



(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 I603966 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：102128967

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D333/32 (2006.01)

C07H15/04 (2006.01)

C07H19/06 (2006.01)

(30)優先權：2012/08/13 日本

2012-179380

2013/01/25 日本

2013-012693

(71)申請人：富士軟片股份有限公司 (日本) FUJIFILM CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：中村剛希 NAKAMURA, KOUKI (JP)；島村賢 SHIMAMURA, SATOSHI (JP)；井本潤一 IMOTO, JUNICHI (JP)；高橋基將 TAKAHASHI, MOTOMASA (JP)；渡邊克之 WATANABE, KATSUYUKI (JP)；和田健二 WADA, KENJI (JP)；藤野雄太 FUJINO, YUUTA (JP)；松本拓也 MATSUMOTO, TAKUYA (JP)；高橋真 TAKAHASHI, MAKOTO (JP)；岡田英希 OKADA, HIDEKI (JP)；山根健浩 YAMANE, TAKEHIRO (JP)；伊藤孝之 ITO, TAKAYUKI (JP)

(74)代理人：丁國隆

(56)參考文獻：

CN 102656154A

JP 2006-335737A

US 6147058

US 2005/0038025A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 335 頁

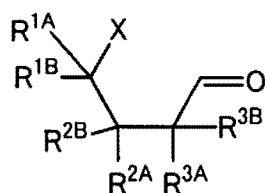
(54)名稱

1 - (2 - 去氧 - 2 - 氟 - 4 - 硫 - β - D - 阿拉伯呋喃糖基) 胞嘧啶之合成中間體、及硫核苷之合成中間體以及彼等之製造法

A SYNTHETIC INTERMEDIATE OF 1-(2-DEOXY-2-FLUORO-4-THIO- β -D-ARABINOFURANOSYL)CYTOSINE AND A SYNTHETIC INTERMEDIATE OF THIONUCLEOSIDE AND PRODUCTION METHOD THEREOF

(57)摘要

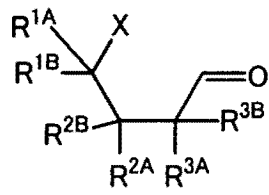
通式[1D]所表示的化合物係有用於作為用以製造硫核苷之中間體，本發明之製造法係有用於作為硫核苷之製造法。



[1D]

(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 係表示氫原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基等)

特徵化學式：



[1D]

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

1-(2-去氧-2-氟-4-硫- β -D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶之合成中間體、及硫核苷之合成中間體以及彼等之製造法

A SYNTHETIC INTERMEDIATE OF

1-(2-DEOXY-2-FLUORO-4-THIO- β -D-ARABINOFURANOSYL)

CYTOSINE AND A SYNTHETIC INTERMEDIATE OF

THIONUCLEOSIDE AND PRODUCTION METHOD THEREOF

【技術領域】

【0001】本發明係關於有用於作為醫藥的硫核苷之製造等之有用的化合物及彼等之製造法。

再者，本發明係關於有用於作為抗腫瘤劑的 1-(2-去氧-2-氟-4-硫- β -D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶之製造等之有用的化合物及彼等之製造法。

【先前技術】

【0002】已知氧原子被取代為硫原子的硫核苷顯示抗病毒活性及/或抗腫瘤活性者。

例如，已知 1-(2-去氧-2-氟-4-硫- β -D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶(以下，有時稱為「化合物 A」)具有優異的抗腫瘤活性而有用於作為腫瘤治療劑(專利文獻 1)。就化合物 A 之製造法而言，例如，已知使用 1,2:5,6-二-O-異亞丙基- α -D-異呋喃糖(allofuranose)的方法(專利文獻 1)。又，已知使用 5-O-苄基-2,3-O-異亞丙基-L-來蘇糖酸(lyxono)-1,4-內酯的方法(專利文獻 2)。

又，就含硫 5 元環化合物之製造方法而言，已知使 γ -鹵酯與硫乙酸鉀反應的方法(非專利文獻 1)、使 γ -鹵酮與硫化氫鈉反應的方法(非專利文獻 2)等。

先前技術文獻

專利文獻

【 0003 】

專利文獻 1 國際公開第 1997/038001 號小冊

專利文獻 2 國際公開第 2011/074484 號小冊

非專利文獻

【 0004 】

非專利文獻 1 Journal of Medicinal Chemistry, 2003 年，第 46 卷，第 389-398 頁

非專利文獻 2 European Journal of Organic Chemistry, 2012 年，第 203-210 頁

【發明內容】

[發明概要]

[發明所欲解決的課題]

【 0005 】

然而，非專利文獻 1 記載的製造法具有下列問題點：係於極低溫下 (-78°C) 之反應、使用處理上須注意的試藥、立體選擇性低等之問題點。非專利文獻 2 記載的製造法具有硫核苷之構造被限定、反應性低等之問題點。

又，專利文獻 1 及專利文獻 2 記載的製造法具有下列問題點：步驟數目多、管柱層析為必要、產率低、使用有害試藥等之問題點。

因此，短時間・高反應率、高立體選擇性，且不使用工業的製造上為不佳的反應條件、試藥之硫核苷及化合物 A 之工業的製造法正被強烈冀求。

本發明之課題係提供於硫核苷之製造等為有用的新穎化合物及彼等之製造法。

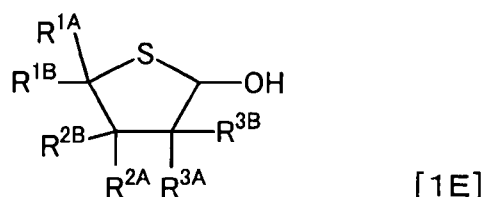
又，本發明之課題係提供有用於作為抗腫瘤劑之化合物 A 之製造等為有用的新穎化合物及彼等之製造法。
[用以解決課題之手段]

【0006】

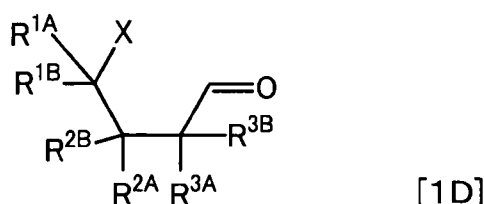
本發明者們為了解決上述問題，不斷專心研究的結果，發現經由使通式[1D]所表示的化合物與硫化合物反應，可短時間・高反應率、高立體選擇性獲得通式[1E]所表示的化合物。此外，發現由通式[4Aa]所表示的化合物，經由通式[1Aa]所表示的化合物，可工業上製造硫核苷。

又，本發明者們發現通式[1]所表示的化合物係有用於製造化合物 A 的中間體。又本發明者們發現由通式[4]所表示的化合物，經由通式[1]所表示的化合物，可短時間・高反應率、高立體選擇性下，不使用工業上製造為不佳的反應條件及試藥下，工業上地製造化合物 A，遂而完成本發明。

【0007】即，依據本發明，提供通式[1E]所表示的化合物之製造法，



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 係具有與下述相同之意義)，其特徵為使通式[1D]所表示的化合物與硫化合物反應，



(式中， R^{1A} 及 R^{1B} 係相同或相異，表示氫原子、可經保護的羧基、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的芳基或可經取代的雜環式基； R^{2A} 及 R^{2B} 係相同或相異，表示氫原子、羥基、鹵素原子、氰基、疊氮基、可經保護的胺基、可經保護的羧基、通式[15]所表示的基



(式中， R^{2a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基、可經取代的雜環式基、可經取代的雜環式氧基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{2A} 及 R^{2B} 可一起形成可經取代的 C_{1-6} 亞烷基； R^{3A} 及 R^{3B} 係相同或相異，表示氫原子、羥基、鹵素原子、氰基、疊氮基、可經保護的胺基、可經保護的羧基、通式[16]所表示的基



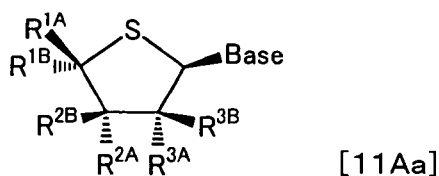
(式中， R^{3a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基、可經取代的雜環式基、可經取代的雜環式氧基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{3A} 及 R^{3B} 可一起形成可經取代的 C_{1-6} 亞烷基；或 R^{2A} 及 R^{3A} 可一起形成通式[17]所表示的基或連接鍵



(式中， Y^1 表示可經取代的 C_{1-6} 伸烷基或可經取代的矽氧烷基；左側的連接鍵係與 R^{2A} 鍵結的碳原子鍵結)；或 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 係可與彼等鍵結的碳原子一起形成可經取代的芳香環； X 表示脫離基)。

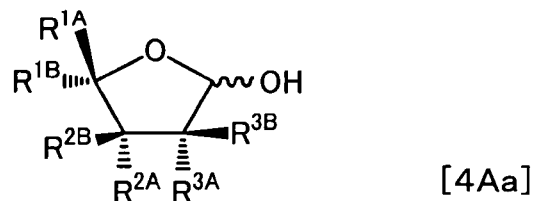
【0008】

又，依據本發明，提供通式[11Aa]所表示的硫核苷衍生物之製造法，



(式中，Base 表示可經保護的核酸鹼基； R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 具有與前述相同的意義)，其特徵為：

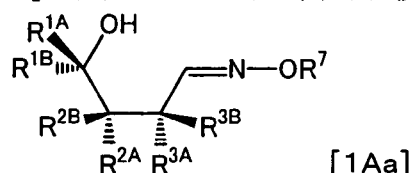
將通式[4Aa]所表示的化合物



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 具有與前述相同的意義)與通式[5]所表示的化合物或其鹽反應，



(式中， R^7 表示氫原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的芳基、可經取代的雜環式基或可經取代的矽烷基)，獲得通式[1Aa]所表示的化合物後，



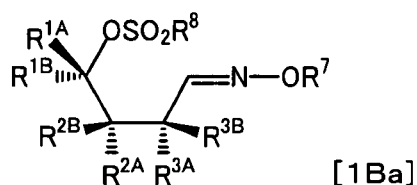
(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^7 具有與前述相同的意義)，依據下列之(1)或(2)之方法：

「(1)使通式[1Aa]所表示的化合物，於鹼之存在下，與鹵化劑反應的方法；

(2)使通式[1Aa]所表示的化合物，於鹼之存在下，與通式[6]所表示的化合物反應，

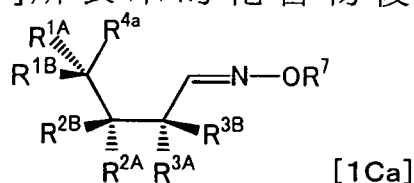


(式中， R^8 表示可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的芳基； X^1 表示鹵素原子)，獲得通式[1Ba]所表示的化合物後，

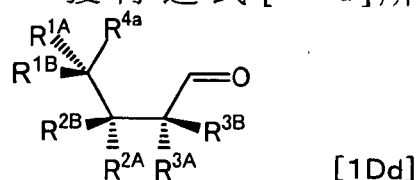


(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^7 及 R^8 具有與前述相同的意義)，使通式[1Ba]所表示的化合物與鹼金屬之鹵化物反應的方法」；

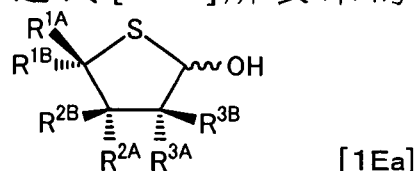
獲得通式[1Ca]所表示的化合物後，



(式中， R^{4a} 表示鹵素原子； R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^7 具有與前述相同的意義)，將通式[1Ca]所表示的化合物水解，獲得通式[1Dd]所表示的化合物後，



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^{4a} 具有與前述相同的意義)，使通式[1Dd]所表示的化合物與硫化化合物反應，獲得通式[1Ea]所表示的化合物後，



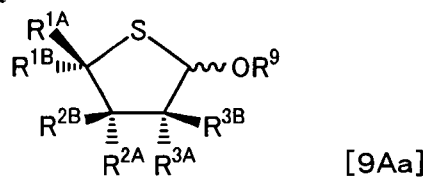
(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 具有與前述相同的意義)，使通式[1Ea]所表示的化合物與通式[7]所表示的化合物或通式[8]所表示的化合物反應，



(式中， R^9 表示可經取代的醯基、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯基或可經取代的芳基磺醯基； X^2 表示鹵素原子)，



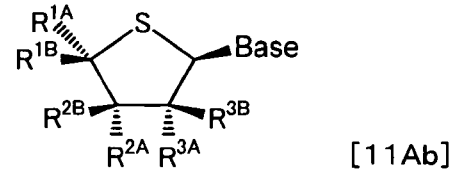
(式中， R^9 具有與前述相同的意義)，獲得通式[9Aa]所表示的化合物後，



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^9 具有與前述相同的意義)，使通式[9Aa]所表示的化合物與經保護的核酸鹼基反應，因應必要，加以脫保護。

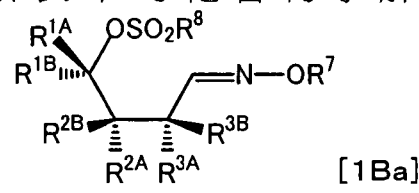
【 0009 】

又，依據本發明，提供通式[11Ab]所表示的硫核苷衍生物之製造法，

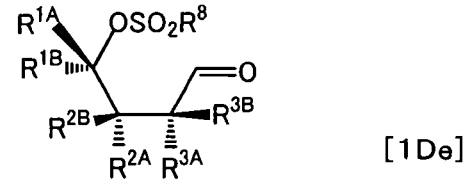


(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 Base 具有與前述相同的意義)，其特徵為：

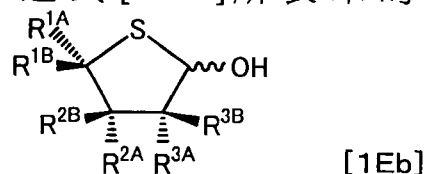
將通式[1Ba]所表示的化合物水解，



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^7 及 R^8 具有與前述相同的意義)，獲得通式[1De]所表示的化合物後，



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^8 具有與前述相同的意義)，使通式[1De]所表示的化合物與硫化化合物反應，獲得通式[1Eb]所表示的化合物後，



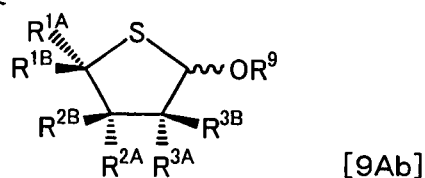
(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 具有與前述相同的意義)，使通式[1Eb]所表示的化合物與通式[7]所表示的化合物或通式[8]所表示的化合物反應，



(式中， R^9 及 X^2 具有與前述相同的意義)



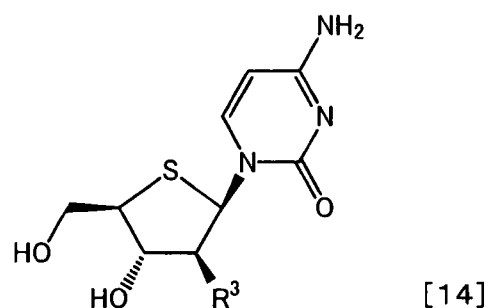
(式中， R^9 具有與前述相同的意義)，獲得通式[9Ab]所表示的化合物後，



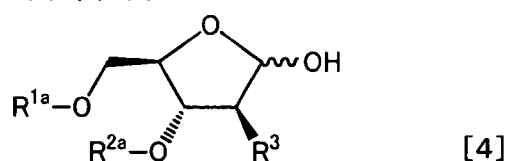
(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^9 具有與前述相同的意義)，使通式[9Ab]所表示的化合物與經保護的核酸鹼基反應，因應必要，加以脫保護。

【0010】

又，依據本發明，提供通式[14]所表示的 1-(2-去氧-2-鹵-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶之製造法，



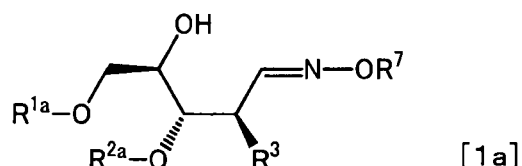
(式中， R^3 具有與下述相同的意義)，其特徵為：使通式[4]所表示的化合物，



(式中， R^{1a} 表示羥基保護基； R^{2a} 表示羥基保護基；或， R^{1a} 及 R^{2a} 可一起形成可經取代的 C_{1-3} 伸烷基； R^3 表示鹵素原子)，與通式[5]所表示的化合物或其鹽反應，



(式中， R^7 具有與前述相同的意義)，獲得通式[1a]所表示的化合物後，



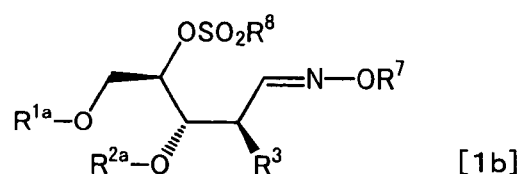
(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 R^7 具有與前述相同的意義)，依據下列之(1)或(2)之方法：

「(1)使通式[1a]所表示的化合物，於鹼之存在下，與鹵化劑反應的方法；

(2)使通式[1a]所表示的化合物，於鹼之存在下，與通式[6]所表示的化合物反應，

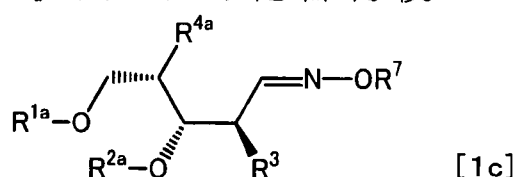


(式中， R^8 表示可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的芳基； X^1 表示鹵素原子)，獲得通式[1b]所表示的化合物後，

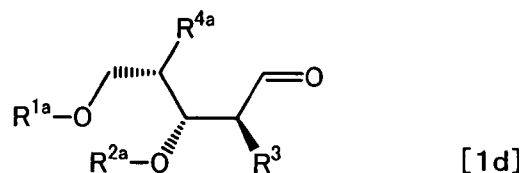


(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^7 及 R^8 具有與前述相同的意義)，使通式[1b]所表示的化合物與鹼金屬之鹵化物反應的方法」，

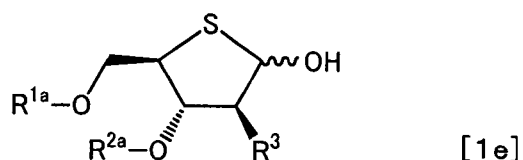
獲得通式[1c]所表示的化合物後，



(式中， R^{4a} 表示鹵素原子； R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 R^7 具有與前述相同的意義)，將通式[1c]所表示的化合物水解，獲得通式[1d]所表示的化合物後，



(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 R^{4a} 具有與前述相同的意義)，使通式[1d]所表示的化合物與硫化合物反應，獲得通式[1e]所表示的化合物後，



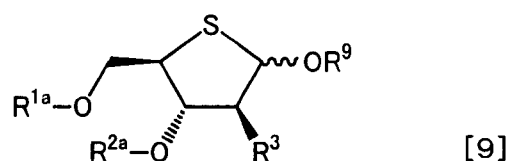
(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 及 R^3 具有與前述相同的意義)，使通式[1e]所表示的化合物，與通式[7]所表示的化合物或通式[8]所表示的化合物反應，



(式中， R^9 表示可經取代的醯基、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯基或可經取代的芳基磺醯基； X^2 表示鹵素原子)，

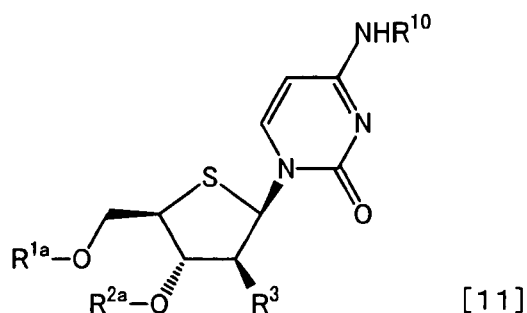


(式中， R^9 具有與前述相同的意義)，獲得通式[9]所表示的化合物後，



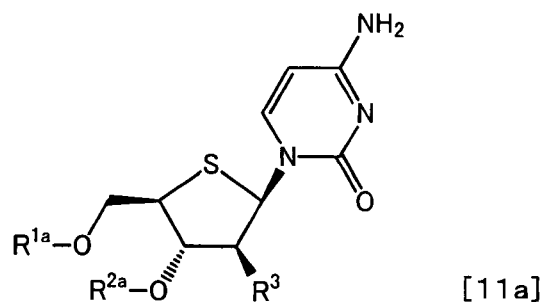
(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 R^9 具有與前述相同的意義)，藉由下列之(1)~(4)任一者之方法來製造通式[14] 所表示的化合物：

「(1)使通式[9]所表示的化合物與經保護的胞嘧啶或經保護的 N^4 -醯基胞嘧啶反應，獲得通式[11]所表示的化合物後，



(式中， R^{10} 表示氫原子或可經取代的醯基； R^{1a} 、 R^{2a} 及 R^3 具有與前述相同的意義)，將通式[11]所表示的化合物加以脫保護的方法；

(2)使通式[9]所表示的化合物與經保護的胞嘧啶反應，獲得通式[11a]所表示的化合物後，



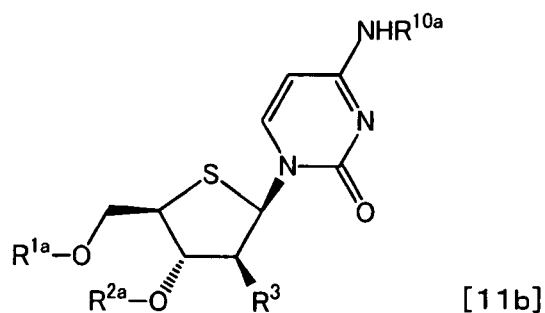
(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 及 R^3 具有與前述相同的意義)，使通式[11a]所表示的化合物與通式[12]所表示的化合物或通式[13]所表示的化合物反應，



(式中， R^{10a} 表示可經取代的醯基； X^4 表示鹵素原子)，

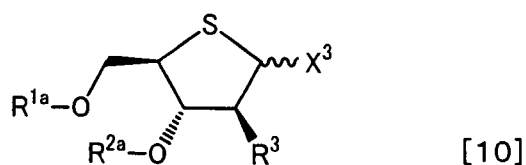


(式中， R^{10a} 具有與前述相同的意義)，獲得通式[11b]所表示的化合物後，

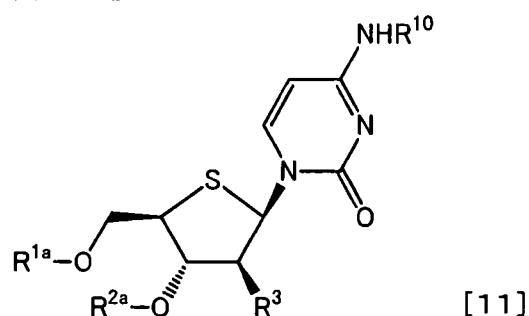


(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 R^{10a} 具有與前述相同的意義)，將通式[11b]所表示的化合物加以脫保護的方法；

(3)將通式[9]所表示的化合物鹵化而獲得通式[10]所表示的化合物後，

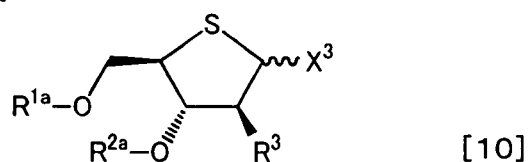


(式中， X^3 表示鹵素原子； R^{1a} 、 R^{2a} 及 R^3 具有與前述相同的意義)，藉由使通式[10]所表示的化合物與經保護的胞嘧啶或經保護的 N^4 -醯基胞嘧啶反應，獲得通式[11]所表示的化合物後，

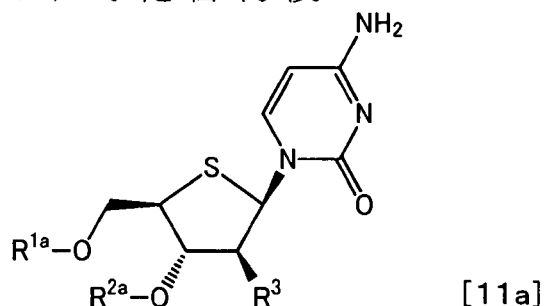


(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 R^{10} 具有與前述相同的意義)，將通式[11]所表示的化合物加以脫保護的方法；

(4)將通式[9]所表示的化合物鹵化，獲得通式[10]所表示的化合物後，



(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 X^3 具有與前述相同的意義)，使通式[10]所表示的化合物與經保護的胞嘧啶反應，獲得通式[11a]所表示的化合物後，



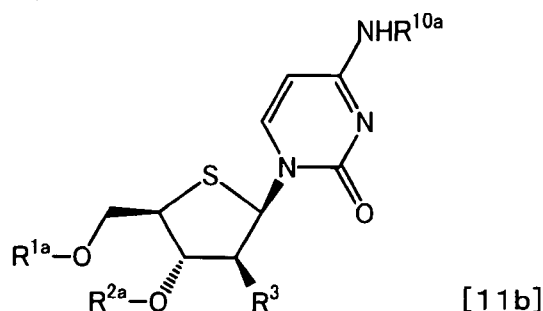
(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 及 R^3 具有與前述相同的意義)，使通式[11a]所表示的化合物與通式[12]所表示的化合物或通式[13]所表示的化合物反應，



(式中， R^{10a} 及 X^4 具有與前述相同的意義)



(式中， R^{10a} 具有與前述相同的意義)，獲得通式 [11b] 所表示的化合物後，

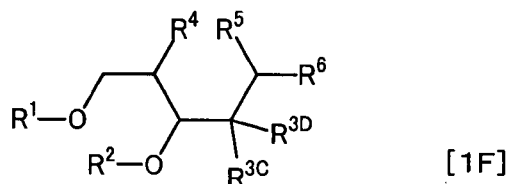


(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 R^{10a} 具有與前述相同的意義)，將通式 [11b] 所表示的化合物加以脫保護的方法」。

【0011】

又，依據本發明，提供通式 [1F] 所表示的化合物：

通式 [1F]



(式中， R^1 表示氫原子或羥基保護基； R^2 表示氫原子或羥基保護基；或， R^1 及 R^2 可一起形成可經取代的 C_{1-3} 伸烷基； R^{3C} 表示氫原子、鹵素原子、通式 [16] 所表示的基



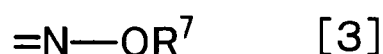
(式中， R^{3a} 表示羥基保護基)或可經取代的 C_{1-6} 烷基； R^{3D} 表示氫原子、鹵素原子、通式 [16] 所表示的基



(式中， R^{3a} 具有與前述相同的意義)或可經取代的 C_{1-6} 烷基； R^4 表示鹵素原子、羥基、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經取代的芳基磺醯氧基； R^5 及 R^6 表示一起成為通式[2]所表示的基



(式中， Y 表示為氧原子或具有與通式[3]所表示的基



(式中， R^7 具有與前述相同的意義)與前述具有相同意義)；或， R^4 及 R^5 表示一起成為硫原子； R^6 表示羥基。惟， R^5 及 R^6 一起形成式[2a]所表示的基的情形，



R^{3C} 及 R^{3D} 之一者為鹵素原子，另一者為氫原子， R^4 為鹵素原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經取代的芳基磺醯氧基； R^4 及 R^5 一起形成硫原子，且 R^{3C} 及 R^{3D} 之一者為氫原子的情形，另一者為鹵素原子、通式[16]所表示的基或可經取代的 C_{1-6} 烷基



(式中， R^{3a} 具有與前述相同的意義)； R^4 及 R^5 一起形成硫原子， R^{3C} 及 R^{3D} 之一者為氫原子，另一者為通式[16]所表示的基的情形



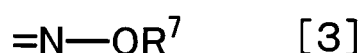
(式中， R^{3a} 表示羥基保護基)， R^2 為羥基保護基； R^5 及 R^6 一起成為通式[3]所表示的基



(式中， R^7 具有與前述相同的意義)， R^{3C} 及 R^{3D} 之一者為通式[16]所表示的基

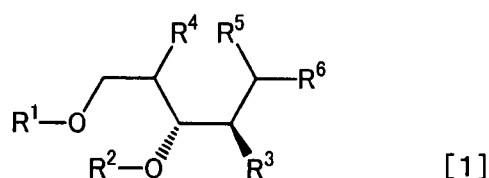


(式中， R^{3a} 具有與前述相同的意義)，另一者為氫原子， R^4 為碘原子、羥基、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經取代的芳基磺醯氧基的情形， R^1 係可經取代的醯基， R^2 係可經取代的醯基； R^5 及 R^6 係一起成為通式[3]所表示的基



(式中， R^7 具有與前述相同的意義)， R^{3C} 為氫原子， R^{3D} 為氫原子， R^4 為羥基的情形， R^1 為可經取代的芳醯基， R^2 為可經取代的芳醯基)。

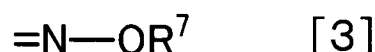
【0012】再者，依據本發明，提供通式[1]所表示的化合物：



(式中， R^1 表示氫原子或羥基保護基； R^2 表示氫原子或羥基保護基；或， R^1 及 R^2 可一起形成可經取代的 C_{1-3} 伸烷基； R^3 表示鹵素原子； R^4 表示鹵素原子、羥基、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經取代的芳基磺醯氧基； R^5 及 R^6 一起表示成為通式[2]所表示的基



(式中， Y 表示氧原子或通式[3] 所表示的基



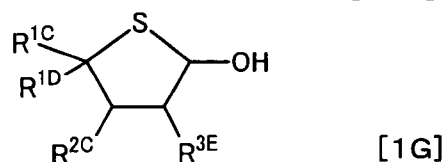
(式中， R^7 表示氫原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的芳基、可經取代的雜環式基或可經取代的矽烷基))；或， R^4 及 R^5 一起表示成爲硫原子； R^6 表示羥基。惟， R^5 及 R^6 一起成爲式 [2a] 所表示的基的情形，



R^4 爲鹵素原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經取代的芳基磺醯氧基)。

【0013】

再者，依據本發明，提供通式 [1G] 所表示的化合物：



(式中， R^{1C} 表示甲基或可經取代的芳基， R^{1D} 表示氫原子， R^{2C} 表示氫原子或可經取代的芳基， R^{3E} 表示氫原子、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基或可經取代的雜環式硫基，或者， R^{2C} 及 R^{3E} 一起表示成爲通式 [17] 所表示的基或連接鍵，



(式中， Y^1 表示可經取代的 C_{1-6} 伸烷基或可經取代的矽氧烷基，左側之連接鍵係與 R^{2C} 鍵結的碳原子鍵結)，惟， R^{1C} 及 R^{1D} 之一者爲甲基，另一者爲氫原子， R^{2C} 爲氫原子的情形， R^{3E} 爲可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{1C} 表示氫原子， R^{1D} 表示氫原子， R^{2C} 表示氫原子， R^{3E} 表示可經取代的芳醯基胺基；或 R^{1C} 表示氫

原子， R^{1D} 表示氫原子， R^{2C} 及 R^{3E} 與彼等鍵結的碳原子一起形成以經保護的羥基取代的苯環；或 R^{1C} 表示可經保護的羧基， R^{1D} 表示可經保護的羧基， R^{2C} 表示氫原子， R^{3E} 表示氫原子)。

[發明之效果]

【0014】

本發明之化合物係有用於作為用以製造硫核苷之中間體，本發明之製造法係有用於作為硫核苷之製造法。

又，本發明之化合物係有用於作為用以製造化合物 A 之中間體。本發明之製造法係有用於作為化合物 A 之製造法。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

[用以實施發明之形態]

【0015】以下，詳細說明本發明。

於本發明，只要未特別提及，各用語具有下列意義。

鹵素原子意指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

C_{1-6} 烷基意指甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基及己基等之直鏈狀或分枝鏈狀之 C_{1-6} 烷基。

C_{2-6} 烯基意指乙烯基、烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、1,3-丁二烯基、戊烯基及己烯基等之直鏈狀或分枝鏈狀之 C_{2-6} 烯基。

C₂₋₆ 炔基意指乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基等之直鏈狀或分枝鏈狀之 C₂₋₆ 炔基。

【0016】C₃₋₈ 環烷基意指環丙基、環丁基、環戊基及環己基等之 C₃₋₈ 環烷基。

芳基意指苯基或萘基等。

芳 C₁₋₆ 烷基意指苄基、二苯甲基、三苯甲基、苯乙基及萘甲基等之芳 C₁₋₆ 烷基。

C₁₋₃ 伸烷基意指亞甲基、伸乙基或伸丙基等。

C₁₋₆ 亞烷基意指亞甲基、亞乙基、亞丙基、亞丁基、亞戊基及亞己基等之直鏈狀或分枝鏈狀之 C₁₋₆ 亞烷基。

【0017】C₁₋₆ 烷氧基意指甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基及己氧基等之直鏈狀或分枝鏈狀之 C₁₋₆ 烷氧基。

芳氧基意指苯氧基或萘氧基等。

C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基意指甲氧基甲基及 1-乙氧基乙基等之 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基。

【0018】C₂₋₆ 烷醯基意指乙醯基、丙醯基、戊醯基、異戊醯基及三甲基乙醯基等之直鏈狀或分枝鏈狀之 C₂₋₆ 烷醯基。

芳醯基意指苄醯基或萘醯基等。

雜環式羰基意指菸鹼醯基、噻吩甲醯基、吡咯啉基羰基或呋喃甲醯基等。

(α -取代)胺基乙醯基意指由胺基酸(可舉例甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、

半胱胺酸、甲硫胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、精胺酸、離胺酸、組胺酸、羥基離胺酸、苯基丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、脯胺酸及羥基脯胺酸等之胺基酸)衍生的N末端可經保護的(α -取代)胺基乙醯基。

醯基意指甲醯基、琥珀醯基、戊二醯基、順丁烯二醯基、酞醯基、 C_{2-6} 烷醯基、芳醯基、雜環式羰基或(α -取代)胺基乙醯基等。

【0019】 C_{2-6} 烷醯氧基意指乙醯氧基及丙醯氧基等之直鏈狀或分枝鏈狀之 C_{2-6} 烷醯氧基。

芳醯氧基意指苄醯氧基或萘醯氧基等。

醯氧基意指 C_{2-6} 烷醯氧基或芳醯氧基。

C_{1-6} 烷氧基羰基意指甲氧基羰基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基及1,1-二甲基丙氧基羰基等之直鏈狀或分枝鏈狀之 C_{1-6} 烷氧基羰基。

芳氧基羰基意指苯氧基羰基或萘氧基羰基等。

芳 C_{1-6} 烷氧基羰基意指苄氧基羰基、苯乙基氧基羰基及萘基甲基氧基羰基等之芳 C_{1-6} 烷氧基羰基。

C_{1-6} 烷氧基羰基氧基意指甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、異丙氧基羰基氧基、第三丁氧基羰基氧基及1,1-二甲基丙氧基羰基氧基等之直鏈狀或分枝鏈狀之 C_{1-6} 烷氧基羰基氧基。

【0020】 C_{1-6} 烷基胺基意指甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、第二丁基胺基、第三丁基胺基、戊基胺基及己基胺基等之直鏈狀或分枝鏈狀之 C_{1-6} 烷基胺基。

二(C₁₋₆烷基)胺基意指二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、二異丙基胺基、二丁基胺基、二(第三丁基)胺基、二戊基胺基、二己基胺基、(乙基)(甲基)胺基及(甲基)(丙基)胺基等之直鏈狀或分枝鏈狀之二(C₁₋₆烷基)胺基。

芳醯基胺基意指苄醯基胺基等之經芳醯基取代的胺基。

【0021】C₁₋₆烷硫基意指甲硫基、乙硫基及丙硫基等之C₁₋₆烷硫基。

C₁₋₆烷基磺醯基意指甲基磺醯基、乙基磺醯基及丙基磺醯基等之C₁₋₆烷基磺醯基。

芳基磺醯基意指苯磺醯基、p-甲苯磺醯基或萘磺醯基等。

C₁₋₆烷基磺醯氧基意指甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基及丙基磺醯氧基等之C₁₋₆烷基磺醯氧基。

芳基磺醯氧基意指苯基磺醯氧基或萘基磺醯氧基等。

芳香環意指苯環或萘環等。

矽氧烷基意指二矽氧烷基或三矽氧烷基等。

【0022】單環之含氮雜環式基意指吡啶基(azetidiny)、吡咯啉基、吡咯啉基、吡咯基、哌啶基、四氫吡啶基、吡啶基、高哌啶基、八氫吡啶基(octahydroazociny)、咪唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、哌啶基、吡啶基、嗒啶基、嘧啶基、高哌啶基、三唑基及四唑基等之僅含有氮原子作為形成該環的雜原子的單環之含氮雜環式基。

單環之含氧雜環式基意指四氫呋喃基、呋喃基、四氫吡喃基或吡喃基。

單環之含硫雜環式基意指噻吩基等。

單環之含氮・氧雜環式基意指嘮唑基、異嘮唑基、嘮二唑基及嗎福啉基等之僅含氮原子及氧原子作為形成該環的雜原子的單環之含氮・氧雜環式基。

單環之含氮・硫雜環式基意指噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、硫嗎福啉基、1-氧化物硫嗎福啉基及1,1-二氧化物硫嗎福啉基等之僅含氮原子及硫原子作為形成該環的雜原子之單環之含氮・硫雜環式基。

單環之雜環式基意指單環之含氮雜環式基、單環之含氧雜環式基、單環之含硫雜環式基、單環之含氮・氧雜環式基或單環之含氮・硫雜環式基等。

【0023】二環式之含氮雜環式基意指吡啶基、吡啶基、異吡啶基、異吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并三唑基、喹啉基、四氫喹啉基、喹啉基、四氫異喹啉基、異喹啉基、喹啉基、吡啶基、吡啶基、喹啉基、二氫喹啉基、喹啉基、蔡啶基、嘌呤基、喋啶基及嘧啶基等之僅含氮原子作為形成該環之雜原子的二環式之含氮雜環式基。

二環式之含氧雜環式基意指2,3-二氫苯并呋喃基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、吡喃基、吡喃基、異吡喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基(benzodioxolyl)、1,3-苯并二噁烷基(benzodioxanyl)及1,4-苯并二噁烷基等之僅含氧原子作為形成該環之雜原子的二環式之含氧雜環式基。

二環式之含硫雜環式基意指 2,3-二氫苯并噻吩基及苯并噻吩基等之僅含硫原子作為形成該環之雜原子的二環式之含硫雜環式基。

二環式之含氮・氧雜環式基意指苯并呋啞基、苯并異呋啞基、苯并呋二啞基、苯并嗎福啞基、二氫呋喃并吡啶基(dihydropyranopyridyl)、二氫二呋并吡啶基(dihydrodioxinopyridyl)及二氫吡啶并呋啞基(dihydropyridoxazinyl)等之僅含氮原子及氧原子作為形成該環之雜原子的二環式之含氮・氧雜環式基。

二環式之含氮・硫雜環式基意指苯并噻啞基、苯并異噻啞基及苯并噻二啞基等之僅含氮原子及硫原子作為形成該環之雜原子的二環式之含氮・硫雜環式基。

二環式之雜環式基意指二環式之含氮雜環式基、二環式之含氧雜環式基、二環式之含硫雜環式基、二環式之含氮・氧雜環式基或二環式之含氮・硫雜環式基等。

雜環式基意指單環之雜環式基或二環式之雜環式基。

【0024】雜環式氧基意指與形成雜環式基之環的碳原子鍵結的氫原子(-H)被取代為氧原子(-O-)的基。

【0025】雜環式硫基意指與形成雜環式基之環的碳原子鍵結的氫原子(-H)被取代為硫原子(-S-)的基。

【0026】矽烷基意指三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、三丁基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基或第三丁基二苯基矽烷基等。

矽烷基化意指將羥基、胺基、羧基、醯胺基或巰基等之氫原子取代為矽烷基。

【0027】 N^4 -醯基胞嘧啶意指 N^4 -甲醯基胞嘧啶、 N^4 -乙醯基胞嘧啶、 N^4 -丙醯基胞嘧啶、 N^4 -三甲基乙醯基胞嘧啶、 N^4 -苄醯基胞嘧啶、 N^4 -(4-甲基苄醯基)胞嘧啶、 N^4 -(4-溴苄醯基)胞嘧啶、 N^4 -(4-硝基苄醯基)胞嘧啶及 N^4 -(4-甲氧基苄醯基)胞嘧啶等之胺基以可經取代的醯基保護的胞嘧啶。

經保護的胞嘧啶意指 N^4,O -雙(三甲基矽烷基)-4-胺基-2-羥基嘧啶及 N^4,O -雙(三乙基矽烷基)-4-胺基-2-羥基嘧啶等之以矽烷基保護的胞嘧啶。

經保護的 N^4 -醯基胞嘧啶意指2-三甲基矽烷基氧基-4-乙醯基胺基嘧啶、 N^4,O -雙(三甲基矽烷基)-4-乙醯基胺基-2-羥基嘧啶、2-三乙基矽烷基氧基-4-乙醯基胺基嘧啶、 N^4,O -雙(三乙基矽烷基)-4-乙醯基胺基-2-羥基嘧啶、2-三甲基矽烷基氧基-4-苄醯基胺基嘧啶及 N^4,O -雙(三甲基矽烷基)-4-苄醯基胺基-2-羥基嘧啶等之以矽烷基保護的 N^4 -醯基胞嘧啶。

【0028】核酸鹼基意指可經取代的腺嘌呤、可經取代的鳥糞嘌呤、可經取代的胞嘧啶、可經取代的胸腺嘌呤或可經取代的尿嘧啶。

經保護的核酸鹼基意指胺基及/或羥基係經矽烷基保護的核酸鹼基。

【0029】脫離基意指鹵素原子、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或芳基磺醯氧基。 C_{1-6} 烷基磺醯氧基及芳基磺醯氧基係可經選自取代基群A之一個以上的基取代。

【0030】就羥基保護基而言，包含通常可作為羥基之保護基使用的全部的基，例如，可舉例 W.Greene 等人，*Protective Groups in Organic Synthesis*，第4版，16~366 頁，2007年，John Wiley & Sons,INC.記載的基。

就具體例而言，可舉例 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、醯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、四氫呋喃基、四氫吡喃基或矽烷基等。此等之基係可經選自取代基群 A 之一個以上之基取代。

【0031】就胺基保護基而言，包含通常可作為胺基之保護基使用的全部的基，例如，可舉例 W.Greene 等人，*Protective Groups in Organic Synthesis*，第4版，696~926 頁，2007年，John Wiley & Sons,INC.記載的基。

就具體例而言，可舉例芳 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、醯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳氧基羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基或矽烷基等。此等之基係可經選自取代基群 A 之一個以上之基取代。

【0032】就羧基保護基而言，包含通常可作為羧基之保護基使用的全部的基，例如，可舉例 W.Greene 等人，*Protective Groups in Organic Synthesis*，第4版，533~646 頁，2007年，John Wiley & Sons,INC.記載的基。

就具體例而言，可舉例 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基、芳 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或矽烷基等。此等之基係可經選自取代基群 A 之一個以上之基取代。

【0033】取代基群 A：鹵素原子、氰基、硝基、可經保護的胺基、可經保護的羥基、可經保護的羧基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的胺甲醯基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的胺磺醯基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的 C_{2-6} 烯基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的 C_{2-6} 炔基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的 C_{3-8} 環烷基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的芳基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷氧基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的芳氧基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的醯基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 醯氧基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的芳氧基羰基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基氧基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷基胺基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的二(C_{1-6} 烷基)胺基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷基磺醯基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的 C_{1-12} 矽烷基、可經選自取代基群 B 之一個以上的基取代的雜環式基、酮基。

【0034】取代基群 B：鹵素原子、氰基、硝基、可經保護的胺基、可經保護的羥基、可經保護的羧基、C₁₋₆烷基、芳基、C₁₋₆烷氧基、雜環式基、酮基。

【0035】就脂肪族烴類而言，可舉例戊烷、己烷或環己烷等。

就鹵化烴類而言，可舉例二氯甲烷、氯仿或 1,2-二氯乙烷等。

就醇類而言，可舉例甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、丁醇或 2-甲基-2-丙醇等。

就醚類而言，可舉例二乙基醚、二異丙基醚、二噁烷、四氫呋喃、苯甲醚、乙二醇二甲基醚、二乙二醇二甲基醚或二乙二醇二乙基醚等。

就酯類而言，可舉例乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯或乙酸丁酯等。

就酮類而言，可舉例丙酮、2-丁酮或 4-甲基-2-戊酮等。

就腈類而言，可舉例乙腈等。

就醯胺類而言，可舉例 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺或 N-甲基吡咯啉酮等。

就亞砷類而言，可舉例二甲基亞砷等。

就羧酸而言，可舉例乙酸等。

就芳香族烴類而言，可舉例苯、氯苯、二氯苯、硝基苯、甲苯或二甲苯等。

就尿素類而言，可舉例 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮等。

【0036】就鹼而言，可舉例有機鹼及無機鹼。

就有機鹼而言，可舉例三乙基胺、吡啶或 N-甲基咪唑等。

就無機鹼而言，可舉例氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉或磷酸鈉等。

【0037】 R^{1A} 及 R^{1B} 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基及雜環式基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^{1C} 之芳基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

【0038】 R^{2A} 及 R^{2B} 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、芳基、芳氧基、芳硫基、雜環式基、雜環式氧基及雜環式硫基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^{2C} 之芳基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^{2A} 及 R^{2B} 一起形成的 C_{1-6} 亞烷基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

【0039】 R^{3A} 及 R^{3B} 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、芳基、芳氧基、芳硫基、雜環式基、雜環式氧基及雜環式硫基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^{3A} 及 R^{3B} 一起形成的 C_{1-6} 亞烷基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^{3C} 及 R^{3D} 之 C_{1-6} 烷基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^{3E} 之 C_{1-6} 烷硫基、芳氧基、芳硫基、雜環式硫基及芳醯基胺基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

【0040】 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 與彼等鍵結的碳原子一起形成的芳香環係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 與彼等鍵結的碳原子一起形成的苯環係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

【0041】 Y^1 之 C_{1-6} 伸烷基或可經取代的矽氧烷基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

【0042】核酸鹼基及經保護的核酸鹼基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

【0043】 R^1 及 R^2 之醯基及芳醯基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^1 及 R^2 一起形成的 C_{1-3} 伸烷基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^{1a} 及 R^{2a} 一起形成的 C_{1-3} 伸烷基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

【0044】 R^{1a} 之苄醯基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^{2a} 之苄醯基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

【0045】 R^4 之 C_{1-6} 烷基磺醯氧基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^4 之芳基磺醯氧基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

【0046】 R^7 之 C_{1-6} 烷基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^7 之芳基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^7 之雜環式基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^7 之矽烷基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

【0047】 R^8 之 C_{1-6} 烷基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^8 之芳基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

【0048】 R^9 之醯基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^9 之 C_{1-6} 烷基磺醯基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

R^9 之芳基磺醯基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

【0049】 R^{10} 及 R^{10a} 之醯基係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代。

【0050】於通式 [1F] 所表示的化合物，就較佳化合物而言，可舉例以下之化合物。

【0051】 R^1 為經基保護基的化合物係較佳。

R^2 爲羥基保護基的化合物係較佳。

R^1 及 R^2 皆爲羥基保護基的化合物係較佳。

【0052】就 R^1 或 R^2 之羥基保護基而言，係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的醯基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的矽烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的桂皮醯基、四氫呋喃基或四氫吡喃基爲較佳；可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的醯基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的矽烷基或可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的桂皮醯基爲更佳；可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{2-6} 烷醯基或可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳醯基爲又更佳；乙醯基、三甲基乙醯基或可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的苄醯基爲又更佳；可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的苄醯基爲又再更佳；苄醯基、4-氯苄醯基、2,4-二氯苄醯基、4-硝基苄醯基、4-甲氧基苄醯基、4-(三氟甲基)苄醯基、4-苯基苄醯基、3,5-二甲基苄醯基或 4-甲基苄醯基爲特佳，苄醯基爲最佳。

【0053】 R^{3C} 係氫原子或鹵素原子的化合物為較佳，氫原子、氟原子或氯原子的化合物為更佳，氫原子或氟原子的化合物為又更佳。

【0054】 R^{3D} 係氫原子或鹵素原子的化合物為較佳，氫原子、氟原子或氯原子的化合物為更佳，氫原子或氟原子的化合物為又更佳。

【0055】 R^4 係鹵素原子、羥基、可經選自取代基群A之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經選自取代基群A之一個以上的基取代的芳基磺醯氧基的化合物為較佳，氯原子、溴原子、羥基、甲基磺醯基、2-硝基苯磺醯氧基、3-硝基苯磺醯氧基、4-硝基苯磺醯氧基、2,4,5-三氯苯磺醯氧基或五氟苯磺醯氧基的化合物為更佳，羥基、氯原子、溴原子、甲基磺醯基或2,4,5-三氯苯磺醯氧基的化合物為又更佳。

【0056】 R^5 及 R^6 係一起成為式[2a]所表示的基的情形，



R^{3C} 及 R^{3D} 之一者為鹵素原子，另一者為氫原子的化合物為較佳， R^{3C} 及 R^{3D} 之一者為氟原子，另一者為氫原子的化合物為更佳。 R^4 為鹵素原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經取代的芳基磺醯氧基的化合物為較佳。

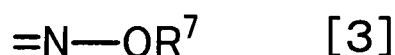
【0057】 R^4 及 R^5 一起成為硫原子，且 R^{3C} 及 R^{3D} 之一者為氫原子的情形，另一者為鹵素原子的化合物為較佳，為氟原子的化合物為更佳。

【0058】 R^4 及 R^5 一起成為硫原子，且 R^{3C} 及 R^{3D} 之一者為氫原子，另一者為通式[16]所表示的基的情形，



(式中， R^{3a} 表示羥基保護基)， R^2 係羥基保護基的化合物為較佳。

【0059】 R^5 及 R^6 一起成為通式[3]所表示的基，

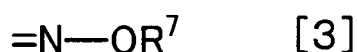


(式中， R^7 具有與前述相同的意義)，且 R^{3C} 及 R^{3D} 之一者為通式[16]所表示的基，



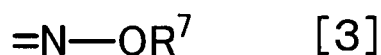
(式中， R^{3a} 具有與前述相同的意義)，另一者為氫原子， R^4 為碘原子、羥基、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經取代的芳基磺醯氧基的情形， R^1 係可經取代的醯基，且 R^2 係可經取代的醯基的化合物為較佳。

【0060】 R^5 及 R^6 一起成為通式[3]所表示的基，



(式中， R^7 具有與前述相同的意義)，且 R^{3C} 及 R^{3D} 之一者為氫原子，另一者為氫原子， R^4 為羥基的情形， R^1 係可經取代的芳醯基，且 R^2 係可經取代的芳醯基的化合物為較佳。

【0061】 Y 係通式[3]所表示的基的情形，



(式中， R^7 具有與前述相同的意義)， R^7 係氫原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的芳基的化合物為較佳，氫原子、甲基、苄基或苯基的化合物為更佳，甲基或苄基的化合物為又更佳。

【0062】 R^4 及 R^5 一起成為硫原子的情形， R^6 係羥基的化合物為較佳。

【0063】於通式[1]所表示的化合物，就較佳化合物而言，可舉例以下之化合物。

【0064】 R^1 係羥基保護基的化合物為較佳。

R^2 係羥基保護基的化合物為較佳。

R^1 及 R^2 皆為羥基保護基的化合物為較佳。

R^1 及 R^2 係可相同，亦可相異。

【0065】就 R^1 或 R^2 之羥基保護基而言，係可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的醯基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的矽烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的桂皮醯基、四氫呋喃基或四氫吡喃基為較佳，可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的醯基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的矽烷基或可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的桂皮醯基為更佳，可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{2-6} 烷醯基或可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳醯基為又更佳，乙醯基、三甲基乙醯

基或可經選自取代基群A之一個以上的基取代的苄醯基為再更佳，可經選自取代基群A之一個以上的基取代的苄醯基為又再更佳，苄醯基、4-氯苄醯基、2,4-二氯苄醯基、4-硝基苄醯基、4-甲氧基苄醯基、4-(三氟甲基)苄醯基、4-苯基苄醯基、3,5-二甲基苄醯基或4-甲基苄醯基為特佳，苄醯基為最佳。

作為保護基之苄醯基係具有容易脫保護、可耐本發明之製造法之反應條件的優點。又，藉由本發明之製造法所獲得的經苄醯基保護的化合物係結晶性優異、容易純化。

【0066】 R^3 係氟原子或氯原子的化合物為較佳，氟原子的化合物為更佳。

【0067】 R^4 係鹵素原子、羥基或可經選自取代基群A之一個以上的基取代的芳基磺醯氧基的化合物為較佳，氯原子、溴原子、羥基、2-硝基苯磺醯氧基、3-硝基苯磺醯氧基、4-硝基苯磺醯氧基、2,4,5-三氯苯磺醯氧基或五氯苯磺醯氧基的化合物為更佳，羥基、氯原子、溴原子或2,4,5-三氯苯磺醯氧基的化合物為又更佳。

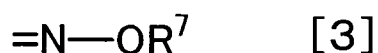
【0068】 R^4 係鹵素原子、羥基、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經取代的芳基磺醯氧基的情形， R^5 及 R^6 一起成為通式[2]所表示的基的化合物為較佳



(式中，Y具有與前述相同的意義)。

Y係氧原子的化合物為更佳。

Y係通式[3]所表示的基的情形，



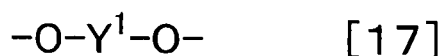
(式中， R^7 具有與前述相同的意義)， R^7 係氫原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的芳基的化合物為較佳，氫原子、甲基、苄基或苯基的化合物為更佳，甲基或苄基的化合物為又更佳。

【0069】 R^4 及 R^5 一起成為硫原子的情形， R^6 係羥基的化合物為較佳。

【0070】於通式[1G]所表示的化合物，就較佳化合物而言，可舉例以下之化合物。

R^{1C} 為甲基，且 R^{1D} 為氫原子的化合物為較佳。

R^{2C} 及 R^{3E} 一起成為通式[17]所表示的基或連接鍵者為較佳



(式中， Y^1 具有與前述相同的意義)。

Y^1 係可經取代的 C_{1-6} 伸烷基為較佳。

【0071】於本發明之製造法，就較佳製造法而言，可舉例以下之製造法。

【0072】使用 R^{1A} 及 R^{1B} 為相同或相異之氫原子、可經保護的羧基、可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的芳基的化合物的製造法為較佳，使用氫原子或可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物的製造法為更佳，使用為氫原子、甲基或通式[18]所表示的基



(式中， R^{1a} 具有與前述相同的意義)的化合物的製造法為又更佳。

【0073】本發明之閉環反應因具有高反應性及高立體選擇性， R^{1A} 或 R^{1B} 之至少一者為取代基的情形，效果特別大。

【0074】使用 R^{1A} 及 R^{1B} 之一者為氫原子，另一者為甲基或通式[18]所表示的基



(式中， R^{1a} 具有與前述相同的意義)的化合物的製造法為特佳。

【0075】使用 R^{1a} 為可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的醯基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的矽烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的桂皮醯基、四氫呋喃基或四氫吡喃基的化合物的製造法為較佳；使用為可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的醯基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的矽烷基或可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的桂皮醯基的化合物的製造法為更佳；使用為可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{2-6} 烷醯基或可經選自取代基群 A 之一

個以上的基取代的芳醯基的化合物的製造法爲又更佳；使用爲乙醯基、三甲基乙醯基或可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的苄醯基的化合物的製造法爲再更佳；使用可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的苄醯基的化合物的製造法爲又再更佳；使用爲可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的苄醯基的化合物的製造法爲再更佳；使用爲苄醯基、4-氯苄醯基、2,4-二氯苄醯基、4-硝基苄醯基、4-甲氧基苄醯基、4-(三氟甲基)苄醯基、4-苯基苄醯基、3,5 二甲基苄醯基或 4-甲基苄醯基的化合物的製造法爲特佳，使用爲苄醯基的化合物的製造法爲最佳。

作爲保護基之苄醯基係具有容易脫保護、可耐本發明之製造法之反應條件的優點。又，藉由本發明之製造法所獲得的經苄醯基保護的化合物係結晶性優異、容易純化。

【0076】使用 R^{2A} 及 R^{2B} 係相同或相異之氫原子、鹵素原子、氰基、通式[15]所表示的基



(式中， R^{2a} 具有與前述相同的意義)或可經取代的芳基的化合物的製造法爲較佳，使用爲氫原子、通式[15]所表示的基



(式中， R^{2a} 具有與前述相同的意義)或可經取代的芳基的化合物的製造法爲更佳，使用爲氫原子、通式[15]所表示的基



(式中， R^{2a} 具有與前述相同的意義)的化合物的製造法為又更佳。

使用 R^{2A} 及 R^{2B} 之一者為氫原子，另一者為通式 [15] 所表示的基



(式中， R^{2a} 具有與前述相同的意義)的化合物的製造法為特佳。

【0077】使用 R^{2a} 為可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的醯基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的矽烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的桂皮醯基、四氫呋喃基或四氫吡喃基的化合物的製造法為較佳；使用為可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的醯基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳 C_{1-6} 烷氧基羰基、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的矽烷基或可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的桂皮醯基的化合物的製造法為更佳；使用為可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的 C_{2-6} 烷醯基或可經選自取代基群 A 之一

個以上的基取代的芳醯基的化合物的製造法爲又更佳；使用爲乙醯基、三甲基乙醯基或可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的苄醯基的化合物的製造法爲再更佳；使用爲可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的苄醯基的化合物的製造法爲又再更佳；使用爲可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的苄醯基的化合物的製造法爲再更佳；使用爲苄醯基、4-氯苄醯基、2,4-二氯苄醯基、4-硝基苄醯基、4-甲氧基苄醯基、4-(三氟甲基)苄醯基、4-苯基苄醯基、3,5-二甲基苄醯基或 4-甲基苄醯基的化合物的製造法爲特佳，使用爲苄醯基的化合物的製造法爲最佳。

作爲保護基之苄醯基係具有容易脫保護、可耐本發明之製造法之反應條件的優點。又，藉由本發明之製造法所獲得的經苄醯基保護的化合物係結晶性優異、容易純化。

R^{1a} 及 R^{2a} 係可相同，亦可相異。

【0078】使用 R^{3A} 及 R^{3B} 爲相同或相異之氫原子、鹵素原子、可經保護的胺基、通式 [16] 所表示的基



(式中， R^{3a} 具有與前述相同的意義)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基或可經取代的雜環式硫基的化合物的製造法爲較佳；使用爲氫原子、鹵素原子、通式 [16] 所表示的基



(式中， R^{3a} 具有與前述相同的意義)或可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳氧基的化合物的製造法為更佳。

【0079】使用 R^{3A} 及 R^{3B} 之一者為氫原子，且另一者為鹵素原子、通式[16]所表示的基

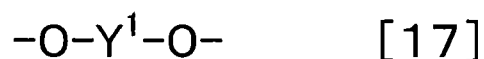


(式中， R^{3a} 具有與前述相同的意義)或可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳氧基的化合物的製造法為較佳，使用一者為氫原子、另一者為鹵素原子、通式[16]所表示的基



(式中， R^{3a} 具有與前述相同的意義)的化合物的製造法為更佳。

【0080】使用 R^{2A} 及 R^{3A} 一起成為通式[17]所表示的基



(式中， Y^1 具有與前述相同的意義)或連接鍵的化合物的製造法為較佳。

使用 Y^1 為可經取代的 C_{1-6} 伸烷基的化合物的製造法為較佳。

【0081】使用 R^3 為氟原子或氯原子的化合物的製造法為較佳，使用為氟原子的化合物的製造法為更佳。

【0082】使用 R^4 為鹵素原子、羥基或可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的芳基磺醯氧基的化合物的製造法為較佳；使用為氯原子、溴原子、羥基、2-硝基苯

磺醯氧基、3-硝基苯磺醯氧基、4-硝基苯磺醯氧基、2,4,5-三氯苯磺醯氧基或五氟苯磺醯氧基的化合物的製造法為更佳；使用為羥基、氯原子、溴原子或2,4,5-三氯苯磺醯氧基的化合物的製造法為又更佳。

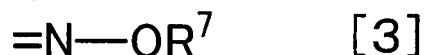
【0083】 R^4 為鹵素原子、羥基、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經取代的芳基磺醯氧基的情形，使用 R^5 及 R^6 一起成為通式[2]所表示的基的化合物的製造法為較佳



(式中，Y具有與前述相同的意義)。

使用Y為氧原子的化合物的製造法為更佳。

Y為通式[3]所表示的基的情形



(式中， R^7 具有與前述相同的意義)，使用 R^7 為氫原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的芳基的化合物的製造法為較佳，使用為氫原子、甲基、苄基或苯基的化合物的製造法為更佳，使用為甲基或苄基的化合物的製造法為又更佳。

【0084】 R^4 及 R^5 一起成為硫原子的情形，使用 R^6 為羥基的化合物的製造法為較佳。

【0085】使用 R^9 為可經取代的醯基的化合物的製造法為較佳，使用為醯基的化合物的製造法為更佳，使用為乙醯基的化合物的製造法為又更佳。

【0086】使用 X^3 為溴原子的化合物的製造法為較佳。

【0087】使用核酸鹼基為可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的腺嘌呤、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的鳥糞嘌呤、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的胞嘧啶、可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的胸腺嘌呤或可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的尿嘧啶的化合物的製造法為較佳，使用為可經選自取代基群 A 之一個以上的基取代的胞嘧啶的化合物的製造法為更佳。

【0088】使用經保護的胞嘧啶為 N^4,O -雙(三甲基矽烷基)-4-胺基-2-羥基嘧啶的化合物的製造法為較佳。

使用經保護的 N^4 -醯基胞嘧啶為 2-三甲基矽烷基氧基-4-乙醯基胺基嘧啶或 N^4,O -雙(三甲基矽烷基)-4-乙醯基胺基-2-羥基嘧啶的化合物的製造法為較佳，使用為 N^4,O -雙(三甲基矽烷基)-4-乙醯基胺基-2-羥基嘧啶的化合物的製造法為更佳。

【0089】使用 R^{10a} 為甲醯基、可經取代的 C_{2-6} 烷醯基或可經取代的芳醯基的化合物的製造法為較佳，使用為 C_{2-6} 烷醯基的化合物的製造法為更佳，使用為乙醯基的化合物的製造法為又更佳。

【0090】於由通式[11a]所表示的化合物製造通式[11b]所表示的化合物的步驟，使用通式[13]所表示的化合物為較佳。

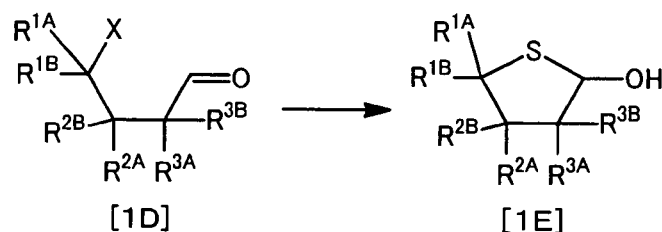
【0091】由通式[9]所表示的化合物製造 1-(2-去氧-2-鹵-4-硫- β -D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶的方法係(3)或(4)之方法為較佳，(4)之方法為更佳。

使用(3)之方法的情形，使用經保護的 N^4 -醯基胞嘧啶為較佳。

【0092】通式[11b]所表示的化合物以固體加以單離為較佳。藉由單離，化合物 A 之純度會提升。

【0093】其次說明本發明之製造法。

製造法 1



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 X 具有與前述相同的意義)。

【0094】通式[1E]所表示的化合物可經由使通式[1D]所表示的化合物與硫化合物反應而製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要不影響反應者即可並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醇類、醚類、酯類、酮類、腈類、醯胺類、亞砷類、芳香族烴類、尿素類及水，此等溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例醚類、酯類、腈類、醯胺類及尿素類，醯胺類為更佳。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[1D]所表示的化合物，若為 1~50 倍量(v/w)為佳，1~15 倍量(v/w)為較佳。

【0095】就此反應所使用的硫化合物而言，可舉例硫化氫或其鹽。

就硫化氫之鹽而言，可舉例硫化氫鈉、硫化鈉、硫化氫鉀、硫化氫鈣及硫化鎂等，硫化氫鈉為較佳。

硫化合物之使用量相對於通式[1D]所表示的化合物，若為 0.2~10 倍莫耳為佳，0.5~2.0 倍莫耳為較佳，0.7~1.5 倍莫耳為更佳。

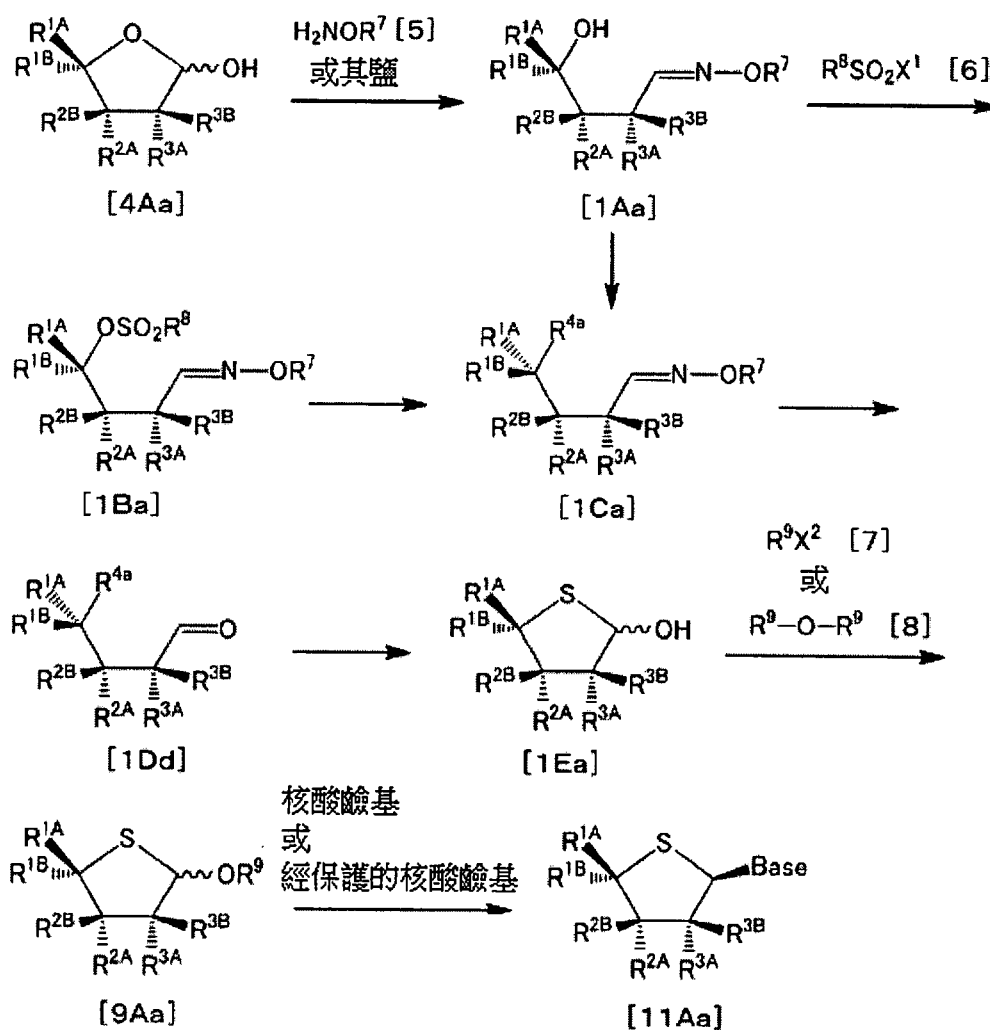
【0096】反應溫度若為 -20~100℃ 為宜，-10~80℃ 為較佳，-5~60℃ 為更佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，5 分鐘~24 小時為較佳，5 分鐘~6 小時為更佳。

本製造法係對通式[1D]所表示的化合物之甲醯基加成硫化合物後，進行親核取代反應，加以閉環，而可推定可實現短時間、高反應性、高立體選擇性之反應，但本發明並未限定於此反應機構。

又通式[1D]所表示的化合物係可藉由將糖類開環反應而製造，亦可為以其他方法製造者。

【0097】製造法 2



(式中， $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $\text{R}^{2\text{A}}$ 、 $\text{R}^{2\text{B}}$ 、 $\text{R}^{3\text{A}}$ 、 $\text{R}^{3\text{B}}$ 、 $\text{R}^{4\text{a}}$ 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 X^1 、 X^2 及 Base 具有與前述相同的意義)。

【0098】(第 1 步驟)

就通式 [4Aa] 所表示的化合物而言，例如，((2R,3R,4S)-3-苄醯基氧基-4-氟-5-羥基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯為已知。

就通式 [5] 所表示的化合物或其鹽而言，例如，O-甲基羥基胺及 O-苄基羥基胺等為已知。

通式 [1Aa] 所表示的化合物可藉由使通式 [4Aa] 所表示的化合物與通式 [5] 所表示的化合物或其鹽反應而加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響者即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醇類、醚類、酯類、腈類、醯胺類、亞砷類、芳香族烴類及水，此等溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例鹵化烴類、醇類、腈類、芳香族烴類及水。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[4Aa]所表示的化合物，若為 1~50 倍量(v/w)為宜，1~15 倍量(v/w)為較佳。

【0099】此反應所使用的通式[5]所表示的化合物或其鹽之使用量係相對於通式[4Aa]所表示的化合物，若為 0.5~10 倍莫耳為宜，0.8~5.0 倍莫耳為較佳，1.0~2.0 倍莫耳為更佳。

【0100】使用通式[5]所表示的化合物的鹽的情形，添加鹼為較佳。

就鹼而言，可舉例有機鹼及無機鹼，三乙基胺及碳酸氫鈉為較佳。

鹼之使用量係相對於通式[5]所表示的化合物之鹼，若為 0.1~10 倍莫耳為宜，0.2~2.0 倍莫耳為較佳，0.5~1.5 倍莫耳為更佳。

【0101】反應溫度若為 -10~100℃ 為宜，-5~80℃ 為較佳，0~60℃ 為更佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，5 分鐘~24 小時為較佳，5 分鐘~6 小時為更佳。

【0102】(第2步驟)

就通式[6]所表示的化合物而言，例如，4-硝基苯磺醯基氯、2,4,5-三氯苯磺醯基氯及五氟苯磺醯基氯等為已知。

通式[1Ba]所表示的化合物係於鹼之存在下，藉由使通式[1Aa]所表示的化合物與通式[6]所表示的化合物反應，而可加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響者即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、腈類、醯胺類、亞砒類及芳香族烴類，此等溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例酯類、腈類及芳香族烴類。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[1Aa]所表示的化合物，若為1~50倍量(v/w)為宜，1~15倍量(v/w)為較佳。

【0103】就此反應所使用的鹼而言，可舉例有機鹼及無機鹼，三乙基胺及N-甲基咪唑為較佳。

鹼之使用量相對於通式[1Aa]所表示的化合物，若為0.5~10倍莫耳為宜，0.8~4.0倍莫耳為較佳，1.0~3.0倍莫耳為更佳。

於此反應所使用的通式[6]所表示的化合物之使用量，相對於通式[1Aa]所表示的化合物，若為0.5~10倍莫耳為宜，0.8~4.0倍莫耳為較佳，1.0~2.0倍莫耳為更佳。

【0104】反應溫度若為-10~100℃為宜，-5~80℃為較佳，0~60℃為更佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，5 分鐘~24 小時為較佳，5 分鐘~6 小時為更佳。

【0105】(第 3 步驟)

通式 [1Ca] 所表示的化合物係可藉由使通式 [1Ba] 所表示的化合物與鹼金屬之鹵化物反應而加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響者即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、腈類、醯胺類、亞砒類、芳香族烴類及尿素類，此等溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例醚類、酯類、腈類、醯胺類及尿素類，醯胺類及尿素類為更佳。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式 [1Ba] 所表示的化合物，若為 1~50 倍量 (v/w) 為宜，1~15 倍量 (v/w) 為較佳。

【0106】就此反應所使用的鹼金屬之鹵化物而言，可舉例氟化鋰、氟化鈉、氟化鉀、溴化鋰、溴化鈉、溴化鉀、氯化鋰、氯化鈉、氯化鉀、碘化鋰、碘化鈉及碘化鉀，溴化鋰為較佳。

鹼金屬之鹵化物之使用量相對於通式 [1Ba] 所表示的化合物，若為 0.5~20 倍莫耳為宜，0.8~8.0 倍莫耳為較佳，1.0~5.0 倍莫耳為更佳。

【0107】反應溫度若為 -50~150℃ 為宜，-10~120℃ 為較佳，0~100℃ 為更佳，20~80℃ 為又更佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，5 分鐘~24 小時為較佳，5 分鐘~6 小時為更佳。

【0108】(其他方法)

通式[1Ca]所表示的化合物係可於鹼之存在下，藉由使通式[1Aa]所表示的化合物與鹵化劑反應而加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響者即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、腈類、醯胺類、亞砒類、芳香族烴類、尿素類及水，此等之溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例醚類、酯類、腈類、醯胺類、芳香族烴類及尿素類，醯胺類為更佳。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[1Aa]所表示的化合物，若為 1~50 倍量(v/w)為宜，1~15 倍量(v/w)為較佳。

【0109】就此反應中的鹵化劑而言，可舉例氯化劑及溴化劑。

就氯化劑而言，可舉例磷醯氯、三氯化磷、五氯化磷、Vilsmeier 試藥(N,N-二甲基甲醯胺-五氯化磷、N,N-二甲基甲醯胺-氧氯化磷等)、Rydol 試藥(Ph_3PCl_2 、三苯基磷-四氯化碳)、氯化亞硫醯及氯化硫醯等，氯化硫醯為較佳。

就溴化劑而言，可舉例三溴化磷、N,N-二甲基甲醯胺-三溴化磷、三苯基磷-四溴化碳及二溴化三苯基磷等。

鹵化劑之使用量相對於通式[1Aa]所表示的化合物，若為 0.1~10 倍莫耳為宜，0.8~5.0 倍莫耳為較佳，1.0~2.0 倍莫耳為更佳。

【0110】就此反應所使用的鹼而言，可舉例有機鹼及無機鹼，三乙基胺及吡啶為較佳。

鹼之使用量相對於通式[1Aa]所表示的化合物，若為0.5~50 倍莫耳為宜，0.8~20 倍莫耳為較佳，1.0~10 倍莫耳為更佳。

【0111】此反應中添加鹽為較佳。

就鹽而言，可舉例氯化鋰、溴化鋰、溴化鈉、溴化鈣及吡啶鹽酸鹽等。

於此鹵化反應，通常可獲得差位異構物(epimer)混合物。為了使通式[1Ca]之化合物之光學純度提升，併用氯化硫醯及氯化鋰為較佳。

鹽之使用量相對於通式[1Aa]所表示的化合物，若為0.5~20 倍莫耳為宜，0.8~5.0 倍莫耳為較佳，1.0~3.0 倍莫耳為更佳。

【0112】反應溫度若為-50~80℃為宜，-40~60℃為較佳，-30~40℃為更佳。

反應時間若為5分鐘~50小時為宜，5分鐘~24小時為較佳，5分鐘~6小時為更佳。

【0113】(第4步驟)

通式[1Dd]所表示的化合物係於酸之存在下，藉由將通式[1Ca]所表示的化合物水解，可加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響者即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醇類、醚類、酯類、酮類、腈類、醯胺類、亞砷類、芳香族烴類、尿素類及水，此等溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例醚類、酯類、腈類、醯胺類及水，醚類及水為更佳。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[1Ca]所表示的化合物，若為 1~50 倍量(v/w)為宜，1~15 倍量(v/w)為較佳。

【0114】就此反應所使用的酸而言，可舉例鹽酸、硫酸、甲苯磺酸、乙酸、乙醛酸及磷酸，乙醛酸為較佳。

酸之使用量相對於通式[1Ca]所表示的化合物，若為 0.5~100 倍莫耳為宜，1.0~60 倍莫耳為較佳，1.5~40 倍莫耳為更佳。

【0115】此反應中添加羰基化合物為較佳。

就羰基化合物而言，可舉例丙酮及 2-丁酮等之酮類及甲醛、苯甲醛、乙二醛及乙醛酸等之醛類，醛類為較佳，乙醛酸為更佳。

羰基化合物之使用量相對於通式[1Ca]所表示的化合物，若為 0.5~100 倍莫耳為宜，1.0~60 倍莫耳為較佳，1.5~40 倍莫耳為更佳。

【0116】反應溫度若為 -10~120℃為宜，0~100℃為較佳，20~80℃為更佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，5 分鐘~24 小時為較佳，5 分鐘~6 小時為更佳。

【0117】(第 5 步驟)

通式[1Ea]所表示的化合物可藉由使通式[1Dd]所表示的化合物與硫化合物反應而加以製造。

此反應可依據製造法 1 記載之方法來進行。

【0118】(第6步驟)

就通式[7]所表示的化合物而言，例如，已知乙醯基氯、苄醯基氯、苯磺醯基氯及甲磺醯基氯等。

就通式[8]所表示的化合物而言，例如，已知乙酸酐及丙酸酐等。

通式[9Aa]所表示的化合物可藉由使通式[1Ea]所表示的化合物與通式[7]所表示的化合物或通式[8]所表示的化合物反應而加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響者即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、腈類、醯胺類、亞砷類及芳香族烴類，此等之溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例醚類、酯類、腈類及醯胺類，醚類、腈類及醯胺類為更佳。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[1Ea]所表示的化合物，若為1~50倍量(v/w)為宜，1~15倍量(v/w)為較佳。

【0119】此反應所使用的通式[7]所表示的化合物或通式[8]所表示的化合物之使用量，相對於通式[1Ea]所表示的化合物，若為0.5~50倍莫耳為宜，0.8~20倍莫耳為較佳，1.0~10倍莫耳為更佳。

【0120】此反應中添加鹼為較佳。就鹼而言，可舉例有機鹼及無機鹼，三乙基胺為較佳。

鹼之使用量係相對於通式[1Ea]所表示的化合物，若為0.5~50倍莫耳為宜，0.8~20倍莫耳為較佳，1.0~15倍莫耳為更佳。

【0121】反應溫度若為 $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ 為宜， $-5\sim 80^{\circ}\text{C}$ 為較佳， $0\sim 60^{\circ}\text{C}$ 為更佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，5 分鐘~24 小時為較佳，5 分鐘~6 小時為更佳。

【0122】(第 7 步驟)

就核酸鹼基或經保護的核酸鹼基而言，若為已知糖基(glycosyl)化反應可使用者即可，並未特別限定。

通式[11Aa]所表示的化合物係於酸之存在下，藉由使通式[9Aa]所表示的化合物與核酸鹼基或經保護的核酸鹼基反應而可加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，若為對反應無影響者即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、腈類、醯胺類、亞砒類及芳香族烴類，此等之溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、腈類及芳香族烴類，鹵化烴類及芳香族烴類為較佳。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[9Aa]所表示的化合物，若為 1.0~50 倍量(v/w)為宜，1.0~15 倍量(v/w)為較佳。

【0123】就此反應所使用的酸而言，可舉例氯化鋁、溴化鋁、四氯化錫、四氯化鈦、異丙氧化鈦(IV)、氯化鋅及三甲基矽烷基 = 三氟甲磺酸酯等之路易士酸。

就較佳酸而言，可舉例氯化鋁、四氯化錫及三甲基矽烷基 = 三氟甲磺酸酯，三甲基矽烷基 = 三氟甲磺酸酯為更佳。

酸之使用量並未特別限定，但相對於通式[9Aa]所表示的化合物，若為 0.0001~10 倍莫耳為宜，0.001~1.0 倍莫耳為更佳。

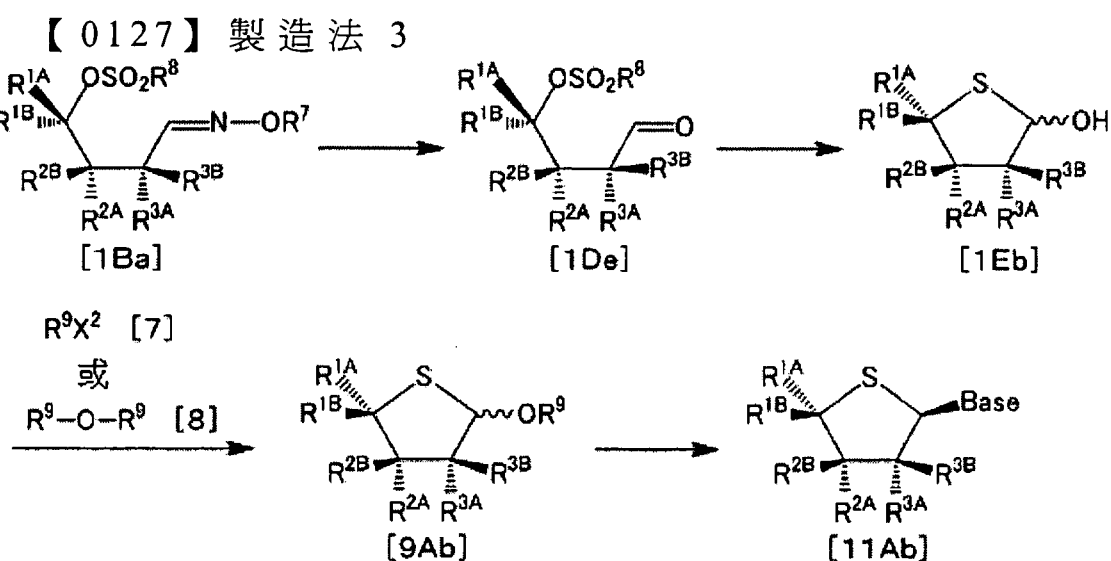
【0124】此反應所使用的核酸鹼基或經保護的核酸鹼基相對於通式[9Aa]所表示的化合物，若為 1.0~50 倍莫耳為宜，1.0~10 倍莫耳為較佳，1.0~5 倍莫耳為更佳。

【0125】反應溫度若為 20~150℃為宜，20~100℃為較佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，30 分鐘~24 小時為較佳，1 小時~10 小時為更佳。

【0126】於通式[11Aa]所表示的化合物具有保護基的情形，可藉由脫保護來製造硫核苷。

此方法可依據 Protective Groups in Organic Synthesis，第 4 版，696~926 頁，2007 年，John Wiley & Sons,INC.等記載的方法來進行。



(式中，R^{1A}、R^{1B}、R^{2A}、R^{2B}、R^{3A}、R^{3B}、R⁷、R⁸、R⁹、X²及 Base 係具有與前述相同的意義)。

【0128】(第 1 步驟)

通式[1De]所表示的化合物係於酸之存在下，可藉由將通式[1Ba]所表示的化合物水解而製造。

此方法可依據製造法 2(第 4 步驟)記載之方法來進行。

【0129】(第 2 步驟)

通式[1Eb]所表示的化合物可藉由使通式[1De]所表示的化合物與硫化合物反應來製造。

此反應可依據製造法 1 記載之方法來進行。

【0130】(第 3 步驟)

