

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99126679

C07D 333/34 (2006.01)

※申請日期：99. 7. 14

※IPC 分類：

C07D 263/12 (2006.01)

C07D 265/28 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

三氟烷基-苯基及雜環硫醯胺的製備方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF TRIFLUOROALKYL-PHENYL AND HETEROCYCLIC SULFONAMIDES

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

惠氏公司 / WYETH

代表人：(中文/英文)

卡南 威廉 H. / CALNAN, WILLIAM H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州麥迪遜市·吉拉達農場 5 號

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, U. S. A.

國籍：(中文/英文)

美國 / U. S. A.

## 三、發明人：(共 12 人)

姓名：(中文/英文)

1. 康諾利 特倫西 J. / CONNOLLY, TERRENCE JOSEPH
2. 陳慧燕 / CHAN, ANITA WAI-YIN
3. 丁志賢 / DING, ZHIXIAN
4. 佛斯 莫蘇米 R. / GHOSH, MOUSUMI R.
5. 史辛旭 / SHI, XINXU
6. 任建新 / REN, JIANXIN
7. 翰森 艾力克 / HANSEN, ERIC
8. 法爾 羅傑 / FARR, ROGER
9. 麥克文 麥克 / MACEWAN, MICHAEL
10. 亞利瑪丹諾夫 阿薩夫 / ALIMARDANOV, ASAF
11. 尼基登克 安東尼亞 / NIKITENKO, ANTONIA
12. 波托斯基 約翰 / POTOSKI, JOHN

國籍：(中文/英文)

1. 加拿大 / CANADA
- 2.-9. 11. 12. 美國 / U. S. A.
10. 亞塞拜然 / AZERBAIJAN

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2007/07/16、 60/959,659

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

#### 發明背景

本發明係有關於可用以治療阿滋海默氏症  
5 (Alzheimer's disease)之 $\beta$ 澱粉樣產生之抑制劑。

### 【先前技術】

阿滋海默氏症(AD)為老年人最常見的痴呆(喪失記憶)  
形式。腦部內所發現之AD的主要病理性病灶係由呈斑形式  
之 $\beta$ 澱粉樣蛋白質的細胞外沈積、及血管病與凝集的高磷酸  
10 化 $\tau$ (tau)蛋白之細胞內神經原纖維纏結所組成。最近的證據  
已顯示腦中之高 $\beta$ 澱粉樣含量不僅發生在 $\tau$ 病徵之前，而且  
與認知力下降有關。進一步表示 $\beta$ 澱粉樣在AD中之致病角  
色，最近的研究已證明凝集的 $\beta$ 澱粉樣對細胞培養中之神經  
元具毒性。

15 已證明雜環-及苯基-磺醯胺化合物，特別為含氟-及三  
氟烷基-之雜環磺醯胺化合物可用以抑制 $\beta$ 澱粉樣產生。

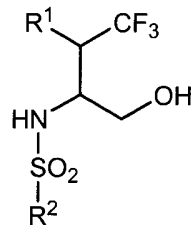
本項技藝需要的是用於製備可用以抑制 $\beta$ 澱粉樣產生  
之磺醯胺化合物的替代方法。

### 【發明內容】

#### 20 發明概要

本發明一方面係提供使用N-三氟乙醯基嗎啉以製備三  
氟烷基-苯基及雜環磺醯胺化合物之方法。

本發明另一方面係提供使用N-三氟乙醯基嗎啉以製備  
以下結構之磺醯胺化合物(其中 $R^1$ 及 $R^2$ 如下文定義)的方法。

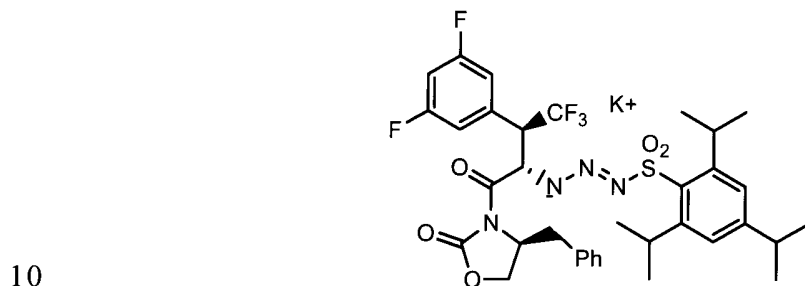


本發明另一方面係提供使用N-三氟乙醯基嗎啉以製備5-氯-噻吩-2-磺酸[(1S, 2R-2-(3,5-二氟-苯基)-3,3,3-三氟-1-羥基甲基-苯基)-醯胺]的方法。

- 5 本發明又另一方面係提供可用以製備5-氯-噻吩-2-磺酸[(1S, 2R-2-(3,5-二氟-苯基)-3,3,3-三氟-1-羥基甲基-丙基)-醯胺]之中間產物。

本發明又另一方面係提供N-三氟乙醯基嗎啉。

本發明又另一方面係提供以下化合物。



本發明又另一方面係提供使用N-三氟乙醯基嗎啉以將化學化合物三氟乙醯基化之方法。

本發明其它方面及優點可自以下實施方式而輕易瞭解。

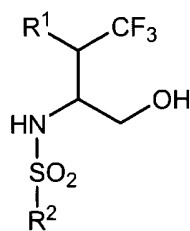
### 【實施方式】

- 15 較佳實施例之詳細說明

本發明係提供新穎三氟乙醯基化試劑，亦即N-三氟乙醯基嗎啉。亦提供使用該新穎三氟乙醯基化試劑以製備磺醯胺化合物，其包括苯基及雜環磺醯胺化合物之方法。亦描述可用以製備這些磺醯胺化合物之中間產物。

可使用文中所述之方法以製備雜環及苯基磺醯胺化合物之鏡像異構物、非對映異構物或混合物。在一實施例中，使用三氟乙醯基嗎啉所製成之該磺醯胺化合物為苯基磺醯胺。在另一實施例中，使用三氟乙醯基嗎啉所製成之該磺醯胺化合物為雜環磺醯胺化合物。在另一實施例中，使用

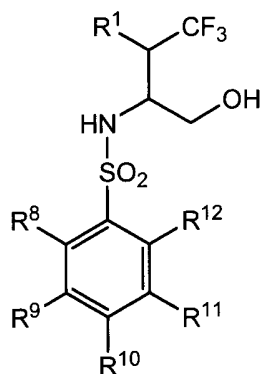
5 三氟乙醯基嗎啉所製成之該磺醯胺化合物具有以下結構：



其中R<sup>1</sup>係選自C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>烷基、經取代之C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>環烷基、經取代之C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>環烷基、芳基、經取代之芳基、

10 雜芳基、及經取代之雜芳基；R<sup>2</sup>為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基。

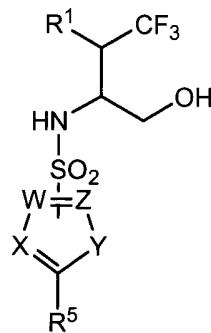
在又另一實施例中，該磺醯胺化合物具有以下結構：



其中，R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、及R<sup>12</sup>係獨立選自H、鹵素、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷氧基，經取代之C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷氧基、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基、及經取代之C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基；或R<sup>8</sup>及R<sup>9</sup>、及R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>、或R<sup>10</sup>及R<sup>11</sup>經稠合以形成(i)含有3至8個碳原子之以碳為主的飽和環；(ii)含有3至8個碳原子之以碳為主的不飽和環；

15

或(iii)在其主鏈中含有1至3個選自O、N、及S之雜原子的雜環族環；其中環(i)至(iii)可經1至3個取代基(其包括C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基或經取代之C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)取代。在另一實施例中，該磺醯胺化合物具有以下結構：



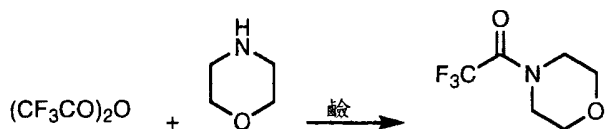
5

其中，W、Y及Z係獨立選自C、CR<sup>6</sup>及N，其中W、Y或Z中至少一種為C；X係選自O、S、SO<sub>2</sub>、及NR<sup>7</sup>；R<sup>5</sup>係選自H、鹵素、及CF<sub>3</sub>；R<sup>6</sup>係選自H、鹵素、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基、及經取代之C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基；R<sup>7</sup>係選自H、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基、及C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>環烷基。

10 在又另一實施例中，如文中所述製成之該磺醯胺化合物為5-氯-噻吩-2-磺酸[(1S, 2R)-2-(3,5-二氟-苯基)-3,3,3-三氟-1-羥基甲基-丙基]-醯胺。

該N-三氟乙醯基嗎啉試劑係藉添加三氟乙酸酐至嗎啉及鹼之混合物而製成。本發明者已發現此種添加順序可對  
 15 該反應之放熱性提供最佳之控制。然而，以其它順序添加該等試劑仍可得到該新穎N-三氟乙醯基嗎啉。見圖解1。熟悉本項技藝者可輕易地選擇適用於製備該新穎N-三氟乙醯基化試劑之鹼。該鹼較佳可中和三氟乙酸副產物。在一實施例中，該鹼尤其為三烷基胺(諸如三乙胺)、N-乙基二異丙  
 20 胺或N-甲基嗎啉。可使用各種技術，尤其包括蒸餾以離析

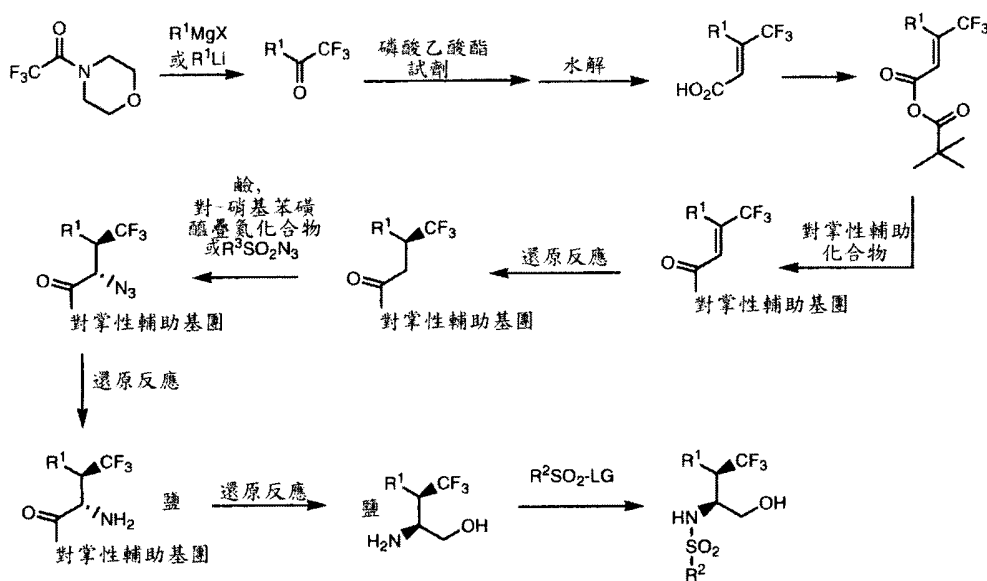
該產物。在一實施例中，該三氟乙醯基化試劑係藉使三氟乙醯酐、嗎啉、及三乙胺(TEA)進行反應而製成。



