



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102686568 B

(45) 授权公告日 2015. 03. 18

(21) 申请号 201080047019. 1

(22) 申请日 2010. 10. 06

(30) 优先权数据

0956962 2009. 10. 06 FR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 04. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/064950 2010. 10. 06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/042480 FR 2011. 04. 14

(73) 专利权人 四面体公司

地址 法国万塞讷

(72) 发明人 I·艾德麦尔

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

公司 11314

代理人 程伟 李媛

(51) Int. Cl.

C07D 233/84(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2009/0093642 A1, 2009. 04. 09, 说明书第 1 页.

Yoshinori Ishikawa et al.《Participation of an intermediate sulfoxide in the enzymatic thiolation of the imidazole ring of hercynine to form ergothioneine》.《The Journal of Biological Chemistry》.1974, 第 249 卷 (第 14 期), 第 4420-4427 页.

Shosuke Ito.《Synthesis of 2-S-cysteinyllhistidine and 2-mercaptohistidine via bromolactone derivative of histidine》.《J. Org. Chem.》.1985, 第 50 卷 (第 19 期), 第 3636 - 3638 页.

审查员 张建宏

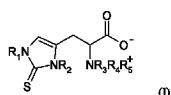
权利要求书5页 说明书12页

(54) 发明名称

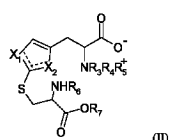
麦角硫因及类似物的合成方法

(57) 摘要

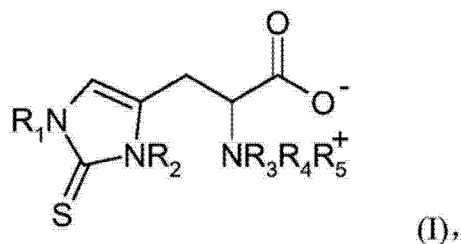
本发明涉及通过在硫醇存在的条件下,在高于或等于 60℃ 的温度下的裂解反应,由下列通式 (II) 的甜菜碱型化合物或其生理学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或任意比例的立体异构体的混合物,合成下列通式 (I) 的麦角硫因或其衍生物,或其生理学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或任意比例的立体异构体的混合物的方法。本发明还涉及通式 (II) 的化合物及其



合成方法。



1. 一种合成下列通式 (I) 的衍生物的方法：



或其生理学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物，

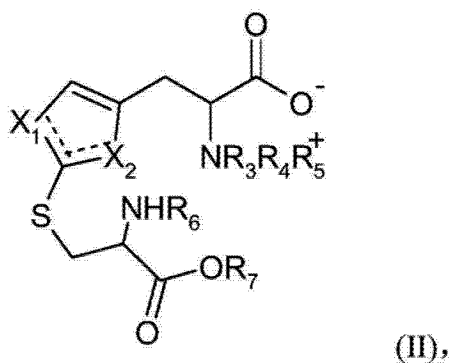
其中：

-R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 彼此独立地代表氢原子或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基基团，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 基团中至少一个代表氢原子，和

-R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 彼此独立地代表 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基基团，

所述方法包含下列连续的步骤：

(i) 在硫醇存在的条件下，在高于或等于 60°C 的温度下，下列通式 (II) 的甜菜碱型化合物：



或其生理学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物，

其中：

- X<sub>1</sub> 和 X<sub>2</sub> 代表 R<sub>1</sub>N=CHN 或 N=CHNR<sub>2</sub>，

-R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 如上所定义，

-R<sub>6</sub> 代表氢原子或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基基团或 -CO-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基) 基团，和

-R<sub>7</sub> 代表氢原子或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基基团，

以产生通式 (I) 的化合物，和

(ii) 从反应介质中分离在前述步骤 (i) 中得到的通式 (I) 的化合物。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述通式 (I) 的衍生物为对映异构体的混合物的形式。

3. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述通式 (I) 的衍生物为外消旋混合物的形式。

4. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述通式 (II) 的甜菜碱型化合物为对映异构体的混合物的形式。

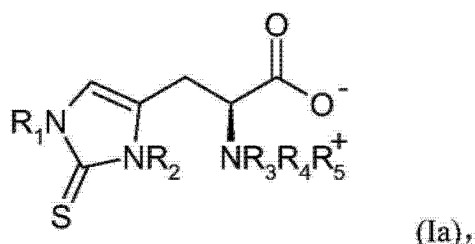
5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于所述通式(II)的甜菜碱型化合物为外消旋混合物的形式。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于所述硫醇对应于通式R-SH,其中R代表直链的或支链的烷基链,所述烷基链包含1至8个碳原子,由一个或多个选自OH、SH、NH<sub>2</sub>和COOH的基团取代。

7. 根据权利要求6所述的方法,其特征在于所述硫醇选自半胱氨酸、二硫苏糖醇、2-巯基乙醇、2-巯基丙酸、3-巯基丙酸、巯基己酸和巯基醋酸。

8. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于所述步骤(i)在介于60至120℃之间的温度下进行。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其特征在于所述通式(I)的化合物对应于下列通式(Ia):

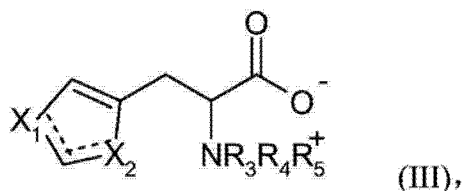


或其生理学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物,

其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>如权利要求1所定义。

10. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于所述通式(I)的化合物代表麦角硫因。

11. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于所述通式(II)的甜菜碱型化合物由下列通式(III)的甜菜碱型化合物:

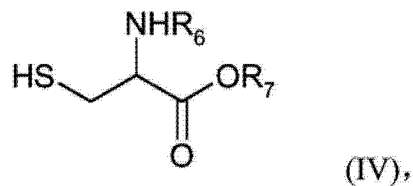


或其互变异构体或立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物的酸加成盐,不包括氢碘酸盐,

其中X<sub>1</sub>和X<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>如权利要求1所定义,

通过与溴,

然后与下列通式(IV)的半胱氨酸衍生物:



或其立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物的连续反应制备而得,

其中R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>如权利要求1所定义。

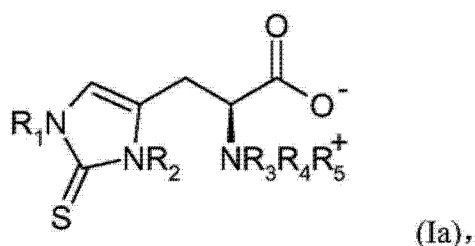
12. 根据权利要求 11 所述的方法,其特征在于所述通式 (III) 的甜菜碱型化合物为对映异构体的混合物的形式。

