

(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
2021年2月25日 (25.02.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/032088 A1

(51) 国际专利分类号:
C07F 5/02 (2006.01) C07D 241/02 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/109818

(22) 国际申请日: 2020年8月18日 (18.08.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910764541.4 2019年8月19日 (19.08.2019) CN
202010806347.0 2020年8月12日 (12.08.2020) CN

(71) 申请人: 上海众强药业有限公司 (SHANGHAI FOREFRONT PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国 (上海) 自由贸易试验区法拉第路249号7幢底层西侧楼面, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 荣彬 (RONG, Bin); 中国 (上海) 自由贸易试验区法拉第路249号7幢底层西侧楼面, Shanghai 201203 (CN)。 赵立志 (ZHAO, Lizhi); 中国 (上海) 自由贸易试验区法拉第路249号7幢底层西侧楼面, Shanghai 201203 (CN)。 李巍 (LI, Wei); 中国 (上海) 自由贸易试验区法拉第路249号7幢底层西侧楼面, Shanghai 201203 (CN)。 任毅 (REN, Yi); 中国 (上海) 自由贸易试验区法拉第路249号7幢底层西侧楼面, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 广州华进联合专利商标代理有限公司 (ADVANCE CHINA IP LAW OFFICE); 中国广东省广州市天河区珠江东路6号4501房 (部位: 自编01-03和08-12单元) (仅限办公用途), Guangdong 510623 (CN)。

(54) Title: METHOD FOR PREPARING L-ERYTHROBIOPTERIN COMPOUND

(54) 发明名称: L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法

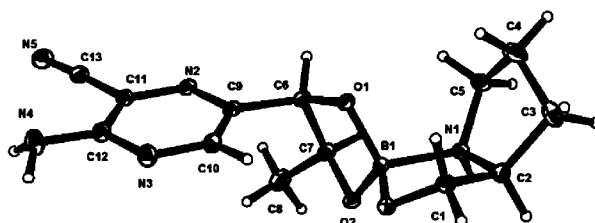


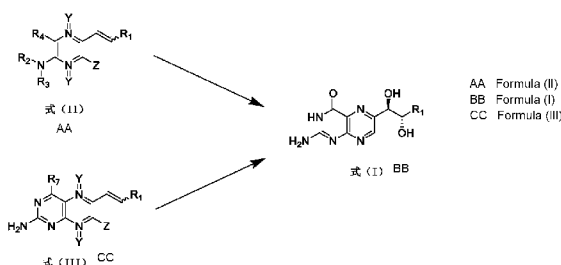
图 1

PLAT791 ALERT 4 G Model has Chirality at N1 (Chiral SPGR) S Verify
And 3 other PLAT791 Alerts

PLAT791 ALERT 4 G Model has Chirality at C2 (Chiral SPGR) S Verify

PLAT791 ALERT 4 G Model has Chirality at C6 (Chiral SPGR) R Verify

PLAT791 ALERT 4 G Model has Chirality at C7 (Chiral SPGR) S Verify



(57) Abstract: The present invention relates to a method for preparing a L-erythrobiopterin compound. The L-erythrobiopterin compound has a structure represented by formula (I), and the L-erythrobiopterin compound represented by formula (I) is mainly prepared from a compound having a structure represented by formula (II) or (III) through dihydroxylation. The preparation method of the L-erythrobiopterin compound is high in production efficiency, low in cost, environmentally friendly, and suitable for industrial production.



WO 2021/032088 A1

(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, IT, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要: 本发明涉及一种L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法。其中, L-赤型生物蝶呤类化合物具有式(I)所示的结构, 且式(I)所示的L-赤型生物蝶呤类化合物主要由式(II)或式(III)所示结构的化合物通过双羟化反应制备而成; 该L-赤型生物蝶呤类化合物制备方法生产效率高、成本低、且绿色环保, 适宜工业生产。

L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法

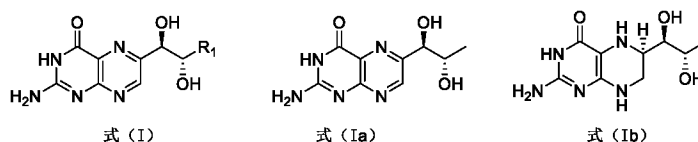
本申请要求于 2019 年 08 月 19 日提交中国专利局、申请号为 2019107645414、发明名称为“L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法”和于 2020 年 08 月 12 日提交中国专利局、申请号为 2020108063470、发明名称为“用于制备 L-赤型生物蝶呤类化合物的中间体及其制备方法”中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明涉及药物制备技术领域，特别是涉及 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法。

背景技术

式 (I) 表示 L-赤型生物蝶呤类化合物是目前大多数药物的重要中间体，特别是沙丙蝶呤类药物。例如：式 (Ib) 表示的 (R)-2-氨基-6-[(1R,2S)-1,2-二羟基丙基]-5,6,7,8-四氢-4(3H)-喋啶酮 (BH4)，其是生物体内羟化反应和加氧酶中必须的辅酶，是一氧化氮合成酶 (NOS) 最重要的辅酶，其盐酸盐 (即二盐酸沙丙蝶呤，结构式为式 (Ic)) 已被很多国家批准用于治疗苯丙酮尿症。



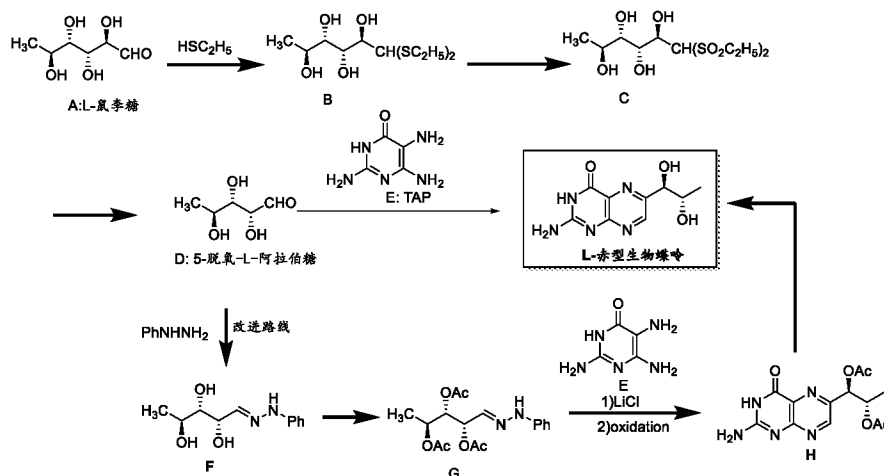
而目前合成二盐酸沙丙蝶呤的主要方法是通过式 (Ia) 所示的化合物氢化还原获得。



故如何安全、高效获得式 (Ia) 表示 L-赤型生物蝶呤类化合物成了目前研发热点。

目前，存在较多关于 L-赤型生物蝶呤类化合物的合成报道。例如：Andrews 等人 (*J. Chem. Soc.* **1969**, 928) 报道了 5-脱氧-L-阿拉伯糖与 2-氨基-4-氯-3-硝基-6-羟基嘧啶的缩合制备生物蝶呤；但其光学纯度和化学纯度均不足，无法放大。

Welustock J. (US3505329), Taylor E.C. (*J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 98, 2301) 报道了光学选择性更高的方法，如下路线所示：



以 L-鼠李糖为原料与乙硫醇反应生成的缩硫醛，被氧化成砜后，碱处理脱除一个碳得到 5-脱氧-L-

阿拉伯糖(D)。5-脱氧-L-阿拉伯糖再与2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶(TAP)反应生成L-赤型生物蝶呤。经后续的改进(*Helv chim acta 1985:1639*),成为目前工业化的路线。方法是将5-脱氧-L-阿拉伯糖(D)先用苯肼处理然后用乙酸酐处理转化成相应的乙酰苯胺(G)。然后与TAP环合,其不进行分离而是立即进行氧化得到乙酰化的L-赤型生物蝶呤。进一步脱保护得到L-赤型生物蝶呤。

- 5 然而该工业路线存在重大的缺陷:1)关键中间体5-脱氧-L-阿拉伯糖的合成,需采用L-鼠李糖与具有浓重臭味的乙硫醇缩合成缩醛,操作复杂,污染严重,目前已不在工业上使用;2)中间体5-脱氧-L-阿拉伯糖本身不稳定,不能长时间储存,需现制备现用;3)5-脱氧-L-阿拉伯糖制备的各步中间体都是油状物,且均不稳定,因此需要使用粗品从C一路推到L-赤型生物蝶呤,使得该工艺难于控制质量和进行GMP生产;4)采用5-脱氧-L-阿拉伯糖衍生物与2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶(TAP)缩合制备
- 10 L-赤式生物蝶呤,选择性差,杂质多,收率低;5)生成的L-赤式生物蝶呤,因其在常用溶剂中溶解度极差,纯化极其困难,不佳质量直接负面影响后续氢化制备盐酸沙丙蝶呤的质量。

综合目前的技术来看,目前世界范围内L-赤型生物蝶呤类化合物的工艺改进还大都停留在5-脱氧-L-阿拉伯糖制备上,特别是采用其他试剂替代硫醇,以减少气味和污染;对5-脱氧-L-阿拉伯糖衍生物与TAP缩合上没有显著进展,且原料昂贵、路线长、产率较低,导致生产成本低,安全性能低,无法满足现代药物工业生产的需求。因此,迫切需要开发出一条高效、低成本、绿色环保的适宜工业生产的L-赤型生物蝶呤类化合物制备方法。

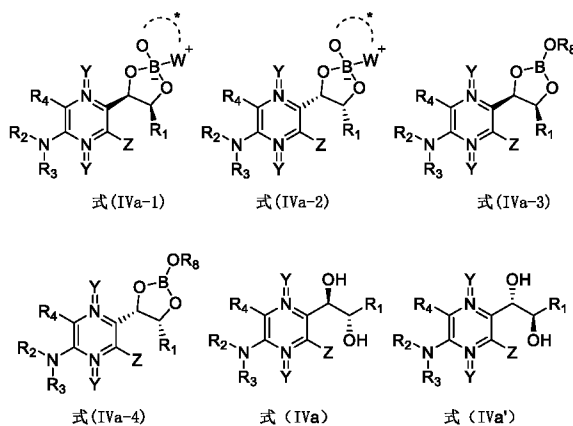
15

发明内容

基于此,本发明提供了一种L-赤型生物蝶呤类化合物制备方法,该L-赤型生物蝶呤类化合物制备方法生产效率高、成本低、且绿色环保,适宜工业生产。

20

具有式(IVa-1)、式(IVa-2)、式(IVa-3)、式(IVa-4)、式(IVa)或式(IVa')所示结构的中间体:



25 其中, 表示双羟基、第一试剂和第二试剂反应生成的结构;

表述双羟基与第一试剂反应生成的结构;

所述第一试剂为硼酸酯或硼酸;

所述第二试剂为手性氨基醇;

W为NH_x, X为0、1或2;

30 R₁为取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代芳基、或取代或未取代的杂芳基;

R_2 和 R_3 各自独立的为氢原子或氨基保护基；且 R_2 和 R_3 可和与所述 R_2 、 R_3 相连的氮原子一起形成环状内酰亚胺基；

R_4 为 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{CONR}_6$ 或 $-\text{CN}$ ；

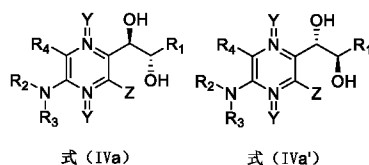
R_5 和 R_6 各自独立地为氢原子、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代芳基、或取代或未取代的杂芳基；

Z 为氢原子或离去基团；

Y 为 O 或不存在。

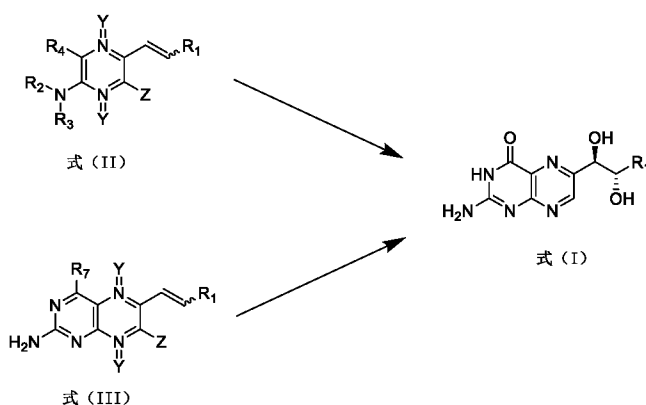
上述中间体的制备方法，包括以下步骤：

10 将待拆分化合物、第一试剂、第二试剂和非质子性溶剂混合，加热回流，反应完成后，结晶获得式 (IVa-1) 或式 (IVa-2) 所示结构的中间体；其中，所述待拆分化合物为式 (IVa) 和式 (IVa') 组成的混合物；



上述中间体的在制备 L-赤型生物蝶呤类化合物中的应用。

15 一种 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法，所述 L-赤型生物蝶呤类化合物具有式 (I) 所示的结构，且所述式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物由式 (II) 所示化合物或式 (III) 所示化合物通过双羟化反应制备而成；



其中，

Y 为 O 或不存在；

20 Z 为氢原子或离去基团；

R_1 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代芳基、或取代或未取代的杂芳基；

R_2 和 R_3 各自独立地为氢原子或氨基保护基；且所述 R_2 、 R_3 可和与所述 R_2 、 R_3 相连的氮原子一起形成环酰亚胺基；

25 R_4 为 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{CONH}_6$ 或 $-\text{CN}$ ；

R_5 和 R_6 各自独立地为氢原子、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代芳基、或取代或未取代的杂芳基；

R_7 为 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 。

上述 L-赤型生物蝶呤类化合物制备方法而成的 L-赤型生物蝶呤类化合物。

30 一种沙丙蝶呤类药物的制备方法，包括以下步骤：

采用上述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法制备式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物；

将式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物进行氢化还原。

上述 L-赤型生物蝶呤类化合物在制备用于治疗苯丙酮尿症和高苯丙氨酸症的药物中的应用。

上述 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法在制备用于治疗苯丙酮尿症和高苯丙氨酸症的药物中的应用。

5 附图说明

图 1 为化合物 3a 的单晶图。

具体实施方式

10 为了便于理解本发明，下面将对本发明进行更全面的描述，并给出了本发明的较佳实施例。但是，本发明可以以许多不同的形式来实现，并不限于本文所描述的实施例。相反的，提供这些实施例的目的是使对本发明的公开内容的理解更加透彻全面。

除非另有定义，本文所使用的所有的技术和科学术语与属于本发明的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本文中在本发明的说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施例的目的，不是旨在限制本发明。本文所使用的术语“和 / 或”包括一个或多个相关的所列项目的任意的和所有的组合。

15 术语解释

本发明中，除非本发明具有特别说明，相同符号所表示的含义应理解为具有相同的含义。另外，若未特别声明，本发明中的各术语（包括取代基简写、试剂名称缩写等）应理解为本领域通常的含义。

20 本发明中，离去基团应理解为本领域的通常含义，指在化学反应中能够从一较大分子中脱离的原子或官能基。可理解的，若无特别说明时，含有离去基团的化合物参加反应的步骤，包括离去基团的引入步骤和去除步骤，离去基团的引入和去除可以根据所采用的离去基团的具体种类，采用本领域的常用方法，在此不做特别限定。

本发明中，氨基保护基应理解为本领域的通常含义，指氨基的保护基团。可理解的，若无特别说明时，含有保护基的化合物参加反应的步骤，包括保护基的引入步骤和保护基的脱除步骤，保护基的引入和保护基的脱除可以根据所采用的保护基的种类，采用本领域的常用方法，在此不做特别限定。

25 本发明中，“取代或未取代”表示所定义的基团可以被取代，也可以不被取代。当所定义的基团被取代时，应理解为任选被本领域可接受的基团所取代，包括但不限于：具有 1 至 20 个 C 原子的烷基、具有 3-20 个环原子的环烷基、具有 3-20 个环原子的杂环基、具有 5-20 个环原子的芳基、具有 5-20 个环原子的杂芳基、硅烷基、羰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨基甲酰基、卤甲酰基、甲酰基、-NRR'、氰基、异氰基、异氰酸酯基、硫氰酸酯基、异硫氰酸酯基、羟基、三氟甲基、硝基或卤素，且上述基团也可以进一步被本领域可接受取代基取代；可理解的，-NRR'中的 R 和 R'各自独立地为本领域可接受的基团所取代，包括但不限于 H、具有 1 至 6 个 C 原子的烷基、具有 3-8 个环原子的环烷基、具有 3-8 个环原子的杂环基、具有 5-20 个环原子的芳基或具有 5-10 个环原子的杂芳基；所述具有 1 至 6 个 C 原子的烷基、具有 3-8 个环原子的环烷基、具有 3-8 个环原子的杂环基、具有 5-20 个环原子的芳基或具有 5-10 个环原子的杂芳基任选进一步被一个或多个以下基团取代：C₁₋₆烷基、具有 3-8 个环原子的环烷基、具有 3-8 个环原子的杂环基、卤素、羟基、硝基或氨基。

35 本发明中，未标注立体构型的位点应理解为包括多种可稳定存在的立体构型。

“烷基”是指饱和脂肪族烃基，包括直链和支链基团。C₁₋₆烷基是指含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限定性实施例包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1- 二甲基丙基、1,2- 二甲基丙基、2,2- 二甲基丙基、1- 乙基丙基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、正己基、1- 乙基-2- 甲基丙基、1,1,2- 三甲基丙基、1,1- 二甲基丁基、1,2- 二甲基丁基、2,2- 二甲基丁基、1,3- 二甲基丁基、2- 乙基丁基、2- 甲基戊基、3- 甲基戊基、4- 甲基戊基、2,3- 二甲基丁基。C_{1-C4}烷基是指含有 1 至 4 个碳原子的烷基。在一实施例中，C_{1-C4}烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代。

45 “环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃基取代基。3-8 元环烷基是指包括 3 至 8 个碳原子。在一实施例中，3-8 元单环环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。环烷基可以是

任选被一个或一个以上的取代基取代。

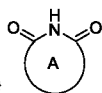
“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 S(O)_m (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，优选氮或氧杂原子；但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。4-10 元杂环基是指环包含 4 至 10 个环原子，其中 1-3 个是杂原子；优选杂环基环包含 5 至 6 个环原子，其中 1-2 个是杂原子。在一实施例中，单环杂环基为二氢呋喃基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基或高哌嗪基等。

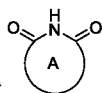
“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 10 元，更优选苯基和萘基，最优选苯基。芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，芳基可以是取代的或未取代的。

“杂芳基”指含有杂原子的芳基，其中，杂原子包括氧、硫和氮。杂芳基优选为是 5 元或 6 元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、咪唑基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以任选取代或未取代。

本发明中取代基“氨基”包括伯仲叔氨基，具体地，氨基包括 -NR₁₆R₁₇，其中，R₁₆ 和 R₁₇ 为氢原子或任意可选基团，例如：H、取代或未取代的直链烷基、取代或未取代的支链烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳香基团、或取代或未取代的杂芳香基团等。

“硅烷基”指 -Si(烷基)₃，且与硅相连的三个烷基可以彼此相同或不相同。



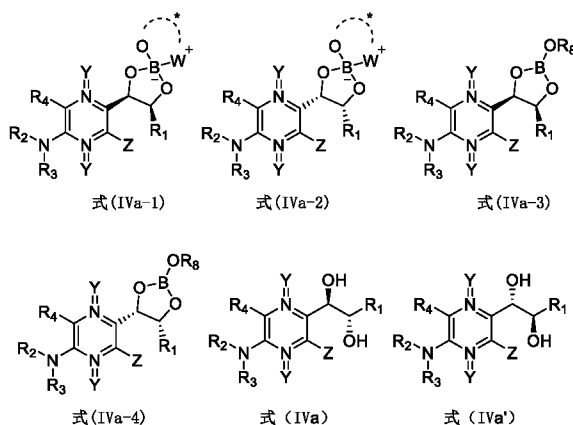
环状内酰亚胺基指 ，环 A 中所含环原子数目无特别限定，可以为 5 元环、6 元环等，例如：戊二酰亚胺、琥珀酰亚胺等。

本发明缩写简称如下表：

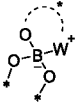
缩写	英文名	中文名
Me	Methyl	甲基
TBS	t-butyldimethylsilyl	叔丁基二甲基硅基
Boc	t-butyloxycarbonyl	叔丁氧羰基
Cbz	Benzoyloxycarbonyl	甲酸苄酯基
Ac	Acetyl	乙酰基
Ts	p-toluenesulfonyl	对甲苯磺酰基
Ms	Mesyl (Methanesulfonyl)	甲基磺酰基
Bz	Benzoyl	苯甲酰基
Bn	Benzyl	苄基
PMB	p-methoxybenzyl	对甲氧基苄基
schiff 碱	Schiff base	席夫碱
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
Xantphos	9,9-Dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene	4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽
Xphos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl	2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidinone	N-甲基吡咯烷酮
THF	Tetrahydrofuran	四氢呋喃
2-MeTHF	2-Methyltetrahydrofuran	2-甲基四氢呋喃
ACN	Acetonitrile	乙腈
MIBK	methyl isobutyl ketone	甲基异丁酮


ee	Enantiomer excess	对映体过量
er	Enantiomer ratio	对映体比例
dr	Diastereomer ratio	非对映体比例

本发明一实施方式提供了具有式 (IVa-1)、式 (IVa-2)、式 (IVa-3)、式 (IVa-4)、式 (IVa) 或式 (IVa') 所示结构的中间体:



5

其中,  表示双羟基、第一试剂和第二试剂反应生成的结构;

 表述双羟基与第一试剂反应生成的结构;

第一试剂为硼酸酯或硼酸;

第二试剂为手性氨基醇、手性氨基酸、手性氨基酸酯或手性二醇;

10 W 为 O 或 NH_x, X 为 0、1 或 2;

R₁ 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代芳基、或取代或未取代的杂芳基;

15 R₂ 和 R₃ 各自独立地为氢原子或氨基保护基; 且 R₂ 和 R₃ 可和与 R₂、R₃ 相连的氮原子一起形成环状内酰胺基; 其中, 氨基保护基团包括但不限于: -Boc、-Cbz、-Ac、-Ts、-Ms、-Bz、-Bn、-PMB、或 schiff 碱。

