

公告本

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：95118155

※申請日期：95.5.22

※IPC 分類：C07D 471/64 . 305/2 (2006.01)

C07F 15/02

一、發明名稱：(中文/英文)

(2006.01)

(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮之製備

PREPARATION OF (S)-4-FLUOROMETHYL-DIHYDRO-FURAN-2-ONE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND



三、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 史蒂芬 阿布列特
ABRECHT, STEFAN
2. 尚-麥可 亞當
ADAM, JEAN-MICHEL
3. 亞列克 費提斯
FETTES, ALEC
4. 約瑟夫 佛瑞契爾
FORICHER, JOSEPH
5. 布魯諾 羅利
LOHRI, BRUNO
6. 派翠吉歐 馬帝
MATTEI, PATRIZIO
7. 傑拉德 莫恩
MOINE, GERARD
8. 魯道夫 舒米德
SCHMID, RUFOLF
9. 奧瑞奇 祖特
ZUTTER, ULRICH

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞士 SWITZERLAND
2. 比利時 BELGIUM
3. 盧森堡 LUXEMBOURG
4. 法國 FRANCE
5. 瑞士 SWITZERLAND
6. 瑞士 SWITZERLAND
7. 法國 FRANCE
8. 瑞士 SWITZERLAND
9. 瑞士 SWITZERLAND

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： 年 月 日。

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. 歐洲專利機構；2005年05月24日；05104408.9

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

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】

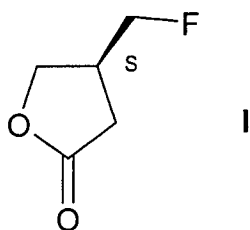
不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

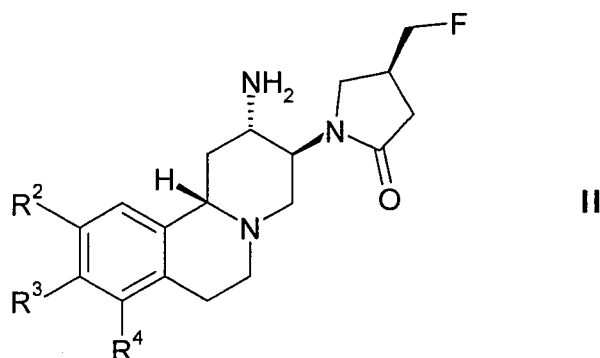
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製備下式之新穎中間物(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮之方法，



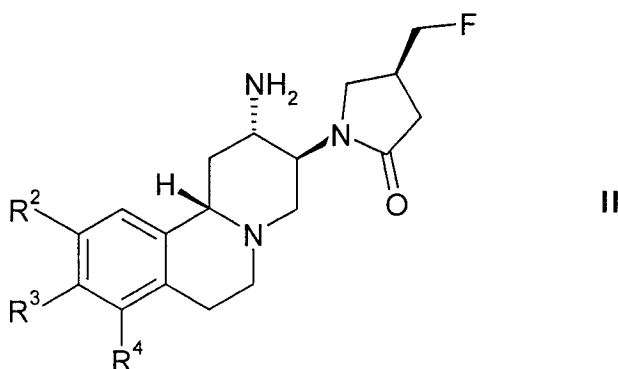
且係關於其用於製造下式之吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物之用途，



其適用於治療及/或預防與DPP IV相關之疾病。

【先前技術】

下式之吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物，



其中

R^2 、 R^3 及 R^4 各自獨立選自由氫、鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基及低碳烯基組成之群，其中低碳烷基、低碳烷氧基及低碳烯基可視情況經由低碳烷氧羰基、芳基及雜環基組成之群所取代，及其醫藥學上可接受之鹽係在PCT國際專利申請案WO 2005/000848中揭示。

合成式II化合物中之一主要任務係引入掌性(S)-4-氟甲基-吡咯啉殘基，根據PCT國際專利WO 2005/000848，其在當前合成中涉及適當受保護之三環胺部分與外消旋側鏈建構嵌段(意即與外消旋-4-氟-3-氟甲基丁醯氯)之偶合及所要異構體藉由層析分離自約1:1異構體混合物中之分離。此層析步驟難於在大工業規模上進行且此外僅可達成最大約50%之產率。因此，待解決之問題係發現一提供較高產率且可在工業規模上進行之合適替代方法。

【發明內容】

已發現使用本發明之方法(如下文所概述)，該問題可以解決。

除非另外指出，否則陳述下列定義以說明及定義各種用於描述本發明之術語之含義及範疇。

在本說明書中，術語"低碳"用於意謂含有一至六個、較佳一至四個碳原子之基團。

術語"鹵素"係指氟、氯、溴及碘，氟、溴及氯為較佳。

單獨或與其它基團組合之術語"烷基"係指支鏈或直鏈單價飽和脂族烴基，其具有1至20個碳原子，較佳1至16個碳

原子，更佳1至10個碳原子。

單獨或與其它基團組合之術語"低碳烷基"係指支鏈或直鏈單價烷基，其具有1至6個碳原子，較佳1至4個碳原子。該術語進一步由諸如以下之基團進行例示：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、3-甲基丁基、正己基、2-乙基丁基及其類似基團。較佳低碳烷基殘基係甲基及乙基，甲基為尤其較佳。

術語"鹵化低碳烷基"係指如上定義之低碳烷基，其中該低碳烷基之氫中的至少一個係由鹵原子(較佳為氟或氯)置換。其中，較佳之鹵化低碳烷基係三氟甲基、二氟甲基、氟甲基及氯甲基。

如本文所使用，術語"烯基"表示未經取代或經取代之烴鏈基團，其具有2至6個碳原子，較佳2至4個碳原子，且具有一或兩個烯系雙鍵，較佳為一個烯系雙鍵。實例為乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)或2-丁烯基(巴豆基)。

術語"烷氧基"係指基團 $R'-O-$ ，其中 R' 為烷基。術語"低碳烷氧基"係指基團 $R'-O-$ ，其中 R' 係如上定義之低碳烷基。低碳烷氧基之實例係(例如)甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基及己氧基，尤其較佳為甲氧基。

術語"低碳烷氧羰基"係指基團 $R'-O-C(O)-$ ，其中 R' 係如上定義之低碳烷基。

術語"芳基"係指芳族單價單或多碳環基，諸如苯基或萘

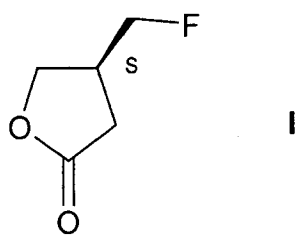
基，較佳為苯基，其可視情況由低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、氰基、疊氮基、胺基、二低碳烷基胺基或羥基獨立進行單、雙或三取代。

術語"環烷基"係指具有3至6個、較佳3至5個碳原子之單價碳環基。該術語進一步由諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基之基團加以例示，環丙基及環丁基為較佳。此等環烷基殘基可視情況由低碳烷基或鹵基獨立進行單、雙或三取代。

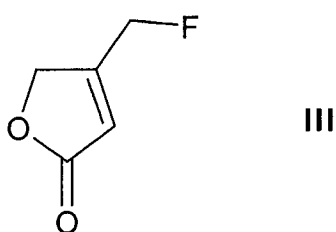
術語"雜環基"係指5或6員芳族或飽和N-雜環殘基，其可視情況含有另外之氮或氧原子，諸如咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、嗎啉基、哌嗪基(piperazino)、哌啶基或吡咯啶基，較佳為吡啶基、噻唑基或嗎啉基。此等雜環可視情況由低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、氰基、疊氮基、胺基、二低碳烷基胺基或羥基獨立進行單、雙或三取代。較佳之取代基係低碳烷基，較佳為甲基。

術語"醫藥學上可接受之鹽"包含式II化合物與無機或有機酸形成之鹽，其對活有機體無毒，該等酸諸如氫氯酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、順丁烯二酸、乙酸、反丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、甲烷磺酸、水楊酸、對甲苯磺酸及其類似物。較佳與酸形成之鹽係甲酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽及甲烷磺酸鹽，尤其較佳為氫氯酸鹽。

詳言之，本發明係指一種製備下式之新穎中間物(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮之方法



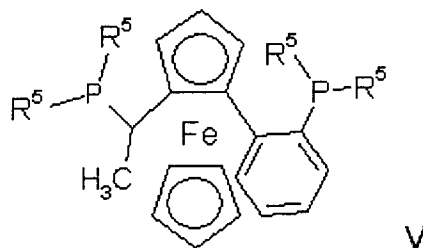
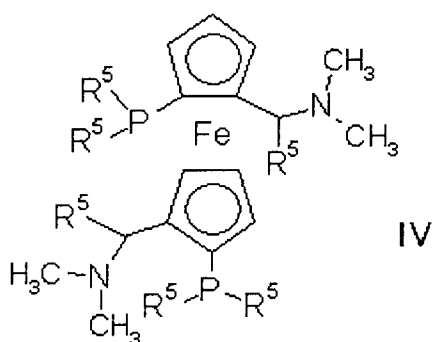
其包含藉由在掌性觸媒存在下之催化不對稱氫化對下式之4-氟甲基-5H-呋喃-2-酮進行轉化。

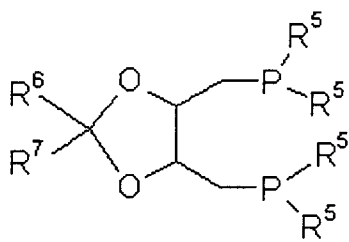


該掌性觸媒方便地選自含有掌性二膦配位體之鈦或鉍錯合物觸媒。

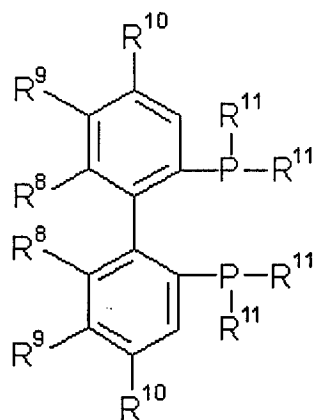
【實施方式】

在本發明之一較佳實施例中，該掌性二膦配位體係選自由式IV、V、VI、VII及VIII組成之群之化合物：

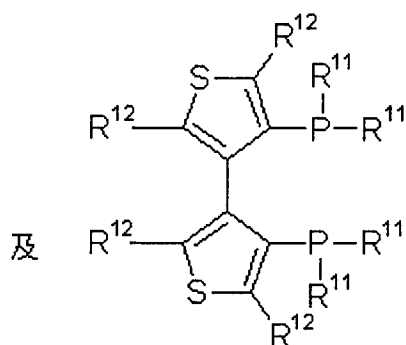




VI



VII



VIII

其中

R^5 彼此獨立為芳基、雜芳基、環烷基或低碳烷基；

R^6 為低碳烷基；

R^7 為低碳烷基；

R^8 為低碳烷基、低碳烷氧基、羥基或 $-O-C(O)-$ 低碳烷基；

R^9 與 R^{10} 彼此獨立為氫、低碳烷基、低碳烷氧基或低碳二烷基胺基；或

連接於相同苯基之 R^8 與 R^9 ，或連接於相同苯基之 R^9 與 R^{10} ，或兩個 R^8 連在一起為 $-X-(CH_2)_n-Y-$ ，

其中 X 為 $-O-$ 或 $-C(O)O-$ ，Y 為 $-O-$ 或 $-N(\text{低碳烷基})-$ 且 n 為

1 至 6 之整數；或

R^8 與 R^9 或 R^9 與 R^{10} 與其連接之碳原子形成萘環、四氫萘環

或二苯并呋喃環；

R^{11} 彼此獨立地選自由下列各基組成之群：

未經取代之苯基，

由1至5個獨立選自由低碳烷基、低碳烷氧基、低碳二烷基胺基、嗎琳基、苯基及低碳三烷基甲矽烷基組成之群之取代基取代的苯基，

未經取代之萘基，及

由1至7個獨立選自由低碳烷基、低碳烷氧基、低碳二烷基胺基、嗎琳基、苯基及低碳三烷基甲矽烷基組成之群之取代基取代之萘基；且

R^{12} 彼此獨立為低碳烷基。

若 R^{11} 為苯基，則其較佳未經取代或由1至3個上述取代基取代。

較佳觸媒係選自含有掌性二膦配位體之銻錯合物觸媒，該掌性二膦配位體係選自由以下各物組成之群：

(S)-(+)-TMBTP、

(S)-BINAP、

(S)-MeOBIPHEP、

(S)-BIPHEMP、

(S)-Synphos、

(S)-Solphos、

(S)-(3-噻吩基)-MeOBIPHEP、

(S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP、

(S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP、

(S)-(S)-Walphos、

(S)-(R)-NMe₂-PPh₂-Mandyphos

及(S,S)-DIOP、

或選自含有掌性二膦配位體之鈦錯合物觸媒，該掌性二膦配位體係選自由以下各物組成之群：

(R)-BINAP、

(R)-p-Tol-BINAP、

(R)-MeOBIPHEP、

(R)-BIPHEMP、

(R)-BIPHOMP、

(R)-DiMeOBIPHEP、

(R)-3,5-tBu-MeOBIPHEP、

(R)-BIBFUB、

(R)-(3,5-Xyl-MeOBIPHEP)(S-DAIPEN)、

(R)-3,5-iPr-MeOBIPHEP、

(R)-3,5-iPr, 4-MeO-MeOBIPHEP

及(R)-3,5-tBu、4-MeO-MeOBIPHEP。

該等掌性二膦之每一者單獨組成本發明之一較佳實施例。

尤其較佳之觸媒係含有(S)-(+)-TMBTP作為掌性二膦配位體之鈦錯合物觸媒或含有(R)-3,5-tBu-MeOBIPHEP或(R)-3,5-iPr-MeOBIPHEP作為掌性二膦配位體之鈦錯合物觸媒。最佳之鈦觸媒係含有(S)-(+)-TMBTP作為掌性二膦配位體之鈦錯合物觸媒且最佳之鈦觸媒係含有(R)-3,5-tBu-

