

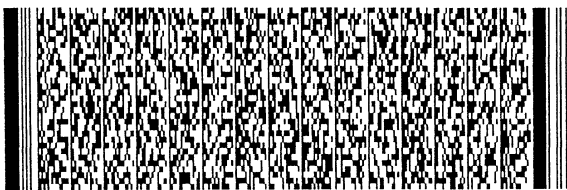
申請日期： 88. 5. 11	案號： 881. 8. 888
類別： (C12N/21, 21/15, 21/16)	

(以上各欄由本局填註)

公告本

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	對掌性 β -胺基酸之合成
	英文	SYNTHESIS OF CHIRAL β -AMINO ACIDS
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 皮爾-金 科森 2. 艾洛克 K. 艾維斯堤 3. 史林維森 R. 納格瑞珍
	姓名 (英文)	1. PIERRE-JEAN COLSON 2. ALOK K. AWASTHI 3. SRINIVASAN R. NAGARAJAN
	國籍	1. 法國 2. 美國 3. 美國
	住、居所	1. 美國伊利諾州史考契市老果園路10104號 2. 美國伊利諾州史考契市鑰岩街9438號 3. 美國密蘇里州卻斯菲爾德市林牧街16209號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美商吉迪希瑞爾公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. G. D. SEARLE & CO.
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國伊利諾州史考契市老果園路5200號
	代表人 姓名 (中文)	1. 羅傑 A. 威廉斯
	代表人 姓名 (英文)	1. ROGER A. WILLIAMS



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

美國 US

1998/03/04 60/076, 710

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

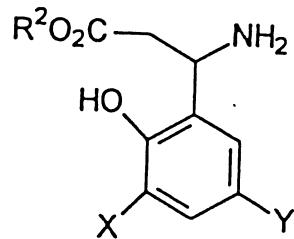
無



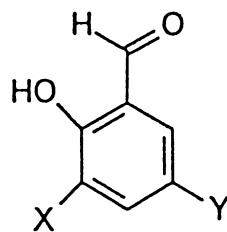
五、發明說明 (1)

發明背景

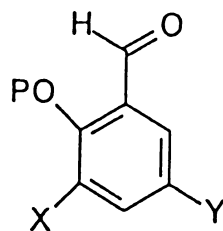
本發明係導向於下式對掌性 β -胺基酸及酯的製備
(R) 或 (S)



其中X及Y是相同或相異的鹵素基， R^2 是H或低烷基；此法包括以下式之3,5-二鹵水楊基醛



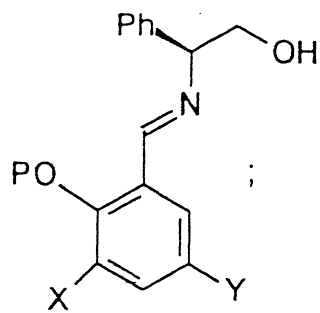
與MEMCl或BnBr(Bn=苄基)反應製得經保護的下式的3,5-二鹵水楊基醛



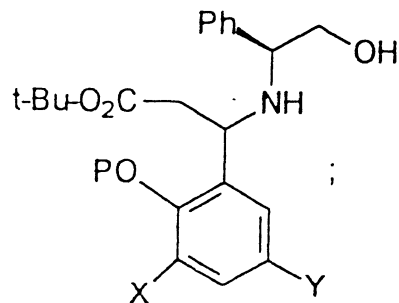
其中P是Bn或MEM；再將3,5-二鹵水楊基醛用(R)或(S)苯基甘胺醇於四氫呋喃(THF)或甲苯內處理，製成下式之亞胺基醇



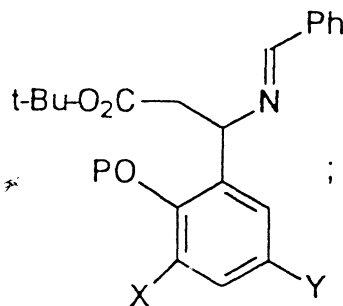
五、發明說明 (2)



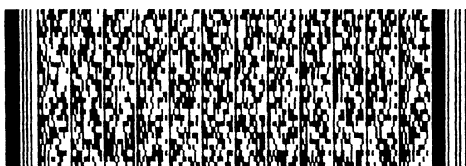
再以該亞胺基醇與 $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{-t-Bu}$ 於甲基吡咯啉酮 (NMP)，二甲基亞砜(DMSO)或THF內反應，生成下式之胺基醇



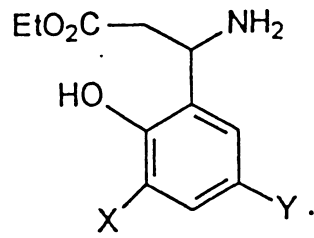
再以此胺基醇與四醋酸鉛($\text{Pb}(\text{OAc})_4$)反應生成下式之亞胺



然後將該亞胺以一鍋製法作酯基轉移，去保護，及水解，分離出下式的產物

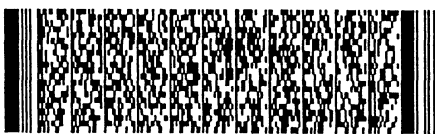


五、發明說明 (3)



