(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
2019 年 10 月 24 日 (24.10.2019)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2019/201279 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 69/017 (2006.01) *C07C 67/28* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/083055

(22) 国际申请日: 2019 年 4 月 17 日 (17.04.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810348669.8 2018年4月18日 (18.04.2018) CN
201810500703.9 2018年5月23日 (23.05.2018) CN

(71) 申请人: 广东东阳光药业有限公司 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省东莞市松山湖科技产业园区, Guangdong 523000 (CN)。

(72) 发明人: 赖金强 (LAI, Jinqiang); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 丰亚辉 (FENG, Yahui); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 王仲清 (WANG, Zhongqing); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 孙国栋 (SUN, Guodong); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 徐文倡 (XU, Wenchang); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 罗忠华 (LUO, Zhonghua); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 黄芳芳 (HUANG, Fangfang); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。

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

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

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) **Title:** METHOD FOR PREPARING BRIDGE RING COMPOUND

(54) 发明名称: 一种桥环化合物的制备方法

(57) **Abstract:** The present invention relates to a method for preparing a bridge ring compound, falling within the field of chemical technology. The method of the present invention comprises the following steps: reacting a diester compound under the action of an enzyme to obtain a monoester compound; subjecting the resulting monoester compound to a sulfonation reaction and then to a reaction with a compound such as boroxine, such that multiple drugs or drug intermediates with a single configuration can be prepared. The method of the present invention by which the ee value of the monoester compound obtained may exceed 40% favors the preparation of compounds with high optical purity and cost control.

(57) 摘要: 本发明涉及一种桥环化合物的制备方法，属于化工技术领域。本发明的方法包括：双酯化合物在酶作用下进行反应，得到单酯化合物。所得到的单酯化合物经过磺化反应，再经过与环硼氧烷等化合物反应，可以制备得到多种构型单一的药物或药物中间体。本发明的方法，所得到的单酯化合物的ee值可超过40%，有利于高光学纯度的化合物的制备和成本控制。

WO 2019/201279 A1

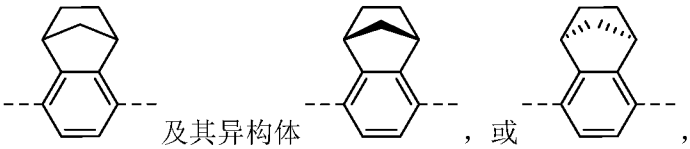
一种桥环化合物的制备方法

技术领域

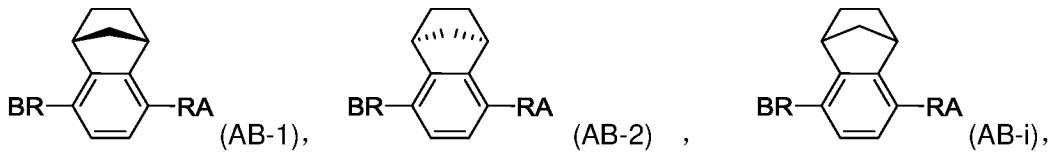
本发明涉及一种桥环化合物的制备方法，属于化工技术领域。

背景技术

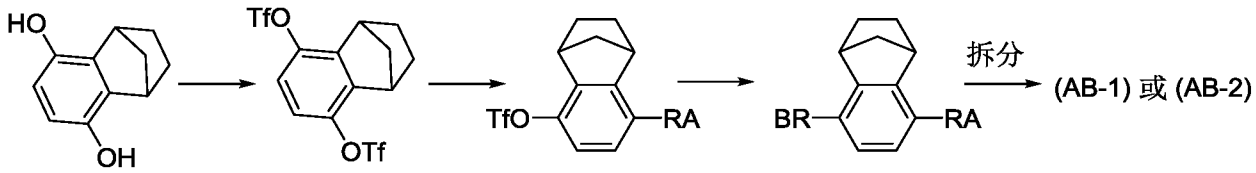
如下式所示的桥环结构(其中，虚线表示可能的连接其它基团/片段的部位)



是多个药物结构中的重要结构，而含此结构的单一构型的化合物更是关系到最终药物分子的制备难易程度。例如，需要制备一种如下式所示的药物(AB-1)或药物(AB-2)，其中，RA 和 RB 分别指相同或不同的分子结构片段，



现有技术中，通常采用的制备方法如下所示：含桥环片段的起始物料双磺化，经过一系列步骤，得到各消旋的中间体，制备得到消旋的化合物(AB-i)，然后拆分(AB-i)得到目标构型的化合物(AB-1)或(AB-2)，其中 Tf 指三氟甲磺酰基：



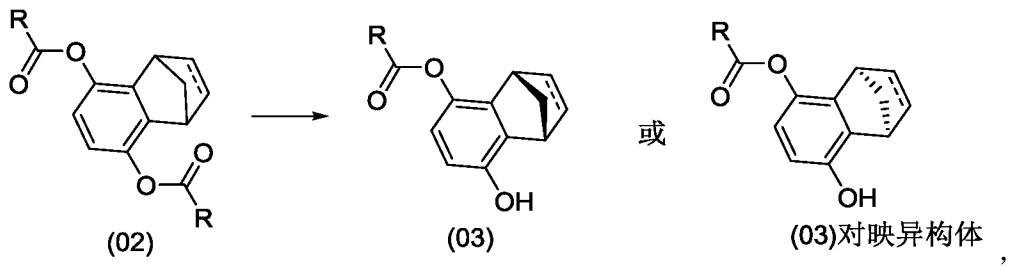
。

这种情况下，在连接 RA 片段过程中，存在双磺化物双取代产物无法避免，且在拆分工艺中，因拆分最高只有 50%的收率，将导致终产物前的多个步骤的损失，致使成本等各方面的增加和复杂化。因此，若能够在终产物的制备的前期步骤中就得到单一构型的桥环结构化合物，则有利于终产物的制备各方面如成本、操作等的控制。

发明内容

本发明旨在提供一种桥环化合物的制备方法，其能够简单地获得光学纯度高，对映体过量(ee 值)超过 40%的单羟基化合物，进而简单获得单磺化中间体，有助于单一构型的终产物的制备。

一种制备式(03)所示化合物或其对映异构体的方法，包括：式(02)所示化合物在酶作用下进行反应，得到式(03)所示化合物或其对映异构体，



(02) (03) (03)对映异构体，

其中，

虚线表示键或不存在；

R 为氢；或 R 为 C1-C20 的直链或支链的烷基，C3-C10 的环烷基，芳基，杂芳基，C1-C6 的烷氧基，芳基氧基，杂芳基氧基，烷氧基羰基，氨基，R 基团中的氢任选被卤素任意取代；

所述酶为脂肪酶、酯酶、蛋白酶，或其混合物。

发明人经过研究发现，上述制备式(03)所示化合物或其对映异构体的方法中，化合物(03) 或其对映异构体的光学纯度可超过 70%或超过 90%，ee 值可超过 40%。在一些实施方式中，上述制备式(03)所示化合物或其对映异构体的方法中，化合物(03) 或其对映异构体的 ee 值超过 60%。在一些实施方式中，上述制备式(03)所示化合物或其对映异构体的方法中，化合物(03) 或其对映异构体的 ee 值超过 70%。在一些实施方式中，制备式(03)所示化合物或其对映异构体的方法中，化合物(03) 或其对映异构体的 ee 值超过 80%。

上述由化合物(02)制备化合物(03) 或其对映异构体的反应中，酶与化合物(02)的质量比为 0:1~10.0:1。酶与化合物(02)的质量比优选为 0.0001:1~5.0:1，更优选为 0.001:1~2.0:1，有利于反应进行和控制、处理。

上述由化合物(02)制备化合物(03) 或其对映异构体的反应中，可以不加缓冲液，也可以加入缓冲液。加入缓冲液时，缓冲液的 pH 值可控制为 3.0~12.0，优选 4.0~11.0，更优选 5.0~11.0。缓冲液的浓度可控制为 0mol/L ~1.0mol/L，优选 0.02mol/L ~0.5mol/L，更优选 0.03mol/L ~0.3mol/L。缓冲液总质量与化合物(02)的质量比可为 0:1~50.0:1，优选 1.0:1~40.0:1，更优选 2.0:1~30.0:1。

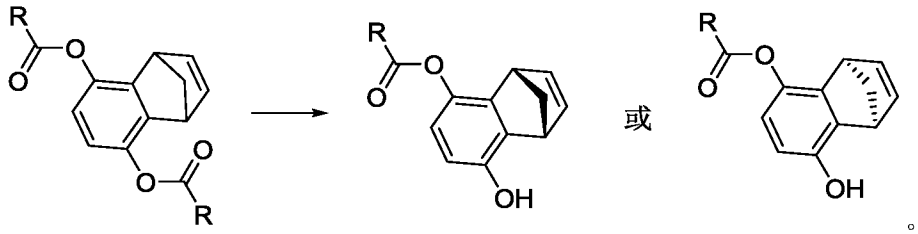
所述缓冲液可为水或为与水的溶液。所述缓冲液也可选自磷酸二氢钠-柠檬酸缓冲液、柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液、三乙醇胺-盐酸缓冲液、磷酸二氢钠-氢氧化钠缓冲液、磷酸二氢钠-磷酸二氢钾缓冲液、磷酸二氢钾-氢氧化钠缓冲液、硼酸-硼砂缓冲液、甘氨酸-氢氧化钠缓冲液、碳酸钠-碳酸氢钠缓冲液、碳酸氢钠-氢氧化钠缓冲液中的至少一种。

上述由化合物(02)制备化合物(03) 或其对映异构体的反应中，可以加入助溶剂，助溶剂与化合物(02)的质量比可为 0:1~50.0:1，优选 1.0:1~40.0:1，更优选 2.0:1~30.0:1。所述助溶剂可选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁醚、异丙醚、乙二醇二甲醚、甲基环戊醚、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、乙腈、丙酮、丁酮、甲基异丁酮、甲苯、二甲苯、三甲苯、氯苯、二氯苯、正戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、

庚烷、环己烷、醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇等溶剂中的至少一种。在一些实施方式中，所述助溶剂为乙醇，异丙醇，乙酸乙酯，环己烷，甲苯，二氯甲烷，乙腈，四氢呋喃，甲基叔丁醚，乙二醇二甲醚，N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中的至少一种。

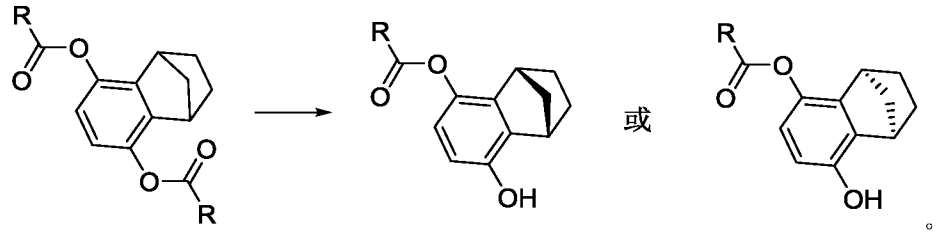
上述由化合物(02)制备化合物(03)或其对映异构体的反应中，反应温度可为-10℃~80℃。在一些实施方式中，上述由化合物(02)制备化合物(03)或其对映异构体的反应中，反应温度为 0℃~70℃。在一些实施方式中，上述由化合物(02)制备化合物(03)或其对映异构体的反应中，反应温度为 0℃~50℃，有利于操作和控制。

