

(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
2017年6月29日 (29.06.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/107907 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 229/32 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07C 227/18 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
C07D 305/06 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/111218

(22) 国际申请日: 2016年12月21日 (21.12.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201510992359.6 2015年12月25日 (25.12.2015) CN

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

(72) 发明人: 李瑶 (LI, Yao); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 范江 (FAN, Jiang); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130

(CN)。 李升 (LI, Sheng); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 徐波 (XU, Bo); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 陈清平 (CHEN, Qingping); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 朱凤飞 (ZHU, Fengfei); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 肖志阳 (XIAO, Zhiyang); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。

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

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

[见续页]

(54) Title: CONDENSED RING γ -AMINO ACID DERIVATIVE AND PREPARATION METHOD AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 稠合环 γ -氨基酸衍生物及其制备方法和在医药上的应用

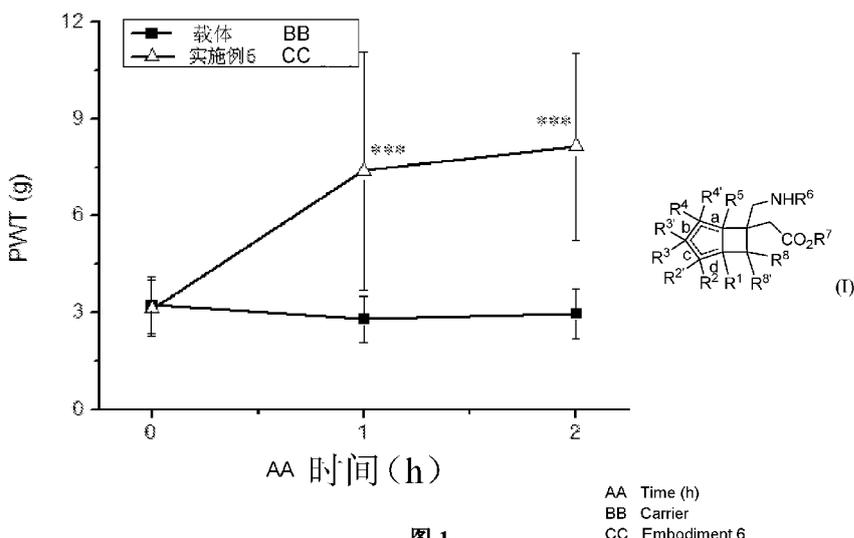


图 1

(57) Abstract: The present invention relates to a condensed ring γ -amino acid derivative and a medical use thereof, and in particular relates to the condensed ring γ -amino acid derivative as shown in formula (I), or a stereoisomer, a solvate, a metabolite, a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a cocrystal thereof, a pharmaceutical composition comprising same and a use of the compound or composition of the present invention in the field of analgesia, wherein the definitions of various substituent groups in formula (I) are the same as those in the description.

(57) 摘要: 本发明涉及一种稠合环 γ -氨基酸衍生物及其在医药上的应用, 具体而言涉及如通式(I)所示的稠合环 γ -氨基酸衍生物, 或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、药学上可接受的盐或共晶, 包含其的药物组合物以及本发明化合物或组合物在镇痛领域的用途, 其中, 通式(I)中各取代基的定义与说明书的定义相同。



WO 2017/107907 A1



MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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)。

(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,

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

稠合环 γ -氨基酸衍生物及其制备方法和在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一种通式(I)所示的稠合环 γ -氨基酸衍生物, 或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其药物组合物以及在镇痛领域的用途。

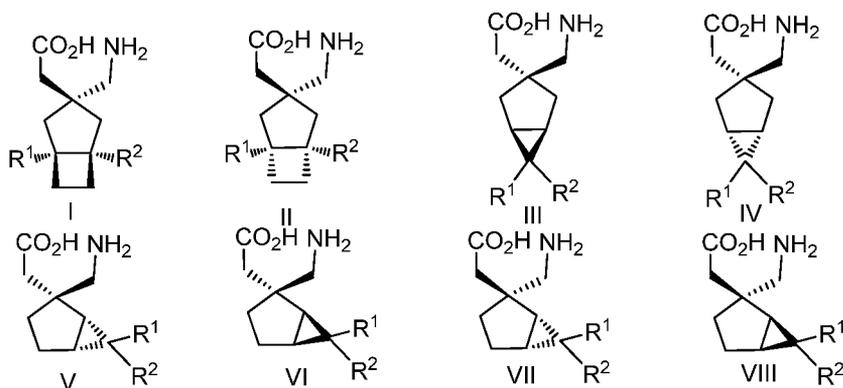
背景技术

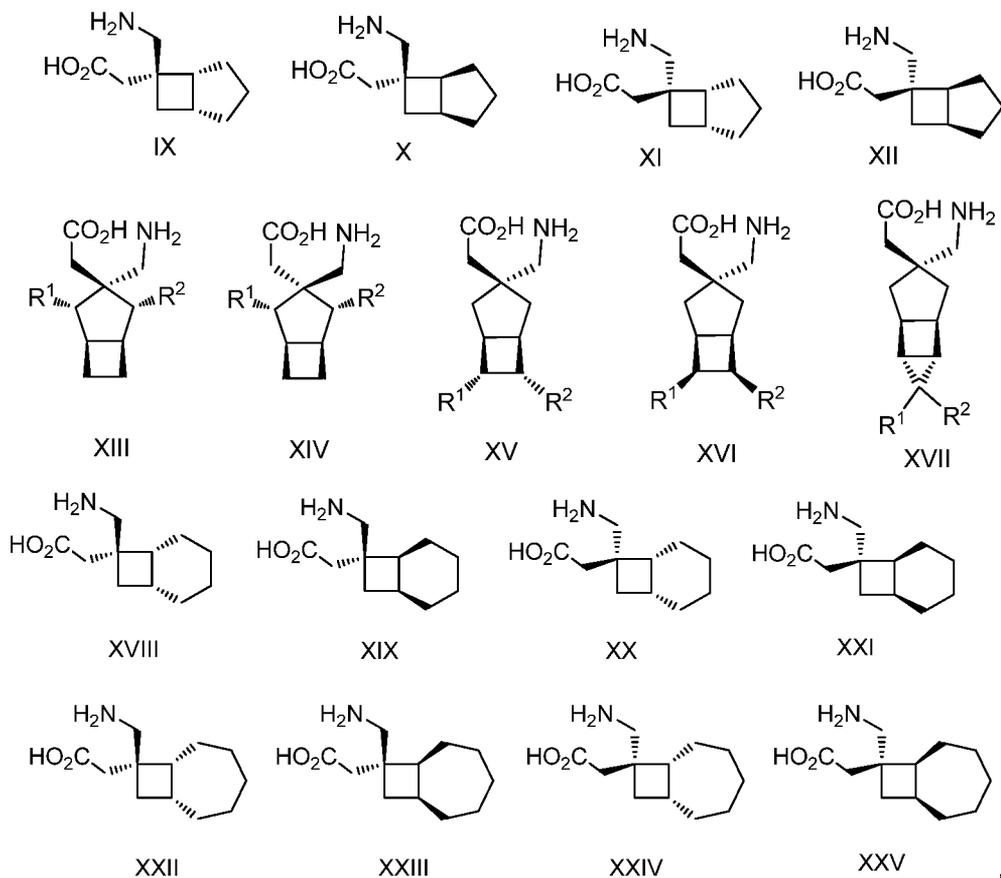
电压门控钙通道由 $\alpha 1$ 亚单位和辅助蛋白 $\alpha 2 \delta$ 、 β 、 γ 亚基共同构成。 $\alpha 2 \delta$ 蛋白可以调节钙通道的密度及钙通道电压依赖性动力学(Felix et al(1997)J. Neuroscience 17: 6884- 6891; Klugbauer et al(1999)J. Neuroscience 19:684-691; Hobom et al(2000)Eur. J. Neuroscience 12: 1217-1226; and Qin et al(2002)Mol. Pharmacol. 62:485-496)。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

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

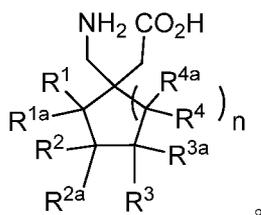
鉴于加巴喷丁和普瑞巴林的局限性, 需要开发新的具有更好药效的化合物。

WO2002085839 描述了可治疗癫痫、神经变性障碍、疼痛等疾病的二环氨基酸类似物及其衍生物、前药以及可药用盐和溶剂合物, 其中 R^1 、 R^2 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或苯甲基, 且式(XVII)中, R^1 、 R^2 同时为氢, 该发明与本发明的化合物结构差异较大, 不认为此专利中具体描述是本发明的一部分, 其通式化合物如下:

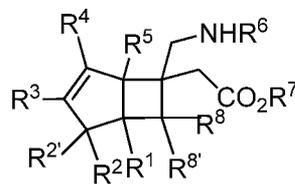




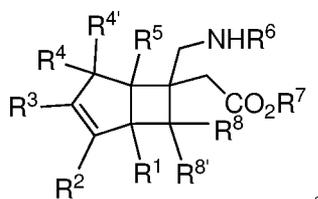
WO2004031124 说明书中记载了其发明发合物作为中间体可制得的下式氨基酸衍生物，其中 n 选自 0、1 或 2，R¹、R^{1a}、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}、R⁴ 和 R^{4a} 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 直链或支链烷基，或者 R¹ 和 R²、或 R² 和 R³ 结合形成任选被 1 或 2 个 C₁₋₆ 烷基取代的 C₃₋₇ 环烷基，该发明与本发明的化合物结构差异较大，不认为此专利中具体描述是本发明的一部分，其通式化合物如下：



WO2009041453 描述了可治疗疼痛的稠合环 γ-氨基酸衍生物或其药用盐，其中 R¹、R²、R^{2'}、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R^{8'} 各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基或者 R² 和 R^{2'} 与它们结合的碳原子一起形成 C₃₋₇ 环烷基，R³ 为氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基卤基团、羟基 C₁₋₆ 烷基、硫烷基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基硫烷基、C₁₋₆ 烷基硫烷基 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₇ 酰基硫代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₇ 酰氧基 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基，不认为此专利中具体描述是本发明的一部分，其通式化合物如下：



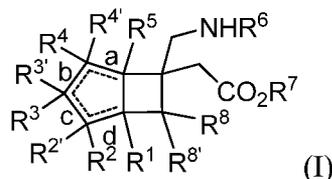
WO2010079668 描述了可治疗疼痛的稠合环 γ - 氨基酸衍生物或其药用盐, 其中 R¹、R⁵各自独立地选自氢或 C₁₋₆烷基, R²、R³、R⁴和 R^{4'}各自独立地选自氢原子、C₁₋₆烷基或 C₃₋₆环烷基, 或者 R⁴和 R^{4'}相结合形成 C₃₋₆环烷基, R⁶选自氢、C₁₋₆烷基或氨基保护基, R⁷选自氢、C₁₋₆烷基或羧基保护基, R⁸和 R^{8'}相同或不同, 各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷氧基或 C₁₋₆硫烷基, 或者 R⁸和 R^{8'}与它们结合的碳原子一起形成 C₃₋₆环烷基, 该发明与本发明的化合物结构差异较大, 不认为此专利中具体描述是本发明的一部分, 其通式化合物如下:



10 发明内容

本发明的目的是提供一种结构新颖、药效好的稠合环 γ - 氨基酸衍生物, 或者其所有的立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或者前药, 其药物组合物以及其在镇痛领域的用途。

本发明涉及一种通式(I)所示的化合物, 或者其所有的立体异构体、溶剂化物、前药代谢产物、药学上可接受的盐或共晶:



其中:

R¹、R^{2'}、R^{3'}、R^{4'}或 R⁵为存在或不存在;

R¹、R⁵、R⁸和 R^{8'}各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₆烷基, 优选 H 或者 C₁₋₆烷基, 更优选 H, 所述的烷基任选进一步被 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、C₁₋₆烷基、3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基所取代, 优选进一步被 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、羟基、C₁₋₄烷基或者 3 至 6 元碳环基所取代;

a 边、b 边、c 边或 d 边各自独立地选自双键或单键, 且 a 边、b 边、c 边、d 边中, 最

多有 1 个选自双键，其他选自单键；

当 a 边、b 边、c 边或者 d 边任其一选自双键时， R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 或 $R^{4'}$ 任一基团选自 $-(CR^9R^{9'})_nR^{10}$ ，其余基团各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 硫烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基，所述的烷基、烷氧基、硫烷基、烯基、炔基、碳环基或者杂环基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基或者 3 至 6 元碳环基所取代，所述的杂环基含有 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；其中

n 选自 0 至 6；

R^9 和 $R^{9'}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I 或者 C_{1-6} 烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、3 至 5 元碳环基或者 3 至 5 元杂环基所取代；

R^{10} 选自 3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基，所述的碳环基或者杂环基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 硫烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基所取代，所述的杂环基含有 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，且 n 为 0 时，所述的碳环基为不饱和碳环基；

15 当 a 边、b 边、c 边以及 d 边均选自单键时， R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 或 $R^{4'}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氰基、 C_{2-6} 烯基或者 C_{2-6} 炔基，所述的烯基或者炔基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基所取代，所述的杂环基含有 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，且 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 或 $R^{4'}$ 不同时为 H；

20 作为选择， R^2 与 $R^{2'}$ 、 R^3 与 $R^{3'}$ 、 R^4 与 $R^{4'}$ 任意一组与其结合的碳原子一起形成双键，所述的双键可以任选进一步被 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、 C_{2-6} 烷基、 $-(CR^{11}R^{11'})_mR^{12}$ 或者 3 至 6 元碳环基所取代；

m 选自 0 至 5；

R^{11} 和 $R^{11'}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I 或 C_{1-6} 烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、3 至 5 元碳环基或者 3 至 5 元杂环基所取代；

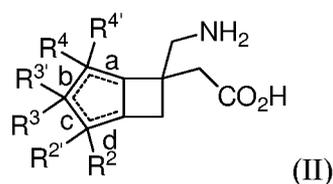
R^{12} 选自 3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基，所述的碳环基或者杂环基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 硫烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基所取代，所述的杂环基含有 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；

30 R^6 选自 H、 C_{1-6} 烷基或氨基保护基；

R^7 选自 H、 C_{1-6} 烷基或羧基保护基。

本发明优选方案，包括通式(II)所示的化合物，或者其所有的立体异构体、溶剂化物、

代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或前药：



其中：

a 边、b 边、c 边或 d 边各自独立地选自双键或单键，且 a 边、b 边、c 边、d 边中，最多有 1 个选自双键，其他选自单键；

$R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 或者 $R^{4'}$ 为存在或不存在；

当 a 边、b 边、c 边或者 d 边任其一选自双键时， R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 或 $R^{4'}$ 任一基团选自 $-(CR^9R^9)_nR^{10}$ ，其余基团各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 硫烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基，优选 H、F、Cl、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或者 3 至 6 元碳环基，更优选 H、F、 C_{1-4} 烷基或者 3 至 6 元碳环基，所述的烷基、烷氧基、硫烷基、烯基、炔基、碳环基或者杂环基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基或者 3 至 6 元碳环基所取代，所述的杂环基含有 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；

n 选自 0 至 6，优选 0 至 4，更优选 0 至 3，进一步优选 1 或者 2；

R^9 和 $R^{9'}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I 或 C_{1-6} 烷基，优选 H、F、Cl 或者 C_{1-4} 烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、3 至 5 元碳环基或者 3 至 5 元杂环基所取代，优选进一步被 0 至 4 个 F、Cl、Br、羟基、 C_{1-4} 烷基或者 3 至 5 元碳环基所取代，更优选进一步被 0 至 4 个 F、Cl、Br 或者 C_{1-4} 烷基所取代；

R^{10} 选自 3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基，所述的碳环基或者杂环基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 硫烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基所取代，所述的杂环基含有 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，且 n 为 0 时，所述的碳环基为不饱和碳环基；

当 a 边、b 边、c 边以及 d 边均选自单键时， R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 或 $R^{4'}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氰基、 C_{2-6} 烯基或者 C_{2-6} 炔基，优选 H、F、Cl、Br、羟基、 C_{2-4} 烯基或者 C_{2-4} 炔基，更优选 H、F、Cl、 C_{2-4} 烯基或者 C_{2-4} 炔基，所述的烯基或者炔基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基或者 3 至 6 元碳环基所取代， R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 或 $R^{4'}$ 不同时为 H；

作为选择， R^2 与 $R^{2'}$ 、 R^3 与 $R^{3'}$ 、 R^4 与 $R^{4'}$ 任意一组与其结合的碳原子一起形成双键，所述的双键可以任选进一步被 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、 C_{2-6} 烷基、 $-(CR^{11}R^{11'})_mR^{12}$ 或者 3

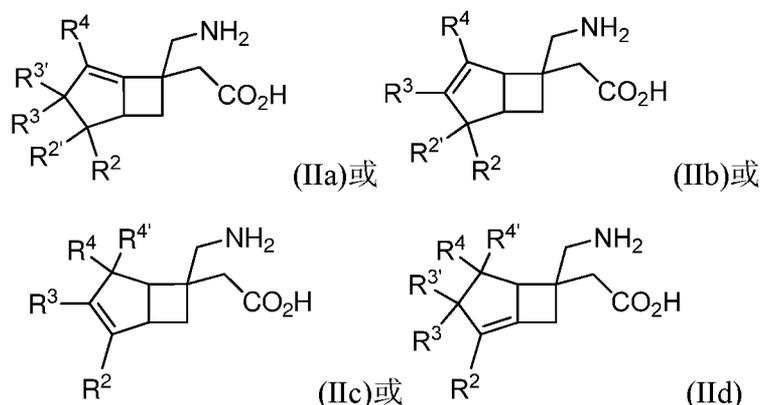
至 5 元碳环基所取代；

m 选自 0 至 5，优选 0 至 4，更优选 0 至 3，进一步优选 0、1 或者 2；

R^{11} 和 $R^{11'}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I 或者 C_{1-6} 烷基，优选 H、F、Cl 或者 C_{1-4} 烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、3 至 5 元碳环基或者 3 至 5 元杂环基所取代；

R^{12} 选自 3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基，所述的碳环基或者杂环基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 硫烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基 3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基所取代，所述的杂环基含有 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子。

10 本发明优选方案，包括通式(IIa)、(IIb)、(IIc)或者(II d)所示的化合物，或者其所有的立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或前药：



其中：

15 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 或 $R^{4'}$ 任一基团选自 $-(CR^9R^9)_nR^{10}$ ，其余基团各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 硫烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基，优选 H、F、Cl、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或者 3 至 6 元碳环基，更优选 H、F、 C_{1-4} 烷基或者 3 至 6 元碳环基，所述的烷基、烷氧基、硫烷基、烯基、炔基、碳环基或者杂环基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基或者 3 至 6 元碳环基所取代，所述的杂环基含有 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；其中

n 选自 0 至 6，优选 0 至 4，更优选 0 至 3，进一步优选 1 或者 2；

R^9 和 R^9 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I 或 C_{1-6} 烷基，优选 H、F、Cl 或者 C_{1-4} 烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、3 至 5 元碳环基或者 3 至 5 元杂环基所取代，优选进一步被 0 至 4 个 F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基或者 3 至 5 元碳环基所取代，更优选进一步被 0 至 4 个 F、Cl、Br 或者 C_{1-4} 烷基所取代；

R^{10} 选自 3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基，所述的碳环基或者杂环基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 硫烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔

基、3至6元碳环基或者3至6元杂环基所取代,所述的杂环基含有1至2个选自N、O或者S的杂原子,且n为0时,所述的碳环基为不饱和碳环基。

本发明优选方案,包括通式(IIa)、(IIb)、(IIc)或者(II d)所示的化合物,或者其所有的立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或前药:

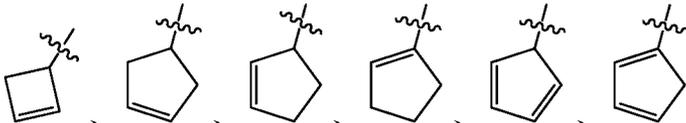
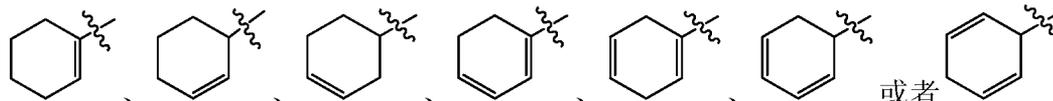
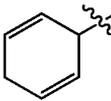
5 其中:

R^2 、 R^2' 、 R^3 、 R^3' 、 R^4 或 R^4' 任一基团选自 $-(CR^9R^9')_nR^{10}$,其余基团各自独立地选自H、F、Cl、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_2F 、 $CHFCH_3$ 、 $CHFCH_2F$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、羟基甲基、羟基乙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、环丙基、环丁基、环戊基或者环己基;

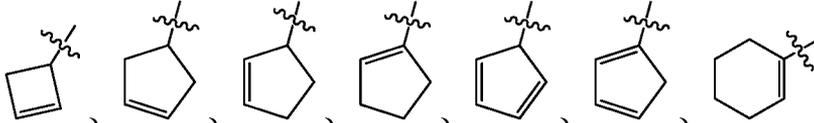
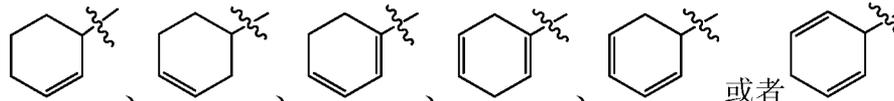
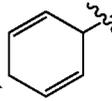
10 n选自0、1或者2,优选1或者2;

R^9 和 R^9' 各自独立地选自H、F、Cl、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_2F 、 $CHFCH_3$ 、 $CHFCH_2F$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、羟基甲基或者羟基乙基;

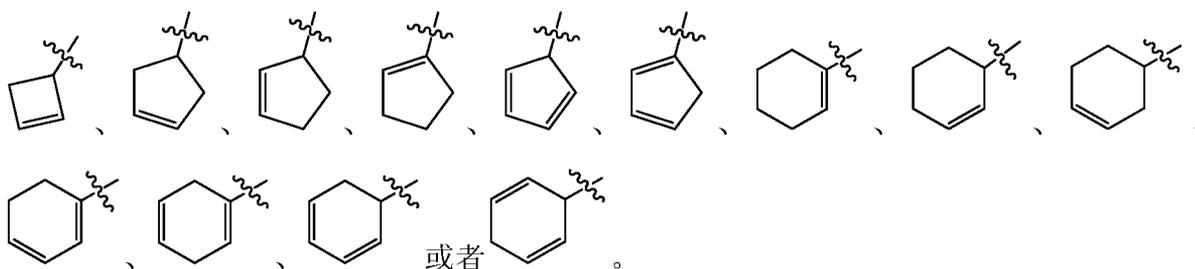
R^{10} 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、1,4-二氧六环基、1,5-二氧六环基、氧杂环戊基、氮杂环戊

基、氧杂环己基、氮杂环己基、、或者,当被取代

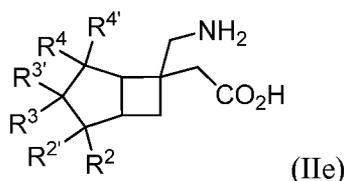
20 时,任选进一步被0至4个选自F、Cl、Br、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、叔丁硫基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、1,4-二氧六环基、1,5-二氧六环基、氧杂环戊基、氮杂环戊基、氧

25 杂环己基、氮杂环己基、、或者所取代,且n为0时,

R¹⁰选自氧杂环丁基、氮杂环丁基、氧杂环戊基、氮杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环己基、



5 本发明优选方案，包括通式(IIe)所示的化合物，或者其所有的立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或前药：



其中：

R²、R^{2'}、R³、R^{3'}、R⁴或R^{4'}各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、羟基、氰基、C₂₋₆烯基或者C₂₋₆炔基，优选H、F、Cl、Br、羟基、C₂₋₄烯基或者C₂₋₄炔基，更优选H、F、Cl、C₂₋₄烯基或者C₂₋₄炔基，所述的烯基或者炔基任选进一步被0至6个选自F、Cl、Br、I、羟基、C₁₋₆烷基或者3至6元碳环基所取代，且R²、R^{2'}、R³、R^{3'}、R⁴或R^{4'}不同时为H；

作为选择，R²与R^{2'}、R³与R^{3'}、R⁴与R^{4'}任意一组与其结合的碳原子一起形成双键，所述的双键可以任选进一步被0至2个选自F、Cl、Br、I、C₂₋₆烷基、-(CR¹¹R^{11'})_mR¹²或者3至5元碳环基所取代；

15 m选自0至5，优选0至4，更优选0至3，进一步优选0、1或者2；

R¹¹和R^{11'}各自独立地选自H、F、Cl、Br、I或者C₁₋₆烷基，优选H、F、Cl或者C₁₋₄烷基，所述的烷基任选进一步被0至6个选自F、Cl、Br、I、羟基、C₁₋₆烷基、3至5元碳环基或者3至5元杂环基所取代；

20 R¹²选自3至6元碳环基或者3至6元杂环基，所述的碳环基或者杂环基任选进一步被0至6个选自F、Cl、Br、I、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆硫烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3至6元碳环基或者3至6元杂环基所取代，所述的杂环基含有1至2个选自N、O或者S的杂原子。

本发明优选方案，一种通式(IIe)所示的化合物，或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、药学上可接受的盐或共晶：

25 其中：

R²、R^{2'}、R³、R^{3'}、R⁴或R^{4'}各自独立地选自H、F、Cl、Br、CH=CHF、CF=CF₂、乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基、2-烯丁基、3-烯丁基、戊烯基、己烯基、乙炔基、丙炔

基, 优选地, R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 或 $R^{4'}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基或者丙炔基, 且 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 或 $R^{4'}$ 不同时为 H;

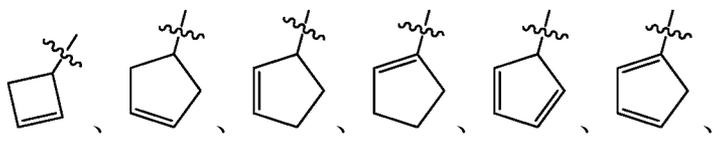
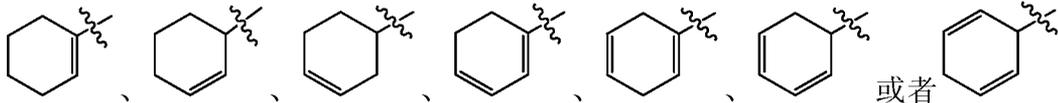
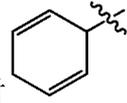
作为选择, R^2 与 $R^{2'}$ 、 R^3 与 $R^{3'}$ 、 R^4 与 $R^{4'}$ 任意一组与其结合的碳原子一起形成双键, 所述的双键可以任选进一步被 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、 C_{2-6} 烷基或者 $-(CR^{11}R^{11'})_mR^{12}$ 所取代;

5 其中

m 选自 0、1 或者 2;

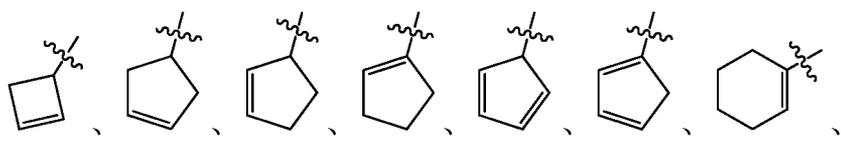
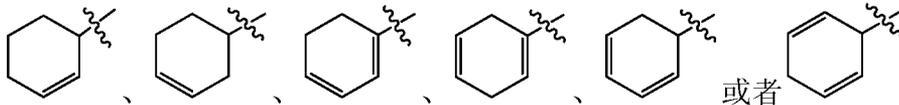
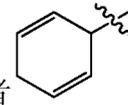
R^{11} 和 $R^{11'}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_2F 、 $CHFCH_3$ 、 $CHFCH_2F$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、羟基甲基或者羟基乙基;

10 R^{12} 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、1,4-二氧六环基、1,5-二氧六环基、氧杂环戊基、氮杂环戊

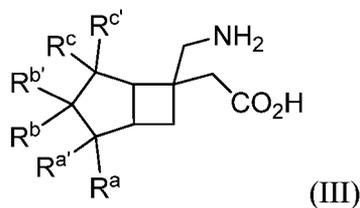
基、氧杂环己基、氮杂环己基、、 或者  , 当被取代

15 时, 任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、叔丁硫基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊

20 环基、1,3-二氧六环基、1,4-二氧六环基、1,5-二氧六环基、氧杂环戊基、氮杂环戊基、氧

杂环己基、氮杂环己基、、 或者  所取代。

本发明涉及一种通式(III)所示的化合物, 或者其所有的立体异构体、溶剂化物、前药代谢产物、药学上可接受的盐或共晶:



其中：

R^a 、 R^b 、 R^c 各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、 C_{2-6} 烯基或者 C_{2-6} 炔基，优选地， R^a 、 R^b 、 R^c 各自独立地选自H、F、Cl、Br、 C_{2-4} 烯基或者 C_{2-4} 炔基，且 R^a 、 R^b 、 R^c 至多2个选自H；

5 自H；

R^a 、 R^b 、 R^c 各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基。

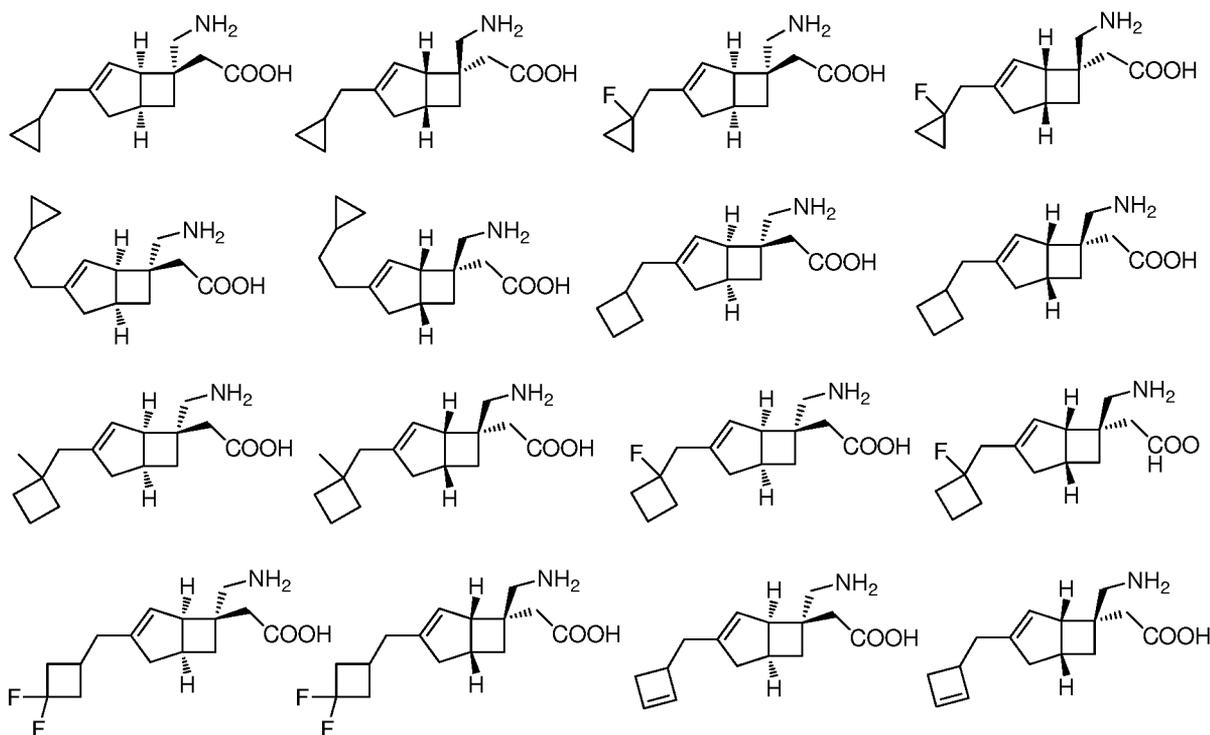
本发明优选方案，一种通式(III)所示的化合物，或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、药学上可接受的盐或共晶：

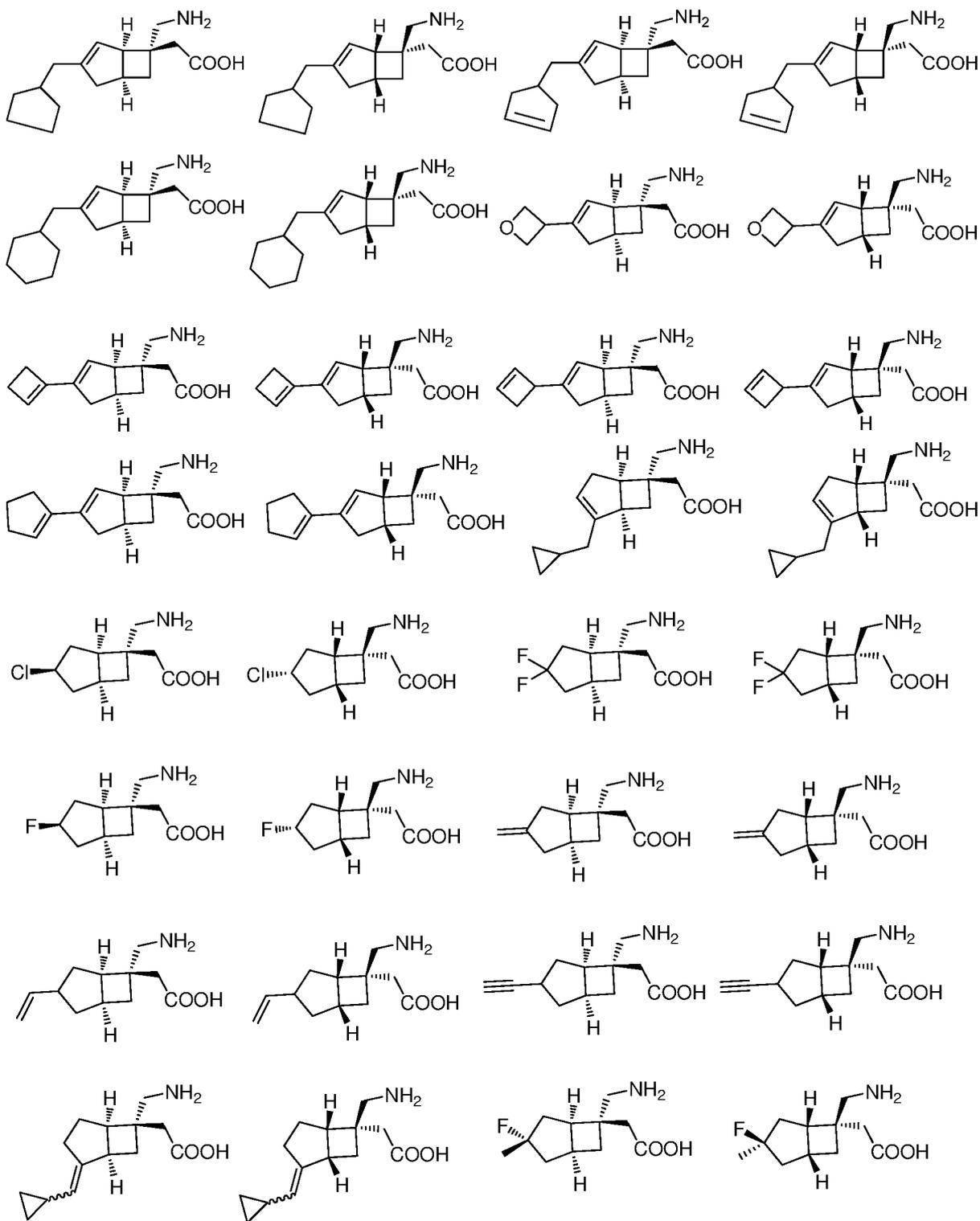
其中：

10 R^a 、 R^b 、 R^c 各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基、2-烯丁基、3-烯丁基、戊烯基、己烯基、乙炔基、丙炔基，优选地， R^a 、 R^b 、 R^c 各自独立地选自H、F、Cl、Br、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基或者丙炔基，且 R^a 、 R^b 、 R^c 至多2个选自H；

15 R^a 、 R^b 、 R^c 各自独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、正己基。

本发明优选方案，本发明涉及化合物选自，但不限于：





本发明涉及通式(I)所示化合物药学上可接受的盐，所述的盐为对甲苯磺酸盐。

- 5 本发明涉及一种药物组合物，所述的药物组合物包括通式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或者(IIe)所述的化合物或其所有的立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或者前药，和一种或者多种药学上可接受的载体和/或赋形剂。

本发明涉及一种通式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或者(IIe)所示的化合物，或者其所有的立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或前药，在制备

治疗和/或预防疼痛药物中的用途，所述用途优选：治疗疱疹后神经痛、三叉神经痛、偏头痛、与骨关节炎或关节风湿病相关的疼痛、下背疼痛、坐骨神经痛、牙痛、由烧伤引起的疼痛、由糖尿病性神经病引起的疼痛、由化疗诱导的神经病变引起的疼痛、与 HIV 相关的神经痛、与 AIDS 相关的神经痛、与癌症相关的神经痛或非神经痛、急性或慢性紧张性头痛、手术后疼痛、纤维肌痛、癫痫、广泛性焦虑症或者不宁腿综合征中的用途。

本发明涉及一种治疗和/或预防疼痛的方法，所述方法包括给予哺乳动物治疗有效量的本发明所述的化合物，或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、药学上可接受的盐或共晶、或本发明所述的药物组合物。

根据本发明所述的方法，所述疼痛选自：疱疹后神经痛、三叉神经痛、偏头痛、与骨关节炎或关节风湿病相关的疼痛、下背疼痛、坐骨神经痛、牙痛、由烧伤引起的疼痛、由糖尿病性神经病引起的疼痛、由化疗诱导的神经病变引起的疼痛、与 HIV 相关的神经痛、与 AIDS 相关的神经痛、与癌症相关的神经痛或非神经痛、急性或慢性紧张性头痛、手术后疼痛、纤维肌痛、癫痫、广泛性焦虑症或不宁腿综合征。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或 F、Cl、Br、I 均包括它们的同位素情况，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ，氢的同位素包括氕(H)、氘(D，又叫重氢)、氚(T，又叫超重氢)，氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ，硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ，氟的同位素包括 ^{17}F 和 ^{19}F ，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

“烷基”是指 1 至 20 个碳原子的直链或支链饱和脂肪族烃基，优选为 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选为 1 至 6 个碳原子的烷基，进一步优选为 1 至 4 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体；所述的烷基可以任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、烷基氨基、酰胺基、烯基、炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 8 元碳环基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元碳环基氧基、3 至 8 元杂环基氧基、羧基或者羧酸酯基的取代基所取代，本文中出现的烷基，其定义与本定义一致。

“烷氧基”是指-O-烷基。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。所述的烷基可以任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、烷基氨基、烯基、炔基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、碳环基氧基、杂环基氧

基、羧基或者羧酸酯基的取代基所取代。本文中出现的烷氧基，其定义与本定义一致。

“硫烷基”是指-S-烷基。非限制性实施例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基、正己硫基、环丙硫基和环丁硫基。所述的烷基可以任选进一步被 0 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、烷基
5 氨基、烯基、炔基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、碳环基氧基、杂环基氧基、羧基或者羧酸酯基的取代基所取代。本文中出现的硫烷基，其定义与本定义一致。

“氨基”是指-NH₂。

“氰基”是指 $\text{—}\overset{\text{~}}{\text{C}}\equiv\text{N}$ 。

“羟基”是指-OH。

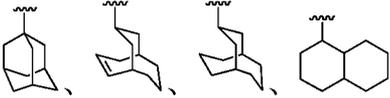
10 “巯基”是指-SH。

“羧基”是指-COOH。

“烯基”是指含有 1 至 3 个碳-碳双键，由 2 至 20 个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烃基，优选 2 至 12 个碳原子的烯基，更优选 2 至 8 个碳原子的烯基，进一步优选 2 至 6 个碳原子的烯基。非限制性实施例包括乙烯基、丙烯-2-基、丁烯-2-基、戊烯-2-基、戊烯
15 -4-基、己烯-2-基、己烯-3-基、庚烯-2-基、庚烯-3-基、庚烯-4-基、辛烯-3-基、壬烯-3-基、癸烯-4-基和十一烯-3-基。所述的烯基可以任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基、直链烯基、直链炔基、氨基、硝基、氰基、巯基、酰胺基、碳环基或者杂环基的取代基所取代。

“炔基”是指含有 1 至 3 个碳-碳叁键，由 2 至 20 个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烃基，优选 2 至 12 个碳原子的炔基，更优选 2 至 8 个碳原子的炔基，进一步优选 2 至 6 个碳原子的炔基。非限制性实施例包括乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、丁炔-1-基、丁炔
20 -2-基、丁炔-3-基、3,3-二甲基丁炔-2-基、戊炔-1-基、戊炔-2-基、己炔-1-基、1-庚炔-1-基、庚炔-3-基、庚炔-4-基、辛炔-3-基、壬炔-3-基、癸炔-4-基、十一炔-3-基、十二炔-4-基。所述的炔基可以任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基、直链烯基、直链炔基、氨基、硝基、氰基、巯基、酰胺基、碳环基或者杂环基的取代基所取代。

“碳环基”是指饱和或者不饱和的非芳香环，非芳香环可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元稠合环或者 10 至 15 元三环体系，碳环基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基和环十二烷基、环丁烯、

环戊烯、环己烯、。所述的碳环基可以任选进一步被 0 至 8 个
30 选自 F、Cl、Br、I、=O、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、烷基氨基、酰胺基、烯基、炔

基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、碳环基氧基、杂环基氧基、羧基或者羧酸酯基所取代。本文中出现的碳环基，其定义与本定义一致。

“杂环基”是指取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是3至8元的单环、4至12元双环或者10至15元三环体系，且包含1至3个选自N、O或S的杂原子，优选3至8元杂环基，杂环基的环中选择性取代的N、S可被氧化成各种氧化态。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂环基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢咪唑基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢咪唑基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢咪唑基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基。所述的杂环基可以任选进一步被0至5个选自F、Cl、Br、I、=O、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、烷基氨基、酰胺基、烯基、炔基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、碳环基氧基、杂环基氧基、羧基或者羧酸酯基的取代基所取代。本文中出现的杂环基，其定义与本定义一致。

