

一种 DPP1 抑制剂中间体及其制备方法及其在医药中的用途

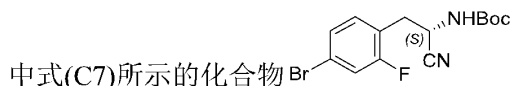
技术领域

本发明涉及一种式(I)所示的化合物及其中间体的制备方法,该方法反应起始物价
5 格低廉、多步可叠缩反应、后处理操作简便、产率高、产品化学和手性纯度高、适宜
大规模工业化生产。

背景技术

二肽基肽酶(Dipeptidyl peptidase 1, DPP1), 又名组织蛋白酶 C, 是溶酶体木瓜蛋白酶家族的一种半胱氨酰蛋白酶, 参与细胞内蛋白质降解。在中性粒细胞成熟过程中 DPP1 通过切割目标蛋白 N 末端二肽从而激活中性粒细胞丝氨酸蛋白酶 (NSPs), 包括中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE), 蛋白酶 3 (proteinase 3, Pr3) 和组织蛋白酶 G (cathepsin G, CatG)。DPP1 与多种炎症性疾病相关, 包括: Wegener 肉芽肿病, 类风湿性关节炎, 肺部炎症和病毒感染等疾病。研究显示抑制 DPP1 可对由中性粒细胞引起的高度炎症性肺部疾病具有很好的治疗效果, 如支气管扩张症, 慢性阻塞性肺病(COPD), 急性肺损伤等。因此, 通过靶向 DPP1, 抑制 NSPs 的过度活化, 可能对支气管扩张症具有潜在的治疗作用。

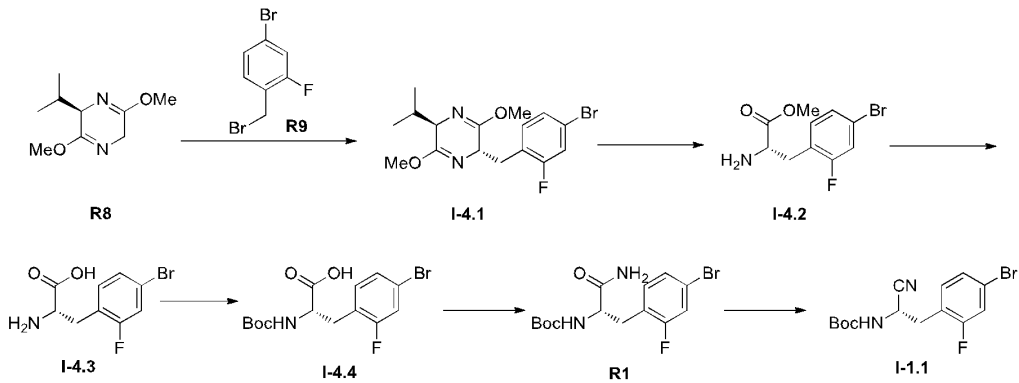
WO2014140075A1、WO2016016242A1 记载了具有 DPP1 活性的一类化合物，其



可作为合成这一类产物的关键中间体。

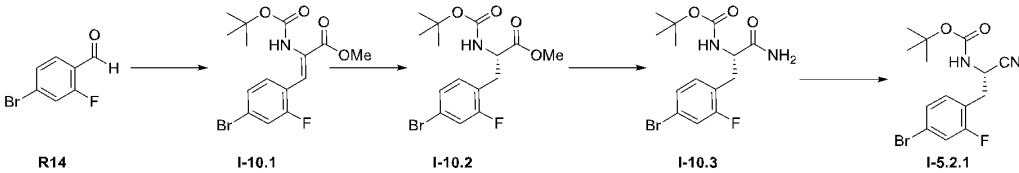
WO2014140075A1 中公开了中间体 I-1.1, 其是以 R8 和 R9 作为起始物料, 通过
20 路线一制备而得。该制备方法主要存在起始物料昂贵, 反应需要超低温, 反应转化效率下, 需要柱层析纯化, 难以实现工业化放大生产等问题。

路线一：



WO2016016242A1 中公开了另一中间体 I-5.2.1，其是通过下述 R14 作为起始物料，通过路线二反应制备而得。该路线主要存在反应需要不对称还原，催化剂昂贵，易失活，同时不对称还原反应存在脱卤副产物，纯化需要反相 HPLC 制备，生产成本较高和不易进行放大生产等问题。

路线二：



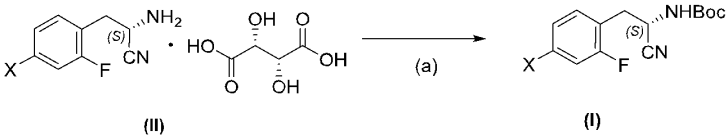
因此，有必要开发反应条件温和，操作简单，反应产率高，产品化学和手性纯度高，后处理方便，成本低，适合于工业化生产的制备化合物（I）的路线。

10 发明内容

本发明的目的是提供一种式（I）所示化合物及其中间体的制备方法。

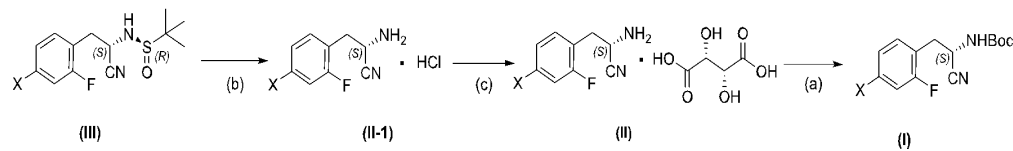
本发明所述的方法反应起始物价格低廉、多步可叠缩反应、后处理操作简便、产率高、产品化学和手性纯度高、适宜大规模工业化生产。

本发明提供一种式(I)所示化合物的制备方法，由式（II）化合物制得式(I)所示化合物，



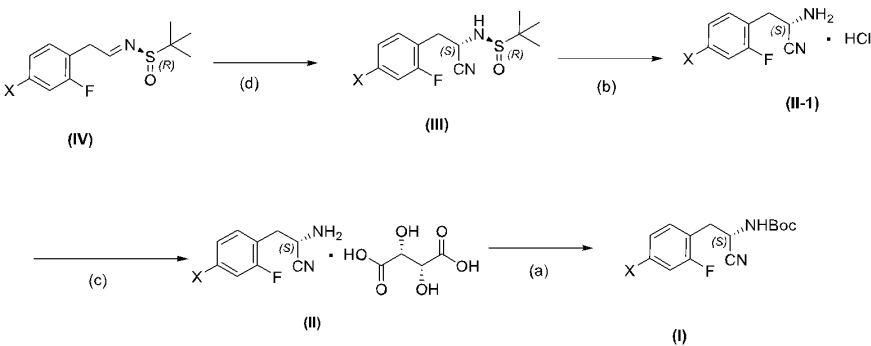
其中，X 选自离去基团，例如 F、Cl、Br、I 或 OTf。

本发明提供的式(I)所示化合物的制备方法,还可以由式(III)化合物制得式(II-1)化合物,由式(II-1)化合物制得式(II)化合物,再由式(II)化合物制得式(I)所示化合物:



5 其中, X 选自离去基团, 例如 F、Cl、Br、I 或 OTf。

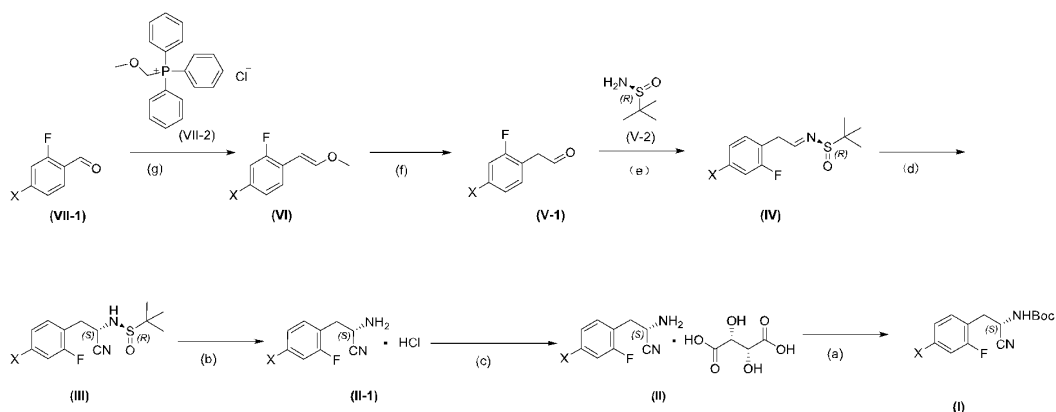
本发明提供的式(I)所示化合物的制备方法,还可以由式(IV)化合物制得式(III)化合物,由式(III)化合物制得式(II-1)化合物,由式(II-1)化合物制得式(II)化合物,再由式(II)化合物制得式(I)所示化合物:



10 其中, X 选自离去基团, 例如 F、Cl、Br、I 或 OTf。

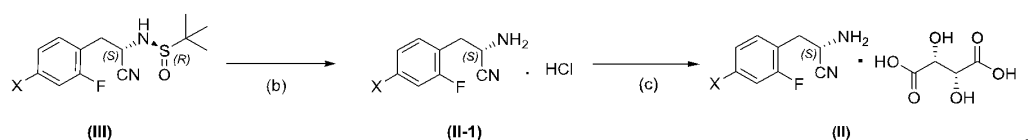
本发明提供的式(I)所示化合物的制备方法,还可以由式(VII-1)化合物和式(VII-2)化合物制得式(VI)化合物;由式(VI)化合物制得式(V-1)化合物;由式(V-1)化合物和式(V-2)化合物制得式(IV)化合物,由式(IV)化合物制得式(III)化合物,由式(III)化合物制得式(II-1)化合物,由式(II-1)化合物制得式(II)化合物,再由式(II)化合物制得式(I)所示化合物:

15 化合物制得式(I)所示化合物:



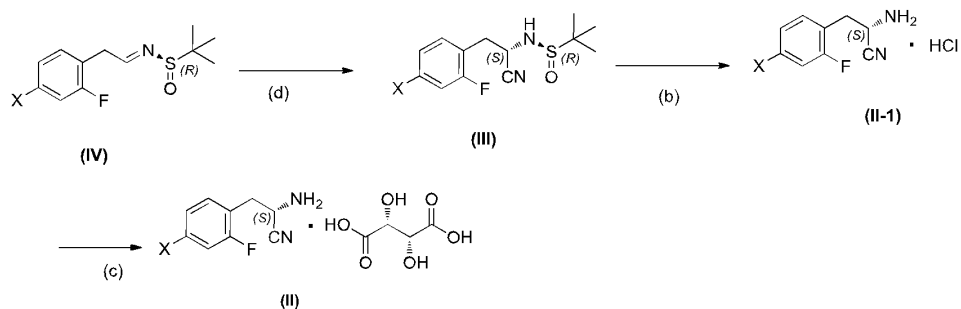
其中, X 选自离去基团, 例如 F、Cl、Br、I 或 OTf。

本发明提供一种式(II)所示化合物的制备方法, 由式(III)化合物制得式 (II-1) 化合物; 由式(II-1)化合物制得式 (II) 化合物,



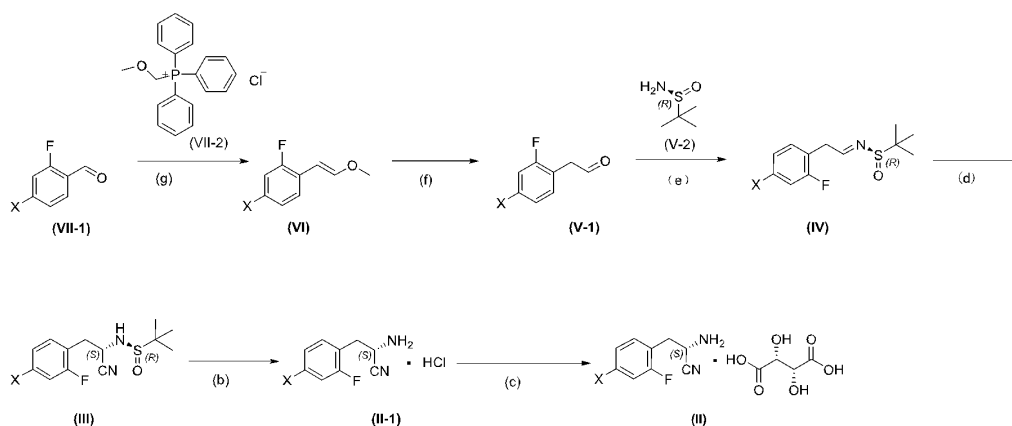
其中, X 选自离去基团, 例如 F、Cl、Br、I 或 OTf。

本发明提供的式(II)所示化合物的制备方法, 还可以由式(IV)化合物制得式 (III) 化合物, 由式(III)化合物制得式 (II-1) 化合物, 再由式(II-1)化合物制得式 (II) 化合物:



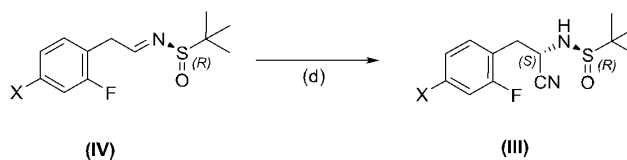
其中, X 选自离去基团, 例如 F、Cl、Br、I 或 OTf。

本发明提供的式(II)所示化合物的制备方法, 还可以由式(VII-1)化合物和式(VII-2)化合物制得式 (VI) 化合物; 由式 (VI) 化合物制得式(V-1)化合物; 由式(V-1)化合物和式(V-2)化合物制得式 (IV) 化合物, 由式(IV)化合物制得式 (III) 化合物, 由式 (III)化合物制得式 (II-1) 化合物, 再由式(II-1)化合物制得式 (II) 化合物:



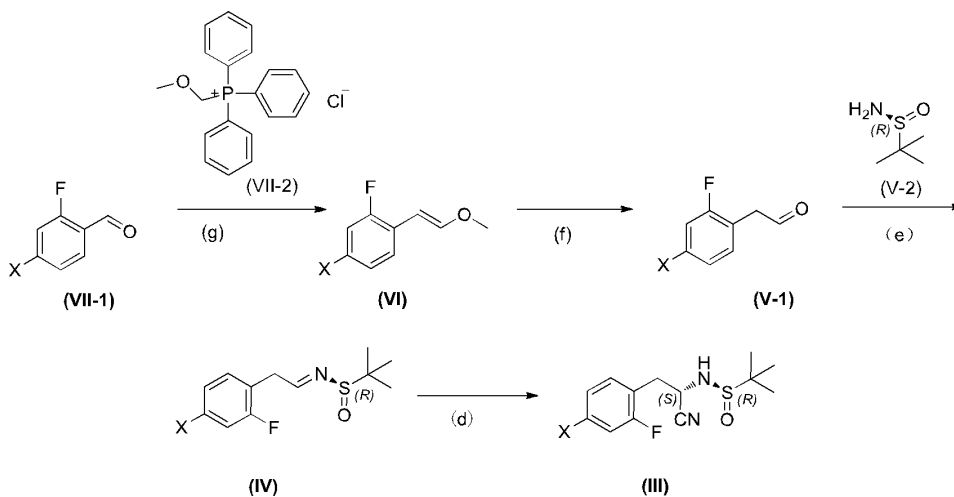
其中, X 选自离去基团, 例如 F、Cl、Br、I 或 OTf。

本发明提供一种式(III)所示化合物的制备方法, 由式(IV)化合物制得式 (III) 化合物。



其中, X 选自离去基团, 例如 F、Cl、Br、I 或 OTf。

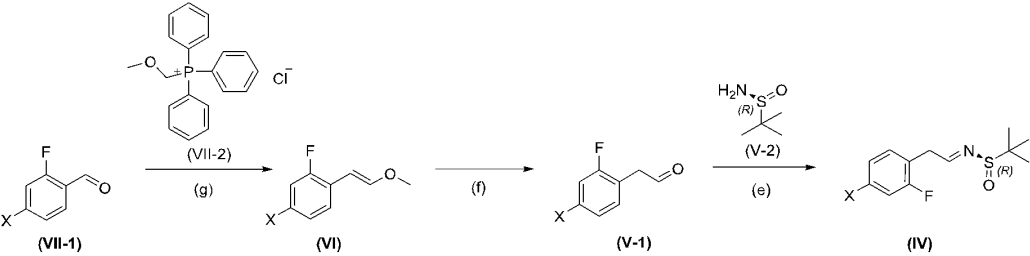
本发明提供一种式(III)所示化合物的制备方法, 还可以由式(VII-1)化合物和式 (VII-2)化合物制得式 (VI) 化合物; 由式 (VI) 化合物制得式(V-1)化合物; 由式(V-1)化合物和式(V-2)化合物制得式 (IV) 化合物, 由式(IV)化合物制得式 (III) 化合物。



