

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480038187.9

[51] Int. Cl.

C07D 303/00 (2006.01)

C07D 493/00 (2006.01)

C07C 69/74 (2006.01)

C07C 61/08 (2006.01)

C07C 61/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 4 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 100475800C

[22] 申请日 2004.11.3

[21] 申请号 200480038187.9

[30] 优先权

[32] 2003.11.7 [33] US [31] 60/518,391

[86] 国际申请 PCT/US2004/036574 2004.11.3

[87] 国际公布 WO2005/047215 英 2005.5.26

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.20

[73] 专利权人 大正制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 F·W·哈特纳 L·塔恩

安田修祥 吉川直树

[56] 参考文献

US6333428B1 2001.12.25

US6160009A 2000.12.12

审查员 胡 振

[74] 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司

代理人 龙 淳

权利要求书 6 页 说明书 39 页 附图 2 页

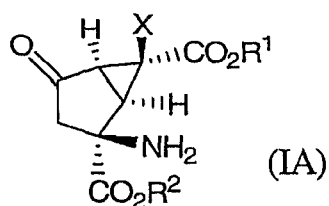
[54] 发明名称

二环 [3.1.0] 己烷衍生物的制备方法及其中间
体

[57] 摘要

本发明涉及可用作 mGluR 激动剂的某些二环
[3.1.0] 己烷衍生物的新制备方法, 以及在该方法
中制备的新中间体。

1. 一种分子式 (IA) 的化合物及其药物可接受盐的制备方法:



其中 R¹ 和 R² 各自选自

- (1) 氢,
- (2) C₁₋₁₀ 烷基,
- (3) C₃₋₈ 环烷基, 和
- (4) -(CH₂)_n- 苯基,

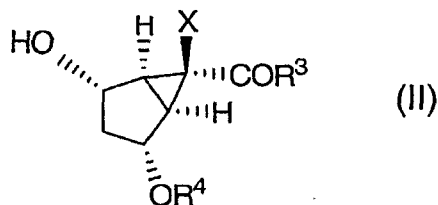
其中 n 为 1 或 2, 并且所述的烷基、环烷基和苯基是未取代的, 或者被一个或多个卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代;

X 选自

- (1) 卤素, 和
- (2) 氢,

所述方法包括:

(A) 氧化分子式 (II) 的化合物:



其中 R³ 选自

- (1) -OH,
- (2) -O-R^a, 和
- (3) -NR^bR^c,

其中 R^a 选自

- (a) C₁₋₁₀ 烷基, 和
- (b) C₃₋₈ 环烷基,

并且 R^a 是未取代的, 或者被一个或多个下列基团取代

- (i) C_{1-10} 烷氧基,
- (ii) 羟基,
- (iii) 卤素,
- (iv) SR^d ,
- (v) 芳基, 其为未取代的, 或者被一个或多个羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷基或卤素取代,
- (vi) 杂芳基, 其为未取代的, 或者被一个或多个羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷基或卤素取代, 和
- (vii) NR^eR^f ;

R^b 、 R^c 、 R^e 和 R^f 选自

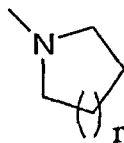
- (a) 卤素
- (b) C_{1-10} 烷基, 和
- (c) C_{3-8} 环烷基,

并且当 R^b 、 R^c 、 R^e 和 R^f 为 C_{1-10} 烷基或 C_{3-8} 环烷基时, 所述的 C_{1-10} 烷基和 C_{3-8} 环烷基是未取代的, 或者被一个或多个下列基团取代

- (i) 羟基,
- (ii) C_{1-10} 烷氧基,
- (iii) SR^d ,
- (iv) 芳基, 其为未取代的, 或者被一个或多个羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷基或卤素取代,
- (v) 杂芳基, 其为未取代的, 或者被一个或多个羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷基或卤素取代, 和
- (vi) NR^gR^h ;

其中 R^g 和 R^h 为氢、 C_{1-10} 烷基或 C_{3-8} 环烷基;

或者 R^b 和 R^c 与其所连接的 N 原子一起形成以下基团



其中 r 为 1 或 2, 并且 NR^bR^c 基团可以是未取代的, 或者在环碳原子上被一个或多个下列基团取代

- (i) 羟基,

- (ii) C_{1-10} 烷氧基,
- (iii) SR^d ,
- (iv) 芳基, 其为未取代的, 或者被一个或多个羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷基或卤素取代,
- (v) 杂芳基, 其为未取代的, 或者被一个或多个羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷基或卤素取代, 和
- (vi) NR^gR^h ,

R^d 为氢或 C_{1-10} 烷基; 并且

R^4 选自

- (1) 氢,
- (2) C_{1-10} 烷基,
- (3) $Si-(R^9)(R^{10})(R^{11})$,
- (4) $C(=O)-R^{12}$,
- (5) CH_2 -苯基, 其中所述的苯基是未取代的, 或者被一个或多个选自硝基、卤素、 C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷氧基的取代基取代,
- (6) $(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-X'-R^{14}$,
- (7) 四氢吡喃基,

其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自为 C_{1-10} 烷基或苯基,

R^{12} 选自

- (a) C_{1-10} 烷基,
- (b) C_{1-10} 全氟烷基, 或
- (c) 苯基, 其为未取代的, 或者被一个或多个选自硝基、卤素、 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷氧基的取代基取代,

R^{14} 选自

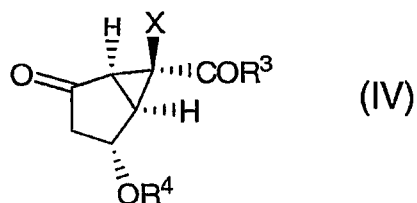
- (a) 氢,
- (b) C_{1-10} 烷基,

p 为 1 或 2;

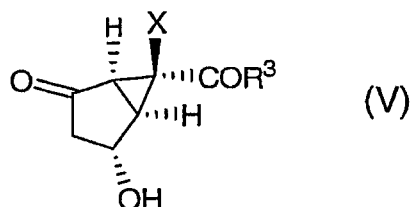
q 为选自 1-10 的整数; 并且

X' 为 O 或化学键;

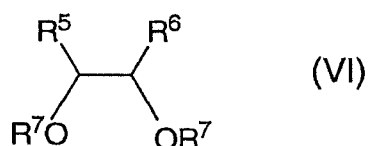
形成分子式 (IV) 的化合物:



(B) 使分子式 (IV) 的化合物脱保护, 形成分子式 (V) 的化合物:



(C) 使分子式 (V) 的化合物与分子式 (VI) 的化合物反应:



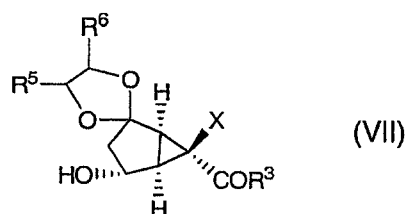
其中 R^5 和 R^6 各自独立地选自

- (2) C_{1-10} 烷基,
- (3) C_{3-8} 环烷基, 和
- (4) $(CH_2)_m$ -苯基,

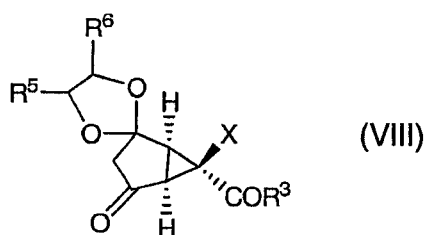
其中 m 为 0、1 或 2, 并且

R^7 选自

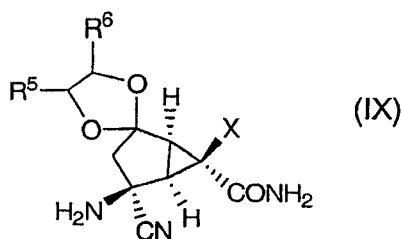
- (1) 氢, 和
 - (2) $Si-(R^9)(R^{10})(R^{11})$, 其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自为 C_{1-10} 烷基或苯基;
- 得到分子式 (VII) 的化合物:



(D) 氧化分子式 (VII) 的化合物, 得到分子式 (VIII) 的化合物:

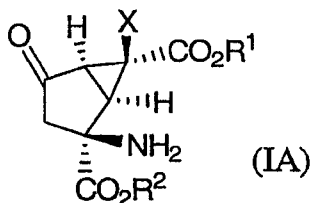


(E) 将分子式 (VIII) 的化合物转化为分子式 (IX) 的化合物:



和 (F) 将分子式 (IX) 的化合物转化为分子式 (IA) 的化合物。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中 R^5 和 R^6 为甲基。
3. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中 R^5 和 R^6 为苯基。
4. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中 R^3 为甲氧基。
5. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中 R^1 和 R^2 为氢。
6. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中 R^7 为三甲基甲硅烷基。
7. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中 X 为氢。
8. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中 X 为氟。
9. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中 R^4 为叔丁基二甲基甲硅烷基。
10. 一种分子式 (IA) 的化合物及其药物可接受盐的制备方法:



其中 R^1 和 R^2 各自选自

- (1) 氢,
- (2) C_{1-10} 烷基,
- (3) C_{3-8} 环烷基, 和

(4) $-(\text{CH}_2)_n$ -苯基,

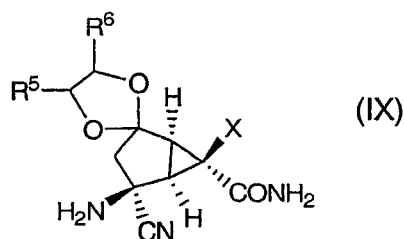
其中 n 为 1 或 2, 并且所述的烷基、环烷基和苯基是未取代的, 或者被一个或多个卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代;

X 选自

(1) 卤素, 和

(2) 氢;

所述的方法包括将分子式 (IX) 的化合物:



其中 R^5 和 R^6 各自独立地选自

(2) C_{1-10} 烷基,

(3) C_{3-8} 环烷基, 和

(4) $(\text{CH}_2)_m$ 苯基,

其中 m 为 0、1 或 2,

转化为分子式 (IA) 的化合物。

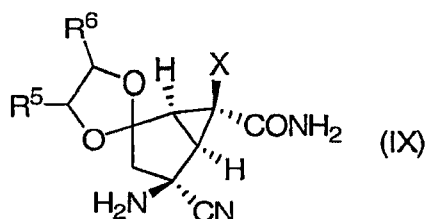
11. 根据权利要求 10 所述的方法, 其中 R^5 和 R^6 为甲基。

12. 根据权利要求 10 所述的方法, 其中 R^5 和 R^6 为苯基。

13. 根据权利要求 10 所述的方法, 其中 X 为氟。

14. 根据权利要求 10 所述的方法, 其中 X 为氢。

15. 一种分子式 (IX) 的化合物及其盐:



二环[3.1.0]己烷衍生物的制备方法及其中间体

相关领域的交叉参考

本发明依据 U.S.C. §119 (e) 要求 2003 年 11 月 7 日提交的美国临时申请第 60/518,391 号的优先权。

技术领域

本发明涉及二环[3.1.0]己烷衍生物的制备方法，该物质可以用作代谢型谷氨酸受体调节剂。本发明还涉及该方法过程中制备的新型中间体化合物，并涉及(+)-(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-氨基-6-氟-4-氧二环[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸的盐酸盐，及其多晶型物。

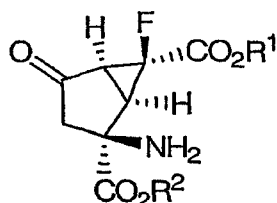
背景技术

包括谷氨酸在内的兴奋性氨基酸调节着哺乳动物中枢神经系统的多种生理过程，例如长时程增强效应（学习和记忆）、突触可塑性的发展、运动控制、呼吸、心血管调节和感知觉。

谷氨酸经由至少两种不同类型的受体发挥作用。一类由起配体门控离子通道作用的离子型谷氨酸（iGlu）受体组成。第二类是 G 蛋白或第二信使结合的“代谢型”谷氨酸（mGluR）受体。两类受体看起来均沿着兴奋性路径来调节正常突触传递，并且还在发育过程和整个生命中参与突触连接的修饰。Schoepp, Bockaert 和 Sladeczek, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 11, 508 (1990); McDonald 和 Johnson, *Brain Research Reviews*, 15, 41 (1990)。

各种官能化二环[3.1.0]己烷衍生物化合物已被认可为 mGluR 调节剂。mGluR 调节剂可以在治疗上用于治疗或预防以下疾病：精神疾病、精神分裂症、焦虑症及相关疾病、抑郁症、狂躁抑郁症（bipolar disorder）和癫痫；和神经疾病，例如药物依赖、认知障碍、阿耳茨海默(氏)病、亨廷顿氏舞蹈病、帕金森氏病、肌强直相关运动障碍、脑缺血、大脑衰竭、脊髓病和头部外伤。例如，2001 年 12 月 25 日授权的美国专利

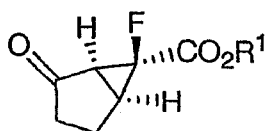
第 6,333,428 号公开了某种 mGluR 激动剂, 其为分子式如下的 2-氨基-6-氟二环[3.1.0]己烷衍生物及其药物可接受的盐:



其中 R^1 和 R^2 各自选自

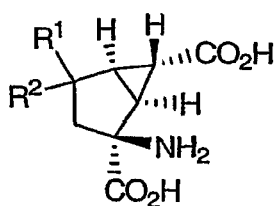
- (1) 氢;
- (2) C_{1-10} 烷基;
- (3) C_{3-8} 环烷基; 和
- (4) C_{3-8} 环烷基- C_{1-5} 烷基;

‘428 专利指出, 该发明的化合物可以是外消旋形式的, 或者可以是光学异构形式的。‘428 专利还公开了某种分子式如下的新型中间体:



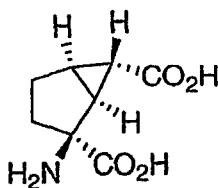
其中 R^1 如上文所定义。

2000 年 12 月 12 日授权的美国专利第 6,160,009 号公开了一类分子式如下的官能化二环[3.1.0]己烷衍生物, 其在治疗上可以用作 mGluR 激动剂:



其中 R^1 和 R^2 可以共同表示=O。

1998 年 5 月 12 日授权的美国专利第 5,750,566 号公开了分子式如下的 mGluR 激动剂:



其被称为 LY 354740。

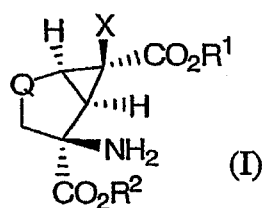
上述公开的 mGluR 调节剂及中间体的制备已经公开于前述专利、Nakazato 等人, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 4893-4909 和 WO 02/00595 (以英文公开为 EP 1 295 862)。但是, 这些公开的合成具有使其不适于大规模生产的缺点。例如, ‘428 专利和 Nakazato 公开的合成要求制备外消旋中间体, 随后必须进行包括 HPLC 的复杂分离步骤, 导致生产率低下。通常, 已知合成方法还需要使用昂贵和危险的试剂, 例如必须以化学计量存在的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 $(\text{PhSe})_2$, 以及 CH_2N_2 。Nakazato 的合成方法还需要在高温 (145°C) 下使用 H_2SO_4 强烈水解 5 天作为合成的最后步骤, 导致产率低下, 并且需要从乙内酰脲衍生物前体中艰难地分离出最终产物。

人们将会认识到, 美国专利第 6,333,428 号、第 6,160,009 号和第 5,570,566 号公开的 mGluR 调节剂可以用作治疗剂。因此, 需要开发这些化合物的制备方法, 其很容易经得起扩大规模, 并使用低成本、相对安全的试剂, 从而能够实际应用于大规模生产。

申请人现在发现了一类对映异构纯官能化二环[3.1.0]己烷衍生物 mGluR 调节剂和对映异构纯中间体化合物的新的合成方法。

发明内容

本发明涉及分子式 (I) 的官能化二环[3.1.0]己烷衍生物 mGluR 调节剂及其药物可接受盐的新的合成方法:



其中 R^1 和 R^2 独立地选自

- (1) 氢,
- (2) C_{1-10} 烷基,
- (3) C_{3-8} 环烷基, 和
- (4) $-(\text{CH}_2)_n$ -苯基,

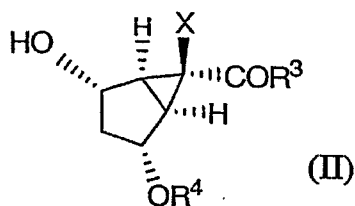
其中 n 为 1 或 2, 并且所述的烷基、环烷基和苯基是未取代的, 或者被一个或多个卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代;

X 选自

- (1) 卤素, 和
- (2) 氢; 并且

Q 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。

本发明进一步涉及分子式 (II) 的化合物及其盐的新的方法:



其中 R^3 选自

- (1) $-\text{OH}$,
- (2) $-\text{O}-\text{R}^a$, 和
- (3) $-\text{NR}^b\text{R}^c$,

其中 R^a 选自

- (a) C_{1-10} 烷基, 和
- (b) C_{3-8} 环烷基,

并且 R^a 是未取代的, 或者被一个或多个下列基团取代

- (i) C_{1-10} 烷氧基,
- (ii) 羟基,
- (iii) 卤素,
- (iv) SR^d ,
- (v) 芳基, 其为未取代的, 或者被一个或多个羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷基或卤素取代,
- (vi) 杂芳基, 其为未取代的, 或者被一个或多个羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷基或卤素取代, 和
- (vii) NR^eR^f ;

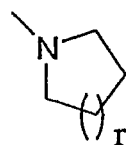
R^b 、 R^c 、 R^e 和 R^f 选自

- (a) 氢
- (b) C_{1-10} 烷基, 和
- (c) C_{3-8} 环烷基,

并且当 R^b 、 R^c 、 R^e 和 R^f 为 C_{1-10} 烷基或 C_{3-8} 环烷基时，所述的 C_{1-10} 烷基和 C_{3-8} 环烷基是未取代的，或者被一个或多个下列基团取代

- (i) 羟基，
- (ii) C_{1-10} 烷氧基，
- (iii) SR^d ，
- (iv) 芳基，其为未取代的，或者被一个或多个羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷基或卤素取代，
- (v) 杂芳基，其为未取代的，或者被一个或多个羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷基或卤素取代，和
- (vi) NR^gR^h ；

其中 R^g 和 R^h 为氢、 C_{1-10} 烷基或 C_{3-8} 环烷基；
或者 R^b 和 R^c 与其所连接的 N 原子一起形成以下基团



其中 r 为 1 或 2，并且 NR^bR^c 基团可以是未取代的，或者在环碳原子上被一个或多个下列基团取代

- (i) 羟基，
- (ii) C_{1-10} 烷氧基，
- (iii) SR^d ，
- (iv) 芳基，其为未取代的，或者被一个或多个羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷基或卤素取代，
- (v) 杂芳基，其为未取代的，或者被一个或多个羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷基或卤素取代，和
- (vi) NR^gR^h ，

R^d 为氢或 C_{1-10} 烷基；

X 选自

- (1) 卤素，和
- (2) 氢；并且

R^4 选自

- (1) 氢,
- (2) C_{1-10} 烷基,
- (3) $Si-(R^9)(R^{10})(R^{11})$,
- (4) $C(=O)-R^{12}$,
- (5) CH_2 -苯基, 其中所述的苯基是未取代的, 或者被一个或多个选自硝基、卤素、 C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷氧基的取代基取代,
- (6) $(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-X'-R^{14}$,
- (7) 四氢吡喃基,

其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自为 C_{1-10} 烷基或苯基, R^{14} 选自

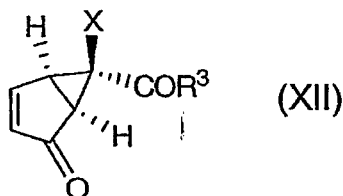
- (a) 氢,
- (b) C_{1-10} 烷基,

p 为 1 或 2;

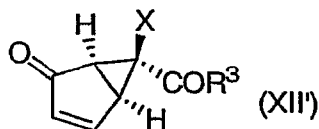
q 为选自 1-10 的整数; 以及

X' 为 O 或化学键。

本发明还涉及分子式 (XII) 的化合物:



或其对映异构体 (XII') 以及它们的盐的新的制备方法:



其中 R^3 和 X 如上文所定义。

分子式 (II)、(XII) 和 (XII') 的化合物是分子式 (I) 的 mGluR 调节剂的合成中制备的中间体。使用化合物 (XII) 和 (XII') 形成分子式 (I) 的 mGluR 调节剂的方法公开于前述的 '566、'428 和 '009 专利以及 Nakazato 等人, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 4893-4909。本发明还

涉及本发明的合成过程中制备的某些新的中间体。

附图说明

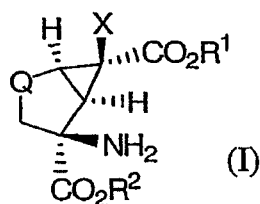
结合附图对本发明进行说明，其中：

图 1 是(+)-(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-氨基-6-氟-4-氧二环[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸盐晶形的 X 射线粉末衍射 (XPRD) 图；和

图 2 描绘(+)-(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-氨基-6-氟-4-氧二环[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸盐晶形的差示扫描量热曲线。

具体实施方式

本发明涉及分子式 (I) 的官能化二环[3.1.0]己烷衍生物及其药物可接受盐的制备方法：



其中 R^1 和 R^2 独立地选自

- (1) 氢，
- (2) C_{1-10} 烷基，
- (3) C_{3-8} 环烷基，和
- (4) $-(CH_2)_n$ -苯基，

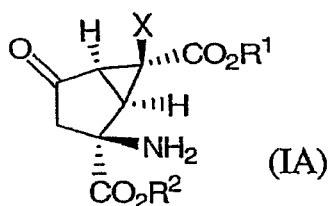
其中 n 为 1 或 2，并且所述的烷基、环烷基和苯基是未取代的，或者被一个或多个卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代；

X 选自

- (1) 卤素，和
- (2) 氢；并且

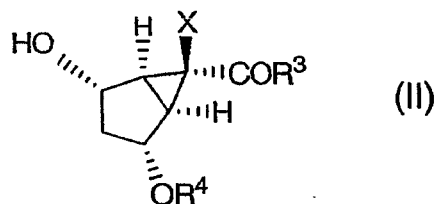
Q 为 $-CH_2-$ 或 $-C(=O)-$ 。

在一个实施方式中，本发明提供分子式 (IA) 的化合物的制备方法：



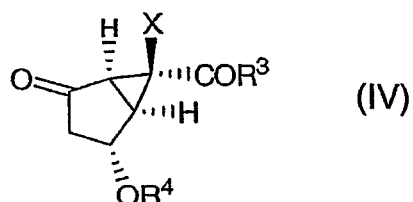
其中 X、R¹ 和 R² 如上文所定义。

在该实施方式中，本发明包括氧化分子式 (II) 的中间体化合物：

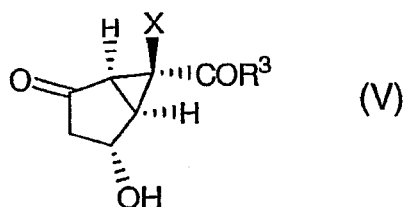


其中 X、R³ 和 R⁴ 如上文所定义；

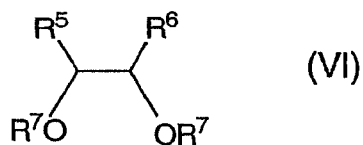
形成分子式 (IV) 的化合物：



使分子式 (IV) 的化合物的羟基脱保护，形成分子式 (V) 的化合物：



和使分子式 (V) 的化合物与分子式 (VI) 的化合物反应



其中 R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自

- (1) 氢，
- (2) C₁₋₁₀ 烷基，
- (3) C₃₋₈ 环烷基，和
- (4) (CH₂)_m-苯基，

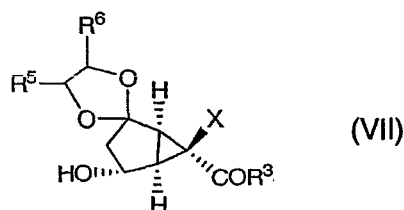
其中 m 为 0、1 或 2，并且

R^7 选自

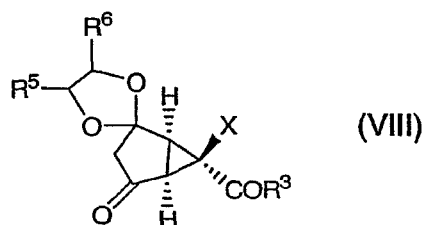
(1) 氢, 和

(2) $Si-(R^9)(R^{10})(R^{11})$, 其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自为 C_{1-10} 烷基或苯基;

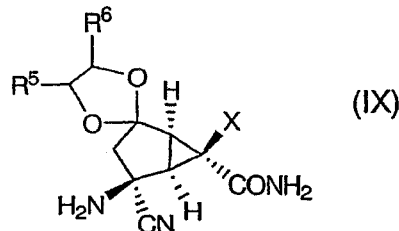
得到分子式 (VII) 的化合物:



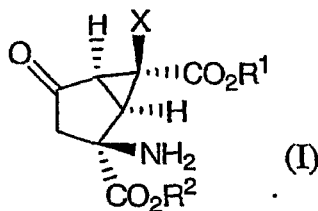
随后氧化分子式 (VII) 的化合物, 得到分子式 (VIII) 的化合物:



将其转化成分子式 (IX) 的化合物:



随后将分子式 (IX) 的化合物转化成预期的分子式 (IA) 的化合物:



其中 X 、 R^1 和 R^2 如上文所定义。

在分子式 (IA) 的化合物的制备方法的优选实施方式中, X 为氟。
在另一个优选实施方式中, X 为氢。

在分子式 (IA) 的化合物的制备方法的优选实施方式中, R^1 和 R^2 为氢。

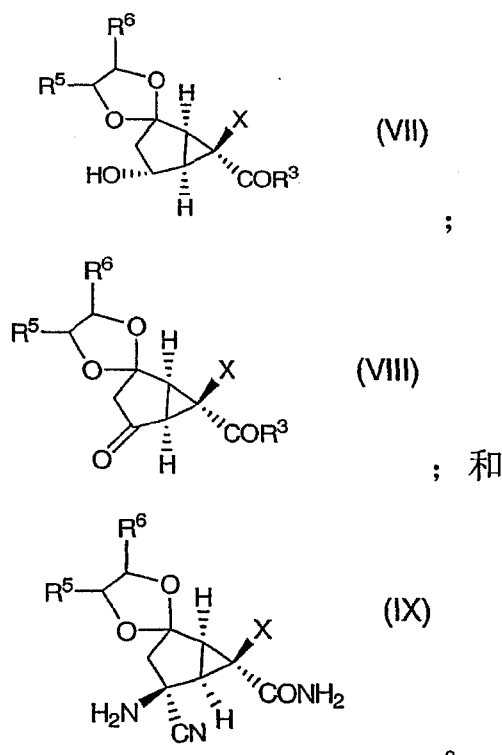
在分子式 (IA) 的化合物的制备方法的优选实施方式中, R^3 为甲氧基、乙氧基或苄氧基。

在分子式 (IA) 的化合物的制备方法的优选实施方式中, 优选的 R^4 基团为 TBS、TMS 和 TES。优选的 R^7 基团为 TMS。

在分子式 (IA) 的化合物的制备方法的优选实施方式中, R^5 和 R^6 选自甲基和苯基。优选 $R^5=R^6$ 。

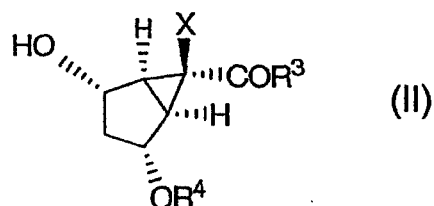
在分子式 (IA) 的化合物的制备方法的优选实施方式中, 将化合物 (IX) 转化成化合物 (I) 的步骤包括化合物 (IX) 的水解。

本发明还涉及分子式 (I) 的 mGluR 调节剂的合成过程中制备的分子式 (VII)、(VIII) 和 (IX) 的新的中间体化合物及其盐:

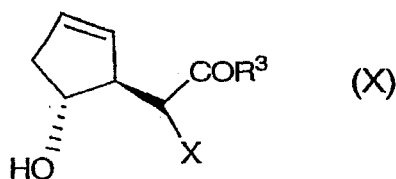


在化合物 (VII)、(VIII) 和 (IX) 中, R^3 、 R^5 、 R^6 和 X 如上文所定义。

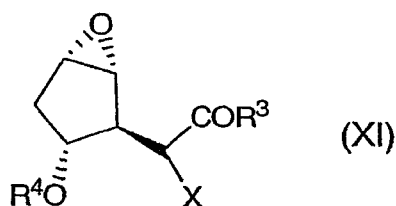
本发明还提供分子式 (II) 的中间体化合物及其盐的制备方法:



其中 R^3 、X 和 R^4 如上文所定义。在该方法中, 使分子式 (X) 的化合物发生环氧化:



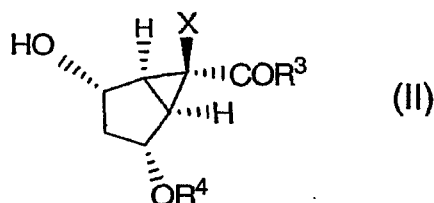
其中 X 为氢, R^3 如上文所定义, 例如, 优选在金属催化剂(如 $VO(acac)_2$) 的存在下, 使其与过氧化物如特丁基氢过氧化物或其它氧化剂(包括例如过苯甲酸和过乙酸的过酸)发生反应。化合物 (X) 的羟基可以随后用例如 TBS 或 TMS 进行保护, 生成分子式 (XI) 的化合物:



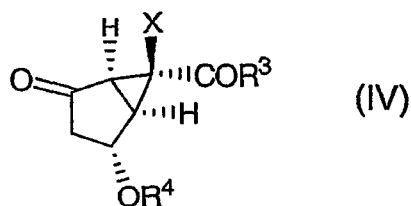
其中 X 为氢, R^4 如上文所定义。该化合物随后可以被氟化(其中 X 为氟)。另外可选地, 化合物 (X) 可以首先被氟化(其中 X 为氟)。随后使氟化的化合物发生上文所述的环氧化。

另外可选地, 环氧化物衍生物的生成可以通过与卤素源的反应经由卤代醇而发生。例如, 可以使分子式 (X) 的化合物与 N-溴琥珀酰亚胺反应, 随后用碱处理, 然后分离出环氧化物产物。

随后使保护的环氧化物衍生物 (XI) 与适合的碱在路易斯酸的存在下发生反应, 提供分子式 (II) 的化合物:



其中 X、 R^3 和 R^4 如上文所定义。随后可以使化合物 (II) 氧化, 得到化合物 (IV):



随后根据上述步骤使其发生转化, 形成分子式 (IA) 的化合物。

另外可选地,可以根据现有技术中描述的方法将分子式(IV)的化合物转变成分子式(IA)的化合物。例如, Nakazato, *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4893-4909 在第 4898 页的方案 5 中说明了使用分子式(IV)的化合物形成分子式(IA)的化合物。Nakazato 教导方法要求形成二硫代酮缩醇,随后形成乙内酰脲衍生物。

美国专利第 6,160,009 号在第 8-13 栏描述了使用分子式(IV)的化合物形成分子式(IA)的化合物。反应经由乙内酰脲衍生物进行。

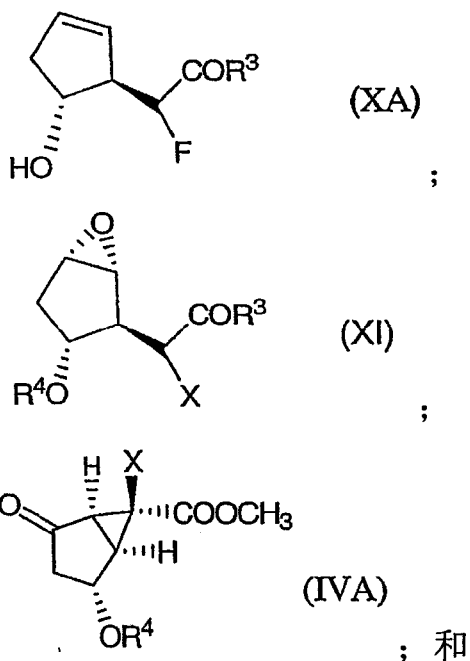
在分子式(II)的化合物的制备方法的优选实施方式中, R^3 为甲氧基、乙氧基或苄氧基。

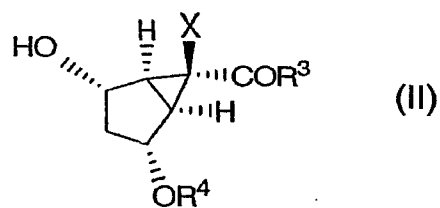
在分子式(II)的化合物的制备方法的优选实施方式中, X 为氟。在另一个优选实施方式中, X 为氢。

在分子式(II)的化合物的制备方法的优选实施方式中, 优选的 R^4 基团为 TBS、TMS 和 TES。

在该方法的另一个优选实施方式中, 化合物(II)的氧化包括使化合物(II)与 $RuCl_3$ 和氧化剂接触。优选的氧化剂为漂白剂。优选的漂白剂为 $NaClO$ 。

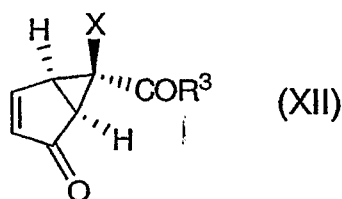
本发明还涉及分子式(XA)、(XI)、(IVA)和(II)的新的中间体化合物, 如下所描述:



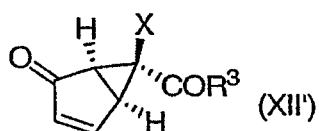


在化合物 (XA)、(XI)、(IVA) 和 (II) 中, R^3 、X 和 R^4 如上文所定义。

本发明还涉及分子式 (XII) 的中间体烯酮化合物:

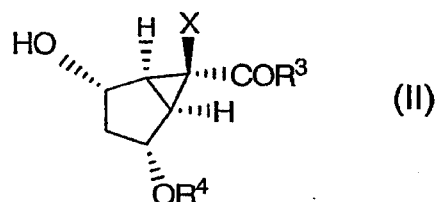


及其对映异构体 (XII'):

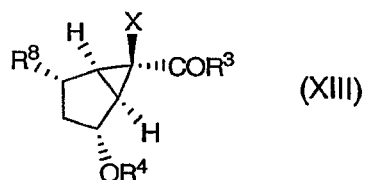


以及它们的盐的制备方法, 其中 R^3 和 X 如上文所定义。

在该分子式 (XII) 的化合物的制备方法的实施方式中, 使分子式 (II) 的化合物发生反应:



其中 X、 R^3 和 R^4 如上文所定义, 形成具有离去基团 R^8 的分子式 (XIII) 的如下化合物:



其中 R^8 选自

(1) 卤素, 和

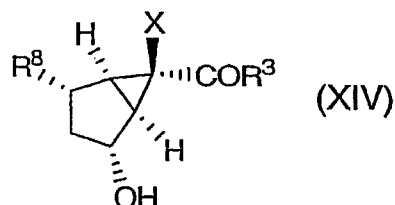
(2) $O-SO_2-R^{12}$, 其中 R^{12} 选自

(a) C_{1-10} 烷基,

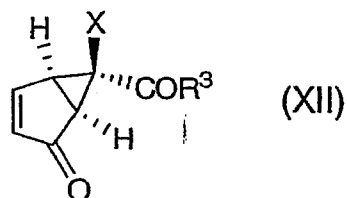
(b) C₁₋₁₀全氟烷基,

(c) 苯基, 其为未取代的, 或者被一个或多个选自硝基、卤素、C₁₋₁₀烷基或 C₁₋₁₀烷氧基的取代基取代。

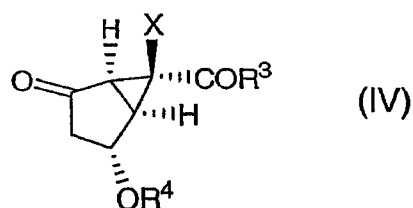
之后, 除去 R⁴ 基团, 生成如下的羟基酯衍生物 (XIV):



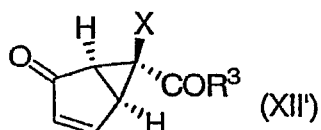
随后使其氧化, 生成预期的分子式 (XII) 的[3.1.0]-二环- α,β 不饱和酮:



在该分子式 (XII') 的化合物的形成方法的实施方式中, 使分子式 (II) 的化合物氧化, 形成分子式 (IV) 的化合物



其中 X、R³ 和 R⁴ 如上文所定义。随后使化合物 (IV) 发生消除反应, 例如与碱 (如 DBU) 发生反应, 得到分子式 (XII') 的化合物



其为对应于分子式 (XII) 的化合物的对映异构体。

可以根据现有技术中的已知方法将分子式 (XII) 或 (XII') 的烯酮化合物转化成分子式 (I) 的化合物。例如, Nakazato, *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4893-4909 在第 4898 页的方案 5 中描述了使用分子式 (XII) 的化合物形成分子式 (IA) 的化合物。

美国专利第 5,750,566 号在第 12 列的方案 IV 中描述了使用分子式 (XII) 的化合物形成分子式 (I) 的化合物, 其中 Q 为 CH₂。

Dominguez 等人, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8, 511-514 在第 513 的方案 2 中描述了使用分子式 (XII) 的化合物形成分子式 (I) 的化合物, 其中 Q 为 CH₂。该方法需要形成乙内酰脲衍生物。

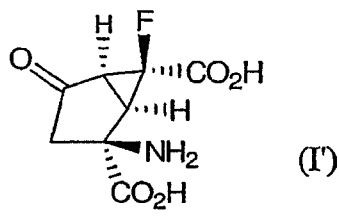
在分子式 (XII) 和 (XII') 的化合物的合成的优选实施方式中, R³ 为甲氧基、乙氧基或苄氧基。

在分子式 (XII) 和 (XII') 的化合物的合成的优选实施方式中, X 为氟。在另一个优选实施方式中, X 为氢。

在分子式 (XII) 和 (XII') 的化合物的合成中, 优选的 R⁴ 保护基为 TBS、TMS 和 TES。

在分子式 (XII) 和 (XII') 的化合物的合成中, 优选的 R⁸ 基团包括 O-甲苯磺酰基 (对甲苯磺酰基)、O-甲磺酰基和 O-三氟甲基磺酸酯 (triflate)。

本发明还涉及分子式 (I) 的化合物的盐酸盐。在优选的实施方式中, 盐酸盐是其中 X 为氟, R¹ 和 R² 均为氢时分子式 (I) 的化合物的盐, 所述的化合物用 (I') 表示:



其为(+)-(1R,2S,5S,6S)-2-氨基-6-氟-4-氧二环[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸。本发明还涉及新的化合物 (I') 盐酸盐的结晶多晶型物。

定义

如本文所用, 术语“斯特雷克尔合成反应”或“斯特雷克尔反应”是指本领域技术人员已知的制备 α-氨基腈的有机合成反应。

如本文所用, 术语“基本对映异构纯的形式”是指预期的对映异构体以相对于不希望的对映异构体至少为 50% 的 e/e (对映异构过量值) 存在。

如本文所用, 术语“路易斯酸”指的是能够接受电子的化合物。

如本文所用，术语“芳基”是指多不饱和芳香烃取代基，其可以是单环的，或者是稠合或共价连接在一起的多环（优选 1 至 3 环）。芳基非限定性的例子包括苯基、萘基和联苯基。

如本文所用，术语“杂芳基”是指环链上具有至少一个杂原子（氮、氧或硫）的多不饱和芳香环。杂芳基可以是单环的，或者是稠合或共价连接在一起的多环（优选 1 至 3 环）。杂芳基非限定性的例子包括吡咯、吡唑、咪唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、呋喃、吡喃、噁唑、异噁唑、嘌呤、苯并咪唑、喹啉、异喹啉、吲哚和类似物。

当此处所定义的杂芳基被取代时，取代基可以键合到化合价允许取代的杂芳基环上的碳原子或者环上的杂原子（如氮、氧或硫）上。优选地，取代基键合到环上的碳原子上。

如本文所用，术语“卤素”是指氟、氯和溴。优选的卤素为氟。

如本文所用，术语“烷基”本身或作为其它取代基的一部分，是指具有指定数目碳原子的直链或支链烃基（例如，C₁₋₁₀ 烷基表示具有 1 至 10 个碳原子的烷基）。烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、戊基、己基和类似物。

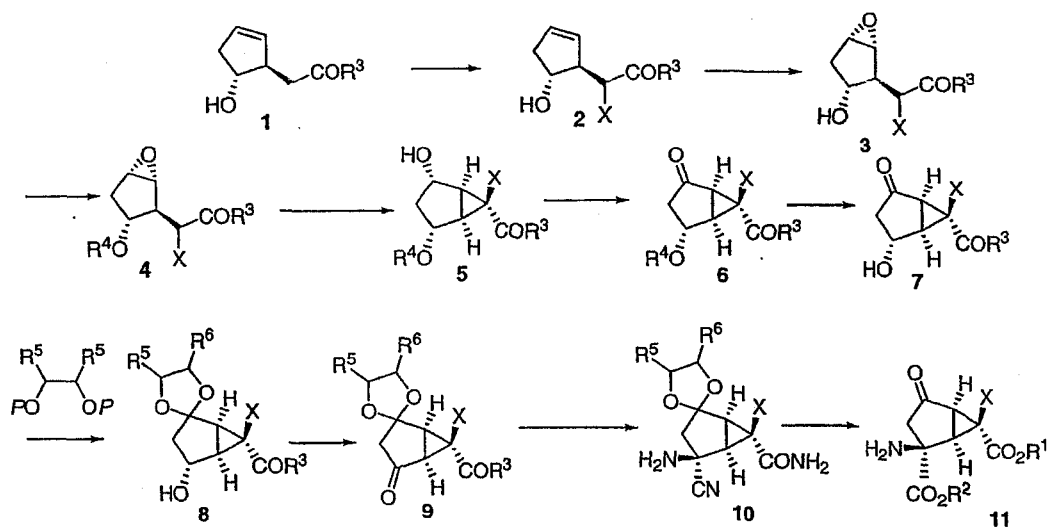
如本文所用，术语“烷氧基”本身或作为其它取代基的一部分，是指 O-烷基，其中烷基如上文所定义，包括直链或支链烷基。

如本文所用，术语“环烷基”本身或作为其它取代基的一部分，是指具有指定数目碳原子的饱和环烃基（例如，C₃₋₈ 环烷基表示具有 3 至 8 个碳原子的环烷基）。

如本文所用，术语“药物可接受”是指分子实体和组合物“通常被认为是安全的”，例如，当用其为人体的给药时，其在生理上可耐受，通常不会产生过敏或类似的不良反应，如胃部不适、头晕和类似反应。优选地，如本文所用，术语“药物可接受”是指被美国或州政府的管理机构认可，或者列举在美国药典或其它公认的用于动物特别是人的药典中。