“氨基保护基”是指乙酰基、苄基、甲氧基羰基、乙氧羰基、苯氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基、金刚烷基氧基羰基、苄基氧基羰基、苄基羰基、苄基、苯甲基、三苯甲基、邻苯二甲酰基。

“羧基保护基”是指甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、三氯乙基、苄基、对硝基苄基、邻硝基苄基、对甲氧基苄基、对叔丁基苄基、乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基、异丁酰氧基甲基、戊氧基甲基、新戊酰氧基甲基、乙酰氧基乙基、乙酰氧基丙基、乙酰氧基丁基、丙酰氧基乙基、丙酰氧基丙基、丁酰氧基乙基、异丁酰氧基乙基、新戊酰氧基乙基、己酰氧基乙基、异丁酰氧基甲基、乙基丁酰氧基甲基、二甲基丁酰氧基甲基、戊酰氧基乙基、甲氧基羰氧基甲基、乙氧基羰氧基甲基、丙氧基羰氧基乙基、异丙氧基羰氧基乙基、叔丁氧基羰氧基甲基、甲氧基羰氧基乙基、乙氧基羰氧基乙基、异丙氧基羰氧基乙基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、异丙氧基甲基、(2-甲基硫代)-乙基、3-甲基-2-丁烯基、5-茛满基和3-2-苯并[C]咪唑酮亚基。

“药学上可接受的盐”或者“其药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱，所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

“药物组合物”是指一种或多种本发明所述化合物、其药学上可接受的盐或前药和其它化学组分形成的混合物，其中，“其它化学组分”是指药学上可接受的载体、赋形剂和/或一种或多种其它治疗剂。

“载体”是指不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的材料。

“赋形剂”是指加入到药物组合物中以促进化合物给药的惰性物质。非限制性实施例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物(包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

“前药”是指可经体内代谢转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰本发明化合物中的氨基或者羧基来制备，该修饰可以通过常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。当本发明的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂形成游离的氨基或者羧基。

“共晶”是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体，并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。

“动物”是指包括哺乳动物，例如人、陪伴动物、动物园动物和家畜，优选人、马或者犬。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

“任选”或“任选地”或“选择性的”或“选择性地”是指随后所述的事件或状况可以但未必发生，该描述包括其中发生该事件或状况的情况及其中未发生的情况。例如，“选择性地被烷基取代的杂环基”是指该烷基可以但未必存在，该描述包括其中杂环基被烷基取代的情况，及其中杂环基未被烷基取代的情况。

IC₅₀(被测量的抑制剂的半抑制浓度): 通过测试受试化合物 50%抑制 gabapentin 与钙离子通道结合所需的浓度。

附图说明

图 1 为实施例 6 化合物的动物的疼痛反应实验图;

图 2 为实施例 12 化合物的动物的疼痛反应实验图;

图 3 为实施例 32 的异构体 1 的化合物的动物的疼痛反应实验图。

30 具体实施方式

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

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

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

HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪(Zorbax SB-C18 100 \times 4.6 mm, 3.5 μ M)；

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

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体；

本发明实施例中涉及手性构型的合成，如果没有特别说明的话，都是通过与阳性化合物迈瑞巴林(CN101878193 实施例 21)对照确定其手性构型；

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

氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氮气气球；

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球；

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次；

20 实施例中无特殊说明，反应在氮气氛下进行；

实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液；

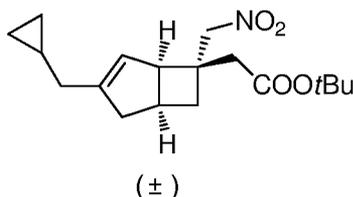
实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，室温最适宜的反应温度，为 20 $^{\circ}$ C-30 $^{\circ}$ C；

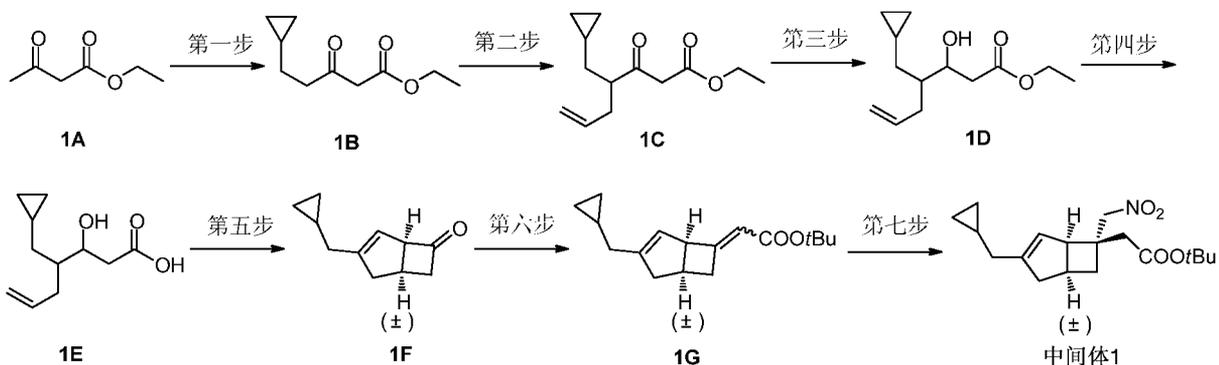
tBu, 叔丁基；

25 中间体 1: (\pm)-2-((1R,5S,6S)-3-(环丙基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯

(\pm)-tert-butyl

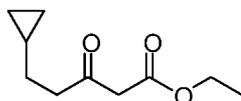
2-((1R,5S,6S)-3-(cyclopropylmethyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate





第一步：5-环丙基-3-氧代戊酸乙酯(**1B**)

ethyl 5-cyclopropyl-3-oxopentanoate



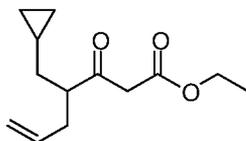
- 5 反应瓶中加入氢氧化钠(7.4 g, 184.8 mmol)和干燥的四氢呋喃(300 mL), 充氮气保护, 冷却至 0°C, 剧烈搅拌下逐滴滴入乙酰乙酸乙酯(**1A**)(20 g, 154 mmol), 0°C下搅拌 10 分钟后冷却至-5°C, 将正丁基锂(68 mL, 2.5M 正己烷溶液, 169.4 mmol)缓慢滴入体系中, 0°C下搅拌 10 分钟, 滴加溴甲基环丙烷(27 g, 200.2 mmol), 自然升至室温, 于室温下搅拌 3 小时。将体系降至-10°C, 滴加浓盐酸调节 pH 约为 3, 加入水(300 mL), 用乙酸乙酯(300 mL×3)萃
- 10 取, 有机相用饱和氯化钠(300 mL×1)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=40:1)得到黄色油状液体 5-环丙基-3-氧代戊酸乙酯(**1B**)(18 g, 产率: 63.6%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 12.10(s, 0.1H), 4.20(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.45(s, 1.8H), 2.64(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.50(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.28(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.80-0.59(m, 1H), 0.53-0.33(m, 2H),

15 0.14-0.01(m, 2H)。

第二步：4-(环丙基甲基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**1C**)

ethyl 4-(cyclopropylmethyl)-3-oxohept-6-enoate



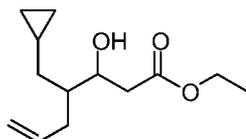
- 将氢氧化钠(4.7 g, 120 mmol)放入干燥的四氢呋喃(200 mL)中, 充氮气保护, 冷却至 0°C,
- 20 剧烈搅拌下, 逐滴滴入 5-环丙基-3-氧代戊酸乙酯(**1B**)(18 g, 100 mmol), 0°C下搅拌 10 分钟后冷却至-5°C, 滴加正丁基锂(43 mL, 2.5M 正己烷溶液, 110 mmol), 0°C下搅拌 10 分钟后逐滴加入 3-溴丙烯(15.4 g, 130 mmol), 自然升至室温, 于室温下搅拌 3 小时。将体系降至-10°C, 逐滴加入浓盐酸至 pH 约为 3, 加入水(200 mL), 用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠(200 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅

胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=200:1)得黄色油状液体 4-(环丙基甲基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**1C**)(14 g, 产率: 64%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 12.08(s, 0.18H), 5.80-5.56(m, 1H), 5.16-4.86(m, 2H), 4.15(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.46(s, 1.52H), 2.86-2.72(m, 1H), 2.42-2.11(m, 2H), 1.57-1.45(m, 1H), 1.40-1.30(m, 1H), 1.23(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.70-0.55(m, 1H), 0.45-0.32(m, 2H), 0.071--0.09(m, 2H)。

第三步: 4-(环丙基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸乙酯(**1D**)

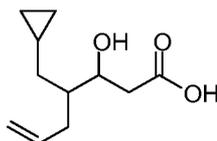
ethyl 4-(cyclopropylmethyl)-3-hydroxyhept-6-enoate



反应瓶中加入 4-(环丙基甲基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**1C**)(14 g, 62.5 mmol)的乙醇(125 mL)溶液, 冰浴降至 0°C , 分批加入硼氢化钠(2.4 g, 62.5 mmol), 加完后 0°C 下搅拌 1 小时。将反应液倒入冰水混合物(500 mL)中, 加入固体氯化铵至饱和, 用乙酸乙酯(500 mL \times 3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液(500 mL \times 1)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤, 将滤液减压浓缩得到粗品 4-(环丙基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸乙酯(**1D**), 直接用于下一步。

第四步: 4-(环丙基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸(**1E**)

4-(cyclopropylmethyl)-3-hydroxyhept-6-enoic acid

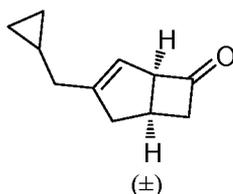


将上步所得粗品 4-(环丙基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸乙酯(**1D**)溶于氢氧化钾/甲醇溶液(2 mol/L, 300 mL)中, 室温下搅拌 2 小时。加水(300 mL), 减压除去大部分甲醇(水浴温度为室温), 加入浓盐酸酸化至 pH 约为 3, 用乙酸乙酯(300 mL \times 3)萃取, 有机相用水(300 mL \times 1)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=40:1)得到无色油状 4-(环丙基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸(**1E**)(9.5 g, 两步产率: 78%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.50(br, 1H), 5.87-5.65(m, 1H), 5.12-4.89(m, 2H), 4.24-4.03(m, 1H), 2.56-2.41(m, 2H), 2.35-2.01(m, 2H), 1.82-1.53(m, 1H), 1.35-1.09(m, 2H), 0.75-0.56(m, 1H), 0.52-0.31(m, 2H), 0.10--0.12(m, 2H)。

第五步: (\pm)-(1R,5S)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**1F**)

(\pm)-(1R,5S)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-one

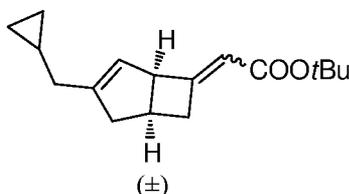


向反应瓶中加入 4-(环丙基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸(**1E**)(8.7 g, 44 mmol), 乙酸酐(37 mL)和乙酸钾(10.3 g, 105.4 mmol), 室温下搅拌 1.5 小时, 加热至 145°C 搅拌 3.5 小时, 冷却至室温后倒入冰水混合物(200 mL)中, 用二氯甲烷(200 mL×3)萃取, 有机相依次用水(200 mL×1)、饱和碳酸氢钠溶液(200 mL×1)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=130:1)得到无色油状(±)-(1R,5S)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**1F**)(6 g, 产率: 84.5%)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.34(s, 1H), 4.21(s, 1H), 3.35-3.07(m, 1H), 2.95-2.67(m, 3H), 2.53-2.28(m, 1H), 2.11-1.88(m, 2H), 1.03-0.66(m, 1H), 0.64-0.34(m, 2H), 0.21-0.02(m, 2H)。

第六步: (±)-2-((1R,5S)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯(**1G**)

(±)-tert-butyl 2-((1R,5S)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo-[3.2.0]hept-3-en-6-ylidene)acetate

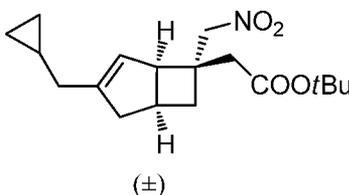


向反应瓶中加入氢氧化钠(2.8 g, 69 mmol)和四氢呋喃(216 mL), 充氮气保护, 冰水浴下逐滴加入二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯(14.5g, 64.5 mmol), 加完后于 0°C 下搅拌 30 分钟, 滴加(±)-(1R,5S)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**1F**)(7 g, 43.2 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液, 自然升至室温, 搅拌约 1.5 小时, 将反应液倒入冰水混合物(300 mL)中, 加入固体氯化铵至饱和, 用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液(300 mL×1)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=200:1)得到无色油状(±)-2-((1R,5S)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯(**1G**)(9 g, 产率: 90%)。

第七步: (±)-2-((1R,5S,6S)-3-(环丙基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 1)

(±)tert-butyl

2-((1R,5S,6S)-3-(cyclopropylmethyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



向反应瓶中依次加入(±)-2-((1R,5S)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯(**1G**)(9 g, 34.6 mmol), 硝基甲烷(70 mL)和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(7 g, 45 mmol), 70°C 下搅拌 11 小时, 冷却至室温, 倒入冰水混合物中(100 mL), 加入固体氯化铵至

饱和，用二氯甲烷(100 mL×3)萃取，有机相用水(100 mL×1)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=150:1)得到无色油状(±)-2-((1R,5S,6S)-3-(环丙基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体1)(3.8 g, 产率: 34.2%)。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.38(s, 1H), 4.86(d, J=11.0 Hz, 1H), 4.75(d, J=11.6 Hz, 1H), 3.32-3.11(m, 1H), 2.97-2.79(m, 1H), 2.64-2.39(m, 3H), 2.38-2.22(m, 1H), 2.20-1.85(m, 3H), 1.53(dd, J=12.8, 7.5 Hz, 1H), 1.45(s, 9H), 0.91-0.77(m, 1H), 0.53-0.44(m, 2H), 0.14-0.04(m, 2H)。

中间体 2: (±)-2-((1R,5S,6S)-3-(环丙基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔

10 丁酯

tert-butyl 2-((1R,5S,6S)-3-(cyclopropylmethyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl) acetate



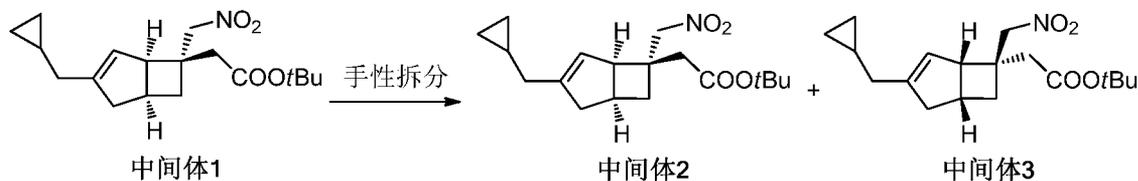
中间体 3: 2-((1S,5R,6R)-3-(环丙基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁

15 酯

tert-butyl 2-((1S,5R,6R)-3-(cyclopropylmethyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl) acetate



中间体 2-3 的制备方法:



取(±)-2-((1R,5S,6S)-3-(环丙基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体1)(3.8 g)用于拆分, 制备条件: 仪器: Thar analytical SFC(SFC-A); 色谱柱: Chiralpak IC(150 mm×4.6mm, 3 μm); 流动相: A: CO_2 B: iso-propanol(0.05%DEA); 梯度: B 10%; 流速: 50mL /分钟; 柱温: 38 $^\circ\text{C}$ 。

25 分离后得到两个光学异构体: 峰1(保留时间: 2.23 分钟, 1.54 g), 峰2(保留时间: 3.03

分钟, 1.44 g)。其中, 峰 1 为 2-((1R,5S,6S)-3-(环丙基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 2)(无色油状液体, 1.15 g, 产率: 61%, Chiral-HPLC: 100%); 峰 2 为 2-((1S,5R,6R)-3-(环丙基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 3)(无色油状液体, 1.24 g, 产率: 65%, Chiral-HPLC: 99.4%)。

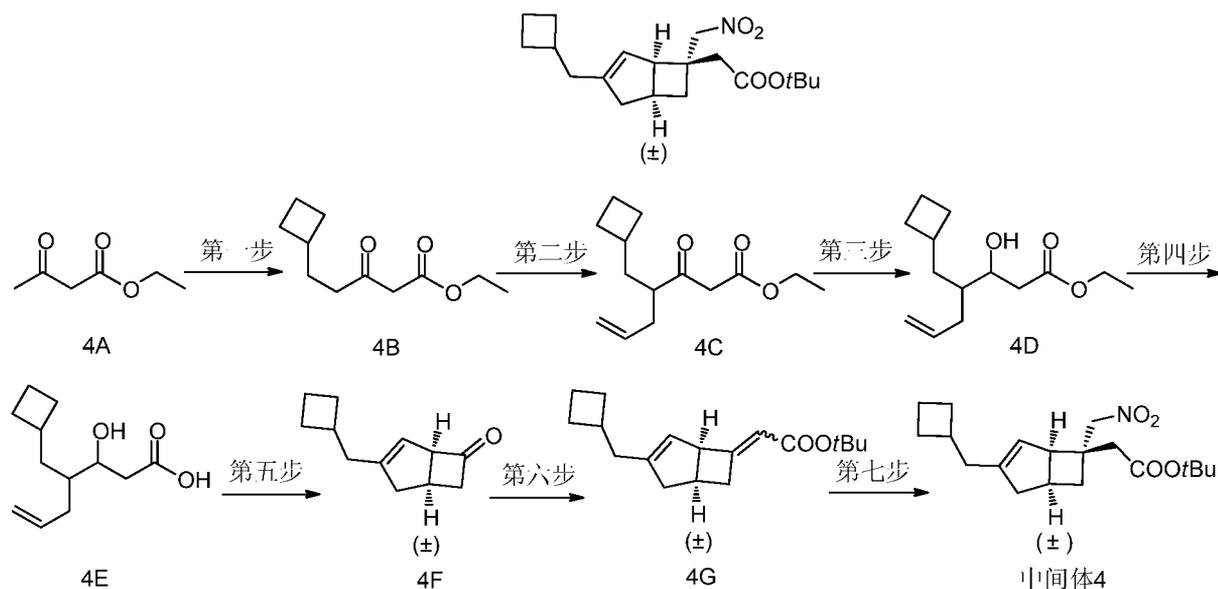
5 峰 1: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.38(s, 1H), 4.86(d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.75(d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.32-3.11(m, 1H), 2.97-2.79(m, 1H), 2.64-2.39(m, 3H), 2.38-2.22(m, 1H), 2.20-1.85(m, 3H), 1.53(dd, $J=12.8, 7.5$ Hz, 1H), 1.45(s, 9H), 0.91-0.77(m, 1H), 0.53-0.44(m, 2H), 0.14-0.04(m, 2H)。

峰 2: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.38(s, 1H), 4.86(d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.75(d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.32-3.11(m, 1H), 2.97-2.79(m, 1H), 2.64-2.39(m, 3H), 2.38-2.22(m, 1H), 2.20-1.85(m, 3H), 1.53(dd, $J=12.8, 7.5$ Hz, 1H), 1.45(s, 9H), 0.91-0.77(m, 1H), 0.53-0.44(m, 2H), 0.14-0.04(m, 2H)。

中间体 4: (\pm)-2-((1R,5S,6S)-3-(环丁基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯

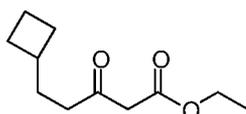
15 (\pm)-tert-butyl

2-((1R,5S,6S)-3-(cyclobutylmethyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]-hept-3-en-6-yl)acetate



第一步: 5-环丁基-3-氧代戊酸乙酯(4B)

ethyl 5-cyclobutyl-3-oxopentanoate



20

向反应瓶中加入干燥的四氢呋喃(580 mL)和氯化钠(11.1 g, 277 mmol), 冰水浴冷却至 0°C , 氮气氛围下滴加乙酰乙酸乙酯(4A)(30 g, 231 mmol), 0°C 下搅拌 10 分钟, 冷却至 -5°C ,

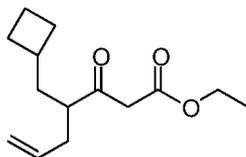
缓慢滴加正丁基锂(102 mL, 2.5M 正己烷溶液, 255 mmol), 加完于 0°C 下搅拌 10 分钟, 滴加溴甲基环丁烷(44.7 g, 300 mmol), 自然升至室温, 搅拌 3 小时, 体系降至 -10°C, 逐滴加入浓盐酸调节 pH 约为 3, 加入水(500 mL), 用乙酸乙酯(500 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠(500 mL×1)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=200:1)得到黄色油状液体 5-环丁基-3-氧代戊酸乙酯(**4B**)(21 g, 产率: 46%)。

MS m/z (ESI): 199.2(M+1)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 12.06(s, 0.34H), 4.27-4.01(m, 2H), 3.38(s, 1.34H), 2.56-2.32(m, 1H), 2.22(tq, J=15.7, 7.8 Hz, 1H), 2.11-1.92(m, 3H), 1.88-1.71(m, 2H), 1.71-1.46(m, 4H), 1.31-1.14(m, 3H)。

第二步: 4-(环丁基甲基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**4C**)

ethyl 4-(cyclobutylmethyl)-3-oxohept-6-enoate

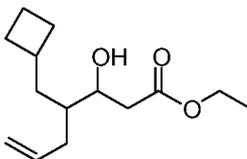


向装有干燥的四氢呋喃(300 mL)的反应瓶中加入氢氧化钠(5.1 g, 127 mmol), 充氮气保护, 冷却至 0°C, 剧烈搅拌下滴加 5-环丁基-3-氧代戊酸乙酯(**4B**)(21 g, 106 mmol), 0°C 下搅拌 10 分钟后冷却至 -5°C, 滴入正丁基锂(46.7 mL, 2.5M 正己烷溶液, 117 mmol), 0°C 下搅拌 10 分钟, 滴加 3-溴丙烯(16.7 g, 137.8 mmol), 加毕, 自然升至室温搅拌 3 小时, 降至 -10°C, 滴加浓盐酸至 pH 值约为 3, 加水(300 mL), 用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取, 分离有机相, 有机相用饱和氯化钠(300 mL×1)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1), 得到黄色油状液体 4-(环丁基甲基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**4C**)(10 g, 产率: 40%)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 12.08(s, 0.28H), 5.84-5.53(m, 1H), 5.19-4.94(m, 2H), 4.32-4.06(m, 2H), 3.43(s, 2H), 2.72-2.52(m, 1H), 2.42-2.22(m, 2H), 2.21-2.12(m, 1H), 2.10-1.93(m, 2H), 1.92-1.67(m, 3H), 1.66-1.45(m, 3H), 1.38-1.14(m, 3H)。

第三步: 4-(环丁基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸乙酯(**4D**)

ethyl 4-(cyclobutylmethyl)-3-hydroxyhept-6-enoate



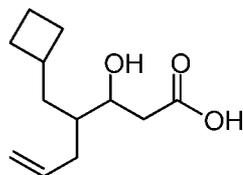
向反应瓶中加入 4-(环丁基甲基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**4C**)(10 g, 42 mmol)的乙醇(150

mL)溶液, 冰水浴下分批加入硼氢化钠(1.7 g, 42 mmol), 0°C下搅拌 1 小时, 将反应液倒入冰水混合物(300 mL)中, 加入固体氯化铵至饱和, 用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液(300 mL×1)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗产品 4-(环丁基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸乙酯(4D), 直接用于下一步。

5 MS m/z (ESI): 241.3(M+1)。

第四步: 4-(环丁基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸(4E)

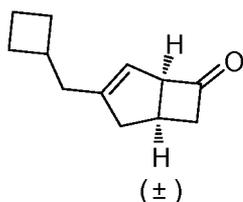
4-(cyclobutylmethyl)-3-hydroxyhept-6-enoic acid



10 将上步所得的粗产品 4-(环丁基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸乙酯(4D)溶于氢氧化钾/甲醇溶液(2 mol/L, 180 mL)中, 室温下搅拌 2 小时, 加入水(300 mL), 减压浓缩除去大部分甲醇(水浴温度为室温), 加入浓盐酸调节 pH 约为 3, 用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取, 有机相用水(300 mL×1)洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=40:1)得到无色油状液体 4-(环丁基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸(4E)(8.9 g, 产率: 100%)。

15 第五步: (±)-(1R,5S)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(4F)

(±)-(1R,5S)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-one

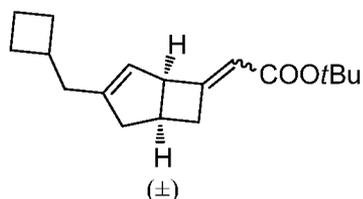


20 向反应瓶中加入 4-(环丁基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸(4E)(7 g, 33 mmol)的乙酸酐(27 mL)溶液, 乙酸钾(8.1 g, 79 mmol), 室温下搅拌 1.5 小时, 加热至 145°C 搅拌 3.5 小时, 冷却至室温, 将反应液倒入冰水混合物(50 mL)中, 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 有机相依次用水(50 mL×1)和饱和碳酸氢钠溶液(50 mL×1)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=250:1)得到无色油状液体(±)-(1R,5S)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(4F)(3 g, 产率: 52%)。

25 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.18(s, 1H), 4.29-4.03(m, 1H), 3.29-3.06(m, 1H), 2.84-2.66(m, 3H), 2.47(dh, J=15.5, 7.7 Hz, 1H), 2.34-2.17(m, 2H), 2.13-1.97(m, 2H), 1.92-1.75(m, 2H), 1.71-1.53(m, 3H)。

第六步: (±)-2-((1R,5S)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯(4G)

(±)- tert-butyl 2-((1R,5S)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidene)acetate

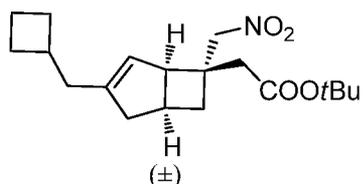


向反应瓶中加入氢氧化钠(1.1 g, 27 mmol)和干燥的四氢呋喃(80 mL), 充氮气保护, 冰水浴下逐滴加入二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯(5.8g, 25.6 mmol), 0°C下搅拌 30 分钟, 加入
5 (±)-(1R,5S)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**4F**)(3 g, 17 mmol)的干燥四氢呋喃(5 mL)溶液, 加完后自然升至室温, 搅拌约 1.5 小时, 将反应液倒入冰水混合物(100 mL)中, 加入固体氯化铵至饱和, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液(100 mL×1)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=150:1)得到无色油状液体(±)-2-((1R,5S)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯(**4G**)(3.5 g, 产率: 79%)。

第七步: 2-((1R,5S,6S)-3-(环丁基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 **4**)

tert-butyl

2-((1R,5S,6S)-3-(cyclobutylmethyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]-hept-3-en-6-yl)acetate



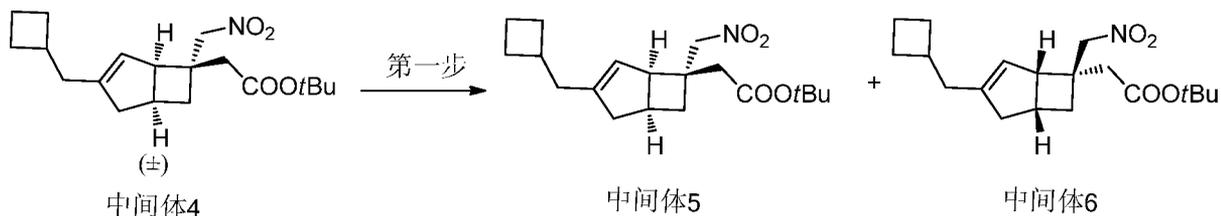
15 反应瓶中加入(±)-2-((1R,5S)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯(**4G**)(3.5 g, 12.8 mmol), 硝基甲烷(26 mL), 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(2.5 g, 16.6 mmol), 加热至 70°C, 搅拌 11 小时, 冷却后将反应液倒入冰水混合物(50 mL)中, 加入固体氯化铵至饱和, 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 有机相用水(50 mL×1)洗涤、无水硫酸钠干燥、
20 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=250:1)得到无色油状液体(±)-2-((1R,5S,6S)-3-(环丁基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 **4**)(3 g, 产率: 70%)。

中间体 **5**: 2-((1R,5S,6S)-3-(环丁基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯

25 tert-butyl 2-((1R,5S,6S)-3-(cyclobutylmethyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]-hept-3-en-6-yl)acetate

中间体 **6**: 2-((1S,5R,6R)-3-(环丁基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯

tert-butyl 2-((1S,5R,6R)-3-(cyclobutylmethyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]-hept-3-en-6-yl)acetate



中间体 5-6 的制备方法:

- 5 取(±)-2-((1R,5S,6S)-3-(环丁基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 4)(3 g)用于拆分, 制备条件: 仪器: Thar analytical SFC(SFC-A); 色谱柱: Chiralpak IC(150 mm×4.6mm, 3 μm); 流动相: A: CO₂ B: iso-propanol(0.05%DEA); 梯度: B 5-40%; 流速: 2.4mL/分钟; 柱温: 35°C。

分离后得到两个光学异构体: 峰 1(保留时间: 2.23 分钟, 1.54 g)、峰 2(保留时间: 3.03 分钟, 1.44 g)。其中, 峰 1 为 2-((1R,5S,6S)-3-(环丁基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 5)(无色油状液体, 0.8 g, 产率: 53%, Chiral-HPLC: 98.04%); 峰 2 为 2-((1S,5R,6R)-3-(环丁基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 6)(无色油状液体, 0.75 g, 产率: 50%, Chiral-HPLC: 99.26%)。

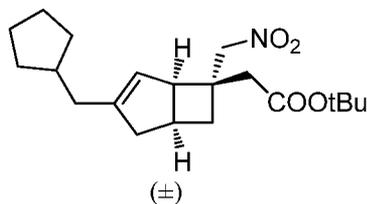
峰 1: MS m/z(ESI): 238.3(M+23)。

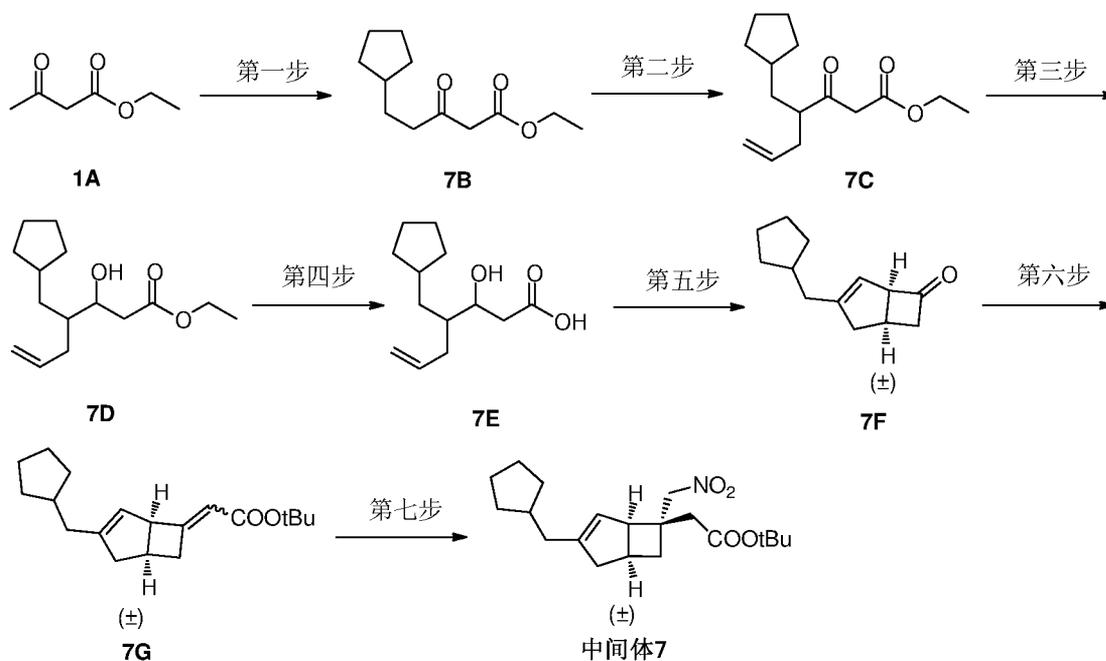
- 15 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ5.22(s, 1H), 4.84(d, J=11.7 Hz, 1H), 4.73(d, J=11.6 Hz, 1H), 3.28-3.11(m, 1H), 2.96-2.72(m, 1H), 2.60-2.39(m, 4H), 2.34-2.17(m, 3H), 2.16-1.95(m, 3H), 1.95-1.77(m, 2H), 1.75-1.59(m, 2H), 1.52-1.38(m, 10H)。

- 峰 2: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ5.22(s, 1H), 4.84(d, J=11.7 Hz, 1H), 4.73(d, J=11.6 Hz, 1H), 3.28-3.11(m, 1H), 2.96-2.72(m, 1H), 2.60-2.39(m, 4H), 2.34-2.17(m, 3H), 2.16-1.95(m, 3H), 1.95-1.77(m, 2H), 1.75-1.59(m, 2H), 1.52-1.38(m, 10H)。

中间体 7: (±)-2-((1R,5S,6S)-3-(环戊基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯

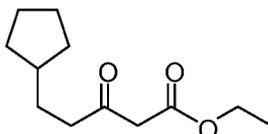
(±)-tert-butyl 2-((1R,5S,6S)-3-(cyclopentylmethyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate





第一步：5-环戊基-3-氧代戊酸乙酯(7B)

ethyl 5-cyclopentyl-3-oxopentanoate



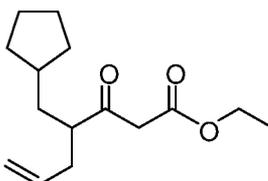
- 5 将氢化钠(12.9 g, 323 mmol)加入干燥的四氢呋喃(460 mL)中, 充氮气保护, 冷却至 0 °C, 剧烈搅拌下, 逐滴滴入乙酰乙酸乙酯(1A) (30 g, 231 mmol), 于 0 °C 下搅拌 10 分钟后将体系冷却至 -5 °C, 滴加正丁基锂(101 mL, 2.5M 正己烷溶液, 253 mmol), 加毕于 0 °C 下搅拌 10 分钟, 滴加溴甲基环戊烷(53 g, 323 mmol), 自然升至室温, 于室温下反应 3 小时, 降温至 -10 °C, 逐滴加入浓盐酸调节 pH 约为 3, 加入水(500 mL), 用乙酸乙酯(500 mL×3)萃
- 10 取, 合并有机相, 用饱和氯化钠(500 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=200:1)得到黄色液体 5-环戊基-3-氧代戊酸乙酯(7B)(16 g, 产率: 43%)。

MS m/z (ESI): 213.3(M+1); 235.2(M+23)。

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.11(s, 0.015H), 4.20(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.43(s, 1.97H),
- 15 2.62-2.44(m, 2H), 1.84-1.67(m, 3H), 1.66-1.44(m, 6H), 1.28(t, J=7.1 Hz, 3H), 1.18-0.97(m, 2H)。

第二步：4-(环戊基甲基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(7C)

ethyl 4-(cyclopentylmethyl)-3-oxohept-6-enoate



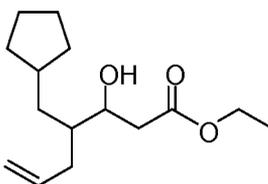
反应瓶中加入干燥的四氢呋喃(216 mL)和氢氧化钠(4.23 g, 105.7 mmol), 充氮气保护, 将体系冷却至 0°C, 剧烈搅拌下, 加入 5-环戊基-3-氧代戊酸乙酯 (**7B**) (16 g, 75.5 mmol), 继续搅拌 10 分钟后冷却至 -5°C, 滴加正丁基锂(36.2 mL, 2.5M 正己烷溶液, 90.6 mmol), 加毕于 0°C 下搅拌 10 分钟, 滴加 3-溴丙烯(9.1 mL, 105.7 mmol), 加毕自然升温至室温, 于室温下搅拌 3 小时, 降温至 -10°C, 逐滴滴入浓盐酸调节 pH 约为 3, 加入水(300 mL), 用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠(300 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=100:1)得到黄色液体 4-(环戊基甲基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**7C**)(12 g, 产率: 63.1%)。

MS m/z (ESI): 253.3(M+1); 275.3(M+23)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 12.10(s, 0.15H), 5.90-5.58(m, 1H), 5.16-4.87(m, 2H), 4.19(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.45(s, 1.7H), 2.42-2.26(m, 1H), 2.26-2.11(m, 1H), 1.87-1.44(m, 9H), 1.44-1.32(m, 1H), 1.33-1.17(m, 3H), 1.17-0.95(m, 2H)。

第三步: 4-(环戊基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸乙酯(**7D**)

ethyl 4-(cyclopentylmethyl)-3-hydroxyhept-6-enoate



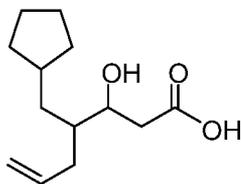
15

反应瓶中加入 4-(环戊基甲基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**7C**)(12 g, 47.6 mmol)和乙醇(170 mL), 冰水浴下分批加入硼氢化钠(1.8 g, 47.6 mmol), 0°C 下搅拌 1 小时, 将反应液倒入冰水混合物(300 mL)中, 加入固体氯化铵至饱和, 用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液(300 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗产品 4-(环戊基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸乙酯(**7D**), 直接用于下一步。

20

第四步: 4-(环戊基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸(**7E**)

4-(cyclopentylmethyl)-3-hydroxyhept-6-enoic acid



将上步所得粗产品 4-(环戊基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸乙酯(**7D**)溶于 2M 的氢氧化钾-甲醇溶液(200 mL), 室温下搅拌 2 小时, 加入水(300 mL), 减压浓缩除去大部分甲醇(水浴温度为室温), 加入浓盐酸调节 pH 约为 3, 用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用水(300 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二

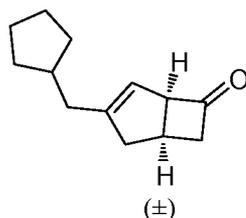
25

氯甲烷/甲醇=40:1)得到无色油状产物 4-(环戊基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸(**7E**)(9 g, 产率: 83%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.31(br, 1H), 5.89-5.67(m, 1H), 5.14-4.91(m, 2H), 4.20-4.01(m, 1H), 2.62-2.37(m, 2H), 2.34-1.96(m, 2H), 1.96-1.69(m, 3H), 1.68-1.43(m, 5H), 1.44-1.17(m, 2H), 1.16-0.92(m, 2H)。

5 第五步: (\pm)-(1R,5S)-3-(环戊基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**7F**)

(\pm)-(1R,5S)-3-(cyclopentylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-one

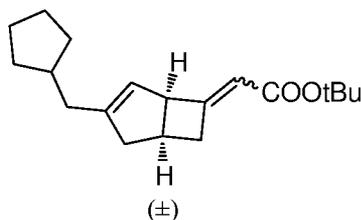


反应瓶中加入 4-(环戊基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸(**7E**)(9 g, 39.8 mmol)和乙酸酐(33 mL), 加入乙酸钾(9.4 g, 95.5 mmol), 室温下搅拌 1.5 小时后加热至 145°C, 搅拌 3.5 小时, 冷却
10 至室温, 将反应体系倒入冰水混合物(200 mL)中, 用二氯甲烷(200 mL \times 3)萃取, 合并有机相, 有机相依次用水(200 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=250:1)得到无色油状液体 (\pm)-(1R,5S)-3-(环戊基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**7F**) (5.5 g, 产率: 72%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.23(s, 1H), 4.18(s, 1H), 3.29-3.10(m, 1H), 2.88-2.67(m, 3H),
15 2.38-2.25(m, 1H), 2.19-2.08(m, 2H), 2.01(dp, $J=15.2, 7.5$ Hz, 1H), 1.80-1.45(m, 6H), 1.19-0.99(m, 2H)。

第六步: (\pm)-2-((1R,5S)-3-(环戊基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯 (**7G**)

(\pm)-tert-butyl 2-((1R,5S)-3-(cyclopentylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidene) acetate

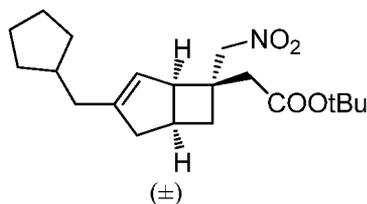


20 将氢化钠(1.9 g, 46.4 mmol)加入干燥的四氢呋喃(145 mL)中, 充氮气保护, 冰水浴下逐滴加入二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯(9.74 g, 43.5 mmol), 0°C下搅拌 30 分钟, 滴加 (\pm)-(1R,5S)-3-(环戊基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**7F**)(5.5 g, 29 mmol)溶于干燥的四氢呋喃 (5 mL)的溶液, 自然升至室温, 搅拌 1.5 小时, 将反应液倒入冰水混合物(200 mL)中, 加入固体氯化铵至溶液饱和, 用乙酸乙酯(200 mL \times 3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液(200 mL)
25 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=150:1)得到无色油状液体(\pm)-2-((1R,5S)-3-(环戊基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸

叔丁酯(**7G**)(7 g, 产率: 83.3%)。

第七步: 2-((1R,5S,6S)-3-(环戊基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯
(中间体 7)

tert-butyl 2-((1R,5S,6S)-3-(cyclopentylmethyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0] hept-3-en-6-yl)
5 acetate



反应瓶中加入(±)-2-((1R,5S,6S)-3-(环戊基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯(**7G**)
(7 g, 24.3 mmol), 硝基甲烷(48 mL)和 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(4.8 g, 31.6 mmol), 加热
至 70°C, 搅拌 11 小时, 冷却至室温后倒入冰水混合物(100 mL)中, 加入固体氯化铵至溶液
10 饱和, 用二氯甲烷(100 mL×3)萃取, 水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓
缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=250:1), 得无色油状液体
(±)-2-((1R,5S,6S)-3-(环戊基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体
7)(5.3 g, 产率: 62.4%)。