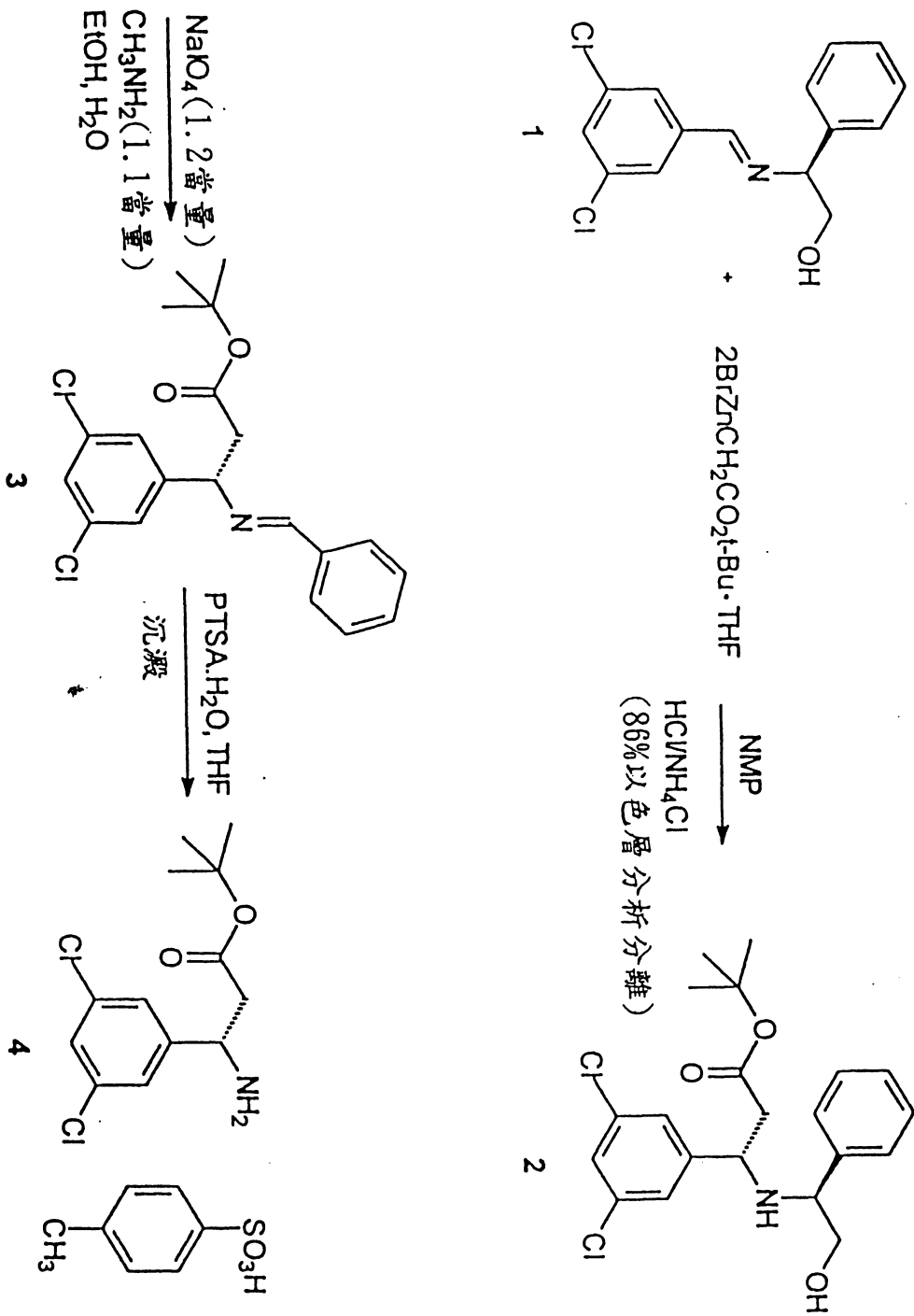
此反應可製成具對映體超量(ee)>99%的(R)或(S)異構物。

USSN 08/890,907 揭示下述製備 β -胺基酸酯的方法。



五、發明說明 (4)

方案A



五、發明說明 (5)

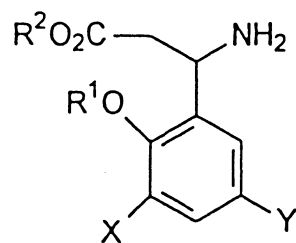
簡言之，於方案A中，將衍生自3,5-二氯苯甲醛及(S)-苯基甘胺醇的對掌性亞胺1與2當量的瑞夫馬斯基(Reformatsky)試劑($\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$, THF)於NMP內於 -10°C 反應，生成對應的胺基醇產物2一種對映體($ee > 96\%$)。然後將胺基醇2用過碘酸鈉於乙醇內在有甲基胺之存在下行氧化裂解，生成對應的苯基亞胺3。然後由THF及庚烷中分離出 β -胺基酯4，為其PTSA鹽，總產出率63%。