其中, X 选自离去基团, 例如 F、Cl、Br、I 或 OTf。

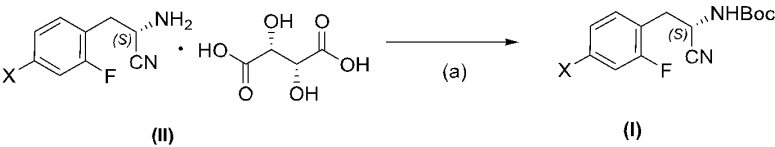
本发明提供一种式(IV)所示化合物的制备方法, 由式(VII-1)化合物和式(VII-2)化

合物制得式 (VI) 化合物；由式 (VI) 化合物制得式(V-1)化合物；由式(V-1)化合物
和式(V-2)化合物制得式 (IV) 化合物，



5 其中，X 选自离去基团，例如 F、Cl、Br、I 或 OTf。

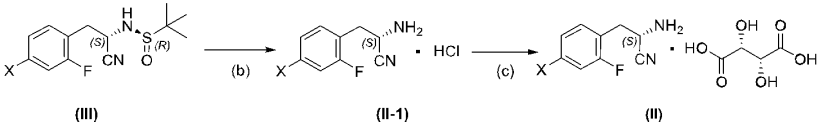
本发明涉及的式(I)化合物的制备方法的一些实施方案中，包括如下步骤：



其中，X 选自离去基团，例如 F、Cl、Br、I 或 OTf；

a: 由式 (II) 化合物制得式(I)所示化合物。

10 本发明涉及的如上所述的式(I)化合物的制备方法的一些实施方案中，还可以进一
步包括如下步骤：

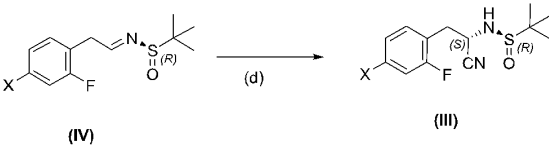


其中，X 选自离去基团，例如 F、Cl、Br、I 或 OTf；

b: 由式(III)化合物制得式 (II-1) 化合物；

15 c: 由式(II-1)化合物制得式 (II) 化合物。

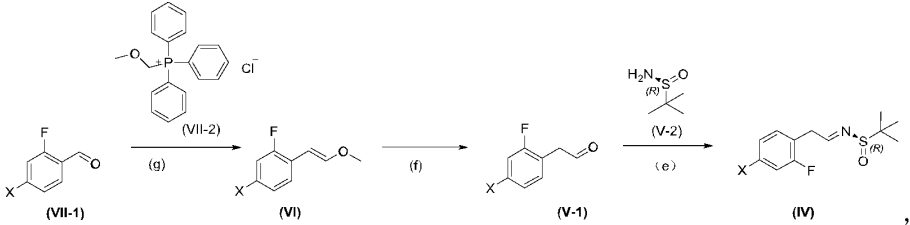
本发明涉及的如上所述的式(I)、式 (II) 化合物的制备方法的一些实施方案中，
还进一步包括如下步骤：



其中，X 选自离去基团，例如 F、Cl、Br、I 或 OTf；

20 d: 由式 (IV) 化合物制得式(III)化合物。

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)化合物的制备方法的一些实施方案中,还可以进一步包括如下步骤:



其中, X 选自离去基团, 例如 F、Cl、Br、I 或 OTf。

5 g: 由式(VII-1)化合物和式(VII-2)化合物制得式(VI)化合物;

f: 由式(VI)化合物制得式(V-1)化合物;

e: 由式(V-1)化合物和式(V-2)化合物制得式(IV)化合物。

本发明涉及的如上所述的式(I)化合物的制备方法的一些实施方案中,

a: 式(II)所示化合物在有机溶剂和碱存在下反应制备得到式(I)所示化合物, 所述有机溶剂优选二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二氧六环、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、MTBE、(Boc)₂O、正庚烷中的一种或多种, 更优选二氯甲烷、MTBE、(Boc)₂O、正庚烷中的一种或几种; 所述碱优选碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、磷酸钾、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钠、三乙胺、DIPEA、DBU 中的一种或多种, 进一步优选碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠, 更优选碳酸钠;

15 本发明涉及的如上所述的式(I)化合物的制备方法的一些实施方案中, 式(II)所示化合物与有机溶剂的用量比例为 1: 3-20, 优选 1: 4-8。

本发明涉及的如上所述的式(I)化合物的制备方法的一些实施方案中, 反应温度为 -10-60℃, 优选 0-30℃。

20 本发明涉及的如上所述的式(I)化合物的制备方法的一些实施方案中, 反应时间为 10-48h, 优选 15-20h。

本发明涉及的如上所述的式(I)化合物的制备方法的一些实施方案中, 干燥时间 8-48h, 优选 12-24h。

本发明涉及的如上所述的式(I)化合物的制备方法的一些实施方案中, 碱的加入比例为 1: 0.5-3.0, 优选 1: 1.0-1.5。

25 本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)化合物的制备方法的一些实施方案中,

b: 式(III)化合物在有机溶剂和酸存在下反应制备得到式(II-1)化合物, 其中

所述的有机溶剂优选二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二氧六环、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、MTBE、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或多种，更优选乙醇、MTBE；所述的酸优选 HCl、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸中的一种或多种，更优选 HCl；

- 5 c: 式 (II-1) 化合物在手性酸存在下反应制备得到式 (II) 化合物，其中所述的手性酸优选酒石酸、苹果酸、樟脑酸、樟脑磺酸、乳酸、双丙酮-L-古龙酸、扁桃酸、苯氧丙酸中的一种或多种，更优选 L(-)-酒石酸；

本发明涉及的如上所述的式(I)、式 (II) 化合物的制备方法的一些实施方案中，L(-)-酒石酸当量可选自 0.5-2.0 eq，优选 0.6-1.0eq；

- 10 本发明涉及的如上所述的式(I)、式 (II) 化合物的制备方法的一些实施方案中，式 (III) 所示化合物与有机溶剂的用量比例为 1: 2.0-10.0，优选 1: 3-5；

本发明涉及的如上所述的式(I)、式 (II) 化合物的制备方法的一些实施方案中，反应温度为-10-60℃，优选 0-30℃；

- 15 本发明涉及的如上所述的式(I)、式 (II) 化合物的制备方法的一些实施方案中，反应时间为 3-12h，优选 4-6h；

本发明涉及的如上所述的式(I)、式 (II) 化合物的制备方法的一些实施方案中，酸的加入比例为 1: 1.0-6.0，优选 1: 2.0-4.0。

本发明涉及的如上所述的式(I)、式 (II)、式 (III) 化合物的制备方法的一些实施方案中，

- 20 d: 式(IV)化合物在溶剂、氰化试剂和碱存在下制备得到式(III)化合物，其中所述的溶剂优选 DCM、DMF、THF、n-heptane、ACN、Toluene、DMSO 中的一种或多种，更优选 DCM 或 Toluene；所述氰化试剂优选 TMSCN、氰化钠、氰化钾、氰化锂中的一种或多种，更优选 TMSCN；所述碱优选 CsF、KF、TBAF、Na₂CO₃、K₃PO₄、Ti(OEt)₄ 中的一种或多种，更优选 CsF 或 KF，再优选 CsF；

- 25 本发明涉及的如上所述的式(I)、式 (II)、式 (III) 化合物的制备方法的一些实施方案中，式 (IV) 所示化合物与氰化试剂的用量比例为 1: 1.0-3.0，优选 1: 1.3-1.7；

本发明涉及的如上所述的式(I)、式 (II)、式 (III) 化合物的制备方法的一些实施方案中，反应温度为-10-30℃，优选 0-10℃；

本发明涉及的如上所述的式(I)、式 (II)、式 (III) 化合物的制备方法的一些实

施方案中，反应时间为 10-24h，优选 12-16h；

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)化合物的制备方法的一些实施方案中，碱的用量比例为 1: 0.05-2.0，优选 1: 0.1-0.3。

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法
5 法的一些实施方案中，

g: (VII-1)化合物和式(VII-2)化合物在碱存在下制备得到式(VI)化合物，其中所述的碱优选 LiHMDS、NaHMDS、KHMDS、LDA、BuLi、叔丁醇钾中的一种或多种，更优选：LiHMDS、NaHMDS、KHMDS，再优选 LiHMDS；

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法
10 法的一些实施方案中，LiHMDS 当量为 1.3 eq；

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法的一些实施方案中，式(VII-1)所示化合物与碱的用量比例为 1: 1.0-3.0，优选 1: 1.2-1.5；

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法
15 法的一些实施方案中，反应温度为-10-30℃，优选 0-10℃；

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法的一些实施方案中，反应时间为 1-10h，优选 2-5h；

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法的一些实施方案中，

20 f: 式(VI)化合物在酸和有机溶剂存在下制备得到式(V-1)化合物，其中所述酸优选 TsOH、甲磺酸、樟脑磺酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、草酰氯、三甲基氯硅烷中的一种或多种，更优选 TsOH；

