



(21)申請案號：111131358

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07C51/487 (2006.01)

C07C51/09 (2006.01)

C07C61/15 (2006.01)

(30)優先權：2021/08/19 美國

63/234,935

(71)申請人：美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：歐提茲 阿德里安 ORTIZ, ADRIAN (US)；阿努納查姆皮萊 阿希姆連

ARUNACHALAMPILLAI, ATHIMOOLAM (IN)

(74)代理人：陳長文

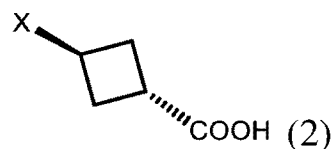
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 41 頁

(54)名稱

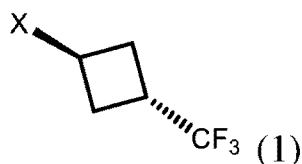
反式鹵代環丁烷的立體選擇性製備

(57)摘要

本發明關於用於製備具有式 (2) 和 (1) 的化合物的立體選擇性方法：

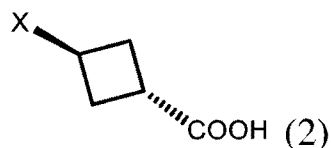


；和

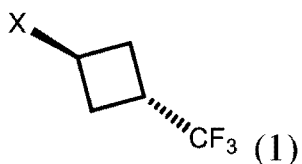


；其中 X 在說明書中定義。

The present invention relates to stereoselective process for the preparation of a compound having formula (2) and (1):



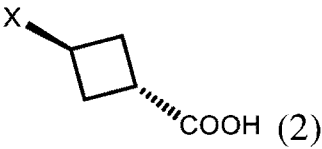
; and



;

wherein X is defined in the specification.

特徵化學式：



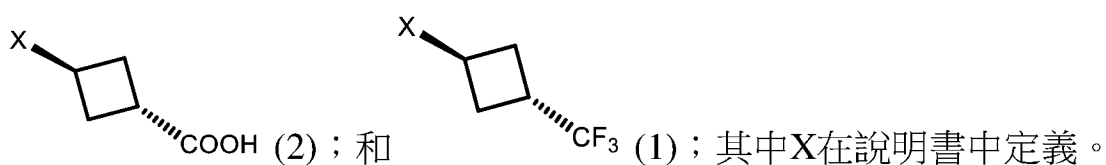
【發明摘要】

【中文發明名稱】 反式鹵代環丁烷的立體選擇性製備

【英文發明名稱】 STEREOSELECTIVE PREPARATION OF TRANS HALO
CYCLOBUTANE

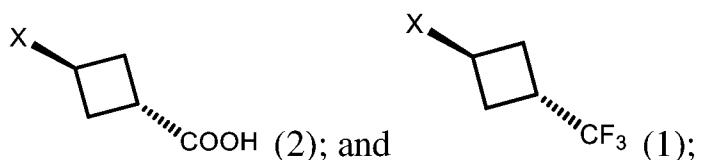
【中文】

本發明關於用於製備具有式 (2) 和 (1) 的化合物的立體選擇性方法：



【英文】

The present invention relates to stereoselective process for the preparation of a compound having formula (2) and (1):

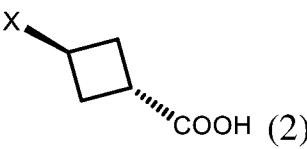


wherein X is defined in the specification.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 反式鹵代環丁烷的立體選擇性製備

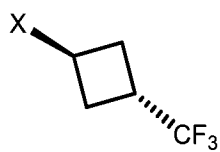
【英文發明名稱】 STEREOSELECTIVE PREPARATION OF TRANS HALO
CYCLOBUTANE

【技術領域】

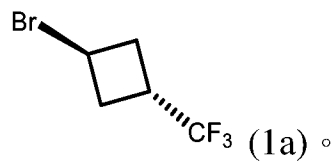
【0001】 本發明關於用於製備具有高鏡像異構物比率的反式-鹵代-羧基環丁基和反式-鹵代- CF_3 環丁基化合物之新穎立體選擇性方法。

【先前技術】

【0002】 本申請關於用於製備具有式 (1) 的鹵代環丁基化合物：

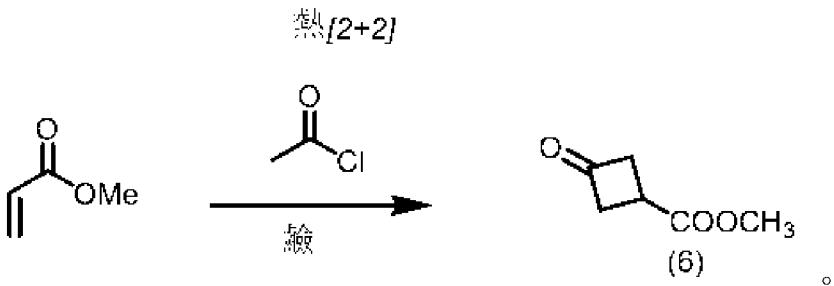
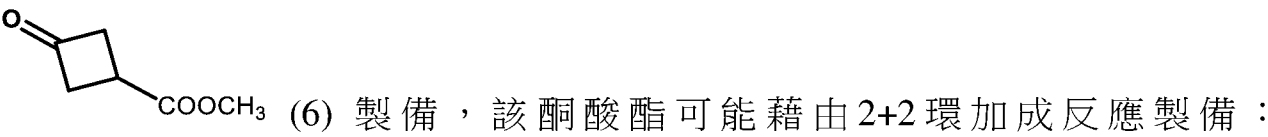


(1)；其中：X係如以下所定義的，或其藥學上可接受的鹽的新穎立體選擇性方法。較佳的是，該化合物係反式-鹵代- CF_3 同素環化合物、更較佳的是反式-鹵代- CF_3 環丁烷、反式-鹵代- CF_3 環戊烷或反式-鹵代- CF_3 環己烷。最較佳

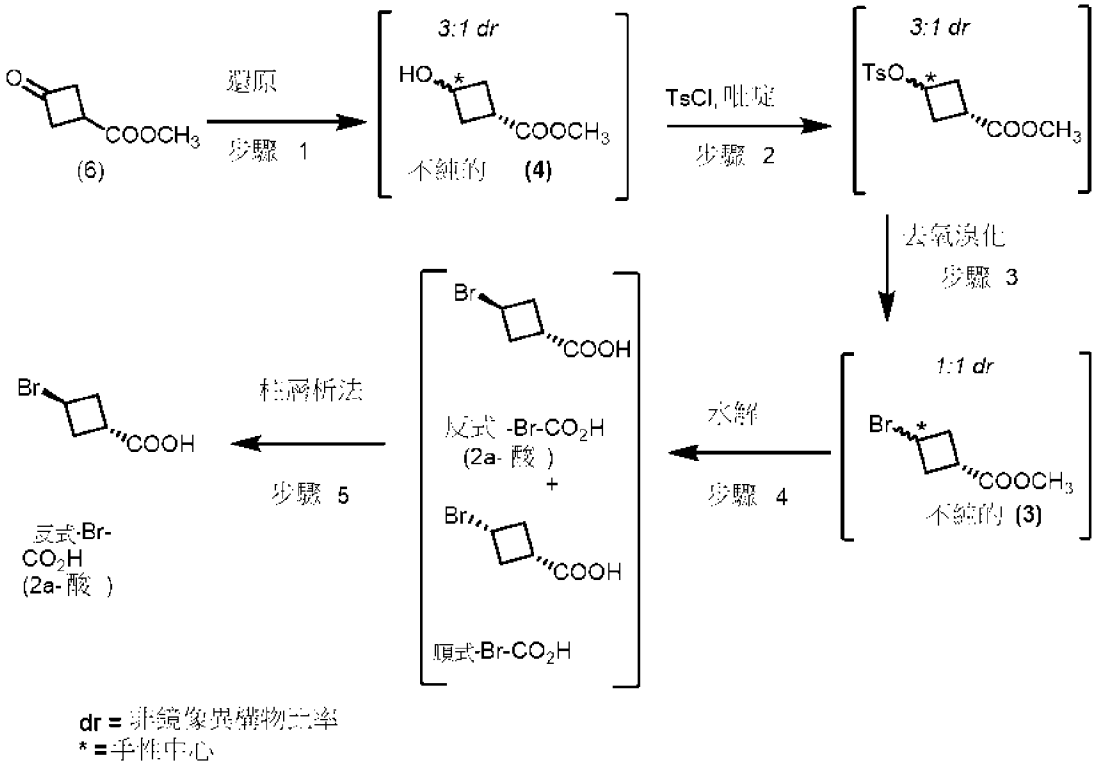


的化合物係反式-Br- CF_3 環丁烷（化合物1a）：

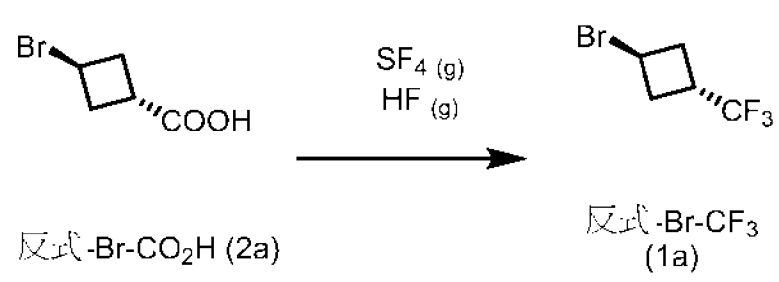
【0003】 在已知的路徑中，化合物 (1a) 由起始材料化合物酮酸酯



【0004】 將酮酸酯起始材料轉化成外消旋的Br-COOH環丁烷，然後藉由柱層析法將其分離成反式-Br-COOH環丁烷和順式-Br-COOH環丁烷異構物。



【0005】 柱分離後，然後分離出希望的反式-Br-COOH環丁烷異構物，並如下轉化為反式-Br-CF₃環丁烷：



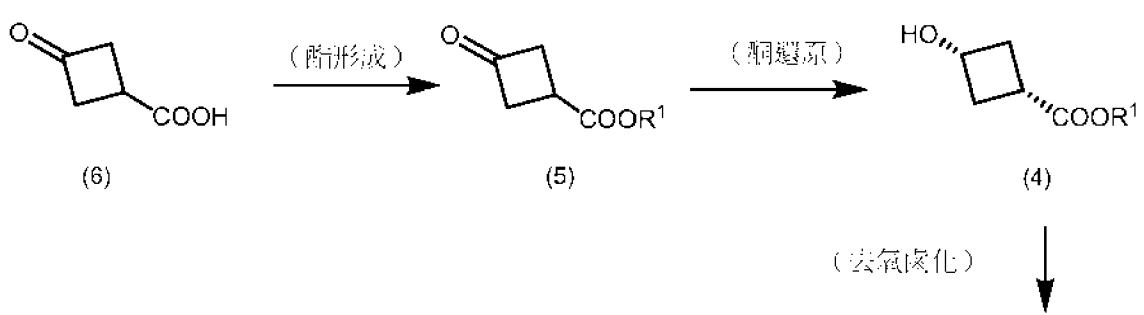
。參見 Bugera, M. 等；

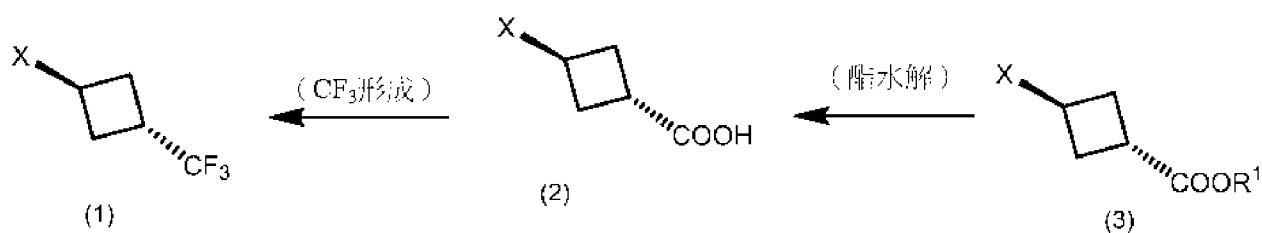
Deoxofluorination of Aliphatic Carboxylic Acids: A Route to Trifluoromethyl-Substituted Derivative [脂肪族羧酸的去氧氟化：三氟甲基取代衍生物的路徑]. *J. Org. Chem.* [有機化學雜誌], 2019, 84, 16105-16115。