本發明製法所製成的對掌性 β -胺基酸及酯可用於製備揭示於W097/08174的稱作 $\alpha_v\beta_3$ 整聯蛋白拮抗劑的醫藥劑。所以需要提供一種製法以製備該胺基酸及酯，此法可增加產量並可使用易於取得的原料，有高產出率及高光學純度，不需任何色層分析及/或分離非鏡像立體異構物。

本發明概述

本發明係導向於下式對掌性 β -胺基酸及酯的製備

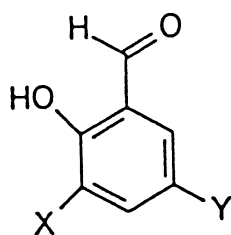
(R) 或 (S)



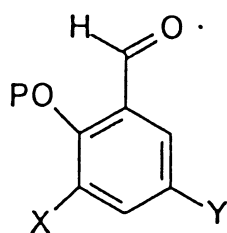
其中X及Y是相同或相異的鹵素基， R^1 是H或甲氧基乙氧基甲基(MEM)及 R^2 是H或低烷基；此法包括以下式之3,5-二鹵水楊基醛



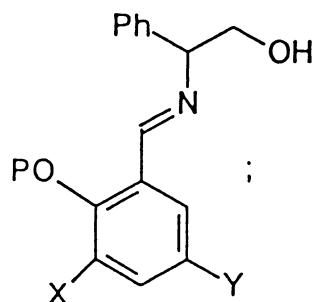
五、發明說明 (6)



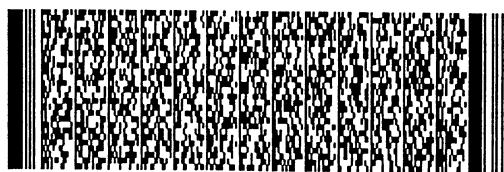
與MEMCl或BnBr(Bn=苄基)反應製得經保護的下式的3,5-二鹵水楊基醛



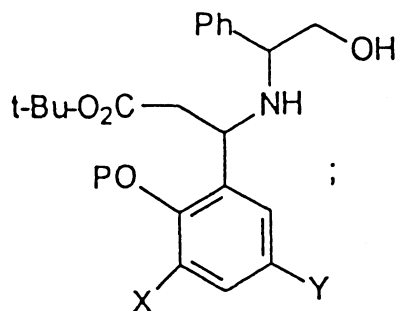
其中P是Bn或MEM；再將3,5-二鹵水楊基醛用(R)或(S)苯基甘胺醇於四氫呋喃(THF)或甲苯內處理，製成下式之亞胺基醇



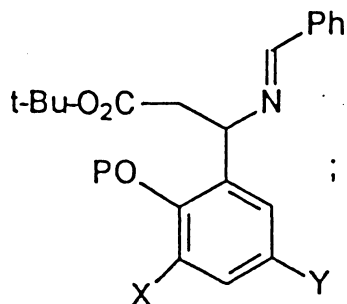
再以該亞胺基醇與 $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2-t\text{-Bu}$ 於甲基吡咯啉酮(NMP)，二甲基亞砷(DMSO)或THF內反應，生成下式之胺基醇



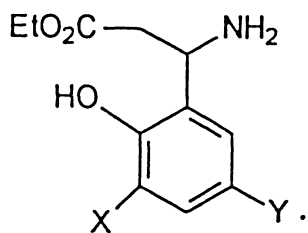
五、發明說明 (7)



再以此胺基醇與四醋酸鉛($Pb(OAc)_4$)反應生成下式之亞胺



然後將該亞胺以一鍋製法作酯基轉移，去保護，及水解，分離出下式的產物

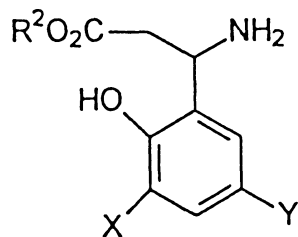


此反應可製成具對映體超量(ee) $>99\%$ 的(R)或(S)異構物。

本發明詳述

本發明係導向於下式 β -胺基酸及酯

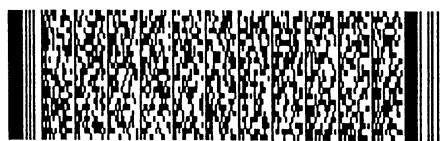
(R)或(S)



五、發明說明 (8)