其中所述有机溶剂优选二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二氧六环、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或几种，
25 更优选甲苯；

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法的一些实施方案中，TsOH 当量可选自 1.0 eq、2.0 eq、4.0 eq，优选 2.0 eq；

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法的一些实施方案中，式(VI)所示化合物与酸的用量比例为 1: 1.0-5.0，优选 1:

1.5-3.0;

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法的一些实施方案中,反应温度为 40-100℃,优选 60-80℃;

5 本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法的一些实施方案中,反应时间为 0.5-10h,优选 1-5h;

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法的一些实施方案中,有机溶剂的用量比例为: 1: 5-15,优选 1: 7-12。

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法的一些实施方案中,

10 e 中: 式(V-1)化合物和式(V-2)化合物在有机溶剂和脱水试剂存在下制备得到式(IV)化合物,其中所述有机溶剂选自甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氧六环、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、乙酸、乙腈中的一种或几种,优选甲苯;

其中所述脱水试剂优选无水 CuSO_4 、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 Na_2SO_4 、 MgSO_4 、 $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ 、DCC/DMAP、EDCI/DMAP、HOAc/molecular sieve 中的一种或几种,优
15 选无水 CuSO_4 、HOAc/molecular sieve;

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法的一些实施方案中,无水硫酸铜当量为 3.0 eq;

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法的一些实施方案中,乙酸/分子筛体系的用量比例为乙酸为中间体 V-1 的 2 倍体积;

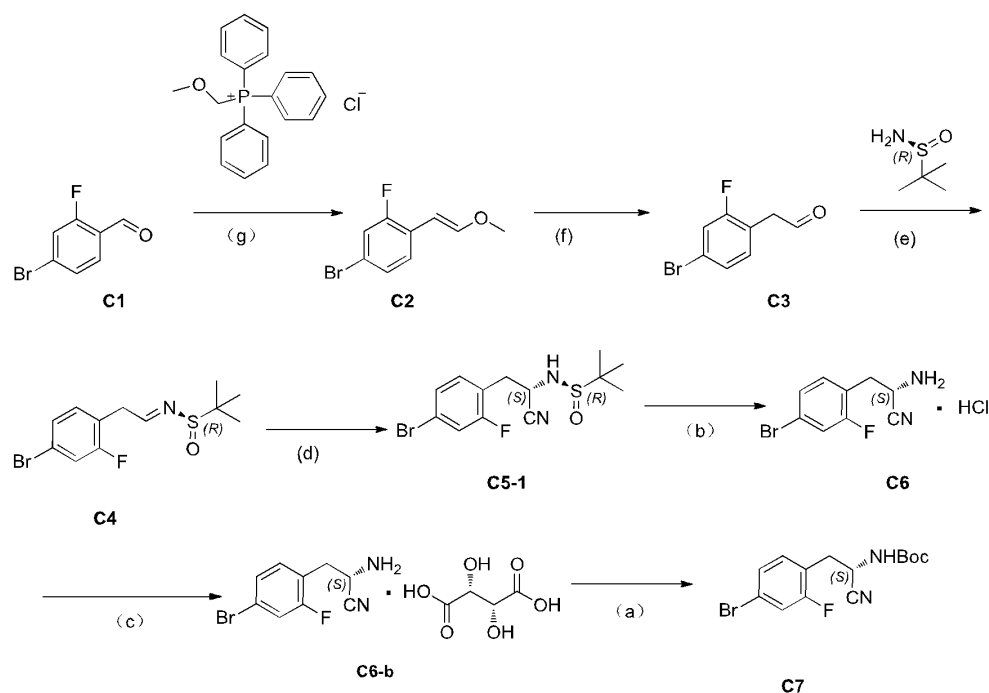
20 本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法的一些实施方案中,式(V-1)所示化合物与脱水试剂的用量比例为 1: 1.0-6.0,优选 1: 2.0-4.0;

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法的一些实施方案中,反应温度为 10-80℃,优选 30-50℃;

25 本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法的一些实施方案中,反应时间为 6-24h,优选 8-16h;

本发明涉及的如上所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)化合物的制备方法的一些实施方案中,有机溶剂的用量比例为: 1: 5-20,优选 1: 8-16。

本发明还提供一种式(C7)所示化合物的制备方法:



其中:

g: C1 在有机溶剂和碱存在下反应, 制得 C2;

f: C2 在有机溶剂和酸存在下反应制得 C3;

5 e: C3 在有机溶剂和脱水试剂存在下反应制得 C4;

d: C4 在溶剂、碱以及氰化试剂存在下反应制得 C5-1;

b: C5-1 在酸存在下反应制得 C6。

c: C6 在有机溶剂、碱以及手性酸存在下反应制得 C6-b;

a: C6-b 在有机溶剂和碱存在下反应制得 C7。

10 本发明涉及的如上所述的式(C7)化合物的制备方法的一些实施方案中,

g: 所述的有机溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、MTBE、正庚烷中的一种或多种;

所述碱选自 LiHMDS、NaHMDS、KHMDS 中的一种或几种, 优选 LiHMDS;

f: 所述的酸选自 TsOH、甲磺酸、樟脑磺酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、草酰氯、三甲基氯硅烷中的一种或多种, 优选 TsOH;

15 所述有机溶剂选自二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二氧六环、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或几种, 优选甲苯;

- e: 所述的有机溶剂选自甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氧六环、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、乙酸、乙腈中的一种或几种，优选甲苯；所述脱水试剂选自无水 CuSO_4 、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 Na_2SO_4 、 MgSO_4 、 $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ 、DCC/DMAP、EDCI/DMAP、HOAc/molecular sieve 中的一种或几种，优选无水 CuSO_4 、
- 5 HOAc/molecular sieve；
- d: 所述的溶剂选自 DCM、DMF、THF、n-heptane、ACN、Toluene、DMSO 中的一种或多种，优选 DCM 或 Toluene；所述氰化试剂选自 TMSCN、氰化钠、氰化钾、氰化锂中的一种或多种，优选 TMSCN；所述碱选自 CsF 、 KF 、TBAF、 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 中的一种或多种，优选 CsF 或 KF ，再优选 CsF ；
- 10 b: 所述的有机溶剂选自二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二氧六环、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、MTBE、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或多种，优选乙醇、MTBE；所述的酸选自 HCl 、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸中的一种或多种，优选 HCl ；
- c: 的所述的手性酸溶剂选自酒石酸、苹果酸、樟脑酸、樟脑磺酸、乳酸、双丙
- 15 酮-L-古龙酸、扁桃酸、苯氧丙酸中的一种或多种，优选 L(-)-酒石酸；
- a: 的所述的有机溶剂选自二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二氧六环、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、MTBE、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、正庚烷中的一种或多种，更优选二氯甲烷、MTBE、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、正庚烷中的一种或几种；所述碱选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、磷酸钾、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钠、三乙胺、DIPEA、DBU
- 20 中的一种或多种，优选碳酸钠。
- 本发明涉及的如上所述的式(C7)化合物的制备方法的一些实施方案中，
- g: 所述的有机溶剂为四氢呋喃，所述碱为 LiHMDS ；
- f: 所述的酸为 TsOH ，所述有机溶剂为甲苯；
- e: 所述的脱水试剂选自无水 CuSO_4 、HOAc/molecular sieve；
- 25 d: 所述氰化试剂为 TMSCN，所述碱为 CsF ；
- b: 所述的有机溶剂选自乙醇、MTBE，所述的酸为 HCl ；
- c: 所述手性酸溶剂为 L(-)-酒石酸；
- a: 所述有机溶剂选自二氯甲烷、MTBE、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、正庚烷中的一种或几种；所述碱为碳酸钠。

本发明涉及式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)所述化合物的制备方法的一些实施方案中，步骤g中后处理包含将式(VI)化合物粗品精制。

本发明涉及式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)所述化合物的制备方法的一些实施方案中，步骤g中后处理的粗品精制包括如下步骤：

- 5 1) 将式(VI)化合物浓缩液粗品中加入正庚烷，搅拌，过滤；
 2) 向滤液中加入氯化镁，搅拌，过滤；
 3) 滤液用EDTA-Na洗涤，分液，浓缩有机相；浓缩液加入甲苯蒸馏。

本发明涉及式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)所述化合物的制备方法的一些实施方案中，步骤f中后处理包含将式(V-1)化合物粗品精制。

- 10 本发明涉及式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)所述化合物的制备方法的一些实施方案中，步骤f中后处理的粗品精制包括如下步骤：