13. 根据权利要求 11 所述的方法,其特征在于所述通式 (III) 的甜菜碱型化合物为外消旋混合物的形式。

14. 根据权利要求 11 所述的方法,其特征在于所述通式 (IV) 的半胱氨酸衍生物为对映异构体的混合物的形式。

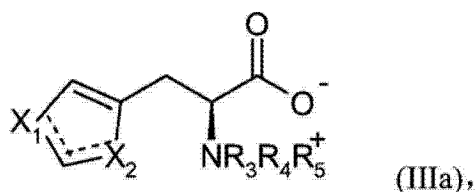
15. 根据权利要求 11 所述的方法,其特征在于所述通式 (IV) 的半胱氨酸衍生物为外消旋混合物的形式。

16. 根据权利要求 11 所述的方法,其特征在于所述通式 (I) 的化合物对应于通式 (Ia) :



其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  如权利要求 1 所定义并且所述方法包含下列连续的步骤 :

(a2) 下列通式 (IIIa) 的甜菜碱型化合物 :



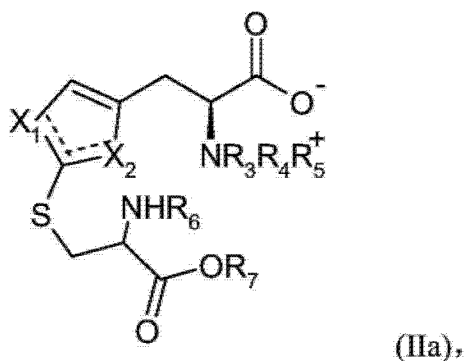
或其互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物的酸加成盐,不包括氢碘酸盐,

其中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  如权利要求 1 所定义,

连续地与溴,

然后与如权利要求 11 所定义的通式 (IV) 的半胱氨酸衍生物或其立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物反应

以产生下列通式 (IIa) 的甜菜碱型化合物 :



或其生理学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物,

其中  $X_1$  和  $X_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  和  $R_7$  如权利要求 1 所定义，

(b2) 在存在硫醇的条件下，在高于或等于 60℃ 的温度下，在前述步骤 (a2) 中得到的通式 (IIa) 的甜菜碱型化合物的裂解反应，

以产生通式 (Ia) 的化合物，和

(c2) 从反应介质中分离在前述步骤 (b2) 中得到的所述通式 (Ia) 的化合物。

17. 根据权利要求 11 所述的方法，其特征在于所述半胱氨酸衍生物以所述半胱氨酸衍生物相对于所述通式 (III) 的甜菜碱型化合物的比例为 2 至 10 的摩尔当量被过量地使用。

18. 根据权利要求 11 所述的方法，其特征在于溴以相对于所述通式 (III) 的甜菜碱型化合物的比例为 1 至 1.5 的摩尔当量被使用。

19. 根据权利要求 11 所述的方法，其特征在于来自所述化合物 (III) 的所述化合物 (I) 的制备在单一的反应器中进行，不分离所述中间体化合物 (II)。

20. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于  $R_1$  和  $R_2$  基团每一个都代表氢原子。

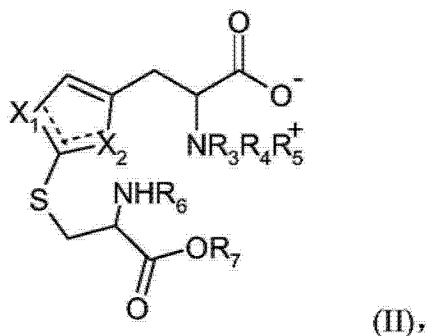
21. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述硫醇溶解在反应溶剂中。

22. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述通式 (I) 的化合物代表 L- 麦角硫因。

23. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述硫醇为 3- 巯基丙酸。

24. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述步骤 (i) 在介于 80 至 100℃ 之间的温度下进行。

25. 下列通式 (II) 的甜菜碱型化合物：



或其生理学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物，

其中：

-  $X_1$  和  $X_2$  代表  $R_1N=$  或  $=NR_2$ ，和

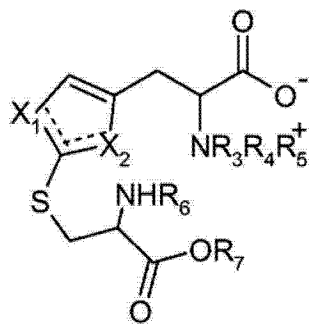
-  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  和  $R_7$  如权利要求 1 所定义，

不包括其中  $X_1$  和  $X_2$  代表  $HN=$  或  $=NH$ ， $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  各自代表甲基基团并且  $R_6$  和  $R_7$  各自代表氢原子的化合物。

26. 根据权利要求 25 所述的化合物，其特征在于所述通式 (II) 的甜菜碱型化合物为对映异构体的混合物的形式。

27. 根据权利要求 25 所述的化合物，其特征在于所述通式 (II) 的甜菜碱型化合物为外消旋混合物的形式。

28. 一种制备下列通式 (II) 的甜菜碱型化合物的方法：



(II),

或其生理学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物，

其中：

-  $X_1-X_2$  代表  $R_1N=CHN$  或  $N=CHNR_2$ ，和

-  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  和  $R_7$  如权利要求 1 所定义，

所述方法通过如权利要求 11 所定义的所述通式 (III) 的甜菜碱型化合物的酸加成盐，不包括氢碘酸盐，与溴，然后与如权利要求 11 所定义的所述通式 (IV) 的半胱氨酸衍生物反应。

29. 根据权利要求 28 所述的方法，其特征在于所述通式 (II) 的甜菜碱型化合物为对映异构体的混合物的形式。

30. 根据权利要求 28 所述的方法，其特征在于所述通式 (II) 的甜菜碱型化合物为外消旋混合物的形式。

31. 根据权利要求 28 所述的方法，其特征在于溴以相对于所述通式 (III) 的甜菜碱型化合物的比例为 1 至 1.5 的摩尔当量被使用。

32. 根据权利要求 28 和 31 中任一项所述的方法，其特征在于所述半胱氨酸衍生物以所述半胱氨酸衍生物相对于所述通式 (III) 的甜菜碱型化合物的比例为 2 至 10 的摩尔当量被过量地使用。

33. 根据权利要求 28 所述的方法，其特征在于所述通式 (IV) 的半胱氨酸衍生物为 L-半胱氨酸。

## 麦角硫因及类似物的合成方法

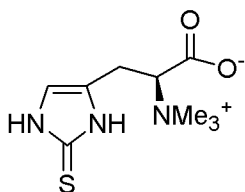
### 技术领域

[0001] 本发明申请涉及合成麦角硫因及相关衍生物的新方法。

### 背景技术

[0002] 麦角硫因（由 Tanret 于 1909 年从麦角（l'ergot de seigle）中发现）是一种天然来源的氨基酸，具有抗氧化性质，对应于下列结构式：