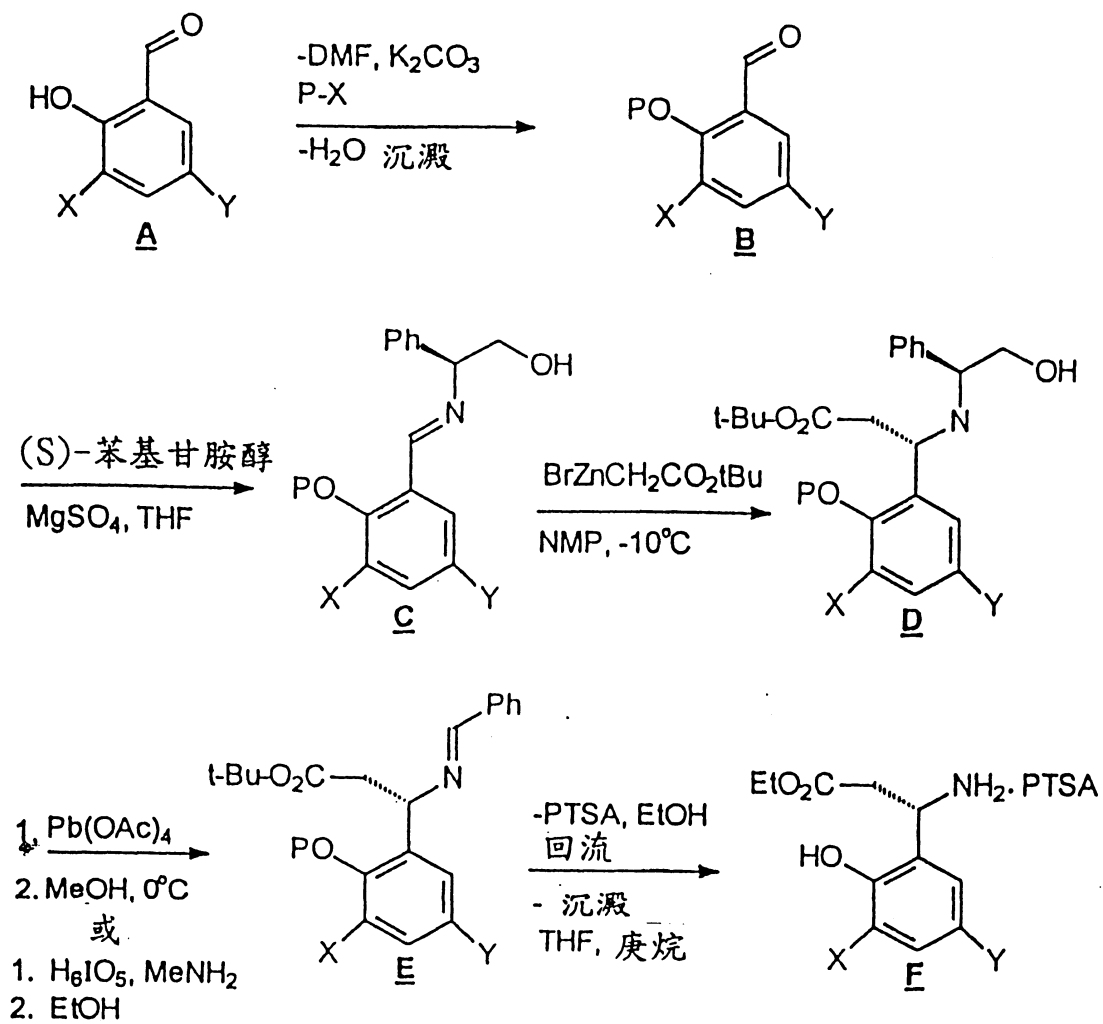
及其酸加成鹽之製備，其中 R^2 是H或低烷基，X及Y是相同或相異的鹵素基。

最佳合成方法的合成方案見方案 I - IV 所列大綱及下述說明。



五、發明說明 (9)

方案 I



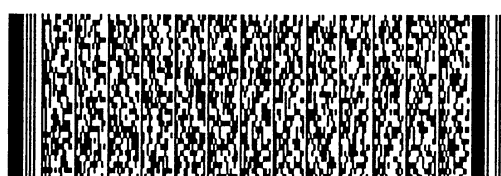
MEM: 甲氧基乙氧基甲基
 Bn: 苄基
 PX = MEMCl 或 BnBr

P = MEM, Bn
 X = Cl, Br, I
 Y = Cl, Br, I



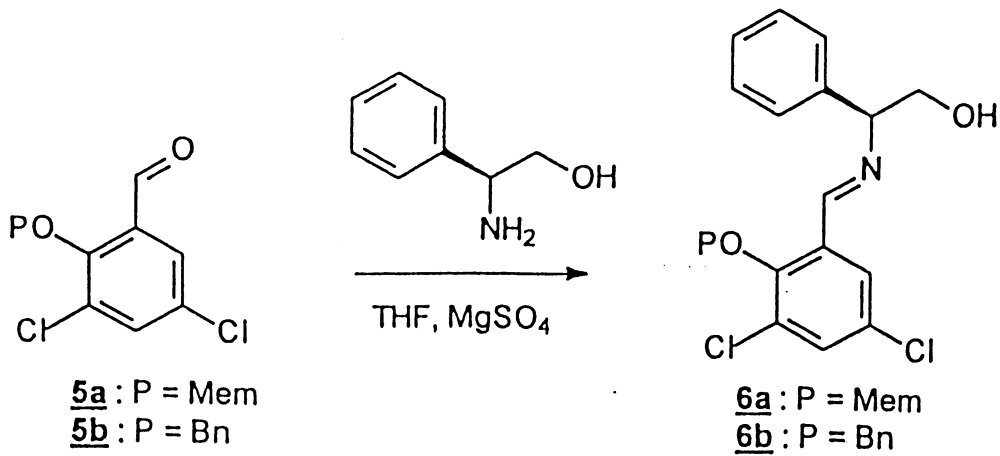
五、發明說明 (10)