中间体 **8**: 2-((1R,5S,6S)-3-(环戊基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁
15 酯
tert-butyl 2-((1R,5S,6S)-3-(cyclopentylmethyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)
acetate

中间体 **9**: 2-((1S,5R,6R)-3-(环戊基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁
酯
20 tert-butyl 2-((1S,5R,6R)-3-(cyclopentylmethyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)
acetate



中间体 **8-9** 的制备方法:

取(±)-2-((1R,5S,6S)-3-(环戊基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯
25 (中间体 **7**)(5.3 g) 用于拆分, 制备条件: 仪器: Thar analytical SFC(SFC-A); 色谱柱: Chiralpak
IC, 150×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B: iso-propanol(0.05%DEA); 梯度: B 10%;

流速：2.4mL/分钟；柱温度：35℃。

分离后得到两个光学异构体：峰 1(保留时间：2.76 分钟，2.26 g)、峰 2(保留时间：3.59 分钟，2.06 g)。其中，峰 1 为 2-((1R,5S,6S)-3-(环戊基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(无色油状液体，中间体 8)；峰 2 为 2-((1S,5R,6R)-3-(环戊基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(无色油状液体，中间体 9)。

峰 1：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.27(s, 1H), 4.85(d, J=11.6 Hz, 1H), 4.74(d, J=11.6 Hz, 1H), 3.21(s, 1H), 2.90-2.79(m, 1H), 2.48(s, 2H), 2.34-2.24(m, 1H), 2.18-1.95(m, 4H), 1.83-1.69(m, 2H), 1.69-1.48(m, 6H), 1.45(s, 9H), 1.20-1.08(m, 2H)。

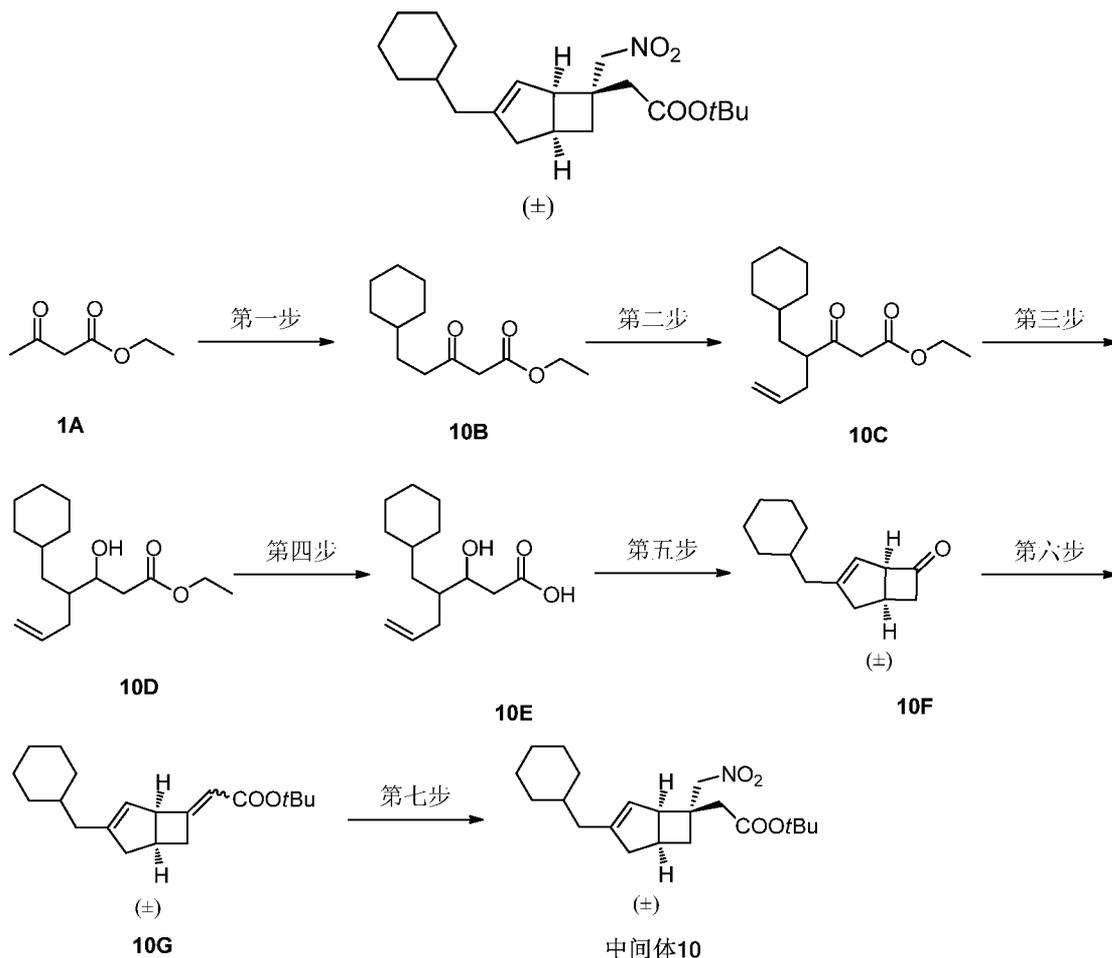
峰 2：MS m/z (ESI):372.2(M+23)。

10 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.27(s, 1H), 4.85(d, J=11.6 Hz, 1H), 4.74(d, J=11.6 Hz, 1H), 3.21(s, 1H), 2.90-2.79(m, 1H), 2.48(s, 2H), 2.34-2.24(m, 1H), 2.18-1.95(m, 4H), 1.83-1.69(m, 2H), 1.69-1.48(m, 6H), 1.45(s, 9H), 1.20-1.08(m, 2H)。

中间体 10: (±)-2-((1R,5S,6S)-3-(环己基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯

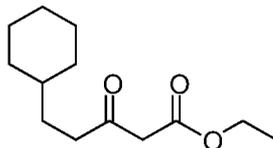
15 (±)-tert-butyl

2-((1R,5S,6S)-3-(cyclohexylmethyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]-hept-3-en-6-yl)acetate



第一步：5-环己基-3-氧代戊酸乙酯(**10B**)

ethyl 5-cyclohexyl-3-oxopentanoate



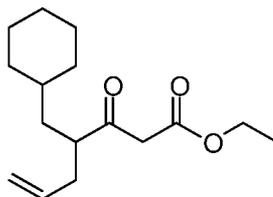
将氢氧化钠(16.77 g, 420 mmol)加入干燥的四氢呋喃(600 mL)中, 氮气氛围下, 将体系冷却至 0°C, 剧烈搅拌下, 逐滴滴加乙酰乙酸乙酯(**1A**) (39 g, 300 mmol), 0°C 搅拌 10 分钟后冷却至 -5°C, 滴加正丁基锂(131 mL, 2.5M 正己烷溶液, 329 mmol), 加毕后于 0°C 下搅拌 10 分钟, 滴加溴甲基环己烷(74.1 g, 420 mmol), 加毕自然升室温, 于室温下反应 4 小时, 降温至 -10°C, 逐滴加入浓盐酸调节 pH 约为 7, 加入水(400 mL), 用乙酸乙酯(500 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠(500 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=200:1), 得黄色液体 5-环己基-3-氧代戊酸乙酯 (**10B**) (22.2 g, 产率: 32.7%)。

MS m/z (ESI):227.3(M+1); 249.3(M+23)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.11(s, 0.08H), 4.22-4.17(q, 2H), 3.43(s, 1.87H), 2.56-2.52(t, 2H), 1.70-1.58(m, 6H), 1.52-1.45(m, 2H), 1.30-1.26(t, 3H), 1.22-1.11(m, 3H), 0.93-0.83(m, 2H)。

第二步：4-(环己基甲基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**10C**)

ethyl 4-(cyclohexylmethyl)-3-oxohept-6-enoate



反应瓶中加入干燥的四氢呋喃(300 mL)和氢氧化钠(4.71 g, 117 mmol), 充氮气保护, 将体系冷却至 0°C, 剧烈搅拌下逐滴滴加 5-环己基-3-氧代戊酸乙酯(**10B**)(22.2 g, 98.2 mmol), 0°C 下搅拌 10 分钟后冷却至 -5°C, 滴加正丁基锂(43 mL, 2.5M 正己烷溶液, 108mmol), 0°C 下继续搅拌 10 分钟, 滴加 3-溴丙烯(15.4 g, 127.6 mmol), 加毕自然升至室温, 于室温下搅拌 4 小时, 降温至 -10°C, 逐滴加入浓盐酸调节 pH 约为 7, 加入水(300 mL), 用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠(300 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=100:1), 得黄色液体 4-(环己基甲基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**10C**)(8 g, 产率: 30.6%)。

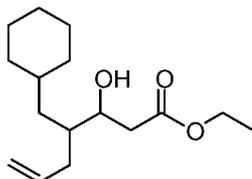
MS m/z (ESI):267.2(M+1); 289.2(M+23)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 12.10(s, 0.29H), 5.74-5.66(m, 1H), 5.05-4.95(m, 2H), 4.22-4.16(q, 2H), 3.44(s, 1.30H), 2.37-2.25(m, 1H), 2.21-2.12(m, 1H), 1.69-1.65 (m, 6H),

1.33-1.23(m, 5H), 1.18-1.11(m, 3H), 0.92-0.88(m, 3H)。

第三步：4-(环己基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸乙酯(**10D**)

ethyl 4-(cyclohexylmethyl)-3-hydroxyhept-6-enoate

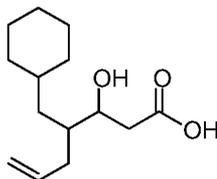


5 反应瓶中加入 4-(环己基甲基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**10C**)(14.6 g, 54.8 mmol)和乙醇(190 mL)，降温至 0℃，分批加入硼氢化钠(2.08 g, 50.8 mmol)，0℃下搅拌 1 小时，将反应液倒入冰水混合物(300 mL)中，加入固体氯化铵至溶液饱和，用乙酸乙酯(350 mL×3)萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得粗产品 4-(环己基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸乙酯(**10D**)，直接用于下一步反应。

10 MS m/z(ESI):269.3(M+1); 291.3(M+23)。

第四步：4-(环己基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸(**10E**)

4-(cyclohexylmethyl)-3-hydroxyhept-6-enoic acid



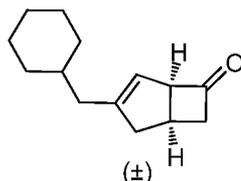
15 将上步所得的粗产品 4-(环己基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸乙酯(**10D**)溶于 2 M 的氢氧化钾/甲醇溶液(120 mL)中，室温下搅拌 2 小时，加入水(300 mL)，减压浓缩除去大部分甲醇(水浴温度为室温)，滴加浓盐酸调节 pH 约为 3，用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取，合并有机相，有机相用水(300 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇=10:1)，得无色油状液体 4-(环己基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸(**10E**)(6.5 g，两步产率：49%)。

20 MS m/z (ESI):241.3(M+1); 263.3(M+23)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.83-5.75(m, 1H), 5.09-5.02(m, 2H), 4.12-4.02(m, 1H), 2.58-2.48(m, 2H), 2.27-1.98(m, 2H), 1.71-1.64(m, 6H), 1.27-1.09(m, 6H), 0.94-0.81(m, 2H)。

第五步：(±)-(1R,5S)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**10F**)

(±)-(1R,5S)-3-(cyclohexylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-one

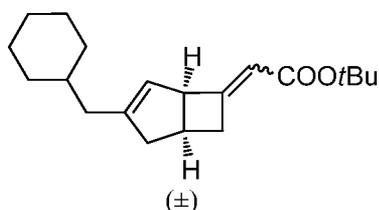


25

将 4-(环己基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸(**10E**)(6.5 g, 27 mmol)溶于乙酸酐(22 mL)中。加入乙酸钾(63.7 g, 65 mmol)。于室温下搅拌 1.5 小时, 加热至 145°C, 搅拌 3 小时, 冷却。倒入冰水混合物(100 mL)中, 加碳酸氢钠固体调节 pH 至 7, 用二氯甲烷(100mL×3)萃取, 合并有机相, 无水无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油
5 醚/乙酸乙酯=250:1), 得无色油状(±)-(1R,5S)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**10F**)(5.05 g, 产率: 91%)。

MS m/z(ESI):205.3(M+1)。

第六步: (±)-2-((1R,5S)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯(**10G**)
(±)-tert-butyl 2-((1R,5S)-3-(cyclohexylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidene)acetate



10

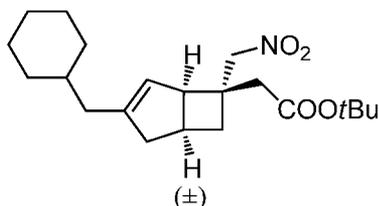
将氢化钠(1.1 g, 27 mmol)加入干燥的四氢呋喃(80 mL)中, 充氮气保护, 冰水浴下逐滴加入二甲氧基膦酰基乙酸叔丁酯(5.68 g, 25.3 mmol), 0°C下搅拌 30 分钟, 滴加(±)-(1R,5S)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**10F**)(4.7 g, 23 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(5 mL)的溶液, 自然升温至室温, 搅拌 1.5 小时, 将反应液倒入冰水混合物(180 mL)中,
15 加入固体氯化铵至溶液饱和, 用乙酸乙酯(180 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=150:1)得到无色油状(±)- 2-((1R,5S)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯(**10G**)(4.92 g, 产率: 70.8%)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.45(s, 1H), 5.21(s, 1H), 3.86(s, 1H), 3.33-3.25(m, 1H),
20 2.93-2.87(m, 1H), 2.67-2.54(m, 2H), 2.18-2.14(m, 1H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.69-1.61(m, 6H), 1.45(s, 9H), 1.25-1.14(m, 3H), 0.91-0.82(m, 2H)。

第七步: (±)-2-((1R,5S,6S)-3-(环己基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 **10**)

(±)-tert-butyl

25 2-((1R,5S,6S)-3-(cyclohexylmethyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate

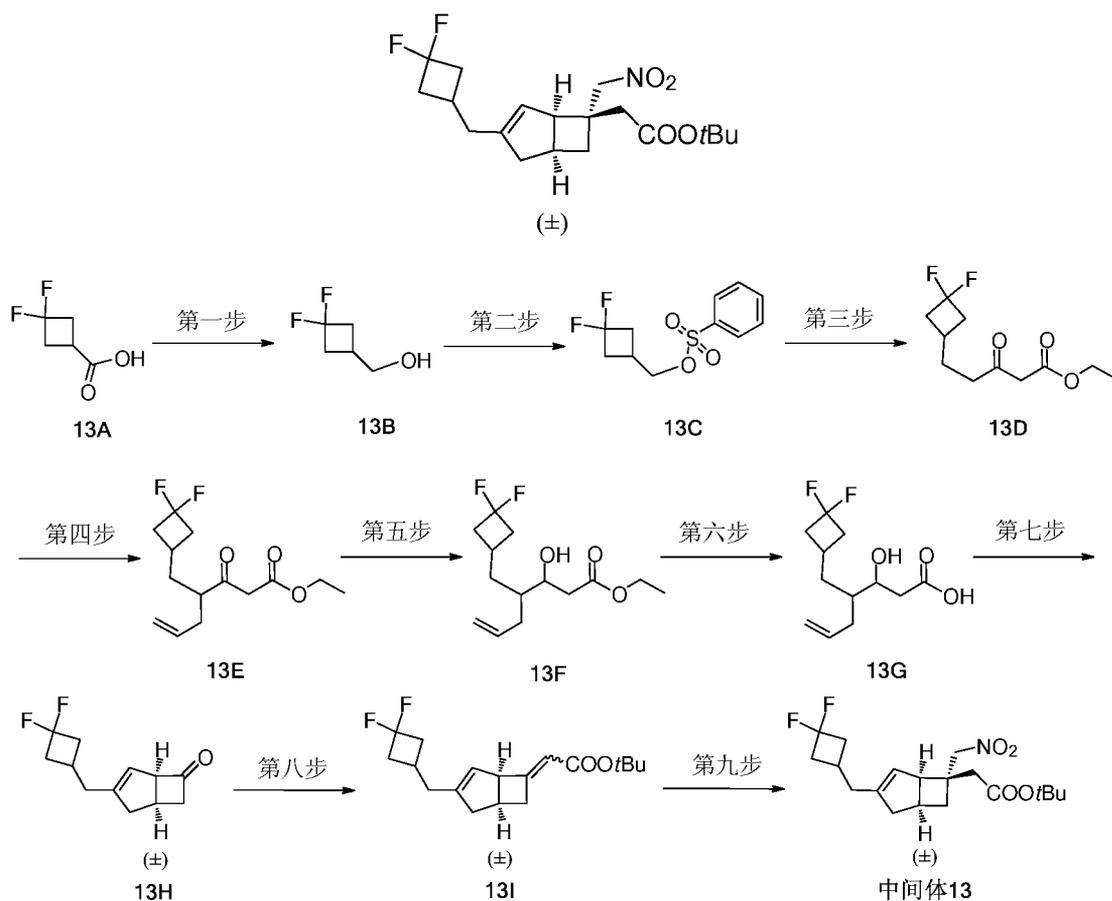


反应瓶中加入(±)- 2-((1R,5S)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯

2.87-2.81(m, 1H), 2.48-2.43(m, 3H), 2.33-2.27(m, 1H), 2.04-2.00(m, 3H), 1.69-1.67(m, 5H), 1.48-1.45(m, 11H), 1.27-1.33(m, 3H), 0.95-0.87(m, 2H)。

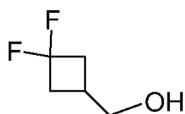
中间体 **13**: (±)-2-((1R,5S,6S)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯

5 (±)-tert-butyl 2-((1R,5S,6S)-3-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



第一步: (3,3-双氟环丁基)甲醇(**13B**)

10 (3,3-difluorocyclobutyl)methanol

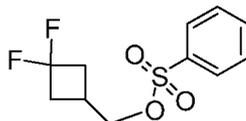


反应瓶中加入四氢铝锂(11.2 g, 294 mmol)和四氢呋喃(150 mL), 降温至 0°C, 逐滴滴入 3,3-双氟环丁烷-1-羧酸(**13A**)(20 g, 147 mmol)溶于四氢呋喃(300 mL)的溶液, 滴完后升至室温, 搅拌 3.5 小时, 冰水浴下依次滴入水(15 mL), 10%(w%)的氢氧化钠溶液(15 mL)和水(30 mL), 抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1:1), 得浅黄色油状液体(3,3-双氟环丁基)甲醇(**13B**)(12 g, 产率: 67%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.68(d, J=5.5 Hz, 2H), 2.73-2.53(m, 2H), 2.46-2.21(m, 3H)。

第二步: (3,3-双氟环丁基)甲基苯基磺酸酯(**13C**)

(3,3-difluorocyclobutyl)methyl benzenesulfonate

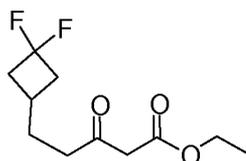


将(3,3-双氟环丁基)甲醇(**13B**)(15 g, 123 mmol)溶于二氯甲烷(400 mL)中, 降温至 0°C, 加入 N1,N1,N6,N6-四甲基己-1,6-二胺(31.7 g, 184.4 mmol), 逐滴加入苯基磺酰氯(20 mL, 160 mmol), 滴完于室温下搅拌 3 小时, 将反应液倒入冰水(500 mL)中, 加入浓盐酸调节 pH 约为 5, 用二氯甲烷(500 mL×3)萃取, 水(1 L)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=20:1), 得到浅黄色油状液体(3,3-双氟环丁基)甲基苯基磺酸酯(**13C**)(24 g, 产率: 74.5%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98-7.84(m, 2H), 7.74-7.63(m, 1H), 7.63-7.53(m, 2H), 4.09(d, J=6.6 Hz, 2H), 2.74-2.54(m, 2H), 2.54-2.41(m, 1H), 2.38-2.18(m, 2H)。

第三步: 5-(3,3-双氟环丁基)-3-氧代戊酸乙酯(**13D**)

ethyl 5-(3,3-difluorocyclobutyl)-3-oxopentanoate



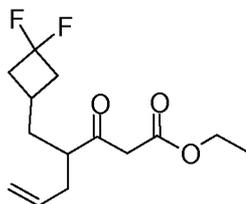
将氢化钠(60%, 5.8 g, 145 mmol)加入干燥的四氢呋喃(250 mL)中, 充氮气保护, 冷却至 0°C, 剧烈搅拌下, 逐滴加入乙酰乙酸乙酯(14.5 g, 112 mmol), 0°C下搅拌 10 分钟后冷却至 -5°C, 逐滴滴入正丁基锂(49.3 mL, 2.5M 正己烷溶液, 123 mmol), 加毕于 0°C下搅拌 10 分钟, 滴加(3,3-双氟环丁基)甲基苯基磺酸酯(**13C**)(38 g, 145 mmol), 自然升温至室温, 于室温下搅拌 3 小时, 降温至 -10°C, 逐滴加入浓盐酸调节 pH 约为 3, 加入水(500 mL), 用乙酸乙酯(500 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(500 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1), 得到黄色油状液体 5-环丁基-3-氧代戊酸乙酯(**13D**)(15 g, 产率: 57.4%)。

MS m/z (ESI): 257.2(M+23)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.11(s, 0.1H), 4.25-4.15(m, 2H), 3.43(s, 1.8H), 2.75-2.57(m, 2H), 2.52(t, J=7.3 Hz, 2H), 2.22-2.05(m, 3H), 1.80(q, J=7.2 Hz, 2H), 1.28(t, J=7.1 Hz, 3H)。

第四步: 4-((3,3-双氟环丁基)甲基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**13E**)

ethyl 4-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)-3-oxohept-6-enoate

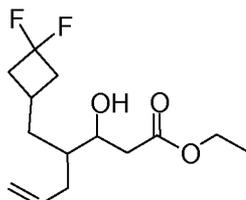


反应瓶中加入氢氧化钠(60%, 2.9 g, 71.8 mmol)和干燥的四氢呋喃(90 mL), 充氮气保护, 冷却至 0°C, 剧烈搅拌下逐滴滴入 5-(3,3-双氟环丁基)-3-氧代戊酸乙酯(**13D**)(10.5 g, 44.9 mmol), 于 0°C 下搅拌 10 分钟, 冷却至 -5°C, 逐滴滴加正丁基锂(22 mL, 2.5M 正己烷溶液, 53.8 mmol), 加毕于 0°C 下搅拌 10 分钟, 滴加 3-溴丙烯(5.1 mL, 58.3 mmol), 自然升温至室温, 于室温下反应 3 小时, 降温至 -10°C, 滴加浓盐酸至 pH 约为 3, 加入水(300 mL), 用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液(300 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v))=100:1 得到黄色油状液体 4-((3,3-双氟环丁基)甲基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**13E**)(6 g, 产率: 48.7%)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 12.11(s, 0.18H), 5.93-5.57(m, 1H), 5.21-4.94(m, 2H), 4.32-3.93(m, 2H), 3.52-3.32(m, 1.64H), 2.81-2.47(m, 2H), 2.47-2.25(m, 2H), 2.25-2.00(m, 3H), 2.00-1.75(m, 1H), 1.69-1.49(m, 1H), 1.35-1.17(m, 4H)。

第五步: 4-((3,3-双氟环丁基)甲基)-3-羟基庚-6-烯酸乙酯(**13F**)

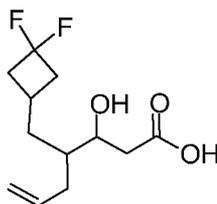
ethyl 4-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)-3-hydroxyhept-6-enoate



将 4-((3,3-双氟环丁基)甲基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**13E**)(6.25 g, 22.8 mmol)溶于乙醇(76 mL)中, 冷却至 0°C, 分批加入硼氢化钠(0.87 g, 22.8 mmol), 加毕于 0°C 下搅拌 1 小时, 将反应液倒入冰水混合物(200 mL)中, 加入固体氯化铵至溶液饱和, 用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 饱和氯化钠溶液(300 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品 4-((3,3-双氟环丁基)甲基)-3-羟基庚-6-烯酸乙酯(**13F**), 直接用于下一步反应。

第六步: 4-((3,3-双氟环丁基)甲基)-3-羟基庚-6-烯酸(**13G**)

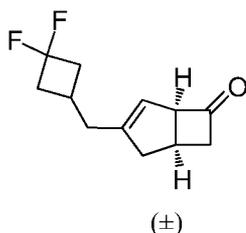
4-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)-3-hydroxyhept-6-enoic acid



将上步所得的粗品 4-((3,3-双氟环丁基)甲基)-3-羟基庚-6-烯酸乙酯(**13F**)溶于 2 M 的氢氧

化钾/甲醇溶液(76 mL)中, 室温下搅拌 2 小时, 加入水(100 mL), 减压浓缩除去大部分甲醇(水浴温度为室温), 加入浓盐酸调节 pH 约为 5, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 水(300 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇=20:1), 得到无色油状液体 4-((3,3-双氟环丁基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸(**13G**))(4.3 g, 产率: 76.4%)。

- 5 第七步: (±)-(1R,5S)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**13H**)
(±)-(1R,5S)-3-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-one

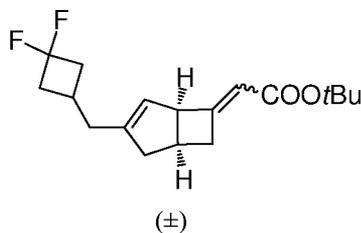


反应瓶中加入 4-((3,3-双氟环丁基甲基)-3-羟基庚-6-烯酸(**13G**))(4.3 g, 17.4 mmol), 乙酸酐(15 mL)和乙酸钾(4.1 g, 41.8 mmol), 室温下搅拌 1.5 小时, 加热至 145°C 反应 3.5 小时,
10 冷却至室温, 倒入冰水混合物(50 mL)中, 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 有机相依次用水(50 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=200:1), 得到无色油状液体(±)-(1R,5S)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**13H**)(3 g, 产率: 81%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.24(s, 1H), 4.20(s, 1H), 3.38-3.10(m, 1H), 2.90-2.54(m, 6H),
15 2.25-2.10(m, 5H)。

第八步: (±)-2-((1R,5S)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯(**13I**)

(±)-tert-butyl 2-((1R,5S)-3-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidene)acetate



20 将氢化钠(60%, 1.06 g, 26.4 mmol)加入干燥的四氢呋喃(83 mL)中, 充氮气保护, 冰水浴下逐滴加入二甲氧基磷酰基乙酸叔丁酯(5.54 g, 24.8 mmol), 0°C 下搅拌 30 分钟, 滴加(±)-(1R,5S)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**13H**)(3.5 g, 16.5 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(5 mL)的溶液, 自然升温至室温, 搅拌 1.5 小时, 将反应液倒入冰水混合物(100
25 mL)中, 加入固体氯化铵至溶液饱和, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸

叔丁酯(中间体 13)(2.9 g)用于拆分, 制备条件: 仪器: Thar analytical SFC(SFC-A) ; 色谱柱: Chiralpak IC, 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: iso-propanol(0.05%DEA); 梯度: B 5~40%; 流速: 2.4 mL/min; 柱温度为 35℃。

5 分离后得到两个光学异构体: 峰 1 (保留时间: 1.91 分钟, 1.02 g), 峰 2(保留时间: 2.67 分钟, 1.00 g), 其中, 峰 1 为 2-((1R,5S,6S)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 14), 峰 2 为 2-((1S,5R,6R)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 15)。

峰 1: MS m/z (ESI):394.1(M+23)。

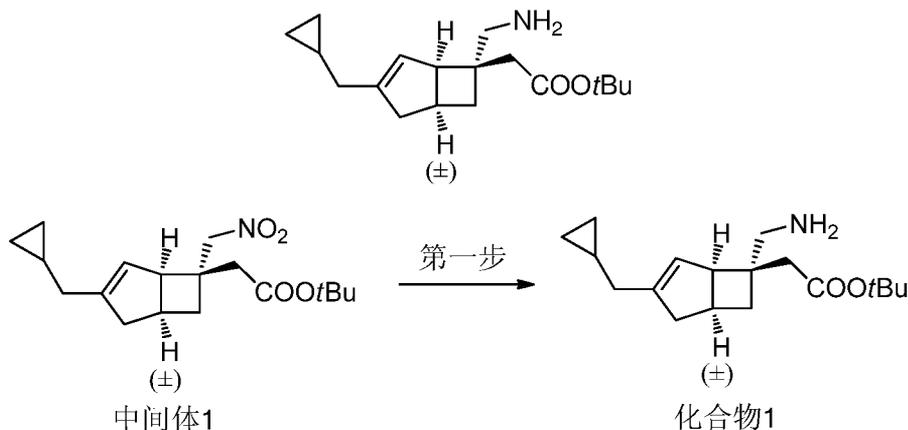
10 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 5.28(s, 1H), 4.84(d, J=11.7 Hz, 1H), 4.74(d, J=11.7 Hz, 1H), 3.23(d, J=31.3 Hz, 1H), 2.96-2.79(m, 1H), 2.69(d, J=55.3 Hz, 2H), 2.55-2.42(m, 3H), 2.38-2.27(m, 4H), 2.26-2.12(m, 2H), 2.09-1.91(m, 2H), 1.36(s, 9H)。

实施例 1

(\pm)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 1)

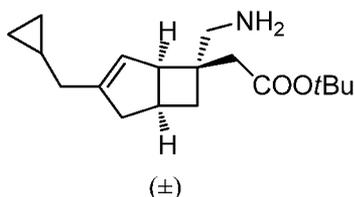
15 (\pm)-tert-butyl

2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo-[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



20 第一步: (\pm)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 1)

(\pm)-tert-butyl 2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo-[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



向反应瓶中加入(\pm)-2-((1R,5S,6S)-3-(环丙基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)

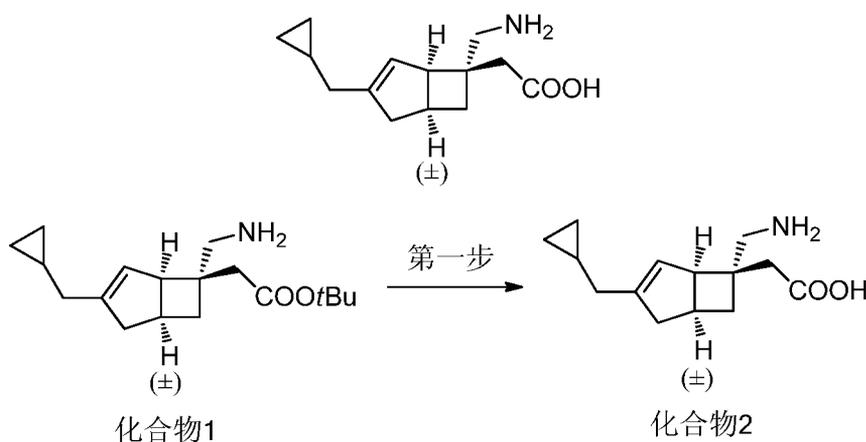
乙酸叔丁酯(中间体 1)(0.524 g, 1.63 mmol)的乙醇(4 mL)溶液, 依次加入水(2 mL), 还原铁粉(0.457 g, 8.17 mmol), 固体氯化铵(0.132 g, 2.4 mmol), 加热至 100°C 回流 3.5 小时, 冷却至室温, 抽滤, 向滤液中加入水(40 mL), 用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10:1)得到无色油状(±)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 1)(0.475 g, 产率: 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.36(s, 1H), 3.44-3.17(m, 3H), 3.03-2.77(m, 1H), 2.63-2.41(m, 3H), 2.34-2.20(m, 1H), 2.15-1.89(m, 4H), 1.45(s, 9H), 0.91-0.72(m, 1H), 0.57-0.32(m, 2H), 0.14-0.03(m, 2H)。

10 实施例 2

(±)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 2)

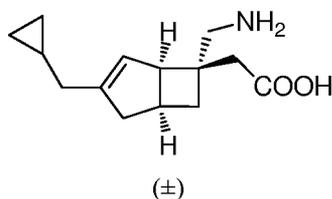
(±)-2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



15

第一步: (±)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 2)

(±)-2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



20

反应瓶中加入(±)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 1)(0.475 g, 1.63 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液, 冰水浴冷却, 滴加三氟乙酸(5 mL), 于室温下搅拌 4 小时, 减压浓缩除去溶剂, 加入二氯甲烷(50 mL), 逐滴加入三乙胺调节 pH 值为 7-8, 抽滤, 用二氯甲烷(10 mL×1)洗涤所得白色固体即为

(±)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 2)(0.153 g, 产率: 40%)。

MS m/z (ESI): 235.2(M)。

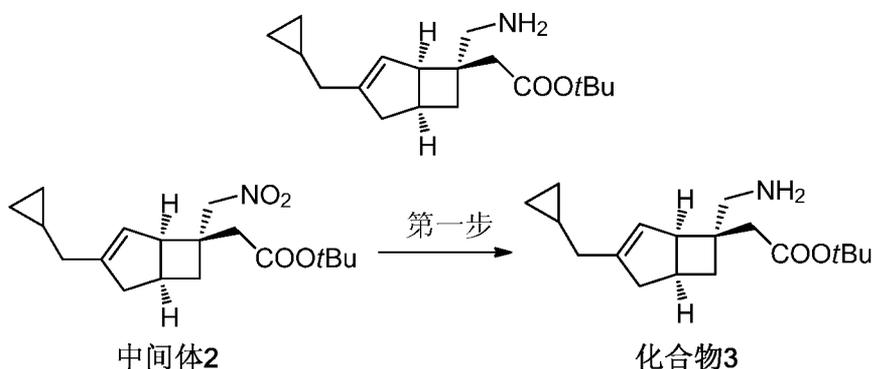
¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 5.40(s, 1H), 3.11-2.96(m, 3H), 2.83-2.70(m, 1H), 2.53-2.36(m, 3H), 2.05-1.85(m, 4H), 1.47-1.36(m, 1H), 0.84-0.71(m, 1H), 0.34-0.46(m, 2H), 0.05-0.05(m, 2H)。

实施例 3

2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 3)

10 tert-butyl

2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo-[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate

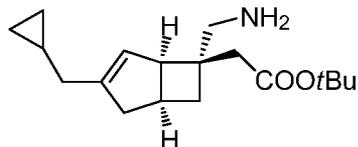


第一步: 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯

15 (化合物 3)

tert-butyl

2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo-[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



向反应瓶中依次加入 2-((1R,5S,6S)-3-(环丙基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 2)(1.15 g, 3.6 mmol), 乙醇(9 mL), 水(4.5 mL), 还原铁粉(1.0 g, 18 mmol) 和固体氯化铵(0.38 g, 7.2 mmol), 加热至 100℃回流 3.5 小时, 冷却至室温, 抽滤, 滤液中加水(60 mL), 用乙酸乙酯(60 mL×3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10:1)得到无色油状 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 3)(1.04 g, 产率: 100%)。

25 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.36(s, 1H), 3.44-3.17(m, 3H), 3.03 -2.77(m, 1H), 2.63-2.41(m, 3H), 2.34-2.20(m, 1H), 2.15-1.89(m, 4H), 1.45(s, 9H), 0.91-0.72(m, 1H),

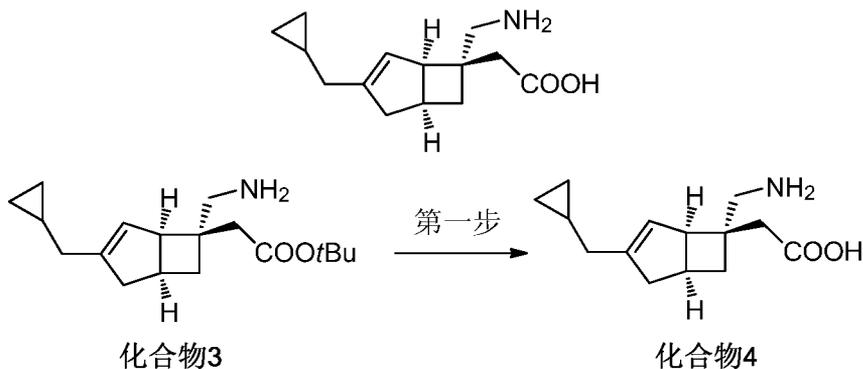
0.57-0.32(m, 2H), 0.14-0.03(m, 2H)。

实施例 4

2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 4)

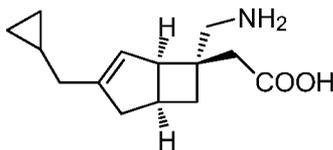
2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic

5 acid



第一步: 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 4)

10 2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



15 反应瓶中加入 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 3)(0.2 g, 0.69 mmol)和二氯甲烷(3.6 mL), 冰水浴下滴加三氟乙酸(1.8 mL), 加毕于室温下搅拌 4 小时, 减压浓缩除去溶剂, 加入二氯甲烷(20 mL), 逐滴加入三乙胺调节 pH 为 7-8, 抽滤, 二氯甲烷(5 mLx1)洗涤滤饼, 得到白色固体 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 4)(0.05 g, 产率: 31%)。

MS m/z (ESI): 235.2(M)。

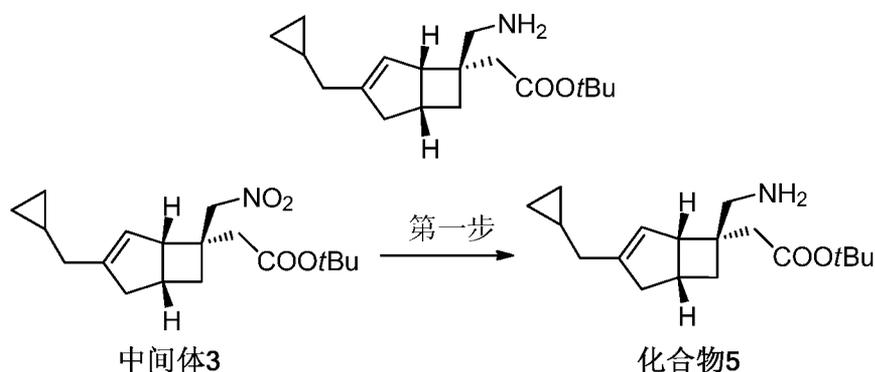
20 ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 5.40(s, 1H), 3.11-2.96(m, 3H), 2.83-2.70(m, 1H), 2.53-2.36(m, 3H), 2.05-1.85(m, 4H), 1.47-1.36(m, 1H), 0.84-0.71(m, 1H), 0.34-0.46(m, 2H), 0.05-0.05(m, 2H)。

实施例 5

2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 5)

25 tert-butyl

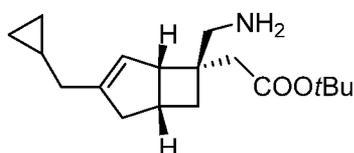
2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo-[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



第一步：2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 5)

5 tert-butyl

2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo-[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



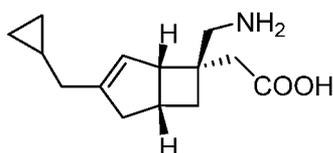
向反应瓶中加入 2-((1S,5R,6R)-3-(环丙基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 3)(1.24 g, 3.9 mmol)，再依次加入乙醇(10 mL)，水(5 mL)，还原铁粉(1.1 g, 19.5 mmol)和固体氯化铵(0.41 g, 7.8 mmol)，加热至 100℃，搅拌 3.5 小时，冷却至室温后抽滤，向滤液中加入水(60 mL)，用乙酸乙酯(60 mL×3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10:1)得到无色油状 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 5)(1.0 g，产率：89%)。

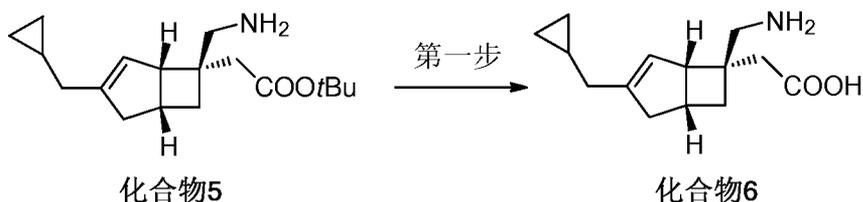
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.36(s, 1H), 3.44-3.17(m, 3H), 3.03-2.77(m, 1H), 2.63-2.41(m, 3H), 2.34-2.20(m, 1H), 2.15-1.89(m, 4H), 1.45(s, 9H), 0.91-0.72(m, 1H), 0.57-0.32(m, 2H), 0.14-0.03(m, 2H)。

实施例 6

2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 6)

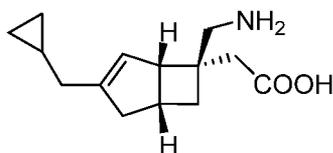
20 2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid





第一步: 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 6)

2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



向反应瓶中加入 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 5)(1.2 g, 4.1 mmol)的二氯甲烷(18 mL)溶液, 冰水浴冷却, 滴加三氟乙酸(9 mL), 移去冰水浴, 室温下搅拌 4 小时, 减压浓缩除去溶剂, 加入二氯甲烷(60 mL), 逐滴加入三乙胺调节 pH 为 7-8, 抽滤, 用二氯甲烷(10 mL)洗涤滤饼, 得白色固体 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 6)(0.45 g, 产率: 46.4%)。

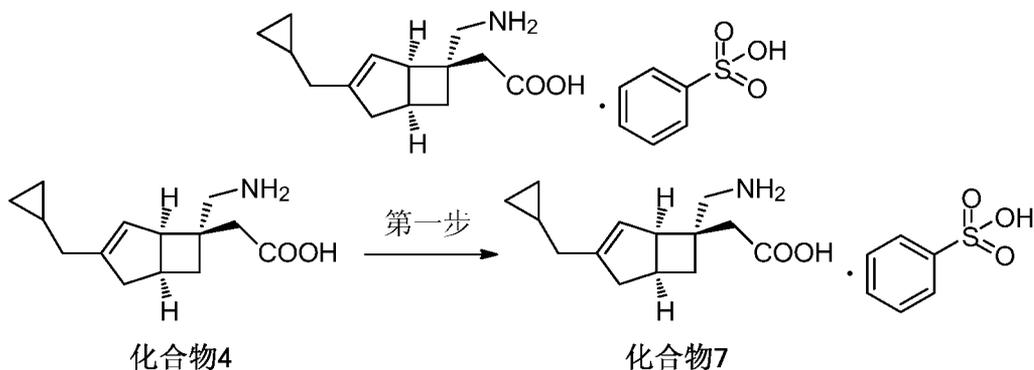
MS m/z (ESI): 236.3(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 5.40(s, 1H), 3.11-2.96(m, 3H), 2.83-2.70(m, 1H), 2.53-2.36(m, 3H), 2.05-1.85(m, 4H), 1.47-1.36(m, 1H), 0.84-0.71(m, 1H), 0.34-0.46(m, 2H), 0.05-0.05(m, 2H)。