【0006】 化合物 (1a) 生產的上述已知製備缺乏選擇性，導致後期階段中間體中順式/反式異構物的層析分離具有低產率。將-CO₂H部分轉化為-CF₃部分需要獨特的設備和受過培訓的操作人員來安全地處理所需的高度危險試劑，這導致了極端的價格和生產提前期（lead time）。不出人意料的是，化合物 (1a) 僅作為具有長提前期的定制的結構單元化合物CAS # 2306248-65-5可獲得。由於僅有有限的供應商，例如烏克蘭的Enamine有限公司，化合物 (1a) 的售價約為US\$80,000/kg。

【0007】 因此，以更具成本效益且高效方式製備化合物 (1a) 的需求未滿足。

【0008】 本發明之諸位發明人開發了一種如下製備化合物 (1) 的新穎立體定向大規模合成技術：





【0009】具體地，本發明之諸位發明人發明了一種藉由使用上述方法合成化合物 (1a) 之方法，該方法使得他們能夠控制化合物 (1a) 的時間線和生產供應源。在本發明方法的每一步中，小心地控制產物的立體化學。例如，在酮還原過程中，酮酸酯環丁基 (5) 起始材料以95：5的非鏡像異構物比率轉化為順式羥基酯環丁基 (4) 產物，該產物然後在隨後的完全立體定向去氧鹵化過程中以非常高的非鏡像異構物比率轉化為反式鹵代酯環丁基 (3) 產物。本發明之該95：5非鏡像異構物比率的酮還原步驟提供了優於已知方法的3：1非鏡像異構物比率的酮還原步驟的優點。然後，反式化合物 (3) 在本發明之剩餘過程的其餘部分（即形成反式化合物 (2) 的酯水解過程和 CF_3 形成過程）中以高非鏡像異構物比率保持其反式組態以形成化合物 (1)。自然地，本發明之此類高度立體定向方法在本領域中是希望的，因為它們提供了希望的立體化學產物的更高產率。

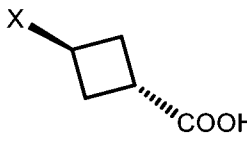
【0010】本發明之諸位發明人進一步創造了以下解決方案：藉由開發酯酮環丁烷化合物的經由酮還原酶（KRED）的生物催化還原來將酮還原過程的立體選擇性從95：5的非鏡像異構物比率進一步改善到實現99.8：0.2的希望的順式羥基酯環丁基 (4) 產物的非鏡像異構物比率。此種立體定向的酶促過程與隨後的完全立體定向的去氧溴化過程相結合消除了層析法，這導致製備化合物 (1)、特別是化合物 (1a) 的更高產率和更大更快的產量。

【0011】總的來說，本發明之諸位發明人發明了一種用於製造具有式 (1) 和 (2) 的化合物的新方法，與本領域已知之方法相比，該新方法在以下方面提供

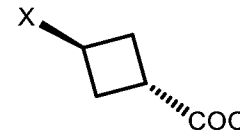
了許多相關的益處：(a) 高度立體選擇性反應；(b) 消除了使用手性層析法的隨後的純化；(c) 改善的總產率；(d) 更高效、更環保和成本更低的總反應；和 (e) 可規模化的反應。

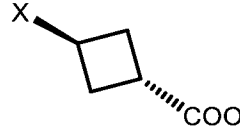
【發明內容】

【0012】 本發明之第一方面提供了一種用於製備具有式 (2) 的化合物：

 (2)；其中X係鹵基；或其藥學上可接受的鹽的立體選擇性的、改善的、更安全的、有成本效益的且可規模化之方法。

【0013】 在實施方式1中，本發明提供了一種用於製備具有式 (2) 的化合物

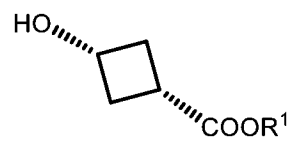
的立體選擇性方法：
 (2)；其中X係鹵基；該方法包括：

【0014】 (a) 使具有式 (3) 的化合物：
 (3)；其中X係如以上在化合物 (2) 中所定義的；並且COOR¹係酯基；與酯水解劑在溶劑中接觸；以形成所述化合物 (2)；以及視需要隨後藉由以下方式純化所述化合物 (2) 的製程：

【0015】 (a1) 使所述化合物 (2) 與鹼在溶劑中接觸以形成化合物 (2) 的鹽；
和

【0016】 (a2) 在低溫下使所述化合物 (2) 的鹽與酸在溶劑中接觸以形成化合物 (2) 的純化形式。較佳的是，進行純化所述化合物 (2) 的製程。

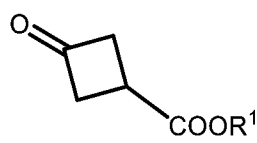
【0017】 在實施方式1a中，本發明提供了根據實施方式1所述之方法，其進一步包括製備所述化合物 (3)，該製備包括：



【0018】 (b) 使具有式 (4) 的化合物：

係如以上在化合物 (3) 中所定義的；視需要在低溫下，與去氧鹵化劑在有機溶劑中接觸以形成所述化合物 (3)。

【0019】 在實施方式1b中，本發明提供了根據實施方式1和1a所述之方法，其進一步包括製備所述化合物 (4)，該製備包括：使具有式 (5) 的化合物：



；其中所述 R^1 係如以上在化合物 (4) 中所定義的；與

【0020】 (c1) 金屬催化劑在有機溶劑中在低溫下接觸；或者

【0021】 (c2) 生物催化劑在有機溶劑中並且在緩衝溶液的存在下接觸；以形成所述化合物 (4)。

【0022】 較佳的是，製程 (c1)，對於化合物 (4) 產物的順式組態，提供了高於90%的立體異構物選擇性；更較佳的是高於95%的立體異構物選擇性。

【0023】 較佳的是，製程 (c2)，對於化合物 (4) 產物的順式組態，提供了高於95%的立體異構物選擇性；更較佳的是高於99%的立體異構物選擇性。

【0024】 在實施方式1c中，本發明提供了根據實施方式1、1a和1b所述之方法，其進一步包括製備化合物 (5)，該製備包括：

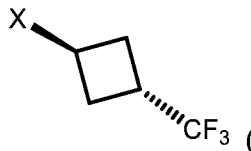


【0025】 (d) 使具有式 (6) 的化合物：

在有機溶劑中，與 R^1 試劑接觸，其中 R^1 係如以上在化合物 (5) 中所定義的，以形成所述化合物 (5)。

【0026】 本發明之另一方面提供了一種用於由所述具有式 (2) 的化合物製備具有式 (1) 的化合物的立體選擇性的、改善的、更安全的、有成本效益的且可規模化之方法。

【0027】 在本發明之這個方面中，在實施方式2中，本發明提供了根據實施方式1（包括子實施方式1a-1c中的任一個）所述之方法，其進一步包括製備具有



式 (1) 的化合物：其中所述X係如以上在化合物 (2) 中所定義的；該製備包括：使所述化合物 (2) 與三氟甲基化試劑在有機溶劑中接觸以形成所述具有式 (1) 的化合物。

【0028】 在實施方式3中，本發明提供了根據實施方式1、1a-1c或2所述之方法，其中X係溴或碘。較佳的是，X係溴。

【0029】 在實施方式4中，本發明提供了根據實施方式1、1a-1c、2或3所述之方法，其中R¹係(C₁-C₆)烷基、苯基或苄基。較佳的是，R¹係苄基。

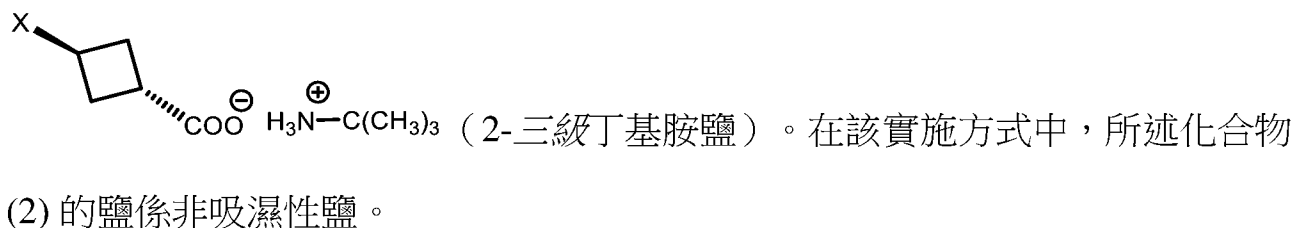
【0030】 在實施方式5中，本發明提供了根據實施方式1、1a-1c、2、3或4所述之方法，其中在 (a) 中，所述溶劑係甲基-THF和水的混合物。

【0031】 在實施方式5a中，在 (a) 中，所述酯水解劑係鹼金屬氫氧化物或脂肪酶。

【0032】 在實施方式5b中，在 (a) 中，所述酯水解劑係鹼金屬氫氧化物，並且所述溶劑係甲基-THF和水的混合物。在該實施方式中，較佳的是，酯水解劑係氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋰。在該實施方式中，更較佳的是，所述酯水解劑係氫氧化鋰或氫氧化鈉。

【0033】 在實施方式5c中，在 (a) 中，所述酯水解劑係脂肪酶，並且所述溶劑係丙酮或異丙醇。在該實施方式中，較佳的是，所述酯水解劑係天野 (amano) 脂肪酶。

【0034】 在實施方式6中，本發明提供了根據實施方式1、1a-1c、2、3、4或5所述之方法，其中在 (a1) 中，所述鹼係一級胺鹼、二級胺鹼或三級胺鹼。較佳的是，所述鹼係三級丁基胺，並且所述化合物 (2) 的鹽具有下式：