通式[9Ab]所表示的化合物係可藉由使通式[1Eb]所表示的化合物與通式[7]所表示的化合物或通式[8]所表示的化合物反應來製造。

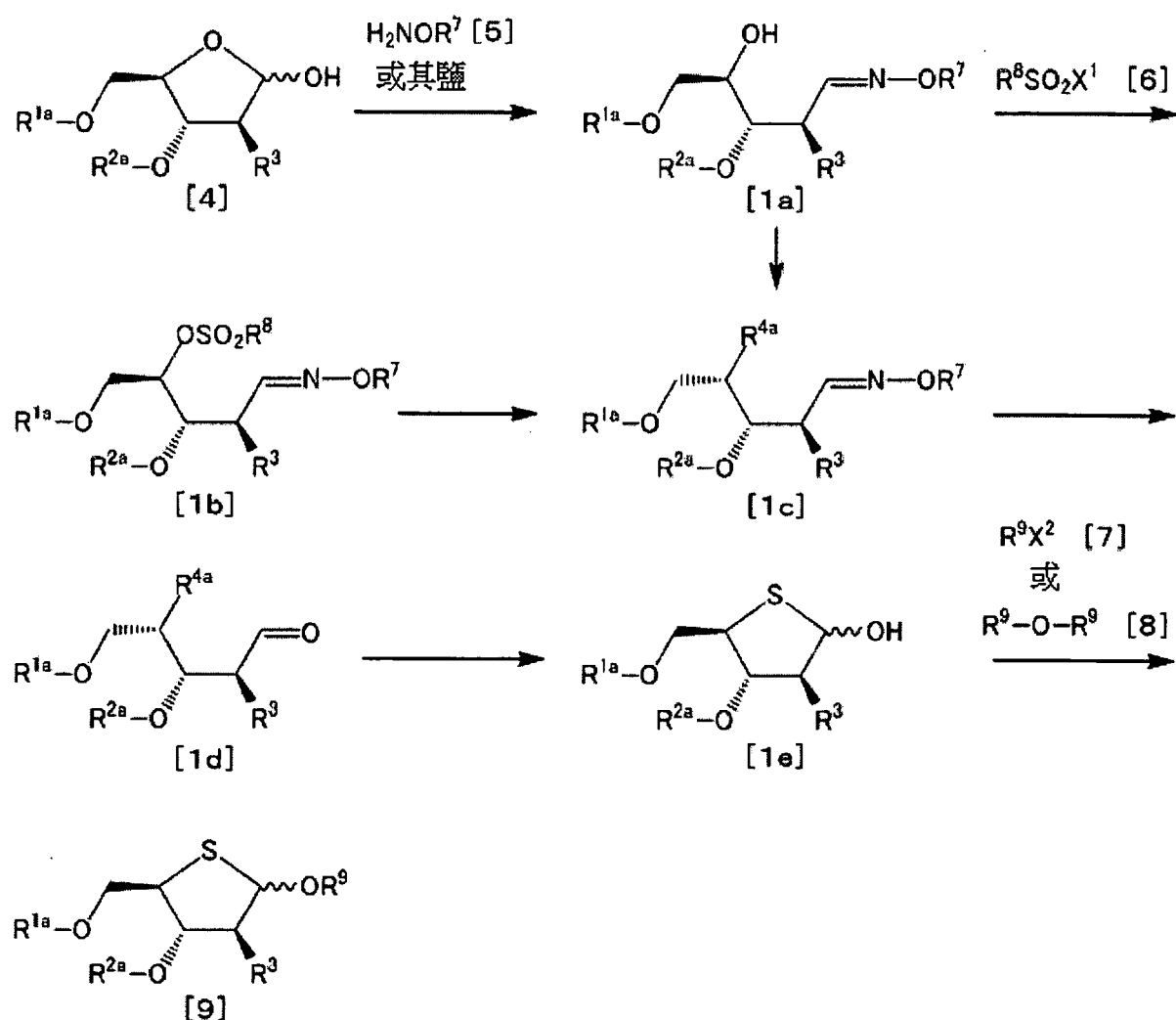
此方法可依據製造法 2(第 6 步驟)記載之方法來進行。

【0131】(第 4 步驟)

通式[11Ab]所表示的化合物係於酸之存在下，可藉由使通式[9Ab]所表示的化合物與核酸鹼基或經保護的核酸鹼基反應來製造。

此方法可依據製造法 2(第 7 步驟)記載之方法來進行。

【0132】製造法 4



(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 X^1 及 X^2 具有與前述相同的意義。)

【0133】(第 1 步驟)

就通式 [4] 所表示的化合物而言，例如，((2R,3R,4S)-3-苄醯基氧基-4-氟-5-羥基氧雜環戊烷-2-基) 甲基 = 苯甲酸酯為已知。

就通式 [5] 所表示的化合物或其鹽而言，例如，O-甲基羥基胺及 O-苄基羥基胺等為已知。

通式 [1a] 所表示的化合物係可藉由使通式 [4] 所表示的化合物與通式 [5] 所表示的化合物或其鹽反應而加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，若為對反應無影響者即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醇類、醚類、酯類、腈類、醯胺類、亞砒類、芳香族烴類及水，此等之溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例鹵化烴類、醇類、腈類、芳香族烴類及水。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[4]所表示的化合物，若為 1~50 倍量(v/w)為宜，1~15 倍量(v/w)為較佳。

【0134】此反應所使用的通式[5]所表示的化合物或其鹽之使用量相對於通式[4]所表示的化合物，若為 0.5~10 倍莫耳為宜，0.8~5.0 倍莫耳為較佳，1.0~2.0 倍莫耳為更佳。

【0135】使用通式[5]所表示的化合物之鹽的情形，添加鹼為較佳。

就鹼而言，可舉例有機鹼及無機鹼，三乙基胺及碳酸氫鈉為較佳。

鹼之使用量相對於通式[5]所表示的化合物之鹽，若為 0.1~10 倍莫耳為宜，0.2~2.0 倍莫耳為較佳，0.5~1.5 倍莫耳為更佳。

【0136】反應溫度若為 -10~100℃為宜，-5~80℃為較佳，0~60℃為更佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，5 分鐘~24 小時為較佳，5 分鐘~6 小時為更佳。

【0137】(第2步驟)

就通式[6]所表示的化合物爲言，例如，4-硝基苯磺醯基氯、2,4,5-三氯苯磺醯基氯及五氟苯磺醯基氯等爲已知。

通式[1b]所表示的化合物係於鹼之存在下，可藉由使通式[1a]所表示的化合物與通式[6]所表示的化合物反應而加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響者即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、腈類、醯胺類、亞砷類及芳香族烴類，此等之溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例酯類、腈類及芳香族烴類。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[1a]所表示的化合物，若爲1~50倍量(v/w)爲宜，1~15倍量(v/w)爲較佳。

【0138】就此反應所使用的鹼而言，可舉例有機鹼及無機鹼，三乙基胺及N-甲基咪唑爲較佳。

鹼之使用量相對於通式[1a]所表示的化合物，若爲0.5~10倍莫耳爲宜，0.8~4.0倍莫耳爲較佳，1.0~3.0倍莫耳爲更佳。

此反應所使用的通式[6]所表示的化合物之使用量相對於通式[1a]所表示的化合物，若爲0.5~10倍莫耳爲宜，0.8~4.0倍莫耳爲較佳，1.0~2.0倍莫耳爲更佳。

【0139】反應溫度若爲-10~100℃爲宜，-5~80℃爲較佳，0~60℃爲更佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，5 分鐘~24 小時為較佳，5 分鐘~6 小時為更佳。

【0140】(第 3 步驟)

通式 [1c] 所表示的化合物可藉由使通式 [1b] 所表示的化合物與鹼金屬之鹵化物反應而加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響者即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、腈類、醯胺類、亞砷類、芳香族烴類及尿素類，此等之溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例醚類、酯類、腈類、醯胺類及尿素類，醯胺類及尿素類為更佳。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式 [1b] 所表示的化合物，若為 1~50 倍量 (v/w) 為宜，1~15 倍量 (v/w) 為較佳。

【0141】就此反應所使用的鹼金屬之鹵化物而言，可舉例氟化鋰、氟化鈉、氟化鉀、溴化鋰、溴化鈉、溴化鉀、氯化鋰、氯化鈉、氯化鉀、碘化鋰、碘化鈉及碘化鉀，溴化鋰為較佳。

鹼金屬之鹵化物之使用量相對於通式 [1b] 所表示的化合物，若為 0.5~20 倍莫耳為宜，0.8~8.0 倍莫耳為較佳，1.0~5.0 倍莫耳為更佳。

【0142】反應溫度若為 -50~150℃ 為宜，-10~120℃ 為較佳，0~100℃ 為更佳，20~80℃ 為又更佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，5 分鐘~24 小時為較佳，5 分鐘~6 小時為更佳。

【0143】(其他方法)

通式[1c]所表示的化合物係於鹼之存在下，可藉由使通式[1a]所表示的化合物與鹵化劑反應而製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、腈類、醯胺類、亞砒類、芳香族烴類、尿素類及水，此等之溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例醚類、酯類、腈類、醯胺類、芳香族烴類及尿素類，醯胺類為更佳。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[1a]所表示的化合物，若為1~50倍量(v/w)為宜，1~15倍量(v/w)為較佳。

【0144】就此反應中的鹵化劑而言，可舉例氯化劑及溴化劑。

就氯化劑而言，可舉例磷醯氯、三氯化磷、五氯化磷、Vilsmeier 試藥(N,N-二甲基甲醯胺-五氯化磷、N,N-二甲基甲醯胺-氧氯化磷等)、Rydon 試藥(Ph_3PCl_2 、三苯基磷-四氯化碳)、氯化亞硫醯及氯化硫醯等，氯化硫醯為較佳。

就溴化劑而言，可舉例三溴化磷、N,N-二甲基甲醯胺-三溴化磷、三苯基磷-四溴化碳及二溴化三苯基磷等。

鹵化劑之使用量相對於通式[1a]所表示的化合物，若為0.1~10倍莫耳為宜，0.8~5.0倍莫耳為較佳，1.0~2.0倍莫耳為更佳。

【0145】就此反應使用的鹼而言，可舉例有機鹼及無機鹼，三乙基胺及吡啶為較佳。

鹼之使用量相對於通式[1a]所表示的化合物，若為0.5~50倍莫耳為宜，0.8~20倍莫耳為較佳，1.0~10倍莫耳為更佳。

【0146】此反應中添加鹽為較佳。

就鹽而言，可舉例氯化鋰、溴化鋰、溴化鈉、溴化鈣及吡啶鹽酸鹽等。

於此鹵化反應，通常可獲得差位異構物混合物。為了使通式[1c]之化合物之光學純度提升，併用氯化硫醚及氯化鋰為較佳。

鹽之使用量相對於通式[1a]所表示的化合物，若為0.5~20倍莫耳為宜，0.8~5.0倍莫耳為較佳，1.0~3.0倍莫耳為更佳。

【0147】反應溫度若為-50~80℃為宜，-40~60℃為較佳，-30~40℃為更佳。

反應時間若為5分鐘~50小時為宜，5分鐘~24小時為較佳，5分鐘~6小時為更佳。

【0148】(第4步驟)

通式[1d]所表示的化合物係於酸之存在下，藉由將通式[1c]所表示的化合物水解，可加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醇類、醚類、酯類、酮類、腈類、醯胺類、亞砷類、芳香族烴類、尿素類及水，此等之溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例醚類、酯類、腈類、醯胺類及水，醚類及水為更佳。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[1c]所表示的化合物，若為 1~50 倍量(v/w)為宜，1~15 倍量(v/w)為較佳。

【0149】就此反應所使用的酸而言，可舉例鹽酸、硫酸、甲苯磺酸、乙酸、乙醛酸及磷酸，乙醛酸為較佳。

酸之使用量相對於通式[1c]所表示的化合物，若為 0.5~100 倍莫耳為宜，1.0~60 倍莫耳為較佳，1.5~40 倍莫耳為更佳。

【0150】此反應中添加羰基化合物為較佳。

就羰基化合物而言，可舉例丙酮及 2-丁酮等之酮類以及甲醛、苯甲醛、乙二醛及乙醛酸等之醛類，醛類為較佳，乙醛酸為更佳。

羰基化合物之使用量相對於通式[1c]所表示的化合物，若為 0.5~100 倍莫耳為宜，1.0~60 倍莫耳為較佳，1.5~40 倍莫耳為更佳。

【0151】反應溫度若為 -10~120℃為宜，0~100℃為較佳，20~80℃為更佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，5 分鐘~24 小時為較佳，5 分鐘~6 小時為更佳。

【0152】(第 5 步驟)

通式[1e]所表示的化合物係藉由使通式[1d]所表示的化合物與硫化合物反應而可加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醇類、醚類、酯類、酮類、腈類、醯胺類、亞砒類、芳香族烴類、尿素類及水，此等之溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例醚類、酯類、腈類、醯胺類及尿素類，醯胺類為更佳。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[1d]所表示的化合物，若為 1~50 倍量(v/w)為宜，1~15 倍量(v/w)為較佳。

【0153】就此反應所使用的硫化合物而言，可舉例硫化氫或其鹽。

就硫化氫之鹽而言，可舉例硫化氫鈉、硫化鈉、硫化氫鉀、硫化氫鈣及硫化鎂等，硫化氫鈉為較佳。

硫化氫或其鹽之使用量相對於通式[1d]所表示的化合物，若為 0.2~10 倍莫耳為宜，0.5~2.0 倍莫耳為較佳，0.7~1.5 倍莫耳為更佳。

【0154】反應溫度若為 -20~100℃ 為宜，-10~80℃ 為較佳，-5~60℃ 為更佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，5 分鐘~24 小時為較佳，5 分鐘~6 小時為更佳。

【0155】(第 6 步驟)

就通式[7]所表示的化合物而言，例如，乙醯基氯、苄醯基氯、苯磺醯基氯及甲磺醯基氯等為已知。

就通式[8]所表示的化合物而言，例如，乙酸酐及丙酸酐等為已知。

通式[9]所表示的化合物係藉由使通式[1e]所表示的化合物與通式[7]所表示的化合物或通式[8]所表示的化合物反應而可加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、腈類、醯胺類、亞砒類及芳香族烴類，此等之溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例醚類、酯類、腈類及醯胺類，醚類、腈類及醯胺類為更佳。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[1e]所表示的化合物，若為 1~50 倍量(v/w)為宜，1~15 倍量(v/w)為較佳。

【0156】此反應所使用的通式[7]所表示的化合物或通式[8]所表示的化合物之使用量，相對於通式[1e]所表示的化合物，若為 0.5~50 倍莫耳為宜，0.8~20 倍莫耳為較佳，1.0~10 倍莫耳為更佳。

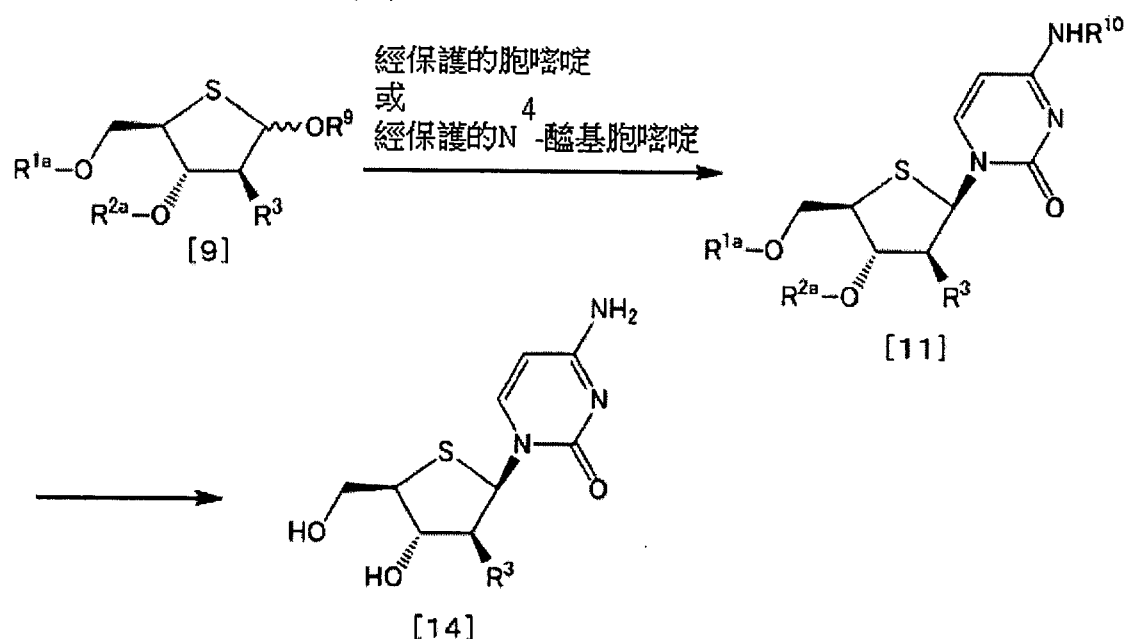
【0157】此反應中添加鹼為較佳。就鹼而言，可舉例有機鹼及無機鹼，三乙基胺為較佳。

鹼之使用量相對於通式[1e]所表示的化合物，若為 0.5~50 倍莫耳為宜，0.8~20 倍莫耳為較佳，1.0~15 倍莫耳為更佳。

【0158】反應溫度若為 -10~100℃為宜，-5~80℃為較佳，0~60℃為更佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，5 分鐘~24 小時為較佳，5 分鐘~6 小時為更佳。

【0159】方法(1)



(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^9 及 R^{10} 具有與前述相同的意義。)

【0160】(第1步驟)

經保護的胞嘧啶或經保護的N⁴-酰基胞嘧啶係於觸媒之存在下，藉由使胞嘧啶或N⁴-酰基胞嘧啶與矽烷基化劑反應而可加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醚類、腈類及芳香族烴類，此等之溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類及芳香族烴類，芳香族烴類為更佳，氯苯及甲苯為又更佳。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於胞嘧啶或N⁴-酰基胞嘧啶，若為1.0~50倍量(v/w)為宜，1.0~15倍量(v/w)為較佳。

【0161】就此反應所使用的矽烷基化劑而言，例如，可舉例 1,1,1,3,3,3- 六 甲 基 二 矽 氮 烷 (hexamethyldisilazane)。

矽烷基化劑之使用量並未特別限定，但相對於胞嘧啶或 N⁴-醯基胞嘧啶，若為 1.0~50 倍莫耳為宜，1.0~10 倍莫耳為較佳。

【0162】就此反應所使用的觸媒而言，例如，可舉例硫酸氫銨等之銨鹽。

觸媒之使用量相對於胞嘧啶或 N⁴-醯基胞嘧啶，若為 0.001~1 倍莫耳為宜，0.01~0.1 倍莫耳為較佳。

【0163】反應溫度若為 20~150℃為宜，50~150℃為較佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，5 分鐘~10 小時為較佳，5 分鐘~6 小時為更佳。

此反應係於惰性氣體(例如，氮、氬)環境下進行為較佳。

經保護的胞嘧啶或經保護的 N⁴-醯基胞嘧啶係未分離而直接使用於下一反應為較佳。

【0164】通式[11]所表示的化合物係於酸之存在下，藉由使通式[9]所表示的化合物與經保護的胞嘧啶或經保護的 N⁴-醯基胞嘧啶反應，而可加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、腈類、醯胺類、亞砷類及芳香族烴類，此等之溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、腈類及芳香族烴類，鹵化烴類及芳香族烴類為較佳。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[9]所表示的化合物，若為 1.0~50 倍量(v/w)為宜，1.0~15 倍量(v/w)為較佳。

【0165】就此反應所使用的酸而言，可舉例氯化鋁、溴化鋁、四氯化錫、四氯化鈦、異丙氧化鈦(IV)、氯化鋅及三甲基矽烷基 = 三氟甲磺酸酯等之路易士酸。

就較佳酸而言，可舉例氯化鋁、四氯化錫及三甲基矽烷基 = 三氟甲磺酸酯，三甲基矽烷基 = 三氟甲磺酸酯為更佳。

酸之使用量並未特別限定，但相對於通式[9]所表示的化合物，若為 0.0001~10 倍莫耳為宜，0.001~1.0 倍莫耳為更佳。

【0166】此反應所使用的經保護的胞嘧啶或經保護的 N⁴-醯基胞嘧啶之使用量，相對於通式[9]所表示的化合物，若為 1.0~50 倍莫耳為宜，1.0~10 倍莫耳為較佳，1.0~5 倍莫耳為更佳。

【0167】反應溫度若為 20~150℃為宜，20~100℃為較佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，30 分鐘~24 小時為較佳，1 小時~10 小時為更佳。

【0168】(第 2 步驟)

通式[14]所表示的化合物係可藉由將通式[11]所表示的化合物加以脫保護而製造。

此方法可依據專利文獻 1 或 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 4 版, 696~926 頁, 2007 年, John Wiley & Sons, INC. 記載的方法進行。

【0169】就較佳脫保護而言, 可舉例使用鹼的方法。

就此反應所使用的溶媒而言, 只要對反應無影響即可, 並未特別限定, 例如, 可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醇類、醚類及水, 此等之溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言, 可舉例醇類及水, 醇類為更佳。

溶媒之使用量並未特別限定, 但相對於通式 [11] 所表示的化合物, 若為 1.0~50 倍量 (v/w) 為宜, 1.0~15 倍量 (v/w) 為較佳。

【0170】就此反應所使用的鹼而言, 可舉例氫氧化鈉及氫氧化鉀等之無機鹼, 氨及甲醇鈉及乙醇鈉等之金屬烷氧化物。

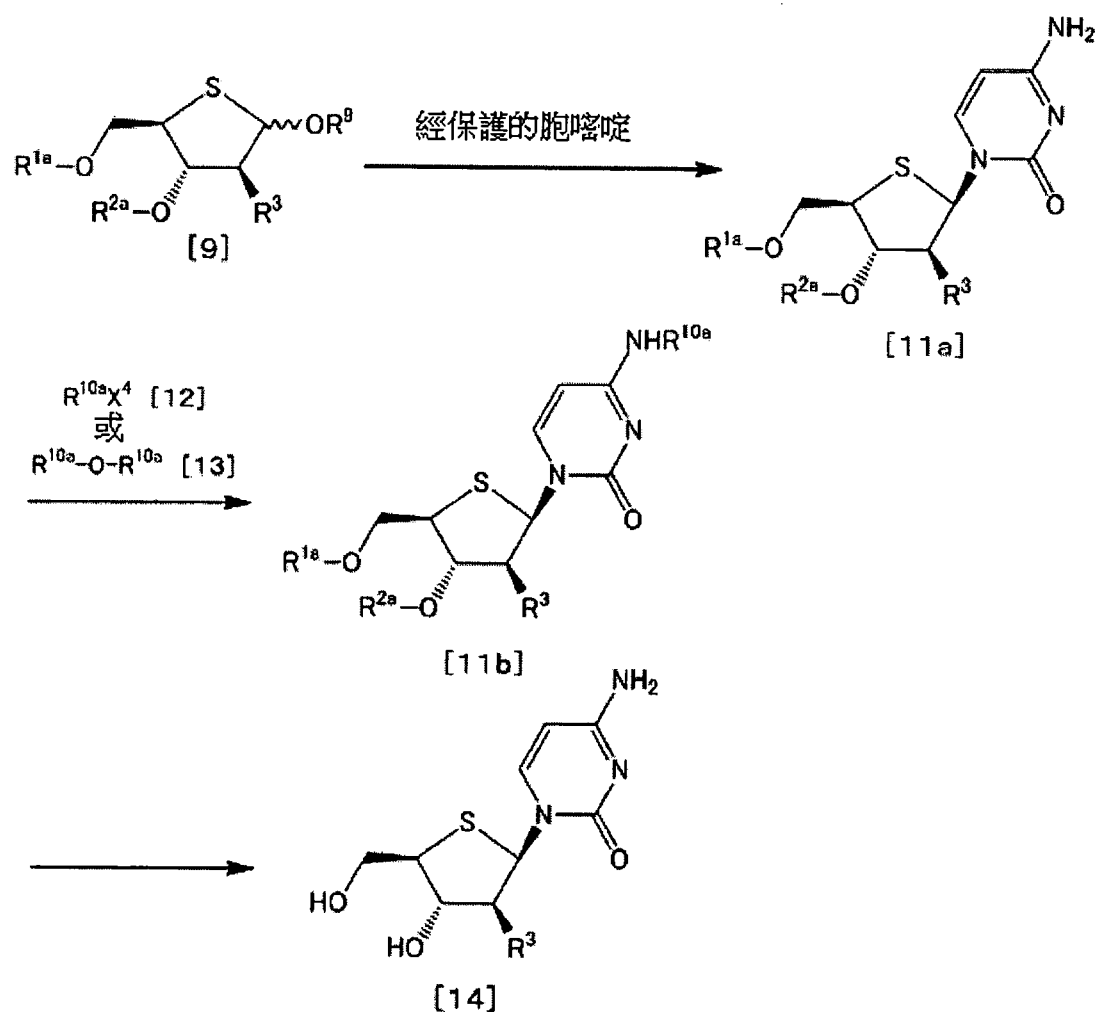
較佳鹼而言, 可舉例氨及金屬烷氧化物, 氨及甲醇鈉為更佳。

鹼之使用量並未特別限定, 但相對於通式 [11] 所表示的化合物, 若為 0.001~10 倍莫耳為宜, 0.01~1.0 倍莫耳為更佳。

【0171】反應溫度若為 0~100℃ 為宜, 10~70℃ 為較佳。

反應時間若為 5 分鐘~7 日為宜, 1~24 小時為較佳。

【0172】方法 (2)



(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^9 、 R^{10a} 及 X^4 具有與前述相同的意義。)

【0173】(第 1 步驟)

通式 [11a] 所表示的化合物可藉由使通式 [9] 所表示的化合物與經保護的胞嘧啶反應而加以製造。

此方法係可依據方法 1(第 1 步驟)來進行。

通式 [11a] 所表示的化合物係未單離而直接用於下一反應為較佳。

【0174】(第 2 步驟)

就通式 [12] 所表示的化合物而言，例如，乙醯基氯、丙醯基氯、三甲基乙醯基氯及苄醯基氯等為已知。

就通式[13]所表示的化合物而言，例如，乙酸酐等爲已知。

通式[11b]所表示的化合物係於鹼之存在下或不存在下，觸媒之存在下或不存在下，可藉由使通式[11a]所表示的化合物與通式[12]所表示的化合物或通式[13]所表示的化合物反應，而加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、腈類及芳香族烴類，此等之溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類及芳香族烴類，鹵化烴類及芳香族烴類爲更佳。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[11a]所表示的化合物，若爲1~50倍量(v/w)爲宜，1~15倍量(v/w)爲較佳。

【0175】使用通式[12]所表示的化合物的情形，添加鹼爲較佳。

就鹼而言，例如，可舉例有機鹼及無機鹼，有機鹼爲較佳。

鹼之使用量相對於通式[11a]所表示的化合物，若爲0.5~10倍莫耳爲宜，1.0~5倍莫耳爲較佳。

【0176】使用通式[13]所表示的化合物的情形，添加觸媒爲較佳。

就觸媒而言，例如，可舉例有機鹼，二甲基胺基吡啶爲較佳。

觸媒之使用量相對於通式[11a]所表示的化合物，若為 0.001~1.0 倍莫耳為宜，0.01~1.0 倍莫耳為較佳。

【0177】通式[12]所表示的化合物或通式[13]所表示的化合物之使用量，相對於通式[11a]所表示的化合物，若為 1.0~20 倍莫耳為宜，1.0~10 倍莫耳為較佳。

【0178】反應溫度若為 -20~100℃ 為宜，-10~80℃ 為較佳。

反應時間若為 5 分鐘~50 小時為宜，5 分鐘~24 小時為較佳，5 分鐘~6 小時為更佳。

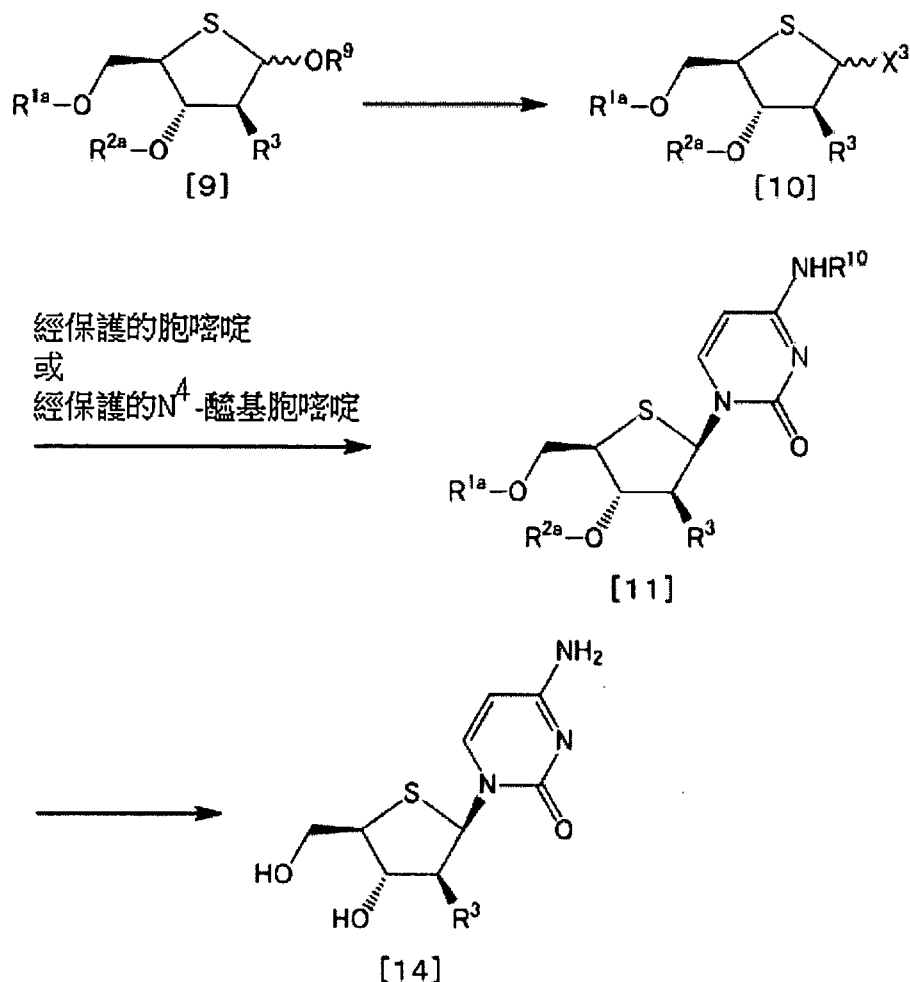
【0179】此反應中將通式[11b]所表示的化合物以固體單離者為較佳。藉由單離通式[11b]所表示的化合物，提升通式[14]所表示的化合物之純度。

【0180】(第 3 步驟)

通式[14]所表示的化合物係藉由將通式[11b]所表示的化合物脫保護而可加以製造。

此方法係可依據方法(1)(第 2 步驟)進行。

【0181】方法(3)



(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^9 、 R^{10} 及 X^3 具有與前述相同的意義。)

【0182】(第 1 步驟)

通式[10]所表示的化合物係可藉由將通式[9]所表示的化合物鹵化而加以製造。

就此反應所使用的溶媒而言，只要對反應無影響即可，並未特別限定，例如，可舉例脂肪族烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、羧酸類、酮類、腈類、醯胺類及亞砜類，此等之溶媒可混合使用。

就較佳溶媒而言，可舉例鹵化烴類、醚類、羧酸及腈類，鹵化烴類為更佳。

溶媒之使用量並未特別限定，但相對於通式[9]所表示的化合物，若為 1~100 倍量(v/w)為宜，1~10 倍量(v/w)為較佳。

【0183】就鹵化使用的試藥而言，可舉例鹵化氫、鹼金屬之鹵化物及鹵化劑。

就鹵化氫而言，可舉例氯化氫、溴化氫及碘化氫，溴化氫為較佳。

就鹼金屬之鹵化物而言，可舉例溴化鋰、溴化鈉、溴化鉀、氯化鋰、氯化鈉、氯化鉀、碘化鋰、碘化鈉及碘化鉀。

就此反應中的鹵化劑而言，可舉例磷醯氯、三氯化磷、五氯化磷、氯化亞硫醯、氯化硫醯及三溴化磷。

就較佳試藥而言，可舉例鹵化氫，溴化氫為更佳。

試藥之使用量相對於通式[9]所表示的化合物，若為 1~100 倍莫耳為宜，1~10 倍莫耳為較佳，1~5 倍莫耳為更佳。

【0184】反應溫度若為 -30~40℃ 為宜，-5~10℃ 為更佳。

反應時間若為 5 分鐘~10 小時為宜，5 分鐘~3 小時為較佳，5 分鐘~1 小時為更佳。

【0185】(第 2 步驟)

通式[11]所表示的化合物係可藉由使通式[10]所表示的化合物與經保護的胞嘧啶或經保護的 N⁴-醯基胞嘧啶反應而加以製造。

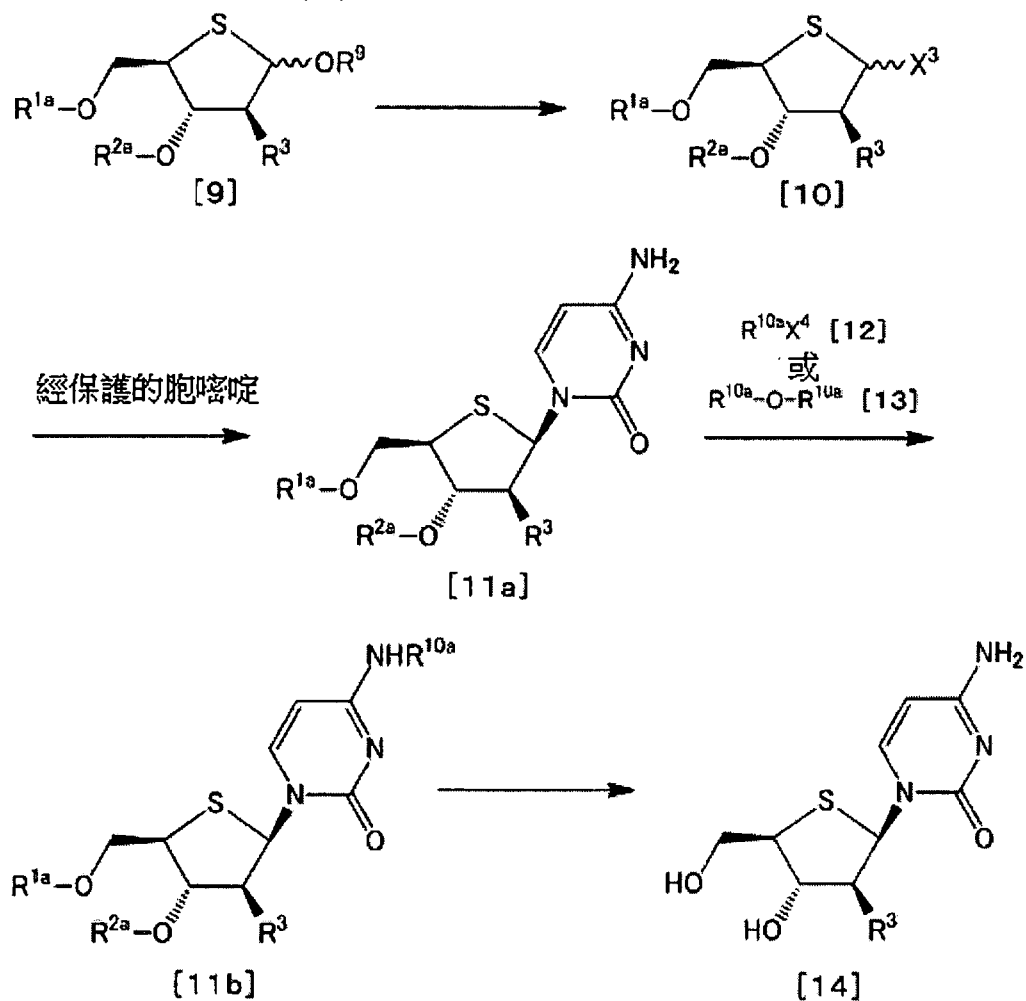
此方法係可依據專利文獻 1 或方法(1)(第 1 步驟)來進行。

【0186】(第3步驟)

式[14]所表示的化合物係藉由將通式[11]所表示的化合物脫保護而可加以製造。

此方法係可依據方法(1)(第2步驟)來進行。

【0187】方法(4)



(式中, R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^9 、 R^{10a} 、 X^3 及 X^4 具有與前述相同的意義)。

【0188】(第1步驟)

通式[10]所表示的化合物係可藉由將通式[9]所表示的化合物加以鹵化而製造。

此方法係可依據方法(3)(第1步驟)來進行。

【0189】(第 2 步驟)

通式[11a]所表示的化合物係可藉由使通式[10]所表示的化合物與經保護的胞嘧啶反應，而加以製造。

此方法係可依據方法(3)(第 2 步驟)來進行。

【0190】(第 3 步驟)

就通式[12]所表示的化合物而言，例如，乙醯基氯、丙醯基氯、三甲基乙醯基氯及苄醯基氯等為已知。

就通式[13]所表示的化合物而言，例如，乙酸酐等為已知。

通式[11b]所表示的化合物係可藉由將通式[11a]所表示的化合物與通式[12]所表示的化合物或通式[13]所表示的化合物反應，而加以製造。

此方法係可依據方法(2)(第 2 步驟)進行。

【0191】(第 4 步驟)

通式[14]所表示的化合物係可藉由將通式[11b]所表示的化合物加以脫保護而製造。

此方法係可依據方法(1)(第 2 步驟)來進行。

【0192】於上述之製造法，羥基、胺基或羧基之保護基係可適當重組。

藉由上述製造法所獲得的化合物係可藉由提取、結晶、蒸餾或管柱層析等之通常方法而可單離純化。又，藉由上述之製造法所獲得的化合物可不單離而直接使用於下一反應。

【0193】藉由上述之製造法所獲得的具有甲醯基的化合物係存有水合物或醇加成體的情形。本發明包含彼等之全部。

藉由上述之製造法所獲得的化合物有存有互變異構物或鏡像異構物的情形。本發明包含彼等之異構物。

又，存有結晶多形體、鹽、水合物或溶媒合物的情形，本發明包含全部之結晶多形體、鹽、水合物或溶媒合物。

【0194】其次，列舉實施例說明本發明，但本發明並未限定於此等例。

[實施例]

【0195】於未特別記載的情形，矽膠管柱層析係使用 Biotage Japan 公司，SNAP KP-Sil Cartridge，或 YAMAZEN 公司，FR-260 Hi-Flash™ Column、或 Wakogel C-200。

溶析液中的混合比係容量比。

例如，「己烷/乙酸乙酯=90/10~50/50」係意指使「己烷：乙酸乙酯=90:10」之溶析液變化為「己烷：乙酸乙酯=50:50」之溶析液。

【0196】¹H-NMR 光譜係使用四甲基矽烷作為內部基準，使用 Bruker AV400N(Bruker 公司)或 Bruker AV300(Bruker 公司)來測定，全部 δ 值以 ppm 表示。

¹⁹F-NMR 光譜係使用 Bruker AV400N(Bruker 公司)來測定，全部 δ 值以 ppm 表示。

【0197】

LC/MS 分析係以下列條件來實施。

測定機器：Waters 公司 SQD

管柱：Waters 公司 BEHC 18 1.7μm, 2.1x30 mm

溶媒：A 液：0.1%甲酸/水

B 液：0.1%甲酸/乙腈

梯度循環：0.00min(A 液/B 液 = 95/5)、2.00min(A 液/B 液 = 5/95)、3.00min(A 液/B 液 = 5/95)、3.01min(A 液/B 液 = 100/0)、3.80min(A 液/B 液 = 100/0)

流速：0.5mL/min

管柱溫度：室溫

離子化法：電噴灑離子化法 (Electron Spray Ionization：檢測 ESI 正及負離子峰)

檢測波長：254nm

【0198】於各實施例，各縮寫符號具有以下意義。

Ac：乙醯基

Bn：苄基

Bz：苄醯基

Cbz：苄基氧基羰基

Et：乙基

Me：甲基

Ms：甲基磺醯基

Ph：苯基

PMB：4-甲氧基苄基

ⁱPr：異丙基

TBDPS：第三丁基(二苯基)矽烷基

THP：四氫吡喃基

TIPS：參(丙烷-2-基)矽烷基

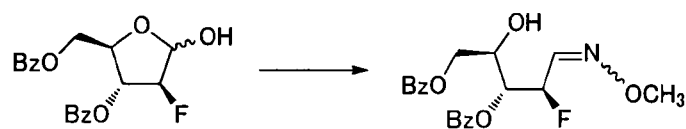
Tol：(4-甲基苯基)羰基

DMSO-d₆：重二甲基亞砜

RT(min)：保持時間(分)

【 0199 】 實施例 1

(1)

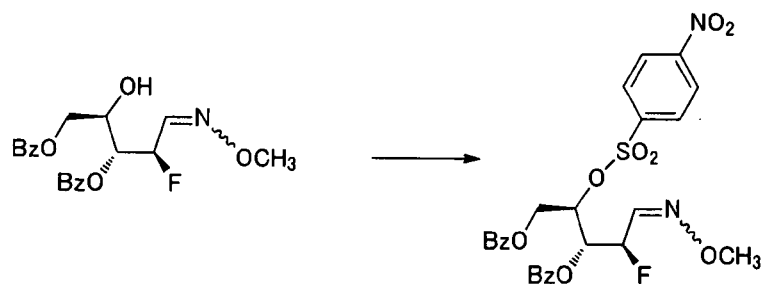


【 0200 】 於 ((2R,3R,4S)-3-(苄醯基氧基)-4-氟-5-羥基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 119g 中添加甲醇 474mL 及 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 21.4g，並於 0~10℃，滴加三乙基胺 35.7mL，於室溫攪拌 5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 400mL 及飽和碳酸氫鈉水溶液 400mL，除去水層。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-1-(苄醯基氧基)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯 92.6g。測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比(syn/anti ratio)為 78：22。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值：

3.05(0.22H,d,J=5.6Hz),3.11(0.78H,d,J=6.0Hz),3.83(2.34H,s),3.92(0.66H,s),4.35-4.49(m,2H),4.55-4.68(m,1H),5.42-5.54(m,0.78H),5.48-5.67(m,0.78H),5.74(0.22H,ddd,J=28.0,8.0,1.6Hz),6.06(0.22H,ddd,J=46.4,4.8,1.6Hz),6.84(0.22H,dd,J=11.2,4.8Hz),7.38-7.48(4.78H,m),7.54-7.63(2H,m),8.00-8.10(4H,m)

【 0201 】 (2)



【0202】於(2R,3R,4R)-1-(苄醯基氧基)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基=苯甲酸酯 87.0g 之乙酸乙酯 300mL 溶液中，於 0~10℃，添加 4-硝基苯磺醯基氯 64.4g 後，於 15℃ 以下，歷經 30 分鐘滴加三乙基胺 40.5mL，並於 26℃ 攪拌 5 小時。於反應混合物中添加 5% 碳酸氫鈉水溶液 300mL，並於同溫度攪拌 2 小時。去除水層，有機層依序以 1mol/L 鹽酸 100mL 及 10% 氯化鈉水溶液 100mL 之混合液、以及 5% 碳酸氫鈉水溶液 100mL 及 10% 氯化鈉水溶液 100mL 之混合液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得淡黃色固體之(2R,3R,4R)-1-(苄醯基氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((4-硝基苯)磺醯基)氧基)戊烷-3-基=苯甲酸酯 126g。測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 1：2。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.20-8.15(2H,m), 8.10-8.05(2H,m), 8.03-7.96(2H,m), 7.92-7.86(2H,m), 7.64-7.54(2H,m), 7.48-7.38(4.23H,m), 6.82(0.77H,dd,J=11.2,4.4Hz), 5.94(0.77H,ddd,J=26.4,6.0,2.4Hz), 5.84(0.77H,ddd,J=46.8,4.4,2.4Hz), 5.77(0.23H,ddd,J=23.2,5.6,2.8Hz), 5.43(0.23H,ddd,J=6.8,5.6,2.8Hz), 5.40(0.77H,ddd,J=7.2,6.0,2.8Hz), 5.34(0.23H,ddd,J=46.0,6.8,2.8Hz), 4.76(0.23H,dd,J=12.4,2.8Hz), 4.75(0.77H,dd,J=12.4,2.8

Hz), 4.52(0.77H, dd, J=12.4, 7.2Hz), 4.51(0.23H, dd, J=12.4, 6.8Hz), 3.89(2.31H, s), 3.85(0.69H, s)

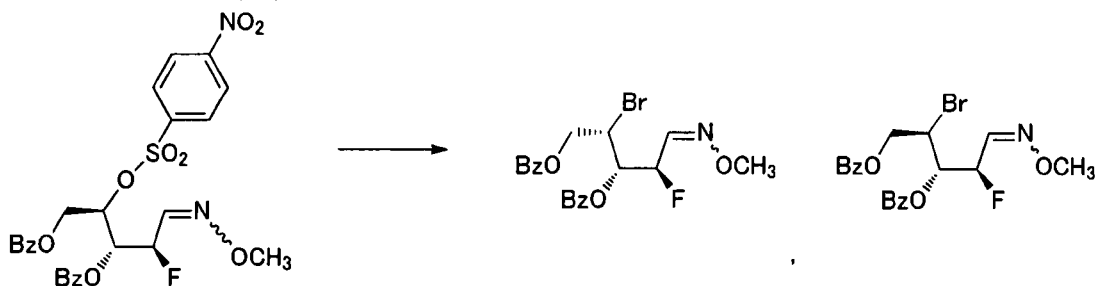
^{19}F -NMR(CDCl_3) δ

值

:

-204.4—-204.7(0.77F, m), -196.4—-196.6(0.23F, m)

【0203】(3)



【0204】於(2R,3R,4R)-1-(苄醯基氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((4-硝基苯)磺醯基)氧基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯 101.5g 之 N,N-二甲基甲醯胺 350mL 溶液中，於 50~60℃，分 6 次添加無水溴化鋰 153.4g，並於 57℃ 攪拌 4 小時 30 分鐘。於反應混合物中添加乙酸乙酯 400mL 及 1mol/L 鹽酸 250mL，去除水層。有機層依序以 1mol/L 鹽酸 250mL 及 10%氯化鈉水溶液 250mL 洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得褐色油狀物 79.9g。

測定 ^1H -NMR 的結果，褐色油狀物係 (2S,3S,4R)-1-(苄醯基氧基)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯及 (2R,3S,4R)-1-(苄醯基氧基)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯之混合物 (87:13)，(2S,3S,4R)-1-(苄醯基氧基)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯之同側/反側比為 82:18。

(2S,3S,4R)-1-(苄醯基氧基)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯

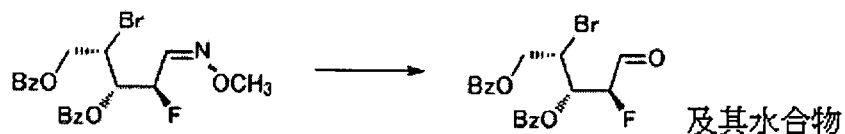
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.15-8.00(4H,m), 7.65-7.55(2H,m), 7.51-7.40(4.82H,m), 6.87(0.18H,dd, $J=11.2, 4.8\text{ Hz}$), 6.07(0.18H,ddd, $J=46.8, 4.4, 3.2\text{ Hz}$), 5.94(0.18H,ddd, $J=24.4, 6.0, 3.2\text{ Hz}$), 5.82(0.82H,ddd, $J=16.4, 6.0, 2.8\text{ Hz}$), 5.52(0.82H,dt, $J=46.8, 6.0\text{ Hz}$), 4.84-4.71(1H,m), 4.64-4.55(2H,m), 3.89(2.46H,s), 3.85(0.54H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-193.3—-193.5(0.82F,m), -203.1—-203.4(0.18F,m)

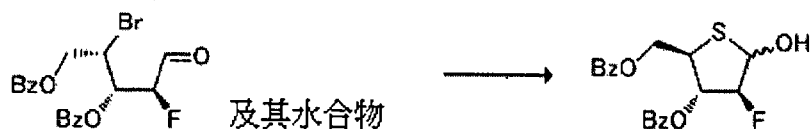
【 0205 】 (4)



【 0206 】 於實施例 1(3)獲得的褐色油狀物 79.9g 之四氫呋喃 255mL 溶液中添加 50%乙醛酸水溶液 170mL，並於 56℃攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯 255mL 及 10%氯化鈉水溶液 170mL，去除水層。有機層依序以 10%氯化鈉水溶液 170mL、以及 5%碳酸氫鈉水溶液 170mL 及 10%氯化鈉水溶液 170mL 之混合液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得褐色油狀物 70.4g。

獲得的油狀物係(2S,3S,4S)-1-(苄醯基氧基)-2-溴-4-氟-5-酮基戊烷-3-基 = 苯甲酸酯及其水合物之混合物。

【 0207 】 (5)



【0208】於實施例 1(4)獲得的褐色油狀物 70.4g 之 N-甲基吡咯啉酮 700mL 溶液中，於 0~10℃，添加硫化氫鈉·x 水合物(和光純藥工業股份有限公司)26.7g，並於同溫度攪拌 2 小時後，添加硫化氫鈉 x 水合物 13.4g，並於 0~10℃攪拌 3 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 1050mL 及 10%氯化鈉水溶液 700mL，去除水層。有機層依序以 1mol/L 鹽酸 700mL 及 10%氯化鈉水溶液 350mL 之混合液、以及 5%碳酸氫鈉水溶液 350mL 及 10%氯化鈉水溶液 350mL 之混合液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得淡褐色油狀物之((2R,3S,4S)-3-(苄醯基氧基)-4-氟-5-羥基硫雜環戊烷(hydroxythiolane)-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 52.1g。

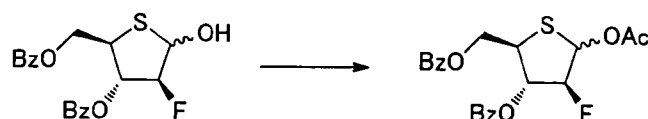
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.08-7.97(4H,m), 7.63-7.31(6H,m), 6.05(0.61H,ddd,J=12.0,7.2,5.6Hz), 5.83(0.39H,ddd,J=12.4,2.8,2.0Hz), 5.64(0.39H,ddd,J=9.6,8.4,2.0Hz), 5.49(0.61H,m), 5.31(0.39H,dt,J=7.6,2.0Hz), 5.20(0.61H,ddd,J=51.2,7.2,4.0Hz), 4.67(0.61H,dd,J=11.6,6.8Hz), 4.60(0.61H,dd,J=11.6,6.8Hz), 4.53-4.47(0.78H,m), 4.21(0.39H,ddd,J=8.0,2.8,1.2Hz), 3.75(0.61H,td,J=6.8,5.6Hz), 3.01(0.61H,d,J=4.8Hz,-OH), 2.64(0.39H,d,J=8.4Hz,-OH)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

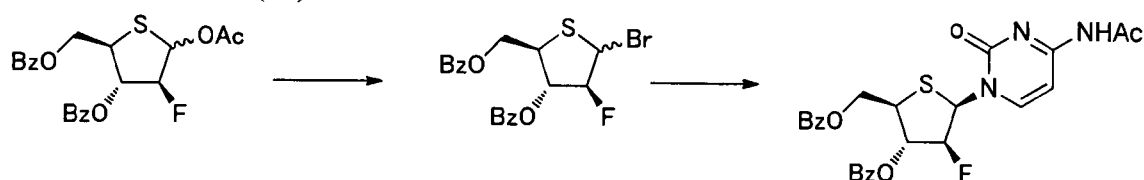
-183.6—183.9(0.61F,m), -192.3—192.6(0.39F,m)

【0209】(6)



【0210】於((2R,3S,4S)-3-(苄醯基氧基)-4-氟-5-羥基硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 52.1g 之四氫呋喃 210mL 溶液中，添加乙酸酐 26.0mL，於 10℃ 以下滴加三乙基胺 58.0mL，並於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 100mL、5%碳酸氫鈉水溶液 210mL 及 10%氯化鈉水溶液 100mL，並攪拌 1 小時。去除水層，有機層依序以 1mol/L 鹽酸 150mL 及 10%氯化鈉水溶液 100mL 之混合液、以及 5%碳酸氫鈉水溶液 50mL 及 10%氯化鈉水溶液 100mL 之混合液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒。將獲得的殘留物由甲醇再結晶，獲得白色固體之((2R,3S,4S)-5-(乙醯基氧基)-3-(苄醯基氧基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 29.3g。

【0211】(7)



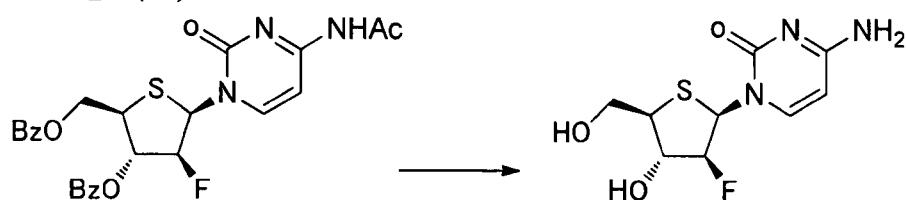
【0212】於((2R,3S,4S)-5-(乙醯基氧基)-3-(苄醯基氧基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 5.0g 之二氯甲烷 20mL 溶液中，氮氣環境下，冰冷下添加 30%溴化氫/乙酸溶液 9.2mL，並於 5~7℃ 攪拌 3 小時。於反應混合物中滴加 30%乙酸鈉水溶液 10mL。分取有機層，水層以二氯甲烷提取。合併有機層及提取液，以 25%碳酸氫鈉水溶液洗淨，水層以二氯甲烷提取 2 次。合併有機層及提取液，以 3%碳酸氫鈉水溶液洗淨，水層以二氯甲烷

提取。合併有機層及提取液，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮溶媒，獲得((2R,3S,4S)-3-(苄醯基氧基)-5-溴-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯之二氯甲烷溶液 15mL。

另外，氮氣環境下，於乙醯基胞嘧啶 3.66g 之乙基苯 15mL 懸浮液中，添加 1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷 7.7g 及硫酸銨 15.8mg，並於 110~115℃ 攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫，減壓餾除溶媒，獲得白色固體 7.5g。

於獲得的白色固體中添加 N-乙基吡咯啉酮 1.25mL，並於 70~75℃，滴加前述之二氯甲烷溶液 15mL，並於同溫度下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加二氯甲烷 75mL、水 4mL 及矽藻土(Celite)5g，並於 27~28℃ 攪拌 2 小時。濾去不溶物，殘渣以二氯甲烷洗淨。合併濾液及洗液，以磷酸氫二鉀 2.85g 及磷酸二氫鉀 0.38g 之水 14.3mL 溶液加以洗淨，水層以二氯甲烷提取。合併有機層及提取液，濾去不溶物，將溶媒取代為乙酸丙酯。濾取析出的固體，以乙酸丙酯洗淨，獲得白色固體之((2R,3S,4S,5R)-3-(苄醯基氧基)-5-(4-乙醯胺-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-苯甲酸酯 1.53g。

【0213】(8)



【0214】於((2R,3S,4S,5R)-3-(苄醯基氧基)-5-(4-乙醯胺-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-苯甲酸酯 2.03g 之甲醇 40mL 溶液中，添加 25% 氨水 20mL，並於室溫攪拌 12 小時。減壓濃縮溶媒，析出的固體以甲醇洗淨，獲得白色固體之(2R,3S,4S,5R)-3-羥基-2-羥基甲基-5-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷 374mg。

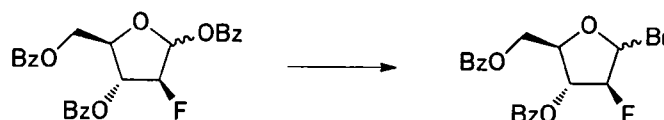
減壓濃縮洗液，將析出的固體溶解於乙酸乙酯 150mL。減壓下餾除溶媒 80mL，濾取析出的固體，以乙酸乙酯洗淨，獲得白色固體之(2R,3S,4S,5R)-3-羥基-2-羥基甲基-5-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷 491mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

7.99(1H,d,J=7.9Hz),7.28-7.20(2H,brs),6.46(1H,dd,J=14.5,5.3Hz),5.88(1H,d,J=4.6Hz),5.77(1H,d,J=7.9Hz),5.25(1H,t,J=5.3Hz),4.92(1H,dt,J=50.9,5.3Hz),4.30-4.19(1H,m),3.78-3.54(2H,m),3.23(1H,q,J=5.9Hz)

【0215】實施例 2

(1)



【0216】氮氣環境下，於(3S,4R,5R)-4-(苄醯基氧基)-5-((苄醯基氧基)甲基)-3-氟氧雜環戊烷-2-基 = 苯甲酸酯 150g 之乙酸 105mL 懸浮液中，於室溫滴加 30% 溴化氫/乙酸 76mL，並於 25℃ 攪拌 8 小時。於反應混合物

中添加甲苯 450mL 及水 450mL，並攪拌 5 分鐘後去除水層。獲得的有機層依序以水 450mL 及 5%碳酸氫鈉水溶液 450mL 洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得無色之油狀物之 ((2R,3R,4S)-3-(苄醯基氧基)-5-溴-4-氟氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 136g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，獲得的化合物全部為 α 體。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.11(2H,dd,J=8.0,0.8Hz),8.07(2H,dd,J=8.0,0.8Hz),7.63(1H,tt,J=8.0,0.8Hz),7.56(1H,tt,J=8.0,0.8Hz),7.49(2H,t,J=8.0Hz),7.43(2H,t,J=8.0Hz),6.64(1H,d,J=12.4Hz),5.60(1H,d,J=50.0Hz),5.54(1H,dd,J=22.0,3.0Hz),4.68-4.86(3H,m)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 : -165.8--166.1(1F,m)

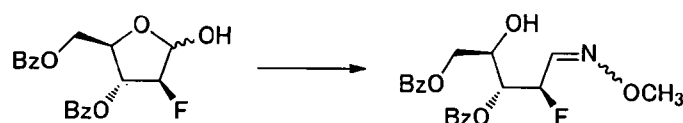
【0217】(2)



【0218】於 ((2R,3R,4S)-3-(苄醯基氧基)-5-溴-4-氟氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 136g 中添加乙腈 270mL 及 10%碳酸氫鈉水溶液 300mL，並於 50℃攪拌 4 小時。於反應混合物中添加甲苯 150mL，去除水層後，冷卻至 25℃，獲得 ((2R,3R,4S)-3-(苄醯基氧基)-4-氟-5-羥基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯之甲苯/乙腈溶液。

((2R,3R,4S)-3-(苄醯基氧基)-4-氟-5-羥基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯未單離，直接以溶液使用於下一反應。

【 0219 】 (3)



【 0220 】 於 ((2R,3R,4S)-3-(苄醯基氧基)-4-氟-5-羥基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯之甲苯/乙腈溶液中添加水 135mL 及 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 40.2g，並於 25~30℃，滴加三乙基胺 58.2mL，攪拌 6 小時。於反應混合物中添加甲苯 150mL 及 10%氯化鈉水溶液 300mL，去除水層。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得無色之油狀物之 (2R,3R,4R)-1-(苄醯基氧基)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯 122g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 3 : 1。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

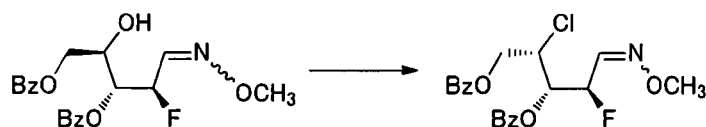
8.10-8.00(4H,m), 7.63-7.54(2H,m), 7.48-7.38(4.75H,m), 6.84(0.25H,dd, $J=11.2, 4.8\text{Hz}$), 6.06(0.25H,ddd, $J=46.4, 4.8, 1.6\text{Hz}$), 5.74(0.25H,ddd, $J=28.0, 8.0, 1.6\text{Hz}$), 5.75(0.75H,ddd, $J=45.6, 6.8, 2.4\text{Hz}$), 5.49(0.75H,ddd, $J=26.0, 8.4, 2.4\text{Hz}$), 4.64(0.75H,dd, $J=12.0, 2.4\text{Hz}$), 4.60(0.25H,dd, $J=11.2, 2.4\text{Hz}$), 4.50-4.35(2H,m), 3.91(0.75H,s), 3.82(2.25H,s), 3.11(0.75H,d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.05(0.25H,d, $J=5.6\text{Hz}$)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-199.9—-200.2(0.75F,m), -207.3—-207.5(0.25F,m)

【 0221 】 實施例 3

(1)



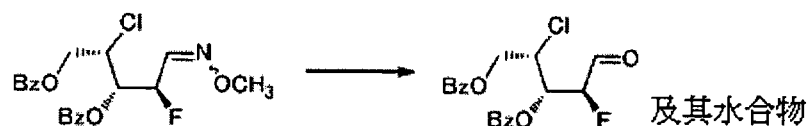
【0222】氮氣環境下，於(2R,3R,4R)-1-(苄醯基氧基)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯 30.0g 之 N,N-二甲基乙醯胺 150mL 及吡啶 30mL 之混合液中，添加氯化鋰 6.50g，並於 -20~0℃，歷經 20 分鐘滴加氯化硫醯 6.40mL 後，於室溫攪拌 3 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 300mL、20%氯化鈉水溶液 150mL 及水 100mL，去除水層。有機層以 1mol/L 鹽酸 150mL 洗淨 2 次後，以飽和碳酸氫鈉水溶液 150mL 洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4R)-1-(苄醯基氧基)-2-氯-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯 34.2g。

(2S,3S,4R)-1-(苄醯基氧基)-2-氯-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯未單離，直接使用於下一反應。

將少量反應液稀釋於重氯仿，測定 $^1\text{H-NMR}$ 。其結果，同側/反側比為 85 : 15。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$	值	:
3.84(0.45H,s),3.88(2.55H,s),4.54-4.74(3H,m),5.52(0.85H,dt,J=46.4,6.4Hz),5.85(0.85H,ddd,J=17.2,5.9,3.2Hz),5.88-6.00(0.15H,m),5.95-6.12(0.15H,m),6.88(0.15H,dd,J=11.2,4.8Hz),7.40-7.53(4.85H,m),7.55-7.66(2H,m),8.01-8.15(4H,m)		

【0223】(2)



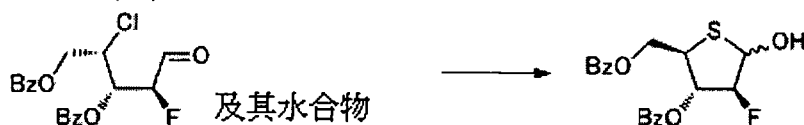
【 0224 】 氮氣環境下，將實施例 3(1)獲得的 (2S,3S,4R)-1-(苄醯基氧基)-2-氯-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯 30.6g、四氫呋喃 183mL 及乙醛酸 133mL 之混合物，於 60℃ 攪拌 10 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 300mL、20% 氯化鈉水溶液 200mL、水 300mL 及碳酸氫鈉 65.1g，去除水層。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得無色油狀物 27.3g。

獲得的油狀物係 (2S,3S,4S)-1-(苄醯基氧基)-2-氯-4-氟-5-酮基戊烷-3-基 = 苯甲酸酯及其水合物之混合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

4.69-4.78(3H,m), 5.37(1H,dd, $J=46.8, 4.0\text{Hz}$), 5.85(1H,dt, $J=20.8, 3.6\text{Hz}$), 7.39-7.53(4H,m), 7.54-7.66(2H,m), 8.01-8.12(4H,m), 9.83(1H,d, $J=6.4\text{Hz}$)

【 0225 】 (3)



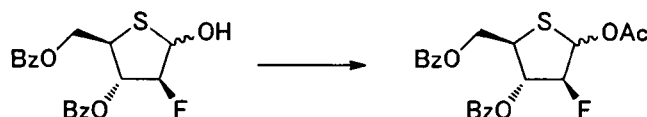
【 0226 】 氮氣環境下，於實施例 3(2)獲得的無色油狀物 350mg 之 N-甲基吡咯啉酮 5.25mL 溶液中，添加一硫化氫鈉 n 水合物 96.2mg 後，於室溫攪拌 5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 7.90mL、20% 氯化鈉水溶液 5.25mL 及飽和碳酸氫鈉水溶液 5.25mL，去除水層。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 3：1)純化，獲得

無色油狀物之((2R,3S,4S)-3-(苄醯基氧基)-4-氟-5-羥基硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 80.0mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

3.74(0.55H,q,J=6.8Hz),4.17-4.23(0.45H,m),4.44-4.55(0.90H,m),4.56-4.64(0.55H,m),4.64-4.72(0.55H,m),5.20(0.55H,ddd,J=51.5,7.6,4.0Hz),5.32(0.45H,dt,J=47.6,2.4Hz),5.48(0.55H,t,J=4.4Hz),5.64(0.45H,dd,J=8.411.2,1.6Hz),5.82(0.45H,dt,J=12.8,3.2Hz),6.04-6.12(0.55H,m),7.28-7.65(6H,m),7.94-8.16(4H,m)

【 0227 】 (4)



【 0228 】 氮氣環境下，於((2R,3S,4S)-3-(苄醯基氧基)-4-氟-5-羥基硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 10.3g 之乙酸乙酯 20mL 溶液中，滴加三乙基胺 39.5mL 及乙酸酐 17.9mL 後，於室溫攪拌 4 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 50mL、20%氯化鈉水溶液 20mL 及飽和碳酸氫鈉水溶液 30mL，去除水層。於有機層中添加飽和氯化銨水 30mL，去除水層。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 3/1)純化，獲得褐色油狀物之((2R,3S,4S)-5-(乙醯基氧基)-3-(苄醯基氧基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 8.35g。

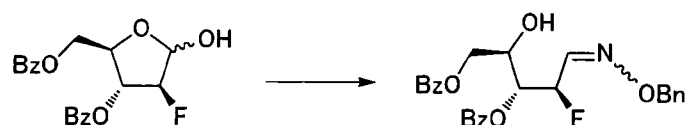
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

2.12(1.29H,s),2.13(1.71H,s),3.74(0.57H,q,J=6.8Hz),4.11

(0.43H, q, J=6.8Hz), 4.43-4.59(1.43H, m), 4.69(0.57H, dd, J=11.1, 6.0Hz), 5.31(0.57H, ddd, J=50.8, 9.1, 4.8Hz), 5.39(0.43H, dt, J=47.6, 3.2Hz), 5.85(0.43H, dt, J=12.0, 4.0Hz), 6.08(0.57H, dt, J=11.6, 8.4Hz), 6.18(0.57H, d, J=4.8Hz), 6.24(0.43H, dd, J=13.6, 2.0Hz), 7.28-7.36(1.14H, m), 7.37-7.65(4.86H, m), 7.92-7.98(1.14H, m), 8.00-8.09(2.86H, m)

【0229】實施例 4

(1)



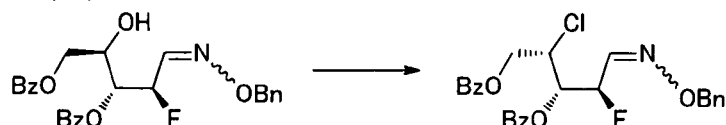
【0230】於 O-苄基羥基胺鹽酸鹽 17.2g 之乙酸乙酯 86mL 懸浮液中，添加 5%碳酸氫鈉水溶液 200mL，去除水層後，減壓濃縮溶媒。於獲得的殘留物中添加二氯甲烷 130mL、((2R,3R,4S)-3-(苄醯基氧基)-4-氟-5-羥基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 19.4g、碳酸氫鈉 13.6g 及 p-甲苯磺酸吡啶鎬 1.36g，並於 50℃攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫後，添加乙酸乙酯 100mL、20%氯化鈉水溶液 100mL 及飽和碳酸氫鈉水溶液 50mL，去除水層。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 3/1)純化，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-3-(苄醯基氧基)-5-((苄基氧基)亞胺基)-4-氟-2-羥基戊基 = 苯甲酸酯 36.4g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

2.88(0.31H, s), 2.91(0.69H, s), 4.33-4.46(2H, m), 4.55-4.64(1H, m), 5.06(1.38H, s), 5.16(0.62H, dd, J=6.8, 5.5Hz), 5.49(0.

6.9H, ddd, $J=25.9, 7.6, 1.6$ Hz), 5.58(0.69H, ddd, $J=46.7, 6.4, 2.4$ Hz), 5.79(0.31H, dd, $J=27.5, 7.9$ Hz), 6.10(0.31H, ddd, $J=46.7, 4.8, 2.0$ Hz), 6.90(0.31H, dd, $J=11.2, 4.8$ Hz), 7.24(5H, m), 7.38-7.53(4.69H, m), 7.54-7.64(2H, m), 7.99-8.10(4H, m)

【 0231 】 (2)

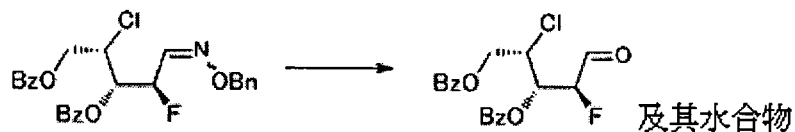


【 0232 】 氮氣環境下，將 (2R,3R,4R)-3-(苄基氧基)-5-((苄基氧基)亞胺基)-4-氟-2-羥基戊基 = 苯甲酸酯 1.00g、N,N-二甲基甲醯胺 5.00mL 及吡啶 1.00mL 之混合物冷卻至 -20°C 。一邊將內溫保持於 0°C 以下，一邊歷經 20 分鐘滴加氯化硫醯 0.210mL 後，於室溫攪拌 3 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 10mL、20%氯化鈉水溶液 5mL 及水 5mL，去除水層。於有機層中添加 1mol/L 鹽酸 5mL，重複去除水層的操作 2 次。其次，於有機層中添加飽和碳酸氫鈉水溶液 5mL，去除水層。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 3/1)純化，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4R)-3-(苄基氧基)-5-((苄基氧基)亞胺基)-2-氯-4-氟戊基 = 苯甲酸酯 1.01g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

4.48-4.75(3H, m), 5.07(0.4H, s), 5.11(1.6H, s), 5.52(0.8H, dt, $J=46.8, 6.0$ Hz), 5.84(0.8H, ddd, $J=16.4, 6.0, 3.2$ Hz), 5.89-6.00(0.2H, m), 6.01-6.18(0.2H, m), 6.92(0.2H, dd, $J=8.1, 3.6$ Hz), 7.25-7.34(5H, m), 7.39-7.51(4.8H, m), 7.53-7.64(2H, m), 8.00-8.12(4H, m)

【0233】(3)



【0234】氮氣環境下，將(2S,3S,4R)-3-(苄醯基氧基)-5-((苄基氧基)亞胺基)-2-氯-4-氟戊基 = 苯甲酸酯 0.610g、苯甲醛 3.00mL 及濃硫酸 0.300mL 之混合物於室溫下攪拌 1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 5mL、20%氯化鈉水溶液 5mL 及飽和碳酸氫鈉水溶液 5mL，去除水層。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 3/1)純化，獲得無色油狀物 0.260g。

獲得的油狀物係(2S,3S,4S)-1-(苄醯基氧基)-2-氯-4-氟-5-酮基戊烷-3-基 = 苯甲酸酯及其水合物之混合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

4.69-4.78(3H,m),5.37(1H,dd,J=46.8,4.0Hz),5.85(1H,dt,J=20.8,3.6Hz),7.39-7.53(4H,m),7.54-7.66(2H,m),8.01-8.12(4H,m),9.83(1H,d,J=6.4Hz)

【0235】實施例 5

(1)



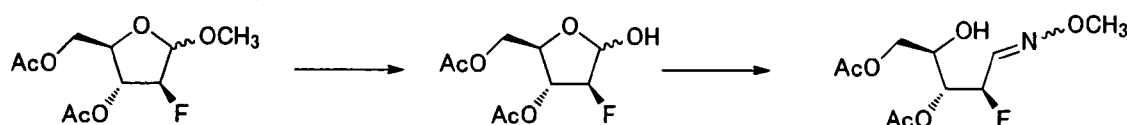
【0236】將(2R,3R,4S)-4-氟-2-(羥基甲基)-5-甲氧基氧雜環戊烷-3-醇 1.70g、四氫呋喃 30mL、三乙基胺 4.24mL、乙酸酐 2.8mL 及 4-二甲基胺基吡啶 0.01g 之混合物於 25℃攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯

及水。分取有機層，以碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶媒，獲得無色油狀物之((2R,3R,4S)-3-(乙醯基氧基)-4-氟-5-甲氧基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 乙酸酯 2.2 g。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

5.28-5.12(2H,m), 5.01(1H,d, $J=4.0\text{ Hz}$), 4.31(1H,dd, $J=3.6, 1.2\text{ Hz}$), 4.10-4.02(2H,m), 3.34(3H,s), 2.09(3H,s), 2.23(3H,s)

【0237】(2)



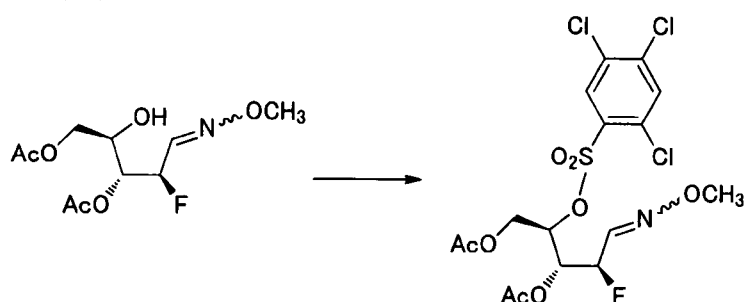
【0238】將((2R,3R,4S)-3-(乙醯基氧基)-4-氟-5-甲氧基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 乙酸酯 2.1 g、三氟乙酸 9 mL 及水 1 mL 之混合物於 50℃ 攪拌 8 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及碳酸氫鈉水溶液。分取有機層，以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶媒，獲得無色油狀物之((2R,3R,4S)-3-(乙醯基氧基)-4-氟-5-羥基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 乙酸酯。

將獲得的((2R,3R,4S)-3-(乙醯基氧基)-4-氟-5-羥基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 乙酸酯、甲醇 10 mL、鹽酸 O-甲基羥基胺 0.85 g 及三乙基胺 0.7 mL 之混合物於 25℃ 攪拌 0.5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/1)純化，獲得無色油狀物之(2R,3R,4R)-1-(乙醯基氧基)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 乙酸酯 0.35 g。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

7.51(0.75H, dd, $J=6.8, 7.2\text{Hz}$), 7.02(0.25H, dd, $J=4.8, 10.4\text{Hz}$), 5.93-5.73(1.25H, m), 5.36(0.75H, ddd, $J=2.8, 6.8, 45.6\text{Hz}$), 5.12(0.25H, ddd, $J=1.6, 9.2, 29.6\text{Hz}$), 4.97(0.75H, ddd, $J=2.4, 8.4, 26.4\text{Hz}$), 4.05-3.85(3H, m), 3.83(0.75H, s), 3.80(2.25H, s), 2.06(2.25H, s), 2.04(0.75H, s), 1.99(3H, m)

【 0239 】 (3)



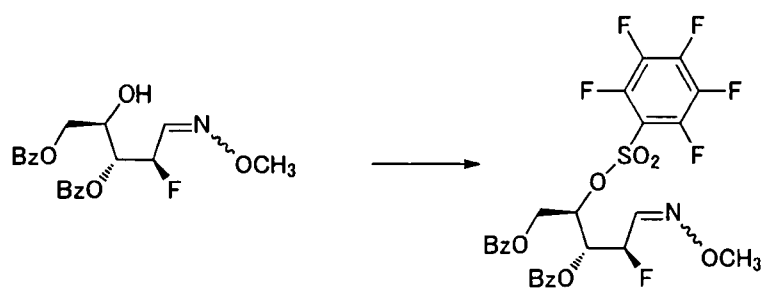
【 0240 】 將 (2R,3R,4R)-1-(乙醯基氧基)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 乙酸酯 0.35g、乙腈 5mL、N-甲基咪唑 0.15mL 及 2,4,5-三氯苯磺醯基氯 0.41g 之混合物於 25℃ 攪拌 5 小時。再者，添加 2,4,5-三氯苯磺醯基氯 0.10g，並於 25℃ 放置 3 日。其次，添加 N-甲基咪唑 1.0mL，並於 25℃ 放置 1 日。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以稀鹽酸洗淨 2 次後，以碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 3/1)純化，獲得無色固體 0.44g。獲得的固體由甲醇再結晶，獲得無色固體之 (2R,3R,4R)-1-(乙醯基氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊烷-3-基 = 乙酸酯 0.29g。

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 值 :

8.33(1.0H,m),8.23(1.0H,m),7.55(0.75H,dd,J=6.0,7.2Hz),
7.05(0.25H,dd,J=4.8,11.2Hz),5.81(0.25H,ddd,J=2.0,4.8,4
6.4Hz),5.53(0.25H,ddd,J=2.4,5.2,28.4Hz),5.49-5.33(1.5H
,m),5.18-5.11(1H,m),4.35-4.12(2H,m),3.81(3H,m),2.07(3
H,m),1.86-1.85(3H,m)

【 0241 】 實 施 例 6

(1)



【 0242 】 氮 氣 環 境 下 ， 於 (2R,3R,4R)-1-(苄 醯 基 氧 基)-4- 氟 -2- 羥 基 -5-(甲 氧 基 亞 胺 基) 戊 烷 -3- 基 = 苯 甲 酸 酯 1.3g 及 三 乙 基 胺 4.0mL 之 乙 酸 乙 酯 4mL 溶 液 中 ， 於 0~4℃ 滴 加 五 氟 苯 磺 醯 基 氯 0.53mL ， 並 於 0℃ 攪 拌 2 小 時 40 分 鐘 。 滴 加 三 乙 基 胺 0.27mL 及 五 氟 苯 磺 醯 基 氯 0.26mL ， 並 攪 拌 1 小 時 。 於 反 應 混 合 物 中 添 加 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 5.4mL 及 二 甲 基 胺 基 吡 啶 。 於 室 溫 攪 拌 30 分 鐘 後 ， 去 除 水 層 ， 有 機 層 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 ， 減 壓 餾 除 溶 媒 。 獲 得 的 殘 留 物 以 矽 膠 管 柱 層 析 純 化 ， 獲 得 無 色 油 狀 物 之 (2R,3R,4R)-3-(苄 醯 基 氧 基)-4- 氟 -5-(甲 氧 基 亞 胺 基)-2-(((五 氟 苯) 磺 醯 基) 氧 基) 戊 基 = 苯 甲 酸 酯 1.8g 。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

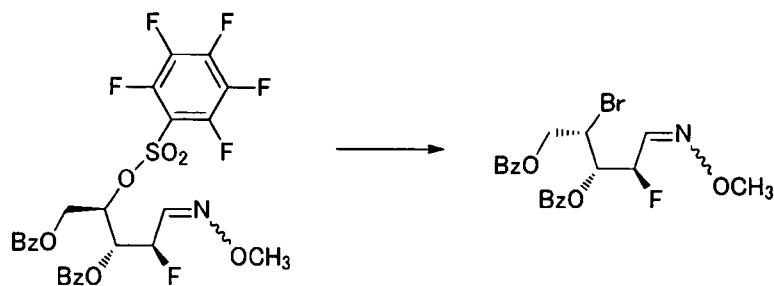
3.86(2.16H,s),3.92(0.84H,s),4.57(1H,dd,J=13.2,7.2Hz),4

.80(0.72H, dd, J=12.8, 2.8 Hz), 4.81(0.28H, dd, J=12.8, 2.8 Hz), 5.42(0.72H, ddd, J=45.6, 6.4, 3.2 Hz), 5.51-5.60(1H, m), 5.83(0.72H, ddd, J=22.8, 5.6, 3.2 Hz), 5.90(0.28H, ddd, J=46.8, 4.4, 2.4 Hz), 6.00(0.28H, ddd, J=26.0, 5.6, 2.4 Hz), 6.84(0.28H, dd, J=11.2, 4.4 Hz), 7.38-8.07(10.72H, m)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :

-133.79(2F, m), -142.45(1F, m), -157.66(2F, m), -196.43(0.72F, ddd, J=45.6, 22.8, 6.8 Hz), -204.90(0.28F, ddd, J=46.8, 26.0, 11.2 Hz)

【 0243 】 (2)



【 0244 】 氮氣環境下，於(2R,3R,4R)-3-(苄醯基氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((五氟苯)磺醯基)氧基)戊基 = 苯甲酸酯 615mg 之二甲基咪唑啉酮 2.2mL 溶液中，添加無水溴化鋰 430mg，並於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加水 3mL 及乙酸乙酯 3mL，去除水層。有機層以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析純化，獲得無色油狀物之(2S,3S,4R)-1-(苄醯基氧基)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯 379mg。

^1H -NMR(CDCl_3) δ 值 :

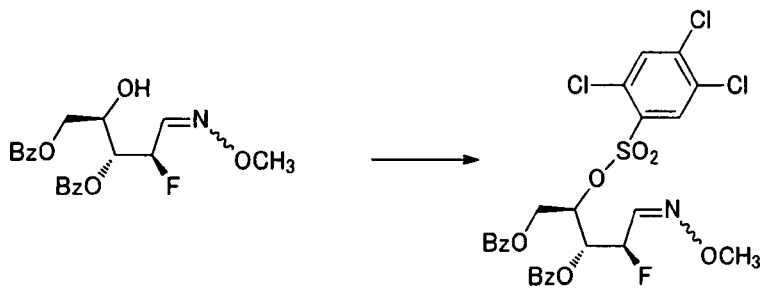
3.85(0.51H, s), 3.88(2.49H, s), 4.52-4.65(2H, m), 4.70-4.85(

1 H, m), 5.52 (0.83 H, ddd, J=46.8, 6.4, 6.4 Hz), 5.82 (0.83 H, ddd, J=16.4, 6.4, 2.8 Hz), 5.94 (0.17 H, ddd, J=24.4, 6.0, 2.8 Hz), 6.07 (0.17 H, ddd, J=47.2, 4.4, 2.8 Hz), 6.87 (0.17 H, dd, J=10.8, 4.4 Hz), 7.41-8.16 (10.83 H, m)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 :
-193.45 (0.83 F, ddd, J=46.8, 16.4, 6.4 Hz), -203.28 (0.17 F, ddd, J=47.2, 24.4, 10.8 Hz)

【 0245 】 實 施 例 7

(1)



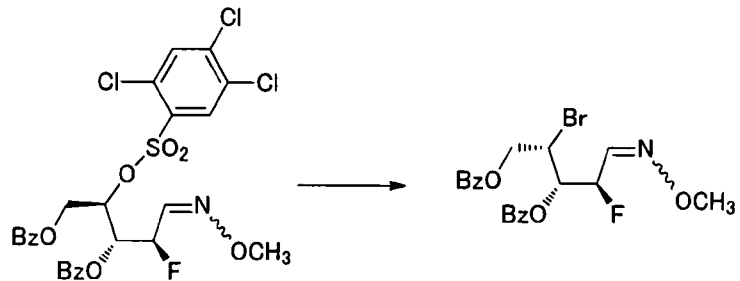
【 0246 】 氮 氣 環 境 下 ， 於 (2R,3R,4R)-1-(苄 醯 基 氧 基)-4-氟-2-羥 基-5-(甲 氧 基 亞 胺 基)戊 烷-3-基 = 苯 甲 酸 酯 20.0 g 及 2,4,5-三 氯 苯 磺 醯 基 氯 17.3 g 之 乙 腈 50mL 溶 液 中 ， 於 0~4℃ ， 滴 加 1-甲 基 咪 唑 5.1mL ， 並 於 室 溫 攪 拌 22 小 時 。 於 反 應 混 合 物 中 添 加 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 50mL 及 水 50mL ， 並 於 室 溫 攪 拌 1 小 時 。 濾 取 固 形 物 ， 並 以 水 50mL 洗 淨 2 次 ， 接 著 以 甲 醇 25mL 洗 淨 2 次 ， 獲 得 白 色 固 體 之 (2R,3R,4R)-3-(苄 醯 基 氧 基)-4-氟-5-(甲 氧 基 亞 胺 基)-2-(((2,4,5-三 氯 苯)磺 醯 基)氧 基)戊 基 = 苯 甲 酸 酯 28.3 g 。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :
3.85 (2.22 H, s), 3.91 (0.78 H, s), 4.54 (1 H, dd, J=12.8, 6.4 Hz), 4

.73(0.74H,dd,J=12.8,3.2Hz),4.75(0.26H,dd,J=12.8,2.8Hz),5.37-5.52(1.74H,m),5.82(0.74H,ddd,J=22.8,5.6,2.8Hz),5.90(0.26H,brs,J=48.0Hz),6.00(0.26H,ddd,J=26.0,5.6,2.0Hz),6.83(0.26H,dd,J=11.2,4.4Hz),7.38-8.11(12.74H,m)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 :
-196.70(0.74F,ddd,J=45.6,22.8,6.8Hz),-204.90(0.26F,ddd,J=48.0,26.0,11.2Hz)

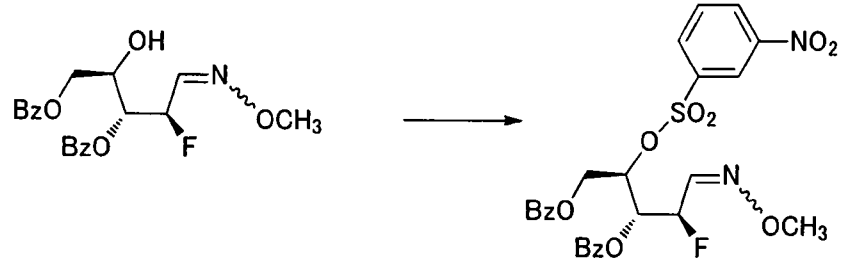
【 0247 】 (2)