[0003]



[0004] 业已证实，其不仅存在于大量的真菌和分支杆菌中，而且存在于植物、动物和人体中。植物沿着它们的根系吸收由附着于其上的真菌生物合成的麦角硫因。高等生物体，并且特别是人类，仅仅通过其饮食来摄入该化合物。

[0005] 因此，文献中业已提出该分子的一些合成，但是其中仅有两种可以获得 L- 麦角硫因（天然的对映异构体）。

[0006] 国际专利申请 WO 95/00494 提出经过 5 步的 L- 麦角硫因合成，所述合成通过 N $\alpha$ ，N $\alpha$ -二甲基-组氨酸甲酯（其本身由 L- 组氨酸经过 2 步得到）与硫代氯甲酸苯酯反应，然后与氯甲酸乙酯反应，形成季铵，以及最终的硫和甲酯的脱保护。因此，这样的合成策略使得硫的保护成为必要，其不能以游离形式存在，以便于允许二甲基氨基基团的甲基化以通向甜菜碱官能团。此外，硫代氯甲酸苯酯必须由硫光气（CSCl<sub>2</sub>）制备而得，所述硫光气是有毒的并且难于有效地在工业规模上大量使用的试剂。

[0007] 专利申请 US 2009/093642 还描述了由组氨酸经过 9 步的 L- 麦角硫因的合成，所述合成通过打开咪唑环并与硫氰酸盐（如硫氰酸钾）反应，以产生 2- 硫代组氨酸（根据 Heath 所描述的方法，H. 等人，J. Chem. Soc., 1951, 2215），然后通过叔丁基基团保护硫，形成季铵和硫的脱保护。除了使用大体积的盐酸以外，在酸性介质中使用的 KSCN 是高毒性的试剂。

[0008] 这两种方法表现出一些共同点。除了它们较多的步骤数以外，它们累积了缺陷（不仅使用毒性强烈的试剂，而且使用大量的有机溶剂和浓盐酸），这为环境方面带来风险。

[0009] 鉴于这种合成策略，这两种方法起始于组氨酸或其 N- 二甲基化衍生物，共同地在生成甜菜碱基团之前引入硫，这表现出通过保护和脱保护的额外步骤使合成变得繁琐的缺陷。

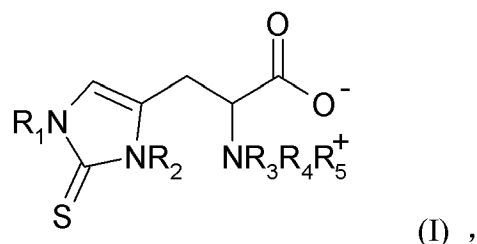
[0010] 因此，确实需要开发在工业水平上适用的麦角硫因及其衍生物的合成新方法，即所述方法不存在纯化困难，不使用对于人类和环境而言是危险的和有毒的产品或溶剂，并且允许在工业规模上以优良的收率和低廉的成本获得产品。

[0011] 为了开发环境友好型方法,同时使用低毒性试剂,最小化步骤数以及在水性介质中进行反应,申请人已经决定采用“逆向”合成策略,所述策略由向已经具有甜菜碱基团的中间体中引入硫组成。该方法(完全独创的)能够被认为是通过在真菌体内 L- 麦角硫因的酶途径的生物合成的范畴内以相同方式进行的生物模拟(Askari,A. 和 Melville,D. B., 1962, J. Biol. Chem., 237, 1615-1618)。

## 发明内容

[0012] 因此,本发明申请的目的是提供一种合成下列通式 (I) 的衍生物的方法:

[0013]



[0014] 或其生理学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物,特别是其对映异构体的混合物,并且尤其是其外消旋混合物,

[0015] 其中:

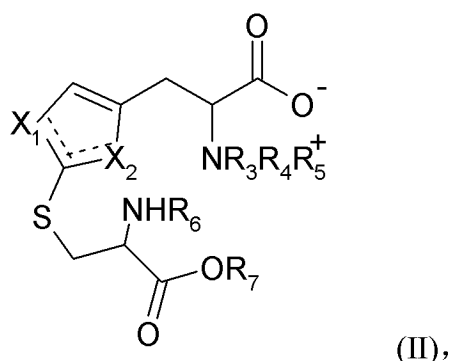
[0016]  $-R_1$  和  $R_2$  彼此独立地代表氢原子或  $(C_1-C_4)$  烷基基团如甲基,  $R_1$  和  $R_2$  基团中至少一个代表氢原子,并且有利地各自代表氢原子,和

[0017]  $-R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  彼此独立地代表  $(C_1-C_4)$  烷基基团如甲基,

[0018] 所述方法包含下列连续的步骤:

[0019] (i) 在硫醇存在的条件下,所述硫醇优选地溶解在反应溶剂中,所述反应溶剂尤其是可以是水,在高于或等于  $60^\circ\text{C}$  的温度下,下列通式 (II) 的化合物:

[0020]



[0021] 或其生理学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物,特别是其对映异构体的混合物,并且尤其是其外消旋混合物的裂解反应,其中:

[0022]  $X_1$  和  $X_2$  代表  $R_1N=N$  或  $N=N$  或  $N=N$ ,  
 $X_1$  和  $X_2$  代表  $R_1N=N$  或  $N=N$  或  $N=N$ ,

[0023]  $-R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  如上所定义,

[0024]  $-R_6$  代表氢原子或  $(C_1-C_4)$  烷基基团或  $-CO-((C_1-C_4)$  烷基) 基团,并且特别是氢原子或  $-COCH_3$  基团,并且更特别的是氢原子,和

[0025]  $-R_7$  代表氢原子或  $(C_1-C_4)$  烷基基团,并且特别的是氢原子,



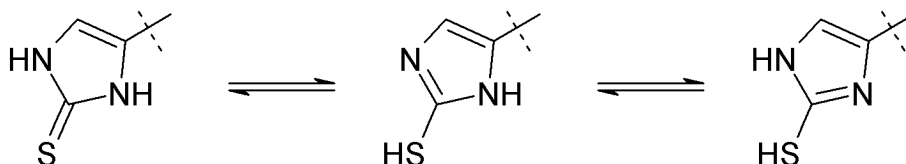
[0026] 以产生通式 (I) 的化合物,和

[0027] (ii) 从反应介质中分离在前述步骤 (i) 中得到的通式 (I) 的化合物。

[0028] 根据本发明,“互变异构体”指的是通过质子转移,即通过氢原子的迁移和双键定位的改变,得到的化合物的结构异构体。化合物的不同互变异构体通常是相互转化的并且在溶液中以能够随着所使用的溶剂、温度或 pH 而变化的比例平衡地存在。