在一个实施方式中，本发明的方法如下列方案 1 所描述。

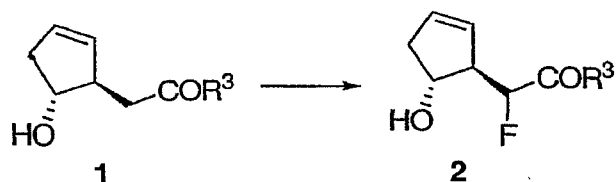
方案 1



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 X 如上文所定义。

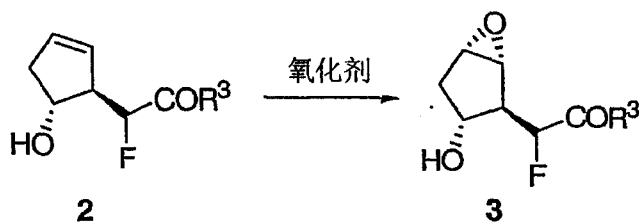
根据 Partridge 等人, *Org. Synth* **1985**, 83, 44 所教导, 并参见 Tolstikov 等人, *J. Org. Chem. USSR* **1989**, 25(1.2)和 1990, **26** (7.1,1274)可以获得光学活性的反式羟基酯 **1**。优选地, 反式羟基酯 **1** 大于 90% e/e, 更优选大于 95% e/e, 甚至更优选大于 96% e/e。

反式羟基酯 **1** 可以在不保护仲醇的条件下被氟化, 得到化合物 **2**。



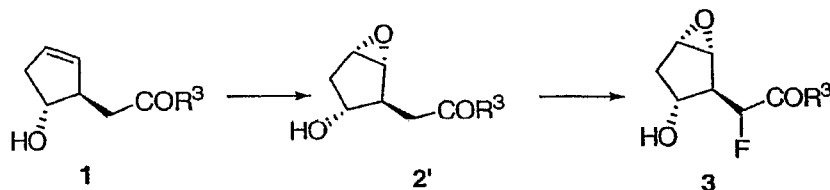
一种实现所需氟化的方法是与氟化剂如 N-氟代 benzenesulfonimide (NFSI) 和强碱在适当的溶剂如四氢呋喃中反应。优选地, 反应发生在低于 -65°C , 优选为低于 -75°C , 最优选为低于 -78°C 的温度下。适当的强碱包括二异丙基氨基锂 (LDA)、四甲基 piperizide 锂、六甲基 disilazide 锂 (LHMDS) 或相应的钾盐或钠盐。

随后可以通过在甲苯中与氧化剂如过氧化物衍生物 (例如过氧化氢叔丁基) 和催化剂 (如催化量的乙酰丙酮氧钒 ($\text{VO}(\text{acac})_2$)) 反应来实现 **2** 的立体选择性环氧化。优选地, 反应发生在约 0°C 至约 40°C 。



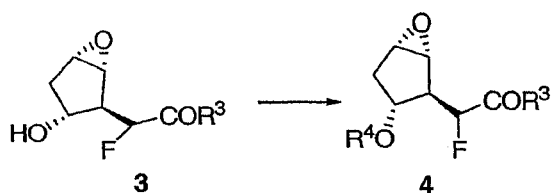
另外可选的氧化剂包括间氯过氧苯甲酸 (mCPBA)。生成的过氧化物 **3** 得到的是反式异构体。

另外可选地, 反式羟基酯 **1** 可以首先进行立体选择性环氧化, 生成的过氧化物 **2'** 随后可以氟化成化合物 **3**。



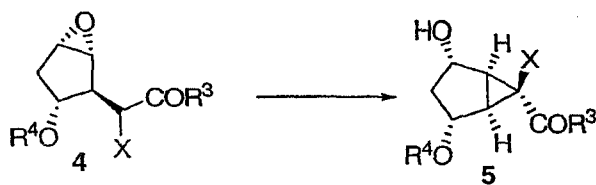
环氧化还可以通过在适当的溶剂 (如 DMSO 和水的混合物) 中用卤化剂如 NBS 或 NIS 对 **1** (或氟代化合物 **2**) 进行处理而实现。随后化合物 **1** 形成卤代醇衍生物, 其用碱 (如 DBU) 来环化, 形成环氧化物。

在适当的条件下, 如在咪唑和 DMF 中, 用保护基 R^4 (例如甲硅烷保护基, 如氯化叔丁基二甲基硅烷 (TBSCl)) 对 **3** 的羟基进行保护, 生产保护的环氧化物 **4**, 如下图所示:

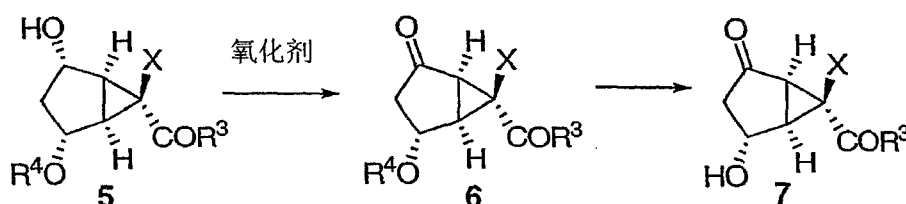


保护的环氧化物 **4** 随后发生分子内环氧化物开环环丙烷化反应。在路易斯酸如 Et_3Al 的存在下加入碱, 进行该反应。优选地, 反应在约 $-50^\circ C$ 下发生。

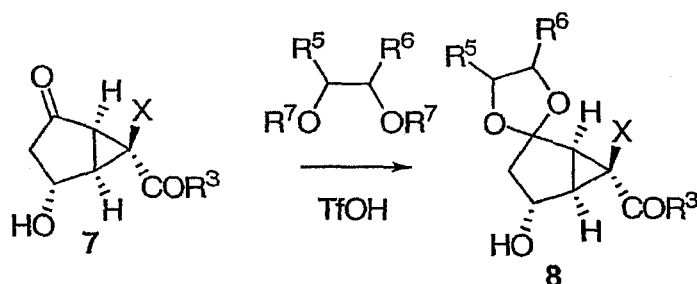
在优选的实施方式中, 首先将化合物 **4** 用 Et_3Al 处理, 随后逐滴加入 LiHMDS。反应在 $-20^\circ C$ 至 $-80^\circ C$ 的温度下进行 0.5 至 6 小时。优选的时间为约 1 小时。优选的温度为约 $-60^\circ C$ 。另外可选的可用于反应的路易斯酸包括 $RTi(OR)_3$ 、 $R_2Ti(OR)_2$ 、 $RAIX_2$ 或 $RAIX$, 其中 X 为卤素或无机基, 并且每个 R 均为烃基。示范性的路易斯酸包括 $Al(OiPr)_3$ 、 $Ti(OiPr)_4$ 、 BF_3 醚合物、 Et_2Zn 、 Et_3Al 和 $Sc(OTf)_3$ 。得到预期对映异构形式的化合物 **5**。



氧化生成的游离醇，脱去保护基，得到二环羟基酮 **7**（化合物 II）。优选的氧化剂包括试剂级次氯酸钠溶液或市售漂白剂。反应可以在 0℃ 下，在存在催化量的 RuCl_3 和乙酸（1.5 当量）的条件下，在乙腈中进行。随后除去过量的次氯酸钠（例如，用异丙醇停止）。向乙腈溶液中加入酸（例如 20 mol% 的 1M HCl），切除保护基 R^4 。

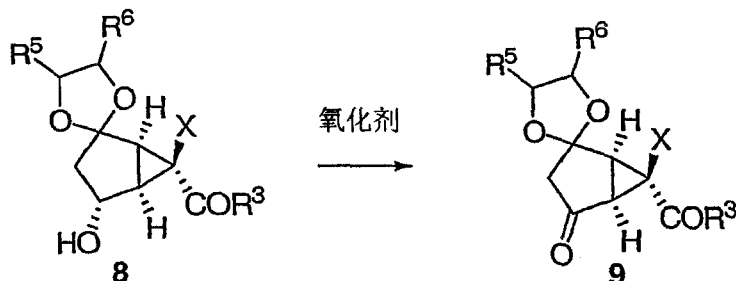


化合物 **7** 可以通过与二醇衍生物反应而保护成缩酮。优选的 R^7 基团为 TMS。



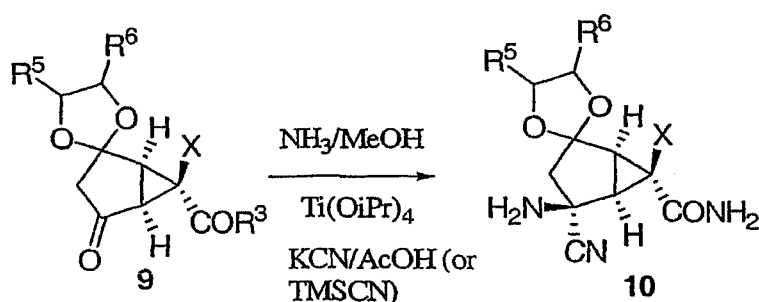
反应在约 0℃ 至约 -10℃ 下在存在酸（例如，0.1 当量）的条件下反应。优选的酸为 TfOH 或 TfOTMS。

对仲醇 **8** 进行氧化，生成酮 **9**。



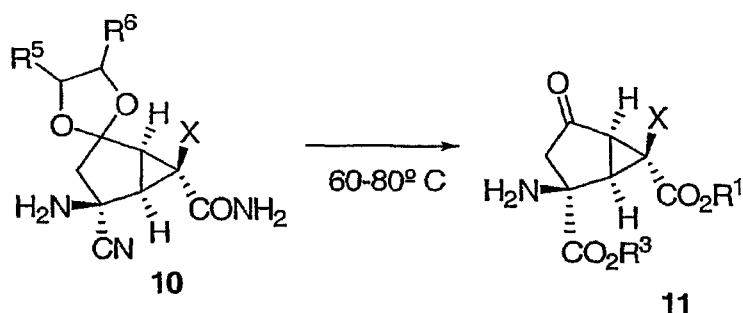
氧化反应可以在任意氧化条件如 Swern 条件下进行。另外可选地，氧化可以在 0℃ 至室温下，在 RuCl_3 （0.5 mol%）的存在下，在乙腈和乙酸中用 NaClO 来进行。

随后使化合物 **9** 与氨发生斯特雷克氨基酸反应。反应可以在室温下与氨在醇溶剂（例如甲醇）中进行。



随后，可以在 -10°C 至 0°C 下加入 TMSCN。在酸的存在下，TMSCN 可以用 KCN/NaCN 来代替。可以使用钛化合物如异丙氧化钛（ Ti(OiPr)_4 ）来促进反应。反应生成非对映异构选择性非常高的所需的氨基腈 **10**。

化合物 **10** 随后进行水解，得到 2-氨基-6-氟二环[3.1.0]己烷（化合物 **11**）。

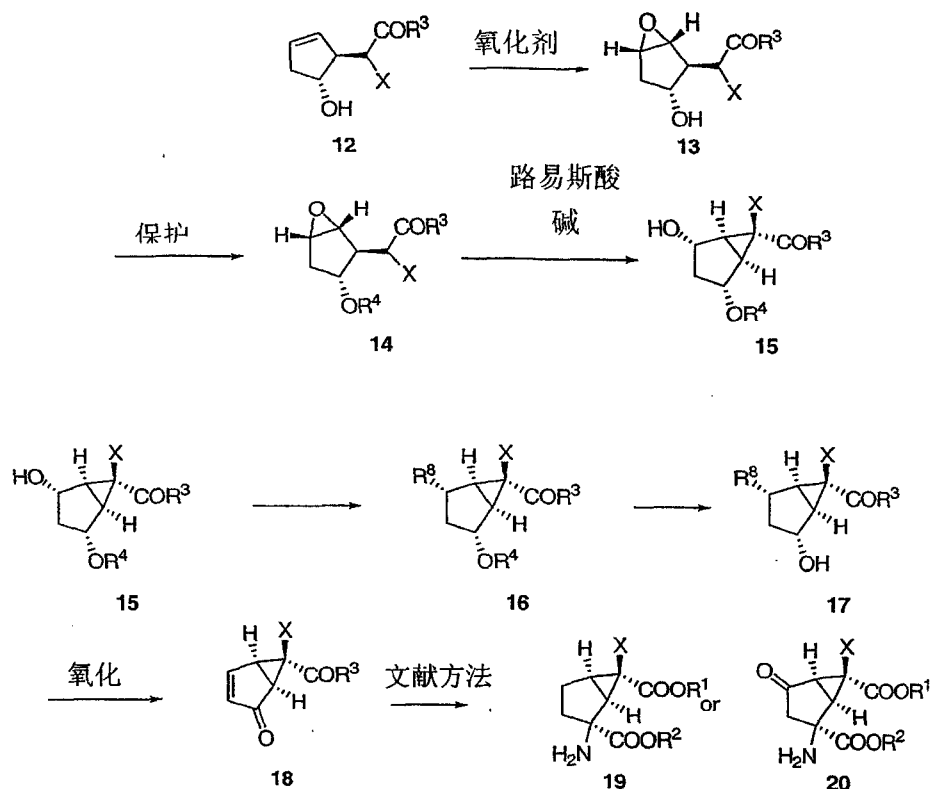


使用乙酸和 8M HCl 的 1:3 的混合物使水解反应在 75°C 下进行 5 小时。另外可选地，反应可以在约 100°C 下在 60% H_2SO_4 的存在下进行约 2 小时，或者另外可选地，在 60°C 下用乙酸/ H_2SO_4 处理约 2 小时。

之后，根据本领域技术人员公知的方法，分离出盐酸盐形式的预期化合物 **11**。

在另一个实施方式中，本发明的方法如下列方案 2 所说明。

方案 2



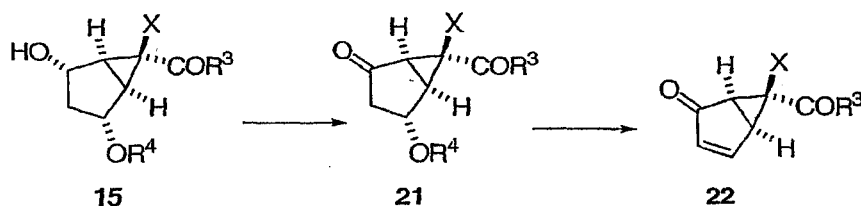
其中 X、R³、R⁴ 和 R⁸ 如上文所定义。

在方案 2 中,光学活性反式羟基酯 **12** 根据上文方案 1 的教导获得。以非对应异构选择性的方式进行 **12** 的环氧化,得到环氧化物 **13**,保护 **13** 中的羟基,得到 **14**,用路易斯酸处理 **14**,之后用碱处理,生成二环 [3.1.0] 化合物 **15**。使用公开于 Partridge 等人, *Org. Synth* **1985**, 83, 44 的对映异构体,合成对映异构体 **13**、**14** 和 **15**。

