



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I429620 B

(45) 公告日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 11 日

(21) 申請案號：101104502

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 13 日

(51) Int. Cl. : C07C269/06 (2006.01)

C07C271/16 (2006.01)

C07D207/08 (2006.01)

C07B31/00 (2006.01)

C07C217/28 (2006.01)

C07C317/28 (2006.01)

C07C323/25 (2006.01)

C07C323/29 (2006.01)

(30) 優先權：2011/02/28 美國

61/447,391

(71) 申請人：台灣神隆股份有限公司 (中華民國) SCINOPHARM TAIWAN, LTD. (TW)

臺南市善化區臺南科學工業園區南科八路 1 號

(72) 發明人：廖志雄 LIAO, JYH HSIUNG (TW)；郭隆皇 KUO, LUNG HUANG (TW)

(74) 代理人：郭雨嵐；林發立

(56) 參考文獻：

US 5883284

US 6693205B2

審查人員：黃智詮

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：4 共 0 頁

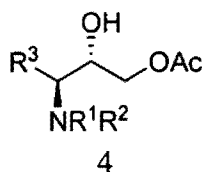
(54) 名稱

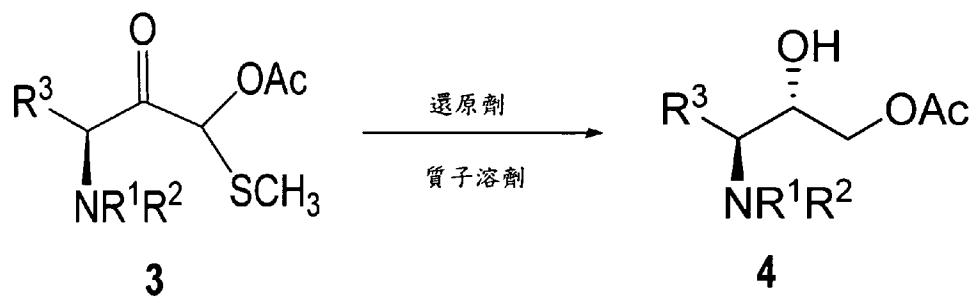
還原 α -醯氧基硫化物衍生物之方法PROCESS FOR REDUCTION OF α -ACYLOXY SULFIDE DERIVATIVES

(57) 摘要

本發明係提供一種有效率及可規模化的方法，其透過還原相對應的 α -醯氧基硫化物以製備式 4 之化合物。

The present invention provides an efficient and scalable process to prepare the compound of formula 4 by reduction of the corresponding α -acyloxy sulfides.





第一圖

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101104502

C07C 269/06 (2006.01)

C07C 271/16 (2006.01)

C07B 31/00 (2006.01)

C07C 217/28 (2006.01)

※申請日：101.2.13

※IPC 分類：

C07C 323/25 (2006.01)

C07C 323/29 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 207/08 (2006.01)

C07C 317/28 (2006.01)

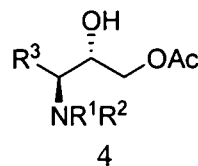
還原 α -醯氧基硫化物衍生物之方法 / PROCESS FOR
REDUCTION OF α -ACYLOXY SULFIDE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

本發明係提供一種有效率及可規模化的方法，其透過還原相對應的 α -醯氧基硫化物以製備式 4 之化合物。

三、英文發明摘要：

The present invention provides an efficient and scalable process to prepare the compound of formula 4 by reduction of the corresponding α -acyloxy sulfides.

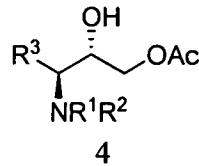


四、指定代表圖

- (一)本案指定代表圖為：第(一)圖。
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種有效率及可規模化的方法，其透過還原相對應的 α -醯氧基硫化物以製備(2S,3S)-1-O-醯基-3-胺基烷-1,2-二醇。

先前技術的交互參照

本申請案主張 2011 年 2 月 28 日所申請之美國臨時專利申請號 61/447,391 之優先權利，該美國臨時專利申請號 61/447,391 之全部內容併入此處作為參考。

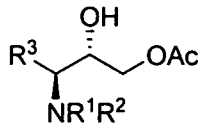
【先前技術】

利用對掌性胺基酸及其衍生物為起始材料來合成對掌性胺基環氧化物(aminoepoxide)(例如：式 6 或 8 之化合物，如第二及三圖所示)的傳統方法是為人所熟知的(*Chem. Rev.* 2006, 106, 2811-2827)。經報導有數種一般性製備 α -胺基環氧化物的合成策略，其包含：赤蘚型(erythro)選擇性氯甲基化苯丙胺酸衍生物；赤蘚型選擇性還原鹵甲基(halomethyl)酮類(參見美國專利 No. 6,683,214 及歐洲專利 1050532)；透過鎢內鎘鹽(sulfonium ylides)直接還原 α -胺基醛類；丙烯胺的環氧化反應；以及酮環氧化物的還原胺化反應。然而，這些案例中的大部分，僅可獲得非鏡像異構物(赤蘚型或蘇型)的其中之一。

因此，對於可從易於獲得的起始材料輕易轉換成赤蘚型及蘇型的對掌性胺基環氧化之關鍵前驅物供應方法仍有未竟之需求。本發明即著重於此及其他需求。

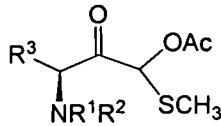
【發明內容】

於一態樣中，本發明提供一種用以製備式 4 之化合物之方法：



4

此方法包含將式 3 之化合物與還原劑接觸：



3

以產生式 4 之化合物，其中：

R^1 為選自由氫、分支或未分支的 C_1 - C_6 烷基及 C_7 - C_{18} 芳烷基所組成之群組；

R^2 為胺保護基；以及

R^3 為選自由分支或未分支的 C_1 - C_6 烷基及 C_7 - C_{18} 芳烷基所組成之群組，或

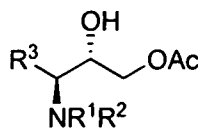
R^3 及 R^1 一起形成具有 3 至 6 個碳原子的 4 至 7 員環狀基。

於第二態樣中，本發明提供為本發明過程中的中間物或產物之新穎化合物。

【實施方式】

I. 總則

本發明提供一種製備式 4 之 (2*S*,3*S*)-1-*O*-醯基-3-胺基烷-1,2-二醇之方法：



4

4

此化合物為有價值的構建單元 (building blocks)，可用以合成包含蛋白酶抑制劑、醣原鞘脂質及聚羥基化氮雜環的各種不同生物活性分子。(2S,3S)-1-O-醯基-3-胺基烷-1,2-二醇 4 可透過具效率及可規模化的方法還原易於獲得的相對應起始材料 α -醯氧基硫化物 3 (第一圖) 而製得。

II. 定義

如本文所使用，術語「接觸」指的是造成至少兩種不同物種接觸致使它們可反應的方法。然而，應知悉的是，最終的反應產物可從添加劑之間的反應，或從由一種或多種可於反應混合物中所產生的添加劑的中間物直接產生。

如本文所使用，術語「還原劑」指的是可以還原其它化合物的試劑。還原劑可以為金屬、有機化合物或金屬及有機化合物的複合物。還原劑的實例包含但不限於：鹼金屬、金屬氫化物、硫醇系及膦系還原劑、抗壞血酸等。

術語「烷基」，其本身或為其它取代基、手段的一部分，除非另外敘述，否則係指直鏈或支鏈烴基。烷基取代基，以及其它烴取代基可含有指示取代基中碳原子數目(即 C_1-C_8 係為 1-8 個碳的意思)的數字指標，儘管可忽略此指標。除非另外闡明，否則本發明的烷基群含有 1 至 12 個碳原子。舉例來說，烷基群可含有 1~2、1~3、1~4、1~5、1~6、1~7、1~8、1~9、1~10、1~11、1~12、2~3、2~4、2~5、2~6、3~4、3~5、3~6、4~5、4~6 或 5~6 個碳原子。烷基群的實例包含：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。

如本文所使用，術語「芳香基」及「芳香環」，其本身或其它取代基的一部分，係指單環或多環(達到三環)的多元不飽和性、烴基群，該多環係融合在一起或共價地連接。芳香基團非限制性的實例包含：苯基、萘基及聯苯基。