在一些实施方式中，上述由化合物(02)制备化合物(03) 或其对映异构体的反应，当虚线为键时，反应式如下式所示：



。

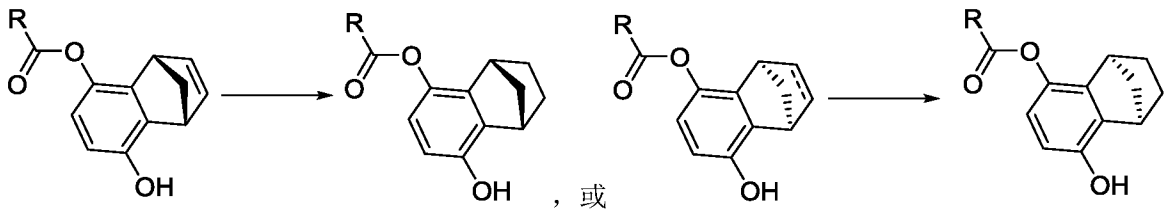
在一些实施方式中，上述由化合物(02)制备化合物(03) 或其对映异构体的反应，当虚线表示不存在时，反应式如下式所示：



。

上述化合物(03) 或其对映异构体中，虚线为键时，可将化合物(03) 或其对映异构体直接进行下一步反应，也可以先采用如氢气和钯碳的条件将双键还原，然后再在酶作用下进行下一步反应。

对于虚线为键的化合物(03) 或其对映异构体，可将化合物(03) 或其对映异构体的虚线所在的双键还原，从而得到虚线不存在的化合物，如下式所示：

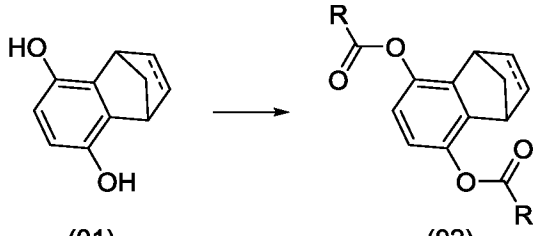


。

发明人经过研究发现，酶的类别对产物的构型有较大影响，使用不同的酶得到的产物的构型不同。在一些实施方式中，前述方法中，所述酶为重组大肠杆菌酯酶、皱褶假丝酵母脂肪酶、荧光假单胞菌脂肪酶、黑曲霉脂肪酶、伯克霍尔德菌脂肪酶、假单胞菌脂肪酶、洋葱假单胞菌脂肪酶、嗜热丝孢菌脂肪酶，或其组合时，得到式(03)所示化合物；所述酶为脂肪酶诺维信 435、曲霉真菌蛋白酶、芽孢杆菌蛋白酶，或其

组合时，得到式(03)所示化合物的对映异构体。

上述式(02)所示化合物的一种制备方法包括：式(01)所示化合物与羧酸、酰氯或酸酐等含有或能够提供 R 基团的化合物经过酯化反应，得到式(02)所示化合物，其中，虚线表示键或不存在，R 如前述所定义，



(01) (02)

上述酯化反应中，羧酸、酰氯或酸酐等含有或能够提供 R 基团的化合物与化合物(01)的摩尔比为 1.2:1~10.0:1，优选 1.6:1~5.0:1，更优选 2.0:1~4.0:1，有利于目标产物的获得。

所述羧酸、酰氯或酸酐等含有或能够提供 R 基团的化合物可以为乙酰氯，丙酰氯，丁酰氯，十二烷酰氯，甲氧基乙酰氯，5-氯戊酰氯，苯甲酰氯，环丙基甲酰氯，乙酸酐，丙酸酐，甲酸，乙酸等。

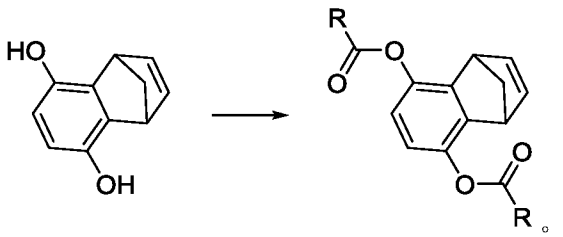
上述酯化反应中，反应溶剂可选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁醚、异丙醚、甲基环戊醚、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、乙腈、丙酮、丁酮、甲基异丁酮、甲苯、二甲苯、三甲苯、氯苯、二氯苯、正戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、庚烷、环己烷中的至少一种。在一些实施方式中，酯化反应中，反应溶剂为乙酸乙酯，乙酸异丙酯，环己烷，甲苯，二氯甲烷，乙腈，四氢呋喃，甲基叔丁基醚，N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中的至少一种。酯化反应中，反应溶剂与化合物(01)的质量比可为 0.5:1~50.0:1，优选 1.0:1~40.0:1，更优选 2.0:1~30.0:1。

上述酯化反应中，可加入缚酸剂，缚酸剂与化合物(01)的摩尔比可为 1.2:1~10:1，优选 1.6:1~5.0:1，更优选 2.0:1~4.0:1。所述缚酸剂可以为吡啶、三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、N,N-二甲胺基吡啶中的至少一种。

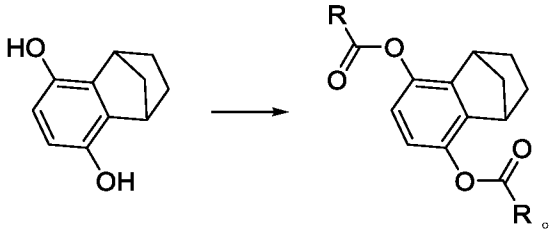
上述酯化反应中，可以加入或不加入催化剂，如可以加入 N,N-二甲胺基吡啶(DMAP)为催化剂，N,N-二甲胺基吡啶与化合物(01)的摩尔比可为 0:1~10:1，优选 0.001:1~5.0:1，更优选 0.01:1~2.0:1。

上述酯化反应中，反应温度可为 0℃~80℃，优选 0℃~60℃，更优选 10℃~40℃，有利于反应控制和产物的生成和获得。

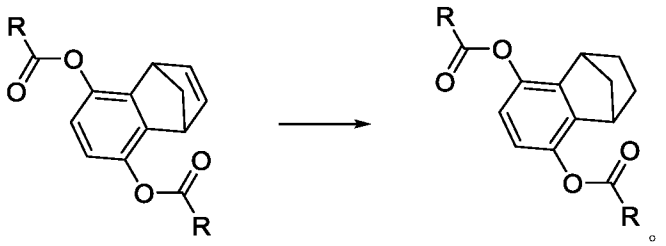
在一些实施方式中，上述酯化反应中，当虚线表示键时，其反应如下式所示：



在一些实施方式中，上述酯化反应中，当虚线不存在时，其反应如下式所示：



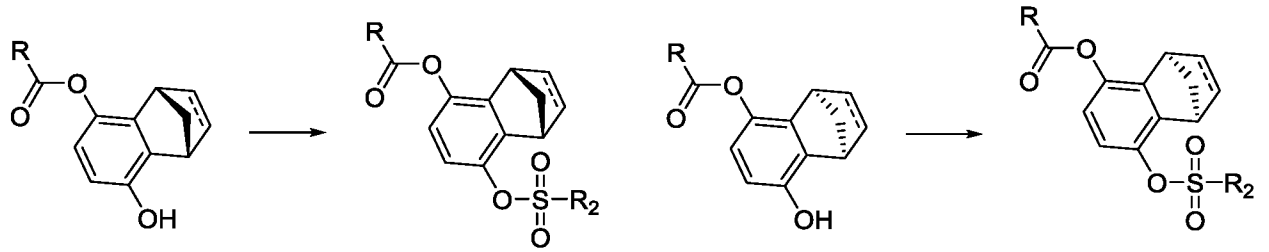
在一些实施方式中，对于虚线为键的化合物(02)，可将化合物(02)的虚线所在的双键还原，从而得到虚线不存在的化合物，如下式所示：



在一些实施方式中，虚线为键时，可将化合物(02)直接进行下一步反应，也可以先采用如氢气和钯碳的条件将双键还原，然后再采用如在所述酶作用下等条件进行下一步反应。

在一些实施方式中，前述的式(01)所示化合物与羧酸、酰氯或酸酐等含有或能够提供 R 基团的化合物经过酯化反应，得到前述的式(02)所示化合物；前述的式(02)所示化合物在酶作用下进行反应，得到前述的式(03)所示化合物或其对映异构体；其中，可以分离出式(02)所示化合物，也可以不分离出式(02)所示化合物。

前述式(03)所示化合物或其对映异构与磺化试剂体经过磺化反应，可制备得到式(04)所示化合物或其对映异构体：



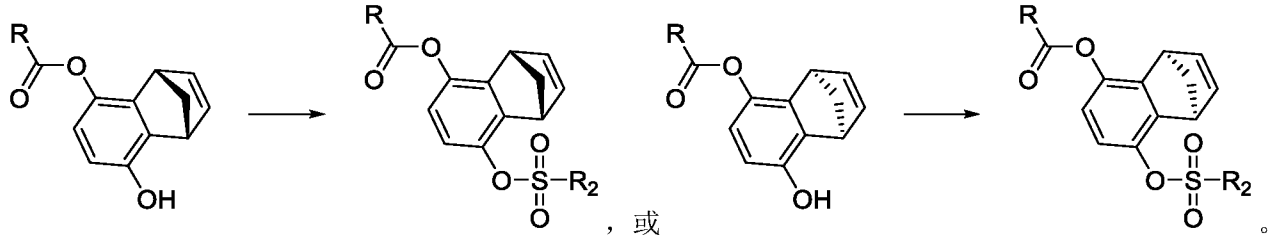
(03) (04)，或 (03)对映异构体 (04)对映异构体，

其中，虚线表示键或不存在，R_2 为三氟甲基、甲基、苯基、对甲基苯基，N,N-二甲胺基，或任意取代的苯基。

在一些实施方式中，R_2 为三氟甲基、甲基、苯基、对甲基苯基或 N,N-二甲胺基。在一些实施方式中，R_2 为三氟甲基、甲基、苯基或对甲基苯基。

所述磺化试剂可以为甲磺酰氯，苯磺酰氯，对甲苯磺酰氯，三氟甲磺酰氯，二甲胺基磺酰氯，三氟甲磺酸酐，4-甲苯磺酸酐，甲磺酸酐中的至少之一。

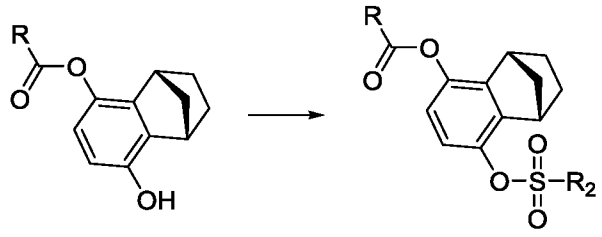
上述磺化反应，在一些实施方式中，当虚线表示键时，反应如下式所示：



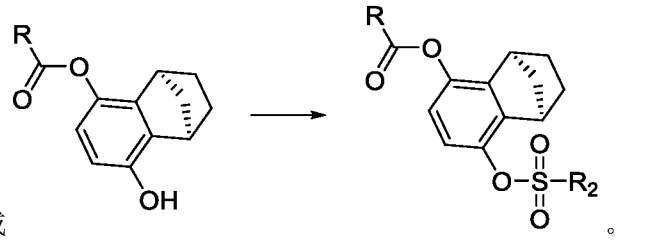
，或

。

上述磺化反应，在一些实施方式中，当虚线不存在时，反应如下式所示：

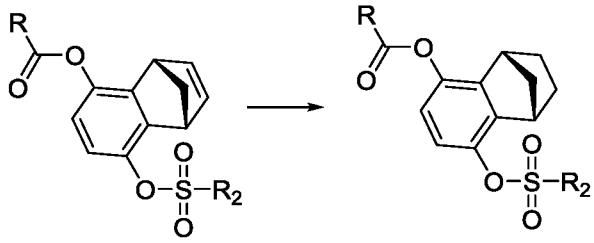


或

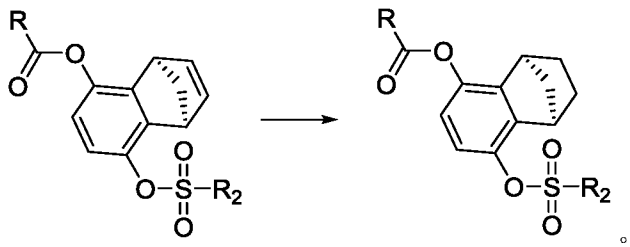


。

在一些实施方式中，对于虚线为键的化合物(04)或其对映异构体，可将化合物(04)或其对映异构体的虚线所在的双键还原，从而得到虚线不存在的化合物，反应如下式所示：



，或

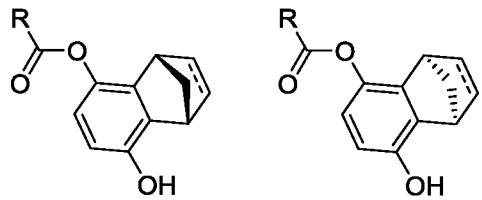


。

上述磺化反应中，反应溶剂可以与前述酯化反应中相同，也可以不同。

在一些实施方式中，前述的式(01)所示化合物与羧酸、酰氯或酸酐等含有或能够提供 R 基团的化合物经过酯化反应，得到式(02)所示化合物；前述的式(02)所示化合物在酶作用下进行反应，得到前述的式(03)所示化合物或其对映异构体；前述的式(03)所示化合物或其对映异构体经过磺化反应，制备得到前述的式(04)所示化合物或其对映异构体；其中，可以分离出式(02)所示化合物，也可以不分离出式(02)所示化合物。