【 0248 】 氮氣環境下，於(2R,3R,4R)-3-(苄醯基氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊基 = 苯甲酸酯 421mg 之二甲基咪唑啉酮 1.34mL 溶液中，添加無水溴化鋰 291mg，並於 40℃ 攪拌 4 小時。反應混合物之以高速液體層析分析的結果，反應率為 98%，生成(2S,3S,4R)-1-(苄醯基氧基)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯。

【 0249 】 實施例 8

(1)



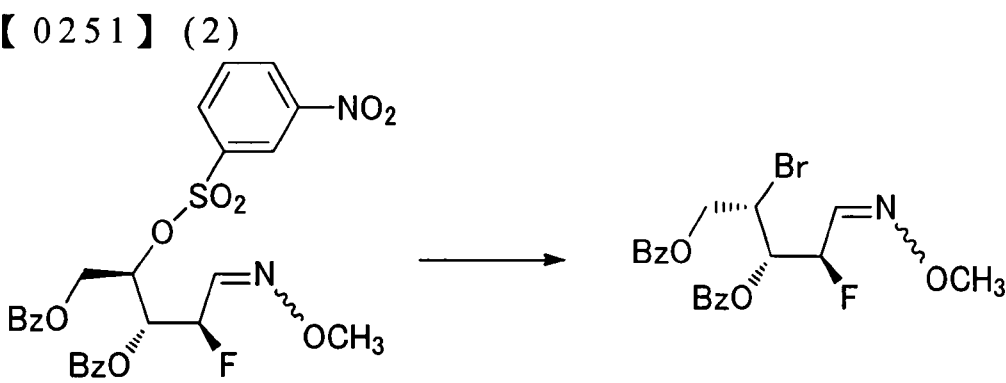
【 0250 】 氮 氣 環 境 下 ， 於 (2R,3R,4R)-1-(苄 醯 基 氧 基)-4-氟 -2-羥 基 -5-(甲 氧 基 亞 胺 基)戊 烷 -3-基 = 苯 甲 酸 酯 1.0g 及 3-硝 基 苯 磺 醯 基 氯 857mg 之 乙 腈 5.0mL 溶 液 中 ， 於 0~4℃ ， 滴 加 1-甲 基 咪 唑 0.30mL ， 並 於 室 溫 攪 拌 15 小 時 30 分 鐘 。 於 反 應 混 合 物 中 添 加 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 5mL ， 並 於 室 溫 攪 拌 30 分 鐘 。 於 反 應 混 合 物 中 添 加 乙 酸 乙 酯 5.0mL ， 去 除 水 層 。 有 機 層 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 ， 減 壓 餾 除 溶 媒 。 獲 得 的 殘 留 物 以 矽 膠 管 柱 層 析 純 化 ， 獲 得 無 色 油 狀 物 之 (2R,3R,4R)-3-(苄 醯 基 氧 基)-4-氟 -5-(甲 氧 基 亞 胺 基)-2-(((3-硝 基 苯)磺 醯 基)氧 基)戊 基 = 苯 甲 酸 酯 1.59g 。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

3.84(2.01H,s),3.89(0.99H,s),4.50(1H,dd,J=12.8,6.4Hz),4.73-4.80(1H,m),5.33(0.67H,ddd,J=45.6,6.8,3.2Hz),5.39-5.48(1H,m),5.73-5.87(1H,m),5.95(0.33H,ddd,J=26.4,6.0,2.4Hz),6.80(0.33H,dd,J=11.2,4.4Hz),7.30-8.75(14.67H,m)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 :

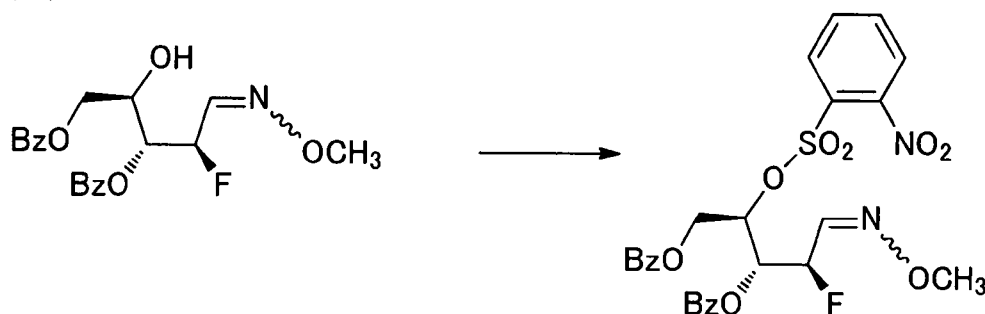
-196.64(0.67F,ddd,J=45.6,23.3,6.8Hz),-204.77(0.33F,ddd,J=46.7,26.4,11.2Hz)



【0252】氮氣環境下，於(2R,3R,4R)-3-(苄醯基氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((3-硝基苯)磺醯基)氧基)戊基 = 苯甲酸酯 103mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 0.34mL 溶液中，添加無水溴化鋰 73.6mg，並於 60℃ 攪拌 5 小時 30 分鐘。反應混合物之經高速液體層析分析的結果，反應率為 98%，生成(2S,3S,4R)-1-(苄醯基氧基)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯。

【0253】實施例 9

(1)



【0254】氮氣環境下，於(2R,3R,4R)-1-(苄醯基氧基)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯 1.0g 及 2-硝基苯磺醯基氯 857mg 之乙腈 5.0mL 溶液中，於 0~4℃ 滴加 1-甲基咪唑 0.30mL，並於室溫攪拌 15 小時 30 分鐘。於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液 5mL，並於室溫攪拌 30 分鐘。於反應混合物中添加乙酸乙酯 5.0mL，去除水層。有機層以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析純化，獲得無色油狀物之(2R,3R,4R)-3-(苄醯基氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((2-硝基苯)磺醯基)氧基)戊基 = 苯甲酸酯 1.44g。

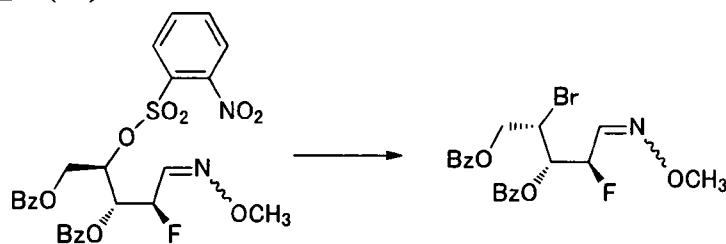
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

3.83(2.13H,s),3.90(0.87H,s),4.56(1H,dd,J=12.8,6.0Hz),4.84(1H,dd,J=12.8,2.8Hz),5.42(0.71H,ddd,J=45.6,6.4,3.2Hz),5.39-5.55(1.71H,m),5.87(0.71H,ddd,J=23.6,6.0,2.8Hz),5.93(0.29H,ddd,J=49.2,4.4,2.4Hz),6.80(0.29H,dd,J=11.2,4.4Hz),7.35-8.15(14.71H,m)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-197.12(0.71F,ddd,J=45.6,23.6,6.8Hz),-205.10(0.29F,ddd,J=49.2,26.4,11.2Hz)

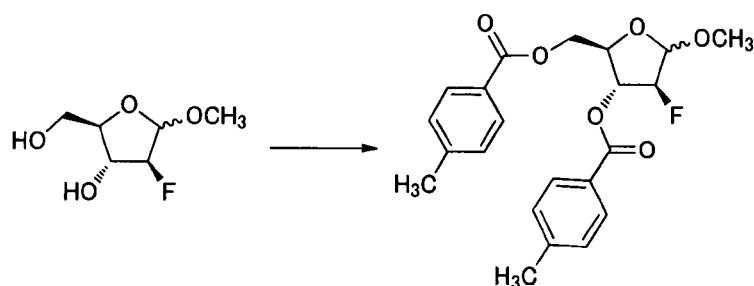
【 0255 】 (2)



【 0256 】 氮氣環境下，於(2R,3R,4R)-3-(苄醯基氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((2-硝基苯)磺醯基)氧基)戊基 = 苯甲酸酯 1.15g 之 N,N-二甲基甲醯胺 4mL 溶液中，添加無水溴化鋰 875mg，並於 60℃ 攪拌 3 小時。反應混合物之以高速液體層析分析的結果，反應率為 98%，生成(2S,3S,4R)-1-(苄醯基氧基)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 苯甲酸酯。

【 0257 】 實施例 10

(1)



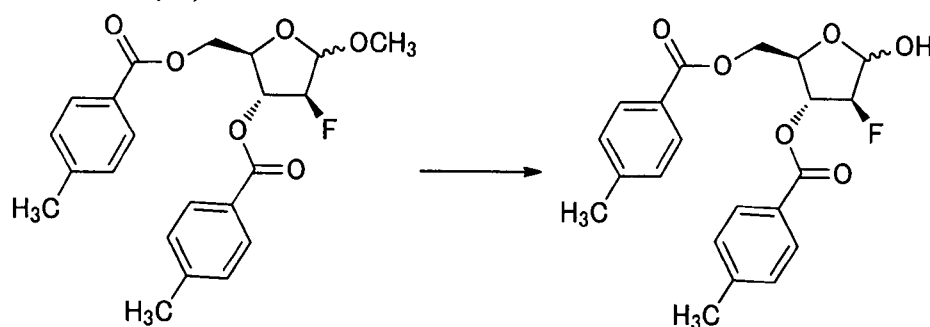
【0258】將 (2R,3R,4S)-4-氟-2-(羥基甲基)-5-甲氧基氧雜環戊烷-3-醇 800mg、氯化四丁基銨 67mg、甲苯 4mL、氫氧化鈉 481mg、水 4mL 及 4-甲基苄醯基氯 1.56g 之混合物於 5℃ 攪拌 1 小時，於室溫攪拌 2.5 小時。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨 2 次，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以管柱層析(乙酸乙酯/己烷=1/10~1/2)純化，獲得白色固體之((2R,3R,4S)-4-氟-5-甲氧基-3-((4-甲基苯基)羰基氧基)氧雜環戊烷-2-基)甲基=4-甲基苯甲酸酯 1.61g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.98-7.93(4H,m),7.25-7.20(4H,m),5.79(1H,ddd,J=17.2,6.0,6.0Hz),5.25(1H,ddd,J=52.4,6.4,4.4Hz),5.07(1H,d,J=4.4Hz),4.72(1H,dd,J=11.6,6.4Hz),4.56(1H,dd,J=11.6,6.4Hz),4.38-4.34(1H,m),3.48(3H,s),2.43(3H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 : -206.73(1F,dd,J=52.1,17.5Hz)

【0259】(2)



【0260】將((2R,3R,4S)-4-氟-5-甲氧基-3-((4-甲基苯基)羰基氧基)氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯 800mg、三氟乙酸 2.2mL 及水 268mg 之混合物於 50℃ 攪拌 7 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 50mL，並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨 3 次，以飽和氯化鈉水溶液洗淨 1 次。分取有機層，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以管柱層析(乙酸乙酯/己烷=1/10~1/2)純化，獲得無色油狀物之((2R,3R,4S)-4-氟-5-羥基-3-((4-甲基苯基)羰基氧基)氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯 720mg。

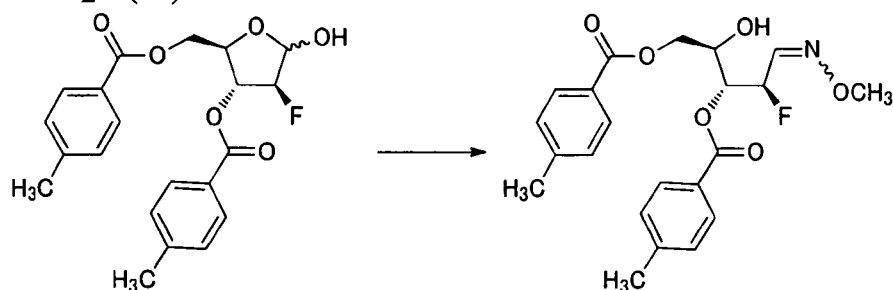
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.97-7.93(4H,m), 7.24-7.21(4H,m), 5.68(1H,dd, $J=10.0, 3.6$ Hz), 5.47(1H,dd, $J=22.0, 4.4$ Hz), 5.16(1H,d, $J=49.2$ Hz), 4.74-4.67(2H,m), 4.60-4.56(1H,m), 2.93(1H,dd, $J=3.4, 3.4$ Hz), 2.42(3H,s), 2.40(3H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-190.09(1F,ddd, $J=49.3, 22.4, 10.4$ Hz)

【0261】(3)



【0262】與實施例 1(1)同樣地，獲得無色油狀物之(2R,3R,4R)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)-3-((4-甲基苯基)羰基氧基)戊基 = 4-甲基苯甲酸酯。

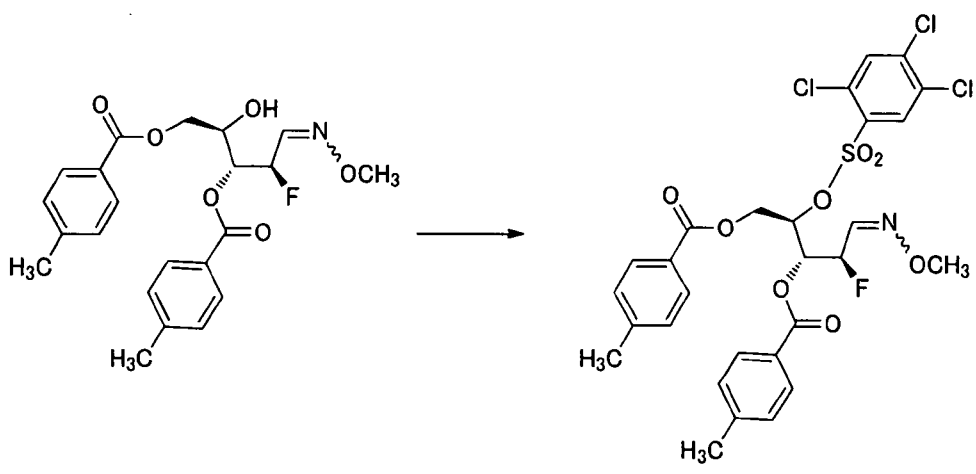
¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

7.97-7.89(4H,m),7.39(0.80H,dd,J=6.8,6.8Hz),7.26-7.21(4H,m),6.83(0.20H,dd,J=11.1,4.7Hz),6.05(0.20H,ddd,J=46.4,4.2,1.5Hz),5.70(0.20H,dd,J=28.2,1.9Hz),5.56(0.80H,ddd,J=45.4,6.9,2.3Hz),5.44(0.80H,ddd,J=26.0,8.4,2.4Hz),4.61(0.80H,dd,J=12.4,3.2Hz),4.57(0.20H,dd,J=11.1,1.9Hz),4.45-4.34(2H,m),3.91(0.60H,s),3.83(2.40H,s),3.03(0.80H,d,J=5.8Hz),2.98(0.20H,d,J=2.4Hz),2.42-2.41(6H,m)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 :

-200.06(0.8F,ddd,J=45.2,25.7,6.9Hz),-207.4(0.2F,ddd,J=46.5,28.2,11.1Hz)

【 0263 】 (4)



【 0264 】 與實施例 7(1)同樣地，獲得白色固體之 (2R,3R,4R)-2-氟-1-(甲氧基亞胺基)-5-((4-甲基苯基)羧基氧基)-4-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊烷-3-基 = 4-甲基苯甲酸酯。

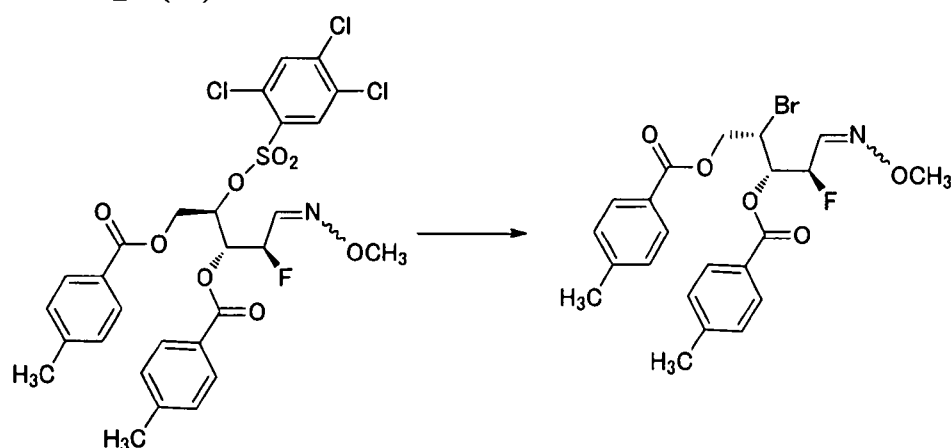
¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

8.06(1H,s),7.83(4H,dd,J=45.8,8.2Hz),7.41-7.39(1.18H,m

), 7.26-7.20 (4H, m), 6.83 (0.82H, dd, J=11.0, 4.6 Hz), 6.00-5.91 (1.41H, m), 5.85-5.83 (0.41H, m), 5.77 (0.18H, ddd, 22.8, 5.9, 3.1 Hz), 5.46 (0.09H, ddd, J=28.5, 6.5, 2.9 Hz), 5.41-5.36 (0.91H, m), 4.72-4.65 (1H, m), 4.56-4.51 (1H, m), 3.90 (2.46H, s), 3.86 (0.54H, s), 2.42 (6H, s)

¹⁹ F-NMR(CDCl ₃)δ	值
-196.58(0.18F,ddd,J=45.6,22.6,6.7Hz),-204.85(0.82F,ddd,J=46.5,26.3,11.0Hz)	

【 0265 】 (5)



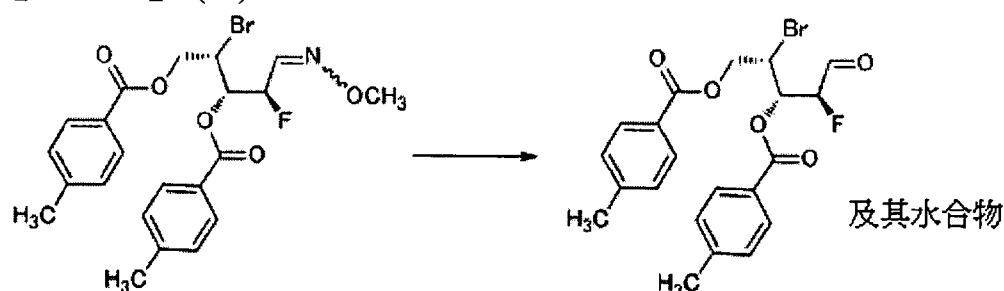
【0266】與實施例 7(2)同樣地，獲得無色油狀物之
(2S,3S,4R)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-3-((4-甲基苯基)
羰基氧基)戊基 = 4-甲基苯甲酸酯。

¹ H-NMR(CDCl ₃)δ	值	:
8.02-7.88(4H,m),7.47(0.86H,dd,J=6.4,6.4Hz),7.28-7.19(4H,m),6.86(0.14H,dd,J=11.2,4.8Hz),6.05(0.14H,ddd,J=47.0,4.7,3.0Hz),5.91(0.14H,ddd,J=24.8,5.7,3.1Hz),5.79(0.86H,ddd,J=17.2,5.7,3.1Hz),5.51(0.86H,ddd,J=46.8,5.2,5.3Hz),4.79-4.70(1.14H,m),4.62-4.54(1.86H,m),3.88(2.58H,m),3.85(0.42H,m),2.43-2.40(6H,m)		

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :

-193.52(0.86F, ddd, $J=46.7, 16.8, 6.3\text{ Hz}$), -203.30(0.14F, ddd, $J=46.9, 24.6, 10.8\text{ Hz}$)

【 0267 】 (6)



【 0268 】 與實施例 1(4)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4S)-2-溴-4-氟-3-((4-甲基苯基)羰基氧基)-5-酮基戊基 = 4-甲基苯甲酸酯及其水合物之混合物。

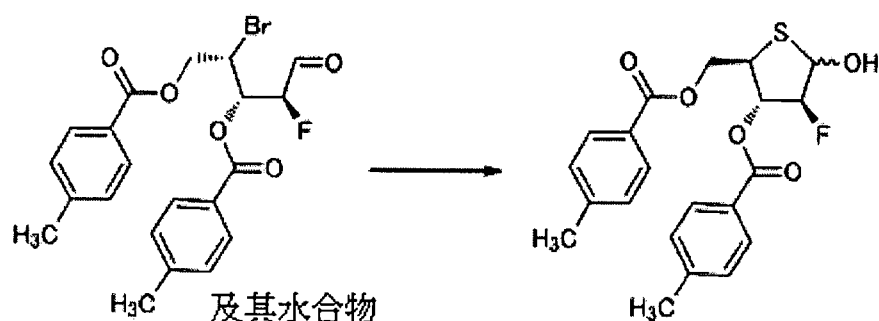
^1H -NMR(CDCl_3) δ 值 :

9.81(1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.01-7.88(4H, m), 7.26-7.18(4H, m), 5.80-4.61(5H, m), 2.42-2.34(6H, m)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :

-210.08(1F, ddd, $J=47.1, 20.8, 6.5\text{ Hz}$)

【 0269 】 (7)



【 0270 】 與實施例 1(5)同樣地，獲得白色固體之 ((2R,3S,4S)-4-氟-5-羥基-3-((4-甲基苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯。

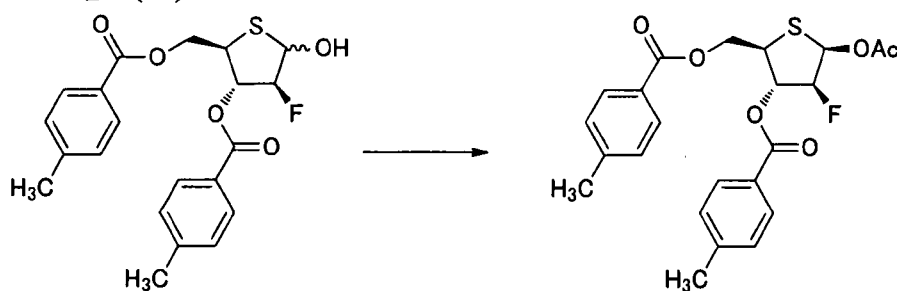
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.01-7.87(4H,m), 7.26-7.14(4H,m), 6.03-5.97(0.54H,m), 5.81(0.46H,dt,J=12.1,4.6Hz), 5.62(0.46H,dd,J=9.6Hz), 5.49(0.54H,dd,J=9.6,5.2Hz), 5.37(0.23H,m), 5.25(0.50H,m), 5.12(0.27H,m), 4.68-4.56(1.1H,m), 4.48-4.46(0.92H,m), 4.19-4.15(0.46H,m), 3.74(0.54H,dd,J=12.0,6.8Hz), 2.81(0.54H,dd,J=5.8,1.4Hz), 2.45-2.37(6.46H,m)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-183.63(0.54F,dd,J=47.4,11.4Hz), -192.74(0.46F,ddd,J=51.2,11.5,5.1Hz)

【 0271 】 (8)



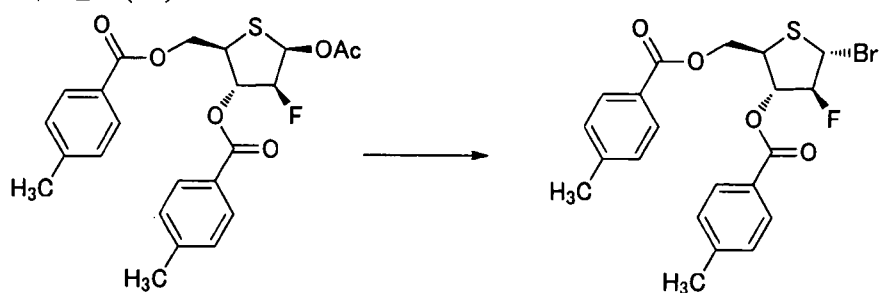
【 0272 】 於 ((2R,3S,4S)-4-氟-5-羥基-3-((4-甲基苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯 1.35g 之四氫呋喃 8.1mL 溶液中，添加二甲基胺基吡啶 12mg 及 2-甲基吡啶 622mg，並於 10℃ 以下添加乙酸酐 511mg，於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，以飽和氯化鈉水溶液洗淨 3 次，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒。於獲得的殘留物中添加甲醇，濾取固形物，獲得白色固體之 ((2R,3S,4S,5R)-5-乙醯基氧基-4-氟-3-((4-甲基苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯 546mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.88(4H, dd, $J=28.0, 8.0\text{Hz}$), 7.16(4H, dd, $J=32.0, 8.0\text{Hz}$), 6.17(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.08-6.01(1H, m), 5.30(1H, ddd, $J=50.8, 9.6, 4.5\text{Hz}$), 4.66(1H, dd, $J=11.2, 6.0\text{Hz}$), 4.47(1H, dd, $J=11.4, 6.6\text{Hz}$), 3.72(1H, dd, $J=13.4, 6.6\text{Hz}$), 2.42(3H, s), 2.36(3H, s), 2.12(3H, s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 : -191.83(1F, dd, $J=50.8, 11.7\text{Hz}$)

【0273】(9)



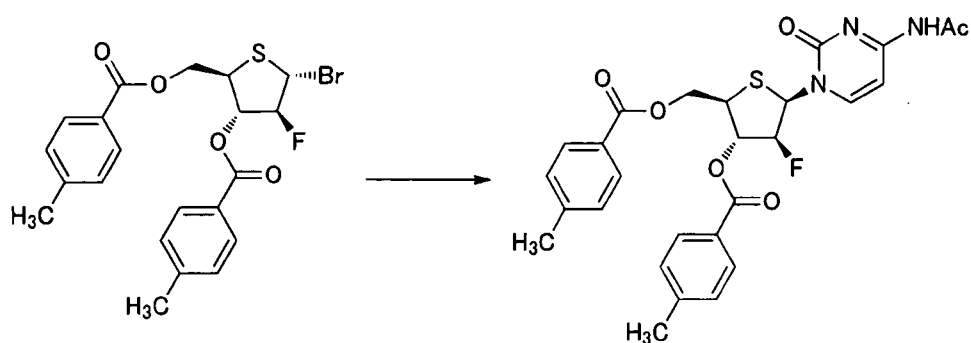
【0274】與實施例 1(7)同樣地，獲得無色油狀物之((2R,3S,4S,5R)-5-溴-4-氟-3-((4-甲基苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 4-甲基苯甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.01-7.86(4H, m), 7.27-7.20(4H, m), 5.82-5.80(0.5H, m), 5.77-5.75(0.5H, m), 5.73-5.71(1H, m), 5.68-5.67(0.5H, m), 5.58-5.56(0.5H, m), 4.66-4.60(1H, m), 4.57-4.49(1H, m), 4.34-4.28(1H, m), 2.42(3H, s), 2.40(3H, s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 : -163.52(1F, dd, $J=46.9, 14.4\text{Hz}$)

【0275】(10)



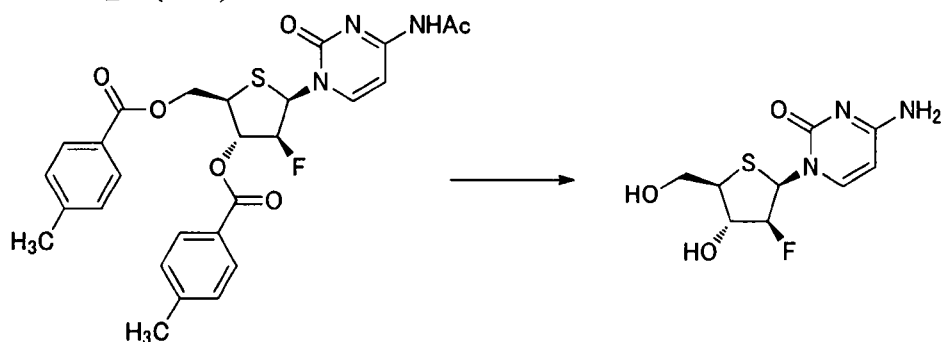
【0276】使用(2R,3S,4S,5R)-5-溴-4-氟-3-((4-甲基苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯之二氯甲烷溶液，與實施例 22(2)同樣地，獲得黃褐色固體之((2R,3S,4S,5R)-5-(4-乙醯胺-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟-3-((4-甲基苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯。

m/z (ESI-正):540.5[M+H]⁺

¹⁹F-NMR(CDC1₃)δ 值 :

-195.82(1F,ddd,J=49.0,23.5,9.2Hz)

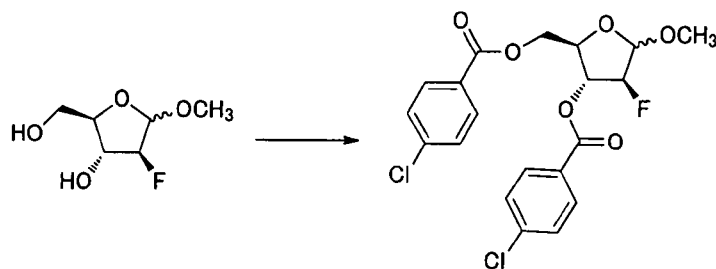
【0277】(11)



【0278】與實施例 1(8)同樣地，獲得(2R,3S,4S,5R)-3-羥基-2-羥基甲基-5-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷。

【0279】實施例 11

(1)



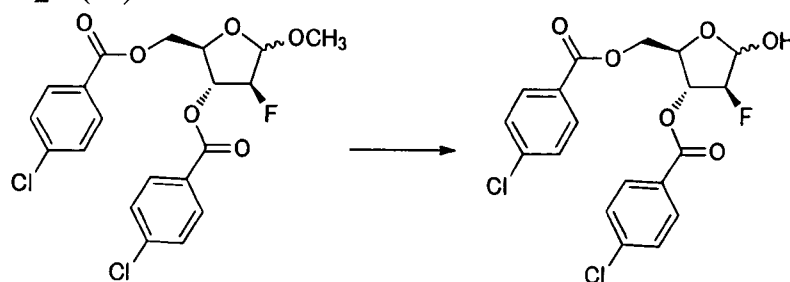
【0280】除了將反應時間作成 8 小時以外，與實施例 10(1)同樣地，獲得白色固體之((2R,3R,4S)-3-((4-氯苯基)羧基氧基)-4-氟-5-甲氧基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-氯苯甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.02-7.96(4H,m), 7.45-7.26(4H,m), 5.83(1H,ddd, $J=17.2, 6.0, 6.0\text{Hz}$), 5.25(1H,ddd, $J=52.0, 6.4, 4.4\text{Hz}$), 5.07(1H,d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.73(1H,dd, $J=11.6, 4.0\text{Hz}$), 4.56(1H,dd, $J=11.6, 6.4\text{Hz}$), 4.37-4.33(1H,m), 3.48(3H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 : -191.75(1F,dd, $J=50.6, 11.9\text{Hz}$)

【0281】(2)



【0282】與實施例 10(2)同樣地，獲得白色固體之((2R,3R,4S)-3-((4-氯苯基)羧基氧基)-4-氟-5-羟基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-氯苯甲酸酯。

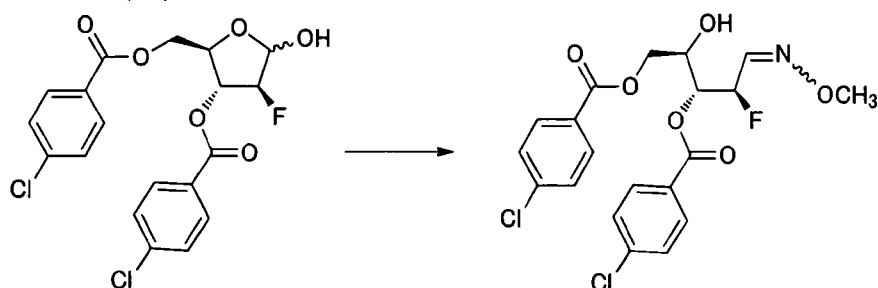
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.01-7.97(4H,m), 7.45-7.39(4H,m), 5.69(1H,d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.46(1H,dd, $J=21.8, 4.2\text{Hz}$), 5.16(1H,d, $J=49.2\text{Hz}$), 4.76-4.59(3H,m), 2.92(1H,brs)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :

-190.45(1F,ddd,J=49.1,21.9,10.1Hz)

【 0283 】 (3)



【 0284 】 與實施例 1(1)同樣地，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-3-((4-氯苯基)羰基氧基)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊基 = 4-氯苯甲酸酯。

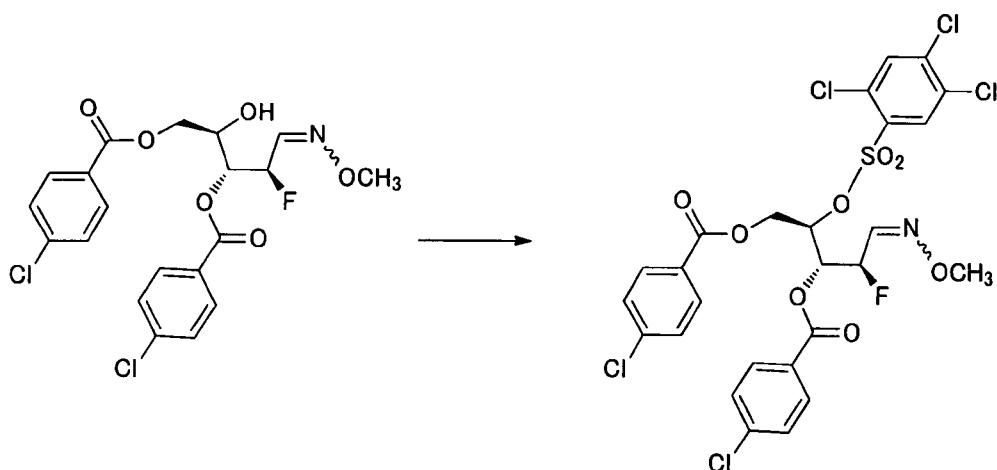
^1H -NMR(CDCl_3) δ 值 :

7.98-7.92(4H,m),7.58(0.86H,dd,J=6.0,6.0Hz),7.45-7.39(4H,m),6.82(0.14H,dd,J=11.2,4.6Hz),6.04(0.14H,ddd,J=46.4,4.6,2.0Hz),5.75(0.14H,dd,J=8.2,2.0Hz),5.55-5.50(1.72H,m),4.63-4.54(1H,m),4.46-4.35(2H,m),3.91(0.42H,s),3.85(2.58H,s),3.08(0.86H,d,J=6.6,1.1Hz),2.91(0.25H,d,J=6.0Hz)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :

-200.31(0.86F,ddd,J=46.5,23.6,5.7Hz),-207.35(0.14F,ddd,J=45.2,29.2,10.4Hz)

【 0285 】 (4)



【 0286 】 與實施例 7(1)同樣地，獲得白色固體之
(2R,3R,4R)-1-((4-氯苯基)羰基氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞
胺基)-2-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊烷-3-基 = 4-氯
苯甲酸酯。

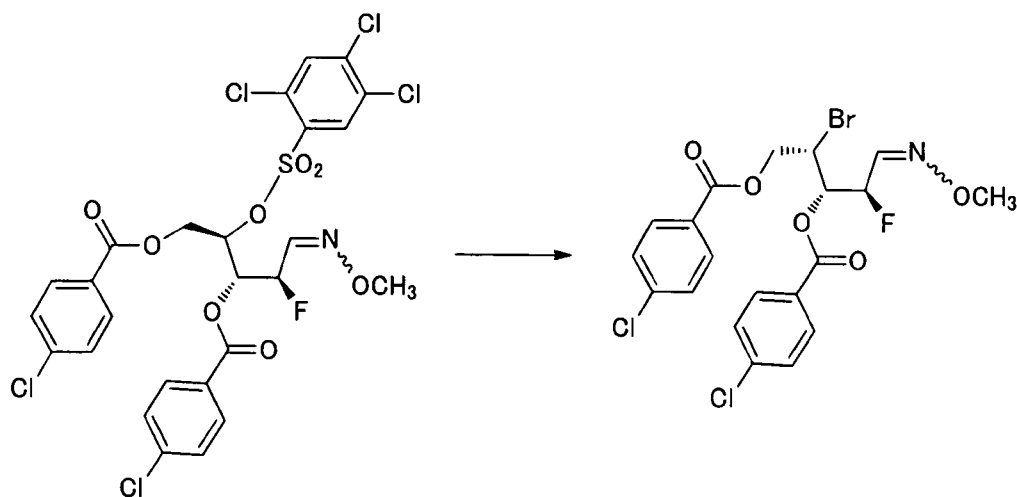
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.99(1H,s), 7.96-7.89(4H,m), 7.65(1H,s), 7.44-7.40(4H,m),
7.35(1H,m), 5.62-5.58(1H,m), 5.37-5.22(2H,m), 4.84-4.79(
1H,m), 4.68-4.63(1H,m), 3.83(3H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-190.52(1F,ddd, $J=47.4, 17.4, 6.5\text{Hz}$)

【 0287 】 (5)



【0288】與實施例 7(2)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4R)-2-溴-3-((4-氯苯基)羰基氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊基 = 4-氯苯甲酸酯。

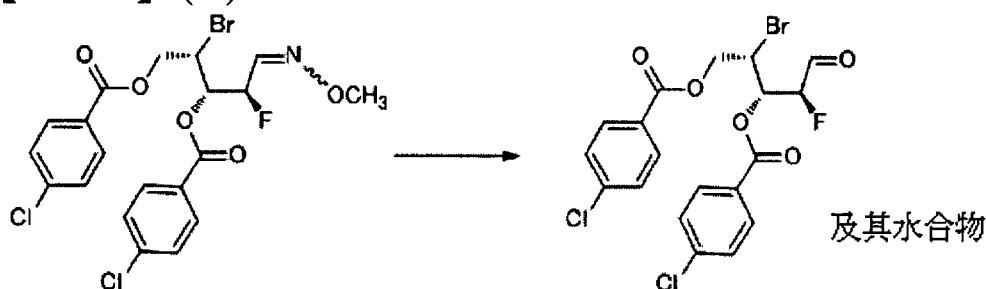
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.02-7.91(4H,m), 7.46-7.40(5H,m), 5.87(1H,ddd, $J=6.1, 6.1, 1.7\text{Hz}$), 5.14(1H,ddd, $J=46.8, 27.2, 11.7\text{Hz}$), 4.65-4.64(2H, m), 4.53-4.48(1H,m), 3.81(3H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-171.64(1F,ddd, $J=46.6, 8.7, 5.2\text{Hz}$)

【0289】(6)



【0290】除了反應於 60℃ 進行 7 小時，之後於室溫進行 3 日之外，與實施例 1(4)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4S)-2-溴-3-((4-氯苯基)羰基氧基)-4-氟-5-酮基戊基 = 4-氯苯甲酸酯及其水合物之混合物。

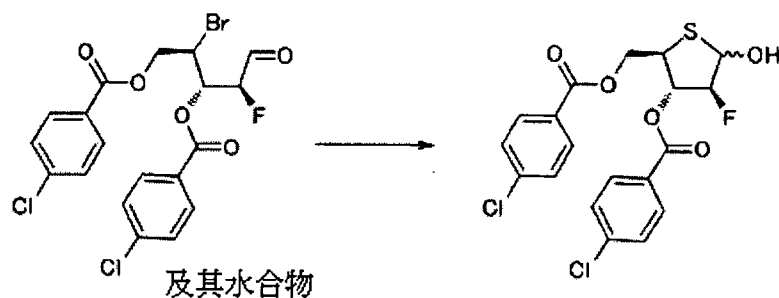
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.80-9.78(1H,m), 8.02-7.90(4H,m), 7.48-7.39(4H,m), 5.80-4.54(5H,m)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-194.14(1F,ddd, $J=47.3, 18.5, 4.4\text{Hz}$)

【0291】(7)



【0292】除了反應於室溫進行 24 小時以外，與實施例 1(5)同樣地，獲得黃褐色固體之((2R,3S,4S)-3-((4-氯苯基)羰基氧基)-4-氟-5-羥基硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-氯苯甲酸酯。

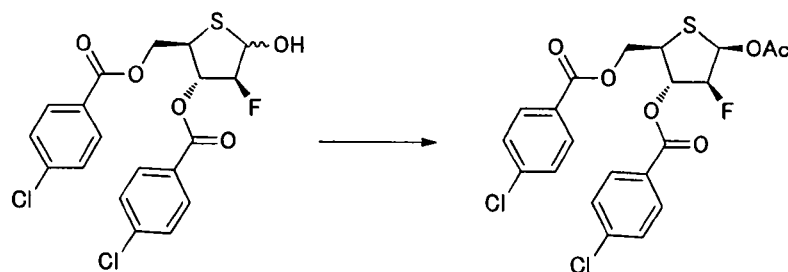
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.00-7.90(4H,m), 7.44-7.31(4H,m), 6.04-6.01(0.56H,m), 5.79(0.44H,dt, $J=12.6, 5.3\text{ Hz}$), 5.68-5.62(0.44H,m), 5.48(0.54H,dd, $J=8.8, 4.4\text{ Hz}$), 5.37-5.36(0.22H,m), 5.27-5.24(0.50H,m), 5.12-5.11(0.28H,m), 4.65-4.59(1.3H,m), 4.49-4.47(0.7H,m), 4.20-4.15(0.44H,m), 2.79(0.54H,d, $J=4.0\text{ Hz}$), 2.37(0.54H,d, $J=8.0\text{ Hz}$)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-183.81(0.54F,dd, $J=46.7, 11.8\text{ Hz}$), -192.29(0.46F,ddd, $J=51.6, 11.8, 4.2\text{ Hz}$)

【0293】(8)



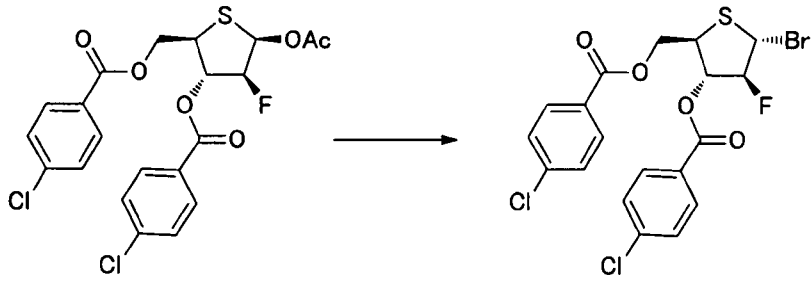
【0294】與實施例 10(8)同樣地，獲得白色固體之((2R,3S,4S,5R)-5-乙醯基氧基-3-((4-氯苯基)羰基氧基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-氯苯甲酸酯。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

7.96(4H,dd,J=14.0,2.4Hz),7.41(4H,dd,J=18.8,8.4Hz),6.23(1H,dd,J=14.0,2.0Hz),5.82(1H,ddd,J=12.0,8.0,3.0Hz),5.38(1H,ddd,J=44.8,3.4,2.3Hz),4.55-4.43(2H,m),4.10-4.07(1H,m),2.12(3H,s)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 : -191.76(1F,dd,J=50.8,11.7Hz)

【 0295 】 (9)



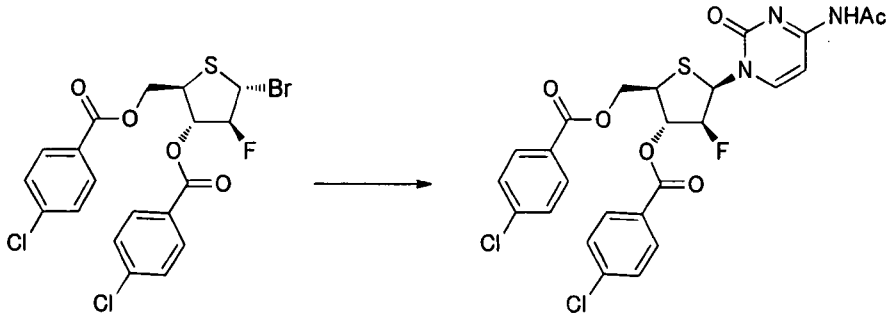
【 0296 】與實施例 1(7)同樣地，獲得黃褐色油狀物之 ((2R,3S,4S,5R)-5-溴 -3-((4-氯苯基)羰基氧基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-氯苯甲酸酯。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

8.01(4H,dd,J=16.8,8.4Hz),7.42(4H,dd,J=10.8,8.4Hz),5.82-5.80(0.5H,m),5.77-5.76(0.5H,m),5.74-5.73(1H,m),5.69(0.5H,brs),5.58-5.56(0.5H,m),4.65-4.50(1H,m),4.32-4.26(1H,m)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 : -163.51(1F,dd,J=47.2,14.5Hz)

【 0297 】 (10)

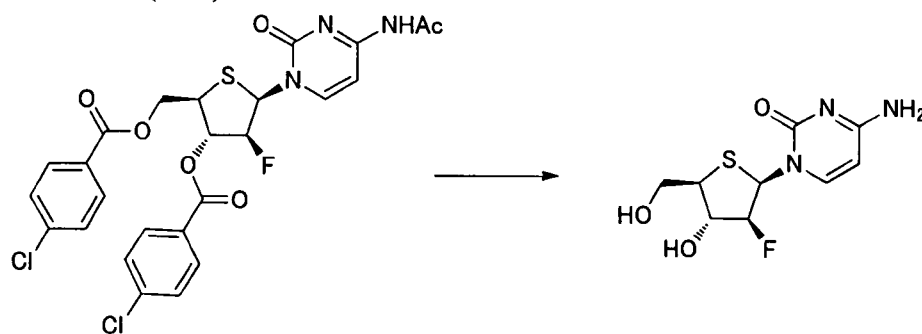


【0298】與實施例 22(2)同樣地，獲得淡黃色固體之((2R,3S,4S,5R)-3-((4-氯苯基)羰基氧基)-5-(4-乙醯胺-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-氯苯甲酸酯。

m/z (ESI-正):580.4[M+H]⁺

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 :
-196.19(1F,ddd,J=49.1,23.9,8.7Hz)

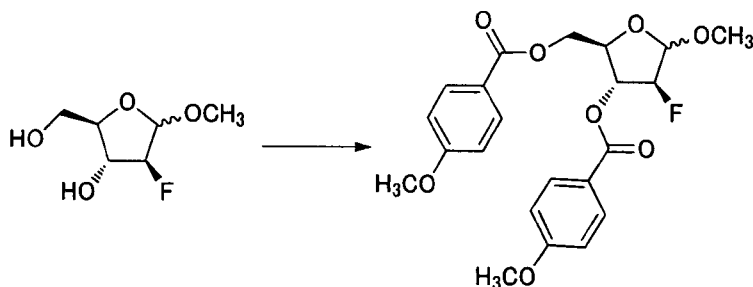
【0299】(11)



【0300】與實施例 1(8)同樣地，獲得(2R,3S,4S,5R)-3-羥基-2-羥基甲基-5-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷。

【0301】實施例 12

(1)



【0302】與實施例 10(1)同樣地，獲得無色油狀物之((2R,3R,4S)-4-氟-5-甲氧基-3-((4-甲氧基苯基)羰基氧基)氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲氧基苯甲酸酯。

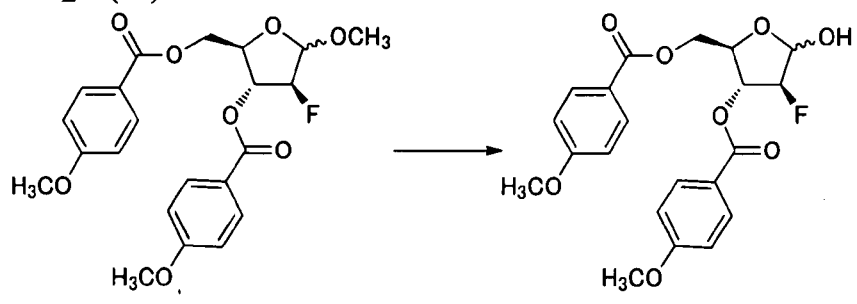
¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

8.03-7.98(4H,m),6.93-6.88(4H,m),5.45(1H,dd,J=23.2,4.8 Hz),5.21-5.03(2H,m),4.71(1H,dd,J=12.0,3.6Hz),4.60(1H, dd,J=12.0,4.4Hz),4.47-4.50(1H,m),3.87(3H,s),3.85(3H,s),3.45(3H,s)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 :

-190.34(1F,ddd,J=49.3,23.1,10.5Hz)

【 0303 】 (2)



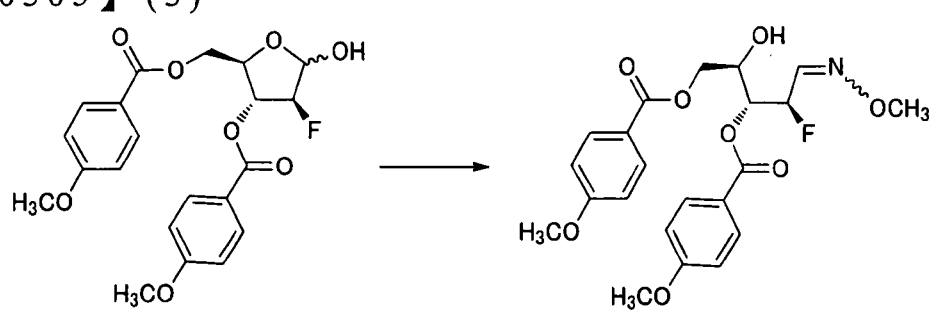
【 0304 】 與實施例 10(2)同樣地，獲得無色油狀物之 ((2R,3R,4S)-4-氟-5-羥基-3-((4-甲氧基苯基)羰基氧基)氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲氧基苯甲酸酯。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

8.03-7.97(4H,m),6.94-6.88(4H,m),5.68(1H,dd,J=10.4,3.6 Hz),5.45(1H,dd,J=22.2,4.2Hz),5.15(1H,d,J=49.2Hz),4.72-4.55(3H,m),3.34(1H,dd,J=3.4Hz)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 : -189.89--190.10(1F,m)

【 0305 】 (3)



【0306】與實施例 1(1)同樣地，獲得無色油狀物之
(2R,3R,4R)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)-3-((4-甲氧基
苯基)羰基氧基)戊基 = 4-甲氧基苯甲酸酯。

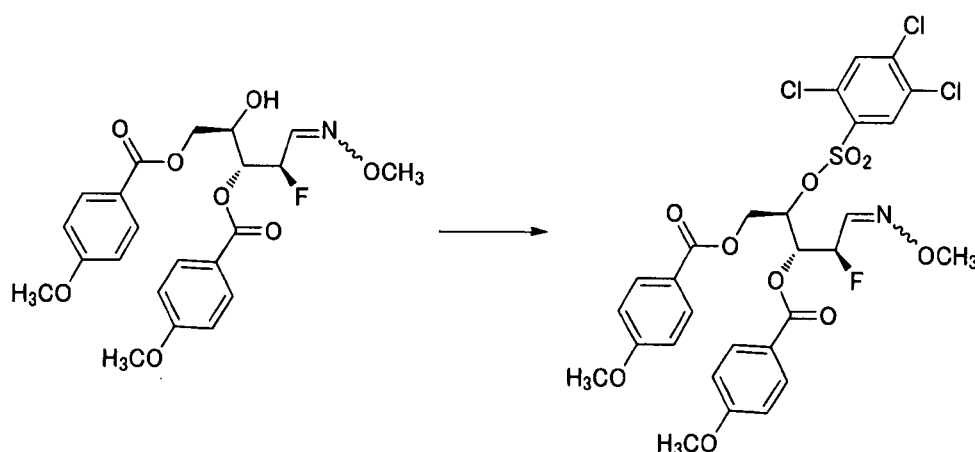
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.04-7.96(4H,m),7.39(0.70H,dd,J=6.0,6.0Hz),6.94-6.89(
4H,m),6.83(0.30H,dd,J=11.0,4.8Hz),6.05(0.30H,ddd,J=46
.5,4.8,1.9Hz),5.71-5.62(0.30H,m),5.56(0.70H,ddd,J=45.4
,6.9,2.3Hz),5.42(0.70H,ddd,J=26.0,8.4,2.3Hz),4.62-4.54(
1H,m),4.42-4.32(2H,m),3.91(0.9H,s),3.87-3.85(6H,m),3.
83(2.1H,s),3.06(0.7H,d,J=2.4Hz),3.01(0.3H,d,J=2.4Hz)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

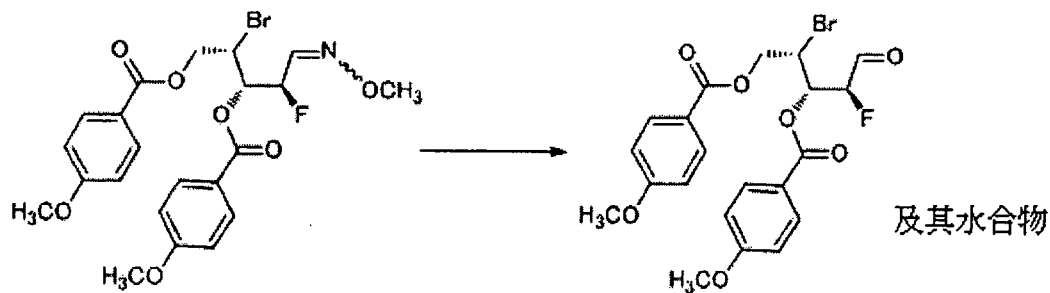
-200.11(0.7F,ddd,J=45.2,26.0,6.8Hz),-207.36(0.3F,ddd,J
=46.5,28.4,10.9Hz)

【0307】(4)



【0308】與實施例 7(1)同樣地，獲得無色油狀物之
(2R,3R,4R)-2-氟-1-(甲氧基亞胺基)-5-((4-甲氧基苯基)
羰基氧基)-4-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊烷-3-基 =
4-甲氧基苯甲酸酯。

【0311】(6)



【0312】除了反應於 60℃ 進行 14 小時以外，與實施例 1(4)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4S)-2-溴-4-氟-3-((4-甲氧基苯基)羰基氧基)-5-酮基戊基 = 4-甲氧基苯甲酸酯及其水合物之混合物。

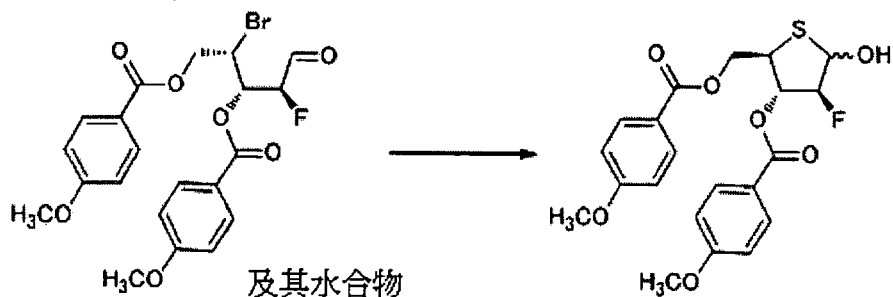
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.85-9.70(1H,m), 8.02-7.91(4H,m), 6.94-6.86(4H,m), 6.07-4.38(5H,m), 3.87-3.84(6H,m)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-210.07(1F,ddd, $J=47.3, 20.9, 6.4\text{Hz}$)

【0313】(7)



【0314】除了反應於室溫進行 5 小時以外，與實施例 1(5)同樣地，獲得無色油狀物之 ((2R,3S,4S)-4-氟-5-羥基-3-((4-甲氧基苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲氧基苯甲酸酯。

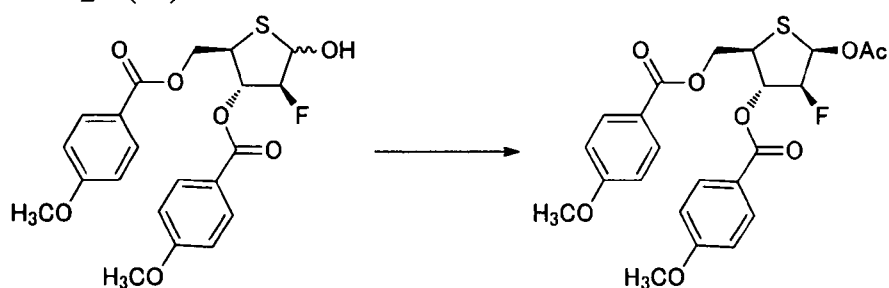
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.02-7.93(4H,m), 6.93-6.82(4H,m), 6.32-5.97(0.54H,m), 5.80(0.46H,dt,J=12.2,4.9Hz), 5.61(0.46H,dt,J=9.7,9.7Hz), 5.48(0.54H,dd,J=9.5,5.0Hz), 5.36-5.35(0.23H,m), 5.25-5.23(0.50H,m), 5.14-5.09(0.27H,m), 4.65-4.54(1.3H,m), 4.47-4.45(0.7H,m), 4.25-4.17(0.46H,m), 3.87-3.83(6H,m), 3.73(0.54H,d,J=12.3,6.7Hz), 2.78(0.54H,d,J=5.3Hz), 2.69(0.46H,d,J=8.6Hz)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-183.54(0.54F,dd,J=47.1,11.4Hz), -192.82(0.46F,ddd,J=51.4,11.7,5.1Hz)

【 0315 】 (8)



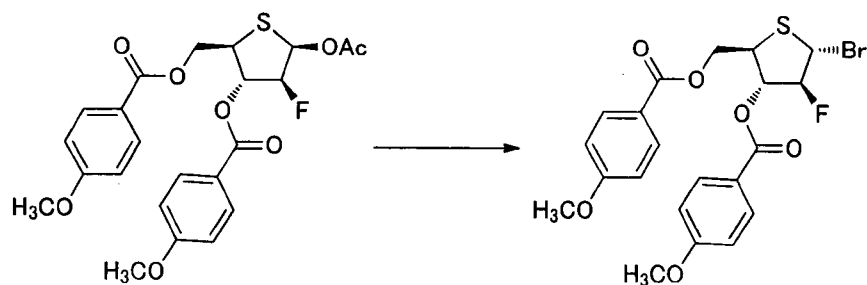
【 0316 】 與實施例 10(8)同樣地，獲得白色固體之((2R,3S,4S,5R)-5-乙醯基氧基-4-氟-3-((4-甲氧基苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基-4-甲氧基苯甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.98(4H,dd,J=9.8,9.8Hz), 6.89(4H,dd,J=16.4,8.8Hz), 6.22(1H,dd,J=13.6,1.8Hz), 5.81(1H,ddd,J=12.3,8.2,3.0Hz), 5.37(1H,ddd,J=45.0,3.5,2.2Hz), 4.54-4.40(2H,m), 4.15-4.03(1H,m), 3.87(3H,s), 3.85(3H,s), 2.11(3H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 : -191.95(1F,dd,J=50.8,11.7Hz)

【0317】(9)



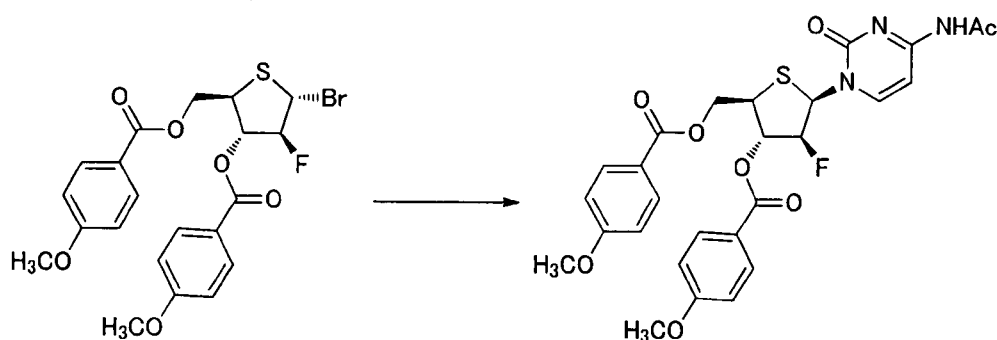
【0318】與實施例 1(7)同樣地，獲得白色固體之 ((2R,3S,4S,5R)-5-溴-4-氟-3-((4-甲氧基苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲氧基苯甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.03(4H, dd, $J=20.9, 8.9\text{Hz}$), 6.91(4H, dd, $J=11.3, 8.9\text{Hz}$), 5.81-5.79(0.5H, m), 5.76-5.74(0.5H, m), 5.72-5.71(1H, m), 5.68(0.5H, brs), 5.58-5.56(0.5H, m), 4.64-4.47(1H, m), 4.33-4.27(1H, m), 3.87(3H, s), 3.85(3H, s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 : -163.56(1F, dd, $J=47.2, 14.8\text{Hz}$)

【0319】(10)



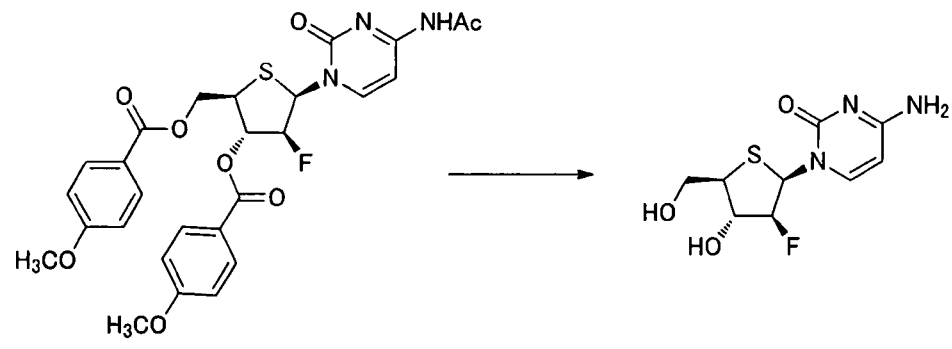
【0320】使用 ((2R,3S,4S,5R)-5-溴-4-氟-3-((4-甲氧基苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲氧基苯甲酸酯之二氯甲烷溶液，與實施例 22(2)同樣地，獲得淡黃色固體之 ((2R,3S,4S,5R)-5-(4-乙醯胺-2-酮基-1,2-二氫嘓啶-1-基)-4-氟-3-((4-甲氧基苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲氧基苯甲酸酯。

m/z (ESI-正):572.5[M+H]⁺

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 :

-196.14(1F,ddd,J=49.6,23.7,8.9Hz)

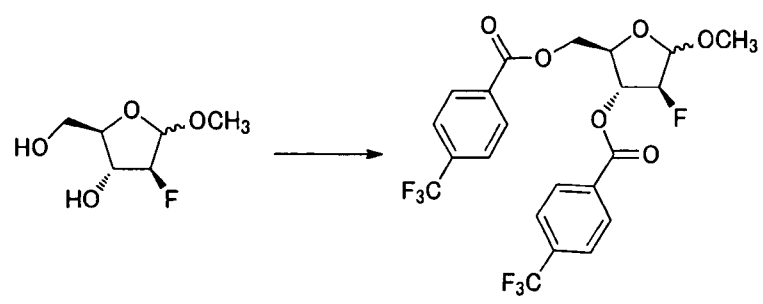
【0321】(11)



【0322】與實施例 1(8)同樣地，獲得(2R,3S,4S,5R)-3-羥基-2-羥基甲基-5-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷。

【0323】實施例 13

(1)



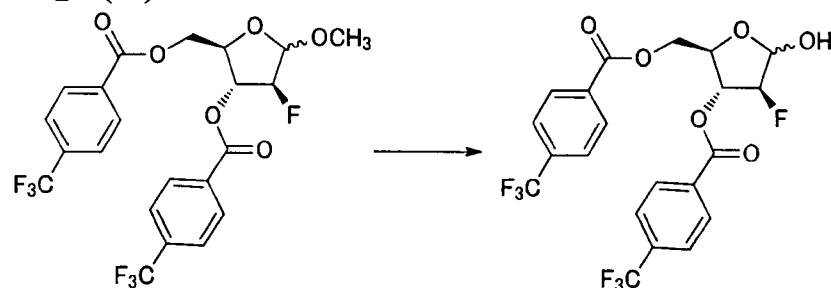
【0324】與實施例 10(1)同樣地，獲得白色固體之((2R,3R,4S)-4-氟-5-甲氧基-3-((4-(三氟甲基)苯基)羰基氧基)氧雜環戊烷-2-基)甲基=4-(三氟甲基)苯甲酸酯。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

8.21-8.15(4H,m),7.68-7.75(4H,m),5.83(1H,ddd,J=17.2,6.0,6.0Hz),5.28(1H,ddd,J=52.0,6.4,4.4Hz),5.09(1H,d,J=4.4Hz),4.78(1H,dd,J=12.0,4.0Hz),4.62(1H,dd,J=12.0,6.4Hz),4.41-4.37(1H,m),3.49(3H,s)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :
 -63.16(3F,s), -63.23(3F,s), -206.61(1F,dd, $J=52.3, 16.9\text{ Hz}$)

【0325】(2)

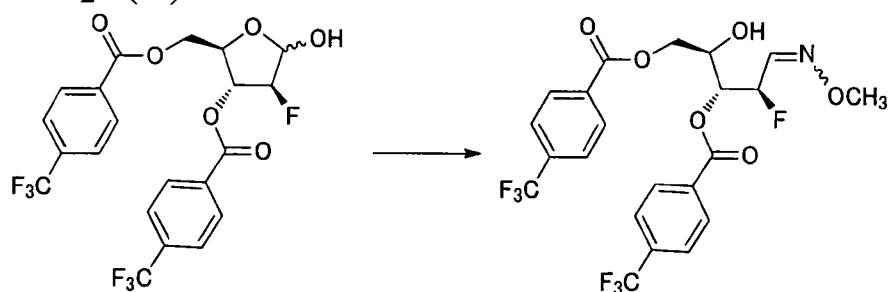


【0326】與實施例 10(2)同樣地，獲得無色油狀物之
 ((2R,3R,4S)-4-氟-5-羥基-3-((4-(三氟甲基)苯基)羰基氧基)氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-(三氟甲基)苯甲酸酯。

^1H -NMR(CDCl_3) δ 值 :
 8.18(4H,dd, $J=7.8, 7.8\text{ Hz}$), 7.73(4H,dd, $J=12.4, 4.4\text{ Hz}$), 5.72(1H,dd, $J=9.8, 2.6\text{ Hz}$), 5.51(1H,dd, $J=21.6, 4.0\text{ Hz}$), 5.19(1H,d, $J=49.2\text{ Hz}$), 4.82-4.78(1H,m), 4.72-4.64(2H,m), 2.85(1H,dd, $J=3.2, 3.2\text{ Hz}$)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :
 -63.16(3F,s), -63.24(3F,s), -190.66(1F,dddd, $J=49.0, 21.7, 9.6, 2.4\text{ Hz}$)

【0327】(3)



【0328】與實施例 1(1)同樣地，獲得無色油狀物之
 (2R,3R,4R)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)-3-((4-(三氟甲基)苯基)羰基氧基)戊基 = 4-(三氟甲基)苯甲酸酯。

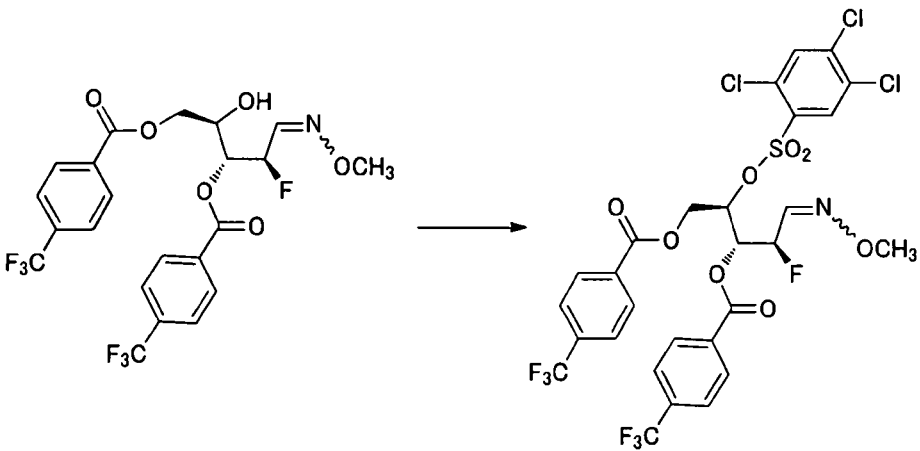
¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

8.19-8.11(4H,m),7.74-7.69(4H,m),7.40(0.64H,dd,J=6.4,6.4Hz),6.83(0.36H,dd,J=11.2,4.4Hz),6.10(0.36H,ddd,J=46.4,4.5,2.0Hz),5.82(0.36H,dd,J=8.1,1.9Hz),5.65(0.32H,dd,J=6.4,2.4Hz),5.57-5.48(0.96H,m),4.67-4.60(1H,m),4.51-4.41(2H,m),3.93(1.08H,s),3.82(1.92H,s),2.88(0.64H,d,J=5.8Hz),2.83(0.36H,d,J=5.9Hz),

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 :

-63.23(3F,s),-63.28(3F,s),-200.2(0.64F,ddd,J=45.2,25.3,7.2Hz),-207.4(0.36F,ddd,J=46.3,27.5,11.3Hz)

【 0329 】 (4)



【 0330 】 與實施例 7(1)同樣地，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-2-氟-1-(甲氧基亞胺基)-4-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)-5-((4-(三氟甲基)苯基)羰基氧基)戊烷-3-基 = 4-(三氟甲基)苯甲酸酯。

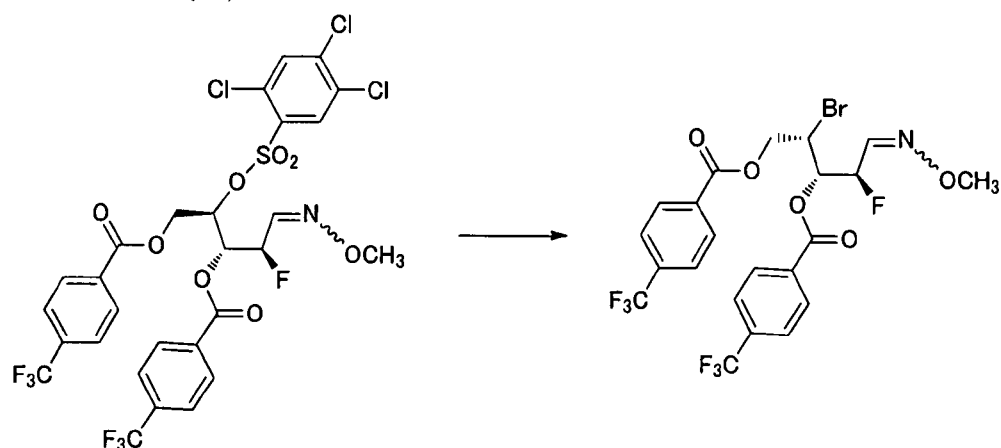
¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

8.15-8.05(5H,m),7.75-7.70(4H,m),7.50(1H,s),7.41(0.65H,dd,J=6.6,6.6Hz),6.81(0.35H,dd,J=11.3,4.4Hz),6.02(0.35H,ddd,J=25.7,5.9,2.5Hz),5.95-5.93(0.17H,m),5.86-5.78(0

.82H,m),5.51-5.38(1.65H,m),4.81-4.74(1H,m),4.63-4.57(1H,m),3.92(1.95H,s),3.83(1.05H,s)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :
-63.23(3F,s),-63.30(3F,s),-196.6(0.65F,ddd,J=45.6,21.9,6.9Hz),-204.9(0.35F,ddd,J=46.9,25.9,11.4Hz)

【 0331 】 (5)

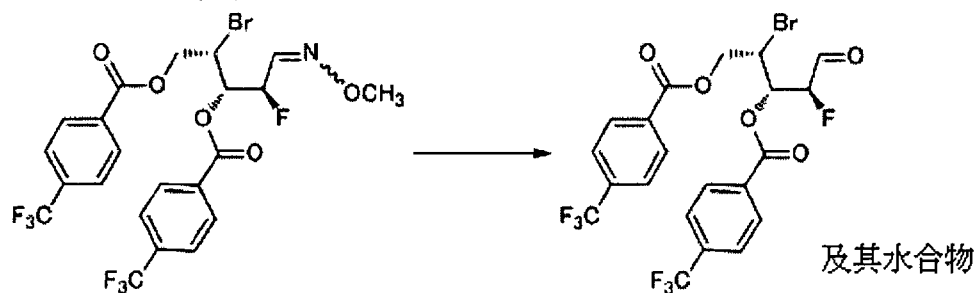


【 0332 】 與實施例 7(2)同樣地，獲得無色油狀物之(2S,3S,4R)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-3-((4-(三氟甲基)苯基)羰基氧基)戊基=4-(三氟甲基)苯甲酸酯。

^1H -NMR(CDCl_3) δ 值 :
8.23-8.08(4H,m),7.76-7.66(4H,m),7.49(0.82H,dd,J=6.4,6.4Hz),6.87(0.18H,dd,J=11.2,4.8Hz),6.07(0.18H,ddd,47.0,4.6,3.3Hz),5.93(0.18H,ddd,23.8,5.7,3.2Hz),5.83(0.82H,ddd,15.6,6.2,3.0Hz),5.53(0.82H,ddd,46.8,6.3,6.3Hz),4.81-4.70(1H,m),4.81-4.74(1H,m),4.65-4.58(1H,m),3.90(2.46H,s),3.88(0.54H,s)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :
-63.24(3F,s),-63.27(3F,s),-193.37(0.82F,ddd,J=46.7,15.4,6.4Hz),-202.98(0.18F,ddd,J=47.1,23.5,10.7Hz)

【0333】(6)



【0334】除了反應於 60℃ 進行 8 小時，接著於 70℃ 進行 2 小時以外，與實施例 1(4)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4S)-2-溴-4-氟-5-酮基-3-((4-(三氟甲基)苯基)羰基氧基)戊基 = 4-(三氟甲基)苯甲酸酯及其水合物之混合物。

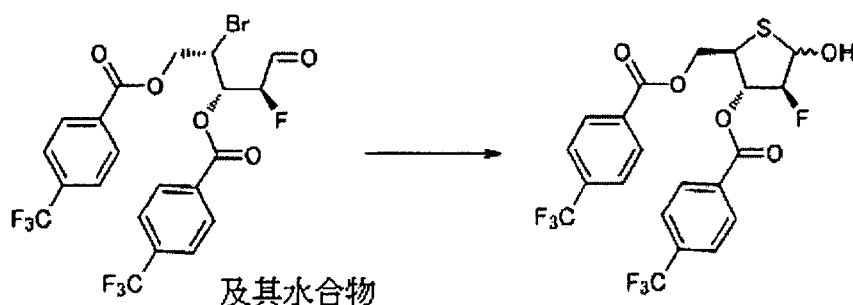
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.84(1H,d,J=5.6Hz),8.23-8.03(4H,m),7.78-7.57(4H,m),5.89-4.09(5H,m)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-63.28(3F,s),-63.36(3F,s),-210.07(1F,ddd,J=47.1,20.1,5.8Hz)

【0335】(7)



【0336】除了反應進行 6 小時以外，與實施例 1(5)同樣地，獲得白色固體之 ((2R,3S,4S)-4-氟-5-羥基-3-((4-(三氟甲基)苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-(三氟甲基)苯甲酸酯。

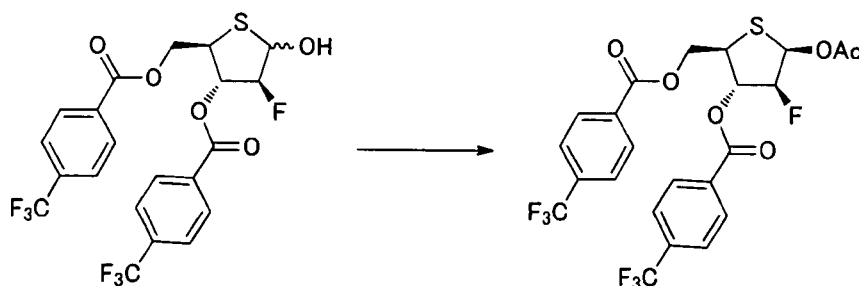
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.18-8.07(4H,m), 7.75-7.58(4H,m), 6.10-6.06(0.53H,m), 5.84(0.47H,dt,13.0,6.0Hz), 5.67(0.47H,dd,J=10.2,7.1Hz), 5.49(0.53H,dd,J=8.4,4.1Hz), 5.40-5.39(0.23H,m), 5.30-5.27(0.50H,m), 5.17-5.14(0.27H,m), 5.17-4.65(1.3H,m), 4.55-4.53(0.7H,m), 4.22(0.47H,m), 3.78(0.53H,dd,J=13.0,6.2Hz), 2.91(0.53H,d,J=4.4Hz), 2.45(0.47H,d,J=7.0Hz)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-63.28(3F,s), -63.30(3F,s), -184.00(0.47F,dd,J=47.4,11.9Hz), -192.00(0.53F,ddd,J=51.4,11.8,3.7Hz)

【 0337 】 (8)



【 0338 】除了將於獲得的殘留物添加的溶媒由甲醇變更為己烷以外，與實施例 10(8)同樣地，獲得白色固體之((2R,3S,4S,5R)-5-乙醯基氧基-4-氟-3-((4-(三氟甲基)苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基=4-(三氟甲基)苯甲酸酯。

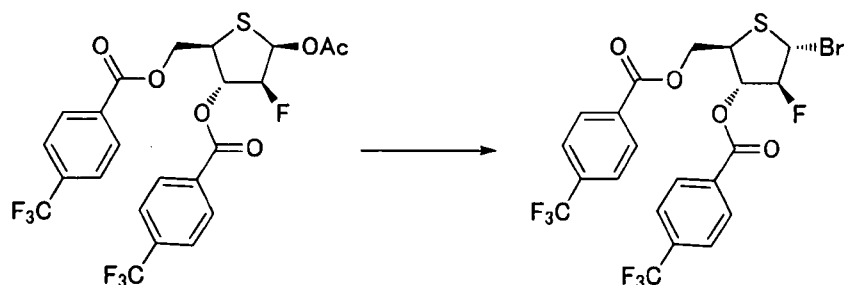
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.05(4H,dd,J=22.0,8.0Hz), 7.62(4H,dd,J=48.2,8.2Hz), 6.19(1H,d,J=4.4Hz), 6.11-6.04(1H,m), 5.32(1H,ddd,J=50.6,9.1,4.5Hz), 4.62(1H,ddd,J=55.6,11.4,6.6Hz), 3.78(1H,dd,J=13.6,6.8Hz), 2.16(3H,s)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :

-63.32(3F,s), -63.33(3F,s), -191.78(1F,dd, $J=50.6, 11.9\text{ Hz}$)

【0339】(9)



【0340】與實施例 1(7)同樣地，獲得無色油狀物之 ((2R,3S,4S,5R)-5-溴-4-氟-3-((4-(三氟甲基)苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-(三氟甲基)苯甲酸酯。

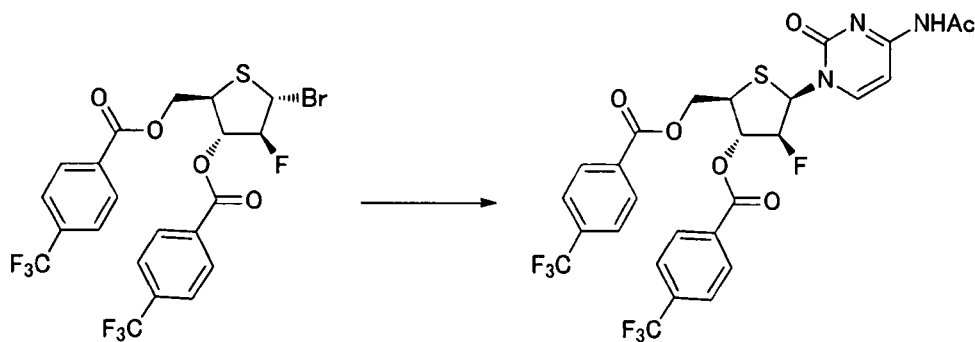
^1H -NMR(CDCl_3) δ 值 :

8.19(4H,dd, $J=15.8, 8.0\text{ Hz}$), 7.72(4H,dd, $J=9.0, 9.0\text{ Hz}$), 5.87-5.85(0.5H,m), 5.82-5.80(0.5H,m), 5.76(1H,brs), 5.71(0.5H,brs), 5.61(0.5H,brs), 4.68-4.59(2H,m), 4.36-4.30(1H,m)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :

-63.20(3F,s), -63.28(3F,s), -163.52(1F,dd, $J=46.9, 14.4\text{ Hz}$)

【0341】(10)



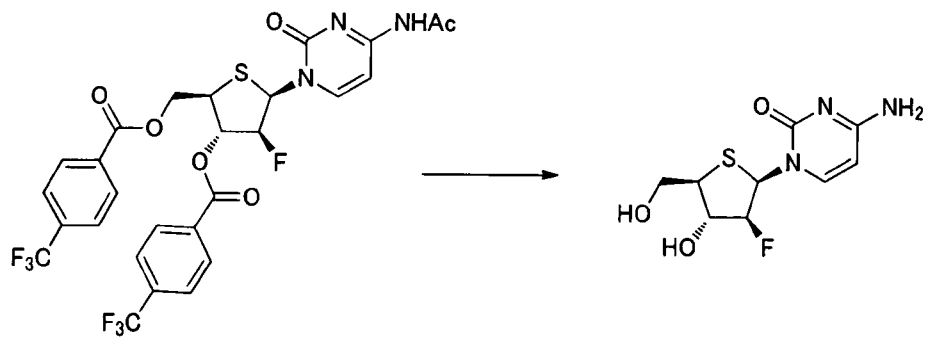
【0342】使用 ((2R,3S,4S,5R)-5-溴-4-氟-3-((4-(三氟甲基)苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-(三氟甲基)苯甲酸酯之二氯甲烷溶液，與實施例 22(2)同樣地，獲得

淡黃色固體之((2R,3S,4S,5R)-5-(4-乙醯胺-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟-3-((4-(三氟甲基)苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基=4-(三氟甲基)苯甲酸酯。

$m/z(\text{ESI-正}):648.5[\text{M}+\text{H}]^+$

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :
-196.23(1H,ddd,J=49.7,24.5,8.7Hz).