圖解1

- 5 該三氟乙醯化化合物可用於各種應用，其包括三氟乙醯化反應。

在本發明一方面中，該新穎三氟乙醯化試劑特別可用以製備磺醯胺化合物。見圖解2，其中 $R^1$ - $R^3$ 及LG如下文定義。



10

圖解2

文中使用之該名詞“烷基”係指直鏈-及分支鏈-飽和脂肪族烴基。在一實施例中，烷基具有1至約8個碳原子(亦即 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 或 $C_8$ )。在另一實施例中，烷基具有至約6個碳原子(亦即 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 或 $C_6$ )。在

15 另一實施例中，烷基具有1至約4個碳原子(亦即 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$

或C<sub>4</sub>)。

文中使用之該名詞“環烷基”係指環系飽和脂肪族烴基。在一實施例中，環烷基具有3至約8個碳原子(亦即C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>或C<sub>8</sub>)。在另一實施例中，環烷基具有3至5約6個碳原子(亦即C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>或C<sub>6</sub>)。

該等名詞“經取代之烷基”及“經取代之環烷基”係分別指具有一或多個取代基，其包括，但不限於：氫、鹵素、CN、OH、NO<sub>2</sub>、胺基、芳基、雜環系、烷氧基、芳氧基、烷羰基、烷羧基、胺基、及芳硫基之烷基及環烷基。

10 如文中使用之該名詞“芳硫基”係指S(芳基)，其中連接點係經由該硫原子且該芳基可如上述經取代。

如文中使用之該名詞“芳氧基”係指O(烷基)，其中連接點係經由該氧原子且該芳基可如上述經取代。

15 如文中使用之該名詞“芳氧基”係指O(芳基)，其中連接點係經由該氧原子且該芳基可如上述經取代。

如文中使用之該名詞“烷羰基”係指C(O)(烷基)，其中連接點係經由該羰基分子團之碳原子且該烷基可如上述經取代。

20 如文中使用之該名詞“烷羰基”係指C(O)O(烷基)，其中連接點係經由該羰基分子團之碳原子且該烷基可如上述經取代。

如文中使用之該名詞“烷胺基”係兼指第二及第三胺，其中連接點係經由該氮原子且該等烷基可如上述經取代。該等烷基可相同或不同。

如文中使用之該名詞“鹵素”係指Cl、Br、F或I基團。

如文中使用之該名詞“芳基”係指，例如具有約6至14個碳原子之芳香族碳環系，其可包括單一環或稠合或鍵聯在一起之多個芳香族環，其中該等稠環或鍵聯環之至少一部份可形成共軛芳香族系統。該芳基包括，但不限於：苯基、萘基、聯苯基、蔥基、四氫萘基、菲基、茛基、苯并萘基、及蒾基。

該名詞“經取代之芳基”係指經一或多個取代基取代之芳基，該等取代基包括鹵素、CN、OH、NO<sub>2</sub>、胺基、烷基、環烷基、烯基、炔基、烷氧基、C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>全氟烷基、C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>全氟烷氧基、芳氧基、烷基氧(其包括-O-(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>烷基)或-O-(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>取代之烷基))、烷羰基(其包括-CO-(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>烷基)或-CO-(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>取代之烷基))、烷羧基(其包括-COO-(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>烷基)或-COO-(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>取代之烷基))、-C(NH<sub>2</sub>)=N-OH、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>取代之烷基)、-O-CH<sub>2</sub>-芳基、烷胺基、芳硫基、芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基，該等基團可經取代。經取代之芳基較佳經1至約4個取代基取代。

如文中使用之該名詞“雜環”或“雜環系”可交替使用以指安定、飽和或部份不飽和之3-至9-員單環系或多環系雜環系環。該雜環系環之主鏈具有碳原子及一或多個包括氮、氧、及硫原子之雜原子。在一實施例中，該雜環系環之主鏈具有1至約4個雜原子。當該雜環系環之主鏈含有氮或硫原子時，該等氮或硫原子可經氧化。該名詞“雜環”或“雜環

系”亦指多環系環，其中一雜環系環係與具有約6至約14個碳原子之芳基環稠合。該可經由雜原子或碳原子而連接至芳基環之雜環系環可以使所形成雜環系環結構具化學化安定性。在一實施例中，該雜環系環包括具有2至5個環之多環族系統。

各種雜環系基團在本項技藝中係已知且包括，但不限於：含氧環、含氮環、含硫環、含混合雜原子之環、含稠合雜原子之環、及彼等之組合。雜環系基團之實例包括，但不限於：四氫呋喃基、哌啶基、2-側氧基哌啶基、吡咯啉基、嗎啉基、硫碼啉基、硫碼啉基亞砷、哌喃基、哌啉基(pyronyl)、戴奧辛基(dioxinyl)、哌啉基、二硫醇基、噁硫醇基、二噁唑基、噁噻唑基、噁吡啉基、噁噻吡啉基、苯并哌喃基、苯并噁吡啉基及二苯并哌喃基。

如文中使用之該名詞“雜芳基”係指安定之含芳香族5-至14-員單環系或多環系雜原子之環。該雜芳基環之主鏈具有碳原子及一或多個包括氮、氧、及硫原子之雜原子。在一實施例中，該雜芳基環之主鏈含有1至約4個雜原子。當該雜芳基環之主鏈含有氮或硫原子時，該等氮或硫原子可經氧化。該名詞“雜芳基”亦指多環系環，其中一雜芳基環係與一芳基環稠合。該可經由雜原子或碳原子而連接至芳基環之雜芳基環可以使所形成雜環系環結構具有化學安定性。在一實施例中，該雜芳基環包括具有2至5個環之多環族系統。

各種雜芳基在本項技藝中係已知且包括，但不限於：含氧環、含氮環、含硫環、含混合雜原子之環、含稠合雜

原子之環、及彼等之組合。雜芳基之實例包括，但不限於：  
 呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、吡啶基、嗒  
 吡基(pryidazinyl)、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、氮呋基  
 (azepinyl)、噻吩基、二硫醇基、噁硫醇基、噁唑基、噻唑  
 5 基、噁二唑基、噁三唑基、氧呋基(oxepinyl)、硫呋基  
 (thiepinyl)、二氮呋、苯并呋喃基、噻茛基(thionaphthene)、  
 吲哚基、咪唑基(benzazolyl)、嘌呤基、哌喃吡咯基、異  
 引唑基、吲哚噁吡基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、  
 苯并偶氮基(benzodiazonyl)、茶啶基、苯并噻吩基、吡啶吡  
 10 啶基、吡啶基、吡嗪基、及嘌呤基環。

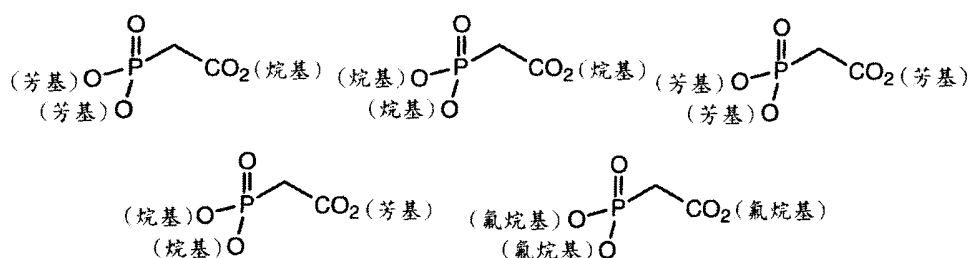
如文中使用，該名詞“經取代之雜環”及“經取代之雜環  
 基”係指具有一或多個取代基之雜環或雜芳基，該等取代基  
 包括鹵素、CN、OH、NO<sub>2</sub>、胺基、烷基、環烷基、烯基、  
 炔基、C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>全氟烷基、C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>全氟烷氧基、烷氧基、芳  
 15 氧基、烷基氧(其包括-O-(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>烷基)或-O-(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>取代  
 之烷基))、烷羰基(其包括-CO-(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>烷基)或-CO-(C<sub>1</sub>至  
 C<sub>10</sub>取代之烷基))、烷羧基(其包括-COO-(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>烷基)或  
 -COO-(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>取代之烷基))、-C(NH<sub>2</sub>)=N-OH、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>至  
 C<sub>10</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>取代之烷基)、-O-CH<sub>2</sub>-芳基、烷胺  
 20 基、芳硫基、芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜  
 芳基，該等基團可選擇性經取代。經取代雜環或雜芳基可  
 具有1、2、3或4個取代基。

#### 磺醯胺化合物之製備

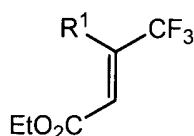
製備該等磺醯胺化合物之第一步驟包括使N-三氟乙醯

基嗎啉與 $R^1MgX$ 或 $R^1Li$ 進行反應，其中 $X$ 為 $Br$ 、 $Cl$ 或 $I$ ，且 $R^1$ 係選自 $C_1$ 至 $C_{10}$ 烷基、 $C_1$ 至 $C_{10}$ 取代之烷基、 $C_3$ 至 $C_8$ 環烷基、 $C_3$ 至 $C_8$ 取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、及經取代之雜芳基。在一實施例中，該製備磺醯胺化合物之第一步驟可得到 $R^1C(O)CF_3$ ，其中 $R^1$ 如上文定義。在另一實施例中，可製成1-(3,5-二氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮。在一實例中，係使N-三氟乙醯基嗎啉與3,5-二氟苯基溴化鎂反應以得到1-(3,5-二氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮。

然後使用磷酸乙酸酯試劑縮合該 $R^1C(O)CF_3$ 產物。在一實施例中，該磷酸乙酸酯試劑為磷酸乙酸三烷基酯，其中該等烷基係相同或不同；磷酸乙酸三芳酯，其中該等芳基係相同或不同；磷酸乙酸二烷基芳酯，其中該等烷基係相同或不同；磷酸乙酸二芳基烷基酯，其中該等芳基係相同或不同；或磷酸乙酸氟烷基酯，其中該等氟烷基係相同或不同。在另一實施例中，該磷酸乙酸酯試劑係選自以下中之一種。在另一實施例中，該磷酸乙酸酯試劑為磷酸乙酸三乙酯。



該縮合反應可產生該結構之化合物，其中 $R^1$ 如上文定義。該產物可以呈單一異構物或異構物之混合物形式存在。



在另一實施例中，該縮合反應可產生3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸乙酯。在一實施例中，係使用磷酸乙酸三乙酯使1-(3,5-二氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮進行反應以得到呈E-/Z-異構物之混合物形式之3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三  
5 氟-丁-2-烯酸乙酯，其中該E-異構物為主要成份。

