
在步驟 (d) 中，所用的反應溶劑選自甲醇、乙醇或異丙醇，較佳為乙醇；式 **XI** 所示的化合物與磷酸的莫耳比為 1 : 0.95 ~ 1.05；反應溫度控制在 20 ~ 80°C，較佳為 60 ~ 70°C。

【第18項】如申請專利範圍第16項或第17項所述之方法，其中式 **V** 所示的化合物藉由如下方法製備：

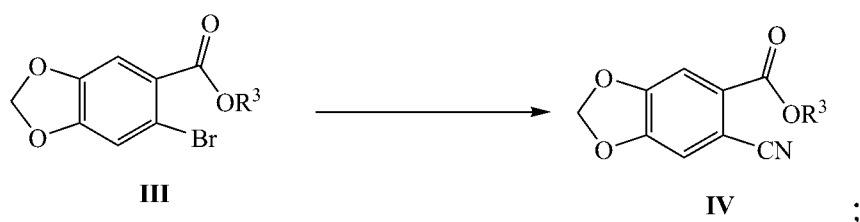
步驟 1：在溶劑中，胡椒酸在鹼的作用下成鹽，再在 N-溴代丁二醯亞胺 (NBS) 的作用下溴代，得到式 **II** 所示的化合物：



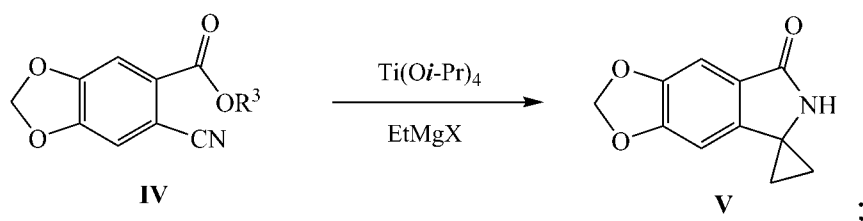
步驟 2：將式 **II** 所示的化合物在酸的催化作用下與醇 (R^3OH) 發生酯化反應，得到式 **III** 所示的酯：



步驟 3：式 **III** 所示的化合物在氰離子供體的作用下氰化，得到式 **IV** 所示的氰基酯：



步驟 4, : 式 **IV** 所示的氰基酯在鈦酸(四)異丙酯 ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$) 和格氏試劑乙基鹵化鎂的作用下發生環丙烷內醯胺化, 得到式 **V** 所示的螺環丙烷內醯胺:



其中, R^3 選自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基; X 為氯、溴或碘。

【第19項】一種如申請專利範圍第1項所述之式**V**化合物在製備式**I**化合物中的用途。