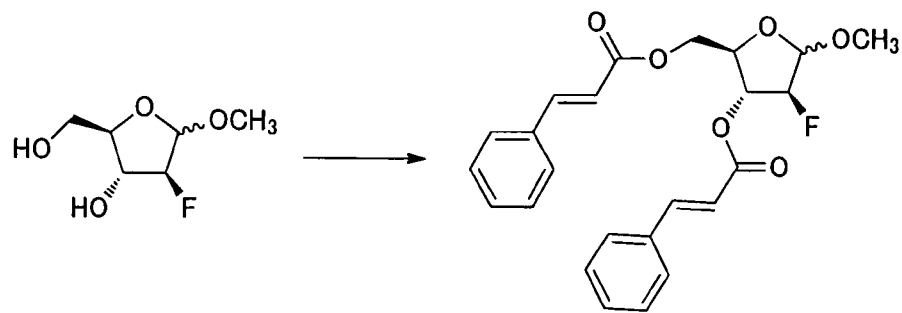
【0343】(11)



【0344】與實施例 1(8)同樣地，獲得(2R,3S,4S,5R)-3-羥基-2-羥基甲基-5-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷。

【0345】實施例 14

(1)



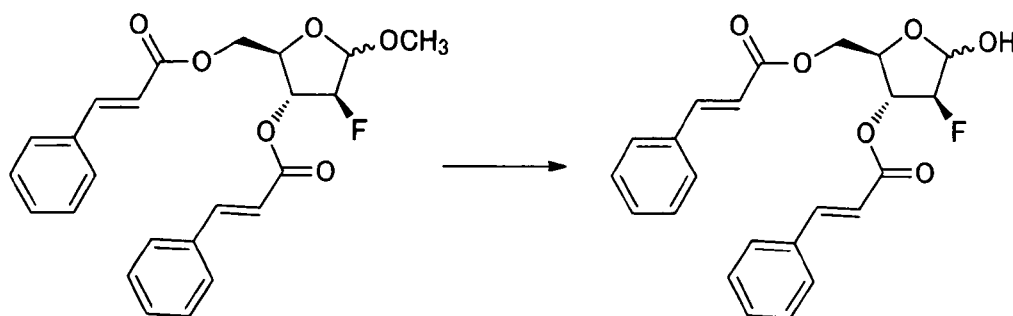
【0346】與實施例 10(1)同樣地，獲得白色固體之((2R,3R,4S)-4-氟-5-甲氧基-3-((3-苯基-2-丙烯醯基)氧基)氧雜環戊烷-2-基)甲基=3-苯基-2-丙烯酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.74(2H,dd,J=16.0,5.6),7.54-7.51(4H,m),7.42-7.36(6H,m),6.47(2H,dd,J=16.0,6.8Hz),5.63(1H,ddd,J=17.2,6.0,6.0Hz),5.20(1H,ddd,J=52.4,6.4,4.4Hz),5.05(1H,d,J=4.4Hz),4.62(1H,dd,J=11.6,4.0Hz),4.40(1H,dd,J=11.6,7.2Hz),4.31-4.24(1H,m),3.52(3H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 : -206.91(1F,dd,J=52.3,16.9Hz)

【0347】(2)



【0348】除了將反應溫度設成 70°C 、反應時間設成 4 小時以外，與實施例 10(2)同樣地，獲得無色油狀物之 ((2R,3R,4S)-4-氟-5-羥基-3-((3-苯基-2-丙烯酸酯基)氧基)氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 3-苯基-2-丙烯酸酯。

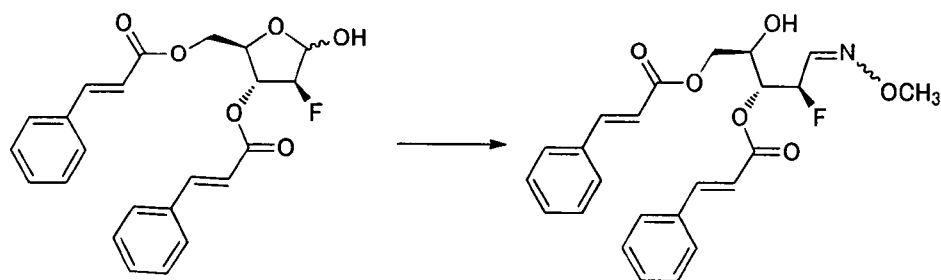
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.75(2H,dd,J=16.0,8.0Hz),7.54-7.51(4H,m),7.41-7.37(6H,m),6.48(2H,dd,J=16.0,4.4Hz),5.67(1H,dd,J=10.4,2.8Hz),5.51(1H,dd,J=21.6,4.0Hz),5.32(1H,dd,J=22.2,4.2Hz),5.09(1H,d,J=49.2Hz),4.65-4.58(2H,m),4.48-4.42(1H,m),3.15(1H,brs)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-190.06(1F,ddd,J=49.1,22.1,10.3Hz)

【0349】(3)



【0350】與實施例 1(1)同樣地，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-2-氟-4-羥基-1-(甲氧基亞胺基)-5-((3-苯基-2-丙烯醯基)氧基)戊烷-3-基 = 3-苯基-2-丙烯酸酯。

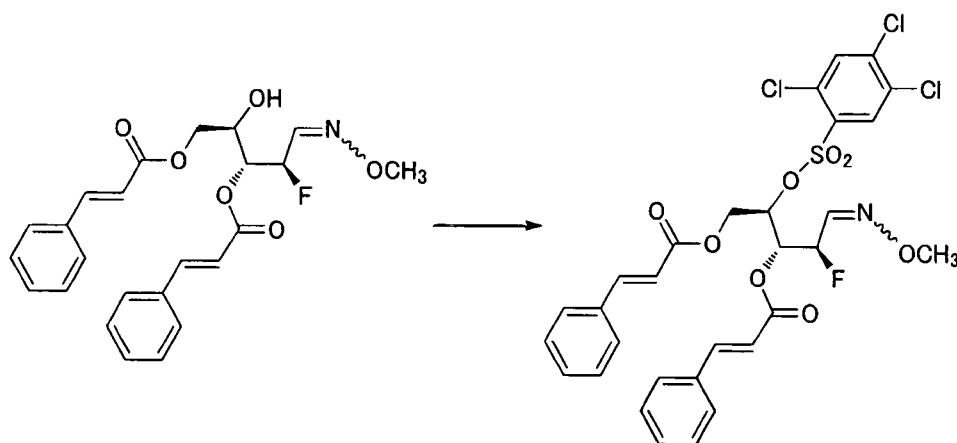
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.75(2H, dd, $J=19.7, 16.1\text{ Hz}$), 7.53-7.50(4H, m), 7.41-7.37(6.77H, m), 6.85(0.23H, dd, $J=11.2, 4.8\text{ Hz}$), 6.48(2H, dd, $J=16.0, 14.8\text{ Hz}$), 6.01(ddd, $J=46.4, 4.8, 2.0\text{ Hz}$), 5.57(ddd, $J=28.4, 8.0, 2.0\text{ Hz}$), 5.53(ddd, $J=45.4, 6.6, 2.4\text{ Hz}$), 5.33(ddd, $J=26.0, 8.1, 2.5\text{ Hz}$), 4.50-4.40(1H, m), 4.32-4.28(2H, m), 3.94(0.7H, s), 3.02-2.99(1H, m)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-200.15(0.77F, ddd, $J=45.6, 26.0, 7.2\text{ Hz}$), -207.29(0.23F, ddd, $J=46.7, 28.2, 11.3\text{ Hz}$)

【0351】(4)



【0352】與實施例 7(1)同樣地，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-2-氟-1-(甲氧基亞胺基)-5-((3-苯基-2-丙烯醯基)氧基)-4-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊烷-3-基 = 3-苯基-2-丙烯酸酯。

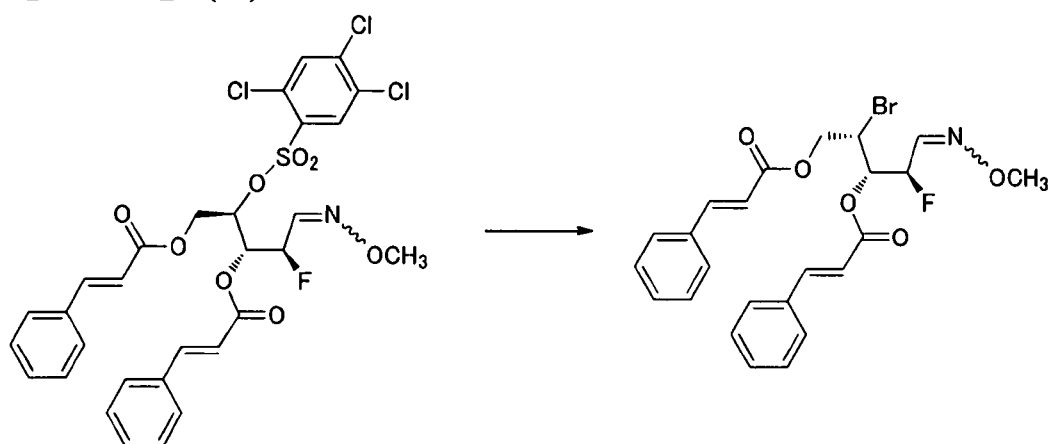
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.17(1H,s), 7.78-7.63(3H,m), 7.54-7.50(4H,m), 7.41-7.36(6.77H,m), 6.81(0.23H,dd, $J=11.1, 4.4\text{Hz}$), 6.33(1.54H,dd, $J=77.6, 16.0\text{Hz}$), 6.32(0.46H,dd, $J=65.2, 16.0\text{Hz}$), 5.89(0.23H,m), 5.79(0.23H,ddd, $J=19.0, 5.5, 2.4\text{Hz}$), 5.66(0.77H,ddd, $J=23.6, 6.4, 3.2\text{Hz}$), 5.37(0.77H,ddd, $J=45.8, 6.5, 3.1\text{Hz}$), 5.29-5.25(1H,m), 4.59-4.55(1H,m), 4.43-4.38(1H,m), 3.94(0.69H,s), 3.89(2.31H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-197.2(0.77F,ddd, $J=45.6, 23.4, 6.9\text{Hz}$), -205.2(0.23F,ddd, $J=46.7, 26.4, 11.3\text{Hz}$)

【0353】(5)



【0354】與實施例 7(2)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4R)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-1-((3-苯基-2-丙烯醯基)氧基)戊烷-3-基 = 3-苯基-2-丙烯酸酯。

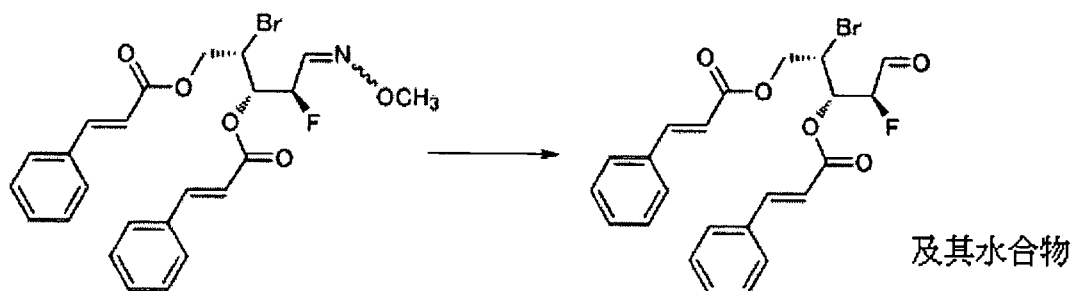
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.78(2H, dd, $J=28.0, 16.0\text{Hz}$), 7.57-7.51(4H, m), 7.46(0.87H, dd, $J=6.5, 6.5\text{Hz}$), 7.41-7.37(6H, m), 6.87(0.13H, dd, $J=11.0, 4.8\text{Hz}$), 6.50(2H, dd, $J=29.6, 16.0\text{Hz}$), 6.03(0.13H, dd, $J=47.2, 4.6, 3.3\text{Hz}$), 5.75(0.13H, dd, $J=25.1, 5.8, 3.1\text{Hz}$), 5.65(0.87H, ddd, $J=17.6, 5.6, 3.6\text{Hz}$), 5.53(0.82H, ddd, $J=46.8, 6.3, 6.3\text{Hz}$), 4.66-4.44(3H, m), 3.92(3H, s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-193.71(1F, ddd, $J=46.7, 17.3, 6.4\text{Hz}$)

【0355】(6)



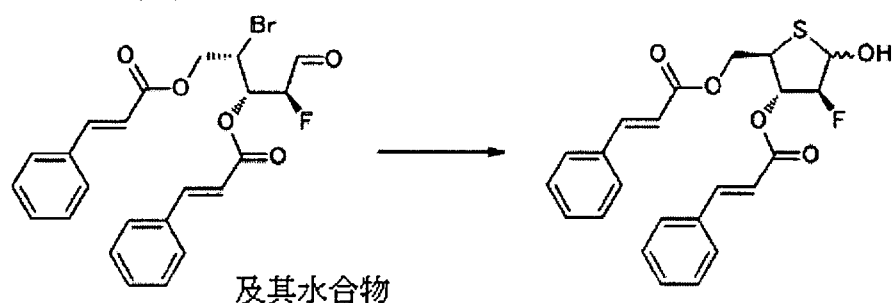
【0356】除了反應於 40°C 進行 2 小時，其次於 70°C 進行 13 小時以外，與實施例 1(4)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4S)-2-溴-4-氟-5-酮基-1-((3-苯基-2-丙烯醯基)氧基)戊烷-3-基 = 3-苯基-2-丙烯酸酯及其水合物之混合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.86-9.79(1H, m), 8.86-7.67(2H, m), 7.58-7.26(10H, m), 6.53-6.45(2H, m), 5.79-4.11(5H, m)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 : -210.09—210.34(1F, m)

【 0357 】 (7)



【 0358 】 除了反應進行 4 小時以外，與實施例 1(5) 同樣地，獲得褐色油狀物之 ((2R,3S,4S)-4-氟-5-羥基-3-((3-苯基-2-丙烯酸酯基)氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 3-苯基-2-丙烯酸酯。

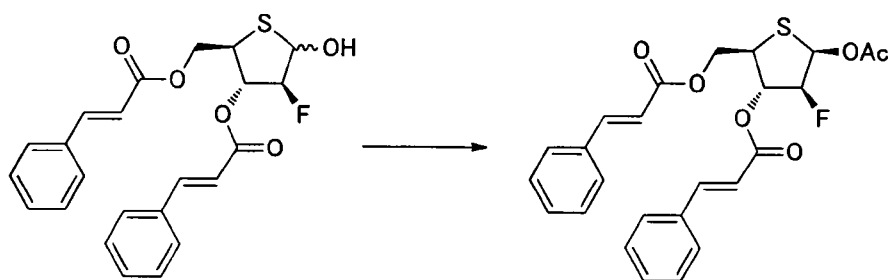
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.76-7.69(2H,m),7.53-7.46(4H,m),7.41-7.31(6H,m),6.45(0.94H,dd,J=15.8,6.2Hz),6.43(1.06H,dd,J=22.8,16.0Hz),5.91-5.84(0.53H,m),5.70(0.47H,dt,11.9,4.8Hz),5.59(0.47H,dd,9.8,9.8Hz),5.45(0.53H,dd,J=9.6,4.8Hz),5.30-5.29(0.23H,m),5.19-5.16(0.50H,m),5.06-5.04(0.27H,m),4.53-4.50(1.3H,m),4.55-4.53(0.7H,m),4.09-4.05(0.47H,m),3.62(0.53H,dd,J=12.3,6.7Hz),2.88(0.53H,d,J=5.4Hz),2.52(0.47H,d,J=9.0Hz)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-183.75(0.48F,dd,J=47.1,11.5Hz),-192.65(0.52F,ddd,J=51.2,11.8,4.6Hz)

【 0359 】 (8)



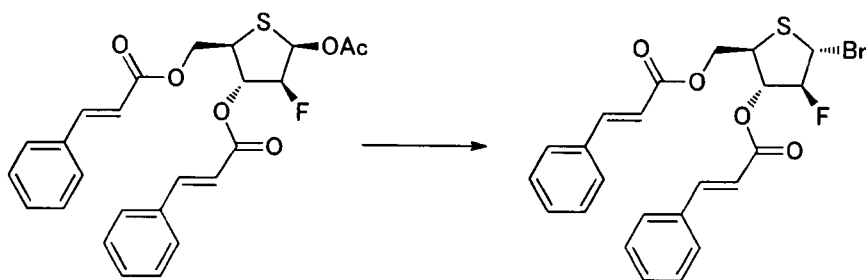
【0360】與實施例 10(8)同樣地，獲得白色固體之((2R,3S,4S,5R)-5-乙醯基氧基-4-氟-3-((3-苯基-2-丙烯醯基)氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 3-苯基-2-丙烯酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.71(2H, dd, $J=33.8, 16.2\text{ Hz}$), 7.49-7.29(10H, m), 6.42(2H, dd, $J=43.2, 16.0\text{ Hz}$), 6.15(1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 5.23-5.86(1H, m), 5.22(1H, ddd, $J=50.8, 8.9, 4.5\text{ Hz}$), 4.46(1H, ddd, $J=58.4, 11.3, 6.9\text{ Hz}$), 3.61(1H, dd, $J=13.8, 7.0\text{ Hz}$), 2.18(3H, s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 : -192.04(1F, dd, $J=50.5, 12.0\text{ Hz}$)

【0361】(9)



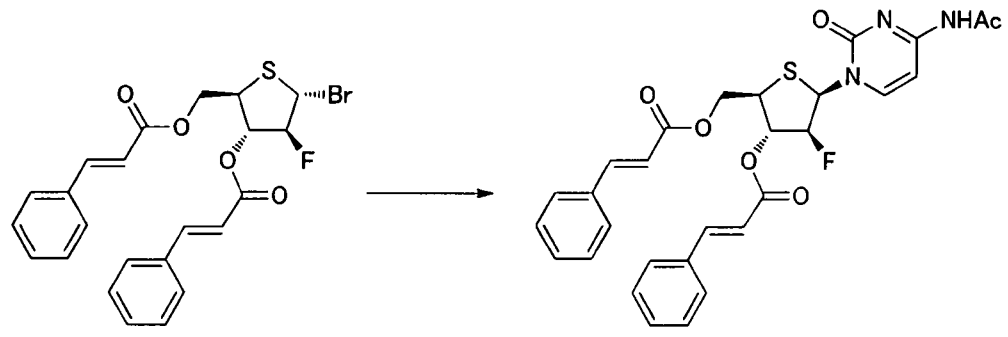
【0362】與實施例 1(7)同樣地，獲得無色油狀物之((2R,3S,4S,5R)-5-溴-4-氟-3-((3-苯基-2-丙烯醯基)氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 3-苯基-2-丙烯酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.83-7.69(2H, m), 7.55-7.45(4H, m), 7.42-7.31(6H, m), 6.51-6.38(2H, m), 5.67-5.66(1.5H, m), 5.63-5.61(0.5H, m), 4.65-4.59(1H, m), 4.54-4.38(2H, m), 4.23-4.18(1H, m)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值：-163.52(1F,dd,J=49.1,15.0Hz)

【 0363 】 (10)

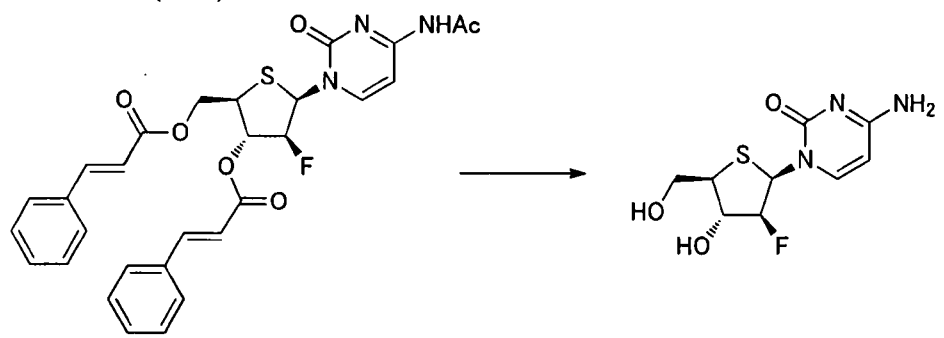


【 0364 】使用((2R,3S,4S,5R)-5-溴-4-氟-3-((3-苯基-2-丙烯醯基)氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基=3-苯基-2-丙烯酸酯之二氯甲烷溶液，與實施例 22(2)同樣地，獲得黃褐色固體之((2R,3S,4S,5R)-5-(4-乙醯胺-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟-3-((3-苯基-2-丙烯醯基)氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基=3-苯基-2-丙烯酸酯。

m/z(ESI-正):564.5[M+H]⁺

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值：
-195.90(1F,ddd,J=49.0,23.5,9.2Hz)

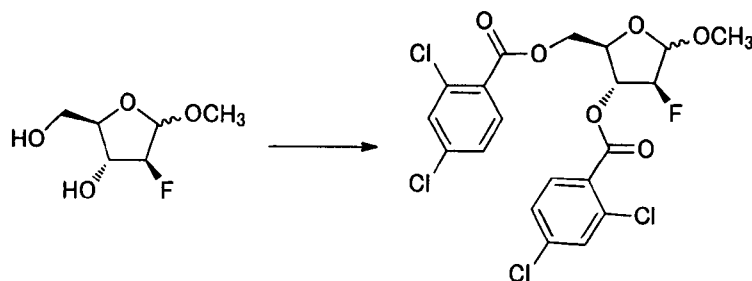
【 0365 】 (11)



【 0366 】與實施例 1(8)同樣地，獲得(2R,3S,4S,5R)-3-羥基-2-羥基甲基-5-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷。

【0367】實施例 15

(1)



【0368】除了反應時間設成 1 小時以外，與實施例 10(1)同樣地，獲得白色固體之((2R,3R,4S)-3-((2,4-二氯苯基)羰基氧基)-4-氟-5-甲氧基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 2,4-二氯苯甲酸酯。

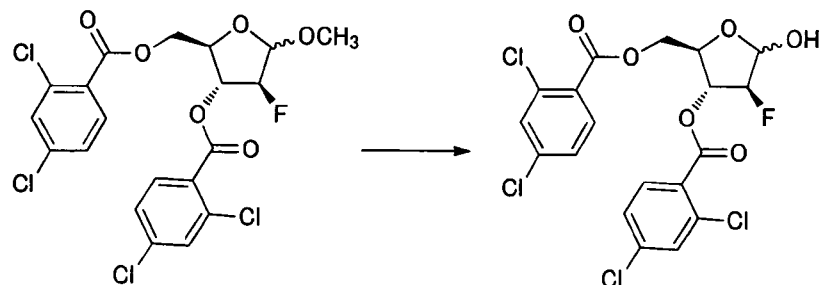
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.89-7.81(2H,m), 7.50-7.47(2H,m), 7.34-7.29(2H,m), 5.44(1H,dd, $J=22.8, 4.8\text{ Hz}$), 5.20-5.02(2H,m), 4.77(1H,dd, $J=12.0, 3.6\text{ Hz}$), 4.61(1H,dd, $J=12.0, 3.6\text{ Hz}$), 4.49(1H,dd, $J=8.4, 3.6\text{ Hz}$), 3.44(3H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-190.42(1F,ddd, $J=48.9, 22.0, 10.0\text{ Hz}$)

【0369】(2)



【0370】與實施例 10(2)同樣地，獲得無色油狀物之((2R,3R,4S)-3-((2,4-二氯苯基)羰基氧基)-4-氟-5-羥基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 2,4-二氯苯甲酸酯。

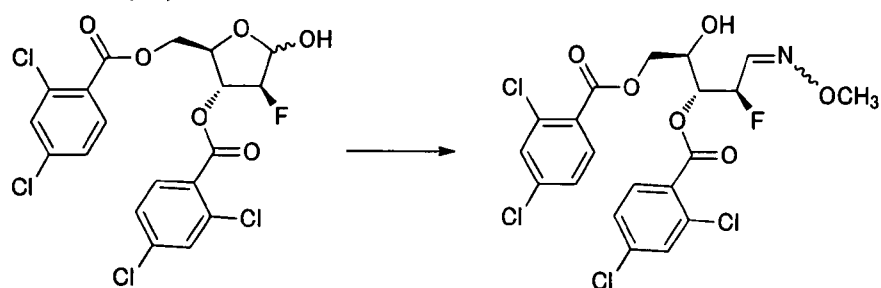
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.87(2H, dd, $J=15.6, 8.4\text{ Hz}$), 7.50(2H, dd, $J=11.6, 2.0\text{ Hz}$), 7.35-7.29(2H, m), 5.68(1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 5.46(1H, dd, $J=21.2, 4.0\text{ Hz}$), 5.15(1H, d, $J=48.8\text{ Hz}$), 4.77-4.67(2H, m), 4.62-4.58(1H, m), 2.87(1H, brs)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-190.37(1F, ddd, $J=48.9, 21.4, 10.1\text{ Hz}$)

【0371】 (3)



【0372】 與實施例 1(1)同樣地，獲得無色油狀物之(2R,3R,4R)-3-((2,4-二氯苯基)羧基氧基)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊基=2,4-二氯苯甲酸酯。

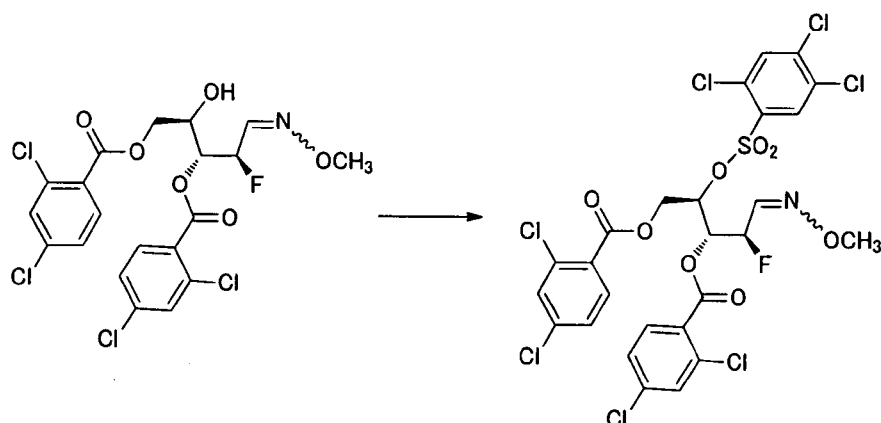
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.84(2H, dd, $J=12.0, 8.4\text{ Hz}$), 7.50-7.48(2H, m), 7.44(0.74H, dd, $J=7.4, 6.2\text{ Hz}$), 7.33-7.30(2H, m), 6.87(0.26H, dd, $J=11.3, 4.4\text{ Hz}$), 6.03(ddd, $J=46.4, 4.4, 2.0\text{ Hz}$), 5.82(dd, $J=8.4, 2.0\text{ Hz}$), 5.63-5.61(0.37H, m), 5.54-5.45(1.1H, m), 4.60-4.55(1H, m), 4.48-4.39(2H, m), 3.94(0.8H, s), 3.86(2.2H, m)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-200.08(0.74F, ddd, $J=44.8, 25.0, 7.3\text{ Hz}$), -207.25(0.26F, ddd, $J=46.3, 28.0, 11.5\text{ Hz}$)

【 0373 】 (4)



【 0374 】 與實施例 7(1)同樣地，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-1-((2,4-二氯苯基)羰基氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊烷-3-基 = 2,4-二氯苯甲酸酯。

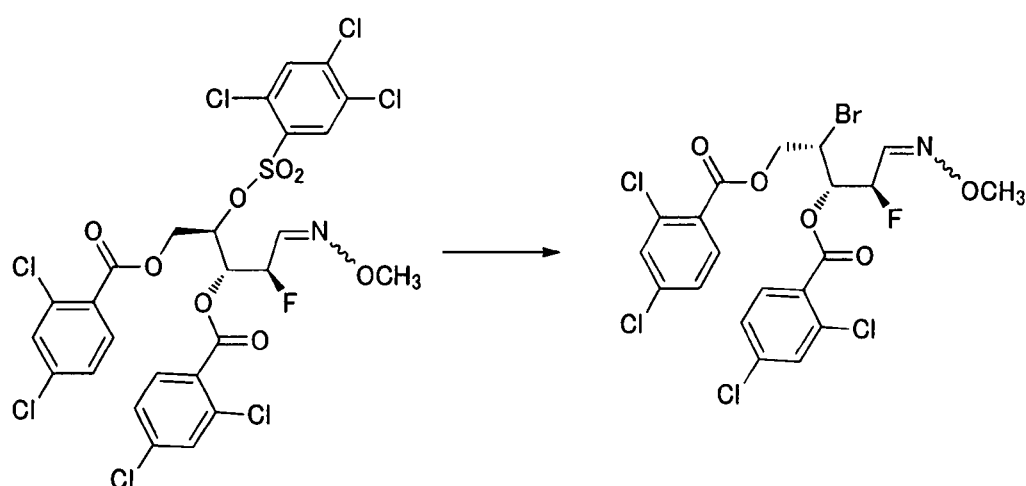
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.07(1H,s), 7.83-7.75(2H,m), 7.51-7.42(3.76H,m), 7.35-7.26(2H,m), 6.85(0.24H,dd, $J=11.3, 4.4\text{Hz}$), 6.00(0.24H,ddd, $J=25.8, 5.8, 2.4\text{Hz}$), 5.93-5.91(0.12H,m) 5.84-5.76(0.88H,m), 5.49-5.47(0.38H,m), 5.38-5.29(1.14H,m), 4.74-4.55(2H,m), 3.93(0.72H,s), 3.88(2.28H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-197.30(0.88F,ddd, $J=45.6, 21.6, 7.0\text{Hz}$), -204.36(0.12F,ddd, $J=46.7, 25.7, 11.4\text{Hz}$)

【 0375 】 (5)



【0376】與實施例 7(2)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4R)-2- 溴 -3-((2,4- 二氯苯基)羧基氧基)-4- 氟 -5-(甲氧基亞胺基)戊基 = 2,4-二氯苯甲酸酯。

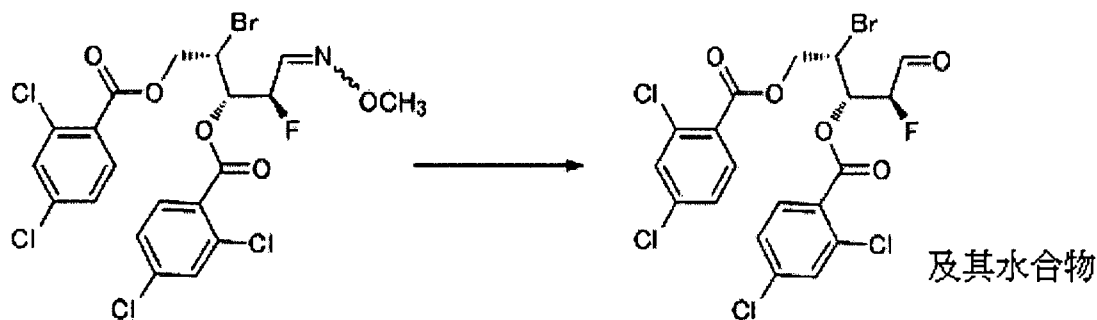
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.88(2H,dd,J=16.0,9.6Hz),7.51-7.45(2.77H,m),7.35-7.30 (2H,m),6.88(0.23H,dd,J=11.4,4.6Hz),6.11-6.09(0.12H,m),5.99-5.94(0.23H,m),5.90-5.88(0.12H,m),5.82(0.77H,ddd,16.0,5.8,3.4Hz),5.50(0.77H,ddd,46.4,6.2,6.2Hz),4.79-4.70(1H,m),4.60-4.54(2H,m),3.93(0.7H,s),3.90(2.3H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-193.48(0.77F,ddd,J=46.7,15.9,6.1Hz),-202.59(0.23F,ddd,J=47.1,24.4,11.2Hz)

【0377】(6)



【0378】除了反應於 70℃ 進行 6 小時以外，與實施例 1(4)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4S)-2-溴-3-((2,4-二氯苯基)羰基氧基)-4-氟-5-酮基戊基 = 2,4-二氯苯甲酸酯及其水合物之混合物。

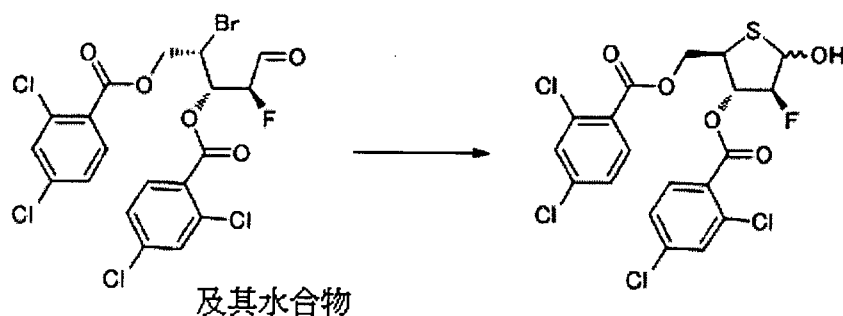
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.84(1H,d,J=6.0Hz),7.90-7.82(2H,m),7.50-7.45(2H,m),7.34-7.27(2H,m),5.89-4.05(5H,m)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-209.92(1F,ddd,J=46.5,20.6,5.7Hz)

● 【0379】 (7)



● 【0380】除了反應進行 4 小時以外，與實施例 1(5)同樣地，獲得無色油狀物之 ((2R,3S,4S)-3-((2,4-二氯苯基)羰基氧基)-4-氟-5-羥基硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 2,4-二氯苯甲酸酯。

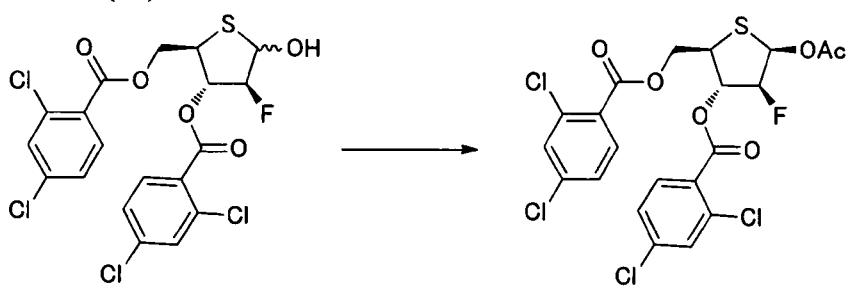
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.93-7.78(2H,m),7.50-7.44(2H,m),7.35-7.30(2H,m),6.01-5.95(0.59H,m),5.84(0.41H,dt,11.6,4.3Hz),5.63(0.41H,dd,J=6.0,6.0Hz),5.49(0.59H,dd,J=7.8,3.8Hz),5.37-5.36(0.21H,m),5.26-5.23(0.50H,m),5.13-5.10(0.29H,m),4.71-4.58(1.2H,m),4.53-4.43(0.8H,m),4.20-4.16(0.41H,m),3.74(0.5

9H,dd,J=12.2,6.7Hz),2.84(0.59H,dd,J=5.5,1.2Hz),2.56(0.41H,d,J=9.0Hz)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 :
-183.85(0.41F,dd,J=47.1,11.1Hz),-192.53(0.59F,ddd,J=51.2,11.3,4.9Hz)

【 0381 】 (8)



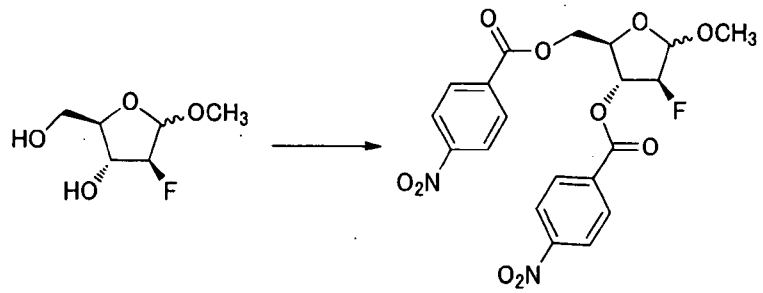
【 0382 】 與實施例 10(8)同樣地，獲得無色油狀物之 ((2R,3S,4S,5R)-5-乙醯基氧基-3-((2,4-二氯苯基)羰基氧基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基=2,4-二氯苯甲酸酯。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :
7.79(2H,d,J=8.4Hz),7.46(2H,dd,J=22.8,2.0Hz),7.27(2H,dd,J=30.4,8.4,2.0Hz),6.16(1H,d,J=4.4Hz),6.03-5.98(1H,m),5.29(1H,ddd,J=50.6,8.8,4.6Hz),4.40(1H,ddd,J=7.06,11.4,6.4Hz),3.73(1H,dd,J=13.6,6.4Hz),2.15(3H,s)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 : -192.62(1F,dd,J=50.6,11.5Hz)

【 0383 】 實施例 16

(1)

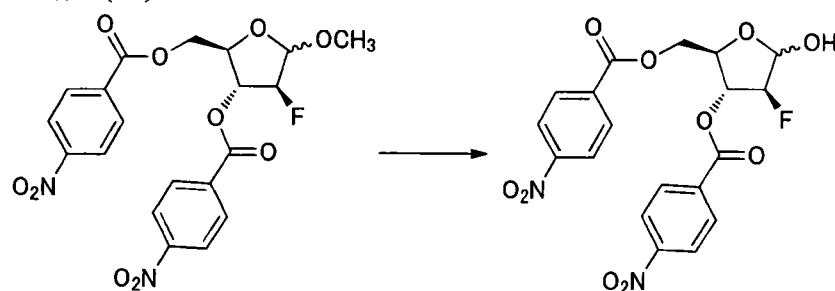


【0384】使 (2R,3R,4S)-4-氟-2-(羥基甲基)-5-甲氧基氧雜環戊烷-3-醇 2.2g 溶解於吡啶 26.4mL，於冰浴下添加 4-硝基苄醯基氯 6.1g 後，於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，以水洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。於獲得的殘留物中添加乙酸乙酯，濾取固形物，獲得白色固體之 ((2R,3R,4S)-4-氟-5-甲氧基-3-((4-硝基苯基)羰基氧基)氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-硝基苯甲酸酯 4.0g。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

8.38(4H,d,J=8.6Hz), 8.25(2H,d,J=8.9Hz), 8.22(2H,d,J=8.9Hz), 5.72(1H,td,J=11.5,5.8Hz), 5.52(1H,ddd,J=51.6,6.5,4.4Hz), 5.16(1H,d,J=4.3Hz), 4.70(1H,d,J=7.9Hz), 4.54-4.50(2H,m), 3.35(3H,s)

【0385】(2)

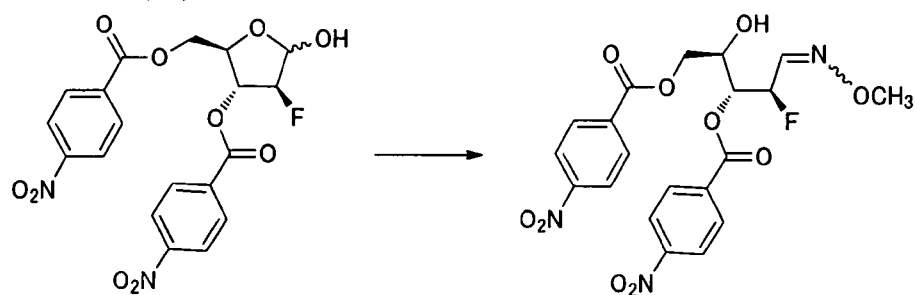


【0386】與實施例 10(2)同樣地，獲得白色固體之 ((2R,3R,4S)-4-氟-5-羥基-3-((4-硝基苯基)羰基氧基)氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-硝基苯甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

8.39(2H,d,J=5.9Hz), 8.36(2H,d,J=5.9Hz), 8.21(2H,d,J=5.9Hz), 8.19(2H,d,J=5.9Hz), 5.53(1H,d,J=10.9Hz), 5.43(1H,dd,J=23.1,5.0Hz), 5.18(1H,d,J=49.2Hz), 4.67(3H,ddd,J=19.2,9.9,4.0Hz), 3.31(1H,s)

【 0387 】 (3)

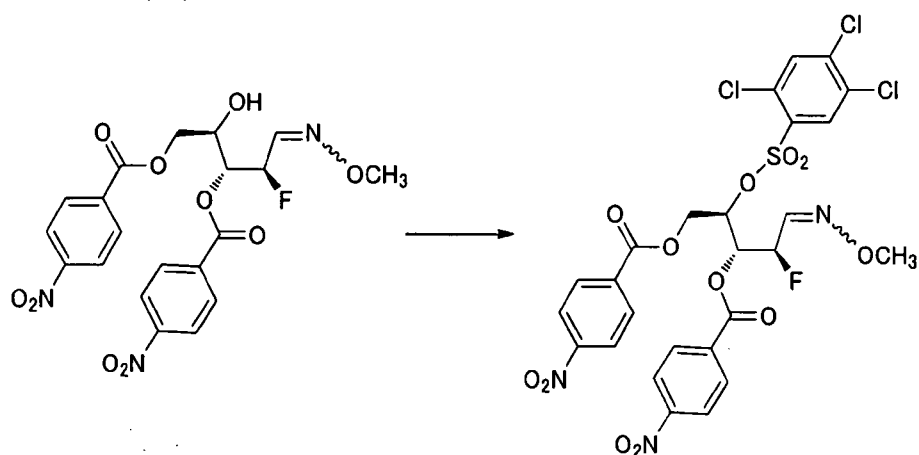


【 0388 】 與實施例 1(1)同樣地，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-3-((4-硝基苯基)羧基氧基)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊基 = 4-硝基苯甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

8.33(2H,d,J=2.3Hz),8.30(2H,d,J=2.6Hz),8.17(2H,d,J=4.6Hz),8.14(2H,t,J=3.8Hz),7.63(1H,dd,J=8.3,5.9Hz),6.20(1H,dd,J=22.0,7.1Hz),6.10(1H,d,J=6.6Hz),5.46(1H,dd,J=24.9,8.4Hz),4.40(2H,dt,J=14.0,4.8Hz),3.86(1H,s),3.71(3H,s)

【 0389 】 (4)

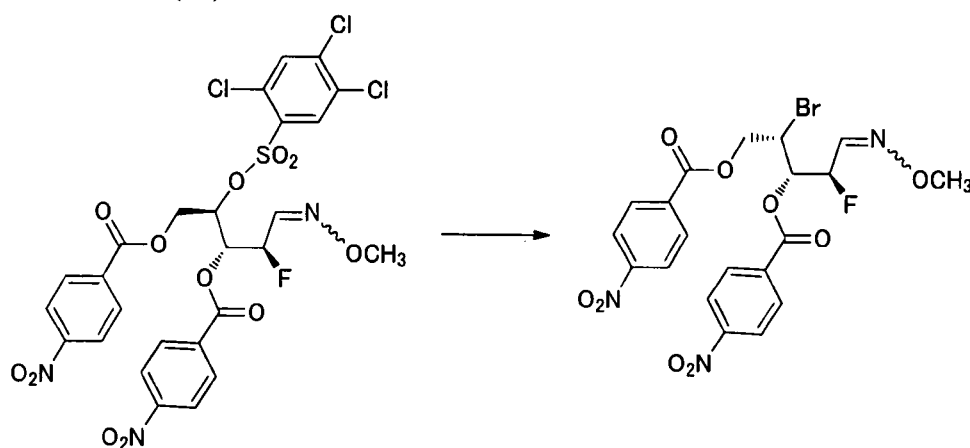


【 0390 】 與實施例 7(1)同樣地，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-3-((4-硝基苯基)羧基氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((2,4,5-三氯苯基)磺醯基)氧基)戊基 = 4-硝基苯甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

8.36(2H,d,J=5.0Hz),8.33(2H,d,J=5.0Hz),8.23(0.75H,s),8.22(0.25H,s),8.18(0.75H,s),8.15(0.25H,s),8.11-8.06(4H,m),7.71(0.25H,dd,J=8.1,5.8Hz),7.51(0.75H,dd,J=8.9,5.6Hz),7.00(0.25H,dd,J=11.6,4.6Hz),6.14(0.25H,dd,J=45.2,4.3Hz),5.75-5.67(1.50H,m),4.85(1H,dd,J=12.4,3.1Hz),4.68(2H,dt,J=26.4,9.1Hz),3.79(0.75H,s),3.75(2.25H,s)

【0391】(5)

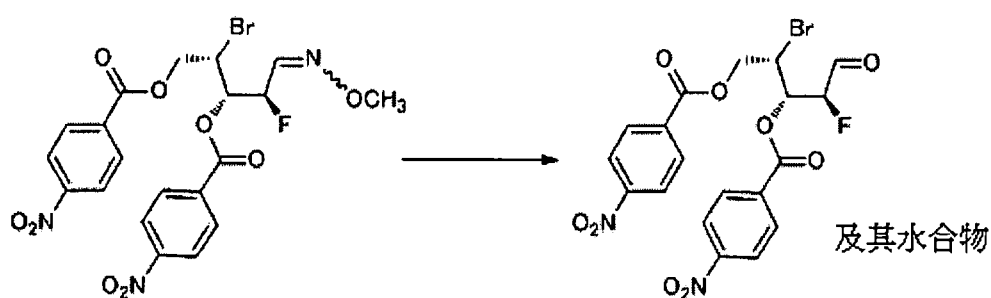


【0392】與實施例 7(2)同樣地，獲得白色固體之 (2S,3S,4R)-3-((4-硝基苯基)羧基氧基)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊基 = 4-硝基苯甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

8.39(2H,d,J=8.9Hz),8.34(2H,d,J=8.9Hz),8.20(2H,d,J=8.9Hz),8.13(2H,d,J=8.9Hz),7.78(0.2H,t,J=6.4Hz),7.64(0.8H,dd,J=7.6,5.0Hz),5.92-5.88(1H,m),5.35(1H,dt,J=46.0,7.3Hz),5.15(1H,dt,J=11.3,4.0Hz),4.72(2H,dt,J=20.0,8.8Hz),3.84(0.6H,s),3.63(2.4H,s)

【0393】(6)



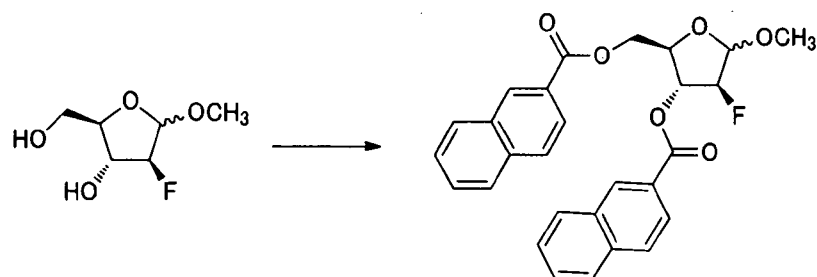
【0394】與實施例 1(4)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4S)-3-((4-硝基苯基)羰基氧基)-2-溴-4-氟-5-酮基戊基 = 4-硝基苯甲酸酯及其水合物之混合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

9.67(1H,d,J=8.3Hz),8.38(2H,d,J=6.9Hz),8.34(2H,d,J=8.9 Hz),8.21(2H,d,J=8.9Hz),8.12(2H,d,J=8.9Hz),6.55(1H,dd, J=21.3,6.4Hz),5.61(1H,dd,J=45.4,4.8Hz),4.79(2H,ddd,J=42.4,21.1,8.8Hz),4.59-4.40(1H,m)

【0395】實施例 17

(1)



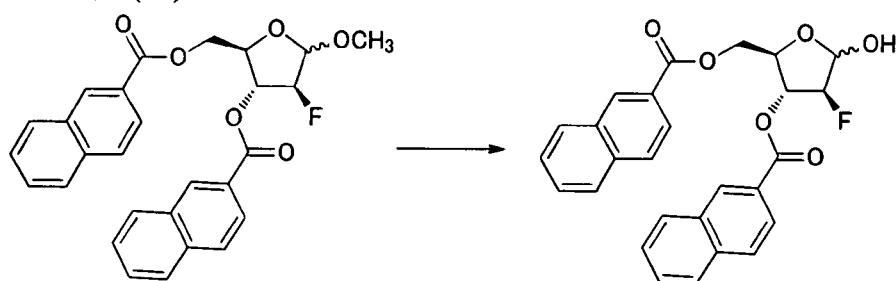
【0396】使 (2R,3R,4S)-4-氟-2-(羥基甲基)-5-甲氧基氧雜環戊烷-3-醇 4.0g 溶解於吡啶 40mL，於冰浴下添加 2-萘醯基氯 10.1g 後，於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加水及乙酸乙酯。分取有機層，以 1mol/L 鹽酸洗淨 3 次，以飽和氯化鈉水溶液洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以管柱層析(乙酸乙酯/己烷=1/9~5/5)純化，獲得白色固體之 ((2R,3R,4S)-4-氟

-5-甲氧基-3-((2-萘醯基氧基)氧雜環戊烷-2-基)甲基=2-萘甲酸酯 5.7 g。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

8.67(1H,s), 8.63(1H,s), 8.14(1H,d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.07-8.00(6H, m), 7.69-7.59(5H, m), 5.55(1H, dd, $J=23.9, 4.8\text{ Hz}$), 5.38(1H, d, $J=18.2\text{ Hz}$), 5.28(1H, d, $J=20.5\text{ Hz}$), 4.76-4.68(3H, m), 3.42(3H, s)

【0397】(2)

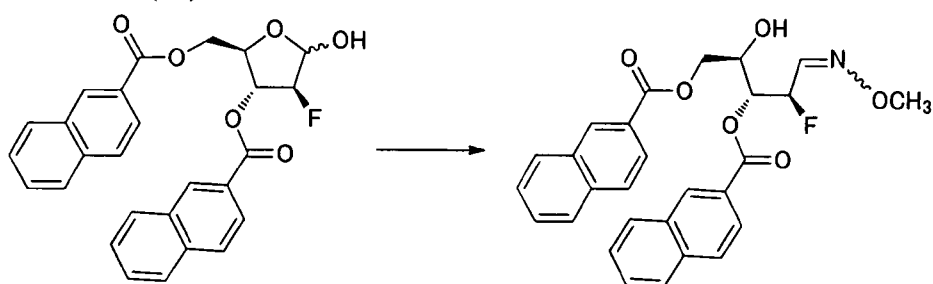


【0398】與實施例 10(2)同樣地，獲得無色油狀物之((2R,3R,4S)-4-氟-5-羥基-3-((2-萘醯基)氧基)氧雜環戊烷-2-基)甲基=2-萘甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.63(2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.10-8.03(2H, m), 7.90(6H, m), 7.56(4H, m), 5.76(1H, d, $J=10.9\text{ Hz}$), 5.61(1H, dd, $J=22.1, 4.3\text{ Hz}$), 5.27(1H, d, $J=49.2\text{ Hz}$), 4.83(2H, dt, $J=11.7, 4.0\text{ Hz}$), 4.72(1H, dd, $J=12.9, 6.3\text{ Hz}$), 3.09(1H, s)

【0399】(3)

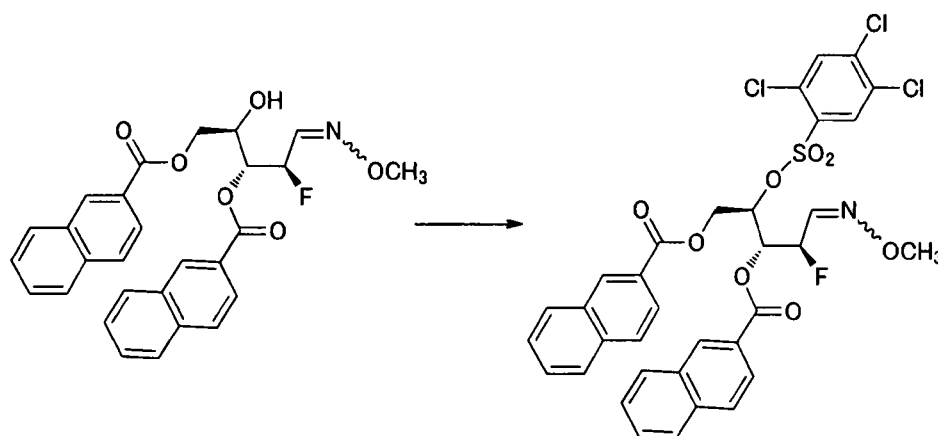


【0400】與實施例 1(1)同樣地，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)-3-(2-萘醯基氧基)戊基 = 2-萘甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

8.33(2H,d,J=2.3Hz),8.30(2H,d,J=2.6Hz),8.17(2H,d,J=4.6Hz),8.14(2H,t,J=3.8Hz),7.63(1H,dd,J=8.3,5.9Hz),6.20(1H,dd,J=22.0,7.1Hz),6.10(1H,d,J=6.6Hz),5.46(1H,dd,J=24.9,8.4Hz),4.40(2H,dt,J=14.0,4.8Hz),3.86(1H,s),3.71(3H,s)

【0401】(4)



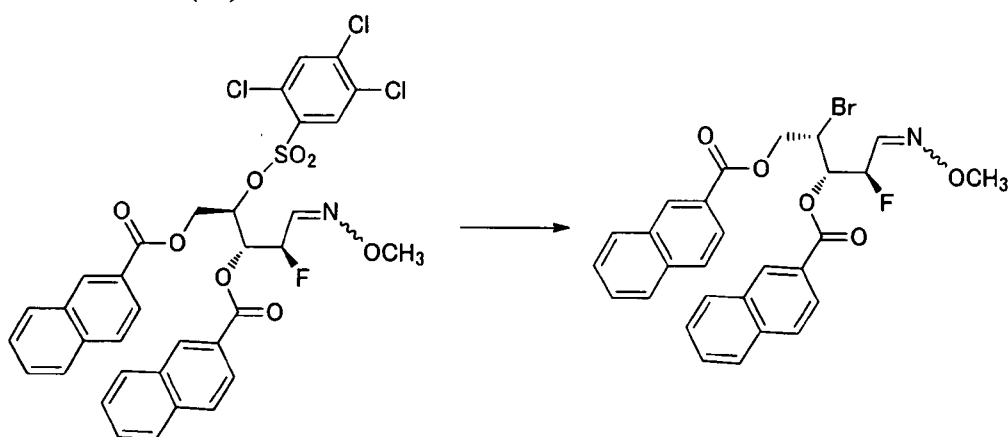
【0402】與實施例 7(1)同樣地，獲得白色固體之 (2R,3R,4R)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-3-(2-萘醯基氧基)-2-(((2,4,5-三氯苯基)磺醯基)氧基)戊基 = 2-萘甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.61(1H,s),8.49(1H,s),8.09(0.3H,s),8.08(0.7H,s),8.03-7.83(8H,m),7.65-7.53(4H,m),7.47(0.7H,t,J=6.8Hz),7.32(0.3H,s),6.89(0.3H,dd,J=11.1,4.5Hz),6.11(0.7H,ddd,J=26.3,5.7,2.7Hz),5.92(1H,dq,J=22.9,3.0Hz),5.57(1H,dq,J=16.0,

3.1 Hz), 5.48 (1H, dq, J=20.2, 3.2 Hz), 4.84 (1H, ddd, J=12.6, 7.9, 3.0 Hz), 4.67 (1H, dd, J=12.9, 6.3 Hz), 3.94 (0.9H, s), 3.86 (2.1H, s)

【 0403 】 (5)

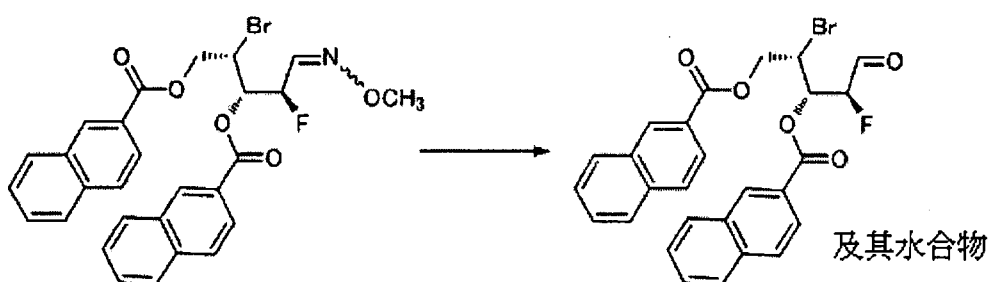


【 0404 】 與實施例 7(2)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4R)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-3-(2-萘醯基氧基)戊基 = 2-萘甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.67(0.2H, s), 8.61(0.8H, s), 8.57(0.2H, s), 8.11(0.8H, t, J=4.3 Hz), 8.04(1H, dd, J=8.6, 1.7 Hz), 7.92-7.87(7H, m), 7.61-7.54(5H, m), 6.93(0.2H, dd, J=11.2, 4.6 Hz), 6.04(0.8H, dq, J=21.1, 3.1 Hz), 5.92(1H, dq, J=16.8, 3.0 Hz), 5.61(1H, dt, J=46.7, 6.2 Hz), 4.88-4.82(1H, m), 4.78-4.66(2H, m), 3.89(2.4H, s), 3.86(0.6H, s)

【 0405 】 (6)

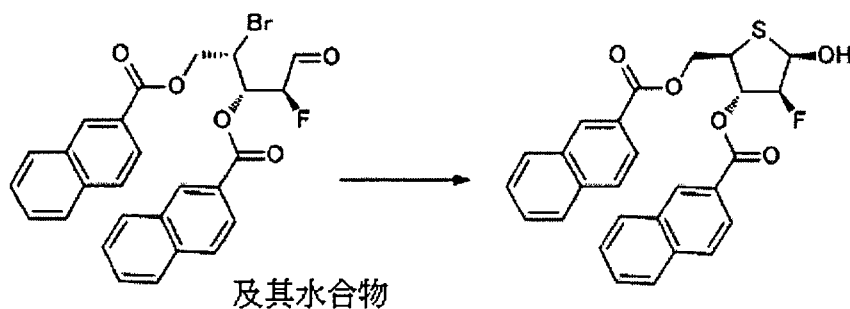


【0406】與實施例 1(4)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4S)-2-溴-4-氟-3-(2-萘醯基氧基)-5-酮基戊基 = 2-萘甲酸酯及其水合物之混合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.88(1H,d,J=6.3Hz),8.60(2H,d,J=14.5Hz),8.02(2H,td,J=8.8,1.8Hz),7.92-7.84(5H,m),7.59-7.51(5H,m),5.95(1H,dt,J=21.4,3.8Hz),5.56(1H,d,J=4.0Hz),5.41(1H,d,J=4.0Hz),4.81-4.69(2H,m)

【0407】(7)



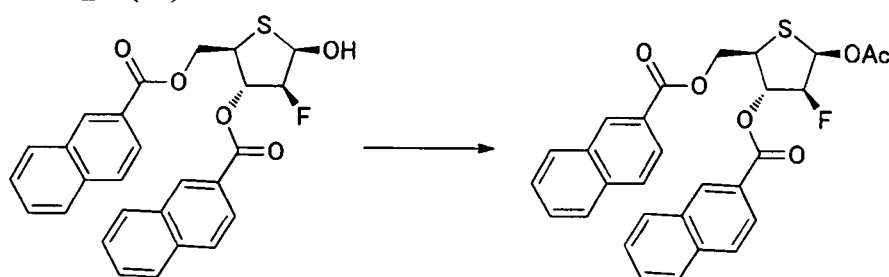
【0408】與實施例 1(5)同樣地，獲得白色固體之 ((2R,3S,4S,5R)-4-氟-5-羥基-3-((2-萘醯基)氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 2-萘甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.58(1H,d,J=20.8Hz),8.49(1H,d,J=13.5Hz),8.05(0.5H,dd,J=8.6,1.7Hz),7.97(1H,dt,J=8.3,2.1Hz),7.90-7.82(4H,m),7.71(2H,td,J=13.8,5.9Hz),7.60-7.46(4H,m),7.38(0.5H,t,J=

7.6 Hz), 6.23-6.14 (0.5 H, m), 5.96-5.91 (0.5 H, m), 5.67 (0.5 H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (0.5 H, dt, $J=32.3, 3.1$ Hz), 5.32 (0.5 H, t, $J=6.4$ Hz), 5.19 (0.5 H, dd, $J=7.3, 4.0$ Hz), 4.75-4.67 (1 H, m), 4.62 (1 H, dd, $J=14.5, 6.3$ Hz), 4.34 (0.5 H, dd, $J=7.8, 4.1$ Hz), 3.88 (0.5 H, dd, $J=13.4, 6.1$ Hz), 3.05 (0.5 H, s), 2.67 (0.5 H, s)

【0409】(8)

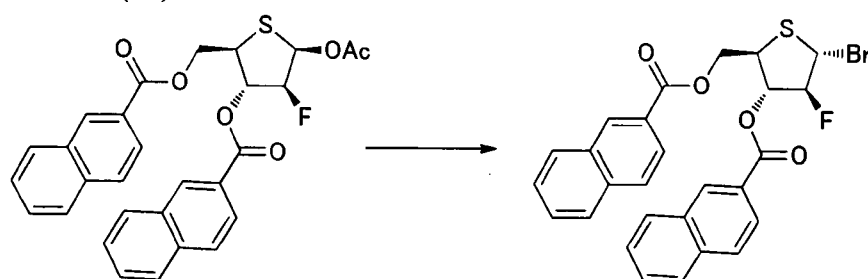


【0410】與實施例 10(8)同樣地，獲得白色固體之 ((2R,3S,4S,5R)-5-乙醯基氧基-4-氟-3-((2-萘醯基)氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 2-萘甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.60 (0.35 H, s), 8.58 (0.35 H, s), 8.53 (0.65 H, s), 8.42 (0.65 H, s), 8.03 (0.70 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.94 (1.30 H, ddd, $J=13.2, 8.6, 1.7$ Hz), 7.87-7.47 (9.35 H, m), 7.35 (0.65 H, t, $J=6.9$ Hz), 6.19-6.08 (2 H, m), 5.56-5.28 (1 H, m), 4.75 (0.70 H, dd, $J=11.4, 7.1$ Hz), 4.60 (1.30 H, t, $J=8.1$ Hz), 4.24-4.21 (0.35 H, m), 3.88 (0.65 H, q, $J=6.8$ Hz), 2.16 (1.05 H, s), 2.16 (1.95 H, s)

【0411】(9)

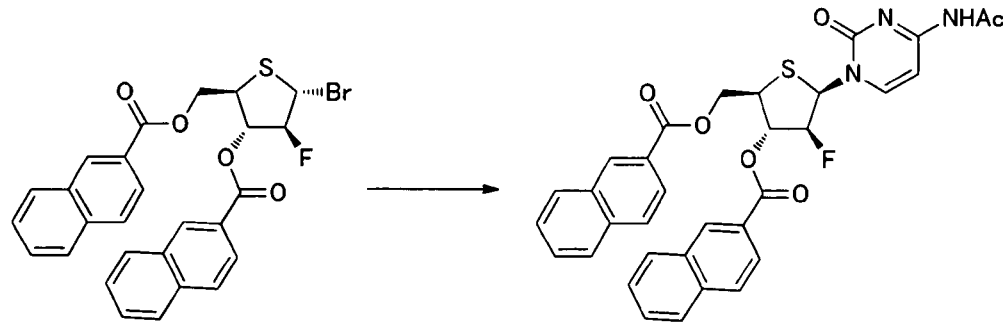


【 0412 】 與 實 施 例 1(7)同 樣 地， 獲 得 白 色 固 體 之 ((2R,3S,4S,5R)-5-溴-4-氟-3-((2-萘醯基)氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基=2-萘甲酸酯。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值：
8.65(2H,d,J=27.6Hz),8.11-7.80(8H,m),7.64-7.47(4H,m),5.96(0.5H,brs),5.91(0.5H,brs),5.82(0.5H,brs),5.78(0.5H,brs),5.74(0.5H,brs),5.66(0.5H,brs),4.76-4.62(2H,m),4.48-4.42(1H,m)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值：-163.66(1F,dd,J=48.0,14.5Hz)

【 0413 】 (10)

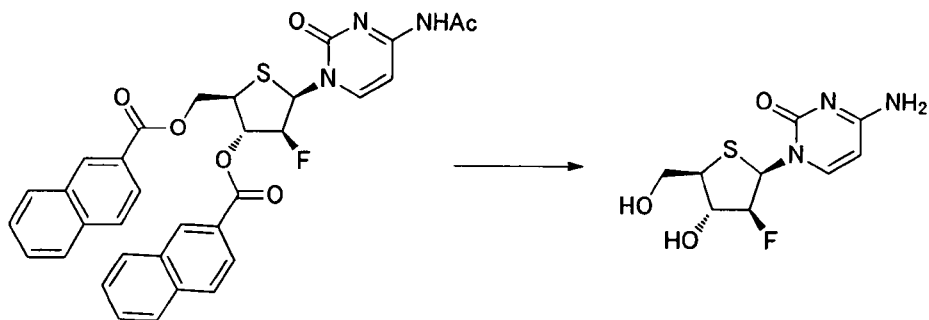


【 0414 】 與 實 施 例 22(2)同 樣 地， 獲 得 白 色 固 體 之 ((2R,3S,4S,5R)-5-(4-乙醯胺-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟-3-((2-萘醯基)氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基=2-萘甲酸酯。

m/z(ESI-正):664.6[M+H]⁺

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值：
-195.71(1F,ddd,J=49.6,22.7,9.0Hz)

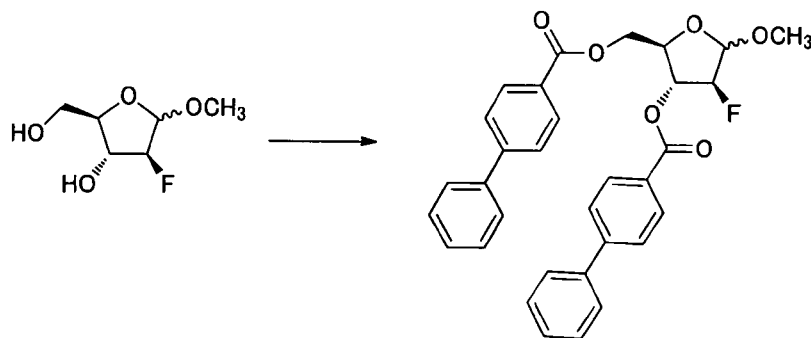
【 0415 】 (11)



【0416】與實施例 1(8)同樣地，獲得 (2R,3S,4S,5R)-3-羥基-2-羥基甲基-5-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘓啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷。

【0417】實施例 18

(1)



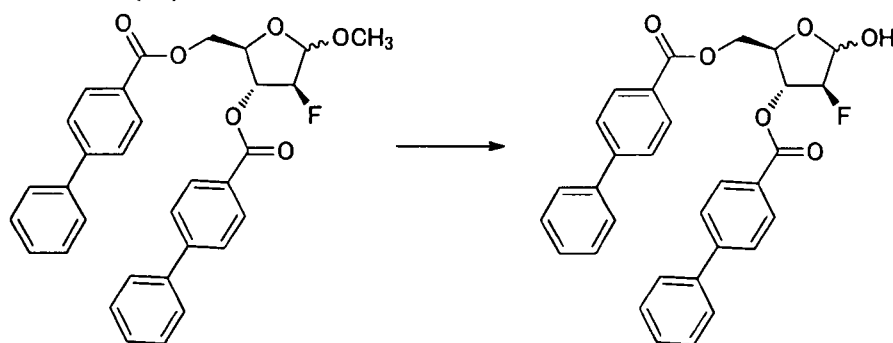
【0418】使 (2R,3R,4S)-4-氟-2-(羥基甲基)-5-甲氧基氧雜環戊烷-3-醇 2.5g 溶解於吡啶 25mL，於冰浴下添加 4-苯基苄醯基氯 7.2g 後，於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，以水洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以管柱層析(乙酸乙酯/己烷=1/9~6/4)純化，獲得白色固體之 ((2R,3R,4S)-3-(((1,1'-聯苯基)-4-羰基)氧基)-4-氟-5-甲氧基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = (1,1'-聯苯基)-4-甲酸酯 3.3g。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

8.05(4H, dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.86(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.82(2H, d,

$J=8.6\text{ Hz}$), 7.76-7.72(4H, m), 7.50-7.45(6H, m), 5.48(1H, dd, $J=23.8, 5.0\text{ Hz}$), 5.34(1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 5.24(1H, d, $J=28.7\text{ Hz}$), 4.71-4.59(3H, m), 3.40(3H, s)

【0419】(2)

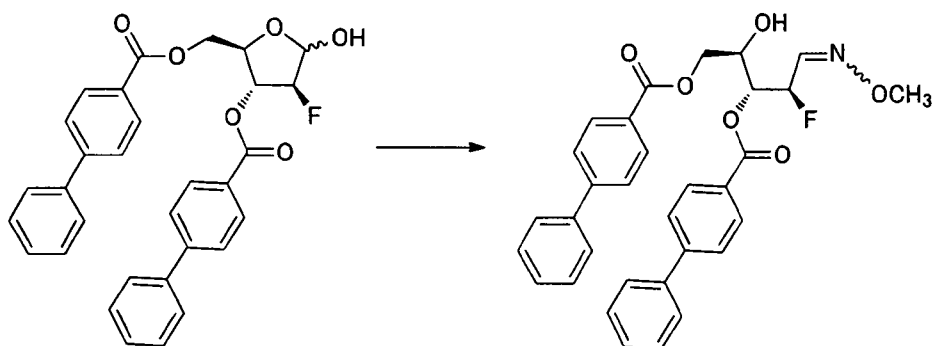


【0420】與實施例 10(2)同樣地，獲得白色固體之 ((2R,3R,4S)-3-(((1,1'-聯苯基)-4-羰基)氧基)-4-氟-5-羥基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = (1,1'-聯苯基)-4-甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

8.06(4H, t, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.86(2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.81(2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.77-7.72(4H, m), 7.52-7.45(6H, m), 7.07(1H, dd, $J=4.0, 2.6\text{ Hz}$), 5.54(1H, dd, $J=10.6, 4.3\text{ Hz}$), 5.44(1H, dd, $J=23.4, 4.6\text{ Hz}$), 5.15(1H, d, $J=49.9\text{ Hz}$), 4.68-4.58(3H, m)

【0421】(3)

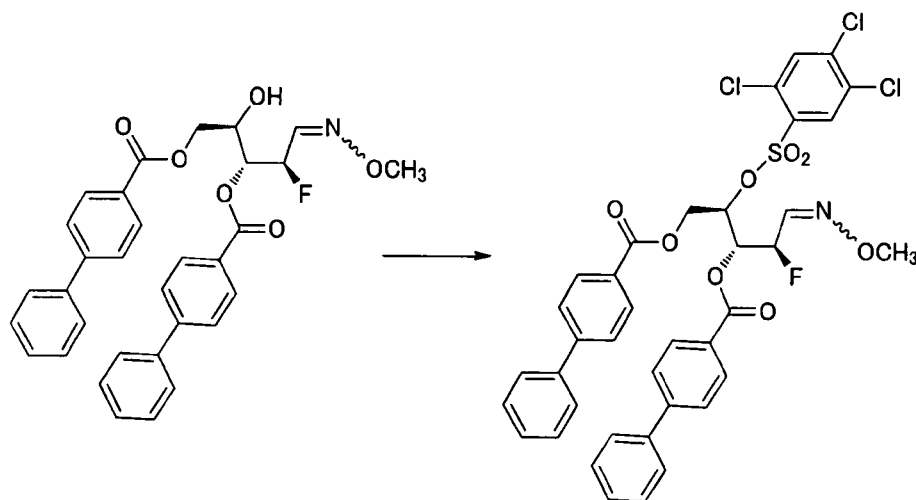


【0422】與實施例 1(1)同樣地，獲得白色固體之 (2R,3R,4R)-3-(((1,1'-聯苯基)-4-羰基)氧基)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊基 = (1,1'-聯苯基)-4-甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

8.09-7.98(4H,m), 7.88-7.68(8H,m), 7.50-7.44(6H,m), 7.12(0.3H,dd,J=10.6,4.6Hz), 6.06(1.7H,ddd,J=32.5,14.2,5.6Hz), 5.54(2H,tt,J=39.1,7.7Hz), 5.15(0.3H,d,J=48.9Hz), 4.69-4.57(0.7H,m), 4.41-4.26(2H,m), 3.88(0.9H,s), 3.75(2.1H,s)

【 0423 】 (4)

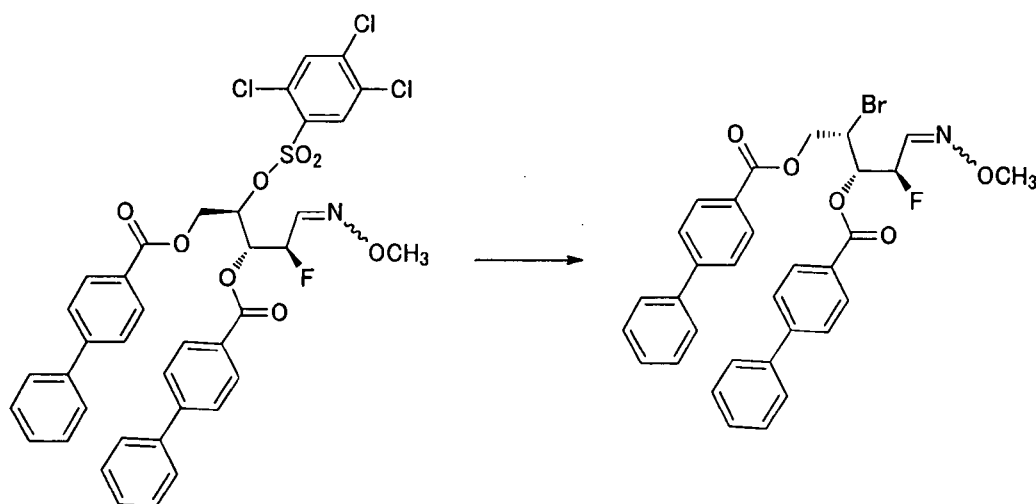


【 0424 】 與實施例 7(1)同樣地，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-3-(((1,1'-聯苯基)-4-羰基)氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((2,4,5-三氯苯基)磺醯基)氧基)戊基 = (1,1'-聯苯基)-4-甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

8.14(1H,s), 8.05(2H,dd,J=19.7,11.1Hz), 7.97(1H,s), 7.81(8H,m), 7.50(8H,m), 7.20(0.5H,dd,J=11.2,4.6Hz), 6.09(0.5H,dq,J=48.2,3.1Hz), 5.86(1H,dt,J=23.1,3.8Hz), 5.68(2H,tt,J=29.9,9.4Hz), 4.70(2H,dt,J=27.4,9.7Hz), 3.79(3H,s)

【 0425 】 (5)

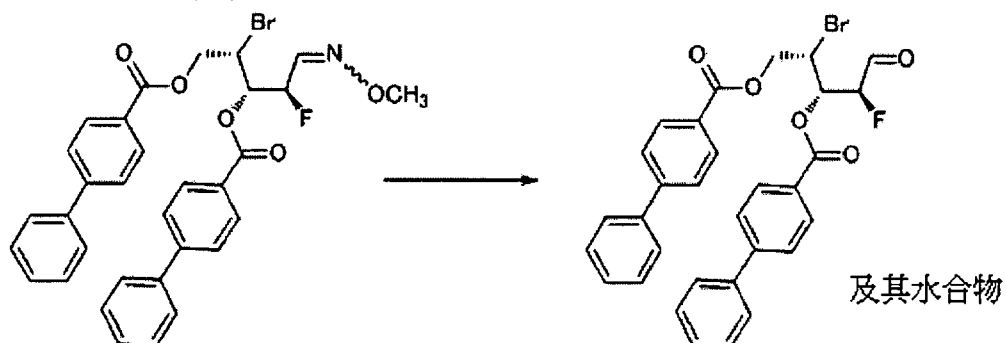


【0426】與實施例 7(2)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4R)-3-(((1,1'-聯苯基)-4-羰基)氧基)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊基 = (1,1'-聯苯基)-4-甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

8.10-8.01(2H,m), 7.95(1H,d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.88-7.83(3H,m), 7.80(1H,d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.68(5H,m), 7.47(6H,m), 6.01-5.93(1H, m), 5.46(1H,dt, $J=47.4, 6.9\text{ Hz}$), 5.05(1H,t, $J=45.2\text{ Hz}$), 4.71(3 H,ddd, $J=25.6, 14.5, 7.8\text{ Hz}$), 3.86(3H,s)

【0427】(6)

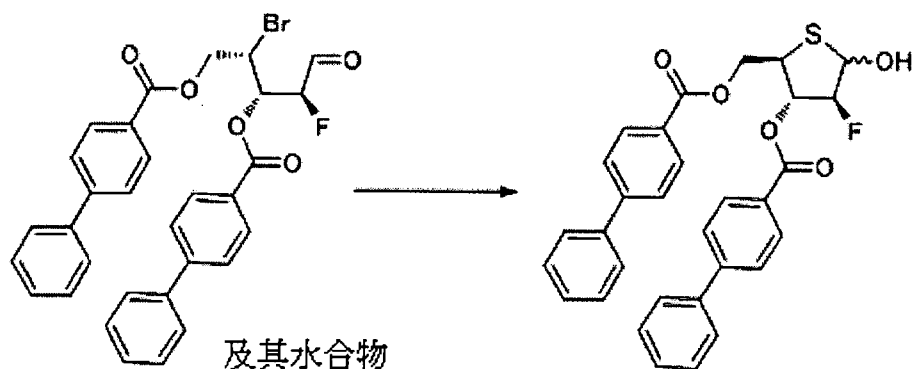


【0428】與實施例 1(4)同樣地，獲得白色固體之 (2S,3S,4S)-3-(((1,1'-聯苯基)-4-羰基)氧基)-2-溴-4-氟-5-酮基戊基 = (1,1'-聯苯基)-4-甲酸酯及其水合物之混合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

9.69(1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 8.06(2H, m), 8.00(2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.86(2H, dd, $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$), 7.77(2H, dd, $J=8.4, 4.1\text{ Hz}$), 7.70(3H, d, $J=12.6\text{ Hz}$), 7.53-7.43(7H, m), 6.55(1H, dd, $J=20.1, 5.9\text{ Hz}$), 6.06(1H, ddd, $J=22.1, 5.0, 3.3\text{ Hz}$), 5.82(1H, dq, $J=14.9, 4.0\text{ Hz}$), 5.01-4.95(1H, m), 4.77-4.67(1H, m)

【 0429 】 (7)

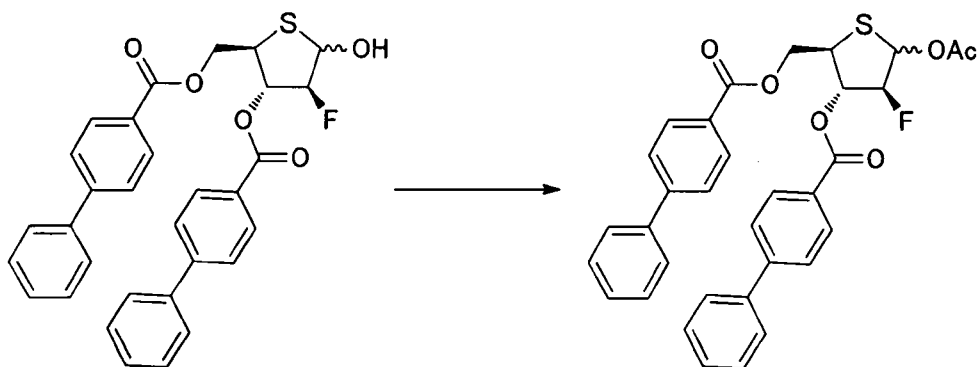


【 0430 】 與實施例 1(5)同樣地，獲得白色固體之 ((2R,3S,4S)-3-(((1,1'-聯苯基)-4-羰基)氧基)-4-氟-5-羥基硫雜環戊烷-2-基)甲基 = (1,1'-聯苯基)-4-甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

8.04(2H, dd, $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$), 7.87(2H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.79(2H, dd, $J=8.6, 3.0\text{ Hz}$), 7.71-7.67(2H, m), 7.63-7.39(10H, m), 6.84(1H, dd, $J=6.1, 1.8\text{ Hz}$), 6.09(0.5H, dt, $J=14.2, 5.9\text{ Hz}$), 5.76(0.5H, dd, $J=14.5, 6.9\text{ Hz}$), 5.66(0.5H, dt, $J=14.4, 5.4\text{ Hz}$), 5.39-5.30(1H, m), 5.18(0.5H, dt, $J=17.2, 5.1\text{ Hz}$), 4.48(2H, ddd, $J=29.3, 15.8, 9.3\text{ Hz}$), 4.18(0.5H, dd, $J=12.9, 7.3\text{ Hz}$), 3.83(0.5H, dd, $J=13.2, 7.3\text{ Hz}$)

【 0431 】 (8)



【 0432 】 與實施例 10(8)同樣地，獲得白色固體之 ((2R,3S,4S)-3-(((1,1'-聯苯基)-4-羰基)氧基)-5-乙醯基氧基-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = (1,1'-聯苯基)-4-甲酸酯。

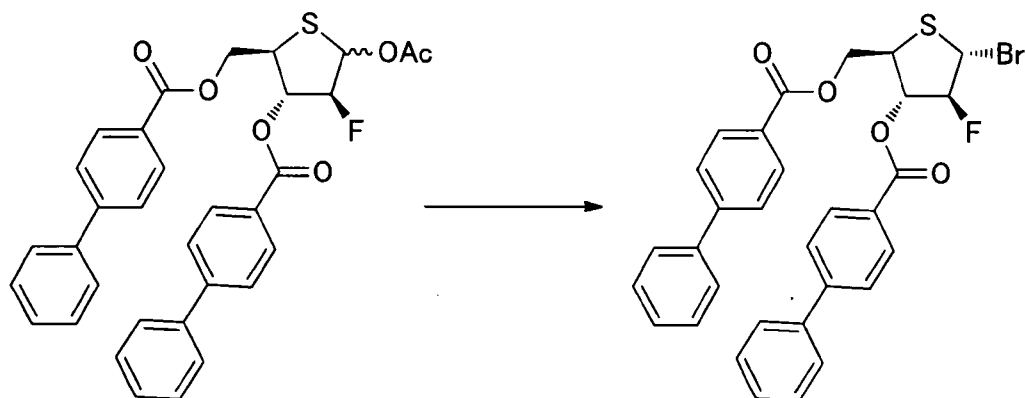
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$

值

:

8.11(0.5H,d,J=8.6Hz),8.07(2H,d,J=8.6Hz),7.98(1.5H,d,J=8.6Hz),7.67-7.38(14H,m),6.25(0.25H,t,J=6.9Hz),6.14(1.5H,tt,J=10.7,3.7Hz),5.89(0.25H,td,J=8.5,4.2Hz),5.42(0.25H,ddd,J=48.0,4.0,2.6Hz),5.33(0.75H,ddd,J=50.7,9.1,4.5Hz),4.69(1H,dd,J=11.4,6.8Hz),4.54(1H,dd,J=10.9,6.6Hz),4.15(0.25H,ddd,J=13.2,6.8,2.1Hz),3.79(0.75H,q,J=6.8Hz),2.17(2.25H,d,J=2.3Hz),2.14(0.75H,s)

【 0433 】 (9)



【0434】與實施例 1(7)同樣地，獲得無色油狀物之((2R,3S,4S,5R)-3-(((1,1'-聯苯基)-4-羰基)氧基)-5-溴-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基=(1,1'-聯苯基)-4-甲酸酯。

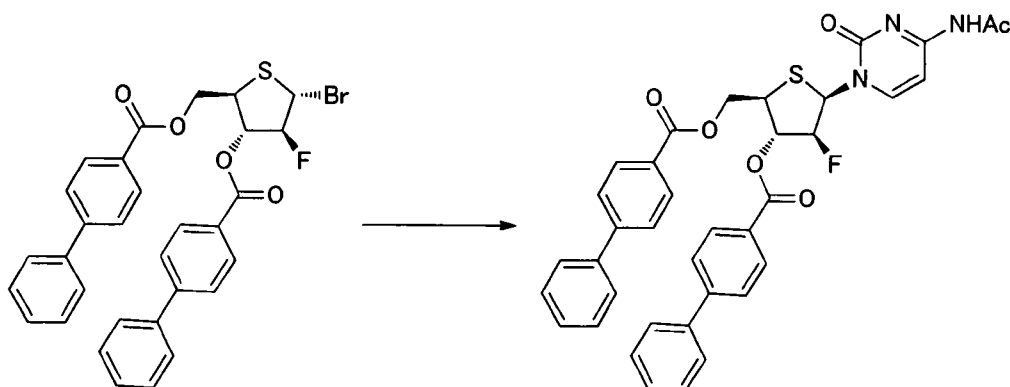
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.14(2H,dd,J=21.0,8.4Hz),7.69-7.37(16H,m),5.89-5.70(0.5H,m),5.84-5.82(0.5H,m),5.78-5.77(0.5H,m),5.75(0.5H,brs),5.71(0.5H,brs),5.62-5.61(0.5H,m),4.70-4.56(2H,m),4.40-4.34(1H,m)

$^{19}\text{F-NMR}(282.37\text{MHz},\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-163.62(1F,dd,J=48.9,14.3Hz)

【0435】(10)



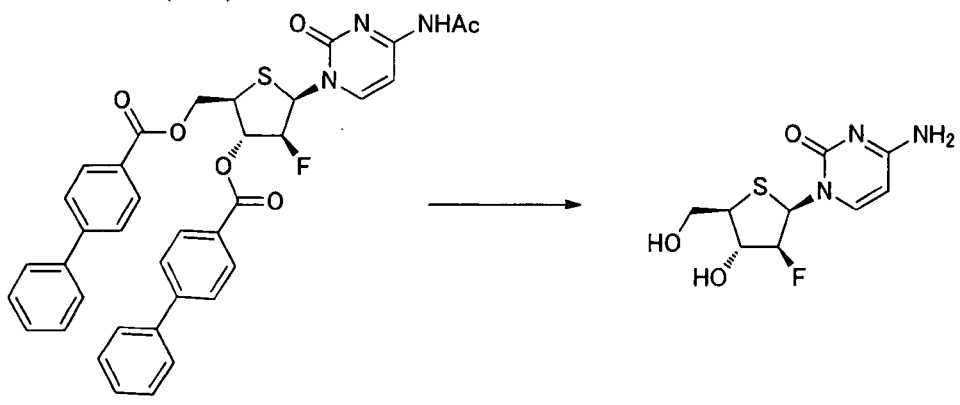
【0436】使用((2R,3S,4S,5R)-3-(((1,1'-聯苯基)-4-羰基)氧基)-5-溴-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基=(1,1'-聯苯基)-4-甲酸酯之二氯甲烷溶液，與實施例 22(2)同樣地，獲得白色固體之((2R,3S,4S,5R)-5-(4-乙醯胺-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟-3-(((1,1'-聯苯基)-4-羰基)氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基=(1,1'-聯苯基)-4-甲酸酯。