【0035】 在實施方式6a中，在 (a1) 中，所述溶劑係正庚烷和MTBE的混合物。

【0036】 在實施方式7中，本發明提供了根據實施方式1、1a-1c、2、3、4、5、5a、5b、5c、6或6a所述之方法，其中在 (a2) 中，所述酸係硫酸、磷酸或選自HCl或HBr的酸性鹵化物。在該實施方式中，較佳的是所述酸係選自HCl或HBr的鹵化物酸。

【0037】 在實施方式7a中，在 (a2) 中，所述溶劑係水。

【0038】 在實施方式7b中，在 (a2) 中，所述在低溫下是在0°C至-5°C之間；或者0°C。

【0039】 在實施方式8中，本發明提供了根據實施方式1、1a-1c、2、3、4、5、5a、5b、5c、6、6a、7、7a或7b所述之方法，其中在 (b) 中，所述去氧鹵化劑係在NBS的存在下的亞磷酸三苯酯；或在NBS的存在下的三苯基磷。較佳的是，去氧鹵化劑係在NBS的存在下的亞磷酸三苯酯。

【0040】在實施方式8a中，在 (b) 中，所述有機溶劑係DMF、乙腈、甲苯或二氯甲烷。

【0041】在實施方式8b中，在 (b) 中，所述低溫係低於0°C；或者在-10°C至-5°C之間。

【0042】在實施方式9中，本發明提供了根據實施方式1、1a-1c、2、3、4、5、5a、5b、5c、6、6a、7、7a、8、8a或8b所述之方法，其中在 (c1) 中，所述金屬催化劑係金屬氫化物。

【0043】在實施方式9a中，在 (c1) 中，所述金屬氫化物係硼氫化鈉、氫化鋁鋰、 $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3$ 或氫化二異丁基鋁 (DIBAL-H)。較佳的是，所述金屬氫化物係 $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3$ 。

【0044】在實施方式9b中，在 (c1) 中，所述溶劑係THF、乙腈、甲苯、二氯甲烷或選自甲醇、乙醇或異丙醇的(C₁-C₈)醇或其任何混合物。

【0045】在實施方式9c中，在 (c1) 中，所述低溫係在-78°C至-5°C之間；或者在-10°C至-5°C之間；或者0°C。較佳的是，所述低溫係0°C。

【0046】在實施方式9d中，在 (c1) 中，金屬氫化物係DIBAL-H，並且所述低溫係-78°C。

【0047】在實施方式9e中，在 (c1) 中，金屬氫化物係 $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3$ ，並且所述低溫係在-10°C至-5°C之間；或者0°C。

【0048】在實施方式10中，本發明提供了根據實施方式1、1a-1c、2、3、4、5、5a、5b、5c、6、6a、7、7a、8、8a、8b、9、9a、9b、9c、9d或9e所述之方法，其中在 (c2) 中，所述生物催化劑係酮還原酶。

【0049】在實施方式10a中，在(c2)中，所述酮還原酶在輔因子（包括NADP⁺）的存在下是KRED，如KRED-P3-G09。

【0050】在實施方式10b中，在(c2)中，所述溶劑係(C₁-C₈)醇，或水和(C₁-C₈)醇的混合物。較佳的是，所述溶劑係甲醇、乙醇、異丙醇或其任何混合物。

【0051】在實施方式10c中，在(c2)中，所述緩衝劑係三乙醇胺緩衝劑、磷酸鉀緩衝劑、磷酸鈉緩衝劑、硫酸二氫鉀緩衝劑、硫酸鉀緩衝劑、四乙基硼酸鈉緩衝劑或四硼酸鈉緩衝劑。較佳的是，所述緩衝劑係三乙醇胺緩衝劑。

【0052】在實施方式11中，本發明提供了根據實施方式1、1a-1c、2、3、4、5、5a、5b、5c、6、6a、7、7a、8、8a、8b、9、9a、9b、9c、9d、9e、10、10a、10b和10c所述之方法，其中在(d)中，所述R¹試劑係(C₁-C₆)烷基鹵、苯基鹵或苄基鹵。

【0053】在實施方式11a中，在(d)中，所述R¹試劑係苄基溴。

【0054】在實施方式11b中，(d)在鹼的存在下進行，其中所述鹼係碳酸氫鹽、碳酸鹽或三(C₁-C₆)烷基胺鹼。較佳的是，鹼係碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼。

【0055】在實施方式11c中，在(d)中，所述溶劑係二氯甲烷、DMF、THF或乙腈。較佳的是，所述溶劑係DMF。

【0056】在實施方式11d中，(d)在室溫下進行。

【0057】在實施方式12中，本發明提供了根據實施方式2所述之方法，其中所述三氟甲基化試劑在氟化氫（HF）的存在下並且視需要在溶劑的存在下是四氟化硫（SF₄）。

【0058】在實施方式12a中，本發明提供了根據實施方式2所述之方法，其中所述三氟甲基化試劑在氟化氫（HF）的存在下是四氟化硫（SF₄），並且所述方法在二氯甲烷的存在下進行。

【0059】在實施方式12b中，本發明提供了根據實施方式2所述之方法，其中所述方法在-78°C至30°C之間的溫度下進行。較佳的是，溫度保持低於30°C。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0060】除非另外說明，否則在本說明書和申請專利範圍中使用的以下術語係出於本申請的目的定義的並且具有以下含義：

【0061】「鹼金屬」係指週期表第1族的化學元素，即鋰（Li）、鈉（Na）、鉀（K）、銣（Rb）、銫（Cs）和釷（Fr）。鹼金屬的具體實例係Li、Na和K，最特別是Na。

【0062】「(C_α-C_β)烷基」意指具有一至六個碳原子的直鏈飽和單價烴基或具有三至六個碳原子的支鏈飽和單價烴基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基（包括所有異構物形式）、戊基（包括所有異構物形式）等。

【0063】「胺基」或「胺」意指-NH₂。

【0064】「一級胺、二級胺或三級胺」意指其中一個、兩個或三個其氫原子被(C_α-C_β)烷基取代的NH₃基團。

【0065】「緩衝劑」意指賦形劑，其穩定化學製備過程的pH。合適的緩衝劑係本領域熟知的，並且可以在文獻中找到。特別的藥學上可接受的緩衝劑包括

組胺酸緩衝劑、精胺酸緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、琥珀酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑和磷酸鹽緩衝劑。獨立於所用的緩衝劑，可以用本領域已知的酸或鹼（例如鹽酸、乙酸、磷酸、硫酸和檸檬酸、氫氧化鈉和氫氧化鉀）調節pH。

【0066】「三(C₁-C₆)烷基胺」意指被具有一至六個碳原子的直鏈單價烴基或具有三至六個碳的支鏈單價烴基取代的胺基。實例包括三甲胺、三乙胺等。

【0067】「(C_α-C_β)環烷基」意指具有三至十個碳原子的環狀飽和單價烴基，其中一個或兩個碳原子可以被側氧基基團替代，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基等。

【0068】「環烷基烷基」意指-(伸烷基)-R基團，其中R係如以上所定義的環烷基；例如環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基乙基或環己基甲基等。

【0069】「羧基」意指-COOH或COO⁻M⁺；其中M意指金屬陽離子。

【0070】「手性中心」意指鍵合到四個不同取代基上的碳原子。術語「手性」表示與鏡像不可重疊的能力，而術語「非手性」係指與其鏡像可重疊的實施方式。手性分子係旋光的，即含有它們的化合物具有旋轉平面偏振光的平面的能力。

【0071】「非鏡像異構物」意指具有兩個或更多個手性中心的立體異構物，並且其分子彼此不成鏡像。非鏡像異構物具有不同的物理特性，例如熔點、沸點、光譜特性和反應性。

【0072】「非鏡像異構物比率」（dr）表示非鏡像異構物純度，即混合物中一種非鏡像異構物的百分比與另一種非鏡像異構物的百分比的比率。非鏡像異構物比率可以例如從NMR光譜計算。

【0073】「鹵基」或「鹵素」意指氟、氯、溴、或碘，較佳的是氟或氯。

【0074】「鹵代(C_{α} - C_{β})烷基」意指被一個或多個鹵素原子、較佳的是一至五個鹵素原子、較佳的是氟或氯取代的如以上定義的烷基，包括被不同鹵素取代的那些，例如- CH_2Cl 、- CF_3 、- CHF_2 、- CH_2CF_3 、- CF_2CF_3 、- $CF(CH_3)_3$ 等。當烷基僅被氟取代時，在本申請中其被稱為氟烷基。

【0075】「羥基(C_{α} - C_{β})烷基」意指被一個或兩個羥基取代的具有一至六個碳原子的直鏈單價羥基或具有三至六個碳的支鏈單價羥基，前提係如果存在兩個羥基，則它們不都在同一個碳原子上。代表性實例包括但不限於羥基甲基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1-(羥基甲基)-2-甲基丙基、2-羥基丁基、3-羥基丁基、4-羥基丁基、2,3-二羥基丙基、1-(羥基甲基)-2-羥乙基、2,3-二羥基丁基、3,4-二羥基丁基和2-(羥基甲基)-3-羥基丙基，較佳的是2-羥乙基、2,3-二羥基丙基、和1-(羥基甲基)-2-羥乙基。

【0076】本發明還包括具有式 (2) 或 式 (1) 的化合物的受保護的衍生物。例如，當具有式 (1) 的化合物含有基團（如羥基、羧基、巰基或任何含有一個或多個氮原子的基團）時，該等基團可以被合適的保護基團保護。合適的保護基團的綜合清單可以於T.W.Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* [有機合成中的保護基團], 約翰威利父子出版公司 (John Wiley & Sons, Inc.) (1999) 中找到，將其揭露內容藉由援引以其全文併入本文。具有式 (1) 的化合物的受保護的衍生物可以藉由本領域熟知之方法製備。

【0077】化合物的「藥學上可接受的鹽」意指藥學上可接受並且具有希望的母體化合物的藥理活性的鹽。此類鹽包括：

【0078】與無機酸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等所形成的酸加成鹽；或與有機酸如甲酸、乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳

酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、葡萄糖庚酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸等所形成的酸加成鹽；或者

【0079】 當母體化合物中存在的酸性質子被金屬離子（例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子）替換所形成的鹽；或與有機鹼（如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等）配位所形成的鹽。應理解的是藥學上可接受的鹽係無毒的。關於合適的藥學上可接受的鹽的額外資訊可以在 *Remington's Pharmaceutical Sciences* [雷明頓藥物科學], 第17版,賓夕法尼亞州伊斯頓的馬克出版公司（Mack Publishing Company, Easton, PA）, 1985中找到，將其藉由援引併入本文。

【0080】 「側氧基」、「酮基」或「羰基」意指=(O)基團。

【0081】 「視需要的」或「視需要」意指隨後描述的事件或情況可以但不必發生，並且意指描述包含其中該事件或情況發生的情形以及其中其不發生的情形。例如，「視需要被烷基取代的雜環基」意指烷基可以但不必存在，並且描述包括其中雜環基被烷基取代的情況以及其中雜環基未被烷基取代的情況。

【0082】 「立體異構物」表示具有相同的分子連線性和鍵多重性，但其原子在空間中的排列不同的化合物。

【0083】 通用實驗程序：

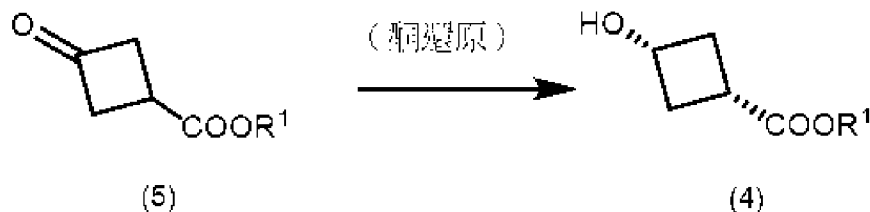
【0084】其中 R^1 和X係如發明內容中所定義的具有式(1)和(2)的化合物可以如下所示和所述製備：

【0085】步驟1：酯形成



【0086】用 R^1 試劑（其中 R^1 係如發明內容中所定義的）處理具有式(6)的化合物提供了具有式(5)的化合物，其中 R^1 係如發明內容中所定義的。反應在合適的有機溶劑如二氯甲烷、DMF、THF或乙腈等中，在鹼如碳酸氫鹽（如碳酸氫鉀）、或碳酸鹽鹼（如碳酸鉀）、或三(C_1 - C_6)烷基胺鹼（如三乙胺或三甲胺鹼）的存在下進行，並在 25°C 至 30°C 之間的溫度下發生。反應進行12 h至24 h之間、較佳的是16 h。合適的酯化 R^1 試劑包括(C_1 - C_6)烷基鹵、苯基鹵或苄基鹵；或形成有機酯的試劑，如乙酸酯、甲酸酯或苄化物（benzylate）。酯化 R^1 試劑的實例包括苄基溴或苄基氯。具有式(6)的化合物和 R^1 試劑係可商購的或者可以藉由本領域熟知之方法容易地製備。

【0087】步驟2：酮還原



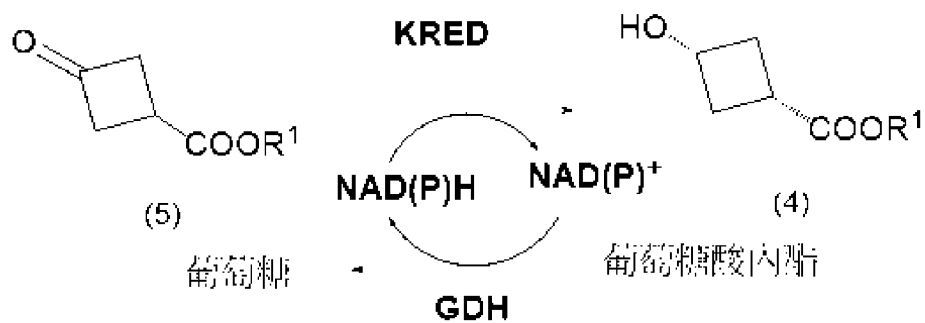
【0088】 用酮還原劑處理具有式 (5) 的化合物（其中 R^1 係如發明內容中所定義的）提供了具有式 (4) 的化合物，其中 R^1 係如發明內容中所定義的。反應可以用金屬催化劑（方法A）或用生物催化劑（方法B）進行，如下所述：

【0089】 方法A：用金屬催化劑還原

【0090】 具有式 (5) 的化合物可以與金屬催化劑酮還原劑在合適的有機溶劑如THF、乙腈、甲苯、二氯甲烷、 (C_1-C_8) 醇（如甲醇、乙醇或異丙醇）、或任何其他混合物中反應，以提供具有式 (4) 的化合物。該反應可以在 $-5^{\circ}C$ 至 $10^{\circ}C$ 之間、較佳的是在 $-5^{\circ}C$ 至 $5^{\circ}C$ 之間、最較佳的是約 $0^{\circ}C$ 的溫度下發生。反應進行3 h至5 h之間、較佳的是約4 h。合適的金屬催化劑酮還原劑包括金屬氫化物，如硼氫化鈉、氫化鋁鋰、 $LiAl(OtBu)_3$ （由 $LiAlH_4$ 和 $tBuOH$ 原位形成）或氫化二異丁基鋁（DIBAL-H）等。較佳的是，金屬氫化物係 $LiAl(OtBu)_3$ ，其中反應溫度可以控制在非低溫溫度。此外， $LiAl(OtBu)_3$ 對於將酮部分還原為羥基而不還原酯部分給出了最佳的選擇性分佈，從而使副產物最少化。替代性地，合適的金屬催化劑酮還原劑包括DIBAL-H，其中反應溫度控制在 $-78^{\circ}C$ 。

【0091】 方法B：生物催化還原

【0092】 具有式 (5) 的化合物可以與生物催化酮還原劑如酮還原酶（KRED）在合適的有機溶劑如醇（如甲醇、乙醇、異丙醇等）；乙腈；等中反應，以提供具有式 (4) 的化合物。該反應在 $25^{\circ}C$ 至 $30^{\circ}C$ 之間的溫度下；在氮氣氛下，在緩衝劑和助催化劑或輔因子如NADP或NADPH的存在下發生。反應進行12 h至24 h、較佳的是18 h。合適的酮還原酶包括KRED、較佳的是KRED-P3-G09。本發明之生物催化還原的反應機理通常描述如下：



【0093】 對其中R¹係苄基的化合物 (5)（即化合物 (5a)）測試了各種KRED 酶，並且化合物 (4a) 的立體異構物過量結果製成下表。KRED酶購自美國克迪科 思公司（CODEXIS, Inc.）。藉由液相層析法設備測量LCAP。

反應編號	酮還原酶（KRED）的名稱	順式-(4a) 的LCAP
1.	KRED-P1-A04	97.0
2.	KRED-P1-A12	99.3
3.	KRED-P1-B02	83.6
4.	KRED-P1-B05	97.0
5.	KRED-P1-B10	99.0
6.	KRED-P1-B12	99.5
7.	KRED-P1-C01	84.3
8.	KRED-P1-H08	94.7
9.	KRED-P2-B02	75.7
10.	KRED-P2-C02	73.4
11.	KRED-P2-C11	98.8
12.	KRED-P2-D03	74.6
13.	KRED-P2-D11	99.6
14.	KRED-P2-D12	76.9
15.	KRED-P2-G03	99.2
16.	KRED-P2-H07	98.8
17.	KRED-P3-B03	99.8
18.	KRED-P3-G09	99.8
19.	KRED-P3-H12	99.9
20.	KRED-101	93.8
21.	KRED-119	99.9
22.	KRED-130	96.7
23.	KRED-NADH-101	98.9
24.	KRED-NADH-110	99.9

【0094】 在一個實施方式中，可以形成具有式 (4) 的化合物，其中對於化合物順式-4的立體選擇性具有至少74%的LCAP。在該實施方式的一個方面，該立體選擇性可以具有至少75%的LCAP。在該實施方式的更特別的方面，該立體選擇性可以具有至少93%的LCAP。在該實施方式的更特別的方面，該立體選擇性可以具有至少99%的LCAP。

【0095】 本發明之方法需要氫化物源的存在。術語「氫化物源」係指能夠提供氫化物陰離子或氫化物陰離子的合成等效物的化合物或混合物。氫化物源可以以催化量或化學計算量使用。在使用酶（KRED）的情況下，需要催化量的額外的輔因子。因此，這種輔因子和KRED酶的組合共同作用以從異丙醇再生氫化物，並使底物能夠還原。

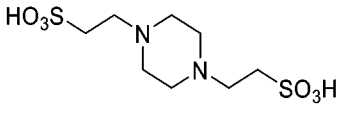
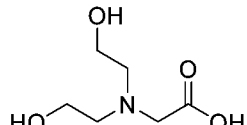
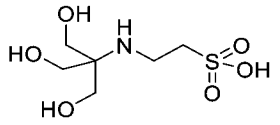
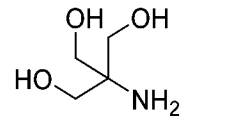
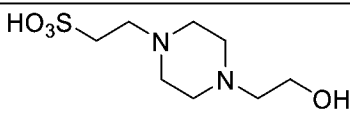
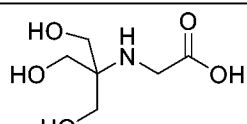
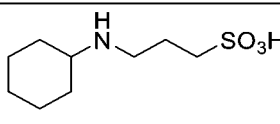
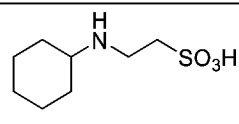
【0096】 在本發明之該方法中與酮還原酶一起使用的輔因子選自菸鹼胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）、菸鹼胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADP）、菸鹼胺腺嘌呤二核苷酸氫（NADH）和菸鹼胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氫（NADPH）。輔因子的選擇可以基於輔因子再生系統的存在或不存在。在氫化物源不包括輔因子再生系統的實施方式中，輔因子係處於化學計算量並且是還原的輔因子，因此對於氫化物源其選自NADH和NADPH。對於給定的酮還原酶，NADH或NADPH是否是合適的輔因子係本領域熟知的，或者從特定酮還原酶的商業供應商處可獲得資訊。參見例如，<https://www.codexis.com/wp-content/uploads/KRED-Product-Information.pdf>。在該實施方式中，與化合物 (5) 相比，還原的輔因子以化學計算量存在。

【0097】 在另一個實施方式中，氫化物源額外地包括輔因子再生系統。輔因子的高成本使得它們在化學計量基礎上的使用不切實際。低成本的輔因子再

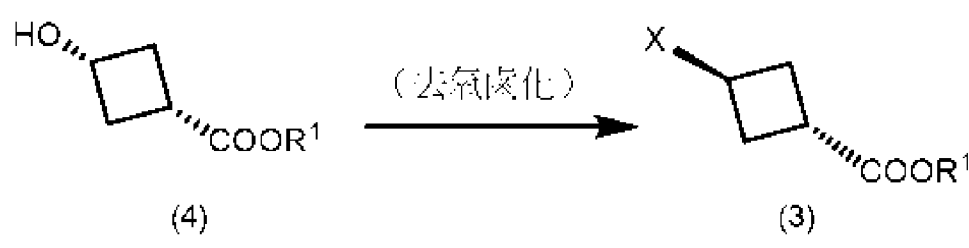
生系統持續產生和再生還原形式的輔因子，需要輔因子僅以催化量存在。此外，輔因子再生系統的使用消除了使用還原的輔因子的需要。輔因子再生系統原位產生需要的還原的

輔因子。因此，與所選擇的酮還原酶相容的任何輔因子或輔因子的組合可以與輔因子再生系統一起使用。因此，在該實施方式中，NAD 與 NADH 可互換；並且 NADP 與 NADPH 可互換。類似地，名稱「-NAD」和「-NADH」，以及「-NADP」和「-NADPH」在本文中分別與分別使用 NADH 和 NADPH 作為輔因子的酶結合互換使用。