将单保护的 [3.1.0] 二环二醇 **15** (相当于方案 1 中的 **5**) 转化为二环 [3.1.0] 二环 α,β -不饱和酮。在本方案中,将醇 **15** 中的羟基转变成离去基团 R⁸,除去保护基 R⁴,得到羟基酯 **17**。合适的 R⁸ 离去基团包括磺酸盐 (例如,对甲基苯磺酸盐) 和卤化物。R⁸ 离去基团的消除导致 **17** 被氧化,得到 [3.1.0] 二环 α,β -不饱和酮 **18**,根据美国专利第 5,750,566 号、第 6,333,428 号和第 6,160,009 号以及 Nakazoto 等人, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 4893-4909 的教导, **18** 可以用来合成 mGluR 激动剂 **19** (相当于方案 1 中的 **11**) 和 **20**。

在另一个实施方式中,本发明的方法如下列方案 3 所说明。

方案 3



其中 X、R³ 和 R⁴ 如上文所定义。方案 3 说明了烯酮 **18** (来自方案 2) 的对映异构体的合成。

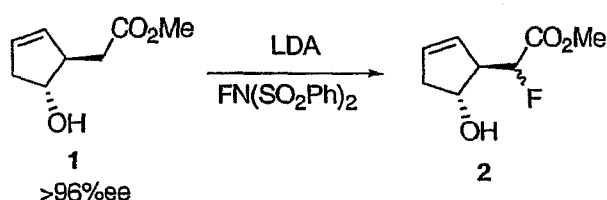
上述化学结构包括各种光学纯形式或光学混合物形式的对映异构体。

本文所述方法中的起始原料和试剂是市售或文献中已知的，或者可以根据文献所述的类似化合物的方法来制备。进行反应和提纯生成的反应产物所需的技术对本领域技术人员来说是已知的。提纯步骤包括结晶、蒸馏、正相或反相色谱。

提供下列实施例的目的仅在于进一步说明本发明，而并非限制本发明。实施例 1-10 说明方案 1 的方法。实施例 11-15 说明方案 2 的方法。实施例 16 和 17 说明方案 3 的方法。

实施例 1

氟代[(1*R*,5*R*)-5-羟基环戊-2-烯-1-基]乙酸甲酯 **2**



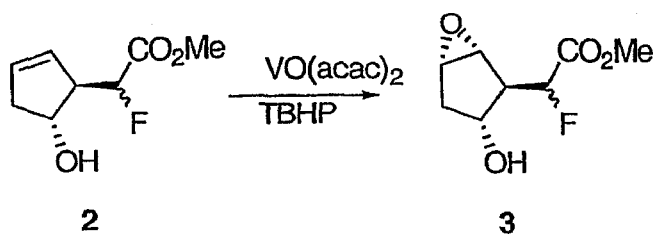
向二异丙基胺 (10.8 mL, 76.8 mmol) 的 THF (28 mL) 溶液中加入丁基锂溶液 (28.2 mL, 70.4 mmol, 己烷中 2.5 M)，用时 40 分钟以上，其间内部温度保持在 0℃ 至 5℃。将生成的溶液在 0℃ 下搅拌 3 分钟，随后用干冰-丙酮浴冷却至 -78℃。向 LDA 溶液中逐滴加入酯 **1** (5.00 g, 32.0 mmol) 的 THF (41.3 mL) 溶液，用时 45 分钟以上，其间内部温度保持在 -73℃ 以下，将生成的溶液在 -78℃ 下搅拌 20 分钟，形成二价阴离子的橙色 (或深橙色) 溶液。向单独的烧瓶中装入 N-氟代 benzenesulfonimide (14.1 g, 44.8 mmol) 和 THF (62 mL)，将生成的溶液用液氮-丙酮浴冷却至 -96℃。将二价阴离子溶液通过滴液漏斗加入到氟化剂悬浮液中，用时 1 小时以上，其间内部温度保持在约 -95℃。

将漏斗和烧瓶用 2.5 mL THF 冲洗到反应混合物中。将生成的混合物在 -96°C 下搅拌 1 小时，随后升温至 -80°C，用时 30 分钟以上。缓慢加入乙酸 (11 mL) 的 THF (5 mL) 溶液，用时 7 分钟以上。加入 MTBE (100 mL) 后，使混合物升温至室温。过滤除去生成的固体，并用 MTBE (70 mL×6) 彻底洗涤。再次过滤合并的滤液和洗涤液，并通过 HPLC 进行分析。确定化学产率为 86%。滤液经过短的硅胶塞，塞子用 MTBE (200 mL) 洗涤。将合并的 MTBE 溶液减压浓缩。残余物溶解在 EtOAc (250 mL) 中，用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (170 mL) 洗涤。水层用 EtOAc (60 mL×2) 反萃取。将合并的有机溶液用盐水 (60 mL) 洗涤，并用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发溶剂，得到粗酯，对其进行球到球 (bulb to bulb) 蒸馏 (1.6 托)，得到黄色油状酯。通过进一步快速硅胶柱层析，得到无色油状的分析纯样品。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.84 (m, 1 H), 5.55 (m, 1 H), 4.95 (dd, *J* = 48.8, 5.5 Hz, 1 H), 4.49 (dt, *J* = 7.2, 4.6 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.11 (dm, *J* = 24.4 Hz, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.51 (s, 1 H), 2.33 (m, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 170.02 (d, *J* = 24.1 Hz), 132.27, 126.13 (d, *J* = 5.0 Hz), 89.52 (d, *J* = 188.0 Hz), 73.92 (d, *J* = 4.0 Hz), 57.12 (d, *J* = 20.1 Hz), 52.64, 41.85; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): -196.5; IR (film) 3409, 3059, 1744, 1439, 1288, 1209, 1153, 1099, 1048, 951, 733 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = -123.5 (*c* 1.02, CHCl₃).

实施例 2

氟代[(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-羟基-6-氧二环[3.1.0]己-2-基]乙酸甲酯 **3**



在 0°C 下向烯烃 **2** (1.92 kg, 11.0 mol) 的甲苯 (4.83 L) 溶液中加入乙酰丙酮氧钒 (VO(acac)₂, 58.3 g, 0.22 mol)。在 0°C 下将 TBHP 溶液 (癸烷中 5.7 M, 38.6 mL) 加入到该溶液中后，使生成的悬浮液升温至 14°C。将另外的 TBHP 溶液 (癸烷中 5.7 M, 4.36 L) 缓慢加入到反应混合物中，用时 50 分钟以上，其间物料温度保持在 14-28°C。将生成的悬浮液继续搅拌 2 小时，随后在 40°C 下加热 8 小时。用 0°C 下缓慢加入的 Na₂S₂O₃ 水溶液 (2.95 kg Na₂S₂O₃ 和 4.71 kg H₂O) 终止过

量的 TBHP。将生成的混合物在 20℃ 下搅拌 1.5 小时。通过试纸确认过氧化物消失。水层用 EtOAc (9.42 L×2) 分离并萃取。合并的有机溶液用盐水 (6.33 L) 洗涤。盐水层用 EtOAc (3.42 L×4) 反萃取。对合并的有机溶液进行 GC 化验, 表明生成产物 3。浓缩合并的有机溶剂, 并通过硅胶层析在过滤罐中提纯生成的残余物 (首先用己烷/EtOAc (4/1), 随后用纯 EtOAc 洗脱)。通过快速硅胶柱层析 (己烷/MTBE), 随后通过重结晶 (EtOAc) 制备浅黄色结晶状的分析纯样品:

mp 31-33 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.01 (dd, $J = 48.3, 3.9$ Hz, 1 H), 4.13 (br s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.71 (m, 1 H), 3.59 (m, 1 H), 2.77 (dd, $J = 32.8, 3.9$ Hz, 1 H), 2.30 (br s, 1 H), 2.11 (m, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.4 (d, $J = 24.1$ Hz), 88.1 (d, $J = 186.1$ Hz), 73.2 (d, $J = 1.6$ Hz), 58.4, 57.1 (d, $J = 5.6$ Hz), 52.8, 51.6 (d, $J = 19.3$ Hz), 37.7 (d, $J = 1.6$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -200.8 (dd, $J = 48.3, 32.8$ Hz); LRMS m/z 191 ($M + 1$), 189 ($M - 1$), 172 ($[M - \text{H}_2\text{O}]^+$), 59 ($[\text{COOCH}_3]^+$, 基峰); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -56$ (c 1.0, CHCl_3).

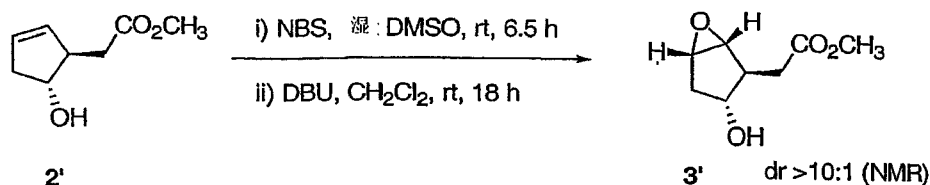
分析: 以 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{FO}_4$ 计算

C, 50.53; H, 5.83; F, 9.99

结果: C, 50.36; H, 5.92; F, 10.05

实施例 2A

[(1R,2S,3R,5S)-3-羟基-6-氧二环[3.1.0]己-2-基]乙酸甲酯

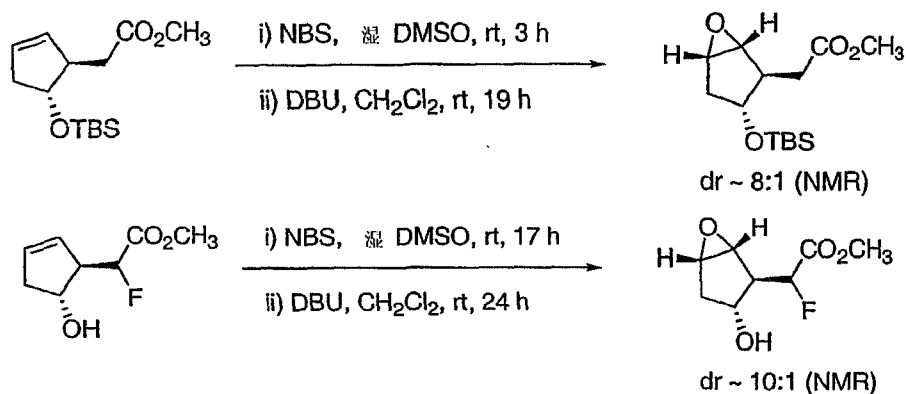


在室温下向湿 DMSO (1.2 mL DMSO 中 6.4 μL H_2O) 中的烯烃 2' (50.0 mg, 0.320 mmol) 中加入 NBS (68.4 mg, 0.384 mmol)。将生成的溶液在室温下搅拌 4.5 小时后, 另外加入 10 mg NBS。将反应物在室温下继续搅拌 2 小时, 用 EtOAc 稀释, 并用 H_2O 洗涤。水层用 EtOAc 萃取 (2 次), 合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥。减压除去溶剂, 将生成的残余物溶解在 CH_2Cl_2 (1.2 mL) 中。将 DBU (57.4 μL , 0.384 mmol) 加入到溶液中, 在室温下搅拌 18 小时。蒸去溶剂后, 通过快速硅胶柱层析提纯生成的残余物, 得到非对映异构体混合物形式的环氧化物 3', 其不能通过层析分离。主要异构体的光谱数据如下:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ

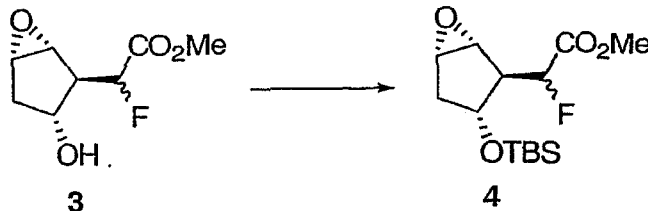
3.80 (dd, *J* = 11.6, 5.6 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.65 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 2.68 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1 H), 2.36 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 2.26 (dd, *J* = 15.7, 7.2 Hz, 1 H), 2.20 (dd, *J* = 15.7, 8.4 Hz, 1 H), 2.11 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 2.02 (dd, *J* = 15.3, 5.6 Hz, 1 H).

在类似的反应条件下, 也可以制备下列环氧化物:



实施例 3

((1R,2R,3R,5S)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧}-6-氧二环[3.1.0]己-2-基)氟乙酸甲酯 4



在 10℃ 下, 向环氧醇 **3** (1.60 kg, 8.40 mol) 和 DMF (3.40 L) 的溶液中加入咪唑 (1.26 kg, 18.5 mol)。将 TBSCl (1.52 kg, 10.1 mol) 加入到反应混合物中, 其间物料温度保持在 8℃ 以下。将生成的溶液在 5℃ 下搅拌 10 分钟, 随后使其升温至 20℃, 用时 30 分钟以上, 并在相同温度下搅拌 2 小时。通过 GC 监测起始醇的消耗, 反应混合物用冷甲苯 (17.0 L, 5℃) 稀释。生成的混合物用 H_2O (5.67 L)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (5.67 L)、 H_2O (5.67 L×2) 和盐水 (5.67 L) 洗涤。对有机溶液进行化验, 表明生成 **4**。浓缩溶液, 得到黄色液体状 **4**, 其无需进一步提纯便用于下一步中。通过快速硅胶柱层析 (己烷/MTBE) 得到无色结晶状的分析纯样品:

mp 28-30 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.00 (dd, $J = 48.2, 3.5$ Hz, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.51 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 2.64–2.52 (dm, $J = 34.5$ Hz, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 1.91 (m, 1 H), 0.88 (s, 9 H), 0.054 (s, 3 H), and 0.051 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.8 (d, $J = 24.1$ Hz), 88.3 (d, $J = 186.1$ Hz), 75.4 (d, $J = 1.6$ Hz), 58.3, 57.2 (d, $J = 7.2$ Hz), 52.8 (d, $J = 19.3$ Hz), 52.7, 38.3, 25.9, 18.0, -4.5, and -4.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -199.9 (dd, $J = 48.2, 34.5$ Hz); LRMS m/z 305 ($M + 1$), 121 (基峰); $[\alpha]_D^{25} = -27$ (c 1.0, CHCl_3).