 向含式(V-1)化合物中加入NaHCO₃溶液，洗涤，分液，收集有机相，得式(V-1)化合物。

- 15 本发明涉及式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)所述化合物的制备方法的一些实施方案中，步骤e中后处理包含将式(IV)化合物粗品精制。

 本发明涉及式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)所述化合物的制备方法的一些实施方案中，步骤f中后处理的粗品精制包括如下步骤：

 向含式(IV)化合物加入NaHCO₃溶液，洗涤，分液，得到式(IV)化合物。

- 20 本发明涉及式(I)、式(II)、式(III)所述化合物的制备方法的一些实施方案中，步骤d中后处理包含将式(III)化合物粗品精制。

 本发明涉及式(I)、式(II)、式(III)所述化合物的制备方法的一些实施方案中，步骤d中后处理的粗品精制包括如下步骤：

- 1) 向式(III)化合物中加入碳酸钠溶液，分液，得有机相；
 2) 向有机相依次加入碳酸钠与氯化钠混合溶液以及氯化钠溶液，分液，收集有
25 机相，得式(III)化合物。

 本发明涉及式(I)、式(II)所述化合物的制备方法的一些实施方案中，步骤b中包括反应和后处理。

 本发明涉及式(I)、式(II)所述化合物的制备方法的一些实施方案中，步骤b中的反应包括如下步骤：

向式(III)化合物中加入盐酸/乙醇,控温,搅拌反应。

本发明涉及式(I)、式(II)所述化合物的制备方法的一些实施方案中,步骤b中后处理的粗品精制包括如下步骤:

搅拌,过滤,洗涤滤饼,收集滤饼,得式(II-1)化合物。

5 本发明涉及式(I)、式(II)所述化合物的制备方法的一些实施方案中,步骤c中包括反应和后处理。

本发明涉及式(I)、式(II)所述化合物的制备方法的一些实施方案中,步骤c中的反应包括如下步骤:

- 1) 式(II-1)化合物在二氯甲烷、碳酸钠存在下反应;
- 10 2) 分液,水相用二氯甲烷萃取,合并有机相,浓缩;
- 3) 向浓缩液中加入 MeOH, L(-)-酒石酸的甲醇溶液搅拌反应。

本发明涉及式(I)、式(II)所述化合物的制备方法的一些实施方案中,步骤c中的后处理包括如下步骤:

过滤,滤饼用 MTBE 洗涤,收集滤饼,得式(II-1)化合物。

15 本发明涉及式(I)所述化合物的制备方法的一些实施方案中,步骤a中后处理包含将式(I)化合物粗品精制。

本发明涉及式(I)所述化合物的制备方法的一些实施方案中,步骤a中的后处理的粗品精制包括如下步骤:

- 1) 向式(I)化合物加入正庚烷,搅拌,加热,浓缩;
- 20 2) 加入正庚烷,搅拌,过滤,滤饼用 MTBE 和正庚烷的混合液洗涤,得式(I)化合物湿品;
- 3) 控温,干燥,得式(I)化合物。

本发明提供的制备式(I)所示化合物的方法,该方法具有反应起始物价格低廉、多步可叠缩反应、后处理操作简便、产率高、产品化学和手性纯度高、适宜大规模工业化生产等优点。

25

除非有相反的陈述,在本申请说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

本发明反应过程通过 HPLC、HNMR 或薄层色谱法跟踪反应进程,判断反应是否结束。

本发明中,所述内温表示反应体系温度。

具体实施方式

以下实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

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

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

HPLC 的测定使用安捷伦 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100 $\times$ 4.6 mm)。

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

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

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

本发明硅胶柱层析所示比例为体积比。

本发明中的“当量”为：摩尔比。

“用量比例”为： 物料的重量 (kg) 与溶剂的体积比 (L) 。

LDA: 二异丙基氨基锂

BuLi: 正丁基锂

LiHMDS: 双(三甲基硅基)氨基锂

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

THF:四氢呋喃

DCM:二氯甲烷

TsOH: 对甲苯磺酸

CuSO₄: 硫酸铜

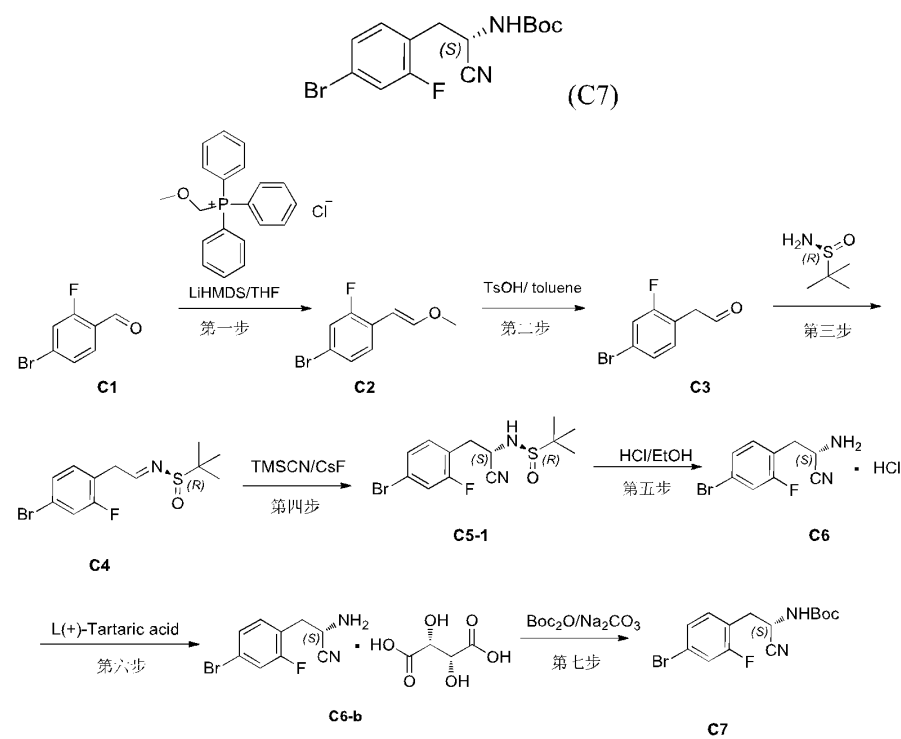
Zn(OAc)₂: 醋酸锌

- Co(OAc)₂·4H₂O: 醋酸钴水合物
Na₂SO₄: 硫酸钠
MgSO₄: 硫酸镁
Ti(Oi-Pr)₄: 四异丙基氧钛
- 5 DCC/ DMAP: N,N'-二环己基碳二亚胺/4-二甲氨基吡啶
EDCI /DMAP: 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐/4-二甲氨基吡啶
HOAc/ molecular sieve: 乙酸/分子筛体系
CsF: 氟化铯
KF: 氟化钾
- 10 NH₄ F (氟化铵)
TBAF: 四丁基氟化铵
Na₂CO₃: 碳酸钠溶液
NaHCO₃: 碳酸氢钠溶液
NaOH: 氢氧化钠
- 15 K₃PO₄: 磷酸钾
Ti(OEt)₄: 钛酸异丙酯
n-heptane: 正庚烷
ACN: 乙腈
Toluene: 甲苯
- 20 DMSO: 二甲基亚砷
TMSCN: 三甲基氰硅烷
tartaric acid: 酒石酸
MTBE: 甲基叔丁基醚
DIPEA: N, N-二异丙基乙胺
- 25 DBU: 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
(Boc)₂O: 碳酸酐二叔丁酯
OTf: 三氟甲磺酸酯

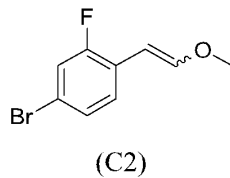
实施例

(S)-叔丁基-(2-(4-溴-2-氟苯基)-1-氰乙基)氨基甲酸酯(C7)

tert-butyl (S)-(2-(4-bromo-2-fluorophenyl)-1-cyanoethyl)carbamate (C7)



5 第一步：4-溴-2-氟-1-(2-甲氧基乙烯基)苯(C2)
4-bromo-2-fluoro-1-(2-methoxyvinyl)benzene (C2)



反应：向反应釜中加入 THF(8V)和 LiHMDS(1.34eq)，加毕，氮气保护下，搅拌
10 降温至 0±5 °C；分批加入(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(1.3eq)，保温 0±5 °C 下，搅拌约
2h；然后控温 0±5 °C，滴加 C1(53.0kg，1.0eq)的 THF（2V）溶液，保温 0±5°C 反应
约 2 小时后，取样监控，中控限度 C1/C1+C2≤2.0%，停止反应。

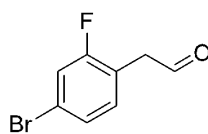
后处理：向反应体系加入水(5V)淬灭反应，水相用 MTBE(5V)萃取，搅拌分液，
有机相浓缩旋干；向浓缩液中加入正庚烷(10V)，搅拌约 1h，过滤；向滤液中加入氯
15 化镁(1.5eq)，60±5°C 搅拌约 16h，过滤，滤液用 5%EDTA-Na(5V)洗涤，分液，有机
相浓缩旋干，加入甲苯（5V）带蒸，得化合物 C2（48.3kg，收率：80.0%）。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (t, 1H), 7.17 – 7.04 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 3.74 (d, 2H).