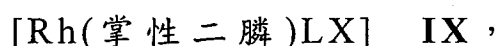
MeOBIPHEP作為掌性二膦配位體之鈦錯合物觸媒。

在上文提及之銻錯合物觸媒中，銻之特徵為氧化數I。此等銻錯合物可視情況進一步包含中性或陰離子配位體。

此等中性配位體之實例係(例如)烯烴，例如乙烯、丙烯、環辛烯、1,3-己二烯、1,5-己二烯、降冰片二烯(nbd=二環-[2.2.1]庚-2,5-二烯)、(Z,Z)-1,5-環辛二烯(cod)或其它易於與銻或鈦形成可溶性錯合物之二烯、苯、六甲苯、1,3,5-三甲基苯、異丙基甲苯，亦或溶劑，諸如四氫呋喃、二甲基甲醯胺、乙腈、苯甲腈、丙酮、甲醇及吡啶。

此等陰離子配位體之實例係鹵化物或基團A-COO⁻，其中A表示低碳烷基、芳基、鹵化低碳烷基或鹵化芳基。較佳地，A-COO⁻為CH₃COO⁻或CF₃COO⁻。若銻錯合物帶電荷，則存在非配位陰離子，諸如鹵離子、BF₄⁻、ClO₄⁻、SbF₆⁻、PF₆⁻、B(苯基)₄⁻、B(3,5-二-三氟甲基-苯基)₄⁻、CF₃SO₃⁻、C₆H₅SO₃⁻。

包含銻及掌性二膦之較佳觸媒具有下式：



其中X為鹵離子，諸如Cl⁻、Br⁻或I⁻，且L係如上定義之中性配位體。若L為包含兩個雙鍵之配位體，例如1,5-環辛二烯，則僅存在一個此L。若L為僅包含一個雙鍵之配位體，例如乙烯，則存在兩個此L。

可藉由將諸如二-η⁴-氯-雙[η⁴-(Z,Z)-1,5-環辛二烯]二銻(I)([Rh(cod)Cl]₂)、二-μ-氯-雙[η⁴-降冰片二烯]-二銻(I)([Rh(nbd)Cl]₂)、四氟硼酸雙[η⁴-(Z,Z)-1,5-環辛二烯]銻

($[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$) 或高氯酸雙 $[\eta^4\text{-(Z,Z)-環辛二烯}]$ 銻 ($[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{ClO}_4$) 之銻前驅物與掌性二膦配位體在合適惰性有機或含水溶劑中反應而製備銻錯合物觸媒(例如, 根據 *Experimental Chemistry*, 第4版, 第18卷, Organometallic complexes, 第339-344頁, Ed. Chemical Society of Japan, 1991, Maruzen中所述之方法)。

在上文提及之銻錯合物觸媒中, 銻之特徵為氧化數II。此等銻錯合物可視情況進一步包含中性或陰離子之配位體。此等中性配位體之實例係(例如)烯烴, 例如乙烯、丙烯、環辛烯、1,3-己二烯、降冰片二烯、1,5-環辛二烯、苯、六甲苯、1,3,5-三甲基苯、異丙基甲苯, 亦或溶劑, 諸如四氫呋喃、二甲基甲醯胺、乙腈、苯甲腈、丙酮及甲醇。此等陰離子配位體之實例係 CH_3COO^- 、 CF_3COO^- 或鹵離子。若銻錯合物帶電荷, 則存在非配位陰離子, 諸如鹵離子、 BF_4^- 、 ClO_4^- 、 SbF_6^- 、 PF_6^- 、 $\text{B}(\text{苯基})_4^-$ 、 $\text{B}(3,5\text{-二-三氟甲基-苯基})_4^-$ 、 CF_3SO_3^- 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$ 。

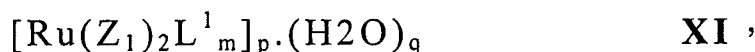
所述合適之銻錯合物可(例如)由下式表示:



其中 Z 表示鹵素或基團 A-COO, A 表示低碳烷基、芳基、鹵化低碳烷基或鹵化芳基且 D 表示掌性二膦配位體。

該等錯合物在原則上可以本身已知之方式來製造, 例如根據 B. Heiser 等人, *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 51 或 N. Feiken 等人, *Organometallics* 1997, 16, 537 或 J.-P. Genet, *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 908 及本文引用之文獻。

方便地且較佳地，鈦錯合物係(例如)藉由將下式錯合物：



其中 Z^1 表示鹵素或基團 $\text{A}^1\text{-COO}$ ， A^1 表示低碳烷基或鹵化低碳烷基， L^1 表示如上定義之中性配位體， m 表示數字1、2或3， p 表示數字1或2且 q 表示數字0或1，與掌性二膦配位體反應來製造。當 m 表示數字2或3時，該等配位體可相同或不同。

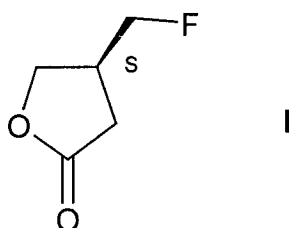
通常，本發明中例示之鈦觸媒可根據用於製備掌性鈦二羧酸酯二膦之M.P. Fleming等人，US 6,545,165 B1中所述之方法來製備。

上文描述之鈦或鈦錯合物觸媒亦可當場(意即就在使用前)製備且無需分離。製備此觸媒之溶液可已經含有用於鏡像選擇性氫化之基質或該溶液可就在起始氫化反應之前與該基質混合。

根據本發明之式III化合物之不對稱氫化在範圍為1巴至120巴之氫壓力下發生。較佳地，該不對稱氫化係在1巴至20巴之壓力下進行。最佳地，使用3巴至7巴之氫壓力。反應溫度係在 0°C 至 120°C 之範圍內方便地選擇。其中不對稱氫化在 20°C 至 70°C 之反應溫度下進行之方法為較佳。該反應可在惰性有機溶劑中實現，諸如二氯甲烷、甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、2,2,2-三氟乙醇、三氟甲苯(Ph-CF_3)、四氫呋喃、乙酸乙酯或甲苯或此等溶劑之混合物。較佳地，鈦催化氫化係在二氯甲烷或三氟甲苯中進行且鈦

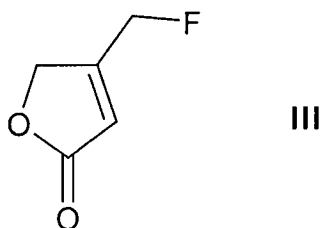
催化氫化係在取自由2,2,2-三氟乙醇、甲醇、乙醇、正丙醇及二氯甲烷或該等溶劑之混合物組成之群之溶劑內進行。更佳地，鈦催化氫化係在2,2,2-三氟乙醇或甲醇中進行。

本發明係之另一實施例係不對稱氫化之產物，意即下式之(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮，



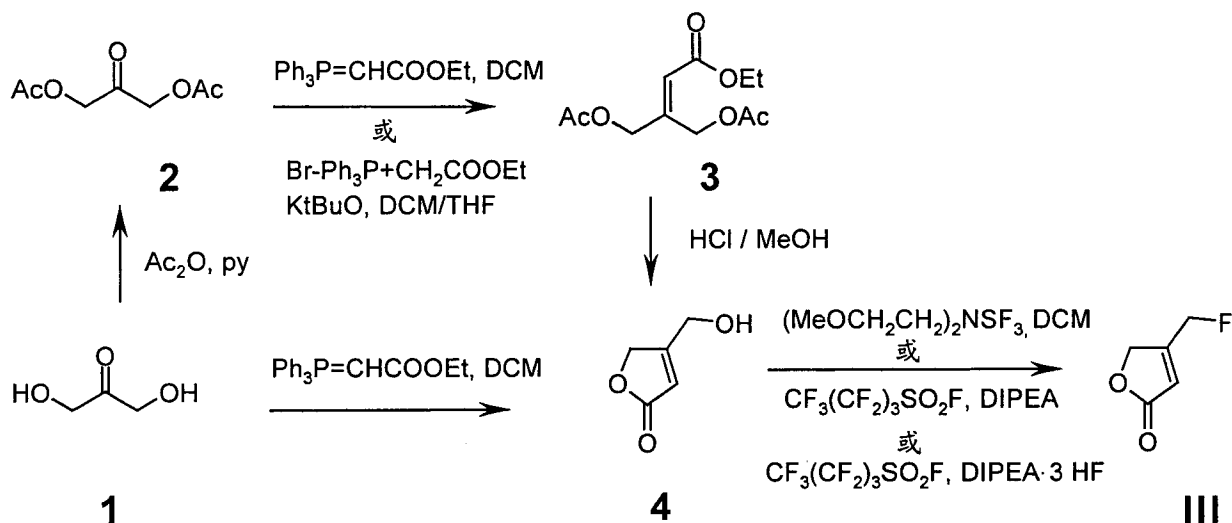
及作為(S)與(R)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮之鏡像混合物之組份的(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮，該混合物中(S)-與(R)-異構體之鏡像比率為至少70:30，更佳為至少90:10。

本發明進一步係關於不對稱氫化之離析劑，其係下式之4-氟甲基-5H-呋喃-2-酮



4-氟甲基-5H-呋喃-2-酮之製備可根據下文流程1或2來執行。

流程 1

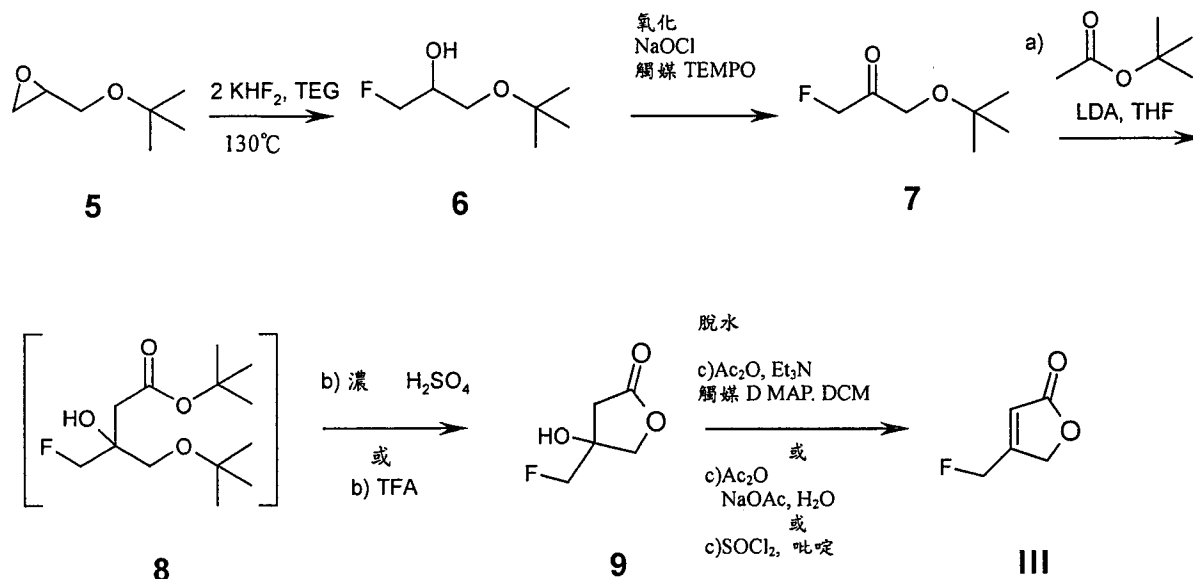


在第一步驟中，使二羥基丙酮(1)二乙醯化以形成 3-乙醯氧基-2-酮基-丙酯(2)，其藉由與乙氧羰基亞甲基三苯基磷烷進行維蒂希反應(Wittig-reaction)而轉化為 4-乙醯氧基-3-乙醯氧基甲基-丁-2-烯酸乙酯(3)。在氫氯酸存在下之環化提供 4-羥甲基-5H-呋喃-2-酮(4)。或者，4-羥甲基-5H-呋喃-2-酮(4)可藉由直接將二羥基丙酮(1)與維蒂希試劑乙氧羰基亞甲基三苯基磷烷反應而得到。將 4-羥甲基-5H-呋喃-2-酮(4)轉化為所要式 III 之 4-氟甲基-5H-呋喃-2-酮可藉由與合適之去氧氟化劑(諸如雙-(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫或全氟丁烷磺醯氟)在三烷基胺鹼(諸如二異丙基乙胺(DIPEA))存在下反應而進行。與全氟丁烷磺醯氟之反應可在三(氫氟化)三烷基胺(諸如(三氫氟化)二異丙基乙胺存在下方便地執行。

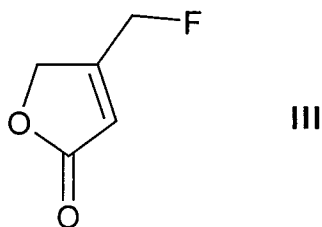
自 2-第三丁氧基甲基-氧呔(5)開始，4-氟甲基-5H-呋喃-2-酮可根據流程 2 中所述之方法來製備。在第一步驟中，