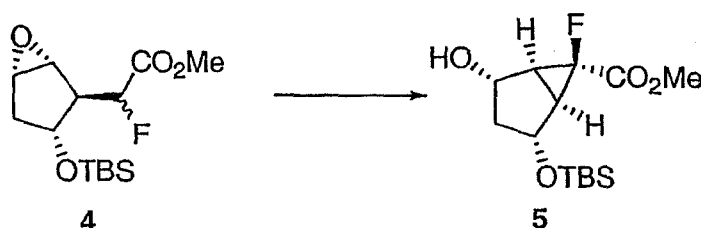
分析: 以 $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{FO}_4\text{Si}$ 计算

C, 55.23; H, 8.28; F, 6.24

结果: C, 55.27; H, 8.63; F, 6.31

实施例 4

(1R,2R,4S,5S,6R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧]-6-氟-4-羟基二环[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯 5



向环氧化物 TBS-醚 **4** (分析称重 1.60 kg, 5.24 mol) 的 THF (16.1 L) 溶液中加入 Et_3Al (己烷中 1.0 M, 6.81 L, 6.81 mol), 其间物料温度在 -60°C 下保持 1 小时以上, 将生成的溶液在 -60°C 下搅拌 20 分钟。将 LHMDS 溶液 (1.0 M 的己烷溶液, 7.86 L, 7.86 mol) 加入到反应混合物中, 用时 1 小时以上, 其间物料温度保持在 -60°C 以下, 随后反应物在 -60°C 下陈化。通过 GC 监测反应进程。当环氧化物完全耗光后 (6 小时), 加入柠檬酸水溶液 (3 M, 10.5 L), 用时 1 小时以上, 其间物料温度保持在 -50°C 以下。加入 MTBE (12.4 L) 之后, 在搅拌条件下使生成的悬浮液逐渐升温至 15°C 。加入 H_2O (4.93 L) 后混合物变成双相溶液。分离有机层, 用饱和 NaHCO_3 饱和水溶液洗涤两次 (11.1 L 和随后的 5.6 L)。对有机溶液进行 GC 分析, 表明生成化合物 **5**。浓缩有机层, 得到黄色油状粗醇, 其无需进一步提纯便用于下一步反应。

通过快速硅胶柱层析得到无色无定形固体状的分析纯样品:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.47 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 4.34 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 2.37 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 2.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 0.91 (s, 9 H), 0.131 (s, 3 H), and 0.128 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.2 (d, $J = 26.5$ Hz), 79.7 (d, $J = 244.3$ Hz), 74.1, 74.0, 52.9, 44.6 (d, $J = 10.4$ Hz), 37.9 (d, $J = 12.0$ Hz), 37.6 (d, $J = 11.2$ Hz), 25.8, 18.0, -4.8, -4.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -217.1 (m); LRMS m/z 305 ($M + 1$), 304 (M), 303 ($M - 1$), 75 (基峰); $[\alpha]_D^{25} = +7$ (c 1.1, CHCl_3).

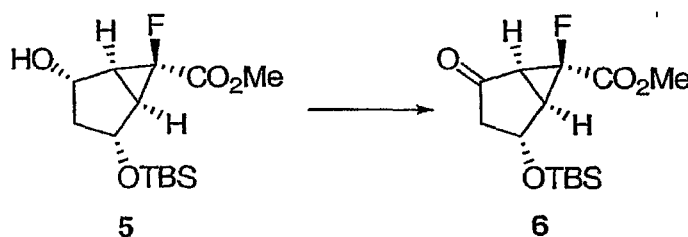
分析: 以 $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{FO}_4\text{Si}$ 计算

C, 55.23; H, 8.28; F, 6.24

结果: C, 55.44; H, 8.46; F, 6.39

实施例 5

(1R,2R,5S,6S)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧}-6-氟-4-氧二环[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯 6



在 -5°C 下向二环单 TBS 二醇 **5** (2.08 kg; 6.83 mol) 的乙腈 (8.0 L) 溶液中加入乙酸 (0.7 L) 和水 (2.5 L), 随后加入 RuCl_3 水合物 (14.20 g)。向混合物中加入次氯酸盐水溶液 ($\sim 13\%$; 7.0 L), 用时 2 小时以上, 温度保持在约 0°C 。将生成的混合物在 0°C 下继续搅拌 1 小时, 通过 TCL 和 NMR 进行监测, 直至二环单 TBS 二醇 **5** 全部消失。加入异丙醇 (0.70 L) 使过量的次氯酸钠水溶液分解, 并在 0°C 下陈化 15 分钟。分离两层, 弃去水层。该溶液无需进一步处理便用于下一步反应。通过快速硅胶柱层析得到无色结晶状的分析纯样品:

: mp $70 - 71^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.66 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 2.73 (m, 2 H), 2.54 (dt, $J = 19.1, 5.7$ Hz, 1 H), 2.22 (dd, $J = 19.1, 3.8$ Hz, 1 H), 0.91 (s, 9 H), 0.13 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 206.2, 167.1 (d, $J = 26.1$ Hz), 78.9 (d, $J = 246.4$ Hz), 67.6 (d, $J = 2.8$ Hz), 53.4, 47.5 (d, $J = 3.9$ Hz), 42.0 (d, $J = 11.4$ Hz), 39.6 (d, $J = 13.3$ Hz), 25.7, 18.0, -4.76, and -4.78; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -210.7; $[\alpha]_D^{25} = +58.2$ (c 0.50, CH_3OH).

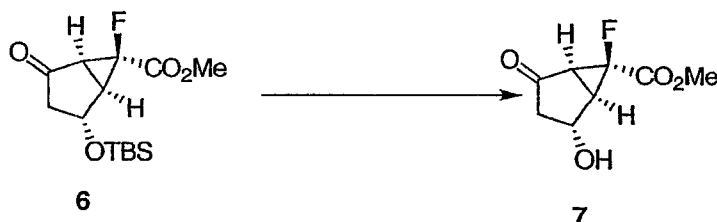
分析: 以 $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{FO}_4\text{Si}$ 计算

C, 55.60; H, 7.67; F, 6.28

结果: C, 55.60; H, 7.56; F, 6.33

实施例 6

(1*R*,2*R*,5*S*,6*S*)-6-氟-2-羟基-4-氧二环[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯 7



将上述含有 TBS-酮 **6** (6.83 mol) 的有机层加热至 22℃, 并加入 1M HCl (1.37 L)。将混合物在 22-24℃ 下搅拌 3.5 小时, 直至除去所有 TBS 基。向混合物中加入饱和碳酸氢钠溶液 (4.8 L)。将混合物搅拌 15 分钟, 用乙酸异丙酯 (20 L) 稀释, 分离有机层。水层用乙酸异丙酯 (6 L) 反萃取。将合并的有机溶液浓缩至干, 并在过滤罐中通过硅胶层析提纯该化合物 (首先用己烷中 30% 的 MTBE 洗脱, 随后单独用 MTBE 洗脱), 得到白色结晶状化合物 **7**。通过快速硅胶柱层析得到无色结晶状的分析纯样品:

: mp 61-62 °C; ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3): δ 4.92 (br s, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.86 (dd, $J = 6.2, 2.1$ Hz, 1 H), 2.71 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 2.61 (dt, $J = 19.4, 5.7$ Hz, 1 H), 2.59 (br s, 1 H), 2.30 (dd, $J = 19.4, 3.7$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 206.9, 167.0 (d, $J = 26.2$ Hz), 79.0 (d, $J = 246.6$ Hz), 67.0 (d, $J = 3.1$ Hz), 53.5, 46.8 (d, $J = 4.2$ Hz), 41.6 (d, $J = 11.8$ Hz), 39.4 (d, $J = 13.1$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -210.6; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +77$ (c 0.50, CH_3OH).

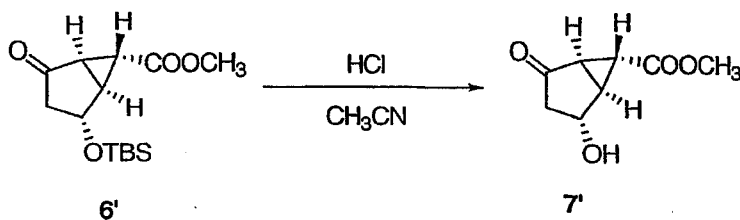
分析: 以 $\text{C}_8\text{H}_9\text{FO}_4$ 计算

C, 51.07; H, 4.82; F, 10.10

结果: C, 51.06; H, 4.83; F, 10.05

实施例 6A

(1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-羟基-4-氧二环[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯



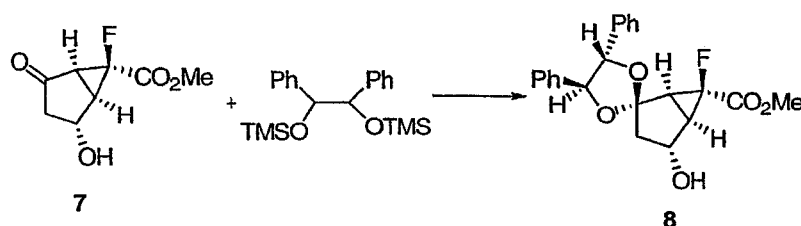
在室温下用乙腈 (0.8 mL) 中的 1M HCl (0.106 mL) 处理 TBS-醚 **6'** (150 mg, 0.528 mmol)。反应用 EtOAc 稀释, 并加入少量饱和 NaHCO_3 水溶液终止, 用 H_2O 和盐水洗涤 (两次), 用 Na_2SO_4 干燥。

减压除去溶剂，将生成的残余物通过快速硅胶层析提纯，得到无色固体状的羟基酮 **7**：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.67 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 1 H), 2.42 (dd, $J = 5.2, 2.4$ Hz, 1 H), 2.34 (dd, $J = 18.9, 5.2$ Hz, 1 H), 2.22 (br-s, 1 H), 2.08 (d, $J = 18.9$ Hz, 1 H), 1.93 (dd, $J = 3.6, 2.4$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ 208.8, 169.8, 68.3, 52.5, 42.7, 36.2, 34.2, 25.2.

实施例 7

(1*S*,4*R*,4'*S*,5*R*,5'*S*,6*S*)-6-氟-4-羟基-4',5'-二苯基螺[二环[3.1.0]己烷-2,2'-[1.3]二氧戊环]-6-羧酸甲酯 **8**

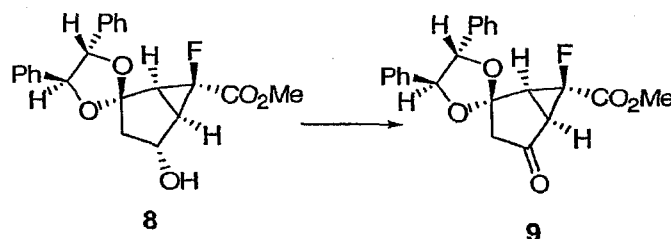


向羟基酮 **7** (1.09 kg; 5.76 mol) 和 CH_2Cl_2 (7.7 L) 的溶液中加入 (*S,S*)-双-*O*-TMS-氢化苯偶姻(定量 2.01 kg; 5.60 mol) 和 CH_2Cl_2 (2.55 L) 的溶液。将溶液冷却至 -20°C 。在 $-15\sim-20^\circ\text{C}$ 下通过滴液漏斗加入 TfOH (50.9 mL; 0.576 mol)，用时 4 分钟以上。使溶液升温至 -10°C ，并在 -10°C 下陈化 1.5 小时。在 -10°C 下，另外将 (*S,S*)-双-*O*-TMS-氢化苯偶姻(定量 107 g; 0.298 mol) 的 CH_2Cl_2 (188 g) 溶液加入到反应混合物中。反应在 -10°C 下继续老化 30 分钟后结束。在 $<-15^\circ\text{C}$ 下加入嘧啶 (46.9 mL; 0.576 mol) 终止反应。使溶液升温至 -10°C ，并依次用 5 wt% 的冷 NaHCO_3 水溶液 (3.75 L)、1 M 的冷 HCl 水溶液 (8.6 L)、5 wt% 的冷 NaHCO_3 水溶液 (3.75 L) 和 10 wt% 的冷 NaCl 水溶液 (5.0 L) 洗涤，用 Na_2SO_4 (1.5 kg) 干燥。将有机溶液的溶剂转换成乙腈，无需进一步提纯用于下一步反应。这时对溶液进行 HPLC 分析，表明生成缩酮醇 **8**。通过快速硅胶柱层析得到无色结晶状的分析纯样品：

mp $118\sim120^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.21 (m, 10 H), 4.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.51 (br s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 2.54-2.51 (m, 2 H), 2.43-2.37 (m, 2 H), 2.18 (br s, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 168.7 (d, $J = 25.7$ Hz), 136.6, 135.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 126.9, 126.3, 117.7, 86.2, 86.1, 77.6 (d, $J = 247.1$ Hz), 71.1, 53.0, 45.7 (d, $J = 7.8$ Hz), 37.5 (d, $J = 12.1$ Hz), 36.7 (d, $J = 11.9$ Hz); $^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3): δ -216.3.