实施例 7

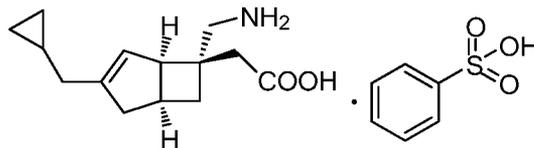
2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸 苯磺酸盐 (1:1)(化合物 7)

2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid benzenesulfonic acid(1:1)



第一步: 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸 苯磺酸盐(1:1)(化合物 7)

2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid benzenesulfonic acid (1:1)



5

反应瓶中加入 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸 (化合物 4)(0.25 g, 1.06 mmol), 苯磺酸水溶液(1mol/L, 1.8 mL), 加热至 70℃, 搅拌 10 分钟, 补加水(0.6 mL), 搅拌 2 分钟至溶解完全, 自然冷却至室温, 析出固体, 抽滤, 用水(5 mL×3)洗涤, 油泵抽干得到白色固体 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸苯磺酸盐(化合物 7)(0.21 g, 产率: 47%)

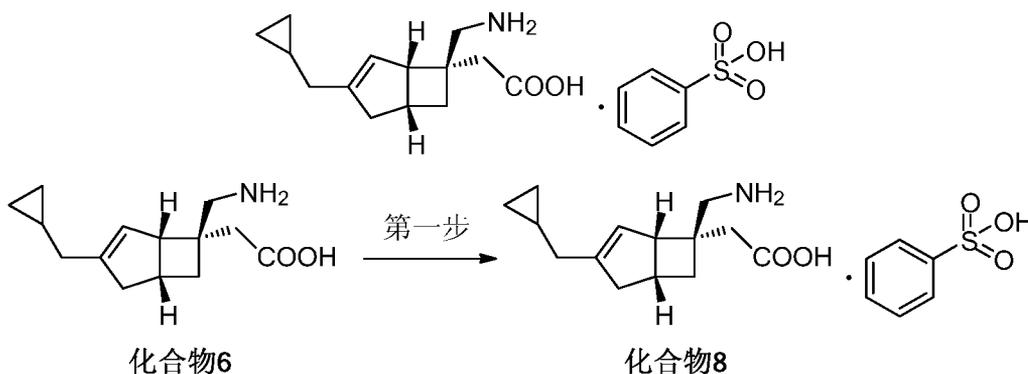
10

^1H NMR(400 MHz, MeOD): δ 7.74-7.71(m, 2H), 7.33-7.30(m, 3H), 5.30(s, 1H), 3.25-3.17(m, 2H), 3.05-3.03(m, 1H), 2.81-2.73(m, 1H), 2.49-2.40(m, 3H), 2.05-1.91(m, 4H), 1.43-1.38(m, 1H), 0.79-0.72(m, 1H), 0.42-0.37(m, 2H), 0.01-0.03(m, 2H)。

实施例 8

15 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸 苯磺酸盐(化合物 8)

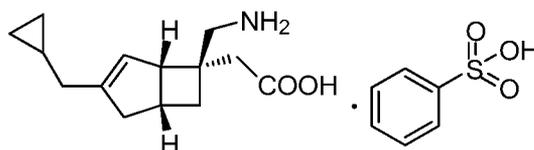
2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid benzenesulfonic acid



20

第一步: 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸 苯磺酸盐(化合物 8)

2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopropylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid benzenesulfonic acid



向盛有 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸 (化合物 6)(0.25 g, 1.06mmol)的烧瓶中, 加入苯磺酸水溶液(1mol/L, 1.8 mL), 搅拌下, 加入水(0.6 mL), 升至 70℃搅拌 20 分钟, 冷却至室温, 抽滤, 用水(5 mL×3)洗涤滤饼, 油泵抽干
5 得到白色固体 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丙基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸 苯磺酸盐(化合物 8)(0.3 g, 产率: 66.7%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 7.81-7.63(m, 2H), 7.42-7.24(m, 3H), 5.33(s, 1H), 3.31-3.12(m, 2H), 3.11-3.00(m, 1H), 2.86-2.71(m, 1H), 2.55-2.35(m, 3H), 2.12-1.89(m, 4H), 1.47-1.35(m, 1H), 0.85-0.67(m, 1H), 0.46-0.34(m, 2H), 0.06 -0.06(m, 2H)。

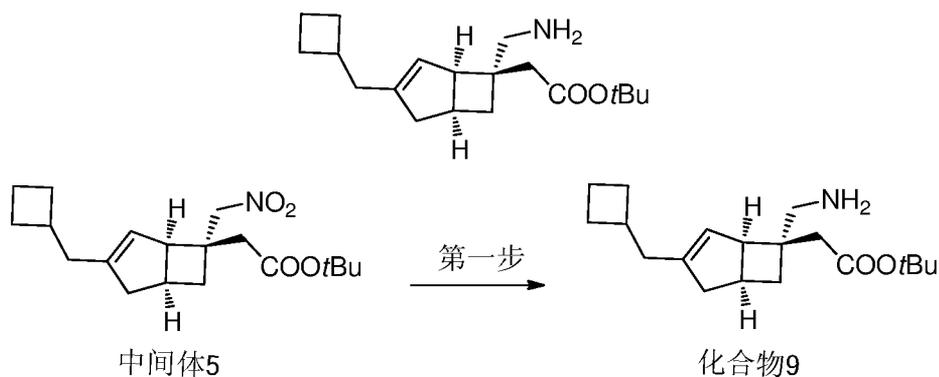
10 实施例 9

2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 9)

tert-butyl

2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate

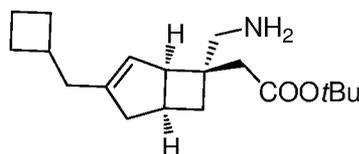
15



第一步: 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 9)

tert-butyl

20 2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



向反应瓶中加入 2-((1R,5S,6S)-3-(环丁基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 5, 0.8 g, 2.4 mmol)溶于乙醇(8 mL)和水(4 mL)的混合溶液, 加入还原铁粉(0.67 g, 12 mmol)和固体氯化铵(0.26 g, 4.8 mmol), 加热至 100℃, 回流 3.5 小时, 冷却至

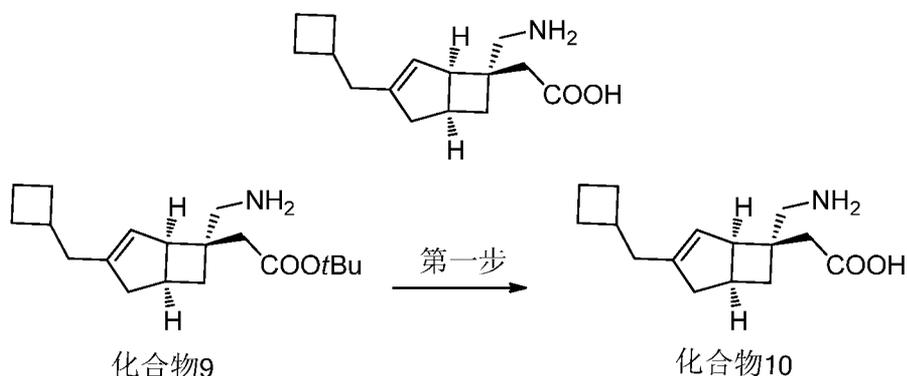
室温，抽滤，向滤液中加水(40 mL)，用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10:1)得到无色油状液体 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 9)(0.7 g, 产率: 96%)。

5 MS m/z(ESI): 306.3(M+1)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.28(s, 1H), 3.07(s, 3H), 2.88-2.68(m, 1H), 2.60- 2.30(m, 4H), 2.29-2.16(m, 2H), 2.15-2.01(m, 3H), 1.96(dd, $J=16.3, 6.4$ Hz, 1H), 1.92-1.75(m, 2H), 1.74-1.56(m, 2H), 1.52-1.34(m, 10H)。

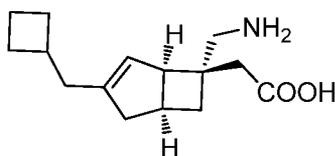
实施例 10

10 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 10)
2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



15 第一步: 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 10)

2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-yl)acetic acid



20 反应瓶中加入 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 9)(0.7 g, 2.3 mmol)的二氯甲烷(16 mL)溶液,冰水浴冷下滴加三氟乙酸(8 mL),加毕于室温下搅拌 4 小时,减压浓缩除去溶剂,加入二氯甲烷(50 mL),逐滴加入三乙胺至 pH 值 7-8,抽滤,用二氯甲烷(10 mL)洗涤滤饼,得到白色固体 2-((1R,5S, 6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 10)(0.28 g, 产率: 49%)。

MS m/z (ESI): 250.3(M+1)。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 5.39-5.35(m, 1H), 3.25-3.03(m, 3H), 2.89-2.80(m, 1H), 2.64-2.38(m, 4H), 2.32-2.19(m, 2H), 2.19-1.98(m, 4H), 1.98-1.78(m, 2H), 1.78-1.60(m, 2H),

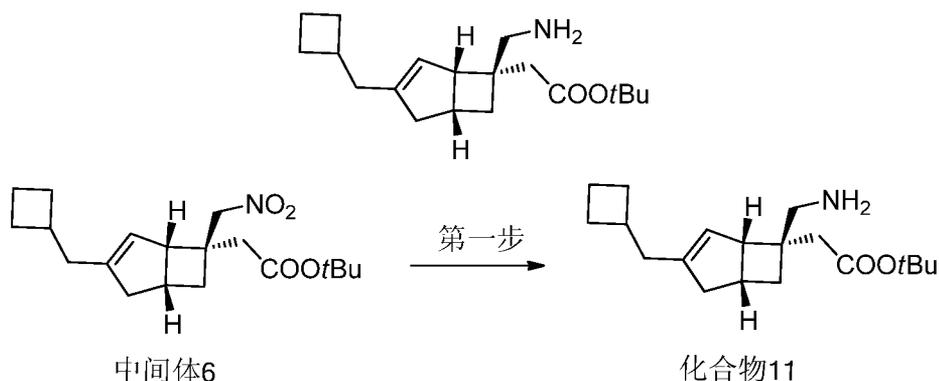
1.47(dd, J=12.3, 7.5 Hz, 1H)。

实施例 11

2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 11)

5 tert-butyl

2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate

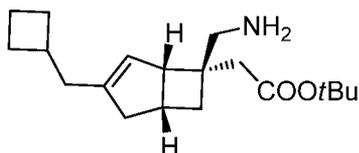


第一步：2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁

10 酯(化合物 11)

tert-butyl

2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate

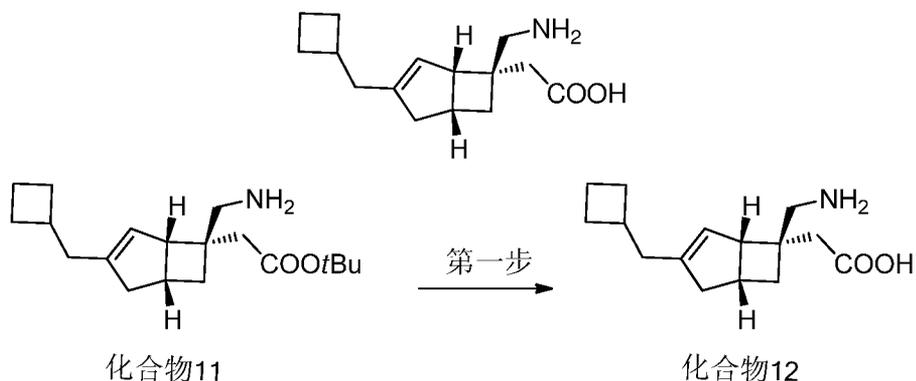


15 向反应瓶中依次加入 2-((1S,5R,6R)-3-(环丁基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 6)(0.75 g, 2.2 mmol)，乙醇(8 mL)，水(4 mL)，还原铁粉(0.63 g, 11.1 mmol)和固体氯化铵(0.24 g, 4.4 mmol)，加热至 100℃，回流搅拌 3.5 小时，冷却至室温后抽滤，向滤液中加入水(40 mL)，用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10:1)得到无色油状液体 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 20 11)(0.6 g, 产率：89.6%)。

实施例 12

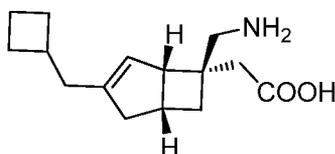
2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 12)

2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



第一步: 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 12)

5 2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



反应瓶中加入 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 11)(0.6 g, 1.97 mmol)的二氯甲烷(8 mL)溶液, 冰水浴冷却, 滴加三氟乙酸(4 mL), 加完于室温下搅拌 4 小时, 减压浓缩除去溶剂, 加入二氯甲烷(50 mL), 滴加三乙胺, 调节 pH 值 7-8, 抽滤, 固体用二氯甲烷(10 mL)洗涤, 得白色固体 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 12)(0.25g, 产率: 51%)。

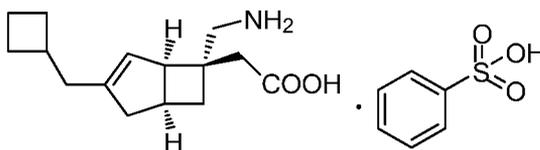
MS m/z (ESI): 250.2(M+1)。

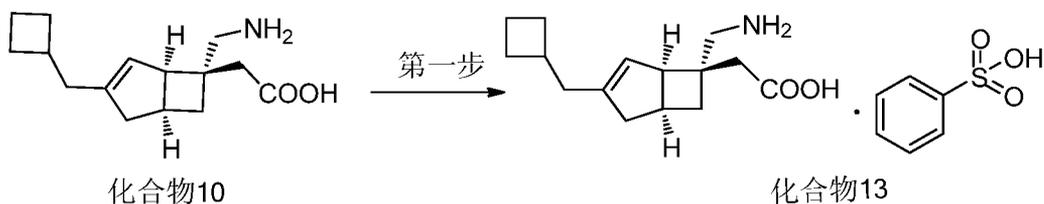
¹H NMR(400 MHz, MeOD): δ 5.39-5.35(m, 1H), 3.25-3.03(m, 3H), 2.89-2.80(m, 1H), 2.64-2.38(m, 4H), 2.32-2.19(m, 2H), 2.19-1.98(m, 4H), 1.98-1.78(m, 2H), 1.78 -1.60(m, 2H), 1.47(dd, J=12.3, 7.5 Hz, 1H)。

实施例 13

2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸苯磺酸盐(化合物 13)

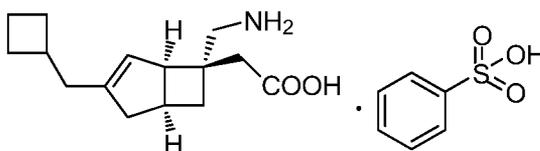
20 2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid benzenesulfonic acid





第一步: 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸苯磺酸盐(化合物 13)

2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid benzenesulfonic acid



反应瓶中依次加入 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 10)(0.3 g, 1.2 mmol), 苯磺酸水溶液(1 mol/L, 1.3 mL), 甲醇(7 mL), 室温搅拌 20 分钟, 减压浓缩得白色固体, 用水(5 mL×3)洗涤, 油泵抽干, 得到白色固体

10 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸苯磺酸盐(化合物 13)(0.33 g, 产率: 67%)。

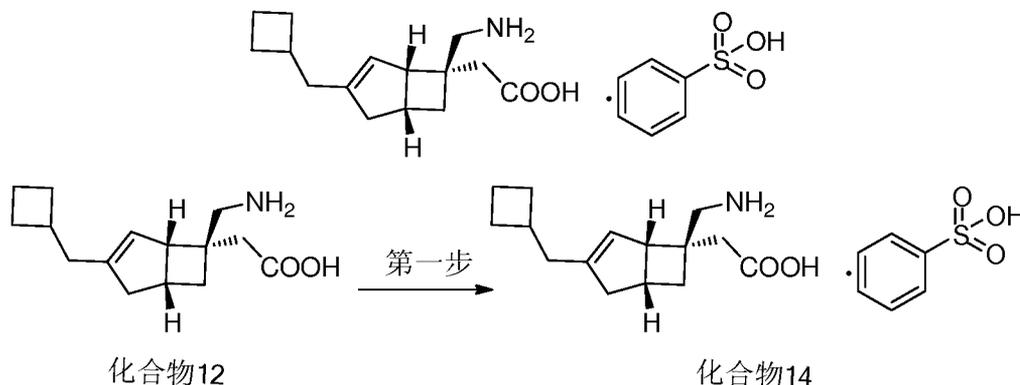
¹H NMR(400 MHz, MeOD): δ 7.96-7.73(m, 2H), 7.54-7.33(m, 3H), 5.30(s, 1H), 3.45-3.21(m, 2H), 3.20-3.05(m, 1H), 2.95-2.72(m, 1H), 2.65-2.39(m, 4H), 2.27(d, J=7.5 Hz, 2H), 2.21-2.00(m, 4H), 2.00-1.80(m, 2H), 1.79-1.61(m, 2H), 1.47(dd, J=12.6, 7.4 Hz, 1H)。

15 实施例 14

2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 14)

2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid benzenesulfonic acid

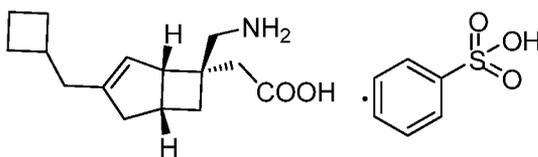
20



第一步: 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁

酯(化合物 14)

2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid benzenesulfonic acid



- 5 向盛有 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 12)(0.3 g, 1.2mmol)的反应瓶中, 依次加入苯磺酸水溶液(1mol/L, 1.7 mL), 甲醇(7 mL), 室温搅拌 20min, 减压浓缩白色固体, 用水(5 mL×3)洗涤, 油泵抽干, 得到白色固体 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 14)(0.25 g, 51%)。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 7.96-7.73(m, 2H), 7.54-7.33(m, 3H), 5.30(s, 1H), 3.45-3.21(m, 2H), 3.20-3.05(m, 1H), 2.95-2.72(m, 1H), 2.65-2.39(m, 4H), 2.27(d, J=7.5 Hz, 2H), 2.21-2.00(m, 4H), 2.00-1.80(m, 2H), 1.79-1.61(m, 2H), 1.47(dd, J=12.6, 7.4 Hz, 1H)。

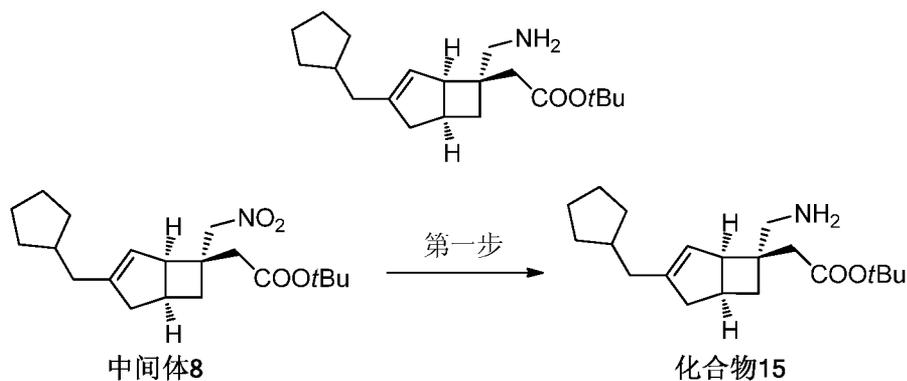
实施例 15

2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环庚基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物

- 15)

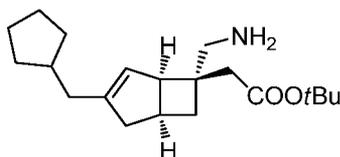
tert-butyl

2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopentylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



- 20 第一步: 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环庚基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 15)

tert-butyl 2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopentylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



将 2-((1R,5S,6S)-3-(环庚基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 **8**) (2.26 g, 6.47 mmol)溶于乙醇(18 mL)中,依次加入水(9 mL),还原铁粉(1.81 g, 32.3 mmol)和固体氯化铵(0.70 g, 12.9 mmol),加热至 100℃,搅拌 3.5 小时,冷却至室温,抽滤,向滤液中加入水(50 mL),用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液
5 减压浓缩,残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇=10:1),得到无色油状液体 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环庚基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 **15**) (2.06 g, 产率: 100%)。

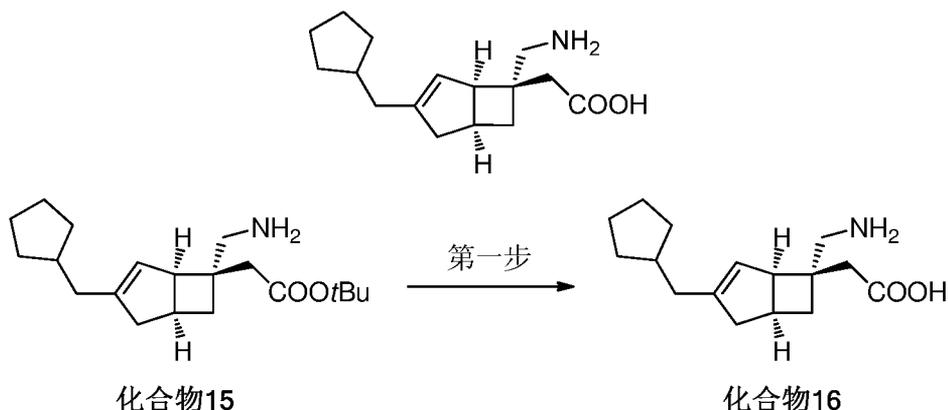
MS m/z (ESI):320.3(M+1)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.26(s, 1H), 3.33(s, 2H), 3.21(s, 1H), 2.91-2.85(m, 1H),
10 2.58-2.42(m, 3H), 2.32-2.26(m, 1H), 2.13-2.11(m, 2H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.78-1.73(m, 2H), 1.66-1.48(m, 4H), 1.44(s, 9H), 1.28-1.26(m, 1H), 1.18-1.09(m, 2H)。

实施例 16

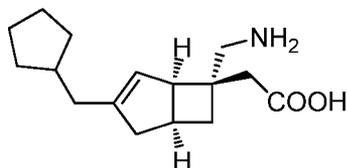
2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环庚基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 **16**)

2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopentylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic
15 acid



第一步: 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环庚基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 **16**)

20 2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopentylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



反应瓶中加入 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环庚基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 **15**)(2.06 g, 6.45 mmol)和二氯甲烷(34 mL),冰水浴冷却,滴加三氟乙酸(17
25 mL),室温搅拌 4 小时,减压浓缩,加入二氯甲烷(70 mL),逐滴加入三乙胺调节 pH 值 7-8,

抽滤，滤饼用二氯甲烷(10 mL)洗涤，得到白色固体 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环庚基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 16) (1.3 g, 产率: 76.9%)。

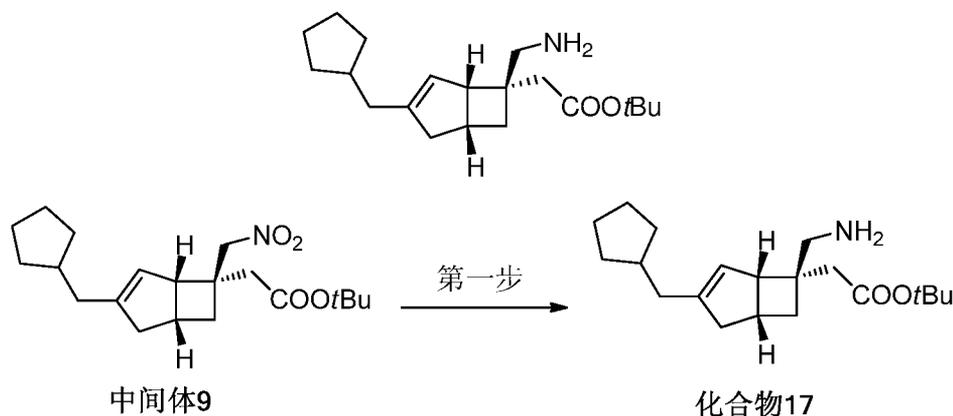
^1H NMR(400 MHz, MeOD): δ 5.42(s, 1H), 3.24-3.15(m, 3H), 2.92-2.84(m, 1H), 2.53-2.48(m, 3H), 2.20-2.18(m, 2H), 2.11-2.05(m, 3H), 1.86-1.77(m, 2H), 1.71-1.62(m, 2H), 1.59-1.55(m, 2H), 1.53-1.48(m, 1H), 1.27-1.55(m, 1H)。

MS m/z (ESI):264.3(M+1)。

实施例 17

2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环戊基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 17)

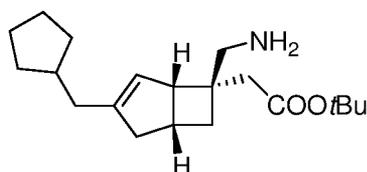
tert-butyl 2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopentylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



第一步: 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环戊基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯

(化合物 17)

tert-butyl 2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopentylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate

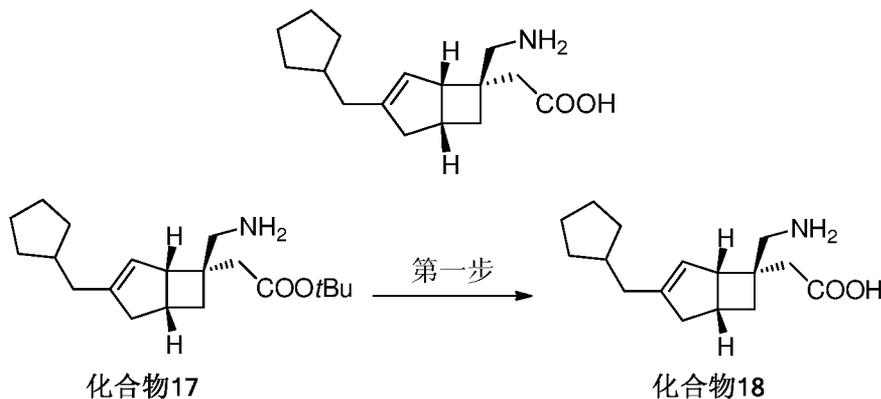


反应瓶中加入 2-((1S,5R,6R)-3-(环戊基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 9) (2 g, 5.73 mmol)和乙醇(16 mL), 加入水(8 mL), 还原铁粉(1.6 g, 28.7 mmol)和固体氯化铵(0.62 g, 11.46 mmol), 加热至 100℃, 回流搅拌 3.5 小时, 冷却, 抽滤, 向滤液中加入水(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇=10:1)得到无色油状液体 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环戊基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 17)(1.83 g, 产率: 100%)。

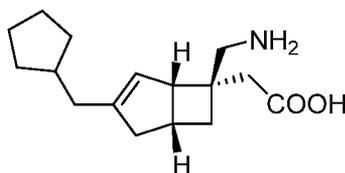
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.03(brs, 2H), 5.30(s, 1H), 3.27-3.02(m, 3H), 2.91-2.70(m, 1H), 2.53-2.32(m, 3H), 2.26-1.91(m, 5H), 1.84-1.67(m, 2H), 1.67-1.46(m, 4H), 1.44(m, 10H), 1.21-0.96(m, 2H)。

实施例 18

- 5 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环戊基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 18)
2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclopentylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



- 10 第一步: 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环戊基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 18)



- 将 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环戊基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 17) (1.83 g, 5.74 mmol)溶于二氯甲烷(40 mL)中, 冰水浴冷却, 滴加三氟乙酸(20 mL),
15 加毕于室温下搅拌 4 小时, 减压浓缩, 加入二氯甲烷(50 mL), 逐滴加入三乙胺调节 pH 值 7-8, 抽滤得白色固体, 所得固体用二氯甲烷(10 mL)洗涤, 得到白色固体 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环戊基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 18)(1.2 g, 产率: 79.5%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 5.41(s, 1H), 3.26-3.05(m, 3H), 2.95-2.75(m, 1H), 2.61-2.39(m, 3H), 2.29-1.95(m, 5H), 1.92-1.72(m, 2H), 1.71-1.38(m, 5H), 1.30-1.05(m, 2H)。

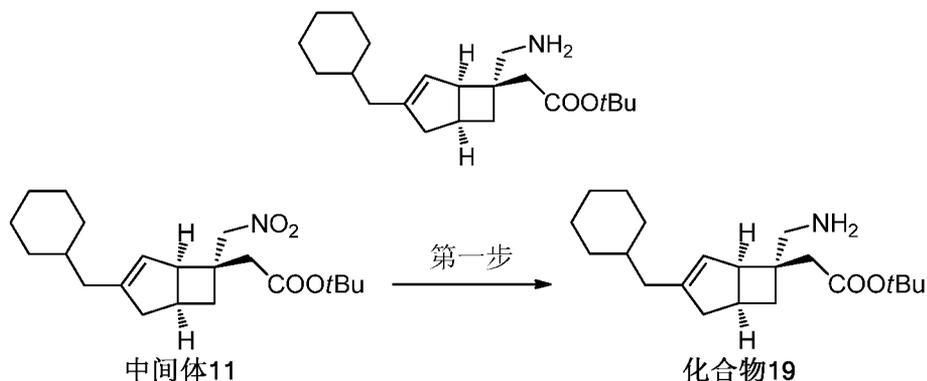
- 20 MS m/z (ESI):264.3(M+1)。

实施例 19

2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 19)

tert-butyl

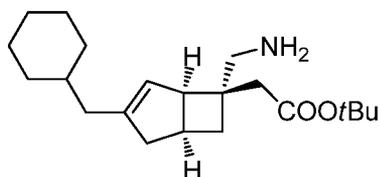
- 25 2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclohexylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



第一步: 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯
(化合物 19)

5 tert-butyl

2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclohexylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



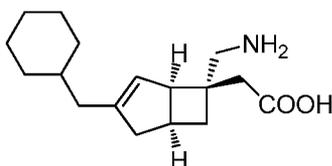
反应瓶中依次加入 2-((1R,5S,6S)-3-(环己基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 11)(1.48 g, 4.07 mmol), 乙醇(12 mL), 水(6 mL), 还原铁粉(1.14 g, 20.3 mmol)和固体氯化铵(0.44 g, 8.15 mmol), 加热至 100°C, 回流反应 3.5 小时, 冷却至室温, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯(10 mL×2)洗涤, 减压浓缩滤液, 残留物中加入水(30 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇=10:1), 得无色油状液体 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 19)(1.32 g, 产率: 97%)。

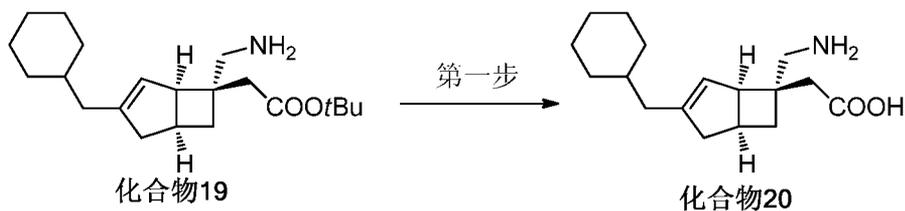
15 MS m/z (ESI):334.4(M+1)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.26(s, 1H), 3.19-3.14(s, 3H), 2.87-2.82(m, 1H), 2.46-2.40(m, 3H), 2.22-2.16(m, 1H), 2.03-1.98(m, 3H), 1.71-1.68(m, 5H), 1.46-1.40(m, 11H), 1.28- 1.13(m, 3H), 0.94-0.85(m, 2H)。

实施例 20

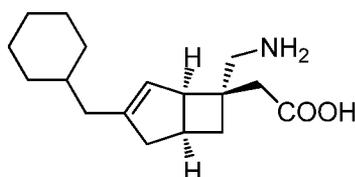
20 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 20)
2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclohexylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid





第一步: 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 20)

2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclohexylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



反应瓶中加入 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 19)(1.32 g, 2.3 mmol), 二氯甲烷(20 mL), 冰水浴冷却, 滴加三氟乙酸(10 mL), 加毕于室温下搅拌 4 小时, 减压浓缩, 残留物中加入二氯甲烷(50 mL), 逐滴加入三乙胺以

10 调节 pH 至 7-8, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷(10 mL)洗涤, 得白色固体 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 20)(0.85 g, 产率: 77.9%)。

MS m/z (ESI):278.3(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 5.27(s, 1H), 3.11-2.98(m, 3H), 2.83-2.66(m, 1H), 3.44-2.32(m, 3H), 1.99-1.93(m, 4H), 1.67-1.55(m, 5H), 1.42-1.35(m, 2H), 1.21-1.04 (m, 3H),

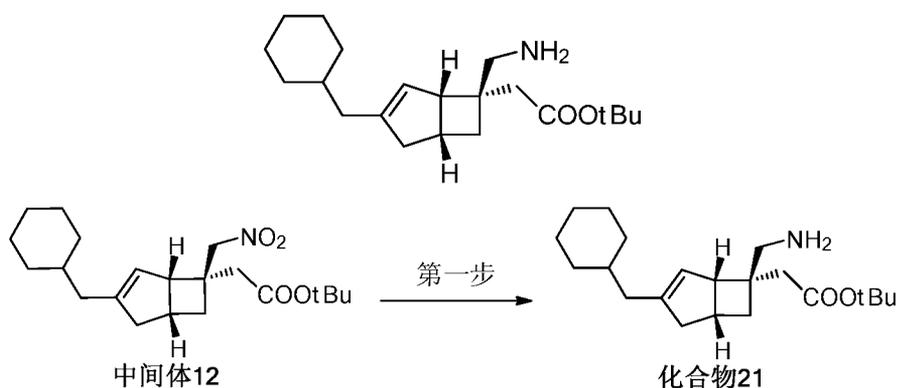
15 0.89-0.76(m, 2H)。

实施例 21

2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 21)

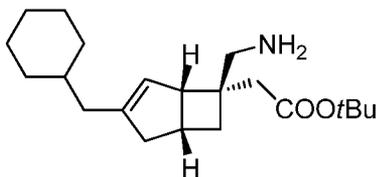
tert-butyl 2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclohexylmethyl)bicyclo[3.2.0] hept-3-en-6-yl)acetate

20



第一步: 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯
(化合物 21)

tert-butyl 2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclohexylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



5

反应瓶中加入 2-((1S,5R,6R)-3-(环己基甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 12) (1.33 g, 3.66 mmol), 乙醇(11 mL)和水(5.5 mL), 加入还原铁粉(1.04 g, 18.6 mmol), 固体氯化铵(0.4 g, 7.4 mmol), 加热至 100°C, 搅拌 3.5 小时, 冷却至室温, 抽滤, 向滤液中加入水(30 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液
10 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇=10:1), 得无色油状液体 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 21)(1.2 g, 产率: 98.4%)。

MS m/z (ESI):334.4(M+1)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.26(s, 1H), 3.24-3.16(m, 3H), 2.87-2.82(m, 1H), 2.46-2.40(m, 3H), 2.22-2.16(m, 1H), 2.03-1.98(m, 3H), 1.71-1.68(m, 5H), 1.44-1.39 (m, 11H), 1.22-1.10(m, 3H), 0.94-0.85(m, 2H)。

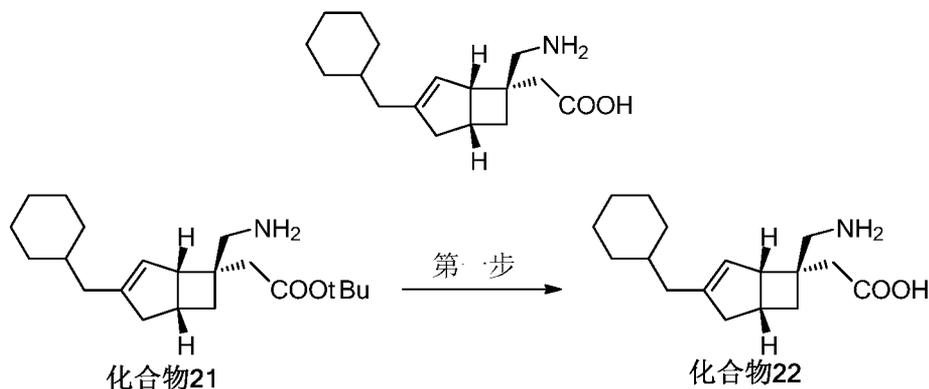
15

实施例 22

2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 22)

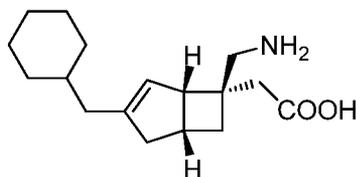
2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid

20 acid



第一步: 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 22)

25 2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclohexylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



将 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 21) (1.2 g, 3.6 mmol)溶于二氯甲烷(18 mL)中, 冰水浴下滴加三氟乙酸(9 mL), 加毕于室温下搅拌 4 小时, 减压浓缩, 残留物中加入二氯甲烷(50 mL), 逐滴加入三乙胺调节 pH 值
5 7-8, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷(10 mL)洗涤, 得到白色固体 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 22)(0.83 g, 产率: 83.8%)。

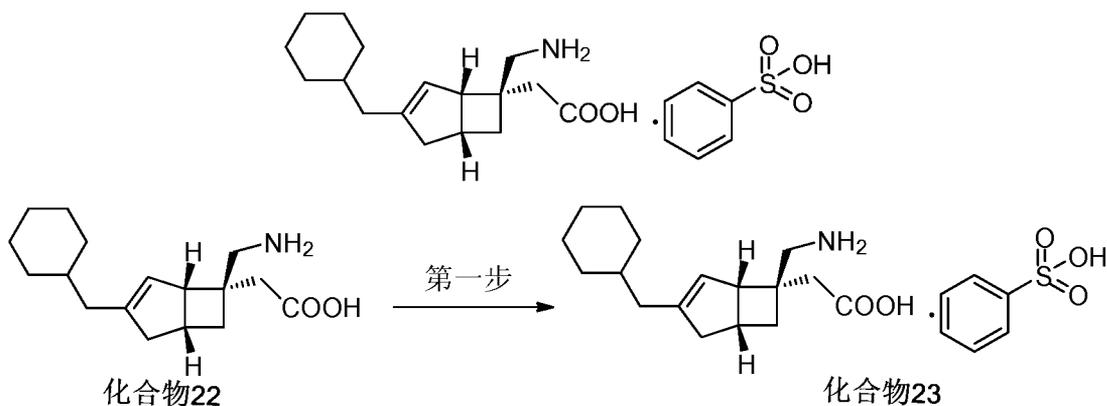
MS m/z (ESI):278.3(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 5.27(s, 1H), 3.11-3.03(m, 3H), 2.79-2.71(m, 1H), 3.44-2.32(m, 3H), 1.99-1.93(m, 4H), 1.67-1.55(m, 5H), 1.40-1.35(m, 2H), 1.20-1.04 (m, 3H),
10 0.88-0.76(m, 2H)。

实施例 23

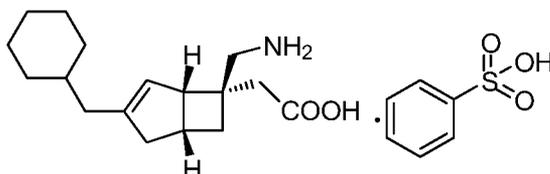
2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸 苯磺酸盐 (1:1)(化合物 23)

2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclohexylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic
15 acid compound with benzenesulfonic acid (1:1)



第一步: 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸 苯磺酸盐(1:1)(化合物 23)

20 2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclohexylmethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid compound with benzenesulfonic acid (1:1)