於方案 I 中，將 3,5-二鹵水楊基醛(A, X, Y=Cl, Br, I) 分別與 MEMCl 或苄基溴及碳酸鉀於 DMF 內反應，生成 MEM 衍生物(B, P=MEM, X, Y=Cl, Br, I) 衍生物或苄基衍生物，加以保護。對掌性亞胺 C 是由 B 及 (S)-苄基甘胺醇於 THF 內在有硫酸鎂之存在下生成。用 C 與二當量的瑞夫馬斯基試劑(BrZnCH₂CO₂tBu.THF) 反應，立體選擇性地生成 D (P=MEM, Bn, X, Y=Cl, Br, I)。將胺基醇殘餘物 D (P=MEM, X, Y=Cl, Br, I) 用醋酸鉛在甲醇內作氧化裂解生成亞胺 E (P=MEM, X, Y=Cl, Br, I)。或者是，此氧化裂解可用過碘酸於乙醇內在有甲基胺之存在下完成。然後將 E (P=MEM, X, Y=Cl, Br, I) 在有超量對-甲苯磺酸之存在下於乙醇內回流，再用 THF/庚烷沉澱，生成 β-胺基酯。F (X, Y=Cl, Br, I) 即可以良好總產出率及高光學純度及化學純度製得。中間體 C, D, E 並不需分離出，可於隨後使用，不需純化。

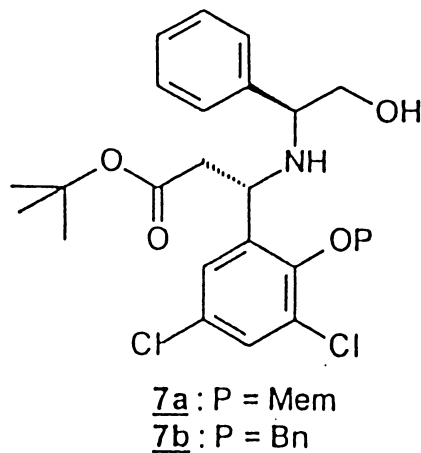


五、發明說明 (11)

方案 II



$2 \text{ BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{t-Bu} \cdot \text{THF}$
 NMP, -10°C
 或 DMSO; 20°C



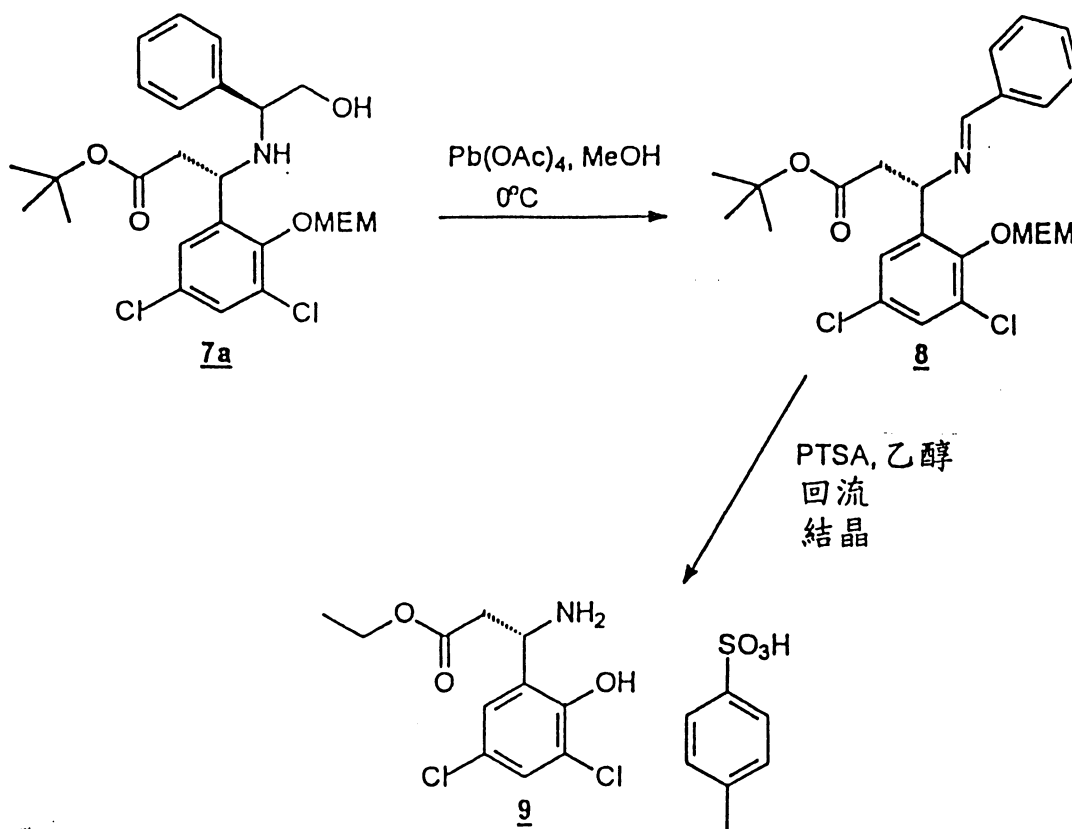
五、發明說明 (12)