[0029] 在本发明化合物的骨架内,2- 硫代咪唑环能够以如下不同的互变异构体形式存在:

[0030]



[0031] 在本发明中,“生理学上可接受的”指的是其通常是安全的、无毒的以及既非生理学上亦非在其他方面不合需要的并且对于药物、化妆品或食品(人类或动物)特别是食品的用途而言,其是可接受的。

[0032] 化合物的“生理学上可接受的盐”指的是母体化合物的生理学上可接受的(如上所定义的)并且具有合乎需要的活性(药理学的、化妆品的或食品的)的盐。所述盐包含:

[0033] (1) 水合物和溶剂化物,

[0034] (2) 与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及类似物形成的酸加成盐;或与有机酸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、枸橼酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、甘醇酸、羟基萘甲酸、2- 羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸、2- 萘磺酸、丙酸、水杨酸、琥珀酸、二苯甲酰基-L- 酒石酸、酒石酸、对甲苯磺酸、三甲基乙酸、三氟乙酸及类似物形成的酸加成盐,或

[0035] (3) 当母体化合物中存在的酸性质子或者被金属离子替代(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子),或者与有机的或无机的碱配合时形成的盐。可接受的有机碱包含二乙醇胺、乙醇胺、N- 甲基葡萄糖胺、三乙醇胺、氨丁三醇及类似物。可接受的无机碱包含氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠和氢氧化钠。

[0036] 根据本发明,“立体异构体”指的是非对映异构体和对映异构体。因此其是光学异构体。彼此不互为镜像的立体异构体指的是“非对映异构体”,并且彼此互为镜像,但是不能重叠的立体异构体指的是“对映异构体”。

[0037] 含有等量的不同手性的两种个体的对映异构体形式的混合物指的是“外消旋混合物”。

[0038] 根据本发明,“(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基”基团指的是直链的或支链的,包含 1 至 4 个碳原子的饱和烃链。它可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基基团。特别地,它可以是甲基基团。

[0039] 根据本发明,“硫醇”指的是在其分子结构中含有 SH 基团的任何试剂。更特别地,它将是通式 R-SH 的化合物,其中 R 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 的,尤其是 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的,直链的或支链的,由一个或多个极性取代基取代的饱和烃链。

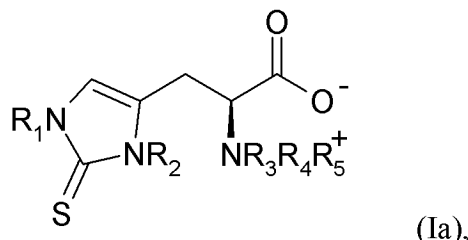
[0040] 根据本发明,“饱和烃链”指的是有利地包含 1 至 8 个碳原子的,直链的或支链的饱和烃链。更特别地,它可以是直链的饱和链,如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基基团。

[0041] 根据本发明,极性取代基指的是亲水性基团如 OH、SH、NH<sub>2</sub> 和 COOH 基团。

[0042] 根据本发明,“裂解反应”指的是参与该反应的化合物在该反应过程中被裂解成两部分,以允许形成所述通式 (I) 的化合物的硫代羰基官能团。

[0043] 特别地,所述通式 (I) 的化合物可以是下列通式 (Ia) 的化合物:

[0044]



[0045] 或其生理学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物,特别是其对映异构体的混合物,并且尤其是其外消旋混合物,

[0046] 其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 如上所定义。

[0047] 所述通式 (I) 的化合物尤其将代表麦角硫因,并且特别地代表 L- 麦角硫因。

[0048] 步骤 (i) :

[0049] 在硫醇存在的条件下进行的该裂解反应使其能够得到所述通式 (I) 的化合物以及丙酮酸 (CH<sub>3</sub>C(O)-CO<sub>2</sub>H) 或其衍生物,尤其是酯 (CH<sub>3</sub>C(O)-CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>) 或通过与所述硫醇反应得到的衍生物,如缩硫酮衍生物 (两分子的硫醇能够与丙酮酸的羰基官能团反应)。

[0050] 此外,所述硫醇优选地应该溶解于反应溶剂 (其尤其可以是水) 中,这表现出更加生态的额外优势。

[0051] 更特别地,在该步骤 (i) 中使用的所述硫醇可以是对应于通式 R-SH 的硫醇,其中 R 代表直链的或支链的,优选直链的烷基链,所述烷基链包含 1 至 8 个,尤其是 2 至 6 个,特别是 2 至 4 个碳原子,由一个或多个选自 OH、SH、NH<sub>2</sub> 和 COOH 的基团取代。

[0052] 当使用水作为溶剂时,亲水性基团 (OH、SH、NH<sub>2</sub> 和 COOH) 的存在尤其能够允许所述硫醇更加溶于水。

[0053] 更特别地,所述硫醇可以选自半胱氨酸、二硫苏糖醇、2- 巯基乙醇、2- 巯基丙酸、3- 巯基丙酸和巯基醋酸,并且优选 3- 巯基丙酸。

[0054] 它也可以是巯基乙酸和巯基己酸。

[0055] 有利地,将使用相对于所述化合物 (II) 的至少 2 摩尔当量的硫醇,即对于 1 摩尔的所使用的所述化合物 (II) 而言,使用至少 2 摩尔的硫醇。特别地,能够使用相对于所述化合物 (II) 的至少 5 摩尔当量的硫醇,并且尤其是 5 至 10 摩尔当量的硫醇。

[0056] 将反应混合物在高于 60°C 的温度下加热,因为低于该温度,反应的动力学将会非常缓慢。所述反应能够在介于 60 至 120°C 之间,有利地介于 80 至 100°C 之间的温度下进行,更特别地在加入硫醇之后。

[0057] 所述反应尤其能够在酸性介质中进行。

[0058] 步骤 (ii) :

[0059] 通过本领域技术人员熟知的技术能够从所述反应介质中分离所得到的最终产品 (通式 (I) 的化合物) 并且在工业规模上适用,特别是优选通过所述溶剂的蒸发 (任选部分的蒸发),之后优选通过重结晶来纯化所述产品。

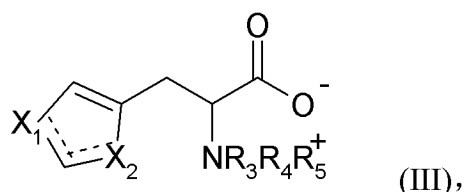
[0060] 由于所述通式 (I) 的化合物是水溶性的, 因此采用有机溶剂 (如乙酸乙酯或叔丁基甲基醚) 的一次或多次预先萃取能够允许清除在所述反应过程中形成的有机副产物 (如丙酮酸或其衍生物) 以及过量的硫醇。