GCMS m/z = 230.00

第二步: 2-(4-溴-2-氟苯基)乙醛(C3)

5 2-(4-bromo-2-fluorophenyl)acetaldehyde (C3)



(C3)

反应: 反应釜中, 搅拌下加入 C2(53.0kg, 1.0eq), 甲苯 (10V) 和水 (1V)。加
毕, 氮气置换三次, 升温至 $70\pm 5^\circ\text{C}$, 加入对甲苯磺酸一水合物(3.0eq), 控温 $70\pm 5^\circ\text{C}$
10 反应约 1 小时后, 取样监控, 中控限度 $\text{C2}/\text{C2}+\text{C3}\leq 5.0\%$, 停止反应。

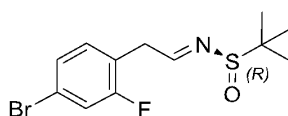
后处理: 反应完全后, 分液, 水相用甲苯(2V)萃取 2 次; 合并有机相, 用 5% NaHCO_3
溶液(4V)洗涤 1 次, 分液, 收集有机相, 得到 C3 的甲苯溶液 (总重量: 755.9kg, 含
量: 4.90%, 收率: 74.1%), 直接用于下一步反应。

GCMS: 215.90.

15 第三步: (R,E)-N-(2-(4-溴-2-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(C4)

(R,E)-N-(2-(4-bromo-2-fluorophenyl)ethylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide

(C4)



(C4)

20 反应: 反应釜中, 搅拌下加入 C3(37.0kg, 1.0eq)的甲苯溶液, S-叔丁基亚磺酰胺
(1.3eq)和无水硫酸铜 (3.0eq)。加毕, 氮气保护下, 将反应液升温至 $40\pm 5^\circ\text{C}$ 保温搅拌
10h, 取样监控, 中控限度 $\text{C3}/\text{C3}+\text{C4}\leq 20.0\%$, 停止反应。

后处理: 反应完全后, 垫硅藻土, 将反应液过滤, 滤饼用甲苯 (1V) 淋洗, 收
集滤液, 滤液用 5%碳酸氢钠溶液洗涤两次, 静置分液, 得到 C4 的甲苯溶液 (总重
25 量: 859.5kg, 含量: 4.6%, 收率: 72.4%), 直接用于下一步反应。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 – 7.96 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.09 – 6.92 (m, 1H),
3.85 – 3.66 (m, 1H), 1.08 (s, 9H).

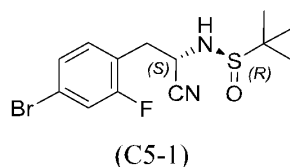
LCMS $m/z = 320.0 [M+1]^+$

本步骤中的 C4 还可以使用如下方法制得:

反应: 反应釜中, 搅拌下加入 C3(27.0kg, 1.0eq)的甲苯(370kg)溶液、S-叔丁基亚磺酰胺(1.3 eq.)、醋酸(2.5 V)、分子筛(108kg), 加毕, 氮气置换三次, 升温至 $40 \pm 5^\circ\text{C}$, 保温搅拌 12 小时。取样监控, 中控限度 $C3/C3+C4 \leq 20.0\%$, 停止反应。

后处理: 反应完全后, 降温 $20 \pm 5^\circ\text{C}$, 垫硅藻土, 将反应液过滤, 滤饼用甲苯(2V)淋洗, 收集滤液, 滤液用 5%碳酸氢钠溶液洗涤两次, 静置分液, 得到 C4 的甲苯溶液(总重量: 366.6kg, 含量: 5.0%, 收率: 67.2%), 直接用于下一步反应。

第四步: (R)-N-((S)-2-(4-溴-2-氟苯基)-1-氰乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(C5-1)
(R)-N-((S)-2-(4-bromo-2-fluorophenyl)-1-cyanoethyl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (C5-1)



反应: 向反应釜中, 加入 C4(39.5 kg, 1.0eq)的甲苯溶液, 开启搅拌, 再加入氟化铯(0.2eq)。氮气置换三次, 氮气保护下降温至 $0 \pm 5^\circ\text{C}$, 缓慢滴加三甲基氰硅烷(1.5eq), 滴加过程控制温度在 $0 \pm 5^\circ\text{C}$, 滴毕后, 保温 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌 12 小时, 取样监控, 中控限度 $C4/C4+C5 \leq 2.0\%$, 停止反应。

后处理: 反应完全后, 向体系加入 1% 碳酸钠溶液淬灭反应, 调节 $\text{pH} \approx 8$, 静置分液, 得有机相, 有机相依次用 0.5% 碳酸钠与 3.0%氯化钠混合溶液(5v×3)和 5.0%氯化钠溶液洗涤(5v×2), 静置分液, 收集有机相, 得 C5-1 的甲苯溶液(总重量: 862.5kg, 含量: 4.3%, 收率: 88.2%), 直接用于下一步反应。

LCMS $m/z = 347.2[M+1]^+$

本步骤中的 C5-1 还可使用如下方法制得:

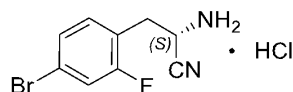
反应: 向反应釜中, 加入 C4(0.2 kg, 1.0eq)的甲苯(2 kg, 1.0eq)溶液, 开启搅拌, 再加入氟化钾(0.2eq); 氮气保护下降温至 $0 \pm 5^\circ\text{C}$, 缓慢滴加三甲基氰硅烷(1.5eq), 滴毕后, 控温 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌 16 小时, 取样监控, 中控限度 $C4/C4+C5 \leq 2.0\%$, 停止反应。

后处理: 反应完全后, 向体系加入 5% 碳酸钠溶液淬灭反应, 调节 $\text{pH} \approx 8$, 静置分液, 得有机相, 有机相依次用 5.0% 碳酸钠和 5.0%氯化钠混合溶液洗涤, 静置分

液，收集有机相，浓缩干得 C5-1 的甲苯溶液（粗品：0.23kg，收率：100%），直接用于下一步反应。

第五步：(S)-2-氨基-3-(4-溴-2-氟苯基)丙腈盐酸盐(C6)

(S)-2-amino-3-(4-bromo-2-fluorophenyl)propanenitrile hydrogen chloride (C6)



(C6)

反应：向反应釜中，加入 C5-1(37.0kg，1.0eq)的甲苯溶液，开启搅拌，氮气置换三次，氮气保护下降温至 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，缓慢滴加盐酸/乙醇（2.5eq），滴加过程控制温度在 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，滴毕后，升温至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，保温搅拌 4 小时，取样监控，中控限度 C5-1/C6+C5-1 $\leq 2.0\%$ ，停止反应。

后处理：反应完成后，降温至 $10\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，搅拌 1 小时；过滤，滤饼用 MTBE(2V)洗涤；收集滤饼，得 C6 的湿品（总重量：63.8kg，含量：63.8%，收率：100%），直接用于下一步反应。

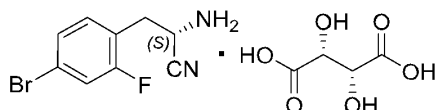
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (s, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 4.84 (t, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 2H).