实施例 8

(1S,4'S,5R,5'S,6S)-6-氟-4-氧-4',5'-二苯基螺[二环[3.1.0]己烷-2,2'-[1.3]二氧戊环]-6-羧酸甲酯 9

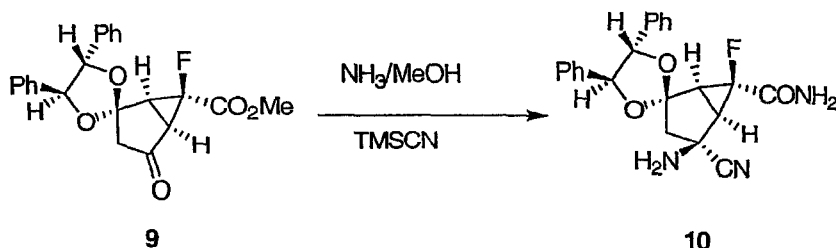


在 0℃ 下向羟基缩酮 8 (定量 2.04 kg, 5.31 mol) 的乙腈 (36.7 L) 溶液中加入 RuCl₃ 水合物 (8.25 g), 随后加入水 (2.0 L) 和乙酸 (0.41 L)。将次氯酸钠水溶液 (~13%, 5.37 L) 缓慢加入到反应溶液中, 用时 19 分钟以上, 其间反应温度保持在 4℃ 以下。将溶液在 0-3.5℃ 下陈化 2 小时。在 3.5℃ 下加入异丙醇 (2.2 L) 终止反应。在相同温度下陈化 30 分钟后, 在 0.4℃ 至 3.3℃ 下将冷 NaHCO₃ 水溶液 (5 wt%, 10.7 L) 加入到混合物中, 用时 12 分钟以上。将生成的浆状物在 3℃ 下搅拌 30 分钟, 过滤出产物 9。将湿滤饼用冷水 (2 L×2) 洗涤并干燥, 得到缩酮酮 9 的第一产物。合并滤液和洗涤液并分层。在真空下浓缩有机层。过滤生成的浆状物。滤饼用水 (0.48 L×2) 洗涤, 并用乙腈 (1.8 L) 和水 (1.08 L) 重结晶, 得到缩酮酮 9 的第二产物。通过快速硅胶柱层析得到无色结晶状的分析纯样品:

mp 58.5-59.5 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.34 (m, 6 H), 7.28-7.25 (m, 4 H), 4.97 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.88 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.10 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1 H), 2.94 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 2.87 (d, J = 6.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 201.5, 166.9 (d, J = 25.7 Hz), 136.1, 135.3, 129.0, 128.8, 128.72, 128.69, 126.8, 126.5, 110.8, 86.3, 85.8, 78.9 (d, J = 251.6 Hz), 53.6, 48.3 (d, J = 3.3 Hz), 42.2 (d, J = 13.2 Hz), 41.7 (d, J = 12.0 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -208.5.

实施例 9

(1S,4'S,5R,5'S,6S)-4-氨基-4-氰基-6-氟-4',5'-二苯基螺[二环[3.1.0]己烷-2,2'-[1.3]二氧戊环]-6-羧酰胺 10

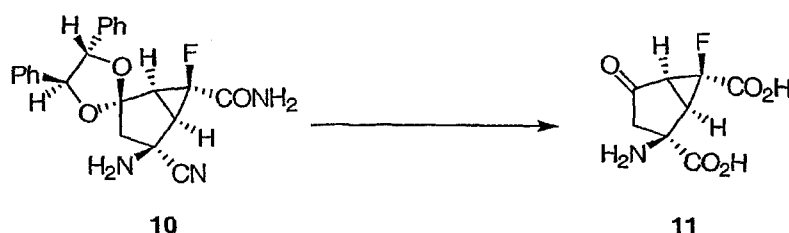


在 23°C 下向 7 M 氨的甲醇 (7.4 L, 47.8 mol) 和 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (1.77 L, 5.93 mol) 溶液中加入缩酮酮 9 (2.11 kg, 纯 9 1.89 kg, 4.94 mol)。将混合物在 20-23°C 下搅拌 4 小时。将混合物冷却至 -12°C, 加入 TMSCN (505 g, 5.09 mol)。使混合物升温至 -4.5°C, 并在该温度下搅拌 16 小时。将混合物过滤, 并用冷 MeOH (7.0 L) 洗涤, 在 20-25°C 下减压干燥, 得到无色固体状的氨基腈 10。通过快速硅胶柱层析得到无色结晶状的分析纯样品:

mp. 196.9-197.4 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.38-7.25 (m, 10 H), 5.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 2.86 (s, 2 H), 2.78 (dd, $J = 14.5$, 3.2 Hz, 1 H), 2.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 2.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), and 2.23 (dd, $J = 14.5$, 4.4 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ 168.7 (d, $J = 23.3$ Hz), 136.5, 135.9, 128.6, 128.5, 127.1, 126.9, 123.4, 115.1, 84.7, 84.3, 81.1 (d, $J = 255.4$ Hz), 54.6, 48.3 (d, $J = 7.2$ Hz), 36.6 (d, $J = 11.2$ Hz), and 35.9 (d, $J = 10.4$ Hz). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -211.6.

实施例 10

(1R,2S,5S,6S)-4-氨基-6-氟-4-氧二环[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸 11

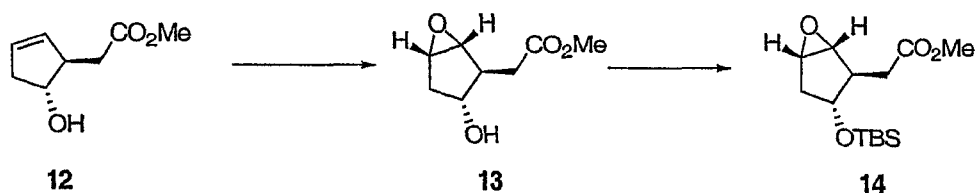


将氨基腈 10 (1.63 kg 粗品, 纯成分 1.55 kg)、 HOAc (3.25 L)、 H_2O (3.25 L) 和浓 HCl (6.50 L) 的混合物加热至 $75 \pm 2^\circ\text{C}$ 下, 加热 4 小时。 ^{19}F NMR 指示反应结束。将溶液冷却至 18°C , 用 CH_2Cl_2 (1×9 L 和 2×5 L) 萃取。将水层在 10-25 托和 50°C 的内部温度下浓缩至 ~2L。将生成的浆状物冷却至 0°C , 搅拌 1 小时。过滤冷却的浆状物, 将含有产物 11 HCl 盐的滤饼在真空过滤器中放置 5-10 分钟, 尽可能地除去滤液。在 65°C 下将上文得到的 HCl 盐滤饼加入到水 (5.0 L) 中, 并用热 H_2O (300 mL) 冲洗。使溶液冷却至 17°C , 用时 45 分钟以上。用 50% 的 NaOH (230 mL) 将 pH 调节至 1.25。将浆状物冷却至 0°C , 搅拌 45 分钟。过滤浆状物, 并用 H_2O (2×1 L) 洗涤, 在氮气中干燥, 得到单水化物形式的灰白色结晶产物 11。用 20% HCl 得到分析纯 11 的 HCl 盐:

mp. 195-220 (decomp); ^1H NMR (401 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 2 H), 3.08 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 1 H), 3.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 2.86 (dd, $J = 18.5, 3.6$ Hz, 1 H), 2.57 (dd, $J = 18.5, 4.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ 201.3 (d, $J = 2.7$ Hz), 170.4, 166.3 (d, $J = 25.7$ Hz), 78.9 (d, $J = 247.0$ Hz), 58.1 (d, $J = 1.5$ Hz), 40.6 (d, $J = 13.1$ Hz), 36.8 (d, $J = 11.1$ Hz); ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -204.8; Cl Titration 13.96 % (Theory 13.98 %).

实施例 11

((1R,2R,3R,5S)-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧]-6-氧二环[3.1.0]己-2-基)乙酸甲酯



向烯烃 **12** (4.25 g, 27.2 mmol) 的甲苯 (10.8 mL) 溶液中加入乙酰丙酮氧钒 ($\text{VO}(\text{acac})_2$, 289 mg, 1.09 mmol, 4 mol%)。加入 TBHP 溶液 (14.3 mL, 81.6 mmol, 癸烷中 5.7 M), 用时 30 分钟以上, 其间内部温度保持在 28°C 以下。将生成的混合物在室温下搅拌 5.5 小时, 加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液终止。分离水层, 用乙酸乙酯萃取 ($\times 5$)。将合并的有机层用盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。蒸去溶剂, 生成的残余物通过快速硅胶层析提纯, 得到无色液体状、含不可分离副产物的环氧醇 **13**。在室温下将该醇 (3.21 g) 在 DMF (7.2 mL) 中用咪唑 (2.78 g, 40.9 mmol) 和 TBSCl (3.36 g, 22.3 mmol) 处理, 将羟基转化成 TBS-醚。将反应物在室温下搅拌 2.5 小时, 随后用 MTBE (36 mL) 和 H_2O (12 mL) 处理。分离有机层, 并用饱和 NaHCO_3 水溶液、 H_2O 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。蒸去溶剂, 生成的残余物通过快速硅胶层析提纯, 得到无色液体状的 TBS-醚 **14**:

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.08 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.49 (m, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 2.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 171.9, 77.0, 60.4, 57.4, 51.7, 46.4, 37.2, 34.6, 25.8, 18.0, -4.7; LRMS m/z 287 ($M + 1$), 286 (M), 285 ($M - 1$), 169 (base peak);

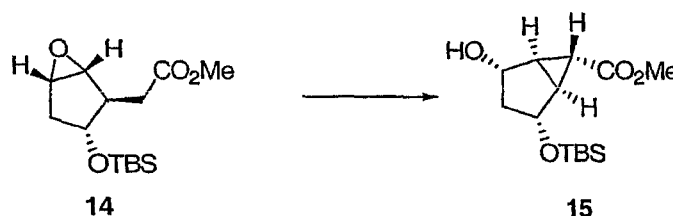
分析: 以 $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$ 计算

C, 58.70; H, 9.15

结果: C, 58.45; H, 9.49

实施例 12

(1S,2R,4S,5R,6S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧]-4-羟基二环[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯



在-70℃下向环氧化物 **14** (3.52 g, 12.3 mmol) 的 THF (37.8 mL) 溶液中加入 Et_3Al (16.0 mL, 16.0 mmol, 己烷中 1M) 溶液。将生成的溶液在-70℃下搅拌 10 分钟后, 缓慢加入 LHMDs (18.4 mL, 18.4 mmol, 己烷中 1M) 溶液, 用时 30 分钟以上。将生成的溶液在-70℃下搅拌 100 分钟, 加入柠檬酸水溶液 (24.9 mL, 3M) 终止。加入甲苯 (24.9 mL) 后, 使生成的混合物升温至室温, 加入 H_2O (11.7 mL)。分离水层并用 MTBE (20 mL) 萃取。合并的有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液 (36 mL $\times$ 2) 和盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。蒸发溶剂, 通过快速硅胶柱层析提纯生成的残余物, 得到无色油状的二环醇 **15**:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ

4.34 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 4.18 (dd, $J = 11.6, 4.4$ Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 2.46 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 2.26 (dd, $J = 6.0, 2.8$ Hz, 1 H), 2.10 (dd, $J = 6.0, 2.8$ Hz, 1 H), 1.67 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 1.49 (dt, $J = 15.3, 4.4$ Hz, 1 H), 1.16 (t, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 0.90 (s, 9 H), 0.13 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ 172.2, 73.8, 73.6, 51.9, 40.3, 33.3, 33.0, 25.7, 21.8, 17.9, -4.8, -5.0; LRMS m/z 287 ($M + 1$), 286 (M), 285 ($M - 1$), 169 (基峰);

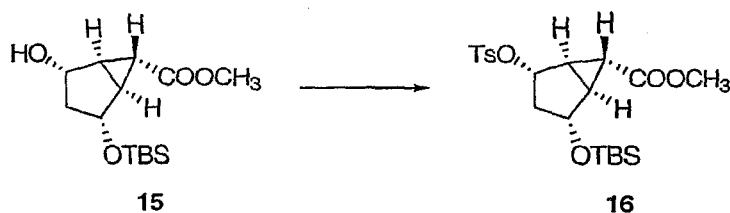
分析: 以 $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$ 计算

C, 58.70; H, 9.15

结果: C, 58.55; H, 9.34

实施例 13

(1S,2R,4S,5R,6R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧]-4-[[[(4-甲基苯基)磺酰基]氧]二环[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯

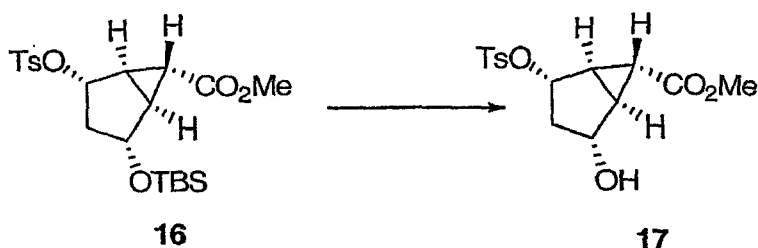


在0℃下向醇 **15** (929 mg, 3.24 mmol) 的 CH₂Cl₂ (3.8 mL) 搅拌溶液中加入吡啶 (2.62 mL, 32.4 mmol) 和氯化对甲基苯磺酰氯 (1.24 g, 6.49 mmol)。使生成的混合物升温至室温, 在相同温度下搅拌 15 小时。将饱和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 加入到反应混合物中, 生成的混合物在室温下搅拌 1 小时。分离水层并用 MTBE (10 mL×2) 萃取。合并的有机层用 1M HCl (40 mL)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 和盐水 (10 mL) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发溶剂, 通过快速硅胶层析提纯生成的残余物, 得到无色油状的对甲基苯磺酸酯 **16**:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 5.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 4.27 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.30 (dd, *J* = 5.6, 2.8 Hz, 1 H), 2.15 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1 H), 1.85 (d, *J* = 16.5 Hz, 1 H), 1.64 (ddd, *J* = 16.5, 5.2, 4.8 Hz, 1 H), 1.06 (dd, *J* = 3.2, 2.8 Hz, 1 H), 0.86 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 171.4, 144.5, 134.5, 129.7, 127.6, 82.4, 72.7, 52.0, 40.0, 34.8, 31.3, 25.7, 21.6, 21.1, 17.9, -4.7, -4

实施例 14

(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-羟基-4-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氧}二环[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯

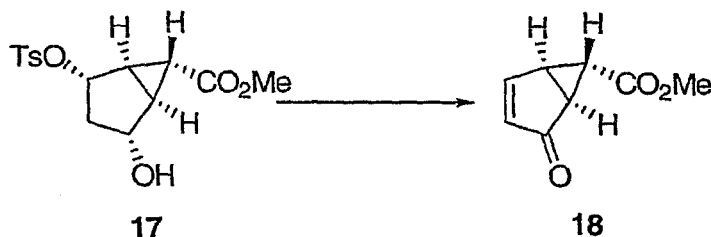


在室温下将 TBS-醚 **16** (1.86 g, 4.22 mmol) 用 0.84 mL HCl 水溶液 (1 M) 的乙腈 (9.4 mL) 溶液处理 4 小时。加入饱和 NaHCO₃ 水溶液 (8.7 mL) 和 MTBE (20 mL) 终止反应。分离水层并用 MTBE (10 mL×2) 萃取。合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。用己烷处理生成的残余物, 得到晶体, 将其过滤并用己烷/EtOAc 重结晶, 得到纯的无色结晶状醇 **17**:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 5.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 4.24 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.33-2.28 (m, 2H), 1.93 (d, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 1.67 (dt, $J = 16.5, 5.2$ Hz, 1 H), 1.16 (t, $J = 3.0$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ 171.1, 145.1, 133.9, 130.1, 127.8, 83.2, 72.7, 52.2, 39.3, 33.9, 30.8, 21.8, 21.7.