$m/z(\text{ESI-正}):612.6[\text{M}+\text{H}]^+$

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-195.70(1F,ddd,J=49.6,22.7,9.0Hz)

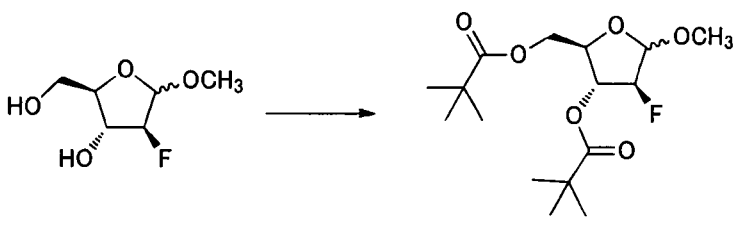
【 0437 】 (11)



【 0438 】與實施例 1(8)同樣地，獲得 (2R,3S,4S,5R)-3-羥基 -2-羥基 甲基 -5-(4- 胺基 -2- 酮基 -1,2- 二 氫 嘧 啶 -1-基)-4- 氟 硫 雜 環 戊 烷 。

【 0439 】 實施例 19

(1)



【 0440 】除了將反應時間設成 2 小時以外，與實施例 10(1)同樣地，獲得白色固體之 ((2R,3R,4S)-3-(2,2-二 甲基 丙 醯 基 氧 基)-4- 氟 -5- 甲 氧 基 氧 雜 環 戊 烷 -2- 基) 甲 基 = 三 甲 基 乙 酸 酯 。

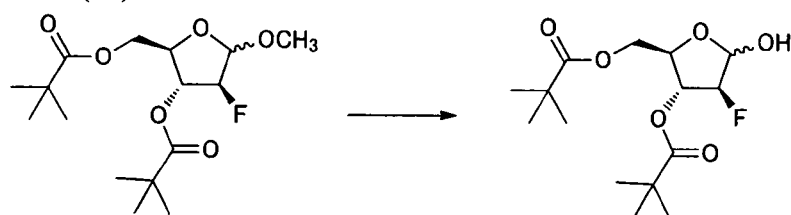
¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

5.11-5.04(2H,m),4.80(1H,d,J=47.6Hz),4.42(1H,dd,J=12.0,3.6Hz),4.27(1H,dd,J=12.0,4.4Hz),4.17(1H,m),3.39(3H,s),1.21(18H,m)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 :

-190.55(1F,ddd,J=49.5,23.0,10.5Hz)

【 0441 】 (2)



【 0442 】 與實施例 10(2)同樣地，獲得無色油狀物之 ((2R,3R,4S)-3-(2,2-二甲基丙醯基氧基)-4-氟-5-羥基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 三甲基乙酸酯。

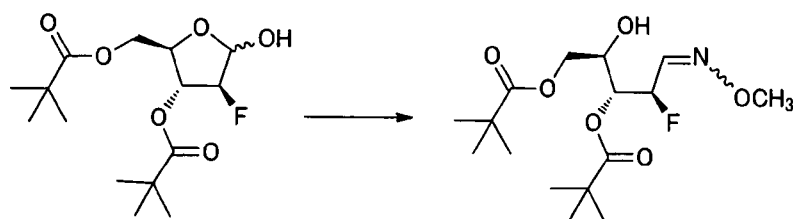
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

5.57(1H,dd,J=10.4,4.0Hz),5.11(1H,dd,J=22.0,3.6Hz),4.92(1H,d,J=49.6Hz),4.42-4.35(2H,m),4.27-4.23(1H,m),2.96(1H,dd,J=11.8,3.2Hz),1.21(9H,s),1.20(9H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-190.09(1F,ddd,J=49.8,22.6,11.2,Hz)

【 0443 】 (3)



【 0444 】 與實施例 1(1)同樣地，獲得白色固體之 (2R,3R,4R)-3-(2,2-二甲基丙醯基氧基)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊基 = 三甲基乙酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

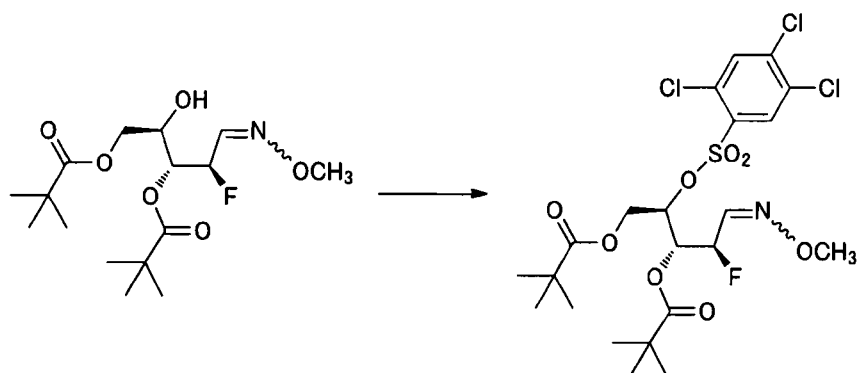
7.29(0.73H,dd,J=8.1,6.4Hz),6.75(0.27H,dd,J=11.3,4.6Hz),5.91(0.27H,ddd,J=46.5,4.6,1.8Hz),5.43(0.73H,ddd,J=45.3,6.4,2.3Hz),5.38(0.27H,ddd,J=28.6,8.7,1.8Hz),4.74(0.73H,ddd,J=25.7,8.8,2.4Hz),4.27-3.91(3H,m),3.91(0.80H,s

), 3.88 (2.20 H, s), 2.78 (0.73 H, d, J = 6.4 Hz), 2.73 (0.27 H, d, J = 6.4 Hz), 1.23 (9 H, s), 1.22 (9 H, s)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :

-201.5 (0.7 F, ddd, J = 43.5, 23.8, 6.2 Hz), -208.1 (0.3 F, ddd, J = 46.5, 28.7, 11.6 Hz)

【 0445 】 (4)



【 0446 】 與實施例 7(1)同樣地，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-5-(2,2-二甲基丙醯基氧基)-2-氟-1-(甲氧基亞胺基)-4-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊烷-3-基 = 三甲基乙酸酯。

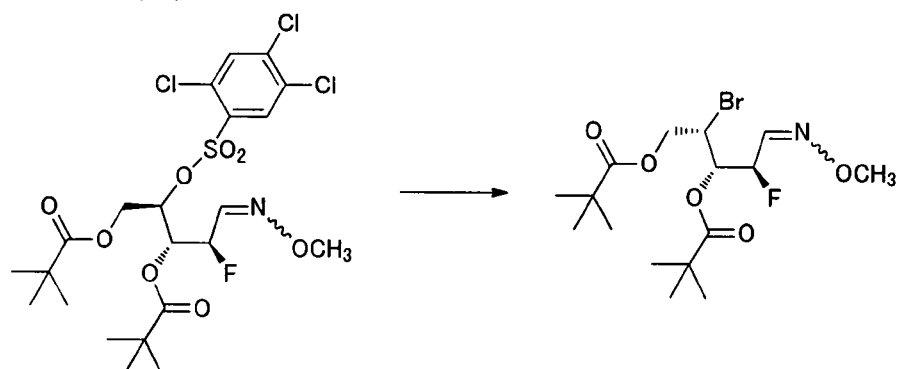
^1H -NMR(CDCl_3) δ 值 :

8.16 (1 H, s), 7.69 (1 H, s), 7.22 (0.67 H, dd, J = 7.8, 6.4 Hz), 6.64 (0.33 H, dd, J = 11.3, 4.4 Hz), 5.73-5.67 (0.33 H, m), 5.63-5.60 (0.33 H, m), 5.36 (0.67 H, ddd, J = 51.9, 6.4, 3.6), 5.38-5.35 (0.34 H, m), 5.19-5.53 (1 H, m), 5.13-5.09 (0.33 H, m), 4.44-4.40 (1 H, m), 4.21-4.16 (1 H, m), 3.90 (2.01 H, s), 3.89 (0.99 H, s), 1.19 (9 H, s), 1.17 (9 H, s)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :

-199.40 (0.71 F, ddd, J = 48.0, 26.2, 8.0 Hz), -206.33 (0.29 F, ddd, J = 49.9, 30.1, 12.4 Hz)

【 0447 】 (5)



【 0448 】 與實施例 7(2)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4R)-2-溴-3-(2,2-二甲基丙醯基氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊基 = 三甲基乙酸酯。

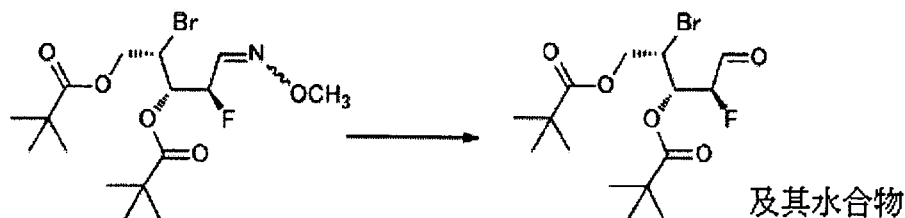
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.38(0.83H,dd,J=6.5,6.5Hz),6.75(0.17H,dd,J=11.2,4.7),5.85(0.17H,ddd,J=47.4,4.7,3.0),5.64(0.17H,m),5.37-5.47(2.25H,m),5.23(0.41H,m),4.57-4.18(2H,m),3.91(2.49H,s),3.89(0.51H,s),1.27(9H,s),1.23(9H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-194.50(0.84F,ddd,J=46.6,16.6,6.6Hz),-203.81(0.16F,ddd,J=47.3,25.7,11.2Hz)

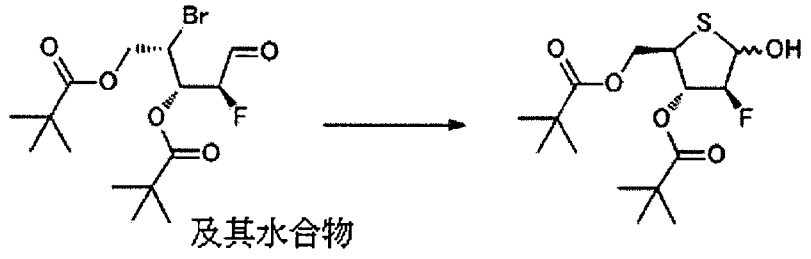
【 0449 】 (6)



【 0450 】 除了反應於 60℃ 進行 8 小時以外，與實施例 1(4)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4S)-2-溴-3-(2,2-二甲基丙醯基氧基)-4-氟-5-酮基戊基 = 三甲基乙酸酯及其水合物之混合物。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :
9.72(1H,d,J=6.6Hz),5.58-4.56(5H,m),1.27-1.23(18H,m)
¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 :
-210.77(1F,ddd,J=46.8,20.9,6.5Hz)

【 0451 】 (7)

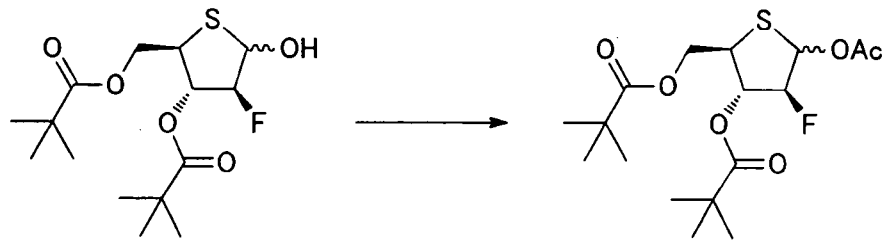


【 0452 】 與實施例 1(5)同樣地，獲得無色油狀物之
((2R,3S,4S)-3-(2,2-二甲基丙醯基氧基)-4-氟-5-羥基硫
雜環戊烷-2-基)甲基 = 三甲基乙酸酯。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :
5.62-5.44(1.5H,m),5.41(0.5H,m),5.16(0.25H,m),5.06-5.0
3(0.5H,m),4.94-4.90(0.25H,m),4.38-4.28(1H,m),4.16-4.1
0(1H,m),3.85(0.5H,dd,J=7.4,7.4),3.42(0.5H,dd,J=13.1,5.
7),2.97(0.5H,brs),2.46(0.5H,brs),1.23-1.21(18H,m)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 :
-184.20(0.54F,ddd,J=47.1,11.1,11.1Hz),-193.48(0.46F,dd
d,J=51.8,10.9,5.4Hz)

【 0453 】 (8)



【0454】於((2R,3S,4S)-3-(2,2-二甲基丙醯基氧基)-4-氟-5-羥基硫雜環戊烷-2-基)甲基=三甲基乙酸酯 40mg、二甲基胺基吡啶 0.3mg 及 2-甲基吡啶 19mg 之四氫呋喃 1.0mL 溶液中，於 10℃ 以下添加乙酸酐 14mg，並於室溫攪拌 30 分鐘。於反應混合物中添加乙酸乙酯，並依序以飽和氯化鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以管柱層析純化，獲得無色油狀物之((2R,3S,4S)-5-乙醯基氧基-3-(2,2-二甲基丙醯基氧基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基=三甲基乙酸酯 44mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

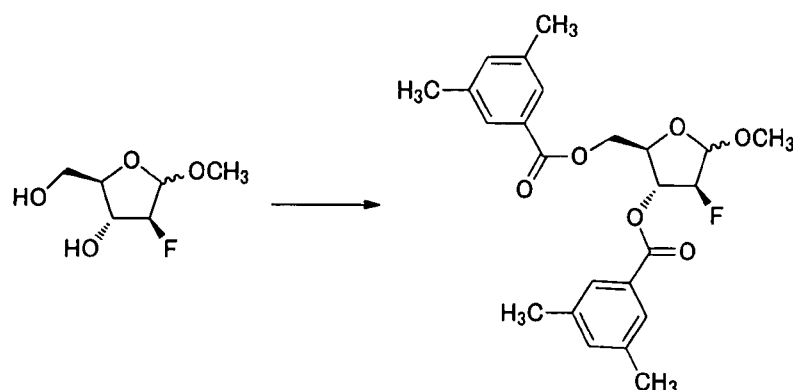
6.14(0.41H, dd, $J=13.8, 2.1\text{Hz}$), 6.10(0.59H, d, $J=4.5$), 5.64(0.59H, ddd, $J=16.5, 9.0, 7.7$), 5.43(0.41H, ddd, $J=12.2, 3.4, 3.4$), 5.18(0.41H, ddd, $J=47.4, 3.4, 2.1$), 5.10(0.59H, ddd, $J=50.8, 9.0, 4.5$), 4.36(0.59H, dd, $J=11.5, 4.7$), 4.23(0.41H, dd, $J=11.2, 7.4$), 4.12-4.07(1H, m), 3.78(0.41H, m), 3.42(0.59H, ddd, $J=7.7, 4.7, 4.7$), 2.16(1.77H, s), 2.10(1.23H, s), 1.25(5.31H, s), 1.23(3.69H, s), 1.21(5.31H, s), 1.20(3.96H, s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-187.09(0.44F, ddd, $J=50.5, 13.9, 13.9\text{Hz}$), -192.57(0.56F, dd, $J=50.9, 11.8\text{Hz}$)

【0455】實施例 20

(1)



【0456】除了將反應時間作成 1 小時以外，與實施例 10(1)同樣地，獲得白色固體之((2R,3R,4S)-3-((3,5-二甲基苯基)羧基氧基)-4-氟-5-甲氧基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 3,5-二甲基苯甲酸酯。

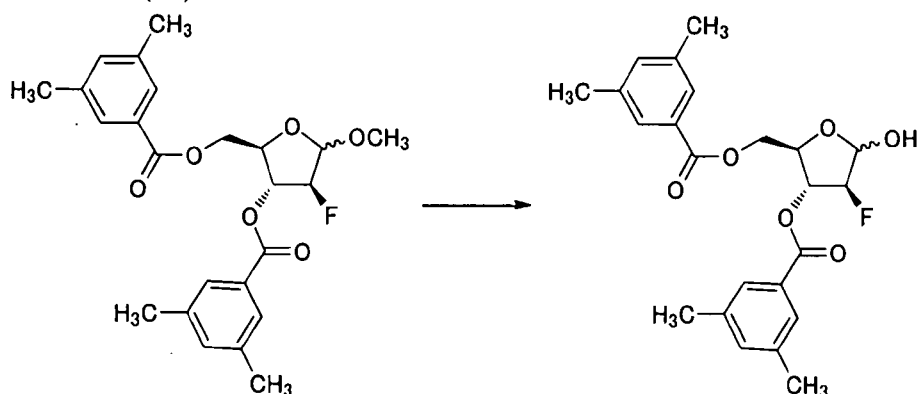
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.67-7.64(4H,m), 7.22-7.17(2H,m), 5.46(1H,dd, $J=23.8, 4.8$ Hz), 5.22-5.03(2H,m), 4.70(1H,dd, $J=12.0, 4.0$ Hz), 4.62(1H, dd, $J=12.0, 4.8$ Hz), 4.52-4.49(1H,m), 3.46(3H,s), 2.36(6H,s), 2.32(6H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-190.21(1F,ddd, $J=49.1, 23.1, 10.7$ Hz)

【0457】(2)



【0458】與實施例 10(2)同樣地，獲得白色固體之((2R,3R,4S)-3-((3,5-二甲基苯基)羧基氧基)-4-氟-5-羥基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 3,5-二甲基苯甲酸酯。

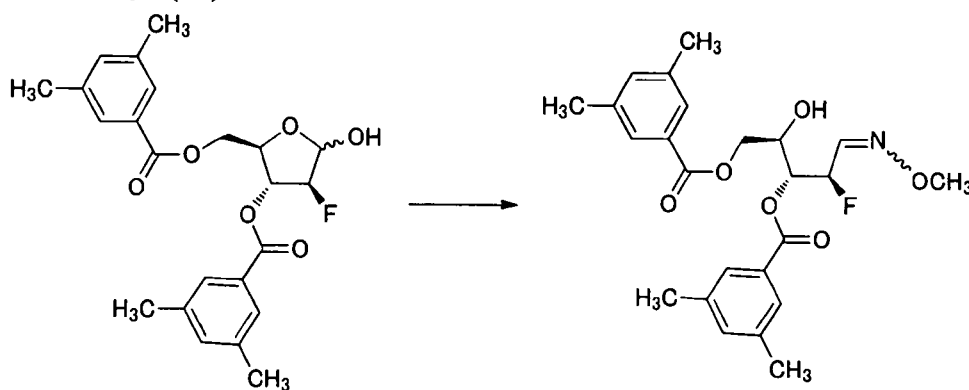
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.68(2H,s), 7.65(2H,s), 7.22(1H,s), 7.17(1H,s), 5.69(1H,dd, $J=10.4, 3.8\text{Hz}$), 5.46(1H,dd, $J=21.8, 3.8\text{Hz}$), 5.16(1H,d, $J=49.2\text{Hz}$), 4.71-4.69(3H,m), 2.36(6H,s), 2.32(6H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-190.45(1F,dddd, $J=49.3, 22.3, 10.9, 2.4\text{Hz}$)

【 0459 】 (3)



【 0460 】 與實施例 1(1)同樣地，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-3-((3,5-二甲基苯基)羰基氧基)-4-氟-2-羟基-5-(甲氧基亞胺基)戊基 = 3,5-二甲基苯甲酸酯。

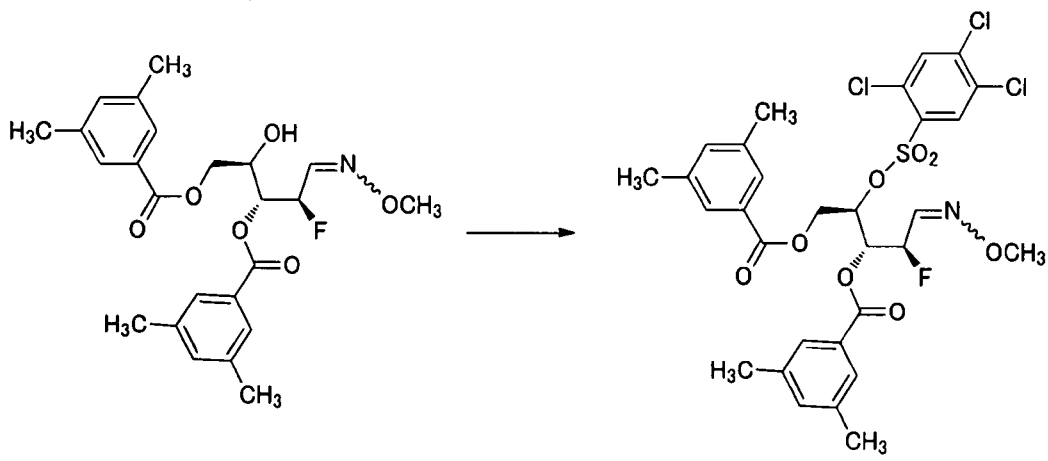
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.67(2H,s), 7.62(2H,s), 7.40(0.80H,dd, $J=6.8, 6.8\text{Hz}$), 7.23(1H,s), 7.20(1H,s), 6.84(0.20H,dd, $J=11.1, 4.6\text{Hz}$), 6.06(0.20H,ddd, $J=46.4, 4.6, 2.0\text{Hz}$), 5.70(0.20H,ddd, $J=28.5, 8.2, 1.9\text{Hz}$), 5.57(0.80H,ddd, $J=45.2, 6.8, 2.4\text{Hz}$), 5.43(0.80H,ddd, $J=26.0, 8.4, 2.4\text{Hz}$), 4.60-4.51(1H,m), 4.48-4.34(2H,m), 3.92(0.60H,s), 3.84(2.40H,s), 3.03(0.80H,d, $J=6.2\text{Hz}$), 2.98(0.20H,d, $J=13.7\text{Hz}$), 2.36(6H,s), 2.35(6H,s)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 :

-200.07(0.86F,ddd,J=45.3,26.0,7.0Hz),-207.47(0.14F,ddd,J=46.3,28.4,4.6Hz)

【 0461 】 (4)



【 0462 】 與實施例 7(1)同樣地，獲得白色固體之 (2R,3R,4R)-1-((3,5-二甲基苯基)羰基氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊烷-3-基 = 3,5-二甲基苯甲酸酯。

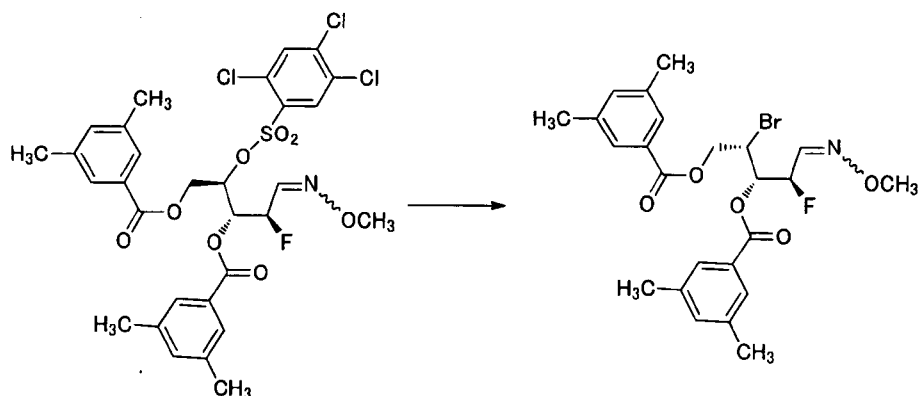
¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

8.05(1H,s),7.65(2H,s),7.51(2H,s),7.41(1H,dd,J=6.6,6.6Hz),7.37(1H,s),7.23(1H,s),7.20(1H,s),5.78(1H,ddd,J=23.2,6.1,3.0Hz),5.52-5.50(0.50H,m),5.44-5.38(1.50H,m),4.67(1H,dd,J=12.8,2.9Hz),4.53(1H,dd,J=12.9,6.2Hz),3.87(3H,s),2.36(12H,m,)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)δ 值 :

-196.79(1F,ddd,J=45.7,23.3,6.7Hz)

【 0463 】 (5)



【0464】與實施例 7(2)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4R)-2-溴-3-((3,5-二甲基苯基)羰基氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊基 = 3,5-二甲基苯甲酸酯。

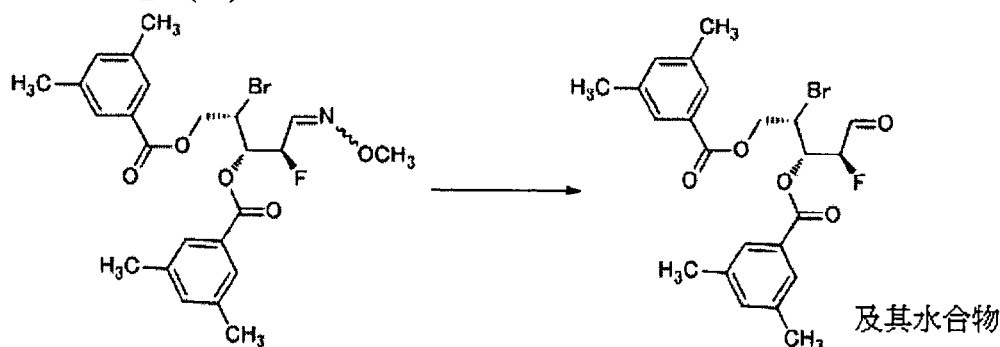
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.72(2H,s), 7.65(2H,s), 7.48(1H,dd, $J=6.4, 6.4\text{ Hz}$), 7.23(1H, s), 7.20(1H,s), 5.80-5.75(1H,m), 5.53(1H,ddd, $J=46.8, 6.4, 6.2\text{ Hz}$), 4.76-4.69(1H,m), 4.63-4.56(2H,m), 3.89(3H,s), 2.40(6H,s), 2.35(6H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-193.60(1F,ddd, $J=46.7, 17.3, 6.2\text{ Hz}$)

【0465】(6)



【0466】除了反應於 60°C 進行 11 小時以外，與實施例 1(4)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4S)-2-溴-3-((3,5-二甲基苯基)羰基氧基)-4-氟-5-酮基戊基 = 3,5-二甲基苯甲酸酯及其水合物之混合物。

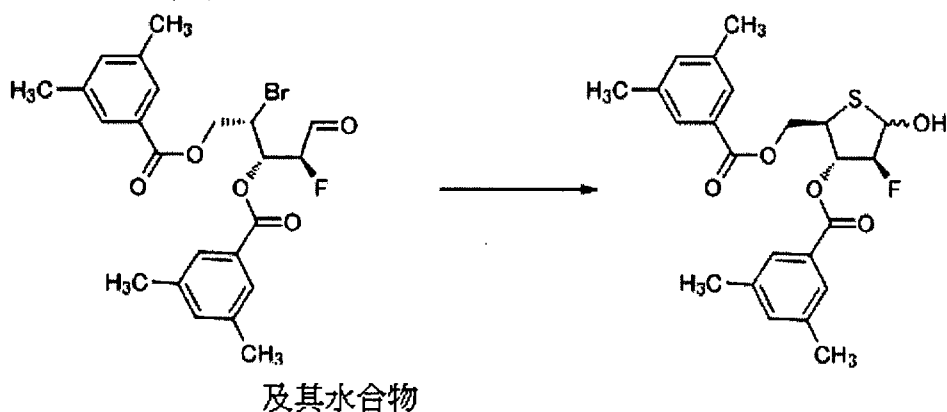
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.82(1H,d,J=6.3Hz),7.65(2H,s),7.29(2H,s),7.23(1H,s),7.20(1H,s),5.82(1H,ddd,J=21.7,3.5,3.5Hz),5.41(1H,dd,J=46.9,3.5,Hz),4.61-4.19(3H,m),2.37-2.34(12H,m)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-210.09(1F,ddd,J=46.8,21.9,6.7Hz)

【 0467 】 (7)



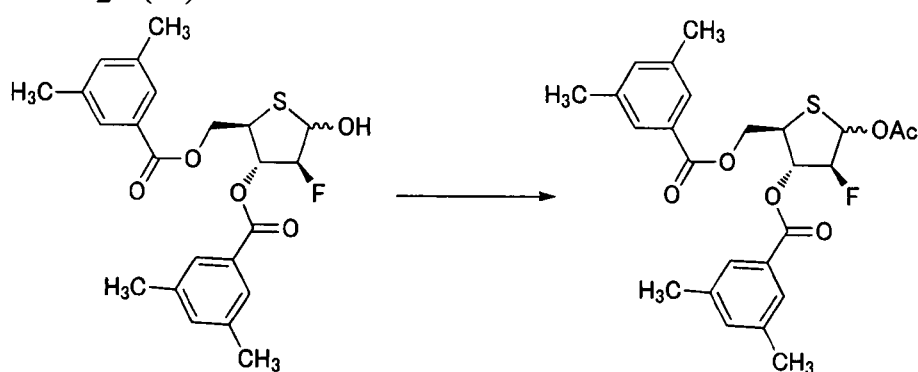
【 0468 】 與實施例 1(5)同樣地，獲得黃色油狀物之((2R,3S,4S)-3-((3,5-二甲基苯基)羰基氧基)-4-氟-5-羥基硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 3,5-二甲基苯甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.65(1H,s),7.61(1H,s),7.59(1H,s),7.57(1H,s),7.21(0.50H,s),7.19(0.50H,s),7.17(0.50H,s),7.12(0.50H,s),6.07-6.00(0.50H,m),5.80(0.50H,ddd,J=12.4,2.5,2.5Hz),5.61(0.50H,ddd,J=9.3,9.3,6.1Hz),5.48-5.46(0.50H,m),5.37-5.36(0.25H,m),5.26-5.23(0.50H,m),5.14-5.11(0.25H,m),4.65-4.56(1.25H,m),4.48-4.46(0.75H,m),4.22-4.16(0.50H,m),3.77-3.72(0.50H,m),2.34-2.33(6H,m),2.32(3H,s),2.25(3H,s)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :
 -183.72(0.50F, ddd, $J=47.7, 12.0, 12.0\text{ Hz}$), -192.40(0.50F, dd
 d, $J=51.2, 11.3, 3.7\text{ Hz}$)

【 0469 】 (8)



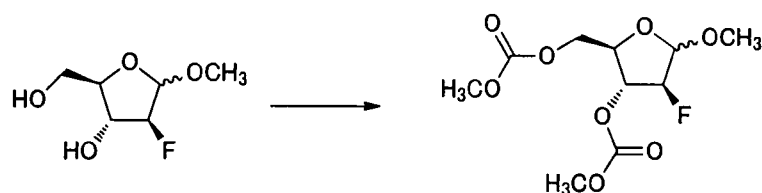
【 0470 】 與實施例 19(8)同樣地，獲得黃色油狀物之
 ((2R,3S,4S)-5-乙醯基氧基-3-((3,5-二甲基苯基)羰基氧
 基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 3,5-二甲基苯甲酸酯。

^1H -NMR(CDCl_3) δ 值 :
 7.64-7.61(2.9H, m), 7.53(1.1H, s), 7.45(0.45H, s), 7.19(0.55
 H, s), 7.16(0.45H, s), 7.08(0.55H, s), 6.23(0.45H, dd, $J=13.8,$
 2.3 Hz), 6.16(0.55H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 6.05(0.55H, ddd, $J=16.2, 9.$
 0, 7.3 Hz), 5.82(0.45H, ddd, $J=12.4, 4.0, 3.8\text{ Hz}$), 5.38(0.45H, d
 dd, $J=47.7, 3.8, 2.3\text{ Hz}$), 5.29(0.55H, ddd, $J=50.7, 9.0, 4.5\text{ Hz}$),
 4.66-4.62(1H, m), 4.54-4.41(1.55H, m), 4.13-4.07(0.45H, m)
 , 2.34-2.31(9H, m), 2.23(3H, m) 2.17-2.13(3H, m)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :
 -187.11(0.5F, ddd, $J=48.1, 13.2, 13.2\text{ Hz}$), -191.86(0.5F, dd, J
 =53.8, 12.3 Hz)

【 0471 】 實施例 21

(1)



【0472】除了將反應時間作成 5 小時以外，與實施例 10(1)同樣地，獲得白色固體之((2R,3R,4S)-4-氟-5-甲氧基-3-(甲氧基羰基氧基)氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 甲基甲酸酯。

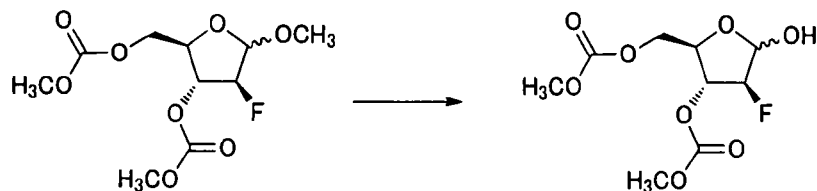
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

5.11(1H,d,J=10.0Hz),5.03-4.91(2H,m),4.50(1H,dd,J=11.6,7.2Hz),4.33(1H,dd,J=11.6,5.2Hz),4.31-4.29(1H,m),3.83(3H,s),3.81(3H,s),3.41(3H,s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-191.20(1F,ddd,J=49.1,22.2,10.5Hz)

【0473】(2)



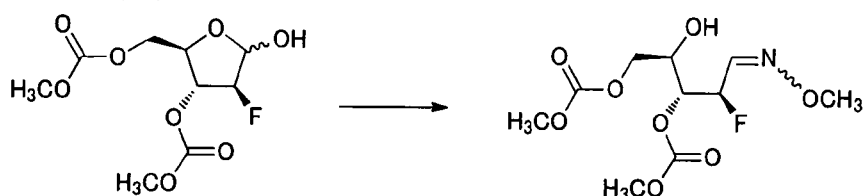
【0474】與實施例 10(2)同樣地，獲得無色油狀物之((2R,3R,4S)-4-氟-5-羥基-3-(甲氧基羰基氧基)氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 甲基甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

5.59(0.84H,dd,J=10.0,3.6Hz),5.47-5.42(0.16H,m),5.20(0.16H,ddd,J=17.2,4.0,4.0Hz),5.02(0.84H,d,J=48.8Hz),5.05-4.98(16H,m),4.31-4.15(2H,m),4.36-4.32(1H,m),3.84(3H,s),3.80(3H,s),3.50(1H,brs)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :
 -191.10(0.88F, ddd, $J=48.9, 21.1, 10.2\text{Hz}$), -206.53(0.12F, ddd, $J=51.2, 16.9, 6.0\text{Hz}$)

【 0475 】 (3)

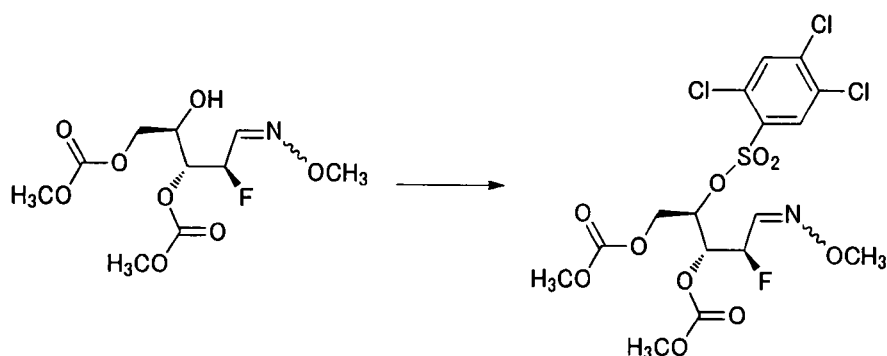


【 0476 】 與實施例 1(1)同樣地，獲得無色油狀物之
 (2R,3R,4R)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)-3-(甲氧基羰基氧基)戊基 = 甲基甲酸酯。

^1H -NMR(CDCl_3) δ 值 :
 7.42(0.78H, dd, $J=6.8, 6.8\text{Hz}$), 6.85(0.22H, dd, $J=11.2, 4.8\text{Hz}$), 5.91(0.22H, ddd, $J=46.4, 4.8, 2.0\text{Hz}$), 5.41(0.78H, ddd, $J=45.2, 6.8, 2.8\text{Hz}$), 5.25-5.15(0.22H, m), 5.00(0.78H, ddd, $J=24.2, 8.2, 2.8\text{Hz}$), 4.52-4.19(3H, m), 3.89(3H, s), 3.83(3H, s), 3.81(3H, s), 3.08(1H, brs)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :
 -199.93(0.75F, ddd, $J=45.2, 24.3, 4.9\text{Hz}$), -207.93(0.25F, ddd, $J=46.3, 27.1, 10.5\text{Hz}$)

【 0477 】 (4)



【0478】與實施例 7(1)同樣地，獲得無色油狀物之(2R,3R,4R)-2-氟-1-(甲氧基亞胺基)-5-(甲氧基羰基氧基)-4-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊烷-3-基=甲基甲酸酯。

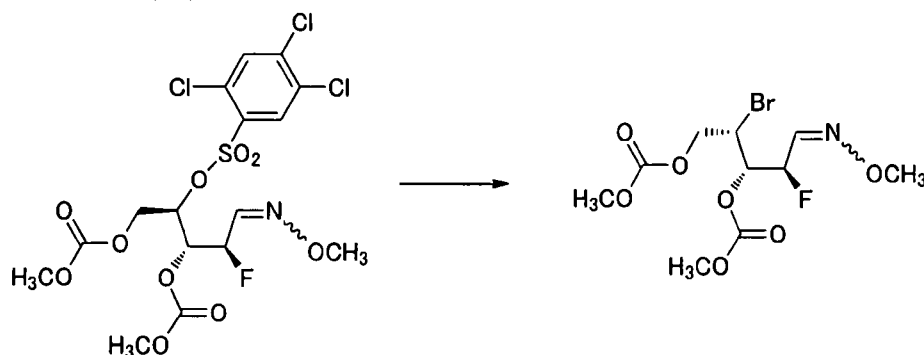
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.13-8.08(1H,m),7.70-7.68(1H,m),7.39-7.30(0.87H,m),6.83-6.75(0.13H,m),5.80-5.66(0.24H,m),5.54-5.45(0.13H,m),5.36-5.27(0.76H,m),5.19-5.15(0.50H,m),5.12-5.01(1.37H,m),4.54-4.42(1.13H,m),4.34-4.26(0.87H,m),3.93-3.73(9H,m)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

-196.34(0.74F,ddd,J=45.3,20.9,6.4Hz),-205.27(0.26F,ddd,J=46.7,25.2,11.1Hz)

【0479】(5)



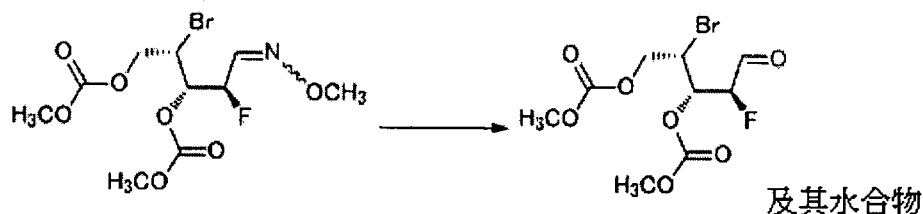
【0480】與實施例 7(2)同樣地，獲得無色油狀物之(2S,3S,4R)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-3-(甲氧基羰基氧基)戊基=甲基甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.48-7.41(0.80H,m),6.96-6.83(0.20H,m),5.95(0.12H,ddd,J=47.0,4.8,3.4Hz),5.45-5.09(1.88H,m),4.56-4.31(3H,m),3.94-3.80(9H,m)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :
193.89(0.71F,ddd, $J=46.1,16.6,6.0\text{Hz}$),203.12(0.29F,ddd, $J=47.1,24.5,10.9\text{Hz}$)

【0481】(6)

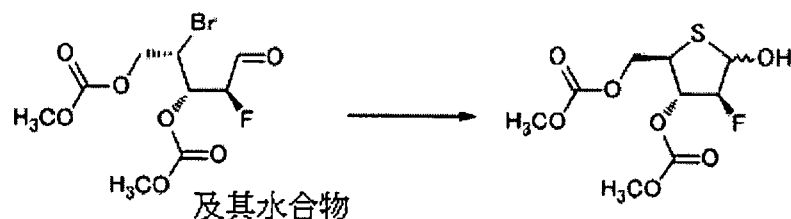


【0482】除了反應於 60°C 進行 9 小時以外，與實施例 1(4)同樣地，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4S)-2-溴-4-氟-3-(甲氧基羰基氧基)-5-酮基戊基 = 甲基甲酸酯及其水合物之混合物。

^1H -NMR(CDCl_3) δ 值 :
9.78(1H,m),5.48-5.18(2H,m),4.57-4.34(3H,m),3.84-3.80(6H,m)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :
-210.73(1F,ddd, $J=47.3,21.8,6.2\text{Hz}$)

【0483】(7)



【0484】與實施例 1(5)同樣地，獲得無色油狀物之 ((2R,3S,4S)-4-氟-5-羥基-3-(甲氧基羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 甲基甲酸酯。

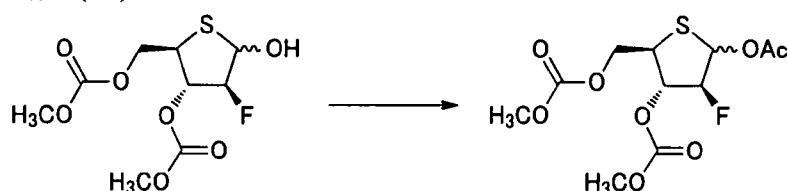
^1H -NMR(CDCl_3) δ 值 :
5.57-5.46(1H,m),5.38-5.35(0.80H,m),5.25-5.23(0.20H,m)

, 5.12-5.09(0.70H, m), 4.99-4.97(0.30H, m), 4.71-4.31(1.30H, m), 4.23-4.19(0.70H, m), 3.84(3H, s), 3.81(3H, s), 3.77-3.73(1H, m)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :

-185.10(0.43F, d, $J=46.7\text{ Hz}$), -192.12(0.57F, dd, $J=51.5, 12.0\text{ Hz}$)

【 0485 】 (8)



【 0486 】 與實施例 19(8)同樣地，獲得無色油狀物之((2R,3S,4S)-5-乙醯基氧基-4-氟-3-(甲氧基羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 甲基甲酸酯。

^1H -NMR(CDCl_3) δ 值 :

6.12-6.06(1H, m), 5.51(0.60H, ddd, $J=15.6, 8.8, 6.8\text{ Hz}$), 5.38-5.31(0.60H, m), 5.23-5.19(0.50H, m), 5.10-5.07(0.30H, m), 4.45(0.60H, dd, $J=11.2, 5.6\text{ Hz}$), 4.32-4.20(1.40, m), 3.95-3.84(3.40H, m), 3.80-3.79(3H, m), 3.54-3.51(0.60H, m), 2.17(1.80H, s), 2.12(1.20H, s)

^{19}F -NMR(CDCl_3) δ 值 :

-187.31(0.37F, ddd, $J=47.8, 14.1, 14.1\text{ Hz}$), -191.72(0.63F, dd, $J=50.5, 11.3\text{ Hz}$)

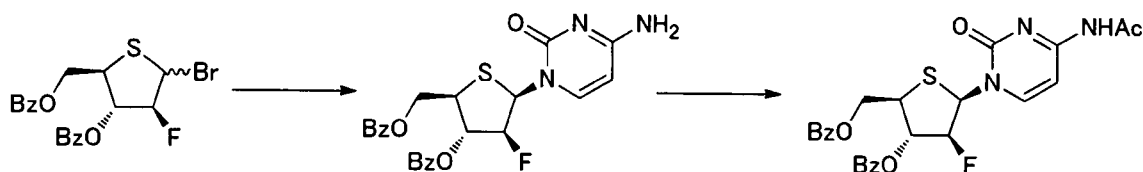
【 0487 】 實施例 22

(1)



【0488】於室溫，於((2R,3S,4S)-5-乙醯基氧基-3-(苄醯基氧基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 100g 之二氯甲烷 600mL 溶液中，添加 30% 溴化氫酸 / 乙酸溶液 94mL，並攪拌 3 小時。於反應混合物中添加水 500mL，並攪拌 10 分鐘。分取有機層，以 7% 碳酸氫鈉水溶液 600mL 洗淨，獲得((2R,3S,4S)-3-(苄醯基氧基)-5-溴-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯之二氯甲烷溶液 620mL。

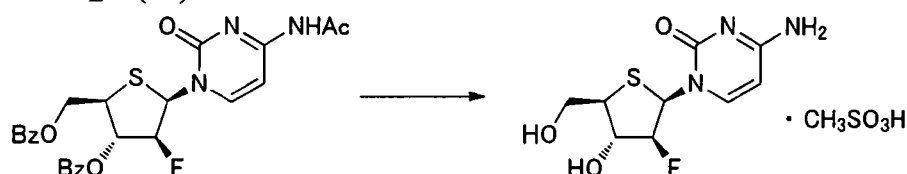
【0489】(2)



【0490】氮氣流下，於胞嘧啶 66.4g 及硫酸銨 316mg 之甲苯 200mL 懸浮液中添加 1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷 193g，一邊加熱回流一邊攪拌至反應混合物成為均一溶液。將(1)獲得的((2R,3S,4S)-3-(苄醯基氧基)-5-溴-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯之二氯甲烷溶液 620mL 於 70℃ 下滴加，一邊餾除二氯甲烷一邊於 70℃ 攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加 4-二甲基胺基吡啶 146mg 後，於 60℃ 滴加乙酸酐 122g，於 60℃ 以上攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加二氯甲烷 2000mL 及 2mol/L 鹽酸 600mL。分取有機層，於 45℃ 之外浴上餾除二氯甲烷。於獲得的殘留物中添加乙酸丙酯 1500mL，於 80℃ 加熱並攪拌至蒸餾成分之餾出停止。

將反應混合物冷卻至 10℃，濾取固形物，獲得 ((2R,3S,4S,5R)-3-(苄醯基氧基)-5-(4-乙醯胺-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 78.0 g。

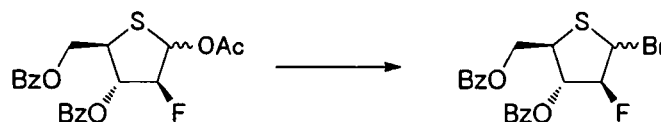
【0491】(3)



【0492】於 ((2R,3S,4S,5R)-3-(苄醯基氧基)-5-(4-乙醯胺-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 800mg 之甲醇 10mL 懸浮液中，於 22℃ 添加 28% 甲醇鈉 / 甲醇溶液 60mg，攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻至 5℃，添加甲磺酸 140μL 及水 2.4mL，並使固體溶解後，減壓下餾除溶媒。於獲得的殘留物中添加丙酮 12.6mL，並於 20℃ 攪拌 90 分鐘後，於 5℃ 攪拌 1 小時。濾取固形物，獲得白色固體之 (2R,3S,4S,5R)-3-羥基-2-羥基甲基-5-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷甲磺酸鹽 478mg。

【0493】實施例 23

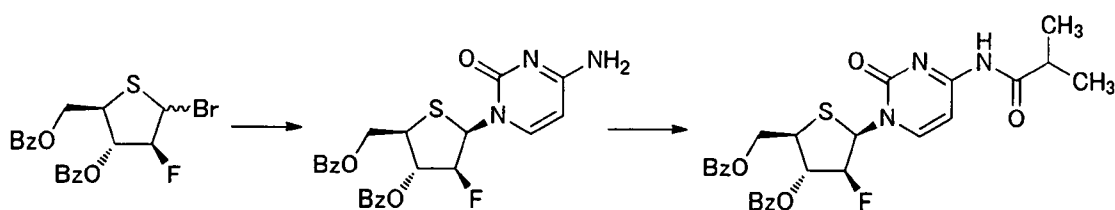
(1)



【0494】於室溫，於 ((2R,3S,4S)-5-乙醯基氧基-3-(苄醯基氧基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 10g 之二氯甲烷 60mL 溶液中，添加 30% 溴化氫酸 / 乙酸溶液 9.4mL，並攪拌 3 小時。於反應混合物中添加水 70mL，

攪拌 10 分鐘。分取有機層，以 7%碳酸氫鈉水溶液 70mL 洗淨，獲得 ((2R,3S,4S)-3-(苄醯基氧基)-5-溴-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯之二氯甲烷溶液 58mL。

【0495】(2)



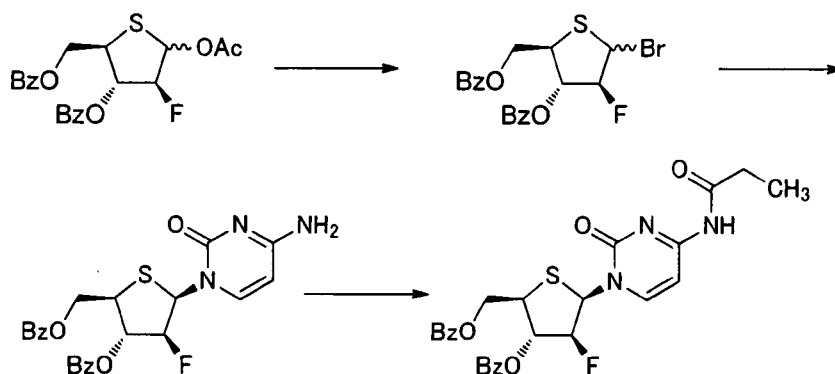
【0496】氮氣流下，於胞嘧啶 6.6g 及硫酸銨 32mg 之甲苯 20mL 懸浮液中，添加 1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷 19.3g，一邊加熱回流一邊攪拌至反應混合物成為均一溶液。於 70℃ 下滴加 (1) 獲得的 ((2R,3S,4S)-3-(苄醯基氧基)-5-溴-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯之二氯甲烷溶液 58mL，一邊餾除二氯甲烷一邊於 70℃ 攪拌 10 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加 4-二甲基胺基吡啶 15mg 後，於 60℃ 滴加異丁酸酐 20mL，於 70~80℃ 攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加二氯甲烷 30mL 及 2mol/L 鹽酸 30mL。分取有機層，添加三乙基胺 6mL，並餾除二氯甲烷。將反應混合物冷卻至 5℃，濾取固形物，獲得 ((2R,3S,4S,5R)-3-(苄醯基氧基)-5-(4-(2-甲基丙醯胺)-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯 5.7g。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

1.07(dd, $J=6.8, 1.2\text{Hz}$, 6H), 2.71(hept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.07(dd, $J=12.0, 7.0\text{Hz}$, 1H), 4.65(dd, $J=9.9, 6.5\text{Hz}$, 1H), 4.74(dd, 11.3, 7.5Hz, 1H), 5.71(ddd, $J=49.4, 5.4, 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.99(ddd, $J=11$

.1, 5.4, 5.4 Hz, 1 H), 6.63 (dd, J=13.5, 5.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 2 H), 7.57 (dd, J=7.7, 7.7 Hz, 2 H), 7.66 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J=7.4, 7.4 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=1.3, 8.4 Hz, 2 H), 8.01 (dd, J=1.3, 8.4 Hz, 2 H), 8.45 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 10.98 (brs, 1 H)

【 0497 】 實 施 例 24

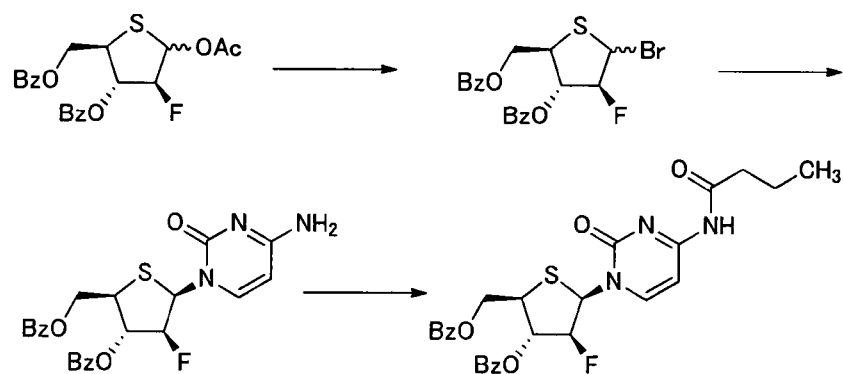


【 0498 】 與 實 施 例 23 同 樣 地 ， 獲 得 ((2R,3S,4S,5R)-3-(苄醯基氧基)-5-(4-(丙醯胺)-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

1.04 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 2.43 (q, J=7.4 Hz, 2 H), 4.07 (dd, J=11.9, 6.7 Hz, 1 H), 4.65 (dd, J=10.5, 6.8 Hz, 1 H), 4.74 (dd, 11.3, 7.4 Hz, 1 H), 5.72 (ddd, J=49.3, 5.5, 5.5 Hz, 1 H), 5.99 (ddd, J=11.1, 5.4, 5.4 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J=13.1, 5.6 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 2 H), 7.57 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 2 H), 7.66 (dd, J=7.4, 7.4 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 8.01 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 8.48 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 10.96 (brs, 1 H)

【 0499 】 實 施 例 25



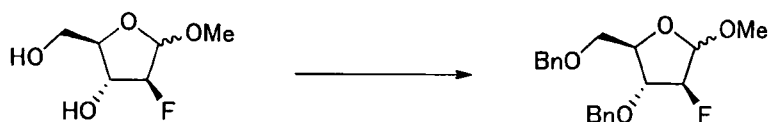
【 0500 】 與 實 施 例 23 同 樣 地 ， 獲 得 ((2R,3S,4S,5R)-3-(苄醯基氧基)-5-(4-(丁醯胺)-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 苯甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

0.89(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.58(qt, $J=7.4, 7.4\text{Hz}$, 2H), 2.39(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 4.08(dd, $J=11.9, 7.0\text{Hz}$, 1H), 4.65(dd, $J=10.1, 6.7\text{Hz}$, 1H), 4.74(dd, 11.4, 7.4Hz, 1H), 5.72(ddd, $J=49.3, 5.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 5.99(ddd, $J=11.2, 5.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 6.62(dd, $J=13.2, 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.31(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.48(dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.57(d, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.66(dd, $J=7.4, 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.72(dd, $J=7.5, 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.95(dd, $J=1.3, 8.3\text{Hz}$, 2H), 8.01(dd, $J=1.3, 8.4\text{Hz}$, 2H), 8.48(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 10.97(brs, 1H)

【 0501 】 實 施 例 26

(1)



【 0502 】 於 2-去氧-2-氟-1-O-甲基-D-阿拉伯呋喃糖苷 (arabinofuranoside) 727mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 15mL 溶液中，冰冷下添加 60% 氫化鈉 438mg，並於同溫度攪拌

15 分鐘後，添加溴化苯偶醚 1.20mL，並攪拌 5 分鐘。再於室溫攪拌 1.5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~75/25)純化，獲得無色油狀之 2-去氧-2-氟-1-O-甲基-3,5-雙-O-苄基-D-阿拉伯呋喃糖苷 1.35g。

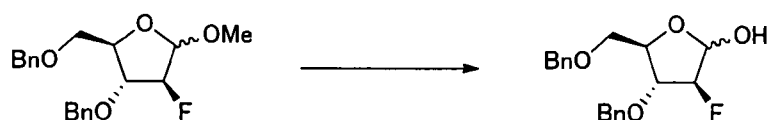
測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，變旋異構物(anomer)比為 1:1。

RT(min):1.80。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.38-7.25(10H,m), 5.11(0.5H,dd,J=6.3,4.3Hz), 4.96-4.92(1.5H,m), 4.64(2H,ABq,J=21.9,11.2Hz), 4.57(2H,s), 4.28-4.11(2H,m), 3.62-3.50(2H,m), 3.40(3H,s)

【0503】(2)



【0504】於 2-去氧-2-氟-1-O-甲基-3,5-雙-O-苄基-D-阿拉伯呋喃糖苷 1.35g 中，添加三氟乙酸 1.26mL 及水 0.14mL，並於 55-60℃攪拌 3 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。分取有機層，以水洗淨 1 次、以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨 2 次後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~65/35)純化，獲得無色油狀之 2-去氧-2-氟-3,5-雙-O-苄基-D-阿拉伯呋喃糖苷 954mg。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，變旋異構物比為 8/2。

RT(min):1.54 .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.40-7.25(10H,m),5.48(0.8H,dd,J=9.9,6.6Hz),5.30(0.2H,dq,J=10.4,2.1Hz),4.96(0.2H,dt,J=52.8,4.6Hz),4.95(0.8H,dd,J=50.1,1.3Hz),4.69(0.4H,dd,J=11.2,2.6Hz),4.62(1H,d,5.3Hz),4.60(0.6H,dd,J=3.3,11.2Hz),4.55(2H,s),4.52-4.43(1H,m),4.38-4.27(0.2H,m),4.07-3.97(0.8H,m),3.64-3.44(2H,m),2.99(1H,m)

【 0505 】 (3)



【 0506 】 於 2-去氧-2-氟-3,5-雙-O-苄基-D-阿拉伯呋喃糖苷 954mg 之甲醇 10mL 溶液中，添加氯化 O-甲基羥基銨 325mg 及三乙基胺 0.415mL，並於室溫攪拌 2 小時。減壓餾除溶媒，於獲得的殘留物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~70/30)純化，獲得無色油狀之(2R,3R,4R)-2-氟-4-羥基-3,5-雙(苄基氧基)戊醛 O-甲基肟 1.09g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 63：37。

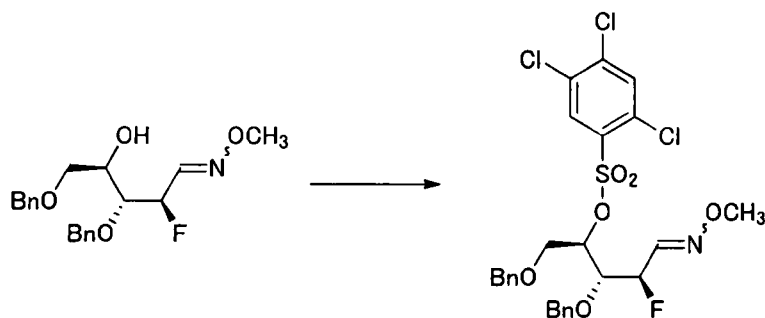
RT(min):1.66 .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.51(0.63H,t,J=6.9Hz),7.40-7.20(10H,m),7.01(0.37H,dd,J=11.9,4.6Hz),5.82(0.37H,ddd,J=46.9,4.6,1.3Hz),5.31(0.63H,ddd,J=46.1,6.6,3.3Hz),4.72-4.42(4H,m),3.97(1H,brs

), 3.91-3.56 (1H, m), 3.90 (1.11H, s), 3.87 (1.89H, s), 3.71-3.64 (2H, m), 2.47 (1H, brs)

【0507】(4)



【0508】於 (2R,3R,4R)-2-氟-4-羥基-3,5-雙(苄基氧基)戊醛 O-甲基肟 1.09g 之乙腈 10.4mL 溶液中，於室溫添加 2,4,5-三氯苯磺醯基氯 1.26g 及 1-甲基咪唑 0.430mL，並於室溫攪拌 14.5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。過濾固形物而濾除後，分取有機層。獲得的有機層以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化，獲得無色油狀之 (2R,3R,4R)-2-氟-3,5-雙(苄基氧基)-4-(2,4,5-三氯苯氧基)戊醛 O-甲基肟 1.50g。

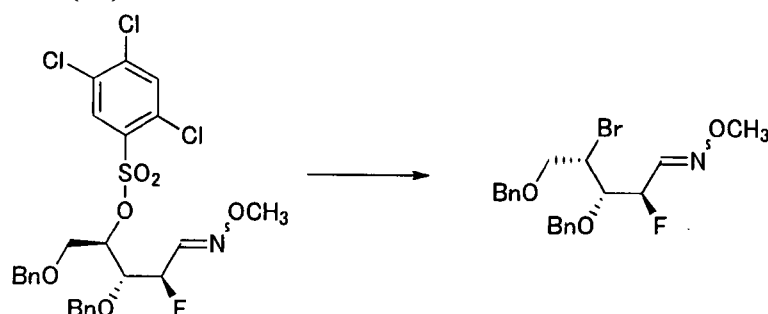
測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 68：32。

RT(min):2.22。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值：

8.09(0.32H, s), 8.09(0.68H, s), 7.43(1H, s), 7.40(0.68H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.37-7.15(10H, m), 6.88(0.32H, dd, $J=11.2, 4.6\text{Hz}$), 5.61(0.32H, ddd, $J=47.6, 4.6, 2.4\text{Hz}$), 5.14(0.68H, ddd, $J=46.4, 6.6, 4.0\text{Hz}$), 4.88-4.75(1H, m), 4.72-4.54(2H, m), 4.45-4.25(2.32H, m), 4.20-4.07(0.68H, ddd, $J=22.5, 5.3, 4.0\text{Hz}$), 3.88(3H, s), 3.86-3.75(2H, m)

【 0509 】 (5)



【 0510 】 於 (2R,3R,4R)-2- 氟 -3,5- 雙 (苄基氧基)-4-(2,4,5-三氯苯氧基)戊醛 O-甲基肟 1.50g 之四氫呋喃 6mL 及 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 5.4mL 溶液中，添加溴化鋰 430mg，並於 60℃ 攪拌 6 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~75/25)純化，獲得無色油狀之(2S,3S,4S)-4-溴-2-氟-3,5-雙(苄基氧基)戊醛 O-甲基肟 662mg。

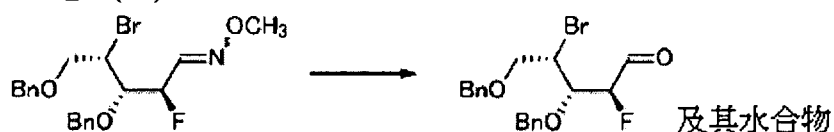
測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 86：14。

RT(min):2.00。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值：

7.42(0.86H,t,J=6.9Hz),7.33(10H,m),6.90(0.14H,dd,J=11.2,5.3Hz),5.81(0.14H,dq,J=47.6,2.6Hz),5.32(0.86H,dt,J=46.9,6.6Hz),4.75(1.72H,ABq,40.3,11.2Hz),4.68(0.28H,ABq,19.8,8.6Hz),4.55(0.28H,ABq,12.6,10.6Hz),4.48(1.72H,s),4.33-4.21(0.14H,m),4.19-4.10(1H,m),4.09-3.98(0.86H,m),3.91(2.58H,s),3.90(0.42H,m),3.93-3.83(1H,m),3.83-3.76(0.14H,m),3.71(0.86H,m)

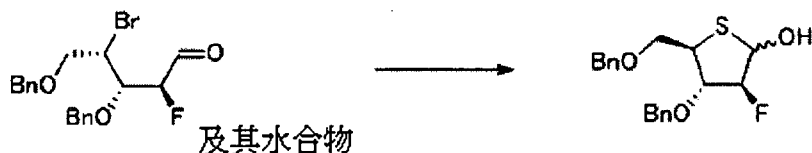
【0511】(6)



【0512】於(2S,3S,4S)-4-溴-2-氟-3,5-雙(苄基氧基)戊醛 O-甲基肟 662mg 之四氫呋喃 6.6mL 溶液中，添加 50% 乙醛酸水溶液 3.3mL，並於 70℃ 攪拌 4.83 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得無色油狀之(2S,3S,4S)-4-溴-2-氟-3,5-雙(苄基氧基)戊醛及其水合物 655mg。

RT(min):1.54

【0513】(7)



【0514】於(2S,3S,4S)-4-溴-2-氟-3,5-雙(苄基氧基)戊醛及其水合物 655mg 之 1-甲基吡咯啉酮 6mL 溶液中。於冰冷下添加一硫化氫鈉 n 水合物 289mg，並於同溫度下攪拌 1.25 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得無色油狀之 2-去氧-2-氟-3,5-雙-O-苄基-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖苷之 1-甲基吡咯啉酮溶液。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，變旋異構物比為 57/43。

RT(min):1.66,1.68。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

7.39-7.21(10H,m),6.14(0.57H,d,J=5.9Hz),5.77(0.43H,d,J=7.9Hz),5.51-5.40(0.43H,m),5.29-5.23(0.57H,m),5.08(0.43H,ddd,J=50.2,4.6,3.3Hz),4.96(0.57H,ddd,J=52.2,7.9,4.0Hz),4.77-4.57(2H,m),4.54(1.14H,s),4.50(0.86,s),4.42-4.31(0.57H,m),4.17-1.06(0.43H,m),3.88-3.51(2H,m),3.19-3.15(1H,m),3.08(2H,t,J=5.0Hz),2.99(1H,t,J=6.6Hz)

【 0515 】 (8)



【 0516 】於實施例 26(7)獲得的 2-去氧-2-氟-3,5-雙(苄基氧基)-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖苷之 1-甲基吡咯啉酮溶液中，添加四氫呋喃 5.4mL、乙酸酐 0.293mL、三乙基胺 0.541mL 及 4-二甲基胺基吡啶一片，於室溫攪拌 1.25 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=95/5~60/40)純化，獲得無色油狀之 1-乙醯基-2-去氧-2-氟-3,5-雙-O-苄基-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖苷 394mg。

測定 ¹H-NMR 的結果，α/β 比為 55/45。

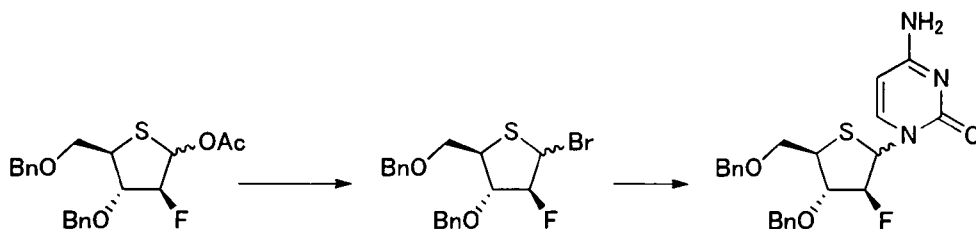
RT(min):1.89。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

7.39-7.22(10H,m),6.05(0.55H,t,J=4.5Hz),6.02(0.45H,dd,J=10.6,3.3Hz),5.20(0.45H,ddd,J=50.1,5.3,3.3Hz),5.14(0.55H,ddd,J=51.0,8.6,4.6Hz),4.80-4.46(4H,m),4.36-4.23(0.

5.5H,m), 4.21-4.09(0.45H,m), 3.81-3.37(3H,m), 2.11(1.65H,s), 2.06(1.35H,s)

【0517】(9)



【0518】於 1-乙醯基-2-去氧-2-氟-3,5-雙-O-苄基-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖苷 116.2mg 之二氯甲烷 2.3mL 溶液中，添加 30%溴化氫-乙酸溶液 0.119mL，並於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中添加水。分取有機層，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以硫酸鎂乾燥，獲得 1-溴-2-去氧-2-氟-3,5-雙-O-苄基-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖苷之二氯甲烷溶液。

於胞嘧啶 83mg 中，室溫下添加 N,O-雙三甲基矽烷基乙醯胺 0.521mL，並於氮氣環境下，於 80℃攪拌 1.5 小時後，添加 1-溴-2-去氧-2-氟-3,5-雙-O-苄基-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖苷之二氯甲烷溶液，餾除溶媒，再於 80℃攪拌 2.5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及 2mol/L 鹽酸。分取有機層，以水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化，獲得無色油狀之 1-(3,5-雙-O-苄基-2-去氧-2-氟-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶 61.3mg。

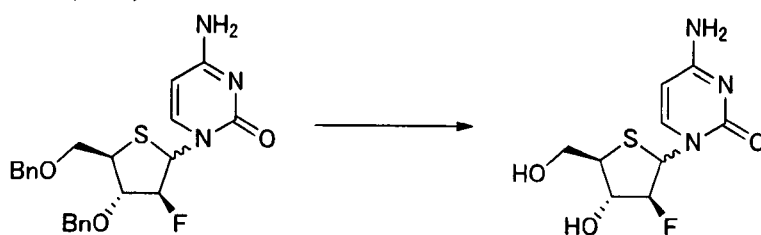
測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 31/69。

RT(min):1.30.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.99(0.69H, dd, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$), 7.83(0.31H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.40-7.24(10H, m), 7.21-7.16(1H, m), 6.68(0.69H, dd, $J=18.5, 4.6\text{Hz}$), 6.34(0.31H, dd, $J=15.9, 2.0\text{Hz}$), 6.20-5.80(1H, brs), 5.69(0.31H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.60(0.69H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.15(0.31H, dt, $J=47.4, 2.5\text{Hz}$), 5.11(0.69H, dt, $J=51.0, 4.5\text{Hz}$), 4.61(1.38H, ABq, $J=12.6, 11.7$), 4.52(1.24H, brs), 4.48(1.38H, ABq, 12.9, 4.8Hz), 4.26(1H, m), 3.93(0.31H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.70-3.55(2.38H, m), 3.53-3.47(0.31H, m)

【 0519 】 (10)



【 0520 】 於 1-(3,5-雙-O-苄基-2-去氧-2-氟-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶 9.6mg 之二氯甲烷 1mL 溶液中，冰冷下添加 1mol/L 三溴化硼-二氯甲烷溶液 0.065mL，一邊緩緩地升溫至室溫一邊攪拌 2 小時。於反應混合物中添加己烷，並固濾取形物。獲得的固體以甲苯及乙酸乙酯洗淨，獲得白色固體之 1-(2-去氧-2-氟-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶 5.3mg。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 結果， α/β 比為 36/64。

RT(min):0.22,0.27.

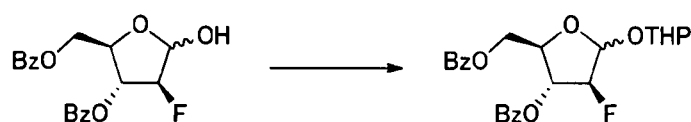
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

8.02-7.93(1H, m), 7.40-7.15(2H, m), 6.46(0.64H, dd, $J=14.5, 5.3\text{Hz}$), 6.15(0.36H, dd, $J=17.2, 5.9\text{Hz}$), 5.93(0.36H, d, $J=4.6$

Hz), 5.84(0.64H, d, J=4.6Hz), 5.82-5.71(1H, m), 5.26(0.64H, t, J=5.3Hz), 5.06(0.36H, dt, J=52.2, 5.9Hz), 5.03(1H, dd, J=11.2, 4.6Hz), 4.91(0.64H, dt, J=46.2, 5.3Hz), 4.29-4.18(0.64H, m), 4.15-4.02(0.36H, m), 3.82-3.67(0.36H, m), 3.65-3.54(1H, m), 3.51-3.28(1H, m), 3.26-3.15(0.64H, m)

【0521】實施例 27

(1)



【0522】於 3,5-雙-O-苄醯基-2-去氧-2-氟-D-阿拉伯呋喃糖苷 1.87g 之二氯甲烷 37.5mL 溶液中，於室溫添加 3,4-二氫-2H-吡喃 0.941mL，冰冷下，添加 p-甲苯磺酸一水合物 49mg，於同溫度攪拌 1.5 小時。於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液。分取有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~60/40)純化，獲得無色油狀之 3,5-雙-O-苄醯基-2-去氧-2-氟-1-O-(四氫-2H-吡喃-2-基)-D-阿拉伯呋喃糖苷 2.33g。

RT(min):1.96.

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

8.06(4H, m), 7.51(6H, m), 5.68(1H, d, J=10.6Hz), 5.59-5.48(1H, dd, 21.9, 4.5Hz), 5.20(1H, d, J=49.5Hz), 5.06-5.02(1H, m), 4.77-4.59(2H, m), 4.53(1H, q, 4.2Hz), 3.94-3.84(1H, m), 3.64-3.53(1H, m), 1.90-1.40(6H, m)

【0523】(2)



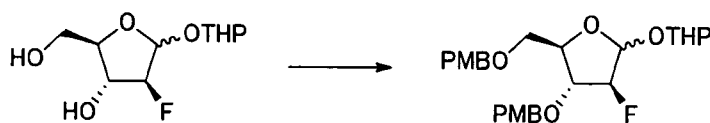
【0524】於 3,5-雙-O-苄醯基-2-去氧-2-氟-1-O-(四氫-2H-呋喃-2-基)-D-阿拉伯呋喃糖苷 2.33g 之甲醇溶液中，添加 28% 甲醇鈉/甲醇溶液，於室溫攪拌 1 小時。餾除溶媒，於獲得的殘留物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=50/50~0/100)純化，獲得無色油狀之 2-去氧-2-氟-1-O-(四氫-2H-呋喃-2-基)-D-阿拉伯呋喃糖苷 1.08g。

RT(min):0.69.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

5.58-5.50(1H,m),5.03(1H,brs),4.94(1H,dd,4.7,2.7Hz),4.30-4.07(3H,m),3.92-3.52(3H,m),2.33(1H,d,J=9.2Hz),2.14-2.08(1H,m),1.84-1.54(7H,m)

【0525】(3)



【0526】於 2-去氧-2-氟-1-O-(四氫-2H-呋喃-2-基)-D-阿拉伯呋喃糖苷 1.08g 之 N,N-二甲基甲醯胺 20mL 溶液中，冰冷下，添加 60% 氫化鈉 456mg，並於同溫度攪拌 25 分鐘後，添加 4-甲氧基苄基氯 1.43mL，並攪拌 1 小時。再於室溫攪拌 1 小時後，於室溫靜置一晚。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以飽和氯化

鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~60/40)純化，獲得無色油狀之 2-去氧-2-氟-1-O-(四氫-2H-呋喃-2-基)-3,5-雙-O-(4-甲氧基苄基)-D-阿拉伯呋喃糖苷 1.42g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，變旋異構物比為 8:2。

RT(min):1.92.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.25-7.20(4H,m),6.90-6.83(4H,m),5.49(0.8H,d,J=12.6Hz),5.40-5.34(0.2H,m),5.12(0.4H,d,J=2.0Hz),4.99-4.89(1.6H,m),4.64-4.62(4H,m),4.22-4.15(1H,m),4.12-3.84(2H,m),3.81(3H,s),3.80(3H,s),3.75-3.63(3H,m),1.89-1.43(6H,m)

【0527】(4)



【0528】於 2-去氧-2-氟-1-O-(四氫-2H-呋喃-2-基)-3,5-雙-O-(4-甲氧基苄基)-D-阿拉伯呋喃糖苷 1.42g 之丙酮 14.2mL 溶液中，添加 2mol/L 鹽酸 1.42mL，並於 50℃ 攪拌 1.25 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~50/50)純化，獲得無色油狀之 2-去氧-2-氟-3,5-雙-O-(4-甲氧基苄基)-D-阿拉伯呋喃糖苷 1.14g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，變旋異構物比為 8:2。

RT(min):1.50.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.29-7.17(4H,m),6.92-6.83(4H,m),5.46(0.8H,dd,J=10.2,7.6Hz),5.28(0.2H,ddd,J=11.4,3.9,1.2Hz),4.94(0.2H,dt,J=52.8,4.8Hz),4.91(0.8H,dd,J=50.4,1.3Hz),4.93-4.87(0.2H,d,J=1.3Hz),4.62-4.39(4.8H,m),4.10-3.91(1H,m),3.81(3H,s),3.81(3H,s),3.77-3.67(0.8H,m),3.58-3.43(2.2H,m)

【0529】(5)



【0530】於 2-去氧-2-氟-3,5-雙-O-(4-甲氧基苄基)-D-阿拉伯呋喃糖苷 1.14g 之甲醇 11mL 溶液中，添加氯化 O-甲基羥基銨 315mg 及三乙基胺 0.403mL，並於室溫攪拌 1 小時。減壓餾除溶媒，於獲得的殘留物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=95/5~50/50)純化，獲得無色油狀之(2R,3R,4R)-2-氟-4-羥基-3,5-雙((4-甲氧基苄基)氧基)戊醛 O-甲基肼 1.02g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 69：31。

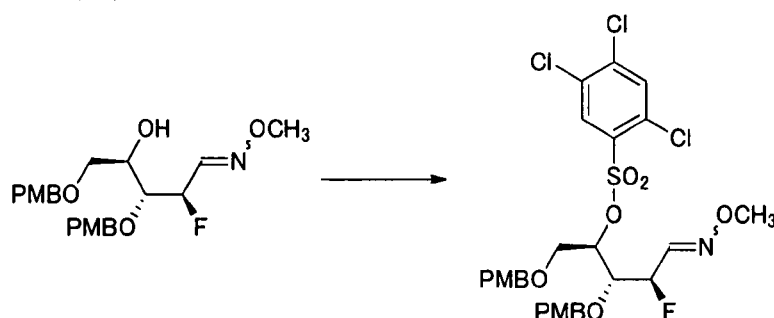
RT(min):1.58.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.47(0.69H,t,J=6.9Hz),7.29-7.21(2H,m),7.18-7.10(2H,m),7.00(0.31H,dd,J=11.2,4.6Hz),6.87(4H,m),5.80(0.31H,dd,J=47.1,4.6,2.0Hz),5.35(0.69H,ddd,J=46.2,6.9,3.0Hz),4.

5.6-4.34(4H,m),3.95-3.90(1H,m),3.90(0.93H,m),3.86(2.07H,s),3.82-3.78(1H,m),3.81(3H,s),3.80(3H,s),3.71(0.31H,dd,J=7.8,3.3Hz),3.64-3.56(1.69H,m)

【0531】(6)



【0532】於(2R,3R,4R)-2-氟-4-羥基-3,5-雙((4-甲氧基苄基)氧基)戊醛 O-甲基肟 1.02g 之乙腈 20mL 溶液中，於室溫添加 2,4,5-三氯苯磺醯基氯 2.03g 及 1-甲基咪唑 0.772mL，並於室溫攪拌 1.75 小時、於 40℃攪拌 1.25 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。分取有機層，過濾固形物而濾除。有機層以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~75/25)純化，獲得無色油狀之(2R,3R,4R)-2-氟-3,5-雙((4-甲氧基苄基)氧基)-4-(2,4,5-三氯苯氧基)戊醛 O-甲基肟 1.15g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 65：35。

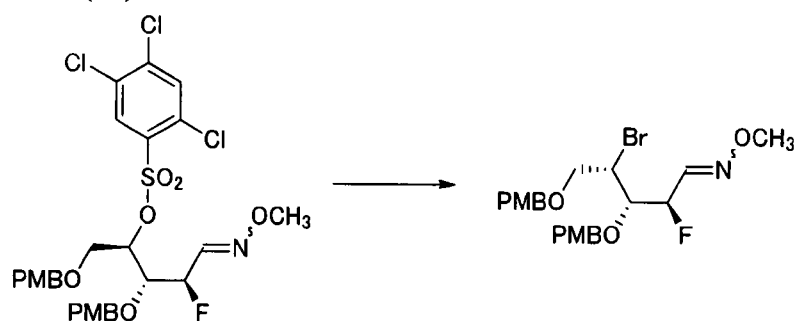
RT(min):2.15.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.08(0.35H,s),8.08(0.65H,s),7.43(1H,s),7.36(0.65H,t,J=6.9Hz),7.18-7.10(4H,m),6.92-6.80(4.35H,m),5.58(0.35H,dq,J=47.6,2.4Hz),5.10(0.65H,dq,J=46.6,3.5Hz),4.85-4.72(

1H, m), 4.62-4.46 (2H, m), 4.40-4.21 (2.35H, m), 4.08 (0.65H, dq, J=23.8, 2.9 Hz), 3.87 (1.95H, s), 3.87 (1.05H, s), 3.81 (3.90H, s), 3.80 (2.10H, s), 3.81-3.72 (2H, m)

【0533】 (7)



● 【0534】 於 (2R,3R,4R)-2-氟-3,5-雙((4-甲氧基苄基)氧基)-4-(2,4,5-三氯苯氧基)戊醛 O-甲基肼 1.15g 之四氫呋喃 6mL 及 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 6mL 溶液中，添加溴化鋰 451mg，並於 65℃ 攪拌 7 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及 25% 溴化鋰水溶液。分取有機層，以 12% 溴化鋰水溶液洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~60/40)純化，獲得無色油狀之 (2S,3S,4S)-4-溴-2-氟-3,5-雙((4-甲氧基苄基)氧基)戊醛 O-甲基肼 857mg。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 82 : 18。

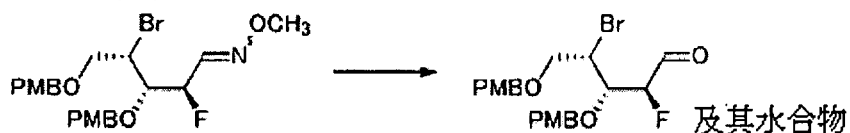
RT(min):1.92.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.40 (0.82H, t, J=6.9 Hz), 7.24 (4H, m), 6.92-6.83 (4.18H, m), 5.79 (0.18H, ddd, J=50.9, 6.0, 2.4 Hz), 5.29 (0.82H, dt, J=46.9, 6.6 Hz), 4.66 (1.64H, ABq, J=10.5, 24.3 Hz), 4.58 (0.36H, ABq, J=18.0, 10.5 Hz), 4.48 (0.36H, s), 4.42 (1.64H, ABq, J=12.0, 1.3

Hz), 4.29-4.06 (1H, m), 3.98 (0.82H, dq, $J=17.3, 3.3$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.88-3.70 (0.18H, m), 3.81 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.71-3.63 (1H, m)

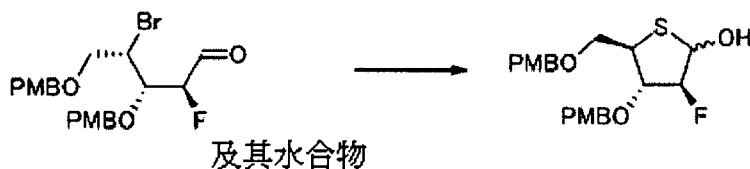
【0535】(8)



【0536】於(2S,3S,4S)-4-溴-2-氟-3,5-雙((4-甲氧基苄基)氧基)戊醛 O-甲基肟 857mg 之丙酮 17mL 溶液中，於室溫添加 35% 甲醛液 4.2mL 及 2mol/L 鹽酸 4.2mL，並於室溫攪拌 1.75 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~60/40)純化，獲得無色油狀之(2S,3S,4S)-4-溴-2-氟-3,5-雙((4-甲氧基苄基)氧基)戊醛及其水合物 598mg。

RT(min):1.66.

【0537】(9)



【0538】於(2S,3S,4S)-4-溴-2-氟-3,5-雙((4-甲氧基苄基)氧基)戊醛及其水加物 598mg 之 1-甲基吡咯啉酮 6mL 溶液中，冰冷下添加一硫化氫鈉 n 水合物 210mg，並於同溫度攪拌 1.5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及飽和食鹽水。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，

以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=90/10~30/70)純化，獲得無色油狀之 2-去氧-2-氟-3,5-雙-O-(4-甲氧基苄基)-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖苷 453mg。

RT(min):1.58,1.61.

m/z(ESI-正):409.3[M+H]⁺

【0539】(10)



【0540】於 2-去氧-2-氟-3,5-雙((4-甲氧基苄基)氧基)-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖苷 453mg 之四氫呋喃 9mL 溶液中，於室溫添加乙酸酐 0.210mL、三乙基胺 0.462mL 及 4-二甲基胺基吡啶 5mg，並於同溫度下攪拌 1.5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=90/10~50/50)純化，獲得無色油狀之 1-乙醯基-2-去氧-2-氟-3,5-雙-O-(4-甲氧基苄基)-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖苷 447mg。

測定 ¹H-NMR 的結果，變旋異構物比為 1/1。

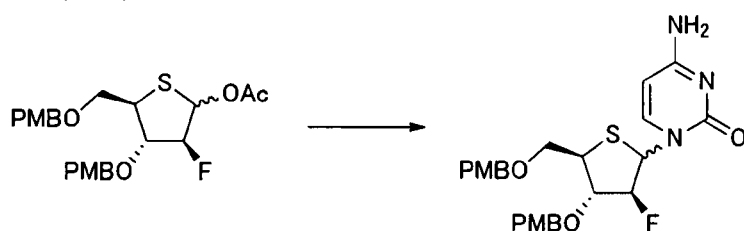
RT(min):1.79,1.81.

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

7.25-7.18(4H,m),6.90-6.83(4H,m),6.03(0.5H,t,J=3.3Hz),
6.01(0.5H,J=13.8,3.3Hz),5.25(0.5H,ddd,J=50.1,5.1,3.3Hz),
5.09(0.5H,ddd,J=51.0,8.4,4.8Hz),4.73-4.46(2H,m),4.4

6(1H,s),4.42(1H,ABq,J=12.0,3.3Hz),4.30-4.07(1H,m),3.80(6H,s),3.79-3.55(1.5H,m),3.50-3.31(1.5H,m),2.10(1.5H,s),2.07(1.5H,s)

【0541】(11)



【0542】於胞嘧啶 47.2mg 及 1-乙醯基-2-去氧-2-氟-3,5-雙-O-(4-甲氧基苄基)-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖苷 95.7mg 之乙腈 1mL 溶液中，於室溫添加 N,O-雙三甲基矽烷基乙醯胺 0.277mL，並於氮氣環境下，於 75℃ 攪拌 2 小時後，添加三氟甲磺酸三甲基矽烷基酯 0.154mL，並於同溫度下攪拌 1 小時。於反應混合物中添加二氯甲烷及水。分取有機層，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0~50/50)純化後，以矽膠管柱層析(NH 管柱、氯仿/甲醇=100/0~90/10)純化，獲得無色油狀之 1-(2-去氧-2-氟-3,5-雙-O-(4-甲氧基苄基)-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶 8.8mg。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 53/47。

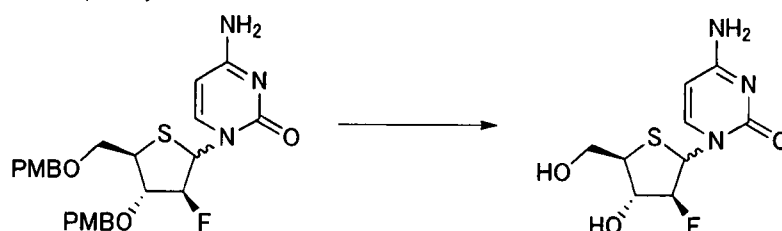
RT(min):1.30.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.04(0.47H,dd,J=7.3,1.3Hz),7.90(0.53H,d,J=7.3Hz),7.25-7.19(3H,m),7.13-7.07(1H,m),6.92-6.79(4H,m),6.68(0.47H,dd,J=17.8,4.6Hz),6.36(0.53H,dd,J=15.5,2.3Hz),5.58(0.

5.3 H, d, J=7.9 Hz), 5.52 (0.47 H, d, J=7.3 Hz), 5.13 (0.53 H, dt, J=46.9, 2.6 Hz), 5.09 (0.47 H, dt, J=50.2, 4.6 Hz), 4.47-4.36 (3 H, m), 4.28-4.19 (1 H, m), 3.89 (1 H, q, J=6.8 Hz), 3.83-3.75 (1 H, m), 3.82 (1.41 H, s), 3.81 (1.59 H, s), 3.79 (3 H, s), 3.64-3.42 (2 H, m)

【0543】 (12)



【0544】於 1-(2-去氧-2-氟-3,5-雙-O-(4-甲氧基苄基)-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶 8.8mg 之二氯甲烷 2mL 溶液中，添加三氟乙酸 0.2mL，並於室溫攪拌 1.5 小時。減壓餾除反應混合物之溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(NH 管柱、氯仿/甲醇=90/10~60/40)純化，獲得白色固體之 1-(2-去氧-2-氟-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶 3.1mg。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 56/44。

RT(min):0.22.

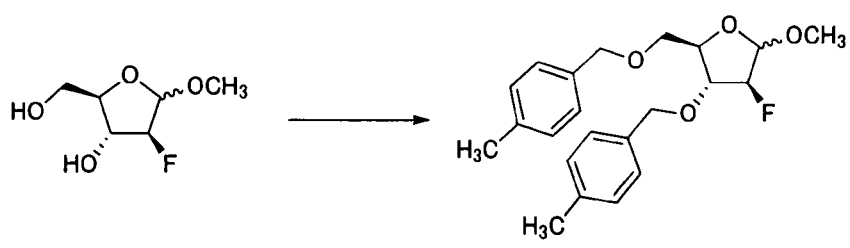
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

8.02-7.94 (1 H, m), 7.34-7.15 (2 H, m), 6.46 (0.44 H, dd, J=14.5, 5.3 Hz), 6.15 (0.56 H, dd, J=17.8, 5.9 Hz), 5.92 (0.56 H, d, J=5.3 Hz), 5.87 (0.44 H, d, J=4.6 Hz), 5.79 (0.56 H, d, J=7.3 Hz), 5.77 (0.44 H, d, J=7.3 Hz), 5.24 (1 H, t, J=5.6 Hz), 5.06 (0.56 H, dt, J=52.2, 5.9 Hz), 5.03 (1 H, dd, J=11.2, 4.6 Hz), 4.91 (0.44 H, dt, J=46.2, 5.3 Hz), 4.24 (0.44 H, dt, J=10.7, 5.3 Hz), 4.09 (0.56 H, dt, J=

2.7,6.4Hz),3.82-3.67(0.66H,m),3.65-3.54(1H,m),3.51-3.28(1H,m),3.26-3.15(0.44H,m)

【 0545 】 實 施 例 28

(1)

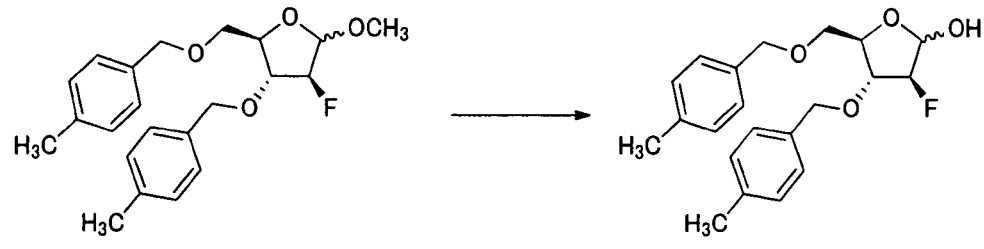


【 0546 】 氮氣環境下，於(2R,3R,4S)-4-氟-2-(羥基甲基)-5-甲氧基氧雜環戊烷-3-醇 0.70g 之 N,N-二甲基甲醯胺 7.0mL 溶液中，冰冷下添加氫化鈉 0.44g 及 4-甲基溴化苯偶醚 2.03g，並於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加甲醇 2.5mL 而使反應停止後，添加乙酸乙酯及己烷，並依序以水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=90/10~60/40)純化，獲得無色油狀物之 (3S,4R,5R)-3- 氟 -2- 甲 氧 基 -4-((4- 甲 基 苳 基) 氧 基)-5-(((4-甲基苳基)氧基)甲基)氧雜環戊烷 1.33g。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

7.23-7.11(8H,m),5.10(0.5H,dd,J=5.9,4.3Hz),4.93-4.91(1.5H,m),4.66-4.52(4H,m),4.23-4.09(2H,m),3.57-3.48(2H,m),3.40(3H,s),2.35(3H,s),2.34(3H,s)

【 0547 】 (2)



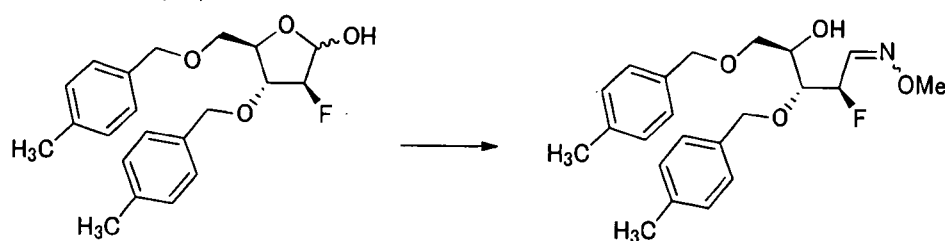
【0548】於(3S,4R,5R)-3-氟-2-甲氧基-4-((4-甲基苄基)氧基)-5-(((4-甲基苄基)氧基)甲基)氧雜環戊烷 1.31g 中，添加乙酸 9.8mL、水 3.3mL 及濃硫酸 0.56mL，並於 70℃ 攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及己烷，依序以水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=90/10~30/70)純化，獲得無色油狀物之(3S,4R,5R)-3-氟-4-((4-甲基苄基)氧基)-5-(((4-甲基苄基)氧基)甲基)氧雜環戊烷-2-醇 0.74g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 22 : 78。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.21-7.12(8H,m), 5.46(0.78H,dd,J=10.1,7.1Hz), 5.28(0.22H,dd,J=10.6,2.1Hz), 4.94(0.22H,dt,J=52.6,4.8Hz), 4.92(0.78H,dd,J=50.4,1.0Hz), 4.67-4.42(5H,m), 4.30(0.22H,dt,J=17.8,4.8Hz), 4.00(0.78H,ddt,J=19.0,3.8,1.0Hz), 3.92(0.22H,dd,J=10.6,1.3Hz), 3.57-3.42(2H,m), 2.97(0.78H,dd,J=7.1,1.0Hz), 2.35(6H,s)

【0549】(3)



【0550】氮氣環境下，於(3S,4R,5R)-3-氟-4-((4-甲基苄基)氧基)-5-(((4-甲基苄基)氧基)甲基)氧雜環戊烷-2-醇 0.72g 中添加甲醇 3.6mL 及 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 0.20g

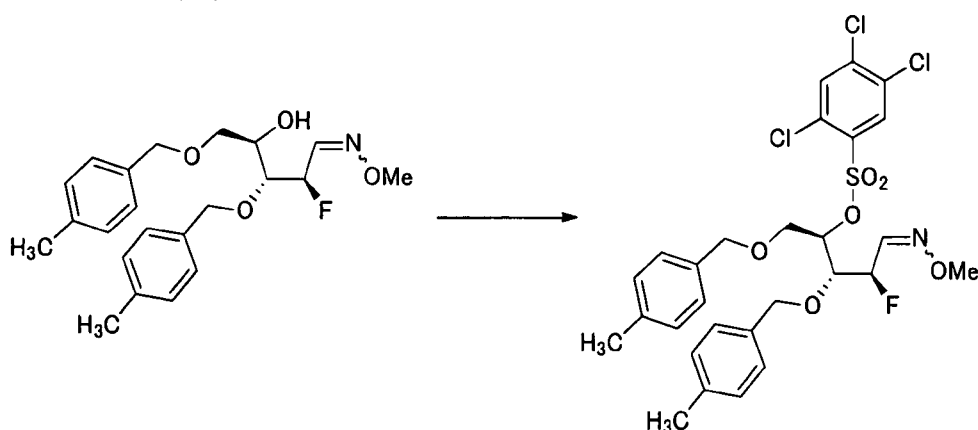
後，滴加三乙基胺 0.34mL，並於室溫攪拌 16 小時。於反應混合物中添加 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 0.10g 及三乙基胺 0.25mL，再於 50℃ 攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，並依序以水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=90/10~50/50)純化，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-2-氟-4-羥基-3,5-雙((4-甲基苄基)氧基)戊醛 = O-甲基 = 肟 0.65g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 67 : 33。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.48(0.67H,t,J=7.1Hz),7.23-7.11(8H,m),7.00(0.33H,dd,J=11.6,4.6Hz),5.81(0.33H,ddd,J=46.2,4.6,1.8Hz),5.28(0.67H,ddd,J=46.2,7.1,3.1Hz),4.58-4.28(4H,m),3.97-3.82(4.33H,m),3.74-3.60(2.67H,m),2.45(0.33H,d,J=6.9Hz),2.43(0.67H,d,J=6.9Hz),2.35(3H,s),2.34(3H,s)

【0551】(4)



【0552】氮氣環境下，於 (2R,3R,4R)-2-氟-4-羥基-3,5-雙((4-甲基苄基)氧基)戊醛 = O-甲基 = 肟 0.64g 中，添加乙腈 6.4mL、2,4,5-三氯苯磺醯基氯 0.60g 及 N-甲基咪唑

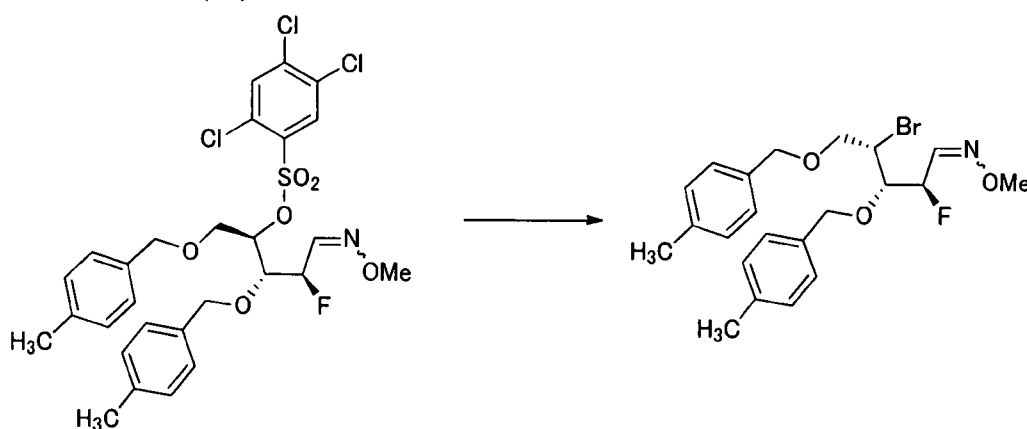
0.21mL，並於室溫攪拌 16 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，並依序以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~70/30)純化，獲得無色油狀物之(2R,3R,4R)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-1,3-雙((4-甲基苄基)氧基)戊烷-2-基=2,4,5-三氯苯磺酸酯 1.01g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 66 : 34。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.08(0.34H,s),8.07(0.66H,s),7.40(1H,s),7.38(0.66H,t,J=6.9Hz),7.14-7.05(8H,m),6.88(0.34H,dd,J=11.6,4.6Hz),5.59(0.34H,ddd,J=47.6,4.6,2.6Hz),5.12(0.66H,ddd,J=46.5,6.9,3.8Hz),4.82(0.66H,td,J=5.3,3.3Hz),4.77(0.34H,td,J=5.6,2.4Hz),4.65-4.49(2H,m),4.40-4.23(2.34H,m),4.10(0.66H,ddd,J=23.7,5.3,3.8Hz),3.87(3H,s),3.85-3.82(2H,m),2.35-2.33(6H,m)

【 0553 】 (5)



【 0554 】 氮氣環境下，於(2R,3R,4R)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-1,3-雙((4-甲基苄基)氧基)戊烷-2-基=2,4,5-三

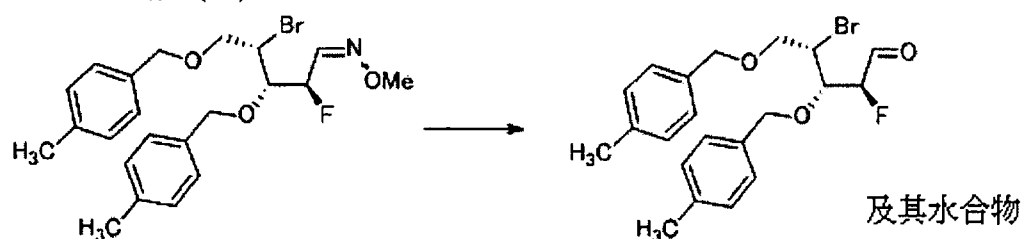
氯苯磺酸酯 1.00g 中，添加 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 10mL 及無水溴化鋰 0.82g，並於 50℃ 攪拌 17 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及 n-己烷，並依序以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~60/40)純化，獲得淡黃色油狀物之 (2R,3S,4S)-4-溴-2-氟-3,5-雙((4-甲基苄基)氧基)戊醛 = O-甲基 = 肟 0.56g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 84 : 16。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.40(0.84H,t,J=6.6Hz),7.23-7.11(8H,m),6.89(0.16H,dd,J=11.2,5.0Hz),5.79(0.16H,ddd,J=47.7,5.0,3.0Hz),5.29(0.84H,dt,J=47.2,6.6Hz),4.77-4.43(4H,m),4.28-4.08(1.16H,m),4.00(0.84H,ddd,J=17.2,6.6,3.3Hz),3.92-3.87(3.16H,m),3.83(0.84H,dd,J=10.2,7.3Hz),3.77(0.16H,ddd,J=11.2,5.9,2.3Hz),3.69(0.84H,ddd,J=10.2,5.9,2.3Hz),2.35(3H,s),2.34(3H,s)

【0555】(6)



【0556】氮氣環境下，於 (2R,3S,4S)-4-溴-2-氟-3,5-雙((4-甲基苄基)氧基)戊醛 = O-甲基 = 肟 0.55g 中，添加丙酮 11mL、2mol/L 鹽酸 2.7mL 及 37% 甲醛水溶液

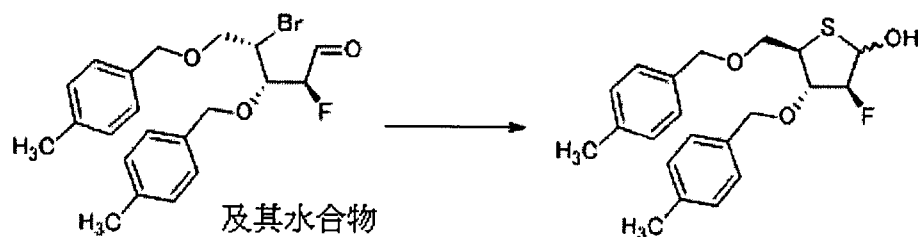
1.0 mL，並於室溫攪拌 4 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，並依序以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析（己烷 / 乙酸乙酯 = 90/10~50/50）純化，獲得無色油狀物 0.50 g。

獲得的油狀物為 (2S,3S,4S)-4-溴-2-氟-3,5-雙((4-甲基苄基)氧基)戊醛及其水合物之混合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.76(1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.23-7.13(8H, m), 5.06(1H, dd, $J=47.7, 3.8\text{ Hz}$), 4.66-4.48(4H, m), 4.34(1H, td, $J=5.9, 4.8\text{ Hz}$), 4.22(1H, ddd, $J=22.6, 4.8, 3.8\text{ Hz}$), 3.94(1H, dd, $J=10.9, 5.4\text{ Hz}$), 3.76(1H, ddd, $J=10.9, 6.4, 2.5\text{ Hz}$), 2.35(3H, s), 2.34(3H, s)

【0557】(7)



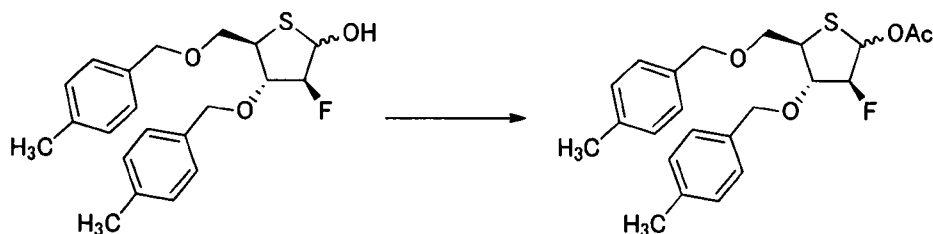
【0558】於實施例 28(6)獲得的無色油狀物 0.50 g 之 1-甲基-2-吡咯啉酮 4.8 mL 溶液中，於冰冷下，添加氫硫化鈉 x 水合物 0.19 g，於冰冷下攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，並依序以水、0.5M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析（己烷 / 乙酸乙酯 = 90/10~50/50）純化，獲得淡黃色油狀物之 (3S,4S,5R)-3-氟-4-((4-甲基苄基)氧基)-5-(((4-甲基苄基)氧基)甲基)硫雜環戊烷-2-醇 0.36 g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 40 : 60。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.23-7.13(8H,m), 5.43(0.40H, ddt, $J=12.2, 8.9, 1.3\text{Hz}$), 5.20-5.03(1.30H,m), 4.90(0.30H, dd, $J=7.3, 4.0\text{Hz}$), 4.72-4.46(4H,m), 4.36(0.60H, dd, $J=7.4, 1.8\text{Hz}$), 4.31(0.40H, dd, $J=7.1, 4.6\text{Hz}$), 3.95(0.40H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.66-3.37(3.20H,m), 3.03(0.40H, dd, $J=12.2, 1.3\text{Hz}$), 2.35(6H,s)

【0559】(8)



【0560】氮氣環境下，於(3S,4S,5R)-3-氟-4-((4-甲基苄基)氧基)-5-(((4-甲基苄基)氧基)甲基)硫雜環戊烷-2-醇 0.34g 之四氫呋喃 3.4mL 溶液中，於冰冷下添加乙酸酐 0.17mL 及三乙基胺 0.38mL，並於室溫攪拌 21 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 90/10~60/40)純化，獲得無色油狀物之(3S,4S,5R)-3-氟-4-((4-甲基苄基)氧基)-5-(((4-甲基苄基)氧基)甲基)硫雜環戊烷-2-基 = 乙酸酯 0.31g。

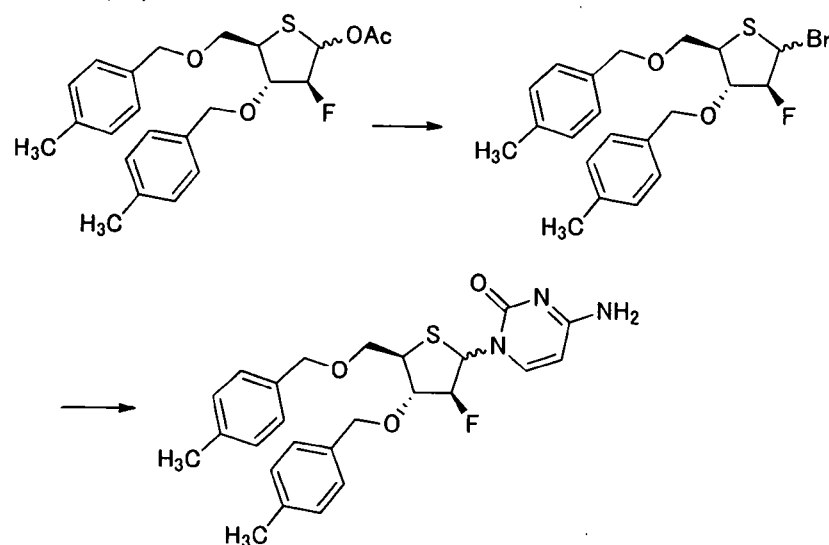
測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 40 : 60。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.21-7.12(8H,m), 6.03(0.40H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 6.02(0.60H, dd, J

=16.7, 3.2 Hz), 5.17 (0.60 H, ddd, J=50.1, 5.4, 3.2 Hz), 5.09 (0.40 H, ddd, J=50.9, 8.6, 4.6 Hz), 4.74-4.41 (4 H, m), 4.26 (0.40 H, ddd, J=12.6, 8.6, 4.9 Hz), 4.12 (0.60 H, ddd, J=15.4, 6.9, 5.4), 3.74 (0.60 H, ddd, J=6.9, 5.3, 1.1 Hz), 3.66-3.60 (1 H, m), 3.51-3.34 (1.40 H, m), 2.35 (6 H, s), 2.10 (1.80 H, s), 2.06 (1.20 H, s)

【0561】 (9)



【0562】 氮氣環境下，於 (3S,4S,5R)-3-氟-4-((4-甲基苄基)氧基)-5-(((4-甲基苄基)氧基)甲基)硫雜環戊烷-2-基 = 乙酸酯 0.15 g 之二氯甲烷 0.60 mL 溶液中，添加 30% 溴化氫/乙酸溶液 0.14 mL，並於室溫攪拌 1.5 小時。於反應混合物中添加二氯甲烷，依序以水及飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，獲得含 (3S,4S,5R)-2-溴-3-氟-4-((4-甲基苄基)氧基)-5-(((4-甲基苄基)氧基)甲基)硫雜環戊烷的二氯甲烷溶液。

於另外的反應容器中，氮氣環境下，添加胞嘧啶 0.10 g 及 N,O-雙(三甲基矽烷基)乙醯胺 0.58 mL，並於 80°C 攪拌 1.5 小時。放冷後，於反應混合物中添加含

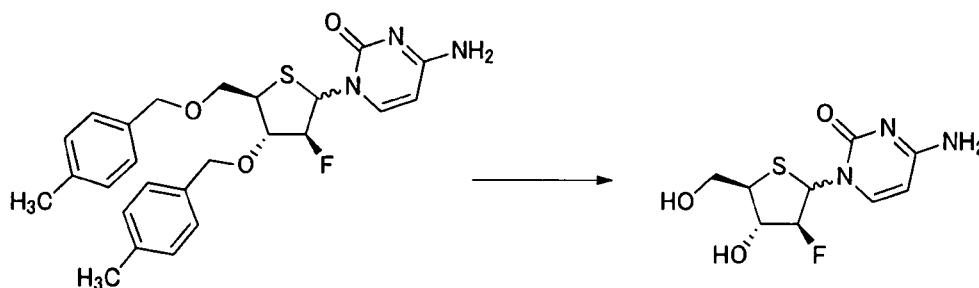
(3S,4S,5R)-2-溴-3-氟-4-((4-甲基苄基)氧基)-5-(((4-甲基苄基)氧基)甲基)硫雜環戊烷的二氯甲烷溶液，並於 60℃ 攪拌 2.5 小時。於反應混合物中添加二氯甲烷，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇=100/0~90/10)純化，獲得淡黃色固體之(3S,4S,5R)-2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-3-氟-4-((4-甲基苄基)氧基)-5-(((4-甲基苄基)氧基)甲基)硫雜環戊烷 72mg。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 38 : 62。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.08(0.62H, dd, $J=7.3, 1.7\text{Hz}$), 7.95(0.38H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.23-7.05(8H, m), 6.69(0.62H, dd, $J=18.0, 4.5\text{Hz}$), 6.39(0.38H, dd, $J=15.2, 2.0\text{Hz}$), 5.56(0.38H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.50(0.62H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.14(0.38H, dt, $J=46.6, 2.0\text{Hz}$), 5.11(0.62H, dt, $J=50.5, 4.5\text{Hz}$), 4.63-4.40(4H, m), 4.29-4.15(1H, m), 3.92(0.38H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.65-3.56(2.24H, m), 3.49(0.38H, ddd, $J=9.2, 6.8, 2.0\text{Hz}$), 2.37-2.34(6H, m)

【0563】(10)



【0564】氮氣環境下，於(3S,4S,5R)-2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-3-氟-4-((4-甲基苄基)氧基)-5-(((4-甲基苄基)氧基)甲基)硫雜環戊烷 70mg 之二

氯甲烷 4.6mL 溶液中，於乾冰/丙酮冷卻下添加 1mol/L 三氯化硼之二氯甲烷溶液 3.0mL，並於同溫度下攪拌 3.5 小時。將反應混合物升溫至 0℃，攪拌 30 分鐘。於反應混合物中添加甲醇 3.0mL，並於室溫攪拌 30 分鐘。濾取固形物，以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇=100/0~60/40)純化，獲得白色固體之 (2R,3S,4S)-5-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟-2-(羥基甲基)硫雜環戊烷-3-醇 63mg。

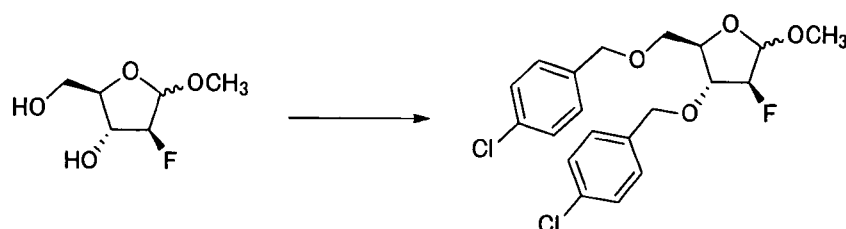
測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 24 : 76。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

7.99(0.76H, dd, $J=7.3, 1.3\text{Hz}$), 7.97(0.24H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.31-7.20(2H, br), 6.46(0.76H, dd, $J=14.5, 5.0\text{Hz}$), 6.15(0.24H, dd, $J=17.5, 5.9\text{Hz}$), 5.95(0.24H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.90(0.76H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.80(0.24H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.78(0.76H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.26(0.76H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 5.18-4.82(1.24H, m), 4.29-4.20(0.76H, m), 4.14-4.03(0.27H, m), 3.80-3.56(2H, m), 3.25-3.19(1H, m)

【0565】實施例 29

(1)



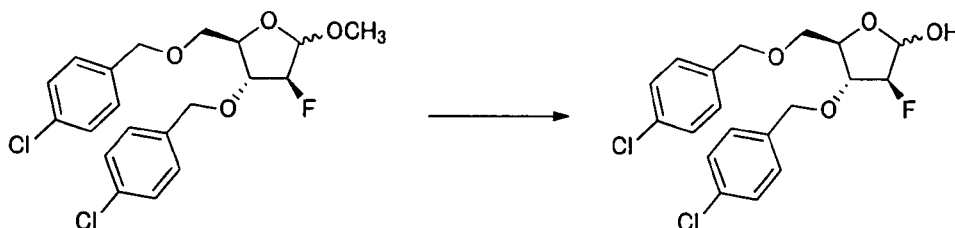
【0566】氮氣環境下，於 (2R,3R,4S)-4-氟-2-(羥基甲基)-5-甲氧基氧雜環戊烷-3-醇 1.35g 之 N,N-二甲基甲醯胺 13mL 溶液中，於冰冷下添加氫化鈉 0.97g 及 4-氯溴

化苯偶醯 4.66 g，並於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中添加甲醇 5 mL 而使反應停止後，添加乙酸乙酯及己烷，依序以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~60/40)純化，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4S)-3-((4-氯苄基)氧基)-2-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-4-氟-5-甲氧基氧雜環戊烷 3.32 g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.33-7.20(8H,m), 5.10(0.5H,dd,J=6.1,4.5Hz), 4.93-4.91(1.5H,m), 4.68-4.52(4H,m), 4.13-4.07(2H,m), 3.59-3.49(2H,m), 3.40(3H,s)

【0567】(2)



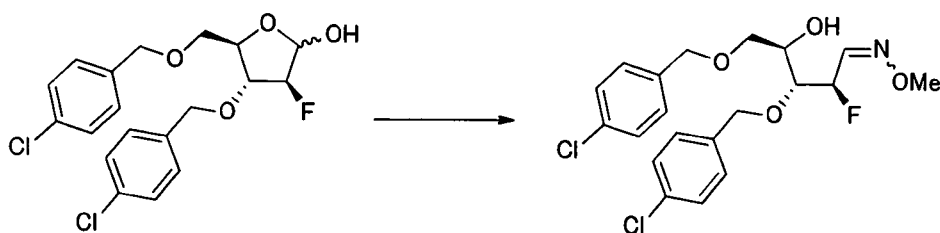
【0568】於 (2R,3R,4S)-3-((4-氯苄基)氧基)-2-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-4-氟-5-甲氧基氧雜環戊烷 3.32 g 中，添加乙酸 27 mL、水 6.6 mL 及濃硫酸 1.06 mL，並於 70℃ 攪拌 2 小時。於反應混合物中添加水 4.5 mL 及濃硫酸 0.53 mL，並於 70℃ 攪拌 5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及己烷，依序以水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=90/10~30/70)純化，獲得無色油狀物之 (3S,4R,5R)-4-((4-氯苄基)氧基)-5-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-3-氟氧雜環戊烷-2-醇 2.92 g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 18 : 82。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.35-7.29(4H,m), 7.25-7.20(4H,m), 5.49(0.82H,dd,J=10.2, 6.3Hz), 5.31(0.18H,ddd,J=10.2,3.8,2.3Hz), 4.95(0.18H,dt, J=52.8,4.6Hz), 4.95(0.82H,dd,J=50.2,1.3Hz), 4.68-4.48(4 H,m), 4.43(0.82H,td,J=5.6,4.3Hz), 4.26(0.18H,dt,J=17.6,4 .6Hz), 4.10(0.18H,dt,J=5.0,3.8Hz), 3.99(0.82H,ddt,J=19.8 ,4.3,0.9Hz), 3.70(0.18H,dd,J=10.2,1.5Hz), 3.62-3.48(2H, m), 2.88(0.82H,dd,J=6.6,1.3Hz)

【0569】(3)



【0570】氮氣環境下，於(3S,4R,5R)-4-((4-氯苄基)氧基)-5-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-3-氟氧雜環戊烷-2-醇 2.89g 中添加甲醇 14mL 及 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 0.72g 後，滴加三乙基胺 1.21mL，並於室溫攪拌 12 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，依序以水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物經矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=90/10~50/50)純化，獲得白色固體之(2R,3R,4R)-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-2-氟-4-羥基戊醛 = O-甲基 = 肟 3.09g。

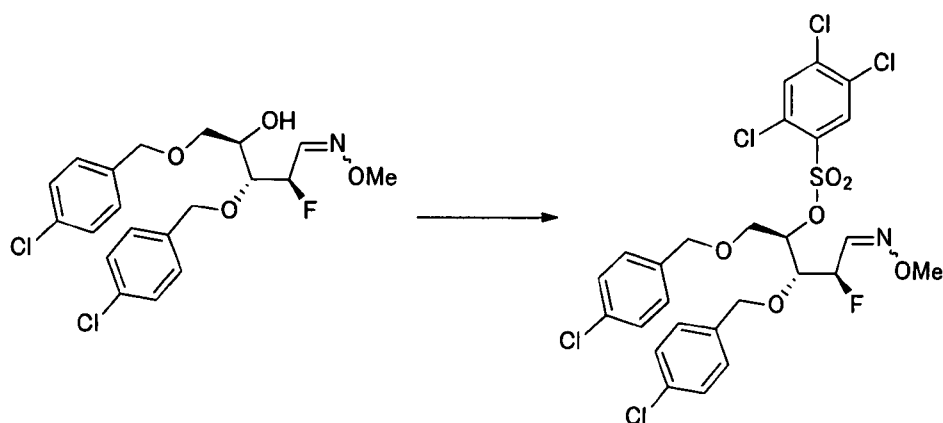
測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 65 : 35。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.47(0.65H,t,J=6.9Hz), 7.35-7.13(8H,m), 6.99(0.35H,dd,J

=11.6, 4.6 Hz), 5.80 (0.35 H, ddd, J=46.9, 4.6, 1.7 Hz), 5.28 (0.65 H, ddd, J=45.9, 6.9, 3.3 Hz), 4.62-4.39 (4 H, m), 4.00-3.83 (4.35 H, m), 3.76-3.56 (2.65 H, m), 2.42 (0.35 H, d, J=6.6 Hz), 2.40 (0.65 H, d, J=6.6 Hz)

【0571】 (4)



【0572】 氮氣環境下，於 (2R,3R,4R)-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-2-氟-4-羥基戊醛 = O-甲基 = 肟 3.08 g 中，添加乙腈 31 mL、2,4,5-三氯苯磺醯基氯 2.81 g 及 N-甲基咪唑 1.02 mL，並於室溫攪拌 4.5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，依序以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析 (己烷 / 乙酸乙酯 = 100/0~70/30) 純化，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-1,3-雙((4-氯苄基)氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-2-基 = 2,4,5-三氯苯磺酸酯 4.72 g。

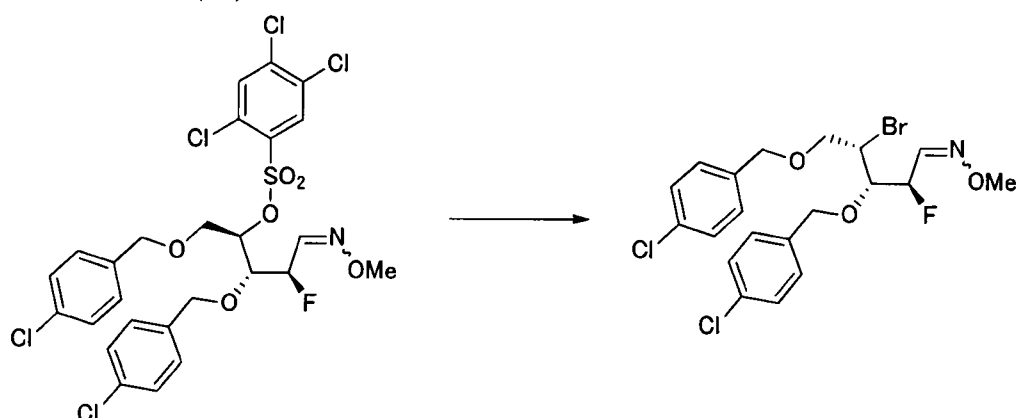
測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 68 : 32。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.08 (0.32 H, s), 8.07 (0.68 H, s), 7.42 (1 H, s), 7.37 (0.68 H, t, J=6.7 Hz), 7.33-7.27 (4 H, m), 7.21-7.08 (4 H, m), 6.87 (0.32 H, dd, J

=11.6, 4.6 Hz), 5.58 (0.32 H, ddd, J=47.6, 4.6, 3.0 Hz), 5.12 (0.68 H, ddd, J=46.5, 6.7, 4.2 Hz), 4.84 (0.68 H, ddd, J=5.6, 4.8, 3.0 Hz), 4.77 (0.32 H, td, J=5.6, 2.3 Hz), 4.68-4.53 (2 H, m), 4.41-4.29 (2.16 H, m), 4.25 (0.16 H, dd, J=5.6, 2.3 Hz), 4.10 (0.68 H, td, J=23.1, 4.5 Hz), 3.88 (3 H, s), 3.86-3.73 (2 H, m)

【0573】(5)



【0574】氮氣環境下，於(2R,3R,4R)-1,3-雙((4-氯苄基)氧基)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-2-基 = 2,4,5-三氯苯磺酸酯 4.71 g 中，添加 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 47 mL 及無水溴化鋰 3.64 g，並於 50℃ 攪拌 14 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及己烷，依序以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~60/40)純化，獲得淡黃色油狀物之(2R,3S,4S)-4-溴-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-2-氟戊醛 = O-甲基 = 肪 2.78 g。

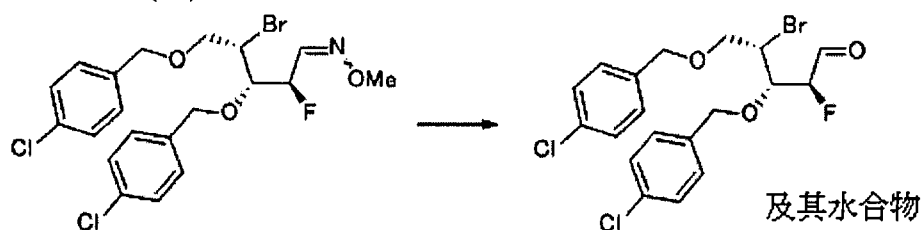
測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 81 : 19。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.42 (0.81 H, t, J=6.6 Hz), 7.34-7.21 (8 H, m), 6.89 (0.19 H, dd, J

=11.6, 4.8 Hz), 5.79 (0.19 H, ddd, J=47.6, 4.8, 3.0 Hz), 5.31 (0.81 H, dt, J=47.2, 6.6 Hz), 4.80-4.39 (4 H, m), 4.30-4.11 (1.19 H, m), 4.00 (0.81 H, ddd, J=16.8, 6.6, 3.3 Hz), 3.913 (2.43 H, s), 3.905 (0.57 H, s), 3.89-3.77 (1.19 H, m), 3.70 (0.81 H, ddd, J=10.2, 5.9, 2.3 Hz)

【0575】(6)



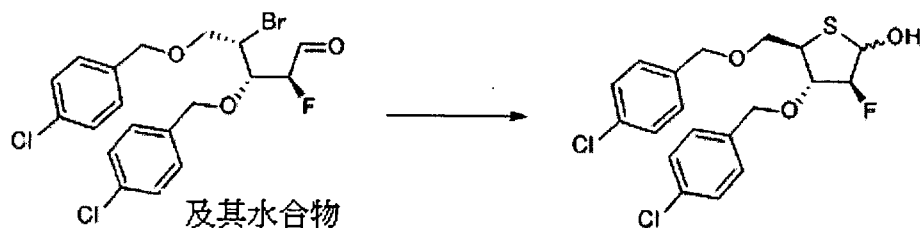
【0576】氮氣環境下，於(2R,3S,4S)-4-溴-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-2-氟戊醛=O-甲基=肟 2.75 g 中添加丙酮 55 mL、2 mol/L 鹽酸 14 mL 及 37% 甲醛水溶液 4.80 mL，並於室溫攪拌 5.5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，依序以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=80/20~20/80)純化，獲得淡黃色油狀物 2.56 g。

獲得的油狀物為(2S,3S,4S)-4-溴-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-2-氟戊醛及其水合物之混合物。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

9.80 (1 H, d, J=5.9 Hz), 7.35-7.15 (8 H, m), 5.13 (1 H, dd, J=47.6, 3.6 Hz), 4.66-4.44 (4 H, m), 4.37 (1 H, dt, J=5.9, 5.1 Hz), 4.22 (1 H, ddd, J=23.0, 5.1, 3.6 Hz), 3.94 (1 H, dd, J=10.9, 5.3 Hz), 3.78 (1 H, ddd, J=10.9, 5.9, 2.5 Hz)

【0577】(7)



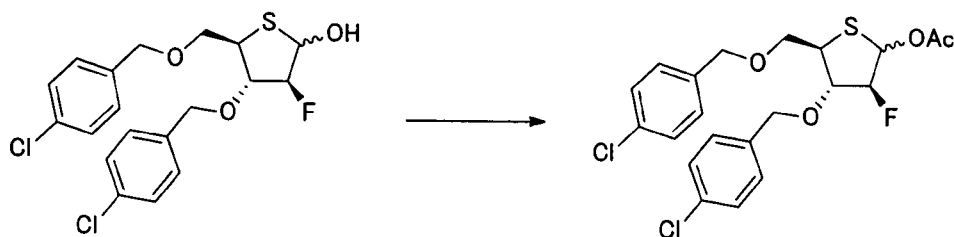
【0578】於實施例 29(6)獲得的淡黃色油狀物 2.50g 之 1-甲基-2-吡咯啉酮 25mL 溶液中，於冰冷下，添加氫硫化鈉 x 水合物 0.91g，並於冰冷下攪拌 1.5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，依序以水、0.5mol/L 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=90/10~50/50)純化，獲得淡黃色油狀物之 (3S,4S,5R)-4-((4-氯苄基)氧基)-5-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-3-氟硫雜環戊烷-2-醇 1.92g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 63 : 37。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.42-7.19(8H,m), 5.45(0.37H,ddd, $J=11.6, 9.2, 1.2\text{Hz}$), 5.15(0.63H,ddd, $J=8.3, 3.6, 3.0\text{Hz}$), 5.13(0.37H,dt, $J=47.9, 1.2\text{Hz}$), 5.01(0.63H,ddd, $J=52.2, 7.1, 4.1\text{Hz}$), 4.72-4.41(4H,m), 4.35-4.36(1H,m), 3.93(0.37H,t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.59-3.34(3.26H,m), 2.89(0.37H,dd, $J=11.6, 1.0\text{Hz}$)

【0579】(8)



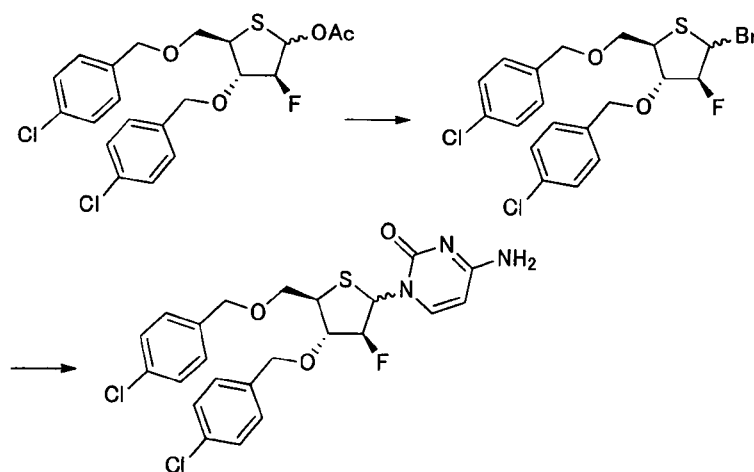
【0580】於(3S,4S,5R)-4-((4-氯苄基)氧基)-5-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-3-氟硫雜環戊烷-2-醇 1.89g 之四氫呋喃 19mL 溶液中，於冰冷下添加乙酸酐 0.86mL 及三乙基胺 1.90mL，並於室溫攪拌 24 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=90/10~60/40)純化，獲得淡黃色油狀物之(3S,4S,5R)-4-((4-氯苄基)氧基)-5-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-3-氟硫雜環戊烷-2-基 = 乙酸酯 1.77g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 40 : 60。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.33-7.20(8H,m), 6.04(0.40H,d,J=4.3Hz), 6.02(0.60H,dd,J=16.8,3.0Hz), 5.19(0.60H,ddd,J=50.0,5.4,3.0Hz), 5.11(0.40H,ddd,J=50.9,8.3,4.3Hz), 4.76-4.41(4H,m), 4.24(0.40H,dd,J=12.2,8.3,6.6Hz), 4.12(0.60H,ddd,J=15.4,6.6,5.4), 3.75(0.60H,qd,J=6.6,1.0Hz), 3.65-3.60(1H,m), 3.50(0.60H,dd,J=9.6,6.6Hz), 3.47(0.40H,ddd,J=9.7,6.6,1.0Hz), 3.37(0.40H,q,J=6.6Hz), 2.11(1.8H,s), 2.08(1.2H,s)

【0581】(9)



【0582】氮氣環境下，於(3S,4S,5R)-4-((4-氯苄基)氧基)-5-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-3-氟硫雜環戊烷-2-基 = 乙酸酯 0.20g 之二氯甲烷 0.80mL 溶液中，添加 30% 溴化氫/乙酸溶液 0.17mL，並於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加二氯甲烷，依序以水及飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，獲得含(3S,4S,5R)-2-溴-4-((4-氯苄基)氧基)-5-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-3-氟硫雜環戊烷的二氯甲烷溶液。

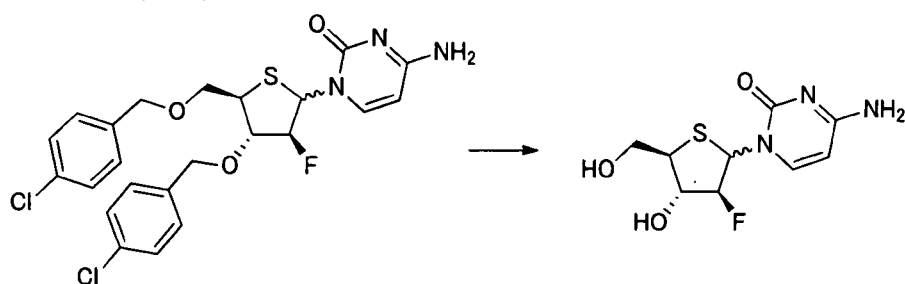
於其他反應容器中，氮氣環境下，添加胞嘧啶 0.12g 及 N,O-雙(三甲基矽烷基)乙醯胺 0.53mL，並於 80℃ 攪拌 2 小時。放冷後，於反應混合物中添加含(3S,4S,5R)-2-溴-4-((4-氯苄基)氧基)-5-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-3-氟硫雜環戊烷的二氯甲烷溶液，並於 60℃ 攪拌 2 小時。於反應混合物中添加二氯甲烷，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇=100/0~80/20)純化，獲得淡黃色固體之(3S,4S,5R)-2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-((4-氯苄基)氧基)-5-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-3-氟硫雜環戊烷 0.18g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 36 : 64。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.01(0.64H, dd, $J=7.6, 1.8\text{Hz}$), 7.93(0.36H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.36-7.09(8H, m), 6.73(0.64H, dd, $J=19.2, 4.3\text{Hz}$), 6.38(0.36H, dd, $J=15.0, 2.3\text{Hz}$), 5.54(0.36H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 5.53(0.64H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 5.20(0.36H, dt, $J=47.2, 2.3\text{Hz}$), 5.14(0.64H, dt, $J=50.5, 4.3\text{Hz}$), 4.65-4.41(4H, m), 4.28-4.21(1H, m), 3.95-3.89(0.36H, m), 3.66-3.60(2.28H, m), 3.54-3.48(0.36H, m)

【0583】(10)



【0584】氮氣環境下，於(3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-((4-氯苄基)氧基)-5-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-3-氟硫雜環戊烷 0.17g 之二氯甲烷 11mL 溶液中，於乾冰/丙酮冷卻下添加 1mol/L 三氯化硼之二氯甲烷溶液 6.8mL，並於同溫度攪拌 3.5 小時。將反應混合物升溫至 0℃，攪拌 30 分鐘。於反應混合物中添加甲醇 7.5mL，並於室溫攪拌 30 分鐘。濾取固形物，依序以乙酸乙酯及己烷洗淨。獲得的固體以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇 = 100/0~60/40)純化，獲得白色固體之(2*R*,3*S*,4*S*)-5-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氯-2-(羥基甲基)硫雜環戊烷-3-醇 63mg。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 27 : 73。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

7.99(0.73H, dd, $J=7.3, 1.3\text{ Hz}$), 7.97(0.27H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.31-7.20(2H, br), 6.46(0.73H, dd, $J=14.7, 5.3\text{ Hz}$), 6.15(0.27H, dd, $J=17.5, 5.9\text{ Hz}$), 5.95(0.27H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 5.89(0.73H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 5.80(0.27H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.78(0.73H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.26(0.73H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 5.18-4.82(1.27H, m), 4.29-4.20(0.73H, m), 4.14-4.03(0.27H, m), 3.80-3.54(2H, m), 3.25-3.19(1H, m)

【0585】實施例 30

(1)



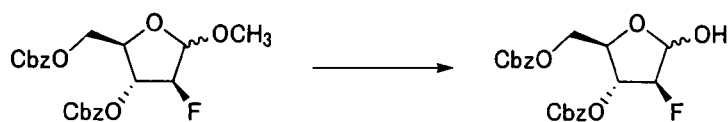
【0586】氮氣環境下，於(2R,3R,4S)-4-氟-2-(羥基甲基)-5-甲氧基氧雜環戊烷-3-醇 1.37g 中，添加二氯甲烷 55mL、1-甲基咪唑 2.60mL 後，於冰冷下滴加(苄基氧基)羰基氯 3.52mL，於室溫攪拌 3 小時。減壓餾除溶媒後，使獲得的殘留物溶解於乙酸乙酯，依序以水及飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=95/5~70/30)純化，獲得無色油狀物之苄基=((2R,3R,4S)-3-(((苄基氧基)羰基)氧基)-4-氟-5-甲氧基氧雜環戊烷-2-基)甲基甲酸酯 2.91g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.40-7.33(10H, m), 5.33-5.22(1H, m), 5.14(0.5H, dd, $J=5.6, 4.3\text{ Hz}$), 4.97-4.96(1.5H, m), 4.53(1H, dd, $J=11.2, 4.0\text{ Hz}$), 4.31(

1H, dd, J=11.2, 7.6 Hz), 4.21 (1H, ddd, J=7.6, 5.1, 4.0 Hz), 3.45 (3H, s)

【0587】(2)



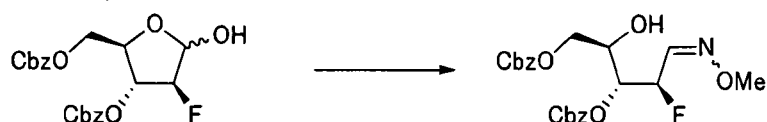
【0588】於苄基 = ((2R,3R,4S)-3-(((苄基氧基)羰基)氧基)-4-氟-5-甲氧基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 甲酸酯 2.58g 中，添加乙酸 21mL、水 5.2mL 及濃硫酸 0.67mL，並於 70℃ 攪拌 8 小時。於反應混合物中添加濃硫酸 0.30mL，再於 70℃ 攪拌 7 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，依序以水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=95/5~50/50)純化，獲得無色油狀物之苄基 = ((2R,3R,4S)-3-(((苄基氧基)羰基)氧基)-4-氟-5-羥基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 甲酸酯 1.69g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 20 : 80。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.40-7.33(10H, m), 5.56(0.80H, dd, J=10.2, 4.0 Hz), 5.42(0.20H, ddd, J=8.6, 6.6, 3.6 Hz), 5.23-5.14(4.20H, m), 5.03(0.80H, dd, J=21.3, 4.1 Hz), 5.02(0.80H, dd, J=48.2, 1.0 Hz), 4.96(0.20H, dt, J=50.9, 3.6 Hz), 4.53-4.43(2H, m), 4.34(0.80H, dd, J=12.4, 6.8 Hz), 4.17(0.20H, dd, J=5.9, 4.1 Hz), 3.34(0.20H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 2.70(0.80H, dd, J=4.0, 2.8 Hz)

【0589】(3)



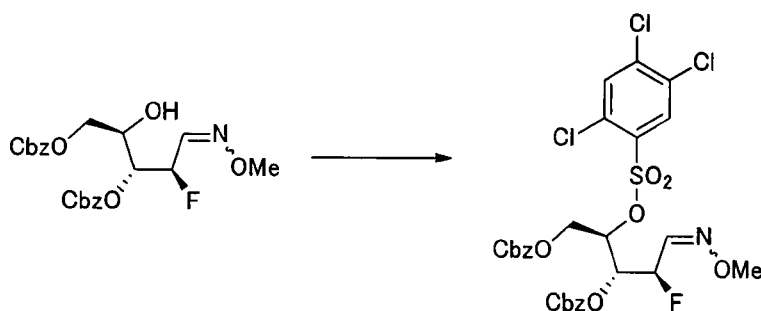
【0590】於苄基 = ((2R,3R,4S)-3-(((苄基氧基)羰基)氧基)-4-氟-5-羥基氧雜環戊烷-2-基)甲基 = 甲酸酯 1.68 g 中添加甲醇 8.4 mL 及 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 0.37 g 後，滴加三乙基胺 0.61 mL，於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，依序以水及飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=95/5~60/40)純化，獲得無色油狀物之二苄基 = ((2R,3R,4R)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-1,3-二基) = 二碳酸酯 1.66 g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 77 : 23。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.41-7.33(10.77H, m), 6.82(0.23H, dd, $J=11.2, 4.6\text{ Hz}$), 5.89(0.23H, ddd, $J=46.2, 4.6, 2.1\text{ Hz}$), 5.39(0.77H, ddd, $J=45.2, 6.4, 2.8\text{ Hz}$), 5.29-5.13(4.23H, m), 5.01(0.77H, ddd, $J=24.0, 8.0, 2.9\text{ Hz}$), 4.35-4.09(3H, m), 3.89(0.69H, s), 3.84(2.31H, s), 2.62(0.77H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.60(0.23H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)

【0591】(4)



【0592】氮氣環境下，於二苄基 = ((2R,3R,4R)-4-氟-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-1,3-二基) = 二碳酸酯 1.66 g 中，添加乙腈 10 mL、2,4,5-三氯苯磺醯基氯 1.55 g 及 N-甲基咪唑 0.87 mL，並於室溫攪拌 1.5 小時。於反應

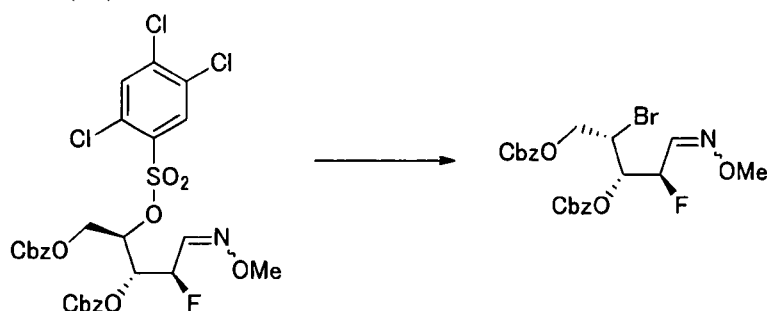
混合物中添加乙酸乙酯，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~75/25)純化，獲得無色油狀物之二苄基=((2R,3R,4R)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊烷-1,3-二基)=二碳酸酯 2.40 g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 78 : 22。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.11(0.22H,s), 8.10(0.78H,s), 7.51(1H,s), 7.43-7.33(10.78H,m), 6.78(0.22H,dd,J=11.4,4.5Hz), 5.71(0.22H,ddd,J=46.9,4.5,2.8Hz), 5.54(0.22H,ddd,J=25.1,5.8,2.8Hz), 5.37(0.78H,ddd,J=21.5,5.6,4.0Hz), 5.31(0.39H,dd,J=6.3,4.0Hz), 5.22-5.03(5.17H,m), 5.00(0.22H,td,J=5.8,2.6Hz), 4.46-4.39(1H,m), 4.36-4.30(1H,m), 3.87(0.66H,s), 3.85(2.34H,s)

【 0593 】 (5)



【 0594 】 氮氣環境下，於二苄基=((2R,3R,4R)-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊烷-1,3-二基)=二碳酸酯 2.40 g 中，添加 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 24mL 及無水溴化鋰 1.65g，並於 50℃ 攪拌 9 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，依序以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥

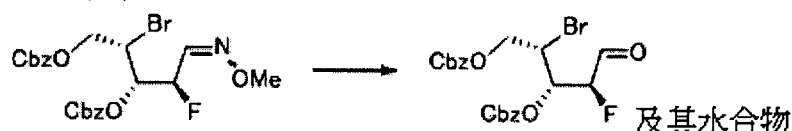
後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~80/20)純化，獲得無色油狀物之二苄基=((2R,3S,4S)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-1,3-二基)=二碳酸酯 1.25 g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 79 : 21。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.42-7.34(10.79H, m), 6.82(0.21H, dd, $J=11.2, 4.8\text{ Hz}$), 5.94(0.21H, ddd, $J=46.9, 4.8, 3.1\text{ Hz}$), 5.47-5.16(5.79H, m), 4.59-4.31(3H, m), 3.89(3H, s)

【0595】(6)



【0596】氮氣環境下，於二苄基=((2R,3S,4S)-2-溴-4-氟-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-1,3-二基)=二碳酸酯 1.11 g 中添加丙酮 22 mL、2 mol/L 鹽酸 5.6 mL 及 37% 甲醛水溶液 1.87 mL，並於室溫攪拌 4 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，依序以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=85/15~20/80)純化，獲得無色油狀物 1.07 g。

獲得的油狀物為二苄基=((2R,3S,4S)-2-溴-4-氟-5-酮基戊烷-1,3-二基)=二碳酸酯及其水合物之混合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.74(1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.39-7.31(10H, m), 5.38(1H, dt, $J=22.0, 4.0\text{ Hz}$), 5.20-5.13(5H, m), 4.62-4.31(3H, m)

【0597】(7)



【0598】於實施例 30(6)獲得的無色油狀物 1.05g 之 1-甲基-2-吡咯啉酮 11mL 溶液中，於冰冷下，添加氫硫化鈉 x 水合物 0.37g，並於冰冷下攪拌 1.5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，依序以水、0.5mol/L 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=90/10~40/60)純化，獲得淡黃色油狀物之苄基 = ((2R,3S,4S)-3-(((苄基氧基)羰基)氧基)-4-氟-5-羥基硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 碳酸酯 0.64g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 36 : 64。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.40-7.31(10H,m), 5.53-5.45(1H,m), 5.40(0.36H, dtd, $J=10.2, 2.0, 1.0\text{Hz}$), 5.34(0.64H, t, $J=4.0\text{Hz}$), 5.27-5.10(4.68H, m), 4.95(0.32H, dd, $J=7.3, 4.0\text{Hz}$), 4.46(0.64H, dd, $J=10.6, 6.4\text{Hz}$), 4.37(0.64H, dd, $J=10.6, 6.4\text{Hz}$), 4.22(0.72H, dd, $J=7.3, 1.0\text{Hz}$), 4.03-3.97(0.36H, m), 3.54(0.64H, td, $J=6.4, 5.3\text{Hz}$)

【0599】(8)



【0600】於苄基 = ((2R,3S,4S)-3-(((苄基氧基)羰基)氧基)-4-氟-5-羥基硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 碳酸酯 0.64g 之四氫呋喃 6.4mL 溶液中，於冰冷下添加乙酸酐 0.28mL

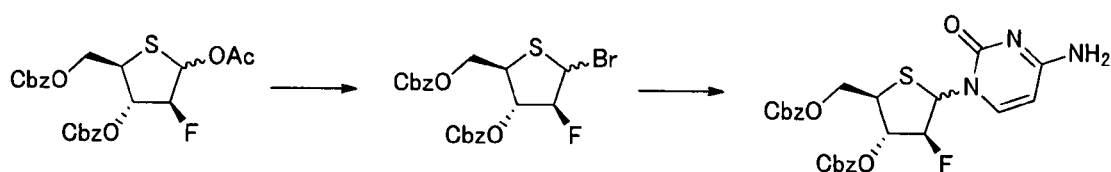
及三乙基胺 0.61 mL，於室溫攪拌 4 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析（己烷 / 乙酸乙酯 = 90/10~40/60）純化，獲得淡黃色油狀物之 (3S,4S,5R)-4-(((苄基氧基)羰基)氧基)-5-(((苄基氧基)羰基)氧基)甲基)-3-氟硫雜環戊烷-2-基 = 乙酸酯 0.58 g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 40 : 60。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.39-7.34(10H,m), 6.08(0.60H,dd,J=14.5,1.7Hz), 6.05(0.40H,d,J=4.3Hz), 5.51(0.40H,ddd,J=11.9,8.8,7.1Hz), 5.38-5.03(5.60H,m), 4.47(0.40H,dd,J=11.1,5.8Hz), 4.34-4.20(1.60H,m), 3.89(0.60H,q,J=6.4Hz), 3.51(0.40H,q,J=6.5Hz), 2.11(1.20H,s), 2.07(1.80H,s)

【 0601 】 (9)



【 0602 】 氮氣環境下，於 (3S,4S,5R)-4-(((苄基氧基)羰基)氧基)-5-(((苄基氧基)羰基)氧基)甲基)-3-氟硫雜環戊烷-2-基 = 乙酸酯 100 mg 之二氯甲烷 0.40 mL 溶液中，添加 30% 溴化氫 / 乙酸溶液 0.08 mL，並於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加二氯甲烷，依序以水及飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，獲得含苄基 = ((2R,3S,4S)-3-(((苄基氧基)羰基)氧基)-5-溴-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 碳酸酯的二氯甲烷溶液。

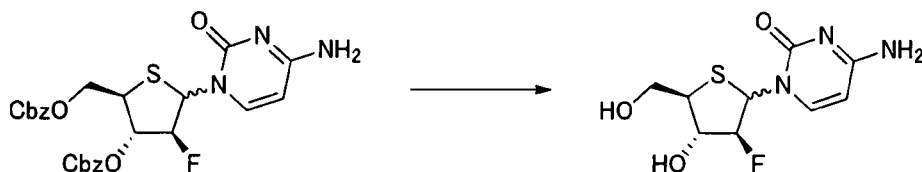
於其他反應容器中，氮氣環境下，添加胞嘧啶 59mg 及 N,O-雙(三甲基矽烷基)乙醯胺 0.36ml，並於 80℃ 攪拌 1.5 小時。放冷後，於反應混合物中添加含苄基 = ((2R,3S,4S)-3-(((苄基氧基)羰基)氧基)-5-溴-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 碳酸酯的二氯甲烷溶液，並於 60℃ 攪拌 3 小時。於反應混合物中添加二氯甲烷，依序以水及飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇 = 100/0~80/20)純化，獲得白色固體之苄基 = ((2R,3S,4S)-5-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-3-(((苄基氧基)羰基)氧基)-4-氟硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 碳酸酯 15mg。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 24 : 76。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.96(0.76H, dd, $J=7.3, 2.1\text{Hz}$), 7.96(0.24H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.41-7.34(10H, m), 6.82(0.76H, dd, $J=23.8, 4.0\text{Hz}$), 6.35(0.24H, dd, $J=15.2, 2.3\text{Hz}$), 5.77-5.66(1.24H, m), 5.43-5.07(5.76H, m), 4.45-4.30(2H, m), 4.08(0.24H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.80(0.76H, t, $J=7.6\text{Hz}$)

【0603】(10)



【0604】於苄基 = ((2R,3S,4S)-5-(4-胺基-2-酮基嘧啶-1(2H)-基)-3-(((苄基氧基)羰基)氧基)-4-氟硫雜環戊烷

-2-基)甲基 = 碳酸酯 15mg 中，添加 7mol/L 氨/甲醇溶液 1.0mL，並於室溫攪拌 1.5 小時。減壓餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇=100/0~65/35)純化，獲得白色固體之(2R,3S,4S)-5-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫嘧啶-1-基)-4-氟-2-(羥基甲基)硫雜環戊烷-3-醇 6.6mg。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 26 : 74。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

7.99(0.74H, dd, $J=7.3, 1.3\text{Hz}$), 7.97(0.26H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.29-7.19(2H, br), 6.46(0.74H, dd, $J=14.5, 5.0\text{Hz}$), 6.15(0.26H, dd, $J=17.5, 5.9\text{Hz}$), 5.94(0.26H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.88(0.74H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.79(0.26H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.78(0.74H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.26(0.74H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 5.17-4.82(1.26H, m), 4.29-4.20(0.74H, m), 4.14-4.03(0.26H, m), 3.79-3.56(2H, m), 3.25-3.19(1H, m)

【 0605 】 實施例 31

(1)



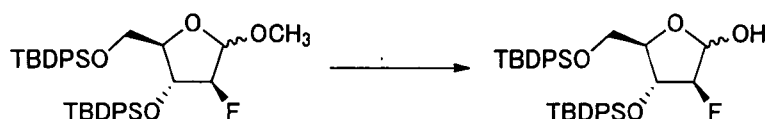
【 0606 】將(2R,3R,4S)-4-氟-2-(羥基甲基)-5-甲氧基氧雜環戊烷-3-醇 1.15g、N,N-二甲基甲醯胺 20mL、第三丁基二苯基氯矽烷 5.33mL 及咪唑 2.83g 之混合物於室溫攪拌 1 小時，並於室溫放置 1 日。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~9/1)純化，獲得無色油狀物之(3S,4R,5R)-4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧

基)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-3-氟-2-甲氧基氧雜環戊烷 3.15 g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.59-7.51(8H,m), 7.41-7.24(12H,m), 4.94(1H,d, $J=5.3\text{ Hz}$), 4.92(1H,ddd, $J=52.8, 5.9, 4.6\text{ Hz}$), 4.32(1H,dt, $J=16.5, 5.3\text{ Hz}$), 4.13-4.07(1H,m), 3.38(2H,d, $J=5.3\text{ Hz}$), 3.29(3H,s), 1.06(9H,s), 0.97(9H,s)

【0607】(2)



【0608】於(3S,4R,5R)-4-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-3-氟-2-甲氧基氧雜環戊烷 1.66g 之二氯甲烷 10mL 溶液中，於室溫滴加 30% 溴化氫/乙酸 1.0mL，於室溫攪拌 3 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，並攪拌 5 分鐘。分取有機層，以 10% 碳酸氫鈉水溶液洗淨後，減壓餾除溶媒。於獲得的殘留物中添加乙腈 10mL 及 10% 碳酸氫鈉水溶液 10mL，於室溫攪拌 3 小時後，放置一晚。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~9/1)純化，獲得無色油狀物之(3S,4R,5R)-4-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-3-氟氧雜環戊烷-2-醇 0.65g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.65-7.24(20H,m), 5.37(1H,t, $J=9.2\text{ Hz}$), 4.76(1H,dd, $J=50.2$

, 1.3 Hz), 4.45 (1H, td, J=5.4, 2.9 Hz), 4.38-4.32 (1H, m), 3.47-4.43 (2H, m), 3.15 (1H, d, J=8.6 Hz), 1.07 (9H, s), 0.91 (9H, s)

【0609】(3)



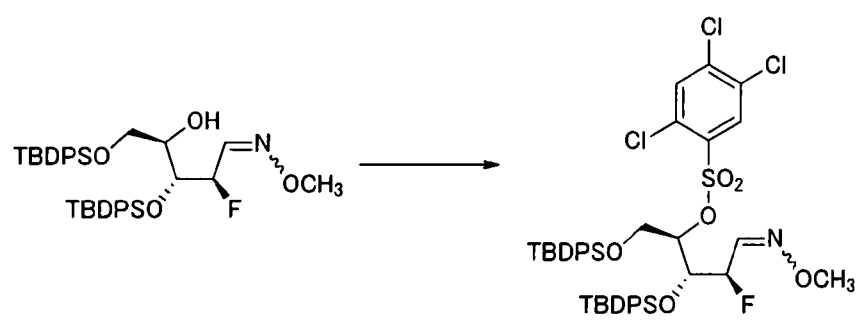
【0610】於 (3S,4R,5R)-4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-3-氟氧雜環戊烷-2-醇 0.65 g 中，添加 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 0.13 g 及甲醇 1.0 mL 後，於冰冷下滴加三乙基胺 0.19 mL，於室溫攪拌 3 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~9/1)純化，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-3,5-雙((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2-氟-4-羥基戊醛 = O-甲基肟 0.32 g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 4 : 1。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.63-7.50 (8H, m), 7.46-7.28 (12.75H, m), 6.72 (0.25H, dd, J=11.2, 4.6 Hz), 5.73 (0.25H, ddd, J=46.6, 4.6, 2.0 Hz), 5.10 (0.75H, ddd, J=46.1, 7.3, 4.0 Hz), 4.10 (0.25H, ddd, J=28.1, 6.3, 1.7 Hz), 3.98-3.77 (2.75H, m), 3.76 (2.25H, s), 3.60-3.50 (1.75H, m), 2.66 (0.25H, dd, J=4.0, 1.3 Hz), 2.55 (0.25H, ddd, J=28.1, 6.3, 1.7 Hz), 1.01 (9H, s), 0.97 (6.75H, s), 0.94 (2.25H, s)

【0611】(4)

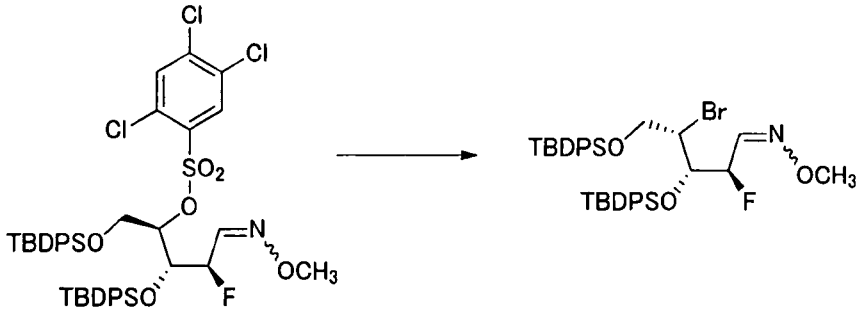


【 0612 】 將 (2R,3R,4R)-3,5-雙 ((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2-氟-4-羥基戊醛 = O-甲基肟 0.32g、乙腈 2mL、四氫呋喃 1mL、N-甲基咪唑 0.1mL 及 2,4,5-三氯苯磺醯基氯 0.15g 之混合物於室溫攪拌 8 小時，並於室溫放置 3 日。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~19/1)純化，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-3,5-雙 ((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2-氟-4-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊醛 = O-甲基肟 0.24g。

¹H-NMR(CDC1₃)δ 值 :

8.01(1H,s),7.63-7.56(8H,m),7.46-7.28(13H,m),7.15(1H,t,J=6.9Hz),5.01(1H,dt,J=47.6,7.3Hz),4.90(1H,t,J=7.3Hz),4.32(1H,ddd,J=13.2,6.6,1.3Hz),4.03(1H,dd,J=11.2,5.9Hz),3.83(1H,dd,J=11.2,6.6Hz),3.79(3H,s),0.99(9H,s),0.97(9H,s)

【 0613 】 (5)

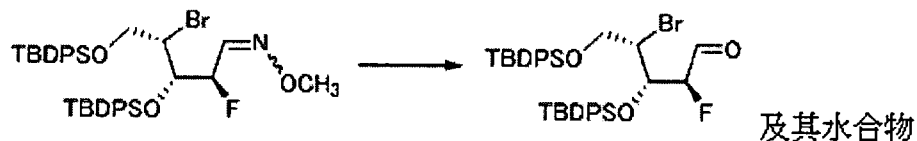


【0614】於(2R,3R,4R)-3,5-雙((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2-氟-4-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊醛 = O-甲基肼 236mg 之四氫呋喃 1.0mL 溶液中，添加無水溴化鋰 114mg 及 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 1.0mL，並於 50℃ 攪拌 10 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~19/1)純化，獲得無色油狀物之(2R,3S,4S)-4-溴-3,5-雙((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2-氟戊醛 = O-甲基肼 173mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.71-7.53(8H,m), 7.46-7.29(12H,m), 7.17(0.86H,t, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.57(0.14H,dd, $J=10.6, 5.3\text{ Hz}$), 5.75(0.14H,dt, $J=47.3, 4.6\text{ Hz}$), 5.13(0.86H,dt, $J=46.9, 6.6\text{ Hz}$), 4.26-4.19(1H,m), 4.08-4.00(1H,m), 3.87-3.78(4.58H,m), 3.65(0.42H,s), 1.03(9H,s), 1.00(9H,s)

【0615】(6)



【0616】於(2R,3S,4S)-4-溴-3,5-雙((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2-氟戊醛 = O-甲基肼 173mg 之丙酮 1.0mL 溶液中，添加 37% 甲醛水溶液 0.18mL、水 0.20mL 及濃鹽酸 0.04mL，並於室溫攪拌 48 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~7/3)純化，獲得無色油狀物 114mg。

獲得的油狀物為(2R,3S,4S)-4-溴-3,5-雙((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-2-氟戊醛及其水合物之混合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.59(1H,d,J=7.9Hz),7.66-7.57(8H,m),7.44-7.27(12H,m),4.93(1H,dd,J=46.9,4.0Hz),4.42(1H,ddd,J=18.5,4.0,2.6Hz),4.16-4.09(2H,m),3.88(1H,ddd,J=12.9,8.9,2.6Hz),1.03(9H,s),1.01(9H,s)

【0617】(7)



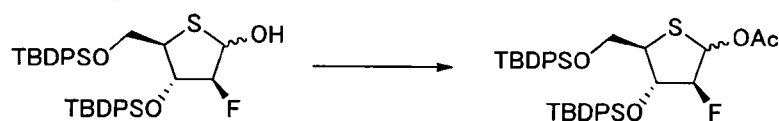
【0618】於實施例 31(6)獲得的無色油狀物 114mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 0.5mL 溶液中，於 0~10℃ 添加 15-18% 氫硫化鈉水溶液 87mg，並於同溫度攪拌 30 分鐘。於反應混合物中添加乙酸乙酯，並以 10% 氯化鈉水溶液洗淨 3 次。減壓餾除溶媒，獲得含(3S,4S,5R)-4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-3-氟四氫噻吩-2-醇的淡黃色油狀物。

淡黃色油狀物係直接用於下一反應。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.74-7.22(20H,m),5.43-5.28(1H,m),4.96(0.5H,d,J=48.2Hz),4.86(0.5H,ddd,J=51.5,5.9,4.0Hz),4.60-4.53(1H,m),3.93(0.5H,t,J=7.9Hz),3.48-3.32(2H,m),3.26(0.5H,dd,J=9.2,5.3Hz),1.08(4.5H,s),1.07(4.5H,s),0.92(4.5H,s),0.91(4.5H,s)

【0619】(8)

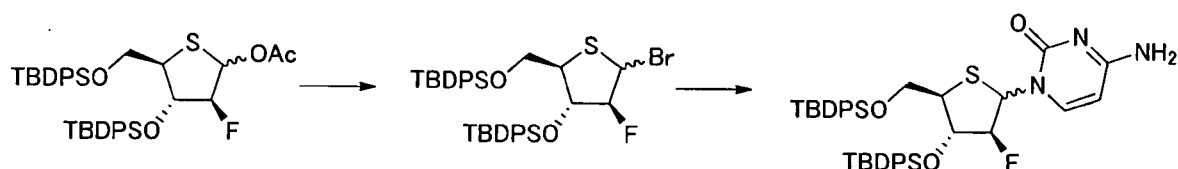


【0620】於實施例 31(7)獲得的淡黃色油狀物之四氫呋喃 1.0mL 溶液中，添加二甲基胺基吡啶 0.1mg 及乙酸酐 0.1mL，並於室溫攪拌 1 小時，於室溫放置一晚。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~9/1)純化，獲得無色油狀物之(3S,4S,5R)-4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-3-氟四氫噻吩-2-基 = 乙酸酯 67mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.60-7.48(8H,m),7.44-7.23(12H,m),6.02(0.5H,dd,J=4.6,1.3Hz),5.96(0.5H,dd,J=16.2,3.0Hz),5.06(0.5H,ddd,J=48.9,5.0,3.0Hz),4.99(0.5H,ddd,J=50.9,8.6,4.6Hz),4.34-4.18(1H,m),3.84-3.77(0.5H,m),3.66-3.60(1H,m),3.41(0.5H,td,J=7.6,3.3Hz),3.31-3.18(1H,m),2.12(1.5H,s),1.89(1.5H,s),1.03(4.5H,s),0.99(4.5H,s),0.95(9H,s)

【0621】(9)



【0622】於(3S,4S,5R)-4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-3-氟四氫噻吩-2-基 = 乙酸酯 59mg 之二氯甲烷 1.0mL 溶液中，添加 30% 溴化氫/乙酸溶液 0.03mL，並於室溫攪拌 2 小時。

於反應混合物中添加二氯甲烷及水。分取有機層，以 5% 碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得含 (3S,4S,5R)-2-溴-4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-3-氟四氫噻吩的淡褐色油狀物。

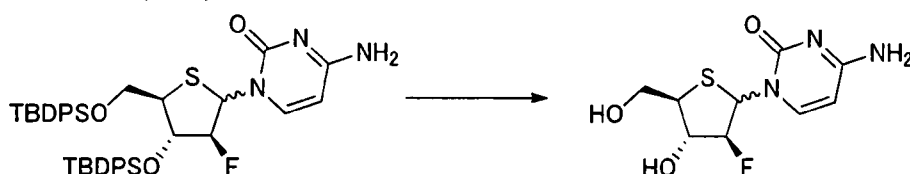
於獲得的淡褐色油狀物中添加胞嘧啶 24mg 及 N,O-雙(三甲基矽烷基)乙醯胺 0.2mL，並於 80℃ 攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/1~0/1)純化，獲得無色油狀物之((3S,4S,5R)-4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-3-氟四氫噻吩-2-基)胞嘧啶 43mg。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 15/85。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})\delta$ 值 :

8.12(0.15H,d,J=7.3Hz),7.69-7.25(20.85H,m),6.89(0.85H,dd,J=23.1,4.0Hz),6.26(0.15H,dd,J=16.2,2.3Hz),5.71(0.15H,d,J=7.3Hz),5.55(0.85H,d,J=7.3Hz),5.02(0.15H,dt,J=48.2,2.6Hz),4.85(0.85H,dt,J=51.1,3.3Hz),4.42(0.85H,d,J=7.3Hz),4.30(0.15H,dt,J=11.7,3.0Hz),3.88(0.15H,t,J=6.6Hz),3.65-3.48(2.7H,m),3.34(0.15H,t,J=9.2Hz),1.07(7.65H,s),0.99(1.35H,s),0.91(9H,s)

【 0623 】 (10)



【0624】於((3S,4S,5R)-4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-3-氟四氫噻吩-2-基)胞嘧啶 43mg 之四氫呋喃 1.0mL 溶液中，添加 1mol/L 氟化四丁基銨/四氫呋喃溶液 0.24mL，並於室溫攪拌 2 小時，放置一晚。減壓餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇 = 1/0~2/1)純化，獲得白色固體之 1-(2-去氧-2-氟-4-硫-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶 14mg。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果， α/β 比為 16/84。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值：
 8.01-7.96(1H,m), 7.30-7.22(2H,br), 6.46(0.84H,dd, $J=14.5$, 5.3Hz), 6.15(0.16H,dd, $J=17.2$, 5.9Hz), 5.93(0.16H,d, $J=5.3\text{Hz}$), 5.87(0.84H,d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.80-5.76(1H,m), 5.25(0.84H,t, $J=5.3\text{Hz}$), 5.17-4.82(1.16H,m), 4.29-4.20(0.84H,m), 4.15-4.06(0.16H,m), 3.80-3.55(2H,m), 3.25-3.16(1H,m)

【0625】實施例 32

(1)

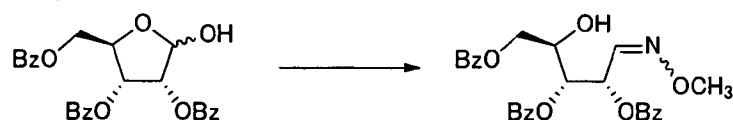


【0626】於 1-O-乙醯基-2,3,5-三-O-苄醯基-D-核呋喃糖(ribofuranose)5.0g 之乙酸 1.3mL 懸浮液中，於室溫滴加 30%溴化氫/乙酸 2.9mL，於室溫攪拌 3 小時。於反應混合物中添加甲苯 20mL 及水 20mL，攪拌 5 分鐘之後去除水層。獲得的有機層以 10%碳酸氫鈉水溶液 20mL 洗淨後，減壓餾除溶媒。於獲得的油狀物中添加乙腈 10mL

及 10%碳酸氫鈉水溶液 10mL，並於室溫攪拌 1 小時後，放置一晚。於反應混合物中添加甲苯 20mL 及水 10mL，5 分鐘攪拌後去除水層，減壓餾除溶媒，獲得含 2,3,5-三-O-苄醯基-D-核呋喃糖的無色油狀物。

無色油狀物直接用於下一反應。

【0627】(2)



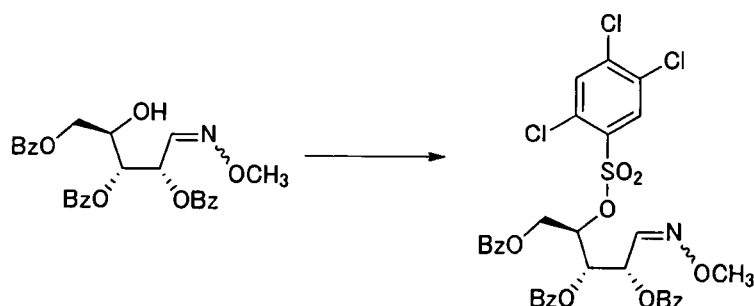
【0628】於實施例 32(1)獲得的無色油狀物中添加 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 1.3g 及甲醇 5.0mL，於冰冷下滴加三乙基胺 1.8mL，並於室溫攪拌 3 小時。於反應混合物中添加甲苯 10mL 及 10%氯化鈉水溶液 10mL，去除水層後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~2/1)純化，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4S)-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯 2.7g。

測定 ¹H-NMR 的結果，同側/反側比為 4：1。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值：

8.05-8.01(4H,m),7.99-7.94(2H,m),7.62-7.35(9.8H,m),6.92(0.2H,d,J=5.9Hz),6.57(0.2H,dd,J=5.9,2.6Hz),6.16(0.8H,dd,J=6.6,3.3Hz),5.87(0.2H,dd,J=8.9,3.0Hz),5.81(0.8H,dd,J=7.9,3.3Hz),4.68-4.62(1H,m),4.46-4.31(2H,m),4.03(0.6H,s),3.92(2.4H,s),3.24(0.2H,brs),3.06(0.8H,brs)

【0629】(3)

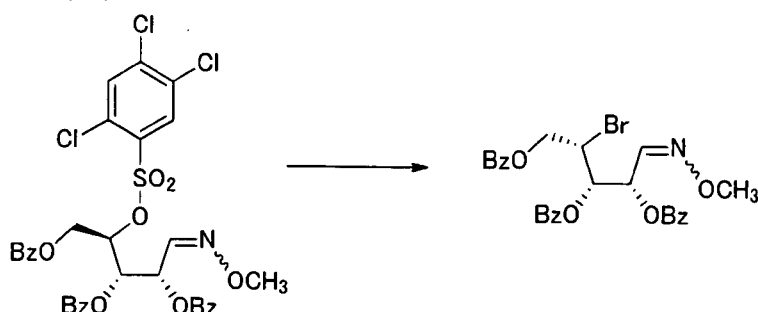


【0630】將(2R,3R,4S)-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯 2.7g、乙腈 5mL、N-甲基咪唑 0.5mL 及 2,4,5-三氯苯磺醯基氯 1.7g 之混合物於室溫攪拌 8 小時，於室溫放置 3 日。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，分取有機層，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~3/1)純化，獲得無色油狀物之(2R,3R,4S)-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯 3.0g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.08-7.96(5H,m), 7.91-7.88(2H,m), 7.64-7.33(10.75H,m), 6.91(0.25H,d,J=5.9Hz), 6.55(0.25H,t,J=5.3Hz), 6.06-5.95(1.75H,m), 5.55-5.49(0.75H,m), 5.48-5.42(0.25H,m), 4.91-4.84(1H,m), 4.69-4.62(1H,m), 3.97(0.75H,s), 3.85(2.25H,s)

【0631】(4)



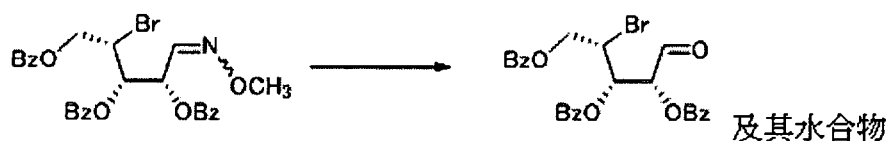
【0632】於(2R,3R,4S)-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯 3.0g

之四氫呋喃 4.0 mL 溶液中，添加無水溴化鋰 1.8 g 及 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 4.0 mL，並於 50℃ 攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，分取有機層，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~4/1)純化，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4S)-2-溴-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯 1.5 g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.12-7.93(6H,m), 7.65-7.36(9.87H,m), 6.82(0.13H,d, $J=5.9$ Hz), 6.53(0.13H,t, $J=6.6$ Hz), 6.14-6.06(0.13mH,m), 6.04-5.95(1.74H,m), 4.84-4.54(3H,m), 3.80(0.39H,s), 3.70(2.61H, s)

【 0633 】 (5)



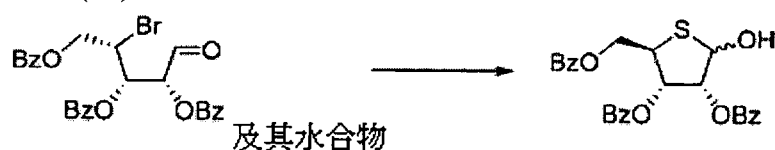
【 0634 】 於 (2S,3S,4S)-2-溴-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯 1.5 g 之乙腈 5.0 mL 溶液中，添加 50%乙醛酸水溶液 2.8 mL，並於 70℃ 攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫，於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，去除水層。有機層依序以 10%碳酸氫鈉水溶液及水洗淨，減壓餾除溶媒而獲得油狀物 1.4 g。

獲得的油狀物為 (2S,3S,4S)-2-溴-5-酮基戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯及其水合物之混合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.73(1H,d, $J=9.2$ Hz), 8.13-7.98(6H,m), 7.66-7.39(9H,m), 6.03(1H,dd, $J=7.3, 3.3$ Hz), 5.68(1H,d, $J=7.3$ Hz), 4.85-1.74(2H, m), 6.03(1H,dd, $J=10.6, 6.6$ Hz)

【 0635 】 (6)



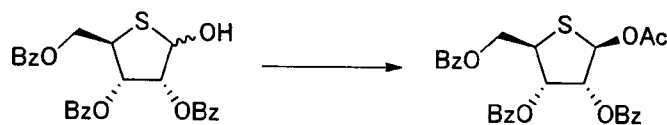
【 0636 】 於實施例 32(5)獲得的油狀物 1.4g 之 N,N-二甲基甲醯胺 4.0mL 溶液中，於 0~10℃，添加 15-18% 氫硫化鈉水溶液 1.2g，並於同溫度下攪拌 30 分鐘。於反應混合物中添加乙酸乙酯 15mL 及 10%氯化鈉水溶液 15mL，去除水層。有機層以 10%氯化鈉水溶液 15mL 洗淨 2 次，獲得 2,3,5-三-O-苄醯基-4-硫-D-核呋喃糖之乙酸乙酯溶液。

乙酸乙酯溶液直接使用於下一反應。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.12-7.88(6H,m),7.63-7.29(9H,m),6.03(1H,dd,J=7.9,3.3Hz),5.88(1H,dd,J=4.0,2.0Hz),5.50(1H,dd,J=4.6,2.0Hz),4.74(1H,dd,J=11.6,6.3Hz),4.61(1H,dd,J=11.9,5.9Hz),4.23(1H,td,J=7.3,5.5Hz),2.64(1H,d,J=4.6Hz)

【 0637 】 (7)

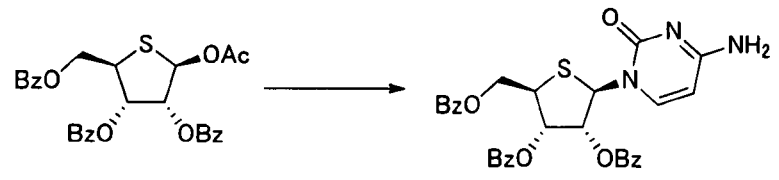


【 0638 】 於實施例 32(6)獲得的乙酸乙酯溶液中添加二甲基胺基吡啶 1.6mg 及乙酸酐 0.28mL，並於室溫攪拌 1 小時，於室溫放置 3 日。於反應混合物中添加水，去除水層後，有機層以水洗淨，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以甲醇再結晶，獲得白色固體之 1-O-乙醯基-2,3,5-三-O-苄醯基-4-硫-β-D-核呋喃糖 402mg。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

8.08-8.02(2H,m),7.98-7.95(2H,m),7.91-7.88(2H,m),7.64-7.58(1H,m),7.55-7.44(4H,m),7.36-7.29(4H,m),6.06(1H,d,J=2.0Hz),5.99(1H,dd,J=4.0,2.0Hz),5.91(1H,dd,J=8.6,4.0Hz),4.73(1H,dd,J=11.2,5.9Hz),4.53(1H,dd,J=11.2,5.9Hz),4.25(1H,dt,J=8.6,5.9Hz),2.12(3H,s)

【 0639 】 (8)

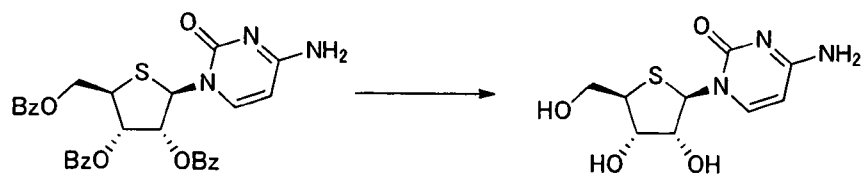


【 0640 】於 1-O-乙 醯 基 -2,3,5-三 -O-苄 醯 基 -4-硫 -β-D-核 呋 喃 糖 208mg 及 胞 嘧 啶 67mg 之 乙 腈 2.0mL 懸 浮 液 中，添 加 N,O-雙 (三 甲 基 矽 烷 基)乙 醯 胺 0.44mL，並 於 60℃ 攪 拌 1 小 時 。 於 反 應 混 合 物 中 添 加 三 氟 甲 磺 酸 三 甲 基 矽 烷 基 酯 0.22mL，並 於 80℃ 攪 拌 4 小 時 。 於 反 應 混 合 物 中 添 加 乙 酸 乙 酯，以 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 洗 淨，並 減 壓 餾 除 溶 媒。獲 得 的 殘 留 物 以 矽 膠 管 柱 層 析 (乙 酸 乙 酯 /甲 醇 = 1/0~4/1)純 化，獲 得 白 色 固 體 之 1-(2,3,5-三 -O-苄 醯 基 -4-硫 -β-D-核 呋 喃 糖 基)胞 嘧 啶 70mg。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

8.14-7.95(6H,m),7.89(1H,d,J=7.3Hz),7.63-7.36(9H,m),6.90(1H,d,J=5.9Hz),5.94-5.89(2H,m),5.59(1H,d,J=7.9Hz),4.79(1H,dd,J=11.9,5.9Hz),4.66(1H,dd,J=11.6,5.0Hz),4.10-4.05(1H,m)

【0641】(9)



【0642】於 1-(2,3,5-三-O-苄醯基-4-硫-β-D-核呋喃糖基)胞嘧啶 70mg 之甲醇 2.0mL 懸浮液中添加 28% 甲醇鈉 / 甲醇溶液 0.1mL，並於室溫攪拌 1 小時，放置一晚。於反應混合物中添加乙酸 0.2mL，並減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯 / 甲醇 = 1/0~2/1)純化，獲得白色固體之 1-(4-硫-β-D-核呋喃糖基)胞嘧啶 18mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

7.97(1H,d,J=7.3Hz),7.14(2H,brd),5.94(1H,d,J=6.6Hz),5.76(1H,d,J=7.3Hz),5.42(1H,brs),5.29(1H,brs),5.14(1H,brs),4.08-3.98(2H,m),3.69-3.51(2H,m),3.20(1H,dd,J=9.2,5.9Hz)

【0643】實施例 33

(1)



【0644】於 2-去氧-1-O-甲基-D-核呋喃糖苷 6.58g 之甲苯 44mL 溶液中，添加 20% 氫氧化鈉水溶液 22mL 及氯化四丁基銨 617mg 後，於 10-25℃ 添加苄醯氯 10.8mL，並於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷 / 乙酸乙酯

=100/0~70/30)純化，獲得無色油狀物之 2-去氧-3,5-O-二苄醯基-1-O-甲基-D-核呋喃糖苷 11.8g。

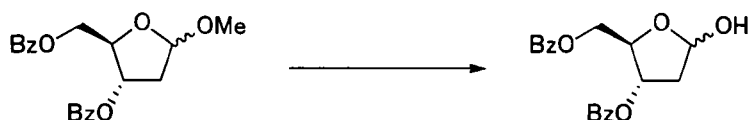
測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，變旋異構物比為 1 : 1。

RT(min):1.73,1.76.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.13-7.99(4H,m),7.63-7.51(2H,m),7.49-7.38(4H,m),5.67-5.59(0.5H,m),5.49-5.40(0.5H,m),5.24(0.5H,dd,J=5.6,2.3 Hz),5.20(0.5H,d,J=4.6Hz),4.70-4.45(3H,m),3.43(1.5H,s),3.37(1.5H,s),2.64-2.50(1H,m),2.36(0.5H,td,J=9.6,4.6Hz),2.21(0.5H,dd,J=14.5,1.3Hz)

【0645】(2)



【0646】於 2-去氧-3,5-O-二苄醯基-1-O-甲基-D-核呋喃糖苷 6.49g 之乙酸 32.4mL 溶液中添加 1mol/L 鹽酸 32.4mL，並於 55℃攪拌 2.58 小時。添加乙酸 20mL 及 1mol/L 鹽酸 20mL，並於同溫度攪拌 2.58 小時。於反應混合物中添加甲苯及水。分取有機層，以水及飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，獲得無色油狀物之 2-去氧-3,5-O-二苄醯基-D-核呋喃糖苷 6.23g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，變旋異構物比為 6 : 4。

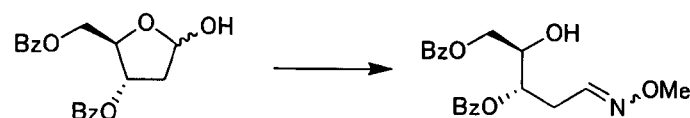
RT(min):1.41,1.44.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.11-7.99(4H,m),7.63-7.51(2H,m),7.51-7.37(4H,m),5.80-5.69(1H,m),5.67-5.60(0.4H,m),5.54-5.48(0.6H,m),4.76-4

.47(3H,m),3.11-3.03(0.4H,m),2.86(0.6H,t,J=5.3Hz),2.62-2.48(1H,m),2.45-2.25(1H,m)

【 0647 】 (3)



【 0648 】 於 2-去氧-3,5-O-二苄醯基-D-核呋喃糖苷 6.23g 之甲醇 62mL 溶液中添加氯化 O-甲基羥基銨 1.98g、三乙基胺 3.78mL 及 5-10%鹽酸/甲醇溶液 3mL，並於室溫攪拌 11.7 小時。減壓餾除溶媒，於獲得的殘留物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得淡黃色油狀物之 (2R,3S)-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-1,3-二基 二苯甲酸酯 6.65g。

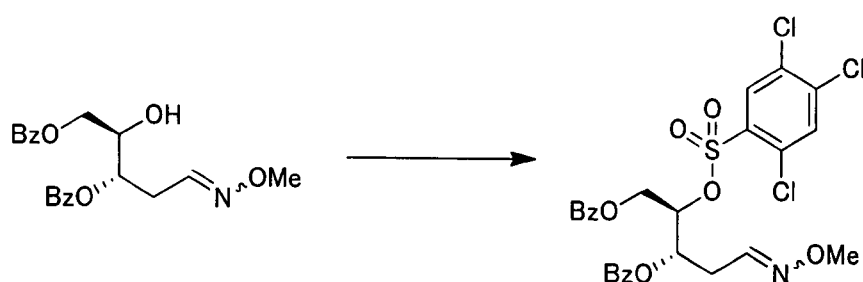
測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 64：36。

RT(min):1.50.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.04(4H,d,J=7.9Hz),7.62-7.54(2H,m),7.51-7.30(4.64H,m),6.85(0.36H,t,J=5.9Hz),5.47-5.37(1H,m),4.61(1H,d,J=3.3Hz),4.57(1H,d,J=3.3Hz),4.44(0.64H,dd,J=5.9,2.6Hz),4.40(0.36H,dd,J=5.9,2.6Hz),4.29-4.17(1H,m),3.87(1.08,s),3.78(1.92H,s),3.07-2.85(1H,m),2.82(1H,t,J=5.9Hz)

【 0649 】 (4)



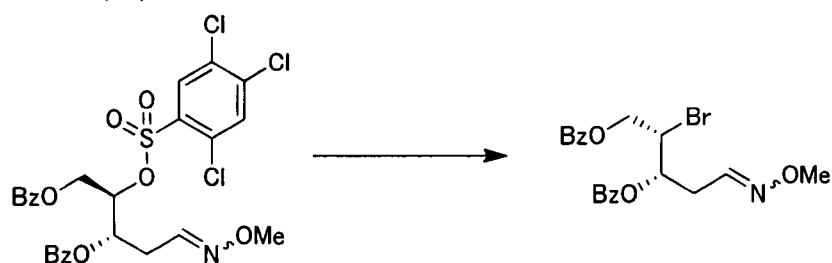
【0650】於(2R,3S)-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-1,3-二基 二苯甲酸酯 6.65g 之乙腈 67mL 溶液中，於室溫添加 2,4,5-三氯苯磺醯基氯 5.51g 及 1-甲基咪唑 2.14mL，並於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。於獲得的殘留物中添加乙酸乙酯 20mL 及己烷 30mL，過濾固形物而濾除。減壓餾除溶媒，獲得無色油狀之(2R,3S)-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((2,4,5-三氯苯基)磺醯基)氧基)戊烷-1,3-二基 二苯甲酸酯 8.97g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 54：46。

RT(min):2.06.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 : 8.00-8.00(1H,each s), 7.93(4H,t,J=7.6Hz), 7.64-7.54(2H,m), 7.50-7.39(5H,m), 7.34(0.54H,d,J=4.0Hz), 6.80(0.46H,t,J=5.6Hz), 5.56-5.49(1H,m), 5.42-5.30(1H,m), 4.63(1H,brs), 4.61(1H,s), 3.86(1.38H,s), 3.77(1.62H,s), 2.99-2.91(1H,m), 2.90-2.83(0.46H,m), 2.82-2.71(0.54H,m)

【0651】(5)



【0652】於(2R,3S)-5-(甲氧基亞胺基)-2-(((2,4,5-三氯苯基)磺醯基)氧基)戊烷-1,3-二基 二苯甲酸酯 8.97g 之四氫呋喃 17.9mL 及 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 16.1mL 溶液

中，添加溴化鋰 1.52g，並於 50℃ 攪拌 3 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及 25% 溴化鋰水溶液。分取有機層，以 13% 溴化鋰水溶液洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~75/25)純化，獲得無色油狀物之 (2R,3S)-2-溴-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-1,3-二基 二苯甲酸酯 4.84g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 55 : 45。

RT(min):1.87.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.11-8.01(4H,m), 7.64-7.54(2H,m), 7.51-7.37(4.55H,m), 6.78(0.45H,t, $J=5.3\text{Hz}$), 5.73-5.60(1H,m), 4.77-4.67(1H,m), 4.64-4.43(2H,m), 3.86(1.35H,s), 3.75(1.65H,s), 3.09-2.87(1H,m), 2.84(1H,t, $J=6.3$)

【 0653 】 (6)

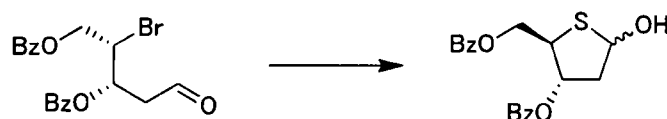


【 0654 】 於 (2R,3S)-2-溴-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-1,3-二基 二苯甲酸酯 3.54g 之丙酮 35mL 溶液中，於室溫添加 35% 甲醛水溶液 7.1mL、水 4.3mL 及濃鹽酸 1.4mL，並於 30℃ 攪拌 1.5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得無色油狀物 3.75g。

獲得的無色油狀物為 (2R,3S)-2-溴-5-酮基戊烷-1,3-二基 二苯甲酸酯及其水合物之混合物。

RT(min):1.71,1.81.

【0655】(7)

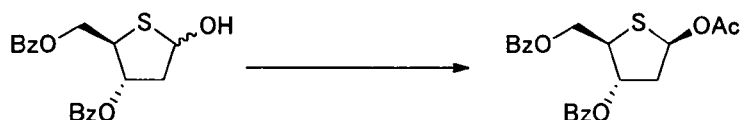


【0656】於實施例 33(6)獲得的無色油狀物 3.75g 之 1-甲基吡咯啉酮 33mL 溶液中，於冰冷下添加一硫化氫鈉 n 水合物 720mg 之 1-甲基吡咯啉酮 5mL 溶液，並於同溫度攪拌 1.42 小時。添加一硫化氫鈉 n 水合物 249mg，並於同溫度下攪拌 0.58 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及食鹽水。分取有機層，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得 2-去氧-3,5-O-二苄醯基-4-硫-D-核呋喃糖苷之 1-甲基吡咯啉酮溶液。

RT(min):1.56.

m/z(ESI-正):341.1[M+H-H₂O]⁺

【0657】(8)



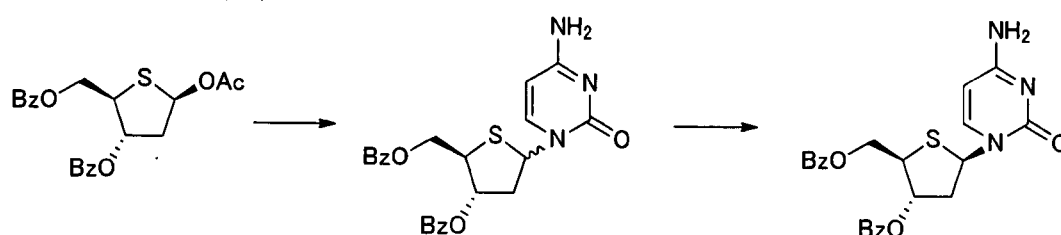
【0658】於實施例 33(7)獲得的 2-去氧-3,5-O-二苄醯基-4-硫-D-核呋喃糖苷之 1-甲基吡咯啉酮溶液中添加四氫呋喃 29.2mL、乙酸酐 0.916mL 及 4-二甲基氨基吡啶 10mg，並於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0~75/25)純化。於獲得的固形物中添加甲醇 4mL，濾取固形物，獲得白色固體之 1-O-乙醯基-2-去氧-3,5-O-二苄醯基-4-硫-β-D-核呋喃糖苷 0.942g。

RT(min):1.77.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 值 :

7.96(4H,dt, $J=7.9,1.3\text{Hz}$),7.71-7.61(2H,m),7.56-7.44(4H,m),6.11(1H,dd, $J=5.9,3.3\text{Hz}$),5.77-5.69(1H,m),4.55-4.40(2H,m),3.99(1H,qd, $J=5.9,1.3\text{Hz}$),2.76-2.54(2H,m),2.01(3H,s)

【 0659 】 (9)



【 0660 】 於胞嘧啶 111mg 及 1-O-乙醯基-2-去氧-3,5-O-二苄醯基-4-硫- β -D-核呋喃糖苷 200mg 之乙腈 2mL 溶液中，於室溫添加 N,O-雙三甲基矽烷基乙醯胺 0.700mL，並於氮氣環境下，於 60℃ 攪拌 70 分鐘後，添加三氟甲磺酸三甲基矽烷基酯 0.361mL，並於同溫度攪拌 2.5 小時、於 80℃ 攪拌 2 小時。於反應混合物中添加二氯甲烷及水。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0~40/60)純化後，以 HPLC 純化，獲得褐色油狀物之 1-(2-去氧-3,5-雙-O-苄醯基-4-硫-D-核呋喃糖基)胞嘧啶。

由 $^1\text{H-NMR}$ 測得 α/β 比為 53:47。

獲得的褐色油狀物以高速液體層析分離，獲得 1-(2-去氧-3,5-雙-O-苄醯基-4-硫- β -D-核呋喃糖基)胞嘧啶 13.6mg。

【 0661 】 高速液體層析條件

管柱：Sunfire prep C18 OBD 10 μ m, 19mm $\times$ 150mm
(Waters 公司)

移動相：0.1%甲酸-水/0.1%甲酸乙腈(容積比：
70/30~55/45)

流速：17 mL/min

檢測：UV(254nm)

溫度：室溫

保持時間： α 體 7.34 min, β 體 8.50min

【 0662 】

β 體

RT(min):1.25.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.09-8.02(4H,m),7.95(1H,d,J=7.3Hz),7.63-7.54(2H,m),7.45(4H,d,J=7.9Hz),6.71(1H,t,J=7.3Hz),5.80(1H,d,J=7.3Hz),5.75(1H,q,J=3.7Hz),4.59(2H,d,6.6Hz),4.00(1H,td,6.6,3.3Hz),2.99-2.13(2H,brs),2.82(1H,dq,13.9,3.5Hz),2.44-2.33(1H,m)

【 0663 】

α 體

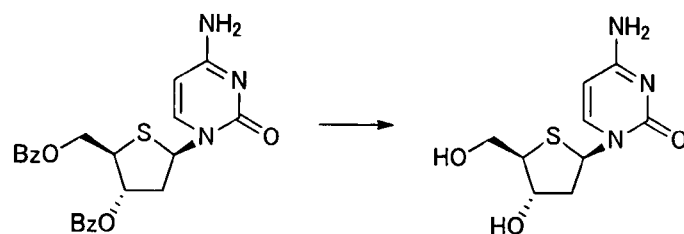
RT(min):1.19.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.22(1H,d,J=7.3Hz),8.08(2H,dd,J=7.9,1.3Hz),7.85(2H,dd,J=7.9,1.3Hz),7.62-7.52(2H,m),7.50-7.36(4H,m),6.45(1H,dd,J=7.3,2.0Hz),5.80(1H,d,J=7.3Hz),5.73-5.67(1H,m),4.

5.6-4.38(2H,m),4.24(1H,dt,J=6.9,2.0Hz),2.95-2.82(1H,m),
2.66(1H,dt,J=15.2,2.6Hz)

【0664】(10)



【0665】於 1-(2-去氧-3,5-雙-O-苄醯基-4-硫-β-D-核呋喃糖基)胞嘧啶 9.6mg 之甲醇 1mL 溶液中，添加 7mol/L 氨/甲醇溶液 1mL，並於室溫攪拌 3 小時。減壓餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=95/5~30/70)純化，獲得白色固體之 1-(2-去氧-4-硫-β-D-核呋喃糖基)胞嘧啶 4.7mg。

RT(min):0.27.

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 值：
7.93(1H,d,J=7.3Hz),7.19(1H,brs),7.12(1H,brs),6.35(1H,d,d,J=8.6,6.6Hz),5.78(1H,d,J=7.3Hz),5.23(1H,d,J=3.3Hz),
5.12(1H,t,J=5.3Hz),4.36-4.29(1H,m),3.64-3.22(3H,m),2.28-2.01(2H,m),1.83(1H,s)

【0666】實施例 34

(1)



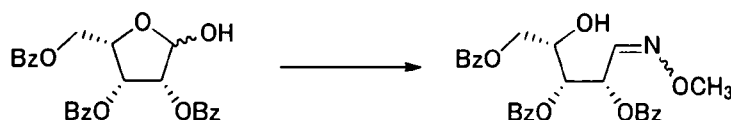
【0667】於 1-O-甲基-2,3,5-三-O-苄醯基-L-來蘇糖(lyxose)238mg 之乙酸 1.0mL 溶液中，於室溫滴加 30%溴化氫/乙酸 0.2mL，並於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物

中添加二氯甲烷及水，攪拌 5 分鐘後去除水層。獲得的有機層以 10%碳酸氫鈉水溶液洗淨後，減壓餾除溶媒，獲得褐色之油狀物。

另外的方式，於 1-O-甲基-2,3,5-三-O-苄醯基-L-來蘇糖 238mg 之二氯甲烷 1.0mL 溶液中，於室溫滴加 30% 溴化氫/乙酸 0.2mL，並於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加二氯甲烷及水，攪拌 5 分鐘後去除水層。獲得的有機層以 10%碳酸氫鈉水溶液洗淨後，減壓餾除溶媒。於獲得的油狀物中添加丙酮 2.0mL 及水 2.0mL，並於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，分取有機層，減壓餾除溶媒，獲得褐色之油狀物。

合併上述之 2 個操作所獲得的褐色油狀物，以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~3/1)純化，獲得含 2,3,5-三-O-苄醯基-L-來蘇糖的無色油狀物 462mg。

【0668】(2)



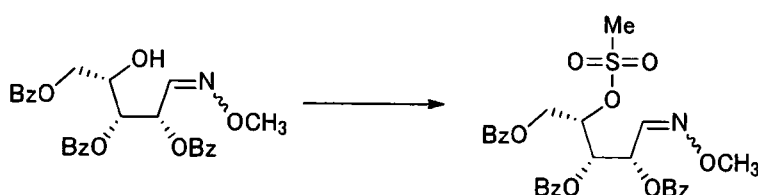
【0669】於含 2,3,5-三-O-苄醯基-L-來蘇糖的混合物 462mg 中添加 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 125mg 及甲醇 1.0mL 後，於冰冷下滴加三乙基胺 0.18mL，於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，分取有機層，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~3/1)純化，獲得無色油狀物之(2S,3R,4S)-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯 201mg。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 4 : 1。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.08-7.98(6H,m), 7.62-7.32(9.8H,m), 6.91(0.2H,d, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.56(0.2H,t, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.06(0.8H,t, $J=6.9\text{ Hz}$), 5.83-5.76(1H,m), 4.58-4.44(2H,m), 4.39-4.35(1H,m), 3.88(0.6H,s), 3.74(2.4H,s)

【0670】(3)

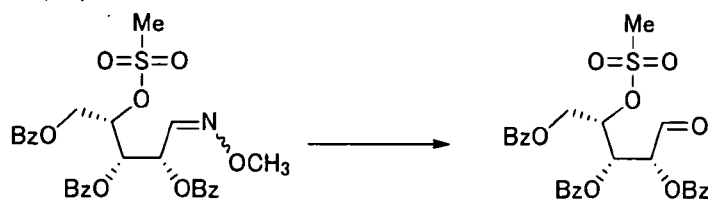


【0671】於(2S,3R,4S)-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯 201mg 中，添加乙酸乙酯 2.0mL 及三乙基胺 0.08mL 後，於冰冷下滴加甲磺醯基氯 0.04mL，並於室溫攪拌 1 小時，於室溫放置一晚。於反應混合物中添加三乙基胺 0.2mL 及甲磺醯基氯 0.1mL，並於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，分取有機層，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~3/1)純化，獲得無色油狀物之(2S,3S,4S)-5-(甲氧基亞胺基)-2-((甲基磺醯基)氧基)戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯 197mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.10-8.00(6H,m), 7.62-7.41(9.8H,m), 6.87(0.2H,d, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.47(0.2H,dd, $J=5.9, 4.6\text{ Hz}$), 6.07-6.03(1H,m), 5.95(0.8H,t, $J=6.3\text{ Hz}$), 5.47(0.8H,dt, $J=7.5, 3.3\text{ Hz}$), 5.39(0.2H,td, $J=6.3, 3.3\text{ Hz}$), 4.85-4.75(1H,m), 4.69-4.60(1H,m), 4.39-4.35(1H,m), 3.91(0.6H,s), 3.77(2.4H,s), 3.05(2.4H,s), 3.01(0.6H,s)

【 0672 】 (4)

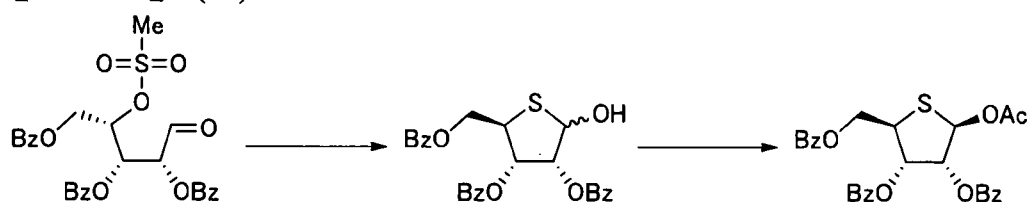


【 0673 】 於 (2S,3S,4S)-5-(甲氧基亞胺基)-2-((甲基磺醯基)氧基)戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯 197mg 之乙腈 1.0mL 溶液中添加 50%乙醛酸水溶液 0.35mL，並於 70℃ 攪拌 9 小時，於室溫放置一晚。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，去除水層。獲得的殘留物以矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯 = 1/0~1/1) 純化，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4R)-2-((甲基磺醯基)氧基)-5-酮基戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯 130mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.73(1H,s),8.11-8.04(6H,m),7.66-7.42(9H,m),6.09(1H,t, $J=5.3\text{Hz}$),5.68(1H,d, $J=5.9\text{Hz}$),5.61-5.56(1H,m),4.81(1H,d, $J=12.6,4.0\text{Hz}$),4.66(1H,dd, $J=12.6,6.6\text{Hz}$),3.05(3H,s)

【 0674 】 (5)



【 0675 】 於 (2S,3S,4R)-2-((甲基磺醯基)氧基)-5-酮基戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯 130mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 0.5mL 溶液中，於 0~10℃，添加 15-18%氫硫化鈉水溶液 0.11mL，並於同溫度攪拌 1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 10mL，以 10%氯化鈉水溶液 10mL 洗淨 3 次，

獲得 2,3,5-三-O-苄醯基-4-硫-D-核呋喃糖之乙酸乙酯溶液。

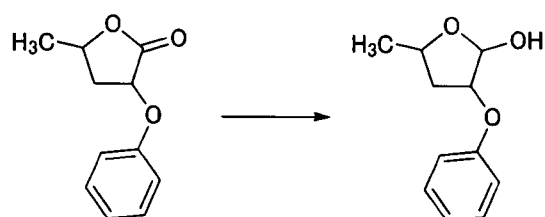
於獲得的乙酸乙酯溶液中，添加二甲基胺基吡啶 0.1mg 及乙酸酐 0.025mL，並於室溫攪拌 1 小時，於室溫放置 4 日。反應混合物以水洗淨，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以甲醇 10mL 再結晶，獲得白色固體之 1-O-乙醯基-2,3,5-三-O-苄醯基-4-硫-β-D-核呋喃糖 28mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.06-8.02(2H,m), 7.98-7.95(2H,m), 7.91-7.88(2H,m), 7.64-7.58(1H,m), 7.55-7.44(4H,m), 7.36-7.29(4H,m), 6.06(1H,d, $J=1.3\text{Hz}$), 5.99(1H,dd, $J=3.6, 1.7\text{Hz}$), 5.91(1H,dd, $J=8.6, 4.0\text{Hz}$), 4.74(1H,dd, $J=11.2, 5.9\text{Hz}$), 4.53(1H,dd, $J=11.2, 5.9\text{Hz}$), 4.25(1H,dt, $J=8.6, 5.9\text{Hz}$), 2.12(3H,s)

【 0676 】 實施例 35

(1)

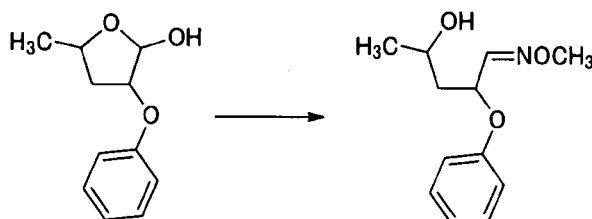


【 0677 】於 5-甲基-3-苯氧基氧雜環戊烷-2-酮 3.8g 之甲苯 40mL 溶液中，於 -78℃ 滴加 1.5mol/L 氫化二異丁基鋁/甲苯溶液 13.5mL，並攪拌 15 分鐘。於反應混合物中添加甲醇 1mL，並於室溫添加 20% 酒石酸鈉鉀水溶液 50mL，攪拌 1 小時，去除水層。水層以乙酸乙酯 100mL 提取，合併的有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得無色油狀物之 5-甲基-3-苯氧基氧雜環戊烷-2-醇 3.9g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

6.85-7.30(5H,m), 5.40-5.55(1H,m), 4.70-4.80(1H,m), 4.45-4.55(1H,m), 3.15-3.40(2H,m), 1.65-2.60(2H,m), 1.35-1.40(3H,m)

【0678】(2)

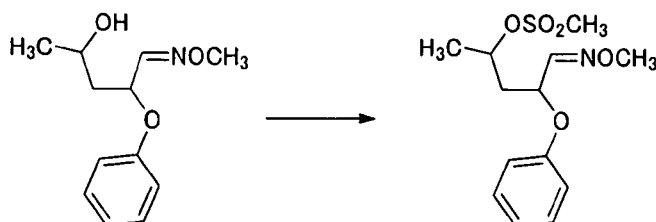


【0679】於無色油狀物 5-甲基-3-苯氧基氧雜環戊烷-2-醇 3.6g 中添加甲醇 20mL 及 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 1.8g，滴加三乙基胺 2.79mL，並於室溫攪拌 5.5 小時。減壓餾除甲醇後，添加乙酸乙酯 100mL 及水 100m，去除水層。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得無色油狀物之 5-(甲氧基亞胺基)-4-苯氧基戊烷-2-醇 3.65g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

6.65-7.40(6H,m), 4.90-5.60(1H,m), 4.00-4.20(1H,m), 3.70-4.00(3H,m), 1.50-2.50(3H,m), 1.20-1.30(3H,m)

【0680】(3)



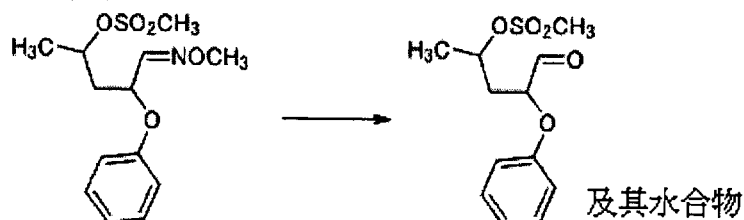
【0681】於 5-(甲氧基亞胺基)-4-苯氧基戊烷-2-醇 3.6g 之四氫呋喃 36mL 溶液中添加三乙基胺 3.3mL，並於 0~10℃，添加甲磺醯基氯 1.2mL 後，於 15℃ 以下攪拌

1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 200mL 及水 200mL，去除水層。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 4/1)純化，獲得淡黃色油狀物之 5-(甲氧基亞胺基)-4-苯氧基戊烷-2-基 甲磺酸酯 4.4g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

6.60-7.40(6H,m), 4.90-5.40(2H,m), 3.80-4.00(3H,m), 2.70-3.10(3H,m), 1.90-2.40(2H,m), 1.45-1.55(3H,m)

【0682】(4)

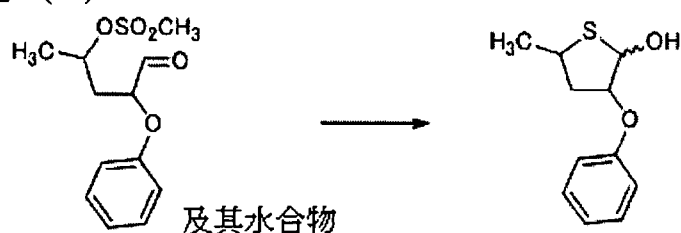


【0683】於 5-(甲氧基亞胺基)-4-苯氧基戊烷-2-基 甲磺酸酯 2.0g、36%福馬林水溶液 4.8mL 及丙酮 60mL 之混合物中，添加 2mol/L 鹽酸 15mL，並於室溫攪拌 4 小時。減壓餾除溶媒，添加乙酸乙酯 30mL 及水 30mL，去除水層。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 4/1)純化，獲得無色油狀物之 5-酮基-4-苯氧基戊烷-2-基 甲磺酸酯及其水合物之混合物 0.66g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.71-9.76(1H,m), 7.26-7.33(2H,m), 7.01-7.04(1H,m), 6.88-6.92(2H,m), 5.05-5.15(1H,m), 4.67-4.77(1H,m), 3.00(1.4H, s), 2.83(1.6H, s), 2.0-2.4(2H,m), 1.48-1.55(3H,m)

【 0684 】 (5)

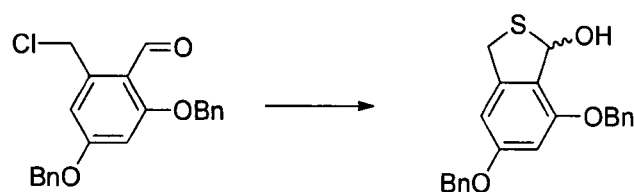


【 0685 】 於 5-酮基 -4- 苯氧基 戊烷 -2-基 甲磺酸酯 0.62g 之 N,N-二甲基甲醯胺 6mL 溶液中，於 0~10℃，添加 硫化氫鈉 · x 水合物 (和光純藥工業股份有限公司)0.53g，並於同溫度下攪拌 1 小時。於反應混合物中 添加 乙酸乙酯 30mL 及 水 30mL，去除水層。有機層以水 30mL 洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得 的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 4/1)純化，獲得 無色油狀物之 5-甲基 -3- 苯氧基 硫雜環戊烷 -2-醇 0.34g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.25-7.35(2H,m), 6.90-7.00(3H,m), 5.40-5.55(1H,m), 4.90(1H,m), 3.75-3.90(1H,m), 2.40-2.70(1H,m), 1.90-2.20(2H,m), 1.42-1.46(3H,m)

【 0686 】 實施例 36



【 0687 】 於 2-氯甲基 -4，6-二苄基氧基 苯甲醛 400mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 4.5mL 溶液中，於 0~10℃ 添加 15% 硫化氫鈉水溶液 1.83g，並於 15℃ 攪拌 1 小時。於反應 混合物中 添加 乙酸乙酯 40mL 及 10% 氯化鈉水溶液

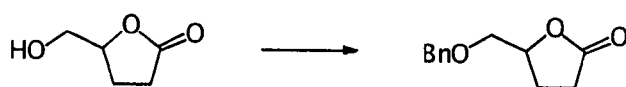
20mL，去除水層。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，添加己烷 30mL，濾取固形物，獲得白色固體之 5,7-雙(苄基氧基)-1,3-二氫苯并噻吩-1-醇 206mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.30-7.45(10H,m), 6.68(1H,dd,J=2.1,6.9Hz), 6.48(1H,d,J=8.4Hz), 6.47(1H,d,J=8.4Hz), 5.14(H,d,J=12.3Hz), 5.09(1H,d,J=12.3Hz), 5.03(2H,s), 4.49(1H,dd,J=2.1,14.7Hz), 4.02(1H,d,J=14.7Hz), 2.45(1H,d=6.9Hz)

● 【0688】實施例 37

(1)

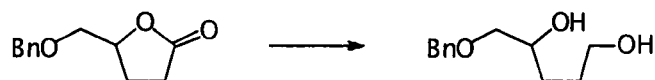


● 【0689】於 5-(羥基甲基)氧雜環戊烷-2-酮 13.8g 及 2,4,6-參(苄基氧基)-1,3,5-三吡 19.0g 之二噁烷 150mL 溶液中，於 5~10°C 添加三氟甲磺酸 2.1mL，並於室溫攪拌 5 小時。將反應混合物添加到乙酸乙酯 400mL 及飽和碳酸氫鈉水溶液 300mL 之混合物中。分取有機層，依序以水 300mL 及飽和氯化鈉水溶液 300mL 洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷 = 2/3~1/1)純化，獲得無色油狀物之 5-((苄基氧基)甲基)氧雜環戊烷-2-酮 22.4g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.33-7.28(5H,m), 4.68-4.61(1H,m), 4.572(1H,s), 4.566(1H,s), 3.68(1H,dd,J=10.8,4.5Hz), 3.58(1H,dd,J=10.8,4.2Hz), 2.57-2.42(2H,m), 2.35-2.06(2H,m)

【0690】(2)

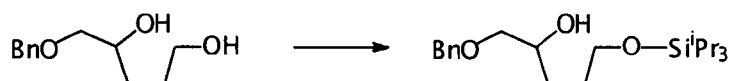


【0691】於 5-((苄基氧基)甲基)氧雜環戊烷-2-酮 9.9g 之乙醇 12mL 及四氫呋喃 48mL 溶液中，氮氣環境下，於 5~10℃ 添加四氫硼酸鈉 2.3g 後，歷經 20 分鐘滴加氯化鈣 7.0g 之乙醇 25mL 溶液。於反應混合物中添加四氫呋喃 25mL，並於室溫攪拌 200 分鐘。於反應混合物中添加乙酸乙酯 200mL 後，滴加 1mol/L 鹽酸。分取有機層，以飽和碳酸氫鈉水溶液 100mL 洗淨後，以飽和氯化鈉水溶液 100mL 洗淨 2 次，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得無色油狀物之 5-(苄基氧基)戊烷-1,4-二醇 9.4g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.35-7.31(5H,m), 4.55(2H,s), 3.89-3.81(1H,m), 3.71-3.58(2H,m), 3.49(1H,dd, $J=9.3, 3.3\text{ Hz}$), 3.36(1H,dd, $J=9.3, 7.8\text{ Hz}$), 2.92(1H,brs), 2.55(1H,brs), 1.67-1.41(4H,m)

【0692】(3)



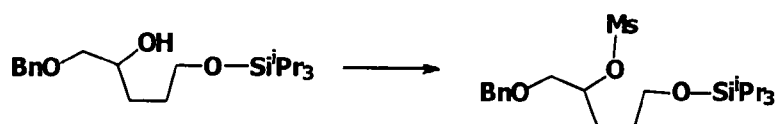
【0693】於 5-(苄基氧基)戊烷-1,4-二醇 5.0g 之四氫呋喃 50mL 溶液中，氮氣環境下，於 5~10℃ 添加氫化鈉 (60wt%於油) 0.96g，於室溫攪拌 30 分鐘後，於 5~10℃ 滴加三異丙基矽烷基氯 5.3mL。反應混合物於室溫攪拌 1 小時後，添加至乙酸乙酯 100mL 及水 100mL 之混合物中。分取有機層，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液 100mL、水 100mL 及飽和氯化鈉水溶液 100mL 洗淨，以無水硫酸

鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析（乙酸乙酯/己烷 = 1/5~1/5）純化，獲得無色油狀物之 1-苄基氧基-5-((三異丙基)矽烷基氧基)戊烷-2-醇 5.4 g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.35-7.26(5H,m), 4.56(2H,s), 3.85-3.79(1H,m), 3.72(2H,t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.49(1H,dd, $J=9.3, 3.9\text{Hz}$), 3.38(1H,dd, $J=9.3, 7.2\text{Hz}$), 2.86(1H,d, $J=3.3\text{Hz}$), 1.76-1.45(4H,m), 1.15-1.00(21H,m)

【0694】(4)



【0695】於 1-苄基氧基-5-((三異丙基)矽烷基氧基)戊烷-2-醇 1.5g 及三乙基胺 0.7mL 之乙酸乙酯 15mL 溶液中，於 5~10℃ 滴加甲磺醯基氯 0.35mL，並於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物加到乙酸乙酯 100mL 及 1mol/L 鹽酸 50mL 之混合物中。分取有機層，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液 50mL、水 50mL 及飽和氯化鈉水溶液 50mL 洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得無色油狀物之 1-苄基氧基-5-((三異丙基)矽烷基氧基)戊烷-2-基甲磺酸酯 1.8g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.36-7.26(5H,m), 4.92-4.83(1H,m), 4.58(1H,d, $J=17.6\text{Hz}$), 4.54(1H,d, $J=17.6\text{Hz}$), 3.77-3.58(4H,m), 3.02(3H,s), 1.90-1.52(4H,m), 1.15-1.00(21H,m)

【 0696 】 (5)

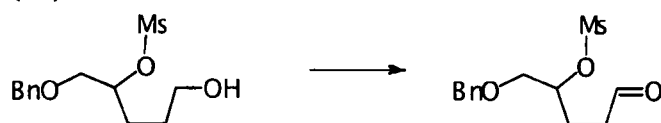


【 0697 】 於 1-苄基氧基-5-((三異丙基)矽烷基氧基)戊烷-2-基 甲磺酸酯 1.53g 之甲醇 20mL 溶液中添加 p-甲苯磺酸 0.33g，於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物加到乙酸乙酯 50mL 及飽和碳酸氫鈉水溶液 30mL 之混合物中。分取有機層，依序以水 10mL 及飽和氯化鈉水溶液 30mL 洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷 = 2/3~3/2)純化，獲得無色油狀物之 1-苄基氧基-5-羥基戊烷-2-基 甲磺酸酯 0.8g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.36-7.26(5H,m),4.93-4.84(1H,m),4.58(1H,d,J=12.0Hz),4.53(1H,d,J=12.0Hz),3.74-3.57(4H,m),3.02(3H,s),1.84-1.64(4H,m)

【 0698 】 (6)



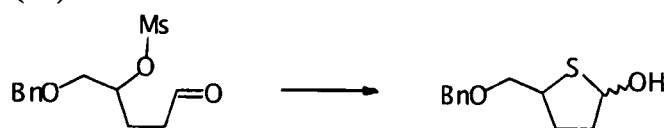
【 0699 】 於 1-苄基氧基-5-羥基戊烷-2-基 甲磺酸酯 200mg 之二氯甲烷 2mL 溶液中添加 1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧雜戊環(benziodoxole)-3(1H)-酮(戴斯-馬丁過碘烷，Dess-Martin Periodinane)440mg，並於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中添加戴斯-馬丁過碘烷 100mg，並於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物加到乙

酸乙酯 50mL 及飽和碳酸氫鈉水溶液 30mL 之混合物中，進行矽藻土過濾。分取有機層，以硫代硫酸鈉水溶液 30mL 洗淨 2 次後，以飽和氯化鈉水溶液 30mL 洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷 = 1/2~1/1)純化，獲得無色油狀物之 1-苄基氧基-5-酮基戊烷-2-基 甲磺酸酯 141mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.79(1H,s), 7.36-7.26(5H,m), 4.89-4.80(1H,m), 4.57(1H,d, $J=13.5\text{Hz}$), 4.52(1H,d, $J=13.5\text{Hz}$), 3.67-3.57(2H,m), 3.01(3H,s), 2.79-2.61(2H,m), 2.10-1.83(2H,m)

【 0700 】 (7)



【 0701 】 於 1-苄基氧基-5-酮基戊烷-2-基 甲磺酸酯 103mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 3mL 溶液中，於室溫添加硫化氫鈉 n 水合物 58mg，並於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物加到乙酸乙酯 30mL 及飽和碳酸氫鈉水溶液 20mL 之混合物中。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液 20mL 洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷 = 1/3~1/2)純化，獲得無色油狀物之 5-((苄基氧基)甲基)硫雜環戊烷-2-醇 49mg。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，順式/反式比為 50:50。

又，由反應開始，3、30、60、90 及 120 分鐘後，以精密天秤正確地測取各自反應混合物約 20mg，以 HPLC 測定原料的 1-苄基氧基-5-酮基戊烷-2-基 甲磺酸

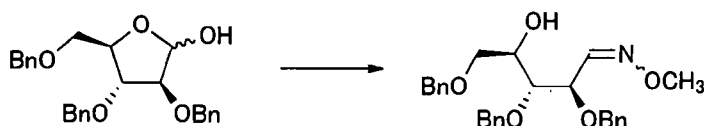
酯之殘存量。其結果，3分鐘後之殘存量為53%，30分鐘以後任一者原料皆被完全消費。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.38-7.26(5H,m), 5.55-5.45(1H,m), 4.59(1H,s), 4.56(0.5H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.45(0.5H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.85-3.57(2H,m), 3.42-3.31(1H,m), 2.72(0.5H, d, $J=6.90\text{Hz}$), 2.29-1.87(4.5H,m)

【0702】實施例 38

(1)



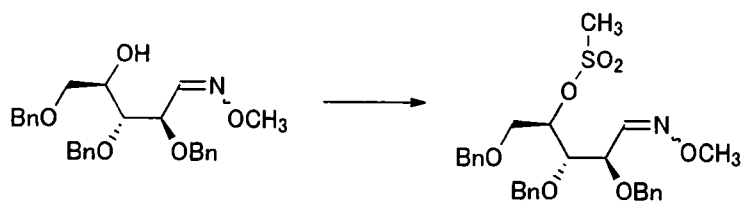
【0703】於2,3,5-參(O-苄基)-D-阿拉伯呋喃糖8.02g、乙腈48mL及水24mL之混合物中，添加O-甲基脛基胺鹽酸鹽3.35g後，滴加三乙基胺3.45mL，於室溫攪拌4小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯80mL及8%碳酸氫鈉水溶液50mL。分取有機層，水層以乙酸乙酯提取2次。合併有機層及提取液，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得無色油狀物之(2R,3R,4R)-1,3,4-參(苄基氧基)-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-2-醇8.48g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為78:22。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

2.60(0.22H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 2.68(0.78H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 3.56-3.60(2.22H, m), 3.67(0.78H, dd, $J=7.1, 3.6\text{Hz}$), 3.79(0.22H, dd, $J=7.5, 3.0\text{Hz}$), 3.85(0.66H, s), 3.86(2.34H, s), 3.97-4.04(1H, m), 4.27(0.78H, dd, $J=7.8, 3.9\text{Hz}$), 4.38-4.65(6H, m), 4.93(0.22H, dd, $J=6.0, 3.0\text{Hz}$), 6.90(0.22H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.23-7.35(15H, m), 7.43(0.78H, dd, $J=8, 1, 0.6\text{Hz}$)

【0704】(2)



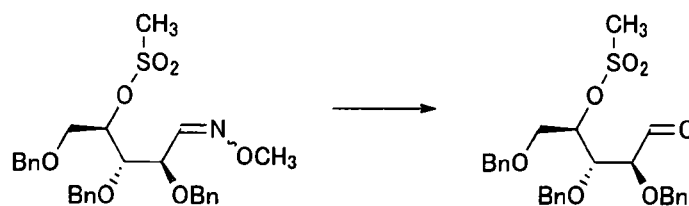
【0705】於(2R,3R,4R)-2,3,5-參(苄基氧基)-4-羥基戊醛 = O-甲基肟 3.33g 之乙腈 33mL 溶液中，添加三乙基胺 1.54mL 及 N-甲基咪唑 0.89mL 後，滴加甲磺醯基氯 0.86mL，並於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中添加水 40mL 及乙酸乙酯 80mL。分取有機層，依序以 1mol/L 鹽酸 20mL 及 10%氯化鈉水溶液 20mL 之混合液、以及 5%碳酸氫鈉水溶液 20mL 及 10%氯化鈉水溶液 20mL 之混合液加以洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析純化，獲得無色油狀物之(2R,3S,4R)-1,3,4-參(苄基氧基)-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-2-基 = 甲磺酸酯 3.16g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 75:25。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

2.93(2.25H,s),2.95(0.75H,s),3.80(1H,dd,J=11.4,6.9Hz),3.85(0.75H,s),3.86(2.25H,s),3.90(1H,dd,J=11.4,2.1Hz),3.98(0.75H,t,J=4.5Hz),4.16(0.75H,ddd,J=7.7,4.5,0.6Hz),4.41-4.62(4.25H,m),4.67(2H,dd,J=20.4,11.1Hz),4.80(0.25H,dd,J=7.5,4.5Hz),4.99(1H,m),6.81(0.25H,d,J=6.3Hz),7.24-7.37(15.75H,m)

【0706】(3)

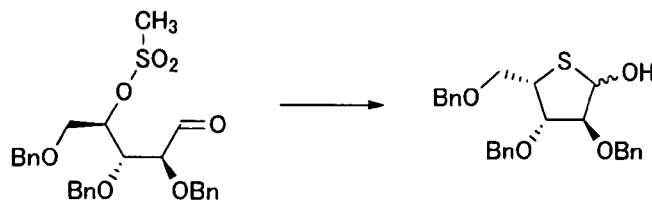


【0707】於(2R,3S,4R)-1,3,4-參(苄基氧基)-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-2-基 = 甲磺酸酯 2.06g 之丙酮 40mL 溶液中，氮氣環境下，添加 2mol/L 鹽酸 10mL 及 35% 甲醛水溶液 3.10mL，並於室溫攪拌 5 小時。於反應混合物中添加 10% 氯化鈉水溶液 40mL 及乙酸乙酯 40mL。分取有機層，以 5% 碳酸氫鈉水溶液 20mL 及 10% 氯化鈉水溶液 20mL 之混合液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析純化，獲得無色油狀物之(2R,3S,4S)-1,3,4-參(苄基氧基)-5-酮基戊烷-2-基 = 甲磺酸酯 1.50g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

2.97(1H,s),3.76(1H,dd,J=11.4,6.6Hz),3.89(1H,dd,J=11.4,3.0Hz),4.04(1H,dd,J=3.3,0.9Hz),4.18(1H,dd,J=5.3,3.3Hz),4.47-4.60(4H,m),4.67(2H,dd,J=22.2,11.4Hz),5.97(1H,m),7.20-7.25(2H,m),7.27-7.36(13H,m)

【0708】(4)



【0709】於(2R,3S,4S)-1,3,4-參(苄基氧基)-5-酮基戊烷-2-基 = 甲磺酸酯 0.10g 之 N,N-二甲基甲醯胺 2mL 溶液中，添加硫化氫鈉 · x 水合物 0.06g，並於室溫攪拌 12

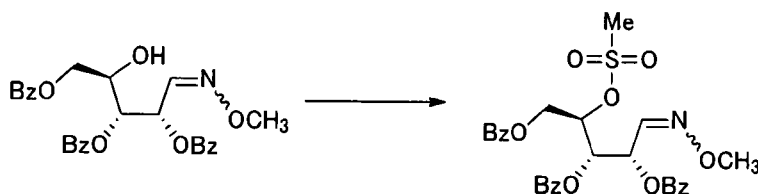
小時。於反應混合物中添加水 2mL 及乙酸乙酯 5mL。分取有機層，以 10%氯化鈉水溶液 5mL 洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析純化，獲得無色油狀物之 (3S,4S,5S)-3,4-雙(苄基氧基)-5-((苄基氧基)甲基)硫雜環戊烷-2-醇 0.02g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

3.69(1H,d,J=12.6Hz),3.77-3.82(3H,m),4.19(2H,m),4.51-4.67(6H,m),5.26(1H,d,J=12.6Hz),7.22-7.37(15H,m)

【0710】實施例 39

(1)



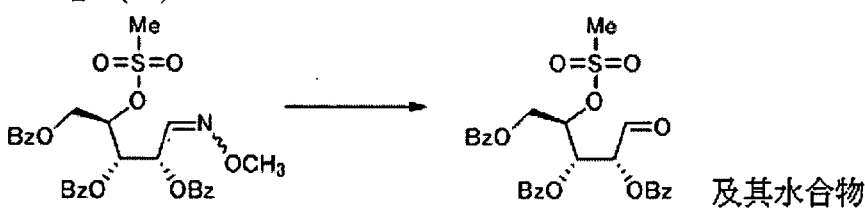
【0711】於 (2R,3R,4S)-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯 0.99g 中，添加乙酸乙酯 10mL 及甲磺醯基氯 0.19mL，於冰冷下滴加三乙基胺 0.39mL，於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中添加三乙基胺 0.19mL 及甲磺醯基氯 0.39mL，並於室溫攪拌 2 小時，於室溫放置 2 日。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，分取有機層，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~3/1)純化，獲得無色油狀物之 (2R,3S,4S)-5-(甲氧基亞胺基)-2-((甲基磺醯基)氧基)戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯 1.02g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.11-8.00(6H,m),7.64-7.41(9.75H,m),6.92(0.25H,d,J=5.9

Hz), 6.55 (0.25H, dd, J=5.3, 4.0 Hz), 6.11 (0.25H, dd, J=5.9, 4.0 Hz), 6.08-6.02 (1.5H, m), 5.53-5.46 (1H, m), 5.01-4.91 (1H, m), 4.59-4.47 (1H, m), 3.97 (0.75H, s), 3.88 (2.25H, s), 3.17 (2.25H, s), 3.13 (0.75H, s)

【 0712 】 (2)



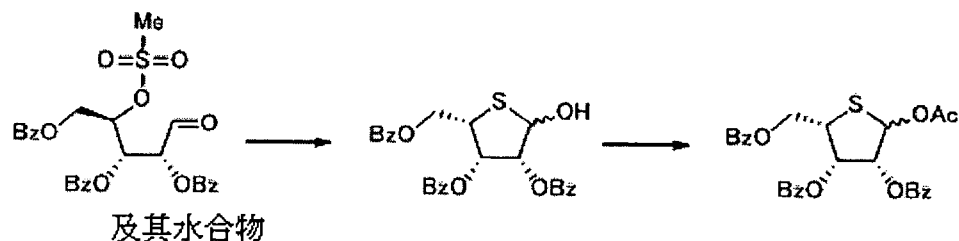
【 0713 】 於 (2R,3S,4S)-5-(甲氧基亞胺基)-2-((甲基磺醯基)氧基)戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯 1.02g 之乙腈 3.0mL 溶液中添加 50%乙醛酸水溶液 1.8mL，並於 80℃ 攪拌 4 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，去除水層。有機層依序以 10%碳酸氫鈉水溶液及水洗淨，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯 = 1/0~1/1)純化，獲得無色油狀物 317mg。

獲得的油狀物為 (2R,3S,4R)-2-((甲基磺醯基)氧基)-5-酮基戊烷-1,3,4-三基 = 三苯甲酸酯及其水合物之混合物。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

9.74(1H,s), 8.20-7.96(6H,m), 7.66-7.42(9H,m), 6.12(1H,dd, J=7.9, 2.6Hz), 5.87(1H,d, J=2.6Hz), 5.64-5.58(1H,m), 4.96(1H,dd, J=13.2, 2.6Hz), 4.49(1H,dd, J=13.2, 5.3Hz), 3.13(3H, s)

【 0714 】 (3)



【0715】於實施例 39(2)獲得的無色油狀物 317mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 1.5mL 溶液中，於 0~10℃，添加 15-18% 氫硫化鈉水溶液 0.27mL，並於同溫度攪拌 1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 10mL，並以 10%氯化鈉水溶液 10mL 洗淨 3 次，獲得 2,3,5-三-O-苄醯基-4-硫-L-來蘇糖之乙酸乙酯溶液。

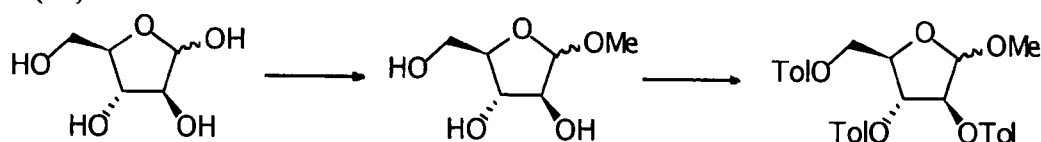
於獲得的乙酸乙酯溶液中，添加 4-二甲基胺基吡啶 0.4mg 及乙酸酐 0.061mL，並於室溫攪拌 1 小時，於室溫放置一晚。反應混合物以水洗淨，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~3/1)純化，獲得無色油狀物之 1-O-乙醯基-2,3,5-三-O-苄醯基-4-硫-L-來蘇糖 107mg。獲得的化合物為單一之變旋異構物。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值 :

8.05-8.01(2H,m),7.96-7.92(2H,m),7.90-7.87(2H,m),7.64-7.31(9H,m),6.20(1H,d,J=4.0Hz),6.09(1H,dd,J=5.9,4.0Hz),5.94(1H,t,J=3.6Hz),4.77(1H,dd,J=11.2,7.3Hz),4.61(1H,dd,J=11.2,7.3Hz),4.37(1H,q,J=6.8Hz),2.15(3H,s)

【0716】實施例 40

(1)



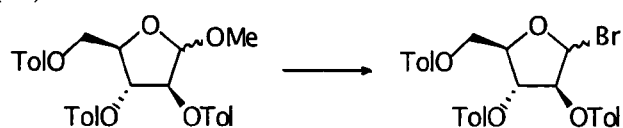
【0717】於(2R,3R,4S)-3,4,5-三羥基-2-羥基甲基氧雜環戊烷 12.0kg 之甲醇 1200mL 溶液中，於 15℃ 以下，歷經 30 分鐘滴加乙醯基氯 720mL，並於 20~30℃ 攪拌 1 小時。於反應混合物中添加 28% 甲醇鈉/甲醇溶液 2100mL 及甲苯 1000mL，減壓餾除甲醇，獲得(2R,3R,4S)-3,4-二羥基-2-羥基甲基-5-甲氧基氧雜環戊烷之甲苯溶液 4500mL。

於獲得的甲苯溶液 4500mL 中，於 30℃ 以下添加 50% 氫氧化鈉水溶液 2400mL、甲苯 6000mL 及氯化四丁基銨 72.0g，於 15℃ 以下歷經 1 小時滴加 4-甲基苄醯基氯 3290mL，並於 30℃ 攪拌 3 小時。去除水層，有機層依序以水 3000mL 及 10% 氯化鈉水溶液 3000mL 洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得白色固體之((2R,3S,4S)-3,4-二((4-甲基苯基)羰基氧基)-5-甲氧基環氧乙烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯 3.94 kg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

2.33-2.45(9H,m), 3.49(3H,s), 4.53-4.57(1H,m), 4.60-4.76(1H,m), 4.82(1H,dd, $J=3.2, 12.0\text{Hz}$), 5.16(1H,s), 5.44-5.48(1H,m), 5.55(1H,d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.08-7.26(6H,m), 7.86-7.97(6H,m)

【0718】(2)



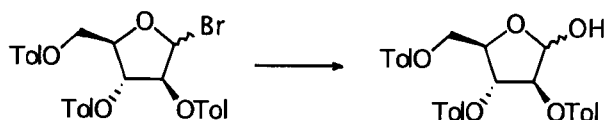
【0719】於((2R,3S,4S)-3,4-二((4-甲基苯基)羰基氧基)-5-甲氧基環氧乙烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯

50.0g 之乙酸 50mL 及甲苯 25mL 之混合液中，於 25℃ 添加 30% 溴化氫 / 乙酸溶液 50mL，並於同溫度攪拌 2 小時。於反應混合物中添加己烷 100mL，濾取固形物，獲得白色固體之 ((2R,3S,4S)-5-溴-3,4-二((4-甲基苯基)羰基氧基)環氧乙烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯 37.7g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

2.44(3H,s), 2.42(3H,s), 2.37(3H,s), 4.72-4.92(3H,m), 5.59(1H,d, J=4.4Hz), 5.92(1H,s), 6.19(1H,s), 7.08-7.30(6H,m), 7.82-8.03(6H,m)

【0720】(3)

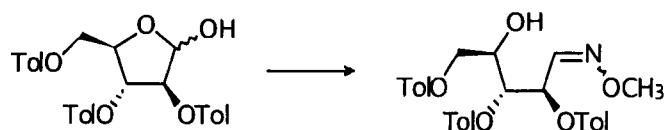


【0721】於 ((2R,3S,4S)-5-溴-3,4-二((4-甲基苯基)羰基氧基)環氧乙烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯 400g 之甲苯 950mL、水 480mL 及乙腈 600mL 之混合液中，於 25℃ 添加碳酸氫鈉 71.0g，並於 55℃ 攪拌 6 小時 30 分鐘。於反應混合物中添加 10% 碳酸氫鈉水溶液 500mL，去除水層。有機層以 10% 氯化鈉水溶液 3L 洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得白色固體之 ((2R,3S,4S)-3,4-二((4-甲基苯基)羰基氧基)-5-羥基環氧乙烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯 361g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

2.37-2.45(9H,m), 4.73-4.92(3H,m), 5.59(1H,d, J=4.4Hz), 5.92(1H,s), 6.59(1H,s), 7.04-7.26(6H,m), 7.83-8.03(6H,m)

【 0722 】 (4)



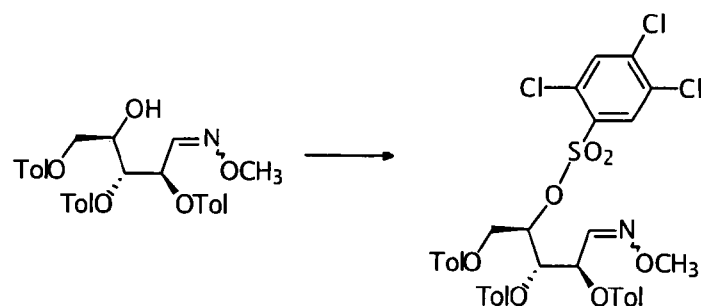
【 0723 】 於 ((2R,3S,4S)-3,4-二((4-甲基苯基)羰基氧基)-5-羥基環氧乙烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯 361g 之甲醇 1080mL 溶液中添加吡啶 360mL、p-甲苯磺酸·2 水合物 180g 及 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 106g 後，於 25℃ 滴加三乙基胺 176mL，並於同溫度攪拌 8 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，去除水層。有機層依序以 10% 氯化鈉水溶液洗淨 2 次、以鹽酸洗淨 2 次、以碳酸氫鈉水溶液洗淨 1 次及以飽和氯化鈉水溶液洗淨 1 次，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-1,3-二((4-甲基苯基)羰基氧基)-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-4-基 = 4-甲基苯甲酸酯 394g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 75 : 25。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

2.37-2.43(9H,m),3.40(1H,d,J=8.4Hz),3.79(2.25H,s),4.11(0.75H,s),4.36-4.40(1H,m),4.53-4.59(1H,m),5.66(0.75H,d,d,J=3.2,8.4Hz),5.84(0.25H,dd,J=2.8,8.4Hz),6.17(0.75H,d,d,J=3.2,6.0Hz)6.57(0.25H,dd,J=2.8,5.2Hz),6.76(0.25H,d,J=5.2Hz),7.06-7.29(6H,m),7.45(0.75H,d,J=6.0Hz),7.89-8.03(6H,m)

【 0724 】 (5)



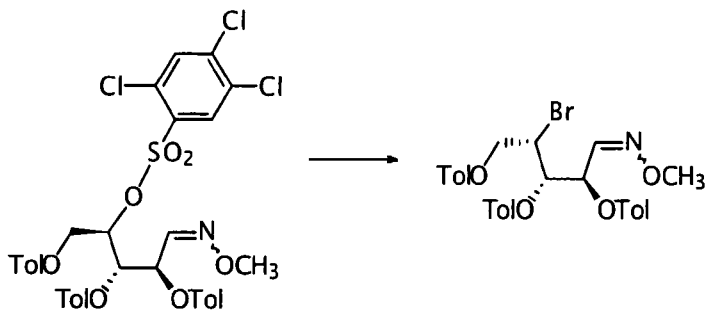
【0725】於(2R,3R,4R)-1,3-二((4-甲基苯基)羰基氧基)-2-羥基-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-4-基=4-甲基苯甲酸酯 338g 之乙腈 1200mL 溶液中，於 25℃ 添加(2,4,5-三氯苯)磺醯基氯 195g 後，於 0~10℃ 歷經 40 分鐘滴加 N-甲基咪唑 130mL，並於 10℃ 攪拌 5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 1500mL 及水 1000mL，去除水層。有機層依序以 10% 氯化鈉水溶液洗淨 2 次、以鹽酸洗淨 1 次、以碳酸氫鈉水溶液洗淨 1 次及以飽和氯化鈉水溶液洗淨 1 次，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得無色油狀物之(2R,3R,4R)-1-(甲氧基亞胺基)-2,5-二((4-甲基苯基)羰基氧基)-4-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊烷-3-基=4-甲基苯甲酸酯。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，同側/反側比為 75：25。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值：

2.37-2.49(9H,m), 3.82(2.25H,s), 3.96(0.75H,s), 4.62-4.80(2H,m), 5.35-5.51(1H,m), 5.90-6.05(1.75H,m), 6.30-6.38(0.25H,m), 6.74-6.76(0.25H,m), 7.15-7.35(7H,m), 7.44-7.49(0.75H,m), 7.75-7.99(7H,m)

【0726】(6)



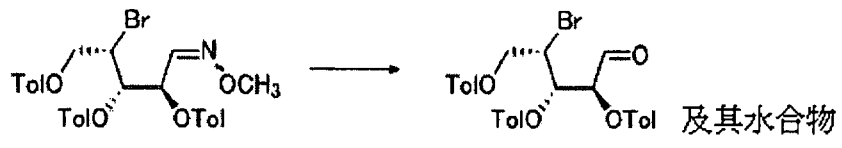
【 0727 】 於 (2R,3R,4R)-1-(甲氧基亞胺基)-2,5-二((4-甲基苯基)羰基氧基)-4-(((2,4,5-三氯苯)磺醯基)氧基)戊烷-3-基 = 4-甲基苯甲酸酯之四氫呋喃 450mL 及 1,2-二甲基咪唑 370mL 混合溶液中，於 10℃ 以下，添加溴化鋰 110g，並於 25℃ 攪拌 6 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 800mL 及水 800mL，去除水層。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得無色油狀物之 (2S,3S,4R)-2-溴-1,4-二((4-甲基苯基)羰基氧基)-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 4-甲基苯甲酸酯。

測定 ¹H-NMR 的結果，同側/反側比為 79：21。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值：

2.34-2.41(9H,m),3.38(2.37H,s),3.88(0.63H,s),4.44-4.75(3H,m),6.04-6.11(1.79H,m),6.41-6.44(0.21H,m),6.75(0.21H,d,J=5.6Hz),7.11-7.26(6H,m),7.53(0.79H,d,J=5.2Hz),7.78-7.96(6H,m)

【 0728 】 (7)



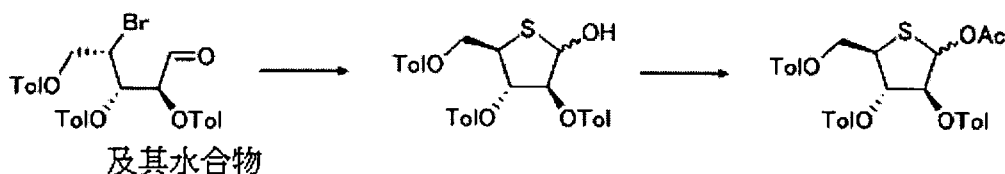
【 0729 】 於 (2S,3S,4R)-2-溴-1,4-二((4-甲基苯基)羰基氧基)-5-(甲氧基亞胺基)戊烷-3-基 = 4-甲基苯甲酸酯之

乙腈 900mL 溶液中添加 50%乙醛酸水溶液 420mL，並於 75℃ 攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯 600mL 及水 200mL，並去除水層。有機層依序以 10% 氯化鈉水溶液、碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液之混合液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒，獲得褐色油狀物 337g。

獲得的油狀物係 (2S,3S,4S)-2-溴-1,4-二((4-甲基苯基)羰基氧基)-5-酮基戊烷-3-基 = 4-甲基苯甲酸酯及其水合物之混合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值：
2.34-2.45(9H,m), 4.55-4.85(3H,m), 5.78-5.80(1H,m), 5.95-6.00(1H,m), 7.18-7.26(6H,m), 7.89-7.96(6H,m), 9.72(1H,s)

【0730】(8)



【0731】於實施例 40(7)獲得的油狀物 337g 之 N,N-二甲基甲醯胺 1000mL 溶液中，於 -10℃ 歷經 30 分鐘滴加 25%硫化氫鈉水溶液 584mL，並於 15℃ 攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 1000mL 及飽和氯化鈉水溶液，去除水層。有機層以碳酸氫鈉水溶液洗淨 3 次後，以無水硫酸鎂乾燥，獲得 ((2R,3S,4S)-3,4-二((4-甲基苯基)羰基氧基)-5-羥基硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯之乙酸乙酯溶液。

於獲得的乙酸乙酯溶液中添加 N,N-二甲基-4-胺基吡啶 15.0g 後，於 0℃，分 4 次添加乙酸酐 180mL，並於室溫靜置 16 小時。於反應混合物中添加水 400mL，並去除水層。有機層以碳酸氫鈉水溶液洗淨 4 次，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物由甲醇再結晶，獲得白色固體之 ((2R,3S,4S)-5-(乙醯基氧基)-3,4-二((4-甲基苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯 167g。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

1.99(1.50H,s), 2.04(1.50H,s), 2.31-2.45(9H,m), 3.78-3.87(1H,m), 4.46-4.53(1H,m), 4.64-4.71(1H,m), 5.66-5.73(1H,m), 6.08-6.21(1H,m), 6.31(0.50H,d,J=4.4Hz), 6.40(0.50H,d,J=4.4Hz), 6.96-7.28(6H,m), 7.76-7.96(6H,m)

【0732】(9)



【0733】於 ((2R,3S,4S)-5-(乙醯基氧基)-3,4-二((4-甲基苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯 25g 之三氟乙酸 75mL 溶液中添加三乙基矽烷 25mL，並於室溫攪拌 8 小時 30 分鐘。減壓餾除溶媒，獲得的殘留物由甲醇再結晶，獲得白色固體之 ((2R,3S,4S)-5-(乙醯基氧基)-3,4-二((4-甲基苯基)羰基氧基)硫雜環戊烷-2-基)甲基 = 4-甲基苯甲酸酯 167g。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 值 :

2.31-2.45(9H,m), 3.18(1H,dd,J=5.6,16.0Hz), 3.52(1H,d,J=

4.8, 16.0 Hz), 3.92 (1H, ddd, J=4.8, 9.2, 10.8 Hz), 4.57 (1H, dd, J=9.2, 14.8 Hz), 4.67 (1H, dd, J=10.8, 14.8), 5.72-5.77 (1H, m), 5.85-5.88 (1H, m), 7.15-7.26 (6H, m), 7.88-7.96 (6H, m)

【 0734 】 實 施 例 41

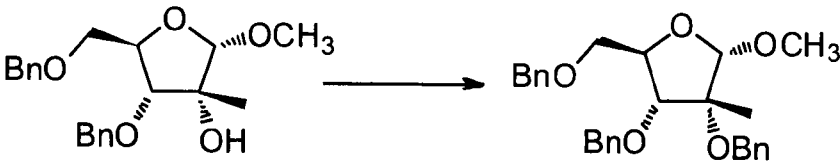
(1)



於 (2S,4R,5R)-4-(苄基氧基)-5-((苄基氧基)甲基)-2-甲氧基氧雜環戊烷-3-酮 23.2g 之四氫呋喃 100mL 溶液中，於 -40℃ 滴加 1mol/L 溴化甲基鎂/四氫呋喃溶液 92mL 及 3mol/L 溴化甲基鎂/二乙基醚溶液 23mL，並於同溫度攪拌 30 分鐘。歷經 1 小時升溫至 0℃，添加飽和氯化銨水溶液 500mL 及乙酸乙酯 500mL。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液 300mL 洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析純化，獲得無色油狀物之 (2S,3R,4R,5R)-4-(苄基氧基)-5-((苄基氧基)甲基)-2-甲氧基-3-甲基氧雜環戊烷-3-醇 12.0g。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 值：
7.37-7.24(10H,m), 4.80-4.48(5H,m), 4.12(1H,m), 3.53-3.42(2H,m), 3.44(3H,s), 3.38(1H,d,J=0.6Hz), 3.34(1H,d,J=4.2Hz), 1.31(3H,s).

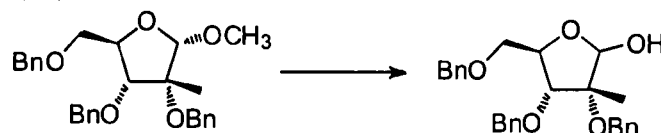
【 0735 】 (2)



於 (2S,3R,4R,5R)-4-(苄基氧基)-5-((苄基氧基)甲基)-2-甲氧基-3-甲基氧雜環戊烷-3-醇 7.2g 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液中，添加氫化鈉 1.2g 後，於 15℃ 以下滴加溴化苯偶醯 5.1g，並於室溫攪拌 1.5 小時。於反應混合物中添加水 200mL 及乙酸乙酯 200mL。分取有機層，依序以 1mol/L 鹽酸 200mL 及飽和氯化鈉水溶液 200mL 洗淨，減壓下餾除溶媒，獲得無色油狀物之 (2S,3R,4R,5R)-3,4-雙(苄基氧基)-5-((苄基氧基)甲基)-2-甲氧基-3-甲基氧雜環戊烷 9.0g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值：
7.44-7.22(15H,m), 4.82-4.46(6H,m), 4.70(1H,s), 4.27(1H,q, $J=3.9\text{Hz}$), 3.59-3.43(3H,m), 3.46(3H,s), 1.34(3H,s).

【0736】(3)

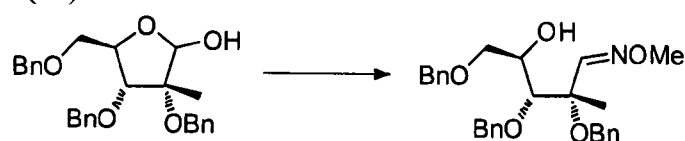


於 (2S,3R,4R,5R)-3,4-雙(苄基氧基)-5-((苄基氧基)甲基)-2-甲氧基-3-甲基氧雜環戊烷 9.0g 之乙酸 80mL 及水 20mL 溶液中，於室溫滴加濃硫酸 4.9g 後，並於 70℃ 攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至 30℃，添加水 200mL 及乙酸乙酯 200mL。分取有機層，依序以 1mol/L 鹽酸 200mL 及飽和氯化鈉水溶液 200mL 洗淨，減壓下餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析純化，獲得無色油狀物之 (2S,3R,4R,5R)-3,4-雙(苄基氧基)-5-((苄基氧基)甲基)-3-甲基氧雜環戊烷-2-醇 5.5g。

$^1\text{H-NMR}(\text{dms}\text{o}-\text{d}_6)\delta$ 值 :

7.38-7.24(15H,m), 6.56(0.64H,d,J=4.8Hz), 5.84(0.36H,d,J=6.9Hz), 5.01(0.64H,d,J=4.8Hz), 4.99(0.36H,d,J=6.9), 4.75-4.47(6H,m), 4.17(0.36H,m), 4.03(0.64H,m), 3.79(0.64H,d,J=7.5Hz), 3.66(0.36H,d,J=6.0Hz), 3.61-3.49(2H,m), 1.34(1.92H,s), 1.33(1.08H,s).

【 0737 】 (4)

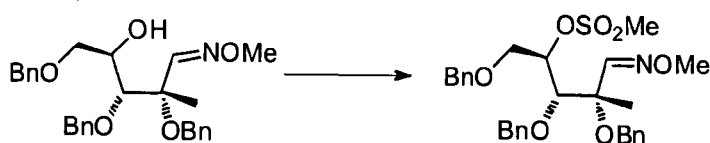


於 (2S,3R,4R,5R)-3,4-雙(苄基氧基)-5-((苄基氧基)甲基)-3-甲基氧雜環戊烷-2-醇 2.0g 及甲醇 10mL 之混合物中添加 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 0.69g 後，滴加三乙基胺 0.56g，並於室溫攪拌 6 小時。減壓下餾除溶媒，於獲得的殘渣中添加乙酸乙酯 20mL 及水 20mL。分取有機層，以水洗淨 2 次，減壓下餾除溶媒，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4S)-1,3,4-參(苄基氧基)-4-((甲氧基亞胺基)甲基)戊烷-2-醇 2.0g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.42(s(1H), 7.35-18(15H,m), 4.64-4.39(6H,m), 4.06(1H,m), 3.87(3H,s), 3.76-3.68(4H,m), 1.58(3H,s).

【 0738 】 (5)



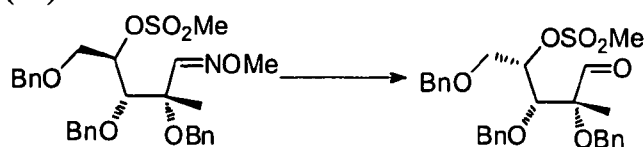
於 (2R,3R,4S)-1,3,4-參(苄基氧基)-4-((甲氧基亞胺基)甲基)戊烷-2-醇 2.0g 之乙腈 10mL 溶液中，添加三乙

基胺 0.66g 及 N-甲基咪唑 0.53g 後，滴加甲磺醯基氯 0.75g，並於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中添加水 30mL 及乙酸乙酯 50mL。分取有機層，以 1mol/L 鹽酸 20mL 洗淨 2 次後，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液 20mL 及飽和氯化鈉水溶液 20mL 洗淨，減壓下餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析純化，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4S)-1,3,4-參(苄基氧基)-5-(甲氧基亞胺基)-4-甲基戊烷-2-基 = 甲磺酸酯 1.7g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.35(1H,s), 7.34-7.22(15H,m), 5.23(1H,m), 4.81-3.39(6H,m), 3.96(1H,d, $J=1.8\text{Hz}$), 3.89-3.79(2H,m), 3.87(3H,s), 2.96(3H,s), 1.48(3H,s).

【0739】(6)



於 (2R,3R,4S)-1,3,4-參(苄基氧基)-5-(甲氧基亞胺基)-4-甲基戊烷-2-基 = 甲磺酸酯 0.7g 之丙酮 14mL 溶液中，氮氣環境下，添加 2mol/L 鹽酸 3.5mL 及 35% 甲醛水溶液 1.12g，並於室溫攪拌 22 小時。添加 35% 甲醛水溶液 1.2g 及丙酮 2mL，並於 40℃ 攪拌 5 小時。於反應混合物中添加水 15mL 及乙酸乙酯 20mL。分取有機層，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液 20mL 及飽和氯化鈉水溶液 20mL 洗淨，減壓下餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析純化，獲得無色油狀物之 (2R,3R,4R)-1,3,4-參(苄基氧基)-4-甲基-5-酮基戊烷-2-基 = 甲磺酸酯 0.31g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :
 9.51(1H, s), 7.38-7.24(15H, m), 5.09(1H, m), 4.77-4.43(6H, m), 4.09(1H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 3.96-3.77(2H, m), 2.93(3H, s), 1.43(3H, s).

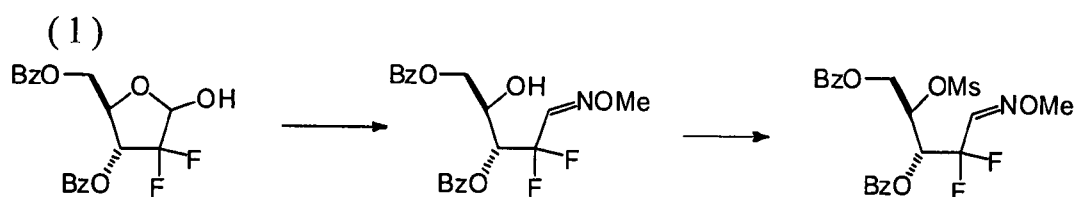
【0740】(7)



於(2R,3R,4R)-1,3,4-參(苄基氧基)-4-甲基-5-酮基戊烷-2-基 = 甲磺酸酯 0.12g 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液中添加硫化氫鈉 · x 水合物 0.035g, 並於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加水及乙酸乙酯 5mL。分取有機層, 以飽和氯化鈉水溶液 5mL 洗淨, 減壓下餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析純化, 獲得無色油狀物之(3R,4S,5R)-3,4-雙(苄基氧基)-5-((苄基氧基)甲基)-3-甲基硫雜環戊烷-2-醇 0.05g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :
 7.37-7.22(15H, m), 5.29(1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.75-4.37(6H, m), 4.02(1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.94(1H, dd, $J=9.3, 4.8\text{ Hz}$), 3.80(1H, m), 3.70(1H, dd, $J=9.3, 8.1\text{ Hz}$), 1.95(1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.48(3H, s).