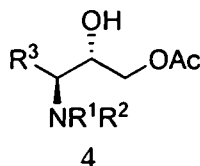
術語「芳烷基(arylalkyl)」及「芳烷基(aralkyl)」，係可交替地使用，指的是具有烷基成分及芳香基成分的基，其中烷基成分係將芳香基成分連接至一分子。該烷基成分，除了為了將芳香基成分連接至分子的剩餘部分而為至少二價之外，該烷基成分係由上述所定義。芳香基成分係由上述所定義。芳烷基的實例包含但不限於：苄基及苯乙基。

如本文所使用，術語「保護基」指的是使官能基不反應的部分，而亦為可移除的，以使官能基恢復為其原本的状态。保護基可為「胺保護基」，其中所保護的官能基為胺。胺保護基的實例包含但不限於：9-芴基甲基胺甲醯基、第三丁基胺甲醯基、苄基胺甲醯基、乙醯基、酞醯亞胺基、苄基、三苯基甲基及對甲苯磺醯基。包含胺保護基的各種不同保護基對於本領域之技術人士是熟知的，且包含揭露於 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 2006 的化合物，其全文併入本文中以供參考。

III. 本發明的實施樣態：

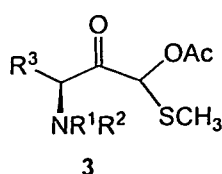
本發明揭露一種有效率及可規模化的方法，其透過還原相對應的 α -醯氧基硫化物 **3** 來合成(2*S*,3*S*)-1-*O*-醯基-3-胺基烷-1,2-二醇 **4**，其中 α -醯氧基硫化物 **3** 可經由已知的方法輕易地製備(參見，例如：*Tetrahedron Letters*, 2005, 46, 5811-5814; 美國專利 No. 5,705,671)。

據此，本發明提供一種製備式 **4** 化合物之方法：



此方法包含：

於足以形成式 4 之化合物之情況下將式 3 之化合物與還原劑接觸：



其中於各化合物 3 及 4 中，

R^1 為選自由氫、分支或未分支的 C_1 - C_6 烷基及 C_7 - C_{18} 芳烷基所組成之群組；

R^2 為胺保護基；以及

R^3 為選自由分支或未分支的 C_1 - C_6 烷基及 C_7 - C_{18} 芳烷基所組成之群組，或

R^3 及 R^1 一起形成具有 3 至 6 個碳原子的 4 至 7 員環狀基。

於一些實施樣態中， R^2 為選自由第三丁氧基羰基 (t-butoxycarbonyl)(Boc)、苄氧基羰基 (benzyloxycarbonyl)(Cbz)、甲氧基羰基 (methoxycarbonyl)(Moc) 以及苄基 (Bn) 所組成之群組。

如上所述的反應可於質子溶劑的存在下進行，例如：酒精(甲醇、乙醇、丙醇等)、水或四氫呋喃水溶液以及該等溶劑的組合。於一些實施樣態中，反應係於乙醇及水的存在下進行。

較佳地，還原劑為氫化鋁鋰(LAH)或硼氫化鈉($NaBH_4$)。於一些實施樣態中，使用於本發明的還原劑為硼氫化鈉。

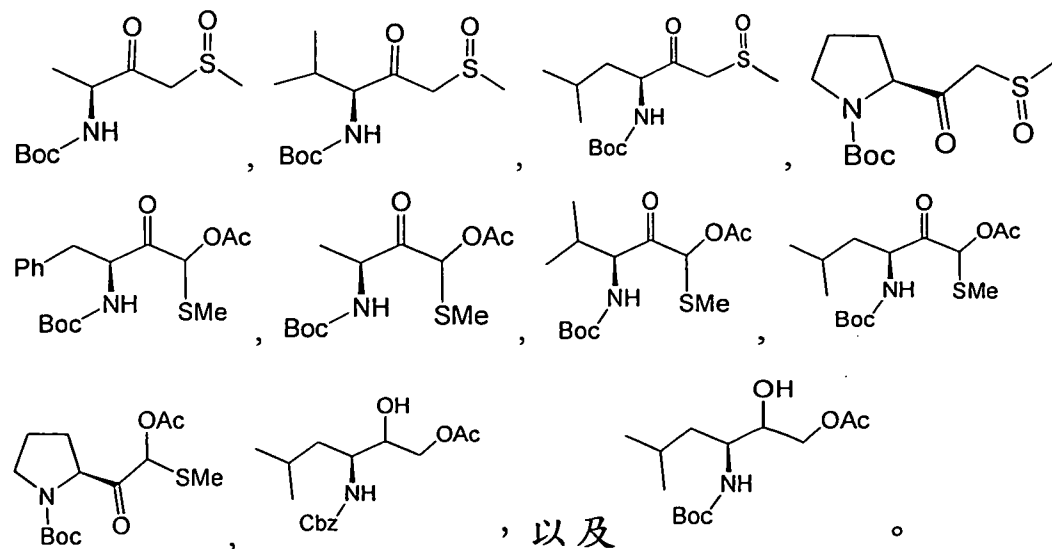
當於本發明中使用還原劑及質子溶劑水溶液時，本發明能夠輕易且安全的操作。此方法可於自約 $-40^\circ C$ 至約室溫的任何地方進行操作，且於實驗室規模及工業規模的情況下皆可輕易且有效率的進行。有利的是，相對於先前揭露依靠昂貴的層析步驟的純化方法，式 4 之化合物可透過簡單的結晶手段經濟地純化 (*Tetrahedron Letters*, 2005, 46,

5811-5814)。

該具創造性的方法特別地有用是因為式 4 之化合物可輕易地同時轉化為赤蘚型及蘇型的環氧化物，其可依次提供藥物各種不同生物活性分子及構建單元。於一些實施樣態中，舉例來說，式 4a 之化合物係皆為鏡像胺環氧化物 6 及 8 的前驅物(分別參見第二圖及第三圖)。本發明的另一特性為在還原之前保護 1-羥基，與 *Tetrahedron Letters*, 2005, 46, 5811-5814 所提供的方法較之下，其可減少生產鏡像胺環氧化物所需的所有步驟數目。

式 4a 轉化至化合物 6 及 8 可由熟知的方法進行(參見美國專利 No. 6,278,002; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1995, 5, 2959-2962; *Tetrahedron Asym.*, 2009, 20, 2006-2229)。

第四圖顯示自起始材料至標的(2*S*,3*S*)-1-*O*-醯基-3-胺基烷-1,2-二醇 4 的合成方法。據此，本發明亦提供一或多種的下列化合物：



IV. 實例：

下列實例提供的目的係僅更進一步說明，而非意欲限制所揭露之發明。

實例 1-7 說明如第四圖所示之化合物 2a 至 2g 的製備。

實例 1

1,1-二甲基乙基 *N*-[(1*S*)-3-(甲基亞磺醯基)-2-氧代-1-(苯甲基)丙基]胺甲酸酯 2a 的製備

將四氫呋喃(7.8 升)及氨基鈉(0.77 公斤, 4.0 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。將白色漿料加熱至 60-70°C。於 60-70°C 添加於四氫呋喃(7.8 升)溶液中的二甲亞砷(5.8 升, 17.7 當量), 且混合物於此溫度下攪拌 2 小時。將此混合物冷卻至 -5 至 5°C。於 -5 至 5°C 添加於甲苯溶液中的酯 1a(1.00 公斤, 1.00 當量), 且混合物於此溫度攪拌 1 小時。該反應係藉由 HPLC 來決定為已完成。於 20-30°C 添加 10% 檸檬酸水溶液(15.6 升), 且混合物於此溫度攪拌 30 分鐘。分離的有機層以 20% 氯化鈉水溶液(13 升)清洗。分離的有機部分在減壓下於 35-45°C 濃縮直至體積達到約 6 升。於 20-30°C 加入正庚烷(12 升)超過 1 小時, 且混合物於此溫度攪拌 3 小時。過濾混合物, 經過濾的濾餅 (filtered cake) 以正庚烷(5 升)清洗。於減壓下以 40-50°C 乾燥後, 獲得含有純度大於 98% 的非鏡像異構物混合物 2a (1.2 公斤, 80% 產率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.11 (m, 5H), [5.90 (寬的, 次要的異構物), 5.72 (m, 主要的異構物), 總計 1H], 4.34-4.31 (m, 1H), 3.94 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), [2.57 (s, 主要的異構物), 2.55 (s, 次要的異構物), 總計 3H], 1.32 (s, 9H)。

實例 2

苯甲基 *N*-[(1*S*)-3-(甲基亞磺醯基)-2-氧代-1-(苯甲基)丙基]胺甲酸酯 2b 的製備

將四氫呋喃(52 毫升)及氫化鈉(60%，7.66 克，3.0 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。將白色漿料加熱至 60-70°C。於 60-70°C 加入二甲亞砜(52 毫升，11.4 當量)，且混合物於此溫度下攪拌 2 小時。將此混合物冷卻至 -5 至 5°C。於 -5 至 5°C 添加於四氫呋喃(52 毫升)溶液中的酯 1b(20 克，1.00 當量)，且混合物於此溫度攪拌 1 小時。該反應係藉由 HPLC 來決定為已完成。將 10% 檸檬酸水溶液(160 毫升)及乙酸乙酯(400 毫升)於 20-30°C 連續地加入。混合物於 20-30°C 攪拌 30 分鐘。分離的有機部分以 20% 氯化鈉水溶液(13 升)清洗。分離的有機部分在減壓下於 35-45°C 濃縮。於 20-30°C 加入乙酸乙酯(350 毫升)。混合物加熱至 60-65°C 溶解，且於此溫度加入正庚烷(175 毫升)。混合物冷卻至 0-5°C 之前於 60-65°C 攪拌 3 小時。過濾此混合物，經過濾的濾餅以正庚烷(126 毫升)清洗。於減壓下以 40-50°C 乾燥後，獲得黃色固體 2b(12.46 克，54% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.17 (m, 10H), 5.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.59 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H)。

實例 3

(3*S*)-3-[二(苯甲基)胺]-1-(甲基亞磺醯基)-4-苯基丁-2-酮 2c 的製備

將四氫呋喃(94 毫升)及氫化鈉(60%，2.76 克，3.0 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。將白色漿料加熱至 60-70°C。於 60-70°C 加入二甲亞砜(19 毫升，11.6 當量)，且混合物於此溫度下攪拌 2 小時。將此混合物冷卻至 -5 至 5°C。於 -5 至 5°C 添加於甲苯(95 毫升)溶液中的酯 1c(10

克，1.00 當量)，且混合物於此溫度攪拌 1 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。將 10%檸檬酸水溶液(110 毫升)及乙酸乙酯(135 毫升)於 20-30°C 連續地加入。混合物於 20-30°C 攪拌 30 分鐘。分離的有機部分以 20%氯化鈉水溶液(30 毫升)清洗。分離的有機部分在減壓下於 35-45°C 濃縮。最終的粗產物透過快速管柱層析純化(乙酸乙酯/正庚烷=2/1)以產生白色固體狀的非鏡像異構物混合物 2c(6.06 克，65%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.15 (m, 15H), [4.09 (d, $J = 14.4$ Hz, 次要的異構物), 4.03 (d, $J = 14.4$ Hz, 主要的異構物), 總計 1H], 3.88 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.59 (d, $J = 13.6$ Hz, 2 H), 3.19 (dd, $J = 3.4, 13.2$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 3.6, 13.6$ Hz, 1H), [2.38 (s, 次要的異構物), 2.30 (s, 主要的異構物), 總計 3H]。

實例 4

1,1-二甲基乙基 *N*-[(*IS*)-1-甲基-3-(甲基亞磺醯基)-2-氧代丙基]胺甲酸酯 2d 的製備

將四氫呋喃(94 毫升)及氫化鈉(60%，18 克，3.0 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。將白色漿料加熱至 60-70°C。於 60-70°C 添加於四氫呋喃(250 毫升)溶液中的二甲亞砷(190 毫升，17.7 當量)，且混合物於此溫度下攪拌 2.5 小時。將此混合物冷卻至 -5 至 5°C。於四氫呋喃(95 毫升)溶液中的酯 1d(30.6 克，1.00 當量)於 -5 至 5°C 添加至上述混和物，且混合物於此溫度攪拌 1 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。將 10%檸檬酸水溶液(720 毫升)及乙酸乙酯(1.6 升)於 20-30°C 連續地加入。混合物於 20-30°C 攪拌 30 分鐘。分離的有機部分以 20%氯化鈉水溶液(180

毫升)清洗。分離的有機部分在減壓下於 35-45°C 濃縮。最終的粗產物透過快速管柱層析純化(乙酸乙酯/正庚烷=2/1)以產生黃色油狀的非鏡像異構物混合物 **2d**(23.69 克, 63%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [5.48 (m, 主要的異構物), 5.38 (m, 次要的異構物), 總計 1H], 4.32-4.15 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 1H), [3.86 (d, $J = 14.0$ Hz, 主要的異構物), 3.81 (d, $J = 14.0$ Hz, 次要的異構物), 總計 1H], [2.72 (s, 次要的異構物), 2.71 (s, 主要的異構物), 總計 3H], 1.43 (s, 9H), 1.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H)。

實例 5

1,1-二甲基乙基 *N*-[(1*S*)-1-(1-甲基乙基)-3-(甲基亞磺醯基)-2-氧代丙基]胺甲酸酯 **2e** 的製備

將四氫呋喃(94 毫升)及氫化鈉(60%, 18 克, 3.0 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。將白色漿料加熱至 60-70°C。於 60-70°C 添加於四氫呋喃(250 毫升)溶液中的二甲亞砷(190 毫升, 17.7 當量), 且混合物於此溫度下攪拌 2.5 小時。將此混合物冷卻至 -5 至 5°C。於四氫呋喃(95 毫升)溶液中的酯 **1e**(34.9 克, 1.00 當量)於 -5 至 5°C 添加至上述混合物中, 且混合物於此溫度攪拌 1 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。10%檸檬酸水溶液(720 毫升)及乙酸乙酯(1.6 升)於 20-30°C 連續地加入。混合物於 20-30°C 攪拌 30 分鐘。分離的有機部分以 20%氫化鈉水溶液(180 毫升)清洗。分離的有機部分在減壓下於 35-45°C 濃縮。最終的粗產物透過快速管柱層析純化(乙酸乙酯/正庚烷=2/1)以產生黃色油狀的非鏡像異構物混合物 **2e**(25.93 克, 62%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [5.23 (m, 次要的異構物), 5.11 (m, 主要的異構物), 總計 1H], 4.27-4.16 (m, 1H), [4.12 (d, $J =$

14.4 Hz, 主要的異構物), 3.99 (d, $J = 14.4$ Hz, 次要的異構物), 總計 1H], [3.88 (d, $J = 14.4$ Hz, 主要的異構物), 3.78 (d, $J = 14.4$ Hz, 次要的異構物), 總計 1H], [2.74 (s, 主要的異構物), 2.73 (s, 次要的異構物), 總計 3H], 2.34-2.24 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), [1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 主要的異構物), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 次要的異構物), 總計 3H], [0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 主要的異構物), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 次要的異構物), 總計 3H]。

實例 6

1,1-二甲基乙基 *N*-(1*S*)-3-甲基-1-[2-(甲基亞磺醯基)乙醯基]丁基胺甲酸酯 2f 的製備

將四氫呋喃(94 毫升)及氫化鈉(60%, 18 克, 3.0 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。將白色漿料加熱至 60-70°C。於 20-30°C 添加於四氫呋喃(189 毫升)溶液中的二甲亞砷(190 毫升, 17.7 當量), 且混合物於此溫度下攪拌 2.5 小時。將此混合物冷卻至 -5 至 5°C。將於四氫呋喃(95 毫升)溶液中的酯 1f(37 克, 1.00 當量)於 -5 至 5°C 添加至上述混合物中, 且混合物於此溫度攪拌 1 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。10%檸檬酸水溶液(720 毫升)及乙酸乙酯(1.6 升)於 20-30°C 連續地加入。混合物於 20-30°C 攪拌 30 分鐘。分離的有機部分以 20%氯化鈉水溶液(180 毫升)清洗。分離的有機部分在減壓下於 35-45°C 濃縮。最終的粗產物透過快速管柱層析純化(100%乙酸乙酯)以產生黃色油狀的非鏡像異構物混合物 2f(6.06 克, 65%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [5.27 (m, 主要的異構物), 5.17 (m, 次要的異構物), 總計 1H], 4.28-4.15 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 14$ Hz, 1H), [2.74 (s, 次要的異構物), 2.72 (s, 主要的異構物), 總計 3H], 1.74-1.39 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.95 (d,

$J = 6.8 \text{ Hz, 6H}$ 。

實例 7

1,1-二甲基乙基(2S)-2-[2-(甲基亞磺醯基)乙醯基]四氫-1H-1-吡咯羧酸酯 2g 的製備

將四氫吡喃(126 毫升)及氫化鈉(60%，24.1 克，3.0 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。將白色漿料加熱至 60-70°C。於 60-70°C 添加於四氫吡喃(253 毫升)溶液中的二甲亞砷(253 毫升，17.7 當量)，且混合物於此溫度下攪拌 2.5 小時。將此混合物冷卻至 -5 至 5°C。將於四氫吡喃(126 毫升)溶液中的酯 1g(46.3 克，1.00 當量)於 -5 至 5°C 添加至上述混和物中，且混合物於此溫度攪拌 1 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。10%檸檬酸水溶液(960 毫升)及乙酸乙酯(2.2 升)於 20-30°C 被連續地加入。混合物於 20-30°C 攪拌 30 分鐘。分離的有機部分以 20%氯化鈉水溶液(240 毫升)清洗。分離的有機部分在減壓下於 35-45°C 濃縮。最終的粗產物透過快速管柱層析純化(乙酸乙酯/甲醇=7/1)以產生黃色油狀的非鏡像異構物混合物 2g(30 克，54%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.38-4.26 (m, 1H), 4.04-3.68 (m, 2H), 3.63-3.39 (m, 2H), [2.76 (s, 次要的異構物), 2.73 (s, 主要的異構物), 總計 3H], 2.22-1.81 (m, 4H), [1.44 (s), 1.43 (s), 1.41 (s), 總計 9H]。

實例 8-14 係分別說明化合物 2a 至 2g 轉化至化合物 3a 至 3g。

實例 8

(3S)-3-([1,1-(二甲基乙基)氧基]羰胺基)-1-(甲基磺醯

基)-2-氧代-4-乙酸苯基丁酯 3a 的製備

將二甲亞砷(234 毫升, 0.4M)及 2a(30 克, 1 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。於 20-30°C 添加 6N 鹽酸水溶液(61 毫升, 3.9 當量), 且混合物於此溫度下攪拌 4 小時。該反應係藉由 HPLC 來決定為已完成。將此混合物冷卻至 0 至 10°C, 且於此溫度加入 2% 氨水溶液(275 毫升)。將混合物過濾, 經過濾的濾餅以水清洗(150 毫升)。濕的濾餅溶解於 20-30°C 的乙酸乙酯(315 毫升)。於 20-30°C 添加 20% 的氯化鈉水溶液(90 毫升), 且混合物於此溫度攪拌 30 分鐘。分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 濃縮直至體積達到約 150 毫升。於 20-30°C 加入更多的乙酸乙酯(75 毫升), 且最終的溶液(約 225 毫升)於下一個步驟中使用。

將自前一步驟保存下來的乙酸乙酯溶液(約 225 毫升)以及吡啶(23.3 克, 3.2 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。將此混合物冷卻至 0 至 10°C, 且於此溫度添加乙醯氯(17.6 克, 2.4 當量)。將混合物升溫至 20-30°C 且攪拌 3 小時。該反應係藉由 HPLC 來決定為已完成。將漿料冷卻至 0-10°C, 且於此溫度加入鹽酸水溶液(75 毫升)。混合物升溫至 20-30°C 並攪拌 30 分鐘。分離的有機部分以 9% 碳酸氫鈉水溶液(75 毫升)及 5% 氯化鈉水溶液(75 毫升)清洗。分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 濃縮直至體積達到約 75 毫升。添加乙醇(78 毫升), 且混合物(約 153 毫升)在減壓下於 40-50°C 濃縮直至體積達到約 75 毫升。添加乙醇(78 毫升)以在乙醇溶液(約 153 毫升)中產生非鏡像異構物混合物 3a 的粗產物, 將於下一步驟使用。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.22 (m, 5H), [6.30 (s, 主要的異構物), 6.05 (s, 次要的異構物), 總計 1H], 4.98 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.43 (s,

9H)。

實例 9

(3*S*)-1-(甲基磺醯基)-2-氧代-4-苯基-3-[(苯基甲基)氧基]-羧胺基)乙酸丁酯 3b 的製備

將二甲亞砷(990 毫升, 0.4M)及 2b(42.0 克, 1 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。於 20-30°C 添加 2N 鹽酸水溶液(252 毫升, 3.9 當量), 且混合物於此溫度下攪拌 17 小時。該反應係藉由 HPLC 來決定為已完成。將此混合物冷卻至 0 至 10°C, 且於此溫度添加 9%碳酸氫鈉水溶液(600 毫升)。將最終的固體與水(840 毫升)結合並過濾。

將此粗產物固體及異丙醇(120 毫升)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。混合物加熱至 40-50°C 而溶解。於 40-50°C 添加水(240 毫升), 且將此均質溶液冷卻至 20-30°C。混合物更於 20-30°C 攪拌一小時。將混合物過濾, 且經過濾的濾餅以異丙醇/水(150 毫升, 1/2(v/v))清洗。在真空下於 40-50°C 乾燥之後, 獲得白色粉末狀粗產物, 將於下一步驟使用。

將此經保存的粗產物、二氯甲烷(150 毫升)及吡啶(4.9 毫升, 2.0 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。混合物冷卻至 0-10°C, 於此溫度添加乙醯氯(3.3 毫升, 1.5 當量)。混合物升溫至 20-30°C 且攪拌 3 小時。該反應係藉由 HPLC 來決定為已完成。混合物冷卻至 0-5°C, 且於此溫度添加 1N 鹽酸水溶液(100 毫升)。混合物升溫至 20-30°C 且攪拌 3 小時。分離的有機部分以 9%碳酸氫鈉水溶液(100 毫升)及 5%氯化鈉水溶液(25 毫升)清洗。分離的有機部分於 40-50°C 濃縮以後產生粗產物 3b, 供下一步驟使用。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.24 (m, 10H), 6.18 (s, 1 H),

5.16-5.01 (m, 4H), 3.20 (dd, $J = 7.6, 13.6$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 7.2, 13.6$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3 H), 1.77 (s, 3H)。

實例 10

(3*S*)-3-[二(苯甲基)胺基]-1-(甲基磺醯基)-2-氧代-4-苯乙酸丁酯 3c 的製備

將二甲亞砷(32.6 毫升, 0.13M)及 2c(1.68 克, 1.0 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。於 20-30°C 添加 2N 鹽酸水溶液(8.14 毫升, 3.9 當量), 且混合物於此溫度下攪拌 18 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。將此混合物冷卻至 0 至 10°C, 且於此溫度添加 9%碳酸氫鈉水溶液(30 毫升)。混合物以乙酸乙酯(60 毫升 x 2)萃取。結合此二經分離的有機部分且以 20%氯化鈉水溶液清洗(30 毫升)。經分離的有機相在減壓下於 40-50°C 濃縮以後產生粗產物供下一步驟使用。

將此經保存的粗產物、二氯甲烷(45 毫升)及吡啶(1.0 毫升, 3.0 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。混合物冷卻至 0-10°C, 且於此溫度添加乙醯氯(0.5 毫升, 1.7 當量)。混合物升溫至 20-30°C 且攪拌 3 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。於 20-30°C 添加水(10 毫升), 且混合物於此溫度攪拌 30 分鐘。分離的有機部分以 20%氯化鈉水溶液(10 毫升)清洗。分離的有機部分於 40-50°C 濃縮以後產生粗產物 3c。最終的粗產物透過快速管柱層析純化(乙酸乙酯/正庚烷=1/10)以產生為黃色油狀的 3c(1.00 克, 54%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.16 (m, 15H), 6.43 (s, 1 H), 4.25 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.57 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.20 (dd, $J = 12.8, 10.4$ Hz, 1 H), 3.06 (dd, $J = 12.8, 3.6$

Hz, 1H), 2.17 (s, 3 H), 1.21 (s, 3H)。

實例 11

(3S)-3-([(1,1-二甲基乙基)氧基]羰胺基)-1-(甲基磺醯基)-2-乙酸氧代丁酯 3d 的製備

將二甲亞砷(150 毫升, 0.13M)及 2d(5.7 克, 1.0 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。於 20-30°C 添加 2N 鹽酸水溶液(45 毫升, 3.9 當量), 且混合物於此溫度下攪拌 24 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。將此混合物冷卻至 0 至 10°C, 且於此溫度添加 9%碳酸氫鈉水溶液(150 毫升)。混合物以乙酸乙酯(300 毫升 x 2)萃取。將分離的有機部分結合且以 20%氯化鈉水溶液清洗(150 毫升)。經分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 濃縮以後產生粗產物供下一步驟使用。

將此經保存的粗產物、二氯甲烷(45 毫升)及吡啶(3.15 毫升, 1.5 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。混合物冷卻至 0-10°C, 且於此溫度添加乙醯氯(2.38 毫升, 1.3 當量)。混合物升溫至 20-30°C 且攪拌 4 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。混合物冷卻至 0-10°C, 且於此溫度添加水(10 毫升)。分離的有機部分以 20%氯化鈉水溶液(10 毫升)清洗。分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 濃縮以產生粗產物 3d。最終的粗產物透過快速管柱層析純化(乙酸乙酯/正庚烷=1/1)以產生無色油狀的非鏡像異構物混合物 3d(2.75 克, 58%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [6.22 (s, 次要的異構物), 6.12 (s, 主要的異構物), 總計 1H], 5.50–5.15 (m, 1H), [4.85–4.75 (m, 次要的異構物), 4.73–4.61 (m, 主要的異構物), 總計 1H], [2.15 (s, 主要的異構物), 2.14 (s, 次要的異構物), 總計 3H], [2.05 (s,

次要的異構物), 2.04 (s, 主要的異構物), 總計 3H], 1.42 (s, 9 H), [1.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 主要的異構物), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 次要的異構物), 總計 3H]。

實例 12

(3*S*)-3-([(1,1-二甲基乙基)氧基]羰胺基)-4-甲基-1-(甲基磺醯基)-2-乙酸氧代戊酯 3e 的製備

將二甲亞砷(100 毫升, 0.4M)及 2e(11.26 克, 1.0 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。於 20-30°C 添加 2N 鹽酸水溶液(78 毫升, 3.9 當量), 且混合物於此溫度下攪拌 18 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。將此混合物冷卻至 0 至 10°C, 且於此溫度添加 9%碳酸氫鈉水溶液(100 毫升)。混合物以乙酸乙酯(240 毫升 x 2)萃取。將分離的有機部分結合且以 20%氯化鈉水溶液清洗(100 毫升)。分離的有機相在減壓下於 40-50°C 濃縮以後產生粗產物供下一步驟使用。

將此經保存的粗產物、二氯甲烷(45 毫升)及吡啶(2.5 毫升, 1.5 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加入適當的反應器中。混合物冷卻至 0-10°C, 且於此溫度添加乙醯氯(1.9 毫升, 1.3 當量)。混合物升溫至 20-30°C 且攪拌 3 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。於 20-30°C 添加水(10 毫升), 且混合物於此溫度攪拌 30 分鐘。分離的有機部分以 20%氯化鈉水溶液(10 毫升)清洗。分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 濃縮以產生粗產物 3e。此最終粗產物透過快速管柱層析純化(乙酸乙酯/正庚烷=1/10)以產生黃色油狀的非鏡像異構物混合物 3e(5.75 克, 45%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.15 (s, 1H), 5.03-4.85 (m, 1H), 4.46 (dd, $J = 6.8, 3.2$ Hz, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), [2.16 (s, 次要的異

構物), 2.15 (s, 主要的異構物), 總計 3H], [2.08 (s, 主要的異構物), 2.05 (s, 次要的異構物), 總計 3H], [1.45 (s, 主要的異構物), 1.44 (s, 次要的異構物), 總計 9 H], [1.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 次要的異構物), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 主要的異構物), 總計 3H], [0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 主要的異構物), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 次要的異構物), 總計 3H]。

實例 13

(3S)-3-([(1,1-二甲基乙基)氧基]羰胺基)-5-甲基-1-(甲基磺醯基)-2-乙酸氧代己酯 3f 的製備

將二甲亞砷(129 毫升, 0.4M)及 2f(15.08 克, 1.0 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。於 20-30°C 添加 6N 鹽酸水溶液(34 毫升, 3.9 當量), 且混合物於此溫度下攪拌 18 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。將此混合物冷卻至 0 至 10°C, 且於此溫度添加 9%碳酸氫鈉水溶液(120 毫升)。混合物以乙酸乙酯(300 毫升 x 2)萃取。將分離的有機部分結合且以 20%氯化鈉水溶液清洗(120 毫升)。分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 濃縮以後產生粗產物供下一步驟使用。

將此經保存的粗產物、二氯甲烷(61 毫升)及吡啶(4.5 毫升, 1.5 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。混合物冷卻至 0-10°C, 且於此溫度添加乙醯氯(3.4 毫升, 1.3 當量)。混合物升溫至 20-30°C 且攪拌 3 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。於 20-30°C 添加水(15 毫升), 且混合物於此溫度攪拌 30 分鐘。分離的有機部分以 20%氯化鈉水溶液(15 毫升)清洗。分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 濃縮以提供粗產物 3f。最終的粗產物透過快速管柱層析純化(乙酸乙酯/正庚烷=1/20)以產生黃色油狀的非鏡像異構物混

合物 **3f**(8.59 克, 50%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [6.22 (s, 次要的異構物), 6.16 (s, 主要的異構物), 總計 1H], 4.91-4.49 (m, 2H), [2.16 (s, 主要的異構物), 2.15 (s, 次要的異構物), 總計 3H], [2.064 (s, 次要的異構物), 2.062 (s, 主要的異構物), 總計 3H], 1.87-1.55 (m, 2H), 1.53-1.33 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.99-0.86 (m, 6H)。

實例 14

1,1-二甲基乙基(2*S*)-2-[2-(乙醯氧基)-2-(甲基磺醯基)乙醯基]四氫-1*H*-1-吡咯羧酸酯 **3g** 的製備

將二甲亞砷(250 毫升)及 **2g**(27.54 克, 1.0 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。於 20-30°C 添加 6N 鹽酸水溶液(65 毫升, 3.9 當量), 且混合物於此溫度下攪拌 18 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。將此混合物冷卻至 0 至 10°C, 且於此溫度添加 9%碳酸氫鈉水溶液(200 毫升)。混合物以乙酸乙酯(600 毫升 x 2)萃取。將分離的有機部分結合且以 20%氯化鈉水溶液清洗(150 毫升)。分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 濃縮以後產生粗產物供下一步驟使用。

將上述粗產物、二氯甲烷(80 毫升)及吡啶(5.8 毫升, 1.5 當量)於氮氣環境下 20-30°C 加入適當的反應物中。混合物冷卻至 0-10°C, 且於此溫度添加乙醯氯(4.4 毫升, 1.3 當量)。混合物升溫至 20-30°C 且攪拌 3 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。於 20-30°C 添加水(15 毫升), 且混合物於此溫度攪拌 30 分鐘。分離的有機部分以 20%氯化鈉水溶液(15 毫升)清洗。分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 濃縮以提供粗產物 **3g**。最終的粗產物透過快速管柱層析純化(乙酸乙酯/正庚烷=1/20)以產生黃色油狀的非鏡像異構物混合物

3g(13.66 克，43%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [6.41 (s, 次要的異構物), 6.26 (s, 主要的異構物), 總計 1H], [4.66 (m, 次要的異構物), 4.54 (m, 主要的異構物), 總計 1H], 3.61-3.33 (m, 2H), 2.29-1.82 (m, 4H), [2.18 (s, 主要的異構物), 2.17 (s, 次要的異構物), 總計 3H], 2.07 (s, 3H), [1.44 (s, 次要的異構物), 1.42 (s, 主要的異構物), 總計 9H]。

實例 15-21 分別說明將化合物 3a 至 3g 轉化至 4a 至 4g。

實例 15

(3S)-3-([(1,1-二甲基乙基)氧基]羰胺基)-2-羥基-4-乙酸苯基丁酯 4a 的製備

將於前一步驟氮氣環境下 20-30°C 所保留溶於乙醇溶液 (153 毫升) 的粗產物 3a 加至適當的反應器中。將混合物冷卻至 -25 至 -15°C，於水 (60 毫升) 中的硼氫化鈉 (2.35 克) 在低於 -8°C 下加入該混和物中。將此反應混合物升溫至 -5 至 5°C 且攪拌 1 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。在低於 10°C 下添加 1N 鹽酸水溶液 (60 毫升)。混合物升溫至 20-30°C，且於此溫度添加水 (183 毫升)。於 20-30°C 攪拌 1 小時後，混合物進一步冷卻至 0-5°C 且攪拌 1 小時。將混合物過濾，且經過濾之濾餅以冷的 50% 乙醇水溶液 (30 毫升) 清洗。經結合之濾液及清洗液在減壓下於 40-50°C 濃縮以後產生白色粉末狀之粗產物 4a (18.7 克)。

將此粗產物 4a (18.7 克) 及甲苯 (224 毫升) 於氮氣環境下 20-30°C 加入適當的反應物中。混合物加熱至約 60°C 而溶解。將此均質溶液冷卻至 20-30°C 且攪拌 1 小時。混合物冷卻至 0-5°C 且攪拌 1 小時。將混合物過濾，且經過濾之濾餅以冷的甲苯 (19 毫升) 清洗。將濕的濾餅於減壓下 40-50°C 乾

燥以後產生白色粉末狀之 **4a** (13.8 克、97%純度、46%產率、自 **2a** 經三個步驟)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.22 (m, 5H), 4.61 (br d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 12.0, 6.8$ Hz, 1H), 3.92 (br d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.30 (br s, 1H), 2.96 (dd, $J = 14.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。

實例 16

(3S)-2-羥基-4-苯基-3-([(苯甲基)氧基]羰胺基)乙酸丁酯 **4b** 的製備

將溶於乙醇溶液(100 毫升)中的粗產物 **3b** 於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。將混合物冷卻至 -25 至 -15°C，且於水中(7.7 毫升)的硼氫化鈉(0.77 克)於低於 -8°C 加入該混和物中。此反應混合物升溫至 -10 至 -5°C 且攪拌 2 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。在低於 10°C 下添加 1N 鹽酸水溶液(20 毫升)。混合物以乙酸乙酯(100 毫升 x2)萃取。分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 結合及濃縮以產生粗產物 **4b**。粗產物 **4b** 的非鏡像異構物比例經 HPLC 分析測定為 97/3。

將經保存的粗產物 **4b** 及 EA/正庚烷溶液(100 毫升, 1/3)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。混合物加熱至約 60°C 溶解。將此均質溶液冷卻至 20-30°C 且攪拌 1 小時。所產生之固體於減壓下過濾並於 40-50°C 下乾燥以後產生白色粉末狀的 **4b**(4.62 克、98%純度、52%產率、自 **2b** 經三個步驟)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.20 (m, 10H), 5.05 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.25 (dd, $J = 11.6, 3.6$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 11.6, 6.8$ Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.12 (s, 3H)。

實例 17

(3*S*)-3-[二(苯甲基)胺基]-2-羥基-4-乙酸苯基丁酯 4c 的製備

將 3c(2.2 克, 1.0 當量)及乙醇(11 毫升)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。將混合物冷卻至 -25 至 -15°C, 並將於水(4 毫升)中的硼氫化鈉(304.1 毫克、0.8 當量)於低於 -15°C 下加入該混合物。將混合物升溫至 -5 至 5°C, 且攪拌 1 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。在低於 10°C 下添加 1N 鹽酸水溶液(32 毫升)於該混合物, 並且混合物升溫至 20-30°C。於 20-30°C 添加乙酸乙酯(200 毫升), 且混合物於此溫度攪拌 30 分鐘。分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 濃縮以後產生粗產物 4c。粗產物 4c 的非鏡像異構物比例經 HPLC 分析測定為 64/36。殘留物透過快速管柱層析純化(乙酸乙酯/正庚烷=1/2)以產生黃色固體狀的非鏡像異構物混合物 4c(2.20 克, 83%產率)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.22 (m, 15H), 4.07-3.94 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H)。

實例 18

(3*S*)-3-([(1,1-二甲基乙基)氧基]羰胺基)-2-乙酸羥基丁酯 4d 的製備

將 3d(2.2 克, 1.0 當量)及乙醇(11 毫升)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。將混合物冷卻至 -25 至 -15°C, 並將於水(4 毫升)中的硼氫化鈉(304.1 毫克、0.8 當量)於低於 -15°C 下加入該混合物。將此反應混合物升溫至 -5 至

5°C 並攪拌 1 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。在低於 10°C 下添加 1N 鹽酸水溶液(32 毫升)，並將混合物升溫至 20-30°C。於 20-30°C 添加乙酸乙酯(200 毫升)，且混合物於此溫度攪拌 30 分鐘。分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 濃縮以後產生粗產物 4d。該粗產物 4d 的非鏡像異構物比例經 HPLC 分析測定為 72/28。殘留物透過快速管柱層析純化(乙酸乙酯/正庚烷=1/2)以產生黃色固體狀的非鏡像異構物混合物 4d(2.20 克，83%產率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.82-4.69 (m, 1H), [4.18 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 主要的異構物), 4.11 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 次要的異構物), 總計 1H], [4.08 (dd, J = 7.2, 6.8 Hz, 主要的異構物), 4.11-4.06 (m, 次要的異構物), 總計 1H], 3.92-3.59 (m, 2H), [2.14 (s, 次要的異構物), 2.11 (s, 主要的異構物), 總計 3H], [1.46 (s, 次要的異構物), 1.45 (s, 主要的異構物), 總計 9H], [1.23 (d, J = 6.8 Hz, 次要的異構物), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 主要的異構物), 總計 3H]。

實例 19

(3*S*)-3-([(1,1-二甲基乙基)氧基]羰胺基)-2-羥基-4-乙酸甲基戊酯 4e 的製備

將 3e(1.32 克，1.0 當量)及乙醇(26 毫升)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。將混合物冷卻至 -25 至 -15°C，在低於 -15°C 下添加於水(2.6 毫升)中的硼氫化鈉(117.4 毫克、0.8 當量)。將此反應混合物升溫至 -5 至 5°C 且攪拌 1 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。在低於 10°C 下添加 1N 鹽酸水溶液(13 毫升)，並將混合物升溫至 20-30°C。於 20-30°C 添加乙酸乙酯(160 毫升)，且混合物於此溫度攪拌 30 分鐘。分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 濃縮以後

產生粗產物 4e。該粗產物 4e 的非鏡像異構物比例經 HPLC 分析測定為 78/22。殘留物透過快速管柱層析純化(乙酸乙酯/正庚烷=1/2)以產生為黃色油狀的非鏡像異構物混合物 4e(0.92 克, 81%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.54-4.46 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 11.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 11.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), [2.14 (s, 次要的異構物), 2.13 (s, 主要的異構物), 總計 3H], [1.48 (s, 次要的異構物), 1.47 (s, 主要的異構物), 總計 9H], [1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 次要的異構物), 1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 主要的異構物), 總計 3H], [0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 主要的異構物), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 次要的異構物), 總計 3H]。

實例 20

(3*S*)-3-([(1,1-二甲基乙基)氧基]羰胺基)-2-羥基-5-乙酸甲基己酯 4f 的製備

將 3f(1.55 克, 1.0 當量)及乙醇(30 毫升)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。將混合物冷卻至 -25 至 -15°C, 在低於 -15°C 下添加於水(3.1 毫升)中的硼氫化鈉(132.1 毫克, 0.8 當量)。將此反應混合物升溫至 -5 至 5°C 且攪拌 1 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。在低於 10°C 下添加 1N 鹽酸水溶液(13 毫升), 並將混合物升溫至 20-30°C。於 20-30°C 添加乙酸乙酯(160 毫升), 且混合物於此溫度攪拌 30 分鐘。分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 濃縮以後產生粗產物 4f。粗產物 4f 的非鏡像異構物的比例經 HPLC 分析測定為 58/42。殘留物透過快速管柱層析純化(乙酸乙酯/正庚烷=1/2)以產生為黃色固體狀的非鏡像異構物混合物 4f(1.04 克, 78%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.75-4.53 (m, 1H), 4.19-4.05 (m,

2H), 3.85-3.55 (m, 2H), [2.12 (s, 次要的異構物), 2.10 (s, 主要的異構物), 總計 3H], 1.75-1.62 (m, 1H), 1.55-1.31 (m, 2H), 1.48 (s, 次要的異構物), 1.47 (s, 主要的異構物), 總計 9H], 0.95-0.87 (m, 6H)。

實例 21

1,1-二甲基乙基(2*S*)-2-[2-(乙醯氧基)-1-羥乙基]四氫-1*H*-1-吡咯羧酸酯 4g 的製備

將 3g (1.19 克, 1.0 當量)及乙醇(6 毫升)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。將混合物冷卻至 -25 至 -15 °C, 在低於 -15°C 下添加於水(2.4 毫升)中的硼氫化鈉(107.1 毫克、0.8 當量)。將此反應混合物升溫至 -5 至 5°C 且攪拌 1 小時。該反應係藉由 TLC 來決定為已完成。在低於 10°C 下添加 1N 鹽酸水溶液(11 毫升), 並將混合物升溫至 20-30°C。於 20-30°C 添加 乙酸乙酯(100 毫升), 且混合物於此溫度攪拌 30 分鐘。分離的有機部分在減壓下濃縮以後產生粗產物 4g。粗產物 4g 的非鏡像異構物的比例經 HPLC 分析測定為 95/5。殘留物透過快速管柱層析純化(乙酸乙酯/正庚烷=1/1)以產生為黃色油狀的非鏡像異構物混合物 4g(0.84 克, 82% 產率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.20 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 3.82-3.61 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 1H), 3.37-3.21 (m, 1H), [2.10 (s, 主要的異構物), 2.09 (s, 次要的異構物), 總計 3H], 1.98-1.71 (m, 4H), [1.48 (s, 主要的異構物), 1.47 (s, 次要的異構物), 總計 9H]。

實例 22-25 說明自共同前驅物 4a 合成的對掌胺基環氧化合物 6 及 8, 如第二圖及第三圖所示。

實例 22

(2S,3S)-3-[(第三丁氧羰基)胺基]-2-[(甲基磺醯基)氧基]-4-乙酸苯基丁酯 5 的製備

將 4a(2 克, 6.18 毫莫耳)、二氯甲烷(20 毫升)、二甲胺基吡啶(DMAP)(0.15 克、1.24 毫莫耳)及三乙胺(Et₃N)(1.37 克、13.61 毫莫耳)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。將混合物冷卻至 0 至 5°C, 於此溫度下添加於二氯甲烷(3 毫升)溶液中的甲磺醯氯(MsCl)(1.4 克、12.36 毫莫耳)。將混合物升溫至 20-30°C 且攪拌 1 小時。於 20-30°C 添加水(10 毫升), 且混合物於此溫度攪拌 30 分鐘。分離的有機部分以 20%氯化鈉水溶液(10 毫升)清洗。分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 濃縮於定量的產量下產生為黃色固體狀的 5(2.8 克)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.22 (m, 5H), 5.03 (br s, 1H), 4.66 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 14.4, 4.8 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。

實例 23

第三丁基 *N*-{(1S)-1-[(2R)環氧乙烷-2-基]-2-苯基乙基}胺甲酸酯 6 的製備

將 5(2 克, 4.98 毫莫耳)、四氫呋喃(20 毫升)、甲醇(20 毫升)及碳酸鉀(1.5 克、10.96 毫莫耳)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。混合物於 20-30°C 攪拌 15 小時。將混合物過濾, 且濾液於減壓下 40-50°C 濃縮以後產生淡黃色油狀物。經快速管柱層析純化之後, 獲得 90%產率的白色固體 6。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.23 (m, 5H), 4.51 (br s, 1H),

4.14 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.04–2.96 (m, 2H), 2.90 (dd, $J = 13.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.60 (br s, 1H), 1.41 (s, 9H)。

實例 24

(2S,3S)-3-(第三丁氧羰基)胺基-4-苯基-1,2-丁烷-二醇
7 的製備

將 4a(52.3 克、162 毫莫耳)、甲醇(810 毫升)及 25% 甲醇鈉/甲醇(8.1 毫莫耳)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。混合物於 20-30°C 攪拌 2 小時，且於此溫度下添加 1N 鹽酸水溶液(16.2 毫莫耳)。分離的有機部分在減壓下於 40-50°C 濃縮。添加甲苯(1100 毫升)且混合物加熱至 108-110°C 而溶解。將混合物冷卻至 45-50°C 且攪拌 30 分鐘。混合物進一步冷卻至 20-30°C 且攪拌 1 小時。將混合物過濾，經過濾之濾餅以甲苯(220 毫升)清洗。濕的濾餅於減壓下以 40-50°C 乾燥以生成灰白色至白色粉末狀的二醇 7(39.5 克、87% 產率)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.25 (m, 5H), 4.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.38 (br, 2H), 3.12 (dd, $J = 14.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 14.2, 7.8$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.41 (s, 9H)。

實例 25

(2S,3S)-3-(第三丁氧羰基)胺基-1,2-環氧基-4-甲苯丁烷
8 的製備

將二醇 7(10.2 克、36.4 毫莫耳)、氧化二丁基錫(181 毫克、0.73 毫莫耳)、甲苯磺醯氯(8.30 克、43.5 毫莫耳)及 N-甲基-2-環丙醯酮(NMP)(50 毫升)於氮氣環境下 20-30°C 加至適當的反應器中。於 20-30°C 添加三乙胺(NEt_3)(6.1 毫升、

43.9 毫莫耳)，且混合物於此溫度攪拌 1 小時。於 20-30°C 添加水(100 毫升)，且混合物於此溫度攪拌 1 小時。將混合物過濾，且經過濾之濾餅以 25% 甲醇水溶液清洗(60 毫升)。濕的濾餅於減壓下 40-50°C 乾燥以產生 甲 苯 磺 醯 基 化 合 物，其為灰白色固體。

將自前一步驟所保留的 甲 苯 磺 醯 酸 鹽、甲 醇(120 毫升)及 25% 甲 醇 鈉/甲 醇 溶 液(44 毫 莫 耳)於 氮 氣 環 境 下 20-30°C 加至適當的反應器中。於 20-30°C 攪拌 1 小時後，混合物冷卻至 0-10°C。於 0-10°C 添加水(240 毫升)，且混合物於此溫度攪拌 10 分鐘。將混合物過濾，經過濾之濾餅以 25% 甲 醇(180 毫升)水溶液清洗。濕的濾餅於減壓下以 40-50°C 乾燥以產生白色粉末狀的環氧化物 8(8.32 克，87% 產率，自 7 經兩個步驟)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.24 (m, 5H), 4.46 (br, 1H), 3.72 (br, 1H), 2.99 (dd, $J=14.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.82 (dd, $J=4.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.78 (br, 1H), 1.41 (s, 9H)。

雖然前述發明已由說明及例示的方式敘述，但其目的為闡明理解，該領域具備通常知識者當可理解皆可實施於後附的申請專利範圍之內的某些改變及修飾。此外，文中所提供的各文獻其全文併入本文中以供參考，其併入的程度就如同個別地將各文獻併入參考一般。當本案與文中提供的文獻之間存在衝突時，應以本案為主。

【圖式簡單說明】

第一圖顯示從對應的 α -醯氧基硫化物合成 (2S,3S)-1-O-醯基-3-胺基烷-1,2-二醇之關鍵還原步驟。

第二圖顯示從 (3S)-3-([(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基胺

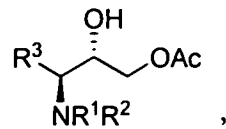
基)-2-羥基-4-苯基丁基乙酸 **4a** 合成環氧化物 **6** 之流程圖。

第三圖顯示從(3S)-3-([(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基胺基)-2-羥基-4-苯基丁基乙酸 **4a** 合成環氧化物 **8** 之流程圖。

第四圖顯示由便利的起始材料合成各種不同的(2S,3S)-1-O-醯基-3-胺基烷-1,2-二醇之流程圖。

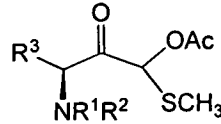
七、申請專利範圍：

1. 一種用於製備式 4 化合物之方法：



4

該方法包含將式 3 化合物與還原劑接觸：



3

以產生式 4 化合物，其中，

R^1 為選自由氫、分支或未分支的 C_1 - C_6 烷基及 C_7 - C_{18} 芳烷基所組成之群組；

R^2 為胺保護基；以及

R^3 為選自由分支或未分支的 C_1 - C_6 烷基及 C_7 - C_{18} 芳烷基所組成之群組，或

R^3 及 R^1 一起形成一具有 3 至 6 個碳原子的 4 至 7 員環狀基。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該還原劑為氫化鋁鋰或硼氫化鈉。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該方法係於一質子溶劑的存在下進行。
4. 如申請專利範圍第 3 項所述之方法，其中該質子溶劑為選自由甲醇、乙醇、1-丙醇及 2-丙醇所組成之群組。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該方法係於乙醇及水之混合物的存在下進行。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中 R^2 為選自由第三丁氧基羰基、苄氧羰基、甲氧基羰基或苄基所組成之

群組。

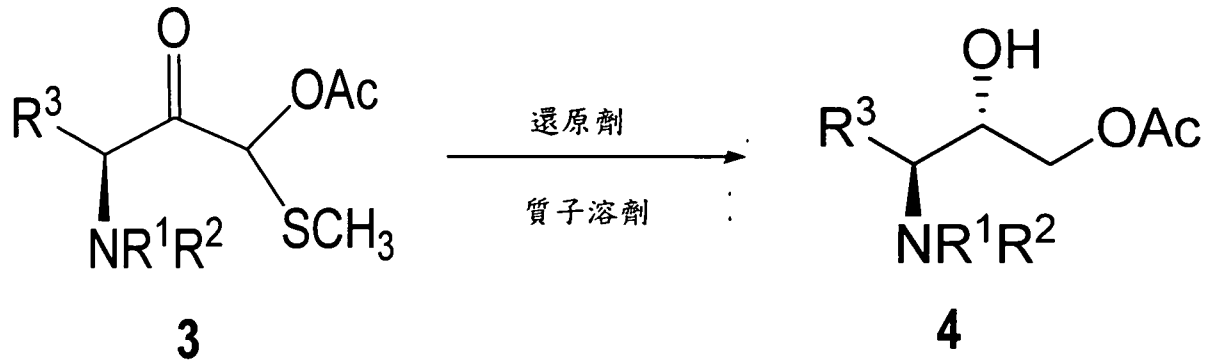
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該方法係於-40℃至室溫下進行。

102年9月6日修正本

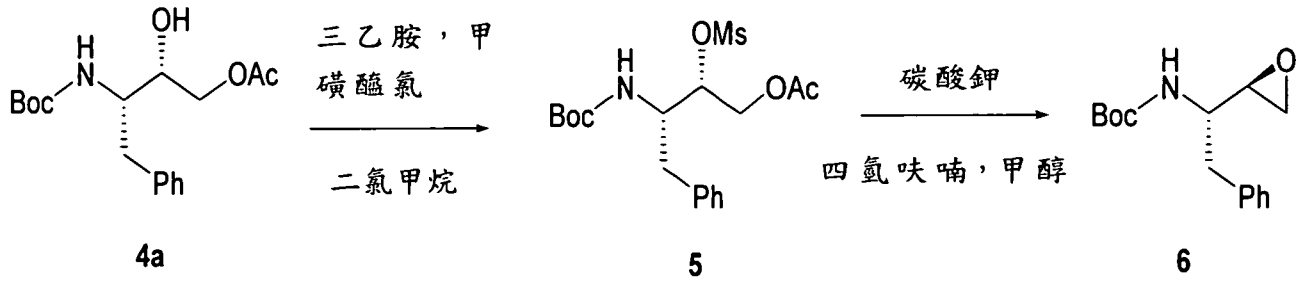
修正替換頁-2013年9月6日

公告本

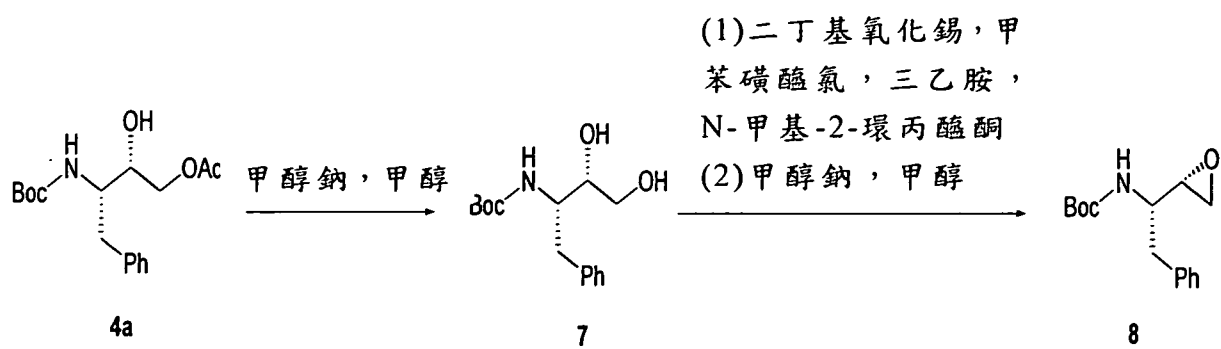
八、圖式



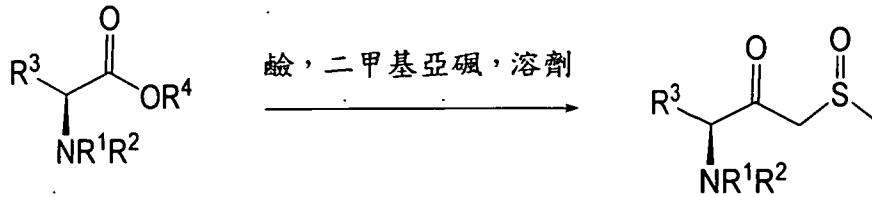
第一圖



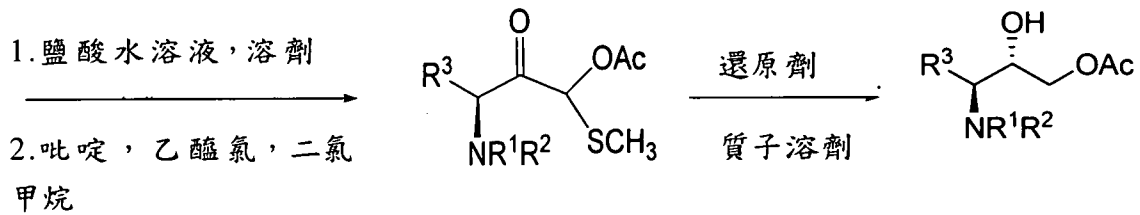
第二圖



第三圖



- 1a ($R^1 = H, R^2 = \text{Boc}, R^3 = \text{Bn}, R^4 = \text{CH}_3$)
 1b ($R^1 = H, R^2 = \text{Cbz}, R^3 = \text{Bn}, R^4 = \text{CH}_3$)
 1c ($R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{Bn}$)
 1d ($R^1 = H, R^2 = \text{Boc}, R^3 = \text{CH}_3, R^4 = \text{CH}_3$)
 1e ($R^1 = H, R^2 = \text{Boc}, R^3 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2, R^4 = \text{CH}_3$)
 1f ($R^1 = H, R^2 = \text{Boc}, R^3 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2, R^4 = \text{CH}_3$)
 1g ($-\text{R}^1\text{R}^3 = -(\text{CH}_2)_3-, R^2 = \text{Boc}, R^4 = \text{CH}_3$)



第四圖