以二氟化氫鉀打開氧呔以形成1-第三丁氧基-3-氟-丙-2-醇(6)，接著將其氧化成相應之酮(7)。該氧化可根據已知方法進行，諸如在諸如2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氮氧自由基(TEMPO)之觸媒存在下以次氯酸鈉進行。在下一步驟中，1-第三丁氧基-3-氟-丙-2-酮(7)在諸如二異丙胺鋰(LDA)之強鹼存在下與乙酸第三丁酯反應以形成3-第三丁氧基甲基-4-氟-3-羥基丁酸第三丁基酯(8)，其可在強酸性條件下(例如藉由使用三氟乙酸或95%硫酸)環化成4-氟甲基-4-羥甲基-二氫-咪喃-2-酮(9)。較佳地，在諸如1,2-二甲氧基乙烷或二噁烷之溶劑中僅以少量95%硫酸(例如相對於離析劑之0.025 mol當量)進行該環化。或者，該等最後兩個步驟可在單鍋式(one-pot)程序中進行，例如無需分離3-第三丁氧基甲基-4-氟-3-羥基丁酸第三丁基酯(8)。在最終步驟中，4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮(III)係藉由使4-氟甲基-4-羥基-二氫-咪喃-2-酮(9)脫水而得到。該脫水可根據已知方法來執行，例如在諸如三乙胺之胺鹼存在下以乙酸酐進行。替代脫水方法包括在吡啶存在下使用亞硫酸氯或在三乙胺存在下使用甲磺酰氯。在另一替代脫水方法中，使4-氟甲基-4-羥基-二氫-咪喃-2-酮(9)與乙酸酐反應以形成中間物4-乙醯氧基-氟甲基-二氫-咪喃-2-酮，接著將其去離子水中與乙酸鈉反應以得到式III化合物。

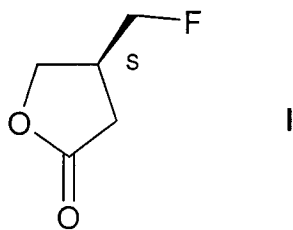
流程 2



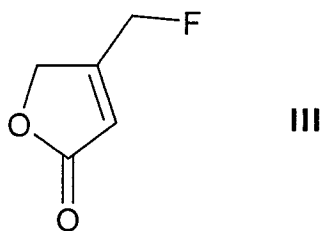
本發明進一步係關於下式之4-氟甲基-5H-呋喃-2-酮之用途，



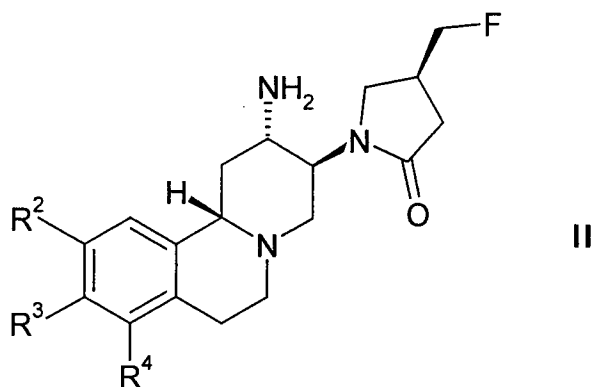
其係用於製備下式之(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮



更具體言之，本發明係關於下式之4-氟甲基-5H-呋喃-2-酮之用途，



其係用於製備下式之吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物，



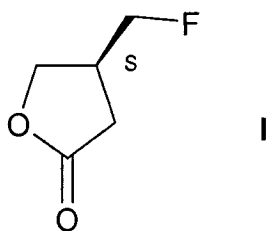
其中

R^2 、 R^3 及 R^4 各自獨立選自由氫、鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基及低碳烯基組成之群，其中低碳烷基、低碳烷氧基及低碳烯基可視情況由選自低碳烷氧羰基、芳基及雜環基之基團所取代；

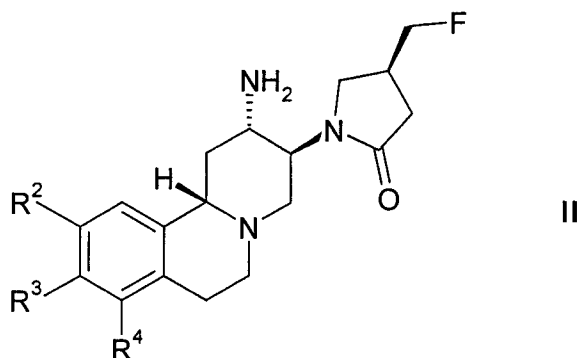
及其醫藥學上可接受之鹽。

較佳地，本發明係關於式III之4-氟甲基-5H-呋喃-2-酮之用途，其係用於製備(S)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11*b*-六氫-2*H*-吡啶并[2,1-*a*]異喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯啉-2-酮。

在本發明之另一實施例中，下式之(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮



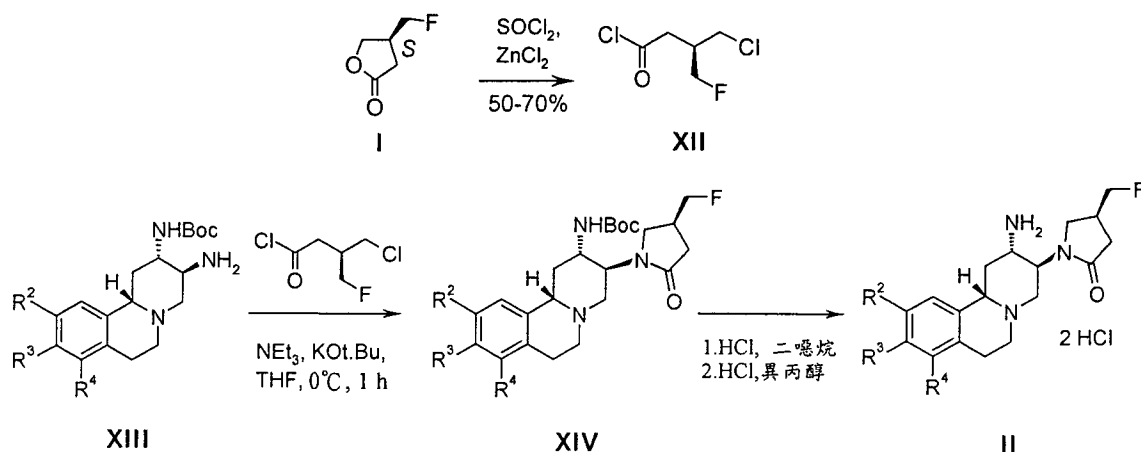
或4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮之(S)-與(R)-異構體之鏡像混合物可用於製備下式之吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物



其中

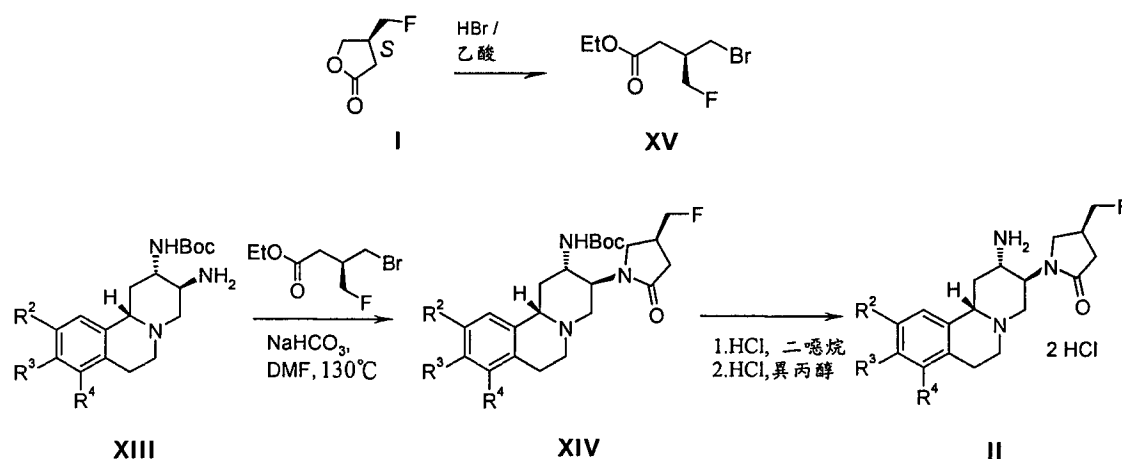
R^2 、 R^3 及 R^4 各自獨立選自由氫、鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基及低碳烯基組成之群，其中低碳烷基、低碳烷氧基及低碳烯基可視情況由選自低碳烷氧羰基、芳基及雜環基之基團所取代，及其醫藥學上可接受之鹽，該製備係根據以下流程：

流程 3



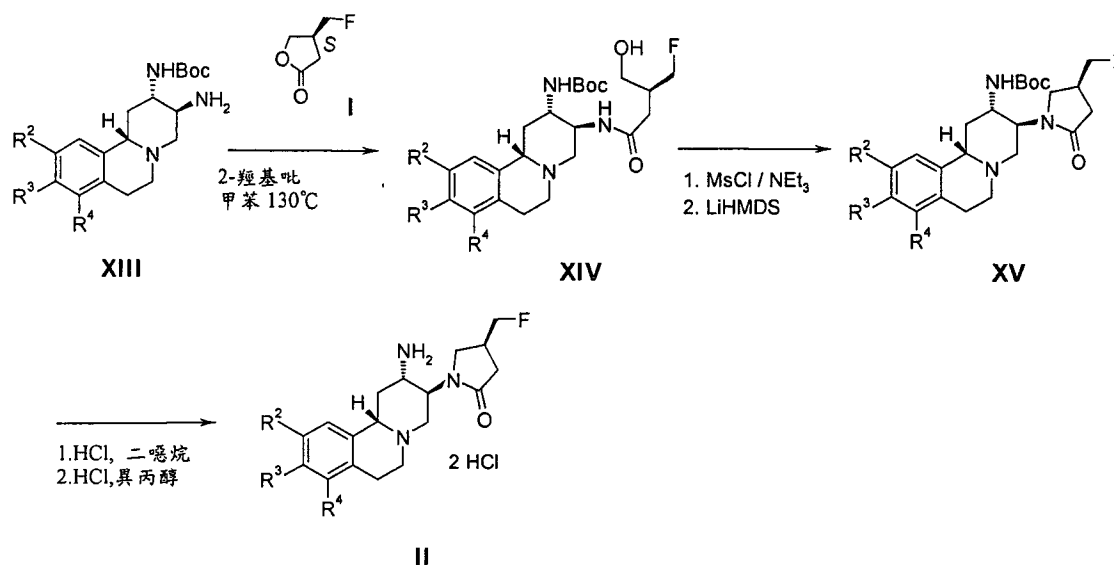
使(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮可在氯化鋅及亞硫酸鹽氣存在下開環以提供個別(R)-4-氟-3-氟甲基-丁醯氣(XII)。接著將該酸氯化物與胺基-吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物(XIII)偶合以形成吡啶并[2,1-a]異喹啉(XIV)之氟甲基-吡咯啉-2-酮衍生物，其在去保護後產生所要之吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物(II)(流程3)。

流程 4



根據另一實施例(流程4)，使(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮在HBr/乙酸存在下開環以提供相應(R)-4-溴-3-氟甲基-丁酸乙酯(XV)。接著將該酯與胺基-吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物(XIII)偶合以形成吡啶并[2,1-a]異喹啉(XIV)之氟甲基-吡咯啉-2-酮衍生物，其在去保護後產生所要之吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物(II)。

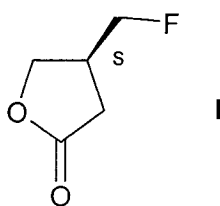
流程 5



根據又一實施例(流程5)，將(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮直接與胺基-吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物(XIII)偶合以形成吡啶并[2,1-a]異喹啉(XIV)之羥甲基衍生物，其隨後環化為氟甲基-吡咯啉-2-酮衍生物(XV)。該後者可經去保護以產生所要之吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物(II)。

較佳地，本發明係關於一種製備(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯啉-2-酮之方法，其包含如前文所描述製備(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮之方法，隨後

a)將下式之(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮



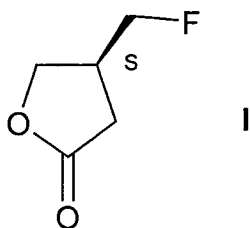
與(2S,3S,11bS)-3-胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六

氮-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基)-胺基甲酸第三丁基酯偶合，

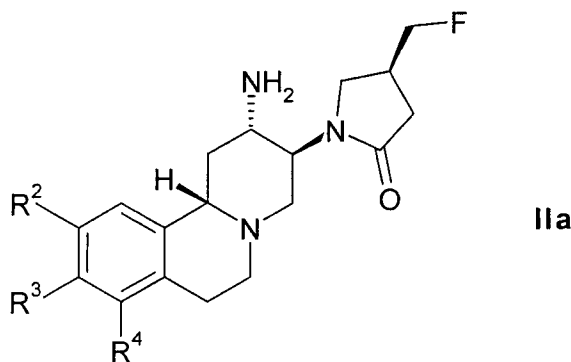
b) 在鹼存在下對所得(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(3-氟甲基-4-羥基-丁醯基胺基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11*b*-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基]-胺基甲酸第三丁基酯進行環化，及

c) 對所得(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-((4*S*)-氟甲基-2-酮基-吡咯啉-1-基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11*b*-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基]-胺基甲酸第三丁基酯進行去保護。

因此，在一較佳實施例中，本發明係關於下式之(*S*)-4-氟甲基-二氫-咪喃-2-酮之用途



或(*S*)-與(*R*)-異構體鏡像比率為至少70:30、更佳為至少90:10之(*S*)與(*R*)-4-氟甲基-二氫-咪喃-2-酮之鏡像混合物的用途，其係用於製備下式之吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物，



其中 R^2 及 R^3 為甲氧基且 R^4 為氫。

PCT國際申請案 WO 2005/000848 中所揭示之式(II)之吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物適用於治療及/或預防與DPP IV相關之疾病，諸如糖尿病，尤其為非胰島素依賴性糖尿病，及/或葡萄糖耐受性異常，以及其他其中擴大通常由DPP-IV鈍化之肽之作用產生治療益處之病症。令人吃驚地，本發明之化合物亦可用於治療及/或預防肥胖症、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎(Colitis Ulcerosa)、克羅恩氏病(Morbus Crohn)及/或代謝徵候群或 β -細胞保護。此外，本發明之化合物可用作利尿劑並用於治療及/或預防高血壓。出乎意料地，與此項技術中已知之其他DPP-IV抑制劑相比，本發明之化合物展示改良之治療及藥理特性，諸如在藥物動力學及生物可用性之範圍內。