[0061] 如果必需, 通过本领域技术人员熟知的技术能够纯化所得到的产品, 例如通过任选地在含有产品的水相脱盐之后, 通过本领域技术人员熟知的技术 (例如通过电渗析, 通过加入适当的树脂或通过逆向渗透) 的重结晶。

[0062] 如果其合乎需要, 在该步骤 (ii) 之前或之后, 可以制备所形成的化合物的盐, 尤其是通过加入如上所定义的生理学上可接受的酸或碱。

[0063] 所述通式 (II) 的化合物能够由下列通式 (III) 的甜菜碱型化合物:

[0064]



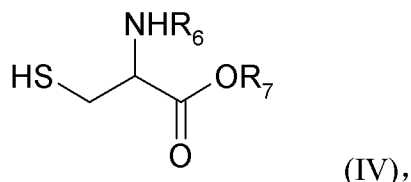
[0065] 或其互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物, 特别是其对映异构体的混合物, 并且尤其是其外消旋混合物的酸加成盐, 不包括氢碘酸 (HI) 盐,

[0066] 其中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  如上所定义,

[0067] 通过与溴,

[0068] 然后与下列通式 (IV) 的半胱氨酸衍生物:

[0069]



[0070] 或其立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物, 特别是其对映异构体的混合物, 并且尤其是其外消旋混合物的连续反应制备而得,

[0071] 其中  $R_6$  和  $R_7$  如上所定义。

[0072] 根据本发明, “通式 (III) 的甜菜碱型化合物的酸加成盐” 指的是通过加入酸, 不包括氢碘酸 HI, 得到的通式 (III) 的甜菜碱型化合物的盐。特别地, 所述酸可以是盐酸或硫酸。

[0073] 在该反应中, 溴能够以相对于所述通式 (III) 的甜菜碱型化合物的比例为 1 至 1.5 的摩尔当量被使用。

[0074] 优选地, 在低于  $10^{\circ}\text{C}$ , 优选低于  $5^{\circ}\text{C}$  的温度下, 低温加入所述溴 (优选非常迅速地加入)。溴的加入因此能够在介于  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $10^{\circ}\text{C}$  之间, 有利地介于  $-5^{\circ}\text{C}$  至  $5^{\circ}\text{C}$  之间的温度下进行。

[0075] 特别地, 所述半胱氨酸衍生物可以是 N-乙酰基半胱氨酸或半胱氨酸 (尤其是以 D、L 或外消旋的形式), 并且特别是半胱氨酸和尤其是 L-半胱氨酸。

[0076] 有利地, 所述半胱氨酸衍生物将被过量地使用, 特别是以所述半胱氨酸衍生物相对于所述通式 (III) 的甜菜碱型化合物的比例为 2 至 10, 有利地为 3 至 7 的摩尔当量, 即每

使用 1 摩尔的化合物 (III)，则使用 2 至 10 摩尔，有利地是 3 至 7 摩尔的半胱氨酸衍生物。

[0077] 该反应能够在溶剂（如水）中进行。

[0078] 该步骤的收率能够高于或等于 45%，甚至高于或等于 60%。

[0079] 优选地，所述通式 (II) 的化合物将无需从反应介质中分离而直接参与下列步骤 (i)。因此，来自化合物 (III) 的化合物 (I) 的制备能够在单一的反应器中进行，而不分离中间体化合物 (II)（“一锅法”）。

[0080] 根据本发明的所述通式 (I) 的化合物的制备方法因此将能够包含下列连续的步骤：

[0081] (a1) 如上所定义的通式 (III) 的甜菜碱型化合物，或其互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物，特别是其对映异构体的混合物，并且尤其是其外消旋混合物的酸加成盐，不包括氢碘酸盐，

[0082] 与溴，

[0083] 然后与如上所定义的通式 (IV) 的半胱氨酸衍生物或其立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物，特别是其对映异构体的混合物，并且尤其是其外消旋混合物反应，并且特别是与半胱氨酸和尤其是 L- 半胱氨酸反应，

[0084] 以产生如上所定义的通式 (II) 的化合物，

[0085] (b1) 在如上所定义的硫醇存在的条件下，所述硫醇优选地溶解于反应溶剂中，所述反应溶剂尤其可以是水，在高于或等于 60°C 的温度下，在前述步骤 (a1) 中得到的通式 (II) 的化合物的裂解反应，以产生通式 (I) 的化合物，和

[0086] (c1) 从反应介质中分离在前述步骤 (b1) 中得到的通式 (I) 的化合物。

[0087] 步骤 (b1) 和 (c1) 分别对应于前述步骤 (i) 和 (ii)。步骤 (a1)，就其本身而言，对应于如上所述的通式 (II) 的甜菜碱型化合物的制备步骤。

[0088] 有利地，步骤 (a1) 和 (b1) 将在相同的溶剂（如水）中进行，优选地，在相同的反应器中进行，即不分离中间体产品（特别是通式 (II) 的化合物）。

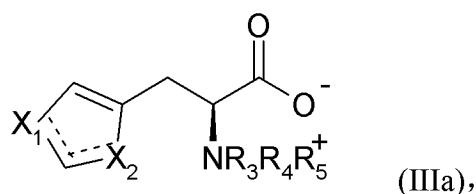
[0089] 在这些条件下，所述反应介质将含有在步骤 (a1) 中优选过量使用的半胱氨酸衍生物。因此，在从所述反应介质（步骤 (c1)）中分离所述通式 (I) 的化合物之前，有必要清除过量的半胱氨酸衍生物以便于促进所述通式 (I) 的化合物的分离和纯化。尤其，在半胱氨酸衍生物其中  $R_7 = H$  或  $(C_1-C_4)$  烷基的情况下并且特别是在半胱氨酸的情况下，例如能够加入苯甲醛，其随后将与过量的半胱氨酸衍生物形成 2- 苯基噻唑烷-4- 羧酸衍生物（在溶剂如水中沉淀的化合物）。通过这种方式，能够回收所述过量的半胱氨酸衍生物。

[0090] 由所述通式 (III) 的甜菜碱型化合物制备所述通式 (I) 的化合物的总收率能够高于或等于 40%。

[0091] 根据本发明的特定具体实施方案，所述通式 (I) 的化合物是通式 (Ia) 的化合物并且其制备方法包含下列连续的步骤：

[0092] (a2) 下列通式 (IIIa) 的甜菜碱型化合物：

[0093]



[0094] 或其互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物,特别是其对映异构体的混合物,并且尤其是其外消旋混合物的酸加成盐,不包括氢碘酸盐,