然後使用熟悉本項技藝者已知之標準條件及試劑，諸如水性鹼，將該混合物水解成對應羧酸。熟悉本項技藝者可輕易地選擇適於進行水解之水性鹼，其包括，但不限於：鹼金屬氫氧化物，諸如氫氧化鉀、氫氧化鈉、及氫氧化鋰。  
10 在一實施例中，該鹼為鹼金屬氫氧化物，其包括在四氫呋喃(THF)與水之混合物中之KOH。

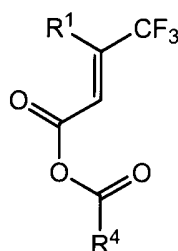
然後可藉將該溶液之pH調整至0至 $5\pm 0.5$ (在酸添加前，該pH為10-14)而離析該羧酸。在一實施例中，該pH小於約 $3\pm 0.5$ 。典型上，係使用酸以調整pH。熟悉本項技藝者可輕易選擇適用於調整pH之酸，其尤其包括，例如鹽酸、  
15 硫酸、磷酸。然後可藉使用熟悉本項技藝者很容易選擇之溶劑而進行萃取以離析該產物。典型上，係使用有機溶劑(諸如THF)以進行萃取。然後藉減少該溶劑之體積以沈澱該產物而收集該產物，可使用熟悉本項技藝者已知之技術以收  
20 集該產物，該等技術尤其包括過濾、離心。該主要異構物較佳為E-異構物。在一實施例中，該Z-異構物之存在量小於約5%。在另一實施例中，該Z-異構物之存在量為約1至約5%。然而，熟悉本項技藝者可知該Z-異構物之存在並不影響所欲產物之產生及/或離析。在一實施例中， $R^1C(CF_3)=CHCO_2H$ ，

其中R<sup>1</sup>如上文定義，係得自該水解反應。在另一實施例中，可製成E-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸。

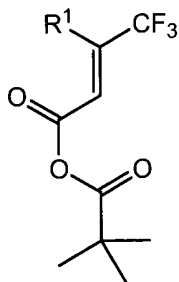
然後使用熟悉本項技藝者已知之技術及試劑使該羧酸轉化成混合酸酐。該混合酸酐較佳經由該羧酸與醯氯之反應而形成。在一實施例中，該醯氯為ClC(O)R<sup>4</sup>，其中R<sup>4</sup>為C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基。在另一實施例中，該醯氯為三甲基乙醯氯。典型上，係在鹼存在下，在惰性溶劑內進行該反應。熟悉本項技藝者可選擇合適的鹼以自該羧酸摘取酸性氫而形成該酸酐。可用於該步驟之鹼的實例包括，但不限於：三烷基胺(諸如三乙胺)、N-乙基二異丙胺或N-甲基嗎啉。

如文中使用之該名詞“惰性溶劑”對欲進行之反應具專一性。因此，惰性溶劑係指不會與文中之試劑或化學反應進行反應或干擾之溶劑。熟悉本項技藝者可利用本專利說明書之教示及文中欲進行之特定反應可輕易地選擇合適的惰性溶劑。

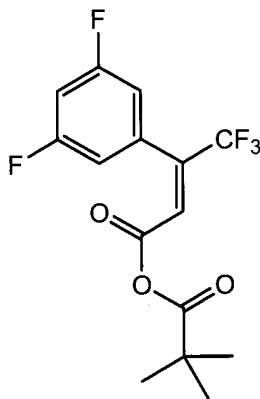
因此，熟悉本項技藝者可輕易地選擇適用於製備該混合酸酐之惰性溶劑，其包括，但不限於：醚或烴溶劑。在一實施例中，該四氫呋喃為未經取代之四氫呋喃(THF)。在另一實施例中，該四氫呋喃為2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)。在一實施例中，係製備以下結構之化合物，其中R<sup>1</sup>及R<sup>4</sup>如上文定義：



在另一實施例中，係製備以下結構之化合物，其中R<sup>1</sup>如上文定義：



在另一實施例中，可製備以下混合酸酐：



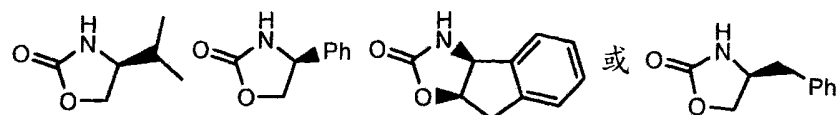
5

然後使該混合酸酐與對掌性輔助化合物進行反應。在一實施例中，係在強鹼存在下，使該混合酸酐與對掌性輔助化合物進行反應。用於本反應之強鹼的鹼性必須足以自該對掌性輔助化合物摘取酸性質子以使該對掌性輔助化合物可以與混合酸酐進行反應。典型上，該對掌性輔助化合物可形成中間產物化合物，諸如對應鋰化對掌性輔助基團，其接著與該混合酸酐進行反應。熟悉本項技藝者可輕易選擇適用於本步驟之強鹼，其包括，但不限於：二異丙胺鋰、正-己基鋰、正-丁基鋰、第二-丁基鋰、雙(三甲基甲矽烷基胺)鋰、雙(三甲基甲矽烷基胺)鈉或雙(三甲基甲矽烷基胺)鋰。在另一實施例中，係在質子清除劑存在下，使該

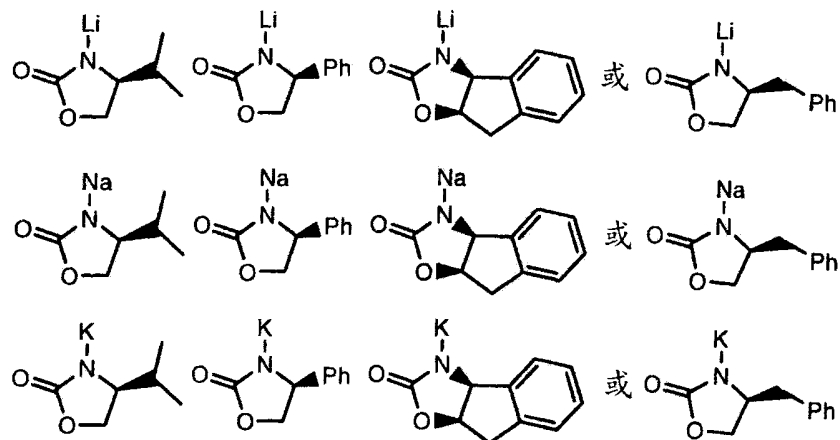
對掌性輔助化合物與混合酸酐進行反應。如文中使用，該名詞“質子清除劑”係指可以在溶液中與游離態質子反應之化學化合物。熟悉本項技藝者可輕易選擇適用於文中之質子清除劑。該質子清除劑較佳為三烷基胺(諸如三乙胺)、

- 5 N-乙基二異丙胺或N-甲基嗎啉。熟悉本項技藝者亦瞭解這些反應係在另一惰性溶劑中進行，該惰性溶劑包括，但不限於：THF及2-MeTHF。在一實例中，係在鋰二異丙胺鋰在THF中之溶液的存在下，使該混合酸酐經4-(S)-苄基-噁唑啉-2-酮偶合。在另一實施例中，係在氯化鋰及三乙胺存在
- 10 下，使該混合酸酐經4-(S)-苄基-噁唑啉-2-酮偶合。

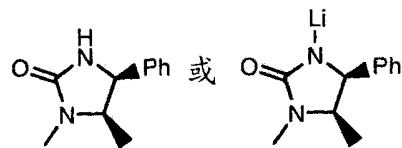
該對掌性輔助化合物較佳為噁唑啉酮或咪唑啉酮。在一實施例中，該對掌性輔助化合物係選自以下對掌性輔助基團：



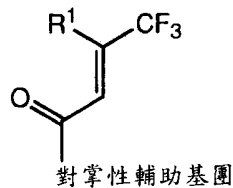
- 15 在另一實施例中，該對掌性輔助化合物為這些噁唑啉酮之鹼金屬鹽，其包括，但不限於以下：



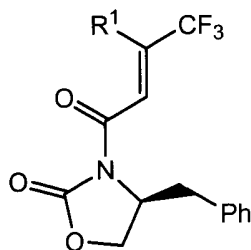
在另一實施例中，該對掌性輔助化合物為：



藉進行該步驟，可製備以下結構之化合物，其中R<sup>1</sup>如上文定義：



- 5 在一實施例中，係製備以下結構之化合物，其中R<sup>1</sup>如上文定義。在又另一實施例中，係製備4-苄基-3-[3-(3,5-二氟-苄基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-噁唑啉-2-酮。

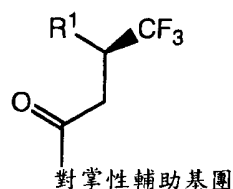


- 然後使用熟悉本項技藝者已知之技術及試劑進行該產  
 10 物之還原反應。較佳使用路易斯酸、乾貴金屬觸媒、及氫以進行該還原反應。如文中使用，該名詞“乾”係指水含量小於約5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%、0.9重量%、0.8重量%、0.7重量%、0.6重量%、0.5重量%、0.4重量%、0.3重量%、0.2重量%或0.1重量%。該路易斯酸尤  
 15 其選自MgCl<sub>2</sub>或MgBr<sub>2</sub>，且該貴金屬觸媒係選自碳載鈀(Pd/C)或氧化鋁載鈀(Pd/Al)。在一實施例中，該路易斯酸為MgCl<sub>2</sub>。熟悉本項技藝者亦可知還原反應係在惰性溶劑(諸

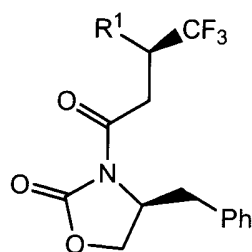
- 如 THF 或 2-甲基四氫呋喃) 中進行。移除不可溶貴金屬觸媒後，使用水性中止法中止該還原反應並使用萃取溶劑，尤其，諸如乙酸乙酯，乙酸異丙酯或第三-丁基甲基醚 (TBME)，以離析該產物。該萃取溶劑較佳為 TBME。在將
- 5 溶劑交換成溶劑(諸如異丙醇及水)之混合物後，離析該產物。熟悉本項技藝者可選擇適用於該中止反應及萃取反應之試劑。在一實施例中，可製備以下結構之化合物，其中  $R^1$  如上文定義。



- 10 在另一實施例中，可製備以下結構之化合物，其中  $R^1$  如上文定義。

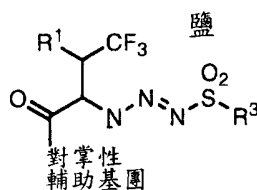


- 在另一實施例中，可製備以下結構之化合物，其中  $R^1$  如上文定義。在又另一實施例中，係自該還原反應製備
- 15 (S)-4-苄基-3-[(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-噁唑啉-2-酮。

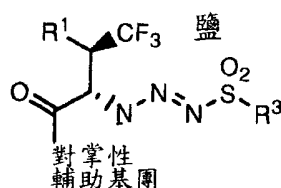


然後使用對一硝基苯磺醯疊氮化合物或磺醯基疊氮化合物，諸如  $R^3SO_2N_3$ ，其中  $R^3$  為  $C_1$  至  $C_6$  烷基，經取代之  $C_1$  至  $C_6$  烷基、芳基或經取代芳基，以使該經還原化合物轉化成其對應疊氮化合物。在一實施例中，係使用 2,4,6-三異丙基苯磺醯基疊氮化合物以製備該疊氮化合物。熟悉本項技藝者可輕易選擇製備該疊氮化合物所需之合適試劑。較佳使用對比溫度以製備該疊氮化合物。在一實施例中，係於約 0 至約  $-100^\circ\text{C} \pm 10^\circ\text{C}$  下製備該疊氮化合物。在另一實施例中，係於約  $-40^\circ\text{C}$  至約  $-80^\circ\text{C}$  下製備該疊氮化合物。在另一實施例中，係於約  $-40^\circ\text{C}$  下製備該疊氮化合物。亦存在強鹼，諸如二異丙胺鋰(LDA)，2,2,6,6-四甲基哌啶鋰(LTMP)、六甲基二矽疊氮化鋰(LHMDS)、六甲基二矽疊氮化鈉(NaHMDS)或六甲基二矽疊氮化鉀(KHMDS)。該惰性溶劑較佳價廉且容易以大規模使用。典型上，該疊氮化合物係在惰性溶劑(諸如醚、烴、或彼等之混合物)內製成。在一實施例中，該惰性溶劑為醚，諸如 THF 或 2-MeTHF。在另一實施例中，該惰性溶劑為烴，諸如甲苯。

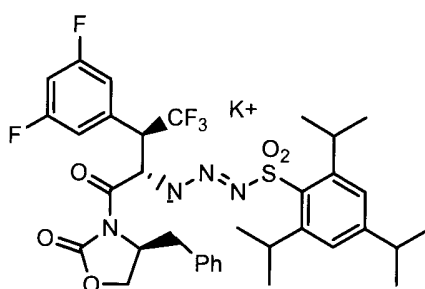
本發明者已發現當使用磺醯基疊氮化合物，其包括上述之磺醯基疊氮化合物，以製備該疊氮化合物時，可形成以下中間產物。然後可使用下述中止反應以使該中間產物轉化成所欲疊氮化合物。



在另一實施例中，當使用磺醯基疊氮化合物時，可製備以下中間產物：



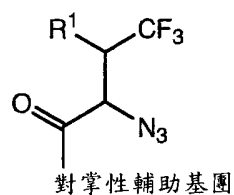
在一實施例中，當使用磺醯基疊氮化合物以製備該疊氮化合物時，可製備以下中間產物。



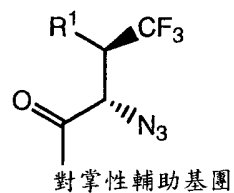
較佳使用弱酸，諸如羧酸，以中止該疊氮化反應。可用於該中止步驟之羧酸實施尤其包括，但不限於：乙酸、丙酸、丁酸、檸檬酸。經水性處理(其很容易由熟悉本項技

10 藝者進行)後，離析該疊氮化物。在一實施例中，以可使用水性系統，諸如甲基第三-丁基醚(MTBE)得到更佳相分離之有機溶劑交換該溶劑。事實上，本發明者已發現溶劑交換不僅有助於離析該產物，而且可用於移除在該反應進行期

15 間所產生之副產物。接著使用水性鹼，尤其諸如磷酸鉀、碳酸鈉或碳酸鉀，以清洗該有機溶劑混合物。在另一實施例中，係直接添加庚烷至該疊氮化反應混合物且如上述進行鹼清洗以移除該有機溶劑混合物。在一實施例中，可製備以下結構之疊氮化合物，其中R<sup>1</sup>如上文定義。



在另一實施例中，可製備以下結構之疊氮化合物，其中R<sup>1</sup>如上文定義。

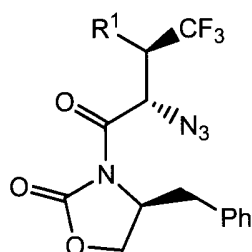


5 在另一實施例中，可製備以下結構之疊氮化合物，其中R<sup>1</sup>如上文定義。



在又另一實施例中，可製備以下結構之疊氮化合物，其中R<sup>1</sup>如上文定義。在另一實施例中，係製備3-[(S)-2-疊氮基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-(S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮。

10



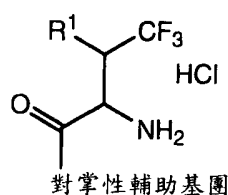
然後使用熟悉本項技藝者已知之技術及化學試劑以使該疊氮化合物轉化成胺鹽。在一實施例中，係經由使用貴金屬觸媒(諸如Pd/C)、及強酸，其包括，但不限於：鹽酸、

15

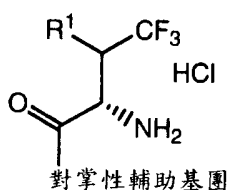
氫溴酸-乙酸-三氟乙酸(TFA)，而進行還原反應以製備該胺鹽。較佳在有機溶劑(諸如醇溶劑)中進行使該疊氮化合物轉化成胺鹽之步驟。該醇溶劑較佳為乙醇，但是熟悉本項技藝者可較易地選擇適用於本步驟之另一有機溶劑。一旦還原反應
   
 5 完成時，移除該觸媒並使用醇及非極性烴溶劑之混合物離析該胺鹽。在一實施例中，該溶劑混合物為甲醇/乙醇/庚烷或乙醇-甲苯之混合物。該溶劑混合物較佳為乙醇/庚烷之混合物。

在另一實施例中，可使用史道丁格(Staudinger)反應以進行該疊氮化合物之還原反應。明確地，在惰性之溶劑(諸如THF)中
   
 10 添加膦，諸如三苯基膦，至該疊氮化合物及強酸，諸如濃HCl或HBr，可得到對應亞胺基磷烷。在水存在下，水解該亞胺基磷烷可分別得到對應胺鹽酸鹽或氫溴酸鹽。

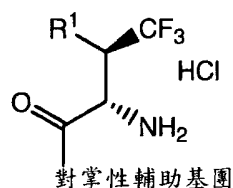
在一實施例中，該胺鹽為胺鹽酸鹽、胺氫溴酸鹽或胺氫乙酸鹽，諸如氫三氟乙酸鹽。在另一實施例中，該胺鹽
   
 15 為胺鹽酸鹽。在另一實施例中，該胺鹽具有以下結構，其中R<sup>1</sup>如上文定義。



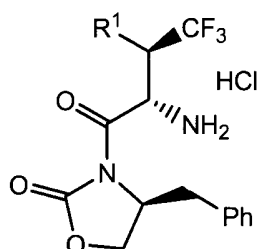
在另一實施例中，該胺鹽具有以下結構，其中R<sup>1</sup>如上文定義。



在另一實施例中，該胺鹽具有以下結構，其中R<sup>1</sup>如上文定義。



在又另一實施例中，該胺鹽具有以下結構，其中R<sup>1</sup>如上文定義。



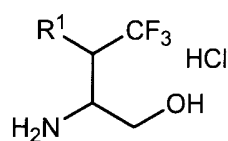
在又另一實施例中，該胺鹽為3-[(S)-2-氨基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-(S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮鹽酸鹽。

- 10 然後移除已連接至該分子之對掌性輔助基團以得到胺醇。較佳使用還原劑，其包括金屬氫化物，以進行該還原反應。在一實施例中，該金屬氫化物為氫化鋰，尤其諸如LiBH<sub>4</sub>、LiEt<sub>3</sub>BH、Li(第二-Bu)<sub>3</sub>BH、LiAlH<sub>4</sub>。熟悉本項技藝者可輕易瞭解該反應係在惰性溶劑。尤其，諸如THF、
- 15 2-MeTHF、Et<sub>2</sub>O、甲苯或彼等之混合物中進行。由於所欲胺基醇產物原先可以與該還原劑複合，所以係添加強酸以中止該還原反應，藉以分解非所欲複合物。熟悉本項技藝者可輕易地選擇適用於該中止反應之強酸。在一實施例中，該強酸為鹽酸。然後經由酸/鹼萃取法而自游離態對掌

性輔助基團分離該胺基醇鹽並使用非極性惰性溶劑進行離析。熟悉本項技藝者可輕易地選擇適用於該萃取法之非極性惰性溶劑。在一實施例中，該非極性惰性溶劑為二乙醚，甲苯或庚烷或/彼等之混合物。在一實施例中，係製備以下

5 結構之胺基醇鹽，其中R<sup>1</sup>如上文定義。在另一實施例中，該胺基醇鹽為3-[(S)-2-胺基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三

10 氟丁炔基]-(S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮鹽酸鹽。



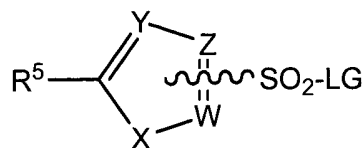
然後使該胺基醇鹽經R<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>LG，其中R<sup>2</sup>如上文定義且

10 LG為脫離基，偶合以得到最終磺醯胺產物。如文中使用，該名詞“脫離基”係指可輕易自一化學化合物取代之化學分子團。LG較佳為Cl、Br、咪唑或磺酸根。該偶合反應係在鹼存在下，在有機溶劑中進行，其中該溶劑及鹼可輕易由熟悉本項者選擇。在一實施例中，該有機溶劑為二氯甲烷

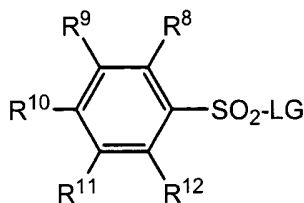
15 或乙酸異丙酯，且該鹼為乙基二異丙胺或N-甲基嗎啉。可藉試劑，諸如吡啶、4-二甲基胺基吡啶(DMAD)、4-(1-吡咯啉基)吡啶或N-甲基哌啶鹽酸鹽，而催化該反應。該偶合反應較佳於約-20至100°C±5°C下進行。在一實施例中，該偶合反應係於約40至50°C下進行。在另一實施例中，該偶合

20 反應係於約0至10°C下進行。偶合後，使用熟悉本項技藝者已知之技術以收集該磺醯胺。在一實例中，係先後使用稀酸(諸如水性HCl)及稀鹼(諸如氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、磷酸鹽及/或水)清洗含該磺醯胺之粗產物，並自溶劑及

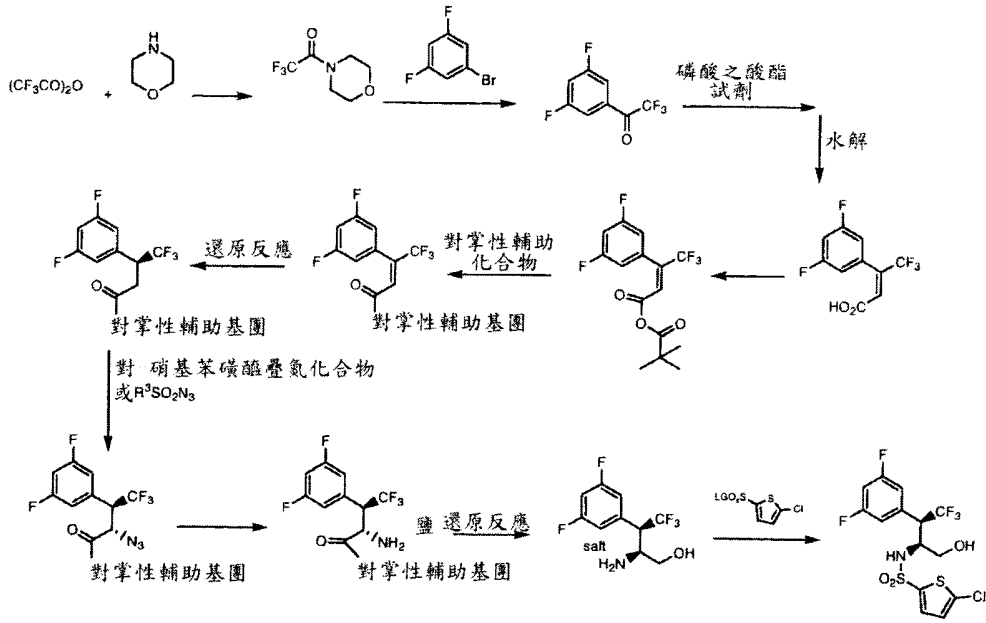
抗溶劑之混合物，諸如異丙醇(IPA)/庚烷、IPA/水或二氯甲烷(DCM)/庚烷，離析固體。在一實施例中， $R^2SO_2LG$ 為5-氯噻吩-2-磺醯氯。在另一實施例中， $R^2SO_2LG$ 具有以下結構：



- 5 其中，W、Y及Z獨立選自C、 $CR^6$ 及N，其中W、Y或Z中至少一種為C；X係選自O、S、 $SO_2$ 及 $NR^7$ ； $R^5$ 係選自H、鹵素、及 $CF_3$ ； $R^6$ 係選自H、鹵素、 $C_1$ 至 $C_6$ 烷基、及經取代之 $C_1$ 至 $C_6$ 烷基； $R^7$ 係選自H、 $C_1$ 至 $C_6$ 烷基、及 $C_3$ 至 $C_8$ 環烷基；且連接至該 $SO_2$ 基團之點係經由W、Y或Z中任一個。在另一實
- 10 施例中， $R^2SO_2LG$ 具有以下結構：

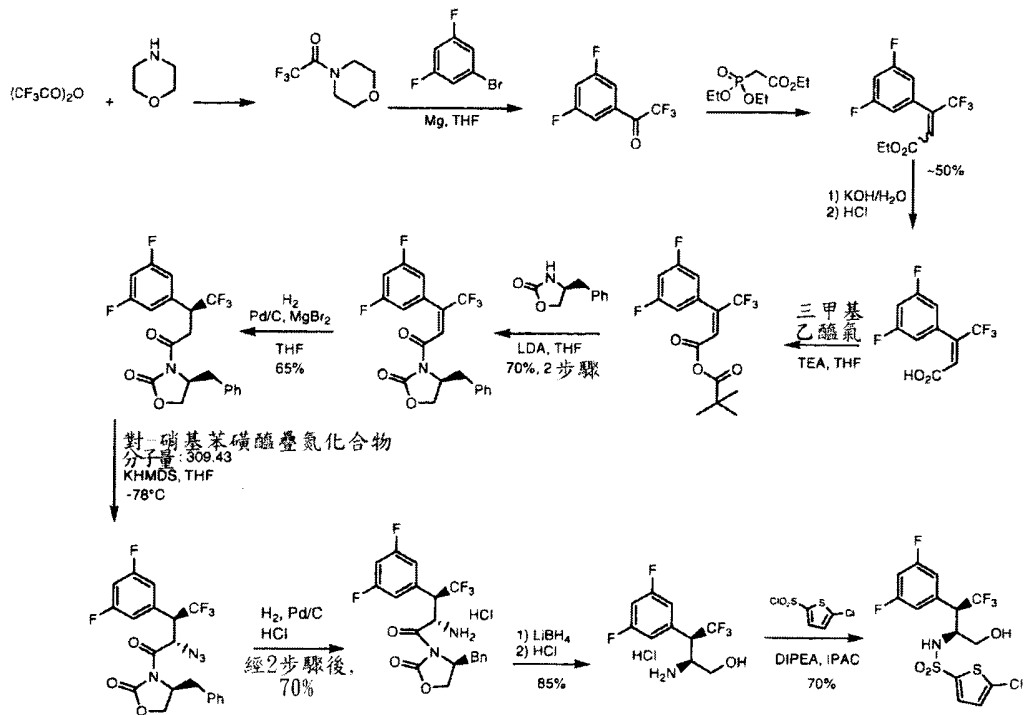


- 其中， $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 及 $R^{12}$ 獨立選自H、鹵素、 $C_1$ 至 $C_6$ 烷氧基，經取代之 $C_1$ 至 $C_6$ 烷氧基、 $NO_2$ 、 $C_1$ 至 $C_6$ 烷基，及經取代之 $C_1$ 至 $C_6$ 烷基；或 $R^8$ 及 $R^9$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 及 $R^{12}$ ；或 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 經稠
- 15 合以形成(i)含有3至8個碳原子之以碳為主的飽和環；(ii)含有3至8個碳原子之以碳為主的不飽和環；或(iii)其主鏈中含有1至3個選自O、N、及S之雜原子的雜環系環；其中環(i)至(iii)可經1至3個取代基(其包括 $C_1$ 至 $C_6$ 烷基或經取代之 $C_1$ 至 $C_6$ 烷基)取代。藉進些此種步驟，可製備苯基及雜環磺醯胺化合物。
- 20 在一實施例中，可根據圖解3以製備5-氯-噻吩-2-磺酸 [(1S,2R)-2-(3,5-二氟-苯基)-3,3,3-三氟-1-羥基甲基-丙基]-醯胺。



圖解3

在另一實施例中，可根據圖解4以製備5-氯-噻吩-2-磺酸 [(1S,2R)-2-(3,5-二氟-苯基)-3,3,3-三氟-1-羥基甲基-丙基]-噻胺。



圖解4

在另一實施例中，係描述用於製備5-氯-噻吩-2-磺酸 [(1S,2R)-2-(3,5-二氯-苯基)-3,3,3-三氟-1-羥基甲基-丙基]-醯胺之方法，其包括(a)使N-(三氟乙醯基嗎啉與溴-3,5-二氯-苯基進行反應以形成1-(3,5-二氯-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮；

5 (b)使1-(3,5-二氯-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮與磷酸乙酸三乙酯進行反應以形成3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸乙酯；(c)水解3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸乙酯以形成E-3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸；(d)使E-3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸轉化成混合酸

10 酐；(e)使該混合酸酐與4-(S)-苄基-噁唑啉-2-酮進行反應以形成4-苄基-3-[3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-噁唑啉-2-酮；(f)使4-苄基-3-[3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-噁唑啉-2-酮進行反應以形成(S)-4-苄基-3-[(R)-3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-噁唑啉-2-

15 酮；(g)使(S)-4-苄基-3-[(R)-3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-噁唑啉-2-酮與對-硝基苯磺醯疊氮化合物進行反應以形成3-[(S)-2-疊氮基-(R)-3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]- (S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮；(h)使3-[(S)-2-疊氮基-(R)-3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]- (S)-4-苄基-噁

20 唑啉-2-酮轉化成3-[(S)-2-胺基-(R)-3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]- (S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮鹽酸鹽；(i)使3-[(S)-2-胺基-(R)-3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]- (S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮鹽酸鹽還原成(S)-2-胺基-(R)-3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-醇鹽酸鹽；及(j)使(S)-2-胺基

-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-醇鹽酸鹽與5-氯噻吩-2-磺醯氯進行反應。

在另一實施例中，係描述用於製備(E)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸之方法，且其包括(a)使N-三氟乙醯基嗎啉與溴-3,5-二氟苯進行反應以形成1-(3,5-二氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮；(b)使1-(3,5-二氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮與磷酸乙酸三乙酯進行反應以形成3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸乙酯；及(c)水解3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸乙酯。

10 在另一實施例中，係提供用於製備(S)-4-苄基-3-[3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-噁唑啉-2-酮之方法，且其包括(a)使N-三氟乙醯基嗎啉與溴-3,5-二氟-苯基進行反應以形成1-(3,5-二氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮；(b)使1-(3,5-二氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮與磷酸乙酸三乙酯進行反應以形成3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸乙酯；(c)水解3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸乙酯以形成E-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸；(d)使E-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸轉化成混合酸酐；及(e)使該混合酸酐與4-(S)苄基-噁唑啉-2-酮或其鹽進行反應以形成4-苄基-3-[3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-噁唑啉-2-酮。

在又另一實施例中，係提供用於製備(S)-4-苄基-3-[(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-噁唑啉-2-酮之方法，且其包括(a)使N-三氟乙醯基嗎啉與溴-3,5-二氟-

苯基進行反應以形成1-(3,5-二氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮；(b)使1-(3,5-,二氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮與磷酸乙酸三乙酯進行反應以形成3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸乙酯；(c)水解3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸乙酯以  
5 形成E-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸；(d)使E-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸轉化成混合酸酐；(e)使該混合酸酐與4-(S)-苄基-噁唑啉-2-酮或其鹽進行反應以形成4-苄基-3-[3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-噁唑啉-2-酮；及(f)使4-苄基-3-[3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-噁唑啉-2-酮進行還原反應。  
10

在又另一實例中，係描述用於製備3-[(S)-2-疊氮基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-(S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮之方法，且其包括使N-三氟乙醯基嗎啉與溴-3,5-二氟-苯基進行反應以形成1-(3,5-二氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙  
15 酮；(b)使1-(3,5-,二氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮與磷酸乙酸三乙酯進行反應以形成3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸乙酯；(c)水解3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸乙酯以形成E-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸；(d)使E-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸轉化成混合酸  
20 酐；(e)使該混合酸酐與4-(S)-苄基-噁唑啉-2-酮或其鹽進行反應以形成4-苄基-3-[3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-噁唑啉-2-酮；(f)使4-苄基-3-[3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-噁唑啉-2-酮進行還原反應以形成(S)-4-苄基-3-[(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-噁唑啉

-2-酮；及(g)使(S)-4-苄基-3-[(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-噁唑啉-2-酮與對-硝基苯磺醯疊氮化合物進行反應。

在另一實施例，係提供用於製備3-[(S)-2-氨基  
5 -(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-(S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮鹽酸鹽之方法，且其包括(a)使N-三氟乙醯基嗎啉與  
溴-3,5-二氟-苯基進行反應以形成1-(3,5-二氟-苯基)-2,2,2-  
三氟-乙酮；(b)使1-(3,5-,二氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮與磷酸  
乙酸三乙酯進行反應以形成3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-  
10 丁-2-烯酸乙酯；(c)水解3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-  
烯酸乙酯以形成E-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯  
酸；(d)使E-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸轉化成  
混合酸酐；(e)使該混合酸酐與4-(S)-苄基-噁唑啉-2-酮或其  
鹽進行反應以形成4-苄基-3-[3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-  
15 丁-2-烯醯基]-噁唑啉-2-酮；(f)使4-苄基-3-[3-(3,5-二氟-苯  
基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-噁唑啉-2-酮進行還原反應以  
形成(S)-4-苄基-3-[(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔  
基]-噁唑啉-2-酮；(g)使(S)-4-苄基-3-[(R)-3-(3,5-二氟-苯  
基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-噁唑啉-2-酮與對-硝基苯磺醯疊氮  
20 化合物進行反應以形成3-[(S)-2-疊氮基-(R)-3-(3,5-二氟-苯  
基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-(S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮；及(h)使  
3-[(S)-2-疊氮基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔  
基]-(S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮與氫及鹽酸進行反應。

在又另一實例中，係提供用於製備(S)-2-氨基

(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-醇鹽酸鹽之方法且其包括(a)使N-三氟乙醯基嗎啉與溴-3,5-二氟-苯基進行反應以形成1-(3,5-二氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮；(b)使1-(3,5-二氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮與磷酸乙酸三乙酯進行反應以形成3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸乙酯；(c)水解3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸乙酯以形成E-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸；(d)使E-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸轉化成混合酸酐；(e)使該混合酸酐與4-(S)-苄基-噁唑啉-2-酮或其鹽進行反應以形成4-苄基-3-[3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-噁唑啉-2-酮；(f)使4-苄基-3-[3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-噁唑啉-2-酮進行還原反應以形成(S)-4-苄基-3-[(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-噁唑啉-2-酮；(g)使(S)-4-苄基-3-[(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-噁唑啉-2-酮與對-硝基苯磺醯疊氮化合物進行反應以形成3-[(S)-2-疊氮基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-(S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮；(h)使3-[(S)-2-疊氮基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-(S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮與氫及鹽酸進行反應以形成3-[(S)-2-胺基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-(S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮鹽酸鹽；及(i)使3-[(S)-2-胺基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-(S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮鹽酸鹽進行還原反應。

以下實例僅用於闡明且無意限制本發明

## 實例

## A.N-三氟乙醯基嗎啉之製備：

在配備高架攪拌器、熱電偶、添加漏斗及氮入口管之3升容器內合併嗎啉(600克，6.9莫耳)及三乙胺(697克，6.9莫耳，1當量)。添加三氟乙酸酐(1519克，7.2莫耳，1.05當量)並將溫度維持在25與60°C之間。於添加結束時，安裝適於真空蒸之反應容器並於60-80°C之上部溫度(10托)下收集該產物。總產率為735.9克(94%)。

## B.(E)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氮-丁-2-烯酸之製備：

## 10 方法1：

添加鎂(53.3克)及四氫呋喃(0.2D升)至配備高架攪拌器、添加漏斗及熱電偶之5升4頸燒瓶內。添加3-溴-1,5-二氟苯(25克)至該燒瓶並攪拌，直到發現放熱反應為止。然後添加四氫呋喃(1.40升)至該燒瓶。接著以2小時自該添加漏斗緩慢添加了-溴-1,5-二氟苯(380克)至該燒瓶，維持該分批溫度於24-38°C。使該反應溫度冷卻至-26至5°C且以2小時經由添加漏斗緩慢添加2,2,2-三氟-1-嗎啉-4-基-乙酮(306克)，並維持該分批溫度於-40至10°C。在燒瓶內將溶液冷卻至-5至10°C。以1小時經由添加漏斗添加磷配乙酸三乙酯(402克)至該反應混合物內並維持該分批溫度於3至10°C下。添加水(1.0升)及氫氧化鉀(45%水溶液，615克)至該燒瓶並攪拌2至16小時。添加濃鹽酸(649克)至該燒瓶並維持該分批溫度於20至38°C下。分離各層並使下水性層經四氫呋喃(各0.80升)清洗兩次。合併有機層並在真空下濃縮至0.9升之殘留體

積。使該溶液冷卻至5°C並過濾所形成漿體。在真空下乾燥濕濾餅，直到水含量小於1.0%為止(KF方法)。獲得如黃色固體之產物(361克，69%產率)。

方法2：

- 5 使碳酸鉀(16.4克)懸浮在乙醇(30毫升)中並使該溶液冷卻至5到15°C。在冷液漏斗內合併2,2,2,3',5'-五氟乙醯苯(10克)及磷酸乙酸三乙酯(10.7克)。添加該混合物至碳酸鉀及乙醇之混合物內並維持溫度在25°C以下。於環境溫度下攪拌該溶液，然後冷卻至10到15°C。添加氫氧化鉀(40重量%
- 10 溶液，15克)至該溶液。水解完成(如藉HPLC所監測)後，添加水(30克)，藉蒸餾而移除乙醇，冷卻該混合物並添加6N HCl(~40毫升)。收集已沉澱產物，經水清洗並經拉引乾燥(9.6克；80%產率)。

C.(E)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸之製備：

- 15 添加得自步驟B之粗產物(980克)至配備高架攪拌器、添加漏斗及熱電偶之5升4頸燒瓶內。添加乙醇(1.5升)至該燒瓶並將該混合物加熱至60°C。添加水(2.0升)至該燒瓶並使該混合物冷卻至5°C。攪拌所形成漿體，然後在玻璃漏斗上過濾。以乙醇(0.4升)及水(0.4升)之混合物清洗所形成濾
- 20 餅並在真空下乾燥該濕濾餅，直到水含量少於1.0%為止(KF方法)。獲得如黃色固體之產物(782克，79.7%)。

D.(S)-4-苄基-3-[3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-丁-2-烯醯基]-噁唑啉-2-酮之製備：

方法1：

添加THF(250克)及三乙胺(11.1克)至1升反應器內並將溫度調整至 $-30^{\circ}\text{C}$ 。添加三甲基乙醯氯(12.7克)至該反應器，並維持內部溫度在 $-20^{\circ}\text{C}$ 以下。在攪拌下以30-45分鐘使該反應器之內容物溫熱至15到 $20^{\circ}\text{C}$ ，然後使所形成混合酸酐冷卻至 $-35$ 到 $-40^{\circ}\text{C}$ 。

添加THF(100克)及(S)-4-苄基-2-噁唑啉酮(19.5克)至另外的1升燒瓶內並使該清澈溶液冷卻至 $-35$ 到 $-40^{\circ}\text{C}$ 。添加LDA(在庚烷、THF及乙基苯溶液中2M，44.7克)並於約 $-35$ 至 $-40^{\circ}\text{C}$ 之內部溫度下維持該溶液。於 $-35$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ 下攪拌該混合物，費時最少30鐘。然後經由TEFLON®管而使(S)-苄基-2-噁唑啉酮/LDA之溶液移入該混合酸酐反應器內，並維持溫度於 $-35$ 至 $-40^{\circ}\text{C}$ 下。使該反應混合物溫熱至20至 $25^{\circ}\text{C}$ 並添加 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (30克)在水(170克)中之溶液。分離各層並以 $\text{NaCl}$ (30克)及水(170克)之溶液清洗上有機層。分離各該層並經由蒸餾而將有機層(600毫升)濃縮(30毫升，1.2份v/w)。添加IPA(75克)至該濃縮液且將該懸浮液加熱至60到 $70^{\circ}\text{C}$ 。一滴一滴添加水(125克)並維持溫度在60至 $70^{\circ}\text{C}$ 之範圍內。以最少1小時使所形成混濁溶液冷卻至20到 $25^{\circ}\text{C}$ ，並於20至 $25^{\circ}\text{C}$ 下攪拌該懸浮液，費時至少30分鐘。然後使該混濁溶液冷卻至0到 $5^{\circ}\text{C}$ ，過濾該懸浮液，以IPA(12.5克)及水(50克)之溶液清洗濾餅。於 $60^{\circ}\text{C}$ 下使用氮流在真空烘箱內乾燥該濾餅，費時至少18小時並收集該產物(28.1克，69%)。

方法2：

添加步驟C之羧酸(145.3克)、4-(S)-苄基-2-噁唑啉酮

(112克)及LiCl (49克)至該反應器內。添加THF(1.5公斤)並於室溫下攪拌該混合物，費時30分鐘。使所形成溶液冷卻至-20°C並添加三甲基乙醯氯(174克)以30分鐘添加三乙胺(152克，210毫升)並維持-17°C至-25°C之內部溫度。再於-17°C至-25°C下熟化該混合物，費時1小時，添加乙酸(33毫升)及水(500毫升)並混合該溶液。分離各層，添加至庚烷至有機層並以水(2×400毫升)清洗該有機層。在旋轉蒸發器上將該有機層濃縮至約1升並添加庚烷(~2升)，且維持約1升之批體積。使該結晶狀漿體冷卻至-5°C並於-5°C下攪拌30分鐘。過濾結晶狀固體並經冷(-5°C)庚烷(2×200毫升)清洗。在真空烘箱內乾燥該固體並離析近純白色結晶狀固體(212克；90%)。

E. (S)-4-苄基-3-[(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-噁唑啉-2-酮之製備：

15 添加MgBr<sub>2</sub> (580克)、Pd 10%/活性碳(109克)及(S)-4-苄基-3-[3-(3,5-二氟苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-噁唑啉-2-酮(1080克)至40升壓力反應器內。密封該反應器並添加THF(19.1公斤)。攪拌反應器之內容物並於60至65 psig (4.1-4.5巴，0.41-0.45百萬巴)之壓力下將氫導入該反應器內。於45°C至50°C下攪拌反應混合物，並維持50至65 psig (3.4-4.5巴，0.34-0.45百萬巴)之氫壓，費時4小時。排放氫氣並以氮氣沖洗該反應器。使該反應混合物經由已預先經CELITE® 503試劑(600克)塗覆之閃亮(sparkler)濾器而過濾且以MTBE(9.7公斤)沖洗該濾餅。使合併濾液經鹽液(就各次清洗而

言，~1公斤NaCl+5.5公斤水)清洗3次並在真空(25至30°C分批溫度)下將有機層濃縮至約8至10升。添加IPA(6升)並於70°C下將該混合物濃縮至約4升體積。添加水(4升)並使該漿體冷卻至25°C。過濾該混合物並於60°C在真空下乾燥以得到  
5 所欲產物(825克)。

F. 3-[(S)-2-疊氮基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-(S)-4-苄基-2-酮之製備：

方法1：

添加(S)-4-苄基-3-[(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-  
10 丁炔基]-噁唑啉-2-酮(170克)及THF(1.1升)至5升反應燒瓶內。使該混合物冷卻至-78°C並以30分鐘添加KHMDS溶液(在甲苯中0.5M，905毫升)。於-78°C下熟化該反應混合物，費時30-45分鐘。添加對-硝基苯磺醯疊氮化合物(131.2克，411毫莫耳)及THF(500毫升)以分離1升燒瓶並使該混合物  
15 冷卻至-78°C。使用大環管，以2分鐘添加該對-硝基苯磺醯疊氮化合物溶液至起始物質及KHMDS之溶液。於-70°C下攪拌該反應，費時2分鐘並以一份添加乙酸(114克)。以30分鐘將該反應溫熱至室溫並添加水(680毫升)。分離有機層，真空移除THF並添加2升MTBE。先後以0.5N HCl (750  
20 毫升)及1M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (750毫升)清洗該有機層以得到3種不同層。移除下水性層，以1M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (750毫升)清洗上兩層且移除下兩層。以K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (750毫升)及鹽液(750毫升)清洗上層。真空移除該溶劑且不需要純化，殘留物即可用於下述還原步驟。

方法2：

添加(S)-4-苄基-3-[(R)-3-(3,5-二氟苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-喹啉-2-酮(10克，24.19毫莫耳)及THF(25毫升)至250毫升反應燒瓶內。使該混合物冷卻至-40°C並以10分鐘  
5 添加KHMDS溶液(在THF中0.91M，29毫升)。於-40°C下熟化該溶液，費時30-45分鐘。使對-硝基苯磺醯疊氮化合物溶液(在甲苯中30重量%，25.73克)冷卻至-78°C並經由環管而添加至起始物質及KHMDS之溶液內且將內部溫度維持在-34°C以下。於-40°C下攪拌該反應，費時2分鐘並以一份添  
10 加乙酸(6.7克)。添加水(50毫升)並將該混合物溫熱起至環境溫度。分離水層並以水(50毫升)及鹽液(2x50毫升)清洗THF。將最終有機層濃縮至約10毫升之最終體積。

G. 3-[(S)-2-胺基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-(S)-4-苄基-2-喹啉-2-酮鹽酸鹽之製備：

15 方法1：

使得自先前步驟之殘留物(167克)在EtOH (1升)內合併並移至2升PARR®搖動瓶內。添加濃HCl (117克)，繼而添加碳觸媒載鈀(50%水-濕觸媒(10%碳載巴)，70克)。在PARR®搖動器內安裝該反應瓶並在50 psi (3.4巴，0.34百萬  
20 巴)下氫化6小時(或直到藉HPLC而判斷該反應完成為止)。反應完成後，添加甲醇(800毫升)並攪拌該混合物，費時30分鐘。使該溶液經由具有該CELITE試劑床之燒結玻璃漏斗而過濾。真空濃縮該溶液並添加乙醇(600毫升)。將該混合物濃縮至約300毫升總體積並在一份一份地添加庚烷(150  
25 毫升)時維持該體積。將該混合物濃縮至約250毫升之最終

總體積並使該漿體冷卻至0°C，費時45分鐘且過濾。以100毫升冷1:1 EtOH:庚烷清洗濾餅。離析如白色固體之產物(經過雙步驟，146克；77%)。

方法2：

- 5 使得自步驟F之疊氮化反應的殘留物(10克，22毫莫耳)溶解在THF(約20毫升)中並添加濃HCl(6.5克，66毫莫耳)。使三苯基膦(23.67克，45毫莫耳)溶解在THF(20毫升)中並以一小時一滴滴添加所形成溶液至起始物質及HCl之混合物中。添加完成後，於室溫下攪拌該反應，費時10分鐘，在
- 10 真空下藉濃縮而移除該溶劑，並添加EtOH(50毫升)。藉蒸發而自EtOH乾燥該溶液並添加庚烷。藉過濾而收集已沉澱之產物並在該濾器上乾燥以得到該產物(經過雙步驟，6.55克，58%)。

- H. (S)-2-胺基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-醇鹽
- 15 酸鹽之製備：

- 添加THF(525毫升)及3-[(S)-2-胺基-(R)-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-(S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮鹽酸鹽(104.5克)至3升反應器內並使該漿體/懸浮液冷卻至-5到0°C。一滴滴添加LiBH<sub>4</sub>(1.0M THF溶液，258毫升)並將內部
- 20 溫度維持在5°C以下。於5°C下攪拌該溶液，費時15分鐘，然後將該溶液溫熱至20°C。起始物質消失(經由HPLC所監測)後，使該溶液冷卻至-5到0°C。添加MeOH(160毫升)至該溶液並維持該內部溫度在10°C以下。添加6N HCl(248毫升)至該溶液並維持該內部溫度在10°C以下。將該反應混合物

溫熱至20-30°C並攪拌該混合物，費時30-60分鐘並經由HPLC分解法而監測中間產物硼烷複合物之分解。藉真空蒸餾而移除有機溶液並使漿體冷卻至20°C。添加2N HCl(200毫升)、水(600毫升)及二氯甲烷(500毫升)並攪拌15-30分鐘。使該混合物沉降並分離各層。以DCM(500毫升)萃取上水性層，合併有機層並一份一份地添加碳酸鉀(120克)。以MTBE(2x500毫升)萃取水性層，添加NaCl(45克)至該水性層並以MTBE(500毫升)萃取該水性層。合併有機層並在真空下濃縮以得到粗製油。添加二乙醚(100毫升)及MeOH(15克)，使該溶液冷卻至10-15°C並添加1.0M HCl在二乙醚(440毫升)中之溶液。於20-25°C下攪拌該漿體，費時一小時，以30分鐘使該漿體冷卻至0°C並維持該溶液，費時2-3小時。藉過濾而收集固體並以醚/庚烷(1/9；100毫升)清洗該固體。乾燥該等固體以得到54.3克產物(83%純度，95.5%LC純度)。

I. 5-氯-噻吩-2-磺酸[(1S,2R)2-(3,5-二氯-苯基)-3,3,3-三氟-1-羥基甲基-丙基]-醯胺之製備：

方法1：

添加(S)-2-胺基-(R)-3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-醇鹽酸鹽(222克)至5升反應燒瓶內。添加乙酸異丙酯(1.3升)並於室溫下攪拌該混合物以溶解固體。添加乙基二異丙胺(246克)並將該混合物加熱至45-50°C。於50°C下，經由添加漏斗而滴滴添加5-氯噻吩-2-磺醯氯(157克)。於50°C下加熱該反應混合物，直到藉HPLC而確認完成(約1.5小時)為止

並使該反應混合物冷卻至室溫。添加水(1.5升)，攪拌該混合物，費時10分鐘並分離兩層。在真空下濃縮有機層並經庚烷(1.5升)共蒸發。添加庚烷(1升)，調整至環境溫度並過濾固體。以庚烷清洗產物，在真空烘箱內乾燥16小時並收集該產物(240克，72.4%產率。90% AN HPLC純度)。

方法2：

添加(S)-2-胺基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-醇鹽酸鹽(44.83克)及4-二甲胺基吡啶(1.02克)至1升反應燒瓶內。添加二氯甲烷(400毫升)並使該混合物冷卻至0到5  
10 °C。添加N-甲基嗎啉(32.7克)並於0至10°C下維持該混合物。於0至10°C下，經由添加漏斗而一滴滴添加5-氯噻吩-2-磺醯氯(34.4克)。於5°C下維持該反應混合物，直到藉HPLC而確認完成(約16小時)為止。添加濃鹽酸(15克)及水(219克)之溶液並將該混合物之溫度調整至25到30°C。於25至30°C  
15 下攪拌該混合物，費時10分鐘並分離兩層。於25至30°C下以濃鹽酸(15克)及水(219克之溶液清洗該有機層，費時10分鐘並分離這兩層。於25至30°C下以水(250毫升)清洗有機層，費時10分鐘並分離這兩層。於大氣壓下將該有機層濃縮至其原有體積之約一半並添加庚烷(400毫升)。使該混合  
20 物冷卻至0到5°C並過濾固體。以二氯甲烷及庚烷之混合物(1:4 v/v，250毫升總體積)清洗該產物，然後在該濾器上乾燥以得到該產物(55克，83%產率。94% AN HPLC純度)。

J. 5-氯-噻吩-2-磺酸[(1S, 2R)2-(3,5-二氟-苯基)-3,3,3-三氟-1-羥基甲基-丙基]-醯胺之純化：

添加步驟I之粗產物(312克)至5升反應燒瓶內。添加2-丙醇(1.0升)並將該混合物加熱至40°C，直到固體溶解為止。使該溶液經由該CELITE®試劑(30克-8.5厘米直徑x1.5厘米高)及木炭墊而過濾並沖洗該燒瓶且經2-丙酮(100毫升)過濾。合併該濾液及洗液並加熱至40°C。於40°C下緩慢添加水(540毫升)。緩慢降低該溫度並使該混合物與產物產生結晶反應。於約25°C下沉澱該產物。緩慢添加水(200毫升)並冷卻至7到10°C，費時3小時。過濾該等固體並以1:6 IPA:H<sub>2</sub> (v/v)(250毫升)清洗濾餅。在真空烘箱內乾燥該產物，費時16小時並收集純化產物(295.6克，95%回收率，98.7% AN HPLC純度)；熔點126°C。

本專利說明書中列舉之所有公開案在此併入本文以為參考資料。雖然本發明已參考特定實施例而說明，但是可知只要不違背本發明之精神，可以進行修飾。此等修飾計劃屬於附加申請專利之範圍。

### 【圖式簡單說明】

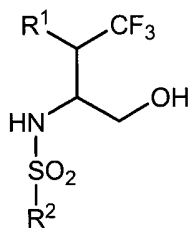
(無)

### 【主要元件符號說明】

(無)

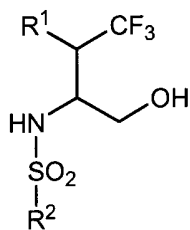
## 五、中文發明摘要：

本發明係描述新穎三氟乙醯化試劑，亦即N-三氟乙醯基嗎啉。本試劑可用以製備苯基及雜環磺醯胺化合物。因此係描述使用N-三氟乙醯基嗎啉以製備以下結構之磺醯胺化合物(其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>如文中定義)的方法。可如文中所述，使用N-三氟乙醯基嗎啉製成之該等磺醯胺化合物包括5-氯-噻吩-2-磺酸[(1S, 2R)-2-(3,5-二氟-苯基)-3,3,3-三氟-1-羥基甲基-苯基]-醯胺。



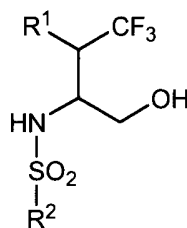
## 六、英文發明摘要：

A novel trifluoroacetylating agent, i.e., N-trifluoroacetylmorpholine, is described. This reagent is useful in the preparation of phenyl and heterocyclic sulfonamide compounds. Methods are therefore described for preparing sulfonamide compounds of the following structure, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are defined herein, using N-trifluoroacetylmorpholine. The sulfonamide compounds that may be prepared as described herein include 5-chloro-thiophene-2-sulfonic acid [(1S,2R)-2-(3,5-difluoro-phenyl)-3,3,3-trifluoro-1-hydroxymethyl-propyl]-amide using N-trifluoroacetylmorpholine.



## 十、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其係N-三氟乙醯基嗎啉。
2. 一種如申請專利範圍第1項之化合物作為三氟乙醯化合物之用途。
3. 一種用於製備申請專利範圍第1項之化合物的方法，其包括使三氟乙酸酐、嗎啉、及質子清除劑進行反應。
4. 如申請專利範圍第3項之方法，其中該質子清除劑為三乙胺。
5. 一種用於製備以下結構之磺醯胺化合物之方法，其包括如申請專利範圍第2項之用途：



其中：

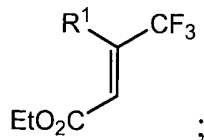
$\text{R}^1$ 係選自以下所組成之群組： $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_{10}$ 經取代之烷基、 $\text{C}_3$ 至 $\text{C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_3$ 至 $\text{C}_8$ 經取代之環烷基、經取代之芳基、雜芳基、及經取代之雜芳基；

$\text{R}^2$ 為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基。

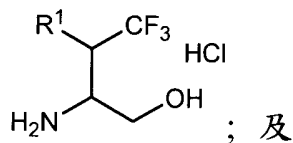
6. 如申請專利範圍第5項之方法，其包括：
  - (a) 使N-三氟乙醯基嗎啉與 $\text{R}^1\text{MgX}$ 或 $\text{R}^1\text{Li}$ 進行反應以形成 $\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ；

其中，X為Br、Cl或I；

- (b) 使 $\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 經磷酸乙酸酯縮合以形成



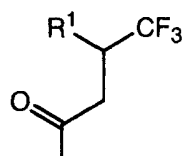
- (c) 水解步驟(b)之產物以形成 $\text{R}^1\text{C}(\text{CF}_3)=\text{CHCO}_2\text{H}$ ；
- (d) 將 $\text{R}^1\text{C}(\text{CF}_3)=\text{CHCO}_2\text{H}$ 轉化成混合酸酐；
- (e) 使該混合酸酐與對掌性輔助化合物進行反應；
- (f) 還原步驟(e)之產物；
- (g) 將步驟(f)之產物轉化成疊氮化合物；
- (h) 將該疊氮化合物轉化成胺鹽；
- (i) 還原該胺鹽以形成以下結構之胺基醇鹽：



- (j) 使該胺基醇鹽與 $\text{R}^2\text{SO}_2\text{LG}$ 進行反應；

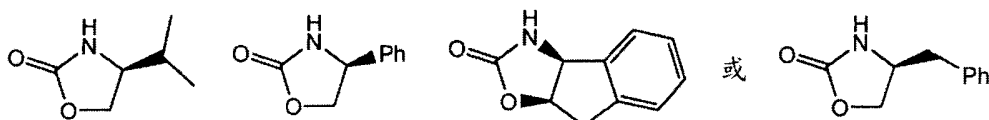
其中LG為脫離基。

7. 如申請專利範圍第6項之方法，其中步驟(b)中之該磷酸乙酸酯試劑為磷酸乙酸三烷酯、磷酸乙酸三芳酯、磷酸乙酸二烷基芳酯、磷酸乙酸二芳基烷酯或磷酸乙酸氟烷酯。
8. 如申請專利範圍第7項之方法，其中該磷酸乙酸酯試劑為磷酸乙酸三乙酯。
9. 如申請專利範圍第6至8項中任一項之方法，其中步驟(e)中之該對掌性輔助化合物為噁唑啉酮或咪唑啉酮。
10. 如申請專利範圍第9項之方法，其中步驟(e)之產物具有下式：



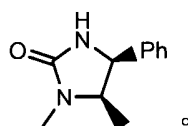
對掌性輔助基團。

11. 如申請專利範圍第9或10項之方法，其中該噁唑啉酮具有以結構：

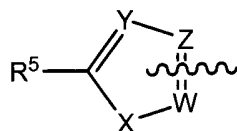


或其鹼金屬鹽。

12. 如申請專利範圍第10項之方法，其中該咪唑啉酮具有以結構：



13. 如申請專利範圍第6至12項中任一項之方法，其中步驟(f)中之該醯胺鹽為醯胺鹽酸鹽。
14. 如申請專利範圍第6至13項中任一項之方法，其中步驟(j)中之LG為Cl、Br或磺酸根。
15. 如申請專利範圍第6至14項中任一項之方法，其中R<sup>2</sup>具有以下結構：



其中：

W、Y及Z係獨立選自由C、CR<sup>6</sup>及N所組成之群組，其中W、Y或Z中至少一個為C；

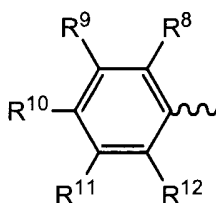
X係選自由O、S、SO<sub>2</sub>、及NR<sup>7</sup>所組成之群組；

R<sup>5</sup>係選自由H、鹵素、及CF<sub>3</sub>所組成之群組；

R<sup>6</sup>係選自由H、鹵素、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基、及經取代之C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基所組成之群組；

R<sup>7</sup>係選自由H、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基、及C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>環烷基所組成之群組；或

R<sup>2</sup>具有以下結構：



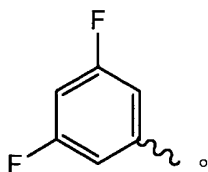
R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、及R<sup>12</sup>係獨立選自以下所組成之群組：H、鹵素、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷氧基、經取代之C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷氧基、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基、及經取代之C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基；或

R<sup>8</sup>及R<sup>9</sup>、R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>、或R<sup>10</sup>及R<sup>11</sup>經稠合以形成：

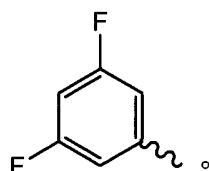
- (i) 含有3至8個碳原子之以碳為主的飽和環；
- (ii) 含有3至8個碳原子之以碳為主的不飽和環；
- (iii) 其主鏈含有1至3個選自由O、N、及S所組成之群組的雜原子之雜環系統；

其中環(i)至(iii)可經1至3個取代基，其包括C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基或經取代之C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基，取代。

16. 如申請專利範圍第15項之方法，其中R<sup>2</sup>為：

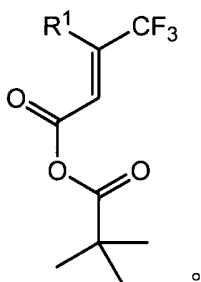


17. 如申請專利範圍第6至16項中任一項之方法，其中R<sup>1</sup>為：

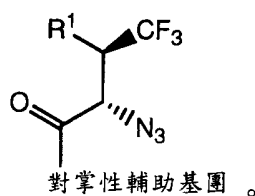


18. 如申請專利範圍第6至17項中任一項之方法，其中在步驟(d)中，係藉使R<sup>1</sup>C(CF<sub>3</sub>)=CHCO<sub>2</sub>H與鹵氣ClC(O)R<sup>4</sup>(其中R<sup>4</sup>為C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)反應而轉化成混合酸酐。

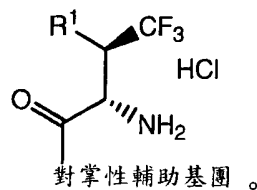
19. 如申請專利範圍第18項之方法，其中R<sup>4</sup>為第三-丁基，藉此步驟(e)之該產物具有以下結構：



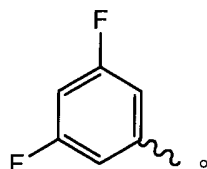
20. 如申請專利範圍第6至19項中任一項之方法，其中在步驟(g)中，該疊氮化合物具有以下結構：



21. 如申請專利範圍第6至20項中任一項之方法，其中在步驟(h)中，該胺鹽具有以下結構：



22. 如申請專利範圍第6至21項中任一項之方法，其中R<sup>1</sup>為：



23. 如申請專利範圍第6至22項中任一項之方法，其中在步驟(c)中，係使用水性鹼以進行該水解反應。

24. 如申請專利範圍第6至22項中任一項之方法，其中在步驟(c)中，係藉將步驟(d)之產物的pH調整至小於約3並萃取該R<sup>2</sup>C(CF<sub>3</sub>)=CHCO<sub>2</sub>H而離析該R<sup>2</sup>C(CF<sub>3</sub>)=CHCO<sub>2</sub>H。

25. 如申請專利範圍第6至25項中任一項之方法，其中步驟(e)係使用三甲基乙醯氯進行。

26. 如申請專利範圍第6至25項中任一項之方法，其中在步驟(f)中，係使用路易斯酸、乾觸媒、及氫以進行該還原反應。

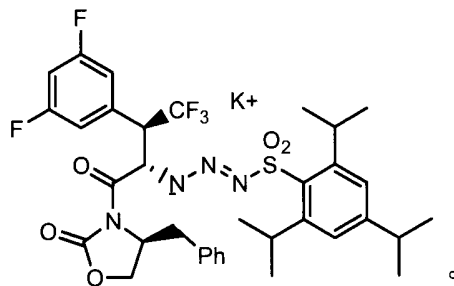
27. 如申請專利範圍第26項之方法，其中該路易斯酸為溴化鎂或氯化鎂。

28. 如申請專利範圍第6至27項中任一項之方法，其中在步驟(g)中，係使用對-硝基苯磺醯疊氮化合物或R<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>，其中R<sup>3</sup>為C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基、經取代之C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基、芳基或經取代之芳基，使步驟(f)之產物轉化成疊氮化合物。

29. 如申請專利範圍第6至28項中任一項之方法，其中步驟

(h)中，係使用氫及鹽酸進行。

30. 如申請專利範圍第6至27項中任一項之方法，其中在步驟(i)中，係使用金屬氫化物還原該醯胺鹽。
31. 如申請專利範圍第6項之方法，其係用於製備5-氯-噻吩-2-磺酸[(1S,2R)-2-(3,5-二氟-苯基)-3,3,3-三氟-1-羥基甲基丙基]-醯胺、(E)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酸、(S)-4-苄基-3-[3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-噁唑啉、2-酮、(S)-4-苄基-3-[(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-噁唑啉-2-酮、3-[(S)-2-疊氮基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-(S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮、3-[(S)-2-胺基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁炔基]-(S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮鹽酸鹽或(S)-2-胺基-(R)-3-(3,5-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-醇鹽酸鹽。
32. 一種在申請專利範圍第6項之方法中之中間產物，其具有以下結構：



**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