以下實例應說明本發明而非對其進行限制。

實例

縮寫

DMF=二甲基甲醯胺，(S)-DAIPEN=1,1-雙(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,2-丁二胺(可購自 Strem Chemicals Inc.)，R,R-DPEN=(1R,2R)-(+)-1,2-二苯基伸乙基二胺(可購自 Strem Chemicals Inc.)，RT=室溫，TBME=第三丁基甲醚，THF=四氫呋喃。

二膦配位體之首字母縮寫

(S)-(+)-TMBTP	(S)-4,4'-雙(二苯膦基)-2,2',5,5'-四甲基-3,3'-二噻吩(CAS登記號175871-48-4；根據T. Benincori等人, <i>J. Org. Chem.</i> 2000 , <i>65</i> , 2043所描述而合成，亦見國際專利申請案WO 96/01831)
---------------	---

BINAP ¹⁾	2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-二萘基(可購自Fluka)
MeOBIPHEP ¹⁾	(6,6'-二甲氧基聯苯-2,2'-二基)雙(二苯基膦) (可購自Fluka)
BIPHEMP ¹⁾	(6,6'-二甲氧基聯苯-2,2'-二基)雙(二苯基膦) (CAS登記號91548-06-0(R)或91548-08-2(S))
(S)-Synphos	(S)-(2,2',3,3'-四氫[5,5'-二-1,4-苯并二氧己環]-6,6'-二基)雙(二苯基膦)(CAS登記號503538-68-9；根據S. Duprat de Paule等人, <i>Org. Proc. Res. Dev.</i> 2003 , 7, 399所描述而合成)
(S)-Solphos	(S)-N,N'-二甲基-7,7'-雙(二苯膦基)-3,3',4,4'-四氫-8,8'-二-2H-1,4-苯并噁嗪(可購自Strem Chemicals Inc.)
3-噻吩基-MeOBIPHEP ¹⁾	(6,6'-二甲氧基[1,1'-聯苯]-2,2'-二基)雙[雙(3-噻吩基)膦]
3,5-tBu-MeOBIPHEP ¹⁾	(6,6'-二甲氧基[1,1'-聯苯]-2,2'-二基)雙(雙(3,5-二-第三丁基苯基)膦)
3,5-tBu, 4-MeO-MeOBIPHEP ¹⁾	(6,6'-二甲氧基[1,1'-聯苯]-2,2'-二基)雙(雙(3,5-二-第三丁基-4-甲氧基苯基)膦)
3,5-iPr-MeOBIPHEP ¹⁾	(6,6'-二甲氧基[1,1'-聯苯]-2,2'-二基)雙(雙(3,5-二-異丙基苯基)膦)
3,5-iPr, 4-MeO-MeOBIPHEP ¹⁾	(6,6'-二甲氧基[1,1'-聯苯]-2,2'-二基)雙(雙(3,5-二-異丙基-4-甲氧基苯基)膦)
3,5-Xyl-MeOBIPHEP ¹⁾	(6,6'-二甲氧基[1,1'-聯苯]-2,2'-二基)雙[雙(3,5-二甲基苯基)膦(CAS登記號394248-45-4(R))]
(R,R)-DIOP	[[4R,5R]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4,5-二基]雙(亞甲基)雙(二苯基膦)(可購自Fluka)
(R)-p-Tolyl-BINAP ¹⁾	(R)-[1,1'-聯萘]-2,2'-二基雙(雙(4-甲基苯基)-膦) (CAS登記號99646-28-3)
(R)-BIPHOMP	[(11aR)-5,7-二氫二苯并[c,e]氧呋-1,11-二基]雙(二苯基膦) (CAS登記號121843-13-8；根據R. Schmid等人, <i>Helv. Chim. Acta</i> 1988 , 71, 897所描述而合成)
DiMeOBIPHEP ¹⁾	(5,5',6,6'-四甲氧基[1,1'-聯苯]-2,2'-二基)雙(聯苯膦) (CAS登記號133545-20-7(S)或133545-19-4(R))
NMe₂-PPh₂-Mandyphos	1,1'-雙[(二甲基胺基)苯基甲基]-2,2'-雙(二苯基二膦基)-二茂鐵(可購自Strem Chemicals Inc.)

Walphos	1-[(1R)-1-[雙[3,5-雙(三氟甲基)-苯基]膦基]乙基]-2-[2-(二苯膦基)苯基]-二茂鐵(可購自 Strem Chemicals Inc.)
(R)-BIBFUP	(R)-[4,4'-二苯并呋喃]-3,3'-二基雙(聯苯膦) (CAS登記號165534-89-4；根據歐洲專利申請案 EP 0 643 065所描述而製備)
(S)-DAIPEN	1,1-雙(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,2-丁二胺 (可購自 Strem Chemicals Inc.)

¹⁾ 該等配位體係已知的及/或可根據專利申請案文獻 EP 0 398 132、WO 92/16535、EP 0 104 375或EP 0 580 331中所述之實例或方法來製備。

實例 1

乙酸 3-乙醯氧基-2-酮基-丙酯之製備

在一裝配有一機械攪拌器、一 Pt-100 溫度計、一回流冷凝器及一氮氣入口之 16 L 反應器中裝入 1.00 kg (10.9 mol) 1,3-二羥基丙酮及 3.25 L (4.03 mol) 吡啶。在 35 分鐘內向該懸浮液中添加 3.31 L (34.8 mol) 乙酸酐，以冷卻浴將溫度維持在 15 至 22°C 之間。在該添加期間，該懸浮液變為澄清、淡紅色溶液。在 RT 下將該混合物攪拌 2.5 小時，接著將其在一旋轉式蒸發器上在 50-55°C/10 毫巴下進行濃縮。將油狀殘餘物溶解於 10.0 L 二氯甲烷中並以 5.0 L 2 N 氫氯酸，接著以 5.0 L 水洗滌兩次。將有機層在一旋轉式蒸發器上在 40°C/10 毫巴下進行濃縮並將油狀殘餘物在該等條件下進一步乾燥 1.5 小時。將深紅色粗產物 (2 kg) 溶解於 5.7 L 甲苯中並將該溶液溫至 30°C。在 10 分鐘內添加 5 L 庚烷並將所得混濁溶液以產物晶體進行接種，反之會發生快速結晶。將 5 L 庚烷添加至該懸浮液中以改良可攪拌性。在 RT

下攪拌隔夜後，將該懸浮液冷卻至0°C並在該溫度下攪拌2小時。接著將晶體濾出並以總共7 L之預冷卻庚烷分批進行洗滌。在30-35°C在小於等於10毫巴下將該等晶體乾燥一週，以產生1.47 kg 1,3-二乙醯氧基丙酮(產率78%；檢定：100%)。

實例2

乙氧羰基亞甲基三苯基磷烷之製備

在一裝配有一機械攪拌器、一Pt-100溫度計、一滴液漏斗及一氮氣入口之4.5 L反應器中裝入450 g(1.03 mol)乙氧羰基亞甲基三苯基溴化磷、1.0 L二氯甲烷及1.5 L水。將該兩相混合物冷卻至5°C並在30分鐘內添加565 ml(1.13 mol)2 N氫氧化鈉溶液，將溫度維持在3至7°C之間。在完成添加後，將該混合物在該溫度下攪拌75分鐘，接著將該等相分離，將含水層以500 ml二氯甲烷萃取且將組合有機層在一旋轉式蒸發器上在50°C/10毫巴下進行濃縮以產生363 g呈淺褐色晶體之粗產物。將該等產物在回流下溶解於450 ml二氯甲烷中。在30分鐘內將約1.35 L庚烷添加至該回流混合物中直至持續輕微混濁。1小時後，在40-45°C下將該混合物以產物晶體進行接種並使該懸浮液在3小時內冷卻至30-32°C。此刻，添加另一份450 mL庚烷並將該混合物在RT下攪拌隔夜，隨後在0-4°C下攪拌2小時。將晶體濾出，以450 mL預冷卻庚烷洗滌且在45°C/10毫巴下乾燥隔夜，以產生310 g呈白色晶體之乙氧羰基亞甲基三苯基磷烷(產率98%；檢定：98.4%)。

實例 3

4-乙醯氧基-3-乙醯氧基甲基-丁-2-烯酸乙酯之製備

在一裝配有一機械攪拌器、一Pt-100溫度計，及一氮氣入口之3.5 L反應器中裝入127 g(731 mmol)1,3-二乙醯氧基丙酮、1.95 L TBME及309 g(877 mmol)乙氧羰基亞甲基三苯基磷烷。將該溶液回流5小時，接著使其在14小時內冷卻至RT。接著，將TBME在40°C/300毫巴下與2.3 L庚烷交換並將該混合物在RT下攪拌隔夜，接著添加400 ml甲苯。將該懸浮液在RT下攪拌1小時，接著在0-4°C下攪拌2小時，過濾，且將濾餅以總共600 ml之預冷卻甲苯分批進行洗滌。將組合濾液在一旋轉式蒸發器上在45°C/10毫巴下進行濃縮以產生193 g呈紅色油狀物之粗產物。將該物質溶解於200 ml之庚烷/乙酸乙酯(3:1)混合物中並經由一含有400 g矽膠60之管柱使用庚烷/乙酸乙酯(3:1)作為溶離劑進行層析過濾，以產生174 g呈無色油狀物之4-乙醯氧基-3-乙醯氧基甲基-丁-2-烯酸乙酯(產率98%；檢定：99.9%)。

實例 4

實例 4a)

4-羥甲基-5H-咪喃-2-酮之製備

在一裝配有一機械攪拌器、一Pt-100溫度計、一滴液漏斗及一氮氣入口之1.5 L反應器中，將174 g(714 mmol)4-乙醯氧基-3-乙醯氧基甲基-丁-2-烯酸乙酯溶解於810 mL甲醇中。在輕微冷卻下在10分鐘內添加5.05 mL(71 mmol)乙醯氧氣，將溫度維持在22-23°C。將該混合物在RT下攪拌18小

時，接著在50°C下攪拌2小時，冷卻至RT且在一旋轉式蒸發器上在45°C/10毫巴下進行濃縮以產生80.6 g呈淡黃色油狀物之粗產物。將該物質溶解於161 mL二氯甲烷中並將該溶液緩慢冷卻至-5°C，而在-2°C下會發生結晶。將該懸浮液在-5與-10°C之間攪拌30分鐘，接著緩慢添加645 ml庚烷且繼續攪拌30分鐘。將晶體濾出，以108 mL冷庚烷(預冷卻至-5°C)洗滌且在RT/10毫巴下乾燥16小時，以產生71.6 g 4-羥甲基-5H-咪喃-2-酮(產率87%；檢定：98.6%)。

實例 4b)

4-羥甲基-5H-咪喃-2-酮之替代合成

在一裝配有磁性攪拌棒、溫度計、滴液漏斗及一氫氣入口之350 mL磺化燒瓶內裝入58 mL二氯甲烷、43 ml去離子水及26.28 g(60 mmol)乙氧基羰基甲基三苯基溴化磷。在約2°C下在15分鐘內向該澄清兩相系統中添加35 mL(70 mmol)2 N NaOH溶液，同時用力攪拌。在另外攪拌15分鐘後，將該等相分離，將含水相以24 mL二氯甲烷進行萃取且將組合有機相經由硫酸鎂乾燥。過濾後，將所得溶液添加至一200 ml磺化燒瓶(裝配有磁性攪拌棒、溫度計及一氫氣入口)中，其內已預先裝入4.596 g(50 mmol)1,3-二羥基丙酮。形成澄清橙黃色溶液，將其在RT下攪拌22小時。將所得澄清黃色溶液以每次50 mL去離子水用力攪拌4次，且每次皆對該等相進行分離。將組合黃色含水萃取物以1 g木炭處理並過濾。將此刻之無色溶液在一旋轉式蒸發器上在40°C/10毫巴下進行濃縮並將殘餘物以50 ml甲苯共沸乾

燥。將所得淺黃色油狀物溶解於50 ml二氯甲烷中，並將該溶液經由硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發，以提供4.77 g澄清淺黃色油狀物。將該物質在RT下溶解於15 mL二氯甲烷中，將該溶液冷卻至-5°C，以少量晶種進行接種，藉此發生結晶且將溫度升至5°C。將該懸浮液在5°C下攪拌15分鐘，接著在-10°C下攪拌30分鐘，接著以60 ml庚烷緩慢處理且進一步在-5至-10°C下攪拌30分鐘。將晶體濾出，以15 mL冷庚烷洗滌且乾燥(RT/0.1毫巴/3 h)，以提供4.46 g 4-羥甲基-5H-咪喃-2-酮(產率78%；HPLC純度：90.4%)。

實例5

實例5a)

4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮之製備

在一裝配有一機械攪拌器、一Pt-100溫度計、一滴液漏斗及一氮氣入口之6 L反應器中裝入500 g(4.38 mmol)4-羥甲基-5H-咪喃-2-酮及2.0 L二氯甲烷。將該溶液冷卻至-10°C並在50分鐘內添加1.12 kg(4.82 mol)雙-(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(Deoxo-Fluor)，以冷卻浴將溫度維持在-5至-10°C。在添加期間形成淡黃色乳液，將其完成添加後溶解於橙紅色溶液中。將該溶液在15-20°C下攪拌1.5小時，接著冷卻至-10°C。在30分鐘內添加250 ml水於1.00 L乙醇中之溶液，將溫度維持在-5至-10°C，接著使混合物達到15-20°C。接著將其在一旋轉式蒸發器內在40°C/600-120毫巴下濃縮至約1.6 L之體積。將殘餘物溶解於2.0 L二氯甲烷中並以4.0 L 1 N氫氯酸洗滌三次。將組合含水層以1.4

L二氯甲烷萃取三次。將組合有機層在一旋轉式蒸發器內進行蒸發以產生681 g呈深棕色液體之粗產物。將該物質經由一Vigreux管柱在0.1毫巴下進行蒸餾，在71與75°C之間收集產物餾份(312 g)。將該物質在相同條件下再次蒸餾，在65與73°C之間收集餾份，以產生299 g 4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮(產率58%；檢定：99%)。