另一方面，本发明提供一种化合物，其结构如下式(03)所示，或其为 (03)所示化合物的对映异构体：



(03) ，或 (03)对映异构体，

其中，虚线表示键或不存在，R 为 C1-C20 的直链或支链的烷基，C3-C10 的环烷基，芳基，杂芳基，C1-C6 的烷氧基，芳基氧基，杂芳基氧基，烷氧基羰基，氨基，R 基团中的氢任选被卤素任意取代；或 R 为氢。

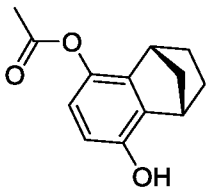
在一些实施方式中，上述式(02)、式(03)、式(04)所示的各化合物或它们的对映异构体中，R 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、特戊烷基、正戊烷基、正己烷基、正庚烷基、正辛烷基、

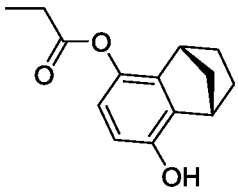
正癸烷基、正十一烷基、正十二烷基、正十六烷基、正十七烷基、正十八烷基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、二甲胺基、二甲胺基甲基、1-氯乙基、2-氯乙基、1-氯丙基、2-氯丙基、3-氯丙基、5-氯戊烷基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、苯基、苯甲基、苯乙基、苯丙基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

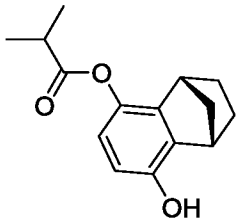
在一些实施方式中，上述式(02)、式(03)、式(04)所示的各化合物或它们的对映异构体中，R 为氢、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、特戊烷基、正戊烷基、正己烷基、正庚烷基、正辛烷基、正癸烷基、正十一烷基、正十二烷基、正十六烷基、正十八烷基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、二甲胺基、二甲胺基甲基、1-氯乙基、2-氯乙基、1-氯丙基、2-氯丙基、3-氯丙基、5-氯戊烷基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、苯基、苯甲基、苯乙基、苯丙基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

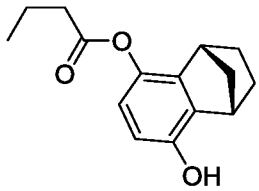
在一些实施方式中，当虚线不存在时，R 不为甲基、叔丁基和正十七烷基。在一些实施方式中，当虚线为键时，R 不为乙基。

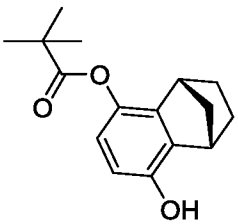
在一些实施方式中，化合物(03)的结构选自如下式所示之一：

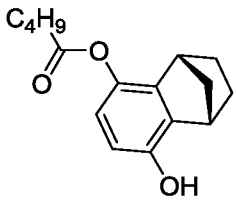

(03-1)；

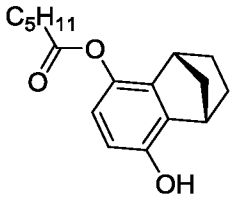

(03-2)；

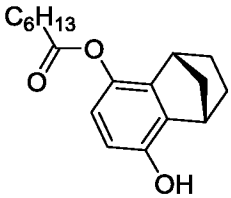

(03-3)；

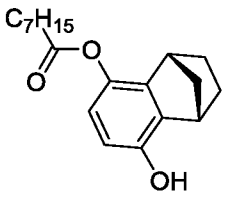

(03-4)；

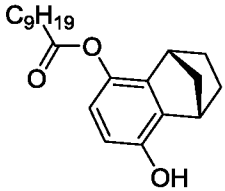

(03-5)；

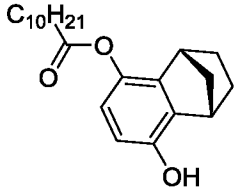

(03-6)；

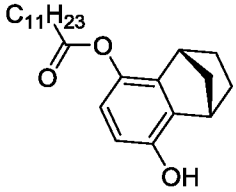

(03-7)；

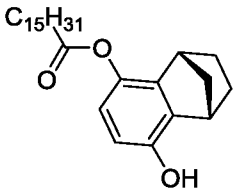

(03-8)；

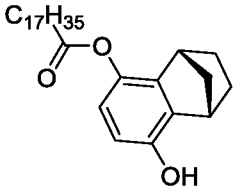

(03-9)；

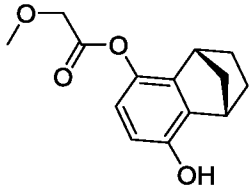

(03-10)；

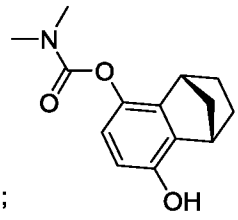

(03-11)；

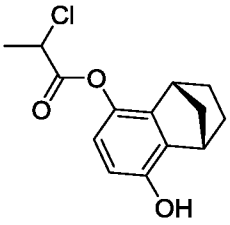

(03-14)；

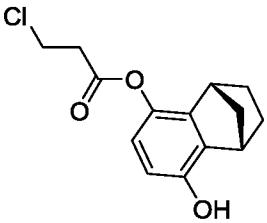

(03-15) ;

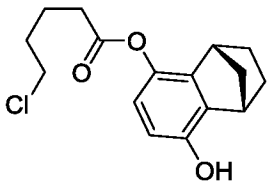

(03-16) ;

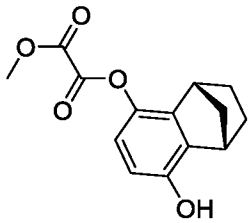

(03-17) ;

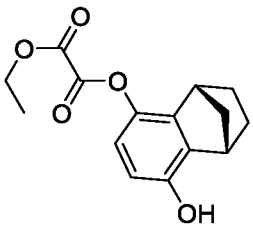

(03-18) ;

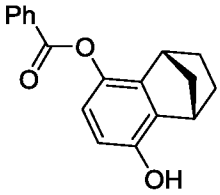

(03-19) ;

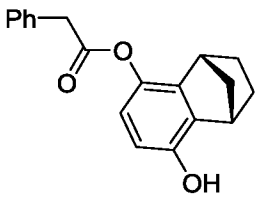

(03-20) ;

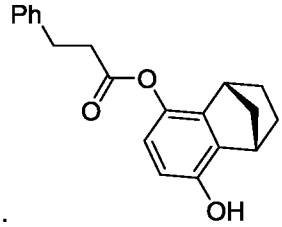

(03-21) ;

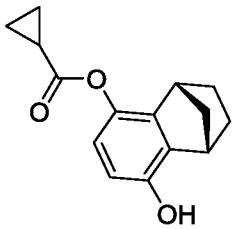

(03-22) ;

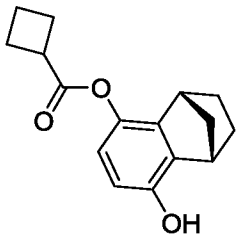

(03-23) ;

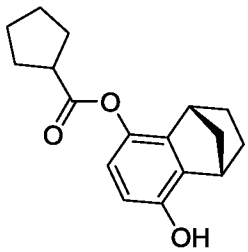

(03-24) ;

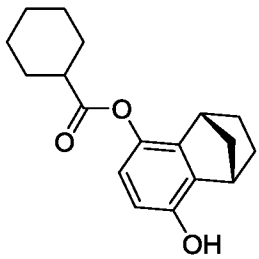

(03-25) ;

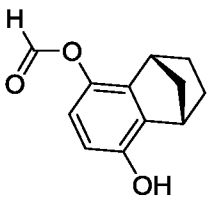

(03-26) ;


(03-27) ;

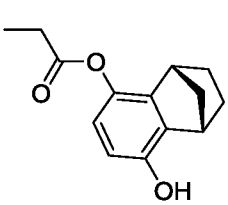

(03-28) ;

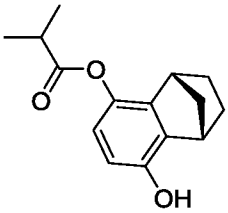

(03-29) ;

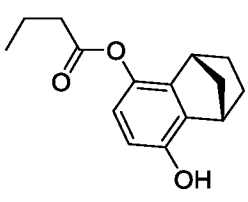

(03-30) ;

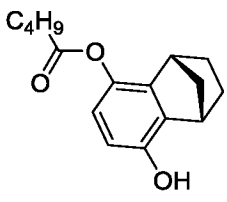

(03-31) 。

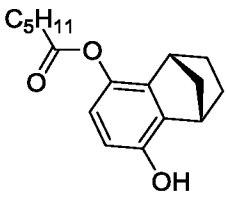
在一些实施方式中，化合物(03)的结构选自如下式所示之一：

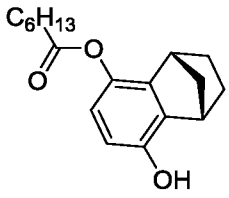

(03-2) ;

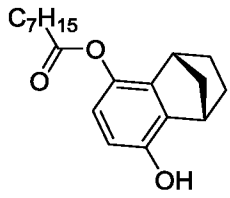

(03-3) ;

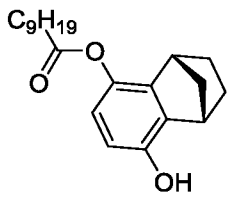

(03-4) ;

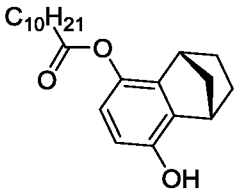

(03-6) ;

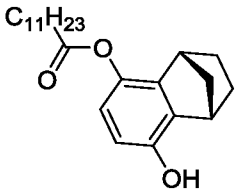

(03-7) ;

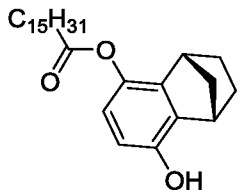

(03-8) ;

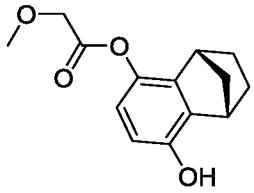

(03-9) ;

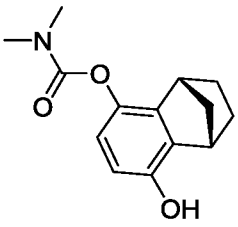

(03-10) ;

