

(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10月19日 (19.10.2017)

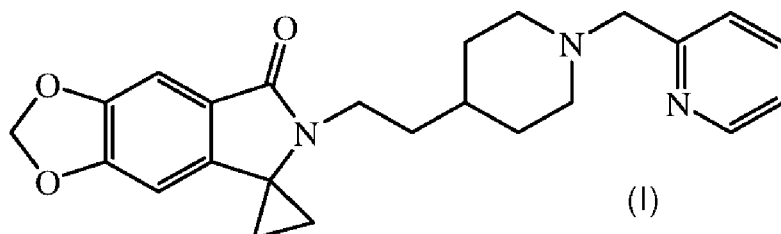


(10) 国际公布号
WO 2017/177816 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 491/056 (2006.01) C07D 491/113 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/078389
- (22) 国际申请日: 2017年3月28日 (28.03.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610221284.6 2016年4月11日 (11.04.2016) CN
- (71) 申请人: 浙江海正药业股份有限公司 (ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。
- (72) 发明人: 钟金清 (ZHONG, Jinqing); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 31800 (CN)。 赵旭阳 (ZHAO, Xuyang); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 31800 (CN)。 白骅 (BAI, Hua); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 31800 (CN)。 龚永祥 (GONG, Yongxiang); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 31800 (CN)。 张鑫龙 (ZHANG, Xinlong); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 31800 (CN)。 朱齐凤 (ZHU, Qifeng); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 31800 (CN)。 刘伟伟 (LIU, Weiwei); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 31800 (CN)。 周亚 (ZHOU, Ya); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 31800 (CN)。
- (74) 代理人: 北京邦信阳专利商标代理有限公司 (BOSS&YOUNG PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市朝阳区建国门外大街永安东里甲3号通用时代国际中心A座5层, Beijing 100022 (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, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING AD-35

(54) 发明名称: 制备 AD-35 的工艺



(57) Abstract: Disclosed are a method for preparing a benzodioxole derivative (AD-35) shown by formula (I) and an intermediate thereof. The method of the present invention involves: using piperic acid as a raw material; and performing bromination, esterification, cyanidation, cyclopropane lactamization, amide nitrogen alkylation, deprotection, piperidine nitrogen alkylation and salification to obtain the compound of formula (I). The method has cheap and easily available start raw materials, short synthesis routes and simple operation, and is suitable for industrial production.

(57) 摘要: 本发明公开了一种式(I)所示的苯并间二氧杂环戊烯衍生物(AD-35)的制备方法及其中间体。本发明方法以胡椒酸为原料, 经过溴代、酯化、氰化、环丙烷内酰胺化、酰胺氮烷基化、脱保护、哌啶氮烷基化和成盐, 得到式(I)化合物。该方法起始原料廉价易得, 合成路线短, 操作简单, 可适合工业化生产。



WO 2017/177816 A1

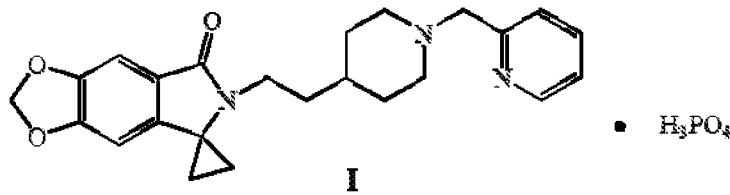
制备 AD-35 的工艺

技术领域

本发明涉及式 (I) 所示的用于治疗阿尔茨海默氏症的临床试验药物, 即 6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮磷酸盐 (AD-35) 的制备方法及其合成中间体。

背景技术

WO2014005421 报道了一类苯并间二氧杂环戊烯化合物, 这类化合物具有抑制乙酰胆碱酯酶的活性, 可以用于治疗阿尔茨海默氏症。在这类化合物中尤其引人注目的是 6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮磷酸盐, 代号 AD-35, 其化学结构如下式 I 所示:



AD-35 是一个较弱的乙酰胆碱酯酶抑制剂, 在体外抑制乙酰胆碱酯酶的活性约为多奈哌齐活性的十分之一, 但该化合物在 Morris 水迷宫实验中却表现出与多奈哌齐相当的药效, 即改善记忆和学习能力的效果与多奈哌齐相当。这说明 AD-35 在体内很可能还通过别的机制产生改善记忆和学习能力的效果。用由 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的阿尔茨海默氏症大鼠模型所作的进一步研究发现, AD-35 能显著抑制促炎性细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的产生和释放, 从而极大地减小了 A β ₂₅₋₃₅ 对神经细胞的毒性, 有效地保护了神经细胞。

此外, AD-35 在体外还表现出具有一定的整合过渡金属离子如 Cu²⁺ 的能力, 而 Cu²⁺ 能加速 A β 纤维的形成, 增强 A β 对神经细胞的毒性, 从而促进神经细胞的死亡, 因此大脑中过多的 Cu²⁺ 也被认为是引起阿尔茨海默氏症的风险因素之一 (Sarell et al. J. Biol. Chem. 2010, 285(53), 41533)。从化学结构的角度看, AD-35 分子中分别处于哌啶环和吡啶环上的两个氮原子构成了一个类似乙二

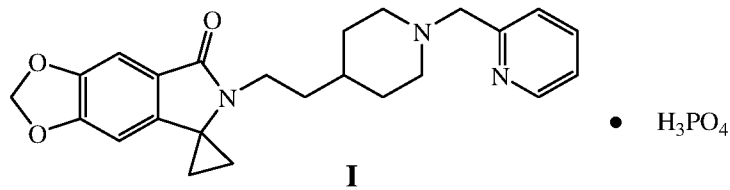
胺的结构单元,这应该能解释为什么这一化合物能在一定程度上整合过渡金属离子。就化合物的安全性而言,小鼠急毒实验表明,AD-35 的毒性远小于多奈哌齐。刚完成的一期临床单剂量递增耐受性试验(SAD)展示,受试者一次服用 90 毫克的 AD-35 没有出现不良反应,这说明该化合物的安全性很好。

综上所述,AD-35 很有希望成为一个副作用很小的治疗阿尔茨海默氏症的新药,它的多重作用机制很可能使得这一化合物不仅能减轻阿尔茨海默氏症患者的症状,而且能延缓这一疾病的进程。

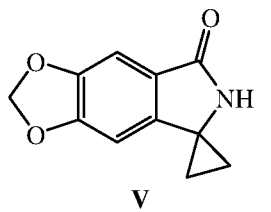
由于 W02014005421 报道的制备 AD-35 及其类似物的合成路线太长,操作复杂,收率低,有些步骤也不适用于工业化生产,因此有必要研发一条新的工艺路线,以克服现有的上述制备方法的问题。

发明内容

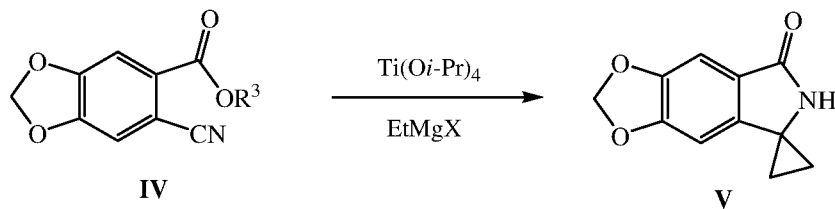
为了解决上述技术问题,本发明的目的之一是提供一种制备式(I)化合物的关键中间体(式V化合物)及其制备方法:



在本发明的第一方面,提供了一种如式V所示的可以用于制备式(I)化合物的中间体:



在本发明的又一方面中,提供了一种制备式V所代表的化合物的方法,所述方法包括:式IV所示的氰基酯在钛酸(四)异丙酯(Ti(O*i*-Pr)₄)和格氏试剂乙基卤化镁的作用下发生环丙烷内酰胺化,得到式V所示的螺环丙烷内酰胺:



其中，R³为C₁-C₆烷基；X为氯、溴或碘。

该反应的格氏试剂乙基卤化镁优选乙基溴化镁。

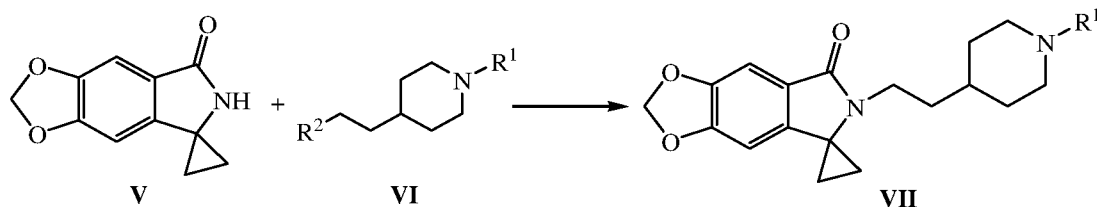
该反应的溶剂选自乙醚、二氯甲烷、甲苯、甲基叔丁基醚或四氢呋喃，优选二氯甲烷。

该反应的温度控制在0~35° C，优选0~20° C。

该反应中，式IV所示的化合物与钛酸（四）异丙酯（Ti(O*i*-Pr)₄）的摩尔比为1:1~3，优选1:1~1.5。

该反应中，式IV所示的化合物与格氏试剂乙基卤化镁的摩尔比为1:1~5，优选1:2~3。

在本发明的再一方面中，提供了一种制备式VII所代表的化合物的方法，所述方法包括：在碱的作用下，式V所示的螺环丙烷内酰胺与式VI所示的化合物偶联，得到式VII所示的化合物：



其中，R¹为氨基的保护基，优选叔丁氧羰基（Boc）；R²为卤素或对甲苯磺酰氧基。

该反应所用的碱选自氢氧化钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾或碳酸铯，优选氢氧化钠或氢氧化钾。

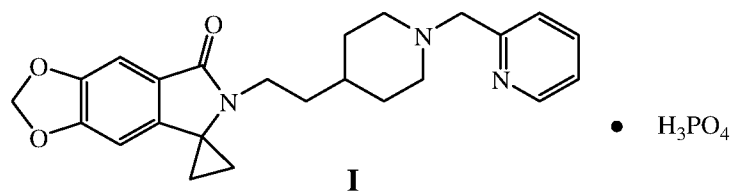
该反应中，式V所示化合物与碱的摩尔比为1:1~3，优选1:1.1~2。

该反应中，式V所示化合物与式VI所示化合物的摩尔比为1:1~3，优选1:1.1~1.5。

该反应的溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或乙腈，优选二甲基亚砷。

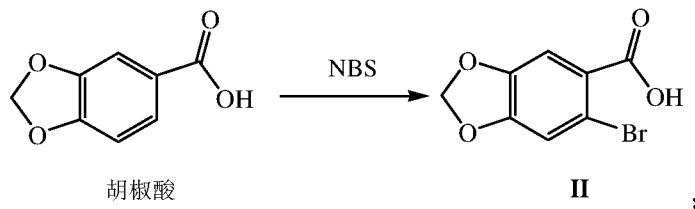
该反应的温度控制在 25~75° C，优选 55~65° C。

本发明的目的之二是提供一种根据上述中间体制备式 (I) 化合物的方法，进而提供一种改进的简单的、高收率地制备式 (I) 的能抑制乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase) 的苯并间二氧杂环戊烯衍生物的方法。即，制备化合物 6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮磷酸盐的方法。

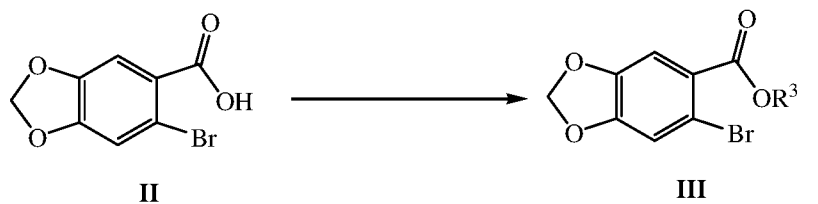


该方法包括以下步骤：

(1) 在溶剂中，胡椒酸在碱的作用下成盐，再在 N-溴代丁二酰亚胺 (NBS) 的作用下溴代，得到式 II 所示的化合物：

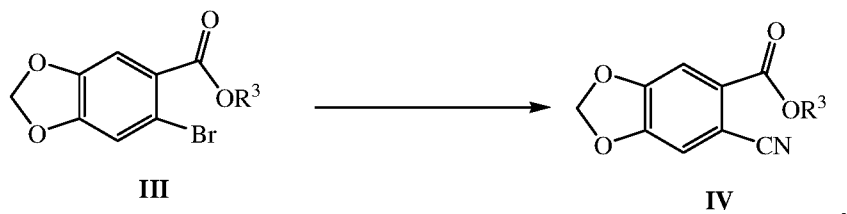


(2) 将式 II 所示的化合物在酸的催化作用下与醇 (R³OH) 发生酯化反应，得到式 III 所示的酯：



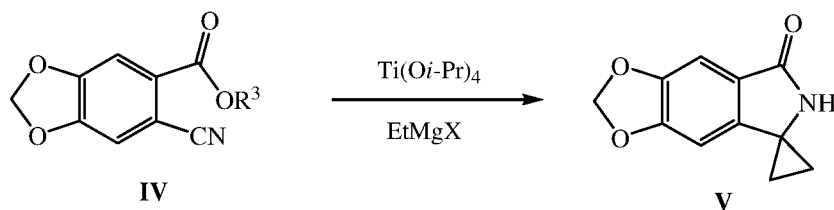
其中，R³ 为 C₁-C₆ 烷基。

(3) 式 III 所示的化合物在氰离子供体的作用下氰化，得到式 IV 所示的氰基酯：



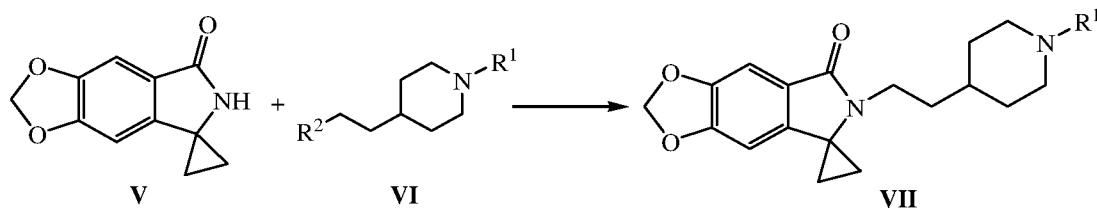
其中， R^3 为 C_1 - C_6 烷基。

(4) 式 IV 所示的氰基酯在钛酸(四)异丙酯 ($Ti(Oi-Pr)_4$) 和格氏试剂乙基卤化镁的作用下发生环丙烷内酰胺化，得到式 V 所示的螺环丙烷内酰胺：



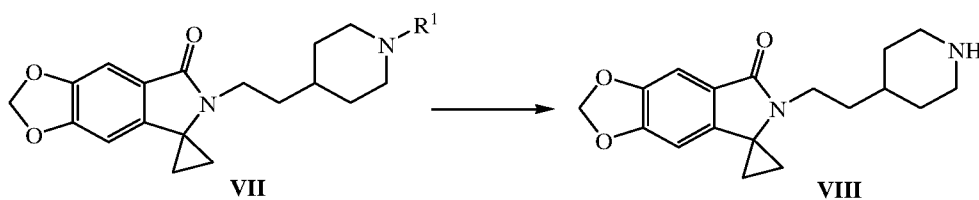
其中， R^3 为 C_1 - C_6 烷基；X 为氯、溴或碘。

(5) 在碱的作用下，式 V 所示的螺环丙烷内酰胺与式 VI 所示的化合物偶联，得到式 VII 所示的化合物：



其中， R^1 为氨基的保护基，优选叔丁氧羰基 (Boc)； R^2 为卤素或对甲苯磺酰氧基。

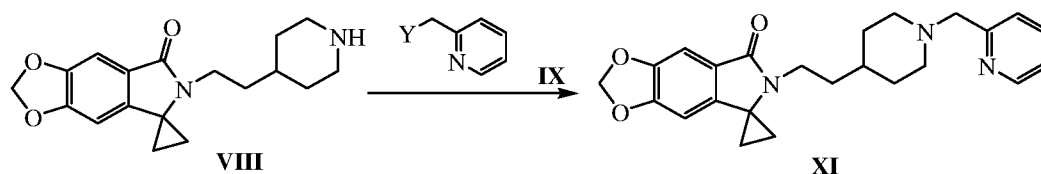
(6) 脱除式 VII 所示的化合物的氨基保护基，得到式 VIII 所示的化合物或其盐：



其中， R^1 为氨基的保护基，优选叔丁氧羰基 (Boc)。

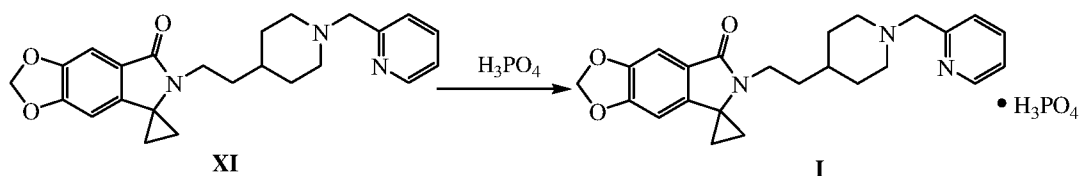
(7) 在碱的作用下，式 VIII 所示的化合物或其盐与式 IX 所示的化合物或

其盐反应，得到式 XI 所示的化合物：



其中，Y 为卤素或磺酰氧基。

(8) 式 XI 所示的化合物与磷酸反应成盐，得到式 I 化合物：



上述反应步骤，其中，

在步骤 (1) 中，反应溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、水、二氯甲烷或氯仿，优选水；所述的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠、碳酸钠或碳酸钾；所述的胡椒酸、碱与 N-溴代丁二酰亚胺 (NBS) 的摩尔比为 1: 1.2~2: 1.4~2.4, ; 反应温度控制在 0~70° C, 优选 30~45° C。

在步骤 (2) 中，R³ 为 C₁-C₆ 烷基，优选甲基、乙基或异丙基，更优选乙基；该反应是本领域已知的，即，在酸的催化作用下，式 II 所示的化合物与醇 (R³OH) 发生酯化反应，其中催化所用的酸优选浓硫酸。

在步骤 (3) 中，所述的氰离子供体为金属氰化物，优选氰化亚铜 (CuCN) 或亚铁氰化钾/碘化亚铜 (K₄Fe(CN)₆ / CuI)，更优选亚铁氰化钾/碘化亚铜 (K₄Fe(CN)₆ / CuI)；

更优选地，式 III 所示的化合物与碘化亚铜 (CuI) 的摩尔比为 1: 1~2, 优选 1: 1.1~1.5；式 III 所示的化合物与亚铁氰化钾 (K₄Fe(CN)₆) 的摩尔比为 1: 0.15~0.35, 优选 1: 0.18~0.25；反应温度控制在 100~160° C, 优选 120~140° C；反应溶剂优选 N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺。

在步骤 (4) 中，格氏试剂乙基卤化镁优选乙基溴化镁，溶剂选自乙醚、二氯甲烷、甲苯、甲基叔丁基醚或四氢呋喃，优选二氯甲烷；反应温度控制在 0~35° C, 优选 0~20° C；式 IV 所示的化合物与钛酸 (四) 异丙酯 (Ti(O*i*-Pr)₄)

的摩尔比为 1: 1~3, 优选 1: 1~1.5; 式 IV 所示的化合物与格氏试剂乙基卤化镁的摩尔比为 1: 1~5, 优选 1: 2~3。

在步骤 (5) 中, R^1 为氨基的保护基, 优选叔丁氧羰基 (Boc); R^2 为卤素或对甲苯磺酰氧基; 反应所用的碱选自氢氧化钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾或碳酸铯, 优选氢氧化钠或氢氧化钾; 式 V 所示的化合物与碱的摩尔比为 1: 1~3, 优选 1: 1.1~2; 式 V 所示化合物与式 VI 所示化合物的摩尔比为 1: 1~3, 优选 1: 1.1~1.5; 反应溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或乙腈, 优选二甲基亚砷; 反应温度控制在 25~75° C, 优选 55~65° C。

在步骤 (6) 中, R^1 为叔丁氧羰基时, 在酸性条件下脱除氨基的保护基时, 所用的酸选自硫酸、三氟乙酸、氢氟酸或盐酸, 优选盐酸 (用于该反应的盐酸并不特别受限, 可以使用浓盐酸、氯化氢气体、吸收氯化氢气体的溶剂、用溶剂稀释的浓盐酸的混合物中的任一种); 所用的反应溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯或其混合溶剂, 优选乙醇与乙酸乙酯的混合溶剂, 更优选乙醇与乙酸乙酯体积比为 2: 3; 反应温度控制在 20~70° C, 优选 50~60° C。

在步骤 (7) 中, 式 IX 所示的化合物中 Y 为卤素或磺酰氧基, 其中卤素选自氯、溴或碘; 磺酰氧基选自苯磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基或甲磺酰氧基; 所用的碱选自碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠或氢氧化钾, 优选碳酸钾; 式 VIII 所示的化合物与式 IX 所示的化合物的摩尔比为 1: 1~3, 优选 1: 1.4~2; 式 VIII 所示的化合物与碱的摩尔比为 1: 1.5~4, 优选 1: 2~3.5; 所用的反应溶剂选自甲醇、乙醇、乙腈、水或其混合溶剂, 优选乙醇与水的混合溶剂; 于 55~65° C 温度反应。

在步骤 (8) 中, 所用的反应溶剂选自甲醇、乙醇或异丙醇, 优选乙醇; 式 XI 所示的化合物与磷酸的摩尔比为 1:0.95~1.05; 反应温度控制在 20~80° C, 优选 60~70° C。

本发明所使用的部分术语定义如下:

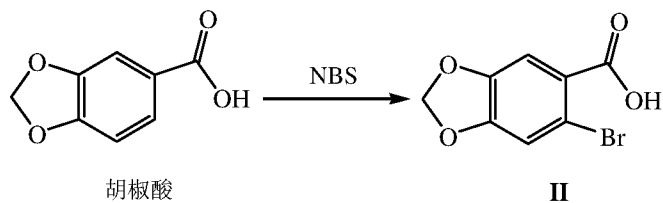
“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

“烷基”当作一基团或一基团的一部分时是指直链或者带有支链的脂肪烃基团。最优先选择为 C1-C6 的烷基, 除非另有指明。直链或带有支链的 C1-C6 烷基的实例包括, 但不限于: 甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁

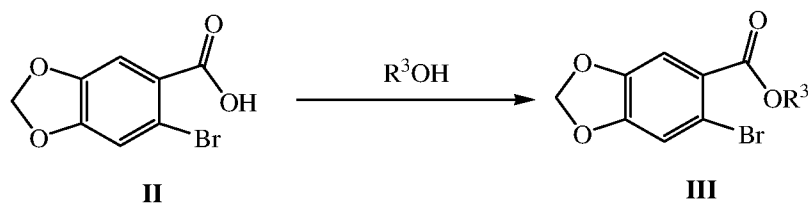
基、己基等。

本发明优选的反应条件列于下列方案中：

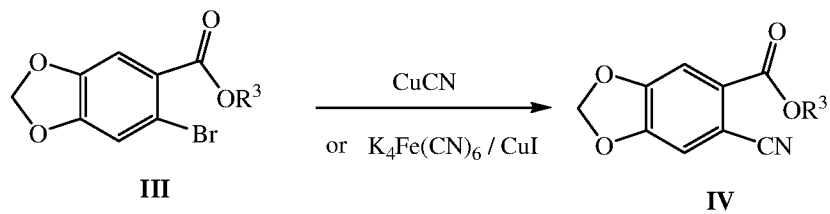
步骤 (1):



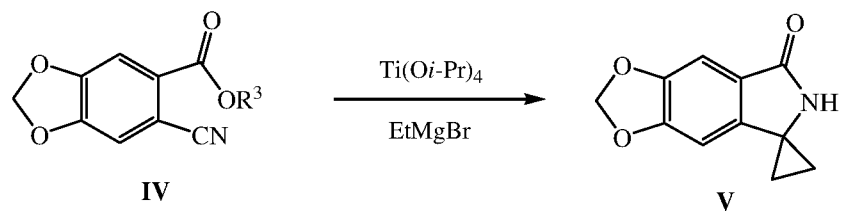
步骤 (2):



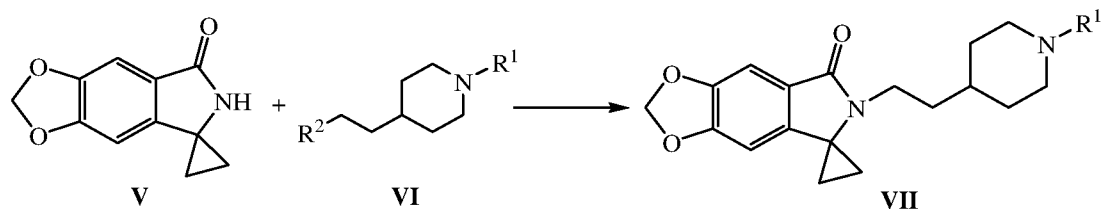
步骤 (3):



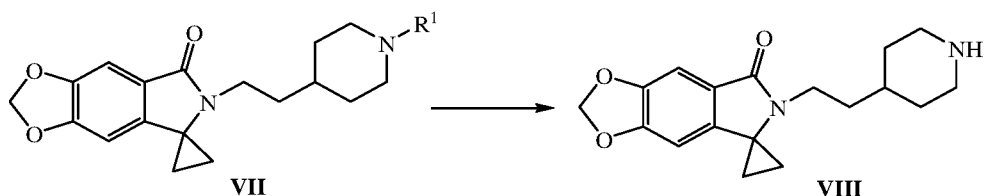
步骤 (4):



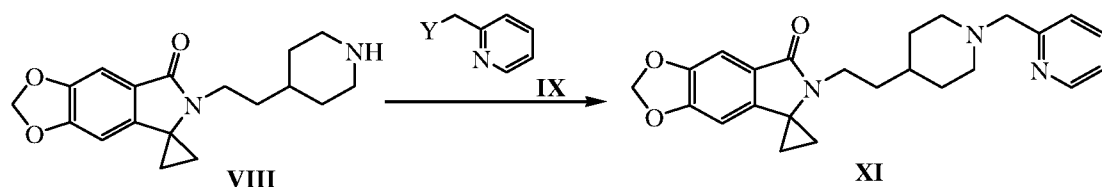
步骤 (5):



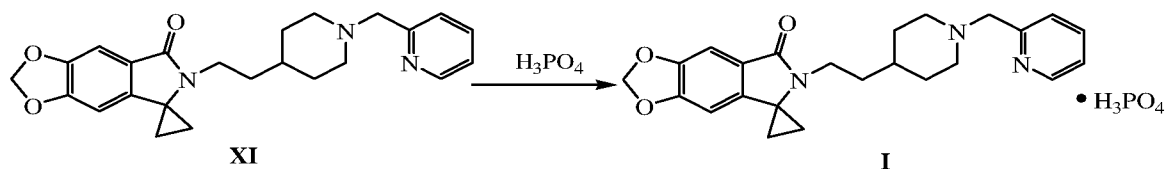
步骤 (6):



步骤 (7):



步骤 (8):



本发明的详细描述

下文将结合以上反应步骤 (1) — (8) 进一步详述本发明的制备方法。

在步骤 (1) 中，胡椒酸在 N-溴代丁二酰亚胺 (NBS) 的作用下发生邻位溴代生成式 II 所示的化合物。本领域技术人员熟知，溴代反应通常是在有机溶剂 (如四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺) 中发生反应。然而，在本发明中优选选择无机溶剂 (优选水) 作为反应溶剂，同时为了增加原料胡椒酸在水中的溶解度，加快反应进程，向反应体系中加入合适的碱，使胡椒酸的羧酸成盐，水溶性增强。将胡椒酸 (1 当量) 和 1.2~2 当量碱 (例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾) 溶于水中，加入 1.4~2.4 当量 N-溴代丁二

酰亚胺 (NBS), 然后在 $0\sim 70^{\circ}\text{C}$ 温度下, 优选 $30\sim 45^{\circ}\text{C}$ 温度反应, 直至反应完毕, 然后用酸 (例如盐酸) 来酸化, 使成盐的羧基游离出来, 析出固体, 过滤得到式 II 所示的化合物; 或者反应完毕用酸 (例如盐酸) 酸化后, 用有机溶剂 (例如乙酸乙酯) 萃取, 浓缩, 打浆纯化, 得到式 II 所示的化合物。

在步骤 (2) 中, 式 II 所示的化合物在酸的催化作用下与醇 (R^3OH) 发生酯化反应, 得到式 III 所示的酯, 催化所用的酸优选浓硫酸, 该方法是本领域已知的, 参见文献 *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119 (18), 4097 - 4102。

在步骤 (3) 中, 式 III 所示的化合物在氰离子供体的作用下氰化, 得到式 IV 所示的氰基酯。将式 III 所示的化合物 (1 当量) 溶于一种合适的无水溶剂 (例如 N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺), 加入氰离子供体 (优选亚铁氰化钾/碘化亚铜 ($\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 / \text{CuI}$), 其中碘化亚铜 (CuI) 投料量为 $1\sim 2$ 当量 (优选 $1.1\sim 1.5$ 当量), 亚铁氰化钾 ($\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$) 预先在 80°C 温度下烘干, 投料量为 $0.15\sim 0.35$ 当量 (优选 $0.18\sim 0.25$ 当量)), 然后在 $100\sim 160^{\circ}\text{C}$ 温度下, 优选 $120\sim 140^{\circ}\text{C}$ 温度反应。反应完毕后, 析出固体, 通过过滤、溶解脱色、结晶的方法分离纯化, 得到式 IV 所示的化合物。

在步骤 (4) 中, 式 IV 所示的氰基酯在钛酸 (四) 异丙酯 ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$) 和乙基卤化镁格氏试剂的作用下得到式 V 所示的螺环丙烷内酰胺。式 IV 所示的氰基酯 (1 当量) 溶于一种无水溶剂 (优选二氯甲烷) 中, 在干燥的惰性气流 (如氮气) 保护下, 加入 $1\sim 3$ 当量 (优选 $1\sim 1.5$ 当量) 钛酸 (四) 异丙酯 ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$), 在 $0\sim 35^{\circ}\text{C}$ 温度下, 优选 $0\sim 20^{\circ}\text{C}$ 的温度缓慢滴加 $1\sim 5$ 当量 (优选 $2\sim 3$ 当量) 格氏试剂 (优选乙基溴化镁), 依次发生环丙烷化和内酰胺化反应, 然后通过脱色、结晶的方法分离纯化, 得到式 V 所示的螺环丙烷内酰胺。

在步骤 (5) 中, 式 V 所示的螺环丙烷内酰胺与式 VI 所示的化合物在碱的作用下偶联, 得到式 VII 所示的化合物。式 V 所示的螺环丙烷内酰胺 (1 当量) 溶于一种有机溶剂 (优选二甲基亚砜) 中, 加入 $1\sim 3$ 当量 (优选 $1.1\sim 2$ 当量) 碱 (优选氢氧化钠或氢氧化钾), $1\sim 3$ 当量 (优选 $1.1\sim 1.5$ 当量) 式 VI 所示的化合物, 在 $25\sim 75^{\circ}\text{C}$ 温度下, 优选 $55\sim 65^{\circ}\text{C}$ 温度反应 $3\sim 4$ h。然后通过萃取分离并脱色, 得到式 VII 所示的化合物, 不用进一步分离纯化直接用于下一步。

在步骤(6)中,脱除式VII所示的化合物的氨基保护基。氨基保护基R¹为叔丁氧羰基(Boc),式VII所示的化合物溶于一种合适的溶剂(例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯或其混合溶剂,优选乙醇与乙酸乙酯的混合溶剂,更优选乙醇与乙酸乙酯体积比为2:3),在酸性(例如硫酸、三氟乙酸、氢氟酸或盐酸,优选盐酸)条件下脱保护,在20~70°C温度下,优选50~60°C温度反应。反应完毕后,冷却,析出固体,过滤得到式VIII所示的化合物或其盐。

用于该反应的盐酸并不特别受限,可以使用浓盐酸、氯化氢气体、吸收氯化氢气体的溶剂、用溶剂稀释的浓盐酸的混合液中的任一种。

在步骤(7)中,式VIII所示的化合物或其盐与式IX化合物或其盐在碱性条件下反应得到式XI所示的化合物。将1当量式VIII所示的化合物或其盐和1~3当量(优选1.4~2当量)式IX所示的化合物或其盐(优选2-氯甲基吡啶盐酸盐)溶于一种合适的溶剂(例如甲醇、乙醇、乙腈、水或其混合溶剂,优选乙醇与水的混合溶剂),然后加入1.5~4当量(优选2~3.5当量)碱(例如碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠或氢氧化钾,优选碳酸钾),于55~65°C温度反应。反应完毕后,冷却,析出固体,过滤,通过溶解脱色、结晶的方法分离纯化,得到式XI所示的化合物。

在步骤(8)中,式XI所示的化合物与磷酸反应成盐,得到式I化合物。将式XI所示的化合物(1当量)溶于一种合适的溶剂(例如甲醇、乙醇或异丙醇,优选乙醇),加入0.95~1.05当量磷酸,在20~80°C温度下,优选60~70°C温度反应。反应完毕后,析出固体,过滤得到式I化合物。

本发明以胡椒酸为原料,经过溴代、酯化、氰化、环丙烷内酰胺化、酰胺氮烷基化、脱保护、哌啶氮烷基化和成盐,得到式(I)化合物。与W02014005421报道的制备方法相比,本发明的优点概括如下:

a) 合成步骤减少;原工艺以肉桂酸为原料,经过10步反应制备得到式(I)化合物,本工艺以胡椒酸为原料,经过8步反应制备得到式(I)化合物;且多步反应采用结晶的方法分离纯化,代替原来的柱层析分离,简化了纯化操作,降低了成本。

b) 本工艺环境友好, 生产过程中不会产生原工艺的有毒气体(氮氧化物), 且未用到原工艺中的重金属、剧毒品及危险性试剂, 如: 五氧化二钒、四氯化锡、二乙基锌、五氯化磷等, 提高了生产安全性及可操作性。

c) 原工艺使用的起始原料(肉桂酸)价格昂贵, 采购困难; 本工艺使用的起始原料(胡椒酸)廉价易得。

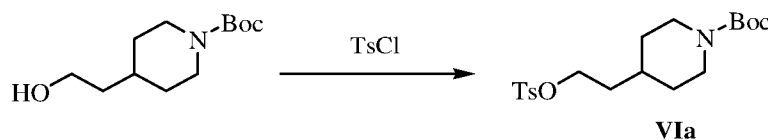
d) 本发明的方法适合工业化大生产, 且收率高。

总之, 本发明通过提供一种苯并间二氧杂环戊烯衍生物的制备方法及其中间体, 能够以廉价易得的起始原料得到用于治疗阿尔茨海默氏症的临床试验药物 AD-35, 且合成路线短, 操作简单, 收率高, 成本低, 适合工业化生产。

具体实施方案

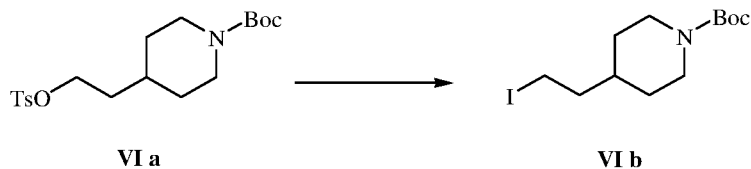
下述实施例只是为了进一步说明本发明, 但是这并不意味着对本发明的任何限制。

参考实施例 1: 原料 4-[2-(对甲苯磺酰氧基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(式 VIa) 的制备:



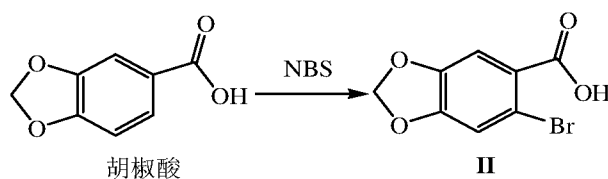
向 10 L 反应瓶中加入 800 g (3.49 mol) 4-(2-羟基乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、5 L 二氯甲烷、974 ml (6.75 mol) 三乙胺和 16 g 4-二甲氨基吡啶, 开启搅拌器, 加入 738 g (3.87 mol) 对甲苯磺酰氯, 25~38° C 下反应 1.5 h, TLC 检测反应完毕, 加水洗涤 (3 L×3), 收集有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干得 1360.3 g 化合物 VIa (HPLC 纯度: 85%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.85-0.93 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.42-1.52 (m, 5 H), 2.43 (s, 3 H), 2.59 (br s, 2 H), 3.84 (d, 2 H, *J* = 11.3 Hz), 4.05 (t, 2 H, *J* = 6.1 Hz), 7.50 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 7.79 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz); MS (ESI): *m/z* 383 [M+Na]⁺。

参考实施例 2: 原料 4-(2-碘乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(式 VIb)的制备:



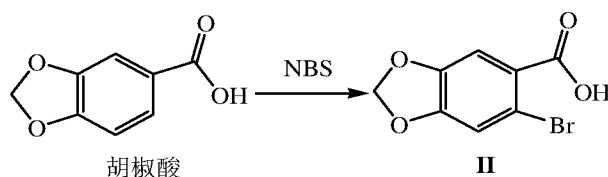
向 50 mL 反应瓶中加入 5 g (13.0 mmol) 4-[2-(对甲苯磺酰氧基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (式 VIa)、35 mL 丙酮和 2.9 g (19.3 mmol) 碘化钠, 加热回流 1 h, TLC 检测反应完毕, 浓缩除去丙酮, 加入 50 mL 水、50 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 50 mL 水洗涤, 收集有机相, 水相再用 50 mL 乙酸乙酯萃取一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干得 3.5 g 化合物 VIb, 收率 79.5%。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.97-1.07 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.51-1.58 (m, 1 H), 1.63-1.66 (m, 2 H), 1.73-1.78 (m, 2 H), 2.69 (br s, 2 H), 3.31 (t, 2 H, *J* = 7.3 Hz), 3.96 (d, 2 H, *J* = 10.3 Hz); MS (ESI): *m/z* 240 [M-Boc+H]⁺。

实施例 1: 6-溴-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-羧酸 (化合物 II) 的制备



向 2 L 反应瓶中依次加入 100 g (0.60 mol) 胡椒酸、29 g (0.725 mol) 氢氧化钠和 1 L 水, 搅拌溶解, 加入 150 g (0.84 mol) N-溴代丁二酰亚胺, 30~45° C 反应 45 min, TLC 监测反应完毕, 滴加浓盐酸调节反应液 pH 至 2~3, 析出固体, 冰水冷却, 过滤, 水洗涤滤饼, 烘干得 117.4 g 化合物 II (HPLC 纯度: 82%), 收率 79.5%。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 6.15 (s, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 13.17 (s, 1 H)。

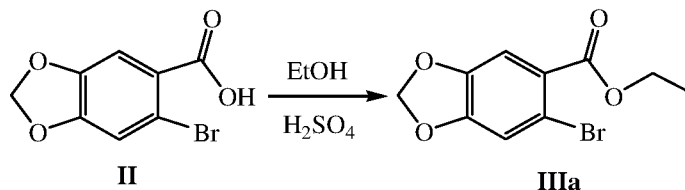
实施例 2: 6-溴-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-羧酸 (化合物 II) 的制备



向 2 L 反应瓶中依次加入 100 g (0.60 mol) 胡椒酸、29 g (0.725 mol) 氢氧化钠和 1 L 水, 搅拌溶解, 加入 150 g (0.84 mol) N-溴代丁二酰亚胺, 30~45° C 反应 45 min, TLC 监测反应完毕, 加入 1 L 乙酸乙酯和 40 mL 浓盐酸, 搅

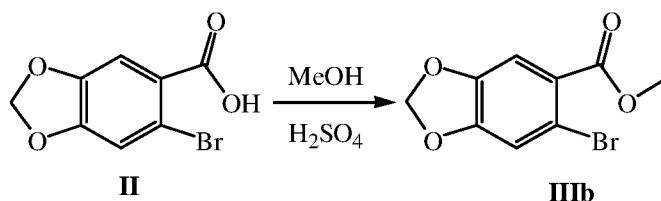
拌 20 min, 分层, 收集有机相, 浓缩至干, 再加 200 mL 水和 600 mL 石油醚, 搅拌 1 h, 过滤, 水洗涤滤饼, 烘干得 116 g 化合物 II (HPLC 纯度: 92.0 %), 收率 78.9%。¹H NMR 数据同实施例 1。

实施例 3: 6-溴-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-羧酸乙酯 (化合物 IIIa) 的制备



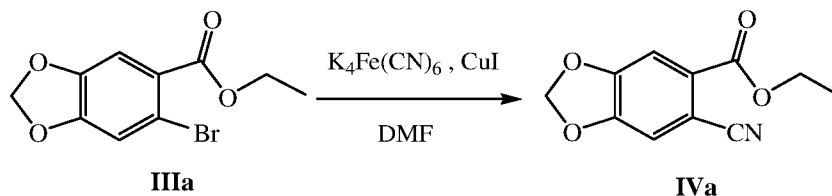
向 2 L 反应瓶中加入 117.3 g (0.39 mol) 6-溴-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-羧酸 (II)、585 mL 无水乙醇, 开启搅拌器, 缓慢加入 77 mL (1.4 mol) 浓硫酸, 加热回流反应 6 h, TLC 监测反应完毕。冰水冷却, 滴加 1.2 L 水, 析出固体, 过滤, 水洗涤滤饼, 35~45° C 烘干得 124.0 g 化合物 IIIa (HPLC 纯度: 85%), 收率: 93.9%。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.39 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 4.34 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz), 6.04 (s, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H)。

实施例 4: 6-溴-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-羧酸甲酯 (化合物 IIIb) 的制备



向 1 L 反应瓶中加入 50 g (0.30 mol) 6-溴-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-羧酸 (II)、500 mL 无水甲醇, 开启搅拌器, 冰水冷却下滴加 33.3 mL (0.60 mol) 浓硫酸, 加热回流 6 h。TLC 检测反应完毕, 冰水冷却, 析出固体, 滴加 500 mL 水, 过滤, 水洗涤滤饼, 45~55° C 烘干得 44.4 g 化合物 IIIb, 收率: 84.0%。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 3.83 (s, 3 H), 6.19 (s, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H)。

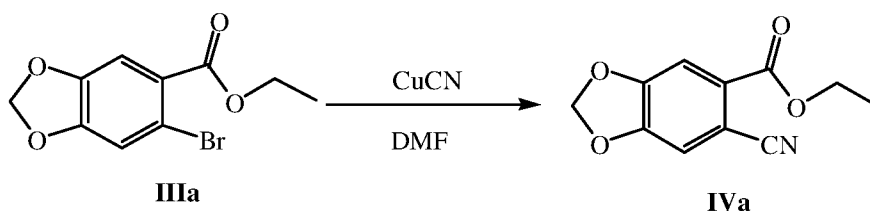
实施例 5: 6-氰基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-羧酸乙酯 (化合物 IVa) 的制备



向 2 L 反应瓶中加入 124 g (0.38 mol) 6-溴-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-

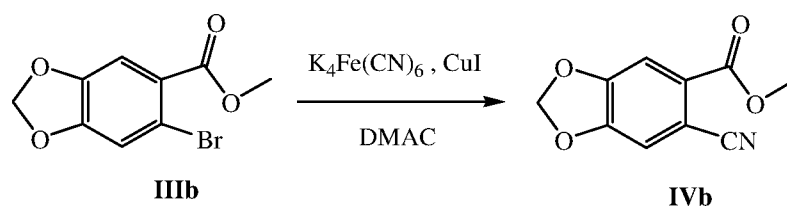
羧酸乙酯 (IIIa), 990 mL N,N-二甲基甲酰胺, 开启搅拌器, 加入 33.1 g (0.09 mol) 亚铁氰化钾和 103.3 g (0.54 mol) 碘化亚铜, 加热至 120~140° C, 反应 5 h, TLC 检测反应完毕。冷却, 滴加水析出固体, 过滤, 水洗涤滤饼。滤饼于 1.9 L 二氯甲烷中搅拌 30 min, 过滤, 滤液加入 9 g 活性炭, 脱色 30 min, 过滤, 滤液浓缩至少量, 析出固体, 滴加正己烷, 冰水冷却, 过滤, 烘干得 82.8 g 化合物 IVa (HPLC 纯度: 99.5%), 收率: 83.2%。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.34 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 4.33 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz), 6.29 (s, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H)。

实施例 6: 6-氰基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-羧酸乙酯 (化合物 IVa) 的制备



向 50 mL 反应瓶中加入 3.5 g (12.8 mmol) 6-溴-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-羧酸乙酯 (IIIa), 35 mL N,N-二甲基甲酰胺, 2.3 g (25.7 mmol) 氰化亚铜, 开启搅拌, 120~140° C 反应 30~60 min, TLC 检测反应完毕, 冷却, 滴加 30 mL 饱和氯化铵水溶液, 析出固体, 过滤, 水洗涤滤饼。将滤饼溶于 200 mL 乙酸乙酯, 用饱和氯化铵水溶液洗涤 (30 mL × 2 次), 收集有机相, 水相再用 100 mL 乙酸乙酯提取一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 结晶得 2.0 g 化合物 IVa, 收率: 62.5%。¹H NMR 数据同实施例 5。

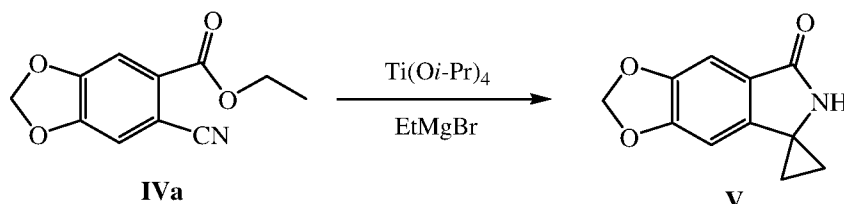
实施例 7: 6-氰基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-羧酸甲酯 (化合物 IVb) 的制备



向 1 L 反应瓶中加入 40 g (0.15 mol) 6-溴-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-羧酸甲酯 (IIIb), 11.4 g (31.0 mmol) 亚铁氰化钾, 35.2 g (0.18 mol) 碘化亚铜, 240 mL N,N-二甲基乙酰胺, 120~140° C 油浴加热反应 2~3 h, TLC 检测反应完毕, 冷却, 滴加 480 mL 水, 析出固体, 冰水冷却, 过滤, 水洗涤滤饼。

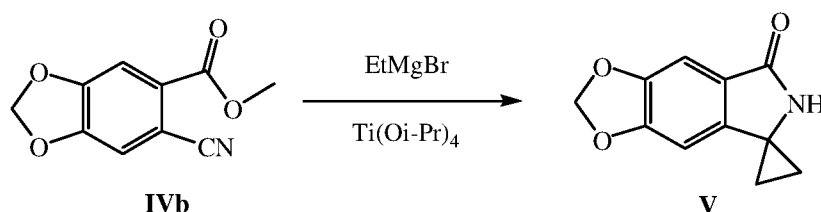
滤饼溶于 500 mL 乙酸乙酯和 200 mL 四氢呋喃的混合液，加热至 80° C，加入 2 g 活性炭，过滤，滤液浓缩至少量，析出固体，滴加 200 mL 石油醚，冰水冷却，过滤，石油醚洗涤滤饼，烘干得 27.7 g 化合物 IVb，收率：87.6%。¹H NMR (DMSO-*d*₆)： δ 3.87 (s, 3 H)，6.28 (s, 2 H)，7.49 (s, 1 H)，7.55 (s, 1 H)。

实施例 8：螺环[6H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (化合物 V) 的制备



向 2 L 反应瓶中加入 16 g (0.072 mol) 式 IVa 化合物、160 mL 二氯甲烷，搅拌溶解，氮气保护，加入 24 mL (0.080 mol) 钛酸(四)异丙酯，冷却至 0~20° C，缓慢滴加 73 mL (0.22 mol) 乙基溴化镁的乙醚溶液 (3 M)，滴完后，TLC 检测反应完毕。缓慢滴加水/四氢呋喃溶液 (64 mL 水/240 mL 四氢呋喃)，加热至 50° C，加入 2 g 活性炭脱色，搅拌 20 min。过滤，乙酸乙酯洗涤滤渣，滤液 40~50° C 减压浓缩干，加入 96 mL 乙酸乙酯和 96 mL 水，搅拌析出固体，滴加 290 mL 正己烷，冰水冷却，过滤，正己烷洗涤滤饼，烘干，得 11.9 g 化合物 V (HPLC 纯度：70%)，收率：80.2%。¹H NMR (DMSO-*d*₆)： δ 1.33-1.41 (m, 4 H)，6.11 (s, 2 H)，6.86 (s, 1 H)，7.09 (s, 1 H)，8.53 (s, 1 H)。

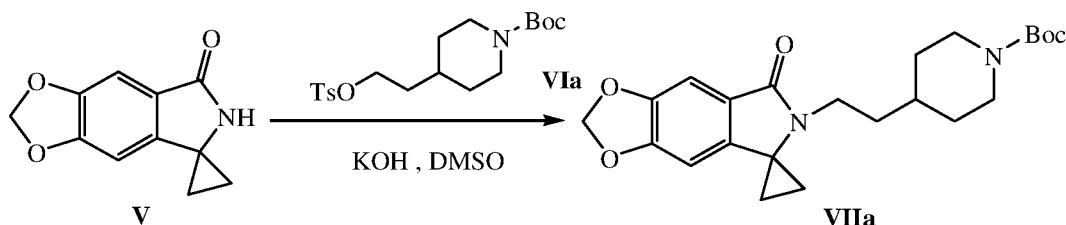
实施例 9：螺环[6H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮 (化合物 V) 的制备



向 500 mL 反应瓶中加入 10 g (48.8 mmol) 6-氰基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-羧酸甲酯 (IVb)，200 mL 甲基叔丁基醚，加入 15 mL (50.7 mmol) 钛酸(四)异丙酯，冷却至 0~20° C，缓慢滴加 49 mL (0.15 mol) 乙基溴化镁的乙醚溶液 (3 M)，滴完后，TLC 检测反应完毕。滴加 20 mL 盐酸，然后用 250 mL 乙酸乙

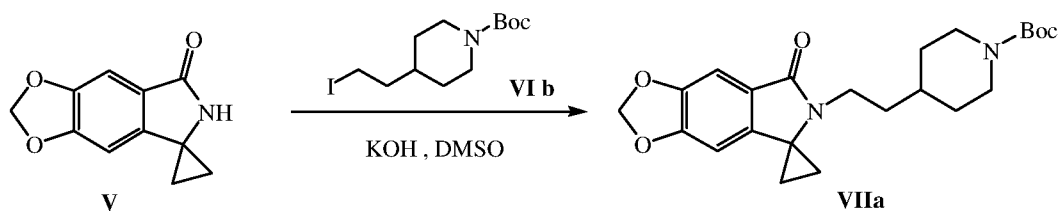
酯萃取，有机相用水洗涤（100 mL×2次），收集有机相，水相再用 100 mL 乙酸乙酯萃取一次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，活性炭脱色，过滤，滤液浓缩至少量，滴加石油醚，冰水冷却，过滤，石油醚洗涤滤饼，烘干得 2.3 g 化合物 V，收率：23.2%。¹H NMR 数据同实施例 8。

实施例 10：4-[2-(5-氧代螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-6-基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯（化合物 VIIa）的制备



向 250 mL 反应瓶中加入 11.9 g (0.041 mol) 式 V 化合物，84 mL 二甲基亚砜，4 g (0.071 mol) 氢氧化钾，27.3 g (0.06 mol) 4-[2-(对甲苯磺酰氧基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯（式 VIa），加热至 55~65° C 反应 3~4 h，TLC 检测反应完毕。冷却，加 150 mL 水，300 mL 乙酸乙酯提取，收集有机相并用水洗涤（150 mL×2次），水相再用 200 mL 乙酸乙酯提取一次，合并有机相，加入 3 g 活性炭脱色，搅拌 30 min，过滤，滤液减压浓缩至干，得化合物 VIIa。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.08-1.19 (m, 2 H), 1.28 (dd, 2 H, *J* = 6.2, 7.4 Hz), 1.45 (s, 9 H), 1.48-1.57 (m, 5 H), 1.72 (d, 2 H, *J* = 12.7 Hz), 2.69 (t, 2 H, *J* = 11.6 Hz), 3.20 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 4.07 (d, 2 H, *J* = 13.1 Hz), 6.03 (s, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H); MS (ESI): *m/z* 437 [M+Na]⁺。

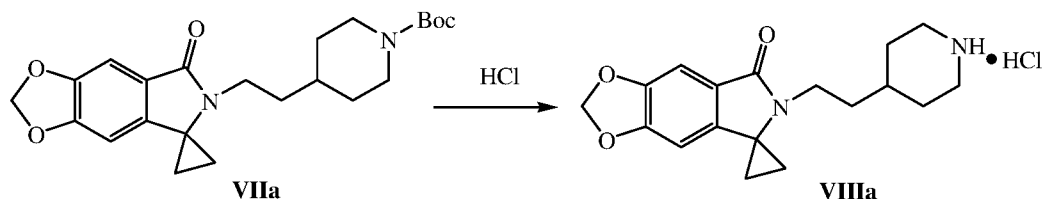
实施例 11：4-[2-(5-氧代螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-6-基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯（化合物 VIIa）的制备