實例5b

4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮之替代製備

在一裝配有磁性攪拌棒、溫度計、滴液漏斗及氫氣入/出口之250 mL磺化燒瓶內裝入10.00 g(87.64 mmol)4-羥甲基-5H-咪喃-2-酮、75 mL乙酸乙酯且在0°C下(冰-乙醇浴)裝入30 mL(175.3 mmol)二異丙基乙胺。將該混合物在0°C下攪拌5分鐘。接著在10分鐘內添加34 mL(177.9 mmol)全氟-1-丁烷磺醯氟。使該乳狀溶液達到RT，藉此在約10分鐘後形成澄清黃色溶液並在RT下攪拌3.5小時。將所得黑色反應混合物在旋轉式蒸發器上進行蒸發並乾燥殘餘物(RT/0.1毫巴/1 h)以提供46.3 g黑色油狀物。經由70 g矽膠以約1.2 L己烷/乙酸乙酯1:1進行過濾，提供21.8 g黃棕色油狀物，將其經由一10 cm Vigreux管柱進行蒸餾以提供4.37 g呈淡黃色油狀物之4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮(沸點60-64°C/0.1毫巴)，其在以少量晶種進行接種後得以凝固(產率43%)。

實例5c

4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮之替代製備

在一裝配有橡膠隔片及氫氣入/出口之50 mL Schlenk管

中裝入 1.03 g (9.027 mmol) 4-羥甲基-5H-咪喃-2-酮、10 mL 乙酸乙酯及 9.35 mL (54.6 mmol) 二異丙基乙胺。經由注射器在冷卻(冰浴)下向所得兩層系統中逐滴添加 3.42 g (18.07 mmol) 三氫氟化二異丙基乙胺且接著添加 3.45 mL (18.06 mmol) 全氟-1-丁烷磺醯氟。使所得墨綠色混合物達到 RT 並在 RT 下攪拌 2.5 小時。將反應混合物在旋轉式蒸發器上進行蒸發並在 0.1 毫巴下乾燥殘餘物以提供 10.0 g 黑色油狀物。在 50 g 矽膠上以己烷/乙酸乙酯 1:1 進行層析提供 0.87 g 呈黃色油狀物之粗產物。將一定量之 760 mg 該油狀物蒸餾(減壓蒸餾(bulb-to-bulb)，烘箱溫度 110°C/0.1 毫巴)以提供 700 mg 呈無色油狀物之 4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮，其在靜置後凝固(產率 76%)。

實例 5d

4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮之替代製備

(i) 1-第三丁氧基-3-氟-丙-2-醇

在一裝配有磁性攪拌棒、回流冷凝器、溫度計及一氫氣入/出口之 1.5 L 4 頸磺化燒瓶中裝入 333.3 mL 三乙二醇、235.2 g (3.012 mol) 細粉狀二氟化氫鉀及 200 g (1.536 mol) 2-第三丁氧基甲基-氧呋。將該懸浮液在 130°C 之內部溫度下在攪拌下加熱 7.5 小時。使該混合物冷卻至 RT 隔夜，以 670 mL 水及 350 mL 第三丁基甲醚處理，將該等相分離且將含水相以 350 mL 第三丁基甲醚進行萃取。將組合有機相進行以 350 mL 鹽水洗滌，經由硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。將棕色油狀殘餘物 (286 g) 蒸餾以提供 141 g (61%) 呈無色液體之

1-第三丁氧基-3-氟-丙-2-醇，沸點80-93°C/70-40毫巴。GC組合物：1.1% 2-第三丁氧基甲基-氧呔、95.1% 1-第三丁氧基-3-氟-丙-2-醇及3.8% 3-第三丁氧基-2-氟-丙-1-醇。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}): 4.45 (\text{d xm}, J_{\text{H,F}}=46, -\text{CH}_2-\text{F}); 3.93 (\text{m, br}, \text{H-C}(2)); 3.45 (\text{m}, -\text{CH}_2-\text{O}); 2.55 (\text{d, br}, J=6, \text{OH}); 1.20 (\text{s}, \text{C}(\text{CH}_3)_3)。$

(ii) 1-第三丁氧基-3-氟-丙-2-酮

在一裝配有機械攪拌器、滴液漏斗、溫度計及一氫氣入/出口之2.5 L 4頸磺化燒瓶中裝入141 g(938.8 mmol) 1-第三丁氧基-3-氟-丙-2-醇、400 mL二氯甲烷、30.02 g(357.3 mmol)重碳酸鈉、400 mL去離子水及10.68 g(89.78 mmol)溴化鉀。將該兩相系統冷卻至0°C並添加712.1 mg(4.56 mmol) 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氮氧自由基(TEMPO)。在2小時內向所得淺橙色混合物添加609.1 g(1.072 mol) 13.1%次氯酸鈉溶液，同時用力攪拌，藉此將內部溫度瞬間升至15°C。在0°C下以9.71 mL(46.8 mmol) 38-40%亞硫酸氫鈉溶液中止該反應混合物，導致橙色消失。分離該等相並將含水層以350 mL二氯甲烷萃取兩次。將組合有機相以400 mL鹽水洗滌，經由硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，以提供130.02 g(93.5%)具有98.9% GC純度之粗1-第三丁氧基-3-氟-丙-2-酮。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}): 5.13 (\text{d}, J_{\text{H,F}}=48, -\text{CH}_2-\text{F}); 4.15 (\text{d}, J=1.5, -\text{CH}_2-\text{O}); 1.22 (\text{s}, \text{C}(\text{CH}_3)_3)。$

(iii) 3-第三丁氧基甲基-4-氟-3-羥基丁酸第三丁基酯

在-20°C至-10°C之內部溫度下，經由注射器向8.08 g

(79.8 mmol)二異丙胺於50 mL四氫呋喃中之冷溶液中添加50 mL丁基鋰溶液(1.6 M溶於己烷, 80 mmol)。將該淡黃色溶液在 -5°C 下攪拌15分鐘, 接著冷卻至 -74°C 且在低於 -65°C 之內部溫度下在5分鐘內逐滴添加9.30 g(80 mmol)乙酸第三丁酯。使該溶液在30分鐘內達到 -20°C , 接著再次冷卻至 -75°C 且在低於 -65°C 下在5分鐘內逐滴添加10.8 g(72.9 mmol)1-第三丁氧基-3-氟-丙-2-酮。使該反應混合物達到 0°C , 以80 mL飽和氯化銨溶液處理且分離該等相。將有機層連續以80 mL 5 M氯化銨溶液、80 mL 5%重碳酸鈉溶液及40 mL鹽水洗滌, 經由硫酸鎂乾燥, 過濾且蒸發, 以提供19.64 g淡黃色油狀物, 其含有(藉由GC分析)97.2%3-第三丁氧基甲基-4-氟-3-羥基丁酸第三丁基酯; 102%重量/重量產率; 99%檢定校正產率。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):4.38 (dxm, $J_{\text{H,F}}=47$, $-\text{CH}_2\text{-F}$);3.87 (s, OH);3.37 (d, $J=2.3$, $-\text{CH}_2\text{-O}$);2.54 (m, $-\text{CH}_2\text{-C(O)}$);1.47 (s, $\text{C(O)O-C(CH}_3)_3$);1.18 ($\text{O-C(CH}_3)_3$)。

(iv)4-氟甲基-4-羥基-二氫-呋喃-2-酮

將17.47 g粗3-第三丁氧基甲基-4-氟-3-羥基丁酸第三丁基酯(來自64.85 mmol 1-第三丁氧基-3-氟-丙-2-酮)於20 mL三氟乙酸中之溶液在 40°C 下攪拌30分鐘。蒸發所得棕色溶液並使殘餘物在 $150\text{-}160^{\circ}\text{C}/0.4$ 毫巴下經受減壓蒸餾以提供8.40 g(自1-第三丁氧基-3-氟-丙-2-酮為96.6%)呈黃色油狀物之4-氟甲基-4-羥基-二氫-呋喃-2-酮。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 4.46 (d, $J=47$, CH_2F); 4.33 (具精細結構之AB,

J=10及2, -CH₂-O); 3.33 (s br, OH); 2.70 (具精細結構之AB, J=18, -CH₂-C(O))。

(v)4-氟甲基-4-羥基-二氫-咪喃-2-酮之替代製備：未分離3-第三丁氧基甲基-4-氟-3-羥基丁酸第三丁基酯之單鍋式程序

在一裝配有磁性攪拌棒、溫度計及一氫氣入/出口之750 mL 4頸磺化燒瓶中裝入16.87 g(166.7 mmol)二異丙胺及100 mL四氫咪喃。將該溶液冷卻至-74°C並添加溶於己烷之100 mL 1.6 M丁基鋰，導致內部溫度升至-55°C。將該淡黃色溶液在-50°C至-10°C下攪拌30分鐘(冰/乙醇冷卻浴)，接著再次冷卻至-74°C且逐滴添加19.36 g(166.7 mmol)乙酸第三丁酯。在-20°C下將該略微混濁之溶液攪拌30分鐘，接著再次冷卻至-74°C且在15分鐘內逐滴添加22.23 g(150 mmol)粗1-第三丁氧基-3-氟-丙-2-酮。將丙酮/CO₂浴以冰/水浴置換並將反應混合物在約-10°C下攪拌45分鐘。再次冷卻至-75°C之後，在15分鐘內逐滴添加52.5 g(508.5 mmol)95%硫酸。使所得兩相混合物達到RT(45分鐘)且接著在回流下加熱2小時(油浴溫度80°C，內部溫度54-61°C，強氣體逸出)。在冷卻至RT後，將該混合物以10%氯化鈉溶液(50 mL)處理，分離該等相且將含水層以乙酸乙酯(5×150 mL)進行萃取。將組合有機相以飽和重碳酸鈉溶液(2×50 mL)及鹽水(2×50 mL)洗滌，經由硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發(40°C/15毫巴)，以提供15.78 g呈黃棕色油狀物之粗4-氟甲基-4-羥基-二氫-咪喃-2-酮。根據¹H-NMR，該物質

含有2%乙酸。自組合含水層，藉由進一步以乙酸乙酯(2×150 mL)進行萃取隨後如上所述進一步處理而得到另外1.38 g粗4-氟甲基-4-羥基-二氫-咪喃-2-酮；粗4-氟甲基-4-羥基-二氫-咪喃-2-酮之組合產量為17.16 g(85.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):4.47 (d, $J=47$, CH_2F);4.31 (具有精細結構之AB, $J=10$ 及2, $-\text{CH}_2-\text{O}$); 2.84 (s br, OH);2.69 (具有精細結構之AB, $J=18$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$)。

(vi)4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮

在一裝配有磁性攪拌棒、滴液漏斗、溫度計及一氫氣入/出口之350 mL 4頸磺化燒瓶中裝入16.76 g(125 mmol)粗4-氟甲基-4-羥基-二氫-咪喃-2-酮及100 mL二氯甲烷。在0-3°C下，在5分鐘及10分鐘內逐滴添加14.18 mL乙酸酐(150 mmol)及19.26 mL(138.2 mmol)三乙胺。接著添加呈固體之311.7 mg(2.55 mmol)4-二甲胺基吡啶並移除冰浴。內部反應溫度升至27°C且反應溶液變為黑褐色。在RT下攪拌3.5小時後，將該溶液冷卻至0°C，以23 mL乙醇中止，在RT下攪拌1小時且以50 mL二氯甲烷稀釋。將該溶液以經氯化鈉飽和之1 N HCL溶液(70 mL，約30 g氯化鈉/100 mL 1 N HCl)並以鹽水(3×35 mL)洗滌，經由硫酸鎂乾燥且過濾。將該深黃棕色溶液進一步以鹽水(2×35 mL)洗滌，經由硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發，以提供13.07 g深黃棕色油狀物。藉由以二氯甲烷(2×50 mL)萃取隨後以鹽水洗滌組合萃取物，經由硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發，自組合含水相中得到另外2.05 g深黃棕色油狀物；組合產量為15.12 g。將14.87

g 該物質在約 110°C/0.3 毫巴下經受減壓蒸餾以提供 12.6 g (86.8%) 呈淡黃色油狀物之 4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮。自 45 mL 第三丁基甲醚在 -20°C 下結晶隔夜，在過濾，以 10 mL 冷第三丁基甲醚洗滌且乾燥 (RT/0.1 毫巴/5 h) 後，提供 8.97 g (61.8%) 呈白色、低熔點晶體之 4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮。藉由濃縮至 13 g 並在 -20°C 下儲存隔夜，自母液中得到另外 1.53 g 白色結晶 4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮；組合產量為 10.50 g (72.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 6.11 (具有精細結構之 s, H-C(3)); 5.33 (具有精細結構之 d, $J_{\text{H,F}}=46$, $-\text{CH}_2\text{F}$); 4.89 (具有精細結構之 s, $-\text{CH}_2-\text{O}$)。

實例 5e

4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮之替代製備

(i) 4-氟甲基-4-羥基-二氫-咪喃-2-酮

將 20.00 g (75.67 mmol) 3-第三丁氧基甲基-4-氟-3-羥基-丁酸第三丁基酯 (如實例 5d 步驟 (ii) 中所製備) 於 15.1 ml 1,2-二甲氧基乙烷中之溶液以 200 mg (1.94 mmol) 95% 硫酸處理並將該混合物在回流條件下在攪拌下加熱 2.75 小時。將該深棕色溶液在 RT 下以 1.03 g (7.57 mmol) 乙酸鈉三水合物處理並將該混合物攪拌 30 分鐘。添加乙酸乙酯 (15 ml) 及硫酸鎂 (4.7 g)，並過濾該混合物。蒸發濾液 (15 毫巴/40°C) 以提供 10.24 g 深棕色油狀物。蒸餾 (減壓蒸餾，沸點約 150°C/0.1 毫巴) 提供 9.28 g (91%) 呈黃色油狀物之 4-氟甲基-4-羥基-二氫-咪喃-2-酮。

26.4 g(100 mmol)3-第三丁氧基甲基-4-氟-3-羥基丁酸第三丁基酯在20 ml 1,4-二噁烷中之類似反應在過濾後提供12.52 g(93 %)呈黃色油狀物之4-氟甲基-4-羥基-二氫-咪喃-2-酮。

(ii)4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮

在-15°C下向20.5 g(152.9 mmol)粗4-氟甲基-4-羥基-二氫-咪喃-2-酮於350 ml二氯甲烷中之溶液中添加22.0 ml(303 mmol)亞硫醯氯且隨後在15分鐘內添加49 ml吡啶。溫度升至0°C。使該棕色溶液達到RT，並攪拌4小時。GC分析展示小於3%起始物質剩餘。在100 ml二氯甲烷輔助下將該紅棕色溶液轉移至一分液漏斗中，且將該溶液以溶於飽和氯化鈉溶液之1 N氫氯酸(1×50 ml及2×100 ml)洗滌，導致放熱反應及氣體逸出。將有機相進一步以飽和氯化鈉溶液(2×100 mL)洗滌，經由硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，以提供14.49 g棕色油狀物。蒸餾(減壓蒸餾，烘箱溫度約130°C，0.2毫巴)提供13.58 g黃色油狀物。將該物質溶解於20 ml第三丁基甲醚中並將該溶液在20°C下儲存於一冷凍器中24小時。將所形成之晶體藉由過濾收集，以10 ml冷第三丁基甲醚洗滌且乾燥(rt/0.1毫巴/2 h)以提供11.96 g(67%)呈灰白色結晶粉末之4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮。

實例 5f

4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮之替代製備

在攪拌下在12分鐘內在3°C下，向76.80 g(290.5 mmol)3-第三丁氧基甲基-4-氟-3-羥基丁酸第三丁基酯中添加170.4

g(1.464 mol)三氟乙酸。將該溶液在3°C下攪拌10分鐘，接著在RT下攪拌4.5小時。蒸發所得淺棕色澄清溶液(15毫巴/40°C)以提供49.37 g深棕色油狀物，其含有中間物4-氟甲基-4-羥基-二氫-咪喃-2-酮。向該物質中添加45.23 ml(478.5 mmol)乙酸酐並將該溶液在一旋轉式蒸發器上在60°C之水浴溫度下滾動2小時。在靜置隔夜後，蒸發該深棕色溶液(60°C/3毫巴)以提供53.5 g深棕色油狀物，其根據¹H-NMR由中間物4-乙醯氧基-4-氟甲基-二氫-咪喃-2-酮及殘餘乙酸組成。

向該物質於200 ml去離子水中之混合物中添加一份207.6 g(2.506 mol)乙酸钠並在50°C下將該紅棕色懸浮液攪拌4.5小時。將所得紅棕色、略微混濁之溶液轉移至一分液漏斗中並以二氯甲烷(6×100 ml)加以萃取。在第2、第3、第4及第5次萃取後每次添加50 ml 10% NaCl溶液以幫助分解乳液。將組合二氯甲烷萃取物經由硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發(40°C/15毫巴)，以提供28.12 g黃褐色油狀物。蒸餾提供25.49 g呈無色液體之4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮，沸點約80°C/0.1毫巴。將餾出物溶解於25 ml第三丁基甲醚中並將該澄清無色溶液在-20°C下儲存隔夜。將沉澱藉由過濾分離，以20 ml冷第三丁基甲醚洗滌且乾燥(0.1毫巴/rt/2.5 h)，以提供22.27 g(66%，基於3-第三丁氧基甲基-4-氟-3-羥基丁酸第三丁基酯)呈白色結晶粉末之4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮，熔點約30-40°C。

實例6

(S)-4-氟甲基-二氫-咪喃-2-酮之製備

實例 6.1

a) 當場製備觸媒溶液

在一手套箱 (O_2 含量小於 2 ppm) 中，在一錐形燒瓶中裝入 21.2 mg $[Rh(COD)Cl]_2$ (4.31×10^{-5} mol)、55.9 mg (S)-(+)-TMBTP (9.47×10^{-5} mol) 及 40 mL 二氯甲烷。將該混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。

b) 不對稱氫化 (S/C 500)

在該手套箱中，將上述觸媒溶液添加至預先置放於一 185 mL 高壓釜中之 5.0 g (43.1 mmol) 4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮中。將該高壓釜密封並以氫氣加壓 (50 巴)。在 $40^\circ C$ 下將反應混合物在攪拌下氫化 18 小時。此刻，根據 GC 分析，該反應已完成。將橙色溶液之氫化混合物自高壓釜中移出並在真空中濃縮。在 0.05 毫巴及 $50-52^\circ C$ 下將殘餘物蒸餾以提供 4.8 g (94%) (S)-4-氟甲基-二氫-咪喃-2-酮。該產物之化學純度為 99.3% (GC 面積) 且鏡像比率為 (S)/(R) 96.3:3.7。使用一 Hewlett Packard GC Mod. 6890N 以一 Machery-Nagel Optima-1 管柱 (25 m \times 0.32 mm) 對該產物之化學純度進行測定。該產物之鏡像比率係藉由 GC 在一 BGB-175 (30 m \times 0.25 mm; BGB-Analytik AG) γ -環糊精基管柱上進行測定。

實例 6.2

使用具有高基質/觸媒比為 S/C 1000 之 1.0 g (8.61 mmol) 4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮作為基質進行一類似於實例 6.1 中描述之實驗之實驗。使用 2.12 mg $[Rh(COD)Cl]_2$ (4.31×10^{-6}

mol)、5.6 mg (S)-(+)-TMBTP(9.47×10^{-6} mol)及作為溶劑之 8 mL 二氯甲烷。蒸餾後得到 1.0 g(98%)(S)-4-氟甲基-二氫-咪喃-2-酮。該產物之化學純度為 99.0%(GC面積)且鏡像比率為(S)/(R) 96.4:3.6; $[\alpha]_D -41.4$ ($c=1$, CH_2Cl_2)。

實例 6.3

a) 當場製備觸媒溶液

在一手套箱(O_2 含量小於 2 ppm)中，在一錐形燒瓶中裝入 1.59 mg $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (3.23×10^{-6} mol)、4.2 mg (S)-(+)-TMBTP(7.11×10^{-6} mol)及 1 mL 二氯甲烷。將該混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。

b) 不對稱氫化

在該手套箱中，將上述觸媒溶液在一瓶中添加至 75 mg(6.46×10^{-6} mol)4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮中並將該瓶置放於一高壓釜內。將該高壓釜密封並以氫氣加壓(50巴)。在 40°C 下將反應混合物在攪拌下氫化 18 小時。將氫化混合物自該高壓釜中移出並通過一小矽膠管柱以移除大部分觸媒。收集產物並藉由如實例 6.1 中描述之 GC 進行分析。發現轉化率為 100% 且該產物之鏡像比率為(S)/(R) 95.9:4.1。

實例 6.4-6.19

類似於實例 6.3 進行表 1 中之實驗，其使用多種掌性二膦用於當場以 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 形成觸媒。

表 1

實驗編號	二膦	S/C	轉化%	鏡像比率(S)/(R)
6.4	(R)-(S)-NMe ₂ -PPh ₂ -Mandyphos	100	100	15.2 : 84.8
6.5	(R)-(S)-Walphos	100	100	17.5 : 82.5
6.6	(S)-BINAP	100	100	79.6 : 20.4
6.7 ^{a)}	(S)-BINAP	100	100	81.6 : 18.4
6.8 ^{b)}	(S)-BINAP	200	100	80.2 : 19.8
6.9	(S)-MeOBIPHEP	100	100	77.3 : 22.7
6.10 ^{a)}	(S)-MeOBIPHEP	100	100	78.8 : 21.2
6.11	(S)-BIPHEMP	100	100	76.2 : 23.8
6.12 ^{a)}	(S)-BIPHEMP	100	100	78.5 : 21.5
6.13	(S)-Synphos	100	100	77.8 : 22.2
6.14	(S)-Solphos	100	100	76.9 : 23.1
6.15	(S)-(3-噻吩基)-MeOBIPHEP	100	100	73.4 : 26.6
6.16	(S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP	100	100	71.7 : 28.3
6.17 ^{a)}	(S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP	100	100	73.0 : 27.0
6.18	(S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP	100	100	72.6 : 27.4
6.19	(R,R)-DIOP	100	100	22.4 : 77.6

^{a)} 溶劑 = Ph-CF₃

^{b)} 1 g-規模反應

實例 6.20

在一手套箱 (O₂ 含量小於 2 ppm) 中，將 9.81 mg Ru(OAc)₂((R)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)(8.61×10⁻⁶ mol) 在一瓶中添加至 100 mg 4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮(8.61×10⁻⁴ mol) 中，隨後添加 1 mL 二氯甲烷。將該瓶置放於一高壓釜中且將該高壓釜密封並以氫氣加壓(50 巴)。在 40°C 下將反應混合物在攪拌下氫化 18 小時。將氫化混合物自該高壓釜中移出並在真空中濃縮。將殘餘物蒸餾(減壓蒸餾)並藉由如實例 6.1 中描述之 GC 進行分析。發現轉化率為 100% 且該產物之鏡像比率為 (S)/(R) 95.2:4.8。

實例 6.21-6.34

類似於實例 6.20 進行表 2 中之實驗，其使用多種掌性鈦

觸媒並使用二氯甲烷作為溶劑(除非另有規定)。藉由蒸餾或藉由在一小矽膠管柱上進行層析而分離該產物。

表 2

實驗	掌性鈦觸媒	S/C	轉化 %	鏡像比率 (S)/(R)
6.21	Ru(OAc) ₂ ((R)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)	100	100	95.0 : 5.0
6.22	Ru(OAc) ₂ ((R)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)	100	100	90.9 : 9.1
6.23 ^{a)}	RuCl ₂ ((R)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((S-DAIPEN)	10	100	90.6 : 9.4
6.24	Ru(OAc) ₂ ((R)-BIPHEMP)	50	100	90.5 : 9.5
6.25	Ru(OAc) ₂ ((R)-p-Tol-BINAP)	50	100	89.5 : 10.5
6.26	Ru(OAc) ₂ ((R)-BINAP)	100	100	89.0 : 11.0
6.27	Ru(OAc) ₂ ((R)-MeOBIPHEP)	100	100	88.9 : 11.1
6.28	Ru(OAc) ₂ ((R)-DiMeOBIPHEP)	100	100	87.6 : 12.4
6.29	Ru(OAc) ₂ ((R)-BIPHOMP)	100	100	85.9 : 14.1
6.30	Ru(PhCOO) ₂ ((R)-MeOBIPHEP)	100	100	83.0 : 17.0
6.31	Ru(OAc) ₂ ((R)-BIBFUP)	50	100	81.4 : 18.5
6.32 ^{b)}	RuH(BH ₄)((R)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((R,R-DPEN)	10	100	25.7 : 74.3
6.33	Ru(OAc) ₂ ((S)-3,5-tBu, 4-MeO- BIPHEP)	100	100	10.2 : 89.8
6.34	Ru(OAc) ₂ ((S)-3,5-iPr, 4-MeO-MeOBIPHEP)	100	100	5.3 : 94.7

^{a)}使用之條件：75 mg 基質溶於 1 mL 異丙醇 + 作為添加劑之 t-BuONa (3.1 mg)，10 巴 H₂

^{b)}使用之條件：75 mg 基質溶於 1 mL 異丙醇，10 巴 H₂

實例 6.35

在一手套箱 (O₂ 含量小於 2 ppm) 中，將 10.77 mg Ru(OAc)₂((R)-3,5-tBu-MeOBIPHEP) (8.61×10^{-6} mol) 在一瓶中添加至 100 mg 4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮 (8.61×10^{-4} mol) 中，隨後添加 1 mL 甲醇。將該瓶置放於一高壓釜中且將該高壓釜密封並以氫氣加壓 (50 巴)。在 40°C 下將反應混合物在攪拌下氫化 18 小時。將氫化混合物自該高壓釜中移出並在真空中濃縮。將殘餘物蒸餾 (減壓蒸餾) 並藉由如實例 6.1 中描述之 GC 進行分析。發現轉化率為 100% 且該產物之鏡

像比率為(S)/(R) 96.2:3.8。

實例 6.36-6.41

類似於實例 6.35 進行表 3 中之實驗，其使用多種掌性鈦觸媒並使用甲醇作為溶劑。

表 3

實驗	掌性鈦觸媒	S/C	轉化%	鏡像比率(S)/(R)
6.36	Ru(OAc) ₂ ((R)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)	100	100	95.7 : 4.3
6.37	Ru(OAc) ₂ ((R)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)	100	100	90.6 : 9.4
6.38	Ru(OAc) ₂ ((R)-BINAP)	100	100	88.4 : 11.6
6.39	Ru(OAc) ₂ ((R)-MeOBIPHEP)	100	100	84.2 : 15.8
6.40	Ru(OAc) ₂ ((S)-3,5-tBu, 4-MeO-MeOBIPHEP)	100	100	6.6 : 93.4
6.41	Ru(OAc) ₂ ((S)-3,5-iPr, 4-MeO-MeOBIPHEP)	100	100	4.2 : 95.8

實例 6.42

在一手套箱 (O₂ 含量小於 2 ppm) 中，將 10.77 mg Ru(OAc)₂((R)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)(8.61×10⁻⁶ mol)(S/C 1000) 在一瓶中添加至 1.0 g 4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮(8.61×10⁻³ mol)中，隨後添加 4 mL 2,2,2-三氟乙醇。將該瓶置放於一高壓釜(35 mL)中且將該高壓釜密封並以氫氣加壓(50巴)。在 40°C 下將反應混合物在攪拌下氫化 18 小時。將氫化混合物自該高壓釜中移出並在真空中濃縮。將殘餘物蒸餾(減壓蒸餾)並藉由如實例 6.1 中描述之 GC 進行分析。發現轉化率為 100% 且該產物之鏡像比率為(S)/(R) 99.7:0.3。

實例 6.43

如實例 6.42 中所述，將 1.0 g 4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮(8.61×10⁻³ mol) 在 10.77 mg Ru(OAc)₂((R)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)(8.61×10⁻⁶ mol)(S/C 1000)存在下進行氫化，

然而其使用 4 mL 乙醇替代 2,2,2-三氟乙醇作為溶劑。發現轉化率為 100% 且該產物之鏡像比率為 (S)/(R) 96.3:3.7。

實例 6.44

如實例 6.42 中所述，將 1.0 g 4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮 (8.61×10^{-3} mol) 在 10.77 mg $\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{R})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})$ (8.61×10^{-6} mol) (S/C 1000) 存在下進行氫化，然而其使用 4 mL 正丙醇替代 2,2,2-三氟乙醇作為溶劑。發現轉化率為 100% 且該產物之鏡像比率為 (S)/(R) 96.5:3.5。

實例 6.45

在一手套箱 (O_2 含量小於 2 ppm) 中，在一裝配有一玻璃瓶及一機械攪拌器之 185 mL 高壓釜中裝入 4.0 g 4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮 (3.45×10^{-2} mol) 及 14.36 mg $\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{R})\text{-3,5-tBu-MeOBIPHEP})$ (1.15×10^{-5} mol) (S/C 3000)。將該等組合物溶解於 14 mL 甲醇中。將該高壓釜密封並以氫氣加壓 (50 巴)。在 40°C 下將反應混合物在攪拌下氫化 20 小時。此刻，根據 GC 分析，該反應已完成。將氫化混合物自該高壓釜中移出並在真空中濃縮。將殘餘物蒸餾 (減壓蒸餾) 以產生 3.99 g (98%) (S)-4-氟甲基-二氫-咪喃-2-酮， ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.41 (dd, $J=17.9, 6.4$ Hz, 1 H), 2.67 (ddd, $J=17.8, 9.2, 0.8$ Hz, 1 H), 2.88-3.04 (m, 1 H), 4.22 (dd, $J=9.4, 5.6$ Hz, 1 H), 4.37-4.44 (m, 1 H), 4.44 (ddd, $J=9.3, 7.8, 1.2$ Hz, 1 H), 4.52 (ddd, $J=11.9, 9.5, 5.8$ Hz, 1 H) ppm; $2J(\text{H-6}, \text{F})=46.7$ Hz。如使用一 Hewlett Packard GC Mod. 6890N 以一 Machery-Nagel Optima-1 管柱 (25 m \times 0.32

mm)所測定，根據GC面積該產物之化學純度為99.5%。該產物之鏡像比率藉由GC在一BGB-175(30 m×0.25 mm;BGB-Analytik AG)γ-環糊精基管柱上測定為(S)/(R) 97.0:3.0。

實例 6.46

在一裝配有一機械攪拌器之2 L高壓釜中裝入96.0 g 4-氟甲基-5H-咪喃-2-酮(8.27×10^{-1} mol)於284 mL甲醇中之溶液。將該高壓釜密封並以氫氣加壓若干次(7巴)以移除任何氧氣痕量。在約1巴氫氣下，自一預先裝入一手套箱(O₂含量小於2 ppm)中並以氫氣加壓(7巴)之觸媒添加裝置在攪拌下添加 82.74 mg Ru(OAc)₂((R)-3,5-tBu-MeOBIPHEP) (6.62×10^{-5} mol)(S/C 12500)於100 mL甲醇中之溶液。將該高壓釜中之氫氣氣氛與氫氣(5巴)交換。在該壓力下，在30°C下將反應混合物攪拌(約800 rpm)20小時，且接著自該高壓釜中移出並在真空中濃縮。將殘餘物蒸餾以提供91.8 g(94%)(S)-4-氟甲基-二氫-咪喃-2-酮。根據GC面積，該產物之化學純度為99.7%，且該產物之鏡像比率測定為(S)/(R) 97.7:2.3。

實例 7

(S)-4-氟-3-氟甲基-丁醯氯之製備

在一裝配有一機械攪拌器、一Pt-100溫度計及一氫氣入口之350 L反應器中裝入226 g(1.90 mmol)(S)-4-氟甲基-二氫-咪喃-2-酮、64.9 g(476 mmol)氯化鋅及698 ml(9.52 mol)亞硫醯氯。將該混合物回流66小時，接著使其冷卻至RT。將在反應期間已形成之白色沉澱在氫氣氣氛下濾出並以少

量亞硫醯氯洗滌。如下蒸餾濾液：在30°C油浴溫度/ 20毫巴下收集亞硫醯氯為第一餾份。接著緩慢增加該油浴溫度並收集57與62°C/ 1毫巴之間之餾份以產生196 g (R)-4-氯-3-氟甲基-丁醯氯(產率58%；檢定：97%)。

實例 8

(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-((4*S*)-氟甲基-2-酮基-吡咯啉-1-基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11*b*-六氫-2*H*-吡啶并[2,1-*a*]異喹啉-2-基]-胺基甲酸第三丁基酯之製備

在一裝配有一機械攪拌器、一Pt-100溫度計、一滴液漏斗及一氮氣入口之4.5 L反應器中裝入160 g(419 mmol)(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(3-胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11*b*-六氫-2*H*-吡啶并[2,1-*a*]異喹啉-2-基)-胺基甲酸第三丁基酯、1.50 L無水THF及29.3 mL(209 mmol)三乙胺。將該懸浮液冷卻至-5°C並在90分鐘內添加97.4 g(544 mmol)(R)-4-氯-3-氟甲基-丁醯氯於417 mL無水THF中之溶液，將溫度維持在0-5°C。在添加約一半酸氯化物溶液後，反應混合物變濃稠，但仍可攪拌。將該混合物在0-5°C下攪拌1.5小時，添加另一份溶於35 mL無水THF之9.37 g(52.7 mmol)酸氯化物且在0-5°C下另攪拌30分鐘。在35分鐘內添加145 g(1.26 mol)第三丁基化鉀(potassium tert.-butylate)於900 mL無水THF中之懸浮液，將溫度維持在6°C以下。在添加完成後，將混合物在0°C下攪拌隔夜，注入6.2 L半飽和鹽水且以6.2 L乙酸乙酯進行萃取。將有機層以3.2 L半飽和鹽水洗滌，並將組合含水相以2.2 L乙酸乙酯萃取兩次。將

組合有機層經由一800 g硫酸鈉襯墊進行過濾，在一旋轉式蒸發器上在45°C/10毫巴下濃縮且在40°C/0.1毫巴下乾燥16小時，以產生225 g粗產物。將該物質經由矽膠以二氯甲烷/THF 3:1作為溶離劑進行層析以產生168 g產物。將該物質懸浮於800 mL甲醇中，加熱至回流且在15分鐘後使其緩慢達到RT，導致濃稠但可良好攪拌之懸浮液。在RT下4小時後，將紅棕色混合物在0°C下攪拌隔夜，隨後在-15至-20°C下攪拌2小時。將晶體濾出，以總共250 mL冷TBME(預冷卻至-15°C)分批進行洗滌且在45°C/9毫巴下乾燥6小時，以產生127 g內醯胺(產率64%；檢定：100%)。

實例9

(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(3-氟甲基-4-羥基-丁醯基胺基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11*b*-六氫-2*H*-吡啶并[2,1-*a*]異喹啉-2-基]-胺基甲酸第三丁基酯之製備

在一裝配有一機械攪拌器、一Pt-100溫度計、一滴液漏斗及一氮氣入口之1.5 L反應器中裝入50 g(128 mmol)(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(3-胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11*b*-六氫-2*H*-吡啶并[2,1-*a*]異喹啉-2-基)-胺基甲酸第三丁基酯、500 L甲苯及2.51 g(25.6 mmol)2-羥基吡啶。在RT下向該淡棕色懸浮液中逐滴添加22.7 g(192 mmol)(*S*)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮。在添加期間未觀察到放熱性。將該滴液漏斗以總共100 mL甲苯分批進行沖洗。將該懸浮液加熱至回流，反之其自60°C開始變為澄清溶液，在回流下40分鐘後再次形成懸浮液。在回流下總共23小時後，將該濃稠

懸浮液冷卻至RT，以100 mL二氯甲烷稀釋且在RT下攪拌30分鐘。過濾後，將濾餅以總共200 mL甲苯分批進行洗滌，接著以總共100 mL二氯甲烷分批進行洗滌。將濾餅在50°C/10毫巴下乾燥20小時，以產生60.0 g產物(產率94%；檢定：100%)。

實例10

(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-((4*S*)-氟甲基-2-酮基-吡咯啉-1-基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11*b*-六氫-2*H*-吡啶并[2,1-*a*]異喹啉-2-基]-胺基甲酸第三丁基酯之製備

在一裝配有一機械攪拌器、一Pt-100溫度計、一滴液漏斗/一冷卻浴及一氮氣入口之1.5 L反應器中裝入28 g(56.5 mmol)(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(3-氟甲基-4-羥基-丁醯基胺基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11*b*-六氫-2*H*-吡啶并[2,1-*a*]異喹啉-2-基]-胺基甲酸第三丁基酯及750 mL無水THF。將該混合物冷卻至0°C並在10分鐘內添加6.17 mL(79 mmol)甲烷磺酸於42 mL THF中之溶液，將溫度維持在0-5°C。在0°C下，在15分鐘內添加12.6 mL(90.2 mmol)三乙胺於42 mL THF中之溶液。將所得懸浮液在0-5°C下攪拌80分鐘，反之其越來越濃稠。接著在15分鐘內添加141 mL(141 mmol)1 M鋰-雙(三甲基甲矽烷基)醯胺(lithium-bis(trimethylsilyl)amide)，反之該懸浮液溶解。使該溶液在60分鐘內在攪拌下達到RT。添加500 mL水而無需冷卻，對該混合物進行萃取且將含水相隨後以500 mL及250 mL二氯甲烷進行萃取。將每一有機層以300 mL半飽和鹽水洗滌，組合且在一旋轉式蒸

發器上蒸發。將所得發泡體溶解於155 mL二氯甲烷中，過濾且再次蒸發，以產生呈淡棕色發泡體之30.5 g粗產物。將該物質溶解於122 mL甲醇中，形成濃稠懸浮液，其在加熱至回流時溶解。回流20分鐘後，使該溶液在2小時內逐漸冷卻至RT，反之在10分鐘後開始結晶。2小時後，將懸浮液冷卻至0°C歷時1小時，隨後冷卻至-25°C歷時1小時。將晶體經由一預冷卻玻璃燒結漏斗(glasssinter funnel)濾出，以78 mL TBME分批進行洗滌且在45°C/20毫巴下乾燥18小時，以產生21.0 g呈白色晶體之產物RO4876706(產率77%；檢定：99.5%)。

實例 11

(R)-4-溴-3-氟甲基-丁酸乙酯之製備

在一裝配有一冷凝器之250 mL圓底燒瓶中裝入3.22 g(27.3 mmol)(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮。添加一份16 mL(91 mmol)氫溴酸(33%溶於乙酸)並將該混合物在60°C下攪拌45分鐘。添加另一份16 mL(91 mmol)氫溴酸(33%溶於乙酸)並在相同溫度下繼續攪拌另外45分鐘，隨之添加96 mL乙醇。將所得混合物在60°C下攪拌65分鐘。在減壓下(90毫巴)蒸發溶劑並將殘餘物溶解於300 mL甲苯中。將該有機溶液以300 mL飽和NaHCO₃水溶液及300 mL水進行洗滌。在經由Na₂SO₄乾燥、過濾且蒸發溶劑之後，將粗混合物在減壓(82°C/1毫巴)下蒸餾以產生3.96 g產物(64%；檢定98.9%)。

實例 12

(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-((4*S*)-氟甲基-2-酮基-吡咯啉-1-基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11*b*-六氫-2*H*-吡啶并[2,1-*a*]異喹啉-2-基]-胺基甲酸第三丁基酯之製備

在一裝配有一冷凝器之25 mL圓底燒瓶中裝入3.00(7.95 mmol)(3-胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11*b*-六氫-2*H*-吡啶并[2,1-*a*]異喹啉-2-基)-胺基甲酸第三丁基酯。添加15 mL二正丁醚，隨後添加1.98 g(8.74 mmol)(*R*)-4-溴-3-氟甲基-丁酸乙酯及2.44 g(15.9 mmol)氟化鈉。將該異質混合物在氫氣下回流並機械攪拌7.5小時。添加另外0.36 g(1.59 mmol)(*R*)-4-溴-3-氟甲基-丁酸乙酯並將該混合物回流16.5小時。使反應混合物冷卻至周圍溫度並以25 mL二氯甲烷稀釋。將有機相以飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，接著在減壓下濃縮至乾(45°C)。將固體殘餘物自甲醇中再結晶以產生1.62 g呈米色晶體之產物(43%，檢定92.3%)。將母液濃縮至乾並藉由層析法經由矽膠以乙酸乙酯/乙醇93:7溶離來純化以產生另外0.85 g產物(22%，檢定99.6%)。

實例 13

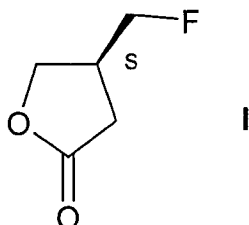
重鹽酸(2*S*,3*S*,11*bS*)-1-(2-胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11*b*-六氫-2*H*-吡啶并[2,1-*a*]異喹啉-3-基)-4(*S*)-氟甲基-吡咯啉-2-酮之製備

在一裝配有一機械攪拌器、一Pt-100溫度計、一滴液漏斗及一氫氣入口之2.5 L反應器中裝入619 g(1.30 mmol)(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-((4*S*)-氟甲基-2-酮基-吡咯啉-1-基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11*b*-六氫-2*H*-吡啶并[2,1-*a*]異喹啉-2-基]-

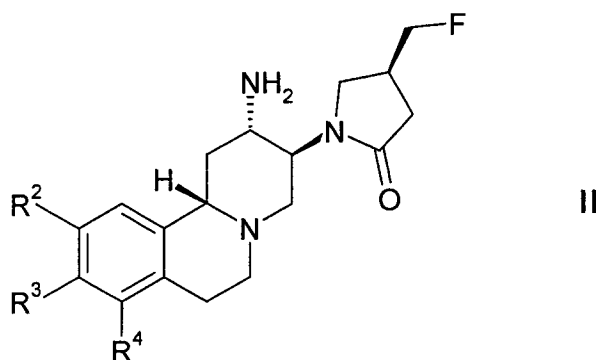
胺基甲酸第三丁基酯、4.2 L異丙醇及62 mL水且將該懸浮液冷卻至40-45°C。在一第二容器中，將1.98 L異丙醇冷卻至0°C並在35分鐘內添加461 mL(6.50 mol)乙醯氯，將溫度維持在0-7°C。在完成添加後，使混合物達到約15°C且接著在1.5小時內緩慢添加至第一容器內。在完成添加後，在40-45°C下將該混合物攪拌18小時，反之在1小時後開始結晶。在2小時內將白色懸浮液冷卻至20°C，在該溫度下攪拌1.5小時並過濾。將晶體以1.1 L異丙醇分批進行洗滌並在45°C/20毫巴下乾燥72小時，以產生583 g呈白色晶體之產物(產率100%；檢定：99.0%)。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種製備下式之新穎中間物(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮之方法，



及其用於製造下式之吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物之用途，



該衍生物適用於治療及/或預防與DPP IV相關之疾病。

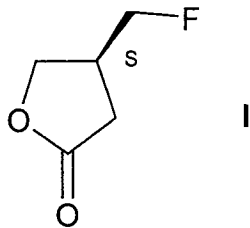
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

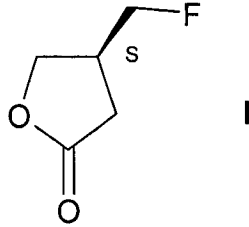
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



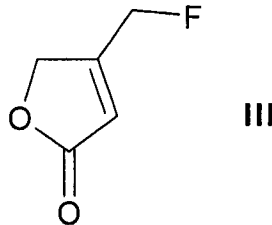
公告本

申請專利範圍：

1. 一種用於製備下式之(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮之方法，

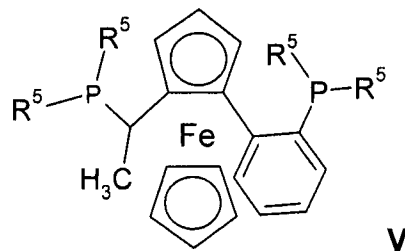
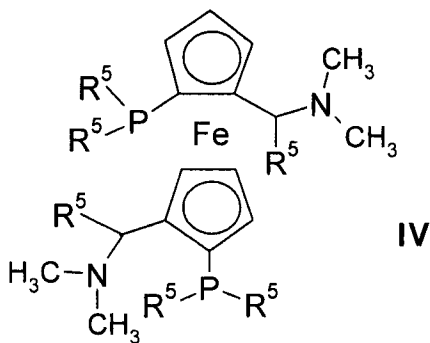


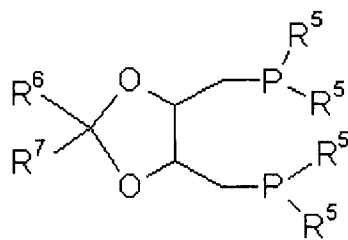
其包含在掌性觸媒存在下藉由催化不對稱氫化對下式之4-氟甲基-5H-呋喃-2-酮進行轉化，



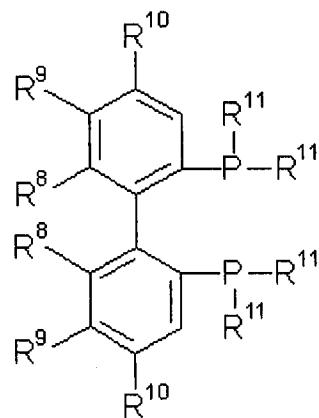
其中該掌性觸媒係選自含有掌性二膦配位體之鈦或鉍錯合物觸媒。

2. 如請求項1之方法，其特徵為該掌性觸媒係選自含有掌性二膦配位體之鈦或鉍錯合物觸媒，該配位體係選自由式IV、V、VI、VII及VIII組成之群：

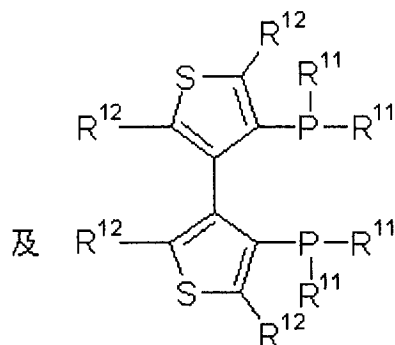




VI



VII



VIII

其中

R^5 彼此獨立為芳基、雜芳基、環烷基或低碳烷基；

R^6 為低碳烷基；

R^7 為低碳烷基；

R^8 為低碳烷基、低碳烷氧基、羥基或 $-O-C(O)-$ 低碳烷基；

R^9 與 R^{10} 彼此獨立為氫、低碳烷基、低碳烷氧基或低碳二烷基胺基；或

連接於相同苯基之 R^8 及 R^9 ，或連接於相同苯基之 R^9 及 R^{10} ，或兩個 R^8 連在一起為 $-X-(CH_2)_n-Y-$ ，其中 X 為 $-O-$ 或 $-C(O)O-$ ，Y 為 $-O-$ 或 $-N(\text{低碳烷基})-$ 且 n 為 1 至 6 之整數；或

R^8 與 R^9 或 R^9 與 R^{10} 與其連接之碳原子形成萘環、四氫萘環

或二苯并呋喃環；

R^{11} 彼此獨立地選自由下列各基組成之群：

未經取代之苯基，

由1至5個獨立選自由低碳烷基、低碳烷氧基、低碳二烷基胺基、嗎琳基、苯基及低碳三烷基甲矽烷基組成之群之取代基取代的苯基，

未經取代之萘基，及

由1至7個獨立選自由低碳烷基、低碳烷氧基、低碳二烷基胺基、嗎琳基、苯基及低碳三烷基矽基組成之群之取代基取代之萘基；且

R^{12} 彼此獨立為低碳烷基。

3. 如請求項1之方法，其特徵為該掌性觸媒選自含有一掌性二膦配位體之銻錯合物觸媒，該配位體選自由以下各物組成之群：

(S)-(+)-TMBTP、(S)-BINAP、(S)-MeOBIPHEP、(S)-BIPHEMP、(S)-Synphos、(S)-Solphos、(S)-(3-噻吩基)-MeOBIPHEP、(S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP、(S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP、(S,S)-DIOP、(S,R)-NMe₂-PPh₂-Mandyphos 及 (S)-(S)-Walphos。

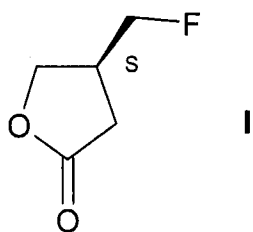
4. 如請求項1之方法，其特徵為該掌性觸媒選自含有掌性二膦配位體之鈦錯合物觸媒，該配位體係選自由以下各物組成之群：

(R)-BINAP、(R)-p-Tol-BINAP、(R)-MeOBIPHEP、(R)-BIPHEMP、(R)-BIPHOMP、(R)-DiMeOBIPHEP、(R)-

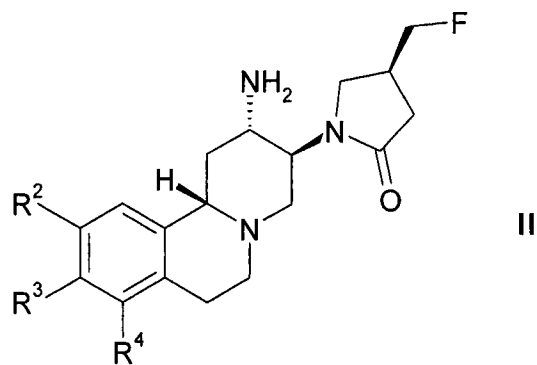
- 3,5-tBu-MeOBIPHEP、(R)-BIBFUP、(R)-3,5-tBu、4-MeO-MeOBIPHEP、(R)-3,5-iPr-MeOBIPHEP、(R)-3,5-iPr、4-MeO-MeOBIPHEP及(R)-(3,5-Xyl-MeOBIPHEP)(S)-DAIPEN。
5. 如請求項1之方法，其特徵為該掌性觸媒係含有(S)-(+)-TMBTP作為掌性二膦配位體之銻觸媒。
 6. 如請求項1之方法，其特徵為該掌性觸媒係含有(R)-3,5-tBu-MeOBIPHEP作為掌性二膦配位體之鈦觸媒。
 7. 如請求項1之方法，其特徵為該掌性觸媒係含有(R)-3,5-iPr-MeOBIPHEP作為掌性二膦配位體之鈦觸媒。
 8. 如請求項1之方法，其特徵為該掌性觸媒係含有(R)-3,5-iPr、4-MeO-MeOBIPHEP(R)-3,5-iPr-MeOBIPHEP作為掌性二膦配位體之鈦觸媒。
 9. 如請求項1之方法，其特徵為該不對稱氫化係在惰性有機溶劑中進行。
 10. 如請求項1之方法，其特徵為該不對稱氫化係在惰性有機溶劑中進行，該有機溶劑係選自由以下各物組成之群：二氯甲烷、甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、2,2,2-三氟乙醇、三氟甲苯、四氫呋喃、乙酸乙酯及甲苯。
 11. 如請求項1之方法，其特徵為該不對稱氫化係在二氯甲烷或三氟甲苯中進行。
 12. 如請求項1之方法，其特徵為該不對稱氫化係在2,2,2-三氟乙醇或甲醇中進行。
 13. 如請求項1之方法，其特徵為該不對稱氫化在1巴至120

巴之氫氣壓力下發生。

14. 如請求項1之方法，其特徵為該不對稱氫化在1巴至20巴之氫氣壓力下發生。
15. 如請求項1之方法，其特徵為該不對稱氫化在0°C至120°C之反應溫度下發生。
16. 如請求項1之方法，其特徵為該不對稱氫化在20°C至70°C之反應溫度下發生。
17. 一種下式之(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮，



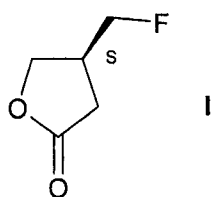
18. 如請求項17之(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮，其特徵為其係(S)-與(R)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮之鏡像混合物之組份，該鏡像混合物中(S)-與(R)-異構體之鏡像比率為至少70：30。
19. 如請求項17之(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮，其特徵為其係(S)-與(R)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮之鏡像混合物之組份，該鏡像混合物中(S)-與(R)-異構體之鏡像比率為至少90：10。
20. 一種用於製備下式之吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物之方法，



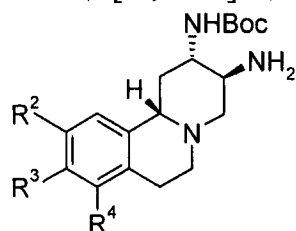
其中 R^2 、 R^3 及 R^4 各自獨立選自由氫、鹵素、羥基、低
 碳烷基、低碳烷氧基及低碳烯基組成之群，其中低碳烷
 基、低碳烷氧基及低碳烯基可視情況由選自低碳烷氧羰
 基、芳基及雜環基之基團所取代，

該方法包含如請求項 1 至 16 中任一項之方法，隨後

a) 將下式之 (S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮

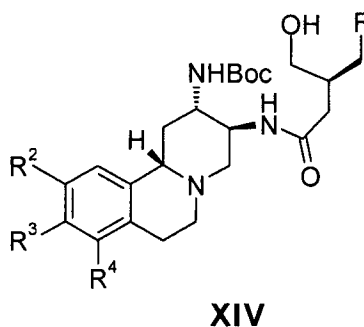


與下式之胺基-吡啶并[2,1-a]異喹啉衍生物偶合

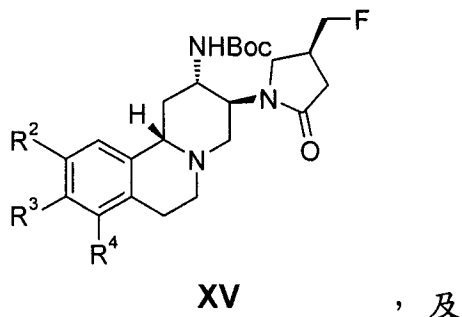


其中 R^2 、 R^3 及 R^4 係如上文所定義，

b) 使所得下式之醯胺



在鹼存在下環化以得到下式之化合物

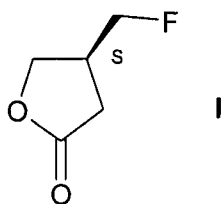


，及

c)使胺基去保護。

21. 如請求項20之方法，其係用於製備(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯啉-2-酮，其包含如請求項1至13中任一項之方法，隨後

a)將下式之(S)-4-氟甲基-二氫-呋喃-2-酮



與(2S,3S,11bS)-3-胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶[2,1-a]異喹啉-2-基)-胺基甲酸第三丁基酯偶合，

b)在鹼存在下對所得(2S,3S,11bS)-3-(3-氟甲基-4-羥基-丁醯基胺基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-2-基]-胺基甲酸第三丁基酯進行環化，及

c)對所得(2S,3S,11bS)-3-((4S)-氟甲基-2-酮基-吡咯啉-1-基)-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶[2,1-a]異喹啉-2-基)-胺基甲酸第三丁基酯進行去保護。