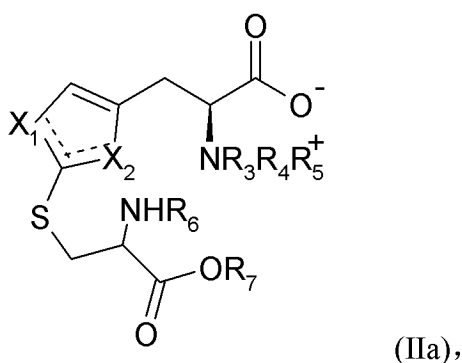
[0095] 其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 如上所定义,

[0096] 连续地与溴,

[0097] 然后与如上所定义的通式 (IV) 的半胱氨酸衍生物或其立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物,特别是其对映异构体的混合物,并且尤其是其外消旋混合物,并且特别是与半胱氨酸和尤其是 L- 半胱氨酸反应,

[0098] 以产生下列通式 (IIa) 的甜菜碱型化合物:

[0099]



[0100] 或其生理学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物,特别是其对映异构体的混合物,并且尤其是其外消旋混合物,

[0101] 其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 和 $R_7$ 如上所定义,

[0102] (b2) 在如上所定义的硫醇存在的条件下,所述硫醇优选地溶解于反应溶剂中,所述反应溶剂尤其可以是水,并且特别地与半胱氨酸、二硫苏糖醇、2- 巯基乙醇、2- 巯基丙酸、3- 巯基丙酸或巯基醋酸,并且优选与 3- 巯基丙酸,在高于或等于 60°C 的温度下,在前述步骤 (a2) 中得到的通式 (IIa) 的化合物的裂解反应,

[0103] 以产生通式 (Ia) 的化合物,和

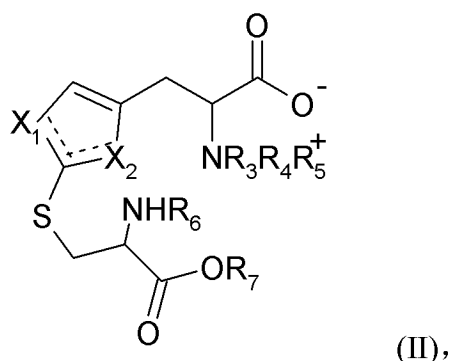
[0104] (c2) 从反应介质中分离在前述步骤 (b2) 中得到的通式 (Ia) 的化合物。

[0105] 步骤 (a2)、(b2) 和 (c2) 分别对应于前述步骤 (a1)、(b1) 和 (c1)。

[0106] 所述通式 (IIa) 的化合物代表所述通式 (II) 的化合物的特殊形式。同样地,所述通式 (IIIa) 的甜菜碱型化合物代表所述通式 (III) 的甜菜碱型化合物的特殊形式。

[0107] 本发明另一个目的是下列通式 (II) 的化合物:

[0108]



[0109] 或其生理学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物,特别是其对映异构体的混合物,并且尤其是其外消旋混合物,

[0110] 其中:

[0111]  $X_1 \text{---} X_2$  代表  $R_1N \text{---} N$  或  $N \text{---} NR_2$ , 和

[0112]  $-R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  和  $R_7$  如上所定义,

[0113] 不包括其中  $X_1 \text{---} X_2$  代表  $HN \text{---} N$  或  $N \text{---} NH$ ,  $R_3, R_4$  和  $R_5$  各自代表甲基基团并且  $R_6$  和  $R_7$  各自代表氢原子的化合物。

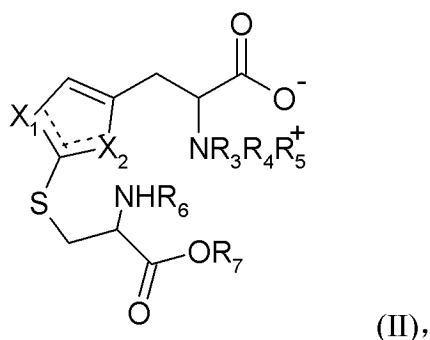
[0114] 已排除的化合物在 Ishikawa 等人 . J. Biol. Chem. 1974, 249(14), 4420 中有所描述。

[0115] 特别地,它不是其中  $X_1 \text{---} X_2$  代表  $HN \text{---} N$  或  $N \text{---} NH$ , 并且  $R_3, R_4$  和  $R_5$  各自代表甲基基团的通式 (II) 的化合物。

[0116] 它尤其可以是如上所定义的通式 (IIa) 的化合物。特别地,该化合物可以是 2-{2-[(2-氨基-2-羧基乙基)硫代]-1H-咪唑-4-基}-1-羧基-N,N,N-三甲基乙胺二盐酸盐 (Herc-Cys, 2HCl)。

[0117] 本发明另一个目的是一种制备下列通式 (II) 的化合物的方法:

[0118]



[0119] 或其生理学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物,特别是其对映异构体的混合物,并且尤其是其外消旋混合物,

[0120] 其中:

[0121]  $X_1 \text{---} X_2$  代表  $R_1N \text{---} N$  或  $N \text{---} NR_2$ , 和

[0122]  $-R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  和  $R_7$  如上所定义,

[0123] 所述方法通过如上所定义的所述通式 (III) 的甜菜碱型化合物,

[0124] 或其互变异构体、立体异构体或所有比例的立体异构体的混合物,特别是其对映

异构体的混合物,并且尤其是其外消旋混合物的酸加成盐,不包括氢碘酸盐,

[0125] 其中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  如上所定义,

[0126] 连续地与溴,然后与如上所定义的所述通式 (IV) 的半胱氨酸衍生物反应。

[0127] 在该反应中,溴能够以相对于所述通式 (III) 的甜菜碱型化合物的比例为 1 至 1.5 的摩尔当量被使用。

[0128] 优选地,在低于 10°C,优选低于 5°C 的温度下,低温加入所述溴(优选非常迅速地加入)。溴的加入因此能够在介于 -10°C 至 10°C 之间,有利地介于 -5°C 至 5°C 之间的温度下进行。

[0129] 特别地,所述半胱氨酸衍生物可以是 N-乙酰基半胱氨酸或半胱氨酸(尤其是以 D、L 或外消旋的形式),并且特别是半胱氨酸和尤其是 L-半胱氨酸。

[0130] 有利地,所述半胱氨酸衍生物将被过量地使用,特别是以所述半胱氨酸衍生物相对于所述通式 (III) 的甜菜碱型化合物的比例为 2 至 10,有利地为 3 至 7 的摩尔当量,即每使用 1 摩尔的化合物 (III),则使用 2 至 10 摩尔,有利地是 3 至 7 摩尔的半胱氨酸衍生物。