【0098】 合適的緩衝劑包括磷酸鹽、三乙醇胺、PIPES、BICINE、TES、TRIS、HEPES、TRICINE、CHES或CAPS。較佳的是，緩衝劑係三乙醇胺。

 PIPES	 BICINE	 TES	 TRIS
 HEPES	 TRICINE	 CHES	 CAPS

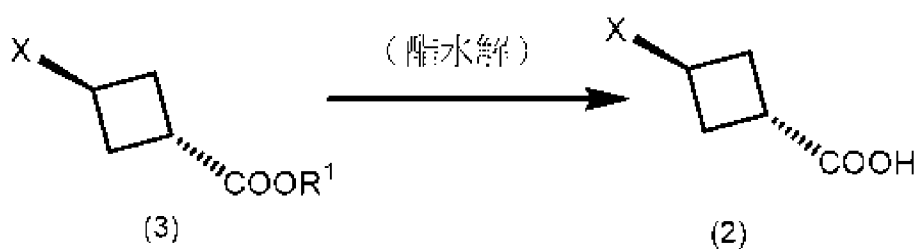
【0099】 步驟3：去氧鹵化



【0100】 用去氧鹵化劑處理具有式 (4) 的化合物（其中R¹係如發明內容中所定義的）提供了具有式 (3) 的化合物，其中X係鹵基並且R¹係如發明內容中所

定義的。該反應在合適的有機溶劑（如DMF、乙腈、甲苯或二氯甲烷等）中進行，並且在-10°C至-5°C之間、或-10°C至0°C的溫度下、較佳的是在添加過程中低於0°C發生，並且然後加熱至25°C至30°C之間的溫度。反應進行1 h至2 h之間、較佳的是1 h。合適的去氧鹵化劑包括在NBS存在下的亞磷酸三苯酯（較佳的），或在NBS存在下的三苯基膦。

【0101】 酯水解/成鹽



【0102】 用酯水解劑處理具有式 (3) 的化合物（其中X係鹵基）提供了具有式 (2) 的化合物。與酯水解劑的反應在合適的溶劑（如甲基THF/水、或丙酮等）中進行，並且在25°C至30°C之間的溫度下發生。合適的酯水解劑包括鹼金屬氫氧化物，如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰。較佳的是，鹼金屬氫氧化物係氫氧化鋰或氫氧化鈉。當使用鹼金屬氫氧化物時，合適的溶劑係極性溶劑，如甲基-THF和水的混合物。

【0103】 替代性地，所述酯水解劑係脂肪酶。合適的脂肪酶包括，例如，源自以下的酶：假絲酵母（如柱狀假絲酵母和皺褶假絲酵母）微生物、巧克力色素桿菌微生物、豬肝和嗜熱微生物。較佳的是，脂肪酶係脂肪酶PS天野SD酶（日本名古屋天野酶公司（AMANO ENZYME Inc.）），其源自洋蔥伯克霍爾德菌，CAS #: 9001-62-1, 批次#: LPS1050808SD；在緩衝劑如磷酸鹽緩衝劑的存在下，

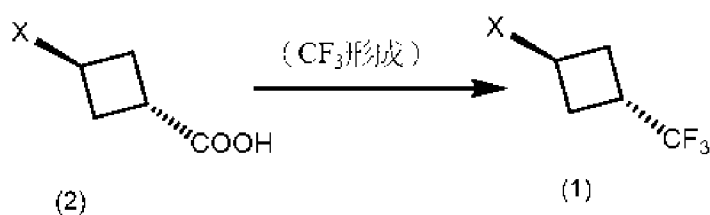
並且在25°C至30°C之間的溫度下發生，持續24 h。當使用脂肪酶時，合適的溶劑係丙酮或(C₁-C₆)醇，如丙醇或異丙醇。

【0104】異構物混合物的酶促拆分可以使用本領域通常已知的技術來實現，包括例如使異構物混合物與合適的脂肪酶接觸，以便選擇性地水解具有式 (3) 或 (3a) 的化合物（其係化合物 (3)，其中X係溴，並且R¹係苄基）的酯部分。由於脂肪酶使用的中性pH條件，本發明之諸位發明人沒有觀察到副產物，如二苯基磷酸。此類副產物的物理特性類似於羧酸產物化合物 (2)，這使得在不使用脂肪酶的情況下去除此類副產物變得困難和繁瑣。

【0105】較佳的是，以上形成化合物 (2) 的酯水解步驟之後是純化化合物 (2) 的過程，之後是純化化合物 (2) 產物。純化過程在兩步反應中完成。第一步係使化合物 (2) 與鹼在溶劑中反應以形成化合物 (2) 的鹽；並且然後，在第二步中，在低溫下，使化合物 (2) 的鹽與酸在溶劑中反應，以形成化合物 (2) 的純化形式。

【0106】在第一步中，合適的鹼包括胺鹼，如一級胺鹼、二級胺鹼或三級胺鹼。較佳的鹼係三級丁基胺。金屬鹽，如鈉鹽或鈣鹽，也可以用來純化化合物 (2)，然而，與金屬鹽相比，銨鹽係較佳的，因為發現金屬鹽係吸濕性的。成鹽步驟中合適的溶劑包括正庚烷/MTBE等。每個反應進行12 h至24 h之間、較佳的是16 h。

【0107】在第二步中，由第一步獲得的化合物 (2) 的鹽與酸反應形成純化的化合物 (2)。合適的酸包括硫酸、磷酸或選自HCl或HBr的酸性鹵化物。較佳的是，酸係HCl。合適的溶劑包括水、低級醇或其混合物。該反應在-5°C至10°C之間、較佳的是在0°C至5°C之間、最較佳的是在0°C的溫度下發生。反應進行1 h至2 h之間、較佳的是1 h。

【0108】 三氟甲基化

【0109】 用三氟甲基化試劑處理具有式 (2) 的化合物 (其中X係鹵基) 提供了具有式 (1) 的化合物。該反應在合適的有機溶劑 (如二氯甲烷、DMF、DMSO 等) 中進行，並且在 -78°C 至 30°C 之間的溫度下發生。保持反應溫度不超過 30°C 係必要的，因為發現更高的溫度導致化合物 (1a) 的產率更低，該化合物係化合物 (1)，其中X係溴。反應進行12 h至24 h之間、較佳的是12 h。合適的三氟甲基化包括 SF_4/HF 試劑。熟悉該項技術者將理解，本發明之以上方法可以以各種順序進行，並且不限於以上通用程序中描述的順序。本發明之諸位發明人預期本發明之反應順序可以變化。例如：

【0110】 現在將參考以下特定實例描述本發明。該等實例不應被認為係對本發明範圍的限制，而應僅作為示例。

【0111】 在整個說明書和所附請求項中使用了以下縮寫，並且它們具有以下含義：

【0112】 「DCM」意指二氯甲烷。

【0113】 「DMSO」意指二甲亞砜

【0114】 「EtOAc」意指乙酸乙酯

【0115】 「h」意指小時

【0116】 「HPLC」意指高效液相層析法

【0117】 「IPA」意指異丙醇。

【0118】「LCAP」意指液相層析法面積百分比

【0119】「LCMS」意指液相層析法質譜法

【0120】「LiCl」意指氯化鋰

【0121】「mins」意指分鐘

【0122】「MTBE」意指甲基三級丁基醚。

【0123】「rt」或「RT」意指室溫

【0124】「temp」意指溫度

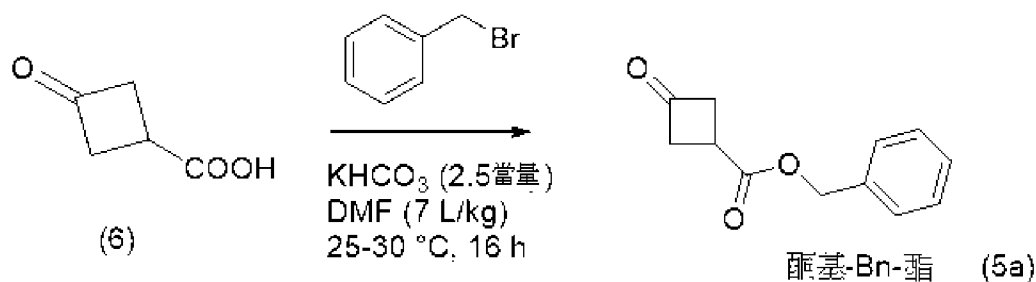
【0125】「t-bu」意指三級丁基

【0126】本文描繪的合成路徑中使用的化學品包括例如溶劑、試劑和催化劑。上述方法還可以在本文具體描述的步驟之前或之後額外包括添加或去除合適的保護基團的步驟，以便最終允許化合物的合成。另外地，各種合成可以交替序列或順序進行，以得到希望的化合物。可用於合成適用化合物的合成化學轉化和保護基團方法（保護和去保護）為本領域已知的且包括例如以下中描述的那些：R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* [綜合有機轉化], VCH Publishers [VCH出版社] (1989)；T. W. Greene和P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* [有機合成中的保護基團], 第3版, John Wiley and Sons [約翰威立父子公司] (1999)；L. Fieser和M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* [費塞爾和用於有機合成的費塞爾試劑], John Wiley and Sons [約翰威立父子公司] (1994)；以及L. Paquette編輯, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* [有機合成試劑百科全書], John Wiley and Sons [約翰威立父子公司] (1995)，及其後續版本。

【0127】 所有試劑、起始材料和溶劑（實驗室級或無水級）均按原樣使用。使用反相HPLC確定純度。質子和碳的化學位移(δ)以關於四甲基矽烷($\delta_H = 0.00$, $\delta_C = 0.00$)或NMR溶劑中的殘留質子或碳($CDCl_3$: $\delta_H = 7.26$ ppm, $\delta_C = 77.2$ ppm)的百萬分率(ppm)報告。