向 250 mL 反应瓶中加入 6.7 g (33.0 mmol) 式 V 化合物、100 mL N,N-二甲基甲酰胺、2.6 g (65.0 mmol) 氢氧化钠、14 g (41.3 mmol) 4-(2-碘乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（VIb），25~30° C 反应 1.5 h，TLC 检测反应完毕，加入 100 mL 水和 100 mL 乙酸乙酯，萃取，有机相用水洗涤（50 mL×2次），收集有机相，

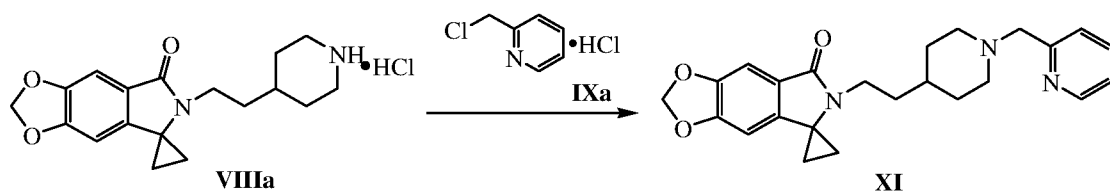
水相再用 100 mL 乙酸乙酯萃取一次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干，得化合物 VIIa。¹H NMR 数据同实施例 10。

实施例 12：6-[2-(4-哌啶)乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮盐酸盐（化合物 VIIIa）的制备



向 100 mL 反应瓶中加入实施例 10 所得到的式 VIIa 化合物、30 mL 乙醇、45 mL 乙酸乙酯、10.5 mL 浓盐酸。开启搅拌器，50~60° C 反应 3 h，TLC 检测反应完毕，停止加热，冰水冷却，过滤，乙酸乙酯洗涤滤饼，烘干，得 8.5 g 灰白色固体（化合物 VIIIa，HPLC 纯度：97%）。收率：41.4%（根据实施例 10 中化合物 V 的投料量计算得到）。¹H NMR (D₂O)：δ 1.06 (t, 2 H, *J* = 6.7 Hz)，1.32-1.46 (m, 6 H)，1.60 (m, 1 H)，1.91 (d, 2 H, *J* = 13.5 Hz)，2.91-3.03 (m, 4 H)，3.39 (d, 2 H, *J* = 12.8 Hz)，5.90 (s, 2 H)，6.18 (s, 1 H)，6.68 (s, 1 H)；MS (ESI)：m/z 315 [M-Cl]⁺。

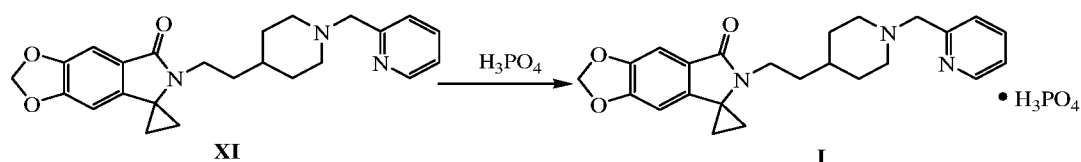
实施例 13：6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮（化合物 XI）的制备



向 2 L 反应瓶中投入 128.6 g (0.35 mol) 式 VIIIa 的化合物、90 g (0.54 mol) 2-氯甲基吡啶盐酸盐（式 IXa）、965 mL 水、26 g 活性炭，60~65° C 脱色 30 min，过滤，用 643 mL 水和 215 mL 乙醇洗涤滤渣，滤液中缓慢加入 161 g (1.16 mol) 碳酸钾，55~65° C 反应 4~5 h，TLC 检测反应完毕，冰水冷却，过滤，烘干，得 137 g 粗品；将粗品溶于 1.37 L 乙醇，60~65° C 加热溶解后，使用活性炭脱色（27.4 g/次×2 次），滤液搅拌下滴加 4.11 L 水，析出固体，冰水冷却，过滤，水洗涤滤饼，烘干得 118.9 g 化合物 XI，收率：80.0%。¹H NMR (CDCl₃)：

δ 1.26 (dd, 2 H, $J=6.1, 7.6$ Hz), 1.35 (br s, 3 H), 1.49-1.57 (m, 4 H), 1.72 (d, 2 H, $J=8.6$ Hz), 2.08 (t, 2 H, $J=10.4$ Hz), 2.89 (d, 2 H, $J=10.7$ Hz), 3.19 (t, 2 H, $J=7.9$ Hz), 3.64 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 7.15 (dd, 1 H, $J=5.2, 6.7$ Hz), 7.24 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H, $J=7.7$ Hz), 7.64 (td, 1 H, $J=7.6, 1.8$ Hz), 8.55 (d, 1 H, $J=4.2$ Hz); MS (ESI): m/z 406 $[M+H]^+$ 。

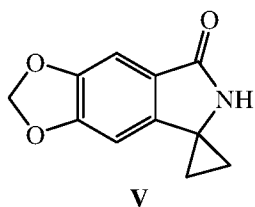
实施例 14: 6-[2-[1-(2-吡啶甲基)-4-哌啶基]乙基]螺环[[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚-7,1'-环丙烷]-5-酮磷酸盐 (化合物 I) 的制备



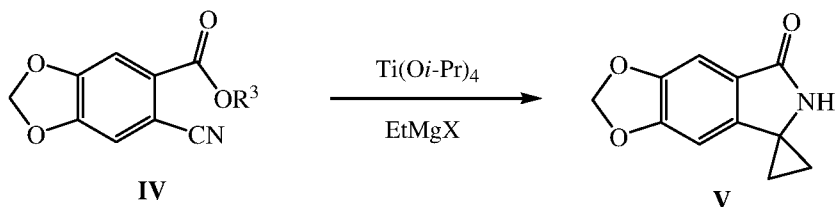
向 50 mL 反应瓶中加入 2 g (4.9 mmol) 式 XI 化合物、40 mL 乙醇, 60~70°C 加热溶解, 搅拌下加入 0.57 g 85% (4.9 mmol) 磷酸, 析出固体, 滴加 40 mL 乙酸乙酯, 冷却至室温, 搅拌 1 小时, 过滤, 少量乙酸乙酯洗涤滤饼, 烘干得 2.3 g 类白色固体 (化合物 I, HPLC 纯度: 99.8%)。收率: 92.7%。¹H NMR (D₂O): δ 1.10 (t, 2 H, $J=7.2$ Hz), 1.33-1.64 (m, 7 H), 1.92 (d, 2 H, $J=13.4$ Hz), 2.95-3.09 (m, 4 H), 3.46 (d, 2 H, $J=10.7$ Hz), 4.34 (s, 2 H), 5.89 (s, 2 H), 6.20 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 7.45 (dd, 1 H, $J=5.2, 7.4$ Hz), 7.53 (d, 1 H, $J=7.8$ Hz), 7.88 (td, 1 H, $J=7.7, 1.2$ Hz), 8.54 (d, 1 H, $J=4.6$ Hz)。

权利要求书:

1. 一种式 V 化合物:



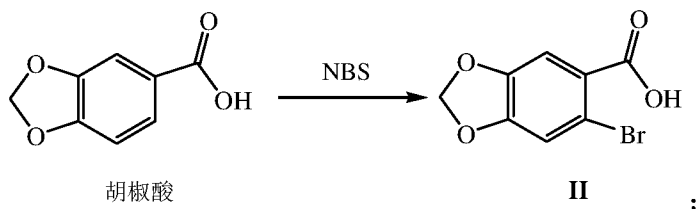
2. 一种制备式 V 所代表的化合物的方法, 所述方法包括: 式 IV 所示的氰基酯在钛酸(四)异丙酯 ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$) 和格氏试剂乙基卤化镁的作用下发生环丙烷内酰胺化, 得到式 V 所示的螺环丙烷内酰胺:



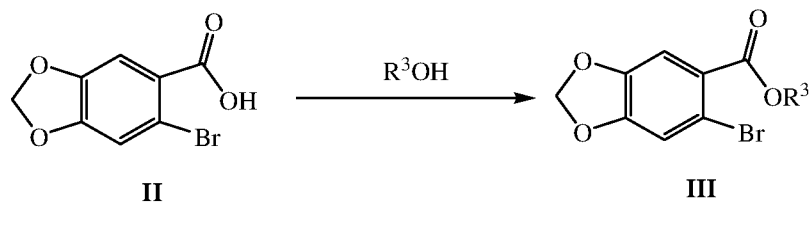
其中, R^3 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基; X 为氯、溴或碘。

3. 如权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 所述的格氏试剂乙基卤化镁为乙基溴化镁。
4. 如权利要求 2 或 3 所述的方法, 其特征在于, 反应溶剂选自乙醚、二氯甲烷、甲苯、甲基叔丁基醚或四氢呋喃, 优选二氯甲烷。
5. 如权利要求 2-4 任一项所述的方法, 其特征在于, 反应温度控制在 $0\sim 35^\circ\text{C}$, 优选 $0\sim 20^\circ\text{C}$ 。
6. 如权利要求 2-5 任一项所述的方法, 其特征在于, 式 IV 所示的化合物与钛酸(四)异丙酯 ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$) 的摩尔比为 1: 1~3, 优选 1: 1~1.5。
7. 如权利要求 2-6 任一项所述的方法, 其特征在于, 式 IV 所示的化合物与格氏试剂乙基卤化镁的摩尔比为 1: 1~5, 优选 1: 2~3。
8. 如权利要求 2-7 任一项所述的方法, 其特征在于, 式 IV 所示的化合物的制备方法包括:

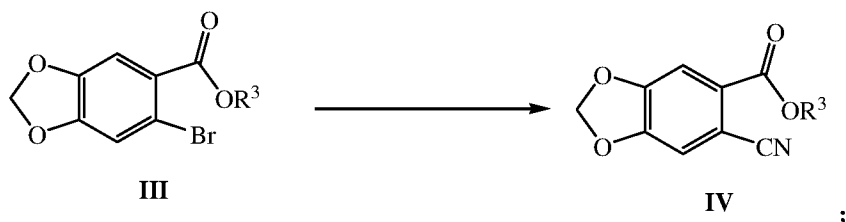
步骤 1: 在溶剂中, 胡椒酸在碱的作用下成盐, 再在 N-溴代丁二酰亚胺(NBS) 的作用下溴代, 得到式 II 所示的化合物:



步骤 2: 将式 II 所示的化合物在酸的催化作用下与醇(R^3OH)发生酯化反应, 得到式 III 所示的酯:



步骤 3: 式 III 所示的化合物在氰离子供体的作用下氰化, 得到式 IV 所示的氰基酯:



其中, R^3 为 C_1 - C_6 烷基。

9. 如权利要求 8 所述的方法, 其中,

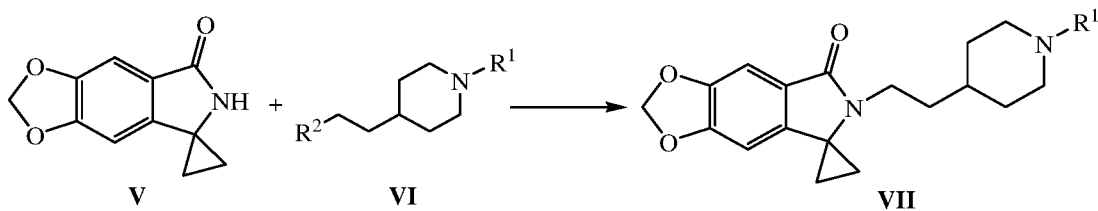
在步骤 1 中, 反应溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、水、二氯甲烷或氯仿, 优选水; 所述的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠、碳酸钠或碳酸钾; 所述的胡椒酸、碱与 N-溴代丁二酰亚胺(NBS) 的摩尔比为 1: 1.2~2: 1.4~2.4; 反应温度控制在 $0\sim 70^\circ C$, 优选 $30\sim 45^\circ C$;

在步骤 2 中, R^3 为甲基、乙基或异丙基, 更优选乙基; 所述的酸为浓硫酸;

在步骤 3 中, 所述的氰离子供体选自金属氰化物, 优选氰化亚铜 ($CuCN$) 或亚铁氰化钾/碘化亚铜($K_4Fe(CN)_6 / CuI$), 更优选亚铁氰化钾/碘化亚铜($K_4Fe(CN)_6 / CuI$);

更优选地，式 III 所示的化合物与碘化亚铜 (CuI) 的摩尔比为 1: 1~2，优选 1: 1.1~1.5；式 III 所示的化合物与亚铁氰化钾 (K₄Fe(CN)₆) 的摩尔比为 1: 0.15~0.35，优选 1: 0.18~0.25，反应温度控制在 100~160° C，优选 120~140° C；反应溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺。

10. 一种由式 V 所代表的化合物制备式 VII 所代表的化合物的方法，所述方法包括：在碱的作用下，式 V 所示的螺环丙烷内酰胺与式 VI 所示的化合物偶联，得到式 VII 所示的化合物：



其中，R¹ 为氨基的保护基，优选叔丁氧羰基 (Boc)；R² 为卤素或对甲苯磺酰氧基。

11. 如权利要求 10 所述的方法，其特征在于，所述的碱选自氢氧化钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾或碳酸铯，优选氢氧化钠或氢氧化钾。

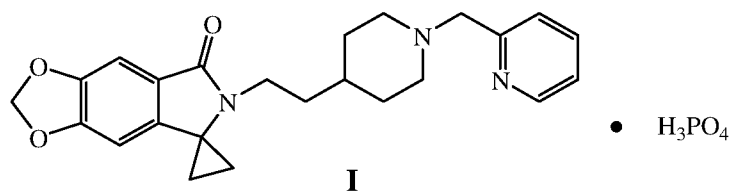
12. 如权利要求 10 或 11 所述的方法，其特征在于，式 V 所示化合物与碱的摩尔比为 1: 1~3，优选 1: 1.1~2。

13. 如权利要求 10-12 任一项所述的方法，其特征在于，式 V 所示化合物与式 VI 所示化合物的摩尔比为 1: 1~3，优选 1: 1.1~1.5。

14. 如权利要求 10-13 任一项所述的方法，其特征在于，反应溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或乙腈，优选二甲基亚砷。

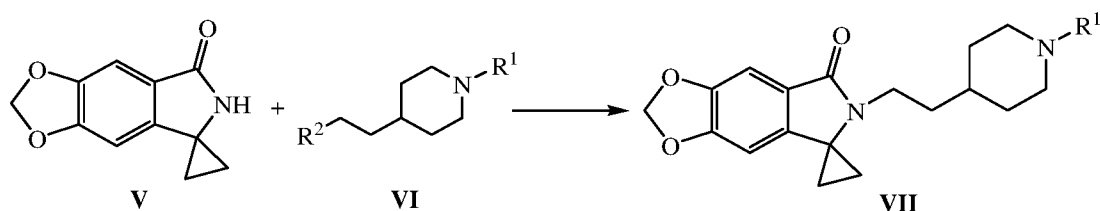
15. 如权利要求 10-14 任一项所述的方法，其特征在于，反应温度为 25~75° C，优选 55~65° C。

16. 一种制备式 (I) 所代表的化合物的方法，



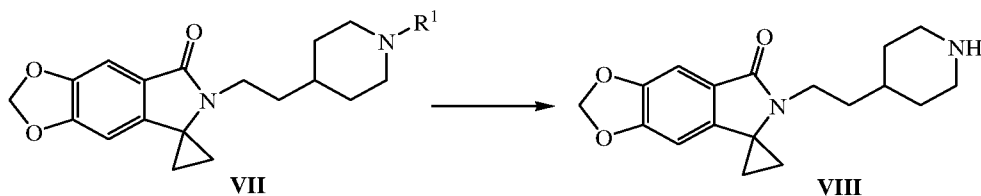
包括以下步骤:

(a) 在碱的作用下, 式 V 所示的螺环丙烷内酰胺与式 VI 所示的化合物偶联, 得到式 VII 所示的化合物:



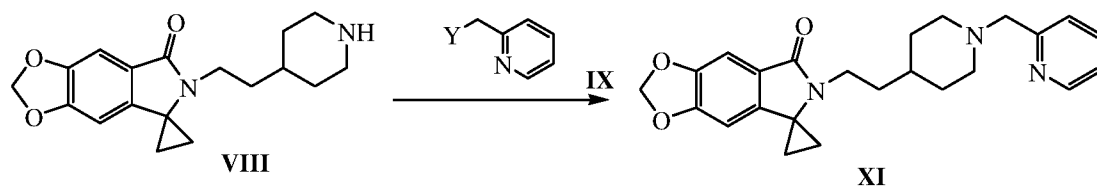
其中, R1 为氨基的保护基, 优选叔丁氧羰基 (Boc); R2 为卤素或对甲苯磺酰氧基;

(b) 脱除式 VII 所示的化合物的氨基保护基, 得到式 VIII 所示的化合物或其盐:



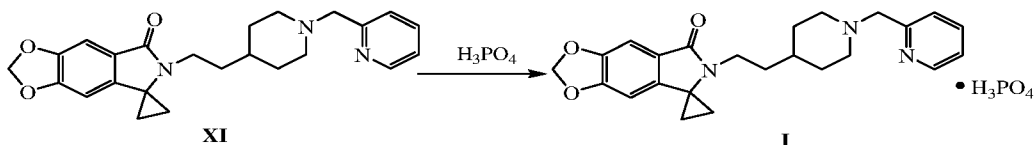
其中, R¹ 为氨基的保护基, 优选叔丁氧羰基 (Boc);

(c) 在碱的作用下, 式 VIII 所示的化合物或其盐与式 IX 所示的化合物或其盐反应, 得到式 XI 所示的化合物:



其中, Y 为卤素或磺酰氧基;

(d) 式 XI 所示的化合物与磷酸反应, 得到式 I 化合物:



17. 如权利要求 16 所述的方法，其中，

在步骤 (a) 中，所述的碱选自氢氧化钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾或碳酸铯，优选氢氧化钠或氢氧化钾；式 V 所示化合物与碱的摩尔比为 1: 1~3，优选 1: 1.1~2；式 V 所示化合物与式 VI 所示化合物的摩尔比为 1: 1~3，优选 1: 1.1~1.5；反应溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或乙腈，优选二甲基亚砷，反应温度为 25~75° C，优选 55~65° C；

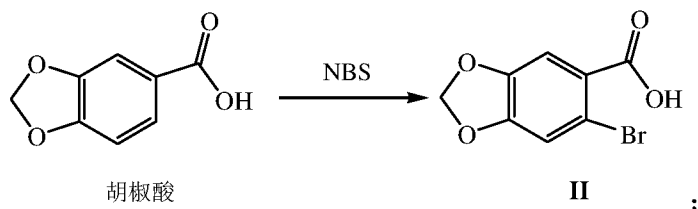
在步骤 (b) 中，R¹ 为叔丁氧羰基时，在酸性条件下脱除氨基的保护基时，所述的酸选自硫酸、三氟乙酸、氢氟酸或盐酸，优选盐酸；所用的反应溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯或其混合溶剂，优选乙醇与乙酸乙酯的混合溶剂，更优选乙醇与乙酸乙酯体积比为 2: 3；反应温度控制在 20~70° C，优选 50~60° C；

在步骤 (c) 中，式 IX 所示的化合物中 Y 为卤素时，优选为氯、溴或碘；Y 为磺酰氧基时，优选为磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基或甲磺酰氧基；所述的碱选自碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠或氢氧化钾，优选碳酸钾；式 VIII 所示的化合物与式 IX 所示的化合物的摩尔比为 1: 1~3，优选 1: 1.4~2；式 VIII 所示的化合物与碱的摩尔比为 1: 1.5~4，优选 1: 2~3.5；所用的反应溶剂选自甲醇、乙醇、乙腈、水或其混合溶剂，优选乙醇与水的混合溶剂；

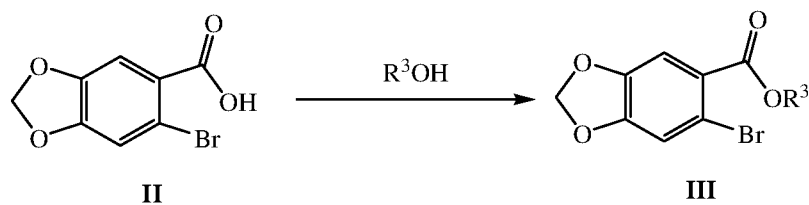
在步骤 (d) 中，所用的反应溶剂选自甲醇、乙醇或异丙醇，优选乙醇；式 XI 所示的化合物与磷酸的摩尔比为 1: 0.95~1.05；反应温度控制在 20~80° C，优选 60~70° C。

18. 如权利要求 16 或 17 所述的方法，其特征在于，式 V 所示的化合物通过如下方法制备：

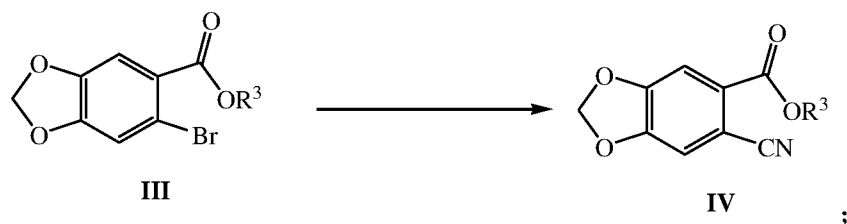
步骤 1: 在溶剂中，胡椒酸在碱的作用下成盐，再在 N-溴代丁二酰亚胺(NBS)的作用下溴代，得到式 II 所示的化合物：