[0131] 该反应能够在溶剂(如水)中进行。

[0132] 通过下列实施例将会更好地理解本发明,所述实施例仅提供用于说明性目的,而并未限制本发明的范围。

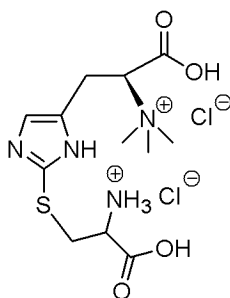
## 具体实施方式

[0133] 除非另有规定,所有的反应均露天进行。

[0134] 1-根据本发明的通式 (II) 的化合物的制备

[0135] 实施例 1:2-{2-[(2-氨基-2-羧基乙基)硫基]-1H-咪唑-4-基}-1-羧基-N,N,N-三甲基乙胺二盐酸盐(Herc-Cys, 2HCl) 的制备

[0136]



[0137] 将 986mg (5mmol) 组氨酸三甲基内盐(Hercynine) (V. N. Reinhold 等人, J. Med. Chem. 11, 258 (1968)) 溶解于 10mL 水中。加入 417  $\mu$ L (5mmol) 浓盐酸,然后将溶液冷却至 0°C。在非常强烈的搅拌下,逐滴加入 308  $\mu$ L (959mg, 6mmol, 1.2 当量) 溴(加入的时间 1 分 20 秒)。反应混合物变成黄色,并形成淡红色固体。溴加入完毕之后的五分钟,加入 1.87g (15mmol, 3 当量) L-半胱氨酸。混合物立即褪色,并且淡红色沉淀在数分钟之内溶解。

[0138] 于 0°C 搅拌 1 小时之后,将混合物过滤,并用 2  $\times$  0.5mL 水洗涤沉淀。

[0139] 将所述滤液置于采用 75g DOWEX® 50WX2-400 填充,预先采用 1N 盐酸 HCl 处理的柱子上。在采用 400mL 1N 盐酸 HCl,然后是 500mL 2N 盐酸 HCl 洗脱之后,将含有所需产品的部份合并。在蒸发和采用 2  $\times$  20mL 甲苯的两次共蒸发之后,干燥后得到以黄色晶体形式存在的 894mg (46%) 所需产品。

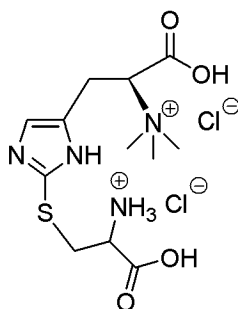
[0140] (该产品已经 Ishikawa 等人由麦角硫因和氯丙氨酸起始以较低的收率合成,但是以游离氨基酸的形式存在, J. Biol. Chem. 249 (14), 4420 (1974).)

[0141]  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}/\text{DCI}$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) = 3.14 (s, 9H); 3.37 (m, 2H); 3.56 (m, 2H); 4.20 (m, 1H); 4.28 (m, 1H); 7.31 (s, 1H).

[0142] UPLC-MS (ES+): 317.4 (MH+)

[0143] 实施例 2: 2-{2-[(2-氨基-2-羧基乙基)硫基]-1H-咪唑-4-基}-1-羧基-N,N,N-三甲基乙铵二氯化物 (Herc-Cys, 2HCl) 的制备 -L-半胱氨酸数量的变化

[0144]



[0145] 除了溴加入完毕之后的七分钟,加入 3.12g (25mmol, 5 当量) L-半胱氨酸以外,使用如实施例 1 中所述的相同方法。

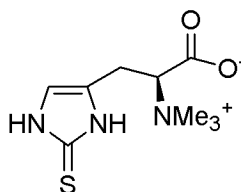
[0146] 在处理和经由 DOWEX® 柱纯化之后,干燥后得到以黄色晶体形式存在的 1.13g (58%) 所需产品。

[0147]  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}/\text{DCI}$ ) 分析与实施例 1 中所描述者相同。

[0148] 2-由通式 (II) 的中间体制备根据本发明的通式 (I) 的化合物

[0149] 实施例 3: 通过 Herc-Cys, 2HCl 的裂解制备 L-麦角硫因

[0150]



[0151] 将 1.67g (4.4mmol) Herc-Cys, 2HCl 溶解于 16.7mL 水中, 并加入 1.895mL (2.29g, 21.39mmol, 5 当量) 3-巯基丙酸。在搅拌下, 将澄清的淡黄色混合物于 85°C 加热 24 小时。然后再次加入 1.895mL (2.29g, 21.39mmol, 5 当量) 3-巯基丙酸, 并继续加热 48 小时。

[0152] 将反应混合物冷却至 0°C, 并形成白色沉淀。在过滤和采用 2×20mL 冷水淋洗沉淀之后, 采用 5×20mL 二氯甲烷和 5×20mL 乙酸乙酯洗涤滤液。

[0153] 将水相在真空下蒸发, 并将残留物溶解于 33mL 水中。通过加入 20% 的氨水溶液, 将溶液的 pH 调节至 6。在冻干之后, 将所得到的粉末热溶于乙醇/水混合物 (7/1) 中。在加入活性碳 (100mg) 和经由 Clarcel 硅藻土的热过滤之后, 将所得到的溶液低温保持 14 小时。在过滤和干燥之后, 得到以白色粉末形式存在的 676mg (69%) L-麦角硫因。

[0154] 所得到的分析数据与文献 (J. Xu, J. C. Yadan, J. Org. Chem. 60, 6296-6301 (1995)) 中所得到的那些数据相同。

[0155]  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) = 3.20 (m, 2H); 3.29 (s, 9H); 3.90 (dd, J = 11Hz, J



= 5Hz, 1H) ;6. 81 (s, 1H).

[0156] UPLC-MS (ES+) :230. 6 (MH+)

[0157] 3- 不分离通式 (II) 的中间体制备根据本发明的通式 (I) 的化合物

[0158] 实施例 4 :由组氨酸三甲基内盐制备 L- 麦角硫因 ( “一锅法”) - 采用树脂的水相脱盐之后的纯化

[0159] a)Herc-Cys 加合物 (通式 (II) 的化合物) 的形成

[0160] 将 19. 72g(0. 1mol) 组氨酸三甲基内盐 (V. N. Reinhold 等人, J. Med. Chem. 11, 258(1968)) 溶解于 200mL 水中。加入 8. 35mL(0. 1mol) 浓盐酸,然后将溶液冷却至 2℃。在非常强烈的搅拌下,逐滴加入 6. 68mL(20. 77g, 130mmol, 1. 3 当量) 溴,不超过 3℃ (加入的时间 10 分钟)。反应混合物变成黄色,并形成淡红色固体。溴加入完毕之后的七分钟,加入 62. 4g(0. 5mol, 5 当量) L- 半胱氨酸,并且内在温度升至 3℃。混合物立即褪色,并且淡红色沉淀在数分钟之内溶解。