於方案 II 中，對掌性亞胺 6a (P=MEM) 及 6b (P=Bn) 是以對應的經保護的 3,5-二氯水楊醛 5a (P=MEM)，5b (P=Bn) 於 THF 內在有硫酸鎂之存在下與 (S)-苯基甘胺醇反應，然後過濾並蒸餾去溶劑製備。用亞胺 6a 與二當量的瑞夫馬斯基試劑 (BrZnCH₂CO₂tBu·THF) 在 NMP 內於 -10 °C 反應一小時，然後用 HCl/NH₄Cl 停止反應，用 MTBE 萃取，再蒸餾去溶劑，製得含 7a 一種非鏡像立體異構物的粗製產物 (100%)，此是用 ¹H NMR 及 TLC 測定。於 DMSO 內於 20 °C 作同樣反應，導致較低選擇性，分離出的 7a 為 95/5 非鏡像立體異構物混合物，經色層分析後產出率為 86%。亞胺 6b (P=Bn) 於 NMP 內之反應較慢，於 -5 °C 進行 15 小時始完成。非離出的化合物 7b 為一種非鏡像立體異構物，此是用 ¹H NMR 及 TLC 測定。



五、發明說明 (13)

方案 III

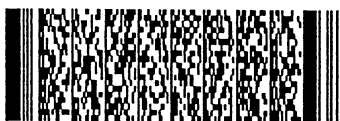
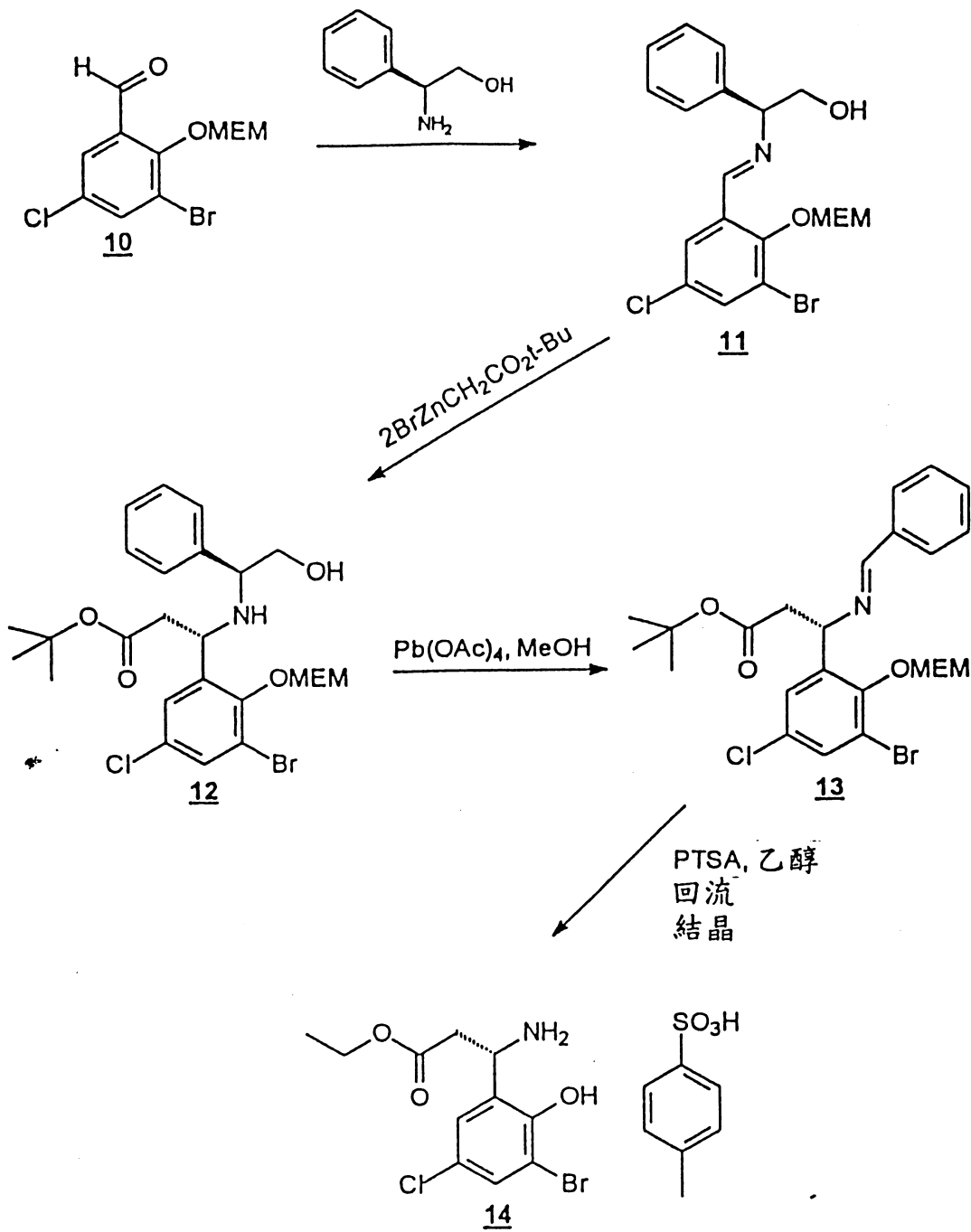


於方案 III 中，將 **7a** 胺基醇殘餘物用四醋酸鉛在甲醇內行氧化裂解生成亞胺 **8**。將 **8** 在有超量對甲磺酸之存在下於乙醇內回流，再用 THF/庚烷沉澱。製得 β -胺基酯 **9**，總產出率 49%，以對掌性 LC 測定 $ee > 99\%$ 。或者是此氧化裂解可用過碘酸鈉於乙醇內在有甲基胺之存在下或用過碘酸於乙醇內在有甲基胺之存在下完成。



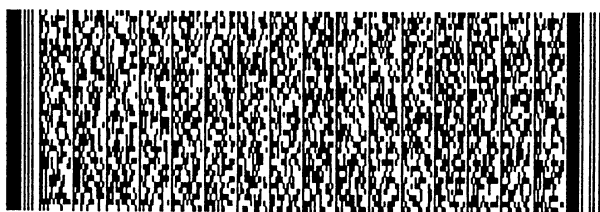
五、發明說明 (14)

方案 IV



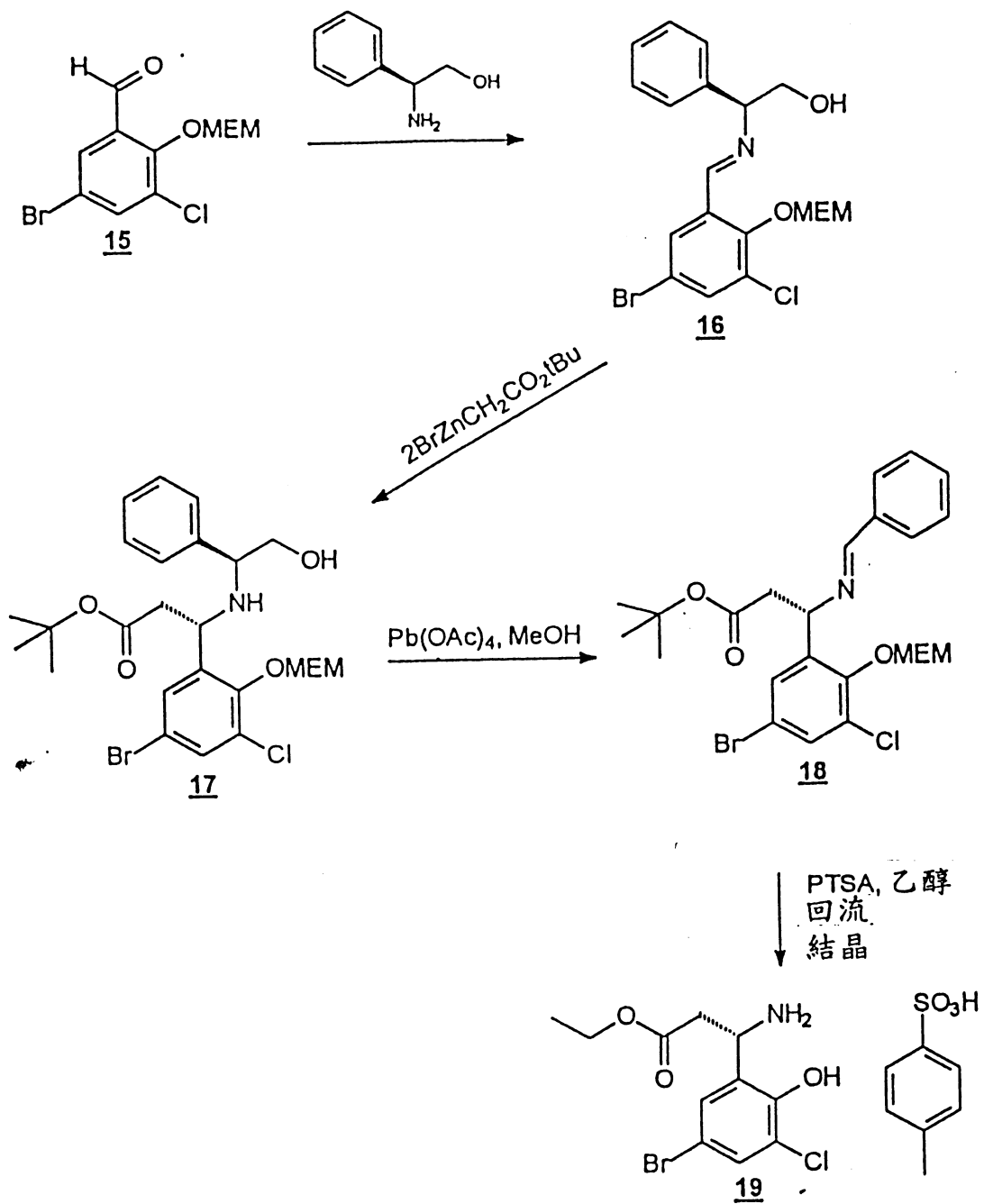
五、發明說明 (15)