【0128】 實例：實驗程序

【0129】 實例1：3-側氧基環丁烷-1-甲酸苄酯 (5a) 的合成



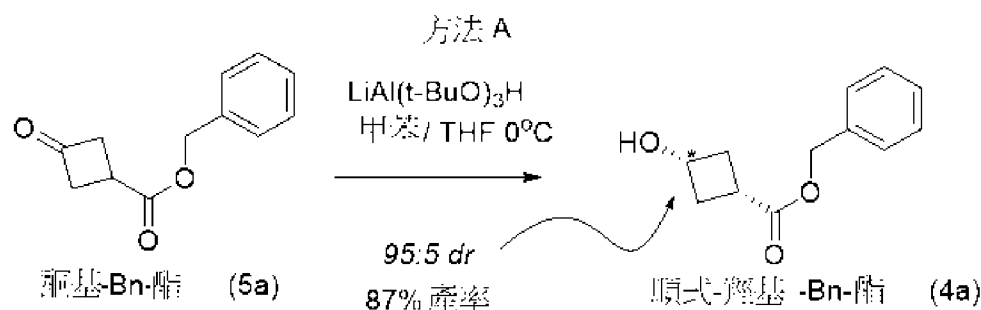
【0130】 在氮氣氣氛下，在25°C-30°C下，向玻璃反應器中的3-側氧基環丁烷甲酸 (6)（在西格瑪奧德里奇公司（Sigma-Aldrich）可獲得，（1.12 kg，9.82 mol，1.2當量））在DMF（9.8 L，7 L/kg）中的溶液中添加碳酸氫鉀（2.05 Kg，20.46 mol，2.5當量）和苄基溴（1.4 kg，8.19 mol，1.0當量）。將反應混合物在25°C至30°C下攪拌16 h。在藉由HPLC判斷反應完成後，將反應混合物冷卻至5°C至10°C，藉由添加水（14.0 L，10 L/kg）淬滅，並用MTBE（14.0 L，10 L/kg）稀釋。將內容物加熱至25°C至30°C，並分離相。將水相用MTBE（7.0 L，5 L/kg）萃取，並將合併的有機相用20 wt% LiCl水溶液（7.0 L，5 L/kg）洗滌兩次。將有機相在35°C至40°C在真空下蒸餾至約2 L。將所得濃縮物在40°C至45°C在真空下用異丙醇（3.5 L，2.5 L/kg）交換兩次至約1.5 L，以產生產率為94%的呈淺棕色液體的(1S,3S)-3-羥基環丁烷-1-甲酸苄酯 (5a)（1677 g，95.8 HPLC面積%純度，

藉由HPLC測定90.6%)。取出樣本，在45°C至50°C下在減壓(< 10 毫巴)下蒸餾至乾，並且所得液體藉由NMR和LCMS分析。

【0131】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.33-7.43 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.28-3.34 (m, 3H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 203.6, 173.9, 135.5, 128.7 (2C), 128.5, 128.3 (2C), 67.1, 51.6 (2C), 27.4。 MS: m/z 222.1 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$) $^+$

【0132】 實例2：(1S,3S)-3-羥基環丁烷-1-甲酸苄酯 (4a) 的合成

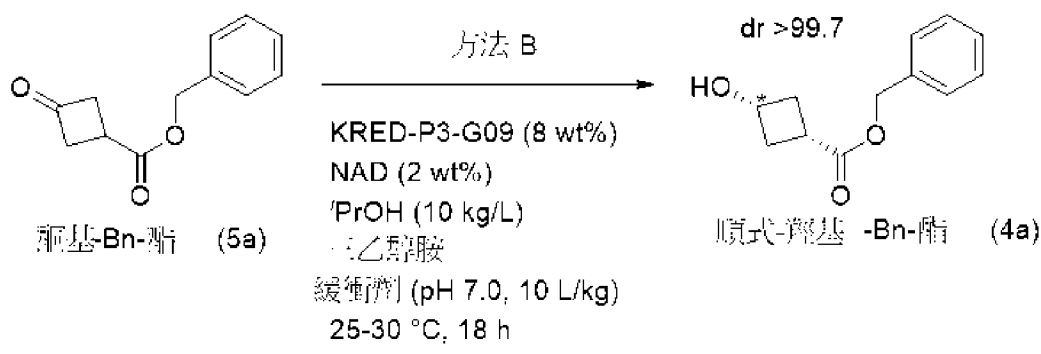
【0133】 方法A：金屬氫化物催化劑酮基還原



【0134】 在氮氣氣氛下，向30 L玻璃反應器中的化合物 (5a) (1.33 kg (藉由HPLC測定75.3%)，4.90 mol，1.0當量) 在THF (10.0 L，10 L/kg) 中的預冷 (-5°C至5°C) 溶液中添加1 M的氫化三三級丁氧基鋁鋰在THF中的溶液 (5.4 L，5.39 mol，1.1當量) (用插管滴加2.5 h)。在試劑添加完成後，將反應混合物在-5°C至5°C下再攪拌1 h。在判斷反應完成後 (藉由HPLC)，將反應混合物藉由添加1.5 N HCl水溶液 (16.0 L，16 L/kg) 謹慎地淬滅並且用EtOAc (10.0 L，10 L/kg) 稀釋內容物。將內容物逐漸加熱至20°C至30°C，並在20°C至30°C下攪拌20分鐘。分離水相，並用EtOAc (5.0 L，5 L/kg) 萃取。用30 wt%的NaCl水溶液 (5.0 L，5 L/kg) 洗滌合併的有機相，並在40°C-45°C下在真空下蒸餾至約2 L。將所得濃縮物在40°C至45°C下在真空下用甲苯 (2.5 L，2.5 L/kg) 交換兩次至約1.5 L，

以給出產率為89%的呈淺棕色液體的化合物 (4a) (1370 g , 84.7 HPLC面積%純度，藉由HPLC測定65.9%) 。

【0135】 方法B：酶促酮基還原



* = 手性中心

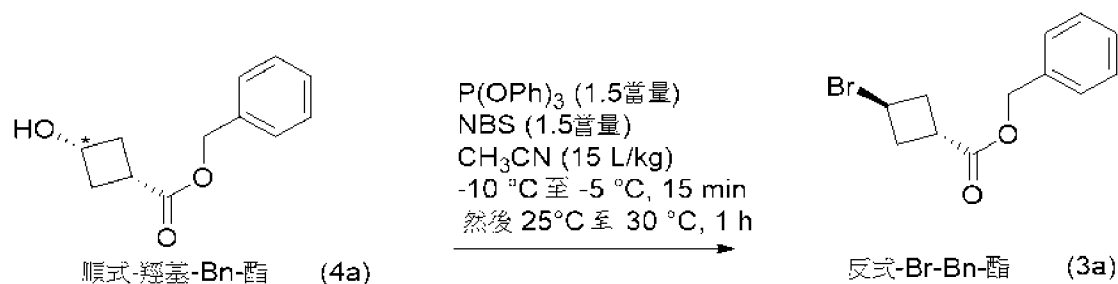
【0136】 藉由向13.0 L軟化水中添加188 g三乙醇胺和1.68 g MgSO₄來製備三乙醇胺緩衝劑。發現溶液的pH為10.0，並藉由添加約0.8 L的1.5 N HCl水溶液調節至7.0。

【0137】 在氮氣氣氛下，在25°C至30°C下，向玻璃反應器中的(1R,3R)-3-溴環丁烷-1-甲酸苄酯 (3a) (1.43 kg (藉由HPLC測定90.6%) ， 4.89 mol ， 1.0當量) 在異丙醇 (13.0 L ， 10 L/kg) 的溶液中加入KRED-P3-G09 (104 g ， 8 wt%) 和NAD (26 g ， 2 wt%) 。添加三乙醇胺緩衝劑 (pH 7.0 ， 13.0 L ， 10 L/kg) ，並將所得內容物在25°C至30°C下攪拌18 h。在藉由HPLC判斷反應完成後，將反應混合物通過CELITE®的短床抽濾並用EtOAc (13.0 L ， 10 L/kg) 洗滌床。將濾液在40°C至45°C下在真空下蒸餾以去除大部分有機溶劑，並且將所得溶液用EtOAc (13.0 L ， 10 L/kg) 稀釋。分離水相，並用EtOAc (13.0 L ， 10 L/kg) 萃取兩次。用30 wt%的NaCl水溶液 (6.5 L ， 5 L/kg) 洗滌合併的有機相，並在40°C至45°C下在真空下蒸餾至約2 L。將所得濃縮物在40°C至45°C下在真空下用甲苯 (3.3 L ， 2.5

L/kg) 交換兩次至約1.5 L, 以給出產率為95%的呈棕色液體的化合物 (4a) (1592 g, 97.1 HPLC面積%純度, 藉由HPLC測定78.4%)。

【0138】 取出樣本, 在45°C至50°C下在減壓(< 10 毫巴)下蒸餾至乾, 並且所得液體藉由NMR和LCMS分析。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.31-7.42 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.18 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.21 (bs, 1H), 2.57-2.71 (m, 3H), 2.22-2.27 (m, 2H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 174.9, 135.9, 128.6 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 66.5, 63.1, 37.02, 36.96, 28.9。MS: *m/z* 207.1 (M+H)⁺

【0139】 實例3: (1R,3R)-3-溴環丁烷-1-甲酸苄酯 (3a) 的合成:



【0140】 在氮氣氣氛下, 使用加料燒瓶向在玻璃反應器中的亞磷酸三苯酯 (226 g, 0.73 mol, 1.5當量) 在CH₃CN (0.3 L, 3 L/kg) 中的預冷卻 (-5°C至-10°C) 的溶液中逐滴添加NBS (131 g, 0.73 mol, 1.5當量) 在CH₃CN (1.0 L, 10 L/kg) 中的溶液。確保在添加過程中反應混合物的溫度低於0°C。使用加料燒瓶向所得溶液中逐滴添加化合物 (4a) (128 g (藉由HPLC測定78.4%), 0.49 mol, 1.0當量) 在CH₃CN (0.2 L, 2 L/kg) 中的溶液, 確保反應混合物的溫度低於0°C。將反應加熱至25°C至30°C並攪拌1 h。在判斷反應完成後 (藉由HPLC), 將反應混合物在25°C至30°C下在真空下蒸餾以去除大部分揮發物。用MTBE (1.0 L, 10 L/kg) 稀釋所得殘餘物, 並通過矽藻土的短床過濾, 並且用MTBE (1.0 L, 10 L/kg) 洗滌該床。用2 wt%的Na₂S₂O₃水溶液 (1.0 L, 10 L/kg) 洗滌濾液兩次, 並在40°C

至45°C下在真空下蒸餾至約0.4 L，以給出產率為81%的呈深棕色液體的粗化合物 (3a) (414 g, 33.7 HPLC面積%純度，藉由HPLC測定25.5%)。3.6 g的(1R,3R)-3-溴環丁烷-1-甲酸粗品 (2a) 也作為副產物形成，產率為4%。

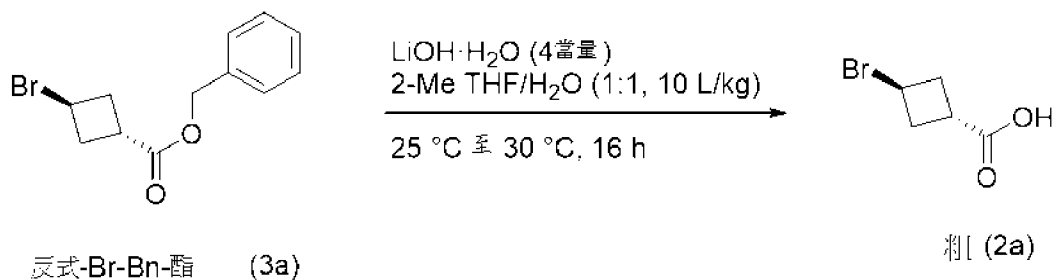
【0141】純化的化合物 (3a) 的分析數據：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.40 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.68 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.46 (七重峰, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.93-3.00 (m, 2H), 2.69-2.77 (m, 2H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 174.3, 135.7, 128.6 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 66.6, 40.7, 37.6 (2C), 36.0。