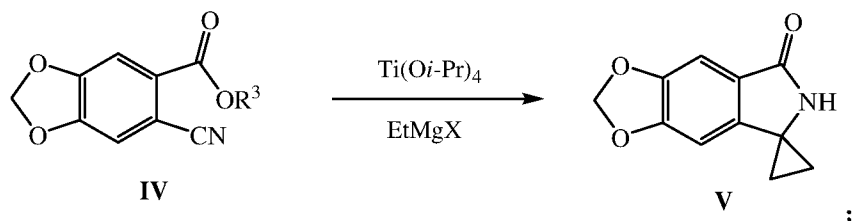
步骤 2: 将式 II 所示的化合物在酸的催化作用下与醇(R^3OH)发生酯化反应, 得到式 III 所示的酯:



步骤 3: 式 III 所示的化合物在氰离子供体的作用下氰化, 得到式 IV 所示的氰基酯:



步骤 4: 式 IV 所示的氰基酯在钛酸(四)异丙酯($Ti(Oi-Pr)_4$)和格氏试剂乙基卤化镁的作用下发生环丙烷内酰胺化, 得到式 V 所示的螺环丙烷内酰胺:



其中, R^3 选自 C_1-C_6 烷基; X 为氯、溴或碘。

19. 权利要求 1 所述的式 V 化合物在制备式 I 化合物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/078389

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 491/056 (2006.01) i; C07D 491/113 (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)

C07D 491/-

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

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

CNKI, CNABS, CNTXT, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS, CA, spirocyclopropane lactam, oxo, benzodioxole, piperonylic, lactam, pyridiny, piperidinyl, spiro, cyclopropane, dioxo, isoindol, 1990536-33-8, 94-53-1, 60546-62-5, 86449-39-0, 103027-99-2, 1531586-28-3, 1531586-29-4, 1531586-58-9, 1531586-64-7, 1990536-32-7, 1990536-33-8, a structure extended search carried out according to formula V

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 105859732 A (ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 17 August 2016 (17.08.2016), the whole document	1-19
A	WO 2014005421 A1 (ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 09 January 2014 (09.01.2014), the whole document, particularly formula V, XI, IX-1, II-5, 1-29 and 1-35	1-19
A	US 2009137629 A1 (IIMURA, Y. et al.), 28 May 2009 (28.05.2009), the whole document	1-19
A	CN 101626688 A (REVIVA PHARMACEUTICALS, INC.), 13 January 2010 (13.01.2010), the whole document	1-19

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
26 June 2017 (26.06.2017)

Date of mailing of the international search report
05 July 2017 (05.07.2017)

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
XIE, Jiaye
Telephone No.: (86-10) **62086348**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/078389

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105859732 A	17 August 2016	None	
WO 2014005421 A1	09 January 2014	EA 201590074 A1	30 July 2015
		EA 026210 B1	31 March 2017
		CN 104395303 A	04 March 2015
		HK 1202857 A1	09 October 2015
		CN 103524515 B	06 July 2016
		CN 103524515 A	22 January 2014
		KR 20150034224 A	02 April 2015
		CA 2878000 A1	09 January 2014
		UA 113444 C2	25 January 2017
		IL 236395 A	31 January 2017
		MX 2015000334 A	14 April 2015
		US 9346818 B2	24 May 2016
		SG 11201500007W A	27 February 2015
		PH 12015500012 A1	02 March 2015
		EP 2871184 A4	23 December 2015
		IL 236395 D0	26 February 2015
		IN 11112DEN2014 A	25 September 2015
		CL 2014003607 A1	13 March 2015
		JP 6113275 B2	12 April 2017
		NZ 703549 A	27 November 2015
		JP 2015525740 A	07 September 2015
		EP 2871184 A1	13 May 2015
		AU 2013286523 A1	05 February 2015
		KR 101650776 B1	25 August 2016
		PE 03492015 A1	28 February 2015
US 2009137629 A1	28 May 2009	US 2015191480 A1	09 July 2015
		US 2005107432 A1	19 May 2005
		JP WO2003061658 A1	19 May 2005
		EP 1468684 A1	20 October 2004
		WO 03061658 A1	31 July 2003
		EP 1468684 A4	27 February 2008
CN 101626688 A	13 January 2010	MX 2009005795 A	08 June 2009
		US 8580822 B2	12 November 2013
		AU 2007333586 A1	19 June 2008
		EP 2114166 A4	25 May 2011
		WO 2008073452 A8	22 January 2009
		BR PI0720211 A2	24 December 2013
		EP 2114166 A1	11 November 2009
		US 2012252842 A1	04 October 2012
		RU 2478619 C2	10 April 2013
		US 2008153878 A1	26 June 2008
		CA 2672212 A1	19 June 2008
		WO 2008073452 A1	19 June 2008
		IL 198921 D0	17 February 2010
		ZA 200904211 B	31 March 2010
		RU 2009126589 A	20 January 2011
		ZA 200904211 A	31 March 2010
		JP 2010512328 A	22 April 2010
		US 8247563 B2	21 August 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/078389

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		NZ 578187 A	25 May 2012

<p>A. 主题的分类 C07D 491/056(2006.01) i; C07D 491/113(2006.01) i 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 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D 491/- 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)) CNKI, CNABS, CNTXT, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS, CA, 苯并间二氧杂环戊烯, 胡椒酸, 螺环丙烷内酰胺, 哌啶, 异吲哚, 氧代, 吡啶, benzodioxole, piperonylic, lactam, pyridiny, piperidinyl, spiro, cyclopropane, dioxo, isoindol, 1990536-33-8, 94-53-1, 60546-62-5, 86449-39-0, 103027-99-2, 1531586-28-3, 1531586-29-4, 1531586-58-9, 1531586-64-7, 1990536-32-7, 1990536-33-8, 根据式V进行的结构式扩展检索。</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>PX</td> <td>CN 105859732 A (浙江海正药业股份有限公司) 2016年 8月 17日 (2016 - 08 - 17) 全文</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014005421 A1 (浙江海正药业股份有限公司) 2014年 1月 9日 (2014 - 01 - 09) 全文, 特别是式V, XI, IX-1, II-5, I-29, I-35</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2009137629 A1 (IIMURA YOICHI等) 2009年 5月 28日 (2009 - 05 - 28) 全文</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101626688 A (雷维瓦药品公司) 2010年 1月 13日 (2010 - 01 - 13) 全文</td> <td>1-19</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	PX	CN 105859732 A (浙江海正药业股份有限公司) 2016年 8月 17日 (2016 - 08 - 17) 全文	1-19	A	WO 2014005421 A1 (浙江海正药业股份有限公司) 2014年 1月 9日 (2014 - 01 - 09) 全文, 特别是式V, XI, IX-1, II-5, I-29, I-35	1-19	A	US 2009137629 A1 (IIMURA YOICHI等) 2009年 5月 28日 (2009 - 05 - 28) 全文	1-19	A	CN 101626688 A (雷维瓦药品公司) 2010年 1月 13日 (2010 - 01 - 13) 全文	1-19
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PX	CN 105859732 A (浙江海正药业股份有限公司) 2016年 8月 17日 (2016 - 08 - 17) 全文	1-19															
A	WO 2014005421 A1 (浙江海正药业股份有限公司) 2014年 1月 9日 (2014 - 01 - 09) 全文, 特别是式V, XI, IX-1, II-5, I-29, I-35	1-19															
A	US 2009137629 A1 (IIMURA YOICHI等) 2009年 5月 28日 (2009 - 05 - 28) 全文	1-19															
A	CN 101626688 A (雷维瓦药品公司) 2010年 1月 13日 (2010 - 01 - 13) 全文	1-19															
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。		<input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。															
<p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “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) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “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 “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 “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 “&” 同族专利的文件</p>															
国际检索实际完成的日期 2017年 6月 26日		国际检索报告邮寄日期 2017年 7月 5日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 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 传真号 (86-10)62019451		受权官员 解佳烨 电话号码 (86-10)62086348															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/078389

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	105859732	A	2016年 8月 17日	无			
WO	2014005421	A1	2014年 1月 9日	EA	201590074	A1	2015年 7月 30日
				EA	026210	B1	2017年 3月 31日
				CN	104395303	A	2015年 3月 4日
				HK	1202857	A1	2015年 10月 9日
				CN	103524515	B	2016年 7月 6日
				CN	103524515	A	2014年 1月 22日
				KR	20150034224	A	2015年 4月 2日
				CA	2878000	A1	2014年 1月 9日
				UA	113444	C2	2017年 1月 25日
				IL	236395	A	2017年 1月 31日
				MX	2015000334	A	2015年 4月 14日
				US	9346818	B2	2016年 5月 24日
				SG	11201500007W	A	2015年 2月 27日
				PH	12015500012	A1	2015年 3月 2日
				EP	2871184	A4	2015年 12月 23日
				IL	236395	D0	2015年 2月 26日
				IN	11112DEN2014	A	2015年 9月 25日
				CL	2014003607	A1	2015年 3月 13日
				JP	6113275	B2	2017年 4月 12日
				NZ	703549	A	2015年 11月 27日
				JP	2015525740	A	2015年 9月 7日
				EP	2871184	A1	2015年 5月 13日
				AU	2013286523	A1	2015年 2月 5日
				KR	101650776	B1	2016年 8月 25日
				PE	03492015	A1	2015年 2月 28日
				US	2015191480	A1	2015年 7月 9日
US	2009137629	A1	2009年 5月 28日	US	2005107432	A1	2005年 5月 19日
				JP	W02003061658	A1	2005年 5月 19日
				EP	1468684	A1	2004年 10月 20日
				WO	03061658	A1	2003年 7月 31日
				EP	1468684	A4	2008年 2月 27日
CN	101626688	A	2010年 1月 13日	MX	2009005795	A	2009年 6月 8日
				US	8580822	B2	2013年 11月 12日
				AU	2007333586	A1	2008年 6月 19日
				EP	2114166	A4	2011年 5月 25日
				WO	2008073452	A8	2009年 1月 22日
				BR	PI0720211	A2	2013年 12月 24日
				EP	2114166	A1	2009年 11月 11日
				US	2012252842	A1	2012年 10月 4日
				RU	2478619	C2	2013年 4月 10日
				US	2008153878	A1	2008年 6月 26日
				CA	2672212	A1	2008年 6月 19日
				WO	2008073452	A1	2008年 6月 19日
				IL	198921	D0	2010年 2月 17日
				ZA	200904211	B	2010年 3月 31日
				RU	2009126589	A	2011年 1月 20日
				ZA	200904211	A	2010年 3月 31日
				JP	2010512328	A	2010年 4月 22日
				US	8247563	B2	2012年 8月 21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/CN2017/078389

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)
..... NZ 578187 A 2012年 5月 25日			