反应瓶中加入 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸

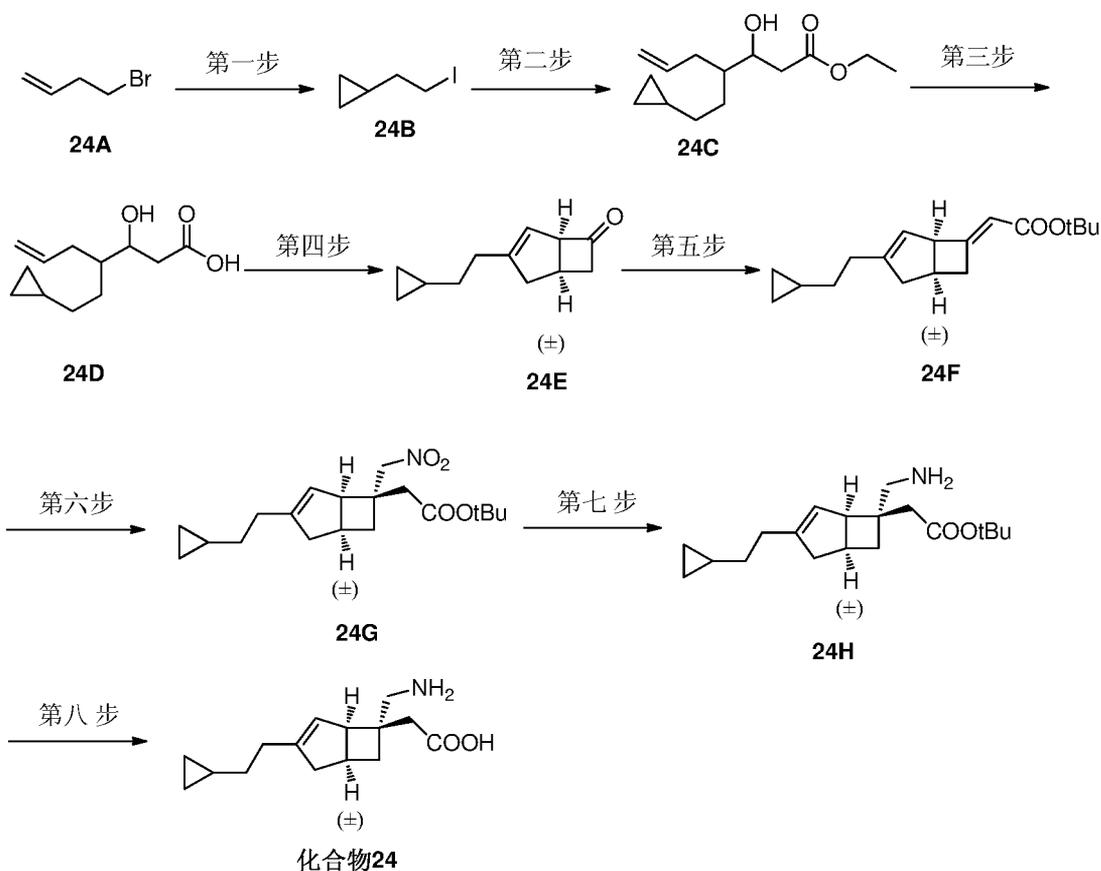
(化合物 22) (0.55 g, 2 mmol), 甲醇(8mL)和苯磺酸(0.47 g, 3 mmol), 室温搅拌 20 分钟, 减压浓缩, 所得固体用乙酸乙酯(20 mL)洗涤, 干燥, 得到白色固体 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环己基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸 苯磺酸盐(化合物 23)(0.5 g, 60%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.93-7.67(m, 2H), 7.51-7.27(m, 3H), 5.30(s, 1H), 3.41-3.21(m, 2H), 3.19-3.08(m, 1H), 2.94-2.72(m, 1H), 2.65-2.38(m, 3H), 2.29-1.93 (m, 4H), 1.84-1.59(m, 5H), 1.59-1.39(m, 2H), 1.39-1.08(m, 3H), 1.08-0.77(m, 2H)。

实施例 24

(±)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(2-环丙基乙基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-基)乙酸(化合物 24)

10 (±)-2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(2-cyclopropylethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



15

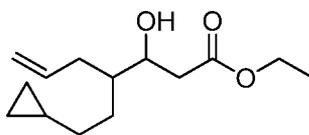
向反应瓶中加入三乙基铝(222 mL, 1M 的正己烷溶液, 222 mmol), 氩气保护下冷却至 -10°C, 缓慢滴加二碘甲烷(69.4 g, 259.11 mmol)的二氯甲烷(150 mL)溶液, 0°C 下反应 30 分钟, 滴加 4-溴丁烯(24A)(10 g, 74.07 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)的溶液, 室温反应 48 小时,

将反应液滴加到 2M 的盐酸的冰水溶液(500 mL)中, 加毕用甲基叔丁基醚(75mL×2)萃取, 合并有机相, 干燥, 过滤, 常压蒸馏(90°C-150°C, 至无馏分滴出), 1 小时后关闭加热。冷却至室温后, 加入甲基叔丁基醚(10 mL), 硫代硫酸钠(5 g), 水(10 mL), 分层, 下层用甲基叔丁基醚(10 mL)萃取, 干燥, 浓缩。硅胶柱色谱分离提纯(石油醚), 得到无色油状物(2-碘乙基)环丙烷(**24B**)(8 g, 收率: 55.10%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.22(t, J=7.3 Hz, 2H), 1.76(q, J=7.2 Hz, 2H), 0.88(t, J=6.9 Hz, 1H), 0.55-0.43(m, 2H), 0.11(dt, J=9.6 Hz, 4.6 Hz, 2H)。

第二步: 4-(2-环丙基乙基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**24C**)

ethyl 4-(2-cyclopropylethyl)-3-oxohept-6-enoate



10

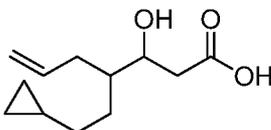
向反应瓶中加入 3-氧代-6-庚烯酸乙酯(7.4 g, 0.14 mol), 四氢呋喃(50 mL), 冷却至-10°C, 滴加 2M 的二异丙基氨基锂(70 mL, 0.14 mol), 滴完后, -10°C 反应 1h, 升至室温反应 2 小时, 滴加(2-碘乙基)环丙烷(**24B**)(8 g, 0.04 mol), 加毕, 反应 2 小时。将反应液缓慢倒入 2N 的冰盐酸水溶液(20mL)中, 搅拌, 用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩。硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=50:1), 得到淡黄色油状物 4-(2-环丙基乙基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**24C**) (2.4 g, 收率: 25.18%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.71(ddt, J=17.2 Hz, 10.1 Hz, 7.1 Hz, 1H), 5.10-4.91(m, 2H), 4.19(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.45(s, 2H), 2.80-2.58(m, 1H), 2.36(dt, J=14.6, 7.4 Hz, 1H), 2.20(ddd, J=13.0, 6.5, 3.6 Hz, 1H), 1.77(ddd, J=15.6 Hz, 13.9 Hz, 7.8 Hz, 1H), 1.63-1.49(m, 1H), 1.34-1.21(m, 3H), 1.17(ddd, J=12.0 Hz, 7.4 Hz, 3.9 Hz, 2H), 0.71-0.54(m, 1H), 0.45-0.36(m, 2H), 0.08-(-0.11)(m, 2H)。

20

第三步: 4-(2-环丙基乙基)-3-羟基庚-6-烯酸(**24D**)

4-(2-cyclopropylethyl)-3-hydroxyhept-6-enoic acid



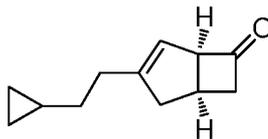
向反应瓶中加入 4-(2-环丙基乙基)-3-氧代庚-6-烯酸乙酯(**24C**)(2.4 g, 10.07 mmol), 乙醇(25 mL), 冷却至-5°C, 缓慢加入硼氢化钠(0.4 g, 10.57 mmol), 室温反应 2 小时。向反应液中缓慢滴加浓盐酸, 淬灭反应。加入 4M 的氢氧化钠溶液(30mL, 0.12 mol), 室温反应 2 小时。向反应液中加入二氯甲烷(100 mL×2), 分层, 上层用浓盐酸调 pH 至酸性, 用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 分层。二氯甲烷层用 2M 的氢氧化钠溶液(200 mL)反萃取, 水相用浓盐酸

25

调至酸性，用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，合并有机相，加入硫酸钠干燥，浓缩得淡黄色油状物 4-(2-环丙基乙基)-3-羟基庚-6-烯酸(**24D**)(1.6 g)，粗品直接用于下一步反应。

第四步：(±)-(1R,5S)-3-(2-环丙基乙基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-酮(**24E**)

(±)-(1R,5S)-3-(2-cyclopropylethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-one



(±)

5

向反应瓶中加入 4-(2-环丙基乙基)-3-羟基庚-6-烯酸(**24D**)(1.6 g, 7.54 mmol)，乙酸酐(8 mL)，室温下缓慢加入乙酸钾(1.8 g, 18.34 mmol)，加毕，搅拌至室温，保持 2 小时。然后升温至 130℃，反应 4 小时。将反应液倒入冰水(50 mL)中，加入碳酸氢钠直到无气体产生，用乙酸乙酯(30mL×2)萃取，干燥。硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=50:1)，得到淡黄色油状液体(±)-(1R,5S)-3-(2-环丙基乙基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-酮(**24E**)(0.3 g，收率：22.56%)。

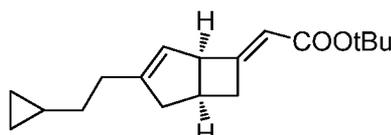
10

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 5.26-5.15(m,1H), 4.17(s,1H), 3.28-3.08(m,1H), 2.85-2.66(m,3H), 2.36-2.14(m,3H), 1.34(dt,J=22.9 Hz,9.3 Hz,2H), 0.73-0.58(m,1H), 0.45-0.33(m,2H), 0.09-(-0.10)(m,2H)。

15

第五步：(±)-2-((1R,5S)-3-(2-环丙基乙基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯(**24F**)

(±)-tert-butyl 2-((1R,5S)-3-(2-cyclopropylethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidene)acetate



(±)

向反应瓶中加入氢氧化钠(4.36 g, 108.9 mmol)，四氢呋喃(75 mL)，冷却至0℃，滴加二乙基膦酰基乙酸叔丁酯(25.2 g, 99.9 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL)的溶液，0℃搅拌30分钟后滴加(±)-(1R,5S)-3-(2-环丙基乙基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-酮(**24E**)(16.0 g, 90.8 mmol)溶于四氢呋喃(25 mL)的溶液，升至室温搅拌1.5小时，加入饱和氯化铵水溶液(10 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1)，得到无色油状液体(±)-2-((1R,5S)-3-(2-环丙基乙基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯(**24F**)(20.0 g，收率：80.3%)。

20

25

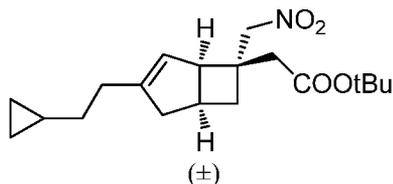
MS m/z (ESI):297.3(M+23)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.45(dd, J=3.7, 2.4 Hz, 1H), 5.36-5.17(m, 1H), 3.29(ddt, J=18.2, 8.6, 2.6 Hz, 1H), 2.98-2.80(m, 1H), 2.73-2.56(m, 2H), 2.20(dd, J=11.2, 4.9 Hz, 3H), 1.58(d, J=11.1 Hz, 1H), 1.45(dd, J=14.7, 7.9 Hz, 9H), 1.36(ddd, J=15.4, 7.0, 3.6 Hz, 2H),

0.73-0.62(m, 1H), 0.47-0.35(m, 2H), 0.06-0.00(m, 2H)。

第六步: (±)-2-((1R,5S,6S)-3-(2-环丙基乙基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(**24G**)

(±)-tert-butyl 2-((1R,5S,6S)-3-(2-cyclopropylethyl)-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



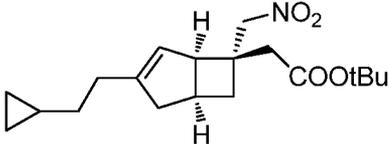
向反应瓶中加入(±)-2-((1R,5S)-3-(2-环丙基乙基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯(**24F**)(20.0 g, 72.9 mmol), 硝基甲烷(150 mL), 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(55.5 g, 364 mmol), 升温至70℃反应7小时, 冷却至室温, 用2M的盐酸调pH为7, 加入水(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=400:1), 得到无色油状液体(±)-2-((1R,5S,6S)-3-(2-环丙基乙基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(**24G**)(3.9 g, 收率: 16%)。

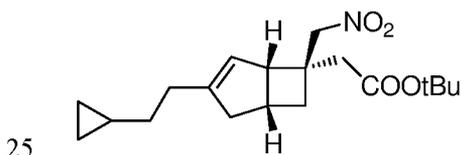
将化合物**24G**(3.9 g)通过手性制备柱拆分, 仪器: Sepiatec pre100 SFC(SFC-12); 色谱柱: ChiralPak IC, 250×30mm I.D. 5μm; 流动相: A: CO₂ B: Isopropanol; 梯度: B 15%; 流速: 60 mL/分钟; 柱温: 38℃。

分离后得到两个光学异构体: (**24G**)的异构体1(无色油状液体, 保留时间: 3.19分钟, 0.90 g), (**24G**)的异构体2(无色油状液体, 保留时间: 3.6 分钟, 0.80 g)。

(**24G**)的异构体1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.21 (m, 1H), 4.79 (dd, J = 35.6, 11.6 Hz, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.57-2.40 (m, 3H), 2.34-2.17 (m, 3H), 2.06 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.59-1.31 (m, 12H), 0.75-0.62 (m, 1H), 0.46-0.37 (m, 2H), 0.08-0.01 (m, 2H)。

(**24G**)的异构体2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.21 (m, 1H), 4.79 (dd, J = 35.6, 11.6 Hz, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.57-2.40 (m, 3H), 2.34-2.17 (m, 3H), 2.06 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.59-1.31 (m, 12H), 0.75-0.62 (m, 1H), 0.46-0.37 (m, 2H), 0.08-0.01 (m, 2H)。

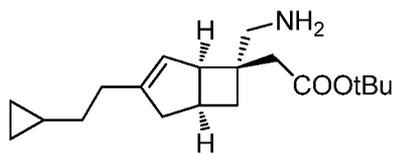
(**24G**)的异构体1、(**24G**)的异构体2选自  或者



第七步: (±)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(2-环丙基乙基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-基)乙

酸叔丁酯(24H)

(±)-tert-butyl 2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(2-cyclopropylethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



(±)

- 5 向反应瓶中加入(±)-2-((1R,5S,6S)-3-(2-环丙基乙基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(24G)的异构体1(0.90 g, 2.7 mmol), 铁粉(1.5 g, 27 mmol), 氯化铵(0.55 g, 11 mmol), 乙醇(24 mL)和水(12 mL), 加热至90°C, 反应6小时, 过滤, 减压浓缩以除去乙醇, 加入饱和氯化钠溶液(50 mL), 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=50:1-10:1), 得到白色固体
- 10 (±)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(2-环丙基乙基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(24H)的异构体1(0.80 g, 产率: 98%)。

MS m/z (ESI):306.3(M+1)。

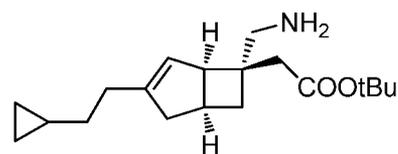
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.29(d, J=6.7 Hz, 1H), 3.35-3.26(m, 2H), 3.21(s, 1H), 2.88(p, J=7.5 Hz, 1H), 2.57-2.40(m, 3H), 2.33-2.14(m, 3H), 2.02(d, J=16.5 Hz, 1H), 1.51-1.30(m, 12H),
- 15 0.75-0.62(m, 1H), 0.47-0.35(m, 2H), 0.09-0.00(m, 2H)。

- 向反应瓶中加入(±)-2-((1R,5S,6S)-3-(2-环丙基乙基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(24G)的异构体2(0.8 g, 2.4 mmol), 铁粉(1.3 g, 24.0 mmol), 氯化铵(0.52 g, 9.6 mmol), 乙醇(24 mL)和水(12 mL), 加热至90°C反应6小时, 过滤, 浓缩除去乙醇, 加入饱和氯化钠溶液(50 mL), 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓
- 20 缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=50:1-10:1), 得到白色固体(±)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(2-环丙基乙基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(24H)的异构体2(0.70 g, 产率: 96%)。

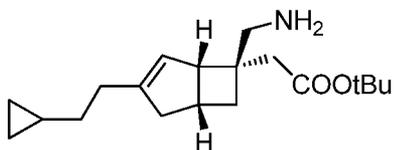
MS m/z (ESI):306.3(M+1)。

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.29(d, J=6.7 Hz, 1H), 3.35-3.26(m, 2H), 3.21(s, 1H), 2.88(p, J=7.5 Hz, 1H), 2.57-2.40(m, 3H), 2.33-2.14(m, 3H), 2.02(d, J=16.5 Hz, 1H), 1.51-1.30(m, 12H),
- 25 0.75-0.62(m, 1H), 0.47-0.35(m, 2H), 0.09-0.00(m, 2H)。

(24H)的异构体1、(24H)的异构体2选自

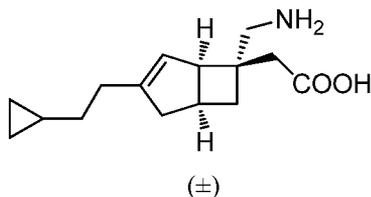


或者



第八步：(±)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(2-环丙基乙基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-基)乙酸(化合物24)

(±)-2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-(2-cyclopropylethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



向反应瓶中加入(±)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(2-环丙基乙基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(24H)的异构体1(0.30 g, 0.98 mmol), 6M的氢氧化钠水溶液(6 mL), 甲醇(3 mL), 加热至60°C反应20小时, 冷却至室温后, 加入2M的盐酸调节pH为7-8, 有固体析出, 10 过滤, 滤饼中加入水(25 mL), 再次过滤, 用氯仿(30 mL)洗涤滤饼后过滤, 干燥, 得到白色固体(±)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(2-环丙基乙基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-基)乙酸(化合物24)的异构体1(0.10 g, 产率: 41%)。

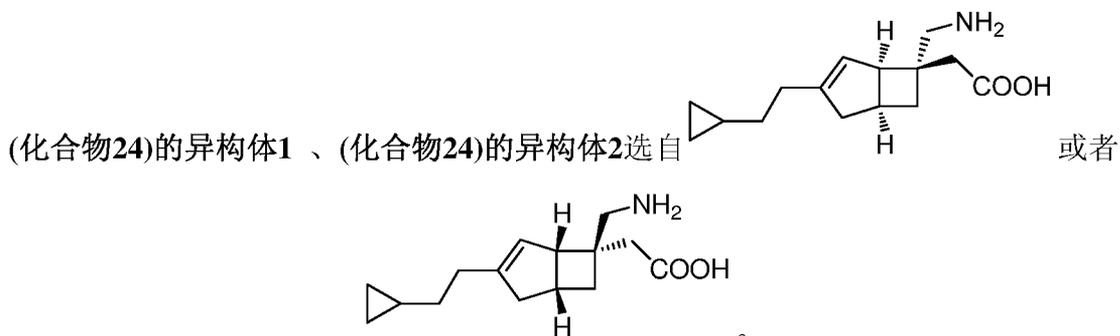
MS m/z (ESI):250.3(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 5.35(s, 1H), 3.21-2.97(m, 3H), 2.88-2.72(m, 1H), 15 2.54-2.35(m, 3H), 2.21(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.08-1.92(m, 2H), 1.41(ddd, J=22.1, 13.6, 7.3 Hz, 3H), 0.78-0.61(m, 1H), 0.48-0.27(m, 2H), -0.01(q, J=4.9 Hz, 2H)。

向反应瓶中加入(±)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(2-环丙基乙基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(24H)的异构体2(0.70 g, 2.3 mmol), 6M的氢氧化钠水溶液(36 mL), 甲醇(18 mL), 加热至60°C反应20小时, 冷至室温后, 加入2M的盐酸调pH至7-8, 有固体析出, 20 过滤, 滤饼中加入水(25 mL), 再次过滤, 用氯仿(30 mL)洗涤滤饼后过滤, 干燥, 得到白色固体(±)-2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(2-环丙基乙基)双环[3.2.0]庚烷-3-烯-6-基)乙酸(化合物24)的异构体2(0.45 g, 产率: 79%)。

MS m/z (ESI):250.3(M+1)。

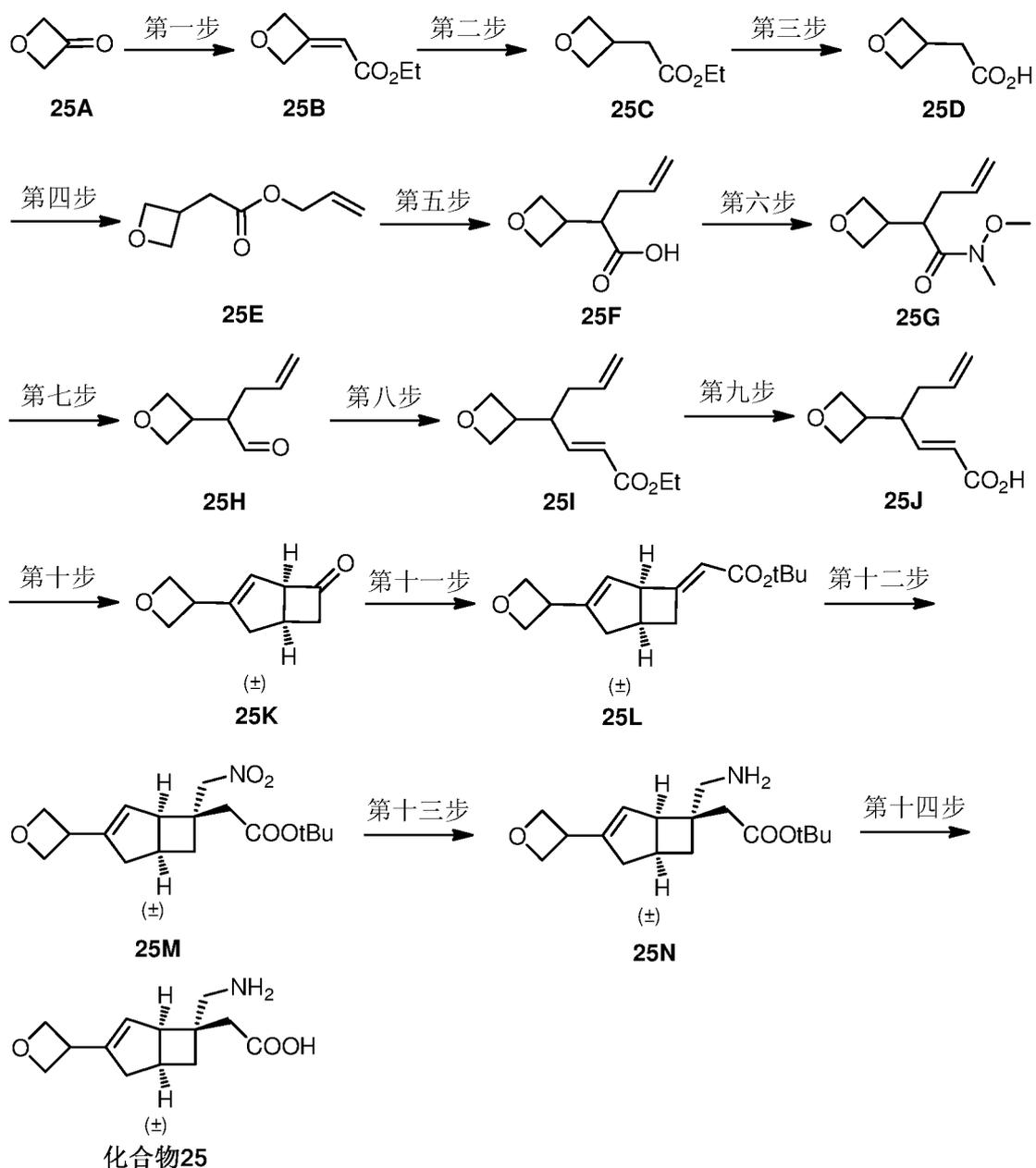
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 5.35(s, 1H), 3.17-3.02(m, 3H), 2.88-2.74(m, 1H), 25 2.53-2.36(m, 3H), 2.21(t, J=7.6 Hz, 2H), 2.07-1.91(m, 2H), 1.50-1.39(m, 1H), 1.37(dd, J=15.0, 7.1 Hz, 2H), 0.67(tdd, J=12.0, 7.1, 5.1 Hz, 1H), 0.45-0.33(m, 2H), 0.04-(-0.09)(m, 2H)。



实施例 25

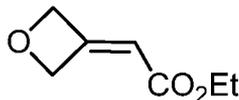
(±)-2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)二环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 25)

(±)-2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(oxetan-3-yl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



第一步: 2-(氧杂环丁烷-3-亚甲基)乙酸乙酯(**25B**)

ethyl 2-(oxetan-3-ylidene)acetate



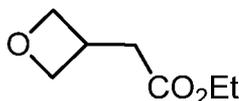
将氧杂环丁酮(**25A**)(36 g, 0.5 mol)溶于二氯甲烷(500 mL)中, 冷却至 0°C, 搅拌下加入
5 2-(三苯基膦烯)乙酸乙酯(191.6 g, 0.55 mmol), 加毕于室温下搅拌 1 小时, 将反应液减压浓
缩, 残留物中加入石油醚(1500 mL), 搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼用石油醚(150 mL×2)洗涤,
将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1-10:1)得到无色
油状液体 2-(氧杂环丁烷-3-亚甲基)乙酸乙酯(**25B**)(62 g, 产率: 87%)。

MS m/z (ESI): 143.2(M+1)。

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.63-5.61(dt, 1H), 5.50-5.48(m, 2H), 5.30-5.28(m, 2H),
4.18-4.12(qd, 2H), 1.28-1.24(td, 3H)。

第二步: 2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸乙酯(**25C**)

ethyl 2-(oxetan-3-yl)acetate

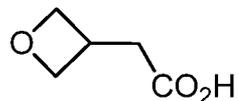


15 将 2-(氧杂环丁烷-3-亚甲基)乙酸乙酯(**25B**)(62 g, 0.437 mol)溶于无水乙醇(300 mL)中,
加入钯炭(20 g, 5%(w%)), 加毕, 用氢气置换 3 次于室温下氢化 4 小时, 过滤, 滤饼用无
水乙醇(25 mL×2)洗涤, 将滤液减压浓缩得到无色油状液体 2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸乙酯
(**25C**)(56 g, 产率: 89%)。

MS m/z (ESI): 145.2(M+1)。

20 第三步: 2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸(**25D**)

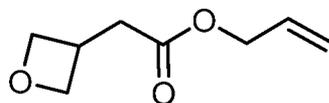
2-(oxetan-3-yl)acetic acid



反应瓶中加入 2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸乙酯(**25C**)(20 g, 0.139 mol)和无水甲醇(20 mL),
冰浴搅拌下加入氢氧化钠(11.1 g, 0.278 mol)的水(20 mL)溶液, 加毕于室温下反应 3 小时,
25 减压浓缩以除去甲醇, 水相用甲基叔丁基醚(50 mL×3)萃取后用 2M 的盐酸调节 pH 为 1-2,
用乙酸乙酯(100 mL×8)萃取, 合并乙酸乙酯萃取液, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓
缩得到白色固体 2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸(**25D**)(14 g, 产率: 87%), 直接用于下一步反应。

第四步: 2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸烯丙基酯(**25E**)

allyl 2-(oxetan-3-yl)acetate

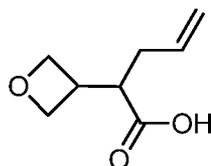


将 2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸(25D)(17 g, 0.146 mol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(180 mL)中, 加入碳酸钾(40.45 g, 0.293 mol)和烯丙基溴(20.28 g, 0.176 mol), 40°C下搅拌 2 小时, 将反应液冷却至室温后倒入冰水混和物(200 g)中, 并用乙醚(100 mL×4)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水(200 mL×4)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸干得黄色油状产物 2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸烯丙基酯(25E)(19 g, 产率: 83%)。

MS m/z (ESI): 157.2(M+1)。

第五步: 2-(氧杂环丁烷-3-基)戊-4-烯酸(25F)

2-(oxetan-3-yl)pent-4-enoic acid



10

将二异丙基氨基锂(67 mL, 0.134 mol)溶于四氢呋喃(100 mL)中, 降温到-78°C, 滴加 2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸烯丙基酯(25E)(19 g, 0.122 mol)的四氢呋喃(100 mL)溶液, 加毕-78°C下搅拌 30 分钟, 滴加三甲基氯硅烷(14.55 g, 0.134 mol), 自然升到室温搅拌 1 小时后 80°C下回流 3 小时, 将反应液冷却至室温, 加入 5%(w%)的氢氧化钠溶液(200 mL), 搅拌 1 小时, 用乙醚(100 mL×4)萃取, 水相用 2M 的盐酸调节 pH 至 2-3, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到黄色油状液体 2-(氧杂环丁烷-3-基)戊-4-烯酸(25F)(11.5 g, 产率: 60%)。

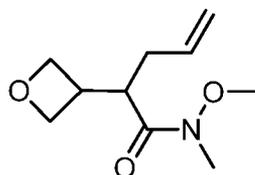
MS m/z (ESI): 157.2(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ5.85-5.58(M, 1H), 5.15-5.04(m, 2H), 4.89-4.74(m, 2H), 4.57-4.38(m, 2H), 3.42-3.21(m, 1H), 2.97-2.74(m, 1H), 2.59-2.24(m, 2H)。

20

第六步: N-甲氧基-N-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基)戊-4-烯酰胺(25G)

N-methoxy-N-methyl-2-(oxetan-3-yl)pent-4-enamide



反应瓶中加入 2-(氧杂环丁烷-3-基)戊-4-烯酸(25F)(12.5 g, 0.08 mol)和二氯甲烷(60 mL)中, 慢慢加入羰基二咪唑(15.58 g, 0.096 mol), 室温搅拌 1 小时, 将二甲基羟胺盐酸盐(9.37 g, 0.096 mol)加入二氯甲烷(60 mL)中, 0°C下加入三乙胺(12.13 g, 0.120 mol), 搅拌 30 分钟后于 0°C下加入到反应瓶中的反应液中, 自然升至室温后搅拌 4 小时, 向反应液中加入饱和

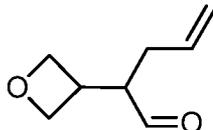
25

氯化钠溶液(100 mL), 搅拌分液, 水相用二氯甲烷(100 mL×2)萃取, 合并有机相, 用 1M 的盐酸(100 mL×3)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4:1-2:1)得到黄色油状液体 N-甲氧基-N-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基)戊-4-烯酰胺(**25G**)(13 g, 产率: 81%)。

5 MS m/z (ESI): 200.3(M+1)。

第七步: 2-(氧杂环丁烷-3-基)戊-4-烯醛(**25H**)

2-(oxetan-3-yl)pent-4-enal



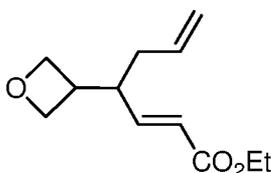
10 将氢化铝锂(2.17 g, 0.057 mol)和乙醚(80 mL)加入反应瓶中, 降温到-78℃, 滴加 N-甲氧基-N-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基)戊-4-烯酰胺(**25G**)(9.1 g, 0.046 mol)的乙醚(20 mL)溶液, 加毕分别于 20℃ 搅拌 2 小时, 0℃ 下搅拌 1 小时, 冰水浴下向反应液中滴加饱和氯化铵溶液(100 mL), 水相用乙醚(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用 1M 的盐酸(100 mL×1)和饱和食盐水(100 mL×1)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到黄色油状液体 2-(氧杂环丁烷-3-基)戊-4-烯醛(**25H**)(4.3 g, 产率: 67%)。

15 MS m/z (ESI): 141.3(M+1)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ9.67-9.66(d,1H), 5.77-5.66(ddt, 2H), 5.13-5.07(m, 2H), 4.87-4.76(ddd, 2H), 4.52-4.46(dt, 2H), 3.28-3.18(m, 1H), 2.96-2.89(m, 1H), 2.41-2.26(m, 2H)。

第八步: 4-(氧杂环丁烷-3-基)庚-2,6-二烯酸乙酯(**25I**)

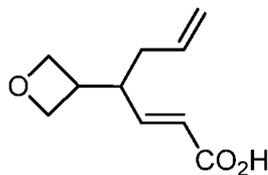
(E)-ethyl 4-(oxetan-3-yl)hepta-2,6-dienoate



20 将膦酰乙酸三乙酯(2.64 g, 11.78 mmol)溶于四氢呋喃(12 mL)中, 降温至 0℃, 滴加 3M 的叔丁醇钾(3.53 mL, 10.7 mmol)-四氢呋喃溶液, 0℃ 下搅拌 30 分钟后滴加 2-(氧杂环丁烷-3-基)戊-4-烯醛(**25H**)(1.5 g, 10.7 mmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液, 加毕于室温下反应 2 小时, 0℃ 下将反应液倒入饱和氯化铵溶液(50 mL)中, 用乙醚(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(100 mL×3)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10:1), 得到黄色油状液体 4-(氧杂环丁烷-3-基)庚-2,6-二烯酸乙酯(**25I**)(2 g, 产率: 88.9%)。

第九步: 4-(氧杂环丁烷-3-基)庚-2,6-二烯酸(**25J**)

4-(oxetan-3-yl)hepta-2,6-dienoic acid

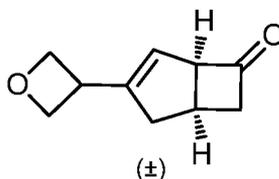


将 4-(氧杂环丁烷-3-基)庚-2,6-二烯酸乙酯(**25I**)(5.7 g, 27.1 mmol)溶于乙醇(30 mL)中, 降温 0°C, 加入氢氧化钠(2.1 g, 54.2 mmol)的水(10 mL)溶液, 加毕于室温下反应 5 小时, 5 减压浓缩以除去乙醇, 用乙醚(20 mL×3)萃取, 将有机相舍弃, 水相用 2M 的盐酸调 pH 为 2-3, 用乙醚(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到黄色油状液体 4-(氧杂环丁烷-3-基)庚-2,6-二烯酸(**25J**)(4.6 g, 产率: 93.8%)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 6.85-8.79(dd, 1H), 5.82-5.78(dd, 1H), 5.70-5.64(m, 1H), 5.07-5.02(m, 2H), 4.79-4.68(m, 2H), 4.50-4.47(t, 1H), 4.41-4.38(t, 1H), 3.07-2.99(m, 1H), 10 2.80-2.72(m, 1H), 2.20-2.04(m, 2H)。

第十步: (±)-(1R,5S)-3-(氧杂环丁烷-3-基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**25K**)

(±)-(1R,5S)-3-(oxetan-3-yl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-one

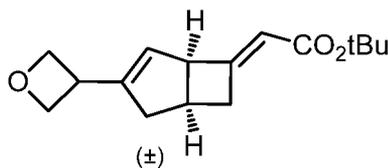


将 4-(氧杂环丁烷-3-基)庚-2,6-二烯酸(**25J**)(4.5 g, 24.72 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(45 15 mL)中, 加入乙酸酐(5.04 g, 49.41 mmol)和三乙胺(2.99 g, 29.60 mmol), 于 105°C-115°C 下反应 6.5 小时, 将反应液冷却至室温, 加入饱和食盐水(200 mL), 用乙醚(50 mL×4)和乙酸乙酯(50 mL×2)萃取, 合并有机相, 依次用饱和食盐水(100 mL×3), 饱和碳酸氢钠溶液(100 mL×1)和饱和氯化钠溶液(100 mL×1)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到黄色油状液体(±)-(1R,5S)-3-(氧杂环丁烷-3-基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**25K**)(3.9 g, 产率: 20 96.3%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.35(dd, 1H), 4.80-4.75(dt, 2H), 4.62-4.54(m, 2H), 4.20-4.19(m, 1H), 3.84-3.74(m, 1H), 3.24-3.15(1, 1H), 2.88-2.73(m, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H)。

第十一步: (±)-(1R,5S)-2-(3-(氧杂环丁烷-3-基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯 (**25L**)

25 (±)-(1R,5S)-tert-butyl 2-(3-(oxetan-3-yl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidene)acetate



反应瓶中加入氢氧化钠(1.327 g, 60%, 33.17 mmol)和四氢呋喃(17 mL), 降温到 0°C, 缓慢加入二甲氧基膦酰基乙酸叔丁酯(7.43 g, 33.17 mmol), 加毕 0°C下反应 50 分钟, 滴加(±)-(1R,5S)-3-(氧杂环丁烷-3-基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-酮(**25K**)(3.4 g, 20.73 mmol)的四氢呋喃(17 mL)溶液, 于 0°C下搅拌 30 分钟, 将反应液倾入冰水混和物(100 g)中, 加入饱和氯化铵溶液(100 mL), 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(200 mL×3)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3:1)得到黄色油状液体(±)-(1R,5S)-2-(3-(氧杂环丁烷-3-基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸叔丁酯(**25L**)(4.34 g, 产率: 80%)。

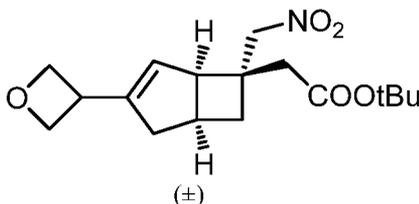
MS m/z (ESI): 263.3(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.57-5.30(m, 2H), 4.78-4.73(ddd, 2H), 4.61-4.56 (tt, 2H), 4.28-3.73(m, 2H), 3.31-2.87(m, 2H), 2.70-2.37(m, 2H), 2.28-2.24(dd, 1H), 1.42-1.38(m, 9H)。

第十二步: (±)-2-((1R,5S,6S)-6-(硝基甲基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)双环[3.2.0]庚-3-基 6-基)乙酸叔丁酯(**25M**)

(±)-tert-butyl

2-((1R,5S,6S)-6-(nitromethyl)-3-(oxetan-3-yl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



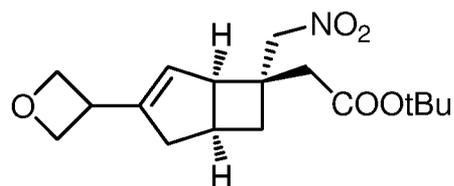
反应瓶中加入(E)-叔-丁基 2-(3-(氧杂环丁烷-3-基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-亚基)乙酸酯(**25L**)(4.4 g, 16.79 mmol)和硝基甲烷(44 mL), 加入 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(3.83 g, 25.19 mmol), 加毕于 60°C-65°C反应 10 小时, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液(100 mL), 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用 1M 的盐酸(50 mL×2)和饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3:1)得到无色油状液体(±)-2-((1R,5S,6S)-6-(硝基甲基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)双环[3.2.0]庚-3-基 6-基)乙酸叔丁酯(**25M**)(3.7 g, 收率: 68%)。

将化合物(**25M**)(3.2 g)通过手性制备柱拆分, 制备条件: 仪器: Thar analytical SFC(SFC-A); 色谱柱: Chiralpak IC, 150×4.6mm I.D, 3μm; 流动相: A: CO₂ B: iso-propanol(0.05%DEA); 梯度: B 40%; 流速: 2.4 mL/分钟; 柱温度: 35°C。

分离后得到两个光学异构体: (**25M**)的异构体 **1** (白色固体, 保留时间: 2.33 分钟, 1.54 g), (**25M**)的异构体 **2** (白色固体, 保留时间: 3.07 分钟, 1.53 g)。

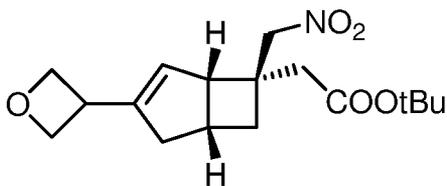
(**25M**)的异构体 **1**: MS m/z (ESI): 346.3(M+23)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.46(s, 1H), 4.88-4.75(m, 4H), 4.68-4.63(dd, 2H), 3.91-3.83(p, 1H), 3.29-3.28(d, 1H), 2.98-2.90(m, 1H), 2.64-2.58(dd, 1H), 2.47(s, 2H), 2.38 2.32(ddd, 1H), 2.22-2.18(d, 1H), 1.61-1.54(dd, 1H), 1.46(s, 9H)。



(25M)的异构体 1、(25M)的异构体 2 选自

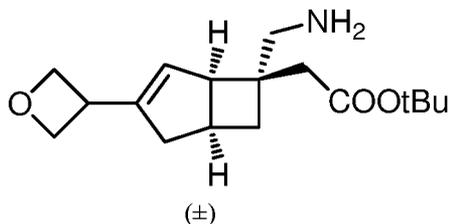
或者



5

第十三步: (\pm) -2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(25N)

(\pm) -tert-butyl 2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(oxetan-3-yl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



10

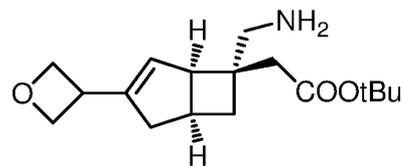
反应瓶中加入 (\pm) -2-((1S,5R,6R)-6-(硝基甲基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(25M)的异构体 1(1.5 g, 4.64 mmol)和乙醇(15 mL),加入还原铁粉(1.3 g, 23.22 mmol),氯化铵(0.298 g, 5.568 mmol)和水(7.5 mL),于 80℃搅拌 4 小时,向反应液中加入饱和氯化钠溶液(50 mL),加入饱和碳酸氢钠溶液至 pH 为 7-8,加入乙酸乙酯(50 mL),搅拌后垫硅藻土过滤,滤饼用乙酸乙酯(20 mL×3)洗涤,滤液分液,水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100 mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到黄色油状液体 (\pm) -2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(25N)的异构体 1(1.33 g, 产率: 97.8%)。

MS m/z (ESI): 294.3(M+1)。

20 将 (\pm) -2-((1R,5S,6S)-6-(硝基甲基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)二环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(25M)的异构体 2(1.5 g, 4.64 mmol)溶于乙醇(15 mL)和水(7.5 mL)中,加入铁粉(1.3 g, 23 mmol)和氯化铵(0.6 g, 10 mmol),回流反应 4 小时,反应液中加入碳酸氢钠溶液(30 mL)和水(10 mL),过滤,滤液用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到黄色油状液体 (\pm) -2-((1R, 5S, 6S)-6-(氨基甲基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)二

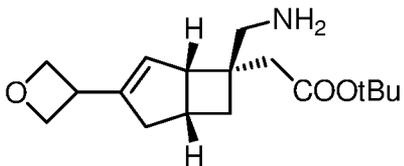
环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(25N)的异构体 2(1.25 g, 产率: 92%)。

MS m/z (ESI): 294.3(M+1)。



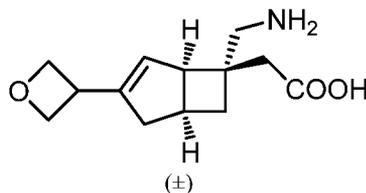
(25N) 的异构体 1、(25N) 的异构体 2 选自

或者



- 5 第十四步:(±)-2-((1S, 5R, 6R)-6-(氨基甲基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)二环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 25)

(±)-2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-(oxetan-3-yl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



- 10 将(±)-2-((1R, 5S, 6S)-6-(氨基甲基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)二环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(25N 的异构体 1)(0.70 g, 2.38 mmol)溶于甲醇(4 mL)中, 加入氢氧化钠溶液(4 mL, 6.0 M), 回流反应 4 小时, 冷却至室温, 减压浓缩以除去甲醇, 冰浴下, 用 2M 的盐酸调节 pH 为 7-8, 用强酸性阳离子交换树脂柱(二乙烯基苯-磺化(苯乙烯和乙烯基乙苯的聚合物)除盐纯化(洗脱剂: 水(400 mL)-2M 的氨水(200 mL)), 得到淡黄色固体(±)-2-((1R, 5S, 6S)-6-(氨基甲基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)二环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 25 的异构体 1)(0.40 g, 产率: 70%)。

MS m/z (ESI):238.3(M+1)。

¹H NMR(400 MHz, D₂O): δ 5.53(s, 1H), 4.93-4.88(m, 2H), 4.70-4.66(m, 2H), 3.96-3.82(m, 1H), 3.27(q, 2H), 3.14(s, 1H), 2.89(dd, 1H), 2.57(dd, 1H), 2.43(s, 2H), 2.20(d, 1H), 2.11-1.99(m, 1H), 1.53(dd, 1H)。

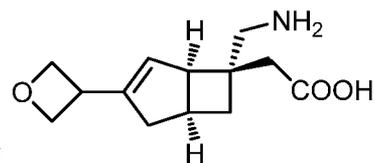
- 20 将(±)-2-((1R, 5S, 6S)-6-(氨基甲基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)二环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(25N)的异构体 2(0.5 g, 1.70 mmol)溶于甲醇(2.5 mL)中, 加入氢氧化钠溶液(2.5 mL, 6.0 M), 回流反应 4 小时, 冷却至室温, 减压浓缩以除去甲醇, 冰浴下, 用 2M 的盐酸调节 pH 为 7-8, 用强酸性阳离子交换树脂柱(二乙烯基苯-磺化(苯乙烯和乙烯基乙苯的聚合物)除盐纯化(洗脱剂: 水(400 mL)-2M 的氨水(200 mL)), 得到淡黄色固体(±)-2-((1R, 5S, 6S)-6-(氨基甲基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)二环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 25)的异构体 2(0.15 g, 产率:

40%)。

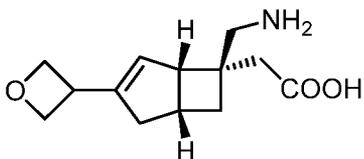
MS m/z (ESI):238.3(M+1)。

¹H NMR(400 MHz, D₂O): δ 5.53(s, 1H), 4.93-4.88(m, 2H), 4.70-4.61(m, 2H), 3.98-3.79(m, 1H), 3.27(q, J=13.2 Hz, 2H), 3.13(s, 1H), 2.97-2.78(m, 1H), 2.57(dd, 1H), 2.43(s, 2H), 2.19(d, 5 1H), 2.11-1.99(m, 1H), 1.53(dd, 1H)。

(化合物25)的异构体1、(化合物25)的异构体2选自



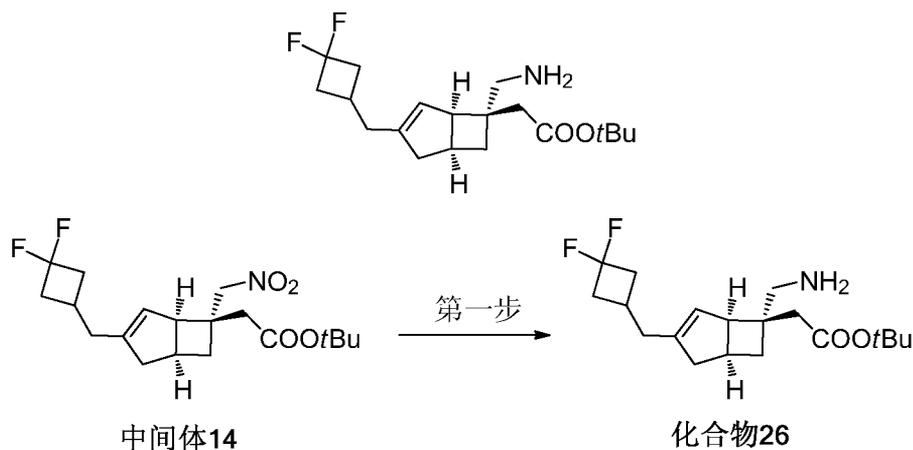
或者



实施例 26

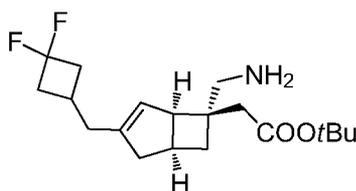
2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 26)

tert-butyl 2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)bicyclo[3.2.0] hept-3-en-6-yl)acetate



15 第一步: 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 26)

tert-butyl 2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



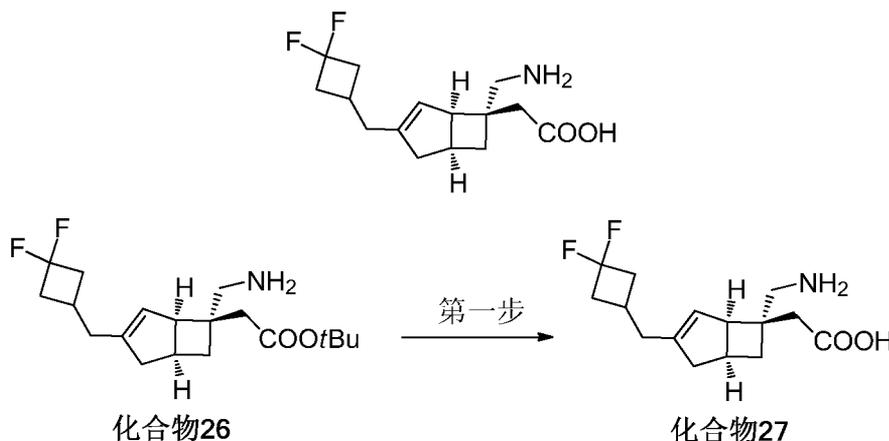
将 2-((1R,5S,6S)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 14)(1.0 g, 2.7 mmol)溶于乙醇(14 mL)中,加入水(7 mL),还原铁粉(0.75 g, 13.5 mmol)和固体氯化铵(0.3 g, 5.4 mmol),加热至 100℃,回流反应 3.5 小时,冷却至室温,抽滤,向滤液中加入水(100 mL),用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇=10:1),得到无色油状液体 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 26) (0.92 g, 产率: 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.35(s, 1H), 3.65(br, 2H), 3.15-2.93(m, 3H), 2.85-2.75(m, 1H), 2.75-2.56(m, 2H), 2.45(dd, $J=16.5, 7.9$ Hz, 1H), 2.40-2.26(m, 5H), 2.26-2.05(m, 3H), 2.03-1.86(m, 1H), 1.54-1.31(m, 10H)。

实施例 27

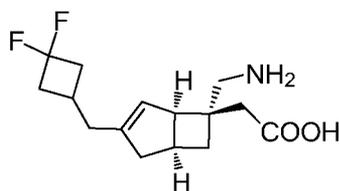
2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-((3,3-双环环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 27)

2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



第一步: 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-((3,3-双环环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 27)

2-((1R,5S,6S)-6-(aminomethyl)-3-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



将 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 26)(1.0 g, 2.93 mmol)溶于二氯甲烷(14 mL)中,冰水浴冷却至 0℃,滴加三氟

乙酸(7 mL), 加毕于室温下搅拌 4 小时, 减压浓缩, 残留物中加入二氯甲烷(50 mL), 逐滴加入三乙胺至 pH 为 7-8, 有固体生成, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷(10 mL)洗涤, 干燥, 得到白色固体 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-((3,3-双环环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 27)(0.45 g, 产率: 53.6%)。

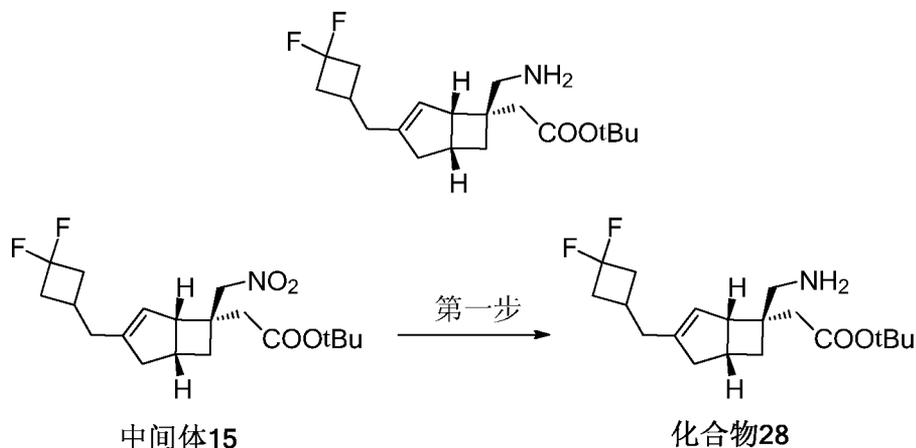
5 MS m/z (ESI):286.2(M+1)。

¹H NMR(400 MHz, MeOD): δ 5.42(s, 1H), 3.26-3.04(m, 3H), 2.94-2.81(m, 1H), 2.76-2.61(m, 2H), 2.58-2.44(m, 3H), 2.43-2.31(m, 3H), 2.31-2.12(m, 2H), 2.14-1.96(m, 2H), 1.48(dd, J=12.3, 7.4 Hz, 1H)。

实施例 28

10 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 28)

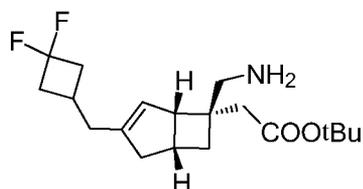
tert-butyl 2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



15

第一步: 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 28)

tert-butyl 2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetate



20

反应瓶中加入 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(中间体 15)(1.0 g, 2.7 mmol)和乙醇(14 mL), 依次加入水(7 mL), 还原铁粉(1.5 g, 27.5 mmol)和氯化铵(0.3 g, 5.4 mmol), 加热至 100℃, 搅拌 3.5 小时, 冷却至室温后抽滤, 向滤液中加入水(100 mL), 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤,

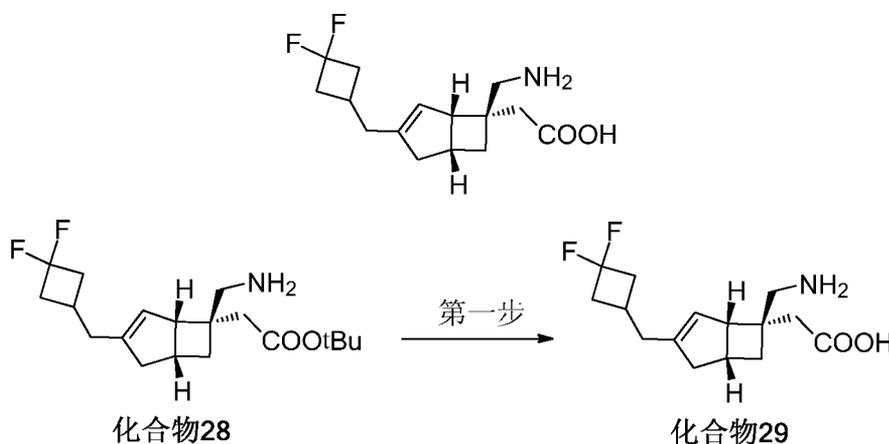
滤液减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇=10:1)，得到无色油状液体 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 28)(0.9 g, 产率: 97.8%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.35(s, 1H), 3.65(br, 2H), 3.15-2.93(m, 3H), 2.85-2.75(m, 1H),
5 2.75-2.56(m, 2H), 2.45(dd, $J=16.5, 7.9$ Hz, 1H), 2.40-2.26(m, 5H), 2.26-2.05(m, 3H),
2.03-1.86(m, 1H), 1.54-1.31(m, 10H)。

实施例 29

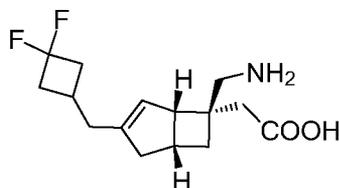
2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 29)

10 2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



15 第一步: 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 29)

2-((1S,5R,6R)-6-(aminomethyl)-3-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)acetic acid



20 将 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸叔丁酯(化合物 28)(0.89 g, 2.61 mmol)溶于二氯甲烷(14 mL)中，冰水浴下，滴加三氟乙酸(7 mL)，滴毕于室温下搅拌 4 小时，减压浓缩，残留物中加入二氯甲烷(100 mL)，逐滴加入三乙胺以调节 pH 值 7-8，有固体生成，抽滤，滤饼用二氯甲烷(50 mL)洗涤，干燥，得白色固体 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-((3,3-双氟环丁基)甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 29)(0.4 g, 产率: 54.1%)。

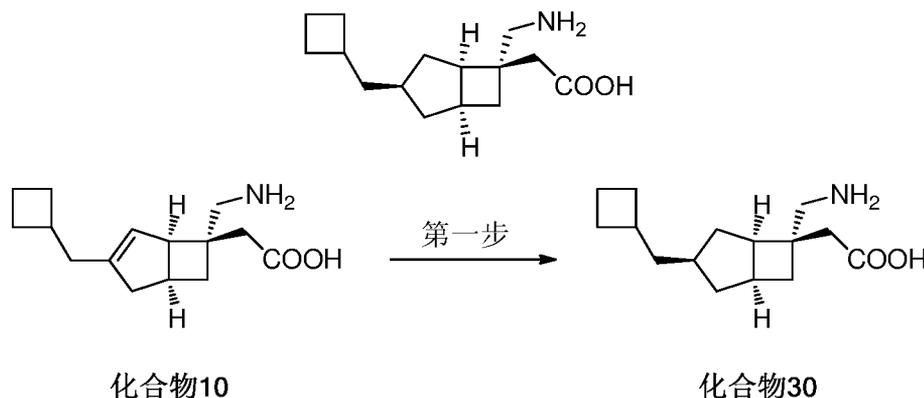
MS m/z (ESI):286.2(M+1)。

^1H NMR(400 MHz, MeOD): δ 5.42(s, 1H), 3.26-3.04(m, 3H), 2.94-2.81(m, 1H), 2.76-2.61(m, 2H), 2.58-2.44(m, 3H), 2.43-2.31(m, 3H), 2.31-2.12(m, 2H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.48(dd, J=12.3, 7.4 Hz, 1H)。

5 实施例 30

2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物 30)

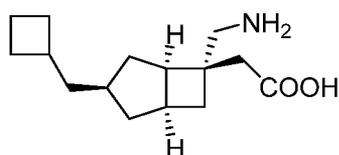
2-((1R,3R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid



10

第一步: 2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物 30)

2-((1R,3R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid



15

将 2-((1R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸 (化合物 10)(0.4 g, 1.6 mmol)溶于甲醇(15 mL)中, 加入钨/碳(10%(w%), 0.8 g), 体系用氢气置换气体五次, 于室温下氢化 4 小时, 抽滤, 用甲醇(5mL×3)洗涤滤渣, 将滤液减压浓缩, 得到白色固体 2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物 30)(0.28 g, 产率: 69.7%)。

20

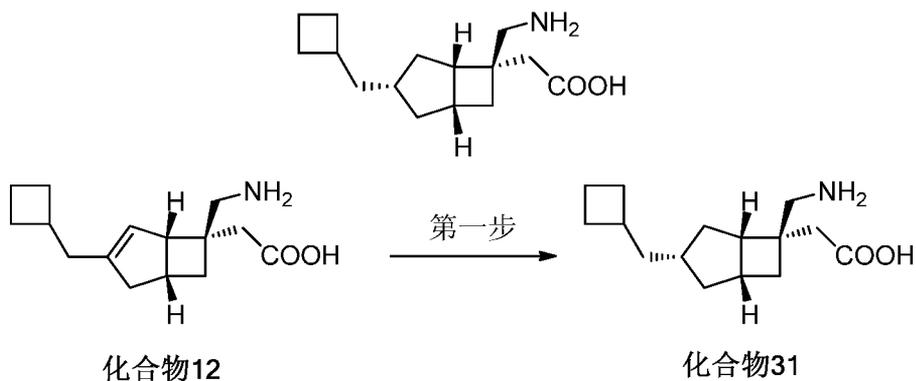
MS m/z (ESI):252.2(M+1); 250.2(M-1)。

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 3.19-3.04(m, 2H), 2.68-2.43(m, 4H), 2.42-2.29(m, 1H), 2.20-1.98(m, 4H), 1.97-1.70(m, 4H), 1.70-1.36(m, 6H), 1.09-0.94(m, 1H)。

实施例 31

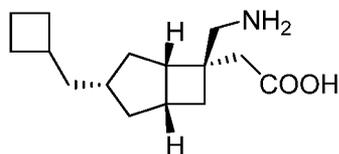
25 2-((1S,3S,5S,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物 31)

2-((1S,3S,5S,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid



5 第一步: 2-((1S,3S,5S,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物 31)

2-((1S,3S,5S,6R)-6-(aminomethyl)-3-(cyclobutylmethyl)bicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid



10 将 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(化合物 12)(0.3 g, 1.2 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入钯/碳(10%(w%), 0.6 g), 体系用氢气置换气体五次, 于室温下氢化 4 小时, 抽滤, 用甲醇(5mL×3)洗涤滤渣, 合并滤液, 将滤液减压浓缩得到白色固体 2-((1S,3S,5S,6R)-6-(氨基甲基)-3-(环丁基甲基)双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物 31)(0.19 g, 产率: 63.3%)。

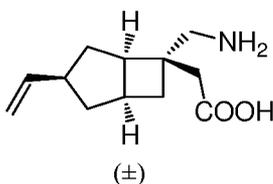
15 MS m/z (ESI):252.2(M+1)。

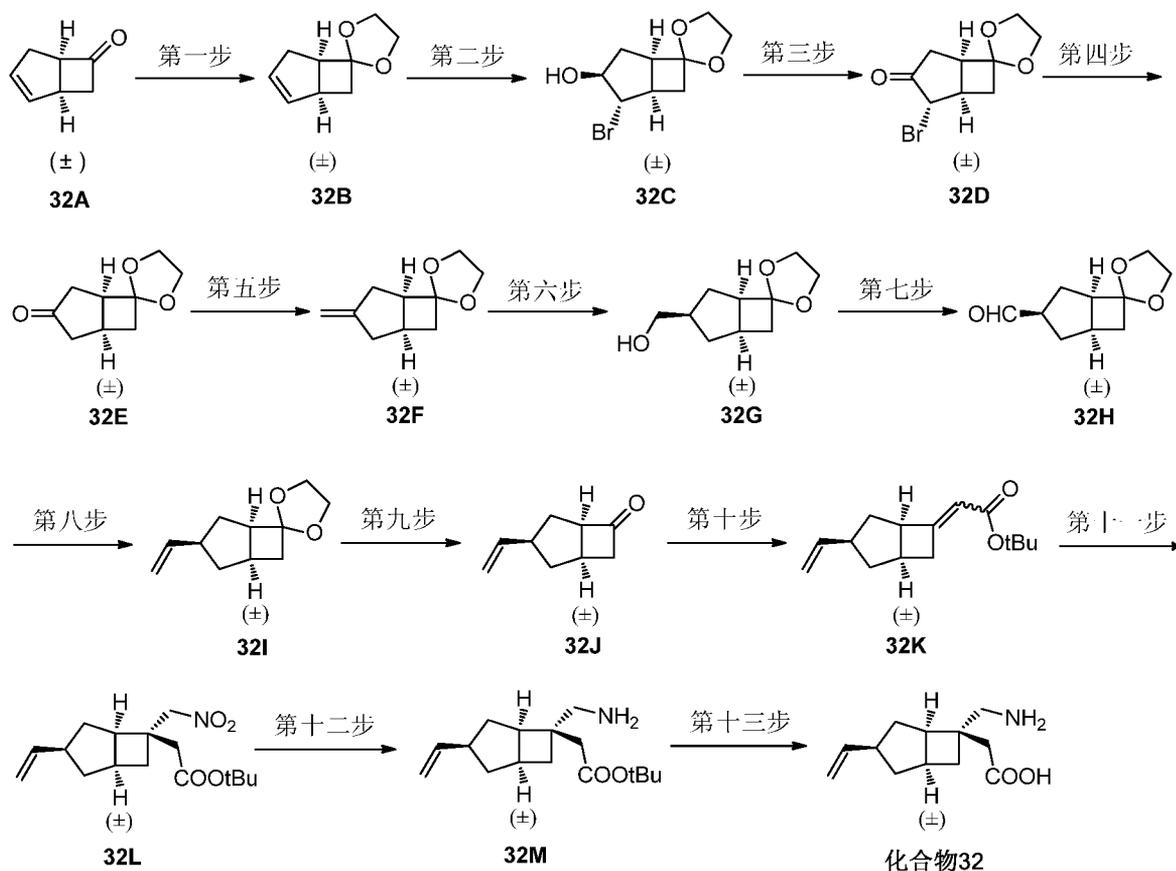
¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 3.19-3.04(m, 2H), 2.68-2.43(m, 4H), 2.42-2.29(m, 1H), 2.20-1.98(m, 4H), 1.97-1.70(m, 4H), 1.70-1.36(m, 6H), 1.09-0.94(m, 1H)。

实施例 32

(±)-2-((1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-乙烯基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物 32)

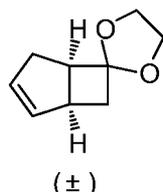
20 (±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-3-vinylbicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid





第一步: (\pm) -(1S,5R)-螺[双环[3.2.0]庚[2]烯-6,2'-[1,3]二噁烷](**32B**)

(\pm) -(1S,5R)-spiro[bicyclo[3.2.0]hept[2]ene-6,2'-[1,3]dioxolane]

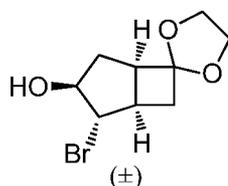


- 5 将 (\pm) -(1S,5R)-双环[3.2.0]庚-2-烯-6-酮(**32A**)(50 g, 463 mmol)溶于甲苯(1200 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(4 g, 23.1 mmol)和乙二醇(94 mL, 1852 mmol), 套上分水器和回流冷凝管, 进行回流分水反应 4.5 小时。将反应液冷却至室温, 小心加入饱和碳酸氢钠溶液(500 mL), 减压浓缩除去大部分甲苯, 加入水(500 mL), 用乙酸乙酯(1000 mL \times 3)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱
- 10 层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=40:1), 得黄色液体 (\pm) -(1S,5R)-螺[双环[3.2.0]庚[2]烯-6,2'-[1,3]二氧戊环](**32B**)(38 g, 产率: 54%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.86-5.63(m, 2H), 4.04-3.67(m, 4H), 3.26-3.11(m, 1H), 3.11-3.00(m, 1H), 2.71-2.47(m, 2H), 2.45-2.30(m, 1H), 2.14-1.98(m, 1H)。

第二步: (\pm) -(1R,2S,3S,5R)-2-溴螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-醇(**32C**)

- 15 (\pm) -(1R,2S,3S,5R)-2-bromospiro[bicyclo[3.2.0]heptane-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol



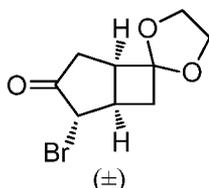
向反应瓶中加入(±)-(1S,5R)-螺[双环[3.2.0]庚[2]烯-6,2'-[1,3]二氧戊环](**32B**)(9.0 g, 59.14 mmol), 丙酮(90 mL)和水(45 mL), 加入 N-溴代丁二酰亚胺(12.63 g, 70.96 mmol), 室温搅拌 5 小时, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(100 mL)和水(100 mL), 搅拌分液, 水相以乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (150 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10:1-8:1)得到无色油状液体(±)-(1R,2S,3S,5R)-2-溴螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-醇(**32C**)(13.5 g, 收率: 91.6%)。

MS m/z (ESI): 272.0(M+23)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.50(s, 1H), 4.23(s, 1H), 4.03-3.77(m, 5H), 3.23(t, 1H), 3.04-2.89(m, 1H), 2.65(ddd, 1H), 2.56-2.33(m, 2H), 2.06(d, 1H)。

第三步: (±)-(1R,2S,5R)-2-溴螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-酮(**32D**)

(±)-(1R,2S,5R)-2-bromospiro[bicyclo[3.2.0]heptane-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-one



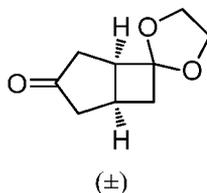
向反应瓶中加入(±)-(1R,2S,5R)-2-溴螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-酮(**32C**) (13.4 g, 53.8 mmol)和二氯甲烷(200 mL), 0℃搅拌下加入戴斯-马丁氧化剂(34.2 g, 80.7 mmol), 加完升至室温继续搅拌2小时, 冰浴冷却, 向反应液中加入10%(w%)的硫代硫酸钠水溶液 (200 mL), 搅拌至反应液澄清, 分液, 水相以二氯甲烷(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(150 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10:1)得到无色油状液体(±)-(1R,2S,5R)-2-溴螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-酮(**32D**)(13.3 g, 收率: 100%)。

MS m/z (ESI): 270.0(M+23)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.02(s, 1H), 3.98-3.85(m, 3H), 3.85-3.76(m, 1H), 3.33-3.12(m, 1H), 2.96(q, 1H), 2.85(dd, 1H), 2.71-2.60(m, 1H), 2.56(dd, 1H), 2.00(dd, 1H)。

第四步: (±)-(1R,5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-酮(**32E**)

(±)-(1R,5R)-spiro[bicyclo[3.2.0]heptane-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-one

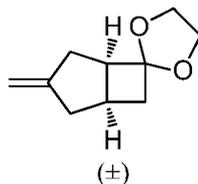


向反应瓶中加入(±)-(1R,2S,5R)-2-溴螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-酮(**32D**)(13.5 g, 54.6 mmol)和冰醋酸(270 mL), 冷却至10℃, 搅拌下缓慢分批加入锌粉(12.5 g, 191 mmol), 加完升至室温搅拌40分钟, 过滤, 滤饼以乙酸乙酯(50 mL×2)洗涤, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(400 mL), 依次用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL×2)及饱和氯化钠溶液(100 mL×1)洗涤, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10:1)得到无色油状液体(±)-(1R,5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-酮(**32E**)(6.8 g, 收率: 74%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.03-3.63(m, 4H), 3.29-3.08(m, 1H), 2.78-2.68(m, 2H), 2.55-2.48(m, 1H), 2.45(dd, 1H), 2.31(ddd, 1H), 2.20(dd, 1H), 2.12-1.95(m, 1H)。

第五步: (±)-(1R,5R)-3-甲基烯螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环](**32F**)

(±)-(1R,5R)-3-methylenespiro[bicyclo[3.2.0]heptane-6,2'-[1,3]dioxolane]

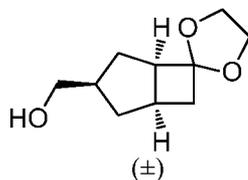


反应瓶中加入三苯基膦溴甲烷(25.49 g, 71.35 mmol)和四氢呋喃(150 mL), 冷却至0℃, 搅拌下缓慢分批加入叔丁醇钾(8 g, 71.35 mmol), 加完升至室温继续搅拌1小时, 再次冷却至0℃, 滴加(±)-(1R,5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-酮(**32E**)(6 g, 35.67 mmol)的四氢呋喃溶液(30 mL), 滴毕升至室温搅拌2小时, 冰水浴冷却下向反应液中加入水(200 mL)和乙酸乙酯(200 mL), 搅拌后分液, 水相用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(150 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1-30:1)得到无色油状液体(±)-(1R,5R)-3-甲基烯螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环](**32F**)(5.3 g, 收率: 89%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.98(d, 2H), 4.00-3.66(m, 4H), 2.87(t, 1H), 2.65-2.22(m, 5H), 2.10(d, 1H), 1.89(dd, 1H)。

第六步: (±)-(1R, 3R,5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-基甲醇(**32G**)

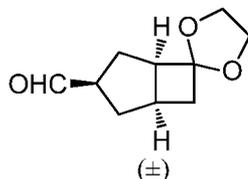
(±)-(1R, 3R,5R)-spiro[bicyclo[3.2.0]heptane-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ylmethanol



向反应瓶中加入(±)-(1R,5R)-3-甲基烯螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环](**32F**)(5.0 g, 30.1 mmol)和四氢呋喃(375 mL), 充氮气保护, 冷却至0°C, 滴加硼烷-二甲硫醚溶液(2 M, 150 mL, 300 mmol), 0°C反应3小时, 0°C下滴加水(5.4 g, 300 mmol), 3M的氢氧化钠溶液
5 (752 mmol)和双氧水(25.6 g, 752 mmol), 室温反应3小时后加入水(100 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5:1)得到无色油状液体(±)-(1R, 3R, 5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-基甲醇(**32G**)(5.40 g, 收率: 97%)。

MS m/z (ESI): 207.2(M+23)。

10 第七步: (±)-(1R, 3R,5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-甲醛(**32H**)
(±)-(1R,3R,5R)-spiro[bicyclo[3.2.0]heptane-6,2'-[1,3]dioxolane]-3-carbaldehyde

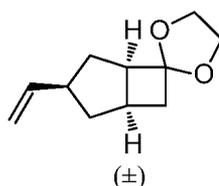


向反应瓶中加入(±)-(1R, 3 R, 5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-基甲醇(**32G**)(5.4 g, 29 mmol), 二氯甲烷(150 mL), 0°C搅拌下加入戴斯-马丁氧化剂(25.0 g, 59 mmol),
15 加完升至室温反应2小时, 冰水浴冷却, 向反应液中加入10%(w%)的硫代硫酸钠水溶液(200 mL), 搅拌至反应液澄清, 分液, 水相用二氯甲烷(500 mL×2)萃取, 合并有机相, 用2M的氢氧化钠溶液(300 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1)得到无色油状液体(±)-(1R,3R,5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-甲醛(**32H**)(3.0 g, 收率: 56.0%)。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.84-9.68(m, 1H), 3.94-3.74(m, 4H), 3.02-2.87(m, 1H), 2.89-2.67(m, 1H), 2.64-2.42(m, 2H), 2.32(ddd, $J=13.9$ Hz, 4.5 Hz, 3.1Hz, 1H), 2.19-1.84(m, 4H)。

第八步: (±)-(1R,3R,5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-基乙烯(**32I**)

(±)-(1R,3R,5R)-3-vinylspiro[bicyclo[3.2.0]heptane-6,2'-[1,3]dioxolane]



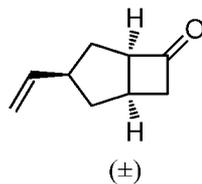
25 向反应瓶中加入三苯基膦溴甲烷(11.8 g, 32.9 mmol)和四氢呋喃(55 mL), 冷却至0°C,

加入叔丁醇钾(3.7 g, 32.9 mmol), 升至室温反应1小时, 冷却至0°C, 滴加(±)-(1R, 3R,5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-甲醛(**32H**)(2.0 g, 11.0 mmol)的四氢呋喃(16 mL)溶液, 室温反应2小时, 冰浴冷却下向反应液中加入水(200 mL)和乙酸乙酯(200 mL), 搅拌后分液, 水相用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(150 mL×1)洗涤, 5 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1-30:1)得到无色油状液体(±)-(1R,3R,5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-基乙烯(**32I**)(1.7 g, 收率: 85.9%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.88(ddd, J=17.4 Hz, 10.3 Hz, 7.4 Hz, 1H), 4.96(dddd, J=38.4 Hz, 10.3 Hz, 1.9 Hz, 1.1 Hz, 2H), 3.94-3.75(m, 4H), 2.87(qdd, J=8.8 Hz, 2.8 Hz, 1.1 Hz, 10 1H), 2.62-2.48(m, 2H), 2.41(qdd, J=8.7 Hz, 6.7 Hz, 5.0 Hz, 1H), 2.15-1.98(m, 2H), 1.86-1.75(m, 1H), 1.71(ddd, J=13.0 Hz, 11.2 Hz, 7.4 Hz, 1H), 1.34-1.24(m, 1H)。

第九步: (±)-(1R,3R,5R)-3-乙烯基双环[3.2.0]庚烷-6-酮(**32J**)

(±)-(1R,3R,5R)-3-vinylbicyclo[3.2.0]heptan-6-one

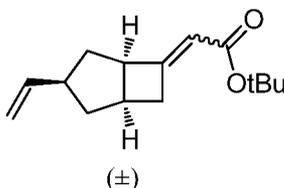


15 向反应瓶中加入(±)-(1R,3R,5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环]-3-基乙烯(**32I**)(4.4 g, 24.0 mmol), 水(10 ml)和四氢呋喃(10 ml), 冷却至0°C, 滴加三氟乙酸(5.0 ml), 升至室温反应3小时, 冰浴冷却下, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液调节pH至中性, 用二氯甲烷(25 ml×2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1)得到无色油状液体(±)-(1R,3R,5R)-3-乙烯基双环[3.2.0]庚烷 20 -6-酮(**32J**)(3.0 g, 收率: 90%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.81(ddd, J=17.1 Hz, 10.4 Hz, 6.6 Hz, 1H), 4.99(ddt, J=34.0 Hz, 10.4 Hz, 1.4 Hz, 2H), 3.71-3.59(m, 1H), 3.19(ddd, J=17.9 Hz, 9.0 Hz, 3.8 Hz, 1H), 2.98-2.65(m, 3H), 2.28(dt, J=14.6 Hz, 7.5 Hz, 1H), 2.03-1.81(m, 2H), 1.50(ddd, J=8.1 Hz, 6.7 Hz, 4.2 Hz, 1H)。

25 第十步: (±)-2-((1R,3R,5R)-3-乙烯基双环[3.2.0]庚烷-6-基烯)乙酸叔丁酯(**32K**)

(±)-tert-butyl 2-((1R,3R,5R)-3-vinylbicyclo[3.2.0]heptan-6-ylidene)acetate



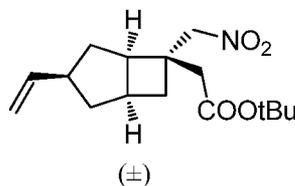
向反应瓶中加入氢氧化钠(60%, 2.11 g, 52.9 mmol), 四氢呋喃(30 mL), 冷却至0°C, 滴

加三乙基磷酰乙酸酯(12.2 g, 48.5 mmol)的四氢呋喃溶液(20 mL), 0℃下反应1小时, 滴加(±)-(1R,3R,5R)-3-乙基双环[3.2.0]庚烷-6-酮(**32J**)(6.0 g, 44.1 mmol)的四氢呋喃溶液(10 mL), 滴完升至室温反应2小时, 向反应液中加入水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL), 搅拌分液, 水相用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱
5 色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=200:1)得到无色油状液体(±)-2-((1R,3R,5R)-3-乙基双环[3.2.0]庚烷-6-基烯)乙酸叔丁酯(**32K**)(3.8 g, 产率: 36.8%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.86(s, 1H), 5.55(d, J=2.2 Hz, 1H), 5.06-4.83(m, 2H), 3.43-3.28(m, 1H), 3.28-3.13(m, 1H), 3.01-2.55(m, 3H), 2.11(s, 2H), 1.62(s, 2H), 1.52-1.36(m, 9H)。

10 第十一步: (±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(硝基甲基)-3-乙基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**32L**)

(±)-tert-butyl 2-((1R,3R,5R,6S)-6-(nitromethyl)-3-vinylbicyclo[3.2.0]heptan-6-yl) acetate



向反应瓶中加入(±)-2-((1R,3R,5R)-3-乙基双环[3.2.0]庚烷-6-基烯)乙酸叔丁酯
15 (**32K**)(3.5 g, 15.0 mmol), 硝基甲烷(25 mL)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(11.0 g, 75.0 mmol), 升温至70℃反应7小时, 向反应液中加入乙酸乙酯(50 mL)和1 M 的盐酸溶液(50 mL), 搅拌分液, 水相用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=400:1)得到无色油状液体(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(硝基甲基)-3-乙基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**32L**)(3.9 g, 产
20 率: 88%)。

将化合物(**32L**)(3.9 g)通过手性制备柱拆分, 制备条件: 仪器: Thar 200 preparative SFC(SFC-5); 色谱柱: ChiralPak AD, 300×50mm I.D., 10μm; 流动相: A: CO₂ B: Methanol; 梯度: B 15%; 流速: 200 mL/分钟; 柱温: 38℃。

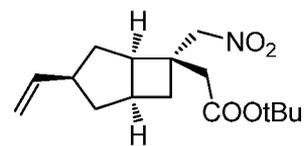
分离后得到两个光学异构体: (**32L**)的异构体1(保留时间: 2.39 分钟, 0.95 g), (**32L**)的
25 异构体2(保留时间: 2.86 分钟, 0.95 g)。

(**32L**)的异构体1: MS m/z (ESI): 318.3(M+23)。

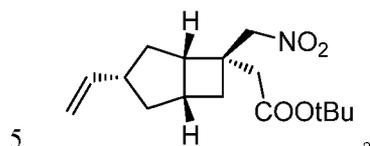
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.87(s, 1H), 5.00(ddd, J=13.7, 11.2, 0.9 Hz, 2H), 4.76(dd, J=48.6, 11.7 Hz, 2H), 2.71-2.37(m, 6H), 2.14-1.88(m, 2H), 1.65(dd, J=12.9, 7.2 Hz, 1H), 1.56(dd, J=12.3, 8.9 Hz, 1H), 1.48-1.37(m, 9H), 1.27(d, J=11.3 Hz, 1H)。

30 (**32L**)的异构体2: MS m/z (ESI): 318.3(M+23)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.87(s, 1H), 5.00(ddd, $J=13.7, 11.2, 0.9$ Hz, 2H), 4.76(dd, $J=48.6, 11.7$ Hz, 2H), 2.71-2.37(m, 6H), 2.14-1.88(m, 2H), 1.65(dd, $J=12.9, 7.2$ Hz, 1H), 1.56(dd, $J=12.3, 8.9$ Hz, 1H), 1.48-1.37(m, 9H), 1.27(d, $J=11.3$ Hz, 1H)。

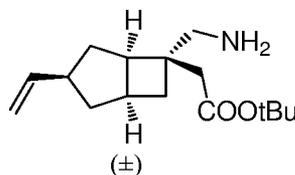


(32L) 的异构体 1、(32L) 的异构体 2 选自 或者



第十二步: (\pm) -2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-乙烯基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯 (32M)

(\pm) -tert-butyl 2-((1R,3R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-3-vinylbicyclo[3.2.0]heptan-6-yl) acetate



10 向反应瓶中加入 (\pm) -2-((1R,3R,5R,6S)-6-(硝基甲基)-3-乙烯基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(32L)的异构体1 (0.95 g, 3.2 mmol), 乙醇(24 mL)和水(12 mL), 然后再加入还原铁粉(1.8 g, 32.0 mmol)和氯化铵(0.69 g, 13.0 mmol), 回流反应6小时, 将反应液冷却后抽滤, 收集滤液, 将滤液减压浓缩, 残留物中加入饱和氯化钠水溶液(50 mL), 水相用二氯甲烷(50 mL \times 3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯

15 甲烷/甲醇(v/v)=50:1-10:1), 得到白色固体 (\pm) -2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-乙烯基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(32M)的异构体1 (0.80 g, 产率: 94%)。

MS m/z (ESI): 266.3 (M+1)。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.87(ddd, $J=17.2$ Hz, 10.3 Hz, 7.0 Hz, 1H), 5.06 -4.94(m, 2H), 3.13(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.73-2.60(m, 1H), 2.60-2.43(m, 4H), 2.24(ddd, $J=11.7$ Hz, 8.5 Hz, 2.9 Hz, 1H), 2.12-2.01(m, 1H), 1.93(dt, $J=12.7$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 1.63-1.47(m, 2H), 1.42(d, $J=10.3$ Hz, 9H), 1.29-1.16(m, 1H)。

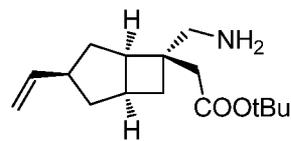
25 向反应瓶中加入 (\pm) -2-((1R,3R,5R,6S)-6-(硝基甲基)-3-乙烯基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(32L)的异构体2 (0.95 g, 3.2 mmol), 乙醇(24 mL)和水(12 mL), 加入还原铁粉(1.8 g, 32.0 mmol)和氯化铵(0.69 g, 13.0 mmol), 回流反应6小时, 将反应液冷却后抽滤, 收集滤液, 将滤液减压浓缩, 残留物中加入饱和氯化钠水溶液(50 mL), 水相用二氯甲烷(50 mL \times 3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇

(v/v)=50:1-10:1), 得到白色固体(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基)-3-乙烯基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**32M**)的异构体**2** (0.83 g, 产率: 97%)。

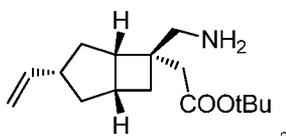
MS m/z (ESI): 266.3 (M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.86(ddd, J=17.2 Hz, 10.3 Hz, 6.9 Hz, 1H), 4.99(dd, J=29.2 Hz, 13.7 Hz, 2H), 3.32(d, J=21.0 Hz, 2H), 2.79-2.64(m, 2H), 2.64(d, J=17.0 Hz, 2H), 2.49(dd, J=11.5 Hz, 6.1 Hz, 1H), 2.41-2.29(m, 1H), 2.08(dt, J=14.7 Hz, 7.5 Hz, 1H), 1.94(dt, J=12.6 Hz, 6.4 Hz, 1H), 1.78(s, 1H), 1.59(dd, J=12.5 Hz, 6.8 Hz, 1H), 1.50-1.35(m, 9H), 1.23(dt, J=13.1 Hz, 6.9 Hz, 1H)。

(**32M**) 的异构体**1**、(**32M**) 的异构体**2**选自



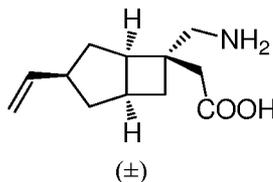
或者



10

第十三步: (±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基)-3-乙烯基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物**32**)

(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-3-vinylbicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid



15 向反应瓶中加入(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基)-3-乙烯基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**32M**)的异构体**1** (0.80 g, 3.0 mmol), 和二氯甲烷(20 mL), 冰浴下滴加三氟醋酸(10 mL), 加毕于室温反应4小时, 减压浓缩, 将残留物溶于二氯甲烷(150 mL)中, 加入三乙胺至溶液pH为7-8, 抽滤, 用二氯甲烷(20 mL×3)洗涤滤饼, 烘干, 得到白色固体(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基)-3-乙烯基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物**32**)的异构体**1** (0.4 g, 产率: 63%)。

20 MS m/z (ESI): 210.3(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 5.91(ddd, J=17.4, 10.3, 7.3 Hz, 1H), 5.10-5.00(m, 1H), 4.94(dd, J=10.3, 1.0 Hz, 1H), 3.20-3.09(m, 2H), 2.69(ddd, J=16.3, 14.0, 8.5 Hz, 1H), 2.64-2.43(m, 4H), 2.12(dddd, J=15.9, 12.9, 8.6, 2.3 Hz, 2H), 1.99-1.89(m, 1H), 1.77-1.60(m, 2H), 1.30(ddd, J=12.8, 11.1, 5.3 Hz, 1H)。

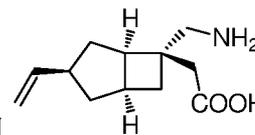
25 向反应瓶中加入(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基)-3-乙烯基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**32M**)的异构体**2**(0.83 g, 3.1 mmol)和二氯甲烷(20 mL), 冰浴下滴加三氟醋酸(10 ml), 加毕于室温反应4小时, 减压浓缩, 将残留物溶于二氯甲烷(150 mL)中, 加入三乙胺至溶液pH

为7-8, 抽滤, 用二氯甲烷(20 mL×3)洗涤滤饼, 烘干, 得到白色固体(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基)-3-乙基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物32)的异构体2 (0.5 g, 产率: 76%)。

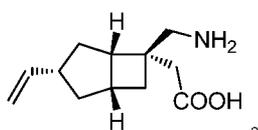
MS m/z (ESI): 210.3(M+1)。

¹H NMR(400 MHz, MeOD): δ 5.91(ddd, J=17.4 Hz, 10.3 Hz, 7.3 Hz, 1H), 5.09-5.00(m, 1H),
5 4.98-4.91(m, 1H), 3.21-3.07(m, 2H), 2.76-2.40(m, 5H), 2.12(dddd, J=15.9 Hz, 12.8 Hz, 8.6 Hz,
2.3 Hz, 2H), 1.94(dd, J=12.7 Hz, 6.3 Hz, 1H), 1.78-1.60(m, 2H), 1.30(ddd, J=12.9 Hz, 11.2 Hz,
5.4 Hz, 1H)。

(化合物 32)的异构体 1、(化合物 32)的异构体 2 选自



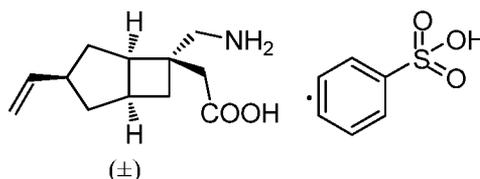
或者



10 实施例 33

(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基)-3-乙基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸 苯磺酸盐(1:1) (化合物 33)

(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-3-vinylbicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid compound with benzenesulfonic acid(1:1)



15

向反应瓶中加入(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基)-3-乙基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物32)的异构体2 (0.25 g, 1.2 mmol), 甲醇(5.5 mL), 滴加苯磺酸单一水合物(0.28 g, 1.80 mmol)溶于甲醇(0.5 mL)的溶液, 室温反应0.5小时, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(10 mL)打浆, 过滤, 得到白色固体(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基)-3-乙基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸 苯磺酸盐(1:1) (化合物33)的异构体2(0.36 g, 产率: 82%)。

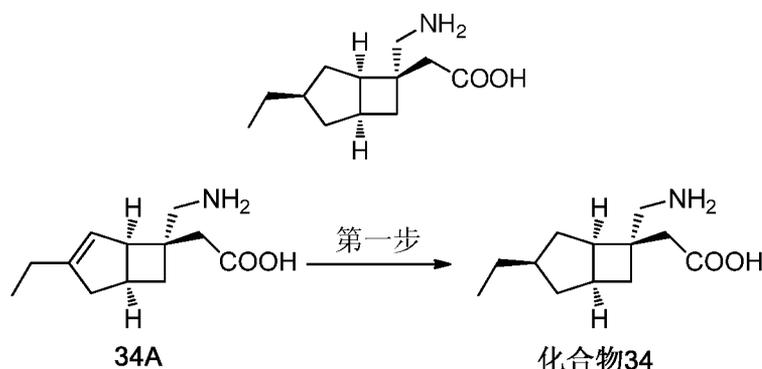
MS m/z (ESI):210.3 (M+1)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.00-7.73(m, 2H), 7.55-7.30(m, 3H), 5.91(ddd, J=17.3, 10.3, 7.2 Hz, 1H), 5.12-4.92(m, 2H), 3.26(d, J=13.1 Hz, 1H), 2.75 -1.85(m, 8H), 1.75-1.54(m, 2H), 1.31(ddd, J=13.1, 11.2, 5.4 Hz, 2H)。

25 实施例 34

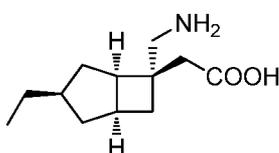
2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基)-3-乙基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物 34)

2-((1R,3R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid



第一步：2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-乙基双环[3.2.0]庚-6-基)乙酸(化合物 34)

5 2-((1R,3R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid



34A 的制备方法参照发明专利 CN101878193 中实施例 21 公开的制备方法。

向反应瓶中依次加入 2-((1R, 3R,5S,6S)-6-(氨基甲基)-3-乙基双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(34A)(290 mg, 1.39 mmol), 钨/碳(10%(w%)), 58 mg)和甲醇(20 mL), 加毕抽真空, 氢气
10 置换三次, 氢气氛围下于 20°C-30°C 反应 4 小时, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到白色
固体 2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-乙基双环[3.2.0]庚-6-基)乙酸(化合物 34)(250 mg, 收
率: 85.3%)。

MS m/z (ESI): 212.3(M+1)。

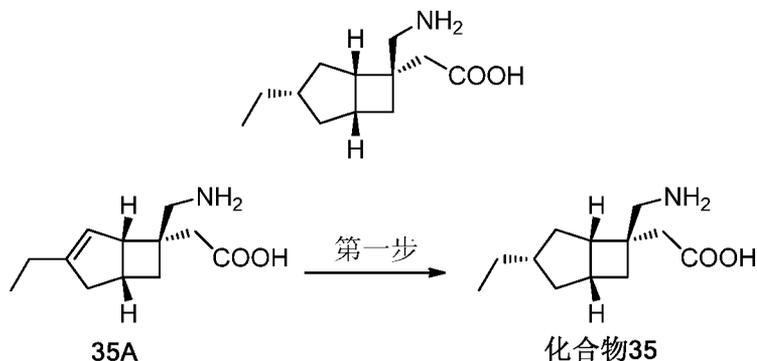
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.05-2.98(m, 2H), 2.53-2.38(m, 4H), 2.03-1.98(m, 2H),
15 1.87-1.84(m, 1H), 1.66-1.63(m, 1H), 1.51-1.46(q, 1H), 1.39-1.31(m, 3H), 0.95-0.90(m, 1H),
0.88-0.82(t, 3H)。

实施例 35

2-((1S,3S,5S,6R)-6-(氨基甲基)-3-乙基双环[3.2.0]庚-6-基)乙酸(化合物 35)

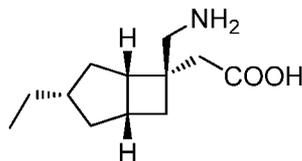
2-((1S,3S,5S,6R)-6-(aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid

20



第一步: 2-((1S,3S,5S,6R)-6-(氨基甲基)-3-乙基双环[3.2.0]庚-6-基)乙酸(化合物 35)

2-((1S,3S,5S,6R)-6-(aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid



35A 的制备方法参照发明专利 CN101878193 中实施例 23 公开的制备方法。

- 5 将 2-((1S,5R,6R)-6-(氨基甲基)-3-乙基双环[3.2.0]庚-3-烯-6-基)乙酸(35A)(100 mg, 0.478 mmol), 钨/碳(10%(w%), 20 mg)和甲醇(10 mL)依次加入反应瓶中, 抽真空氢气置换三次, 通入氢气于 20 °C -30 °C 搅拌 4 小时, 反应结束后过滤, 滤液减压浓缩, 得到 2-((1S,3S,5S,6R)-6-(氨基甲基)-3-乙基双环[3.2.0]庚-6-基)乙酸(化合物 35)(90 mg, 收率: 90.0%)。

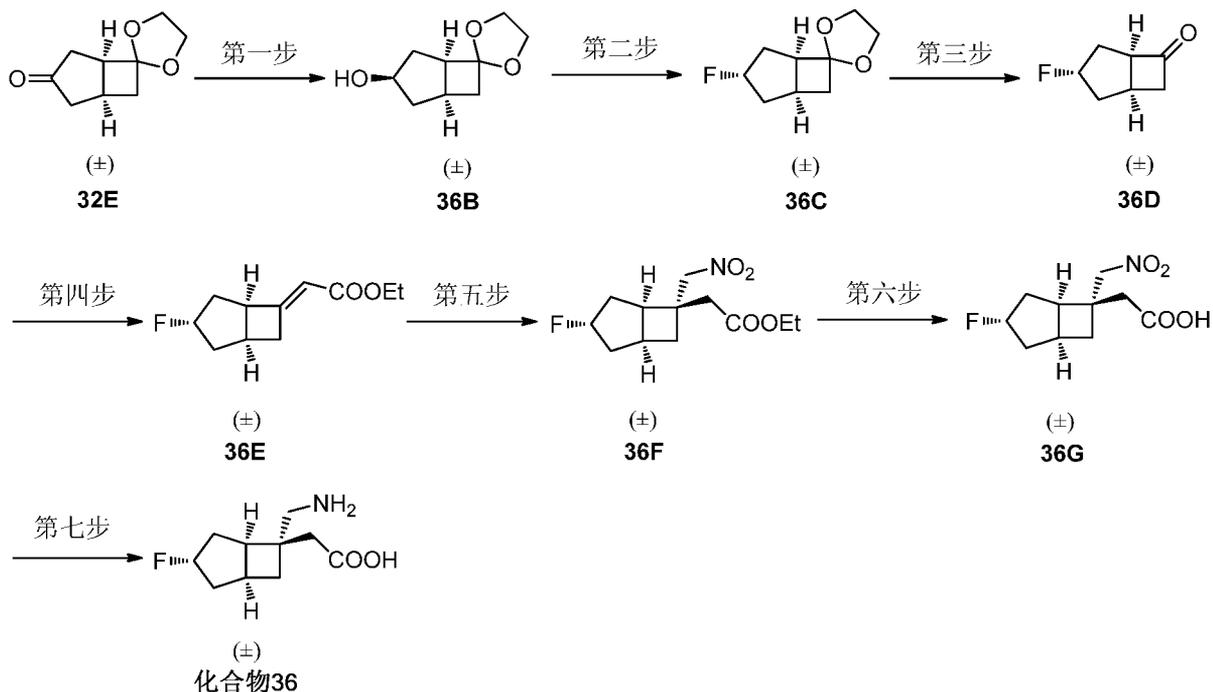
- 10 MS m/z (ESI): 212.3(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ3.05-2.98(m, 2H), 2.53-2.38(m, 4H), 2.03-1.98(m, 2H), 1.87-1.84(m, 1H), 1.66-1.63(m, 1H), 1.51-1.46(q, 1H), 1.37-1.31(m, 3H), 0.95-0.90(m, 1H), 0.88-0.82(t, 3H)。

实施例 36

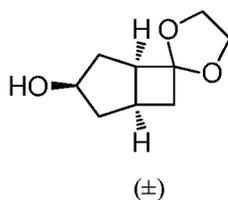
- 15 (±)-(1S,3S,5R)-2-(6-(氨基甲基)-3-氟基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物 36)

(±)-(1S,3S,5R)-2-(6-(aminomethyl)-3-fluorobicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid



第一步: (±)-(1R,3R,5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧环戊]-3-醇(36B)

(±)-(1R,3R,5R)-Spiro[bicyclo[3.2.0]heptane-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol

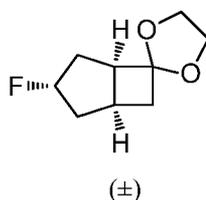


将(±)-(1R,5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧环戊]-3-酮(**32E**)(16.82 g, 0.1mol)溶于无水甲醇(80 mL)中, 分批加入硼氢化钠(4.92 g, 0.13mol), 室温反应 2 小时, 减压浓缩除去溶剂, 加入水(60 ml), 用乙酸乙酯(50 mL×4)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(40 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=40:1-8:1)得到黄色液体(±)-(1R,3R,5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧环戊]-3-醇(**36B**)(15.4 g, 产率: 90.6%)。

Ms m/z (ESI):172.3(M+1)。

第二步: (±)-(1S,3S,5R)-3-氟基螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧环戊](**36C**)

10 (±)-(1S,3S,5R)-3-fluorospiro[bicyclo[3.2.0]heptane-6,2'-[1,3]dioxolane]

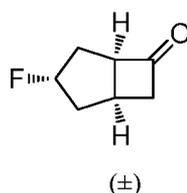


反应瓶中加入(±)-(1R,3R,5R)-螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧环戊]-3-醇(**36B**)(7.5 g, 44.09 mmol)和二氯甲烷(75 mL), 降温至-70℃, 滴加二乙胺基三氟化硫(35.5 g, 220.0 mmol)溶于二氯甲烷(25 mL)的溶液, 加毕于-70℃反应 2 小时, -70℃下加入饱和碳酸氢钠溶液(60 mL)淬灭反应, 用二氯甲烷(50 mL×4)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=40:1-30:1)得到黄色液体(±)-(1S,3S,5R)-3-氟基螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧环戊](**36C**)(5.0 g, 产率: 65.8%)。

Ms m/z (ESI):173.3(M+1)。

20 第三步: (±)-(1S,3S,5R)-3-氟双环[3.2.0]庚烷-6-酮(**36D**)

(±)-(1S,3S,5R)-3-fluorobicyclo[3.2.0]heptan-6-one



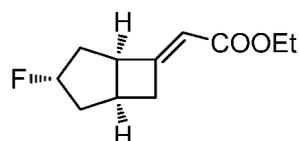
将(±)-(1S,3S,5R)-3-氟双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧环戊](**36C**)(5.0 g, 29.04 mmol)溶于四氢呋喃(25 mL)和水(25 mL)中, 降温至0℃, 滴加三氟乙酸(10 mL), 加毕于25℃反应5小时,

将反应液冷却至15℃，加入冰水(150mL)，用饱和碳酸氢钠调节pH为6-7，用二氯甲烷(40 mL×3)萃取，合并有机相，依次用饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)，饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=50:1-30:1)得到黄色液体(±)-(1S,3S,5R)-3-氟双环[3.2.0]庚烷基-6-酮(**36D**)(3.72 g，产率：100%)。

Ms m/z (ESI): 128.1(M+1)。

第四步：(±)-(1S,3S,5R)-2-(3-氟双环[3.2.0]庚烷基-6-亚基)乙酸乙酯(**36E**)

(±)-(1S,3S,5R)-ethyl 2-(3-fluorobicyclo[3.2.0]heptan-6-ylidene)acetate



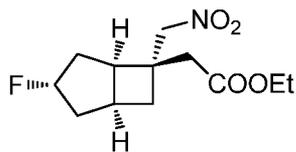
(±)

10 反应瓶中加入(±)-(1S,3S,5R)-3-氟双环[3.2.0]庚烷基-6-酮(**36D**)(3.72 g，29.04 mmol)，二氯甲烷(60 mL)和三苯基磷乙酸乙酯(13.16 g，37.75 mmol)，回流反应8小时，冷却至室温后减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=30:1-20:1)得到黄色液体(±)-(1S,3S,5R)-2-(3-氟双环[3.2.0]庚烷基-6-亚基)乙酸乙酯(**36E**)(3.7 g，产率：65.0%)。

Ms m/z (ESI): 199.1(M+1)。

15 第五步：(±)-(1S,3S,5R)-2-(3-氟基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙酸乙酯(**36F**)

(±)-(1S,3S,5R)-ethyl 2-(3-fluoro-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetate



(±)

20 将(±)-(1S,3S,5R)-2-(3-氟基螺[双环[3.2.0]庚烷基-6-亚基)乙酸乙酯(**36E**)(3.6 g，18.16 mmol)溶于硝基甲烷(30 mL)中，滴加1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(4.14 g，27.24 mmol)，加毕于70℃反应16小时，将反应液冷却至室温，加入冰水(150 mL)，并用3M的盐酸溶液调节pH至2-3，用二氯甲烷(40 mL×3)萃取，合并有机相，依次用1M的盐酸溶液(30 mL)，饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)，饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=80:1-30:1)得黄色液体(±)-(1S,3S,5R)-2-(3-氟基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙酸乙酯(**36F**)(3.5 g，产率：74.5%)。

将化合物(**36F**)(3.2 g)通过手性制备柱拆分，制备条件：仪器：Sepiatec Prep 100 SFC(SFC-12)；色谱柱：ChiralPak IC, 250×30mm I.D. 5μm；流动相：A：CO₂ B：

Heptane:iso-propanol=4:1; 梯度: B 15% ; 流速: 70 mL/分钟; 柱温: 38°C。

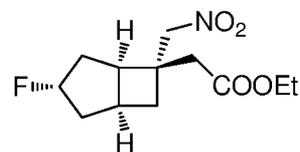
分离后得到两个光学异构体 **(36F)**的异构体 **1**(无色油状液体, 保留时间: 2.98 分钟, 1.37g, Chiral-HPLC: 97.91%), **(36F)**的异构体 **2** (无色油状液体, 保留时间: 3.51 分钟, 1.35 g, Chiral-HPLC: 100.0%)。

5 **(36F)**的异构体**1**: Ms m/z (ESI): 282.2(M+23)。

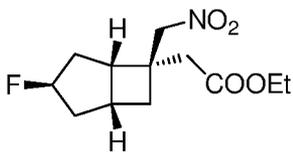
¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 5.42-5.25(m, 1H), 4.85-4.73(q,2H), 4.17-4.11(q, 2H), 2.91-2.83(m, 2H), 2.52-2.49(q,2H), 2.38-2.34(m, 1H), 2.03-1.97(m, 3H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.28-1.25(t,1H)。

(36F)的异构体**2**: Ms m/z (ESI): 282.2(M+23)。

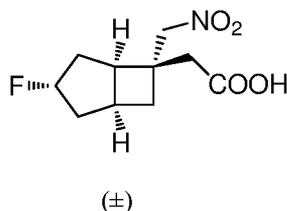
10 ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 5.42-5.26(m, 1H), 4.85-4.73(q,2H), 4.17-4.11(q,2H), 2.90-2.83(m, 2H), 2.58-2.54(q, 2H), 2.38-2.34(m, 1H), 2.03-1.97(m, 3H), 1.52-1.45(m, 2H), 1.28-1.25(t,1H)。



(36F) 的 异 构 体 **1** 、 **(36F)** 的 异 构 体 **2** 选 自 或者



15 第六步: (±)-(1S,3S,5R)-2-(3-氟基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙酸**(36G)**
(±)-(1S,3S,5R)-2-(3-fluoro-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid



20 将(±)-(1S,3S,5R)-2-(3-氟基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙酸乙酯**(36F)**(0.52 g, 2.0 mmol)溶于甲醇(15 mL)和水(15mL)中, 加入氢氧化钠(0.10 g, 2.6 mmol), 于60°C反应6小时。减压浓缩除去大部分溶剂, 加入水(50mL), 用乙酸乙酯(30 mL×4)萃取, 水相并用3M的盐酸溶液调节pH为1-2, 用乙酸乙酯(30 mL×4)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到黄色液体(±)-(1S,3S,5R)-2-(3-氟基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙酸**(36G)**(0.41g, 产率: 89.1%)。

Ms m/z (ESI): 232.3(M+1)。

25 将(±)-(1S,3S,5R)-2-(3-氟基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙 酸 乙 酯**(36F)**的异构

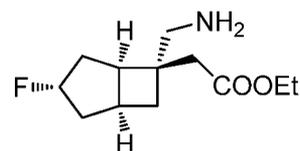
体1 (1.34 g, 5.17 mmol)溶于甲醇(15 mL)和水(15 mL)中,加入氢氧化钠(0.26 g, 6.72 mmol),于60℃反应6小时,减压浓缩除去大部分溶剂,加入水(50mL),用乙酸乙酯(30 mL×4)萃取,水相用3M的盐酸溶液调节pH为1-2,用乙酸乙酯(30 mL×4)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得到黄色液体(±)-(1S,3S,5R)-2-(3-氟基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙酸(36G)的异构体1(1.1 g, 产率: 100%)。

Ms m/z (ESI):254.2(M+23)。

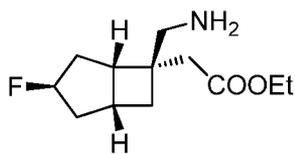
向反应瓶中加入(±)-(1S,3S,5R)-2-(3-氟基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙酸乙酯(36F)的异构体2(1.30 g, 5.17 mmol)甲醇(15 mL)和水(15 mL),加入氢氧化钠(0.26 g, 6.72 mmol),升温至60℃反应6小时,冷却至室温后减压浓缩除去大部分溶剂,加入水(50mL),用乙酸乙酯(30 mL×4)萃取,水相用3M的盐酸溶液调节pH至1-2,用乙酸乙酯(30 mL×4)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得到黄色液体(±)-(1S,3S,5R)-2-(3-氟基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙酸(36G)的异构体2(1.1 g, 产率: 100%)。

Ms m/z (ESI):254.2(M+23)。

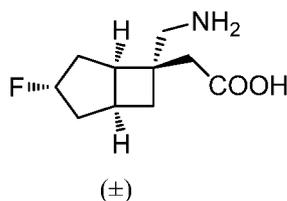
15 (36G) 的异构体 1 、 (36G) 的异构体 2 选自



或者



第七步: (±)-(1S,3S,5R)-2-(6-(氨基甲基)-3-氟基双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙酸(化合物 36)
(±)-(1S,3S,5R)-2-(6-(aminomethyl)-3-fluorobicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid



20 反应瓶中加入(±)-(1S,3S,5R)-2-(3-氟基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙酸(36G)(0.4 g, 1.73 mmol), 甲醇(20 mL)和钯/碳(10%(w%)), 0.3 g, 抽真空氢气置换三次后, 通入氢气于室温下反应 16 小时, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到白色固体(±)-(1S,3S,5R)-2-(6-(氨基甲基)-3-氟基双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙酸(化合物 36)(0.5 g, 产率: 65.4%)。

25 Ms m/z (ESI): 192.3(M+1)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 5.34-5.18(m, 1H), 3.06-3.01(m, 2H), 2.78-2.72(m, 1H), 2.66-2.60(m, 1H), 2.44-2.35(m, 2H), 1.88-1.36(m, 5H), 1.41-1.36(q, 1H)。

反应瓶中依次加入(±)-(1S,3S,5R)-2-(3-氟基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙酸(36G)的异构体 1 (1.0 g, 4.33 mmol), 甲醇(20 mL)和钨/碳(10%(w%)), 0.2 g, 抽真空氢气
5 置换三次后, 氢化反应 16 小时, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到白色固体(±)-(1S,3S,5R)-2-(6-(氨基甲基)-3-氟基双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙酸(化合物 36)的异构体 1(0.41 g, 产率: 47.1%)。

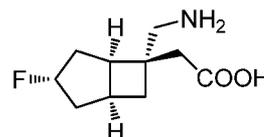
Ms m/z (ESI): 202.2(M+1)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 5.61-5.45(m, 1H), 3.40-3.25(m, 2H), 2.93-2.89(m, 1H),
10 2.77-2.75(m, 1H), 2.57-2.48(m, 2H), 2.17-2.06(m, 5H), 1.59-1.54(q, 1H)。

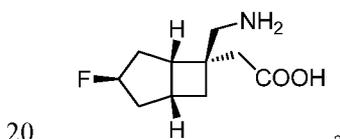
将(±)-(1S,3S,5R)-2-(3-氟基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙酸(36G)的异构体 2(1.0 g, 4.33 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 加入钨/碳(10%(w%)), 0.2 g, 体系抽真空, 用氢气
15 置换三次后, 通入氢气于室温下反应反应 16 小时, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到白色固体(±)-(1S,3S,5R)-2-(6-(氨基甲基)-3-氟基双环[3.2.0]庚烷基-6-基)乙酸(化合物 36)的异构体 2(0.41 g, 产率: 47.1%)。

Ms m/z (ESI): 202.2(M+1)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 5.61-5.45(m, 1H), 3.37-3.26(m, 2H), 2.92-2.89(m, 1H), 2.76-2.74(m, 1H), 2.57-2.48(m, 2H), 2.18-1.88(m, 5H), 1.59-1.54(q, 1H)。



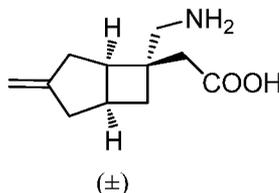
(化合物 36)的异构体 1、(化合物 36)的异构体 2 选自 或者

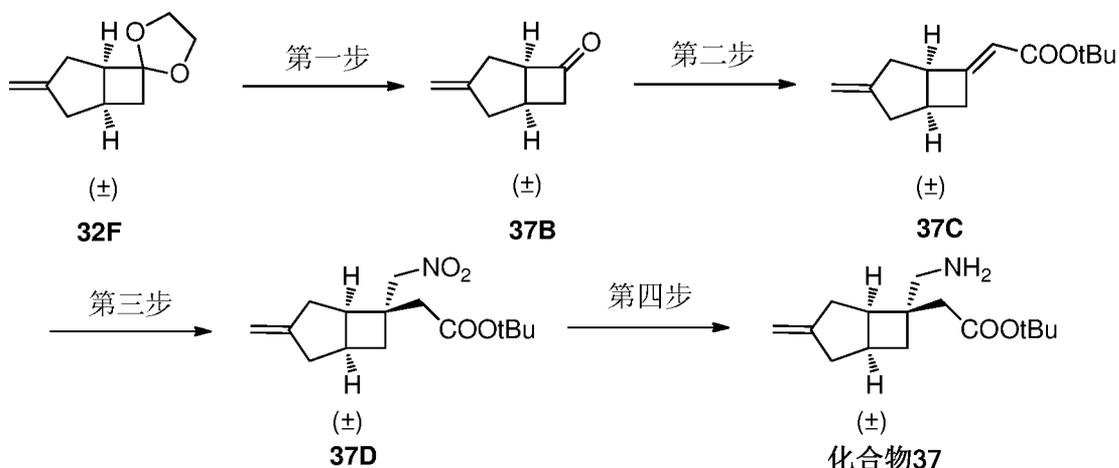


实施例 37

(±)-2-((1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-亚甲基基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物37)

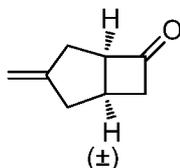
(±)-2-((1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-3-methylenebicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid





第一步：(±)-(1R,5R)-3-亚甲基双环[3.2.0]庚烷-6-酮(**37B**)

(±)-(1R,5R)-3-methylenebicyclo[3.2.0]heptan-6-one

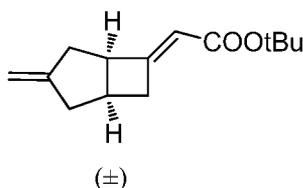


5 向反应瓶中加入(±)-(1R,5R)-3-甲基烯螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环](**32F**), 水(20 mL)和四氢呋喃(20 mL), 冷却至0℃, 滴加三氟乙酸(10 mL), 室温反应3小时, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH至中性, 用二氯甲烷(25 mL×2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1), 得到无色油状液体(±)-(1R,5R)-3-亚甲基双环[3.2.0]庚烷-6-酮(**37B**)(7.0 g, 收率: 95.2%)。

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.97(d, J=12.9 Hz, 2H), 3.63-3.53(m, 1H), 3.21(ddd, J=18.3, 8.9, 4.6 Hz, 1H), 2.91(dt, J=15.6, 7.8 Hz, 1H), 2.65-2.46(m, 4H), 2.28(d, J=15.1 Hz, 1H)。

第二步：(±)-2-((1R,5R)-3-亚甲基双环[3.2.0]庚烷-6-亚)乙酸叔丁酯(**37C**)

(±)-tert-butyl 2-((1R,5R)-3-methylenebicyclo[3.2.0]heptan-6-ylidene)acetate



15 向反应瓶中加入氢氧化钠(3.2 g, 78.6 mmol)和四氢呋喃(30 mL), 冷却至0℃, 滴加二乙基膦酰基乙酸叔丁酯(18.2 g, 72.0 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)的溶液, 0℃搅拌30分钟, 滴加(±)-(1R,5R)-3-亚甲基双环[3.2.0]庚烷-6-酮(**37B**)(8.0 g, 65.5 mmol)的四氢呋喃((10 mL))溶液, 升至室温搅拌1.5小时, 加入饱和氯化铵水溶液(10 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1), 得到无色油状液体(±)-2-((1R,5R)-3-亚甲基双环[3.2.0]庚烷-6-亚)乙酸叔丁酯

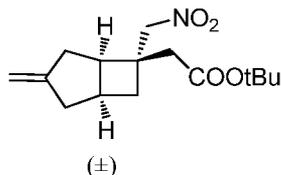
20

(37C) (7.0 g, 收率: 48.5%)。

MS m/z (ESI):243.2(M+23)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.45(ddd, J=6.2, 4.2, 2.4 Hz, 1H), 4.95(d, J=12.3 Hz, 2H), 3.81-3.34(m, 1H), 3.21(ddt, J=18.9, 8.6, 2.3 Hz, 1H), 2.93-2.82(m, 1H), 2.51(dddd, J=29.3, 15.0, 5.3, 3.8 Hz, 3H), 2.31-2.10(m, 2H), 1.50-1.41(m, 9H)。

第三步: (±)-2-((1R,5R,6S)-3-亚甲基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(37D)
(±)-tert-butyl 2-((1R,5R,6S)-3-methylene-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetate



向反应瓶中加入(±)-(1R,5R)-2-(3-亚甲基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(37C)(2.0 g, 9.1 mmol), 硝基甲烷(50 mL), 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(6.9 g, 45 mmol), 80°C反应7小时, 冷却至室温, 用2M的盐酸调pH至中性, 加入水(50 mL), 用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=400:1), 得到无色油状液体(±)-2-((1R,5R,6S)-3-亚甲基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(37D) (1.9 g, 收率: 74%)。

15 将化合物(37D) (1.9 g)通过手性制备柱拆分, 制备条件: 仪器: Shimadzu LC-20A preparative HPLC(PrepL-GA); 色谱柱: ChiralCel OJ-H, 250×4.6mm I.D., 5μm; 流动相: Heptane; 流速: 120 mL/分钟; 柱温: 室温。

分离后得到两个光学异构体: (37D)的异构体1(保留时间: 8.60分钟, 0.90 g), (37D)的异构体2(保留时间: 9.75分钟, 0.90 g)。

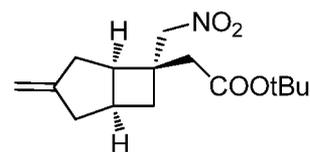
20 (37D)的异构体1: MS m/z (ESI):304.3(M+23)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.03 (d, J=18.5 Hz, 2H), 4.74 (dd, J=35.8, 11.6 Hz, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.48 (d, J=5.1 Hz, 2H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.22 (ddd, J=8.7, 8.0, 4.6 Hz, 2H), 2.02 (d, J=14.8 Hz, 1H), 1.48-1.42 (m, 10H)。

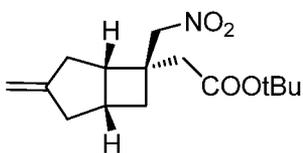
(37D)的异构体2: MS m/z (ESI):304.3(M+23)。

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.03 (d, J=18.5 Hz, 2H), 4.74 (dd, J=35.8, 11.6 Hz, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.48 (d, J=5.1 Hz, 2H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.22 (ddd, J=8.7, 8.0, 4.6 Hz, 2H), 2.02 (d, J=14.8 Hz, 1H), 1.48-1.42 (m, 10H)。

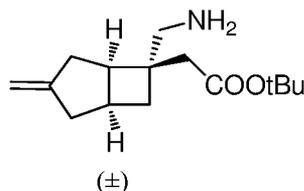
(37D) 的 异 构 体 1 、 (37D) 的 异 构 体 2 选 自



或者



第四步: (±)-2-((1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-亚甲基基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**37E**)
(±)-tert-butyl 2-((1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-3-methylenebicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetate



- 5 向反应瓶中依次加入(±)-2-((1R,5R,6S)-3-亚甲基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**37D**)的异构体**1**(0.90 g, 3.2 mmol), 铁粉(1.8 g, 32 mmol), 氯化铵(0.66 g, 13 mmol)乙醇(24 mL)和水(12 mL), 加热至90℃反应6小时, 过滤, 减压浓缩, 残留物中加入饱和氯化钠溶液(50 mL), 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=50:1-10:1)得到白色固体
- 10 (±)-2-((1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-亚甲基基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**37E**)的异构体**1**(0.73 g, 产率: 91%)。

MS m/z (ESI):252.3(M+1)。

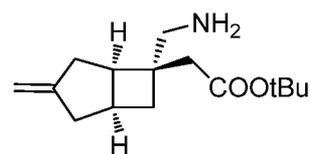
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.00 (d, J=17.5 Hz, 2H), 3.26 (dd, J=41.2, 13.1 Hz, 2H), 2.92-2.69 (m, 2H), 2.52 (d, J=5.1 Hz, 4H), 2.22 (d, J=16.1 Hz, 2H), 1.99 (d, J=14.8 Hz, 1H), 1.43
- 15 (d, J=15.4 Hz, 10H)。

- 向反应瓶中加入(±)-2-((1R,5R,6S)-3-亚甲基-6-(硝基甲基)双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**37D**)的异构体**2**(0.90 g, 3.2 mmol), 铁粉(1.8 g, 32 mmol), 氯化铵(0.68 g, 13 mmol)乙醇(24 mL)和水(12 mL), 加热至90℃反应5小时, 过滤, 减压浓缩, 残留物中加入饱和氯化钠溶液(50 mL), 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物
- 20 用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=50:1-10:1)得到白色固体(±)-2-((1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-亚甲基基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**37E**)的异构体**2** (0.65 g, 产率: 81%)。

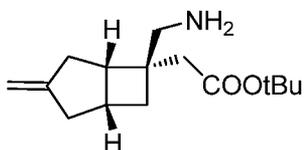
MS m/z (ESI):252.3(M+1)。

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.00 (d, J=17.5 Hz, 2H), 3.26 (dd, J=41.2, 13.1 Hz, 2H), 2.92-2.69 (m, 2H), 2.52 (d, J=5.1 Hz, 4H), 2.22 (d, J=16.1 Hz, 2H), 1.99 (d, J=14.8 Hz, 1H), 1.43
- 25 (d, J=15.4 Hz, 10H)。

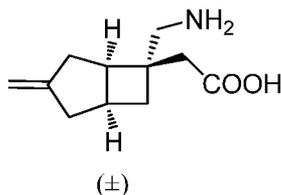
(**37E**) 的异构体 **1** 、 (**37E**) 的异构体 **2** 选自



或者



第五步: (±)-2-((1R,5R,6S)-6-(氨基)-3-亚甲基基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物37)
2-((1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-3-methylenebicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid



- 5 向反应瓶中加入(±)-2-((1R,5R,6S)-6-(氨基)-3-亚甲基基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(37E)的异构体1 (0.49 g, 1.9 mmol), 6M氢氧化钠溶液(20 mL), 加入甲醇(20 mL), 加热至85℃反应20小时, 冷至室温后, 加入2M的盐酸调节pH为7-8, 有固体析出, 过滤, 滤饼中加入水(25 mL), 再次过滤, 用氯仿(30 mL)洗涤滤饼后过滤, 干燥, 得到白色固体(±)-2-((1R,5R,6S)-6-(氨基)-3-亚甲基基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物37)的异构体
- 10 1(0.20 g, 产率: 52%)。

MS m/z (ESI):196.3(M+1)。

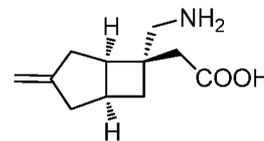
¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 4.86(d, J=26.6 Hz, 2H), 2.71(s, 2H), 2.62(dd, J=15.1, 7.6 Hz, 1H), 2.44-2.07(m, 6H), 1.96-1.69(m, 2H), 1.36(dd, J=12.5, 6.8 Hz, 1H)。

- 15 向反应瓶中加入(±)-2-((1R, 5R,6S)-6-(氨基)-3-亚甲基基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(37E)的异构体2(0.65 g, 2.6 mmol), 6M氢氧化钠溶液(20 mL)和甲醇(20 mL), 加热至85℃反应20小时, 冷至室温后, 加入2M的盐酸至pH为7-8, 有固体析出, 过滤, 滤饼中加入水(25 mL), 再次过滤, 用氯仿(30 mL)洗涤滤饼后过滤, 干燥, 得到白色固体(±)-2-((1R,5R,6S)-6-(氨基)-3-亚甲基基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物37)的异构体
- 2(0.21 g, 产率: 42%)。

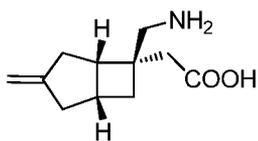
- 20 MS m/z (ESI):196.3(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 5.04(d, J=37.7 Hz, 2H), 3.12(dd, J=36.6, 13.0 Hz, 2H), 2.94-2.82(m, 1H), 2.69-2.33(m, 6H), 2.10-1.92(m, 2H), 1.38(dd, J=12.6, 7.0 Hz, 1H)。

(化合物37)的异构体1、(化合物37)的异构体2选自



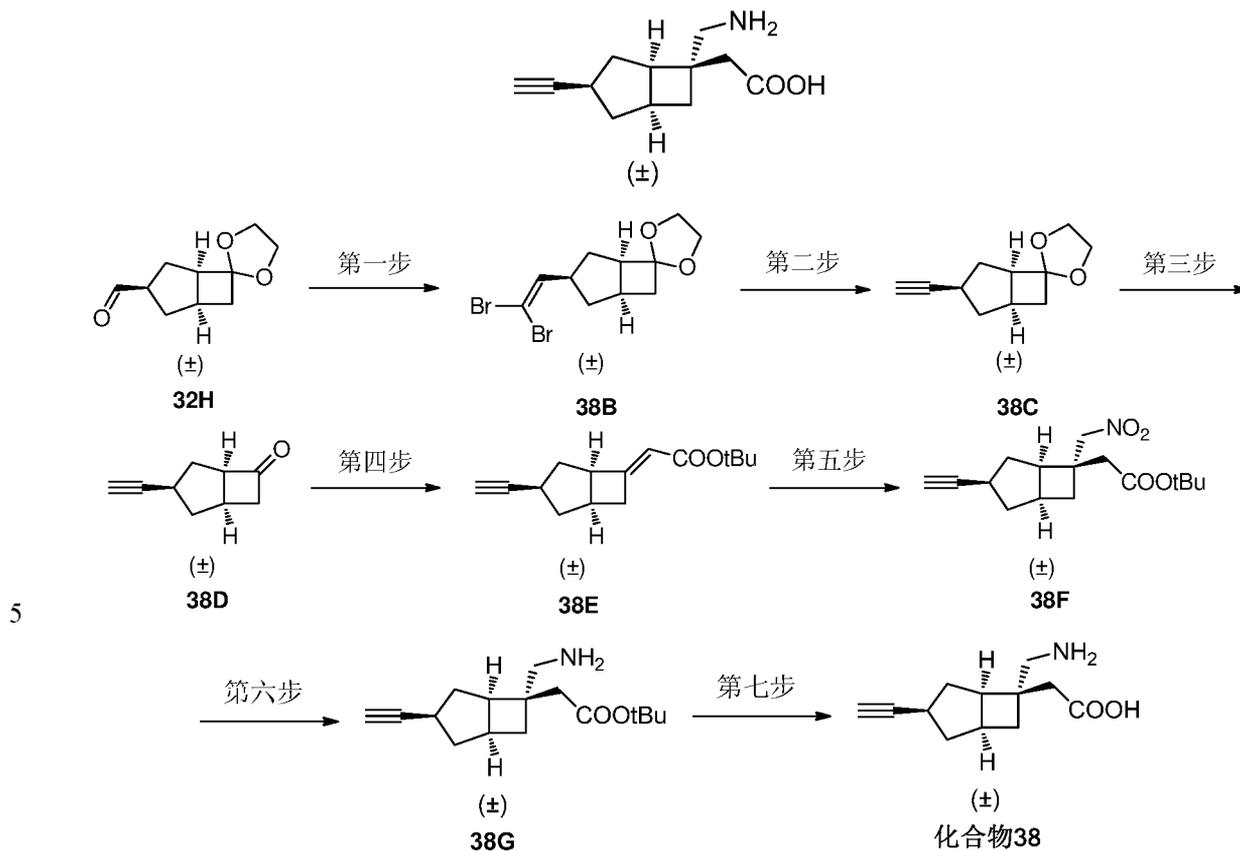
或者



实施例 38

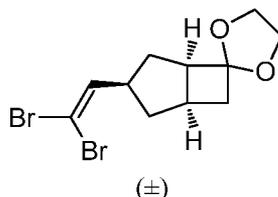
(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-乙炔基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物38)

(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-3-ethynylbicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid



第一步: (±)-(1R,3R,5R)-3-(2,2-二溴乙烯基螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环(38B)

(±)-(1R,3R,5R)-3-(2,2-dibromovinyl)spiro[bicyclo[3.2.0]heptane-6,2'-[1,3]dioxolane



10 向反应瓶中加入三苯基膦(2.9 g, 11 mmol), 锌粉(1.4 g, 22 mmol)和二氯甲烷(13 mL), 冷却至0℃, 加入四溴化碳(3.6 g, 11 mmol), 室温搅拌30分钟, 冷却至0℃, 加入(±)-(1R,3R,5R)-3-乙炔基螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环(32H) (0.50 g, 2.7 mmol), 升至室温反应1小时, 将反应液倒入冰冷的1%(w/v)的氢氧化钠水溶液(100 mL)中, 滤除固体, 用二氯甲烷(30 mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱

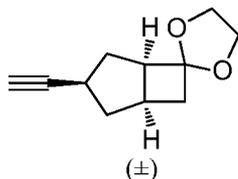
15 分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1), 得到无色油状液体(±)-(1R,3R,5R)-3-(2,2-二溴乙烯基螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环(38B)(0.80 g, 收率: 86%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.51(d, J=8.9 Hz, 1H), 3.95-3.74(m, 4H), 2.95-2.85(m, 1H), 2.84-2.71(m, 1H), 2.60-2.52(m, 1H), 2.45(dddd, J=17.0, 8.6, 6.3, 4.7 Hz, 1H), 2.22-2.12(m, 1H),

2.09-1.78(m, 3H), 1.72(ddd, J=13.2, 9.9, 6.3 Hz, 1H)。

第二步: (±)-(3R)-3-乙炔基螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环](**38C**)

(±)-(1R,3R,5R)-3-ethynylspiro[bicyclo[3.2.0]heptane-6,2'-[1,3]dioxolane]



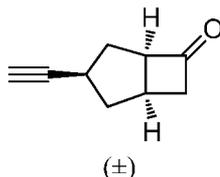
5 向反应瓶中加入(±)-(1R,3R,5R)-3-(2,2-二溴乙烯基螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环](**38B**)(0.40 g, 1.2 mmol), 四氢呋喃(6 mL), 冷却至-68℃, 滴加正丁基锂(3.5 mL, 3.5 mmol), -68℃反应1小时, 加入饱和氯化铵水溶液(25 mL), 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1), 得到无色油状液体(±)-(3R)-3-乙炔基螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环](**38C**)(0.12 g,

10 收率: 57%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.98-3.74(m, 4H), 2.90-2.79(m, 1H), 2.75-2.63(m, 1H), 2.56-2.40(m, 2H), 2.30-2.15(m, 2H), 2.10(d, J=2.5 Hz, 1H), 2.02(t, J=8.2 Hz, 2H), 1.64(ddd, J=12.8, 9.3, 5.7 Hz, 1H)。

第三步: (±)-(3R)-3-乙炔基双环[3.2.0]庚烷-6-酮(**38D**)

15 (±)-(1R,3R,5R)-3-ethynylbicyclo[3.2.0]heptan-6-one

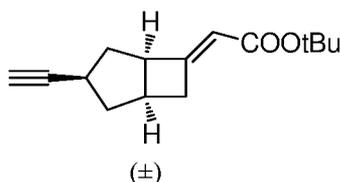


20 向反应瓶中加入(±)-(1R,3R,5R)-3-乙炔基螺[双环[3.2.0]庚烷-6,2'-[1,3]二氧戊环](**38C**)(6.9 g, 3.9 mmol), 水(10 mL), 四氢呋喃(10 mL), 冷却至0℃, 滴加三氟乙酸(5 mL), 室温反应3小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液调至中性, 用二氯甲烷(25 mL×2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1), 得到无色油状液体(±)-(3R)-3-乙炔基双环[3.2.0]庚烷-6-酮(**38D**)(4.7 g, 收率: 90.0%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.90-2.79(m, 1H), 2.75-2.63(m, 1H), 2.56-2.40(m, 2H), 2.30-2.15(m, 2H), 2.10(d, J=2.5 Hz, 1H), 2.02(t, J=8.2 Hz, 2H), 1.64(ddd, J=12.8, 9.3, 5.7 Hz, 1H)。

25 第四步: (±)-2-((1R,3R,5R)-3-乙炔基双环[3.2.0]庚烷-6-亚基)乙酸叔丁酯(**38E**)

(±)-tert-butyl 2-((1R,3R,5R)-3-ethynylbicyclo[3.2.0]heptan-6-ylidene)acetate

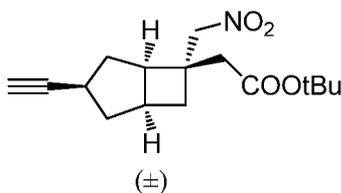


向反应瓶中加入氢氧化钠(1.7 g, 42 mmol), 四氢呋喃(30 mL), 冷却至0℃, 滴加二乙基膦酰基乙酸叔丁酯(9.7 g, 39 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液, 0℃搅拌30分钟, 将(±)-(1R,3R,5R)-3-乙炔基双环[3.2.0]庚烷-6-酮(**38D**)(4.7 g, 35 mmol)溶于(10 mL)四氢呋喃中, 滴加, 升至室温搅拌1.5小时。加入(10 mL)饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩。硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1), 得到无色油状液体(±)-2-((1R,3R,5R)-3-乙炔基双环[3.2.0]庚烷-6-亚基)乙酸叔丁酯(**38E**)(5.4 g, 收率: 66%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.54(dt, J=37.1, 2.4 Hz, 1H), 3.80-3.33(m, 1H), 3.21(dddd, J=18.8, 8.9, 2.7, 1.6 Hz, 1H), 3.07-2.81(m, 3H), 2.16-2.00(m, 3H), 2.01-1.79(m, 2H), 1.51-1.40(m, 10H)。

第五步: (±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(硝基甲基)-3-乙炔基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**38F**)

(±)-tert-butyl 2-((1R,3R,5R,6S)-3-ethynyl-6-(nitromethyl)bicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetate



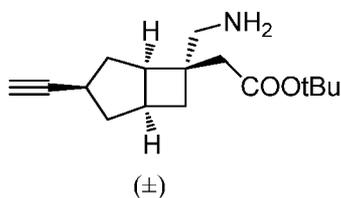
向反应瓶中加入(±)-2-((1R,3R,5R)-3-乙炔基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**38E**)(5.4 g, 23 mmol), 硝基甲烷(40 mL), 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(18 g, 120 mmol), 80℃反应7小时。冷却至室温, 用2M的盐酸调节pH为中性, 加入水(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩。硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=400:1), 得到无色油状液体(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(硝基甲基)-3-乙炔基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**38F**)(3.5 g, 收率: 51%)。

MS m/z (ESI): 316.3(M+23)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.84-4.62(m, 2H), 2.98-2.59(m, 5H), 2.33-1.83(m, 6H), 1.71(ddd, J=13.3, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 1.49-1.37(m, 9H)。

第六步: (±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-乙炔基基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**38G**)

(±)-tert-butyl 2-((1R,3R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-3-ethynylbicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetate



向反应瓶中加入(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(硝基甲基)-3-乙炔基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**38F**)(3.0 g, 10.2 mmol), 铁粉(5.7 g, 102 mmol), 氯化铵(2.2 g, 40.9 mmol)乙醇(72 mL)和水(36 mL), 加热至90°C反应5小时, 过滤, 浓缩除去乙醇, 加入饱和氯化钠水溶液(50 mL),

5 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=50:1-10:1)得到白色固体(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-乙炔基基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**38G**)(2.60 g, 产率: 96.5%)。

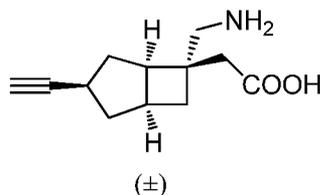
MS m/z (ESI):264.2(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.30(q, J=13.1 Hz, 2H), 2.97-2.59(m, 5H), 2.32-2.18(m, 1H),

10 2.16-1.80(m, 5H), 1.67(ddd, J=13.3, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 1.44(s, 9H)。

第七步: (±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-乙炔基基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物**38**)

(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-3-ethynylbicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)acetic acid



15 向反应瓶中加入(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-乙炔基基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸叔丁酯(**38G**)(0.40 g, 3.0 mmol), 二氯甲烷(20 mL), 滴加三氟乙酸(10 mL)室温反应3小时, 浓缩, 加入二氯甲烷(20 mL), 用三乙胺调至中性, 滤出固体, 二氯甲烷(20 mL×3)洗涤得到白色固体(±)-2-((1R,3R,5R,6S)-6-(氨基甲基)-3-乙炔基基双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙酸(化合物**38**)(0.20 g, 产率: 64%)。

20 MS m/z (ESI): 208.2(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 3.19-3.12(m, 2H), 2.82-2.71(m, 3H), 2.67-2.57(m, 2H), 2.42(d, J=2.5 Hz, 1H), 2.17-2.08(m, 2H), 2.08-2.00(m, 2H), 2.00-1.92(m, 1H), 1.63(ddd, J=13.0, 7.3, 3.7 Hz, 1H)。

生物测试例

25 化合物对钙离子通道蛋白 Cavα2 δ 的竞争结合能力测试

取大鼠大脑皮质组织于 10 倍体积(w/v)冰冷的 0.32 M 蔗糖/5 mM Tris-乙酸(pH 7.4), 匀浆后, 蔗糖密度梯度离心法制备突触质膜, 保存于 Tris-乙酸(pH 7.4)缓冲液, 临用前重悬

于 10 mM HEPES(pH 7.4)缓冲液。测试化合物溶于 1%DMSO, 并稀释成梯度浓度(1nM—1000nM), 与 20 nM [3H]加巴喷丁一起加入突触质膜悬液(约 0.05—0.1mg 总蛋白质), 25°C 孵育 30 分钟。反应结束后反应体系经真空滤过至 Whatman GFB 滤膜, 滤膜以 5mL 100 mM 冰冷的氯化钠溶液洗 3 次, 液闪基数测定滤膜的放射性。非特异结合以 100 M 加巴喷丁封闭。计算化合物对放射标记加巴喷丁与突触质膜的结合的抑制率, 并计算化合物的 IC50。实验结果: 见表 1。

表 1 受试化合物的 IC50 值

实施例	IC50(nM)
mirogabalin	15.2
4	6.81
7	7.21
10	5.15
13	7.73
16	3.87
20	11.7
24 的异构体 2	6.36
32 的异构体 1	14.1

结论: 与 mirogabalin 相比, 本发明化合物抑制 gabapentin 与钙离子通道结合的半抑制浓度更低, 有更好的抑制活性。

10 L5-L6 脊神经结扎动物模型 (SNL)

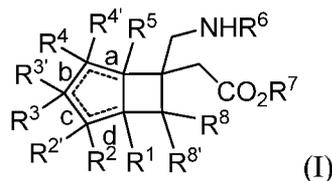
在动物手术环境下将 6-7 周龄的 SD 雄性大鼠 (购置维通利华) 使用 5%异氟烷进行麻醉。将麻醉的动物俯卧位放置, 在第 5 腰椎处切口, 打开皮肤暴露出左侧椎旁肌肉, 并逐层撕裂暴露出 L5 和 L6 脊神经。使用 4-0 手术丝线结扎 L5 和 L6 背根神经节远端。逐层缝合肌肉和皮肤, 动物恢复一周。

15 待动物模型恢复后, 采用 Von Frey 丝 (DanMic Global; USA) 测试动物的接触性疼痛。并用“上下法”来衡量动物有 50%缩腿反应的力度 (g; 50% PWT)。首先, 选取 50% PWT 力度为 1-5 g 的动物入组。给药前测试动物的基线值, 接着口服给予 30 mg/kg 受试化合物 (使用 5%羧甲基纤维素钠配制), 在 1.0 g-15 g 的测试范围内测试不同时间点动物的疼痛反应。实验结果见图 1-3。

20 结论: 实验结果显示, 本发明化合物能明显抑制大鼠脊神经结扎引起的机械痛觉超敏。

权利要求书

1、一种通式(I)所示的化合物，或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、药学上可接受的盐或共晶：



5 其中：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 为存在或不存在；

R^1 、 R^5 、 R^8 和 R^8' 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I 或 C_{1-6} 烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基所取代；

10 a 边、b 边、c 边或 d 边表示双键或单键，且 a 边、b 边、c 边、d 边中，最多有 1 个选自双键，其他选自单键；

当 a 边、b 边、c 边或者 d 边任其一选自双键时， R^2 、 R^2' 、 R^3 、 R^3' 、 R^4 或 R^4' 任一基团选自 $-(CR^9R^9)_nR^{10}$ ，其余基团各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、

15 基、硫烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基，所述的烷基、烷氧基、硫烷基、烯基、炔基、碳环基或者杂环基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基或者 3 至 6 元碳环基所取代，所述的杂环基含有 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；其中

n 选自 0 至 6；

20 R^9 和 R^9' 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I 或者 C_{1-6} 烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、3 至 5 元碳环基或者 3 至 5 元杂环基所取代；

R^{10} 选自 3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基，所述的碳环基或者杂环基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 硫烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或者 3 至 6 元碳环基所取代，所述的杂环基含有 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，且 n 为 0 时，所述的碳环基为不饱和碳环基；

25 当 a 边、b 边、c 边以及 d 边均选自单键时， R^2 、 R^2' 、 R^3 、 R^3' 、 R^4 或 R^4' 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氰基、 C_{2-6} 烯基或者 C_{2-6} 炔基，所述的烯基或者炔基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基所取代，所述的杂环基含有 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，且 R^2 、 R^2' 、 R^3 、 R^3' 、 R^4 或 R^4' 不同时为 H；

作为选择, R^2 与 $R^{2'}$ 、 R^3 与 $R^{3'}$ 、 R^4 与 $R^{4'}$ 任意一组与其结合的碳原子一起形成双键, 所述的双键可以任选进一步被 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、 C_{2-6} 烷基、 $-(CR^{11}R^{11'})_mR^{12}$ 或者 3 至 6 元碳环基所取代;

m 选自 0 至 5;

5 R^{11} 和 $R^{11'}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I 或 C_{1-6} 烷基, 所述的烷基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、3 至 5 元碳环基或者 3 至 5 元杂环基所取代;

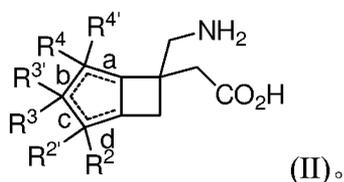
R^{12} 选自 3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基, 所述的碳环基或者杂环基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 硫烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基所取代, 所述的杂环基含有 1 至 2 个选自 N、O 或

10 者 S 的杂原子;

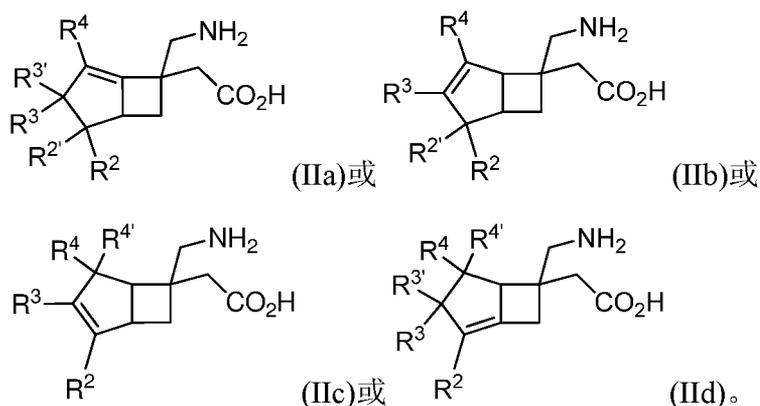
R^6 选自 H、 C_{1-6} 烷基或氨基保护基;

R^7 选自 H、 C_{1-6} 烷基或羧基保护基。

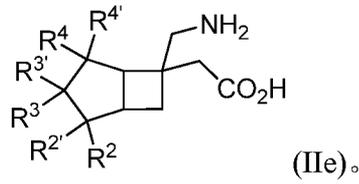
2、根据权利要求 1 所述的的化合物, 或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、药学上可接受的盐或共晶, 其中该化合物选自通式(II)所示的化合物:



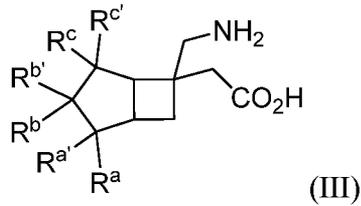
3、根据权利要求 2 所述的化合物, 或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、药学上可接受的盐或共晶, 其中该化合物选自通式(IIa)或(IIb)或(IIc)或(IId)所示的化合物:



20 4、根据权利要求 2 所述的化合物, 或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、药学上可接受的盐或共晶, 其中该化合物选自通式(IIe)所示的化合物:



5、一种通式(III)所示的化合物，或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、药学上可接受的盐或共晶：



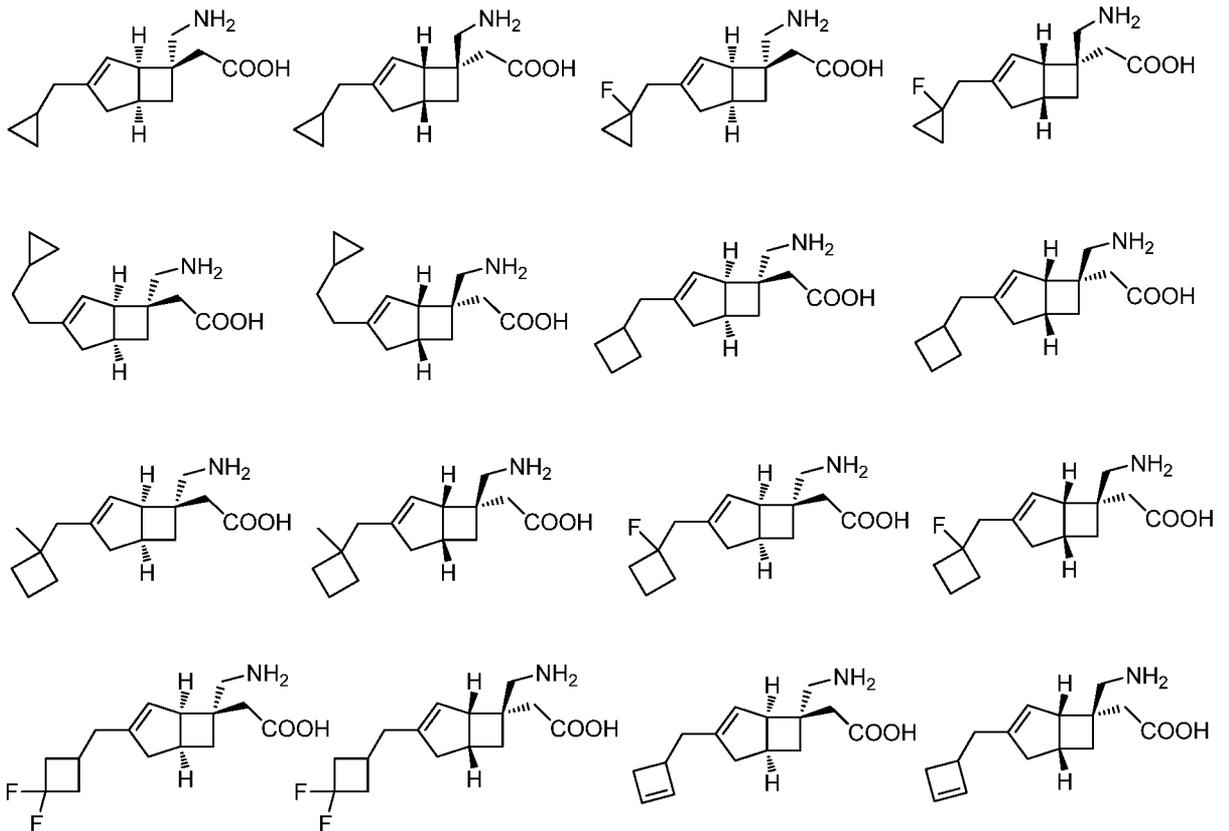
5 其中：

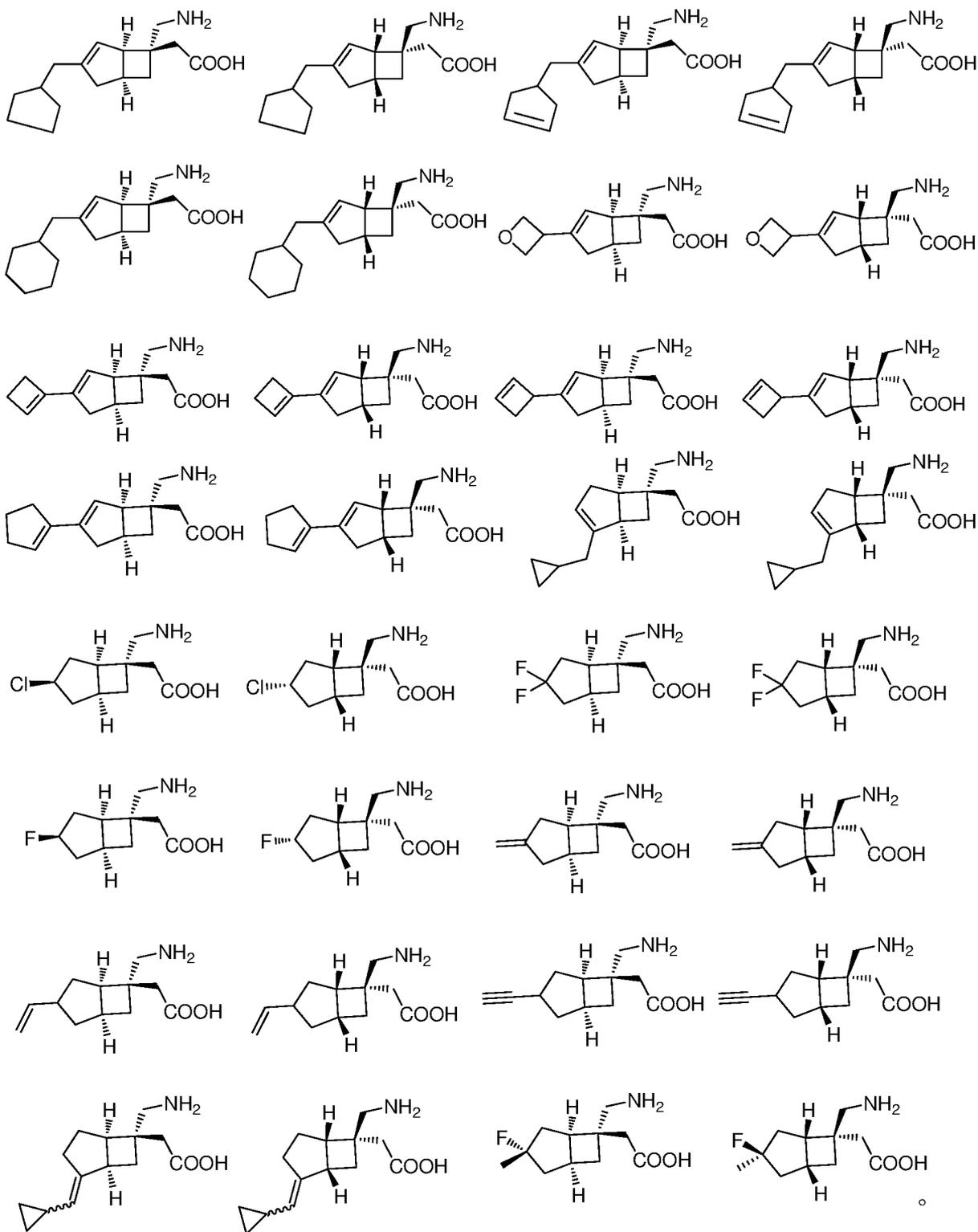
R^a 、 R^b 、 R^c 各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、 C_{2-6} 烯基或者 C_{2-6} 炔基，且 R^a 、 R^b 、 R^c 至多2个选自H；

$R^{a'}$ 、 $R^{b'}$ 、 $R^{c'}$ 各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基。

6、根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、

10 前药、药学上可接受的盐或共晶，其中所述化合物选自以下结构之一：





7、根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物，或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、药学上可接受的盐或共晶，其中所述的盐为对甲苯磺酸盐。

- 5 8、一种药物组合物，所述药物组合物包含权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或者前药，和一种或者多种药学上可接受的载体和/或赋形剂。

9、权利要求 1~7 任意一项所述的化合物，或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、药学上可接受的盐或共晶、或权利要求 8 所述的药物组合物在制备治疗和/或预防疼痛的药物中的应用。

10、根据权利要求 9 所述的应用，所述疼痛选自：疱疹后神经痛、三叉神经痛、偏头痛、与骨关节炎或关节风湿病相关的疼痛、下背疼痛、坐骨神经痛、牙痛、由烧伤引起的疼痛、由糖尿病性神经病引起的疼痛、由化疗诱导的神经病变引起的疼痛、与 HIV 相关的神经痛、与 AIDS 相关的神经痛、与癌症相关的神经痛或非神经痛、急性或慢性紧张性头痛、手术后疼痛、纤维肌痛、癫痫、广泛性焦虑症或不宁腿综合征。

11、一种治疗和/或预防疼痛的方法，所述方法包括给予哺乳动物治疗有效量的权利要求 1~7 任意一项所述的化合物，或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、药学上可接受的盐或共晶、或权利要求 8 所述的药物组合物。

12、根据权利要求 11 所述的方法，所述疼痛选自：疱疹后神经痛、三叉神经痛、偏头痛、与骨关节炎或关节风湿病相关的疼痛、下背疼痛、坐骨神经痛、牙痛、由烧伤引起的疼痛、由糖尿病性神经病引起的疼痛、由化疗诱导的神经病变引起的疼痛、与 HIV 相关的神经痛、与 AIDS 相关的神经痛、与癌症相关的神经痛或非神经痛、急性或慢性紧张性头痛、手术后疼痛、纤维肌痛、癫痫、广泛性焦虑症或不宁腿综合征。

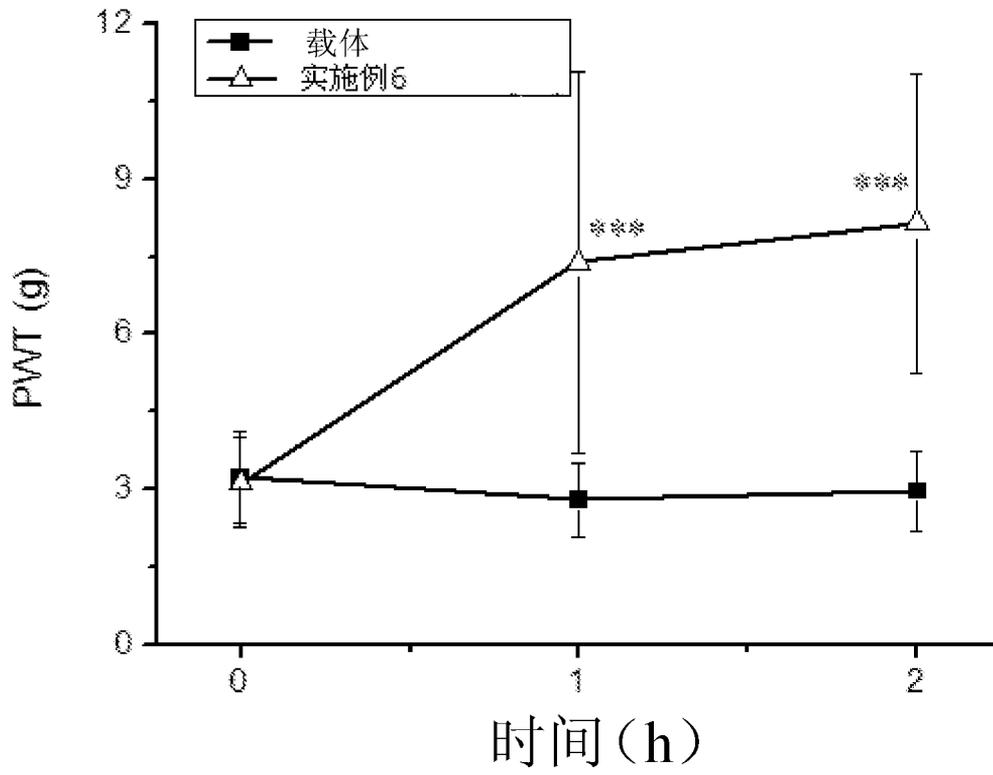


图 1

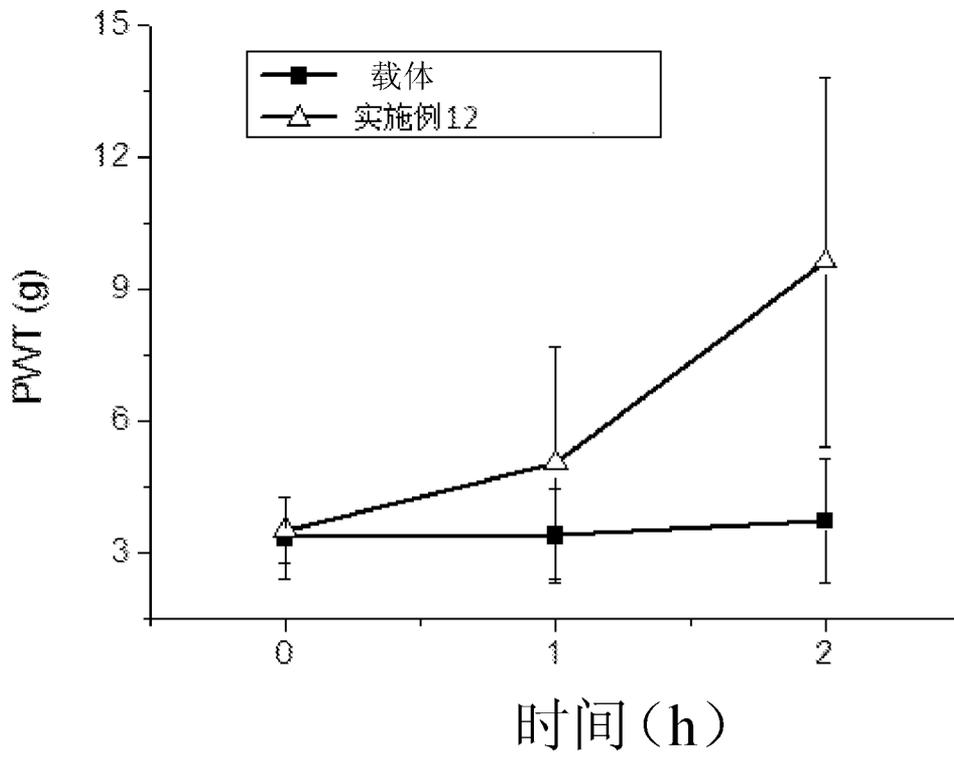


图 2

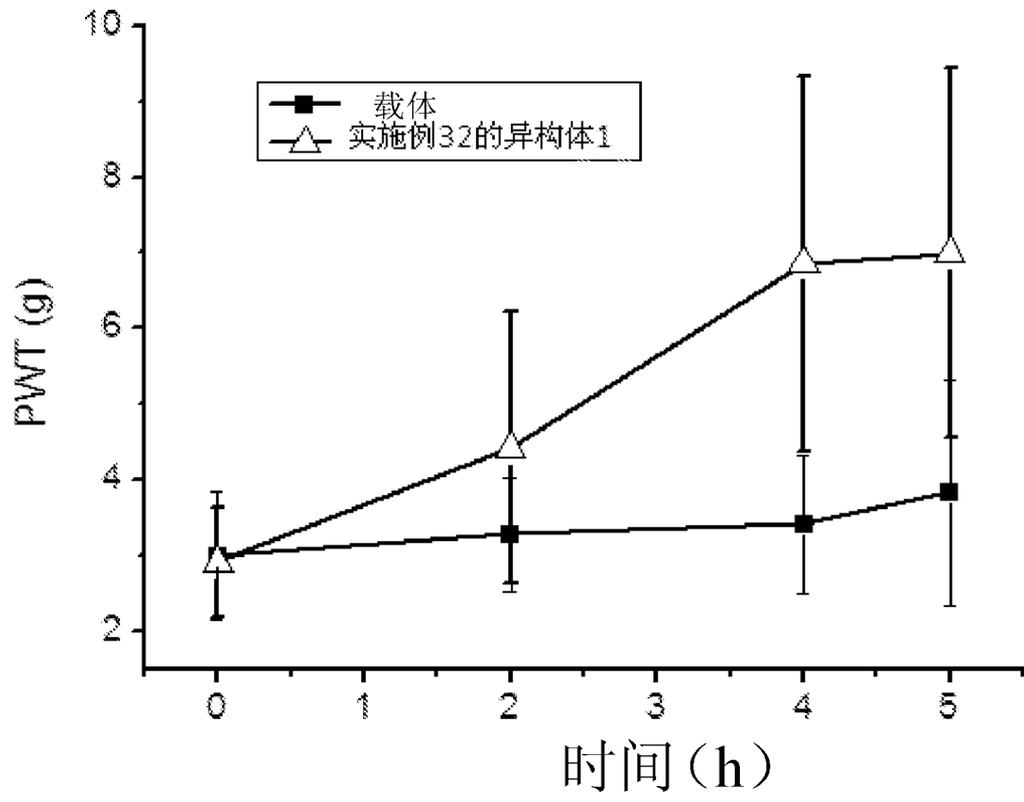


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/111218

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 229/32 (2006.01) i; C07C 227/18 (2006.01) i; C07D 305/06 (2006.01) i; A61K 31/195 (2006.01) i; A61K 31/337 (2006.01) i; A61P 29/00 (2006.01) i; A61P 25/04 (2006.01) i; A61P 25/08 (2006.01) i; A61P 25/22 (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)

C07C 229/-; C07C 227/-; C07D 305/-; A61K 31/-; A61P 29/-; A61P 25/-

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)

CNABS, CNKI, VEN, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY: SICHUAN HAISCO, α2δ, BICYCLIC, BICYCLO, AMINO ACID?, pain, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101878193 A (DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED), 03 November 2010 (03.11.2010), the whole document, especially claims 1-19, and description, embodiment 14	1-3, 6-10
X	JP 2010241796 A (DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED), 28 October 2010 (28.10.2010), the whole document, especially claims 1-8	1-3, 6-10
X	WO 2010079668 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED), 15 July 2010 (15.07.2010), the whole document, especially claims 1-18	1-3, 6-10
A	CN 1720219 A (WARNER-LAMBERT COMPANY), 11 January 2006 (11.01.2006), the whole document	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
15 February 2017 (15.02.2017)

Date of mailing of the international search report
01 March 2017 (01.03.2017)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
HUANG, Minghui
Telephone No.: (86-10) **62086310**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/111218

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 11-12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] claims 11 and 12 relate to a method for treating or preventing a disease of a human or animal body, and therefore the subject matter of claims 11 and 12 falls within a subject matter on which a search is not required by the International Searching Authority (PCT Rule 39.1(iv)).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/111218

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101878193 A	03 November 2010	RU 2010116708 A MY 153910 A KR 20130093181 A CA 2701110 A1 HR P20130935 T1 PH 12013501663 A1 EP 2192109 B1 IL 204621 D0 CO 6270314 A2 DK 2192109 T3 RU 2446148 C2 TW 201439053 A US 7947738 B2 KR 20100065342 A WO 2009041453 A1 EP 2657219 B1 NZ 584699 A KR 101335784 B1 AU 2008304933 B2 HK 1190698 A1 IL 204621 A CN 103483169 A PT 2192109 E ES 2433890 T3 JP 4479974 B2 ES 2531324 T3 US 2010249229 A1 CN 101878193 B EP 2192109 A1 TW 200924743 A TW 1436762 B AU 2008304933 A1 HK 1139381 A1 CA 2701110 C TW 1526425 B MX 2010003394 A EP 2192109 A4 SI 2192109 T1 EP 2657219 A1 KR 101409079 B1	10 November 2011 15 April 2015 21 August 2013 02 April 2009 22 November 2013 09 February 2015 04 September 2013 30 November 2010 20 April 2011 16 December 2013 27 March 2012 16 October 2014 24 May 2011 16 June 2010 02 April 2009 10 December 2014 29 April 2011 05 December 2013 24 February 2011 07 August 2015 30 April 2013 01 January 2014 09 December 2013 12 December 2013 09 June 2010 13 March 2015 30 September 2010 09 July 2014 02 June 2010 16 June 2009 11 May 2014 02 April 2009 03 January 2014 08 January 2013 21 March 2016 09 April 2010 18 April 2012 31 March 2014 30 October 2013 18 June 2014
JP 2010241796 A	28 October 2010	None	
WO 2010079668 A1	15 July 2010	None	
CN 1720219 A	11 January 2006	GT 200200074 A ZA 200307097 A D0 P2002000372 A ZA 200307097 B UA 74879 C2 EC SP034804 A GB 2374595 A CN 100354251 C	24 December 2002 13 September 2004 30 October 2002 13 September 2004 15 December 2003 01 December 2003 23 October 2002 12 December 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/111218

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		GB 0109635 D0	13 June 2001

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/111218

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07C 229/32(2006.01)i; C07C 227/18(2006.01)i; C07D 305/06(2006.01)i; A61K 31/195(2006.01)i; A61K 31/337(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i; A61P 25/08(2006.01)i; A61P 25/22(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>C07C 229/-; C07C 227/-; C07D 305/-; A61K 31/-; A61P 29/-; A61P 25/-</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>CNABS, CNKI, VEN, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY: 四川海思科, 双环, 二环, 氨基酸, 疼, 痛, $\alpha 2 \delta$, BICYCLIC, BICYCLO, AMINO ACID?, pain, 结构式检索</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>CN 101878193 A (第一三共株式会社) 2010年 11月 3日 (2010 - 11 - 03) 全文, 尤其是权利要求1-19, 说明书实施例14</td> <td>1-3, 6-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2010241796 A (第一三共株式会社) 2010年 10月 28日 (2010 - 10 - 28) 全文, 尤其是权利要求1-8</td> <td>1-3, 6-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2010079668 A1 (第一三共株式会社) 2010年 7月 15日 (2010 - 07 - 15) 全文, 尤其是权利要求1-18</td> <td>1-3, 6-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1720219 A (沃纳-兰伯特公司) 2006年 1月 11日 (2006 - 01 - 11) 全文</td> <td>1-10</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	CN 101878193 A (第一三共株式会社) 2010年 11月 3日 (2010 - 11 - 03) 全文, 尤其是权利要求1-19, 说明书实施例14	1-3, 6-10	X	JP 2010241796 A (第一三共株式会社) 2010年 10月 28日 (2010 - 10 - 28) 全文, 尤其是权利要求1-8	1-3, 6-10	X	WO 2010079668 A1 (第一三共株式会社) 2010年 7月 15日 (2010 - 07 - 15) 全文, 尤其是权利要求1-18	1-3, 6-10	A	CN 1720219 A (沃纳-兰伯特公司) 2006年 1月 11日 (2006 - 01 - 11) 全文	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	CN 101878193 A (第一三共株式会社) 2010年 11月 3日 (2010 - 11 - 03) 全文, 尤其是权利要求1-19, 说明书实施例14	1-3, 6-10															
X	JP 2010241796 A (第一三共株式会社) 2010年 10月 28日 (2010 - 10 - 28) 全文, 尤其是权利要求1-8	1-3, 6-10															
X	WO 2010079668 A1 (第一三共株式会社) 2010年 7月 15日 (2010 - 07 - 15) 全文, 尤其是权利要求1-18	1-3, 6-10															
A	CN 1720219 A (沃纳-兰伯特公司) 2006年 1月 11日 (2006 - 01 - 11) 全文	1-10															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2017年 2月 15日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2017年 3月 1日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>黄明辉</p> <p>电话号码 (86-10) 62086310</p>															

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 11-12
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求11-12涉及对人体/动物体实施的疾病的治疗或预防方法，因此，权利要求11-12的主题属于不需要国际检索单位进行检索的主题（细则39.1(iv) PCT）。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/111218

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101878193	A	2010年 11月 3日	RU	2010116708	A	2011年 11月 10日
				MY	153910	A	2015年 4月 15日
				KR	20130093181	A	2013年 8月 21日
				CA	2701110	A1	2009年 4月 2日
				HR	P20130935	T1	2013年 11月 22日
				PH	12013501663	A1	2015年 2月 9日
				EP	2192109	B1	2013年 9月 4日
				IL	204621	D0	2010年 11月 30日
				CO	6270314	A2	2011年 4月 20日
				DK	2192109	T3	2013年 12月 16日
				RU	2446148	C2	2012年 3月 27日
				TW	201439053	A	2014年 10月 16日
				US	7947738	B2	2011年 5月 24日
				KR	20100065342	A	2010年 6月 16日
				WO	2009041453	A1	2009年 4月 2日
				EP	2657219	B1	2014年 12月 10日
				NZ	584699	A	2011年 4月 29日
				KR	101335784	B1	2013年 12月 5日
				AU	2008304933	B2	2011年 2月 24日
				HK	1190698	A1	2015年 8月 7日
				IL	204621	A	2013年 4月 30日
				CN	103483169	A	2014年 1月 1日
				PT	2192109	E	2013年 12月 9日
				ES	2433890	T3	2013年 12月 12日
				JP	4479974	B2	2010年 6月 9日
				ES	2531324	T3	2015年 3月 13日
				US	2010249229	A1	2010年 9月 30日
				CN	101878193	B	2014年 7月 9日
				EP	2192109	A1	2010年 6月 2日
				TW	200924743	A	2009年 6月 16日
				TW	I436762	B	2014年 5月 11日
				AU	2008304933	A1	2009年 4月 2日
				HK	1139381	A1	2014年 1月 3日
				CA	2701110	C	2013年 1月 8日
				TW	I526425	B	2016年 3月 21日
				MX	2010003394	A	2010年 4月 9日
				EP	2192109	A4	2012年 4月 18日
				SI	2192109	T1	2014年 3月 31日
				EP	2657219	A1	2013年 10月 30日
				KR	101409079	B1	2014年 6月 18日
JP	2010241796	A	2010年 10月 28日	无			
WO	2010079668	A1	2010年 7月 15日	无			
CN	1720219	A	2006年 1月 11日	GT	200200074	A	2002年 12月 24日
				ZA	200307097	A	2004年 9月 13日
				DO	P2002000372	A	2002年 10月 30日
				ZA	200307097	B	2004年 9月 13日
				UA	74879	C2	2003年 12月 15日
				EC	SP034804	A	2003年 12月 1日
				GB	2374595	A	2002年 10月 23日
				CN	100354251	C	2007年 12月 12日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/111218

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
<p>GB 0109635 D0 2001年 6月 13日</p> <hr/>			