【0142】注釋：本發明之諸位發明人發現反應混合物的蒸餾必須控制在低於30°C的溫度。發現更高的溫度導致酸（粗2a-酸）的形成增加。

【0143】實例4a和4b：2-甲基丙-2-銨(1R,3R)-3-溴環丁烷-1-甲酸 (2a) 和三級丁基胺鹽（2a t-BuNH₂鹽）的合成

【0144】鹼性酯水解和酸純化

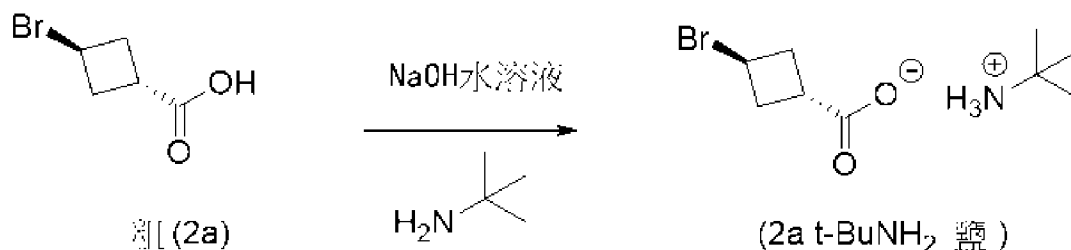
【0145】實例4a-1：2-甲基丙-2-銨(1R,3R)-3-溴環丁烷-1-甲酸 (2a) 的合成：



【0146】在25°C至30°C下，向粗化合物 (3a) (372 g (藉由HPLC測定25.5%))，0.35 mol，1.0當量) 在2-甲基-THF (0.48 L，5 L/kg) 中的溶液中添加LiOH H₂O (59 g，1.41 mol，4.0當量) 在水 (0.48 L，5 L/kg) 中的溶液。將反應混合物在25°C至30°C下攪拌16 h。在判斷反應完成後（藉由GC），藉由添加1.5 N HCl將反應混合物的pH調節至8.0-8.5，並用MTBE (0.48 L，5 L/kg) 稀釋。分離相，並

將水相用MTBE (0.48 L, 5 L/kg) 洗滌。藉由添加1.5 N HCl將水相的pH調節至3.0-3.5, 並且將所得水相用MTBE (0.48 L, 5 L/kg) 萃取兩次。用30 wt%的NaCl水溶液 (6.5 L, 5 L/kg) 洗滌合併的有機萃取物, 並在40°C至45°C下在真空下蒸餾至約0.2 L。將所得濃縮物在40°C至45°C下在真空下用正庚烷 (3.3 L, 2.5 L/kg) 交換兩次, 以給出產率為95%的呈棕色固體的粗化合物 (2a) (330 g, 42.6 GC面積%純度, 藉由GC測定27.7%)。

【0147】 實例4a-2: (1R,3R)-3-溴環丁烷-1-甲酸2-甲基丙-2-胺的合成:

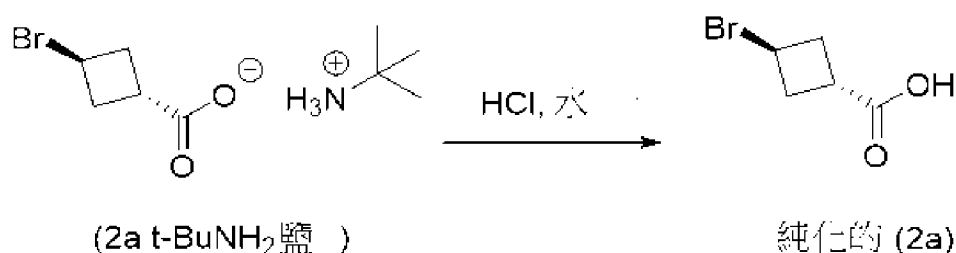


【0148】 然後向實例4a的粗化合物 (2a) 產物中添加正庚烷 (0.9 L, 10.0 L/kg) 和矽藻土 (0.33 Kg, 100 wt%), 並且所得漿液在45°C至50°C下攪拌2 h。將熱漿液抽濾, 並且用熱正庚烷 (0.9 L, 10.0 L/kg) 洗滌濾餅。將濾液冷卻至45°C至50°C, 用MTBE (0.2 L, 2 L/kg) 稀釋, 並且然後在25°C至30°C下, 在氮氣氣氛下, 添加三級丁基胺 (59 mL, 0.56 mol, 1.1當量) 在正庚烷 (0.2 L, 2 L/kg) 中的溶液, 並攪拌16 h。將固體抽濾, 用正庚烷 (0.2 L, 2 L/kg) 洗滌, 並在40°C至45°C下在真空下乾燥, 以給出產率為96%的呈灰白色固體的(1R,3R)-3-溴環丁烷-1-甲酸2-甲基丙-2-胺 (化合物2a t-BuNH₂鹽) (103 g)。

【0149】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.95 (bs, 3H), 4.68 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.16 (七重峰, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.81-2.88 (m, 2H), 2.61-2.69 (m, 2H), 1.33 (s, 9H)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 181.0, 50.6, 42.5, 39.0, 38.9 (2C), 27.8 (3C)。

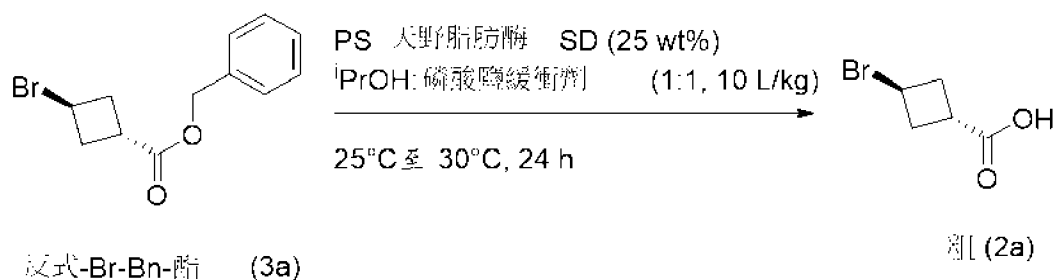
【0150】 實例4a-3：鹽水解成化合物 (2a)：



【0151】向以上化合物2a t-BuNH₂鹽 (12.6 g, 50 mmol, 1.0當量) 在水 (50 mL, 4 L/kg) 中的預冷 (0°C至5°C) 溶液中逐滴添加11.2 N HCl水溶液 (5 mL, 0.4 L/kg) 直到反應混合物的pH為約1至2。將所得固體在0°C至5°C下攪拌1 h。然後將固體抽濾，用冷水 (50 mL, 4 L/kg) 洗滌，並在25°C至30°C下在真空下乾燥，以給出產率為82%的呈灰白色固體的純化的化合物 (2a) (7.4 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.33 (bs, 3H), 4.68 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.43 (七重峰, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.93-3.00 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 2H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

【0152】 酶促酯水解

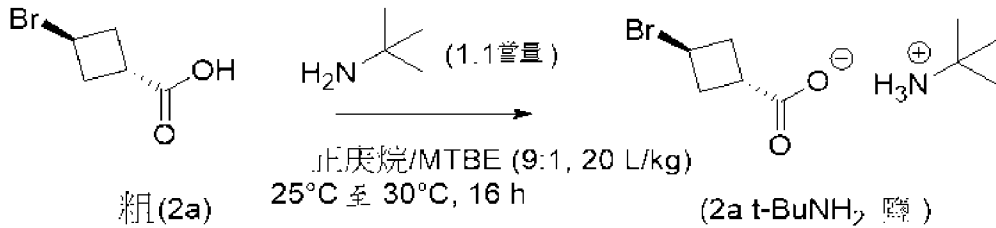
【0153】 實例4b-1：(1R,3R)-3-溴環丁烷-1-甲酸（粗2a）的合成：



【0154】 在25°C至30°C下，在玻璃反應器中，向粗化合物(3a) (300 g (藉由HPLC測定25%)，0.27 mol，1.0當量)在IPA:磷酸鹽緩衝劑(pH 7) (1:1) (3 L，10 L/kg)中的溶液中添加脂肪酶PS天野SD (18.75 g，0.25 w/w)。將反應混合物在25°C至30°C下攪拌10分鐘。使用飽和K₃PO₄水溶液將反應混合物的pH從6.54調節至7.0。將反應混合物在25°C至30°C下攪拌24 h。在判斷反應完成

後（藉由GC），通過矽藻土過濾內容物，並用H₂O（3 L，10 L/kg）洗滌矽藻土床。將濾液在35°C下在真空下蒸餾以去除大部分揮發物。接下來，使用濃HCl將殘餘物的pH從6.76調節至3.0。將內容物用MTBE（6 L，20 L/kg）萃取，並將有機相在真空下完全濃縮，以給出產率為93.8%的呈棕色固體的粗化合物（2a）（266.86 g，71.4 GC面積%純度，藉由GC測定18.0%）。

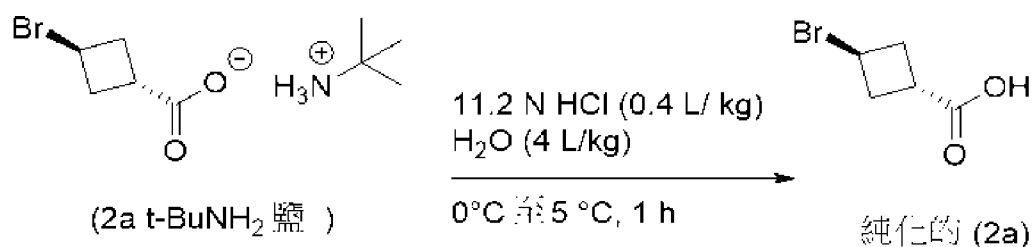
【0155】 實例4b-2：2-甲基丙-2-胺(1R,3R)-3-溴環丁烷-1-甲酸鹽(3)的合成



【0156】 在25°C至30°C下，使用注射器向在玻璃反應器中的粗化合物(2a)（252.6 g（46.88 g，藉由HPLC校正測定）、0.17 mol、1.0當量）在正庚烷：MTBE（9：1）（940 mL，20 L/kg）中的溶液中逐滴添加三級丁基胺（21 mL，0.187 mol，1.1當量）在正庚烷（200 mL，4.3 L/kg）中的溶液。將反應混合物在氮氣氣氛下在25°C至30°C下攪拌16 h，並觀察反應混合物中的固體。接下來，將丙酮（700 mL，15 L/kg）添加到反應混合物中以獲得均勻的漿液。將固體抽濾，用正庚烷（230 mL，5 L/kg）洗滌，並在40°C至45°C下在真空下乾燥，以給出產率為56%的呈灰白色固體的化合物(2a t-BuNH₂鹽)（37 g）。

【0157】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.89 (bs, 4H), 4.65 (q, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.14 (七重峰, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.79-2.85 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 2H), 1.31 (s, 9H)。