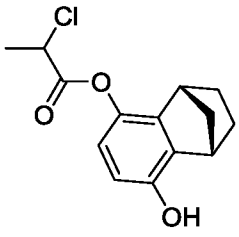

(03-11) ;

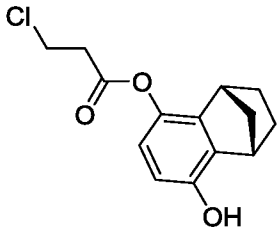

(03-14) ;

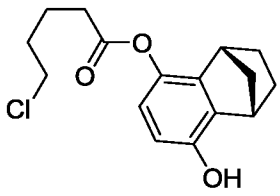

(03-15) ;

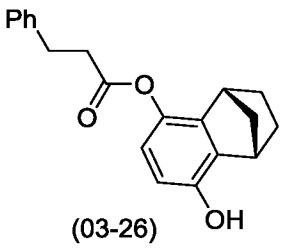

(03-17) ;

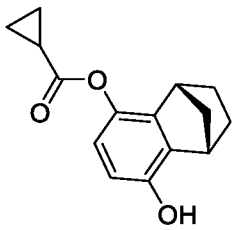

(03-18) ;

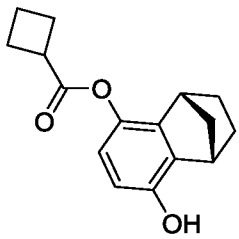

(03-19) ;

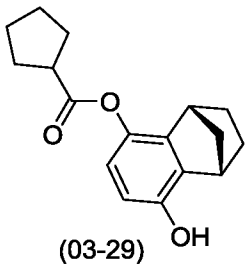

(03-20) ;

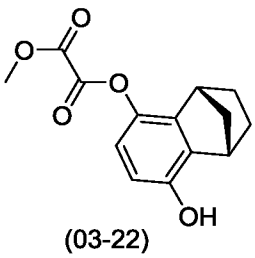

(03-21) ;

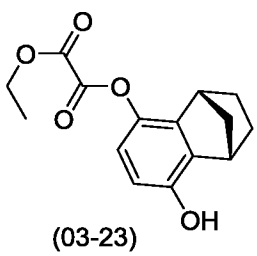

(03-26) ;

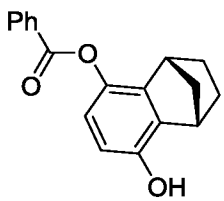

(03-27) ;

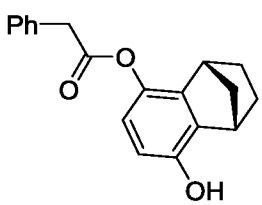

(03-28) ;

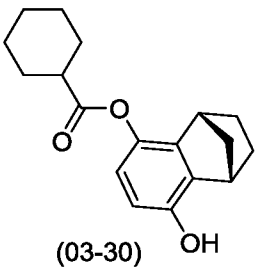

(03-29) ;

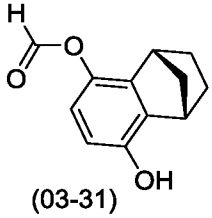

(03-22) ;


(03-23) ;


(03-24) ;


(03-25) ;


(03-30) ;


(03-31) 。

在一些实施方式中，式(03)所示化合物或其对映异构体可与苯磺酰氯、对甲苯磺酰氯、甲磺酰氯、三氟甲磺酸酐、N,N-二甲胺基磺酰氯等试剂，在四氢呋喃等醚类、乙酸乙酯等酯类、环己烷等烷烃类、DMF

等非质子性溶剂中进行磺化反应，制备得到化合物(04) 或其对映异构体。在一些实施方式中，式(03)所示化合物或其对映异构体与甲磺酰氯等试剂，在四氢呋喃等醚溶剂中进行磺化反应，制备得到化合物(04) 或其对映异构体。在一些实施方式中，式(03)所示化合物或其对映异构体可与对甲苯磺酰氯等试剂，在乙酸乙酯等酯类等溶剂中进行磺化反应，制备得到化合物(04) 或其对映异构体。

在一些实施方式中，上述磺化反应中，可加入缚酸剂，缚酸剂与化合物(03)的摩尔比可为 1.2:1~10:1，优选 1.2:1~5.0:1，更优选 1.2:1~3.0:1。所述缚酸剂可以为吡啶、三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉中的至少一种。

在一些实施方式中，上述磺化反应中，反应温度可为 0℃~80℃，优选 0℃~60℃，更优选 0℃~30℃，有利于反应控制和产物的生成和获得。

本发明中，涉及双键还原的反应时，可以使用钯碳和氢气还原，也可以使用其它适合的还原剂还原。

前述方法所制备得到的化合物(04) 或其对映异构体，可进一步与取代硼酸化合物、环硼氧烷化合物或其衍生物进行偶联等反应，得到单一构型的化合物。

本发明提供的方法，可以以较高的光学纯度获得目标化合物，有利于单一构型的药物或药物中间体的获得和成本控制。

具体实施方式

为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案，下面进一步披露一些非限制实施例对本发明作进一步的详细说明。

本发明所使用的试剂均可以从市场上购得或者可以通过本发明所描述的方法制备而得。

本发明中，g：克；mL 或 ml：毫升；mmol：毫摩尔；℃：摄氏度； h：小时；MS(ESI, pos.ion)m/z：质谱(电喷雾电离，正离子)质荷比；$CDCl_3$：氘代氯仿；DMSO：二甲基亚砜；DMF：N,N-二甲基甲酰胺；DMAP ：4-二甲氨基吡啶；NaCl：氯化钠；MHz：兆赫。

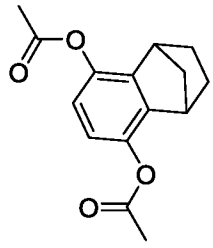
化学结构中，Ph 表示苯基。

本发明中，在反应中，反应原料的剩余量不超过投料量或理论产量的 5%或者不超过投料量或理论产量的 2%或者不超过投料量或理论产量的 0.5%时，视为反应完全。

本发明中，如“式(1)所示化合物”或与其相类似的表述，和如“化合物(1)”或与其类似的表述，没有实质差别，指代同样的化合物，

本发明中，室温指温度为 15℃-30℃。

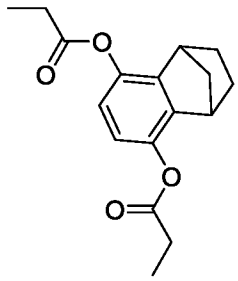
ee(对映体过量，enantiomeric excess)值计算方法：ee = ([SR]-[RS]) / ([SR]+[RS])*100%或 ee = ([RS]-[SR]) / ([SR]+[RS])*100%，在本发明中，主要产物为 SR 构型产物或其对映异构体 RS 构型产物，因此只计算主要产物的 ee 值； 其中[SR]表示 SR 构型产物含量，[RS]表示 RS 构型含量。



(02-1)的合成

化合物(01) (25.0g, 141.9 mmol, 1.0 eq.)溶于 428g 四氢呋喃中，然后加入 DMAP (3.42g, 28.0 mmol, 0.20 eq.)和三乙胺(45.2g, 446.7 mmol, 3.0 eq.)，反应体系降温到 0℃，向体系中滴加乙酰氯(28.46g，364.9mmol，2.6 eq.)，滴加完毕后在室温下搅拌，反应混合物在室温下搅拌 4h，停止反应，向体系中加 200ml 水，分液，水相用 70ml 乙酸乙酯萃取，有机层合并减压蒸馏至干 得到粗品，粗品用 175g 环己烷重结晶，得到化合物(02-1)：34.5g，灰白色固体，收率 93.5%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.79 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.34 (dd, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 2H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 261.1，$[M+NH_4]^+$ = 278.1。

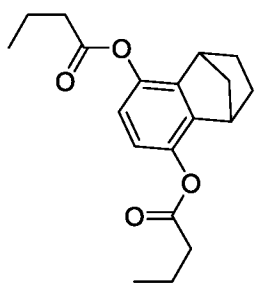
实施例 2



(02-2) 的合成

化合物(01) (25.0g, 141.9 mmol, 1.0 eq.)溶于 428g 四氢呋喃中，然后加入 DMAP (3.42g, 28.0 mmol, 0.20 eq.)和三乙胺(45.2g, 446.7 mmol, 3.0 eq.)，反应体系降温到 0℃，向体系中滴加丙酰氯(33.67g，364.9mmol，2.6 eq.)，滴加完毕后反应在室温下搅拌，反应混合物在室温下搅拌 4h，停止反应，向体系中加 200ml 水，分液，水相用 70ml 乙酸乙酯萃取，有机层合并减压蒸馏至干得到粗品，粗品用 30g 乙醇溶解，滴加 120g 水，析出固体，过滤干燥，得到化合物(02-2)：38.1g，灰白色固体，收率 95.1%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.77 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.60 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 289.1，$[M+NH_4]^+$ = 306.1。

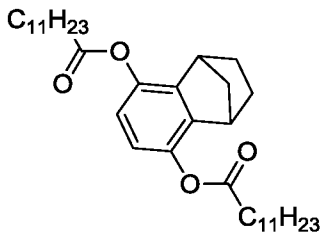
实施例 3



(02-4)的合成

化合物(01) (25.0g, 141.9 mmol, 1.0 eq.)溶于 428g 乙酸乙酯中，然后加入 DMAP (3.42g, 28.0 mmol, 0.20 eq.)和三乙胺(45.2g, 446.7 mmol, 3.0 eq.)，反应体系降温到 0℃，向体系中滴加丁酰氯(38.67g，364.9mmol，2.6 eq.)，滴加完毕后反应在室温下搅拌，反应混合物在室温下搅拌 4h，停止反应，向体系中加 200ml 水，分液，水相用 70ml 乙酸乙酯萃取，有机层减压蒸馏至干，残留物进行硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=5:1，体积比)得到化合物(02-4)：41.5g，无色液体，收率 92.4%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.76 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.93-1.72 (m, 7H), 1.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.32 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 317.2，$[M+NH_4]^+$ = 334.2。

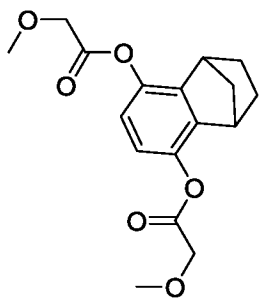
实施例 5



(02-14)的合成

化合物(01)(5.0g, 28.4 mmol, 1.0 eq.)溶于 20g 环己烷中，然后加入 DMAP (0.34g, 2.84 mmol, 0.10 eq.)和三乙胺(8.04g, 79.5mmol, 2.8 eq.)，反应体系降温到 0℃，向体系中滴加十二烷酰氯(16.14g, 73.8mmol, 2.6 eq.)，滴加完毕后反应在室温下搅拌，搅拌 4h，停止反应，向体系中加 25ml 水，分液，水相用 70ml 环己烷萃取，有机层减压蒸馏至干得到粗品，粗品用 65g DMSO 打浆纯化得到化合物(02-14)：14.0g，灰白色固体，收率 91.2%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.75 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.81-1.71 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.46-1.22 (m, 34H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 541.4, $[M+NH_4]^+$ = 558.4。

实施例 6

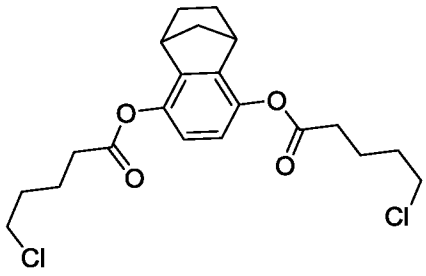


(02-17)的合成

化合物(01) (5.0g, 28.4 mmol, 1.0 eq.)溶于 20g 乙腈中，然后加入 4-二甲氨基吡啶 (DMAP，0.34g, 2.84 mmol, 0.10 eq.)和三乙胺(8.04g, 79.5mmol, 2.8 eq.)，反应体系降温到 0℃，向体系中滴加甲氧基乙酰氯(8.00g, 73.8mmol, 2.6 eq.)，滴加完毕后反应在室温下搅拌，搅拌 4h，停止反应，向体系中加 50ml 水，分液，水相用 70ml 乙酸乙酯萃取两次，有机层减压蒸馏至干，残留物用 50g 体积比为正己烷:乙酸乙酯=5:1 的溶剂重结晶，得到化合物(02-17)：8.3g，灰白色固体，收率 91.3%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 6.83 (s, 2H), 4.33 (s, 4H), 3.56 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 1.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.36 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 2H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ =321.1，$[M+Na]^+$ = 343.1。

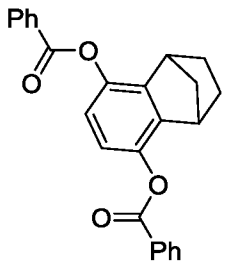
实施例 7



(02-21)的合成

化合物(01) (5.0g, 28.4 mmol, 1.0 eq.)溶于 20g 环己烷中，然后加入 DMAP (0.34g, 2.84 mmol, 0.10 eq.)和三乙胺(8.04g, 79.5mmol, 2.8 eq.)，反应体系降温到 0℃，向体系中滴加 5-氯戊酰氯(11.44g, 73.8mmol, 2.6 eq.)，滴加完毕后反应在室温下搅拌，搅拌 2h，停止反应，向体系中加 25ml 水，分液，水相用 70ml 乙酸乙酯萃取，有机层减压蒸馏至干，残留物进行硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=5:1，体积比)得到化合物(02-21)：11.0g，无色液体，收率 93.6%；1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.78 (s, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.64 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.01-1.75 (m, 11H), 1.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.37-1.29 (m, 2H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 413.1，$[M+NH_4]^+$ = 430.1。

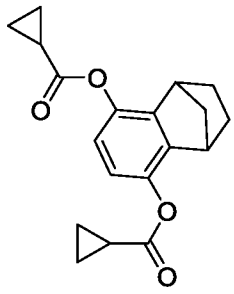
实施例 8



(02-24)的合成

化合物(01) (5.0g, 28.4 mmol, 1.0 eq.)溶于 20g DMF 中，然后加入 DMAP (0.34g, 2.84 mmol, 0.10 eq.)和三乙胺(8.04g, 79.5mmol, 2.8 eq.)，反应体系降温到 0℃，向体系中滴加苯甲酰氯(10.37g, 73.8mmol, 2.6 eq.)，滴加完毕后反应在室温下搅拌，搅拌 4h，停止反应，向体系中加 50ml 水，分液，水相用 70ml 乙酸乙酯萃取两次，有机层用 45ml 饱和氯化钠溶液洗涤，然后减压蒸馏至干，残留物用 30g 甲苯重结晶，得到化合物(02-24)：9.9g，灰白色固体，收率 90.8%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 -8.20 (m, 4H), 7.66 (dd, *J* = 8.9, 6.0 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 6.97 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 1.87 (dd, *J* = 8.8, 3.8 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.46-1.41 (m, 2H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 385.1，$[M+NH_4]^+$ = 402.1。

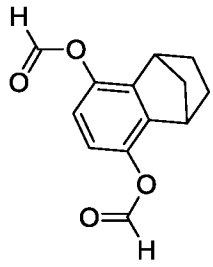
实施例 9



(02-27)的合成

化合物(01) (5.0g, 28.4 mmol, 1.0 eq.)溶于30g 二氯甲烷中，然后加入DMAP (0.34g, 2.84 mmol, 0.10 eq.)和三乙胺(8.04g, 79.5mmol, 2.8 eq.)，反应体系降温到 0℃，向体系中滴加环丙基甲酰氯(7.71g, 73.8mmol, 2.6 eq.)，滴加完毕后反应在室温下搅拌，搅拌 4h，停止反应，向体系中加 30ml 水，分液，水相用 70ml 乙酸乙酯萃取，有机层减压蒸馏至干，残留物进行硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=5:1，体积比)得到化合物(02-27)：7.9g 油状物，收率 89.3%；1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.65 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.34 (dd, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 2H), 1.15-1 .03 (m, 4H), 0.99 - 0.89 (m, 4H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 313.1，$[M+NH_4]^+$ = 330.1。

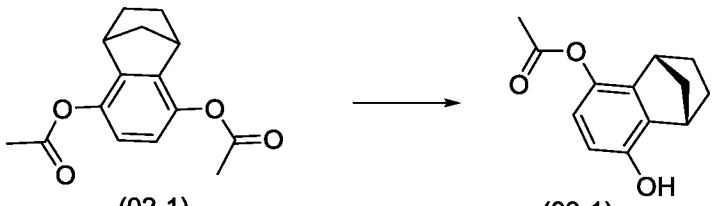
实施例 10



(02-31)的合成

室温下把甲酸(65.3g, 1419mmol, 10.0eq)加入到乙酸酐(115.9g, 1135mmol, 8.0eq)中，混合均匀后加热到 60℃，60℃下搅拌 1 小时降温到室温。搅拌下把前述液体滴加到化合物(01) (25.0g, 141.9 mmol, 1.0 eq.)与醋酸钠(11.6 g, 141.9 mmol, 1.0 eq.)的混合物中，反应在室温下搅拌 4 小时。向反应混合物中加入甲苯(500ml)，体系用水洗涤(200ml*3 次)，有机层用硫酸钠干燥后减压蒸馏至干得到粗品，粗品进行硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=6:1，体积比)得到化合物(02-31)：24.7g，无色油状物，收率 75.0%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 2H), 6.85 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.34-1.27 (m, 2H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 233.2，$[M+NH_4]^+$ = 250.2。

实施例 11



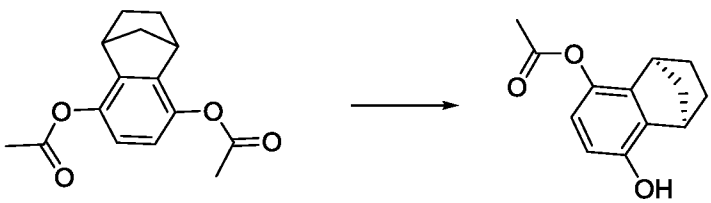
(02-1) (03-1)

向反应瓶中加入 40.0g 缓冲液(0.1mol/L NaH_2PO_4，pH=8.0)、5.0g 四氢呋喃、5.0g 化合物(02-1)和 0.5g 重组大肠杆菌酯酶，25℃搅拌，反应过程中用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH=8.0，搅拌 4h 取样检测，化合物(02-1)含量少于 5%停止反应。反应体系用 70ml 乙酸乙酯萃取两次，有机层用饱和氯化钠洗涤，有机层蒸干得到化合物(03-1)粗品。化合物(03-1)粗品用 20g 甲苯进行重结晶，得到化合物(03-1)：灰白色固体，3.4g，产率 80.9%，ee 值 81%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.52 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.88 (ddd, *J* = 10.7, 6.3, 3.2 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.45-1.41 (m, 2H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 219.1，$[M+NH_4]^+$ = 236.1。

不同酶制备化合物(03-1)：

向反应瓶中加入 40.0g 缓冲液(0.1mol/L NaH_2PO_4，pH=9.0)、20.0g 乙醇、5.0g 化合物(02-1)和 1.0g 洋葱假单胞菌脂肪酶，25℃搅拌，反应过程中用饱和碳酸钠溶液调节 pH=9.0，搅拌 4h 取样检测，化合物(02-1)含量少于 5%停止反应。反应体系用 70ml 乙酸乙酯萃取两次，有机层用饱和氯化钠洗涤，有机层蒸干得到化合物(03-1)粗品。化合物(03-1)粗品用 20g 甲苯进行重结晶，得到化合物(03-1)：灰白色固体，3.3g，产率 78.8%，ee 值 65%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.52 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.88 (ddd, *J* = 10.7, 6.3, 3.2 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.45-1.41 (m, 2H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 219.1，$[M+NH_4]^+$ = 236.1。

不同酶制备化合物(03-1)对映异构体：



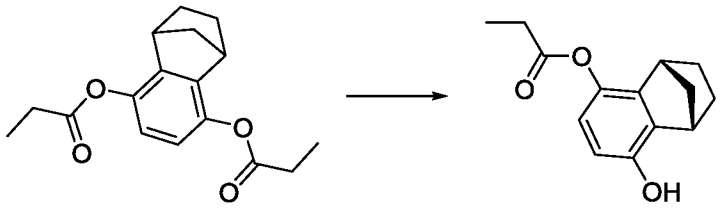
(02-1) (03-1)对映异构体

向反应瓶中加入 40.0g 缓冲液(0.1mol/L NaH_2PO_4，pH=9.0)、20.0g 乙酸异丙酯、5.0g 化合物(02-1)和 1.0g 脂肪酶诺维信 435，25℃搅拌，反应过程中用饱和碳酸钠溶液调节 pH=9.0，搅拌 4h 取样检测，化合物(02-1)含量少于 5%停止反应。反应体系用 70ml 乙酸乙酯萃取两次，有机层用饱和氯化钠洗涤，有机层蒸干得到化合物(03-1)粗品。化合物(03-1)粗品用 20g 甲苯进行重结晶，得到化合物(03-1)对映异构体：

灰白色固体，3.4g，产率 80.9%，ee 值 70%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.52 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.88 (ddd, *J* = 10.7, 6.3, 3.2 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.45-1.41 (m, 2H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 219.1，$[M+NH_4]^+$ = 236.1。

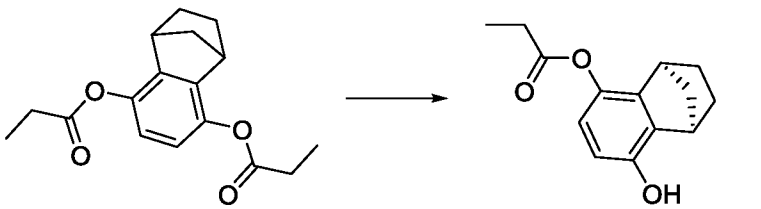
在分别使用曲霉真菌蛋白酶或芽孢杆菌蛋白酶替代实施例 11 中的酶，其他采用相同条件和操作时，获得主要为(03-1)对映异构体的产物，ee 值分别为 60%、88%。

实施例 12



(02-2) (03-2)

向反应瓶中加入 40.0g 缓冲液(0.2mol/L 三乙醇胺-盐酸缓冲盐，pH=6.0)、20.0g 甲基叔丁基醚、5.0g 化合物(02-2)和 0.5g 荧光假单胞菌脂肪酶(PFL)，25℃搅拌，反应过程中用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH=6.0，搅拌 4h 取样检测，化合物(02-2)含量少于 5%停止反应。反应体系用 70ml 乙酸乙酯萃取两次，有机层用饱和氯化钠洗涤，有机层减压蒸干得到化合物(03-2)粗品。化合物(03-2)粗品用 10g 体积比为正己烷:乙酸乙酯=6:1 的溶剂进行重结晶，得到化合物(03-2)：灰白色固体，3.4g，产率 84.6%，ee 值 95%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.59 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.33-1.20 (m, 5H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 233.1，$[M+NH_4]^+$ = 250.1。