LCMS m/z = 243.0 $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$

第六步：(S)-2-氨基-3-(4-溴-2-氟苯基)丙腈 L-酒石酸盐(C6-b)

(S)-2-amino-3-(4-bromo-2-fluorophenyl)propanenitrile

(2R,3R)-2,3-dihydroxysuccinic acid (C6-b)



(C6-b)

反应：向反应釜中，加入 C6(58.4kg，1.0eq)和二氯甲烷(6V)，开启搅拌，氮气置换三次，降温至 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，控温 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，滴加 5%碳酸钠溶液(10V)，滴毕后，升温至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，保温搅拌 1 小时，静置分液，水相用 DCM(3V)萃取 1 次，合并有机相，浓缩至约 2 倍体系，降温至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，加入 MeOH(3.5V)，滴入 L(-)-酒石酸（0.8 eq）的甲醇(3.5V)溶液，滴毕，保温 $15\pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌 4 小时。

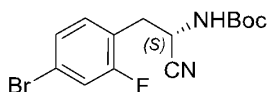
后处理：反应完成后，过滤，滤饼用 MTBE(3V)洗涤；收集滤饼，得 C6-b 的湿品（总重量：92.2kg，含量(游离碱)：36.9%，收率：67.0%），直接用于下一步反应。

纯度：98.2%

手性纯度：99.6%

第七步：(S)-叔丁基-(2-(4-溴-2-氟苯基)-1-氰乙基)氨基甲酸酯(C7)

tert-butyl (S)-(2-(4-bromo-2-fluorophenyl)-1-cyanoethyl)carbamate (C7)



(C7)

5 **反应：**向反应釜中，加入 C6-b(54.8kg, 1.0eq)和二氯甲烷 MTBE(6V)，开启搅拌，降温至 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，滴加 5%碳酸钠溶液(1.1eq)，滴毕后，保温搅拌 20min，控温 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，向体系中滴加(Boc)₂O (1.6eq) 的 MTBE (1V) 溶液，滴毕后，升温至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，保温搅拌 15 小时，取样监控，中控限度 C6-b/C6-b+7 $\leq$ 1.0%，停止反应。

10 **后处理：**反应完成后，静置分液，水相用 MTBE (1V) 萃取 1 次，合并有机相；加入正庚烷 (10V)，搅拌加热至 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，浓缩至约 10 倍体积；降温至 $10\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，加入正庚烷 (10V)，搅拌 3h 后过滤，滤饼用 MTBE:正庚烷=1:7 (2V) 洗涤，得 C7 湿品，于 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ 干燥约 16 小时，得到化合物 C7 (重量：34.4kg，收率：71.0%)。

15 纯度：99.6%

手性纯度：100.0%

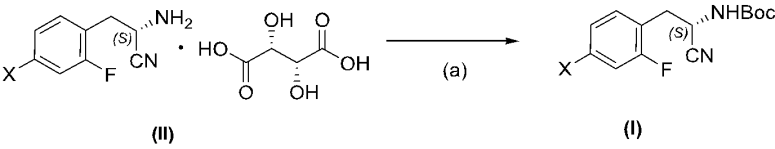
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.47 – 7.28 (m, 2H), 4.69 (d, 1H), 3.08 (qd, 2H), 1.38 (s, 9H).

LCMS m/z =287.0[M-56+H]⁺。

20 综上所述，本发明提供的制备式(I)所示化合物的方法，该方法具有反应起始物价格低廉、多步可叠缩反应、后处理操作简便、产率高、产品化学和手性纯度高、适宜大规模工业化生产等优点。

权利要求书

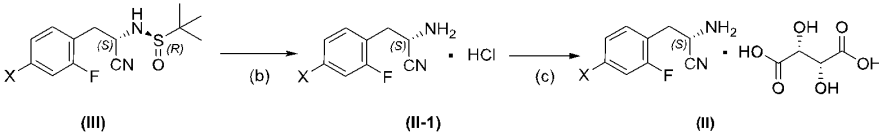
1、一种式(I)所示化合物的制备方法，其特征在于：



其中，X 选自离去基团，例如 F、Cl、Br、I 或 OTf；

5 a: 由式 (II) 化合物制得式(I)所示化合物。

2、根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，进一步包括如下步骤：

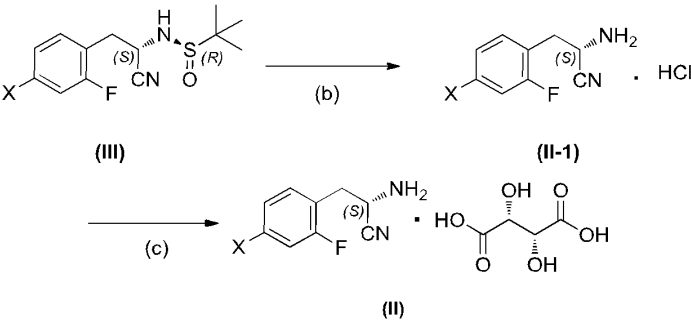


其中，X 选自离去基团，例如 F、Cl、Br、I 或 OTf；

b: 由式(III)化合物制得式 (II-1) 化合物；

10 c: 由式(II-1)化合物制得式 (II) 化合物。

3、一种式(II)所示化合物的制备方法，其特征在于：

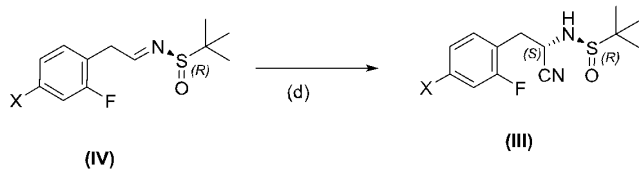


其中，X 选自离去基团，例如 F、Cl、Br、I 或 OTf；

b: 由式(III)化合物制得式 (II-1) 化合物；

15 c: 由式(II-1)化合物制得式 (II) 化合物。

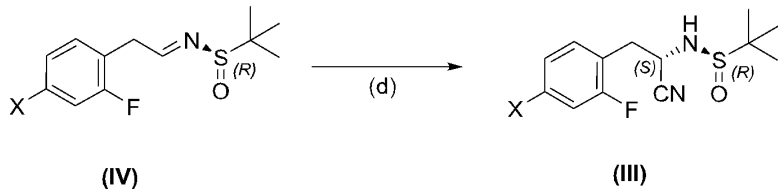
4、根据权利要求 2 或 3 所述的制备方法，其特征在于，进一步包括如下步骤：



其中，X 选自离去基团，例如 F、Cl、Br、I 或 OTf;

d: 由式 (IV) 化合物制得式(III)化合物。

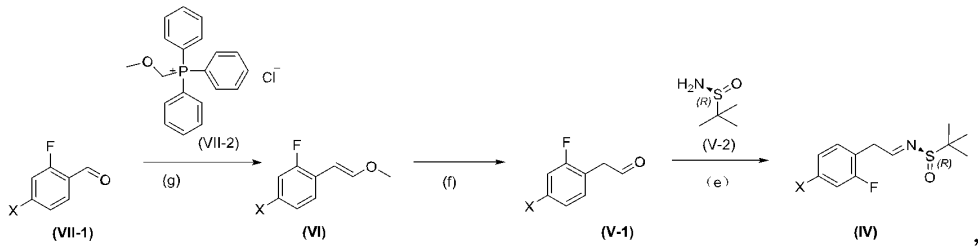
5、一种式(III)所示化合物的制备方法，其特征在于：



其中，X 选自离去基团，例如 F、Cl、Br、I 或 OTf;

d: 由式 (IV) 化合物制得式(III)化合物。

6、根据权利要求 4 或 5 所述的制备方法，其特征在于，进一步包括如下步骤：



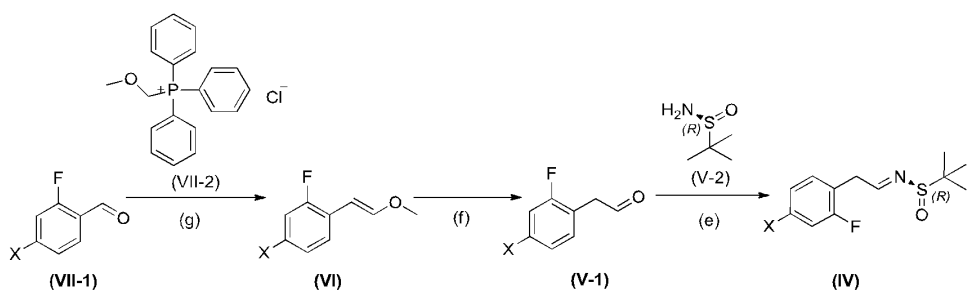
其中，X 选自离去基团，例如 F、Cl、Br、I 或 OTf;

g: 由式(VII-1)化合物和式(VII-2)化合物制得式 (VI) 化合物;

f: 由式 (VI) 化合物制得式(V-1)化合物;

e: 由式(V-1)化合物和式(V-2)化合物制得式 (IV) 化合物。

7、一种式(IV)所示化合物的制备方法，其特征在于，



其中, X 选自离去基团, 例如 F、Cl、Br、I 或 OTf;

g: 由式(VII-1)化合物和式(VII-2)化合物制得式(VI)化合物;

f: 由式(VI)化合物制得式(V-1)化合物;

5 e: 由式(V-1)化合物和式(V-2)化合物制得式(IV)化合物。

8、根据权利要求 1、2、4、6 任一项权利要求所述的制备方法, 其特征在于,

a: 式(II)所示化合物在有机溶剂和碱存在下反应制备得到式(I)所示化合物,

其中所述的有机溶剂优选二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二氧六环、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、MTBE、(Boc)₂O、正庚烷中的一种或多种, 更优选二氯甲

10 烷、MTBE、(Boc)₂O、正庚烷中的一种或几种;

所述的碱优选碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、磷酸钾、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钠、三乙胺、DIPEA、DBU 中的一种或多种, 更优选碳酸钠。

9、根据权利要求 2、3、4、6 任一项权利要求所述的制备方法, 其特征在于,

b: 式(III)化合物在有机溶剂和酸存在下反应制备得到式(II-1)化合物,

15 其中所述的有机溶剂优选二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二氧六环、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、MTBE、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或多种, 更优选乙醇、MTBE;

所述的酸优选 HCl、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸中的一种或多种, 更优选 HCl;

20 c: 式(II-1)化合物在手性酸溶剂存在下反应制备得到式(II)化合物,

其中所述的手性酸溶剂优选酒石酸、苹果酸、樟脑酸、樟脑磺酸、乳酸、双丙酮-L-古龙酸、扁桃酸、苯氧丙酸中的一种或多种, 更优选 L(-)-酒石酸。

10、根据权利要求 4-6 任一项权利要求所述的制备方法, 其特征在于,

d: 式(IV)化合物在溶剂、氰化试剂和碱存在下制备得到式(III)化合物,

其中所述的溶剂优选 DCM、DMF、THF、n-heptane、ACN、Toluene、DMSO 中的一种或多种，更优选 DCM 或 Toluene；

所述的氰化试剂优选 TMSCN、氰化钠、氰化钾、氰化锂中的一种或多种，更优选 TMSCN；

- 5 所述的碱优选 CsF、KF、TBAF、Na₂CO₃、K₃PO₄、Ti(OEt)₄ 中的一种或多种，更优选 CsF 或 KF，再优选 CsF。

11、根据权利要求 6 或 7 任一项权利要求所述的制备方法，其特征在于，

g: 式(VII-1)化合物和式(VII-2)化合物在碱存在下制备得到式(VI)化合物，

- 其中所述的碱优选 LiHMDS、NaHMDS、KHMDS、LDA、BuLi、叔丁醇钾中
10 的一种或多种，更优选 LiHMDS、NaHMDS、KHMDS，再优选 LiHMDS；

f: 式(VI)化合物在酸和有机溶剂存在下制备得到式(V-1)化合物，

其中所述的酸优选 TsOH、甲磺酸、樟脑磺酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、草酰氯、三甲基氯硅烷中的一种或多种，更优选 TsOH；

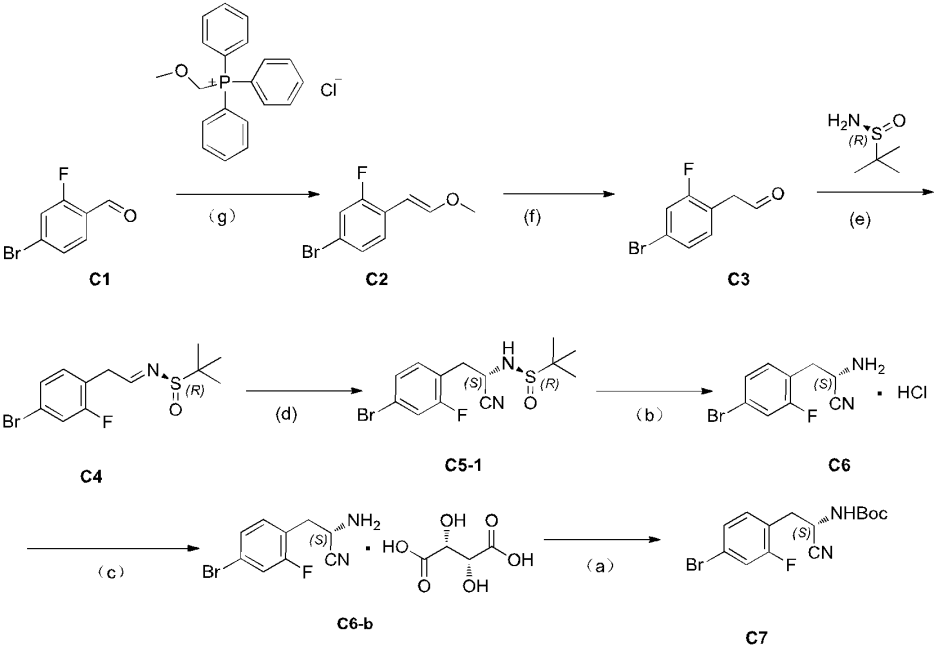
- 所述的有机溶剂优选二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二氧六环、四氢
15 呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或几种，更优选甲苯；

e: 式(V-1)化合物和式(V-2)化合物在有机溶剂和脱水试剂存在下制备得到式(IV)化合物，

- 其中所述的有机溶剂优选甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氧六环、
20 四氢呋喃、甲基四氢呋喃、乙酸、乙腈中的一种或几种，更优选甲苯；

所述的脱水试剂优选无水 CuSO₄、Zn(OAc)₂、Co(OAc)₂·4H₂O、Na₂SO₄、MgSO₄、Ti(Oi-Pr)₄、DCC/DMAP、EDCI/DMAP、HOAc/molecular sieve 中的一种或几种，更优选无水 CuSO₄、HOAc/molecular sieve。

12、一种式(C7)所示化合物的制备方法，其特征在于：



其中：

g：C1 在有机溶剂和碱存在下反应，制得 C2；

f：C2 在有机溶剂和酸存在下反应制得 C3；

5 e：C3 在有机溶剂和脱水试剂存在下反应制得 C4；

d：C4 在溶剂、碱以及氰化试剂存在下反应制得 C5-1；

b：C5-1 在酸存在下反应制得 C6；

c：C6 在有机溶剂、碱以及手性酸存在下反应制得 C6-b；

a：C6-b 在有机溶剂和碱存在下反应制得得 C7。

10 13、根据权利要求 12 所述的制备方法，其特征在于：

g：所述的有机溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、MTBE、正庚烷中的一种或多种；

所述碱选自 LiHMDS、NaHMDS、KHMDS 中的一种或几种，优选 LiHMDS；

f：所述的酸选自 TsOH、甲磺酸、樟脑磺酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、草酰氯、三甲基氯硅烷中的一种或多种，优选 TsOH；

15 所述有机溶剂选自二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二氧六环、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或几种，优选甲苯；

- e: 所述的有机溶剂选自甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氧六环、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、乙酸、乙腈中的一种或几种，优选甲苯；所述脱水试剂选自无水 CuSO_4 、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 Na_2SO_4 、 MgSO_4 、 $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ 、DCC/DMAP、EDCI/DMAP、HOAc/molecular sieve 中的一种或几种，优选无水 CuSO_4 、HOAc/molecular sieve；
- 5 d: 所述的溶剂选自 DCM、DMF、THF、n-heptane、ACN、Toluene、DMSO 中的一种或多种，优选 DCM 或 Toluene；所述氰化试剂选自 TMSCN、氰化钠、氰化钾、氰化锂中的一种或多种，优选 TMSCN；所述碱选自 CsF、KF、TBAF、 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 中的一种或多种，优选 CsF 或 KF，再优选 CsF；
- 10 b: 所述的有机溶剂选自二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二氧六环、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、MTBE、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或多种，优选乙醇、MTBE；所述的酸选自 HCl、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸中的一种或多种，优选 HCl；
- c: 的所述的手性酸溶剂选自酒石酸、苹果酸、樟脑酸、樟脑磺酸、乳酸、双丙酮-L-古龙酸、扁桃酸、苯氧丙酸中的一种或多种，优选 L(-)-酒石酸；
- 15 a: 的所述的有机溶剂选自二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二氧六环、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、MTBE、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、正庚烷中的一种或多种，更优选二氯甲烷、MTBE、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、正庚烷中的一种或几种；所述碱选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、磷酸钾、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钠、三乙胺、DIPEA、DBU 中的一种或多种，优选碳酸钠。
- 20 14、根据权利要求 12 或 13 所述的制备方法，其特征在于：
- g: 所述的有机溶剂为四氢呋喃，所述碱为 LiHMDS；
- f: 所述的酸为 TsOH，所述有机溶剂为甲苯；
- e: 所述的脱水试剂选自无水 CuSO_4 、HOAc/molecular sieve；
- 25 d: 所述氰化试剂为 TMSCN，所述碱为 CsF；
- b: 所述的有机溶剂选自乙醇、MTBE，所述的酸为 HCl；
- c: 所述手性酸溶剂为 L(-)-酒石酸；
- a: 所述有机溶剂选自二氯甲烷、MTBE、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、正庚烷中的一种或几种；所述碱为碳酸钠。