【0741】實施例 42



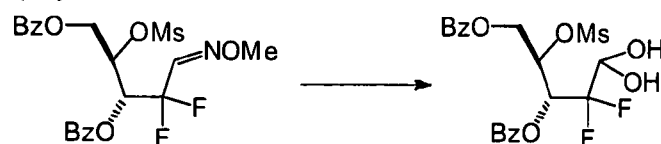
【0742】使(2R,3R)-2-((苄基氧基)甲基)-4,4-二氟-5-羥基氧雜環戊烷-3-基 苯甲酸酯 190mg 溶解於乙腈 /

水(3/1)之混合溶媒 4mL 後，添加 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 83.5mg 及三乙基胺 0.09mL，並攪拌 2 小時。於反應混合物中添加吡啶鎢對甲苯磺酸鹽 82mg，並攪拌 69 小時。於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，去除水層。水層以乙酸乙酯提取，合併有機層及提取液，以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得無色油狀物。於此油狀物之四氫呋喃 3mL 溶液中添加三乙基胺 0.42mL 後，於 0℃ 添加甲磺醯基氯 0.12mL，並攪拌 30 分鐘。於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並去除水層。水層以乙酸乙酯提取，合併有機層及提取液，以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒，獲得無色油狀物之(2R,3R,5E)-3-苄醯基氧基-4,4-二氟-2-(甲基磺醯氧基)-5-(甲氧基亞胺基)戊基 苯甲酸酯 202mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.10-8.05(4H,m), 7.67-7.40(7H,m), 6.17(1H,ddd, 12.9Hz, 10.8Hz, 3.0Hz), 5.62(1H,ddd, 8.4Hz, 3.0Hz, 2.7Hz), 4.89(1H, dd, 12.6Hz, 2.7Hz), 4.60(1H,dd, 12.6Hz, 8.4Hz), 3.90(3H,s), 3.06(3H,s)ppm.

【0743】(2)



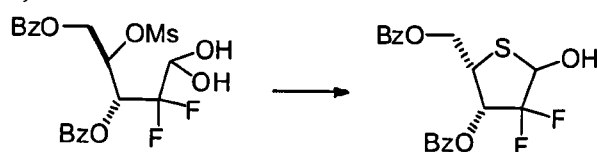
於(2R,3R,5E)-3-苄醯基氧基-4,4-二氟-2-(甲基磺醯氧基)-5-(甲氧基亞胺基)戊基 苯甲酸酯 202mg 之丙酮 4mL 溶液中，添加 1mol/L 鹽酸及 35% 甲醛水溶液，

於室溫攪拌 72 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，去除水層。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=2/3~1/4)純化，獲得無色油狀物之(3R,4R)-5-苄醯基氧基-2,2-二氟-1,1-二羥基-4-(甲基磺醯氧基)戊烷-3-基 苯甲酸酯 70.5mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.08-8.02(4H,m), 7.64-7.36(6H,m), 6.19(1H,ddd, 12.9Hz, 12.9Hz, 2.7Hz), 5.70(1H,ddd, 8.7Hz, 2.4Hz, 2.4Hz), 5.30(1H, br), 4.93(1H, br), 4.92(1H, dd, 12.6Hz, 2.4Hz), 4.59(1H, dd, 12.6Hz, 8.7Hz), 3.10(1H, br), 3.08(3H, s)ppm.

【 0744 】 (3)



【 0745 】 於(3R,4R)-5-苄醯基氧基-2,2-二氟-1,1-二羥基-4-(甲基磺醯氧基)戊烷-3-基 苯甲酸酯 70.5mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 1mL 溶液中添加硫化氫鈉·n 水合物 17mg，並於室溫攪拌 5 分鐘。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，去除水層。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=5/1~0/1)純化，獲得無色油狀物之(2R,3R)-2-((苄醯基氧基)甲基)-4,4-二氟-5-羥基硫雜環戊烷-3-基 苯甲酸酯 26.5mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

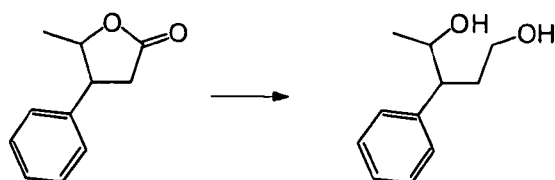
8.04(2H,d,J=7.2Hz), 7.90(0.6H,d,J=7.2Hz), 7.82(1.4H,d,J=7.2Hz), 7.27-7.65(6H,m), 5.98(1H,m), 5.36-5.54,(1H,m), 4.62(0.6H,d,J=7.5Hz), 4.55(0.7H,dd,J=11.4, 8.1Hz), 4.44(0.

7H, d, J=11.4, 6.1 Hz).

4.28(0.7H, ddd, J=8.1 Hz, 6.1 Hz, 6.6 Hz), 2.80-3.15 (1H, br).

【0746】實施例 43

(1)

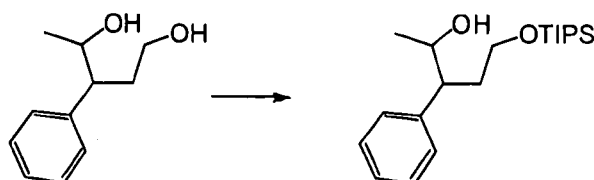


【0747】於 5-甲基-4-苯基氧雜環戊烷-2-酮 1.2g 之乙醇 2mL 及四氫呋喃 20mL 溶液中，氮氣環境下，於 5~10℃ 添加四氫硼酸鈉 0.64g 後，滴加氯化鈣 2.0g 之乙醇 8mL 溶液，於室溫攪拌 200 分鐘。於反應混合物中添加乙酸乙酯 30mL 後，滴加 3mol/L 鹽酸 20mL。分取有機層，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得無色油狀物之 3-苯基戊烷-1,4-二醇 1.05g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.35-7.15(5H, m), 3.95(1H, dq b, J=6.9 Hz, 6.3 Hz), 3.70-3.61(1H, m), 3.57-3.46(1H, m), 2.69(1H, ddd, J=8.3 Hz, 8.3 Hz, 5.1 Hz), 2.28-2.15(1H, m), 2.00-1.80(1H, m), 1.04(3H, d, J=6.3 Hz).

【0748】(2)



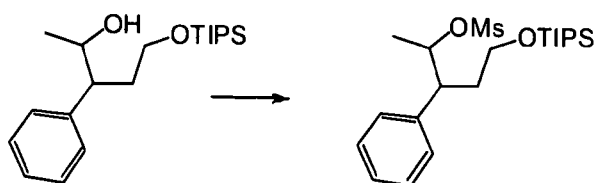
【0749】於 3-苯基戊烷-1,4-二醇 1.0g 及咪唑 0.45g 之 N,N-二甲基甲醯胺 20mL 溶液中，氮氣環境下，於 5~10℃ 滴加三異丙基矽烷基氯 1.25mL，於室溫攪拌 19

小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷 = 1/19~1/10)純化，獲得無色油狀物之 3-苯基-5-((參(丙烷-2-基)矽烷基)氧基)戊烷-2-醇 1.2 g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.33-7.12(5H,m), 4.00-3.89(1H,m), 3.76-3.68(1H,m), 3.63-3.53(1H,m), 2.81-2.78(1H,m), 2.75-2.67(1H,m), 2.20-2.08(1H,m), 1.99-1.88(1H,m), 1.15-1.00(24H,m).

【 0750 】 (3)

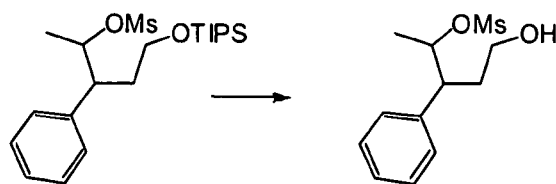


於 3-苯基-5-((參(丙烷-2-基)矽烷基)氧基)戊烷-2-醇 1.0 g 及三乙基胺 1.67 mL 之乙酸乙酯 10 mL 溶液中，於 5~10℃ 滴加甲磺醯基氯 0.46 mL，並於室溫攪拌 5.5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得黃色油狀物之 3-苯基-5-((參(丙烷-2-基)矽烷基)氧基)戊烷-2-基 甲磺酸酯 1.2 g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.35-7.15(5H,m), 4.90(1H,dq, J=6.3 Hz, 6.8 Hz), 3.66-3.58(1H,m), 3.46-3.35(1H,m), 3.10-3.02(1H,m), 2.85(3H,s), 2.27-2.14(1H,m), 1.94-1.81(1H,m), 1.31(3H,d, J=6.3 Hz), 1.09-0.95(21H,m).

【 0751 】 (4)

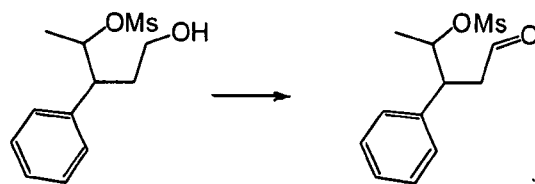


於 3-苯基-5-((參(丙烷-2-基)矽烷基)氧基)戊烷-2-基甲磺酸酯 1.05g 之甲醇 15mL 溶液中添加 p-甲苯磺酸一水合物 0.24g，並於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。分取有機層，依序以水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷 = 1/4~1/1)純化，獲得無色油狀物之 5-羥基-3-苯基戊烷-2-基 甲磺酸酯 0.56g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.38-7.16(5H,m),4.92(1H,dq,J=7.8Hz,6.3Hz),3.62-3.53(1H,m),3.44-3.34(1H,m),3.05-2.95(1H,m),2.92(3H,s),2.29-2.16(1H,m),1.99-1.85(1H,m),1.28(3H,d,J=6.3Hz).

【 0752 】 (5)



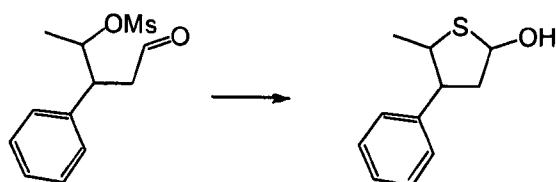
於 5-羥基-3-苯基戊烷-2-基 甲磺酸酯 490mg 之二氯甲烷 5mL 溶液中添加 1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧雜戊環-3(1H)-酮(戴斯-馬丁過碘烷)1.2g，並於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。分取有機層，依序以硫代硫酸鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下

餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷 = 1/10~1/1)純化，獲得無色油狀物之 5-酮基-3-苯基戊烷-2-基 甲磺酸酯 414 mg

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.69(1H,m), 7.38-7.18(5H,m), 4.93-4.85(1H,m), 3.50-3.43(1H,m), 3.15-3.04(1H,m), 2.93-2.80(4H,m), 1.31(3H,d, J=4.5 Hz).

【 0753 】 (6)



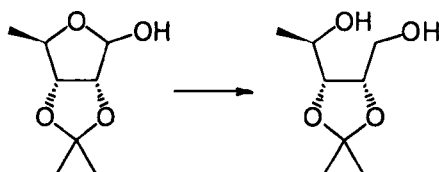
於 5-酮基-3-苯基戊烷-2-基 甲磺酸酯 256 mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 3 mL 溶液中，於室溫添加硫化氫鈉 n 水合物 240 mg，並於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中加入乙酸乙酯及水。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨 2 次，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷 = 1/19~1/9)純化，獲得無色油狀物之 5-甲基-4-苯基硫雜環戊烷-2-醇 80 mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.38-7.17(5H,m), 5.82-5.72(0.17H,m), 5.63-5.58(0.83H,m), 3.99-3.90(0.83H,m), 3.82-3.51(0.83H,m), 3.66-3.47(0.34H,m), 2.75-2.68(0.17H,m), 2.56-2.31(1.83H,m), 1.10(0.51H,d, J=6.9 Hz), 0.84(2.49H,d, J=6.9 Hz).

【 0754 】 實施例 44

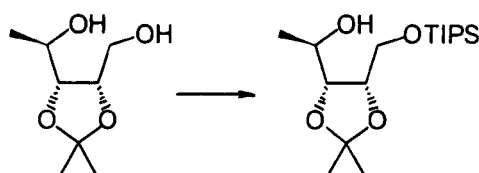
(1)



於 (3aR,6R,6aR)-2,2,6-三甲基四氫-2H-呋喃并(3,4-d)(1,3)二氧雜環戊基-4-醇 12.2g 之乙醇 10mL 及四氫呋喃 120mL 溶液中，氮氣環境下，於 5~10℃ 添加四氫硼酸鈉 4.0g 後，滴加氯化鈣 10.3g 之乙醇 50mL 溶液，並於室溫攪拌 4 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 200mL 及水 300mL，分取有機層，水層以乙酸乙酯 200mL 提取 6 次。合併有機層及提取液，以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷 = 1/4~1/1)純化，獲得無色油狀物之 (1R)-1-((4R,5S)-5-(羥基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)乙烷-1-醇 7.4g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值：
4.34-4.27(1H,m), 4.03-3.71(4H,m), 2.73-2.62(2H,m), 1.41(3H,s), 1.36(3H,s), 1.33(3H,d, $J=6.0\text{Hz}$).

【0755】(2)

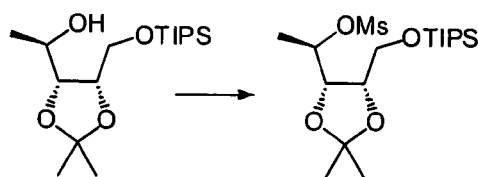


於 (1R)-1-((4R,5S)-5-(羥基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)乙烷-1-醇 3.5 g 及咪唑 1.63 g 之 N,N-二甲基甲醯胺 50mL 溶液中，氮氣環境下，於 5~10℃ 滴加三異丙基矽烷基氯 4.46mL，並於室溫攪拌 23 小時。

於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得無色油狀物之(1R)-1-((4R,5S)-2,2-二甲基-5-(((參(丙烷-2-基)矽烷基)氧基)甲基)-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)乙烷-1-醇 7.1 g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值：
4.29(1H, ddd, $J=3.6, 5.1, 10.2\text{Hz}$), 4.12(1H, br), 4.02-3.94(2H, m), 3.88(1H, dd, $J=10.2, 10.2\text{Hz}$), 3.67(1H, dd, $J=3.6, 10.2\text{Hz}$), 1.40-1.03(30H, m).

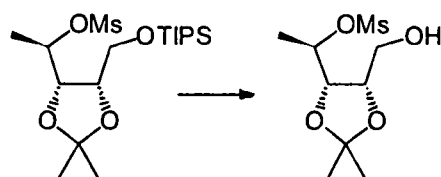
【0756】(3)



於(1R)-1-((4R,5S)-2,2-二甲基-5-(((參(丙烷-2-基)矽烷基)氧基)甲基)-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)乙烷-1-醇 1.6 g 及三乙基胺 2.7 mL 之乙酸乙酯 16 mL 溶液中，於 5~10℃ 滴加甲磺醯基氯 0.75 mL，並於室溫攪拌 10 分鐘。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下下餾除溶媒，獲得無色油狀物之(1R)-1-((4R,5S)-2,2-二甲基-5-(((參(丙烷-2-基)矽烷基)氧基)甲基)-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)乙基 甲磺酸酯 1.98 g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值：
5.17(1H, dq, $J=3.3, 6.6\text{Hz}$), 4.35-4.27(2H, m), 3.94-3.82(2H, m), 3.02(3H, s), 1.51(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.47(3H, s), 1.37(3H, s), 1.17-1.03(21H, m).

【 0757 】 (4)



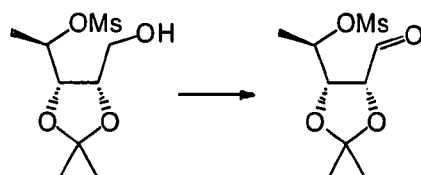
於 (1R)-1-((4R,5S)-2,2-二甲基-5-(((參(丙烷-2-基)矽烷基)氧基)甲基)-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)乙基 甲磺酸酯 1.98g 之四氫呋喃 24mL 溶液中，於 5~10℃ 添加 1mol/L 氟化四丁基銨/四氫呋喃溶液 5.8mL，並於室溫攪拌 20 分鐘。於反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得無色油狀物之 (1R)-1-((4S,5S)-5-(羥基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)乙基 甲磺酸酯 1.8g。

於獲得的油狀物中，含有氟參(丙烷-2-基)矽烷，其直接使用於下一反應。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值：

4.96(1H,dq,J=6.3,6.3Hz),4.32(1H,dt,J=4.5,6.3Hz),4.17-4.11(1H,m),3.90-3.79(2H,m),3.75(1H,br),3.06(3H,s),1.53(3H,d,J=6.3Hz),1.47(3H,s),1.38(3H,s).

【 0758 】 (5)



【 0759 】 於 (1R)-1-((4S,5S)-5-(羥基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)乙基 甲磺酸酯 1.8g(含氟參(丙烷-2-基)矽烷)及吡啶 1.16mL 之二氯甲烷 20mL 溶液中，

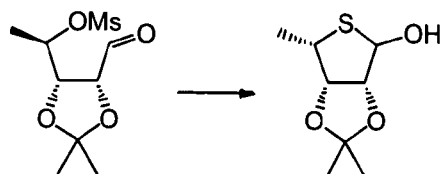
於 5~10℃ 添加 1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧雜戊環-3(1H)-酮(戴斯-馬丁過碘烷)3g，並於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯、飽和碳酸氫鈉水溶液及硫代硫酸鈉水溶液。分取有機層，依序以水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得黃色油狀物之(1R)-1-((4S,5R)-5-甲醯基-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)乙基 甲磺酸酯 1.7g。

獲得的油狀物含有氟參(丙烷-2-基)矽烷，但其直接使用於下一反應。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

9.69(1H,d,J=3.0Hz),4.99(1H,dq,J=5.1,6.6Hz),4.50-4.39(2H,m),3.02(3H,s),1.60(3H,s),1.50(3H,d,J=6.6Hz),1.42(3H,s).

【0760】(6)



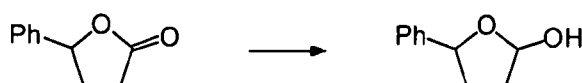
【0761】於(1R)-1-((4S,5R)-5-甲醯基-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)乙基 甲磺酸酯 0.85g(含氟參(丙烷-2-基)矽烷)之 N,N-二甲基甲醯胺 8mL 溶液中，於 5~10℃ 添加硫化氫鈉 n 水合物 0.38g，並於室溫攪拌 1.5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水。分取有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨 2 次，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷 = 1/19~1/4)純化，獲得白色固體之(3aR,6S,6aS)-2,2,

6-三甲基四氫-2H-噻吩基(3,4-d)(1,3)二氧雜環戊基-4-醇
0.11 g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :
5.21(1H,s), 4.77-4.70(2H,m), 3.82(1H,dq, $J=3.3, 6.9\text{ Hz}$), 1.76(1H,br), 1.49(3H,s), 1.38(3H,d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.33(3H,s).

【0762】實施例 45

(1)



【0763】於 5-苯基氧雜環戊烷-2-酮 1.0 g 之甲苯 12 mL 溶液中，於 -60°C 滴加 1.5 mol/L 氫化二異丁基鋁/甲苯溶液 4.1 mL，並攪拌 30 分鐘。於反應混合物中添加甲醇 1 mL 後，於室溫添加 20% 酒石酸鈉鉀水溶液 40 mL，並攪拌 1 小時。去除水層，減壓下餾除溶媒，獲得無色油狀物之 5-苯基氧雜環戊烷-2-醇 0.98 g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，獲得的油狀物係異構物 A 及異構物 B 之混合物，比率為 $A:B=56:54$ 。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :
7.46-7.23(5H+5H,m,A+B), 5.77-5.75(1H,m,A), 5.64-5.62(1H,m,B), 5.25(1H,t, $J=6.9\text{ Hz}$, A), 5.04-4.98(1H,m,B), 2.98-2.92(1H,m,B), 2.90-2.83(1H,m,B), 2.59-2.42(1H,m,A), 2.36-2.02(1H+4H,m,A+B), 2.21-1.91(1H,m,A), 1.86-1.75(1H,m,A).

【0764】(2)



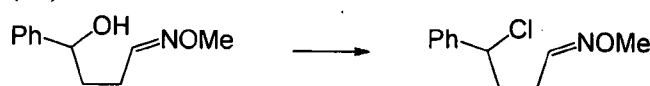
於 5-苯基氧雜環戊烷-2-醇 0.98g 中添加乙腈 12mL、水 6mL 及 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 1.0g，並滴加三乙基胺 1.08mL，於室溫攪拌 0.5 小時。於反應混合物中添加己烷、乙酸乙酯及水，去除水層。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒，獲得無色油狀物之 4-(甲氧基亞胺基)-1-苯基丁烷-1-醇 1.10g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，獲得的油狀物為異構物 A 及異構物 B 之混合物，比率為 A:B=60:40。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.41(1H,t,J=5.9Hz,A),7.38-7.25(5H+5H,m,A+B),6.68(1H,t,J=5.7Hz,A),4.77-4.71(1H,m,A),4.70-4.64(1H,m,B),3.87(3H,s,B),3.81(3H,s,A),2.54-2.25(2H+2H,m,A+B),2.20(1H,d,J=3.6Hz,A),2.17(1H,d,J=3.6Hz,B),2.06-1.80(2H+2H,m,A+B).

【0765】(3)



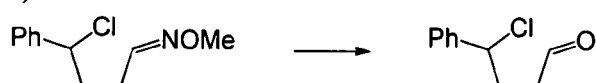
於 4-(甲氧基亞胺基)-1-苯基丁烷-1-醇 0.39g 之乙腈 4mL 溶液中，添加 N-甲基咪唑 0.24mL 後，於 0~10℃，添加甲磺醯基氯 0.19mL，並於 5℃以下攪拌 1.5 小時。添加甲磺醯基氯 0.24mL 後。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，去除水層。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒。獲得之物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=90/10~59/41)純化，獲得淡黃色油狀物之(4-氯-4-苯基亞丁基)(甲氧基)胺 0.07g。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，獲得的油狀物係異構物 A 及異構物 B 之混合物，比率為 $A:B=58:42$ 。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值：

7.41-7.30(6H+5H, m, A+B), 6.63(1H, t, $J=5.4\text{Hz}$, B), 4.92(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$, A), 4.84(1H, dd, $J=6.2, 8.0\text{Hz}$, B), 3.86(3H, s, B), 3.82(3H, s, A), 2.53-2.20(4H+4H, m, A+B).

【0766】(4)

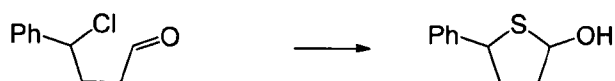


於(4-氯-4-苯基亞丁基)(甲氧基)胺 82mg、36%福馬林水溶液 0.32mL 及丙酮 4mL 之混合物中添加 2mol/L 鹽酸 0.1mL，並於室溫攪拌 0.5 小時。於反應混合物中添加己烷及水，去除水層，減壓下餾除溶媒，獲得無色油狀物之 4-氯-4-苯基丁醛 61mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值：

9.78(1H, t, $J=0.9\text{Hz}$), 7.41-7.28(5H, m), 4.94(1H, dd, $J=6.6, 7.5\text{Hz}$), 2.66(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.39(2H, dd, $J=6.6, 7.4\text{Hz}$), 3.86(3H, s, B), 3.82(3H, s, A), 2.53-2.20(4H+4H, m, A+B).

【0767】(5)



於 4-氯-4-苯基丁醛 61mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 1mL 溶液中，於 $0\sim 10^\circ\text{C}$ 添加無水硫化氫鈉 32mg，並於同溫度攪拌 1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，並去除水層。有機層以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸

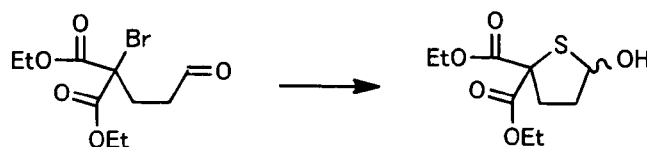
乙酯 = 85/15~60/40)純化，獲得無色油狀物之 5-苯基硫雜環戊烷-2-醇 37mg。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，獲得的油狀物為異構物 A 及異構物 B 之混合物，比率為 A:B=68:32。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.45(2H,brd, $J=7.8\text{Hz}$,A),7.39-7.20(3H+5H,m,A+B),5.80(1H,m,B),5.64(1H,t, $J=4.2\text{Hz}$,A),4.80(1H,dd, $J=5.0,7.1\text{Hz}$,B),4.56(1H,dd, $J=6.1,10.5\text{Hz}$,A),2.65-2.00(4H+4H,m,A+B).

【0768】實施例 46



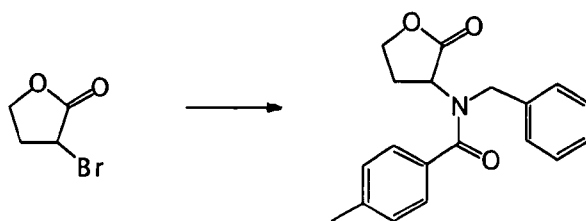
於 2-溴-2-(3-酮基丙基)丙二酸二乙酯 295mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 3mL 溶液中，於 0~10℃ 添加硫化氫鈉·x 水合物 80mg，並於同溫度攪拌 15 分鐘後，於室溫攪拌 15 分鐘。於反應混合物中添加乙酸乙酯 10mL 及水 10mL。分取有機層，依序以 1mol/L 鹽酸 10mL、飽和碳酸氫鈉水溶液 10mL 及飽和氯化鈉水溶液 10mL 洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷 = 5/1)純化，獲得無色油狀物之 5-羥基二氫噻吩-2,2(3H)-二甲酸二乙酯 29mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

1.23-1.31(6H,m),2.30(2H,m),2.58(1H,m),2.67(1H,d, $J=6.9\text{Hz}$),2.77(1H,m),4.15-4.30(4H,m),5.62(1H,dt, $J=6.9\text{Hz},3.3\text{Hz}$).

【0769】實施例 47

(1)

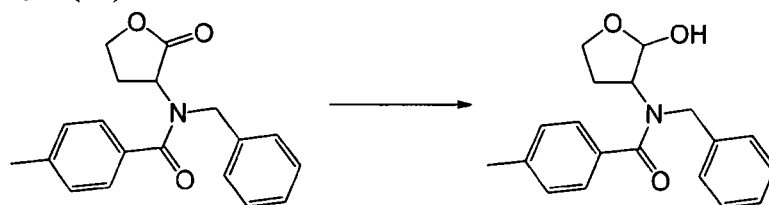


將 3-溴-2-酮基氧雜環戊烷 10g、苄基胺 6.6g、碳酸鉀 21g 及乙腈 200ml 之混合物於 70℃ 攪拌 1 小時 30 分鐘後，於 5~10℃ 滴加 4-甲基苯甲酸氯 7.9ml，並於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 400mL 及水 200mL。分取有機層，依序以水 100mL 及飽和氯化鈉水溶液 100mL 洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物於乙酸乙酯 100mL 中加熱溶解，於 50℃ 滴加己烷 100mL。濾取固形物，獲得 N-苄基-4-甲基-N-(2-酮基氧雜環戊烷-3-基)苯甲醯胺 11.2g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.47-7.15(9H,m), 4.85-4.50(3H,m), 4.27-4.14(1H,m), 4.06-3.89(1H,m), 2.71-2.50(1H,m), 2.34(3H,s), 2.36-2.20(1H,m)

【0770】(2)



【0771】於 N-苄基-4-甲基-N-(2-酮基氧雜環戊烷-3-基)苯甲醯胺 2.0g 之甲苯 30mL 及二氯甲烷 10mL 溶液中，於 -60℃ 滴加 1.5mol/L 氫化二異丁基鋁/甲苯溶液 4.4mL，並攪拌 30 分鐘。將反應混合物升溫至 15℃ 後，

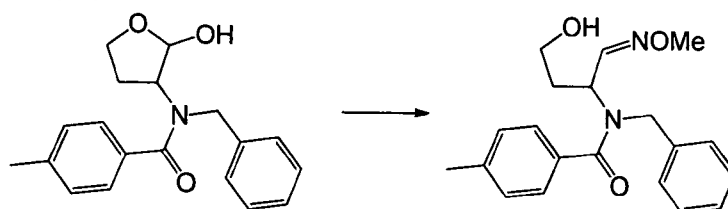
於 -60°C 滴加 1.5mol/L 氫化二異丁基鋁 / 甲苯溶液 6.6mL ，攪拌 25 分鐘。於反應混合物中添加甲醇 1mL ，並於室溫添加 20% 酒石酸鈉鉀水溶液 80mL 。去除水層，減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷 / 乙酸乙酯 = 60/40~35/65)純化，獲得無色油狀物之 N-苄基-N-(2-羥基氧雜環戊烷-3-基)苯甲醯胺 0.89g 。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，獲得的油狀物為異構物 A 及異構物 B 之混合物，比率為 A:B=61:39。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.40-7.10(9H+9H,m,A+B), 5.47(1H,brs,A), 5.24(1H,dd,J=5.1,7.8Hz,B), 4.90-4.48(2H+2H,m,A+B), 4.25-3.50(3H+3H,m,A+B), 2.35(3H,s,A), 2.32(3H,s,B), 2.22-1.92(2H+2H,m,A+B).

【0772】(3)



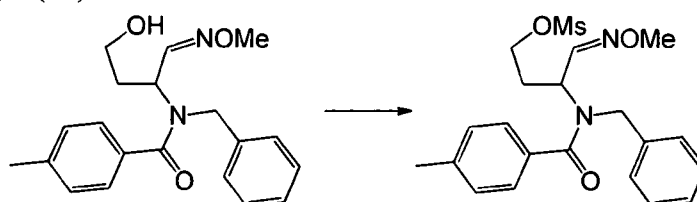
【0773】於 N-苄基-N-(2-羥基氧雜環戊烷-3-基)苯甲醯胺 0.2g 中添加乙腈 1.2mL 、水 0.6mL 及 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 0.1g ，並於室溫攪拌 0.5 小時，靜置 11 小時。於反應混合物中添加己烷、乙酸乙酯及水，去除水層。有機層依序以水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷 / 乙酸乙酯 = 60/40~30/70)純化，獲得無色油狀物之 N-苄基-N-(4-羥基-1-(甲氧基亞胺基)丁烷-2-基)-4-甲基苯甲醯胺 99mg 。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，獲得的油狀物為異構物 A 及異構物 B 之混合物，比率為 $A:B=80:20$ 。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.38-7.15(10H+10H,m,A+B), 5.14(1H,q, $J=7.2\text{Hz}$,B), 4.86(1H,q, $J=6.3\text{Hz}$,A), 4.70-4.50(2H+2H,m,A+B), 3.85(3H,s,B), 3.79(3H,s,A), 3.58(2H+2H,brs,A+B), 3.36(3H,s,B), 3.35(3H,s,A), 2.22-1.88(2H+2H,m,A+B).

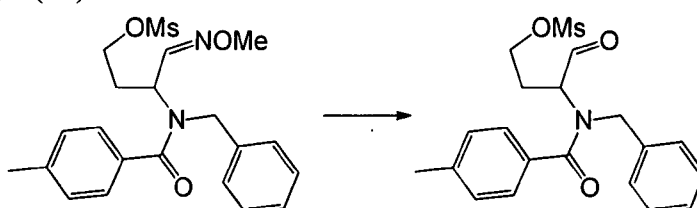
【0774】(4)



於 N-苄基-N-(4-羥基-1-(甲氧基亞胺基)丁烷-2-基)-4-甲基苯甲醯胺 99mg 之四氫呋喃 3mL 溶液中，添加三乙基胺 0.083mL，並於 $0\sim 10^\circ\text{C}$ ，添加甲磺醯基氯 0.028mL 後，於 5°C 以下攪拌 105 分鐘。添加甲磺醯基氯 0.028mL 後，添加乙酸乙酯及水，去除水層。有機層依序以水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，減壓下餾除溶媒，獲得 3-(N-苄基-1-(4-甲基苯基)甲醯胺)-4-(甲氧基亞胺基)丁基甲磺酸酯。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，於 2.90ppm 及 2.93ppm 觀測到甲磺酸酯之訊號。

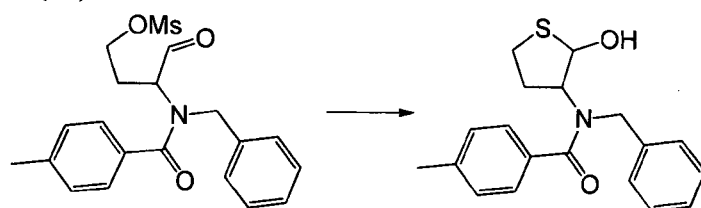
【0775】(5)



【0776】於獲得的 3-(N-苄基-1-(4-甲基苯基)甲醯胺)-4-(甲氧基亞胺基)丁基甲磺酸酯、36%福馬林水溶液 0.23mL 及丙酮 3mL 之混合物中，添加 2mol/L 鹽酸 0.05mL，並於室溫攪拌 75 分鐘。於反應混合物中添加己烷、乙酸乙酯及水，去除水層，有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒，獲得 3-(N-苄基-1-(4-甲基苯基)甲醯胺)-4-酮基丁基 甲磺酸酯。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，於 9.42ppm 觀測到醛之訊號。

【0777】(6)



【0778】於 3-(N-苄基-1-(4-甲基苯基)甲醯胺)-4-酮基丁基甲磺酸酯之 N,N-二甲基甲醯胺 3mL 溶液中，於 0~10℃，添加無水硫化氫鈉 29mg，並於同溫度攪拌 1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯及水，去除水層。有機層以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 70/30~50/50)純化，獲得無色油狀物之 N-苄基-N-(2-羥基硫雜環戊烷-3-基)-4-甲基苯甲醯胺 46mg。

測定 $^1\text{H-NMR}$ 的結果，獲得的油狀物為異構物 A 及異構物 B 之混合物，比率為 A:B=57:43。

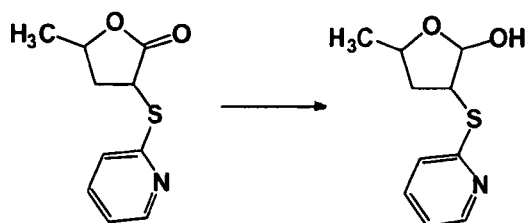
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

7.40-7.14(9H+9H,m,A+B),5.56(1H,brs,B),5.42(1H,brs,A)

, 4.95-4.80 (1H, m, B), 4.80-4.54 (2H+2H, m, A+B), 4.16-4.07 (1H, m, A), 3.10-2.95 (1H+1H, m, A+B), 2.77-2.64 (1H, m, A), 2.36 (3H, s, B), 2.34 (3H, s, A), 2.28-2.04 (2H+2H, m, A+B).

【0779】實施例 48

(1)

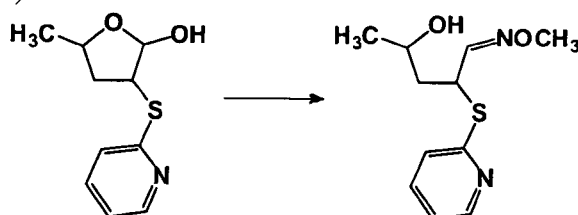


於 5-甲基-3-(吡啶-2-基硫基)氧雜環戊烷-2-酮 4.3 g 之四氫呋喃 100mL 溶液中，於 -78℃ 滴加 1.5mol/L 氫化二異丁基鋁/甲苯溶液 16.4mL，並攪拌 7.5 小時。於反應混合物中添加甲醇 15mL，並於室溫添加飽和酒石酸鈉鉀水溶液 100mL，攪拌 30 分鐘，去除水層。水層以乙酸乙酯 100mL 提取，合併有機層及提取液，以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 4/1)純化，獲得無色油狀物之 5-甲基-3-(吡啶-2-基硫基)氧雜環戊烷-2-醇 2.8 g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值：

8.36-8.43 (1H, m), 7.47-7.57 (1H, m), 7.20-7.32 (1H, m), 6.99-7.09 (1H, m), 5.61 (0.18H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 5.43-5.55 (0.73H, m), 5.35 (0.28H, s), 5.16 (0.27H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 5.04 (0.39H, s), 4.86 (0.15H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.31-4.58 (1H, m), 4.01-4.28 (1H, m), 2.49-2.60 (0.40H, m), 2.37-2.47 (0.16H, m), 1.74-2.27 (1.02H, m), 1.49-1.62 (0.42H, m), 1.23-1.42 (3H, m)

【 0780 】 (2)

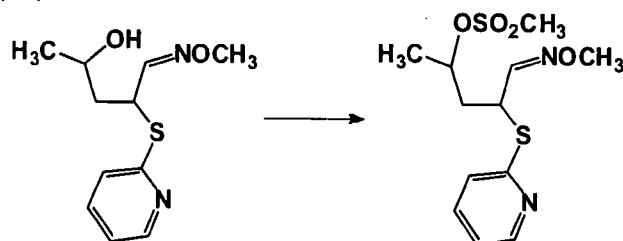


【 0781 】 於 5-甲基-3-(吡啶-2-基硫基)氧雜環戊烷-2-醇 1.5g 中添加甲醇 8.0mL 及 O-甲基羥基胺鹽酸鹽 712mg 後，滴加三乙基胺 1.1mL，並於室溫攪拌 2 小時。減壓下餾除溶媒，添加乙酸乙酯 50mL 及水 50mL，並去除水層。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/丙酮 = 4/1)純化，獲得無色油狀物之 5-(甲氧基亞胺基)-4-(吡啶-2-基硫基)戊烷-2-醇 1.74g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.37-8.45(1H,m),7.48-7.58(1.76H,m),7.14-7.30(1H,m),6.99-7.10(1H,m),6.76-6.82(0.24H,m),5.06-5.19(0.88H,m),4.69-4.79(0.79H,m),3.97-4.12(1H,m),3.82-3.87(3H,m),2.91-3.05(0.33H,m),1.76-2.22(2H,m),1.21-1.29(3H,m)

【 0782 】 (3)



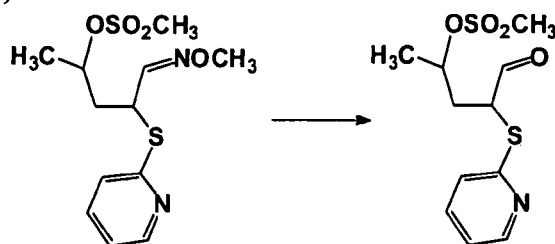
【 0783 】 於 5-(甲氧基亞胺基)-4-(吡啶-2-基硫基)戊烷-2-醇 1.7g 之四氫呋喃 7.0mL 溶液中，添加三乙基胺 1.2mL，並於 0~10℃ 添加甲磺醯基氯 602μL 後，於 15℃ 以下攪拌 1.5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 50mL

及水 50mL，去除水層。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾除溶媒，獲得褐色油狀物之 5-(甲氧基亞胺基)-4-(吡啶-2-基硫基)戊烷-2-基 甲磺酸酯 2.12g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

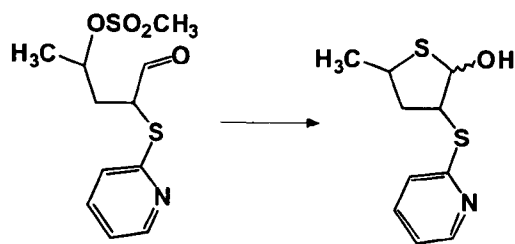
8.39-8.45(1H,m), 7.47-7.57(1.8H,m), 7.16-7.23(1H,m), 7.00-7.07(1H,m), 6.89(0.2H,d, $J=7.5\text{Hz}$), 4.95-5.16(1H,m), 4.67-4.78(1H,m), 3.79-3.91(3H,m), 3.07(0.87H,s), 3.01-3.04(0.59H,m), 2.97(1.54H,s), 2.39-2.51(0.54H,m), 2.05-2.35(1.46H,m), 1.48-1.55(3H,m)

【 0784 】 (4)



【 0785 】於 5-(甲氧基亞胺基)-4-(吡啶-2-基硫基)戊烷-2-基 甲磺酸酯 2.1g、36%福馬林水溶液 4.7mL 及丙酮 60mL 之混合物中添加 2mol/L 鹽酸 14mL，並於室溫攪拌 2 小時、於 50℃攪拌 3 小時。減壓下餾除溶媒，添加乙酸乙酯 100mL 及水 100mL，去除水層。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾除溶媒。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(己烷/丙酮 = 3/1)純化，獲得無色油狀物之 5-酮基-4-(吡啶-2-基硫基)戊烷-2-基 甲磺酸酯 0.90g。

【 0786 】 (5)



【0787】於 5-酮基-4-(吡啶-2-基硫基)戊烷-2-基 甲磺酸酯 0.60mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 10mL 溶液中，於 0~10℃，添加硫化氫鈉(和光純藥工業股份有限公司)0.74g，並於同溫度攪拌 1.5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯 30mL 及飽和碳酸氫鈉水溶液 30mL，去除水層。有機層依序以水 30mL 及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾除溶媒。獲得的殘留物以管柱層析(己烷/乙酸乙酯 = 5/1)純化，獲得淡黃色油狀物之 5-甲基-3-(吡啶-2-基硫基)硫雜環戊烷-2-醇 120mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 值 :

8.33-8.43(1H,m),7.48-7.58(1H,m),7.20-7.34(1H,m),6.99-7.09(1H,m),5.62-5.70(0.37H,m),5.50-5.59(0.63H,m),4.41-4.53(0.36H,m),4.22-4.30(0.24H,m),4.14-4.21(0.20H,m),3.85-3.94(0.20H,m),3.54-3.80(1H,m),2.45-2.68(0.80H,m),2.33-2.42(0.31H,m),2.22-2.30(0.28H,m),1.99-2.11(0.42H,m),1.77-1.88(0.19H,m),1.50(0.97H,d,J=6.8Hz),1.44(0.89H,d,J=6.4Hz),1.33-1.40(1.14H,m)

[產業上之利用可能性]

【0788】

本發明之化合物係有用於作為用以製造硫核苷之中間體，本發明之製造法係有用於作為硫核苷之製造法。

【符號說明】

【0789】無。

發明摘要

※ 申請案號：102128967

※ 申請日：102/08/13

※IPC 分類：C07D 333/32 (2006.01)

C07H 15/04 (2006.01)

C07H 19/06 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

1-(2-去氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶之合成中間體、及硫核苷之合成中間體以及彼等之製造法

A SYNTHETIC INTERMEDIATE OF

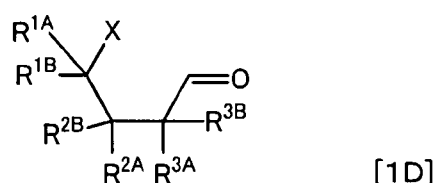
1-(2-DEOXY-2-FLUORO-4-THIO-β-D-ARABINOFURANOSYL)

CYTOSINE AND A SYNTHETIC INTERMEDIATE OF

THIONUCLEOSIDE AND PRODUCTION METHOD THEREOF

【中文】

通式[1D]所表示的化合物係有用於作為用以製造硫核苷之中間體，本發明之製造法係有用於作為硫核苷之製造法。



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 係表示氫原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基等)

【英文】

無。

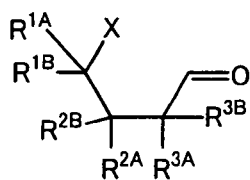
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

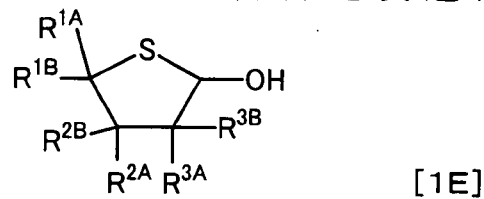
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



[1D]

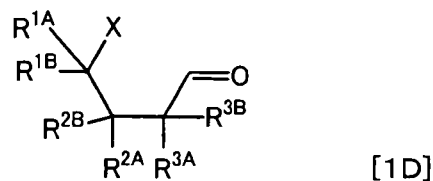
申請專利範圍

1. 一種通式 [1E] 所表示的化合物之製造法，



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 係具有與下述相同之意義)，

其特徵為使通式 [1D] 所表示的化合物與硫化合物反應，



(式中， R^{1A} 及 R^{1B} 係相同或相異，表示氫原子、可經保護的羧基、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的芳基或可經取代的雜環式基， R^{1A} 及 R^{1B} 之至少一者為氫原子以外的取代基； R^{2A} 及 R^{2B} 係相同或相異，表示氫原子、羥基、鹵素原子、氰基、疊氮基、可經保護的胺基、可經保護的羧基、通式 [15] 所表示的基

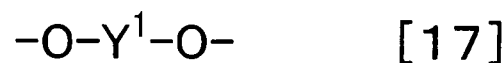


(式中， R^{2a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基、可經取代的雜環式基、可經取代的雜環式氧基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{2A} 及 R^{2B} 可一起形成可經取代

的 C_{1-6} 亞烷基； R^{3A} 及 R^{3B} 係相同或相異，表示氫原子、
羥基、鹵素原子、氰基、疊氮基、可經保護的胺基、
可經保護的羧基、通式[16]所表示的基

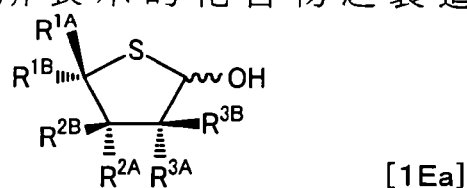


(式中， R^{3a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、
可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可
經取代的 C_{1-6} 烷氧基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經
取代的芳基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基、
可經取代的雜環式基、可經取代的雜環式氧基或可經
取代的雜環式硫基；或 R^{3A} 及 R^{3B} 可一起形成可經取代
的 C_{1-6} 亞烷基；或 R^{2A} 及 R^{3A} 可一起形成通式[17]所表
示的基或連接鍵，



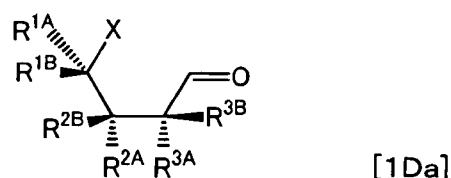
(式中， Y^1 表示可經取代的 C_{1-6} 伸烷基或可經取代
的矽氧烷基；左側之連接鍵係與和 R^{2A} 鍵結的碳原子
鍵結)； X 表示脫離基)。

2.一種通式[1Ea]所表示的化合物之製造法，



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 係具有與
下述相同之意義)，

其特徵為使通式[1Da]所表示的化合物與硫化合物
反應，



(式中， R^{1A} 及 R^{1B} 係相同或相異，表示氫原子、可經保護的羧基、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的芳基或可經取代的雜環式基， R^{1A} 及 R^{1B} 之至少一者為氫原子以外的取代基； R^{2A} 及 R^{2B} 係相同或相異，表示氫原子、羥基、鹵素原子、氰基、疊氮基、可經保護的胺基、可經保護的羧基、通式[15]所表示的基

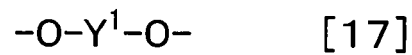


(式中， R^{2a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基、可經取代的雜環式基、可經取代的雜環式氧基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{2A} 及 R^{2B} 可一起形成可經取代的 C_{1-6} 亞烷基； R^{3A} 及 R^{3B} 係相同或相異，表示氫原子、羥基、鹵素原子、氰基、疊氮基、可經保護的胺基、可經保護的羧基、通式[16]所表示的基



(式中， R^{3a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基、可經取代的雜環式基、可經取代的雜環式氧基或可經

取代的雜環式硫基；或 R^{3A} 及 R^{3B} 可一起形成可經取代的 C_{1-6} 亞烷基；或 R^{2A} 及 R^{3A} 可一起形成通式[17]所表示的基或連接鍵，



(式中， Y^1 表示可經取代的 C_{1-6} 伸烷基或可經取代的矽氧烷基；左側之連接鍵係與和 R^{2A} 鍵結的碳原子鍵結)； X 表示脫離基)。

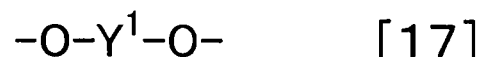
3. 如請求項 1 或 2 之製造法，其中 R^{1A} 及 R^{1B} 係相同或相異，為氫原子、可經保護的羧基、可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的芳基， R^{1A} 及 R^{1B} 之至少一者為氫原子以外的取代基； R^{2A} 及 R^{2B} 係相同或相異，為氫原子或通式[15]所表示的基或可經取代的芳基，



(式中， R^{2a} 表示羥基保護基)； R^{3A} 及 R^{3B} 係相同或相異，為氫原子、鹵素原子、可經保護的胺基、通式[16]所表示的基

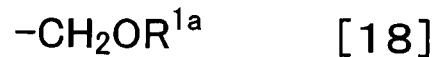


(式中， R^{3a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{2A} 及 R^{3A} 係一起成為通式[17]所表示的基或連接鍵，



(式中， Y^1 表示可經取代的 C_{1-6} 伸烷基或可經取代的矽氧烷基；左側之連接鍵係與和 R^{2A} 鍵結的碳原子鍵結)。

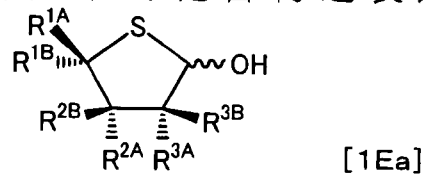
- 4.如請求項1或2之製造法，其中 R^{1A} 及 R^{1B} 係相同或相異，為氫原子、甲基或通式[18]所表示的基



(式中， R^{1a} 表示羥基保護基)， R^{1A} 及 R^{1B} 之至少一者為氫原子以外的取代基。

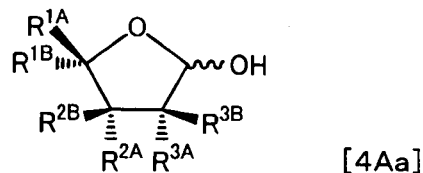
- 5.一種1-(2-去氧-2-氟-4-硫- β -D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶之製造法，其包含以如請求項1至4中任一項所規定的步驟。

- 6.一種通式[1Ea]所表示的化合物之製造法，



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 具有與下述相同的意義)，其特徵為：

使通式[4Aa]所表示的化合物與通式[5]表示的化合物或其鹽反應，



(式中， R^{1A} 及 R^{1B} 係相同或相異，表示氫原子、可經保護的羧基、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的芳基或可經取代的雜環式基， R^{1A} 及 R^{1B} 之至少一者為氫原子以外的取代基； R^{2A} 及 R^{2B} 係相同或相異，表示氫原子、羥基、鹵素原子、氰基、疊氮基、可經保護的胺基、可經保護的羧基、通式[15]所表示的基



(式中， R^{2a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基、可經取代的雜環式基、可經取代的雜環式氧基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{2A} 及 R^{2B} 可一起形成可經取代的 C_{1-6} 亞烷基； R^{3A} 及 R^{3B} 係相同或相異，表示氫原子、羥基、鹵素原子、氰基、疊氮基、可經保護的胺基、可經保護的羧基、通式[16]所表示的基



(式中， R^{3a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基、可經取代的雜環式基、可經取代的雜環式氧基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{3A} 及 R^{3B} 可一起形成可經取代的 C_{1-6} 亞烷基；或 R^{2A} 及 R^{3A} 可一起形成通式[17]所表示的基或連接鍵，



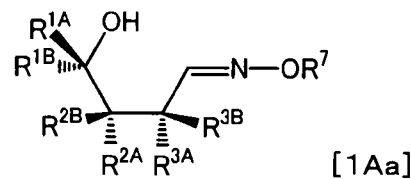
(式中， Y^1 表示可經取代的 C_{1-6} 伸烷基或可經取代的矽氧烷基；左側之連接鍵係與和 R^{2A} 鍵結的碳原子鍵結))；



(式中， R^7 表示氫原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可

經取代的芳基、可經取代的雜環式基或可經取代的矽烷基)；

獲得通式[1Aa]所表示的化合物後，



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^7 具有與前述相同的意義)，

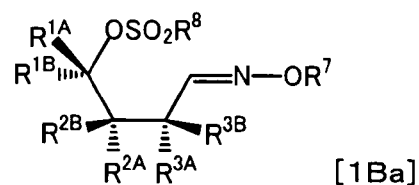
藉由下列(1)或(2)之方法：

「(1)使通式[1Aa]所表示的化合物，於鹼之存在下，與鹵化劑反應的方法；

(2)使通式[1Aa]所表示的化合物，於鹼之存在下，與通式[6]所表示的化合物反應，

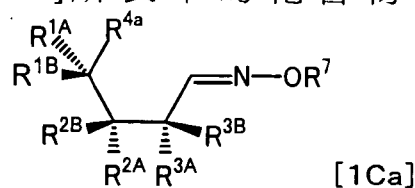


(式中， R^8 表示可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的芳基； X^1 表示鹵素原子)，獲得通式[1Ba]所表示的化合物後，



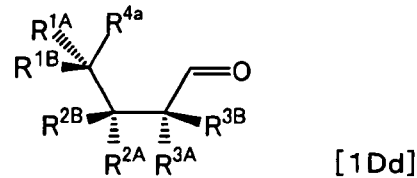
(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^7 及 R^8 具有與前述相同的意義)，使通式[1Ba]所表示的化合物與鹼金屬之鹵化物反應的方法」，

獲得通式[1Ca]所表示的化合物後



(式中， R^{4a} 表示鹵素原子； R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^7 具有與前述相同的意義)，

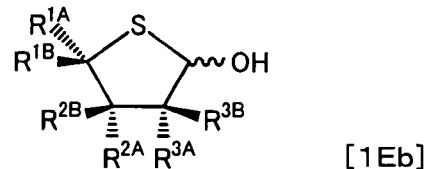
將通式[1Ca]所表示的化合物水解，而獲得通式[1Dd]所表示的化合物後，



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^{4a} 具有與前述相同的意義)，

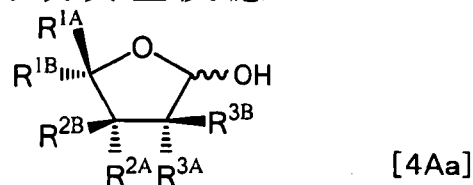
使通式[1Dd]所表示的化合物與硫化合物反應。

7.一種通式[1Eb]所表示的化合物之製造法，



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 具有與下述相同的意義)，

其特徵為：使通式[4Aa]所表示的化合物與通式[5]所表示的化合物或其鹽反應，

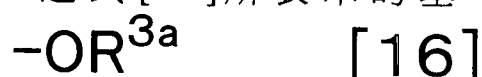


(式中， R^{1A} 及 R^{1B} 係相同或相異，表示氫原子、可經保護的羧基、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的芳基或可經取代的雜環式基， R^{1A} 及 R^{1B} 之至少一者為氫原子以外的取代基； R^{2A} 及 R^{2B} 係相同或相異，表示氫原子、羥基、鹵素原子、氰基、疊氮基、可經保護的胺基、可經保

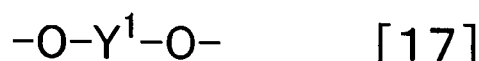
護的羧基、通式[15]所表示的基



(式中， R^{2a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基、可經取代的雜環式基、可經取代的雜環式氧基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{2A} 及 R^{2B} 可一起形成可經取代的 C_{1-6} 亞烷基； R^{3A} 及 R^{3B} 係相同或相異，表示氫原子、羥基、鹵素原子、氰基、疊氮基、可經保護的胺基、可經保護的羧基、通式[16]所表示的基



(式中， R^{3a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基、可經取代的雜環式基、可經取代的雜環式氧基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{3A} 及 R^{3B} 可一起形成可經取代的 C_{1-6} 亞烷基；或 R^{2A} 及 R^{3A} 可一起形成通式[17]所表示的基或連接鍵

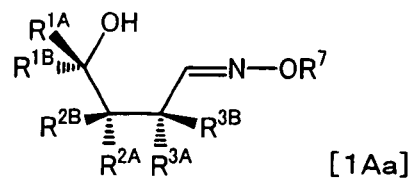


(式中， Y^1 表示可經取代的 C_{1-6} 伸烷基或可經取代的矽氧烷基；左側之連接鍵係與 R^{2A} 所鍵結的碳原子鍵結))，



(式中， R^7 表示氫原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的芳基、可經取代的雜環式基或可經取代的矽烷基)，

獲得通式[1Aa]所表示的化合物後，



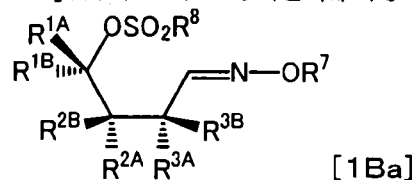
(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^7 具有與前述相同的意義)，

使通式[1Aa]所表示的化合物，於鹼之存在下，與通式[6]所表示的化合物反應，



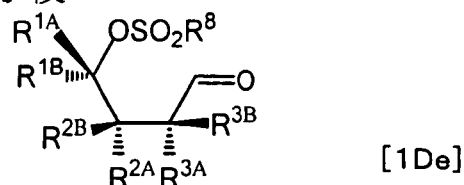
(式中， R^8 表示可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的芳基； X^1 表示鹵素原子)，

獲得通式[1Ba]所表示的化合物後，



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^7 及 R^8 具有與前述相同的意義)，

將通式[1Ba]所表示的化合物水解，獲得通式[1De]所表示的化合物後，



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^8 具有與前述相同的意義)，

使通式[1De]所表示的化合物與硫化合物反應。

- 8.如請求項6或7之製造法，其中 R^{1A} 及 R^{1B} 係相同或相異，為氫原子、可經保護的羧基、可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的芳基， R^{1A} 及 R^{1B} 之至少一者為氫原子以外的取代基； R^{2A} 及 R^{2B} 係相同或相異，為氫原子、通式[15]所表示的基或可經取代的芳基，

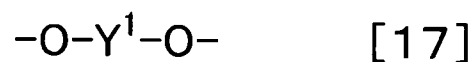


(式中， R^{2a} 表示羥基保護基)；

R^{3A} 及 R^{3B} 係相同或相異，為氫原子、鹵素原子、通式[16]所表示的基



(式中， R^{3a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{2A} 及 R^{3A} 係一起形成通式[17]所表示的基或連接鍵，



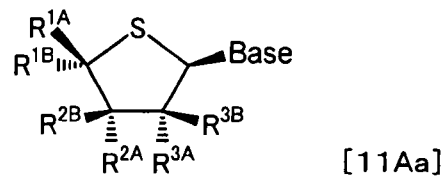
(式中， Y^1 表示可經取代的 C_{1-6} 伸烷基或可經取代的矽氧烷基；左側之連接鍵係與 R^{2A} 所鍵結的碳原子鍵結)。

- 9.如請求項6或7之製造法，其中 R^{1A} 及 R^{1B} 係相同或相異，為氫原子、甲基或通式[18]所表示的基



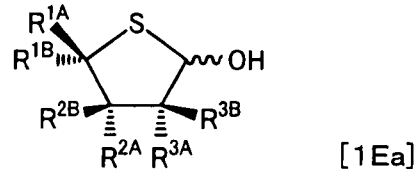
(式中， R^{1a} 表示羥基保護基)， R^{1A} 及 R^{1B} 之至少一者為氫原子以外的取代基。

- 10.一種通式[11Aa]所表示的硫核苷衍生物之製造法，



(式中，Base表示可經保護的核酸鹼基； R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 具有與下述相同的意義)，

其特徵為：藉由如請求項6之製造法所規定的步驟，獲得通式[1Ea]所表示的化合物後，



(式中， R^{1A} 及 R^{1B} 係相同或相異，表示氫原子、可經保護的羧基、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的芳基或可經取代的雜環式基， R^{1A} 及 R^{1B} 之至少一者為氫原子以外的取代基； R^{2A} 及 R^{2B} 係相同或相異，表示氫原子、羥基、鹵素原子、氰基、疊氮基、可經保護的胺基、可經保護的羧基、通式[15]所表示的基

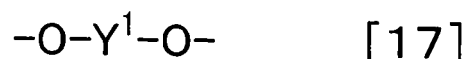


(式中， R^{2a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基、可經取代的雜環式基、可經取代的雜環式氧基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{2A} 及 R^{2B} 可一起形成可經取代的 C_{1-6} 亞烷基； R^{3A} 及 R^{3B} 係相同或相異，表示氫原子、羥基、鹵素原子、氰基、疊氮基、可經保護的胺基、可

經保護的羧基、通式[16]所表示的基



(式中， R^{3a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基、可經取代的雜環式基、可經取代的雜環式氧基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{3A} 及 R^{3B} 可一起形成可經取代的 C_{1-6} 亞烷基；或 R^{2A} 及 R^{3A} 可一起形成通式[17]所表示的基或連接鍵，



(式中， Y^1 表示可經取代的 C_{1-6} 伸烷基或可經取代的矽氧烷基；左側之連接鍵係與 R^{2A} 所鍵結的碳原子鍵結))，

使通式[1Ea]所表示的化合物與通式[7]所表示的化合物或通式[8]所表示的化合物反應，

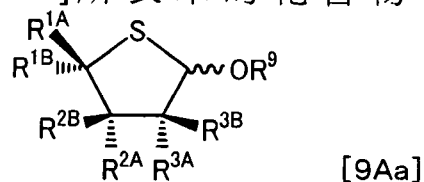


(式中， R^9 表示可經取代的醯基、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯基或可經取代的芳基磺醯基； X^2 表示鹵素原子)，



(式中， R^9 具有與前述相同的意義)，

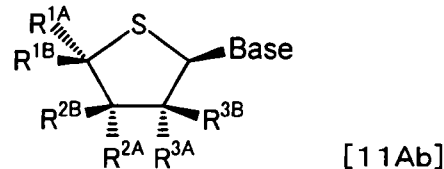
獲得通式[9Aa]所表示的化合物後，



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^9 具有與前述相同的意義)，

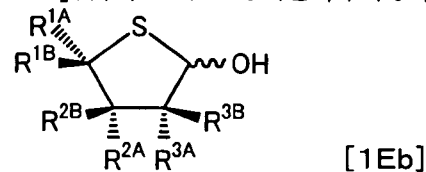
使通式[9Aa]所表示的化合物與經保護的核酸鹼基反應，因應必要，加以脫保護。

11.一種通式[11Ab]所表示的硫核苷衍生物之製造法，



(式中，Base表示可經保護的核酸鹼基； R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 及 R^{3B} 具有與下述相同的意義)，

其特徵為：藉由如請求項7之製造法所規定的步驟，獲得通式[1Eb]所表示的化合物後，



(式中， R^{1A} 及 R^{1B} 係相同或相異，表示氫原子、可經保護的羧基、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的芳基或可經取代的雜環式基， R^{1A} 及 R^{1B} 之至少一者為氫原子以外的取代基； R^{2A} 及 R^{2B} 係相同或相異，表示氫原子、羥基、鹵素原子、氰基、疊氮基、可經保護的胺基、可經保護的羧基、通式[15]所表示的基

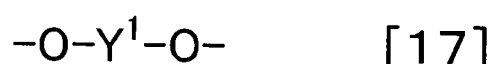


(式中， R^{2a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代

的芳基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基、可經取代的雜環式基、可經取代的雜環式氧基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{2A} 及 R^{2B} 可一起形成可經取代的 C_{1-6} 亞烷基； R^{3A} 及 R^{3B} 係相同或相異，表示氫原子、羥基、鹵素原子、氰基、疊氮基、可經保護的胺基、可經保護的羧基、通式[16]所表示的基



(式中， R^{3a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{2-6} 烯基、可經取代的 C_{2-6} 炔基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基、可經取代的雜環式基、可經取代的雜環式氧基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{3A} 及 R^{3B} 可一起形成可經取代的 C_{1-6} 亞烷基；或 R^{2A} 及 R^{3A} 可一起形成通式[17]所表示的基或連接鍵，



(式中， Y^1 表示可經取代的 C_{1-6} 伸烷基或可經取代的矽氧烷基；左側之連接鍵係與 R^{2A} 所鍵結的碳原子鍵結))，

使通式[1Eb]所表示的化合物與通式[7]所表示的化合物或通式[8]所表示的化合物反應



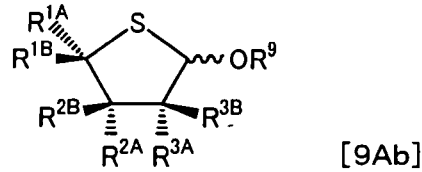
(式中， R^9 表示可經取代的醯基、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯基或可經取代的芳基磺醯基； X^2 表示鹵素原

子)，



(式中， R^9 具有與前述相同的意義)，

獲得通式[9Ab]所表示的化合物後



(式中， R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^9 具有與前述相同的意義)，

使通式[9Ab]所表示的化合物與經保護的核酸鹼基反應，因應必要，加以脫保護。

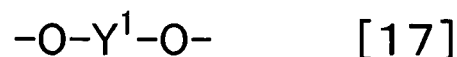
12.如請求項10或11之製造法，其中 R^{1A} 及 R^{1B} 係相同或相異，為氫原子、可經保護的羧基、可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的芳基， R^{1A} 及 R^{1B} 之至少一者為氫原子以外的取代基； R^{2A} 及 R^{2B} 係相同或相異，為氫原子、通式[15]所表示的基或可經取代的芳基，



(式中， R^{2a} 表示羥基保護基)； R^{3A} 及 R^{3B} 係相同或相異，為氫原子、鹵素原子、通式[16]所表示的基

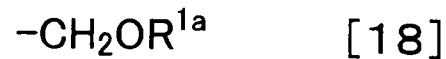


(式中， R^{3a} 表示羥基保護基)、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{1-6} 烷硫基、可經取代的芳氧基、可經取代的芳硫基或可經取代的雜環式硫基；或 R^{2A} 及 R^{3A} 係一起形成通式[17]所表示的基或連接鍵，



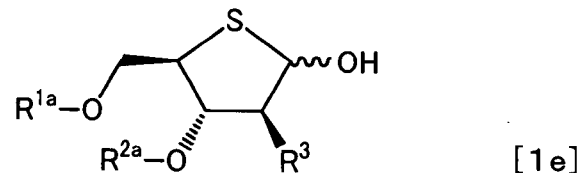
(式中， Y^1 表示可經取代的 C_{1-6} 伸烷基或可經取代的矽氧烷基；左側之連接鍵係與 R^{2A} 所鍵結的碳原子鍵結)；Base為胞嘧啶或經保護的胞嘧啶。

13.如請求項 10 或 11 之製造法，其中 R^{1A} 及 R^{1B} 係相同或相異，為氫原子、甲基或通式[18]所表示的基



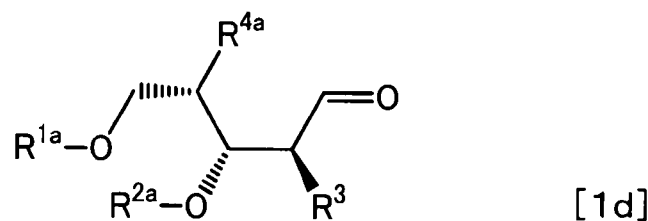
(式中， R^{1a} 表示羥基保護基)， R^{1A} 及 R^{1B} 之至少一者為氫原子以外的取代基。

14.一種通式[1e]所表示的化合物之製造法，



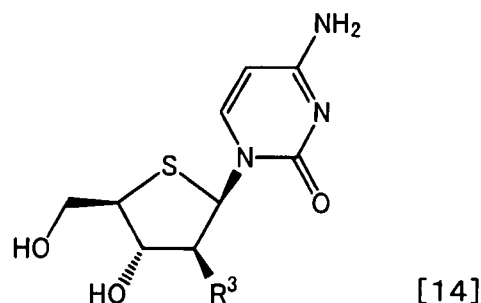
(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 及 R^3 具有與下述相同的意義)，

其特徵為：使通式[1d]所表示的化合物與硫化合物反應，



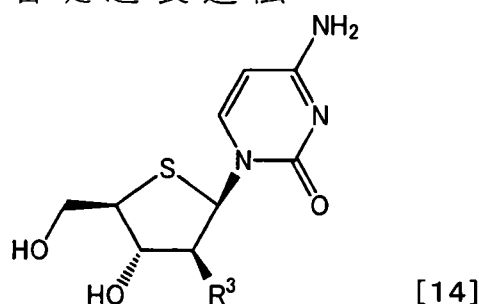
(式中， R^{1a} 表示羥基保護基； R^{2a} 表示羥基保護基；或 R^{1a} 及 R^{2a} 可一起形成可經取代的 C_{1-3} 伸烷基； R^3 表示鹵素原子； R^{4a} 表示鹵素原子)。

15.一種通式[14]所表示的1-(2-去氧-2-鹵-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶之製造法，



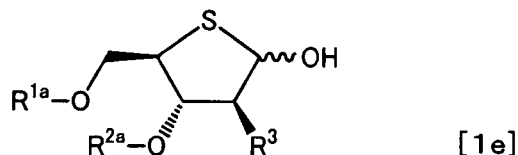
(式中， R^3 表示鹵素原子)，其含有如請求項14之製造法所規定的步驟。

16.一種通式[14]所表示的1-(2-去氧-2-鹵-4-硫- β -D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶之製造法，



(式中， R^3 具有與下述相同的意義)，

其特徵為：藉由如請求項14之製造法所規定的步驟，獲得通式[1e]所表示的化合物後，



(式中， R^{1a} 表示羥基保護基； R^{2a} 表示羥基保護基；或 R^{1a} 及 R^{2a} 可一起形成可經取代的 C_{1-3} 伸烷基； R^3 表示鹵素原子)，

使通式[1e]所表示的化合物與通式[7]所表示的化合物或通式[8]所表示的化合物反應，



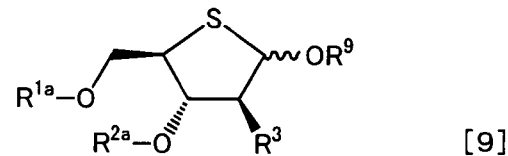
(式中， R^9 表示可經取代的醯基、可經取代的 C_{1-6}

烷基磺醯基或可經取代的芳基磺醯基； X^2 表示鹵素原子)



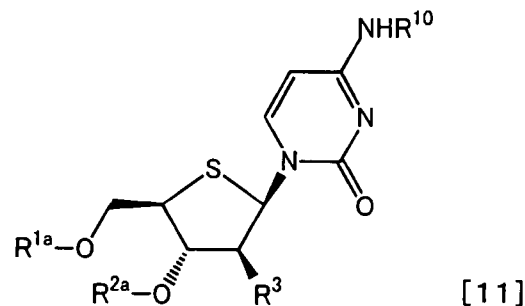
(式中， R^9 具有與前述相同的意義)，

獲得通式[9]所表示的化合物後，



(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 R^9 具有與前述相同的意義)，
藉由下列之(1)~(4)之任一者之方法：

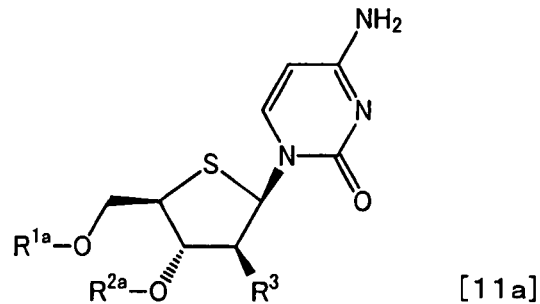
「(1)使通式[9]所表示的化合物與經保護的胞嘧啶或經保護的 N^4 -醯基胞嘧啶反應，獲得通式[11]所表示的化合物後



(式中， R^{10} 表示氫原子或可經取代的醯基； R^{1a} 、 R^{2a} 及 R^3 具有與前述相同的意義)，

將通式[11]所表示的化合物加以脫保護的方法；

(2)使通式[9]所表示的化合物與經保護的胞嘧啶反應，獲得通式[11a]所表示的化合物後，



(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 及 R^3 具有與前述相同的意義)，

使通式[11a]所表示的化合物與通式[12]所表示的化合物或通式[13]所表示的化合物反應，

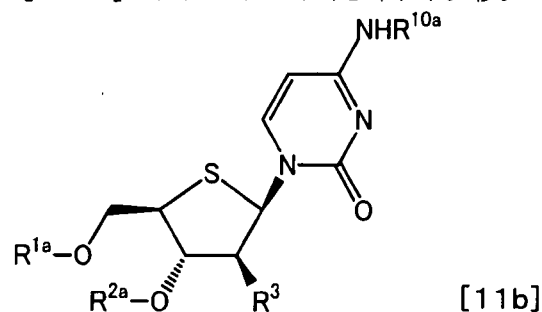


(式中， R^{10a} 表示可經取代的醯基； X^4 表示鹵素原子)



(式中， R^{10a} 具有與前述相同的意義)，

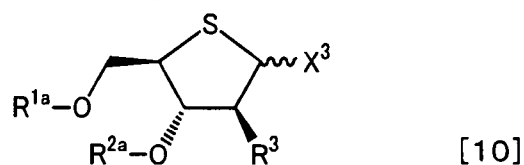
獲得通式[11b]所表示的化合物後，



(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 R^{10a} 具有與前述相同的意義)，

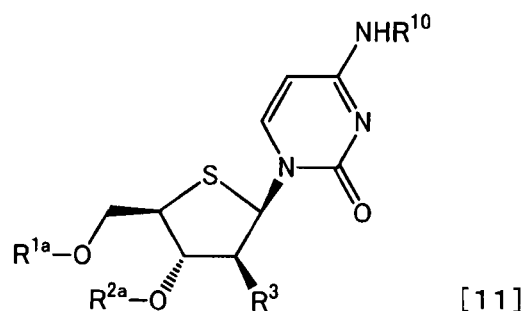
將通式[11b]所表示的化合物加以脫保護的方法；

(3)將通式[9]所表示的化合物加以鹵化，獲得通式[10]所表示的化合物後，



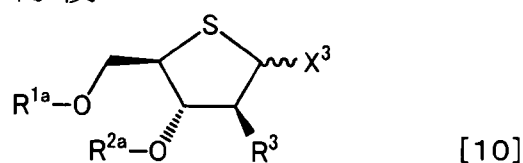
(式中， X^3 表示鹵素原子； R^{1a} 、 R^{2a} 及 R^3 具有與前述相同的意義)，

藉由使通式[10]所表示的化合物與經保護的胞嘧啶或經保護的 N^4 -醯基胞嘧啶反應，獲得通式[11]所表示的化合物後，

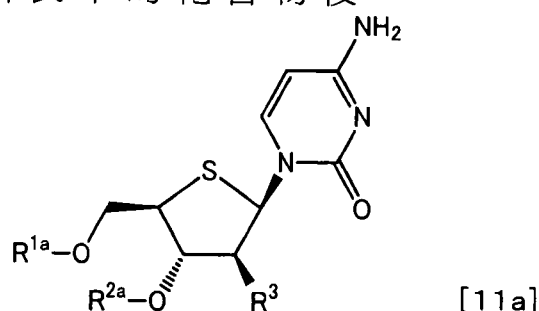


(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 R^{10} 具有與前述相同的意義)，
將通式[11]所表示的化合物加以脫保護的方法；

(4)將通式[9]所表示的化合物鹵化，獲得通式[10]所表示的化合物後



(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 X^3 具有與前述相同的意義)，
使通式[10]所表示的化合物與經保護的胞嘧啶反應，獲得通式[11a]所表示的化合物後，



(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 及 R^3 具有與前述相同的意義)，
使通式[11a]所表示的化合物與通式[12]所表示的

化合物或通式[13]所表示的化合物反應，

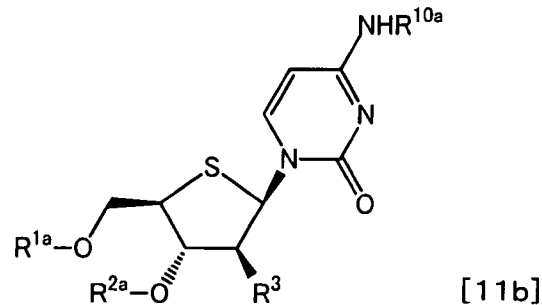


(式中， R^{10a} 及 X^4 具有與前述相同的意義)



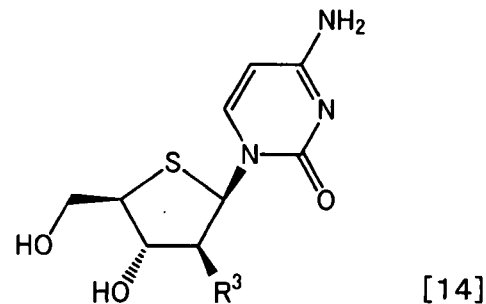
(式中， R^{10a} 具有與前述相同的意義)，

獲得通式[11b]所表示的化合物後，



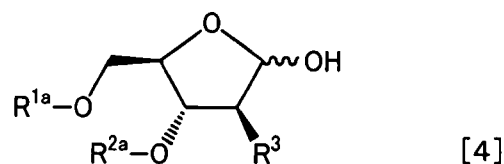
(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 R^{10a} 具有與前述相同的意義)，將通式[11b]所表示的化合物加以脫保護的方法，而加以製造。

17.一種通式[14]所表示的1-(2-去氧-2-鹵-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶之製造法，



(式中， R^3 具有與下述相同的意義)，

其特徵為：使通式[4]所表示的化合物與通式[5]所表示的化合物或其鹽反應，

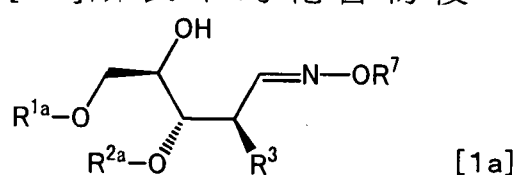


(式中， R^{1a} 表示羥基保護基； R^{2a} 表示羥基保護基；或， R^{1a} 及 R^{2a} 可一起形成可經取代的 C_{1-3} 伸烷基； R^3 表示鹵素原子)，



(式中， R^7 表示氫原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的芳基、可經取代的雜環式基或可經取代的矽烷基)，

獲得通式[1a]所表示的化合物後，



(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 R^7 具有與前述相同的意義)，藉由下列(1)或(2)之方法：

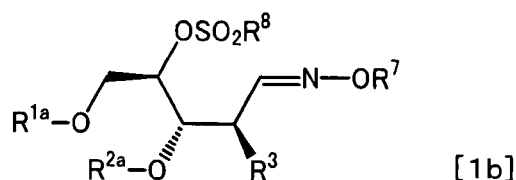
「(1)使通式[1a]所表示的化合物，於鹼之存在下，與鹵化劑反應的方法；

(2)使通式[1a]所表示的化合物，於鹼之存在下，與通式[6]所表示的化合物反應



(式中， R^8 表示可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的芳基； X^1 表示鹵素原子)，

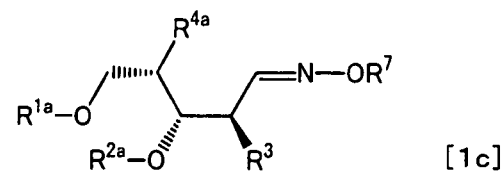
獲得通式[1b]所表示的化合物後，



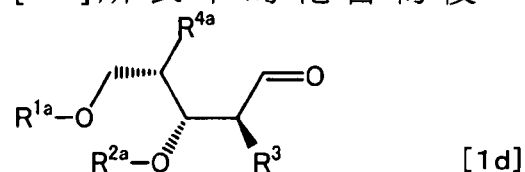
(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^7 及 R^8 具有與前述相同的意義)，

使通式[1b]所表示的化合物與鹼金屬之鹵化物反應的方法」，

獲得通式[1c]所表示的化合物後



(式中， R^{4a} 表示鹵素原子； R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 R^7 具有與前述相同的意義)，將通式[1c]所表示的化合物水解，獲得通式[1d]所表示的化合物後，



(式中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 及 R^{4a} 具有與前述相同的意義)，藉由如請求項16之製造法所規定的步驟而加以製造。

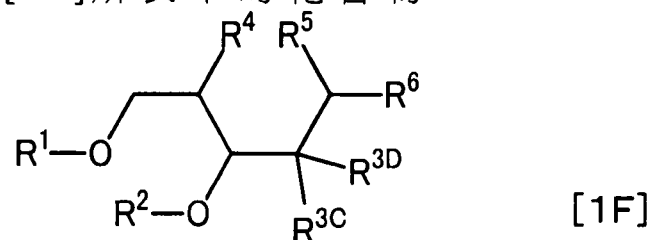
18.如請求項16或17之製造法，其中 R^3 為氟原子； R^{10a} 為乙醯基。

19.如請求項14、16至17中任一項之製造法，其中 R^{1a} 為可經取代的苄醯基； R^{2a} 為可經取代的苄醯基。

20.如請求項16或17之製造法，其中(1)~(4)中任一者之方法係(4)之方法。

21.如請求項20之製造法，其係將通式[11b]所表示的化合物以固體單離。

22.一種通式[1F]所表示的化合物，



(式中， R^1 表示羥基保護基； R^2 表示羥基保護基；或 R^1 及 R^2 可一起形成可經取代的 C_{1-3} 伸烷基； R^{3C} 表示氫原子、鹵素原子、通式[16]所表示的基



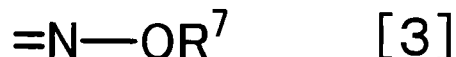
(式中， R^{3a} 表示羥基保護基)或可經取代的 C_{1-6} 烷基； R^{3D} 表示氫原子、鹵素原子、通式[16]所表示的基



(式中， R^{3a} 具有與前述相同的意義)或可經取代的 C_{1-6} 烷基； R^4 表示鹵素原子、羥基、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經取代的芳基磺醯氧基； R^5 及 R^6 一起表示成為通式[2]所表示的基



(式中， Y 表示氧原子或通式[3]所表示的基



(式中， R^7 表示氫原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的芳基、可經取代的雜環式基或可經取代的矽烷基))；或， R^4 及 R^5 一起表示成為硫原子； R^6 表示羥基；惟， R^5 及 R^6 一起成為式[2a]所表示的基的情形，



R^{3C} 及 R^{3D} 之一者為鹵素原子，另一者為氫原子， R^4 為鹵素原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經取代的芳基磺醯氧基； R^4 及 R^5 一起成為硫原子， R^{3C} 及 R^{3D} 之一者為氫原子的情形，另一者鹵素原子或可經取代的 C_{1-6} 烷基；

R^5 及 R^6 一起成為通式[3]所表示的基



(式中， R^7 具有與前述相同的意義)， R^{3C} 及 R^{3D} 之一者為通式[16]所表示的基



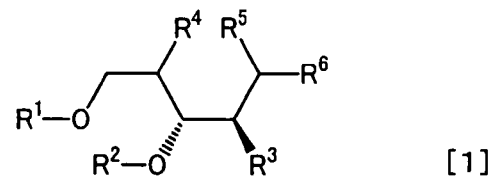
(式中， R^{3a} 具有與前述相同的意義)，另一者為氫原子， R^4 為碘原子、羥基、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經取代的芳基磺醯氧基的情形， R^1 為可經取代的醯基， R^2 為可經取代的醯基；

R^5 及 R^6 一起成為通式[3]所表示的基



(式中， R^7 具有與前述相同的意義)， R^{3C} 及 R^{3D} 之一者為氫原子，另一者為氫原子， R^4 為羥基的情形， R^1 為可經取代的芳醯基， R^2 為可經取代的芳醯基)。

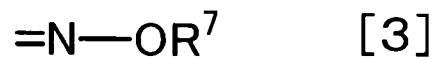
23.一種通式[1]所表示的化合物，



(式中， R^1 表示羥基保護基； R^2 表示羥基保護基；或， R^1 及 R^2 可一起形成可經取代的 C_{1-3} 伸烷基； R^3 表示鹵素原子； R^4 表示鹵素原子、羥基、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經取代的芳基磺醯氧基； R^5 及 R^6 一起表示成為通式[2]所表示的基



(式中， Y 表示氧原子或通式[3]所表示的基



(式中， R^7 表示氫原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的芳基、可經取代的雜環式基或可經取代的矽烷基))；或， R^4 及 R^5 一起表示成爲硫原子； R^6 表示羥基；惟， R^5 及 R^6 一起成爲式[2a]所表示的基的情形，



R^4 爲鹵素原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經取代的芳基磺醯氧基)。

24.如請求項23之化合物，其中 R^1 爲羥基保護基； R^2 爲羥基保護基； R^3 爲氟原子。

25.如請求項23或24之化合物，其中 R^4 爲鹵素原子、羥基、可經取代的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或可經取代的芳基磺醯氧基； R^5 及 R^6 一起成爲通式[2]所表示的基



(式中， Y 表示氧原子或通式[3]所表示的基



(式中， R^7 表示氫原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的芳基、可經取代的雜環式基或可經取代的矽烷基))。

26.如請求項23或24之化合物，其中 R^4 及 R^5 一起爲硫原子； R^6 爲羥基。