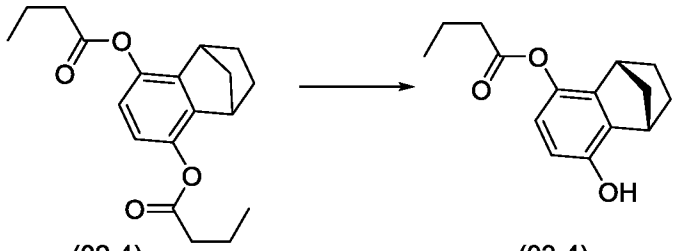
(02-2) (03-2)对映异构体

向反应瓶中加入 40.0g 缓冲液(0.1mol/L NaH_2PO_4，pH=8.0)、20.0g 乙酸异丙酯、5.0g 化合物(02-2)和 0.5g 芽孢杆菌蛋白酶，25℃搅拌，反应过程中用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH=8.0，搅拌 4h 取样检测，化合物(02-2)含量少于 5%停止反应。反应体系用 70ml 乙酸异丙酯萃取两次，有机层用饱和氯化钠洗涤，有机层减压蒸干得到化合物(03-2)对映异构体的粗品。化合物(03-2) 对映异构体的粗品用 10g 体积比为环己烷进行重结晶，得到化合物(03-2)对映异构体：灰白色固体，3.1g，产率 77.0%，ee 值 65%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.59 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 8.8 Hz,

1H), 1.33-1.20 (m, 5H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 233.1，$[M+NH_4]^+$ = 250.1。

在分别使用脂肪酶诺维信 435 或曲霉真菌蛋白酶替代实施例 12 中的荧光假单胞菌脂肪酶(PFL)，其他采用相同条件和操作时，获得主要为(03-2)对映异构体的产物，ee 值分别为 40%、47%。

实施例 13

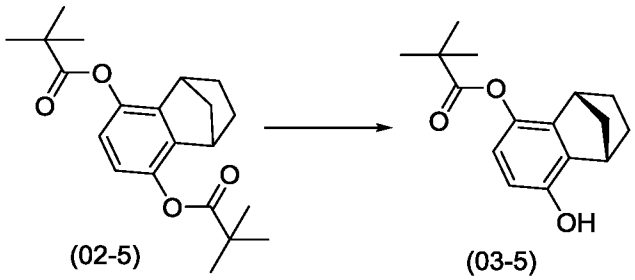


(02-4) (03-4)

向反应瓶中加入 40.0g 缓冲液(0.1mol/L KH_2PO_4，pH=7.0)、20.0g 乙酸乙酯、5.0g 化合物(02-4)和 0.3g 疏棉状嗜热丝孢菌脂肪酶(TLL)，15℃搅拌，反应过程中用饱和碳酸钠溶液调节 pH=7.0，搅拌 6h 取样检测，化合物(02-4)含量少于 5%停止反应。反应体系用 70ml 乙酸乙酯萃取两次，有机层用饱和氯化钠洗涤，有机层蒸干得到化合物(03-4)粗品。粗品进行硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=4:1，体积比)，得到化合物(03-4)：无色油状物，3.7g，产率 95.1%，ee 值 97%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.89 – 1.72 (m, 5H), 1.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.29-1.21 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 247.1，$[M+NH_4]^+$ = 264.1。

在分别使用脂肪酶诺维信 435、曲霉真菌蛋白酶或芽孢杆菌蛋白酶替代实施例 13 的疏棉状嗜热丝孢菌脂肪酶(TLL)，其他采用相同条件和操作时，获得主要为(03-4)对映异构体的产物，ee 值分别为 32%、20%、50%。

实施例 14



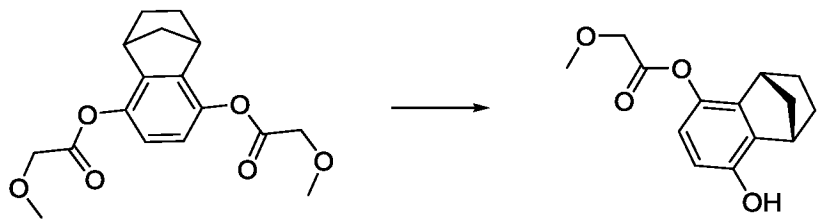
(02-5) (03-5)

向反应瓶中加入 40.0g 缓冲液(0.1M NaH_2PO_4，pH=9.0)、20.0g 四氢呋喃、5.0g 化合物(02-5)和 0.8g 荧光假单胞菌脂肪酶(PFL)，35℃搅拌，反应过程中用碳酸钠溶液调节 pH=9.0，搅拌 8h 取样检测，化合物(02-5)含量少于 5%停止反应。反应体系用 70ml 乙酸乙酯萃取两次，有机层用饱和氯化钠洗涤，有机层减压蒸馏得到化合物(03-5)粗品。粗品进行硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=4:1，体积比)，得到化合物(03-5)：粘稠液体，2.9g，产率 77.6%，ee 值 87%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.52 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 1.89 -1.73 (m, 2H), 1.74

(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.45 -1.41 (m, 11H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 261.1，$[M+NH^4]^+$ = 278.1。

在分别使用脂肪酶诺维信 435、曲霉真菌蛋白酶或芽孢杆菌蛋白酶替代实施例 14 中的荧光假单胞菌脂肪酶(PFL)，其他采用相同条件和操作时，获得主要为(03-5)对映异构体的产物。

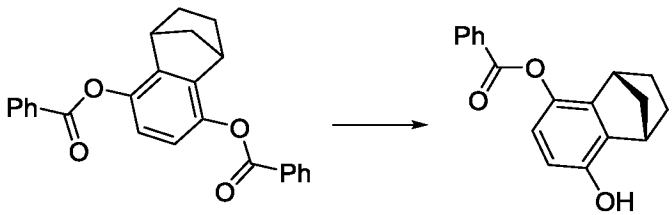
实施例 15



(02-17) (03-17)

向反应瓶中加入 40.0g 缓冲液(0.1mol/L 甘氨酸-氢氧化钠缓冲盐，pH=9.5)、20.0g 环己烷、5.0g 化合物(02-17)和 0.3g 皱褶假丝酵母脂肪酶(CRL)，10℃搅拌，反应过程中用碳酸钠溶液调节 pH=9.5，搅拌 4h 取样检测，化合物(02-17)含量少于 5%停止反应。反应体系用 70ml 乙酸乙酯萃取两次，有机层用饱和氯化钠洗涤，有机层减压蒸干得到化合物(03-17)粗品。粗品用 20g 乙酸乙酯:正己烷=1:10(体积比)进行重结晶，得到化合物(03-17)：灰白色固体，3.2g，产率 83.2%，ee 值 90%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.30-1.21 (m, 2H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 249.3，$[M+NH_4]^+$ = 266.3。

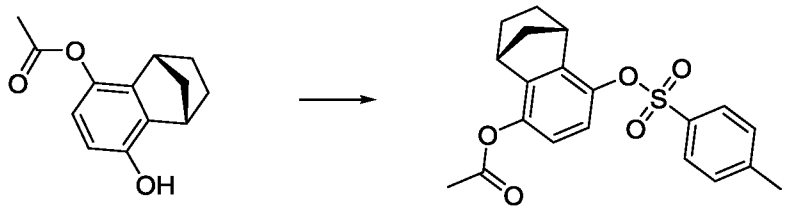
实施例 16



(02-24) (03-24)

向反应瓶中加入 40.0g 缓冲液((0.1mol/L NaH_2PO_4，pH=9.5))、40.0g 乙酸异丙酯、5.0g 化合物(02-24)和 1.0g 皱褶假丝酵母脂肪酶(CRL)，40℃搅拌，反应过程中用碳酸钠水溶液调节 pH=9.5，搅拌 6h 取样检测，化合物(02-24)含量少于 5%停止反应。反应体系用 70ml 乙酸异丙酯萃取两次，有机层用饱和氯化钠洗涤，有机层减压蒸干得到化合物(03-24)粗品；粗品用 20g 甲苯进行重结晶，得到化合物(03-24)：灰白色固体，2.7g，产率 74.8%，ee 值 40%；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32-8.23 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.54 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.03-1.80 (m, 3H), 1.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.32-1.23 (m, 2H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 281.1，$[M+NH_4]^+$ = 298.1。

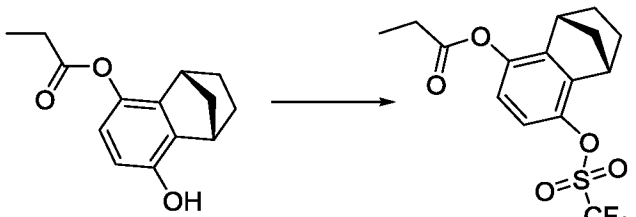
实施例 17



(03-1) (04-1)

向反应瓶中加入 2.18g 化合物(03-1)和 30g 四氢呋喃，氮气保护下降温到 0℃，再加入 1.52g 三乙胺(1.5eq)，慢慢加入 2.10g 对甲苯磺酰氯(1.1eq)， 0℃搅拌 0.5h，然后室温反应 1.5 小时。向反应体系中加入 100ml 冰水，分出四氢呋喃层，水层用乙酸乙酯萃取(20ml*2 次)，有机层合并，用饱和 NaCl 溶液洗涤(20ml*2 次)，减压蒸干得到化合物粗品，化合物粗品进行硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=8:1，体积比)，得到化合物(04-1)：3.50g 无色油状物，产率 94.1%。所得化合物(04-1)检测：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.75 – 6.64 (m, 2H), 3.29 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.85 – 1.67 (m, 2H), 1.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.29 – 1.14 (m, 2H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 373.0，$[M+NH_4]^+$ = 390.1，$[M+Na]^+$ = 395.1。

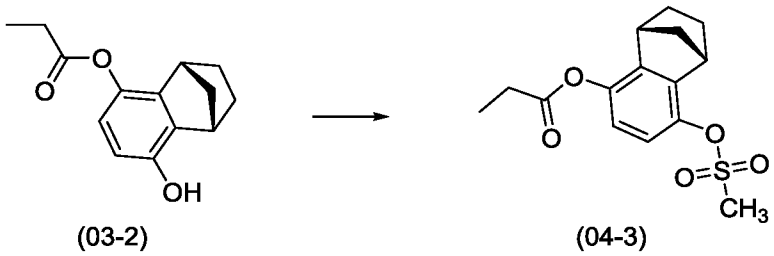
实施例 18



(03-2) (04-2)

向反应瓶中加入 2.32g 化合物(03-2)和 30g 四氢呋喃，氮气保护下降温到-10℃，再加入 2.69g 吡啶(3.4eq)，分批滴加 4.23g 三氟甲磺酸酐(1.5eq)，-10℃搅拌 1h，然后室温反应 1.5 小时。向反应体系中加入 100ml 冰水，用 4N 盐酸调节水相 pH 到 3，分出四氢呋喃层，水层用乙酸乙酯萃取(20ml*2 次)，有机层合并，用饱和 NaCl 溶液洗涤(20ml*2 次)，减压蒸干得到油状物，油状物进行硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=50:1，体积比)，得到化合物(04-2)：3.40g 无色油状物，产率 93.3%。所得化合物(04-2)检测：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.62 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.31 (dt, *J* = 15.1, 7.5 Hz, 5H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 365.0，$[M+Na]^+$ = 386.9。

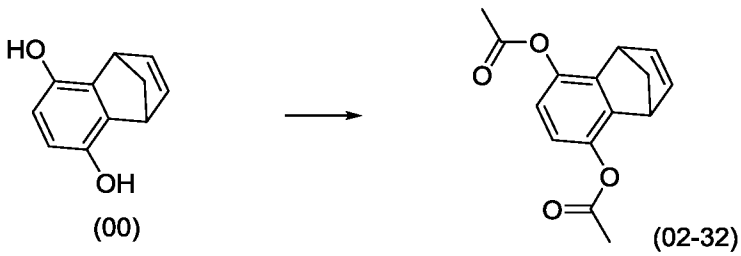
实施例 19



(03-2) (04-3)