实施例 15

(1*R*,5*S*,6*S*)-4-氧二环[3.1.0]己-2-烯-6-羧酸甲酯

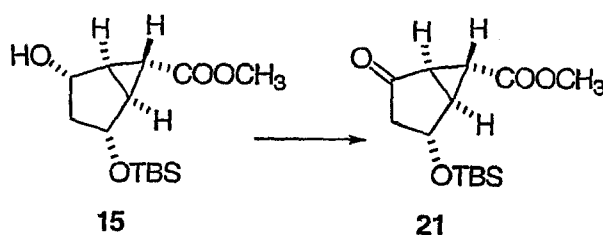


在 -78°C 下向 DMSO (0.404 mL, 5.70 mmol) 的 CH_2Cl_2 (2.6 mL) 溶液中加入三氟乙酸酐 (0.604 mL, 4.28 mmol) 的 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 溶液。将生成的溶液在 -78°C 下搅拌 30 分钟, 加入醇 **17** (0.885 g, 2.85 mmol) 的 CH_2Cl_2 (4.1 mL) 溶液 (用 1.0 mL CH_2Cl_2 冲洗烧瓶)。将生成的溶液在 -78°C 下搅拌 30 分钟后, 缓慢加入 Et_3N (1.59 mL, 11.4 mmol)。将生成的混合物在 -78°C 下搅拌 2.5 小时后, 加入 H_2O (5 mL) 终止反应。加入 MTBE (10 mL) 后, 使生成的混合物升温至室温, 分离水层并用 MTBE (10 mL) 萃取。合并的有机层用 1 M HCl (15 mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL)、 H_2O (10 mL) 和盐水 (10 mL) 洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。蒸发溶剂, 通过快速硅胶柱层析提纯生成的残余物, 得到浅黄色结晶状的 α,β -不饱和酮 **18**:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.61 (ddd, $J = 5.6, 2.4, 0.8$ Hz, 1 H), 5.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.96 (m, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ 203.1, 168.4, 159.5, 129.7, 52.3, 45.4, 30.0, 28.9.

实施例 16

(1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧]-4-氧二环[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯 (**21**)

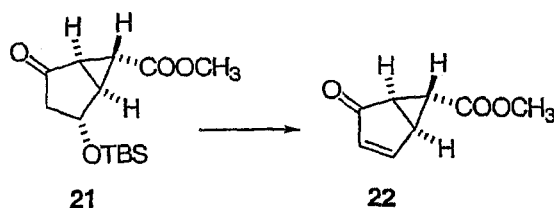


向 DMSO (0.358 mL, 5.04 mmol) 的 CH_2Cl_2 (2.5 mL) 溶液中逐滴加入三氟乙酸酐 (0.534 mL, 3.78 mmol) 的 CH_2Cl_2 (1.3 mL) 溶液, 其间反应温度保持在 -70°C 以下。将生成的溶液在 -78°C 下搅拌 55 分钟。逐滴加入醇 **15** (722 mg, 2.52 mmol) 的 CH_2Cl_2 (3.7 mL+1.0 mL 冲洗液) 溶液, 其间内部温度保持在 -75°C 以下。在 -78°C 下搅拌 30 分钟后, 缓慢加入三乙胺 (1.05 mL, 7.56 mmol), 用时 15 分钟以上, 其间反应温度保持在 -74.5°C 以下。将生成的混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟, 使其升温至 -20°C , 用时 20 分钟以上。将反应物在 -20°C 下继续搅拌 30 分钟, 加入 H_2O 终止。分离有机层, 将其用 MTBE 稀释, 用 0.5 M HCl、 H_2O 、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。减压除去溶剂, 通过快速硅胶柱层析提纯生成的残余物, 得到无色固体 **21** (673 mg, 产率 94%) :

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.57 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 1 H), 2.40 (m, 1 H), 2.28 (dd, $J = 18.5, 5.2$ Hz, 1 H), 1.99 (d, $J = 18.5$ Hz, 1 H), 1.87 (dd, $J = 3.6, 2.8$ Hz, 1 H), 0.89 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 209.2, 170.0, 68.8, 52.4, 43.2, 36.8, 34.5, 25.7, 25.0, 18.0, -4.7, -4.8.

实施例 17

(1*S*,5*R*,6*R*)-4-氧二环[3.1.0]己-2-烯-6-羧酸甲酯 (**22**)



将 TBS 醚 **21** (50.0 mg, 0.176 mmol) 在室温下用 CH_2Cl_2 (0.9 mL) 中的 DBU (0.0789 mL, 0.528 mmol) 处理 1 小时。将反应物用 MTBE 稀释, 用 1 M HCl 和盐水洗涤 (两次), 并用 Na_2SO_4 干燥。减压除去溶剂, 通过快速硅胶柱层析提纯生成的残余物, 得到无色固体 **22**:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +272.2$ (c 1.1, CHCl_3)。其它谱图与实施例 15 中得到的 α,β -不饱和酮 **18** 相同。

(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-氨基-6-氟-4-氧二环[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸 **11** 盐酸盐多晶型物的表征

X 射线粉末衍射研究被广泛用于阐明分子结构、结晶度和同质多晶现象。使用 Phillips 衍射仪采集实施例 10 中得到的 HCl 盐样品晶形的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。从 3.0080 度测量到 39.9830 度 (2θ)。

XRPD 如图 1。下列显示结果可以用来辨别晶形：

扫描参数

测量时间/日期：7/18/2003 10:6

原始数据源：PHILIPS-二元（扫描）(.RD)

扫描轴：Gonio

起始位置[$^{\circ}2\theta$]：3.0080

结束位置[$^{\circ}2\theta$]：39.9830

步长[$^{\circ}2\theta$]：0.0170

扫描步时间[s]：10.1500

扫描类型：连续

偏移[$^{\circ}2\theta$]：0.0000

阳极材料：Cu

发生器设置：40 kV，50 mA

自旋：Yes

XRPD 的峰列表如下列表 1 所示：

表 1-峰列表

位点[$^{\circ}2\theta$]	高度[cts]	FWHM[$^{\circ}2\theta$]	晶格间距[Å]	相对强度[%]
16.5056	260.27	0.1171	5.37086	28.52
19.6239	261.89	0.1673	4.52388	28.70
21.9330	189.45	0.1338	4.05255	20.76
23.1656	535.89	0.1171	3.83964	58.72
26.4349	912.56	0.1171	3.37172	100.00
30.2118	242.15	0.2007	2.95827	26.54
32.8470	633.43	0.2007	2.72671	69.41
33.5963	108.10	0.2007	2.66759	11.85
34.6396	70.31	0.4015	2.58960	7.70
37.2009	87.95	0.2676	2.41698	9.64

因此，在一个实施方式中，(1R,2S,5S,6S)-2-氨基-6-氟-4-氧二环[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸 HCl 盐多晶型物的晶格间距通过 X 射线粉末衍射 (CuK α 射线) 测定为约 5.37 埃。在另一个实施方式中，(1R,2S,5S,6S)-2-氨基

-6-氟-4-氧二环[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸 HCl 盐多晶型物的晶格间距通过 X 射线粉末衍射 (CuK α 射线) 测定为约 4.52、4.05、3.84、3.37、2.96、2.73、2.67、2.59 或 2.42 埃中的至少一个。

使用 TA Instruments DSC 2910 仪器, 在氮气气氛下, 以从 20°C 至 175°C 时 10°C/分钟的加热速率和从 175°C 至 255°C 时 2°C/min 的加热速率, 对敞口坩锅中实施例 10 中得到的 HCl 盐样品进行差示扫描量热 (DSC) 分析。结果如图 2 所示。结果显示出宽熔点, 起始温度为约 184°C, 随后在 227°C 以上发生放热分解。

因此, 在一个实施方式中, (1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-氨基-6-氟-4-氧二环[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸 HCl 盐多晶型物的起始熔融温度从差示扫描量热推断为约 184°C。

在全文中使用下列缩写:

Me: 甲基

Et: 乙基

iPr: 异丙基

Bu: 丁基

Ac: 乙酰基

DBU: 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯

NBS: N-溴代琥珀酰亚胺

NIS: N-碘代琥珀酰亚胺

DMF: N,N'-二甲基甲酰胺

THF: 四氢呋喃

TBHP: 过氧化氢叔丁基

MTBE: 甲基叔丁基醚

LDA: 二异丙基氨基锂

TBS: 叔丁基二甲基甲硅烷

TMS: 三甲基甲硅烷

TES: 三乙基甲硅烷

DMSO: 二甲亚砜

TfOH: 三氟甲烷磺酸

LHMDS: 六甲基 disilazide 锂

Ts: 对甲基苯磺酰基（甲苯磺酰基）

HPLC: 高效液相色谱

GC: 气相色谱

NMR: 核磁共振

DSC: 差示扫描量热

TLC: 薄层色谱

XRPD: X 射线粉末衍射

rt: 室温

尽管结合一些具体实施方式对本发明进行描述和说明，但是本领域技术人员应该认识到，可以在不偏离本发明精神和范围的情况下，对方法和方案进行各种修改、改变、修饰、替换、删除或添加。例如，对根据上文所述本发明的方法制备化合物的试剂或方法学进行改变的结果可以是：可以应用上文所述具体条件之外的其它条件。另外，起始原料的具体反应性可以根据并取决于存在的特定取代基或制造条件而变化，这种结果的预期变化或差别可以根据本发明的目的和实施而预料。因此，本发明通过所附权利要求的范围而定义，并且该权利要求应该尽可能地加以宽泛解释。

应当进一步理解到，所有的数值均为近似值，并用于说明。在此引入本申请中引用的专利、专利申请、出版物、产品说明书和原始记录的全部公开内容作为参考，以满足所有目的。

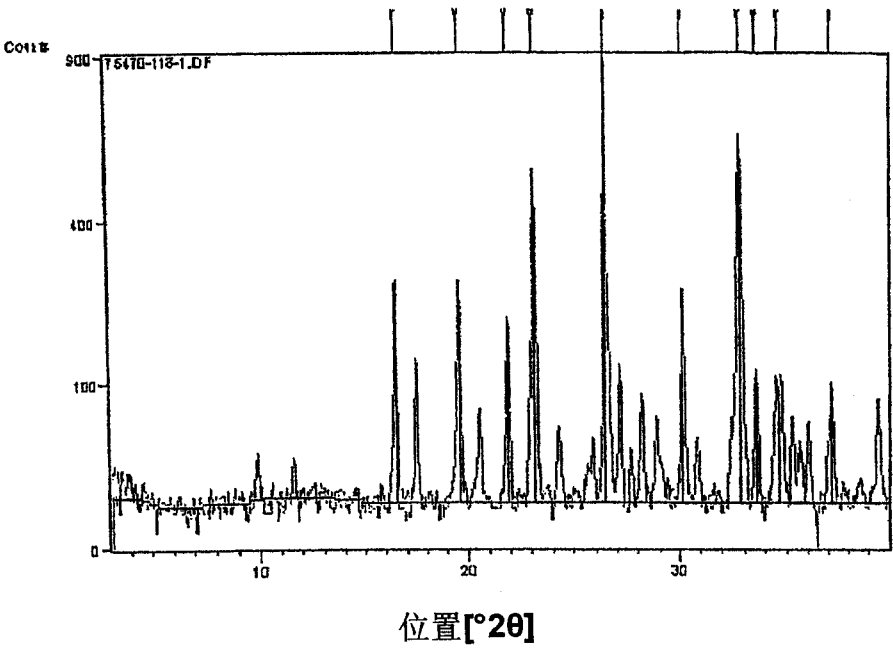


图1

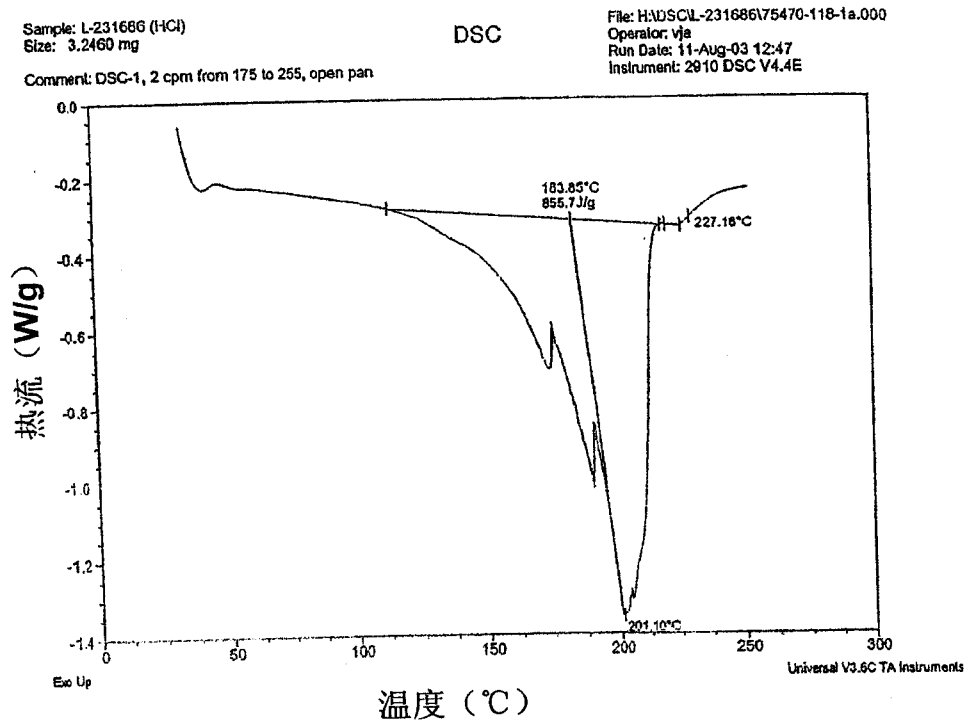


图2