[0161] 于 0℃ 搅拌 1 小时之后,通过 <sup>1</sup>H-RMN(D<sub>2</sub>O) 的样品分析表明以 55% 的反应收率形成了 Herc-Cys 加合物。

[0162] 移除冰浴,并将反应混合物搅拌一小时。内在温度升至 10℃。不从反应介质中分离所得到的产品并且直接用于下列步骤。

[0163] b) L- 麦角硫因的形成

[0164] 然后将 87. 7mL(106g, 10 当量) 3- 巯基丙酸加入到所述混合物中,并在强烈的搅拌下于 80℃ 加热 22 小时。

[0165] 通过 <sup>1</sup>H-RMN(D<sub>2</sub>O) 的样品分析表明所述 Herc-Cys 加合物完全裂解为麦角硫因。

[0166] c) L- 麦角硫因的分离

[0167] 在冷却至环境温度之后,采用 4×400mL 乙酸乙酯萃取橙棕色混合物。

[0168] 保留水相,并采用 20% 的氨水溶液 (大约 21mL),将 pH 调节至 4. 5-5。为了捕获介质中存在的过量 L- 半胱氨酸,加入 50. 8mL(53. 0g, 5 当量) 苯甲醛 (根据 M. P. Schubert, J. Biol. Chem. 114, 341350(1936) 或 M. Seki 等人, J. Org. Chem. 67(16), 5532(2002))。

[0169] 将混合物于环境温度下搅拌 15 小时,并且以淡黄色固体形式沉淀出 2- 苯基噻唑烷-4- 羧酸。在过滤固体和采用 4×50mL 水淋洗之后,采用 2×200mL 乙酸乙酯萃取滤液。

[0170] d) 采用树脂的水相脱盐之后的纯化

[0171] 为了促进最终产品的结晶,将保留的水相进行脱盐。为此,例如采用以碳酸氢盐形式存在的 Amberlite IRA410 树脂来处理 (根据 K. A. Piez 等人, J. Biol. Chem. 194, 669-672(1952))。将 120g 树脂加入到反应混合物中并于环境温度下搅拌 2 小时。可观察到气体的强烈释放,以及介质的逐渐褪色。此外,反应混合物的 pH 降至 pH = 8。在 2 小时的接触时间之后,将树脂过滤。在采用 5×20mL 水淋洗之后,再重复两次所述操作。

[0172] 然后将滤液蒸发至干燥,并采用无水乙醇将所得到的固体重结晶。得到以白色粉末形式存在的 8. 21g(34. 9%) L- 麦角硫因。

[0173] <sup>1</sup>H-RMN(D<sub>2</sub>O, 400MHz) : δ (ppm) = 3. 20 (m, 2H) ;3. 29 (s, 9H) ;3. 90 (dd, J = 11Hz, J = 5Hz, 1H) ;6. 81 (s, 1H).

[0174] UPLC-MS (ES+) :230. 6 (MH+)

[0175] [α]<sub>D</sub> = +124. 6° (c = 1, H<sub>2</sub>O)

[0176] 实施例 5:由组氨酸三甲基内盐制备 L- 麦角硫因 (“一锅法”)– 通过电渗析的水相脱盐之后的纯化

[0177] a)Herc-Cys 加合物 (通式 (II) 的化合物) 的形成

[0178] 将 98.6g (0.5mol) 组氨酸三甲基内盐溶解于 1.5L 水中。将溶液转移至配有机械搅拌的双层夹套玻璃反应器中。加入 41.75mL (0.5mol) 浓盐酸,然后将溶液冷却至 0℃。在非常强烈的搅拌下,逐滴加入 34mL (106g, 0.66mol, 1.3 当量) 溴,不超过 2℃ (加入的时间 6.5 分钟)。反应混合物变成黄色,并形成淡红色絮团。溴加入完毕之后的七分钟,加入 432g (3.5mol, 7 当量) L- 半胱氨酸,并且内在温度升至 4℃。混合物立即褪色,并且淡红色沉淀在数分钟之内溶解。得到苍白色的悬浮液。

[0179] 于 0℃ 搅拌 1 小时之后,通过  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 的样品分析表明以 56% 的反应收率形成了 Herc-Cys 加合物。

[0180] 停止冷却系统,并将反应混合物搅拌一小时。内在温度升至 10℃。

[0181] b) L- 麦角硫因的形成

[0182] 然后将 441mL (533g, 5mol, 10 当量) 3- 巯基丙酸加入到所述混合物中,并在强烈的搅拌下于 80℃ 加热 24 小时。

[0183] 通过  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 的样品分析表明所述 Herc-Cys 加合物完全裂解为麦角硫因。

[0184] c) L- 麦角硫因的分离

[0185] 在冷却至环境温度之后,采用 4×2L 乙酸乙酯萃取橙棕色混合物。

[0186] 保留水相,并采用 20% 的氨水溶液 (大约 110mL),将 pH 调节至 4.5–5。为了捕获介质中存在的过量半胱氨酸,加入 359mL (375g, 3.5mol, 7 当量) 苯甲醛 (根据 M. P. Schubert, J. Biol. Chem. 114, 341–350 (1936) 或 M. Seki 等人, J. Org. Chem. 67 (16), 5532 (2002))。

[0187] 将混合物于环境温度下搅拌 15 小时,并且以淡黄色固体形式沉淀出 2- 苯基噻唑烷-4- 羧酸。在过滤固体和采用 4×500mL 水淋洗之后,采用 4×1.5L 乙酸乙酯萃取滤液。

[0188] d) 通过电渗析的水相脱盐之后的纯化

[0189] 为了促进最终产品的结晶,将保留的水相进行脱盐。为此,例如通过电渗析进行脱盐 (PCCell 的 BED 1-3 实验室规模电渗析泵系统 (Bench Scale Electrodialysis Pump System BED 1-3 de PCCell, 德国), ED200-020 电渗析池, 20 对渗透膜 (PC-SK 阳离子交换膜, PC-SA 阴离子交换膜), 10V)。

[0190] 然后将已脱盐的溶液蒸发至干燥,并采用无水乙醇将所得到的固体重结晶。得到以白色粉末形式存在的 47.68g (41%) L- 麦角硫因。

[0191]  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400MHz) :  $\delta$  (ppm) = 3.20 (m, 2H) ; 3.29 (s, 9H) ; 3.90 (dd,  $J = 11\text{Hz}$ ,  $J = 5\text{Hz}$ , 1H) ; 6.81 (s, 1H) .

[0192] UPLC-MS (ES+) : 230.6 (MH+)

[0193]  $[\alpha]_{\text{D}} = +125.2^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )。