

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2020年2月13日 (13.02.2020)



(10) 国际公布号  
**WO 2020/029762 A1**

(51) 国际专利分类号:  
C07C 229/28 (2006.01) C07C 61/125 (2006.01)  
C07C 227/12 (2006.01) C07C 211/19 (2006.01)  
C07C 227/32 (2006.01) C07C 211/38 (2006.01)  
C07C 53/136 (2006.01) C07C 205/00 (2006.01)  
C07C 53/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/096522

(22) 国际申请日: 2019年7月18日 (18.07.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201810901235.6 2018年8月9日 (09.08.2018) CN  
201810931821.5 2018年8月16日 (16.08.2018) CN

(71) 申请人: 四川海思科制药有限公司 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。

(72) 发明人: 范江 (FAN, Jiang); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 陈清平 (CHEN, Qingping); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 汪成涛 (WANG, Chengtao); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 冯建川 (FENG, Jianchuan); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。

(54) Title: PREPARATION METHOD FOR FUSED TRICYCLIC  $\gamma$ -AMINO ACID DERIVATIVE AND INTERMEDIATE THEREOF

(54) 发明名称: 稠合三环 $\gamma$ -氨基酸衍生物的制备方法及中间体

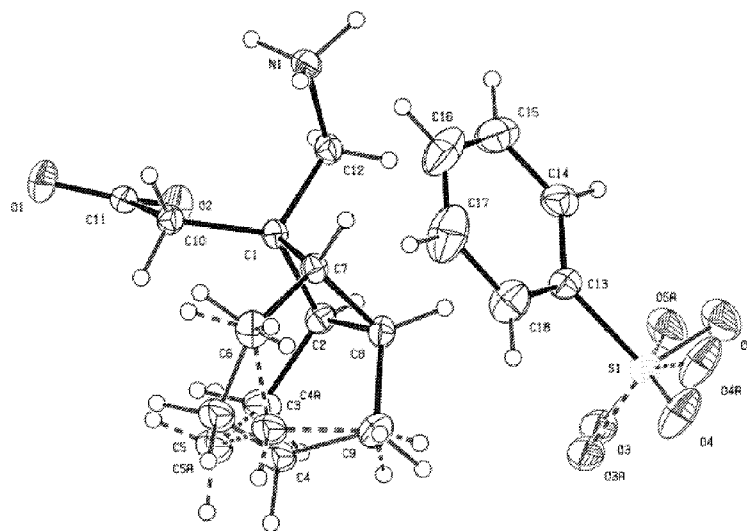
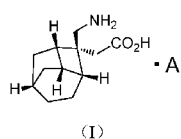


图 1



(57) Abstract: A preparation method for a fused tricyclic  $\gamma$ -amino acid derivative and an intermediate thereof, and a method for preparing an intermediate of the fused tricyclic  $\gamma$ -amino acid derivative. The fused tricyclic  $\gamma$ -amino acid derivative has a structure as represented by formula (I). The preparation method uses readily available raw materials and comprises simple steps; the entire synthesis process uses crystallization purification, while silica gel column chromatography or other preparatory chromatography methods are not used, being suitable for large-scale industrial production.



WO 2020/029762 A1

(74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司 (BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市金融街 35 号国际企业大厦 A 座 16 层, Beijing 100033 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

---

(57) 摘要: 一种稠合三环 $\gamma$ -氨基酸衍生物的制备方法及中间体, 和制备该稠合三环 $\gamma$ -氨基酸衍生物的中间体的方法。所述稠合三环 $\gamma$ -氨基酸衍生物具有式 (I) 所示的结构。所述制备方法原料易得、步骤简单, 整个合成工艺都用结晶纯化, 没有用到硅胶柱层析或其他制备色谱方法, 适宜大规模工业化生产。

## 稠合三环 $\gamma$ -氨基酸衍生物的制备方法及其中间体

### 技术领域

本发明涉及医药领域，具体的说，本发明涉及一种稠合三环  $\gamma$ -氨基酸衍生物的制备方法及其中间体。

### 背景技术

电压门控钙通道由  $\alpha 1$  亚单位和辅助蛋白  $\alpha 2\delta$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  亚基共同构成。 $\alpha 2\delta$  蛋白可以调节钙通道的密度及钙通道电压依赖性动力学 (Felix et al (1997) J. Neuroscience 17: 6884- 6891; Klugbauer et al (1999) J. Neuroscience 19:684-691; Hobom et al (2000) Eur. J. Neuroscience 12: 1217-1226; and Qin et al (2002) Mol. Pharmacol. 62:485-496)。已经证实，对电压依赖性钙通道亚基  $\alpha 2\delta$  表现出高亲和力结合的化合物可有效治疗疼痛，例如普瑞巴林和加巴喷丁。在哺乳动物中， $\alpha 2\delta$  蛋白有 4 个亚型，每个亚型均由不同的基因编码。 $\alpha 2\delta$  亚型 1 和亚型 2 与普瑞巴林表现出高亲和力，而  $\alpha 2\delta$  亚型 3 和亚型 4 无显著的药物结合力。

然而，对于加巴喷丁，其较大程度改善糖尿病周围神经病变患者病痛的比例约为 60% (Acta Neurol.Scand.101:359-371,2000)，对于普瑞巴林，虽然其耐受性优于加巴喷丁，但其安全性更低，且有滥用或者使患者产生依赖的可能 (Am J Health Syst Pharm. 2007;64(14):1475-1482)。

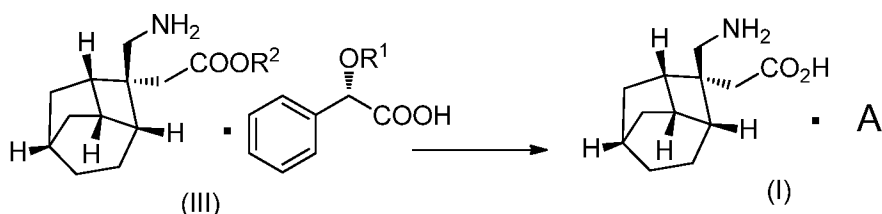
开发新的对电压依赖性钙通道亚基  $\alpha 2\delta$  表现出高亲和力结合的化合物仍然有很大的需求。

### 发明内容

本发明的一个目的在于提供一种稠合三环  $\gamma$ -氨基酸衍生物的制备方法。

本发明的另一目的在于提供用于制备稠合三环  $\gamma$ -氨基酸衍生物的中间体。

为达上述目的，一方面，本发明提供了一种式 (I) 所示化合物的制备方法，其中，所述方法包括以式 (III) 化合物为原料进行反应制备得到，



25

A 选自苯磺酸、对甲苯磺酸或甲磺酸；

R<sup>1</sup> 选自 H、羟基保护基或 -C(=O)R<sup>11</sup>;

R<sup>2</sup> 选自羧基保护基或 C<sub>1-6</sub> 的烷基;

R<sup>11</sup> 选自 C<sub>1-6</sub> 的烷基。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, A 选自苯磺酸。

5 根据本发明一些具体实施方案, 其中, R<sup>2</sup> 选自甲基、乙基、丙基、正丁基或叔丁基。

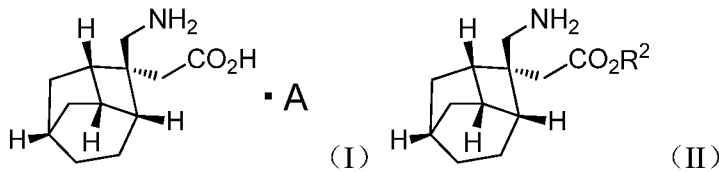
根据本发明一些具体实施方案, 其中, R<sup>2</sup> 选自叔丁基。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, R<sup>11</sup> 选自甲基、乙基、丙基或丁基。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, R<sup>11</sup> 选自甲基。

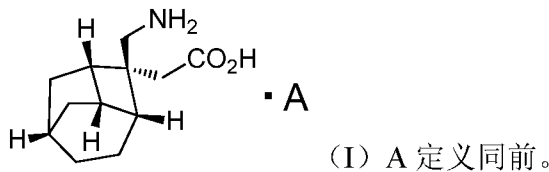
10 其中可以理解的是, 以式 (III) 化合物为原料进行反应制备得到式 (I) 化合物, 可以先水解得到游离碱, 然后加入酸 A 脱去羧基保护基和成盐。也可以是先将羧基保护基脱除, 然后水解得到游离碱, 再与酸 A 成盐。

本发明提供了一种式 (I) 所示化合物的制备方法, 其中, 所述方法包括以式 (II) 化合物为原料进行反应制备得到;

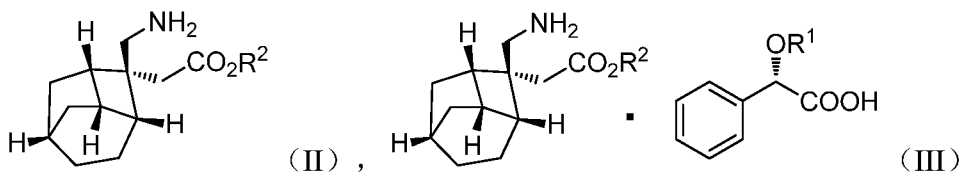


15 R<sup>2</sup> 定义同前。

其中, 式 (I) 所示化合物如下:

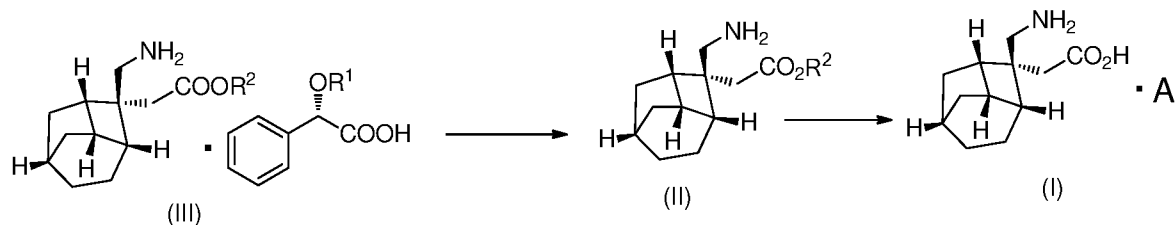


本发明提供了一种式 (II) 化合物的制备方法, 以式 (III) 化合物为原料制备得到



20 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 的定义同前。

根据本发明一些具体实施方案, 所述方法包括以式 (III) 化合物为原料先制备得到式 (II) 化合物, 再以式 (II) 化合物为原料制备得到式 (I) 化合物,



A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>定义同上。

根据本发明一些具体实施方案，其中，所述方法包括以式(III)化合物为原料先制备得到式(II)化合物，再以式(II)化合物为原料在酸A的存在下反应得到式(I)化合物。

5 本发明还提供了一种式(I)所示化合物的制备方法，其中，所述方法包括以式(II)化合物为原料进行反应制备式(I)所示化合物。

A选自苯磺酸、对甲苯磺酸或甲磺酸；

R<sup>2</sup>选自羧基保护基或C<sub>1-6</sub>的烷基。

根据本发明一些具体实施方案，其中，R<sup>2</sup>选自叔丁基。

10 根据本发明一些具体实施方案，其中式(II)化合物与酸A反应制备得到式(I)所示化合物。

根据本发明一些具体实施方案，其中，酸A与式(II)化合物的摩尔比为1.1:1~5:1。

根据本发明一些具体实施方案，酸A与式(II)化合物的摩尔比为1.1:1、1.2:1、1.3:1、1.5:1、2:1、3:1、4:1或者5:1。

15 根据本发明一些具体实施方案，其中，式(II)化合物和酸A的反应在室温至回流均可以反应；

在一些具体实施方案中，反应温度为70~90℃；

在一些具体实施例中，反应温度为80~85℃。

20 在一些具体实施方案中，式(II)化合物与酸A反应的溶剂选自能与式(II)化合物相溶的任意溶剂，比如乙腈、二氯甲烷、乙醇、甲醇、乙酸异丙酯、水、甲苯、二氧六环及其组合溶剂。

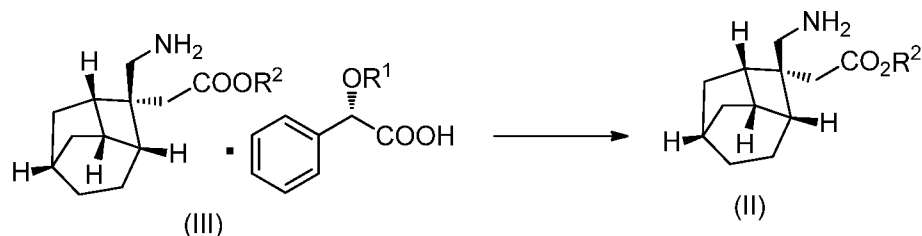
在一些实施方案中，溶剂选自水、乙腈、乙酸异丙酯、乙腈/水。

在一些实施方案中，溶剂选自乙腈/水(v/v=1:1)。

25 在一些实施方案中，式(II)化合物与酸A在能与式(II)化合物相溶的溶剂中反应得到式(I)所示化合物，所述溶剂选自乙腈、二氯甲烷、乙醇、甲醇、乙酸异丙酯、水、甲苯、二氧六环或其组合；进一步优选的，酸A与式(II)化合物的摩尔比为1.1:1~5:1，在70-90℃下反应；更进一步优选的，酸A与式(II)化合物的摩尔比为1.1:1，在80-85℃下反应；更进一步优选的，所述溶剂选自乙腈、二氯甲烷或乙酸异丙酯。

根据本发明一些具体实施方案，其中，所述方法还包括以式(III)化合物为原料制备

式 (II) 所示化合物的步骤,



$R^1$  选自 H、羟基保护基或  $-C(=O)R^{11}$ ;

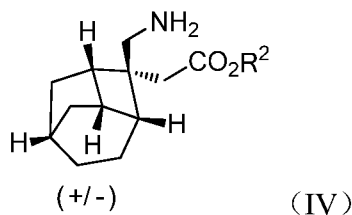
$R^2$  选自羧基保护基或  $C_{1-6}$  的烷基;

5  $R^{11}$  选自  $C_{1-6}$  的烷基。

根据本发明一些具体实施方案, 其中,  $R^2$  选自叔丁基。

根据本发明一些具体实施方案, 其中,  $R^{11}$  选自甲基。

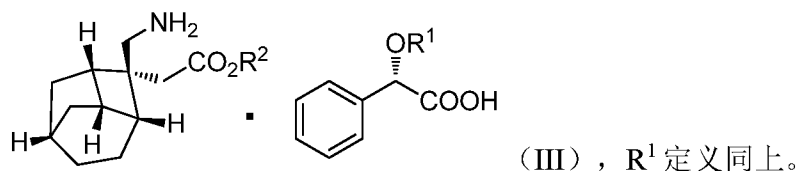
本发明还提供了一种式 (III) 化合物的制备方法, 其中, 所述方法包括以式 (IV) 化合物为原料经过反应得到式 (III) 化合物的步骤,



10

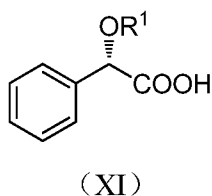
$R^2$  定义同上。

其中, 式 (III) 化合物如下:



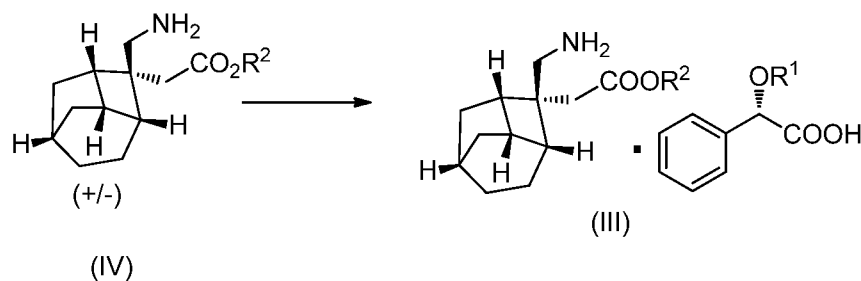
15 根据本发明一些具体实施方案, 一种式 (III) 化合物的制备方法, 其中, (III) 化合物的制备包括以式 (IV) 化合物和手性酸为原料制备式 (III) 化合物。

本发明所述手性酸选自式 (XI) 化合物、 $R$ - $\alpha$ -甲基苯乙酸、(-)-二乙酰基-L-酒石酸、L-天冬氨酸或者右旋奎宁酸,



20  $R^1$  选自 H、羟基保护基或  $-C(=O)R^{11}$ ;  $R^{11}$  选自  $C_{1-6}$  的烷基; 优选  $R^{11}$  选自甲基。

根据本发明的一些具体实施方案, 一种式 (III) 化合物的制备方法, 其中:



$R^1$  选自 H、羟基保护基或  $-C(=O)R^{11}$ ;

$R^2$  选自羧基保护基或  $C_{1-6}$  的烷基;

$R^{11}$  选自  $C_{1-6}$  的烷基。

5 根据本发明一些具体实施方案, 其中,  $R^2$  选自叔丁基。

根据本发明一些具体实施方案, 其中,  $R^{11}$  选自甲基。

根据本发明一些具体实施方案, 手性酸为(S)-(+)-O-乙酰基-L-扁桃酸或 L-扁桃酸。

根据本发明一些具体实施方案, 一种式 (III) 化合物的制备方法, 其中, 所述手性酸和式 (IV) 化合物的摩尔比为 0.5:1-1:1。

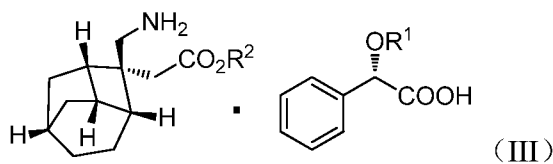
10 根据本发明一些具体实施方案, 一种式 (III) 化合物的制备方法, 其中, 手性酸和式 (IV) 化合物在室温到回流条件下反应。

根据本发明一些具体实施方案, 一种式 (III) 化合物的制备方法, 其中, 所述手性酸选自式 (XI) 化合物、 $R$ - $\alpha$ -甲基苯乙酸、(-)-二乙酰基-L-酒石酸、L-天冬氨酸或者右旋奎宁酸; 进一步优选的, 所述手性酸和式 (IV) 化合物的摩尔比为 0.5:1-1:1, 在室温到回流条

15 件下反应。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 所述方法包括以式 (IV) 化合物为原料经过反应得到式 (III) 化合物, 然后再对所述式 (III) 化合物进行重结晶。

本发明还提供了一种式 (III) 所示化合物的精制方法, 将式 (III) 化合物在重结晶溶剂中重结晶:



$R^1$  选自 H、羟基保护基或  $-C(=O)R^{11}$ ;

$R^2$  选自羧基保护基或  $C_{1-6}$  的烷基; 优选  $R^2$  选自叔丁基;

$R^{11}$  选自  $C_{1-6}$  的烷基; 优选  $R^{11}$  选自甲基。

25 根据本发明一些具体实施方案, 一种式 (III) 所示化合物的精制方法, 其中, 将式 (III) 化合物在重结晶溶剂中进行重结晶, 所述重结晶溶剂为有机溶剂和/或水, 优选重结晶 1-2

次。

根据本发明一些具体实施方案，一种式 (III) 所示化合物的精制方法，其中，式 (III) 化合物与重结晶溶剂的质量体积比为 1:10-1:30。

根据本发明一些具体实施方案，一种式 (III) 所示化合物的精制方法，其中，所述有机溶剂选自异丙醇、乙腈或乙醇中的一种或多种的混合；

根据本发明一些具体实施方案，一种式 (III) 所示化合物的精制方法，其中，所述有机溶剂为异丙醇。

根据本发明一些具体实施方案，一种式 (III) 所示化合物的精制方法，其中，重结晶溶剂为异丙醇和水。

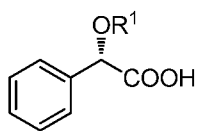
10 根据本发明一些具体实施方案，一种式 (III) 所示化合物的精制方法，其中，异丙醇和水的体积比为 (10-20) :1。

根据本发明一些具体实施方案，一种式 (III) 所示化合物的精制方法，其中，异丙醇和水的体积比为 10:1-30:1。

15 根据本发明一些具体实施方案，一种式 (III) 所示化合物的精制方法，其中，重结晶重复 1-2 次。

根据本发明一些具体实施方案，一种式 (III) 所示化合物的精制方法，其中，式 (III) 化合物的制备包括首先以式 (IV) 化合物和手性酸为原料制备式 (III) 化合物，然后再将式 (III) 化合物重结晶得到精制化合物。

20 根据本发明一些具体实施方案，其中，手性酸选自式 (XI) 化合物、R- $\alpha$ -甲基苯乙酸、(-)-二乙酰基-L-酒石酸、L-天冬氨酸或者右旋奎宁酸，



(XI)

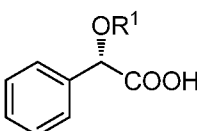
其中，R<sup>1</sup> 选自 H、羟基保护基或 -C(=O)R<sup>11</sup>；

R<sup>11</sup> 选自 C<sub>1-6</sub> 的烷基；

25 在一些具体实施方案中，R<sup>11</sup> 选自甲基、乙基、丙基或丁基；

在一些具体实施方案中，R<sup>11</sup> 选自甲基。

根据本发明一些具体实施方案，其中，手性酸选自式 (XI) 化合物，



(XI)



其中,  $R^1$  选自 H 或  $-C(=O)R^{11}$ ;

$R^{11}$  选自甲基。

根据本发明一些具体实施方案, 手性酸为(S)-(+)-O-乙酰基-L-扁桃酸或 L-扁桃酸。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 式 (XI) 化合物和式 (IV) 化合物的摩尔比为  
5 0.5:1~1:1。

在一些具体实施方案中, 式 (XI) 化合物和式 (IV) 化合物的摩尔比为 0.5:1~0.8:1。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 式 (IV) 化合物和式 (XI) 化合物在室温至回流条件下进行反应;

根据本发明一些具体实施方案, 式 (XI) 化合物和式 (IV) 化合物在 80~90°C 下反应。

10 根据本发明一些具体实施方案, 其中, 所述方法包括以式 (IV) 化合物为原料经过反应得到式 (III) 化合物的粗品, 然后再利用重结晶溶剂, 如有机溶剂和/或水对所述粗品进行重结晶。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 所述有机溶剂选自异丙醇、乙腈、乙醇和水中的一种或多种的混合; 优选为异丙醇和水的混合, 或者乙醇和水的混合。

15 根据本发明一些具体实施方案, 其中, 异丙醇和水的体积比为 (10-30) : 1。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 异丙醇和水的体积比为 (10-20) : 1。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 乙醇和水的体积比为 (10-30) : 1。

在一些实施方式中, 乙醇和水的体积比为 (10-20) : 1。

20 根据本发明一些具体实施方案, 其中, 式(III)化合物与重结晶溶剂的质量体积比为 1:10-1:30; 在一些实施方案中, 质量体积比为 1:10-1:20。

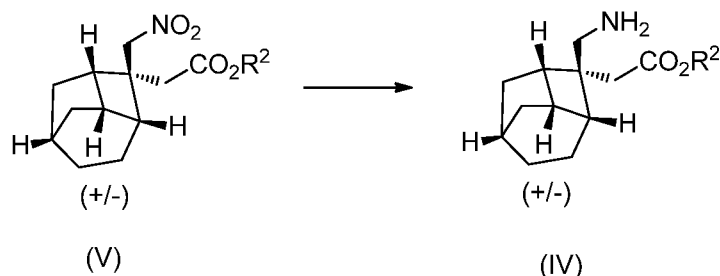
根据本发明一些具体实施方案, 其中, 重结晶溶剂为异丙醇和水, 异丙醇和水的体积比为 10:1~30:1。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 所述重结晶的步骤包括式(III)粗品溶解于重结晶溶剂中, 搅拌反应 0.5~1 小时后, 析晶。

25 根据本发明一些具体实施方案, 其中, 重结晶重复 1-2 次。

其中可以理解的是, 所述的重复, 是在首次的基础上进行重复, 譬如, 重复 1 次, 则是重结晶 2 次; 重复 2 次, 则相当于重结晶 3 次。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 所述方法还包括以式 (V) 化合物为原料制备式 (IV) 化合物的步骤,



$R^2$  定义同上。

根据本发明一些具体实施方案，其中，式 (IV) 化合物的制备包括：以式 (V) 化合物为原料在催化剂和还原剂的存在下，在 0-40°C 下制备式 (IV) 化合物。

- 5 在某些实施方案中，化合物(V)发生还原反应生成化合物(IV)的催化剂/还原剂可以选自雷尼镍/水合肼、氯化镍六水合物/硼氢化钠、铁粉/氯化铵、10%钯碳/三乙基硅、雷尼镍/氢气、10%钯碳/氢气或者锌粉/乙酸。

在某些实施方案中，催化剂/还原剂选自氯化镍六水合物/硼氢化钠或者 10%钯碳/氢气。

- 10 在某些实施方案中，还原条件是：0-40°C，醇溶剂中，氯化镍六水合物作催化剂，硼氢化钠作还原剂；或者，0-40°C，醇溶剂中，钯碳作催化剂，氢气作还原剂。在某些实施方案中，醇溶剂为甲醇或者乙醇。

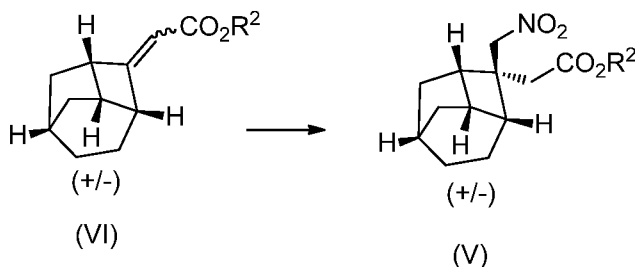
在某些实施方案中，还原反应的温度为 20°C ~30°C。

在某些实施方案中，式(V)化合物与催化剂摩尔比为 1:1~10:1，在某些实施方案中，摩尔比为 2:1~5:1，在某些实施方案中，摩尔比为 2:1、3:1、4:1、5:1。

- 15 在某些实施方案中，式(V)化合物与还原剂摩尔比为 1:2~1:10，在某些实施方案中，摩尔比为 1:2.5~1:5，在某些实施方案中，摩尔比为 1:2.5、1:3、1:4、1:5。

在某些实施方案中，式(V)化合物：催化剂:还原剂的摩尔比为 1:0.2:2.5-1:0.5:5。在某些实施方案中，摩尔比为 1:0.2:2.5、1:0.2:5、1:0.2:4、1:0.5:5，在某些实施方案中，摩尔比为 1:0.2:4。

- 20 根据本发明一些具体实施方案，其中，所述方法还包括式 (V) 化合物的制备：包括以式 (VI) 化合物为原料制备式 (V) 化合物，



$R^2$  定义同上。

根据本发明一些具体实施方案，其中，在碱存在下，化合物(VI)与硝基甲烷发生加成反

应生成化合物(V); 作为选择, 可以有溶剂存在, 所述溶剂选自二甲亚砜、N, N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮或四氢呋喃。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 式(V)化合物的制备包括: 式(VI)化合物和硝基甲烷在碱存在下, 无其他溶剂环境中反应制备式(V)化合物。

5 根据本发明一些具体实施方案, 其中, 碱选自碳酸铯、叔丁醇钾或者1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 加成反应的温度为60°C~回流。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 加成反应的温度为80°C~100°C。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 加成反应的温度为85°C~90°C。

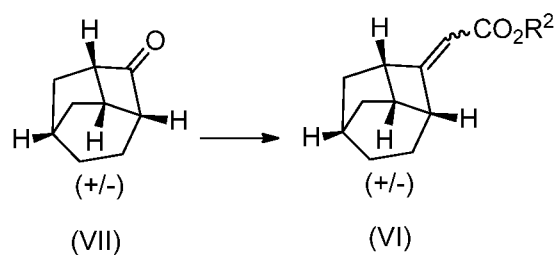
10 根据本发明一些具体实施方案, 其中, 加成反应的温度为80°C~85°C。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 在碱存在下, 化合物(VI)与硝基甲烷发生加成反应生成化合物(V); 作为选择, 可以有溶剂存在, 所述溶剂选自二甲亚砜或N, N-二甲基甲酰胺。

15 根据本发明一些具体实施方案, 其中, 化合物(V)与硝基甲烷反应的投料摩尔比为1:2.5~1:10, 1:3~1:9, 1:3~1:8, 1:3~1:7, 1:3~1:6, 1:3~1:5 或 1:3~1:4。

在某些实施方案中, 化合物(V)与硝基甲烷反应的投料摩尔比为1:2.5、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9 或 1:10。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 所述方法还包括式(VI)化合物的制备: 包括以式(VII)化合物为原料制备式(VI)化合物,



20

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 式(VI)化合物的制备包括: 在碱存在下, 式(VII)化合物与选自二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯、二乙氧基磷酰基乙酸叔丁酯、溴乙酸叔丁酯、氯乙酸叔丁酯或者乙酰乙酸叔丁酯中任意一种化合物发生反应生成式(VI)化合物。

25 根据本发明一些具体实施方案, 其中, 制备(VI)化合物所用的碱选自叔丁醇钾、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、二异丙基胺基锂、碳酸钾或者氢化锂。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 制备(VI)化合物所用的碱选自叔丁醇钾或1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 式(VII)化合物与二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯

反应的温度为 10°C~40°C。

根据本发明一些具体实施方案，其中，式 (VII) 化合物与二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯反应的温度为 10°C ~30°C。

5 根据本发明一些具体实施方案，其中，式 (VII) 化合物与二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯反应的温度为 10°C ~15°C。

根据本发明一些具体实施方案，其中，式 (VII) 化合物与二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯反应的温度为 20°C ~40°C。

根据本发明一些具体实施方案，其中，式 (VII) 化合物与二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯反应的温度为 30°C ~40°C。

10 根据本发明一些具体实施方案，其中，二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯可以替换为二乙氧基磷酰基乙酸叔丁酯、溴乙酸叔丁酯、氯乙酸叔丁酯或者乙酰乙酸叔丁酯。

根据本发明一些具体实施方案，其中，化合物(VII)与二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯的摩尔比为 1:1~1:10。

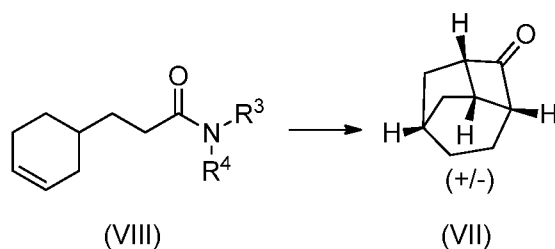
15 根据本发明一些具体实施方案，其中，化合物(VII)与二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯的摩尔比为 1:1.1~1:5。

根据本发明一些具体实施方案，其中，化合物(VII)与二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯的摩尔比为 1:1.1~1:2。

根据本发明一些具体实施方案，其中，化合物(VII)与二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯的摩尔比为 1:1.1~1:1.5。

20 根据本发明一些具体实施方案，其中，化合物(VII)与二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯在溶剂中进行反应。在某些实施方案中，溶剂选自四氢呋喃。

本发明还提供了一种式 (VII) 所示化合物的制备方法，其中，所述方法包括以式 (VIII) 化合物为原料制备式 (VII) 化合物，



25  $R^3$  和  $R^4$  各自分别独立的选自  $C_{1-6}$  的烷基；

可选的， $R^3$  和  $R^4$  和与其连接的碳原子共同形成环。

根据本发明一些具体实施方案，其中， $R^3$  和  $R^4$  各自分别独立选自甲基、乙基或者异丙基。

根据本发明一些具体实施方案，其中， $R^3$  和  $R^4$  与所连接的氮原子形成哌啶环或者四氢吡咯环。

根据本发明一些具体实施方案，其中， $R^3$  和  $R^4$  与所连接的氮原子形成四氢吡咯环。

根据本发明一些具体实施方案，其中，所述方法包括以式 (VIII) 化合物和酸酐在吡啶  
5 类的碱存在下反应制备式 (VII) 化合物。

本发明所述酸酐选自三氟甲烷磺酸酐或对甲苯磺酸酐。

本发明所述吡啶类的碱是指包含吡啶结构的碱，比如 2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶或者吡啶。

根据本发明一些具体实施方案，其中，所述方法包括以式 (VIII) 化合物和三氟甲烷磺  
10 酸酐和吡啶类的碱存在下反应制备式 (VII) 化合物。

根据本发明一些具体实施方案，其中，式 (VIII) 化合物和吡啶类的碱、三氟甲烷磺酸酐反应结束后，还包括用碱对反应液进行碱处理的步骤。

根据本发明一些具体实施方案，其中，式 (VIII) 化合物和吡啶类的碱、三氟甲烷磺酸酐反应结束后，用碱对反应液进行碱处理，调节 pH 值为碱性；在某些实施方案中，调至  
15 pH 值为 10-11。

在某些实施方案中，碱可以选自无机碱。

在某些实施方案中，无机碱可以选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸氢钠、氟化铯或者碳酸铯；pH 至碱性可以选自 pH 值为 8-14、8-11、9-11 或者 10-11。

根据本发明一些具体实施方案，其中，式 (VIII) 化合物和吡啶类的碱、三氟甲烷磺酸  
20 酐反应结束后，用碱对反应液进行碱处理后，继续反应至中间体反应完毕，还包括用酸对反应液进行酸化处理的步骤。

本发明所述酸化处理指用酸调节反应液 pH 为酸性。

根据本发明一些具体实施方案，所述酸化处理指用无机酸调节反应液为酸性。

根据本发明一些具体实施方案，所述酸化处理指调节反应液 pH 为 1-4。

25 根据本发明一些具体实施方案，所述无机酸为硫酸、盐酸、磷酸或硝酸。

根据本发明一些具体实施方案，其中，式 (VIII) 化合物和吡啶类的碱、三氟甲烷磺酸酐反应结束后，用碱对反应液进行碱处理后，继续反应至中间体反应完毕，还包括用酸对反应液进行酸化，pH 调节为 1-2；

30 根据本发明一些具体实施方案，其中，所述的酸为无机酸；在某些实施方案中为硫酸、盐酸、磷酸和硝酸中的一种或多种的混合。

根据本发明一些具体实施方案，其中，式 (VIII) 化合物和吡啶类的碱、三氟甲烷磺酸酐是在室温至回流下进行反应。在某些实施方案中，在回流下进行反应。

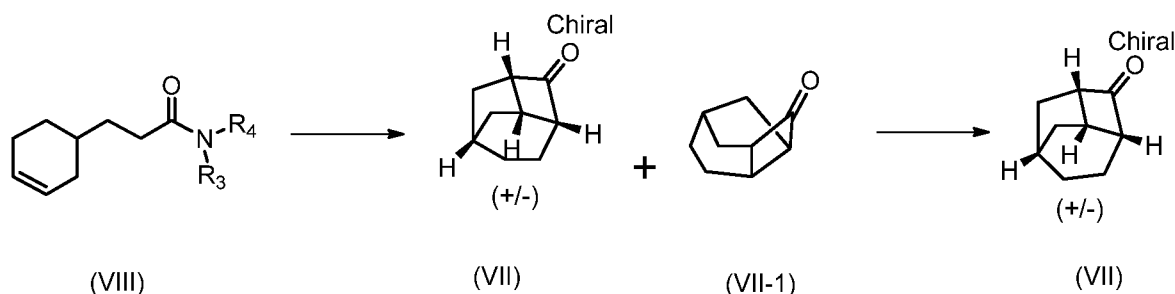
在某些实施方案中，式(VII)所示的化合物的制备方法包括以下步骤：

(1) 式(VIII)化合物在酸酐(优选三氟甲烷磺酸酐或对甲苯磺酸酐)和吡啶类碱(优选2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶或吡啶)存在下发生反应；

(2) 用碱(优选无机碱，进一步优选氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸氢钠或碳酸铯)调节步骤(1)得到的反应液pH至碱性，优选调节pH为8-11；

(3) 用无机酸(优选硫酸、盐酸、磷酸或硝酸)将步骤(2)得到的混合物进行酸化处理得式(VII)化合物。

根据本发明一些具体实施方案，其中，式(VII)所示化合物的制备方法包括如下步骤：



(1) 式(VIII)化合物在三氟甲烷磺酸酐和吡啶类碱存在下发生加成反应；

(2) 无机碱调节反应液pH至碱性，水解得到式(VII)和式(VII-1)混合物；其中无机碱可以选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸氢钠、氟化铯或者碳酸铯；

(3) 在酸性条件下，对反应液进行酸化处理，调节pH为1-4，将步骤(2)得到的混合物中的式(VII-1)化合物发生重排反应得式(VII)化合物；其中，所述的酸为无机酸，选自硫酸、盐酸、磷酸和硝酸中的一种或多种的混合。

在某些实施方案中，式(VII)所示的化合物的制备方法包括以下步骤：

(1) 二氯甲烷或者1,2-二氯乙烷作溶剂，吡啶类的碱和三氟甲烷磺酸酐存在下，式(VIII)发生加成反应；其中吡啶类的碱是指包含吡啶结构的碱，比如2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶或者吡啶；

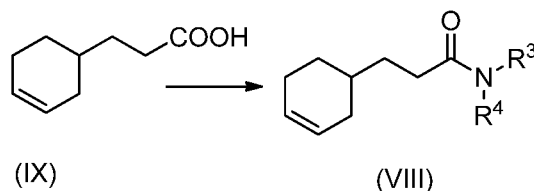
(2) 无机碱调节反应液pH至碱性，水解得到式(VII)和式(VII-1)混合物；其中无机碱可以选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸氢钠、氟化铯或者碳酸铯；pH至碱性可以选自pH值为8-14、8-11、9-11或者10-11；

(3) 在酸性条件下，式(VII)和式(VII-1)混合物中式(VII-1)化合物发生重排反应转换为式(VII)化合物，其中反应的溶剂可以是对酸稳定的任何溶剂，在某些实施方案中选自丙酮或者乙腈。其中酸性条件可以选自pH值为1-4、1-3或者1-2，在某些实施方案中选自pH值1-2。所述的酸性条件可以是采用常用无机酸调节的，比如盐酸、硫酸或者磷酸。

在某些实施方案中，式(VIII)化合物:吡啶类的碱:三氟甲烷磺酸酐的摩尔比为1:(1.1-2.0): (1.1-2.0)，1:(1.1-1.5): (1.1-1.5)或者1:1.5:1.5。

在某些具体实施方案，其中，式 (VIII) 化合物和吡啶类的碱、三氟甲烷磺酸酐是在室温至回流下进行反应。在某些实施方案中，在回流下进行反应。

根据本发明一些具体实施方案，式 (VIII) 所示的化合物的制备方法还包括以式 (IX) 化合物为原料与二级胺  $\text{NH}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$  反应制备式 (VIII) 化合物的步骤，



5

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  定义同上。

根据本发明一些具体实施方案，其中，式 (IX) 化合物与二级胺  $\text{NH}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$  是在缩合剂存在下反应制备式 (VIII) 化合物。

其中二级胺的  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  定义如本发明前面所述。在一些具体实施方案中， $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  与所连接的氮原子形成四氢吡咯环。

10

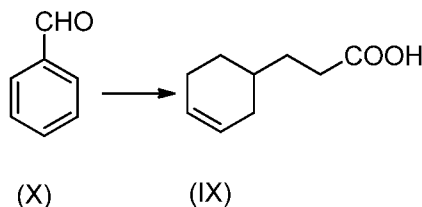
根据本发明一些具体实施方案，其中，所述缩合剂选自草酰氯、二氯亚砷、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、1-羟基苯并三唑或者  $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑。

在某些实施方案中，式 (IX) 化合物与二级胺摩尔比不大于 1，在某些实施方案中，摩尔比为 1:1~5，在某些实施方案中，摩尔比为 1:1~2，在某些实施方案中，摩尔比为 1:1.1。

15

在某些实施方案中，式 (IX) 化合物与二级胺  $\text{NH}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$  反应制备式 (VIII) 化合物的反应温度为室温，在某些实施方案中，反应温度为 20~30°C。

根据本发明一些具体实施方案，其中，所述方法还包括以式 (X) 化合物为原料制备式 (IX) 化合物的步骤，



20

根据本发明一些具体实施方案，其中，是以式 (X) 化合物和丙二酸环 (亚) 异丙酯为原料制备式 (IX) 化合物。

根据本发明一些具体实施方案，其中，是在三乙胺甲酸盐催化下，式 (X) 化合物与丙二酸环 (亚) 异丙酯反应生成式 (IX) 化合物。

根据本发明一些具体实施方案，其中，所述方法包括三乙胺甲酸盐催化下，式 (X) 化合物与丙二酸环 (亚) 异丙酯反应，并被还原脱羧生成式 (IX) 化合物。

25

根据本发明一些具体实施方案，其中，所述三乙胺甲酸盐可以由甲酸和三乙胺制备得

到。

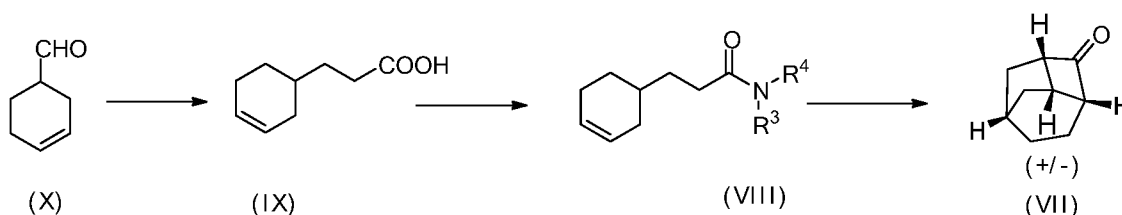
根据本发明一些具体实施方案，其中，式(X)化合物和丙二酸环(亚)异丙酯是以无水甲酸为反应介质进行反应。

在某些实施方案中，式(X)化合物与丙二酸环(亚)异丙酯摩尔比为不大于1，在某些实施方案中，摩尔比为1:1~5，在某些实施方案中，摩尔比为1:1~2，在某些实施方案中，摩尔比为1:1。

根据本发明一些具体实施方案，式(X)化合物和丙二酸环(亚)异丙酯的反应温度为100~180°C，在某些实施方案中，反应温度为140~160°C，在某些实施方案中，反应温度为140~150°C。

10 根据本发明一些具体实施方案，式(X)化合物和丙二酸环(亚)异丙酯的反应后，还原脱羧反应是在酸性条件下进行的，其中酸性条件为pH值为1-5，在某些实施方案中为1-4，在某些实施方案中为1-3，在某些实施方案中为1-2。其中酸条件通过常用无机酸提供，例如盐酸、硫酸或者磷酸。

15 本发明还提供了一种式(VII)所示的化合物的制备方法，其中，所述的方法包括以下步骤：



(1) 式(X)化合物与丙二酸环(亚)异丙酯反应生成式(IX)化合物；

(2) 式(IX)化合物与二级胺  $\text{NH}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$  反应生成式(VIII)化合物；

(3) 式(VIII)化合物反应生成式(VII)化合物；

20  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  各自分别独立的选自  $\text{C}_{1-6}$  的烷基；

可选的， $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  和与其连接的碳原子共同形成环。

根据本发明一些具体实施方案，其中， $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  与所连接的氮原子形成四氢吡咯环。

根据本发明一些具体实施方案，其中，所述方法包含如下步骤：

25 (1) 三乙胺甲酸盐催化下，式(X)化合物与丙二酸环(亚)异丙酯反应，生成式(IX)化合物；

(2) 式(IX)化合物与二级胺  $\text{NH}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$  反应生成式(VIII)化合物；

(3) 二氯甲烷或者1,2-二氯乙烷作溶剂，吡啶类的碱存在下，式(VIII)与三氟甲烷磺酸酐反应后，无机碱调节反应液pH至碱性，再在酸性条件下制备得式(VII)化合物。

根据本发明一些具体实施方案，其中，所述方法包含如下步骤：



(1) 三乙胺甲酸盐催化下, 式(X)化合物与丙二酸环(亚)异丙酯反应, 并被还原脱羧生成式(IX)化合物;

(2) 式(IX)化合物与二级胺  $\text{NH}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$  发生缩合反应生成式(VIII)化合物;

(3) 二氯甲烷或者 1,2-二氯乙烷作溶剂, 吡啶类的碱存在下, 式(VIII)与三氟甲烷磺酸酐反应后, 无机碱调节反应液 pH 至碱性, 再在酸性条件下制备得式(VII)化合物。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 步骤(2)是在缩合剂存在下发生缩合反应。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 步骤(2)所述缩合剂选自草酰氯、二氯亚砷、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、1-羟基苯并三唑或者  $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑。

其中二级胺的  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  定义如本发明前面所述。

10 在一些具体实施方案中,  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  与所连接的氮原子形成四氢吡咯环。

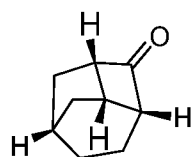
在一些实施方案中, 制备式(VII)化合物的方法包含如下步骤:

(1)、三乙胺甲酸盐催化下, 式(X)化合物与丙二酸环(亚)异丙酯反应, 并被还原脱羧生成式(IX)化合物;

(2)、式(IX)化合物与四氢吡咯发生缩合反应生成式(VIII)化合物;

15 (3)、二氯甲烷或者 1,2-二氯乙烷作溶剂, 2,4,6-三甲基吡啶和三氟甲烷磺酸酐存在下, 式(VIII)发生加成反应, 然后用无机碱调节反应液的 pH 至碱性发生水解反应, 再在酸性条件下发生重排反应得式(VII)化合物。

本发明还提供了一种纯化式(VII)所示的化合物的方法:



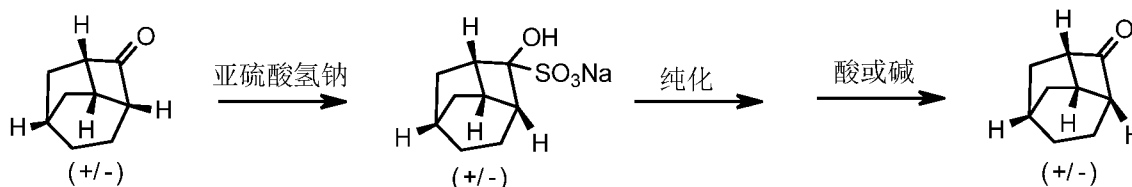
(+/-)

(VII)

20

所述方法包括将式(VII)化合物与亚硫酸氢钠常温下加成成盐, 用有机溶剂萃取杂质, 然后常温下加酸或者碱反应结束后经后处理即得。

在一些实施方案中, 所述方法包括将式(VII)化合物与亚硫酸氢钠加成成盐, 用有机溶剂萃取杂质, 然后常温下加酸或者碱反应结束后经后处理得到高纯度的式(VII)化合物:



25

根据本发明的一些具体实施方案, 上述后处理包括萃取、过滤、浓缩、干燥等中的一个或多个操作。

根据本发明一些具体实施方案，其中，上述有机溶剂可以选自乙酸乙酯、二氯甲烷或者甲基叔丁基醚。

根据本发明一些具体实施方案，其中，上述酸选自无机酸，比如盐酸、硫酸或者磷酸。

根据本发明一些具体实施方案，其中，上述酸选自盐酸或硫酸。

5 根据本发明一些具体实施方案，其中，上述碱选自无机碱，比如氢氧化钠。

根据本发明一些具体实施方案，其中，式(VI)化合物与亚硫酸氢钠加成成盐在室温条件下进行。

本发明还提供了一种式(I)所示的化合物的制备方法，其中，所述的方法包括以下步骤：

10 (1) 化合物(VII)发生 Horner-Wadsworth-Emmons 反应或者 Wittig 反应生成式(VI)化合物；

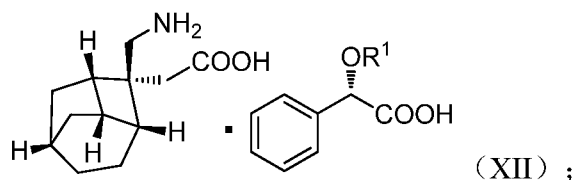
(2) 式(VI)化合物与硝基甲烷发生反应生成式(V)化合物；

(3) 式(V)化合物发生还原反应后，与手性酸反应得到式(III)化合物；

(4) 式(III)化合物反应生成式(I)化合物。

15 根据本发明一些具体实施方案，式(III)化合物反应先得到式(II)化合物，再由式(II)化合物与酸 A 反应生成式(I)化合物。

根据本发明的一些具体实施方案，式(IV)化合物先反应得到式(XII)化合物，再由式(XII)化合物反应生成式(I)化合物，



R<sup>1</sup> 选自 H、羟基保护基或 -C(=O)R<sup>11</sup>。

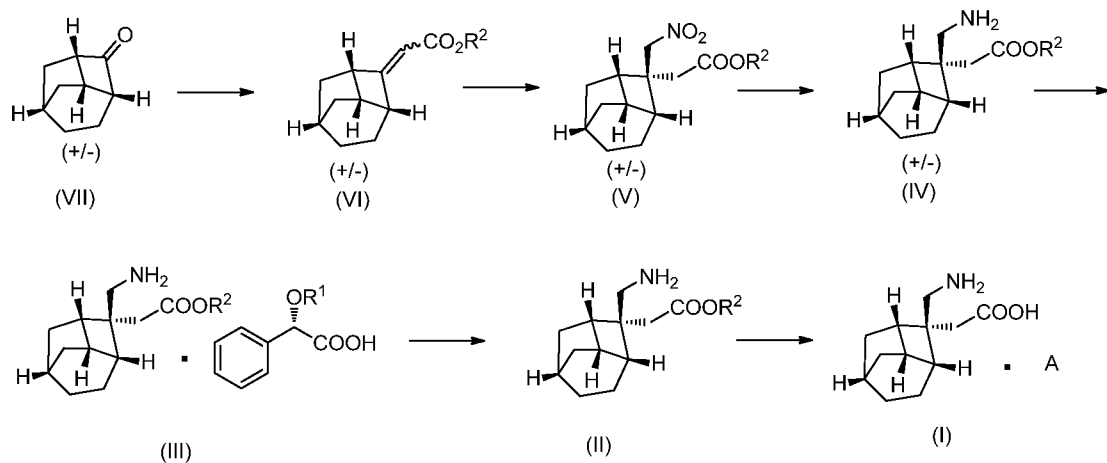
20 本发明还提供了一种式(I)所示的化合物的制备方法，其中，所述的方法包括以下步骤：

(1) 以化合物(VII)为原料制备得到式(VI)化合物；

(2) 式(VI)化合物与硝基甲烷发生反应生成式(V)化合物；

(3) 式(V)化合物发生还原反应得到(IV)，再与手性酸（优选为式(XI)化合物）反应得到式(III)化合物；

25 (4) 式(III)化合物通过反应得到式(II)化合物，再与酸 A 反应得到式(I)化合物；



A 选自苯磺酸、对甲苯磺酸或甲磺酸；

$R^1$  选自 H、羟基保护基或  $-C(=O)R^{11}$ ；

$R^2$  选自羧基保护基或  $C_{1-6}$  的烷基；优选  $R^2$  选自叔丁基；

5  $R^{11}$  选自  $C_{1-6}$  的烷基；优选  $R^{11}$  选自甲基。

根据本发明的一些具体实施方案，所述的方法包括以下步骤：

(1) 化合物(VII)发生 Horner–Wadsworth–Emmons 反应或者 Wittig 反应生成式(VI)化合物；

(2) 式(VI)化合物与硝基甲烷发生反应生成式(V)化合物；

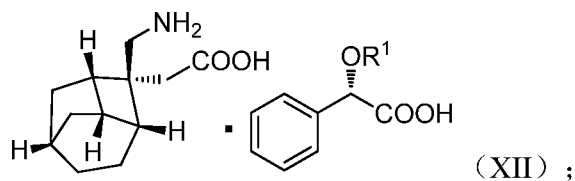
10 (3) 式(V)化合物发生还原反应后，与手性酸反应得到式(III)化合物；

(4) 式(III)化合物反应生成式(I)化合物；

根据本发明的一些具体实施方案，式(III)化合物反应先得到式(II)化合物，再由式(II)化合物与酸 A 反应生成式(I)化合物。

15 根据本发明的一些具体实施方案，式(V)化合物发生还原反应后，经水解后，再与手性酸（优选式(XI)化合物）反应得到式(XII)化合物，式(XII)化合物经水解，再与酸 A 反应生成式(I)化合物；

根据本发明的一些具体实施方案，式(V)化合物发生还原反应后，先反应得到式(XII)化合物，再由式(XII)化合物反应生成式(I)化合物；



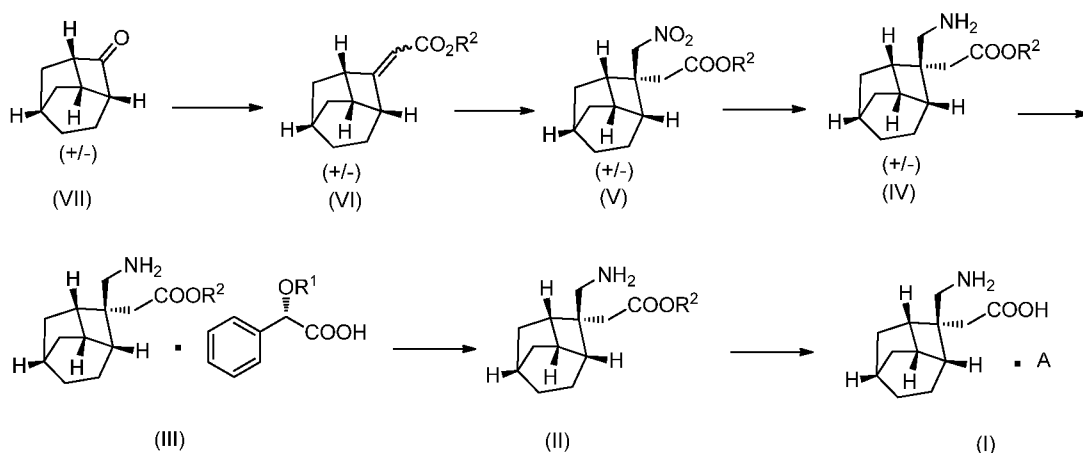
20 A 选自苯磺酸、对甲苯磺酸或甲磺酸；

$R^1$  选自 H、羟基保护基或  $-C(=O)R^{11}$ ；

$R^2$  选自羧基保护基或  $C_{1-6}$  的烷基；优选  $R^2$  选自叔丁基；

$R^{11}$  选自  $C_{1-6}$  的烷基；优选  $R^{11}$  选自甲基。

根据本发明的一些具体实施方案，



$R^1$  选自 H、羟基保护基或  $-C(=O)R^{11}$ ；

5  $R^2$  选自羧基保护基或  $C_{1-6}$  的烷基；优选  $R^2$  选自叔丁基；

$R^{11}$  选自  $C_{1-6}$  的烷基；优选  $R^{11}$  选自甲基；

A 选自苯磺酸、对甲苯磺酸或甲磺酸。

根据本发明一些具体实施方案，其中，所述的方法包括以下步骤：

(1) 碱存在下，化合物(VII)与二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯在  $10^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$  反应生成化合物(VI)；

(2) 碱存在下，化合物(VI)与硝基甲烷在  $80^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$  发生反应生成化合物(V)；

(3) 甲醇溶剂中，氯化镍六水合物作催化剂，硼氢化钠作还原剂，化合物(V)发生还原反应后，与手性酸在  $0\sim 40^{\circ}\text{C}$  下反应得到式(III)化合物；

(4) 式(III)化合物水解得到式(II)化合物；

15 (5) 式(II)化合物与 A 反应得到式(I)化合物。

根据本发明一些具体实施方案，其中，所述的方法包括以下步骤：

(1)  $10^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$  和碱存在下，化合物(VII)与二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯反应生成化合物(VI)；

(2)  $80^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，碱存在下，化合物(VI)与硝基甲烷发生反应生成化合物(V)；

20 (3)  $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ ，甲醇溶剂中，氯化镍六水合物作催化剂，硼氢化钠作还原剂，化合物(V)发生还原反应后，与手性酸反应得到式(III)化合物；

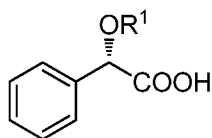
(4) 式(III)化合物水解得到式(II)化合物；

(5) 式(II)化合物与苯磺酸反应得到式(I)化合物。

根据本发明一些具体实施方案，其中，步骤(1)的碱选自叔丁醇钾或 1,8-二氮杂二环  
25 十一碳-7-烯。

根据本发明一些具体实施方案，其中，步骤（2）的碱选自碳酸铯、叔丁醇钾或 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯。

根据本发明一些具体实施方案，其中，步骤（3）的手性酸选自式(XI)化合物；



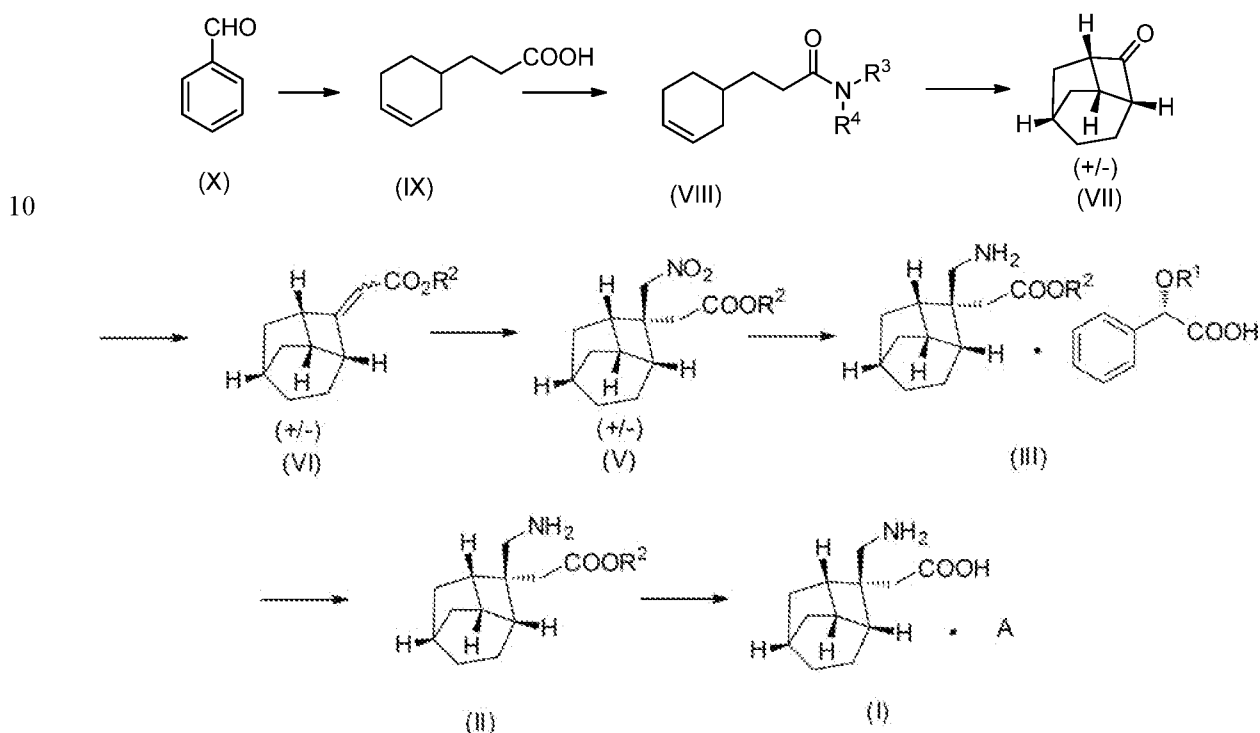
(XI)

5

$R^1$  定义同上。

根据本发明一些具体实施方案，其中，步骤（3）的手性酸选自(S)-(+)-O-乙酰基-L-扁桃酸或 L-扁桃酸。

本发明还提供了一种式(I)所示的化合物的制备方法，包括如下步骤：



10

15

(1) 式 (X) 化合物与丙二酸环(亚)异丙酯反应生成式 (IX) 化合物；

(2) 式 (IX) 化合物与二级胺  $NH(R^3)(R^4)$  发生反应生成式 (VIII) 化合物；

(3) 式 (VIII) 化合物发生反应生成式 (VII) 化合物；

(4) 以化合物 (VII) 为原料制备得到式 (VI) 化合物；

(5) 式 (VI) 化合物与硝基甲烷发生反应生成式 (V) 化合物；

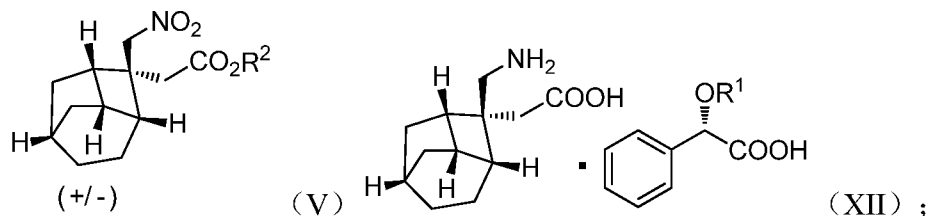
(6) 式 (V) 化合物发生还原反应后，与手性酸（优选为式 (XI) 化合物）反应得到式 (III) 化合物；

(7) 式 (III) 化合物通过反应得到式 (II) 化合物，再与酸 A 反应生成式 (I) 化合物；

20

或者式 (V) 化合物发生还原反应后，经水解后，再与手性酸（优选式 (XI) 化合物）反

应得到式 (XII) 化合物, 式 (XII) 化合物经水解, 再与酸 A 反应生成式(I)化合物;



A 选自苯磺酸、对甲苯磺酸或甲磺酸;

R<sup>1</sup> 选自 H、羟基保护基或-C(=O)R<sup>11</sup>;

5 R<sup>2</sup> 选自羧基保护基或 C<sub>1-6</sub> 的烷基; 优选 R<sup>2</sup> 选自叔丁基;

R<sup>11</sup> 选自 C<sub>1-6</sub> 的烷基; 优选 R<sup>11</sup> 选自甲基;

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各自分别独立的选自 C<sub>1-6</sub> 的烷基;

可选的, R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 和与其连接的碳原子共同形成环 (优选 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与所连接的氮原子形成吡啶环或四氢吡咯环)。

10 本发明还提供了一种式(I)所示的化合物的制备方法, 包括如下步骤:

(1) 式 (X) 化合物与丙二酸环 (亚) 异丙酯反应生成式 (IX) 化合物;

(2) 式(IX)化合物与二级胺 NH(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)发生缩合反应生成式 (VIII) 化合物;

(3) 式 (VIII) 化合物发生关环反应生成式 (VII) 化合物;

(4) 化合物(VII)发生 Horner-Wadsworth-Emmons 反应或者 Wittig 反应生成式(VI)化合

15 物;

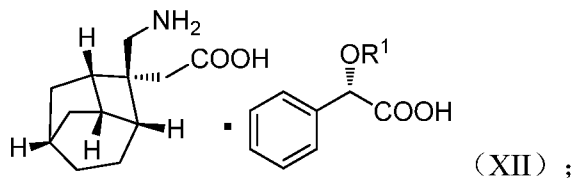
(5) 式(VI)化合物与硝基甲烷发生反应生成式(V)化合物;

(6) 式(V)化合物发生还原反应后, 与手性酸反应得到式(III)化合物;

(7) 式(III)化合物反应生成式(I)化合物。

20 根据本发明一些具体实施方案, 式(III)化合物反应先得到式(II)化合物, 再由式(II)化合物与酸 A 反应生成式(I)化合物。

根据本发明的一些具体实施方案, 式(IV)化合物先反应得到式 (XII) 化合物, 再由式 (XII) 化合物反应生成式(I)化合物;

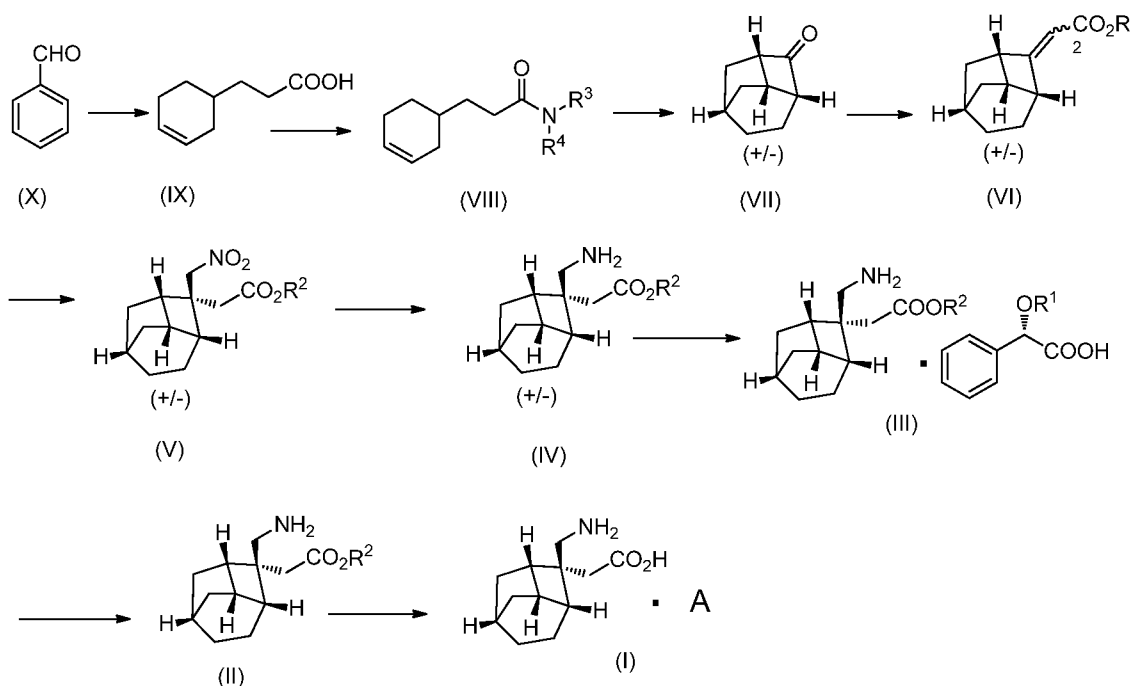


A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>等相关定义同上。

25 本发明还提供了一种式(I)所示的化合物的制备方法, 包括如下步骤:

(1) 式 (X) 化合物与丙二酸环 (亚) 异丙酯反应生成式 (IX) 化合物;

- (2) 式(IX)化合物与二级胺  $\text{NH}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$  发生缩合反应生成式 (VIII) 化合物；
- (3) 式 (VIII) 化合物发生关环反应生成式 (VII) 化合物；
- (4) 化合物(VII)发生 Horner–Wadsworth–Emmons 反应或者 Wittig 反应生成式(VI)化合物；
- 5 (5) 式(VI)化合物与硝基甲烷发生反应生成式(V)化合物；
- (6) 式(V)化合物发生还原反应后，与手性酸反应得到式(III)化合物；
- (7) 式(III)化合物水解得到式(II)化合物；
- (8) 式(II)化合物与酸 A 反应生成式(I)化合物。



10 A、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 等相关定义同上。

本发明还提供了一种式(I)所示的化合物的制备方法，包括如下步骤：

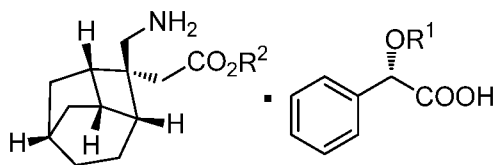
- (1) 式 (X) 化合物与丙二酸环（亚）异丙酯反应生成式 (IX) 化合物；
- (2) 式(IX)化合物与二级胺  $\text{NH}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$  发生缩合反应生成式 (VIII) 化合物；
- (3) 式 (VIII) 化合物发生关环反应生成式 (VII) 化合物；
- 15 (4) 化合物(VII)发生 HWE 反应或者 Wittig 反应生成式(VI)化合物；
- (5) 式(VI)化合物与硝基甲烷发生反应生成式(V)化合物；
- (6) 式(V)化合物发生还原反应后，水解得到化合物 2B；
- (7) 化合物 2B 与手性酸反应得到式 (XII) 化合物；
- (8) 式 (XII) 化合物反应生成式(I)化合物。





$R^2$  选自羧基保护基或  $C_{1-6}$  的烷基；优选  $R^2$  选自叔丁基。

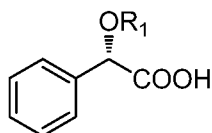
本发明还提供了式 (II) 所示的化合物的制备方法，所述方法包括以式 (IV) 化合物为原料，与手性酸反应制备式 (III) 化合物后水解得到式 (II) 化合物，



(III)。

5

根据本发明一些具体实施方案，其中，手性酸为式 (XI) 所示的化合物，



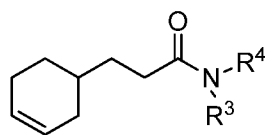
(XI)。

根据本发明一些具体实施方案，其中，手性酸为 L-扁桃酸。

10

本发明还提供了式 (XI) 所示的化合物在制备式(II)化合物的对照品中的应用。

本发明还提供了式 (VIII) 所示的化合物及其制备方法，



(VIII)

其中

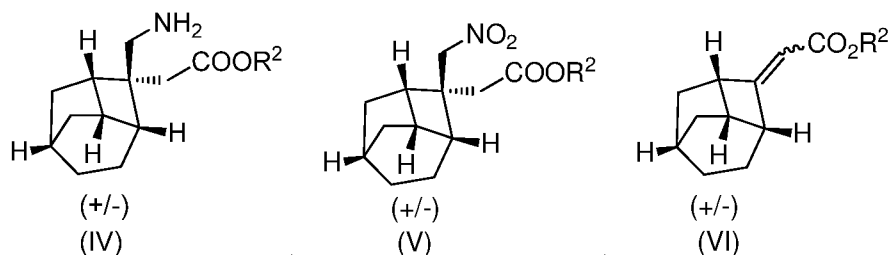
15

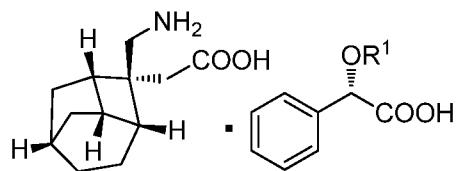
$R^3$  和  $R^4$  各自独立的选自  $C_{1-6}$  烷基或者  $R^3$  和  $R^4$  成环；

条件是  $R^3$  和  $R^4$  不同时为甲基。

根据本发明一些具体实施方案，其中， $R^3$  和  $R^4$  与所连接的氮原子形成四氢吡咯环。

本发明还提供了下述化合物及其制备方法：





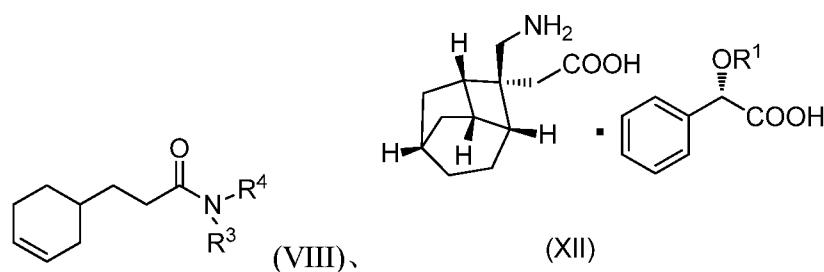
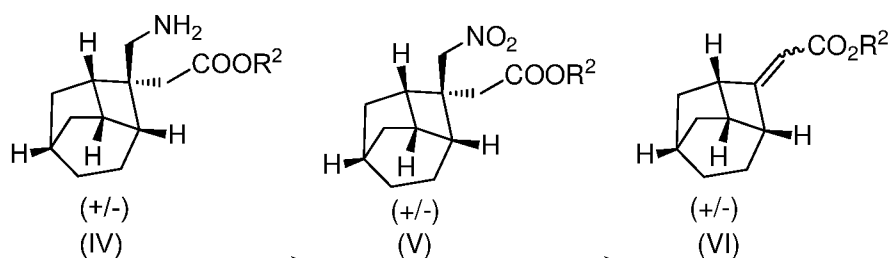
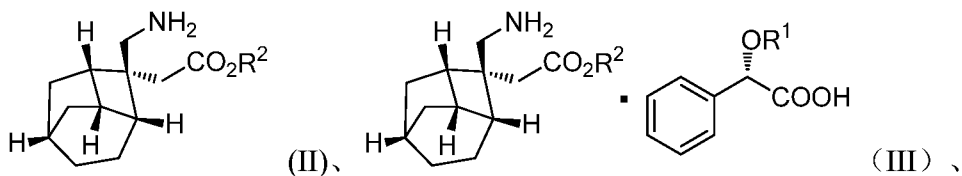
(XII)

$R^1$  选自 H、羟基保护基或  $-C(=O)R^{11}$ ;

$R^2$  选自羧基保护基或  $C_{1-6}$  的烷基; 优选  $R^2$  选自叔丁基;

$R^{11}$  选自  $C_{1-6}$  的烷基; 优选  $R^{11}$  选自甲基。

- 5 本发明还提供了式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VIII) 或式 (XII) 化合物及其异构体或药学上可接受的盐,



- 10  $R^1$  选自 H、羟基保护基或  $-C(=O)R^{11}$ ;

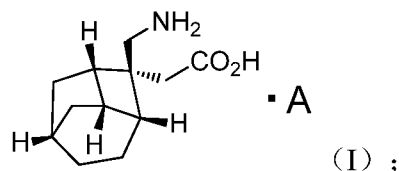
$R^2$  选自羧基保护基或  $C_{1-6}$  的烷基; 优选  $R^2$  选自叔丁基;

$R^{11}$  选自  $C_{1-6}$  的烷基; 优选  $R^{11}$  选自甲基;

$R^3$  和  $R^4$  各自独立的选自  $C_{1-6}$  烷基或者  $R^3$  和  $R^4$  成环 (优选  $R^3$  和  $R^4$  与所连接的氮原子形成吡啶环或四氢吡咯环);

- 15 条件是  $R^3$  和  $R^4$  不同时为甲基。

本发明还提供了式 (I) 所示的化合物的精制方法, 其中, 将式(I)化合物在有机溶剂 (优选 N-甲基吡咯烷酮或二甲亚砜) 中加热至溶解, 加入乙酸异丙酯和/或水, 搅拌析晶, 过滤, 减压干燥, 即得:



A 选自苯磺酸、对甲苯磺酸或甲磺酸。

根据本发明的一些具体实施方案，其中，将式(I)化合物粗品在 N-甲基吡咯烷酮中加热至  $80\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，待固体完全溶解后，加入活性炭搅拌，趁热过滤，滤液加入乙酸异丙酯，搅拌析晶，过滤，即得。

根据本发明的一些具体实施方案，其中，将式(I)化合物粗品和二甲亚砜加热至  $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，待固体完全溶解后，加入纯化水，搅拌析晶。过滤，即得。

其中可以理解的是，本发明所涉及的制备方法是列举了该方法所经过的反应步骤，而有些在本发明字面上是两步或者两步以上的反应步骤，但在实际中可以在一次反应操作中完成（即投料后无需出料得到中间产物，而继续在反应液中进行下一步反应，如所谓“一锅煮”的方式）而让人误以为是一步反应的，或者是在本发明字面上是一步反应，但在实际中将其拆成两步或两步以上反应步骤而让人误以为是多步反应的，均在本发明保护范围之内。

譬如在本发明实施例中，将式(III)化合物制备式(II)化合物，再以式(II)化合物制备式(I)化合物合并在一部反应操作中，应当理解这两步反应均在本发明实施例中得到了记载。

同样，在本发明实施例中，将式(V)化合物制备式(IV)化合物，再以式(IV)化合物制备式(III)化合物合并在一部反应操作中，应当理解这两步反应均在本发明实施例中得到了记载。

本发明化学结构式中(+/-)表示所示结构与所示结构手性完全相反的对映异构体的混合物。

本发明反应过程的监测一般采用 TLC、MS、LCMS 或者/和核磁共振的方法。

综上所述，本发明提供了一种稠合三环  $\gamma$ -氨基酸衍生物的制备方法及中间体。本发明的制备方法具有如下优点：

本发明式(VII)化合物极性很小，极易溶解于大多数溶剂，且熔点不高，难于重结晶纯化。并且因为常温下为固体，受热容易升华堵塞蒸馏装置，且不耐受高温，常规蒸馏或者减压蒸馏不能纯化。粗品纯度只有 50%，经过本发明精制后，纯度可以在 98%以上。

本发明的制备方法缩短了合成步骤，简化了合成操作，且原料便宜易得，大大缩减了生产成品；其次，整个合成工艺都用结晶纯化，没有用到硅胶柱层析或其他制备色谱方法，适宜大规模工业化生产。

## 附图说明

图 1 是化合物 1 的 X 射线单晶衍射图。

图 2 是化合物 1 的单晶中分子球棍模型。

图 3 是化合物 1 的绝对构型。

## 5 具体实施方式

以下结合附图及实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或 (和) 质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移 ( $\delta$ ) 以  $10^{-6}$  (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 (BrukerAvance III 400 和 BrukerAvance 300) 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO- $d_6$ )，氘代氯仿 ( $CDCl_3$ )，氘代甲醇 ( $CD_3OD$ )，氘代乙腈( $CD_3CN$ )，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 6120B(ESI) 和 Agilent 6120B(APCI)。

HPLC 的测定使用安捷伦 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100 $\times$ 4.6 mm)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

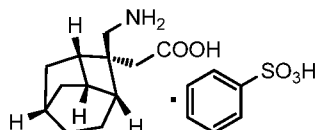
本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买于泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、百灵威科技等公司。

本发明硅胶柱层析所示比例为体积比。

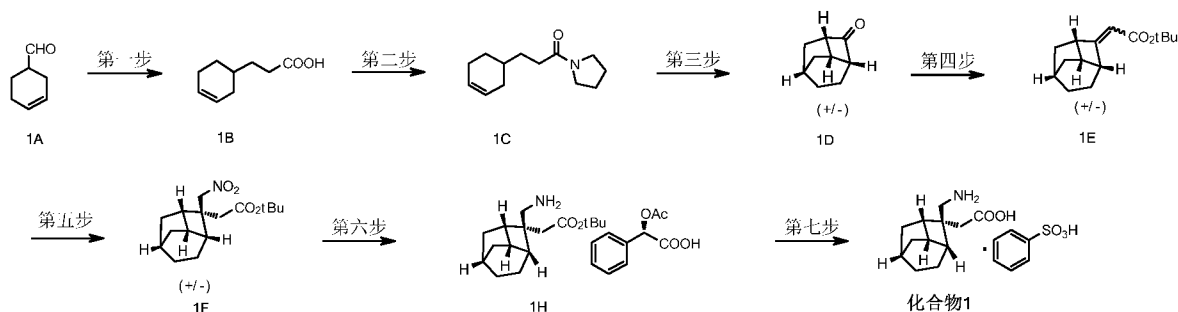
### 实施例 1

2-(((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(氨基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷-2-基)乙酸 苯磺酸盐 (1:1) (化合物 1)

2-(((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(aminomethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetic acid compound with benzenesulfonic acid (1:1)

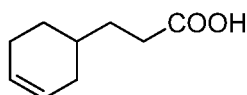


化合物1



第一步：3-(环己基-3-烯-1-基)丙酸 (1B)

3-(cyclohex-3-en-1-yl)propanoic acid



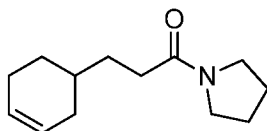
- 5 将无水甲酸 (18.82 kg, 409.09 mol) 抽入 100 升的反应釜中，抽毕。降温至 10℃。将三乙胺 (16.53 kg, 163.64 mol) 滴加到反应液中，加毕，搅拌 20 分钟，当内温为 10℃ 时，将丙二酸环(亚)异丙酯 (7.86 kg, 54.55 mol) 加入反应釜，再将 3-环己烯-1-甲醛 (6.00 kg, 54.55 mol) 于内温 40℃ 下滴加到反应液中，加毕，程序升温到 140-150℃ 反应至无气体再放出。用 6 N 盐酸 (24.0 L) 调节反应液 pH 1-2 之间。水相用二氯甲烷(12L × 2)萃取产品，合并有机相，并用饱和食盐水 (10L × 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠 (2.0 kg) 干燥 1 小时，过滤，滤液浓缩蒸干得黄色油状物 **1B** (8.80 kg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 5.73 – 5.55 (m, 2H), 2.46 – 2.30 (m, 2H), 2.09 – 1.96 (m, 2H), 1.81 – 1.53 (m, 6H), 1.35 – 1.17 (m, 1H)。

LCMS  $m/z = 153.1$  [M-1]。

- 15 第二步：3-(环己基-3-烯-1-基)-1-(吡咯烷基-1-基)丙基-1-酮 (1C)

3-(cyclohex-3-en-1-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one



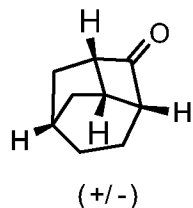
- 将 **1B** (11.20 kg, 72.727 mol) 用二氯甲烷 (60.0 L) 溶解后，抽入 100 L 反应釜中。加入 DMF (3.0 mL) 并将草酰氯 (9.046 kg, 71.272 mol) 滴加到反应液中。加毕，室温搅拌 2.0 小时。将四氢吡咯 (5.689 kg, 79.999 mol) 和三乙胺 (8.814 kg, 87.272 mol) 先后滴加入反应釜中。控制内温低于 10℃，加毕，于室温下搅拌过夜。将反应液冷却至 10℃。滴加 3 N 盐酸 (20.0 L) 调节反应液 pH 1-2 之间。静置，分液，水相用二氯甲烷 (10.0 L × 1) 萃取。合并有机相，依次用 5% 氢氧化钠溶液 (10.0 L × 1)，饱和氯化铵溶液 (20.0 L × 1) 洗涤。有机相用无水硫酸钠 (2.0 kg) 干燥 30 分钟后，过滤，滤液浓缩得到棕色液体 **1C** (15.00 kg, 收率 99.6%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.73 – 5.56 (m, 2H), 3.43 (dd, 4H), 2.37 – 2.22 (m, 2H), 2.16 – 2.01 (m, 4H), 1.90 (dt, 4H), 1.81 – 1.51 (m, 6H), 1.30 – 1.15 (m, 2H)。

LCMS  $m/z$  = 208.1 [M+1]。

第三步：三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-酮 (1R,3S,6R,8R 和 1S,3R,6S,8S 消旋体) (1D)

5 tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-one (1R,3S,6R,8R and 1S,3R,6S,8S racemate)



将 **1C** (5.64 kg, 27.22 mol) 用二氯甲烷 (40.0 L) 溶解后，抽入 100L 的反应釜中。降温至 -10°C，加入 2, 4, 6-三甲基吡啶 (4.94 kg, 40.83 mol)。将三氟甲烷磺酸酐 (11.50 kg, 40.83 mol) 的二氯甲烷溶液 (16.0 L) 滴加到反应液中，加毕。加热回流 12 小时。中控检测反应完全后，将氢氧化钠 (3.10 kg, 77.5 mol) 的水溶液 (23.0 L) 滴加到反应液中，调节反应液 pH 10-11 之间。继续回流 5-6 小时。静置分液，水相用二氯甲烷 (5.0L × 1) 萃取，合并有机相。将有机相抽入反应釜中，降温到 10°C。滴加 2.0 N 盐酸溶液 (20.0 L) 调节反应液 pH 1-2 之间。静置分液，有机相用饱和食盐水 (20L × 1) 洗涤，浓缩，残留物用丙酮 (20.0 L) 溶解后，抽入 100L 反应釜中搅拌，滴加浓硫酸 (4.0 L) 和水 (20.0 L) 的配制溶液，加毕回流 2 小时。降温到 15°C，向反应液中加入饱和食盐水 (20.0 L)，并用正己烷 (15.0L × 2) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (20.0 L × 1) 洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥过夜。过滤，滤液减压浓缩后得黄色固体粗品 **1D** (3.00kg, 收率 81%)，纯度为 50%。

**1D** 进一步纯化步骤：

方法 1: 将无水亚硫酸氢钠 (5.735kg, 55.147mol) 溶于 66L 纯化水中并加入到 100L 的反应釜中，室温搅拌下加入 **1D** 粗品 (3.00kg, 22.059mol) 的乙醇 (3.0L) 溶液，加毕于室温下搅拌过夜，用乙酸乙酯 (20L × 2) 萃取，水相加入反应釜中搅拌并降温到 10°C 下，滴加入氢氧化钠 (2.250kg, 56.250mol) 的水 (10L) 溶液，调 pH 至 10-12，加毕于室温下搅拌 2 小时，用正己烷 (20L × 2) 萃取，合并有机相并用纯化水 (20L × 1) 洗涤，有机相用无水硫酸钠 (2kg) 干燥 1 小时，过滤，将滤液蒸干得 **1D**，无色晶状固体 (2.7kg, 收率 90%) 测定纯度为 98.3%。

方法 2: 将亚硫酸氢钠 (1529 g, 14.706mol) 溶于 22L 水中，搅拌下滴加入 **1D** 粗品 (1000g, 7.353mol) 的无水乙醇 (1000mL) 溶液，加毕于室温搅拌过夜 (24 小时)。反应液用二氯甲烷 (5L × 2) 萃取除杂，向水相滴加入硫酸溶液 (6.4L 浓硫酸和 6 公斤碎冰配制而成)，室温下搅拌 5 小时，反应液用正己烷 (萃取 3-4 次，每次 4L) 萃取，合并有机相

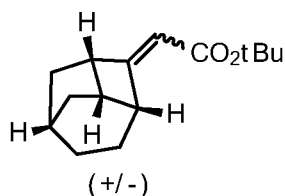
并用饱和氯化钠水溶液 (5L×2) 洗涤, 有机相用 1kg 无水硫酸钠干燥 2 小时, 过滤, 滤液蒸干得 **1D**, 白色固体 (900g, 收率: 90%), 测定纯度为 98.1%。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.39 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.93 (d, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.45 (m, 4H), 1.20 (m, 1H)。

5 LCMS  $m/z = 137.1$  [M+1]。

第四步: 叔丁基 2-(三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-叶立德烯)乙酸酯 (1R,3S,6R,8R 和 1S,3R,6S,8S 消旋体) (**1E**)

tert-butyl 2-tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-ylidene)acetate (1R,3S,6R,8R and 1S,3R,6S,8S racemate)



10

将叔丁醇钾(742.0 g, 6.62 mol)和四氢呋喃(6.20 L) 加入 20 L 反应釜中。降温到 5°C, 滴加二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯(1480 g, 6.62 mol, 1.1eq)到反应液中, 控制反应温度 10°C-15°C, 继续搅拌 1 小时。再将 **1D**(820.0 g, 6.02 mol, 1.0 eq)的四氢呋喃(2.0 L)溶液滴加到反应液中, 1 小时内滴加完, 加毕自然升到室温反应 2 小时。向反应釜依次加入饱和氯化铵(2.0 L)溶液, 纯化水(2.0 L)。搅拌 20 分钟后静置分层, 水相用甲基叔丁基醚(1.5 L×2)萃取。合并有机相, 用饱和食盐水(2 L×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 得到 **1E**, 黄色液体(1.50 kg)。

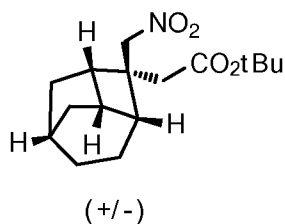
15

LCMS  $m/z = 235.3$  [M+1]。

第五步: 叔丁基 2-(2-(硝基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸酯 (1R,2R,3S,6R,8R 和 1S,2S,3R,6S,8S 消旋体) (**1F**)

20

tert-butyl 2-(2-(nitromethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetate (1R,2R,3S,6R,8R and 1S,2S,3R,6S,8S racemate)



向 20L 反应釜中依次加入 **1E**(1.40 kg, 5.97 mol, 1.0 eq), 硝基甲烷(1.82 kg, 29.85 mol, 5.0 eq)和二甲基亚砷(9.8 L)。搅拌, 将碳酸铯 (2.34 kg, 7.16 mol, 1.2 eq)加到反应液中。加毕, 加热到 80°C-85°C, 继续保温反应 5 小时后冷却到室温, 向反应釜加入纯化水(20.0 L), 水相用甲基叔丁基醚(8.0 L×3)萃取。合并有机相, 用饱和食盐水(8.0 L×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥。

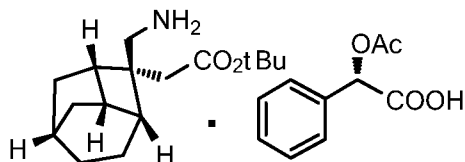
25

过滤，浓缩，得到棕色液体 **1F**(1.62 kg，产率：92%)。

LCMS  $m/z = 318.1$  [ $M+23$ ]。

第六步：叔丁基 2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(氨基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷-2-基)乙酸酯 (S)-2-乙酰氧基-2-苯乙酸 (**1H**)

5 tert-butyl 2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(aminomethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetate  
(S)-2-acetoxy-2-phenylacetate



向 50L 反应釜加入 **1F**(730.0 g, 2.47 mol)和甲醇(7.3 L)。搅拌，将氯化镍六水合物(118 g, 0.49 mol, 0.2 eq)加到反应中，反应液降温到 5℃，分批加入硼氢化钠(374 g, 9.88 mol, 4.0 eq)，  
10 保持反应体系温度 20℃-30℃，约 3 小时加完。加毕继续搅拌反应 2 小时。向反应釜加入冰水(16.4 L)，水相用硅藻土过滤。滤液用二氯甲烷(3.0 L×2)萃取合并有机相，用饱和食盐水(4 L×1)洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液加入(S)-(+)-O-乙酰基-L-扁桃酸(384 g, 1.97 mol, 0.8 eq)，加毕搅拌 20 分钟。将有机相蒸馏浓缩直到无溶剂蒸出后，用异丙醇(5.9 L)搅拌打浆 2 小时，降温到 5℃搅拌 1 小时。过滤，滤饼用异丙醇洗涤(0.4 L×1)，烘干得到白色固体产品  
15 **1H** 粗品(422 g，产率：34.96%)。取固体经衍生后测定 ee 值为 48.35%。

第一次结晶：将粗产品 **1H** (420.0 g, 0.92mol)，异丙醇 (4.20 L) 和水 (0.21 L) 依次加入反应釜中。程序升温至 82℃，使固体完全溶解，保温 0.5 小时。降温至 20℃析晶，约 6 小时。内温至 20℃时，过滤，滤饼用异丙醇 (0.40 L×1) 洗涤。合并固体，60-65℃鼓风干燥 4 小时烘干至恒重。得 **1H** 第一次结晶物(260 g，产率：62%)，取固体衍生后测定 ee  
20 值为 81.25%。

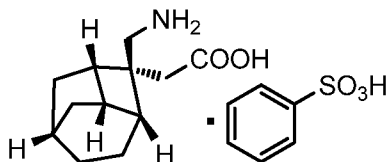
第二次结晶：将 **1H** 第一次结晶物 (177 g, 0.39 mol)，异丙醇 (2.53 L) 和水 (0.126 L) 依次加入反应釜中。程序升温至 82℃，使固体完全溶解，保温 0.5 小时。降温至 20℃析晶，约 4.5 小时。内温至 30℃时，过滤，滤饼用异丙醇 (0.10 L×1) 洗涤。合并固体，60-65℃鼓风干燥 4 小时烘干至恒重。得白色固体 **1H** 纯品(128 g，产率：72%)，取固体衍生后测定  
25 ee 值为 99.73%。

LCMS  $m/z = 266.3$  [ $M+1$ ]。

第七步：2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(氨基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷-2-基)乙酸苯磺酸化合物 (1:1) (化合物 1)

2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(aminomethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetic acid compound  
30 with benzenesulfonic acid (1:1)





将 **1H** 纯品 (100.0 g, 0.218 mol) 和纯化水 (0.8 L) 依次加入反应釜中, 降温到 0-10℃。内温至 0-10℃, 滴加 1 mol/L NaOH (218 mL) 水溶液到反应釜中, 调节反应液 pH 9-10。静置分层, 水相用二氯甲烷(0.30 L×2)萃取。合并有机相, 依次用 1 mol/L NaOH(0.10 L×1) 溶液和饱和食盐水(0.15 L×1)洗涤。有机相中加入活性炭 (5.0 g) 脱色, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩, 浓缩釜中剩余物用乙腈 (280 mL) 溶解。将苯磺酸一水合物 (77.0 g, 0.437 mol) 用纯化水 (280 mL) 配制成溶液滴加至上述乙腈溶液中, 加毕。程序升温至 80-85℃, 保温反应 4-6 小时。将反应液降温至 10-20℃析晶, 约 4-6 小时。内温至 10-20℃时, 过滤, 滤饼依次用水(30 mL×1), 乙腈(50 mL×1)洗涤。干燥后得到化合物 **1**, 白色固体 (72 g, 产率: 90%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 3.31 (dt, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 2.48 (ddd, 1H), 2.32 (dd, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 4H), 1.45 (m, 1H), 1.28 (dt, 1H)。

LCMS m/z =210.1[M+1]。

15 将化合物 **1** (100mg) 放置于玻璃小瓶中, 加入 0.2ml 水和 0.2ml 二甲亚砜升温至 80 摄氏度溶清, 保持 5 分钟后自然降温至室温, 得到棒状晶体。

热台偏振光显微镜 (PLM) 和单晶衍射仪检测 (见表 1),

表 1 检测方法

设备名称	热台偏振光显微镜 (PLM)	
仪器型号	XP-500E	
仪器编号	LY-01-006	
生产厂家	上海长方光学仪器有限公司	
方法参数	目镜倍数	10 倍
	物镜倍数	4 倍
设备名称	单晶衍射仪	
仪器型号	Bruker SMART APEX II	
检测器型号	4K CCD	
光源	增强型 Mo 光源和增强型 Cu 光源	
方法参数	检测温度	107.9(2) K
	波长	1.54 Å

20 结果见表 2、表 3、图 1-图 3:

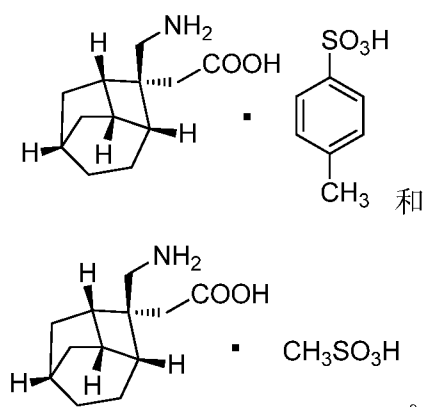
表 2 单晶结构数据

晶相数据	
分子式	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> S
分子量	367.45
晶系	Monoclinic
空间群	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>
晶胞参数	a=9.9056(3) Å b=15.2268(3) Å c=12.3035(4) Å α=γ= 90° β=111.583(4)°
晶轴比	a/b=0.6505 b/c=1.2376 c/a=1.2421
Z	4
晶胞体积	1725.62(10) Å <sup>3</sup>
理论密度	1.414 g/cm <sup>3</sup>
Flack 参数	0.014(12)
R1 参数	0.0395
WR2 参数	0.0990
GOOF=S 参数	1.040
R(sigma)	0.0374
R(int)	0.0248

表 3 单晶手性解析结果

手性中心绝对构型	C2	S
	C3	S
	C5	S
	C8	R
	C9	S

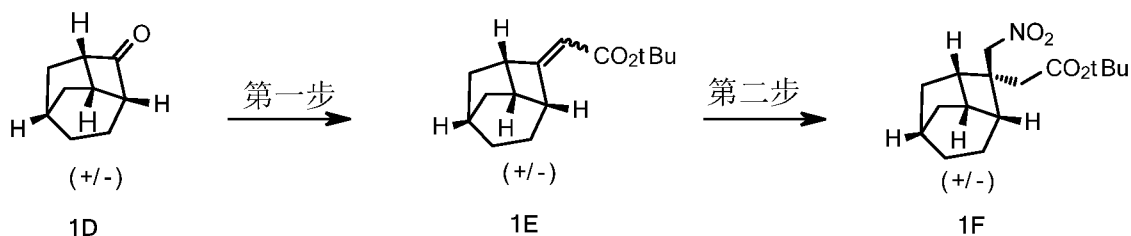
- 5 用上述同样的方法，浓缩釜中剩余物用乙腈溶解后，分别将对甲苯磺酸或甲磺酸配制成溶液，滴加到乙腈溶液中，反应完成后经后处理，分别得到下述产物：



## 实施例 2

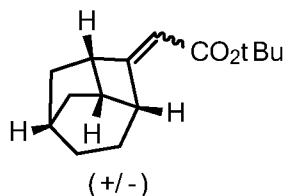
- 10 叔丁基 2-(2-(硝基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸酯 (1R,2R,3S,6R,8R 和 1S,2S,3R,6S,8S 消旋体) (1F)

tert-butyl 2-(2-(nitromethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetate (1R,2R,3S,6R,8R and 1S,2S,3R,6S,8S racemate)



第一步：叔丁基 2-(三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-叶立德烯)乙酸酯 (1R,3S,6R,8R 和 1S,3R,6S,8S 消旋体) (1E)

tert-butyl 2-(tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-ylidene)acetate (1R,3S,6R,8R and 1S,3R,6S,8S racemate)

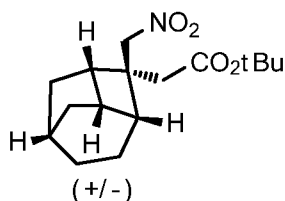


室温下，将 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(288 g, 1.90 mol)和二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯(197 g, 0.88 mol)到反应瓶中，加毕继续搅拌 20 分钟。再将 1D(100 g, 0.73 mol)加到反应液中，加毕。升温到 40℃反应 6 小时。得到黄色液体，直接进行下一步反应 1E(172 g)。

10 LCMS  $m/z = 257.1 [M+23]$ 。

第二步：叔丁基 2-(2-(硝基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸酯 (1R,2R,3S,6R,8R 和 1S,2S,3R,6S,8S 消旋体) (1F)

tert-butyl 2-(2-(nitromethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetate (1R,2R,3S,6R,8R and 1S,2S,3R,6S,8S racemate)



15 向 2L 反应釜依次加入 1E 反应液(172 g, 0.73mol)，硝基甲烷(224 g, 3.67 mol)，1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(134 g, 0.88 mol)和二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯(800 mL)。加热到 80℃-85℃，继续保温反应 5 小时。冷却到室温，向反应釜加入纯化水(2.0 L)，水相用甲基叔丁基醚(800 mL×3)萃取。合并有机相，用饱和食盐水(800 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，得到棕色液体 1F(193g，产率：90%)。

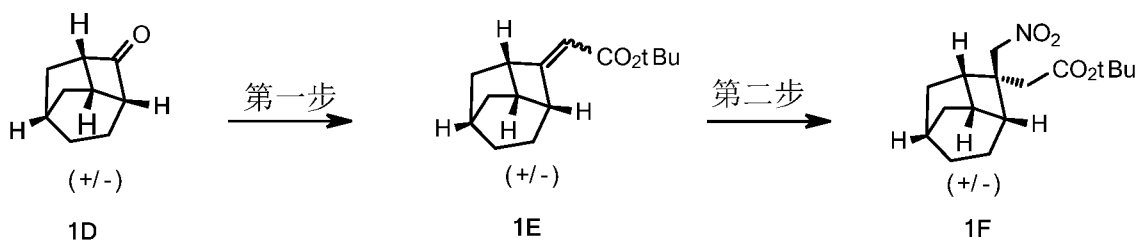
LCMS  $m/z = 318.1 [M+23]$ 。

### 实施例 3

叔丁基 2-(2-(硝基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸酯 (1R,2R,3S,6R,8R 和

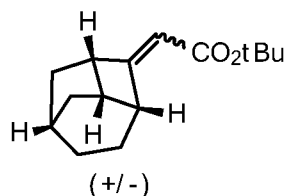
1S,2S,3R,6S,8S 消旋体) (1F)

tert-butyl 2-(2-(nitromethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetate (1R,2R,3S,6R,8R and 1S,2S,3R,6S,8S racemate)



5 第一步：叔丁基 2-(三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-叶立德烯)乙酸酯 (1R,3S,6R,8R 和 1S,3R,6S,8S 消旋体) (1E)

tert-butyl 2-(tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-ylidene)acetate (1R,3S,6R,8R and 1S,3R,6S,8S racemate)

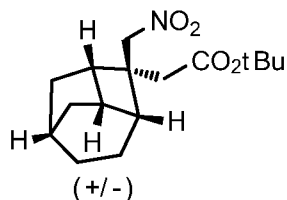


10 将叔丁醇钾(9.06 g, 80.76 mmol)和四氢呋喃(150 mL) 加入 1L 反应釜中。降温到 5℃，滴加二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯(18.11 g, 80.76 mmol, 1.1eq)到反应液中，控制反应温度 10℃-15℃，约 20 分钟滴加完毕。继续搅拌 0.5 小时，控温 10℃-15℃。再将 **1D**(10.0 g, 73.42 mmol, 1.0 eq)的四氢呋喃(50.0 mL)溶液滴加到反应液，0.5 小时内滴加完，加毕自然升到室温反应 2 小时。向反应釜依次加入饱和氯化铵(100.0 mL)，纯化水(100.0 mL)淬灭反应。搅拌 20 分钟后静置分层，水相用甲基叔丁基醚(50.0 mL×1)萃取。合并有机相，用饱和食盐水(100.0 mL×1)洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，得到黄色液体 **1E**(17.5g)。

LCMS  $m/z = 257.1 [M+23]$ 。

第二步：叔丁基 2-(2-(硝基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸酯 (1R,2R,3S,6R,8R 和 1S,2S,3R,6S,8S 消旋体) (1F)

20 tert-butyl 2-(2-(nitromethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetate (1R,2R,3S,6R,8R and 1S,2S,3R,6S,8S racemate)



向 250 mL 反应瓶依次加入 **1E**(16.5 g, 70.41 mmol, 1.0 eq)，硝基甲烷(24.49 g, 0.35 mol, 5.0 eq)和二甲基亚砜(116 mL)。再将叔丁醇钾 (15.8 g, 0.14 mol, 2.0 eq)加到反应液中。加毕，

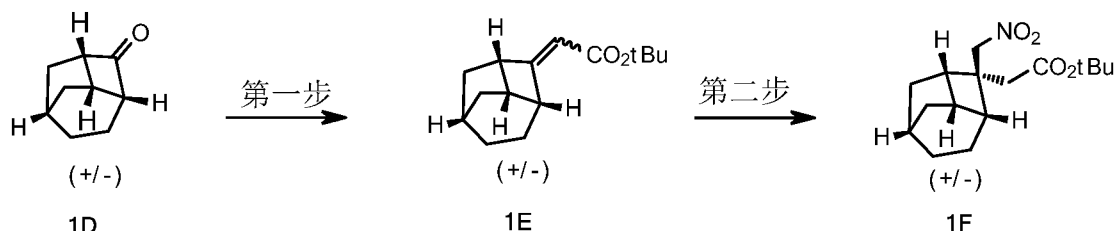
加热到 80°C-85°C，继续保温反应 8 小时。冷却到室温，向反应釜加入纯化水(450 mL)，水相用甲基叔丁基醚(150 mL×3)萃取。合并有机相，用饱和食盐水(150 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，得到棕色液体 **1F**(20.8 g)。

LCMS  $m/z = 318.1 [M+23]$ 。

#### 5 实施例 4

叔丁基 2-(2-(硝基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸酯 (1R,2R,3S,6R,8R 和 1S,2S,3R,6S,8S 消旋体) (**1F**)

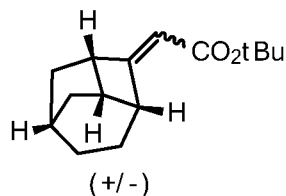
tert-butyl 2-(2-(nitromethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetate (1R,2R,3S,6R,8R and 1S,2S,3R,6S,8S racemate)



10

第一步：叔丁基 2-(三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-叶立德烯)乙酸酯 (1R,3S,6R,8R 和 1S,3R,6S,8S 消旋体) (**1E**)

tert-butyl 2-(tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-ylidene)acetate (1R,3S,6R,8R and 1S,3R,6S,8S racemate)



15

将叔丁醇钾(1.23 kg, 11.0 mol)和四氢呋喃(10.0L) 加入 50L 反应釜中。降温到 5°C，滴加二甲氧基膦酰基乙酸叔丁酯(2.50 kg, 11.0 mol, 1.1eq)到反应液中，控制反应温度 10°C-15°C，约 40 分钟滴加完毕。继续搅拌 0.5 小时，控温 10°C-15°C。再将 **1D**(1.36 kg, 10.0mol, 1.0 eq) 的四氢呋喃(3.60 L)溶液滴加到反应液，0.5 小时内滴加完。加毕自然升到室温反应 2 小时。中控检测原料反应完全后，向反应釜依次加入 5%氯化铵溶液(6.0 L)淬灭反应。搅拌 20 分钟后静置分层，水相用二氯甲烷(5.0L×1)萃取。合并有机相，用 5%食盐水(5.0L×1)洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，得到黄色液体 **1E**(2.40 kg)。

20

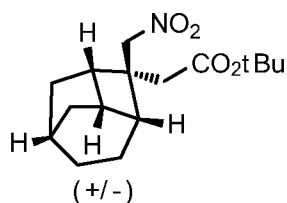
LCMS  $m/z = 257.1 [M+23]$ 。

第二步：叔丁基 2-(2-(硝基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸酯 (1R,2R,3S,6R,8R 和 1S,2S,3R,6S,8S 消旋体) (**1F**)

25

tert-butyl 2-(2-(nitromethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetate (1R,2R,3S,6R,8R and

1S,2S,3R,6S,8S racemate)



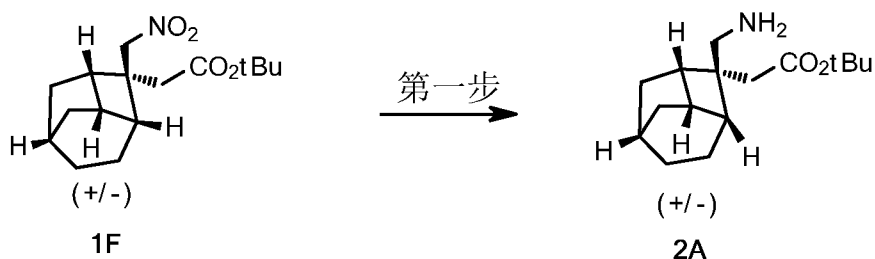
向 50L 反应釜依次加入 **1E**(2.34 kg, 10.0mol, 1.0 eq), 硝基甲烷(1.53kg, 25.0mol, 2.5eq) 和二甲基亚砷(2.34L)。开启搅拌, 再将叔丁醇钾 (15.8 g, 0.14 mol, 2.0 eq)加到反应液中。加  
5 毕, 加热到 85°C-90°C, 继续保温反应 10 小时。中控, 原料小于 2%时, 冷却到 25°C, 向反  
应釜加入纯化水(8.50L), 水相用二氯甲烷(3.50L×3)萃取。合并有机相, 依次用 0.5mol/L 盐  
酸溶液(2.0L×1), 0.5mol/L 氢氧化钠溶液(2.0L×1) 和 5%氯化钠溶液(2.0L×1)洗涤。过滤,  
将滤液控温在 35±5°C 以下减压浓缩至无大量馏分流出。升温至 55±5°C 继续减压蒸除硝基  
甲烷, 取样中控, 控制硝基甲烷含量小于 5%。得到棕色液体 **1F**(2.95kg)。

10 LCMS m/z =318.1 [M+23]。

### 实施例 5

叔丁基 2-(2-(氨基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸酯(1R,2R,3S,6R,8R 与  
1S,2S,3R,6S,8S 的消旋体) (**2A**)

tert-butyl 2-((1R,2R,3S,6R,8R)-2-(aminomethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetate(1R,2R,  
15 3S,6R,8R and 1S,2S,3R,6S,8S racemate)



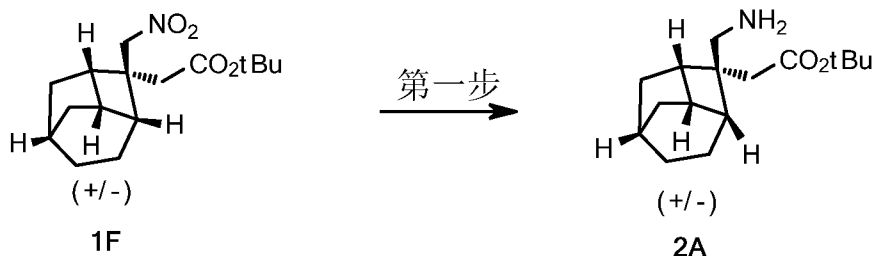
向反应瓶中依次加入 **1F**(90 g, 0.31 mol), 甲醇 (900 mL), 钨碳 10%(9.0g), 氢气换气三  
次, 室温下氢化反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到黄色液体 **2A** (73.5 g, 产  
率: 91%)。

20 Ms m/z (ESI): 266.1(M+1)。

### 实施例 6

叔丁基 2-(2-(氨基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸酯(1R,2R,3S,6R,8R 与  
1S,2S,3R,6S,8S 的消旋体) (**2A**)

tert-butyl 2-((1R,2R,3S,6R,8R)-2-(aminomethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetate(1R,2R,  
25 3S,6R,8R and 1S,2S,3R,6S,8S racemate)



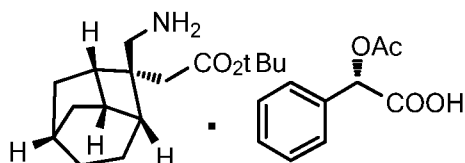
向反应瓶中加入 **1F** (70 g, 0.24 mol), 乙醇 (360 mL) 和水 (120 mL), 依次加入铁粉 (67.2 g, 1.2 mol) 和氯化铵 (38.5 g, 0.72 mol), 加毕于 90°C 反应 4 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩后加入纯化水 (450 mL), 水相用二氯甲烷 (150 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (150 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩得到黄色液体 **2A** (55 g, 产率: 88%)。

Ms m/z (ESI): 266.1 (M+1)。

### 实施例 7

叔丁基 2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(氨基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷-2-基)乙酸酯(S)-2-乙酰氧基-2-苯乙酸 (**1H**) 重结晶

tert-butyl 2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(aminomethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetate (S)-2-acetoxy-2-phenylacetate



方法一:

将粗产品 **1H** (80.0 g, 0.17 mol), 异丙醇 (750 mL) 和水 (50 mL, v:v=15:1) 依次加入反应瓶中。升温使固体完全溶解, 保温 0.5 小时。降温至 20°C 析晶, 过滤, 滤饼用异丙醇 (0.40 L × 1) 洗涤, 60-65°C 干燥 4 小时。得 **1H** 第一次重结晶产品 60 g, 产率: 75%, 取固体衍生后测定 ee 值为 97.22%。

第二次重结晶: 将 **1H** 第一次重结晶产品 (137 g, 0.30 mol), 异丙醇 (1284 mL) 和水 (85.6 mL, v:v=15:1) 依次加入反应釜中。升温使固体完全溶解, 保温 0.5 小时。降温至 20°C 析晶, 过滤, 滤饼用异丙醇 (0.10 L × 1) 洗涤, 60-65°C 干燥。得白色固体 **1H** 第二次重结晶产品 (112 g, 产率: 82%), 取固体衍生后测定 ee 值为 99.72%。

LCMS m/z = 266.3 [M+1]。

方法二:

第二次重结晶: 将 **1H** 第一次重结晶产品 (10.0 g, 21.76 mmol, ee%=77%), 异丙醇和水 (290 mL/10 mL, v:v=29:1) 依次加入反应瓶中。升温使固体完全溶解, 保温 0.5 小时。降温至 30°C 析晶, 过滤, 滤饼用异丙醇 (10.0 mL × 1) 洗涤。合并固体, 60-65°C 干燥。得白

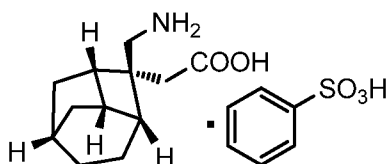
色固体 **1H** 第二次重结晶产品(6.1 g, 产率: 61%), 取固体衍生后测定 ee 值为 97.3%。

LCMS  $m/z = 266.3$  [M+1]。

### 实施例 8

2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(氨基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸苯磺酸盐 (1:1) (化合物 1)

2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(aminomethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetic acid compound with benzenesulfonic acid (1:1)

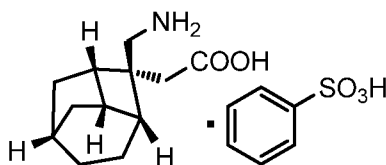


将 **1H** (10.0 g, 21.77mol) 和纯化水 (100.0 mL) 依次加入反应瓶中。降温到 0-10℃。内温至 0-10 °C 时, 滴加 25%氨水溶液 (4.0 mL) 到反应液中, 调节反应液 pH 至 9-10。静置分层, 水相用乙酸异丙酯(50.0 mL×2)萃取。合并有机相, 用饱和食盐水(50.0 mL×1)洗涤。有机相中加入活性炭 (0.5 g) 脱色, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液加入苯磺酸一水合物 (8.06 g, 43.54 mmol), 加毕。加热升温至 80-85℃。保温反应 4-6 小时, 中控检测原料反应完全。冰水降温至 20-25℃析晶, 约 2 小时。内温至 20-25℃时, 过滤, 滤饼用乙酸异丙酯(10 mL×1) 15 洗涤。干燥后得到白色固体化合物 1(7.8g, 产率: 97.6%)。

### 实施例 9

2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(氨基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸苯磺酸化合物 (1:1) (化合物 1)

2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(aminomethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetic acid compound 20 with benzenesulfonic acid (1:1)



将 **1H** (4.59 g, 10.0 mmol) 和纯化水 (40.0 mL) 依次加入反应瓶中。降温到 0-10℃。内温至 0-10 °C 时, 滴加 1.0mol/L 氢氧化钠溶液 (11.0 mL) 到反应液中, 调节反应液 pH 至 9-10。静置分层, 水相用二氯甲烷(25.0 mL×2)萃取。合并有机相, 依次用 0.5 mol/L 氢氧化 25 钠溶液(20.0 mL×1)和饱和食盐水(25.0 mL×1)洗涤。有机相中加入活性炭 (0.5 g) 脱色, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后加入乙腈(26.0 mL)和苯磺酸一水合物(3.50 g, 20.0 mmol), 加毕。加热升温至 80℃。保温反应 4-6 小时, 中控检测原料反应完全。冰水降温至 25℃析

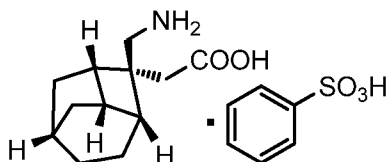


晶，约 2 小时。内温至 25℃时，过滤，滤饼用乙腈(3.0 mL×2)洗涤。干燥后得到白色固体化合物 **1**(3.4 g，产率：92.6%)。

### 实施例 10

2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(氨基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸苯磺酸盐(1:1) (化合物 5 1)

2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(aminomethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetic acid compound with benzenesulfonic acid (1:1)



将 **1H** (150 g, 0.33mol) 和纯化水 (1500 mL) 依次加入反应瓶中。降温到 0-10℃，滴  
10 加 1.0mol/L 氢氧化钠溶液 (360 mL) 到反应液中，调节反应液 pH 至 9-10 并搅拌 1 小时。  
静置分层，水相用二氯甲烷(800 mL×2)萃取。合并有机相，依次用 1.0mol/L 氢氧化钠溶液  
(300.0 mL×1)和 10%食盐水(300.0 mL×1)洗涤。有机相中加入活性炭 (5.0 g) 搅拌脱色。硅  
藻土过滤，滤液浓缩后加入乙腈 (328.0 mL)，纯化水 (328.0 mL) 和苯磺酸一水合物 (114g,  
0.66mol)，加毕。加热升温至 80℃。保温反应 12 小时，中控检测原料小于 0.2%反应完全。  
15 冰水降温至 10±5℃，搅拌约 6 小时析晶。内温至 10℃时，过滤，滤饼依次用乙腈和水(V:V=1:  
1, 150 mL×1)，二氯甲烷(150 mL×1)洗涤，抽干。固体减压干燥得到白色固体化合物 **1**(104  
g，产率：86.9%)。

化合物 **1** 可以进一步通过以下方法精制：

方法 1：化合物 **1** (430.0g，1.17mol) 和 N-甲基吡咯烷酮 (2.15L) 加入 5L 反应瓶。  
20 加毕，加热至 80±5℃并保温 0.5 小时。待固体完全溶解后，加入活性炭 (10g) 继续搅拌 10  
分钟。趁热过滤，滤饼用 N-甲基吡咯烷酮 (400mL×1) 洗涤，抽干。滤液滴加乙酸异丙酯  
(7.5L)，加毕，继续搅拌析晶 2 小时。过滤，滤饼用乙酸异丙酯 (500.0 mL) 洗涤，抽干，  
减压干燥 8 小时，得到白色固体化合物 **1**(420.0 g，产率：97.7%)。

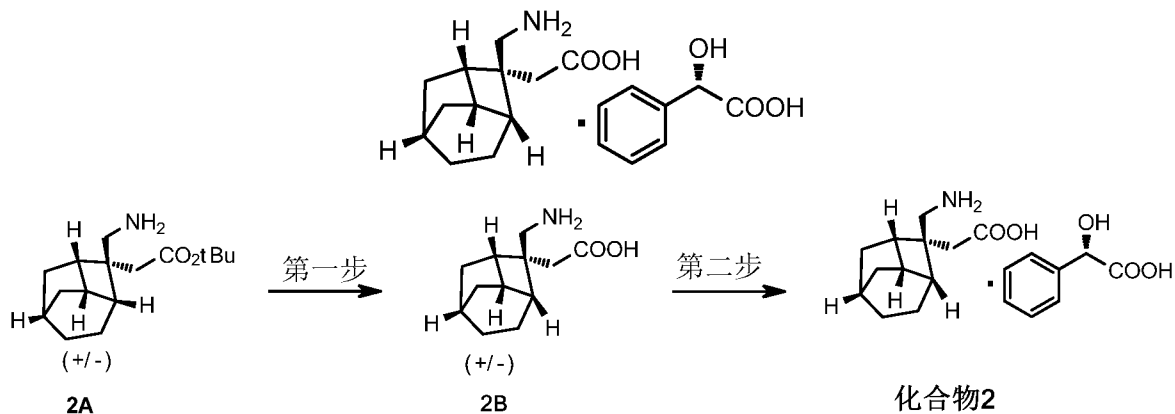
方法 2：化合物 **1** (410g，1.12mol) 和二甲亚砜 (1230 mL) 加入 5L 反应瓶。加毕，  
25 加热至 50±5℃并保温 0.5 小时。待固体完全溶解后，加入滴加纯化水 (2460 mL)，加毕，  
水浴降温至 15℃继续搅拌析晶 2 小时。过滤，滤饼依次用纯化水 (400.0 mL×1)，二氯甲  
烷 (400.0 mL×2) 洗涤，抽干，减压干燥得到白色固体化合物 **1** (352 g，产率：85.8%)。

### 实施例 11

(S)-2-羟基-2-苯乙酸 2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(氨基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸

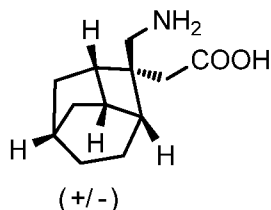
(1:1) (化合物 2)

(S)-2-hydroxy-2-phenylacetic acid compound with  
2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(aminomethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetic acid (1:1)



第一步：2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(氨基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸 (1R,2R,3S,6R,8R 与 1S,2S,3R,6S,8S 的消旋体) (2B)

2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(aminomethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetic acid (1R,2R,3S,6R,8R and 1S,2S,3R,6S,8S racemate)



向反应瓶中依次加入 **2A**(44.45 g, 0.17mol)和二氯甲烷(150.0 mL)。搅拌并降温到 0°C-5°C，将三氟乙酸(60.0 mL)滴加到反应液中。加毕于 0°C-10°C反应 6 小时，TLC 监控原料完全转化，将反应液浓缩除去溶剂。剩余物加入二氯甲烷(150.0 mL)，降温到 0°C-5°C。用三乙胺(60.0 mL)调节 pH 至 7-8，析出白色 固体并搅拌 1 小时。过滤，滤饼用二氯甲烷(50.0 mL)洗涤，合并固体干燥得到白色固体 **2B**(22.0 g，产率：68.4%)。

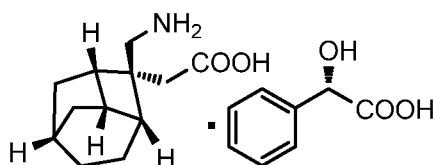
15

LCMS m/z =210.1 [M+1]。

第二步：(S)-2-羟基-2-苯乙酸 2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(氨基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸(1:1) (化合物 2)

(S)-2-hydroxy-2-phenylacetic acid compound with  
2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(aminomethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetic acid (1:1)

20

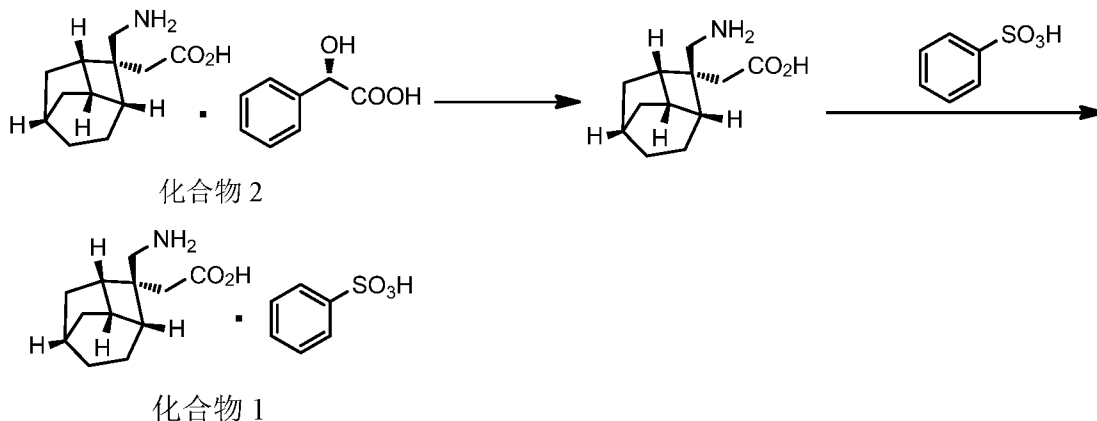


向 100mL 反应瓶中依次加入 **2B**(6.32 g,30.0 mmol)，L-扁桃酸(8.86 g,45.0 mmol)，异丙

醇 (62.0 mL) 和水 (12.4 mL)。加毕, 加热升温至 82°C, 使固体完全溶解, 保温 0.5 小时后自然降温至 20°C 析晶, 约 6 小时。内温至 20°C 时, 过滤, 滤饼用异丙醇 (5.0 mL×2) 洗涤。固体干燥 1 小时, 得到白色固体 (3.2 g, 产率: 24.2%)。

第一次结晶: 将白色固体盐 (3.2 g), 异丙醇 (32 mL) 和水 (5.2 mL) 依次加入 100 mL 反应瓶中。加热, 程序升温至 82°C, 使固体完全溶解, 保温 0.5 小时后降温至 20°C 析晶, 约 6 小时。内温至 20°C 时, 过滤, 滤饼用异丙醇 (5.0 mL×2) 洗涤。合并固体, 干燥 1 小时, 得到第一次结晶物 (2.0 g, 产率: 62.5%), 衍生后测定 ee 值为 53%。

第二次结晶: 将第一次结晶物 (1.0 g), 乙醇 (16.0 mL) 和水 (1.3 mL) 依次加入 100 mL 反应瓶中。加热升温至 82°C, 使固体完全溶解, 保温 0.5 小时后降温至 20°C 析晶, 约 4.5 小时。内温至 30°C 时, 过滤, 滤饼用乙醇 (1.0 mL×2) 洗涤。合并固体, 干燥 1 小时, 烘干至恒重, 得到化合物 2 (0.63 g, 收率 63%), 衍生后测定 ee 值为 72%。

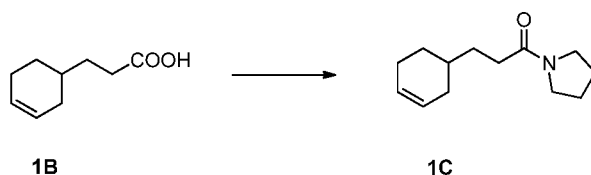


将化合物 2 用实施例 1 类似方法, 制备得到化合物 1。

## 15 实施例 12

3-(环己基-3-烯-1-基)-1-(吡咯烷基-1-基)丙基-1-酮 (1C)

3-(cyclohex-3-en-1-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one



将 3-环己烯-1-丙酸 (4.11 kg, 26.68 mol, 1eq) 用二氯甲烷 (20.0 L) 溶解后加入 50 L 反应釜中, 加毕。降温至 20°C, 加入三乙胺 (4.04 Kg, 40.03 mol, 1.5eq)。再依次加入 1-羟基苯并三唑 (4.32 kg, 32.02 mol, 1.2eq), 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐 (6.11 kg, 32.02 mol, 1.2eq), 加毕搅拌 30 分钟。降温到 0°C 时滴加四氢吡咯 (2.46 kg, 34.69 mol, 1.3eq), 加毕, 于室温搅拌过夜。反应液用纯化水 (15.0 L×2), 2.0 mol/L 盐酸 (15.0 L×3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠 (2.0 kg) 干燥, 过滤, 滤液浓缩蒸干得棕色油状物 1C (6.60 kg)。

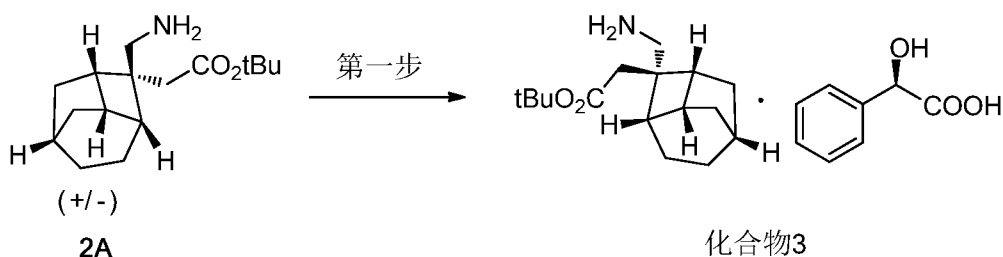
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.73 – 5.56 (m, 2H), 3.43 (dd, 4H), 2.37 – 2.22 (m, 2H), 2.16 – 2.01 (m, 4H), 1.90 (dt, 4H), 1.81 – 1.51 (m, 6H), 1.30 – 1.15 (m, 2H)。

LCMS  $m/z$  = 208.1 [M+1]。

### 实施例 13

5 (R)-2-羟基-2-苯乙酸 2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(氨基甲基)三环[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]壬烷基-2-基)乙酸(1:1) (化合物 2)

(S)-2-hydroxy-2-phenylacetic acid compound with 2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(aminomethyl)tricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-2-yl)acetic acid (1:1)

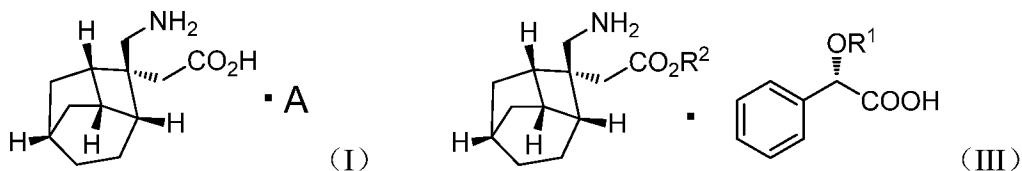


10 将 **2A** (1.0 g, 3.77 mmol) 用乙腈(25.0 mL)溶解后。将 D-扁桃酸 (286.0 mg, 1.89 mmol, 0.5 eq) 溶解乙腈 (5 mL) 滴加到反应中, 加毕室温搅拌 4 小时。过滤, 滤饼用乙腈(2.0 mL×1)洗涤, 烘干得到白色固体化合物 **3** 粗品 (0.48g, 产率: 37%)。取固体衍生后测定 ee 值为 41.9%。

15 重结晶: 将化合物 **3** 粗品 (0.48 g, 1.15 mmol) 和乙腈(15.0 mL)加入反应瓶中。加毕室温搅拌 3 小时。过滤, 滤饼用乙腈(2.0 mL×1)洗涤, 烘干得到白色固体化合物 **3** (0.22g, 产率: 45%)。取样衍生测定 ee 值为 73.00%。

## 权利要求书

1. 一种式 (I) 所示化合物的制备方法, 其中, 所述方法包括以式 (III) 化合物为原料进行反应制备得到,



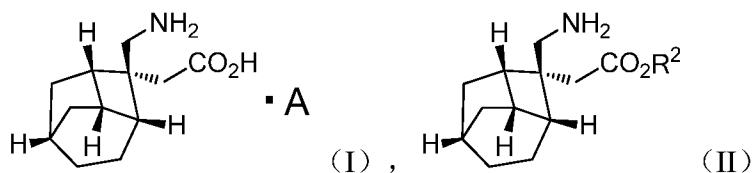
5            A 选自苯磺酸、对甲苯磺酸或甲磺酸;

$R^1$  选自 H、羟基保护基或  $-C(=O)R^{11}$ ;

$R^2$  选自羧基保护基或  $C_{1-6}$  的烷基; 优选  $R^2$  选自叔丁基;

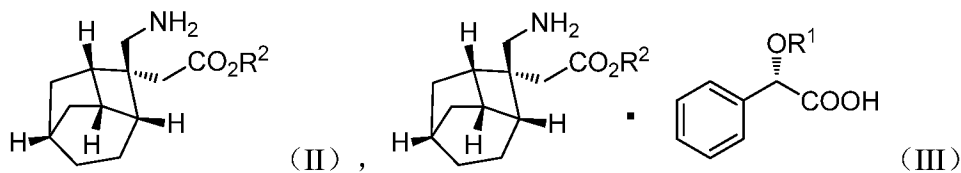
$R^{11}$  选自  $C_{1-6}$  的烷基; 优选  $R^{11}$  选自甲基。

2. 一种式 (I) 所示化合物的制备方法, 其中, 所述方法包括以式 (II) 化合物为原料  
10 进行反应制备得到;



A、 $R^2$  定义与权利要求 1 相同。

3. 一种式 (II) 化合物的制备方法, 以式 (III) 化合物为原料制备得到



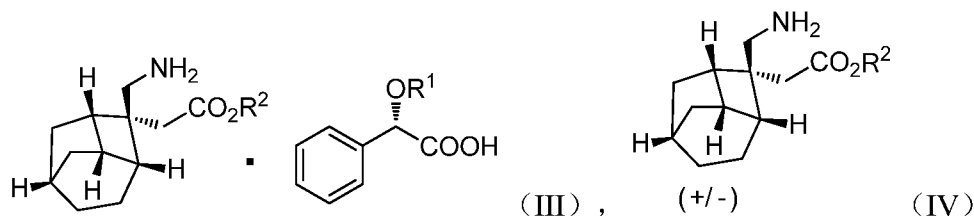
15             $R^1$ 、 $R^2$  的定义与权利要求 1 相同。

4. 根据权利要求 1、2 或 3 所述的制备方法, 其中, 所述方法包括以式 (III) 化合物为原料先制备得到式 (II) 化合物, 再以式 (II) 化合物为原料制备得到式 (I) 化合物。

5. 根据权利要求 2 或 4 所述的制备方法, 其中

式 (II) 化合物与酸 A 在能与式 (II) 化合物相容的溶剂中反应得到式 (I) 所示化合物,  
20 所述溶剂选自乙腈、二氯甲烷、乙醇、甲醇、乙酸异丙酯、水、甲苯、二氧六环或其组合;  
进一步优选的, 酸 A 与式 (II) 化合物的摩尔比为 1.1:1~5:1, 在 70-90°C 下反应; 更进一步  
优选的, 酸 A 与式 (II) 化合物的摩尔比为 1.1:1, 在 80-85°C 下反应; 更进一步优选的, 所  
述溶剂选自乙腈、二氯甲烷或乙酸异丙酯。

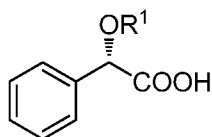
6. 一种式 (III) 化合物的制备方法, 其中, 所述方法包括以式 (IV) 化合物为原料经过反应得到式 (III) 化合物的步骤,



$R^1$ 、 $R^2$  定义与权利要求 1 相同。

5      7. 根据权利要求 6 所述的制备方法, 其中, (III) 化合物的制备包括以式 (IV) 化合物和手性酸为原料制备式 (III) 化合物;

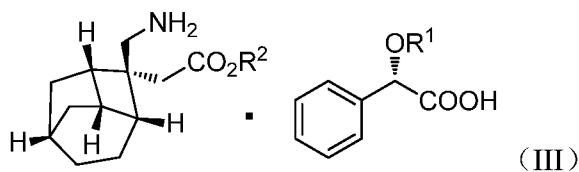
优选的, 所述手性酸选自式 (XI) 化合物、 $R$ - $\alpha$ -甲基苯乙酸、(-)-二乙酰基-L-酒石酸、L-天冬氨酸或者右旋奎宁酸; 进一步优选的, 所述手性酸和式 (IV) 化合物的摩尔比为 0.5:1-1:1, 在室温到回流条件下反应;



(XI)

$R^1$  定义与权利要求 1 相同。

8. 一种式 (III) 化合物的精制方法, 将式 (III) 化合物在重结晶溶剂中重结晶;



15       $R^1$  选自 H、羟基保护基或  $-C(=O)R^{11}$ ;

$R^2$  选自羧基保护基或  $C_{1-6}$  的烷基; 优选  $R^2$  选自叔丁基;

$R^{11}$  选自  $C_{1-6}$  的烷基; 优选  $R^{11}$  选自甲基;

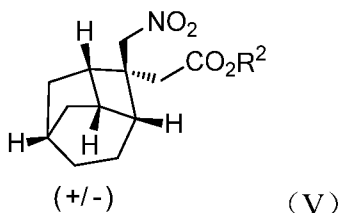
优选的, 式 (III) 化合物与重结晶溶剂的质量体积比为 1:10-1:30; 进一步优选的, 重结晶重复 1-2 次; 其中

20      所述重结晶溶剂为有机溶剂和/或水; 优选的, 所述有机溶剂选自异丙醇、乙腈或乙醇中的一种或多种的混合; 进一步优选所述有机溶剂为异丙醇;

优选的, 所述重结晶溶剂为异丙醇和水; 进一步优选的, 异丙醇和水的体积比为 10:1-30:1。

9. 根据权利要求 6~7 任意一项所述的制备方法, 其中, 所述方法还包括以式 (V) 化

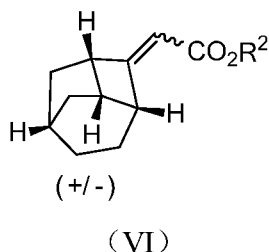
合物为原料制备式 (IV) 化合物的步骤；优选在催化剂/还原剂存在下，在 0-40℃ 下制备式 (IV) 化合物；进一步优选的，所述催化剂/还原剂选自雷尼镍/水合肼、氯化镍六水合物/硼氢化钠、铁粉/氯化铵、10% 钯碳/三乙基硅、雷尼镍/氢气、10% 钯碳/氢气或者锌粉/乙酸；更进一步优选的，所述催化剂/还原剂选自氯化镍六水合物/硼氢化钠或 10% 钯碳/氢气，



5

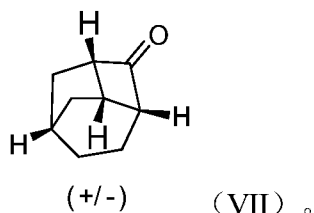
$R^2$  定义与权利要求 1 相同。

10. 根据权利要求 9 所述的制备方法，其中，所述方法还包括式 (V) 化合物的制备：包括以式 (VI) 化合物为原料制备式 (V) 化合物，优选在碱（优选碱选自碳酸铯、叔丁醇钾或者 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯）存在下，化合物(VI)与硝基甲烷发生反应（优选反应的温度为 60℃~回流，更优选为 80℃~100℃）生成化合物 (V)；作为选择，可以有溶剂存在，所述溶剂选自二甲亚砜、N, N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮或四氢呋喃，优选二甲亚砜或 N, N-二甲基甲酰胺，



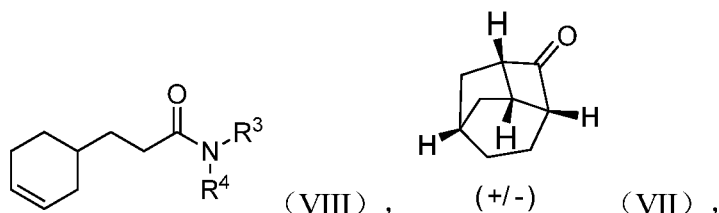
15  $R^2$  定义与权利要求 1 相同。

11. 根据权利要求 10 所述的制备方法，其中，所述方法还包括式 (VI) 化合物的制备：包括以式 (VII) 化合物为原料制备式 (VI) 化合物，优选在碱（优选碱选自叔丁醇钾、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、二异丙基胺基锂、碳酸钾或者氢化锂）存在下，式 (VII) 化合物与选自二甲氧基膦酰基乙酸叔丁酯、二乙氧基磷酰基乙酸叔丁酯、溴乙酸叔丁酯、氯乙酸叔丁酯或者乙酰乙酸叔丁酯中任意一种化合物发生反应生成式 (VI) 化合物：（优选反应温度为 10℃~40℃，更优选为 20℃~40℃），



20

12. 一种式 (VII) 所示化合物的制备方法, 其中, 所述方法包括以式 (VIII) 化合物为原料制备式 (VII) 化合物,



$R^3$  和  $R^4$  各自分别独立的选自  $C_{1-6}$  的烷基;

5                      可选的,  $R^3$  和  $R^4$  和与其连接的碳原子共同形成环 (优选  $R^3$  和  $R^4$  与所连接的氮原子形成吡啶环或四氢吡咯环)。

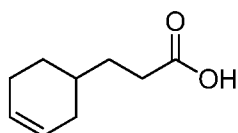
13. 根据权利要求 12 所述的制备方法, 其中, 所述方法包括如下步骤:

(1) 式 (VIII) 化合物在酸酐 (优选三氟甲烷磺酸酐或对甲苯磺酸酐) 和吡啶类碱 (优选 2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶或吡啶) 存在下发生反应;

10                      (2) 用碱 (优选无机碱, 进一步优选氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸氢钠或碳酸铯) 调节步骤 (1) 得到的反应液 pH 至碱性, 优选调节 pH 为 8-11;

(3) 用无机酸 (优选硫酸、盐酸、磷酸或硝酸) 将步骤 (2) 得到的混合物进行酸化处理得式 (VII) 化合物。

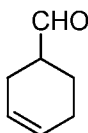
14. 根据权利要求 12 或 13 所述的制备方法, 其中, 所述方法还包括以式 (IX) 化合物  
15 为原料与二级胺  $NH(R^3)(R^4)$  反应制备式 (VIII) 化合物的步骤; 优选式 (IX) 化合物与二级胺  $NH(R^3)(R^4)$  是在缩合剂 (优选所述缩合剂选自草酰氯、二氯亚砷、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、1-羟基苯并三唑或者  $N,N'$ -羰基二咪唑) 存在下反应制备式 (VIII) 化合物,



(IX) 。

20

15. 根据权利要求 14 所述的制备方法, 其中, 所述方法还包括以式 (X) 化合物为原料 (优选以式 (X) 化合物和丙二酸环 (亚) 异丙酯为原料) 制备式 (IX) 化合物的步骤 (优选是在三乙胺甲酸盐催化下, 式 (X) 化合物与丙二酸环 (亚) 异丙酯反应生成式 (IX) 化合物),

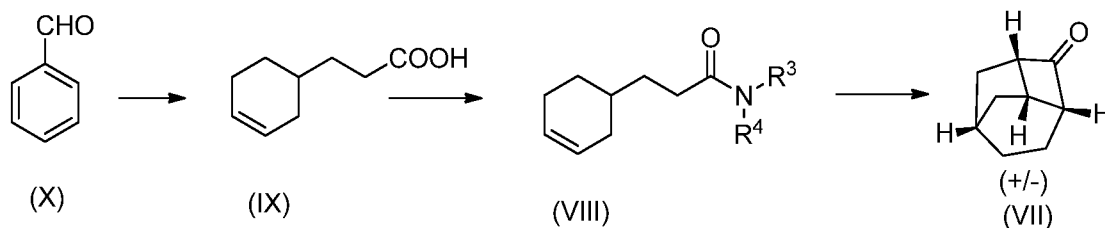


25



(X)。

16. 一种式(VII)所示的化合物的制备方法, 其中, 所述的方法包括以下步骤:



(1) 式(X)化合物与丙二酸环(亚)异丙酯反应生成式(IX)化合物;

5 (2) 式(IX)化合物与二级胺  $\text{NH}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$  反应生成式(VIII)化合物;

(3) 式(VIII)化合物反应生成式(VII)化合物;

$\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  各自分别独立的选自  $\text{C}_{1-6}$  的烷基;

可选的,  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  和与其连接的碳原子共同形成环(优选  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  与所连接的氮原子形成四氢吡咯环)。

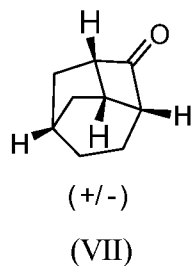
10 17. 根据权利要求16所述的方法, 其中, 所述方法包含如下步骤:

(1) 三乙胺甲酸盐催化下, 式(X)化合物与丙二酸环(亚)异丙酯反应, 生成式(IX)化合物;

(2) 式(IX)化合物与二级胺  $\text{NH}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$  反应生成式(VIII)化合物;

15 (3) 二氯甲烷或者1,2-二氯乙烷作溶剂, 吡啶类的碱存在下, 式(VIII)与三氟甲烷磺酸酐反应后, 无机碱调节反应液pH至碱性, 再在酸性条件下制备得式(VII)化合物。

18. 一种式(VII)所示的化合物的精制方法:



20 所述方法包括将式(VII)化合物与亚硫酸氢钠常温下加成成盐, 用有机溶剂(优选所述有机溶剂选自乙酸乙酯、二氯甲烷或者甲基叔丁基醚)萃取杂质, 然后常温下加酸(优选盐酸或硫酸)或者碱(优选氢氧化钠)反应结束后经后处理即得。

19. 一种式(I)所示的化合物的制备方法, 其中, 所述的方法包括以下步骤:

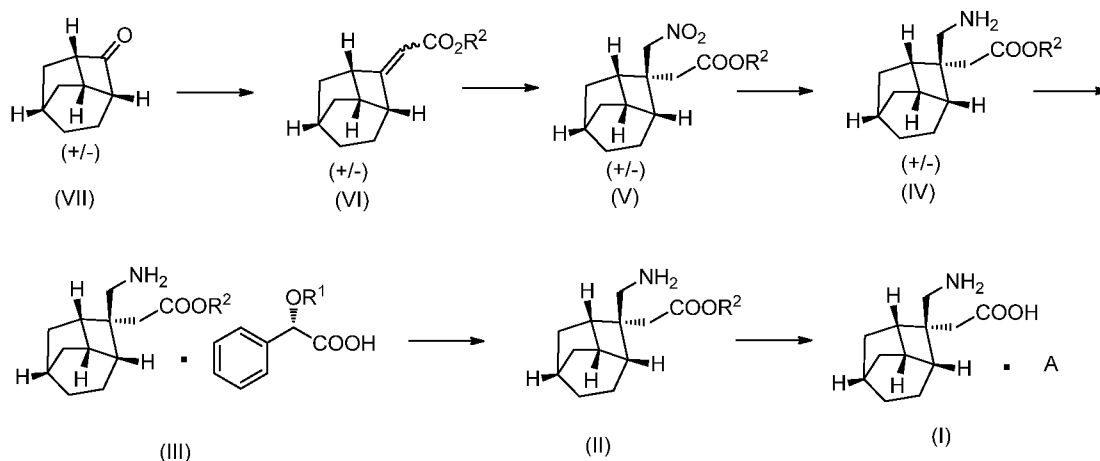
(1) 以化合物(VII)为原料制备得到式(VI)化合物;

(2) 式(VI)化合物与硝基甲烷发生反应生成式(V)化合物;

25 (3) 式(V)化合物发生还原反应得到(IV), 再与手性酸(优选为式(XI)化合物)

反应得到式(III)化合物:

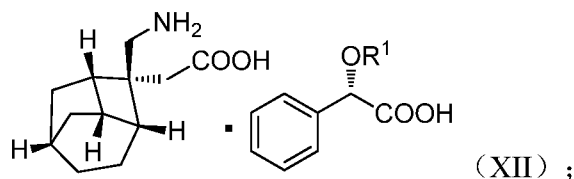
(4) 式(III)化合物通过反应得到式(II)化合物, 再与酸 A 反应得到式(I)化合物:



优选的, 式(III)化合物先反应得到式(II)化合物, 再由式(II)化合物与酸 A 反应生成式(I)

5 化合物:

或者式(V)化合物发生还原反应后, 经水解后, 再与手性酸(优选式(XI)化合物)反应得到式(XII)化合物, 式(XII)化合物经水解, 再与酸 A 反应生成式(I)化合物:



A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>定义与权利要求 1 相同。

10 20. 根据权利要求 19 所述的制备方法, 其中, 所述的方法包括以下步骤:

(1) 碱(优选所述碱选自叔丁醇钾或 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯)存在下, 化合物(VII)与二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯在 10°C~40°C 反应生成化合物(VI);

(2) 碱(优选所述碱选自碳酸铯、叔丁醇钾或 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯)存在下, 化合物(VI)与硝基甲烷在 80°C~100°C 发生反应生成化合物(V);

15 (3) 甲醇溶剂中, 氯化镍六水合物作催化剂, 硼氢化钠作还原剂, 化合物(V)发生还原反应后, 与手性酸(优选所述手性酸选自式(XI)化合物, 进一步优选(S)-(+)-O-乙酰基-L-扁桃酸或 L-扁桃酸)在 0-40°C 下反应得到式(III)化合物;

(4) 式(III)化合物水解得到式(II)化合物;

(5) 式(II)化合物与 A 反应得到式(I)化合物。

20 21. 一种式(I)所示的化合物的制备方法, 其中, 所述方法包括如下步骤:

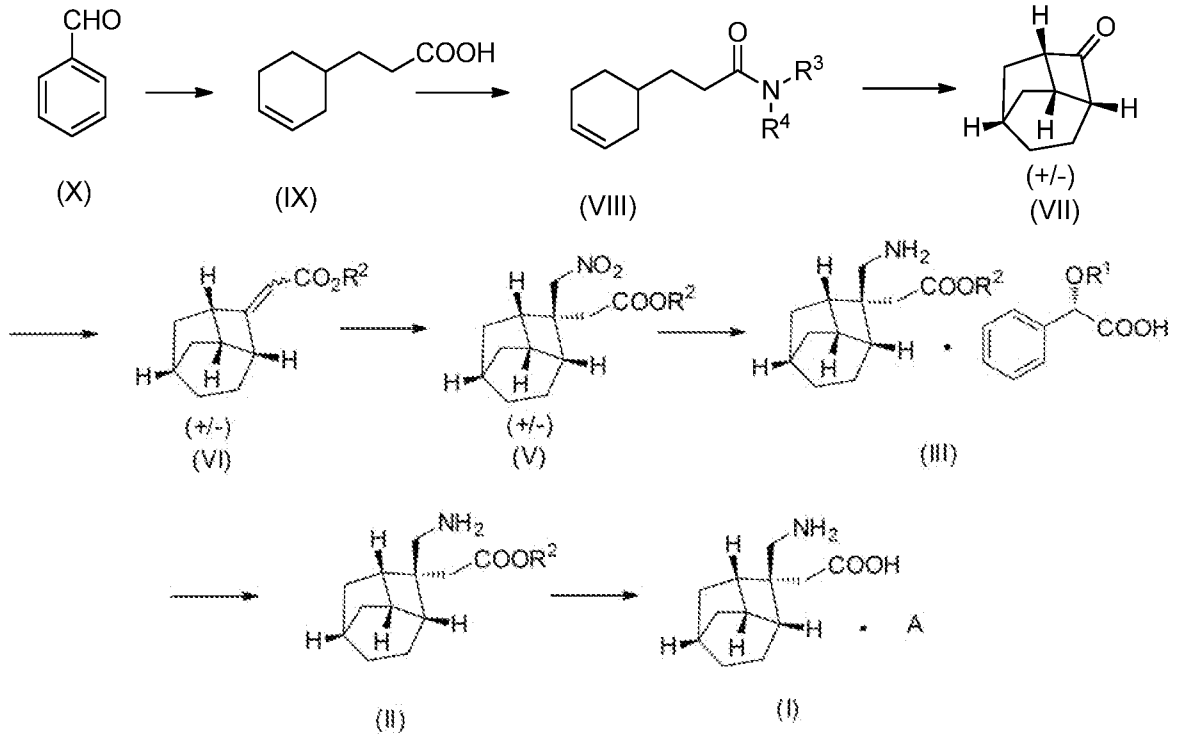
(1) 式(X)化合物与丙二酸环(亚)异丙酯反应生成式(IX)化合物;

(2) 式(IX)化合物与二级胺 NH(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)发生反应生成式(VIII)化合物;

- (3) 式 (VIII) 化合物发生反应生成式 (VII) 化合物;
- (4) 以化合物(VII)为原料制备得到式(VI)化合物;
- (5) 式(VI)化合物与硝基甲烷发生反应生成式(V)化合物;
- (6) 式(V)化合物发生还原反应后, 与手性酸 (优选为式 (XI) 化合物) 反应得到式(III)

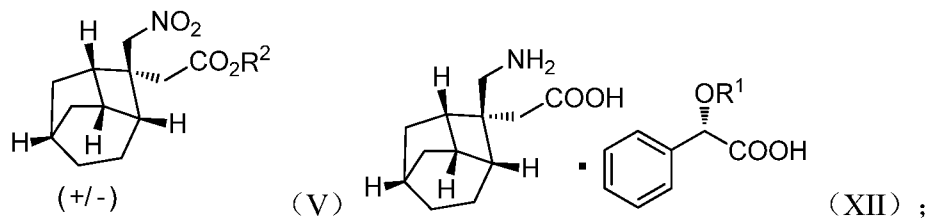
5 化合物;

- (7) 式(III)化合物通过反应得到式(II)化合物, 再与酸 A 反应生成式(I)化合物;



或者式(V)化合物发生还原反应后, 经水解后, 再与手性酸 (优选式 (XI) 化合物) 反

10 应得到式 (XII) 化合物, 式 (XII) 化合物经水解, 再与酸 A 反应生成式(I)化合物;

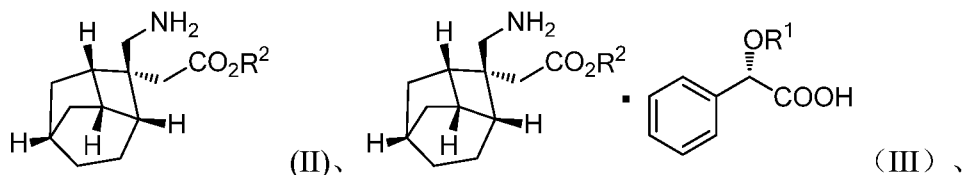


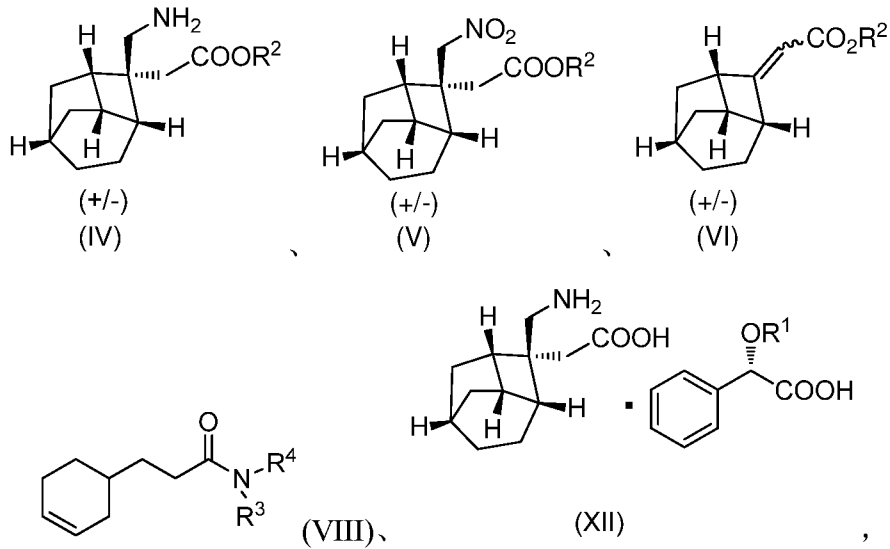
A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>定义与权利要求 1 相同;

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>定义与权利要求 12 相同。

22. 一种式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VIII) 或式 (XII)

15 化合物及其异构体或药学上可接受的盐,





R<sup>1</sup> 选自 H、羟基保护基或 -C(=O)R<sup>11</sup>;

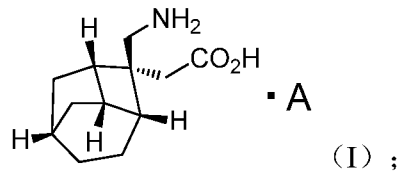
R<sup>2</sup> 选自羧基保护基或 C<sub>1-6</sub> 的烷基; 优选 R<sup>2</sup> 选自叔丁基;

5 R<sup>11</sup> 选自 C<sub>1-6</sub> 的烷基; 优选 R<sup>11</sup> 选自甲基;

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各自独立的选自 C<sub>1-6</sub> 烷基或者 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 成环 (优选 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与所连接的氮原子形成吡啶环或四氢吡咯环);

条件是 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 不同时为甲基。

23. 一种式(I)所示的化合物的精制方法, 其中, 将式(I)化合物在有机溶剂 (优选 N-甲基吡咯烷酮或二甲亚砜) 中加热至溶解, 加入乙酸异丙酯和/或水, 搅拌析晶, 过滤, 减压干燥, 即得:



A 选自苯磺酸、对甲苯磺酸或甲磺酸。

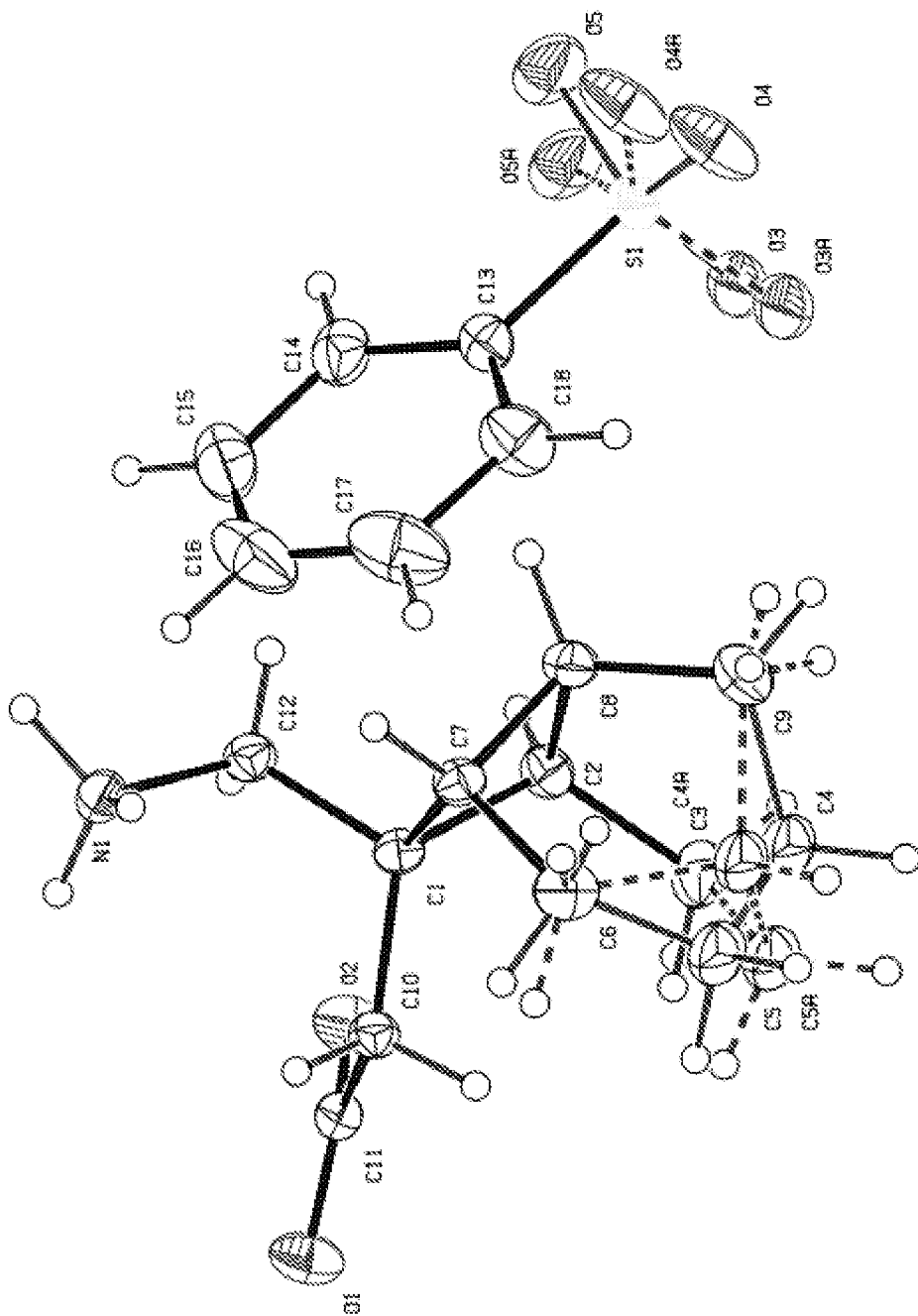


图 1

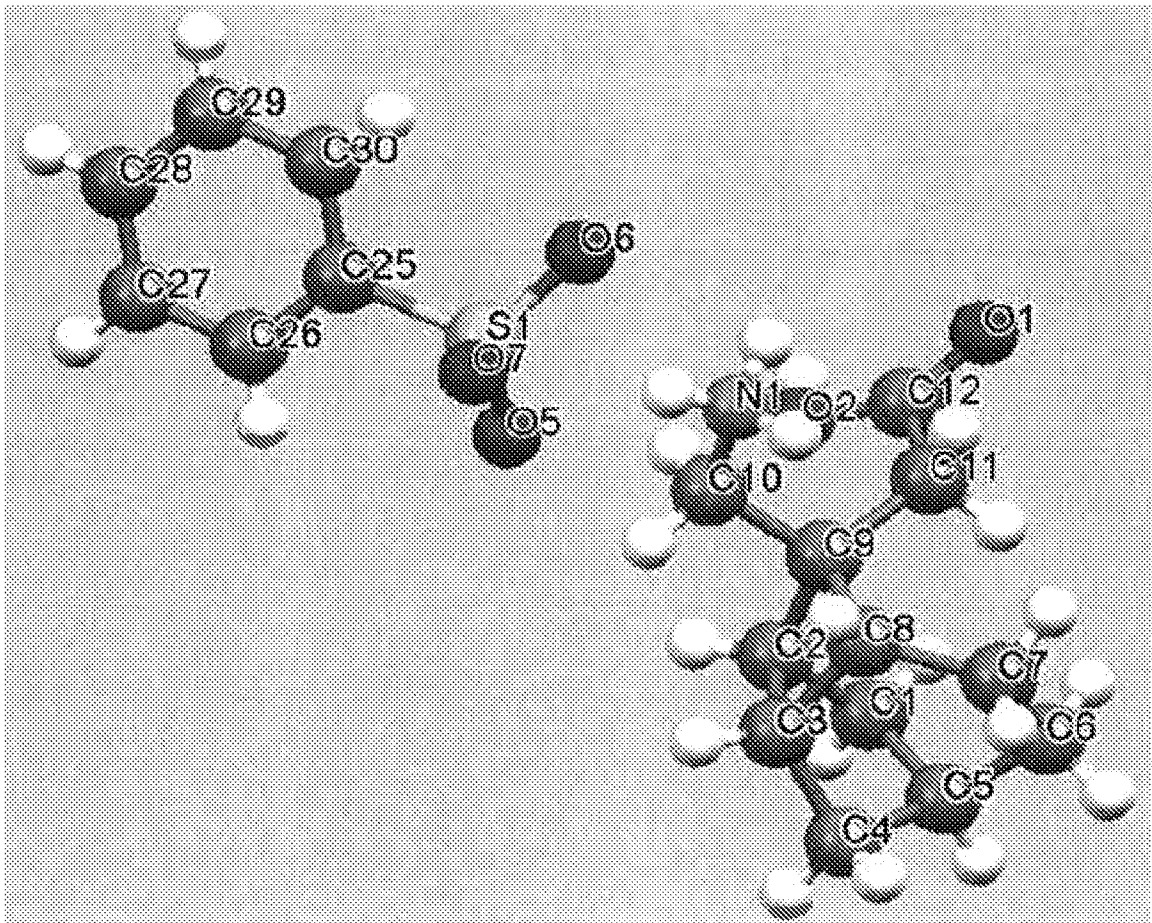


图 2

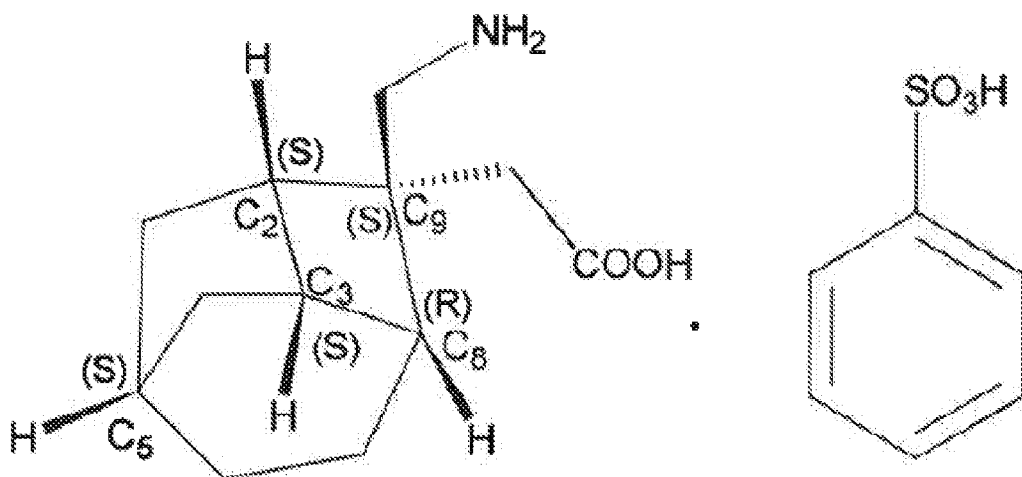


图 3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/096522

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07C 229/28(2006.01)i; C07C 227/12(2006.01)i; C07C 227/32(2006.01)i; C07C 53/136(2006.01)i; C07C 53/10(2006.01)i; C07C 61/125(2006.01)i; C07C 211/19(2006.01)i; C07C 211/38(2006.01)i; C07C 205/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C229/-; C07C227/-; C07C53/-; C07C61/-; C07C211/-; C07C205/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNPAT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CNKI: 四川海思科制药有限公司, 范江, 稠合, 稠环, 三环, 氨基酸, 结晶, 苯甲醛, 环己烯, 四氢吡咯, 吡啶, 磺酸, 手性, 拆分, fused ring, cyclic, tricycle+, sulfonic acid, sulfonate, amino acid, benzaldehyde, cyclohexenyl, pyrrolidinyl, pyridyl, crystal+, chiral, resolution

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018050046 A1 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 March 2018 (2018-03-22) pp. 15, 18, and 19, preparation of intermediate product 1, and embodiments 1, 5, and 6	1-11, 18-20, 22, 23
X	MIYAZAKI, Y. et al. "Regioselective Hydrocarbamoylation of 1-Alkenes" <i>Chemistry Letters</i> , Vol. 41, 25 February 2012 (2012-02-25), pp. 298-300	22
A	CN 101878193 A (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 03 November 2010 (2010-11-03) claim 1, and description, p. 15	1-23
A	CN 1720219 A (WARNER LAMBERT CO.) 11 January 2006 (2006-01-11) description, pp. 24-31	1-23

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 September 2019

Date of mailing of the international search report

24 October 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/  
CN)  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing  
100088  
China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2019/096522**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018050046	A1	22 March 2018	CA	3035121	A1	22 March 2018
				TW	201811733	A	01 April 2018
				US	2019218172	A1	18 July 2019
				AU	2017325913	A1	02 May 2019
				EP	3527552	A1	21 August 2019
				KR	20190046892	A	07 May 2019
				TW	I662015	B	11 June 2019
				CN	109195945	A	11 January 2019
				BR	112019004860	A2	11 June 2019
<hr/>							
CN	101878193	A	03 November 2010	MY	153910	A	15 April 2015
				KR	20130093181	A	21 August 2013
				RU	2010116708	A	10 November 2011
				CA	2701110	A1	02 April 2009
				CY	1114836	T1	14 December 2016
				PH	12013501663	A1	09 February 2015
				IL	204621	D0	30 November 2010
				CO	6270314	A2	20 April 2011
				EP	2192109	B1	04 September 2013
				DK	2192109	T3	16 December 2013
				HR	P20130935	T1	22 November 2013
				KR	20100065342	A	16 June 2010
				US	7947738	B2	24 May 2011
				RU	2446148	C2	27 March 2012
				TW	201439053	A	16 October 2014
				KR	101335784	B1	05 December 2013
				AU	2008304933	B2	24 February 2011
				WO	2009041453	A1	02 April 2009
				NZ	584699	A	29 April 2011
				EP	2657219	B1	10 December 2014
				HK	1190698	A1	07 August 2015
				PT	2192109	E	09 December 2013
				IL	204621	A	30 April 2013
				CN	103483169	A	01 January 2014
				SI	EP2192109	T1	31 March 2014
				ZA	201002013	B	24 November 2010
				ES	2433890	T3	12 December 2013
				JP	4479974	B2	09 June 2010
				PH	12013501663	B1	09 February 2015
				CN	101878193	B	09 July 2014
				TW	200924743	A	16 June 2009
				ES	2531324	T3	13 March 2015
				EP	2192109	A1	02 June 2010
				US	2010249229	A1	30 September 2010
				BR	122013020635	A2	06 August 2019
				BR	PI0818193	A2	12 December 2017
				AU	2008304933	A1	02 April 2009
				TW	I436762	B	11 May 2014
				HK	1139381	A1	03 January 2014
				CA	2701110	C	08 January 2013
				JP	WO2009041453	A1	27 January 2011



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2019/096522**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				TW	I526425	B	21 March 2016
				EP	2192109	A4	18 April 2012
				MX	2010003394	A	09 April 2010
				KR	101409079	B1	18 June 2014
				SI	2192109	T1	31 March 2014
				EP	2657219	A1	30 October 2013
				BR	112019004860	A2	11 June 2019
CN	1720219	A	11 January 2006	GT	200200074	A	24 December 2002
				DO	P2002000372	A	30 October 2002
				ZA	200307097	A	13 September 2004
				ZA	200307097	B	13 September 2004
				UA	74879	C2	15 December 2003
				GB	2374595	A	23 October 2002
				CN	100354251	C	12 December 2007
				EC	SP034804	A	01 December 2003
				GB	0109635	D0	13 June 2001
				BR	112019004860	A2	11 June 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/096522

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07C 229/28(2006.01)i; C07C 227/12(2006.01)i; C07C 227/32(2006.01)i; C07C 53/136(2006.01)i; C07C 53/10(2006.01)i; C07C 61/125(2006.01)i; C07C 211/19(2006.01)i; C07C 211/38(2006.01)i; C07C 205/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07C229/-; C07C227/-; C07C53/-; C07C61/-; C07C211/-; C07C205/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, EPODOC, CNPAT, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CNKI: 四川海思科制药有限公司, 范江, 稠合, 稠环, 三环, 氨基酸, 结晶, 苯甲醛, 环己烯, 四氢吡咯, 吡啶, 磺酸, 手性, 拆分, fused ring, cyclic, tricycle+, sulfonic acid, sulfonate, amino acid, benzaldehyde, cyclohexenyl, pyrrolidinyl, pyridyl, crystal+, chiral, re-resolution</p>																	
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2018050046 A1 (四川海思科制药有限公司) 2018年 3月 22日 (2018 - 03 - 22) 第15、18-19页中间体1的制备, 实施例1、5、6</td> <td>1-11, 18-20, 22-23</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>MIYAZAKI, Yosuke et al. "Regioselective Hydrocarbamoylation of 1-Alkenes" Chem. Lett., 第41卷, 2012年 2月 25日 (2012 - 02 - 25), 第298-300页</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101878193 A (第一三共株式会社) 2010年 11月 3日 (2010 - 11 - 03) 权利要求1, 说明书第15页</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1720219 A (沃纳-兰伯特公司) 2006年 1月 11日 (2006 - 01 - 11) 说明书第24-31页</td> <td>1-23</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2018050046 A1 (四川海思科制药有限公司) 2018年 3月 22日 (2018 - 03 - 22) 第15、18-19页中间体1的制备, 实施例1、5、6	1-11, 18-20, 22-23	X	MIYAZAKI, Yosuke et al. "Regioselective Hydrocarbamoylation of 1-Alkenes" Chem. Lett., 第41卷, 2012年 2月 25日 (2012 - 02 - 25), 第298-300页	22	A	CN 101878193 A (第一三共株式会社) 2010年 11月 3日 (2010 - 11 - 03) 权利要求1, 说明书第15页	1-23	A	CN 1720219 A (沃纳-兰伯特公司) 2006年 1月 11日 (2006 - 01 - 11) 说明书第24-31页	1-23
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	WO 2018050046 A1 (四川海思科制药有限公司) 2018年 3月 22日 (2018 - 03 - 22) 第15、18-19页中间体1的制备, 实施例1、5、6	1-11, 18-20, 22-23															
X	MIYAZAKI, Yosuke et al. "Regioselective Hydrocarbamoylation of 1-Alkenes" Chem. Lett., 第41卷, 2012年 2月 25日 (2012 - 02 - 25), 第298-300页	22															
A	CN 101878193 A (第一三共株式会社) 2010年 11月 3日 (2010 - 11 - 03) 权利要求1, 说明书第15页	1-23															
A	CN 1720219 A (沃纳-兰伯特公司) 2006年 1月 11日 (2006 - 01 - 11) 说明书第24-31页	1-23															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&amp;" 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2019年 9月 30日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2019年 10月 24日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>云益鸣</p> <p>电话号码 86-(10)-53962157</p>															

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/096522

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2018050046	A1	2018年 3月 22日	CA	3035121	A1	2018年 3月 22日
				TW	201811733	A	2018年 4月 1日
				US	2019218172	A1	2019年 7月 18日
				AU	2017325913	A1	2019年 5月 2日
				EP	3527552	A1	2019年 8月 21日
				KR	20190046892	A	2019年 5月 7日
				TW	I662015	B	2019年 6月 11日
				CN	109195945	A	2019年 1月 11日
				BR	112019004860	A2	2019年 6月 11日
CN	101878193	A	2010年 11月 3日	MY	153910	A	2015年 4月 15日
				KR	20130093181	A	2013年 8月 21日
				RU	2010116708	A	2011年 11月 10日
				CA	2701110	A1	2009年 4月 2日
				CY	1114836	T1	2016年 12月 14日
				PH	12013501663	A1	2015年 2月 9日
				IL	204621	D0	2010年 11月 30日
				CO	6270314	A2	2011年 4月 20日
				EP	2192109	B1	2013年 9月 4日
				DK	2192109	T3	2013年 12月 16日
				HR	P20130935	T1	2013年 11月 22日
				KR	20100065342	A	2010年 6月 16日
				US	7947738	B2	2011年 5月 24日
				RU	2446148	C2	2012年 3月 27日
				TW	201439053	A	2014年 10月 16日
				KR	101335784	B1	2013年 12月 5日
				AU	2008304933	B2	2011年 2月 24日
				WO	2009041453	A1	2009年 4月 2日
				NZ	584699	A	2011年 4月 29日
				EP	2657219	B1	2014年 12月 10日
				HK	1190698	A1	2015年 8月 7日
				PT	2192109	E	2013年 12月 9日
				IL	204621	A	2013年 4月 30日
				CN	103483169	A	2014年 1月 1日
				SI	EP2192109	T1	2014年 3月 31日
				ZA	201002013	B	2010年 11月 24日
				ES	2433890	T3	2013年 12月 12日
				JP	4479974	B2	2010年 6月 9日
				PH	12013501663	B1	2015年 2月 9日
				CN	101878193	B	2014年 7月 9日
				TW	200924743	A	2009年 6月 16日
				ES	2531324	T3	2015年 3月 13日
				EP	2192109	A1	2010年 6月 2日
				US	2010249229	A1	2010年 9月 30日
				BR	122013020635	A2	2019年 8月 6日
				BR	PI0818193	A2	2017年 12月 12日
				AU	2008304933	A1	2009年 4月 2日
				TW	I436762	B	2014年 5月 11日
				HK	1139381	A1	2014年 1月 3日
				CA	2701110	C	2013年 1月 8日
				JP	W02009041453	A1	2011年 1月 27日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/096522

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				TW	I526425	B	2016年 3月 21日
				EP	2192109	A4	2012年 4月 18日
				MX	2010003394	A	2010年 4月 9日
				KR	101409079	B1	2014年 6月 18日
				SI	2192109	T1	2014年 3月 31日
				EP	2657219	A1	2013年 10月 30日
				BR	112019004860	A2	2019年 6月 11日
CN	1720219	A	2006年 1月 11日	GT	200200074	A	2002年 12月 24日
				DO	P2002000372	A	2002年 10月 30日
				ZA	200307097	A	2004年 9月 13日
				ZA	200307097	B	2004年 9月 13日
				UA	74879	C2	2003年 12月 15日
				GB	2374595	A	2002年 10月 23日
				CN	100354251	C	2007年 12月 12日
				EC	SP034804	A	2003年 12月 1日
				GB	0109635	D0	2001年 6月 13日
				BR	112019004860	A2	2019年 6月 11日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)