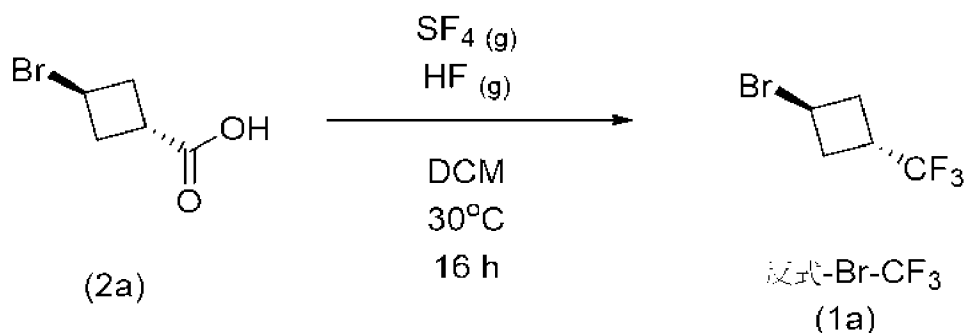
【0158】 實例4b-3：(1R,3R)-3-溴環丁烷-1-甲酸(2a)的合成：



【0159】 在25°C至30°C下，向化合物 (2a t-BuNH₂鹽) (35 g, 0.13 mol, 1.0 當量) 在水 (140 mL, 4 L/kg) 中的溶液中逐滴添加11.2 N HCl水溶液 (19.3 mL, 0.21 mol) 直到反應混合物的pH為1至2。將反應混合物加熱至40°C-45°C，並將內容物在40°C至45°C下攪拌1 h。接下來，將內容物冷卻至25°C-30°C，並在25°C-30°C下攪拌1 h。進一步將內容物冷卻至0°C至5°C，並在0°C至5°C下攪拌1 h。將固體抽濾，用冷水 (50 mL, 1.5 L/kg) 洗滌，並在25°C至30°C下在真空下乾燥，以給出產率為50%的呈灰白色固體的純化的化合物 (2a) (12 g)。

【0160】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.33 (bs, 3H), 4.66-4.70 (m, 1H), 4.69 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.43 (七重峰, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.95-3.01 (m, 2H), 2.72-2.79 (m, 2H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 181.1, 40.3, 37.5, 36.0。

【0161】 實例5：(1R,3R)-1-溴-3-(三氟甲基)環丁烯 (5a) 的合成



【0162】 向攪拌的二氯甲烷 (DCM) (4.0體積) 溶劑中加入反式-1-溴-3-環丁烷甲酸 (1.0當量) 和無水氟化氫 (0.13體積)。在靜態真空下，將溶液轉移

到合適大小的高壓釜中。在20巴的壓力下將四氟化硫（3.0當量）加入高壓釜中。將反應在30°C下加熱16小時的時間段，並且然後允許其冷卻回室溫。將反應混合物在冰（69.4當量）上淬滅，並用DCM（13.3體積）洗滌。藉由添加25%碳酸氫鉀溶液（13.3體積）將合併的冰/DCM反應混合物鹼化。分離層且進一步用DCM（3 × 6.7體積）萃取。將合併的有機相用硫酸鎂乾燥並過濾。藉由蒸餾（沸點112°C至114°C）分離產物，給出典型產率為70%至80%的化合物(1a)。在1000克規模時產率為67%。進行第二次蒸餾（94%回收率）以確保產物的品質和純度，該產物為無色液體。GC分析（不包括DCM）示出97.4%的希望的反式異構物產物(1a)和1.1%的順式異構物。GC純度：96.82%。

【0163】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 4.60 (五重峰, $J = 7.20$ Hz, 1H), 3.16-3.30 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376.46 MHz, CDCl_3): 2.60 (s)。

【0164】 出於清楚和理解的目的，已經藉由示例和實例的方式詳細地描述了前述發明。熟悉該項技術者理解，可以在所附申請專利範圍的範圍內進行改變和修改。因此，應理解，以上描述旨在係示例性的而非限制性的。因此，本發明之範圍不應參考上文的描述來確定，而應參考以下所附申請專利範圍以及此申請專利範圍所賦予的等同方案的全部範圍來確定。

【0165】 出於所有目的，本文引用的所有專利、專利申請和出版物在此藉由引用整體併入本文，其程度就好像每個單獨的專利、專利申請或出版物被如此單獨地表示。

【符號說明】

【0166】 無

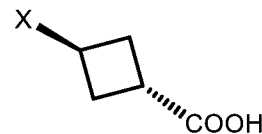
【生物材料寄存】

【0167】 無

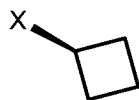
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於製備具有式 (2) 的化合物的立體選擇性方法，



(2)；其中X係鹵基；該方法包括：



a. 使式 (3) 化合物：

COOR¹ (3)，其中X係如以上在化合物

(2) 中所定義的，並且COOR¹係酯基；與酯水解劑在溶劑中接觸，以形成該化合物 (2)；以及視需要隨後藉由以下方式純化該化合物 (2) 的製程：

(a1) 使該化合物 (2) 與鹼在溶劑中接觸以形成化合物 (2) 的鹽；和

(a2) 在低溫下使該化合物 (2) 的鹽與酸在溶劑中接觸以形成化合物

(2) 的純化形式。

【請求項2】

如請求項1之方法，其進一步包括製備該化合物 (3)，該製備包括：



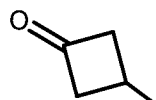
(b) 使式 (4) 化合物：

COOR¹ (4)，其中該R¹係如以上在化合物

(3) 中所定義的；視需要在低溫下，與去氧鹵化劑在有機溶劑中接觸，以形成該化合物 (3)。

【請求項3】

如請求項2之方法，其進一步包括製備該化合物 (4)，該製備包括：使



式 (5) 化合物：

COOR¹ (5)，其中該R¹係如以上在化合物 (4) 中所

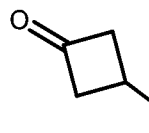
定義的；與

(c1) 金屬催化劑在有機溶劑中在低溫下接觸；或者

(c2) 生物催化劑在有機溶劑中並且在緩衝溶液的存在下接觸；以形成該化合物 (4)。

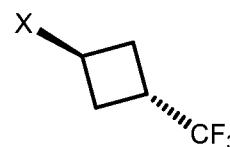
【請求項4】

如請求項3之方法，其進一步包括製備化合物 (5)，該製備包括：



(d) 使式 (6) 化合物：在鹼的存在下在有機溶劑中與 R^1 試劑接觸，其中 R^1 係如以上在化合物 (5) 中所定義的，以形成該化合物 (5)。

【請求項5】



如請求項1之方法，其進一步包括製備式 (1) 化合物：

(1)；其中該X係如以上在化合物 (2) 中所定義的；該製備包括：使該化合物 (2) 與三氟甲基化試劑在有機溶劑中接觸，以形成該式 (1) 化合物。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之方法，其中，X係溴或碘。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之方法，其中，X係溴。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之方法，其中， R^1 係(C₁-C₆)烷基、苯基或苄基。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法，其中， R^1 係苄基。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之方法，其中，在 (a) 中，該酯水解劑係鹼金屬氫氧化物或脂肪酶。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之方法，其中，在 (a) 中，該酯水解劑係鹼金屬氫氧化物，並且該溶劑係甲基-THF和水的混合物。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之方法，其中，在 (a) 中，該酯水解劑係氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋰。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之方法，其中，在 (a) 中，該酯水解劑係氫氧化鋰或氫氧化鈉。

【請求項14】

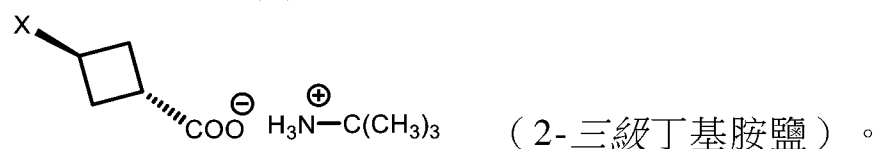
如請求項1至10中任一項之方法，其中，在 (a) 中，該酯水解劑係脂肪酶，並且該溶劑係丙酮或(C₁-C₆)醇。

【請求項15】

如請求項1至13中任一項之方法，其中，在 (a1) 中，該鹼係一級胺鹼、二級胺鹼或三級胺鹼。

【請求項16】

如請求項1至14中任一項之方法，其中，在 (a1) 中，該鹼係三級丁基胺，並且該化合物 (2) 的鹽具有下式：



【請求項17】

如請求項1至15中任一項之方法，其中，在 (a1) 中，該溶劑係正庚烷和MTBE的混合物。

【請求項18】

如請求項1至16中任一項之方法，其中，在 (a2) 中，該酸係硫酸、磷酸或選自HCl或HBr的酸性鹵化物。

【請求項19】

如請求項1至17中任一項之方法，其中，在 (a2) 中，該溶劑係水。

【請求項20】

如請求項2至19中任一項之方法，其中，在 (b) 中，該去氧鹵化劑係在NBS的存在下的亞磷酸三苯酯；或在NBS的存在下的三苯基膦。

【請求項21】

如請求項2至20中任一項之方法，其中，在 (b) 中，該有機溶劑係DMF、乙腈、甲苯或二氯甲烷。

【請求項22】

如請求項3至21中任一項之方法，其中，在 (c1) 中，該金屬催化劑係金屬氫化物。

【請求項23】

如請求項3至22中任一項之方法，其中，在 (c1) 中，該溶劑係THF、乙腈、甲苯、二氯甲烷、(C₁-C₈)醇或其任何混合物。

【請求項24】

如請求項3至21中任一項之方法，其中，在 (c2) 中，該生物催化劑係酮還原酶。

【請求項25】

如請求項3至21或24中任一項之方法，其中，在 (c2) 中，該溶劑係(C₁-C₈)醇、或水和(C₁-C₈)醇的混合物。

【請求項26】

如請求項3至21或24至25中任一項之方法，其中，在 (c2) 中，該緩衝

劑選自磷酸鹽、三乙醇胺、PIPES、BICINE、TES、TRIS、HEPES、TRICINE、CHES或CAPS。

【請求項27】

如請求項3至21或24至26中任一項之方法，其中，在 (c2) 中，該緩衝劑係三乙醇胺。

【請求項28】

如請求項4至27中任一項之方法，其中，在 (d) 中，該 R^1 試劑係(C₁-C₆)烷基鹵、苯基鹵或苄基鹵。

【請求項29】

如請求項4至28中任一項之方法，其中，(d) 在鹼的存在下進行，其中該鹼係碳酸氫鹽、碳酸鹽或三(C₁-C₆)烷基胺鹼。

【請求項30】

如請求項4至29中任一項之方法，其中，在 (d) 中，該溶劑係二氯甲烷、DMF、THF或乙腈。

【請求項31】

如請求項5之方法，其中，在氟化氫 (HF) 的存在下並且視需要在溶劑的存在下，該三氟甲基化試劑是四氟化硫 (SF₄)。

【請求項32】

如請求項5或31中任一項之方法，其中在氟化氫 (HF) 的存在下，該三氟甲基化試劑係四氟化硫 (SF₄)，並且該方法在二氯甲烷的存在下進行。