R₄ 为 -COOR₅、-CONR₆ (即 CONHR₆) 或 -CN;

Z 为氢原子或离去基团; 其中, 离去基团包括但不限于: 卤素 (例如: Cl、Br、I)、OSO_nR₉、OCOR₁₀ 或 OPO₂R₁₁; R₉、R₁₀ 或 R₁₁ 各自独立地选自: -CF₃、烷基、苯基、或烷基取代苯基 (例如甲基), n 为 0、1 或 2, 硅烷基可以为甲硅烷基等。

20 Y 为 O 或不存在。

在一实施例中, R₁ 选自 C₁₋₆ 烷基、3-8 元环烷基、3-10 元芳基、3-10 元杂芳基、TMS、TBS、或 -CH₂X; X 为离去基团。在一实施例中, R₁ 选自 C₁₋₆ 烷基、环丙基、苯基、吡啶基、TMS、TBS、或 -CH₂X; X 为离去基团。在一实施例中, R₁ 为甲基。


25 R₅ 和 R₆ 各自独立地为氢原子、或取代或未取代的 C₁₋₂₀ 烷基。其中, C₁₋₂₀ 烷基被进一步取代时, 取代基可以为 C₁₋₆ 烷基、3-8 元环烷基、3-10 元芳基、3-10 元杂芳基、羟基、卤素、氨基、氰基或 C₁₋₄ 烷氧基。

进一步地, R₅ 和 R₆ 各自独立地为氢原子、或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基。C₁₋₆ 烷基被进一步取代时, 取代基可以为 C₁₋₄ 烷基、3-8 元环烷基、3-10 元芳基、3-10 元杂芳基、羟基、卤素、氨基、氰基或 C₁₋₄

烷氧基。

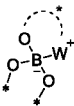
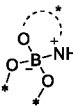
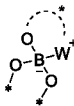
在一实施例中， R_4 为-CN。

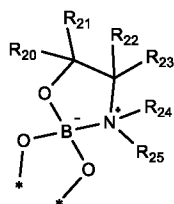
在一实施例中，Y 不存在，Z 为氢原子， R_4 为氰基， R_1 为甲基。

可理解的， 中 R_8 基团根据所选择的硼酸酯确定；进一步地， R_8 为取代或未取代烷基；更进一步地， R_8 为取代或未取代的 C_{1-10} 烷基、或取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基；更进一步地， R_8 为取代或未取代的 C_{1-8} 烷基或取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基；更进一步地， R_8 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

可理解的，本发明中的硼酸酯可以为本领域内任意可接受的硼酸酯试剂；在一实施例中，硼酸酯选自：硼酸三甲酯、硼酸三乙酯、硼酸三异丙酯或硼酸异丙醇频那醇酯；另外，本发明中的手性氨基醇可以为本领域内任意可接受手性氨基醇；在一实施例中，手性氨基醇选自：L-苯甘氨酸、L-脯氨酸、L-苯丙胺醇、(S)-(-)- α,α -二苯基脯氨酸、奎宁或辛可尼，以获得具有更高 ee 值和产率的所需构型产物。本发明中的手性氨基酸可以为本领域内任意可接受手性氨基酸；在一实施例中，手性氨基酸选自：L-苯丙氨酸、L-丙氨酸、L-脯氨酸、L-亮氨酸、L-缬氨酸、L-苯甘氨酸等手性氨基酸。本发明中的手性氨基酸酯可以为本领域内任意可接受手性氨基酸酯；在一实施例中，手性氨基酸酯选自：L-苯丙氨酸酯、L-丙氨酸酯、L-脯氨酸酯、L-亮氨酸酯、L-缬氨酸酯、L-苯甘氨酸酯等手性氨基酸酯，所选酯类可为烷基酯或者芳基酯；本发明中的手性二醇可以为本领域内任意可接受手性二醇；在一实施例中，手性二醇为含有 1, 2-二醇或 1, 4-二醇手性结构二醇；进一步地，手性二醇选自：手性的 BINOL、手性氢化安息香、(反式)-9,10-二羟基-9,10-二氢菲、或(顺式)-9,10-二羟基-9,10-二氢菲等。

进一步地，优选第二试剂为手性氨基醇，以获得更好地拆分效果。

20 在一实施例中， 具有  的结构；进一步地， 具有以下结构：



其中，与 R_{20} 和 R_{21} 相连的碳原子、与 R_{22} 和 R_{23} 相连的碳原子中至少有一个碳原子为手性碳；

R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自独立地选自：H、取代或未取代 C_{1-6} 烷基、取代或未取代苯基、取代或未取代萘基、或取代或未取代喹啉基；

25 R_{24} 和 R_{25} 各自独立地选自：H、取代或未取代 C_{1-6} 烷基、或取代或未取代苯基；

R_{23} 和 R_{24} 可相互连接形成环状结构；

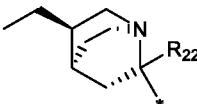
R_{23} 、 R_{24} 和 R_{25} 可相互连接形成桥环结构。

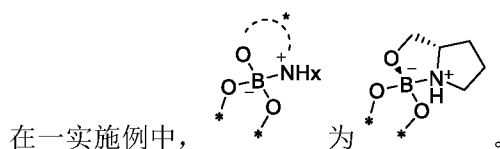
可理解的，本发明中的“环状结构”包括单环（如芳环、杂环）、螺环、桥环等。

在一实施例中， R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自独立地选自：H、苯基、 C_{1-6} 烷基或烷氧基取代喹啉基；

30 在一实施例中， R_{24} 和 R_{25} 各自独立地选自：H、 C_{1-6} 烷基或苯基；

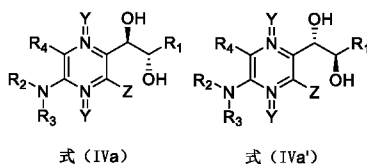
在一实施例中， R_{23} 和 R_{24} 可相互连接形成五元含氮杂环；

在一实施例中， R_{23} 、 R_{24} 和 R_{25} 可相互连接形成  结构。



本发明还提供了上述中间体的制备方法，包括以下步骤：

- 5 将待拆分化合物、第一试剂、第二试剂和非质子性溶剂混合，加热回流，反应完成后，结晶获得式 (IVa-1) 或式 (IVa-2) 所示结构的中间体；其中，待拆分化合物为式 (IVa) 和式 (IVa') 组成的混合物；



- 10 可理解的，上述反应的反应过程不应理解为对本发明的限制，上述反应可以先使待拆分化合物和第一试剂反应生成式 (IVa-3) 和式 (IVa-4) 所示结构的混合物，然后式 (IVa-3) 和式 (IVa-4) 所示结构的混合物与第二试剂反应，制得式 (IVa-1) 或式 (IVa-2) 所示结构的中间体。其中，可以对式 (IVa-3) 和式 (IVa-4) 所示结构的混合物进行分离，也可以不分离，应理解为均在本发明的保护范围内。

进一步地，上述反应包括以下步骤：

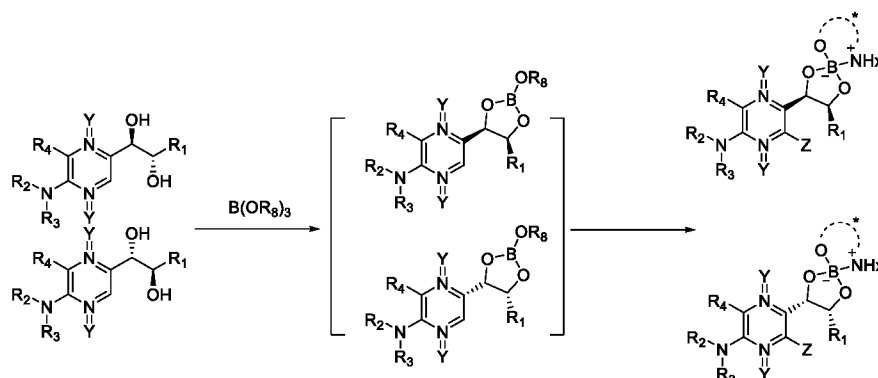
S001: 将待拆分化合物溶解于非质子性溶剂中；

- 15 进一步地，步骤 S001 中非质子性溶剂选自：四氢呋喃 (THF)、2-甲基四氢呋喃 (2-MeTHF)、乙腈 (ACN)、甲苯 (toluene)、苯 (benzene)、1,4-二氧六环 (1, 4-diox) 和丙酮 (Acetone) 中的一种或多种，以增大不同构型中间体的溶解度差异，且使所需构型中间体 (式 (IVa-1)) 以沉淀的形式析出，进一步地降低分离难度，与此同时提高产品的产率和 ee 值；更进一步地，非质子性溶剂选自乙腈。

进一步地，每 1g 待拆分化合物加入 1-100mL 非质子性溶剂；更进一步地，每 1g 待拆分化合物加入 20-80mL 非质子性溶剂；更进一步地，每 1g 待拆分化合物加入 30-60mL 非质子性溶剂。

- 20 S002: 加入第一试剂和第二试剂，加热回流反应预定时间；

通过加入第一试剂和第二试剂，使得非对映体引入新的手性中心，获得一对非对映体，最终通过结晶即可实现拆分；且该方法所获得的式 (IVa-1) 为制备 L-赤型生物蝶呤类化合物的关键中间体，其在大部分常规非质子性溶剂中均是以固体的形式析出，能够显著降低分离难度，提高产物的 ee 值；例如：当采用硼酸酯和手性氨基醇时，具体地反应机理如下：



25

进一步地，第一试剂为硼酸酯或硼酸；

进一步地，第二试剂为手性氨基醇、手性氨基酸、手性氨基酸酯或手性二醇；更进一步地，第二试剂为手性氨基醇；

第一试剂和第二试剂如上所述，在此不再进行赘述。

更进一步地，硼酸酯为硼酸三异丙酯，手性氨基醇为 L-脯氨酸，溶剂为乙腈。

进一步地，待拆分化合物和硼酸酯的摩尔比小于或等于 1；

进一步地，第一试剂和第二试剂的摩尔比为 1: (1.0-1.3)；进一步地，第一试剂和第二试剂的摩尔比为 1: 1；

5 可理解的，步骤 S002 中试剂的添加顺序无特别限定，不应理解为本发明的限制，例如：可以先加入第一试剂再加入第二试剂，也可以将第一试剂和第二试剂同时加入；另外，步骤 S002 的反应时间无特别限定，根据所采用的试剂种类进行调节，不应理解为本发明的限制；

进一步地，步骤 S002 中先加入第一试剂反应 25min~50min，再加入第二试剂反应 8h~24h；

S003：结晶，获得式 (IVa-1) 或式 (IVa-2) 所示结构的中间体；

10 可理解的，可以采用现有的方法进行结晶，且结晶中的固液分离的温度可以根据所选择的具体溶剂进行调节，不应理解为本发明的限制；在一实施例中，采用以下方法进行结晶：待反应完成后，将反应液降温，有固体析出固液分离，所需构型产物为固相产物或液相产物。

上述通式 (IVa-1) 或式 (IVa-2) 所示结构的中间体的制备方法具有以下优点：

15 由于通式 (IVa-1) 或式 (IVa-2) 所示结构的中间体在非质子性溶剂中的溶解度不同，故仅需进行结晶，则可使通式 (IVa-1) 和式 (IVa-2) 所示结构的中间体中一种溶解在溶剂中，一种通过沉淀的方式析出来，如此通过简单的固液分离即可实现不同构型产品的分离，有效地降低了分离难度，特别适用于工业生产；

20 上述第一试剂和第二试剂组成的拆分试剂组条件温和，且对底物的质量纯度要求范围宽泛，拆分后产品 ee 值 dr 值以及纯度极高，即使待拆分化合物的纯度在 70% 仍然可以实现拆分，同时所获得的产品纯度可以提高至 99%，有效地实现了一锅拆分、纯化的效果；

上述方法所得到的式 (IVa-1) 或式 (IVa-2) 所示结构的中间体可以不用解离，可直接用于下一步反应的生产，且经下一步合成，ee 值和 dr 值可以进一步提升，经实验，当使用 88% ee 的产品 (IVa-1/IVa-2=94/6) 进行下一步反应时，终产品 ee 仍然可以提升至 99.9% 以上，手性纯度与天然手性引入的效果相当；

25 且所获得的式 (IVa-1) 或式 (IVa-2) 所示结构的中间体都为固体，结构稳定，易于质量控制、生产，便于贮存和运输。

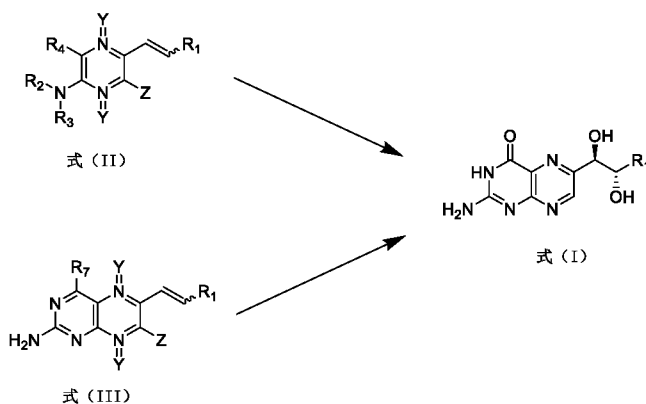
30 本发明还涉及一种手性拆分试剂组，包括第一试剂和第二试剂，第一试剂为硼酸酯或硼酸；第二试剂为手性氨基醇、手性氨基酸、手性氨基酸酯或手性二醇；其中，上述试剂如上所述，在此不再进行赘述。

本发明还涉及一种手性拆分试剂组，由手性氨基醇和硼酸酯组成。

35 进一步地，上述手性拆分试剂组由硼酸酯和 L-脯氨酸组成。进一步地，上述手性拆分试剂组由硼酸酯和 L-苯甘氨酸组成。进一步地，上述手性拆分试剂组由硼酸酯和 (S)-(-)- α,α -二苯基脯氨酸组成。进一步地，上述手性拆分试剂组由硼酸酯和奎宁组成。进一步地，上述手性拆分试剂组由硼酸酯和辛可尼组成。

本发明还涉及上述手性拆分试剂组在制备 L-赤型生物蝶呤类化合物中的应用。

本发明一实施方式的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法，主要由式 (II) 所示化合物或式 (III) 所示化合物通过双羟化反应制备而成。其中，L-赤型生物蝶呤类化合物具有式 (I) 所示的结构：



其中，Y 为 O 或不存在；在一实施例中，Y 不存在。

Z 为氢原子或离去基团；其中，离去基团包括但不限于：卤素（例如：Cl、Br、I）、 OSO_nR_9 、 OCOR_{10} 或 $\text{OPO}_2\text{R}_{11}$ ； R_9 、 R_{10} 或 R_{11} 各自独立地选自：- CF_3 、烷基、苯基、或烷基取代苯基（例如甲基），n 为 0、1 或 2，硅烷基可以为甲硅烷基等。

R_1 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代芳基、或取代或未取代的杂芳基；

R_2 和 R_3 各自独立地为氢原子或氨基保护基，其中，氨基保护基包括但不限于：-Boc、-Cbz、-Ac、-Ts、-Ms、-Bz、-Bn、-PMB、或 schiff 碱。

且 R_2 和 R_3 可和与 R_2 、 R_3 相连的氮原子一起形成环状内酰亚胺基，例如：戊二酰亚胺、琥珀酰亚胺。可理解的， R_2 和 R_3 不必然和其相连的氮原子一起形成环状内酰亚胺基，根据需要进行选择。

R_4 为 - COOR_5 、- CONR_6 或 -CN；在一实施例中， R_4 为 -CN。

R_5 和 R_6 各自独立地为氢原子、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代芳基、或取代或未取代的杂芳基。

上述 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法创新性地采用式 (II) 或式 (III) 所示烯烃类化合物作为原料，并利用双羟化反应构建所需构型的双羟基，有效地避免了 5-脱氧-L-阿拉伯糖 (D) 等中间体的使用，进而避免具有浓重臭味的乙硫醇等的使用，有效地降低了环境污染，绿色环保。此外，烯烃双羟化反应条件较为温和，操作方便，产率较高，且式 (II) 或式 (III) 所示结构的原料易得，可以大幅度缩短反应路线，进一步提高效率，降低生产成本，适宜工业生产应用。

可理解的，在进行本发明所述反应的同时，利用本领域常见反应（例如氧化反应、还原反应等），将原料转化为所需化合物（如式 (II) 所示化合物或式 (III) 所示化合物），无论是否将所需化合物（如式 (II) 所示化合物或式 (III) 所示化合物）进行分离，还是直接进行后续反应，应理解为均在本发明的

保护范围内。例如： (R₄ 为 -CHO) 进行环化反应，在环化反应之前或进行环化反应的同时加入氧化剂，将醛基转化为羧酸或羧酸酯，然后进行环化反应。应理解为，其等同于 R₄ 为羧酸或羧酸酯的技术方案，无论是否对含羧酸或羧酸酯的化合物进行分离，应理解为均在本发明的保护范围内。

在一实施例中， R_1 选自 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基、3-10 元芳基、3-10 元杂芳基、TMS、TBS、或 - CH_2X ；X 为离去基团。在一实施例中， C_{1-6} 烷基、环丙基、苯基、吡啶基、TMS、TBS、或 - CH_2X ；X 为离去基团。在一实施例中， R_1 为甲基。

R_5 和 R_6 各自独立地为氢原子、或取代或未取代的 C_{1-20} 烷基。其中， C_{1-20} 烷基被进一步取代时，取代基可以为 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基、3-10 元芳基、3-10 元杂芳基、羟基、卤素、氨基、氰基或 C_{1-4} 烷氧基。

R_7 为 -OH 或 - NH_2 。当 R_7 为 - NH_2 ，可以在碱性条件下进行水解，获得 R_7 为 -OH 的化合物。

可理解的，“双羟化反应”应做本领域的常规理解，指使烯烃的双键部位（例如式 (II) 或式 (III)

中(R_1)进行反应,生成邻二羟基化合物,双羟化反应的方法包括但不限于:Sharpless 不对称双羟化反应、碱性 KMnO_4 双羟化反应、Fe 催化双羟基化反应或不对称环氧化后水解开环。优选采用 Sharpless 不对称双羟化反应。发明人在研究的过程中发现,若采用式(II)所示化合物或式(III)所示化合物作为反应物,并采用 Sharpless 不对称双羟化反应可以以较高产率获得所需构型的产物,大幅度降低分离难度,提高生产效率。

需要说明的是,式(II)或式(III)中烯基基团(R_1)表示可以为顺式结构也可以为反式结构。

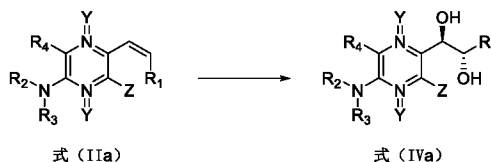
可理解的,在反应中,式(II)或式(III)所示化合物可以为纯物质,即仅含有顺式结构的式(II)或式(III)所示化合物,或仅含有反式结构的式(II)或式(III)所示化合物,也可以为混合物,即为顺式结构和反式结构的混合物,在此不做特别限定(优选采用顺式结构的式(II)所示化合物),反应后经手性分离即可,手性分离方法无特别限定,可以为现有的分离方法。式(II)所示的化合物经双羟化反应后,进行环化即可获得(I)所示的L-赤型生物蝶呤类化合物。其中,环化方法可以采用现有的方法,例如:*Journal of Organic Chemistry* **1987**, 52(18), 3997 - 4000 和 *Journal of Organic Chemistry* **1988**, 53(1), 35 - 38 等。

一、式(II)所示化合物制L-赤型生物蝶呤类化合物

1.1 顺式烯基制L-赤型生物蝶呤类化合物

当式(II)所示化合物中烯基为顺式结构时,由式(II)所示化合物制备式(I)所示的L-赤型生物蝶呤类化合物的步骤包括以下步骤:

S111: 将式(IIa)所示化合物进行双羟化反应,制得式(IVa)所示化合物。



其中,步骤S111中双羟化反应包括但不限于:Sharpless 不对称双羟化反应、碱性 KMnO_4 双羟化反应、Fe 催化双羟基化反应或不对称环氧化后水解开环,优选采用 Sharpless 不对称双羟化反应。

①采用 Sharpless 不对称双羟基化反应进行反应时,步骤S111可以包括以下步骤:将式(IIa)所示化合物、氧化剂、双羟基化试剂、碱和配体混合进行反应,反应完成后淬灭反应,分离,即得。优选在 $0-25^\circ\text{C}$ 下进行反应,反应完成后,可以采用亚硫酸钠淬灭反应,淬灭后,过滤不溶物,收集有机相,并对有机相进行手性分离,得到单一手性的式(IVa)所示化合物(R,S)。

优选双羟基化试剂选自: OsO_4 、 K_2OsO_4 、 OsO_4 水合物和 K_2OsO_4 水合物中的一种或多种;氧化剂选自: $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 或 NMO 以及中的一种或多种;碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钾、碳酸氢钠、 NaOH 、 KOH 、 LiOH 、 NH_4OH 、 t-BuONa 、 t-BuOK 、 t-BuOLi 、碳酸铯、三乙胺、二异丙基乙基氨、DBU、吡啶和对二甲氨基吡啶中的一种或多种;配体选自:(DHQ) $_2$ PHAL、(DHQD) $_2$ PHAL、DHQ-IND 和 DHQD-IND 中的一种或多种;溶剂可以为丙酮、甲醇、乙醇、1,4-二氧六环、叔丁醇和 THF 中的一种或多种。

另外,上述步骤S111还可以加入钨酸酯水解剂,该钨酸酯水解剂包括但不限于为甲磺酰胺。

另外,优选式(IIa)所示化合物与溶剂的用量比为 $1\text{g}:(10\sim 100\text{mL})$;式(IIa)所示化合物与氧化剂的摩尔比为 $1:(0.1\%\sim 20\%)$;式(IIa)所示化合物与碱的摩尔比为 $1:(1\sim 10)$;式(IIa)所示化合物与甲磺酰胺的摩尔比为 $1:(1\sim 10)$ 。

②采用碱性 KMnO_4 双羟化反应进行反应时,步骤S111可以包括以下步骤:将式(IIa)所示化合物、双羟基化试剂、碱和溶剂混合,进行反应,反应完成后手性分离,即得。

优选,双羟基化试剂为 KMnO_4 ;碱可以为碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钾、碳酸氢钠、 NaOH 、 KOH 、 LiOH 、 NH_4OH 、 t-BuONa 、 t-BuOK 、 t-BuOLi 、碳酸铯、三乙胺、二异丙基乙基氨、DBU、吡啶和对二甲氨基吡啶中的一种或多种;溶剂为丙酮、甲醇、乙醇、1,4-二氧六环、叔丁醇和 THF 中的一种或多种。

③采用 Fe 催化双羟化反应进行反应时, 步骤 S111 可以包括以下步骤: 将式 (IIa) 所示化合物、双羟化试剂、催化剂和溶剂混合, 进行反应, 反应完成后手性分离, 即得。

优选双羟化试剂为双氧水; 催化剂为 $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2$ 、 $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ 、 FeCl_2 和 FeBr_2 中的一种或多种; 溶剂可以为丙酮、甲醇、乙醇、1,4-二氧六环、叔丁醇和 THF 中的一种或多种。

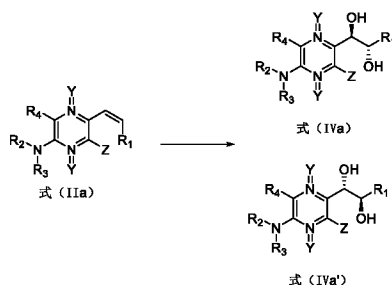
5 ④采用环氧化反应进行反应时, 步骤 S111 可以包括以下步骤, 将式 (II) 所示化合物和环氧化试剂进行反应获得环氧化中间体, 再通酸或者碱开环、手性分离, 获得所需双羟化产品。

优选环氧化试剂为 m-CPBA、DMDO、salen-Mn(III)/NaOCl 中的一种或者几种; 溶剂可以为二氯甲烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环、叔丁醇中的一种或者几种。开环所用的酸可以为稀盐酸、稀硫酸、稀磷酸等, 所用碱可以为 KHCO_3 、 K_2CO_3 、KOH 等。

10 可理解的, 上述双羟化反应后“手性分离”可以采用手性柱进行分离, 也可以采用化学拆分的方法进行手性分离, 优选采用手性拆分试剂组拆分待拆分化合物, 其中, 手性拆分试剂组包括第一试剂和第二试剂, 第一试剂为硼酸酯或硼酸; 第二试剂为手性氨基醇、手性氨基酸、手性氨基酸酯或手性二醇; 其中各试剂如上所述, 在此不再进行赘述;

进一步地, 步骤 S111 包括以下步骤:

15 S1111: 将式 (IIa) 所示化合物进行双羟化反应, 获得式 (IVa) 和式 (IVa') 所示化合物组成的待拆分化合物;



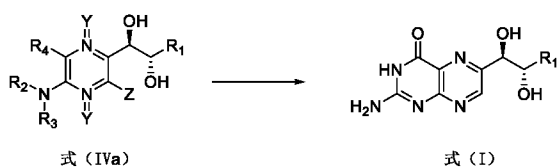
进一步地, 双羟化反应如上所述, 在此不再进行赘述。

S1112: 采用手性拆分试剂组拆分待拆分化合物, 得到式 (IVa-1) 所示化合物;

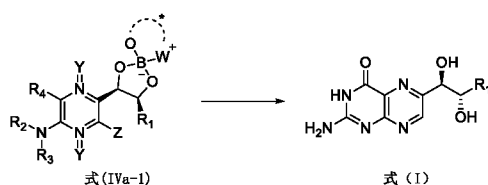
20 其中, 步骤 S1112 中的手性拆分试剂组包括第一试剂和第二试剂, 第一试剂为硼酸酯或硼酸; 第二试剂为手性氨基醇、手性氨基酸、手性氨基酸酯或手性二醇; 具体地, 步骤 S1112 中的拆分方法如上述式 (IVa-1) 或式 (IVa-2) 所示结构的中间体的制备方法, 在此不再进行赘述。

S112: 与 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐进行环化反应, 制得式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物; 具体地, 可以按以下 S112a 和 S112b 制备式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物;

25 S112a: 将式 (IVa) 所示化合物与 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐进行环化反应, 制得式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物;



S112b: 将式 (IVa-1) 所示化合物与 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐进行环化反应, 制得式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物;



E 为卤素、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基或-NH₂；进一步地，E 为甲氧基、氯、甲硫基、或-NH₂；

由于式(IVa-1)所示化合物在质子性溶剂中能够快速释放出式(IVa)所示化合物，而在与 $\text{E}=\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}=\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐进行环化反应时采用的溶剂为质子性溶剂，故可以直接将式(IVa-1)所示化合物投入后续反应中，而无需解离，能够有效地降低操作难度，节约成本，且通过环化反应还可以进一步提高所需构型产物的 ee 值，具有较大应用前景。

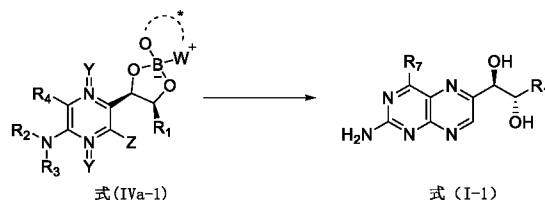
需要说明的是，步骤 S112b 中直接将式(IVa-1)所示化合物用于后续反应，但不应理解为对本发明的限制，同样可以先采用质子性溶剂将式(IVa-1)所示化合物进行处理，获得了式(IVa)所示化合物后，再使式(IVa)所示化合物进行后续反应，此时同步骤 S112a。

步骤 S112 中的 $\text{E}=\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐是指含有 $\text{E}=\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 的盐，可以为本领域可接受的盐，如盐酸盐等。可理解的，该 $\text{E}=\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}=\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐可以含有本领域可接受保护基，应理解为均在本发明的保护范围内。

步骤 S112a 与 S112b 基本相同，不同之处在于，采用式(IVa)所示化合物代替步骤 S112b 中的式(IVa-1)所示化合物，现以步骤 S112b 为例进行进一步说明；

进一步地，步骤 S112b 包括以下步骤进行：

S1121：环化步骤，将式(IVa-1)所示化合物、 $\text{E}=\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}=\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐、碱和溶剂混合，加热至 50-100°C，待反应完成后，冷却，有固体析出，过滤获得的固体物质（即式(I-1)所示化合物）。



Y、Z、R₁、R₂、R₃、R₄ 的定义如上所述，在此不再赘述。R₇ 为-OH 或-NH₂。

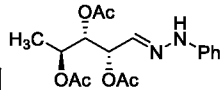
更进一步地，上述环化步骤包括以下步骤：将 Na 加入至 MeOH 中，搅拌至完全反应后加入 $\text{E}=\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}=\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐，在 N₂ 保护，室温搅拌预定时间（优选 3-10min）。然后，将体系中的不溶物过滤，加入式(IVa-1)所示化合物，加热至回流，待反应完成后，冷却至室温搅拌 40min-80min，过滤析出的固体物质。

上述环化步骤中，溶剂为质子性溶剂，优选为醇溶剂，包括但不限于：甲醇、乙醇和异丙醇中的一种或多种。碱可以为乙醇钠、甲醇钠、t-BuONa、t-BuOK 和 t-BuOLi 中的一种或多种；优选为强碱，例

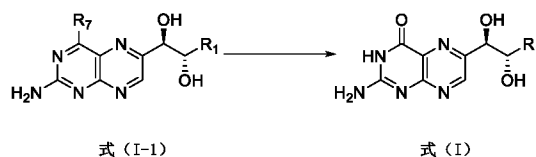
如甲醇钠等。式(IVa-1)所示化合物与 $\text{E}=\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}=\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐的摩尔比为 1: (1~3)；式(IVa-1)所示化合物与碱的摩尔比为 1: (2~5)；式(IVa-1)所示化合物与溶剂的比例为 1g: (5~100mL)。

上述环化步骤中，采用 R₄ 为-COOR₅、-CONR₆ 或-CN 的原料，并创新性地利用 $\text{E}=\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}=\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐进行环化反应，形成所需并环，首次应用到生物蝶呤类化合物的合成中，相比于传统方法具有明显

的优势：原子利用度高，转化率高，反应干净；副产物溶于反应溶剂，而产物难溶，易于纯化，本工艺只需过滤产品和简单洗涤即可获得高纯度产品（98%-99%）； $E-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $E-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐成本相对较低，

可以进一步降低生产成本。而传统环化工艺中采用  为原料，需要准确调整反应体系的 pH 值，并精确控制温度，来水解乙酰基，以防止 6-位侧链在水解时断裂，操作难度较大，不适宜工业生产应用。

S1122：水解步骤，将环化步骤中所获得的固体物质（即式（I-1）所示化合物）加入碱性溶液中，待反应完成，加入酸，调 pH 至 5~6，有晶体析出，过滤干燥，即得式（I）所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物。



10 R_1 的定义如上所述，在此不再赘述。 R_7 为 -OH 或 -NH₂。

更进一步地，上述水解步骤包括以下步骤：将式（I-1）所示化合物悬浮于碱性溶液中，加热至 50°C-100°C，搅拌 2h-5h；冷却至室温，再加入酸调 pH 至 5-6，有晶体析出，过滤干燥，即得式（I）所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物。

15 其中，碱性溶液可以为无机碱溶液，例如氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液等，优选质量百分含量为 5%-40% 的氢氧化钠溶液。优选式（I-1）所示化合物和碱的摩尔比为 1：（5~20），更优选 1：（5~10）。酸可以为有机酸或无机酸，例如甲酸，盐酸，硫酸，氢溴酸等，优选为甲酸。

可理解的，当 R_4 为 -COOR₅ 或 -CONR₆ 时，可以省去水解步骤。

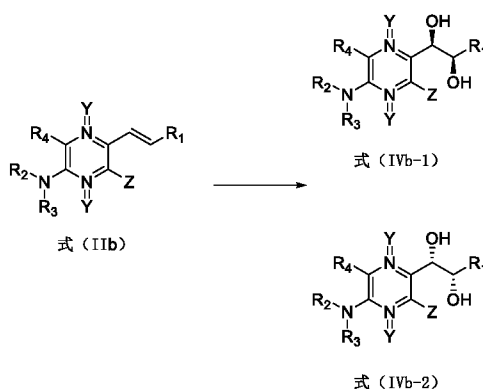
可理解的，当将式（IVa-1）所示化合物进行处理获得式（IVa）所示化合物，使式（IVa）所示化

20 合物与 $E-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $E-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐进行反应的步骤与上述方法基本相同，仅需将式（IVa）所示化合物替换式（IVa-1）所示化合物即可，在此不再进行赘述。

1.2 反式烯炔制 L-赤型生物蝶呤类化合物

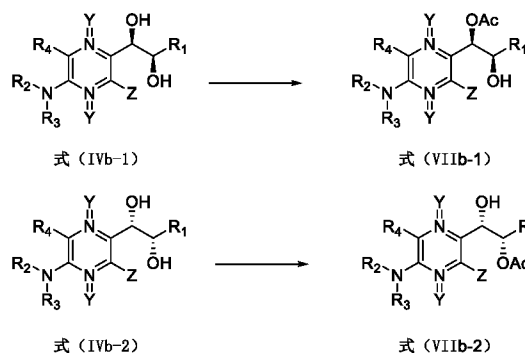
当式（II）所示化合物中烯炔为反式结构时，由式（II）所示化合物制备式（I）所示化合物的步骤包括以下步骤：

25 S121：将式（IIb）所示化合物进行双羟化反应，制得式（IVb-1）和/或式（IVb-2）所示化合物。



步骤 S121 中的双羟化反应同步骤 S111，在此不再赘述。

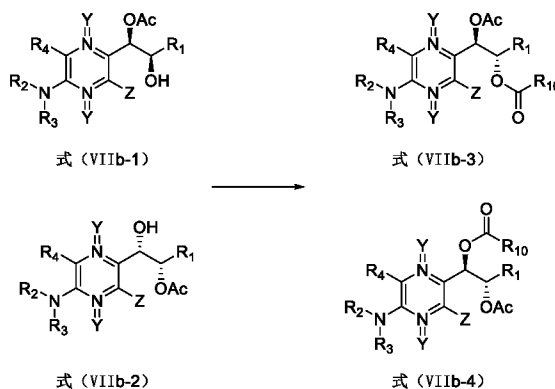
S122：将式（IVb-1）和/或式（IVb-2）所示化合物进行乙酰化反应，制得式（VIIb-1）和/或式（VIIb-2）所示化合物。



其中，步骤 S122 中的乙酰化反应可以包括以下步骤：

将式 (IVb-1) 所示化合物和/或式 (IVb-2) 所示化合物、乙酰化试剂和对甲苯磺酰胺 (PTSA) 溶于溶剂中，搅拌 20min-50min，然后加入水继续搅拌，待反应完成，分离即得式 (VIIb-1) 和/或式 (VIIb-2) 所示化合物。其中，乙酰化试剂包括但不限于：醋酐、原乙酸三甲酯和乙酰氯中的一种或多种；溶剂可以为乙腈、THF、二氧六环、DCM 和 MTBE 中的一种或多种等。

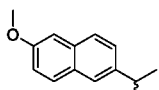

S123: 将式 (VIIb-1) 和/或式 (VIIb-2) 所示化合物进行 Mitsunobu 反应，制得式 (VIIb-3) 和/或式 (VIIb-4) 所示化合物。



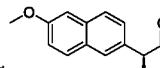
具体地可以包括以下步骤：

将式 (VIIb-1) 所示化合物和/或式 (VIIb-2)、亲核试剂 $R_{10}-C(=O)OR_{11}$ 、 PPh_3 或 Bu_3P 、偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD) 或偶氮二甲酸二乙酸酯 (DEAD) 溶于溶剂中进行反应，反应完成后，分离即得所需产物。具体地试剂组合包括但不限于：DEAD/ PPh_3 、DIAD/ PPh_3 、DEAD/ $n-Bu_3P$ 、或 DIAD/ $n-Bu_3P$ 等。

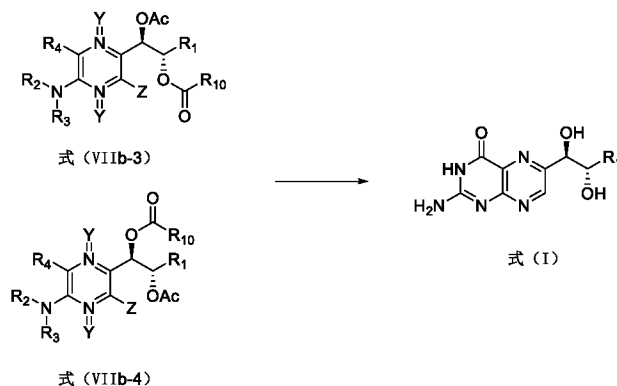
其中， R_{10} 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代芳基、或取代或未取代的杂芳基；优选 R_{10} 取代或未取代芳基，当芳基被进一步取代时，取代基选

自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。更优选 R_{10} 为 ， “” 表示连接位点。

R_{11} 为 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代芳基、或取代或未取代的杂芳基；优选 R_{11} 为 H 或 C_{1-6} 烷基。

在一实施例中， $R_{10}-C(=O)OR_{11}$ 为  (萘普生)。

S124: 将式 (VIIb-3) 和/或式 (VIIb-4) 所示化合物与 $E=C(NH_2)NH$ 和/或 $E=C(NH_2)NH$ 盐 (优选胍盐) 进行环化反应，并水解，制得式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物。



步骤 S124 同步骤 S112, 在此不再赘述, Y、Z、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₁₀ 的定义如上所述, 在此不再赘述。E 为卤素、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基或 -NH₂; 进一步地, E 为甲氧基、氯、甲硫基、或 -NH₂;

当式 (II) 所示化合物中烯烃为顺式结构, 通过采用双羟化反应和环化反应, 两步即可高产率地获得所需构型的产物, 可以大幅度地缩短反应路线, 提高生产效率, 降低生产成本。当式 (II) 所示化合物中烯烃为反式结构, 先利用双羟化反应构建双羟基, 形成两个手性中心, 然后创新性的使用高选择性的邻二醇的单乙酰化反应, 实现其中一个羟基乙酰化, 并用 Mitsunobu 反应实现另一个羟基的手性翻转, 获得所需构型的中间体, 进而环化获得所需产物, 大幅度地提高了原料的选择范围, 进而可以选择相对廉价的原料。此外, 乙酰化反应和 Mitsunobu 反应等步骤均具有较高的产率, 且单乙酰化的副产物以及在 Mitsunobu 反应中未发生翻转的副产物亦可以通过简单地水解回收成为原料再次利用, 保证了整个路线的经济性, 符合工业生产的要求。

二、式 (III) 所示化合物制 L-赤型生物蝶呤类化合物

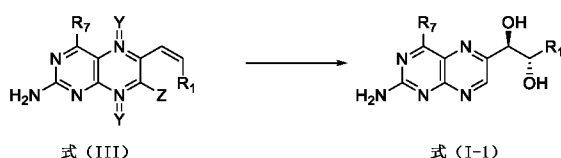
可理解的, 式 (III) 所示化合物可以为市售原料, 或由式 (II) 所示化合物通过环化反应制得, 例

如可以采用式 (II) 所示化合物和 E-CH=NH 和/或 E-CH=NH 盐进行环化。

2.1 顺式烯烃制 L-赤型生物蝶呤类化合物

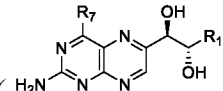
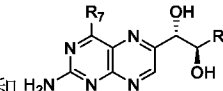
进一步地, 当式 (III) 所示化合物中烯烃为顺式结构时, 由式 (III) 所示化合物制备式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物的步骤包括以下步骤:

S211: 将式 (III) 所示化合物进行双羟化反应, 制得式 (I-1) 所示化合物。

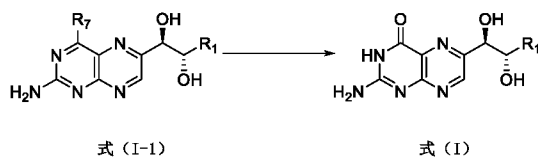


步骤 S211 中的双羟化反应的反应试剂及其反应条件如步骤 S111 所述, 在此不再赘述。

可理解的, 步骤 S211 中也可以采用上述手性拆分试剂组进行拆分, 拆分方法和手性拆分试剂组如上所述, 仅需将步骤 S111 中的待拆分化合物替换为式 (III) 所示底物双羟基化反应后生成的待拆分化

合物 (H₂N-和 H₂N-的混合物) 即可, 在此不再进行赘述, 应理解为均在本发明的保护范围内。

S212: 式 (I-1) 所示化合物在碱性条件 (如氢氧化钠等条件) 下水解获得式 (I) 所示 L-赤型生物蝶呤类化合物。



步骤 S212 同步骤 S1122, 在此不再赘述。

2.2 反式烯烃制 L-赤型生物蝶呤类化合物

5 当式 (III) 所示化合物中烯烃为反式结构时, 可以由式 (III) 所示化合物先进行双羟化反应, 形成双羟基, 然后进行乙酰化反应, 然后进行 Mitsunobu 反应, 即获得所需构型的产物。具体方法和步骤同 S121~S124, 在此不再赘述。

10 当式 (III) 所示化合物中烯烃为顺式结构, 通过采用双羟化反应, 即可高产率地获得所需构型的产物, 可以大幅度地缩短反应路线, 提高生产效率, 降低生产成本。当 (III) 所示化合物中烯烃为反式结构, 先利用双羟化反应构建双羟基, 形成两个手性中心, 然后创新性的使用高选择性的邻二醇的单乙酰化反应, 实现其中一个羟基乙酰化, 并用 Mitsunobu 反应实现另一个羟基的手性翻转, 水解即可获得所需产物, 大幅度地提高了原料的选择范围, 进而可以选择相对廉价的原料。此外, 乙酰化反应和 Mitsunobu 反应等步骤均具有较高的产率, 且单乙酰化的副产物以及在 Mitsunobu 反应中未发生翻转的副产物亦可以通过简单地水解回收成为原料再次利用, 保证了整个路线的经济性, 符合工业生产的

15 的要求。

三、式 (II) 所示化合物和式 (III) 所示化合物的制备

需要说明的是, 式 (II) 或式 (III) 所示化合物可以通过现有的方法合成, 例如: Heck 反应 (参见 *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 15, 793 - 794), 格式反应 (参见 *Chemistry Letters* **2014**, 43(6), 922 - 924), 烷基锂脱溴与丙烯基溴反应 (参见 *Chemistry - An Asian Journal* **2012**, 7(5), 1061 - 1068), Stille 反应 (参见 *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3019), Negishi 偶联 (参见 *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683-684)。也可以为市购原料, 应理解为均在本发明的保护范围内。

20

但申请人在研究中发现, Heck反应制式 (II) 或式 (III) 所示化合物顺反选择和区域选择较差; 格氏反应, 虽然可以控制顺反, 但需要制作较不稳定的芳基溴化镁, 工业化难度较大; 烷基锂脱溴与丙烯基溴反应, 条件苛刻, 转化率低; Stille反应, 使用烯基锡试剂与底物发生偶联, 需要合成剧毒有机锡, 不适用工业生产; Negishi偶联, 需要制作不稳定的且易燃的有机锌试剂, 后处理复杂, 不适宜工业生产应用。优选按以下方法合成, 以更进一步提高生产效率, 降低生产成本。

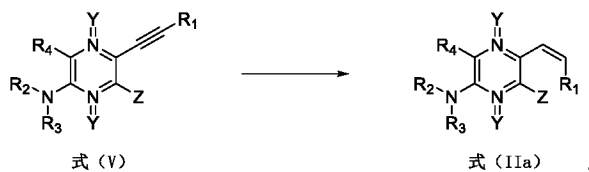
25

3.1 式 (II) 所示化合物的合成

3.1.1 顺式结构式 (II) 所示化合物的合成

30

当式 (II) 所示化合物中烯烃为顺式结构的式 (IIa) 所示化合物时, 式 (IIa) 所示化合物由式 (V) 所示化合物通过催化氢化制得:



具体地可以包括以下步骤:

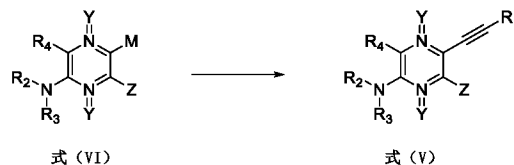
35 将式 (V) 所示化合物、催化剂和溶剂混合, 在氢气氛围下反应, 待反应完成后, 过滤, 浓缩, 得到顺式结构的式 (IIa) 所示化合物。

其中, 催化剂可以选自: Lindlar 催化剂、钨/碳、Raney 镍、铂黑和二氧化铂中的一种或多种。溶剂可以选自: 四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚、甲基叔丁基醚、甲基环戊基醚、甲醇、乙醇、异丙

醇、乙腈和甲苯中的一种或多种。

优选式(V)所示化合物与溶剂的用量比为 1g:(1~100mL), 更优选 1g:(5~60mL)。式(V)所示化合物与催化剂的重量比为 1:0.005~0.2, 更优选 0.01%~0.1。通入的氢气压力 0.1-10MPa, 更优选 0.1-5MPa; 反应温度优选 0-50°C。

- 5 其中, 式(V)所示化合物可以为市售原料, 也可以采用现有的方法合成, 优选采用以下方法合成:
S311: 式(V)所示化合物由式(VI)所示化合物通过 Sonogashira 反应制得:



- 10 其中, M 为 H 或离去基团, 优选 M 为卤素、磺酸酯、羧酸酯或磷酸酯, 离去基团包括但不限于: 卤素 (例如: Cl、Br、I)、 OSO_nR_9 、 OCOR_{10} 或 $\text{OPO}_2\text{R}_{11}$; R_9 、 R_{10} 或 R_{11} 各自独立地选自: $-\text{CF}_3$ 、烷基、苯基、或烷基取代苯基 (例如甲苯基), n 为 0、1 或 2, 硅烷基可以为甲硅烷基等。其中, 磺酸酯可以为: 甲基苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯等。更优选, M 为溴。

采用上述反应制备式(V)所示化合物, 则可采用市场上广泛存在的式(VI)所示化合物作为原料, 显著降低生产成本, 且该反应收率高 (>95%), 室温反应条件温和, 可通过常规重结晶的方式获得产品。

- 15 具体地, 可以包括以下步骤:

S3111: 将式(VI)所示化合物、催化剂、配体和溶剂混合;

S3112: 加入碱和 $\text{C}\equiv\text{CR}_1$, 反应完成后, 淬灭反应, 分离得到式(V)所示化合物。

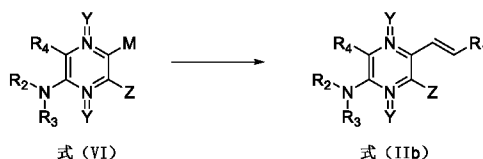
- 20 上述步骤 S3111 中优选在 0-35°C 的条件下溶解, 催化剂优选为铜催化剂和钯催化剂的组合, 配体为磷配体。其中, 铜催化剂可以为氯化亚铜、溴化亚铜和碘化亚铜中的一种或多种, 优选碘化亚铜。钯催化剂可以为氯化钯、醋酸、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 中的一种或多种。

另外, 上述步骤 S3111 中溶剂可以为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚、甲基叔丁基醚、甲基环戊基醚和乙腈中的一种或多种, 优选为 2-甲基四氢呋喃。步骤 S3111 中, 碱可以为碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、三乙胺、二异丙基乙基氨、DBU、吡啶和对二甲氨基吡啶中的一种或多种。

- 25 另外, 优选式(VI)所示化合物与溶剂的用量比为 1g:(1~20mL), 优选 1g:(5~15mL)。式(VI)所示化合物与催化剂的摩尔比为 1:(1%~15%), 优选为 1:(1%~10%)。式(VI)所示化合物与配体的摩尔比为 1:(2%~30%), 优选 1:(2~20%); 式(VI)所示化合物与碱的摩尔比为 1:(5~15)。

3.1.2 反式结构式(II)所示化合物的合成

- 30 当式(II)所示化合物中烯烃为反式结构的式(IIb)所示化合物时, 式(IIb)所示化合物由式(VI)所示化合物通过偶联反应 (如: Suzuki 偶联反应) 制得:



- 35 其中 M 为 H 或离去基团, 优选 M 为卤素、磺酸酯、羧酸酯或磷酸酯, 离去基团包括但不限于: 卤素 (例如: Cl、Br、I)、 OSO_nR_9 、 OCOR_{10} 或 $\text{OPO}_2\text{R}_{11}$; R_9 、 R_{10} 或 R_{11} 各自独立地选自: $-\text{CF}_3$ 、烷基、苯基、或烷基取代苯基 (例如甲苯基), n 为 0、1 或 2, 硅烷基可以为甲硅烷基等。其中, 磺酸酯可以为: 甲基苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯等。更优选, M 为溴。

具体地, 可以包括以下步骤:

将式(VI)所示化合物、反式-1-丙烯基硼酸类试剂、催化剂、溶剂和配体混合, 待反应完成后,

分离得到反式结构的式 (IIIb) 所示化合物。

可理解的, 其中, 反式-1-丙烯基硼酸类试剂是指含有反式-1-丙烯基团的硼酸类试剂, 包括但不限于: 反式-1-丙烯基硼酸频哪醇酯、反式-1-丙烯基硼酸、或反式-1-丙烯基氟硼酸盐。

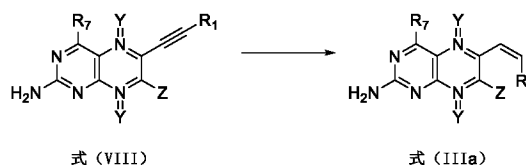
- 另外, 优选催化剂选自: 5%Pd/C、10%Pd/C、Pd(OAc)₂、PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(dppf)、PdCl₂(MeCN)₂ 和 Pd₂(dba)₃ 中一种或多种。溶剂选自: 甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、水、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、DME、DMF、DMSO、NMP、乙腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙醚、甲基叔丁基醚、甲苯、二甲苯、丙酮、甲基乙基酮和甲基环戊烷中的一种或多种。配体选自: PPh₃、BINAP、dppf、Xantphos、Xphos 单磷及双磷配体中的一种或多种。
- 其中, 式 (VI) 所示化合物可以为市售原料, 也可以采用现有的方法制得。式 (VI) 所示化合物为吡嗪类化合物, 为目前市场上广泛销售的化合物, 例如: CAS: 6966-01-4、612835-51-5、17890-77-6、17231-51-5 等, 成本较低, 可以进一步降低整个工艺路线的制备成本。

3.2 式 (III) 所示化合物的合成

- 式 (III) 所示化合物可以采用市售原料, 也可以采用现有方法制备得到, 优选式 (III) 所示化合物由式 (II) 所示化合物经环化反应制, 即可以先进行环化反应, 然后再进行双羟化反应, 也可以经双羟化反应再进行环化反应。

3.2.1 顺式结构式 (III) 所示化合物的合成

- 当式 (III) 所示化合物中烯烃为顺式结构的式 (IIIa) 所示化合物时, 式 (IIIa) 所示化合物由式 (VIII) 所示化合物通过催化氢化制得:



具体地可以包括以下步骤:

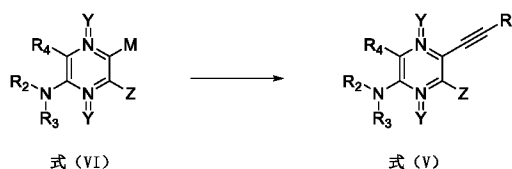
- 将式 (VIII) 所示化合物、催化剂和溶剂混合, 在氢气氛围下反应, 待反应完成后, 过滤, 浓缩得到顺式结构的式 (IIIa) 所示化合物。

其中, 优选催化剂可以选自: Lindlar 催化剂、钨/碳、Raney 镍、铂黑和二氧化铂中的一种或多种; 溶剂可以选自: 四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚、甲基叔丁基醚、甲基环戊基醚、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈和甲苯中的一种或多种。

- 优选式 (VIII) 所示化合物与溶剂的用量比为 1g: (1~100mL), 更优选 1g: (5~60mL); 式 (VIII) 所示化合物与催化剂的重量比为 1: 0.005~0.2, 更优选 0.01%~0.1; 通入的氢气压力 0.1-10MPa, 更优选 0.1-5MPa; 反应温度优选 0-50°C。

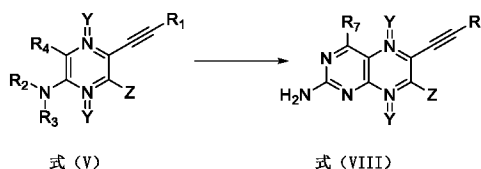
其中, 式 (VIII) 所示化合物可以为市售原料, 也可以采用现有方法制得, 优选采用以下方法制备而成:

S3211: 由式 (VI) 所示化合物通过 Sonogashira 反应制得式 (V) 所示化合物。



- 具体地, 可以采用 S3111~S3112 的方法制备式 (V) 所示化合物, 在此不再赘述。

S3212: 由式 (V) 所示化合物经环化反应制得式 (VIII) 所示化合物。



具体地, 可以采用以下方法进行环化:

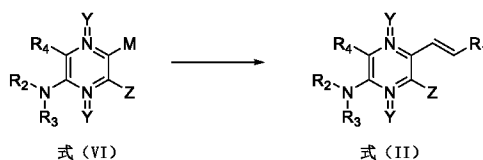
式 (V) 所示化合物与 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐 (优选为胍盐) 进行环化反应, 可理解的, 该 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐如上所述, 在此不再进行赘述。

- 5 进一步地, 步骤 S3212 可以包括以下步骤进行: 将式 (V) 所示化合物、 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐、碱和溶剂混合, 加热至 50-100°C, 待反应完成后, 过滤, 即得式 (VIII) 所示化合物。其中, 溶剂为醇类溶剂, 优选为甲醇、乙醇和异丙醇中的一种或多种; 碱可以为乙醇钠、甲醇钠、t-BuONa、t-BuOK 和 t-BuOLi 中的一种或多种; 优选为强碱, 例如甲醇钠等。

- 10 进一步地, 步骤 S3212 可以包括以下步骤: 将 Na 加入至 MeOH 中搅拌至完全反应后加入 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐, 在 N_2 保护, 室温搅拌 3-10min。然后, 将体系中的不溶物过滤, 加入式 (V) 所示化合物, 加热至回流, 待反应完成后, 冷却至室温搅拌 40min-80min, 过滤析出的固体物质, 即得式 (VIII) 所示化合物。

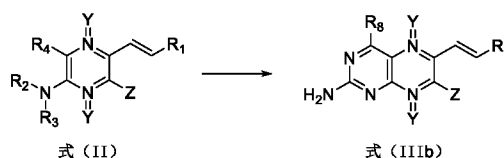
3.2.2 反式结构式 (III) 所示化合物的合成

- 15 当式 (III) 所示化合物中烯烃为反式结构时, 式 (III) 所示化合物可以由以下方法制得:
S3221: 式 (VI) 所示化合物通过偶联反应制得式 (II) 所示化合物;



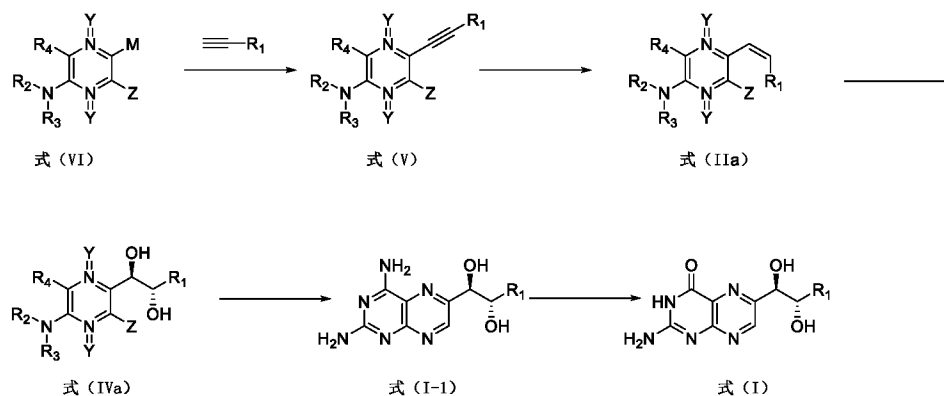
M 为 H 或离去基团; 优选 M 为卤素、磺酸酯、羧酸酯或磷酸酯, 其中, 磺酸酯可以为: 甲基苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯等;

- 20 步骤 S3221 的偶联反应同上, 在此不再赘述。
S3222: 式 (II) 所示化合物经环化反应制得式 (IIIb) 所示化合物;



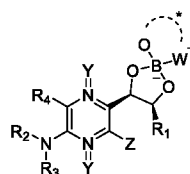
步骤 S3222 的环化反应步骤同上, 在此不再赘述。

- 25 **三、优选反应路线**
路线一



其中，各取代基的定义如上所述，在此不再赘述。式 (I) 所示 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法包括以下步骤：

- (1) 式 (VI) 所示化合物和 $\equiv R_1$ 进行 Sonogashira 反应，制得式 (V) 所示化合物；
- (2) 式 (V) 所示化合物经催化氢化，制得式 (IIa) 所示化合物；
- (3) 式 (IIa) 所示化合物经双羟化反应，制得式 (IVa) 所示化合物；优选地采用手性拆分试剂组进行手性拆分，手性拆分试剂组及拆分方法如上所述；

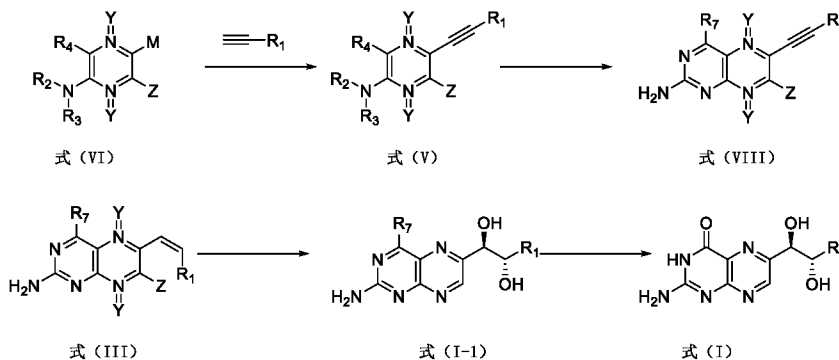


(4) 式 (IVa) 所示化合物或式 (IVa-1) 所示化合物 (式 (IVa-1)) 进行环化反应，制得式 (I-1) 所示化合物，将式 (I-1) 所示化合物进行水解，制得式 (I) 所示 L-赤型生物蝶呤类化合物。

上述 (1) ~ (4) 中，各反应的具体介绍如上所述，在此不再赘述。可理解的，当 R_4 为 $-\text{COOR}_5$ 或 $-\text{CONR}_6$ 时，可以省去步骤 (4) 中的水解步骤。

本实施例中，以 (VI) 所示化合物为起始原料，与炔发生交叉偶联反应，催化氢化获得顺式烯烃。然后创新性地采用系统双羟化反应构建两个手性中心，随后通过手性分离纯化，获得单一对映体 (R,S)-吡嗪丙二醇类化合物。随后经环合，获得 L-赤型生物蝶呤类化合物。大幅度缩短反应路线，且各步产率较高，原子利用率高，避免采用传统的 5-脱氧-L-阿拉伯糖与 2, 4, 5-三氨基-6-羟基嘧啶 (TAP) 缩合制备 L-赤式生物蝶呤，进而全面克服现有工业制法存在的低效、低收率、高成本、高污染的缺点。

路线二



- (1) 式 (VI) 所示化合物和 $\equiv R_1$ 进行 Sonogashira 反应，制得式 (V) 所示化合物；
- (2) 式 (V) 所示化合物经环化反应，制得式 (VIII) 所示化合物；
- (3) 式 (VIII) 所示化合物催化氢化制得式 (III) 所示化合物；

(4) 式 (III) 所示化合物经双羟化反应, 制得式 (I-1) 所示化合物;

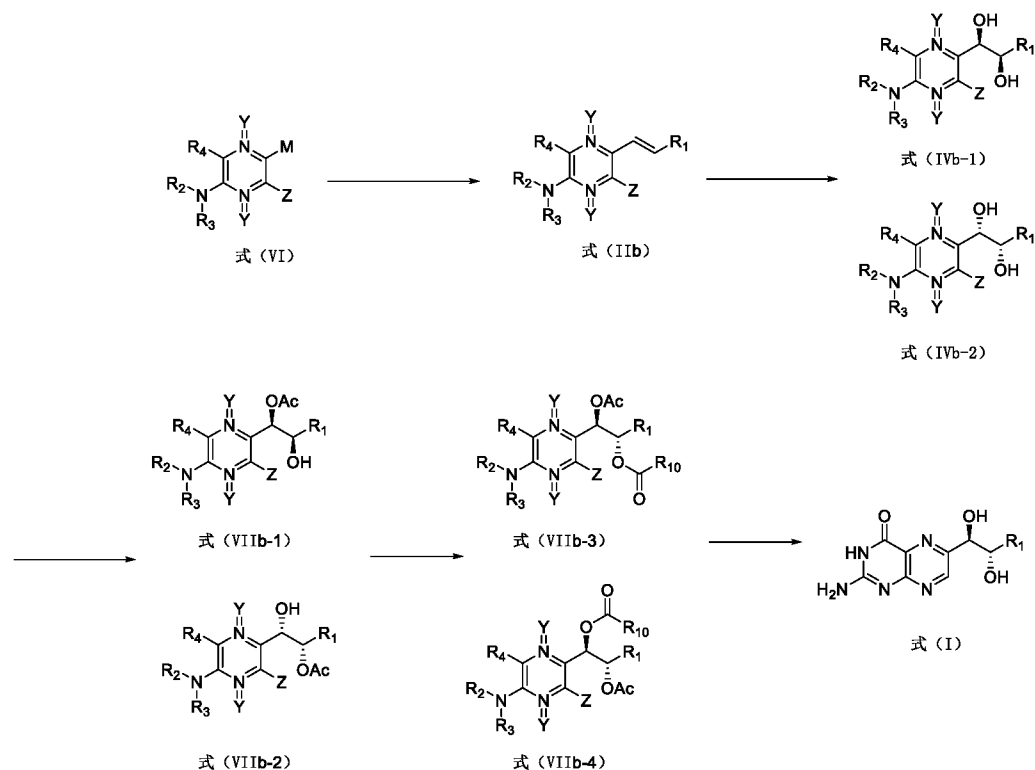
(5) 式 (I-1) 所示化合物在碱性条件下水解获得式 (I) 所示 L-赤型生物蝶呤类化合物。

上述 (1) ~ (5) 中, 各反应的具体介绍如上所述, 在此不再赘述。可理解的, 当 R_4 为 $-COOR_5$ 或 $-CONR_6$ 时, 可以省去步骤 (5) 中的水解步骤。

5 本实施例中, 以 (VI) 所示化合物为起始原料, 与炔发生交叉偶联反应, 然后依次环化、催化氢化, 获得所需顺式烯烃。双羟基化后构建两个手性中心, 随后通过手性分离纯化, 即可获得所需 L-赤型生物蝶呤类化合物, 大幅度缩短反应路线, 且各步产率较高, 原子利用率高, 避免采用传统的 5-脱氧-L-阿拉伯糖与 2, 4, 5-三氨基-6-羟基嘧啶 (TAP) 缩合制备 L-赤式生物蝶呤, 进而全面克服现有工业制法存在的低效、低收率、高成本、高污染的缺点。

10

路线三



(1) 式 (VI) 所示化合物进行偶联反应, 制得式 (IIb) 所示化合物;

15 (2) 式 (IIb) 所示化合物经双羟化反应, 制得式 (IVb-1) 和/或式 (IVb-2) 所示化合物;

(3) 将式 (IVb-1) 和/或式 (IVb-2) 所示化合物进行乙酰化反应, 制得式 (VIIb-1) 和/或式 (VIIb-2) 所示化合物;

(4) 将式 (VIIb-1) 和/或式 (VIIb-2) 所示化合物进行 Mitsunobu 反应, 制得式 (VIIb-3) 和/或式 (VIIb-4) 所示化合物;

20 (5) 将所述 (VIIb-3) 和/或式 (VIIb-4) 所示化合物与 $E-CH=N-NH_2$ 和/或 $E-CH=N-NH_2$ 盐 (优选为胍盐) 进行环化反应, 并水解, 制得式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物。

上述 (1) ~ (4) 中, 各反应的具体介绍如上所述, 在此不再赘述。可理解的, 当 R_4 为 $-COOR_5$ 或 $-CONR_6$ 时, 可以省去步骤 (5) 中的水解步骤。

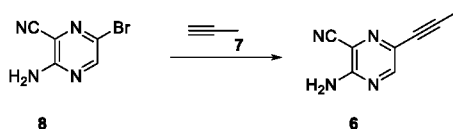
25 上述方法以 (VI) 所示化合物为起始原料, 利用偶联反应构建烯烃, 并创新性地对烯烃进行双羟化反应、乙酰化反应和 Mitsunobu 反应, 获得所需构型的产物。充分利用了各反应的性质, 提高立体选择性, 扩大原料选择范围, 且单乙酰化的副产物以及在 Mitsunobu 反应中未发生翻转的副产物亦可以通过简单地水解回收成为原料再次利用, 保证了整个路线的经济性。且避免采用传统的 5-脱氧-L-阿拉伯

糖与2, 4, 5-三氨基-6-羟基嘧啶 (TAP) 缩合制备L-赤式生物蝶呤, 避免了环境污染的同时, 提高了生产安全性。

下面列举具体实施例来对本发明进行说明。

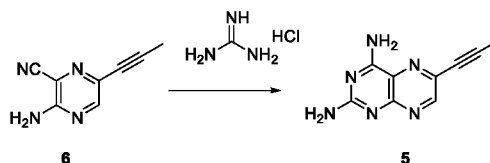
5

实施例 1



称取 200mg 化合物 **8**, 11mg CuI, 10mg PdCl₂, 30mg PPh₃ 置于 25 mL 三口烧瓶中, 加入 5mL 乙腈。室温搅拌下加入 0.7mL 三乙胺和 1.1mL 丙炔 (1M in THF), 反应搅拌 16h。加入 10mL 水淬灭反应, 分液, 有机层干燥浓缩获得 163mg 化合物 **6** 粗品, 用于下一步反应。IR (cm⁻¹) v 3400, 2226, 1647, 1487, 1192; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 155.61, 150.33, 128.08, 115.71, 111.16, 88.27, 76.62, 4.18. HRMS m/z (ESI+) C₈H₇N₄⁺ requires: 159.0667; found: 159.0671.

10



将 62 mg Na 加入至 10 mL MeOH 中搅拌至完全反应后加入 226 mg 盐酸胍 N₂ 保护, 室温搅拌 5min。将体系中的不溶物过滤, 加入 163 mg 化合物 **6**。加热至回流搅拌 18h。将反应体系冷却至室温搅拌 1h, 过滤体系中析出的黄色晶体, 得 144mg 化合物 **5** (纯度>99%, 两步收率 71.6%); IR (cm⁻¹) v 3421, 3102, 1635, 1456, 1507, 1063; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.91 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 2.06 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 163.83, 162.42, 155.36, 146.65, 136.10, 119.12, 91.24, 83.52, 4.73. HRMS m/z (ESI+) C₉H₉N₆⁺ requires: 201.4358; found: 201.4359.

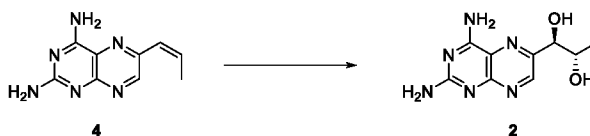
15



20

将 144mg 化合物 **5** 加入 20mL THF 中加热 50°C 溶解, 加入 150mg Lindlar Pd 并置换 H₂ 在 1atm 下搅拌 3 天, 过滤催化剂, 浓缩获得化合物 **4** (120mg, 纯度 90% 收率 83%); IR (cm⁻¹) v 3294, 1646, 1508, 1479, 1380, 1046; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.49 (s, 1H), 7.28(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.75 – 6.69 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.23 (dq, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 1.92 (dd, *J* = 6.0, 1.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 161.42, 154.82, 147.13, 144.39, 129.56, 126.01, 118.45, 17.04, 16.95. HRMS m/z (ESI+) C₉H₁₁N₆⁺ requires: 203.2210; found: 203.2208.

25



将化合物 **4** 进行双羟化反应, 包括以下方法:

1) Sharpless 不对称双羟化反应

30

称取 5.2 g AD-mix-α, 置于 250 mL 的三口瓶中, 加入 10mL 水和 10mL 叔丁醇。搅拌下, 加入 143mg MsNH₂ 和 120 mg 化合物 **4**。反应升至室温, 搅拌 16h。过滤不溶物。分液, 水相用乙酸乙酯萃取三次 (30mL x 3), 合并有机相, 加 NaSO₄ 干燥, 浓缩得到 151mg 深棕色油状物。将该粗品通过手

性制备获得单一手性中间体 **2** (54mg 收率 42%)。

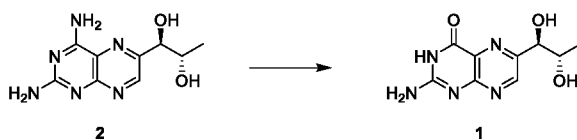
2) 使用 KMnO_4 完成双羟基化反应

往 10mL THF 中加入 100mg 化合物 **4**, 将体系冷却至 0°C , 加入 10mL pH=12 1%的高锰酸钾的水溶液, 并加入 5mg 四丁基氯化铵, 反应保持 0°C 搅拌过夜。分液, 水相用 EA 5mLx3 萃取, 合并油相, 使用 Na_2SO_4 干燥后过滤, 浓缩, 甲醇洗涤后获得黄色固体 86mg 将该粗品通过手性制备获得单一手性

3) 使用 Fe 催化完成双羟基化反应

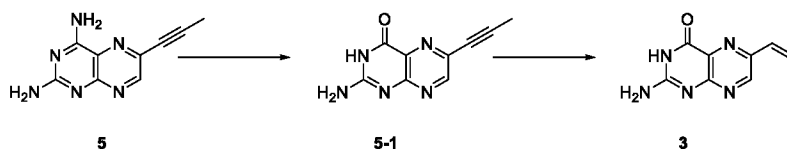
取 100mg 化合物 **4** 用 10mL THF 溶解, 加入催化剂 $[\text{FeIII}(\text{L-N4Me}_2)\text{Cl}_2]+ 3.5\text{mol}\%$ oxone (2 equiv) and NaHCO_3 (6 equiv) 的水溶液 5 mL, 反应室温搅拌过夜。分液, 收集油相, 浓缩后用甲醇洗涤获得黄色固体粗品 76mg。将该粗品通过手性制备获得单一手性中间体 **2** (16mg 收率 12.4%)。

IR (cm^{-1}) ν 3288, 1655, 1514, 1469, 1379, 1058; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.84 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162.93, 162.81, 155.25, 149.73, 149.60, 120.48, 76.43, 69.73, 19.55; HRMS m/z (ESI+) $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_2^+$ requires:237.1095; found: 237.1094.



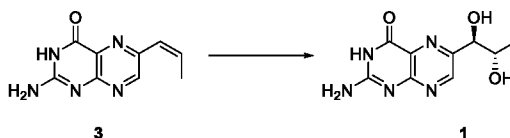
将获得的 54mg 化合物 **2** 悬浮于 5mL NaOH (80 mg) 水溶液中, 反应加热至 78°C 搅拌 3h。冷却至室温, 滴加 HCOOH 调节 pH = 5~6, 冷却至室温过滤析出的晶体, 获得化合物 **1**, 即 L-赤型生物蝶呤 (51mg, 纯度 >99%, 收率 >99%); IR (cm^{-1}) ν 3249, 1701, 1537, 1490, 1367, 1127; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.58 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.90 (h, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161.03, 156.55, 153.61, 151.86, 148.98, 127.08, 76.85, 69.42, 19.11. HRMS m/z (ESI+) $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_5^+$ requires:238.0935; found: 238.0935.

实施例 2



将 200mg 化合物 **5** 置于分散于 5mL 含有 50mg NaOH 的水溶液中, 并加热至 78°C , 搅拌 1h, 滴加醋酸将体系中和至 pH=5-6, 过滤析出的固体, 用甲醇洗涤, 获得化合物 **5-1** (152mg, 纯度 98%, 收率 76%);

将 152mg 化合物 **5-1** 溶解于 5mL MeOH/DCM=1/1 的组合溶液中, 充分搅拌溶解, 加入 Lindlar Pd 100mg, 置换 H_2 (1atm) 室温搅拌 3 天。过滤催化剂后, 浓缩溶剂获得化合物 **3** (150mg, 纯度 95%, 收率 93%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.3 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 2.04 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 161.85, 156.13, 150.79, 148.55, 136.37, 127.07, 92.12, 85.24, 4.59. HRMS m/z (ESI+) $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}^+$ requires:203.2050, found: 203.2051



将化合物 **3** 进行双羟化反应, 包括以下方法:

1) Sharpless 不对称双羟化反应

称取 2.6 g AD-mix- α ，置于 100 mL 的三口瓶中，加入 5mL H₂O 和 5mL t-BuOH。搅拌下，加入 70mg MsNH₂ 和 150 mg 化合物 **3**。反应升至室温，搅拌 16h。过滤不溶物。分液，水相用 2-MeTHF 萃取三次 (30mL x 3)，合并有机相，加 NaSO₄ 干燥，浓缩得到 56mg 深棕色油状物。将该粗品通过手性制备获得单一手性化合物 **1** (19mg, 收率 11%)。

5 2) 使用 KMnO₄ 完成双羟基化反应

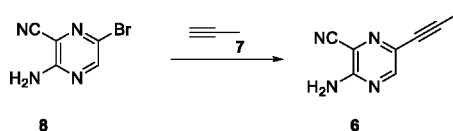
配制 10mL pH=12 1% 的高锰酸钾的水溶液，加入 150mg 化合物 **3**，反应保持 0°C 搅拌过夜。加入 Na₂SO₃ 淬灭反应，并加入醋酸调节 pH=5-7，过滤产物，将该粗品通过手性制备获得单一手性化合物 **1** (40mg, 收率 21%)。

10 3) 使用 Fe 催化完成双羟基化反应

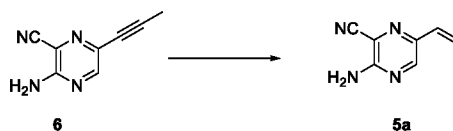
将化合物 **3** 150mg 加入含有催化剂 [FeIII(L-N4Me₂)Cl₂]+ 3.5mol% oxone (2 equiv) and NaHCO₃ (6 equiv) 的水溶液 5 mL 中，反应室温搅拌过夜。加入 Na₂SO₃ 淬灭反应，并加醋酸调节 pH=5-7，将析出的产品过滤。将该粗品通过手性制备获得单一手性化合物 **1** (15mg, 收率 8.7%)。

IR (cm⁻¹) v 3249, 1701, 1537, 1490, 1367, 1127; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.58 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.90 (h, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161.03, 156.55, 153.61, 151.86, 148.98, 127.08, 76.85, 69.42, 19.11. HRMS *m/z* (ESI+) C₉H₁₂O₃N₅⁺ requires: 238.0935; found: 238.0935.

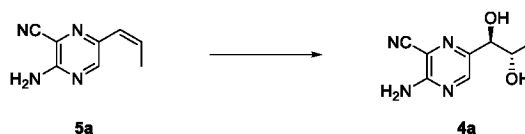
实施例 3



20 称取 200mg 化合物 **8**，11mg CuI，10mg PdCl₂，30mg PPh₃ 置于 25 mL 三口烧瓶中，加入 5mL 乙腈。室温搅拌下加入 0.7mL 三乙胺和 1.1mL 丙炔 (1M in THF)，反应搅拌 16h。加入 10mL 水淬灭反应，分液，有机层干燥浓缩获得 160mg 化合物 **6** 粗品，用于下一步反应。



25 将得到的 500mg 化合物 **6** 加入高压釜中，加入 500mg Lindlar 催化剂和 10mL THF，置换 H₂ 三次，于室温搅拌 16 小时。过滤催化剂，浓缩得到 400mg 化合物 **5a**；IR (cm⁻¹) v 3401, 3202, 2222, 1644, 1492, 1515, 1172; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.30 (dq, *J* = 11.7, 1.8 Hz, 1H), 5.88 (dq, *J* = 11.7, 7.3 Hz, 1H), 2.01 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 154.87, 147.91, 141.32, 129.95, 124.29, 116.05, 109.58, 14.88; HRMS *m/z* (ESI+) C₈H₉N₄⁺ requires: 161.0822; found: 161.0821.



30 将化合物 **5a** 进行双羟化反应，包括以下方法：

1) Sharpless 不对称双羟化反应

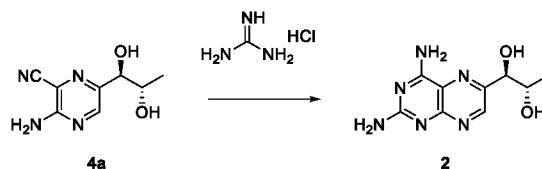
35 称取 6.5g AD-mix- α ，置于 250 mL 的三口瓶中，加入 10mL 水和 10mL 叔丁醇。搅拌下，加入 180mg MsNH₂ 和 350mg 化合物 **5a**。反应升至室温，搅拌 16h。过滤不溶物。分液，水相用乙酸乙酯萃取三次 (30mL x 3)，合并有机相，加 NaSO₄ 干燥，浓缩得到 200mg 深棕色油状物。将该粗品通过手性制备获得单一手性中间体 **4a**；IR (cm⁻¹) v 3374, 3196, 2236, 1655, 1572, 1496, 1065; ¹H NMR (500

MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 5.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 6.0, 5.1$ Hz, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 156.21, 146.77, 146.63, 116.26, 108.70, 76.21, 69.18, 19.34; HRMS m/z (ESI+) $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2^+$ requires: 195.0877; found: 195.0878.

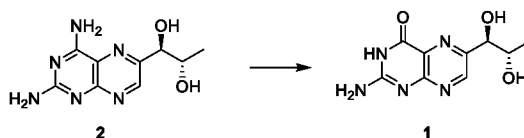
- 5 **2) 使用 KMnO_4 完成双羟基化反应:** 往 10mL THF 中加入 80mg 化合物 **5a**, 将体系冷却至 0°C , 加入 10mL pH=12 1%的高锰酸钾的水溶液, 并加入 5mg 四丁基氯化铵, 反应保持 0°C 搅拌过夜。分液, 水相用 EA 5mLx3 萃取, 合并油相, 使用 Na_2SO_4 干燥后过滤, 浓缩, 甲醇洗涤后获得黄色固体 88mg 将该粗品通过手性制备获得单一手性中间体 **4a** (31mg, 收率 32%)。

3) 使用 Fe 催化完成双羟基化反应

- 10 取 80mg 化合物 **5a** 用 10mL THF 溶解, 加入催化剂 $[\text{FeIII}(\text{L-N4Me}_2)\text{Cl}_2]$ + 3.5mol% oxone (2 equiv) 和 NaHCO_3 (6 equiv) 的水溶液 5 mL, 反应室温搅拌过夜。分液, 收集油相, 浓缩后用甲醇洗涤获得黄色固体粗品 64mg。将该粗品通过手性制备获得单一手性中间体 **4a** (13mg 收率 17%)。



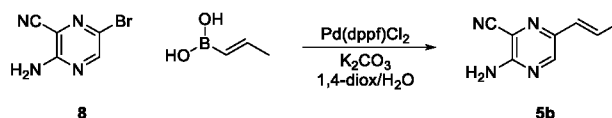
- 15 将 62 mg Na 加入至 10 mL MeOH 中搅拌至完全反应后加入 226 mg 盐酸胍 N_2 保护, 室温搅拌 5min。将体系中的不溶物过滤, 加入 200 mg 单一手性中间体 **4a**。加热至回流搅拌 18h。将反应体系冷却至室温搅拌 1h, 过滤体系中析出的黄色晶体, 得 150mg 化合物 **2** (纯度 >99%, 收率 68%)。



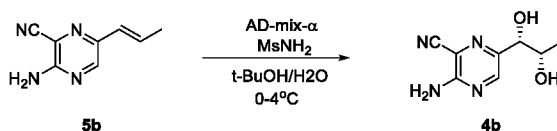
- 20 将获得的 100mg 化合物 **2** 悬浮于 10mL NaOH (160 mg) 水溶液中, 反应加热至 78°C 搅拌 3h。冷却至室温, 滴加 HCOOH 调节 pH = 5~6, 冷却至室温过滤析出的晶体, 获得化合物 **1**, 即 L-赤型生物蝶呤 (100mg, 纯度 >99%, 收率 >99%); IR (cm^{-1}) ν 3249, 1701, 1537, 1490, 1367, 1127; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.58 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.90 (h, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161.03, 156.55, 153.61, 151.86, 148.98, 127.08, 76.85, 69.42, 19.11. HRMS m/z (ESI+) $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_5^+$ requires: 238.0935; found: 238.0935.

25

实施例 4



- 30 称取化合物 **8** 200mg, E-丙烯基硼酸 104mg, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 37mg, K_2CO_3 500mg 溶解于 1,4-diox/ H_2O ($v/v=3\text{mL}/2\text{mL}$), 反应加热至回流, 搅拌 3h, 经 TLC 检测鉴定反应完全。分液, 水相用 EA 萃取合并油相后, Na_2SO_4 干燥, 浓缩柱层析 (EA/heptane=1/5-1/3) 获得黄色固体 **5b** (100mg); IR (cm^{-1}) ν 3384, 2231, 1667, 1574, 1498, 1316, 1166; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 5.35 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 156.14, 146.56, 146.40, 116.20, 108.75, 75.85, 69.04, 19.22; HRMS m/z (ESI+) $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2^+$ requires: 195.0879; found: 195.0877.



将化合物 **5b** 进行双羟化反应，包括以下方法：

1) Sharpless 不对称双羟化反应

称取 AD-mix- α , 7.0g 分散于 t-BuOH/H₂O(30mL/30mL), 置于 0°C 下搅拌 5min 后, 加入 MsNH₂ 475mg, 置于 0°C 下搅拌 5min, 加入化合物 **5b** 800mg 升温至 4°C, 反应搅拌 2d, HPLC 检测反应完全, 将 10g Na₂SO₃ 加入体系中, 并在室温下搅拌 30min, 过滤, 滤渣用 50mL EA 洗涤, 滤液分液后, 水相用 EA 50mL x 3 萃取, 合并有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥后, 使用柱层析提纯, (HEP:EA=5:1-0:1) 获得浅黄色固体 **4b**(1.08g 收率>99%, 纯度=98% ee=94%); IR (cm⁻¹) ν 3384, 2231, 1667, 1574, 1498, 1316, 1166; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 5.35 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 156.14, 146.56, 146.40, 116.20, 108.75, 75.85, 69.04, 19.22; HRMS *m/z* (ESI+) C₈H₁₁N₄O₂⁺ requires: 195.0879; found: 195.0877.

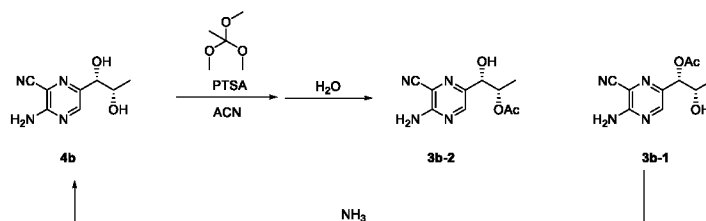
2) 使用 KMnO₄ 完成双羟基化反应

往 10mL THF 中加入 80mg 化合物 **5b**, 将体系冷却至 0°C, 加入 10mL pH=12 1%的高锰酸钾的水溶液, 并加入 5mg 四丁基氯化铵, 反应保持 0°C 搅拌过夜。分液, 水相用 EA 5mLx3 萃取, 合并油相, 使用 Na₂SO₄ 干燥后过滤, 浓缩, 甲醇洗涤后获得黄色固体 91mg 将该粗品通过手性制备获得单一手性中间体 **4b**(33mg 收率 34%)。

4) 使用 Fe 催化完成双羟基化反应

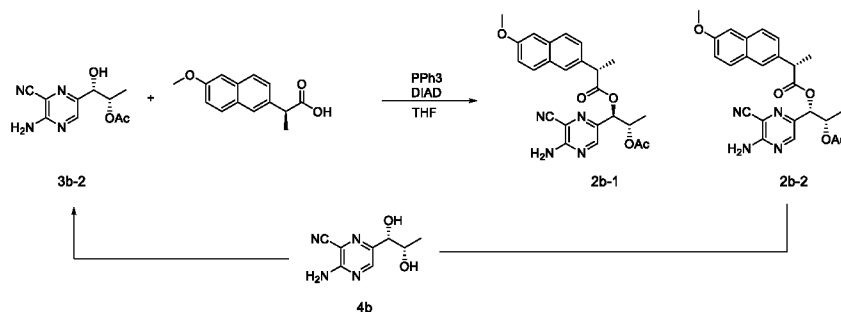
取 80mg 化合物 **5b** 用 10mL THF 溶解, 加入催化剂[FeIII(L-N4Me₂)Cl₂]+ 3.5mol% oxone (2 equiv) and NaHCO₃ (6 equiv)的水溶液 5 mL, 反应室温搅拌过夜。分液, 收集油相, 浓缩后用甲醇洗涤获得黄色固体粗品 64mg。将该粗品通过手性制备获得单一手性中间体 **4b** (15mg 收率 20%)。

IR (cm⁻¹) ν 3384, 2231, 1667, 1574, 1498, 1316, 1166; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 5.35 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 156.14, 146.56, 146.40, 116.20, 108.75, 75.85, 69.04, 19.22; HRMS *m/z* (ESI+) C₈H₁₁N₄O₂⁺ requires: 195.0879; found: 195.0877.



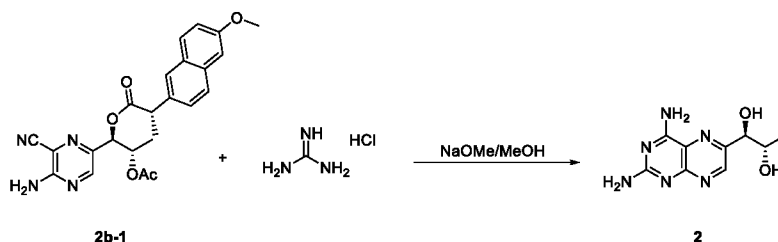
将化合物 **4b** 800mg 分散 ACN 100mL 中充分搅拌, 加入 1.48g H₃CC(OEt)₃, 39mg PTSA 搅拌至完全溶解后继续搅拌 30min 后往体系中加入 1mL H₂O 体系继续搅拌 30min, TLC 检测原料完全反应, 生成两种产物直接往体系中加入硅胶拌样后柱层析获得化合物 **3b-2** 400mg, 以及化合物 **3b-1** 和化合物 **3b-2** 的混合物 421mg, 将化合物 **3b-1** 和化合物 **3b-2** 的混合物加入至 NH₃/MeOH 溶液中, 搅拌 30min 后生成化合物 **4b** 重复上述单乙酰化过程, 得到化合物 **3b-2** 260mg, 两次反应得到的化合物 **3b-2** 共 660mg, 纯度 90%, 收率 61%;

化合物 **3b-2** 谱图数据: IR (cm⁻¹) ν 3452, 3340, 2223, 1697, 1616, 1482, 1372, 1044; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 5.77 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.03 (qd, *J* = 6.5, 5.1 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 169.75, 156.23, 146.23, 144.84, 115.98, 109.15, 73.02, 72.05, 20.88, 16.00. HRMS *m/z* (ESI+) C₁₀H₁₂O₃N₄Na⁺ requires: 259.0802; found: 259.0801.

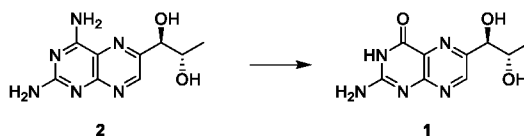


称取化合物 **3b-2** 500mg, 萘普生 732 mg, PPh₃ 834mg, 溶解于 THF 30mL 中, 0°C 下滴加 DIAD 0.63mL, 反应搅拌过夜。HPLC 检测反应完全, 将体系加饱和 NaHCO₃ 水溶液, 淬灭, 分液, 水相用 EA 20mLx2 萃取。合并油相后, Na₂SO₄ 干燥, 浓缩柱层析 (EA/Heptane=1/2) 分别获得化合物 **2b-1** (272mg, 纯度 97%, 收率 28%)。生成化合物 **2b-2** 610mg 加入至 NH₃/MeOH 溶液中, 搅拌 1h 可再次生成化合物 **4b** 260mg 回收做为上游反应原料。

化合物 **2b-1** 谱图数据: IR (cm⁻¹) ν 3331, 2224, 1740, 1630, 1233 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90-7.69 (m, 4H), 7.48-7.36 (m, 3H), 7.34 – 7.23 (m, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 5.69 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.28 – 5.13 (m, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.77, 169.44, 157.23, 156.29, 145.61, 139.20, 134.99, 133.36, 129.14, 128.36, 126.92, 126.27, 125.81, 118.82, 115.55, 109.62, 105.74, 74.45, 69.72, 55.15, 44.36, 20.64, 17.80, 14.74. HRMS *m/z* (ESI+) C₂₄H₂₄O₅N₄Na⁺ requires:471.1639; found:471.1637.

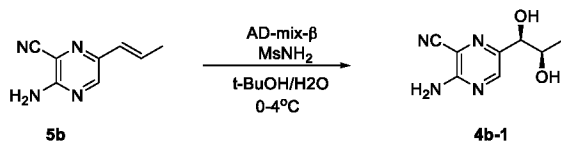


称取 Na 77mg 加入至 30mL 甲醇中, 充分搅拌至完全反应。取其中 3mL, 加入盐酸胍 32mg N₂ 保护下搅拌 5min, 过滤不溶物后, 加入化合物 **2b-1** 50mg, 反应加热至回流搅拌过夜, 此时析出亮黄色晶体, 过滤析出的晶体, 获得化合物 **2** (15.3mg, 收率 58%); IR (cm⁻¹) ν 3288, 1655, 1514, 1469, 1379, 1058; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.84 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162.93, 162.81, 155.25, 149.73, 149.60, 120.48, 76.43, 69.73, 19.55; HRMS *m/z* (ESI+) C₉H₁₃N₆O₂⁺ requires:237.1095; found: 237.1094.



将获得的 100mg 化合物 **2** 悬浮于 10mL NaOH (160 mg) 水溶液中, 反应加热至 78°C 搅拌 3h。冷却至室温, 滴加 HCOOH 调节 pH = 5~6, 冷却至室温过滤析出的晶体, 获得化合物 **1**, 即 L-赤型生物蝶呤 (100mg, 纯度 >99%, 收率 >99%)。

实施例 5



将化合物 **5b** 进行双羟化反应，包括以下方法：

1) Sharpless 不对称双羟化反应

称取 AD-mix-β, 7.0g 分散于 t-BuOH/H₂O(30mL/30mL), 置于 0°C 下搅拌 5min 后, 加入 MsNH₂ 475mg, 置于 0°C 下搅拌 5min, 加入化合物 **5b** 800mg 升温至 4°C, 反应搅拌 2d, HPLC 检测反应完全, 将 10g Na₂SO₃ 加入体系中, 并在室温下搅拌 30min, 过滤, 滤渣用 50mL EA 洗涤, 滤液分液后, 水相用 EA 50mL x 3 萃取, 合并有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥后, 使用柱层析提纯, (HEP:EA=5:1-0:1) 获得浅黄色固体 **4b-1** (979mg, 收率>99%, 纯度=98%, ee=92%)

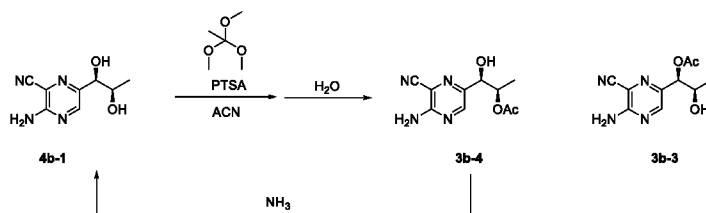
IR (cm⁻¹) ν 3374, 2230, 1668, 1570, 1486, 1166; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 5.35 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 156.14, 146.56, 146.40, 116.20, 108.75, 75.85, 69.04, 19.22; HRMS *m/z* (ESI+) C₈H₁₁N₄O₂⁺ requires: 195.0879; found: 195.0877.

2) 使用 KMnO₄ 完成双羟基化反应

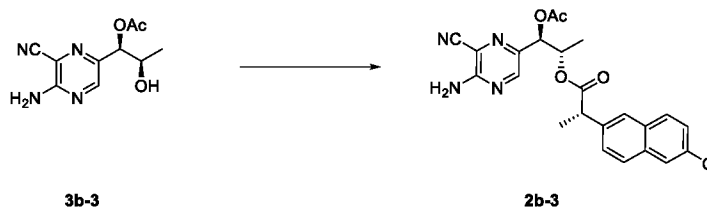
往 10mL THF 中加入 80mg 化合物 **5b**, 将体系冷却至 0°C, 加入 10mL pH=12 1%的高锰酸钾的水溶液, 并加入 5mg 四丁基氯化铵, 反应保持 0°C 搅拌过夜。分液, 水相用 EA 5mLx3 萃取, 合并油相, 使用 Na₂SO₄ 干燥后过滤, 浓缩, 甲醇洗涤后获得黄色固体 91mg 将该粗品通过手性制备获得单一手性中间体 **4b-1** (29mg, 收率 30%)。

3) 使用 Fe 催化完成双羟基化反应

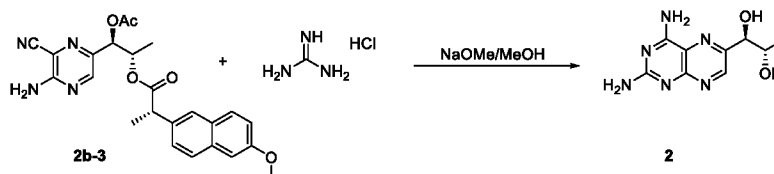
取 80mg 化合物 **5b** 用 10mL THF 溶解, 加入催化剂[FeIII(L-N4Me₂)Cl₂]+ 3.5mol% oxone (2 equiv) and NaHCO₃ (6 equiv)的水溶液 5 mL, 反应室温搅拌过夜。分液, 收集油相, 浓缩后用甲醇洗涤获得黄色固体粗品 64mg。将该粗品通过手性制备获得单一手性中间体化合物 **4b-1** (12mg, 收率 16%); IR (cm⁻¹) ν 3384, 2231, 1667, 1574, 1498, 1316, 1166; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 5.35 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 156.14, 146.56, 146.40, 116.20, 108.75, 75.85, 69.04, 19.22; HRMS *m/z* (ESI+) C₈H₁₁N₄O₂⁺ requires: 195.0879; found: 195.0877.



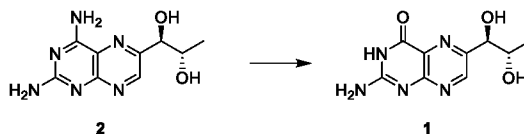
将化合物 **4b-1** 800mg 分散 ACN 100mL 中充分搅拌, 加入 1.48g H₃CC(OEt)₃ 39mg PTSA 搅拌至完全溶解后继续搅拌 30min 后往体系中加入 1mL H₂O 体系继续搅拌 30min, TLC 检测原料完全反应, 生成两种产物直接往体系中加入硅胶拌样后柱层析获得化合物 **3b-3** 200mg, 以及化合物 **3b-4** 和化合物 **3b-3** 的混合物 611mg, 将化合物 **3b-4** 和化合物 **3b-3** 的混合物加入至 NH₃/MeOH 溶液中, 搅拌 30min 后生成化合物 **4b-1** 重复上述单乙酰化过程, 得到化合物 **3b-3** 240mg, 两次反应得到的化合物 **3b-4** 共 440mg, 纯度 90%, 收率 41%; IR (cm⁻¹) ν 3426, 2220, 1683, 1606, 1485, 1373; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 5.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 170.00, 156.37, 146.69, 141.44, 115.84, 109.67, 77.50, 66.91, 20.81, 19.06. HRMS *m/z* (ESI+) C₁₀H₁₂O₃N₄Na⁺ requires:259.0802; found: 259.0803.



称取化合物 **3b-3** 100mg, 蔡普生 147 mg, PPh₃167mg, 溶解于 THF 10mL 中, 0°C 下滴加 DIAD 0.2 mL, 反应搅拌过夜。HPLC 检测反应完全, 将体系加饱和 NaHCO₃ 水溶液, 淬灭, 分液, 水相用 EA 20mLx2 萃取。合并油相后, Na₂SO₄ 干燥, 浓缩柱层析 (EA/Heptane=1/2) 分别获得化合物 **2b-3** (52m, 纯度 97%, 收率 27%)。

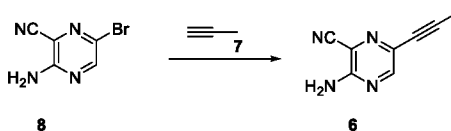


称取 Na 77mg 加入至 30mL 甲醇中, 充分搅拌至完全反应。取其中 3mL, 加入盐酸胍 32mg N₂ 保护下搅拌 5min, 过滤不溶物后, 加入化合物 **2b-3** 50mg, 反应加热至回流搅拌过夜, 此时析出亮黄色晶体, 过滤析出的晶体, 获得化合物 **2** (16.8mg, 收率 64%); IR (cm⁻¹) v 3329, 2222, 1736, 1625, 1225 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99-7.65 (m, 4H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.34 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.31 – 5.10 (m, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 174.53, 167.36, 157.37, 156.89, 148.58, 138.26, 134.93, 130.35, 129.54, 127.87, 126.92, 126.27, 123.21, 117.72, 112.51, 106.42, 103.14, 73.25, 66.71, 55.36, 47.63, 21.64, 19.83, 12.79. HRMS *m/z* (ESI+) C₂₄H₂₄O₅N₄Na⁺ requires:471.1639; found:471.1638.

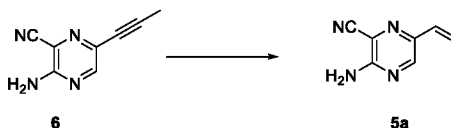


将获得的 100mg 化合物 **2** 悬浮于 10mL NaOH (160 mg) 水溶液中, 反应加热至 78°C 搅拌 3h。冷却至室温, 滴加 HCOOH 调节 pH = 5~6, 冷却至室温过滤析出的晶体, 获得化合物 **1**, 即 L-赤型生物蝶呤 (100mg, 纯度 >99%, 收率 >99%)。

实施例 6



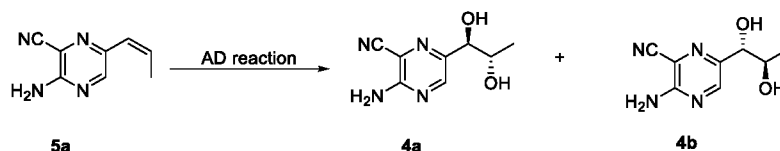
取 10g (50mmol) 化合物 **8**, CuI 475mg (2.5mmol), PdCl₂ (440mg 2.5mmol), TPP 1.3g (5mmol), TEA (25.3g 250mmol) 以及丙炔 55mL (1M), 溶解于 250mL 乙腈中, 反应室温搅拌 16h, HPLC 检测原料完全转化为产物后, 加 100mL H₂O 洗涤, 分液, 水相用 25mL x3 EA 萃取, 收集油相, Na₂SO₄ 干燥后, 柱层析 (EA:Heptane=3:1) 获得化合物 **6**, 黄色晶体 7.8g, 收率 98.7%。



取 2g (12.5 mmol) 化合物 **6**, 置于氢化釜中, 加入 20mL 2-MeTHF 溶解, 加入 20mg Lindlar Pd, 置换 H₂ 并加压 0.2MPa, 室温搅拌, 通过 HPLC 监控反应至原料刚好消失反应, 过滤 Lindlar Pd, 并浓缩,

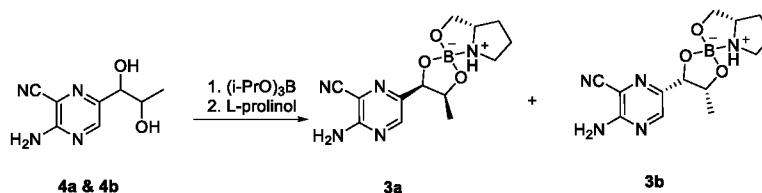
柱层析 (EA:Heptane=1:3) 获得化合物 **5a**, 黄色晶体 1.9g。IR (cm⁻¹) v 3401, 3202, 2222, 1644, 1492, 1515, 1172; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.30 (dq, *J* = 11.7, 1.8 Hz, 1H), 5.88 (dq, *J* = 11.7, 7.3 Hz, 1H), 2.01 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 154.87, 147.91, 141.32, 129.95, 124.29, 116.05, 109.58, 14.88; HRMS *m/z* (ESI+) C₈H₉N₄⁺ requires: 161.0822; found: 161.0821.

5



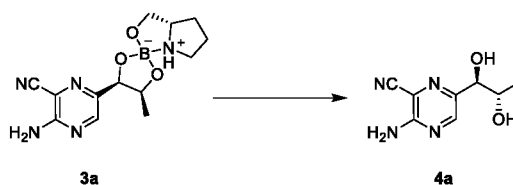
取 K₂OsO₄·2H₂O 1.5mg (4 μmol), DHQ-IND 20mg (40 μmol), K₂CO₃ 840mg (6mmol), K₃[Fe(CN)₆] 2g (6 mmol) 溶解于 H₂O/*t*-BuOH (10mL/10mL) 室温搅拌至完全溶解, 加入化合物 **5a**, 反应室温搅拌过夜约 18h, HPLC 检测反应完毕后, 分液, 收集油相, 水相用 2-MeTHF 萃取至无残留后, Na₂SO₄ 干燥, 过

10



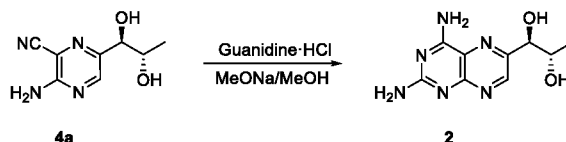
取以上获得的 **4a** 和 **4b** 混合物 220mg (er=62:38), 分散于 5mL 甲苯中, 加热至回流, 加入 225mg 硼酸异丙酯, 体系溶清, 继续回流 30min 后, 注射入 121mg 脯氨酸, 回流 30min 后冷却至室温, 将析出的固体过滤, 用 2-MeTHF 充分洗涤滤饼后收集滤饼, 得到化合物 **3a**, 白色晶体 144mg, 收率 42%, 化学纯度 99%, 非对映体比例 (dr) 为 **3a:3b** = 96:4。

15



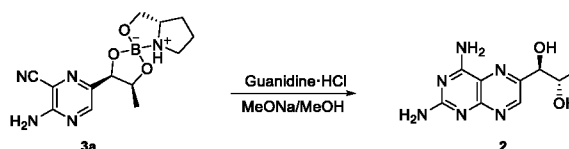
将 1g 化合物 **3a** (dr=99:1), 用 10mL 2-MeTHF 分散, 加入 5mL 饱和 K₂CO₃, 搅拌至完全溶解, 分液, 水相用 10mLx3 2-MeTHF 萃取, 合并有机相, Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 (EA: Heptane=

20



将盐酸胍 638mg (7.3mmol) 用 7mL 甲醇溶解, 加入 1.4mL 甲醇钠 (5M in MeOH), 搅拌 10min 后, 过滤析出的固体, 收集滤液, 加入 320mg 化合物 **4a** (1.67mmol, >99%*ee*), 加热回流过夜。降至室温后, 过滤收集滤饼, 获得化合物 **2**, 黄色晶体 250mg (>99.9%*ee*, 纯度 99%, 收率 64%)。

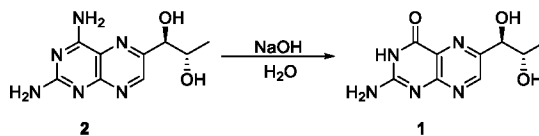
25



将盐酸胍 638mg (7.3mmol) 用 7mL 甲醇溶解, 加入 1.4mL 甲醇钠 (5M in MeOH), 搅拌 10min 后, 过滤析出的固体, 收集滤液, 加入 500mg **3a** (1.65mmol, **3a:3b** = 94:6), 加热回流过夜。降至室温后, 过

滤收集滤饼，获得化合物 **2**，黄色晶体 244mg (>99.9%*ee*，纯度 99%，收率 63%)。

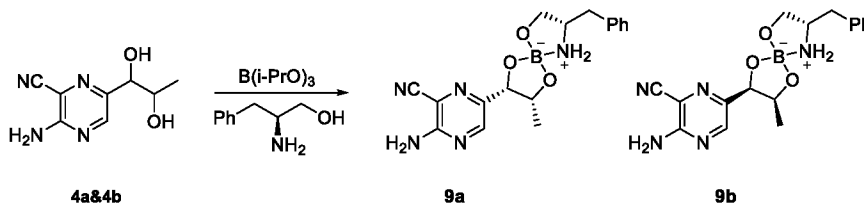
IR (cm⁻¹) v 3249, 1701, 1537, 1490, 1367, 1127; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.58 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.90 (h, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161.03, 156.55, 153.61, 151.86, 148.98, 127.08, 76.85, 69.42, 19.11. HRMS *m/z* (ESI+) C₉H₁₂O₃N₅⁺ requires:238.0935; found: 238.0935.



将 89mg (纯度 99%，99.9%*ee*) 化合物 **2** 分散于 5mL 的 NaOH (15mg) 水溶液中，加热至 50°C 搅拌 4h，HPLC 中控反应转化约 90%，补加 100mg NaOH，升温至 78°C，反应完毕，加入 10mg 活性炭脱色，过滤，并用 1mL 正丁醇洗涤，分液收集水相，用 1M 稀盐酸中和至 pH=7，获得化合物 **1**，白色固体 78mg，收率 87%，纯度 99%，99.9%*ee*。IR (cm⁻¹) v 3249, 1701, 1537, 1490, 1367, 1127; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.58 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.90 (h, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161.03, 156.55, 153.61, 151.86, 148.98, 127.08, 76.85, 69.42, 19.11. HRMS *m/z* (ESI+) C₉H₁₂O₃N₅⁺ requires:238.0935; found: 238.0935.

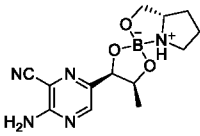
实施例 7

将 **4a** 和 **4b** 消旋体混合物的制备同实施例 1；



将 **4a** 和 **4b** 消旋体混合物 100mg，溶解于 5mL 乙腈中，同时加入 117mg 硼酸异丙酯，回流搅拌 30min。将 93.4mg L-苯丙氨醇用乙腈溶解后，加到反应体系中。继续回流约 15min，产生沉淀，将沉淀过滤，获得 72mg 产品 **9a**，为白色晶体，化学纯度 99%，非对映体比例 (dr) **9a:9b** = 99.2:0.8。

构型验证试验

获取 L-脯氨酸拆分后形成产品 (化合物 **3a**, ) 的 XRD 数据

检测仪器为 D8 Venture，仪器参数如下表 1：

表 1

光源：Cu 靶	X 射线：Cu-Kα(=1.54018Å)
探测器：CMOS 面探测器	分辨率：0.80Å
电流电压：50KV, 1.2A	曝光时间：5s
面探测器至样品距离：40mm	测试温度：173 (2) K

结构解析与精修过程：

采用 SAINT 程序对衍射数据进行积分还原后，采用 SADABS 程序对数据进行经验吸收校正；采用 SHELXT2014 通过直接法解析单晶结构，并采用最小二乘法对结构进行精修，氢原子精修过程采取各向同性计算处理获得，C-H 上氢原子通过计算加氢获得，并采用骑式模型对其精修处理。

用 D8 Venture 衍射仪收集衍射强度数据, Cu 靶 (Cu-K α (=1.54018Å)), 石墨单色器, 单导管直径 $\Phi=0.50\text{mm}$, 晶体与 COMS 探测器距离 $d=40\text{mm}$, 分辨率: 0.80\AA , 管压 50KV, 管流 1.2mA, 扫描方式: Φ 和 ω 扫描, 收集总衍射点数为 6738 个, 独立衍射点数 2751 个, 可观察点数 ($|F|^2 \geq 2\sigma|F|^2$) 为 2709 个。Flack 常数为 -0.03 (7), 手性中心如图 1 所示; 晶体数据如下表 2, 数据收集如表 3, 精修参数如表 4, 其他具体参数结果如表 5-表 7。

表 2 Crystal data (晶体数据)

C13H18BN5O3	$F(000) = 640$
$Mr = 303.13$	$D_x = 1.363 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, C_2	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$
$a = 19.8507 (5) \text{ \AA}$	Cell parameters from 5850 reflections
$b = 6.6953 (2) \text{ \AA}$	$\Theta = 4.0\text{--}72.2^\circ$
$c = 12.3601 (3) \text{ \AA}$	$\mu = 0.81 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 115.925 (1)^\circ$	$T = 170 \text{ K}$
$V = 1477.42 (7) \text{ \AA}^3$	Block, colourless
$Z = 4$	$0.19 \times 0.12 \times 0.08 \text{ mm}$

表 3 Data collection (数据收集)

D8 VENTURE diffractometer	$R_{\text{int}} = 0.027$
Absorption correction: multi-scan SADABS2016/2 (Bruker,2016/2) was used for absorption correction. $wR_2(\text{int})$ was 0.1515 before and 0.0479 after correction. The Ratio of minimum to maximum transmission is 0.8576. The 1/2 correction factor is Not present.	$\Theta_{\text{max}} = 72.2^\circ$, $\Theta_{\text{min}} = 4.0^\circ$
$T_{\text{min}} = 0.646$, $T_{\text{max}} = 0.754$	$h = -22 \rightarrow 24$
6738 measured reflections	$k = -8 \rightarrow 8$
2751 independent reflections	$l = -15 \rightarrow 15$
2709 reflections with $I > 2\sigma(I)$	

表 4

Refinement on F^2	Hydrogen site location: mixed
Least-squares matrix: full	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement

10

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.029$	$w = 1/[\sigma^2(Fo^2) + (0.0481P)^2 + 0.2566P]$ where $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$
$wR(F^2) = 0.077$	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
$S = 1.04$	$\Delta > \max = 0.16 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
2751 reflections	$\Delta > \min = -0.17 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
205 parameters	Absolute structure: Flack x determined using 1136 quotients [(I+)-(I-)]/[(I+)+(I-)] (Parsons, Flack and Wagner, Acta Cryst. B69 (2013) 249-259).
1 restraint	Absolute structure parameter: 0.03 (7)

表 5 Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)
(分数原子坐标和各向同性或等效各向同性位移参数)

	<i>x</i>	<i>Y</i>	<i>z</i>	<i>Uiso*/Ueq</i>
O2	0.64183 (7)	0.3466 (2)	0.90349 (10)	0.0284 (3)
O3	0.73919 (7)	0.53879 (18)	0.88836 (11)	0.0272 (3)
O1	0.64514 (6)	0.3533 (2)	0.71733 (10)	0.0250 (3)
N2	0.44700 (8)	0.4545 (2)	0.59248 (13)	0.0261 (3)
N1	0.75403 (8)	0.1845 (2)	0.88956 (13)	0.0257 (3)
N3	0.50499 (9)	0.8426 (3)	0.63775 (16)	0.0343 (4)
N5	0.25974 (10)	0.5638 (3)	0.44136 (17)	0.0421 (4)
N4	0.38641 (10)	0.9765 (3)	0.53837 (19)	0.0418 (4)
H4A	0.34431	0.959052	0.54561	0.050*
H4B	0.409931	1.082673	0.580823	0.050*
C9	0.52051 (9)	0.4867 (3)	0.65153 (14)	0.0247 (3)
C10	0.54820 (10)	0.6817 (3)	0.67279 (16)	0.0302 (4)
H10	0.600853	0.700135	0.714619	0.036*
C6	0.57060 (10)	0.3066 (3)	0.69661 (15)	0.0258 (4)
H6	0.550774	0.195661	0.636741	0.031*
C11	0.40272 (10)	0.6161 (3)	0.55589 (15)	0.0263 (4)
C1	0.80696 (10)	0.4983 (3)	0.87991 (16)	0.0288 (4)
H1A	0.846548	0.593573	0.92966	0.035*
H1B	0.799391	0.509148	0.795464	0.035*
C7	0.57939 (10)	0.2340 (3)	0.82101 (16)	0.0298 (4)
H7	0.593762	0.089638	0.829854	0.036*
C2	0.82872 (10)	0.2853 (3)	0.92620 (17)	0.0301 (4)
H2	0.85831	0.284276	1.015667	0.036*
C13	0.32331 (10)	0.5819 (3)	0.49092 (16)	0.0307 (4)
C12	0.43054 (10)	0.8133 (3)	0.57820 (16)	0.0303 (4)
C5	0.74743 (12)	0.0217 (3)	0.80192 (18)	0.0365 (4)

H5A	0.696253	0.017265	0.735234	0.044*
H5B	0.759279	-0.110065	0.842316	0.044*
C8	0.51302 (12)	0.2583 (4)	0.84878 (19)	0.0442 (5)
H8A	0.524991	0.201813	0.928255	0.066*
H8B	0.469703	0.188319	0.787783	0.066*
H8C	0.501252	0.400526	0.848327	0.066*
B1	0.69082 (11)	0.3664 (3)	0.84626 (16)	0.0242 (4)
C3	0.86852 (13)	0.1659 (4)	0.8665 (2)	0.0454 (5)
H3A	0.900125	0.059633	0.920509	0.054*
H3B	0.900172	0.253516	0.843131	0.054*
C4	0.80418 (16)	0.0773 (4)	0.7561 (2)	0.0474 (6)
H4C	0.783299	0.176608	0.690291	0.057*
H4D	0.82071	-0.041813	0.726658	0.057*
H1	0.7538 (12)	0.131 (3)	0.954 (2)	0.019 (5)

表 6 Atomic displacement parameters (原子位移参数)

	<i>U</i> ₁₁	<i>U</i> ₂₂	<i>U</i> ₃₃	<i>U</i> ₁₂	<i>U</i> ₁₃	<i>U</i> ₂₃
O2	0.0275 (6)	0.0368 (7)	0.0209 (6)	0.0011 (5)	0.0104 (5)	-0.0008 (5)
O3	0.0266 (6)	0.0268 (6)	0.0262 (6)	0.0009 (5)	0.0098 (5)	-0.0030 (5)
O1	0.0217 (5)	0.0321 (6)	0.0200 (5)	0.0001 (5)	0.0079 (4)	0.0013 (5)
N2	0.0241 (7)	0.0331 (8)	0.0208 (6)	-0.0024 (6)	0.0094 (5)	0.0003 (6)
N1	0.0295 (7)	0.0266 (7)	0.0208 (7)	0.0026 (6)	0.0109 (5)	0.0016 (6)
N3	0.0259 (7)	0.0318 (8)	0.0422 (9)	-0.0017 (7)	0.0122 (6)	-0.0002 (7)
N5	0.0254 (8)	0.0602 (12)	0.0388 (9)	-0.0039 (8)	0.0122 (7)	-0.0088 (8)
N4	0.0276 (8)	0.0350 (9)	0.0615 (11)	0.0030 (7)	0.0181 (8)	0.0029 (9)
C9	0.0226 (8)	0.0319 (9)	0.0189 (7)	-0.0019 (7)	0.0083 (6)	0.0003 (7)
C10	0.0221 (8)	0.0333 (9)	0.0318 (9)	-0.0025 (7)	0.0087 (7)	-0.0027 (8)
C6	0.0241 (8)	0.0296 (9)	0.0224 (7)	-0.0022 (7)	0.0089 (6)	-0.0013 (6)
C11	0.0213 (8)	0.0341 (9)	0.0235 (8)	-0.0010 (6)	0.0097 (6)	-0.0002 (7)
C1	0.0275 (8)	0.0332 (9)	0.0267 (8)	-0.0015 (7)	0.0127 (7)	-0.0029 (7)
C7	0.0282 (8)	0.0353 (9)	0.0251 (8)	-0.0007 (7)	0.0111 (7)	0.0031 (7)
C2	0.0256 (8)	0.0378 (10)	0.0260 (8)	0.0033 (7)	0.0103 (7)	0.0017 (7)
C13	0.0263 (9)	0.0393 (9)	0.0271 (8)	-0.0008 (7)	0.0123 (7)	-0.0026 (8)
C12	0.0254 (8)	0.0347 (10)	0.0319 (9)	0.0001 (7)	0.0134 (7)	0.0004 (7)
C5	0.0476 (11)	0.0272 (9)	0.0324 (9)	0.0068 (8)	0.0152 (9)	-0.0026 (8)
C8	0.0336 (10)	0.0711 (15)	0.0318 (9)	-0.0015 (10)	0.0180 (8)	0.0100 (10)
B1	0.0260 (8)	0.0251 (9)	0.0199 (8)	0.0038 (7)	0.0086 (7)	0.0012 (7)
C3	0.0426 (11)	0.0460 (12)	0.0595 (13)	0.0105 (10)	0.0333 (10)	0.0038 (11)
C4	0.0762 (16)	0.0385 (11)	0.0413 (11)	0.0140 (11)	0.0385 (12)	0.0026 (10)

表 7 Geometric parameters (Å, °) (几何参数)

O2—C7	1.428 (2)	C6—C7	1.548 (2)
O2—B1	1.437 (2)	C11—C13	1.441 (2)
O3—C1	1.420 (2)	C11—C12	1.411 (3)

O3—B1	1.445 (2)	C1—H1A	0.99
O1—C6	1.422 (2)	C1—H1B	0.99
O1—B1	1.451 (2)	C1—C2	1.527 (3)
N2—C9	1.333 (2)	C7—H7	1
N2—C11	1.342 (2)	C7—C8	1.508 (3)
N1—C2	1.507 (2)	C2—H2	1
N1—C5	1.502 (2)	C2—C3	1.523 (3)
N1—B1	1.660 (2)	C5—H5A	0.99
N1—H1	0.88 (2)	C5—H5B	0.99
N3—C10	1.327 (3)	C5—C4	1.513 (3)
N3—C12	1.346 (2)	C8—H8A	0.9800
N5—C13	1.143 (3)	C8—H8B	0.9800
N4—H4A	0.8861	C8—H8C	0.9800
N4—H4B	0.8860	C3—H3A	0.9900
N4—C12	1.351 (3)	C3—H3B	0.9900
C9—C10	1.396 (3)	C3—C4	1.524 (4)
C9—C6	1.506 (2)	C4—H4C	0.9900
C10—H10	0.9500	C4—H4D	0.9900
C6—H6	1.0000		
C7—O2—B1	105.08 (13)	N1—C2—C1	103.04 (13)
C1—O3—B1	108.83 (14)	N1—C2—H2	110.7
C6—O1—B1	108.20 (13)	N1—C2—C3	105.66 (17)
C9—N2—C11	116.93 (16)	C1—C2—H2	110.7
C2—N1—B1	105.90 (14)	C3—C2—C1	115.48 (17)
C2—N1—H1	107.7 (14)	C3—C2—H2	110.7
C5—N1—C2	107.82 (15)	N5—C13—C11	176.6 (2)
C5—N1—B1	118.98 (13)	N3—C12—N4	117.58 (18)
C5—N1—H1	109.2 (14)	N3—C12—C11	119.05 (17)
B1—N1—H1	106.7 (14)	N4—C12—C11	123.31 (16)
C10—N3—C12	117.29 (17)	N1—C5—H5A	110.9
H4A—N4—H4B	108.8	N1—C5—H5B	110.9
C12—N4—H4A	110.3	N1—C5—C4	104.31 (17)
C12—N4—H4B	110.1	H5A—C5—H5B	108.9
N2—C9—C10	120.07 (17)	C4—C5—H5A	110.9
N2—C9—C6	117.42 (16)	C4—C5—H5B	110.9
C10—C9—C6	122.48 (15)	C7—C8—H8A	109.5
N3—C10—C9	123.57 (16)	C7—C8—H8B	109.5
N3—C10—H10	118.2	C7—C8—H8C	109.5
C9—C10—H10	118.2	H8A—C8—H8B	109.5
O1—C6—C9	110.96 (14)	H8A—C8—H8C	109.5
O1—C6—H6	109.8	H8B—C8—H8C	109.5
O1—C6—C7	103.51 (13)	O2—B1—O3	112.50 (14)
C9—C6—H6	109.8	O2—B1—O1	107.61 (14)

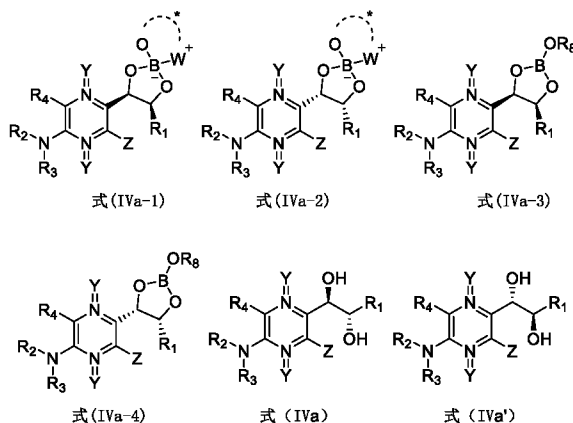
C9—C6—C7	112.86 (15)	O2—B1—N1	110.64 (14)
C7—C6—H6	109.8	O3—B1—O1	116.20 (15)
N2—C11—C13	117.11 (17)	O3—B1—N1	100.38 (13)
N2—C11—C12	123.09 (15)	O1—B1—N1	109.33 (14)
C12—C11—C13	119.80 (17)	C2—C3—H3A	111.1
O3—C1—H1A	110.6	C2—C3—H3B	111.1
O3—C1—H1B	110.6	C2—C3—C4	103.25 (17)
O3—C1—C2	105.82 (14)	H3A—C3—H3B	109.1
H1A—C1—H1B	108.7	C4—C3—H3A	111.1
C2—C1—H1A	110.6	C4—C3—H3B	111.1
C2—C1—H1B	110.6	C5—C4—C3	103.32 (17)
O2—C7—C6	103.23 (14)	C5—C4—H4C	111.1
O2—C7—H7	108.4	C5—C4—H4D	111.1
O2—C7—C8	110.64 (16)	C3—C4—H4C	111.1
C6—C7—H7	108.4	C3—C4—H4D	111.1
C8—C7—C6	117.49 (16)	H4C—C4—H4D	109.1
C8—C7—H7	108.4		

以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合，为使描述简洁，未对上述实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述，然而，只要这些技术特征的组合不存在矛盾，都应当认为是本说明书记载的范围。

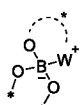
以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式，其描述较为具体和详细，但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是，对于本领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干变形和改进，这些都属于本发明的保护范围。因此，本发明的保护范围应以所附权利要求为准。

权利要求书

1、具有式 (IVa-1)、式 (IVa-2)、式 (IVa-3)、式 (IVa-4)、式 (IVa) 或式 (IVa') 所示结构的中间体:



5 其中,



表示双羟基、第一试剂和第二试剂反应生成的结构;



表述双羟基与第一试剂反应生成的结构;

所述第一试剂为硼酸酯或硼酸;

所述第二试剂为手性氨基醇;

10 W 为 NH_x , X 为 0、1 或 2;

R_1 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代芳基、或取代或未取代的杂芳基;

R_2 和 R_3 各自独立地为氢原子或氨基保护基; 且 R_2 和 R_3 可和与所述 R_2 、 R_3 相连的氮原子一起形成环状内酰亚胺基;

15 R_4 为 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{CONR}_6$ 或 $-\text{CN}$;

R_5 和 R_6 各自独立地为氢原子、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代芳基、或取代或未取代的杂芳基;

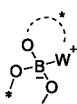
Z 为氢原子或离去基团;

Y 为 O 或不存在。

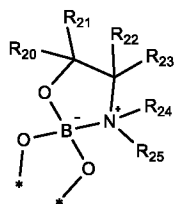
20 2、根据权利要求 1 所述的中间体, 其特征在于, 所述 Y 不存在, Z 为氢原子, R_4 为氰基, R_1 为甲基。

3、根据权利要求 1 所述的中间体, 其特征在于, 所述第一试剂为硼酸酯; 所述第二试剂为手性氨基醇。

25 4、根据权利要求 3 所述的中间体, 其特征在于, R_8 为取代或未取代的 C_{1-10} 烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基; 和/或



具有以下结构:



其中，与 R₂₀ 和 R₂₁ 相连的碳原子、与 R₂₂ 和 R₂₃ 相连的碳原子中至少有一个碳原子为手性碳；

R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 各自独立地选自：H、取代或未取代 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代苯基、取代或未取代萘基、或取代或未取代喹啉基；

5 R₂₄ 和 R₂₅ 各自独立地选自：H、取代或未取代 C₁₋₆ 烷基、或取代或未取代苯基；

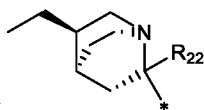
R₂₃ 和 R₂₄ 可相互连接形成环状结构；

R₂₃、R₂₄ 和 R₂₅ 可相互连接形成桥环结构。

5、根据权利要求 4 所述的中间体，其特征在于，R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 各自独立地选自 H、苯基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代喹啉基；

10 R₂₄ 和 R₂₅ 各自独立地选自：H、C₁₋₆ 烷基或苯基；

R₂₃ 和 R₂₄ 可相互连接形成五元含氮杂环；



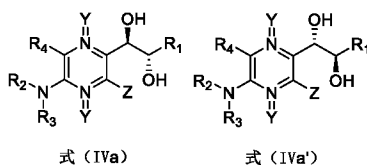
R₂₃、R₂₄ 和 R₂₅ 可相互连接形成 结构。

6、根据权利要求 1 所述的中间体，其特征在于，所述硼酸酯选自：硼酸三甲酯、硼酸三乙酯、硼酸三异丙酯或硼酸异丙醇频那醇酯；

15 所述手性氨基醇选自：L-苯甘氨酸、L-脯氨酸、L-苯丙氨酸、(S)-(-)- α,α -二苯基脯氨酸、奎宁或辛可尼。

7、权利要求 1-6 任一项所述的中间体的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

20 将待拆分化合物、第一试剂、第二试剂和非质子性溶剂混合，加热回流，反应完成后，结晶获得式 (IVa-1) 或式 (IVa-2) 所示结构的中间体；其中，所述待拆分化合物为式 (IVa) 和式 (IVa') 组成的混合物；



式 (IVa)

式 (IVa')

8、根据权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于，所述待拆分化合物和所述第一试剂反应，生成式 (IVa-3) 和式 (IVa-4) 所示结构的混合物；所述式 (IVa-3) 和式 (IVa-4) 所示结构的混合物与所述第二试剂反应，制得式 (IVa-1) 或式 (IVa-2) 所示结构的中间体。

25 9、根据权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于，所述非质子性溶剂选自：四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚、乙腈、甲苯、苯、二甲苯、1,4-二氧六环、丙酮和 MIBK 中的一种或多种；和/或

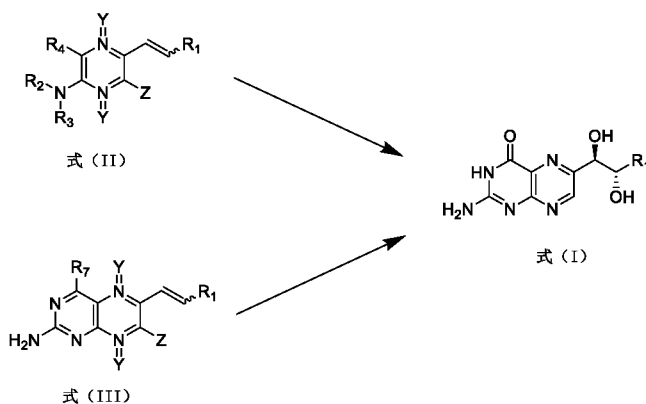
所述待拆分化合物和所述第二试剂的摩尔比为小于或等于 1；和/或

所述第一试剂和所述第二试剂的摩尔比为 1: (1.0-1.3)；和/或

30 每 1g 所述待拆分化合物加入 1-100mL 所述非质子性溶剂。

10、权利要求 1-6 任一项所述的中间体的在制备 L-赤型生物蝶呤类化合物中的应用。

11、一种 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法，其特征在于，所述 L-赤型生物蝶呤类化合物具有式 (I) 所示的结构，且所述式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物由式 (II) 所示化合物或式 (III) 所示化合物通过双羟化反应制备而成；



其中,

Y 为 O 或不存在;

Z 为氢原子或离去基团;

5 R_1 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代芳基、或取代或未取代的杂芳基;

R_2 和 R_3 各自独立地为氢原子或氨基保护基; 且 R_2 和 R_3 可和与所述 R_2 、 R_3 相连的氮原子一起形成环状内酰亚胺基;

R_4 为 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{CONR}_6$ 或 $-\text{CN}$;

10 R_5 和 R_6 各自独立地为氢原子、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代芳基、或取代或未取代的杂芳基;

R_7 为 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 。

12、根据权利要求 11 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述 R_5 和 R_6 各自独立地选自: 氢原子、或取代或未取代的 C_{1-20} 烷基;

15 所述 R_1 选自: C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基、3-10 元芳基、3-10 元杂芳基、TMS、TBS、或 $-\text{CH}_2\text{X}$; X 为离去基团。

13、根据权利要求 12 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述离去基团选自: 硅烷基、卤素、 OSO_nR_9 、 OCOR_{10} 或 $\text{OPO}_2\text{R}_{11}$; 其中 R_9 、 R_{10} 或 R_{11} 各自独立地选自: $-\text{CF}_3$ 、烷基、苯基、或烷基取代苯基, n 为 0、1 或 2; 和/或

20 所述氨基保护基选自: $-\text{Boc}$ 、 $-\text{Cbz}$ 、 $-\text{Ac}$ 、 $-\text{Ts}$ 、 $-\text{Ms}$ 、 $-\text{Bz}$ 、 $-\text{Bn}$ 、 $-\text{PMB}$ 、或 schiff 碱。

14、根据权利要求 13 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述 Y 不存在, Z 为氢原子, R_4 为氰基, R_1 为甲基。

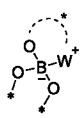
15、根据权利要求 11 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法, 其特征在于, 当所述式 (II) 所示化合物中烯烃为顺式结构, 其结构式为式 (IIa) 所示时, 由式 (IIa) 所示化合物制备式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物的步骤包括以下步骤:

25 将所述式 (IIa) 所示化合物进行双羟化反应, 获得式 (IVa) 和式 (IVa') 所示化合物组成的待拆分化合物;

采用手性拆分试剂组拆分所述待拆分化合物, 得到式 (IVa-1) 所示化合物;

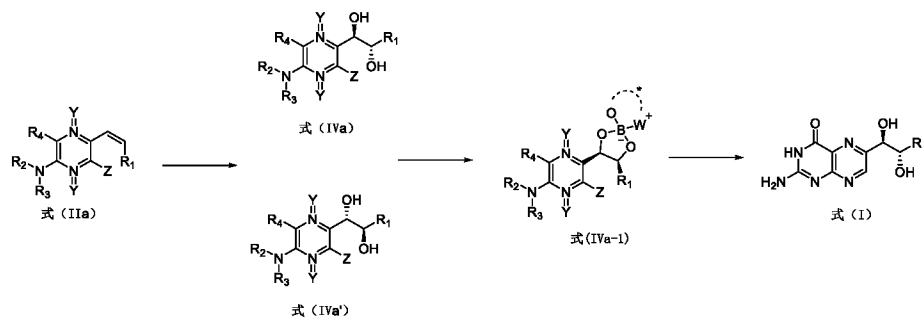
30 将所述式 (IVa-1) 所示化合物与 $\text{E}=\text{NH}_2$ 和/或 $\text{E}=\text{NH}_2$ 盐依次进行环化反应和水解反应, 制得式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物;

其中, 所述手性拆分试剂组包括第一试剂和第二试剂, 所述第一试剂为硼酸酯或硼酸; 所述第二试剂为手性氨基醇;



、W、Z、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如权利要求 1 所定义;

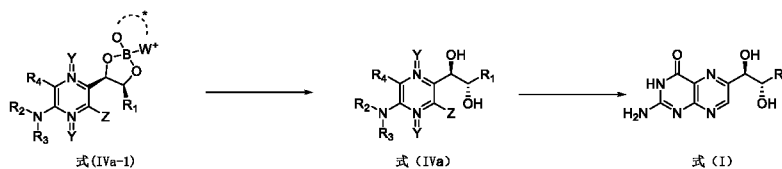
E 为卤素、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基或-NH₂;



16、根据权利要求 15 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法，其特征在于，得到式 (IVa-1) 所示化合物的步骤后还包括以下步骤：

5 将式 (IVa-1) 所示化合物与质子性溶剂混合，制得式 (IVa) 所示化合物；

将式 (IVa) 所示化合物与 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐依次进行环化反应和水解反应，制得式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物；

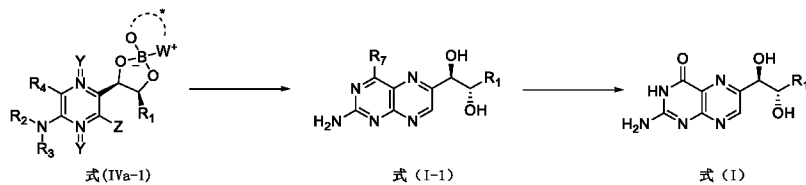


17、根据权利要求 15 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法，其特征在于，将式 (IVa-1)

10 所示化合物与 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐依次进行环化反应和所述水解反应的步骤包括以下步骤：

将式 (IVa-1) 所示化合物、 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $\text{E}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐、碱和质子性溶剂混合，加热至 50-100°C，待反应完成后，冷却，有固体析出，过滤获得式 (I-1) 所示化合物；

将所述式 (I-1) 所示化合物加入碱性溶液中，待反应完成，加入酸，调 pH 至 5~6，有晶体析出，过滤干燥，即得式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物；



15

R₇ 为-OH 或-NH₂。

18、根据权利要求 15 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法，其特征在于，所述硼酸酯选自：硼酸三甲酯、硼酸三乙酯、硼酸三异丙酯或硼酸异丙醇频那醇酯；

20 所述手性氨基醇选自：L-苯甘氨酸、L-脯氨酸、L-苯丙胺醇、(S)-(-)- α,α -二苯基脯氨酸、奎宁或辛可尼。

19、根据权利要求 11 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法，其特征在于，当所述式 (II) 所示化合物中烯烃为反式结构，其结构式为式 (IIb) 所示时，由式 (IIb) 所示化合物制备式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物的步骤包括以下步骤：

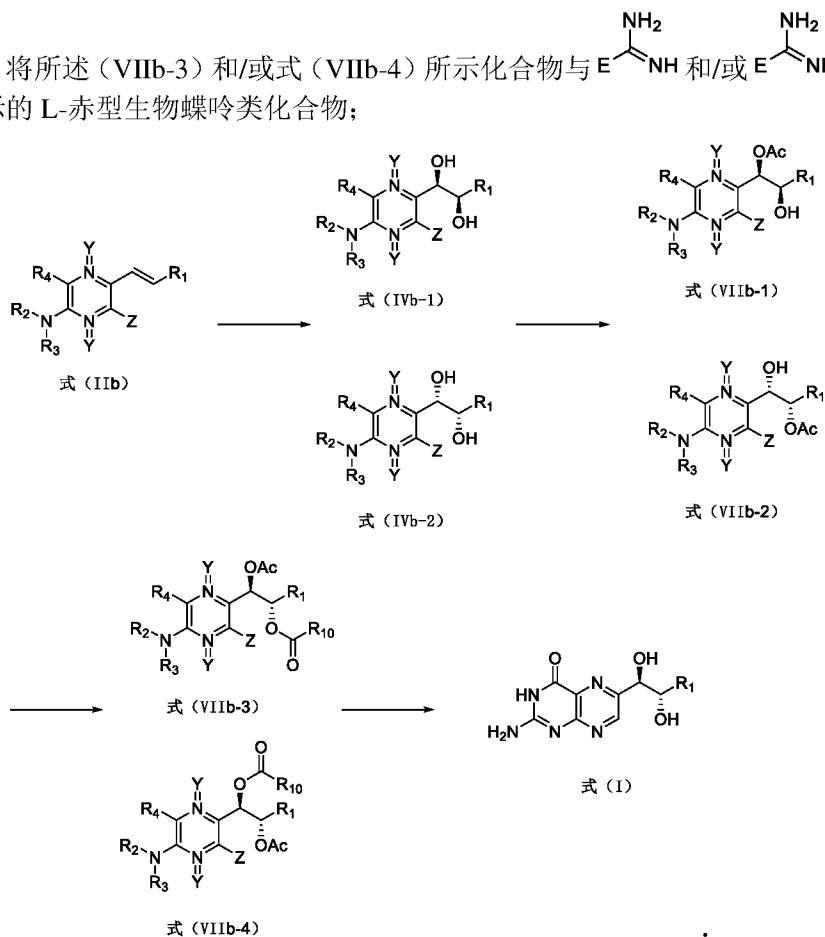
将所述式 (IIb) 所示化合物进行双羟化反应，制得式 (IVb-1) 和/或式 (IVb-2) 所示化合物；

25 将所述式 (IVb-1) 和/或式 (IVb-2) 所示化合物进行乙酰化反应，制得式 (VIIIb-1) 和/或式 (VIIIb-2) 所示化合物；

将所述式 (VIIIb-1) 和/或式 (VIIIb-2) 所示化合物进行 Mitsunobu 反应，制得式 (VIIIb-3) 和/或式

(VIIb-4) 所示化合物;

将所述 (VIIb-3) 和/或式 (VIIb-4) 所示化合物与 $E-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 和/或 $E-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 盐进行环化反应, 制得式 (I) 所示的 L-赤型生物蝶呤类化合物;



5

其中, R_{10} 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代芳基、或取代或未取代的杂芳基;

E 为卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基或 $-NH_2$ 。

20、根据权利要求 11-19 任一项所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述双羟化反应方法为 Sharpless 不对称双羟化反应、碱性 $KMnO_4$ 双羟化反应、Fe 催化双羟基化反应或不对称环氧化后水解开环。

21、根据权利要求 20 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法, 其特征在于, 采用 Sharpless 不对称双羟化反应将式 (IIa) 所示化合物和/或所述式 (IIb) 所示化合物进行双羟化反应, 所述 Sharpless 不对称双羟化反应的步骤包括以下步骤:

15 将所述式 (IIa) 所示化合物和/或所述式 (IIb) 所示化合物、氧化剂、双羟基化试剂、碱、配体和溶剂混合进行反应, 反应完成后淬灭反应, 分离, 即得;

其中, 所述双羟基化试剂选自: OsO_4 、 K_2OsO_4 、 OsO_4 水合物和 K_2OsO_4 水合物中的一种或多种;

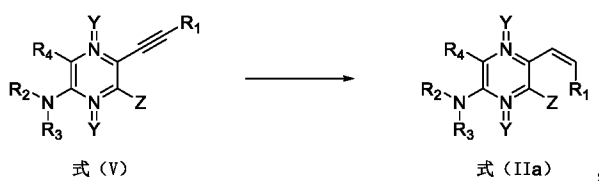
所述氧化剂选自: $K_3[Fe(CN)_6]$ 或 NMO 以及中的一种或多种;

20 所述碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钾、碳酸氢钠、NaOH、KOH、LiOH、 NH_4OH 、t-BuONa、t-BuOK、t-BuOLi、碳酸铯、三乙胺、二异丙基乙基氨、DBU、吡啶和对二甲氨基吡啶中的一种或多种;

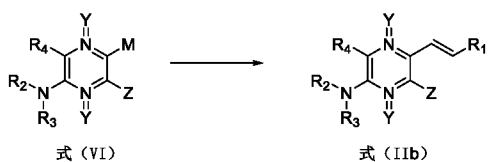
所述配体选自: $(DHQ)_2PHAL$ 、 $(DHQD)_2PHAL$ 、DHQ-IND 和 DHQD-IND 中的一种或多种。

22、根据权利要求 11 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法, 其特征在于,

25 当所述式 (II) 所示化合物中烯烃为顺式结构, 其结构式为式 (IIa) 所示化合物时, 所述式 (IIa) 所示化合物由式 (V) 所示化合物通过催化氢化反应制得:



当所述式 (II) 所示化合物中烯烃为反式结构, 其结构式为式 (IIb) 所示化合物时, 所述式 (IIb) 所示化合物由式 (VI) 所示化合物通过偶联反应制得;



5 其中, M 为 H 或离去基团。

23、根据权利要求 22 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述催化氢化反应的步骤包括以下步骤:

将所述式 (V) 所示化合物、催化剂和溶剂混合, 在氢气氛围下反应, 待反应完成后, 过滤, 浓缩得到所述式 (IIa) 所示化合物;

10 所述催化剂选自: Lindlar 催化剂、钯/碳、Raney 镍、铂黑和二氧化铂中的一种或多种;

所述溶剂选自: 四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚、甲基叔丁基醚、甲基环戊基醚、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈和甲苯中的一种或多种。

24、根据权利要求 22 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述偶联反应的步骤包括以下步骤:

15 将所述式 (VI) 所示化合物、反式-1-丙烯基硼酸类试剂、催化剂、溶剂和配体混合, 待反应完成后, 分离得到所述式 (IIb) 所示化合物;

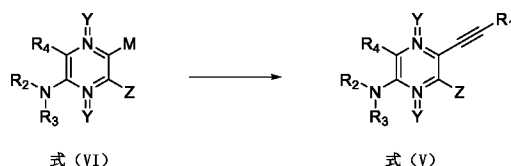
所述反式-1-丙烯基硼酸类试剂选自: 反式-1-丙烯基硼酸频哪醇酯、反式-1-丙烯基硼酸或反式-1-丙烯基氟硼酸盐;

20 所述催化剂选自: 5%Pd/C、10%Pd/C、Pd(OAc)₂、PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(dppf)、PdCl₂(MeCN)₂ 和 Pd₂(dba)₃ 中一种或多种;

所述溶剂选自: 甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、水、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、DME、DMF、DMSO、NMP、乙腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙醚、甲基叔丁基醚、甲苯、二甲苯、丙酮、甲基乙基酮和甲基环戊烷中的一种或多种;

所述配体选自: PPh₃、BINAP、dppf、Xantphos、Xphos 单磷及双磷配体中的一种或多种。

25 25、根据权利要求 22 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述式 (V) 所示化合物由式 (VI) 所示化合物通过 Sonogashira 反应制得;



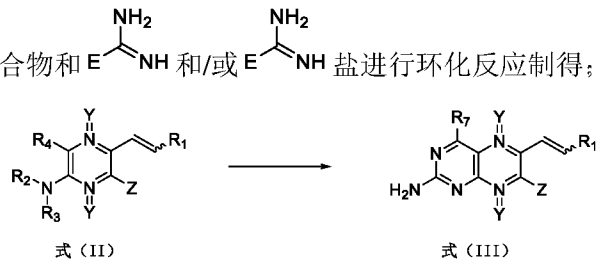
26、根据权利要求 25 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述 Sonogashira 反应的步骤包括以下步骤:

30 将所述式 (VI) 所示化合物、催化剂、配体和溶剂混合;

加入碱和 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_1$, 反应完成后, 淬灭反应, 分离得到所述式 (V) 所示化合物。

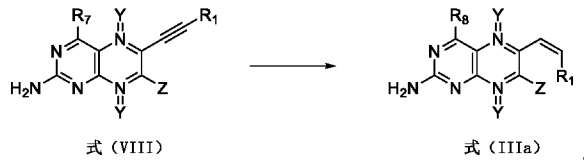
27、根据权利要求 11 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述式 (III) 所

示化合物由式 (II) 所示化合物和 $E-CH=NH$ 和/或 $E-CH=NH$ 盐进行环化反应制得;



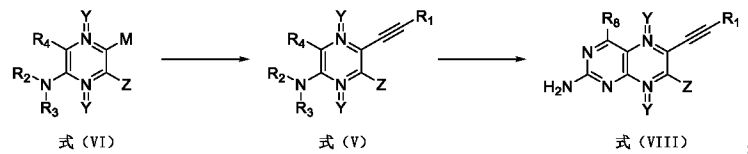
E 为卤素、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基或-NH₂。

- 28、根据权利要求 11 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法，其特征在于，
 5 当所述式 (III) 所示化合物中烯基为顺式结构，其结构式为式 (IIIa) 所示化合物时，所述式 (IIIa) 所示化合物由式 (VIII) 所示化合物通过催化氢化反应制得：

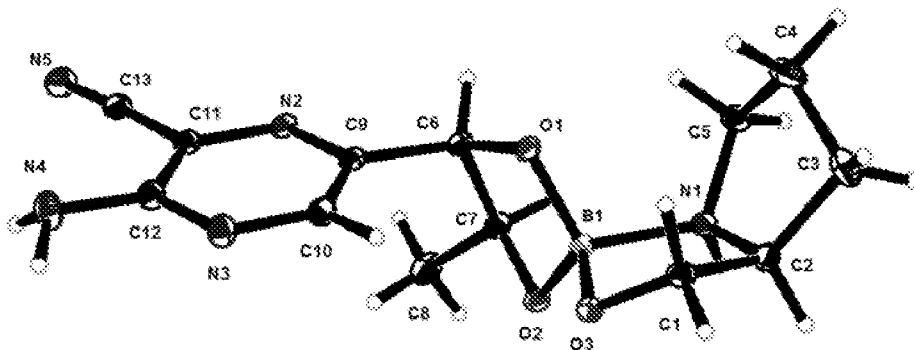


29、根据权利要求 28 所述的 L-赤型生物蝶呤类化合物的制备方法，其特征在于，所述式 (VIII) 所示化合物由以下步骤制得：

- 10 式 (VI) 所示化合物通过 Sonogashira 反应制得式 (V) 所示化合物；
 所述式 (V) 所示化合物经环化制得所述式 (VIII) 所示化合物；



其中，M 为 H 或离去基团。



PLAT791 ALERT 4 G Model has Chirality at N1
And 3 other PLAT791 Alerts

(Chiral SPGR)

S Verify

PLAT791 ALERT 4 G Model has Chirality at C2
PLAT791 ALERT 4 G Model has Chirality at C6
PLAT791 ALERT 4 G Model has Chirality at C7

(Chiral SPGR)

S Verify

(Chiral SPGR)

R Verify

(Chiral SPGR)

S Verify

图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/109818

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07F 5/02(2006.01)i; C07D 241/02(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) C07F; C07D		
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) CNKI, CNABS, SIPOABS, DWPI, VEN, REGISTRY, CASREACT, CAPLUS, MARPAT: 赤型生物蝶呤, 沙丙蝶呤, 制备, 合成, 中间体, intermediate, prepare, synthesize, erythro, biopterin, pterin, Sapropterin, sub-structure or reaction formula search according to claim 1.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Taylor, Edward C. et al. "Pteridines. XXXVII. A total synthesis of L-erythro-biopterin and some related 6-(polyhydroxyalkyl)pterins" <i>Journal of the American Chemical Society</i> , Vol. 98, No. 8, 31 December 1976 (1976-12-31), pages 2301-2307, see page 2302, scheme III	1-6, 10
X	Taylor, Edward C. et al. "Pteridines. XXXIII. Unequivocal total synthesis of L-erythro-Biopterin" <i>Journal of the American Chemical Society</i> , Vol. 96, No. 21, 31 December 1974 (1974-12-31), pages 6781-6782, see sheme I-III	1-6, 10
A	Taylor, Edward C. et al. "Pteridines. XXXVII. A total synthesis of L-erythro-biopterin and some related 6-(polyhydroxyalkyl)pterins" <i>Journal of the American Chemical Society</i> , Vol. 98, No. 8, 31 December 1976 (1976-12-31), pages 2301-2307, see page 2302, scheme III	7-9, 11-29
A	Taylor, Edward C. et al. "Pteridines. XXXIII. Unequivocal total synthesis of L-erythro-Biopterin" <i>Journal of the American Chemical Society</i> , Vol. 96, No. 21, 31 December 1974 (1974-12-31), pages 6781-6782, see sheme I-III	7-9, 11-29
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 October 2020		Date of mailing of the international search report 28 October 2020
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 Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DeGraw, Joseph I. et al. "Synthesis of biopterin-8a-13C" <i>Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals</i> , Vol. 16, No. 4, 31 December 1979 (1979-12-31), pp. 559-565	1-29
A	Zhang, Fang-Li et al. "A new synthesis of ciliapterin and dictyopterin. Ene reactions of (alkenylamino)-nitroso-pyrimidines" <i>Helvetica Chimica Acta</i> , Vol. 91, No. 12, 31 December 2008 (2008-12-31), pp. 2351-2360	1-29
A	Schircks, Bernhard et al. "Pterine chemistry. 84. A new, regiospecific synthesis of L-biopterin" <i>Helvetica Chimica Acta</i> , Vol. 68, No. 6, 31 December 1985 (1985-12-31), pp. 1639-1643	1-29
A	Jacobi, Peter A. et al. "Unequivocal synthesis of euglenapterin" <i>Journal of Organic Chemistry</i> , Vol. 46, No. 26, 31 December 1981 (1981-12-31), pages 5416-5418, see scheme I-III	1-29

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/109818

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07F 5/02(2006.01)i; C07D 241/02(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. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07F; C07D</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>CNKI, CNABS, SIPOABS, DWPI, VEN, REGISTRY, CASREACT, CAPLUS, MARPAT:赤型生物蝶呤, 沙丙蝶呤, 制备, 合成, 中间体, intermediate, prepare, synthesize, erythro, biopterin, pterin, Sapropterin, 根据权利要求1进行的子结构或反应式检索。</p>														
<p>C. 相关文件</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>Taylor, Edward C.等. "Pteridines. XXXVII. A total synthesis of L-erythro-biopterin and some related 6-(polyhydroxyalkyl)pterins" Journal of the American Chemical Society, 第98卷, 第8期, 1976年 12月 31日 (1976 - 12 - 31), 第2301-2307页, 参见第2302页scheme III</td> <td>1-6, 10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Taylor, Edward C.等. "Pteridines. XXXVIII. Unequivocal total synthesis of L-erythro-Biopterin" Journal of the American Chemical Society, 第96卷, 第21期, 1974年 12月 31日 (1974 - 12 - 31), 第6781-6782页, 参见sheme I-III</td> <td>1-6, 10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Taylor, Edward C.等. "Pteridines. XXXVII. A total synthesis of L-erythro-biopterin and some related 6-(polyhydroxyalkyl)pterins" Journal of the American Chemical Society, 第98卷, 第8期, 1976年 12月 31日 (1976 - 12 - 31), 第2301-2307页, 参见第2302页scheme III</td> <td>7-9, 11-29</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	Taylor, Edward C.等. "Pteridines. XXXVII. A total synthesis of L-erythro-biopterin and some related 6-(polyhydroxyalkyl)pterins" Journal of the American Chemical Society, 第98卷, 第8期, 1976年 12月 31日 (1976 - 12 - 31), 第2301-2307页, 参见第2302页scheme III	1-6, 10	X	Taylor, Edward C.等. "Pteridines. XXXVIII. Unequivocal total synthesis of L-erythro-Biopterin" Journal of the American Chemical Society, 第96卷, 第21期, 1974年 12月 31日 (1974 - 12 - 31), 第6781-6782页, 参见sheme I-III	1-6, 10	A	Taylor, Edward C.等. "Pteridines. XXXVII. A total synthesis of L-erythro-biopterin and some related 6-(polyhydroxyalkyl)pterins" Journal of the American Chemical Society, 第98卷, 第8期, 1976年 12月 31日 (1976 - 12 - 31), 第2301-2307页, 参见第2302页scheme III	7-9, 11-29
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	Taylor, Edward C.等. "Pteridines. XXXVII. A total synthesis of L-erythro-biopterin and some related 6-(polyhydroxyalkyl)pterins" Journal of the American Chemical Society, 第98卷, 第8期, 1976年 12月 31日 (1976 - 12 - 31), 第2301-2307页, 参见第2302页scheme III	1-6, 10												
X	Taylor, Edward C.等. "Pteridines. XXXVIII. Unequivocal total synthesis of L-erythro-Biopterin" Journal of the American Chemical Society, 第96卷, 第21期, 1974年 12月 31日 (1974 - 12 - 31), 第6781-6782页, 参见sheme I-III	1-6, 10												
A	Taylor, Edward C.等. "Pteridines. XXXVII. A total synthesis of L-erythro-biopterin and some related 6-(polyhydroxyalkyl)pterins" Journal of the American Chemical Society, 第98卷, 第8期, 1976年 12月 31日 (1976 - 12 - 31), 第2301-2307页, 参见第2302页scheme III	7-9, 11-29												
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input 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>"&" 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 10月 13日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 10月 28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>授权官员</p> <p>王少华</p> <p>电话号码 62086353</p>												

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	Taylor, Edward C.等. "Pteridines. XXXIII. Unequivocal total synthesis of L-erythro-Biopterin" Journal of the American Chemical Society, 第96卷, 第21期, 1974年 12月 31日 (1974 - 12 - 31), 第6781-6782页, 参见scheme I-III	7-9, 11-29
A	DeGraw, Joseph I.等. "Synthesis of biopterin-8a-13C" Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 第16卷, 第4期, 1979年 12月 31日 (1979 - 12 - 31), 第559-565页	1-29
A	Zhang, Fang-Li等. "A new synthesis of ciliapterin and dictyopterin. Ene reactions of (alkenylamino)-nitroso-pyrimidines" Helvetica Chimica Acta, 第91卷, 第12期, 2008年 12月 31日 (2008 - 12 - 31), 第2351-2360页	1-29
A	Schircks, Bernhard等. "Pterine chemistry. 84. A new, regiospecific synthesis of L-biopterin" Helvetica Chimica Acta, 第68卷, 第6期, 1985年 12月 31日 (1985 - 12 - 31), 1639-1643页	1-29
A	Jacobi, Peter A.等. "Unequivocal synthesis of euglenapterin" Journal of Organic Chemistry, 第46卷, 第26期, 1981年 12月 31日 (1981 - 12 - 31), 第5416-5418页, 参见scheme I-III	1-29