向反应瓶中加入 2.32g 化合物(03-2)和 30g 四氢呋喃，氮气保护下降温到 0℃，再加入 1.52g 三乙胺(1.5eq)，慢慢加入 1.37g 甲磺酰氯(1.2eq)，0℃搅拌 0.5h，然后室温反应 1.5 小时。向反应体系中加入 100ml 冰水，分出四氢呋喃层，水层用乙酸乙酯萃取(20ml*2 次)，有机层合并，用饱和 NaCl 溶液洗涤(20ml*2 次)，减压蒸干得到化合物(04-3)粗品，粗品进行硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=7:1，体积比)，得到化合物(04-3)：2.95g 无色油状物，产率 95.2%。所得化合物(04-3)检测：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.61 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01 – 1.83 (m, 2H), 1.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.32 (m, 5H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 311.1，$[M+NH_4]^+$ = 328.1，$[M+Na]^+$ = 333.1。

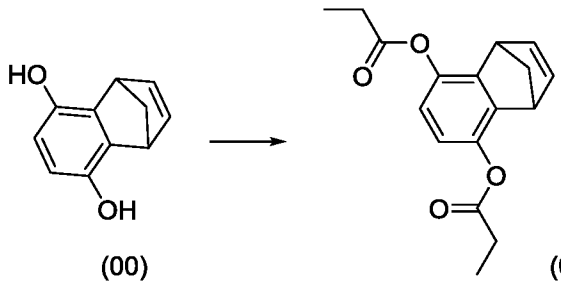
实施例20



(00) (02-32)

化合物(00) (5.0g, 28.7 mmol, 1.0 eq.)溶于 50g 乙酸乙酯中，然后加入 DMAP (0.35g, 2.9 mmol, 0.10 eq.)和三乙胺(7.3g, 71.8 mmol, 2.5 eq.)，反应体系降温到 0℃，向体系中滴加乙酸酐(6.4g，63.1mmol，2.2 eq.)，滴加完毕后在室温下搅拌，反应混合物在室温下搅拌 4h，停止反应，向体系中加 50ml 水，分液，水相用 25ml 乙酸乙酯萃取，有机层合并减压蒸馏至干得到粗品，粗品用 20g 环己烷重结晶，得到化合物(02-32)：7.0g，灰白色固体，收率 94.5%；1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.81 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.23 (dd, J = 17.2, 7.1 Hz, 2H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 259.1，$[M+NH_4]^+$ = 276.1。

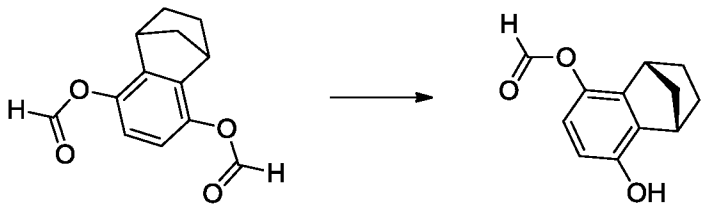
实施例21



(00) (02-33)

化合物(00) (5.0g, 28.7 mmol, 1.0 eq.)溶于50g 乙酸乙酯中，然后加入 DMAP (0.35g, 2.9 mmol, 0.10 eq.)和三乙胺(7.3g, 71.8 mmol, 2.5 eq.)，反应体系降温到0℃，向体系中滴加丙酸酐(9.3g，63.1mmol，2.2 eq.)，滴加完毕后在室温下搅拌，反应混合物在室温下搅拌4h，停止反应，向体系中加50ml 水，分液，水相用25ml 乙酸乙酯萃取，有机层合并减压蒸馏至干得到粗品，粗品用22g 环己烷重结晶，得到化合物(02-32)：7.9g，灰白色固体，收率96.1%；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 6.80 (s, 2H), 6.64 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.61 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 2.22 (dd, J = 16.2, 7.3 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 6H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 287.1，$[M+NH_4]^+$ = 304.1。

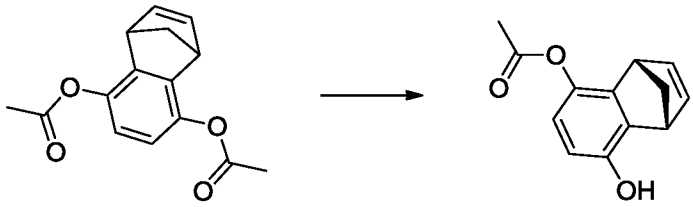
实施例22



(02-31) (03-31)

向反应瓶中加入40.0g 缓冲液(0.1mol/L 磷酸二氢钠-氢氧化钠缓冲盐，pH=7.5)、30.0g 乙酸乙酯、5.0g 化合物(02-31)和0.5g 荧光假单胞菌脂肪酶(PFL)，20℃搅拌，反应过程中用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH=7.5，取样检测，化合物(02-31)含量少于5%停止反应。反应体系用30ml 乙酸乙酯萃取两次，有机层用饱和氯化钠洗涤，有机层减压蒸干得到化合物(03-31)粗品。化合物(03-31)粗品进行硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=4:1，体积比)，得到化合物(03-31)：粘稠液体，4.0g，产率91.0%，ee 值50%；1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.55 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 1.97 – 1.81 (m, 2H), 1.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.26 – 1.22 (m, 2H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 205.2，$[M+NH_4]^+$ = 222.2，$[M+Na]^+$ = 227.2。

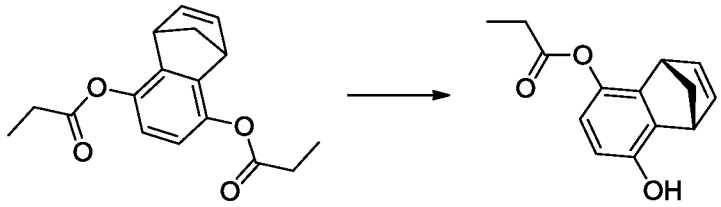
实施例23



(02-32) (03-32)

向反应瓶中加入 40.0g 缓冲液(0.1mol/L 磷酸二氢钠-氢氧化钠缓冲盐，pH=7.5)、30.0g 乙酸异丙酯、5.0g 化合物(02-32)和 0.5g 荧光假单胞菌脂肪酶(PFL)，20℃搅拌，反应过程中用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH=7.5，取样检测，化合物(02-32)含量少于 5%停止反应。反应体系用 30ml 乙酸异丙酯萃取两次，有机层用饱和氯化钠洗涤，有机层减压蒸干得到化合物(03-32)粗品。化合物(03-32)粗品进行硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=4:1，体积比)，得到化合物(03-32)：粘稠液体，3.9g，产率 93.2%，ee 值 65%；1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 6.79 (dt, J = 8.1, 5.1 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 – 2.17 (m, 2H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 217.1，$[M+NH_4]^+$ = 234.1。

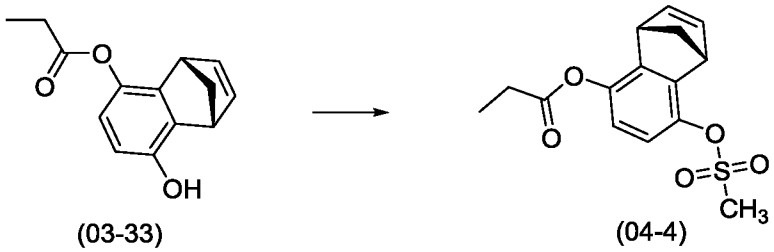
实施例24



(02-33) (03-33)

向反应瓶中加入40.0g 缓冲液(0.1mol/L 磷酸二氢钠-氢氧化钠缓冲盐，pH=7.5)、30.0g 甲基叔丁基醚、5.0g 化合物(02-33)和0.5g 荧光假单胞菌脂肪酶(PFL)，20℃搅拌，反应过程中用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH=7.5，取样检测，化合物(02-33)含量少于5%停止反应。反应体系用30ml 甲叔醚萃取两次，有机层用饱和氯化钠洗涤，有机层减压蒸干得到化合物(03-33)粗品。化合物(03-33)粗品进行硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=4:1，体积比)，得到化合物(03-33)：白色固体，3.8g，产率92.1%，ee 值88%；1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.79 (ddd, J = 8.0, 5.1, 3.3 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 2.60 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 231.2，$[M+NH_4]^+$ = 248.2。

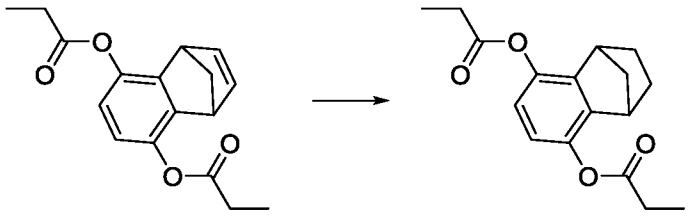
实施例25



(03-33) (04-4)

向反应瓶中加入 2.30g 化合物(03-33)和 30g 乙酸乙酯，氮气保护下降温到 0℃，再加入 1.52g 三乙胺(1.5eq)，慢慢加入 1.37g 甲磺酰氯(1.2eq)，0℃搅拌 0.5h，然后室温反应 3 小时。向反应体系中加入 100ml 冰水，分出乙酸乙酯层，水层用乙酸乙酯萃取(20ml*2 次)，有机层合并，用饱和 NaCl 溶液洗涤(20ml*2 次)，减压蒸干得到化合物(04-4)粗品，粗品进行硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=5:1，体积比)，得到化合物(04-4)：2.9g 无色油状物，产率 94.0%。所得化合物(04-4)检测：1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 – 6.76 (m, 3H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.62 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 309.1，$[M+NH_4]^+$ = 326.1，$[M+Na]^+$ = 331.1。

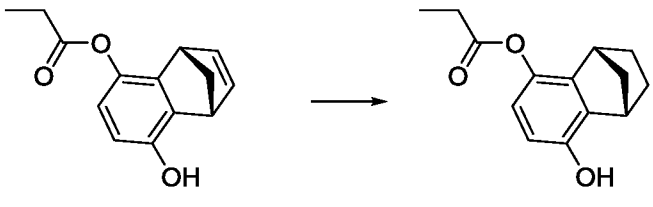
实施例 26



(02-33) (02-2)

向反应瓶中加入 2.86g 化合物(02-33)和 30g 乙酸乙酯，氮气保护下加入 500mg 10% 钯碳，氢气置换三次，然后反应体系在氢气球环境下室温搅拌，室温反应 5 小时。反应液过滤，15g 乙酸乙酯淋洗，滤液合并，减压蒸干得到化合物(02-2)：2.86g 白色固体，产率 99.3%。所得化合物(04-3)检测：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.77 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.60 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 289.1，$[M+NH_4]^+$ = 306.1。

实施例 27

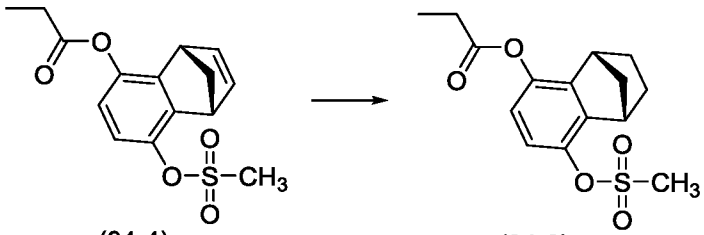


(03-33) (03-2)

向反应瓶中加入 2.30g 化合物(03-33)和 30g 乙酸乙酯，氮气保护下加入 450mg 10% 钯碳，氢气置换三次，然后反应体系在氢气球环境下室温搅拌，室温反应 5 小时。反应液过滤，15g 乙酸乙酯淋洗，滤

液合并，减压蒸干得到化合物(03-2)：2.30g 白色固体，产率 99.1%。所得化合物(03-2)检测：1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 6.79 (ddd, J = 8.0, 5.1, 3.3 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 2.60 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 231.2，$[M+NH_4]^+$ = 248.2。

实施例 28



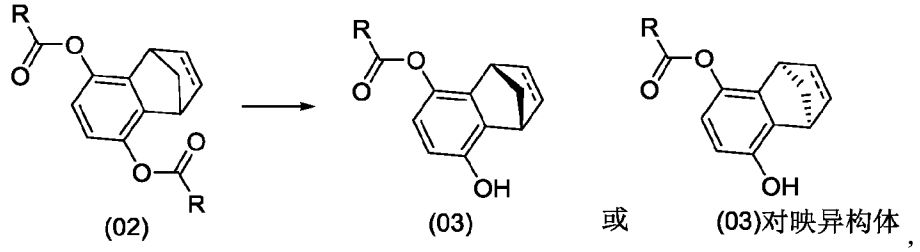
(04-4) (04-3)

向反应瓶中加入 2.0g 化合物(04-4)和 30g 乙酸乙酯，氮气保护下加入 400mg 10% 钯碳，氢气置换三次，然后反应体系在氢气球环境下室温搅拌，室温反应 5 小时。反应液过滤，15g 乙酸乙酯淋洗，滤液合并，减压蒸干得到化合物(04-3)：2.0g 无色液体，产率 99.5%。所得化合物(04-3)检测：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.61 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.32 (m, 5H)；MS(ESI, pos.ion)m/z：$[M+H]^+$ = 311.1，$[M+NH_4]^+$ = 328.1，$[M+Na]^+$ = 333.1。

本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述，相关人员明显能在本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术。本领域技术人员可以借鉴本文内容，适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是，所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明内。

权 利 要 求 书

1. 一种制备式(03)所示化合物或其对映异构体的方法，包括：式(02)所示化合物在酶作用下进行反应，得到式(03)所示化合物或其对映异构体，



(02) (03) 或 (03)对映异构体，

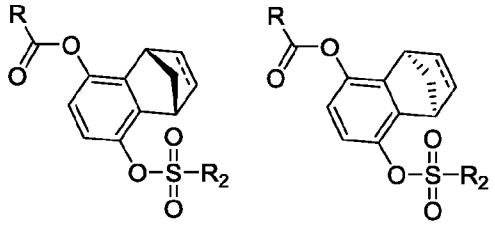
其中，

虚线表示键或不存在；

R 为氢，或 R 为 C1-C20 的直链或支链的烷基，C3-C10 的环烷基，芳基，杂芳基，C1-C6 的烷氧基，芳基氧基，杂芳基氧基，烷氧基羰基，氨基，R 基团中的氢任选被卤素任意取代；

所述酶为脂肪酶、酯酶、蛋白酶，或其混合物。

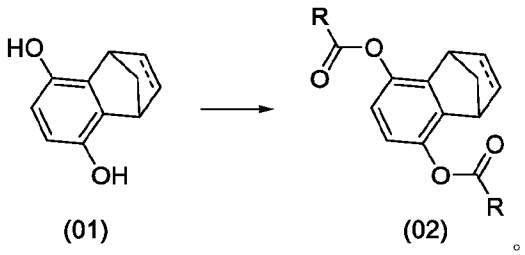
2. 一种制备式(04)所示化合物或其对映异构体的方法，包括：将根据权利要求 1 所述方法制备得到的式(03)所示化合物与磺化试剂经过磺化反应，得到式(04)所示化合物或其对映异构体，



(04)， (04)对映异构体，

其中，虚线表示键或不存在；R 为氢，或 R 为 C1-C20 的直链或支链的烷基，C3-C10 的环烷基，芳基，杂芳基，C1-C6 的烷氧基，芳基氧基，杂芳基氧基，烷氧基羰基，氨基，R 基团中的氢任选被卤素任意取代；R_2 为甲基，三氟甲基，苯基，对甲基苯基，N,N-二甲胺基，或任意取代的苯基。

3. 权利要求 1 或 2 所述的方法，还包括：式(01)所示化合物与羧酸、酰氯或酸酐经过酯化反应，得到式(02)所示化合物，



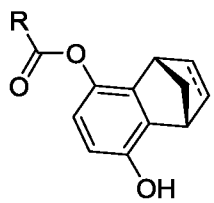
(01) (02)。

4. 权利要求 1 所述的方法，其中，酶与化合物(2)的质量比为 0:1~10.0:1。

5. 权利要求 1 所述的方法，其中，加入缓冲液，缓冲液与化合物(02)的质量比为 0:1~50.0:1，缓冲液浓

度为 0~1.0mol/L。

6. 权利要求 1 所述的方法，其中，加入缓冲液，缓冲液选自水、磷酸二氢钠-柠檬酸缓冲液、柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液、三乙醇胺-盐酸缓冲液、磷酸二氢钠-氢氧化钠缓冲液、磷酸二氢钠-磷酸二氢钾缓冲液、磷酸二氢钾-氢氧化钠缓冲液、硼酸-硼砂缓冲液、甘氨酸-氢氧化钠缓冲液、碳酸钠-碳酸氢钠缓冲液和碳酸氢钠-氢氧化钠缓冲液中的至少一种。
7. 权利要求 1 所述的方法，其中，加入缓冲液，缓冲液的 pH 值为 3.0~12.0。
8. 权利要求 1 所述的方法，其中，加入助溶剂，助溶剂与化合物(02)的质量比为 0:1~50.0:1。
9. 权利要求 1 所述的方法，其中，加入助溶剂，助溶剂选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、异丙醚、甲基环戊醚、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、乙腈、丙酮、丁酮、甲基异丁酮、甲苯、二甲苯、三甲苯、氯苯、二氯苯、正戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、庚烷、环己烷、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇和叔丁醇中的至少一种。
10. 权利要求 1 所述的方法，所述反应在-10℃~80℃进行。
11. 权利要求 3 所述的方法，式(01)所示化合物与羧酸、酰氯或酸酐的摩尔比为 1:1.2-1:10。
12. 权利要求 3 所述的方法，其中，反应溶剂选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁醚、异丙醚、甲基环戊醚、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、乙腈、丙酮、丁酮、甲基异丁酮、甲苯、二甲苯、三甲苯、氯苯、二氯苯、正戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、庚烷和环己烷中的至少一种。
13. 权利要求 3 所述的方法，其中，加入缚酸剂，缚酸剂与式(01)所示化合物的摩尔比为 1.2:1~10:1，选自吡啶、三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉和 N,N-二甲胺基吡啶中至少一种。
14. 权利要求 3 所述的方法，其中，酯化反应的反应温度 0℃~80℃。
15. 权利要求 1-14 任一所述的方法，所述酶为重组大肠杆菌酯酶、皱褶假丝酵母脂肪酶、荧光假单胞菌脂肪酶、黑曲霉脂肪酶、伯克霍尔德菌脂肪酶、假单胞菌脂肪酶、洋葱假单胞菌脂肪酶、嗜热丝孢菌脂肪酶、脂肪酶诺维信 435、曲霉真菌蛋白酶、芽孢杆菌蛋白酶，或其组合。
16. 一种化合物，其结构如式(03)所示，或其为(03)所示化合物的对映异构体：



(03) ，

其中，R 为 C1-C20 的直链或支链的烷基，C3-C10 的环烷基，芳基，杂芳基，C1-C6 的烷氧基，芳

基氧基，杂芳基氧基，烷氧基羰基，氨基，R 基团中的氢任选被卤素任意取代；或 R 为氢；条件是：虚线为键时，R 不为乙基，虚线不存在时，R 不为甲基、叔丁基和正十七烷基。

17. 权利要求 16 所述的化合物，其中，虚线不存在，R 为氢、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、特戊烷基、正戊烷基、正己烷基、正庚烷基、正辛烷基、正癸烷基、正十一烷基、正十二烷基、正十六烷基、正十八烷基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、二甲胺基、二甲胺基甲基、1-氯乙基、2-氯乙基、1-氯丙基、2-氯丙基、3-氯丙基、5-氯戊烷基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、苯基、苯甲基、苯乙基、苯丙基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

18. 权利要求 16 所述的化合物，其中，虚线为键，R 为氢、甲基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、特戊烷基、正戊烷基、正己烷基、正庚烷基、正辛烷基、正癸烷基、正十一烷基、正十二烷基、正十六烷基、正十七烷基、正十八烷基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、二甲胺基、二甲胺基甲基、1-氯乙基、2-氯乙基、1-氯丙基、2-氯丙基、3-氯丙基、5-氯戊烷基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、苯基、苯甲基、苯乙基、苯丙基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2019/083055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 69/017(2006.01)i; C07C 67/28(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)

C07C69/-; C07C67/-

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)

CPRSABS, CNKI, VEN, REGISTRY: 桥环, 酶, 拆分, 异构体, bridged, enzyme, esterase, lipase, protease, resolution, enantiomer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 62249945 A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) 30 October 1987 (1987-10-30) claim 1, and p. 281	16-18
A	JP 62249945 A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) 30 October 1987 (1987-10-30) claim 1, and p. 281	1-15
A	TRUPPO, M. D. "A novel resolution of pharmaceutically important bridged bicyclic ketone intermediate via selective enzymatic reduction with a commercially available ketoreductase" *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic,* Vol. vol. 38, No. 3-6, 13 February 2006 (2006-02-13), ISSN: 1381-1177, page 159, Scheme 1	1-18
A	CA 2580151 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC. ET AL.) 26 May 2006 (2006-05-26) page 13, Scheme 1	1-18

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 May 2019	**03 June 2019**

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2019/083055

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 62249945 A	30 October 1987	JP S62249945 A	30 October 1987
CA 2580151 A1	26 May 2006	EP 1812581 A2	01 August 2007
		JP 2008520206 A	19 June 2008
		US 2006166308 A1	27 July 2006
		DE 602005012597 D1	19 March 2009
		PT 1812581 E	22 April 2009
		AT 421996 T	15 February 2009
		WO 2006055528 A3	31 August 2006
		WO 2006055528 A2	26 May 2006
		EP 1812581 B1	28 January 2009
		DK 1812581 T3	11 May 2009
		JP 4738416 B2	03 August 2011
		ES 2320364 T3	21 May 2009
		CA 2580151 C	04 February 2014
		US 7459301 B2	02 December 2008

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2019/083055

A. 主题的分类

C07C 69/017(2006.01)i; C07C 67/28(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

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07C69/-; C07C67/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

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）)

CPRSABS,CNKI,VEN,REGISTRY: 桥环，酶，拆分，异构体，bridged, enzyme, esterase, lipase, protease, resolution, enantiomer

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	JP 62249945 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 1987年 10月 30日 (1987-10-30) 权利要求1，第281页	16-18
A	JP 62249945 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 1987年 10月 30日 (1987-10-30) 权利要求1，第281页	1-15
A	Matthew D.Truppo. "A novel resolution of pharmaceutically important bridged bicyclic ketone intermediate via selective enzymatic reduction with a commercially available ketoreductase" Journal of molecular catalysis B:Enzymatic, 第38卷，第3-6期，2006年 2月 13日 (2006-02-13), ISSN：1381-1177, 第159页Scheme 1	1-18
A	CA 2580151 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC) 2006年 5月 26日 (2006-05-26) 第13页Scheme I	1-18

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 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

"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

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2019年 5月 22日	2019年 6月 3日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	尹晓娟 电话号码 010-62084570

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2019/083055

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）
JP	62249945	A	1987年 10月 30日	JP	S62249945	A	1987年 10月 30日
CA	2580151	A1	2006年 5月 26日	EP	1812581	A2	2007年 8月 1日
				JP	2008520206	A	2008年 6月 19日
				US	2006166308	A1	2006年 7月 27日
				DE	602005012597	D1	2009年 3月 19日
				PT	1812581	E	2009年 4月 22日
				AT	421996	T	2009年 2月 15日
				WO	2006055528	A3	2006年 8月 31日
				WO	2006055528	A2	2006年 5月 26日
				EP	1812581	B1	2009年 1月 28日
				DK	1812581	T3	2009年 5月 11日
				JP	4738416	B2	2011年 8月 3日
				ES	2320364	T3	2009年 5月 21日
				CA	2580151	C	2014年 2月 4日
				US	7459301	B2	2008年 12月 2日