於方案 IV 中，此對掌性亞胺 11 可用對應的經保護的 3-溴-5-氯水楊基醛 10 與 (S)- 苯基甘胺醇於 THF 內在有硫酸鎂之存在下反應，然後過濾並蒸餾去溶劑製備。亞胺 11 與 2 當量瑞夫馬斯基試劑在 NMP 內於 -10°C 反應。再以 $\text{HCl}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 停止反應，用 MTBE 萃取，再蒸餾去溶劑，製得含 12 一種非鏡像立體異構物的粗製產物 (100%)，此是用 ^1H NMR 測定。此胺基醇殘餘物 12 用醋酸鉛在甲醇內行氧化裂解生成亞胺 13。13 在有超量對甲烷磺酸之存在下於乙醇內回流，再用 THF/庚烷沉澱。製得 β -胺基酯 14，總產出率 45% (以未保護的水楊醛計算)，以對掌性 LC 測定 $ee > 99\%$ 。



五、發明說明 (16)

方案 V



五、發明說明 (17)

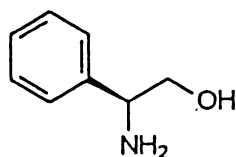
於方案 V 中，對掌性亞胺 16 是用對應的經保護的 3-氯-5-水楊基醛 15 與 (S)-苯基甘胺醇於 THF 內在有硫酸鎂之存在下反應，然後過濾並蒸餾去溶劑製備。亞胺 16 與 2 當量瑞夫馬斯基試劑在 NMP 內於 -10°C 反應，再以 $\text{HCl}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 停止反應，用 MTBE 萃取，再蒸餾去溶劑，製得含 17 一種非鏡像立體異構物的粗製產物 (100%)，此是用 ^1H NMR 測定。此胺基醇殘餘物 17 用醋酸鉛在甲醇內行氧化裂解生成亞胺 18。18 在有超量對甲烷磺酸之存在下於乙醇內回流，再用 THF/庚烷沉澱。製得 β -胺基酯 19，總產出率 33% (以未保護的水楊醛計算)，以對掌性 LC 測定 $ee > 99\%$ 。

除非另有說明，本發明製法所用起始物質都是商業上可購得的或以精於此技藝者已知習用方法製得的。所用設備是商業上可購得的。

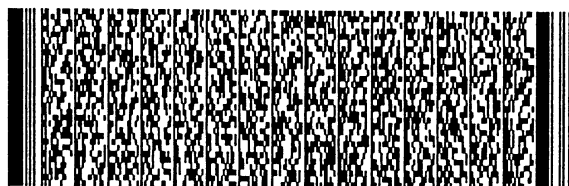
下面為此處所用定義及縮寫表：

“烷基”或“低烷基”諸詞意為有 1 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈的烴屬基。此類烷基的例包括甲基，乙基，正-丙基，異丙基，正-丁基，異丁基，第二-丁基，第三-丁基，戊基，己基等。

“L-苯基甘胺醇”一詞意為下式的基

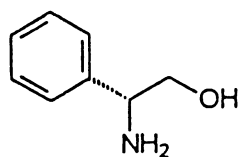


此處與 (S)-苯基甘胺醇一詞交互使用。



五、發明說明 (18)

“D- 苯基甘胺醇” 一詞意為下式的基



此處與(R)- 苯基甘胺醇一詞交互使用。

此處所謂：“鹵”意為溴，氯，碘基。

Ph = 苯基

Dl = 去離子水

MEMCl = 甲氧基乙氧基甲基氯

g = 克

L = 公升

ml = 毫升

ee 意為對映體超量

Bn 此為苄基

MEM 意為甲氧基乙氧基甲基

THF 意為四氫呋喃

NMP 意為N- 甲基吡咯啉酮

DMSO 意為二甲基亞砜

NaIO₄ 意為過碘酸鈉

NH₄Cl 意為氯化銨

CH₃NH₂ 意為甲基胺

EtOH 意為乙醇

Pb(OAc)₄ 意為四醋酸鉛

PTSA 意為對- 甲苯磺酸



五、發明說明 (19)

MTBE 意為 甲基第三-丁基醚

NaOEt 意為 乙氧化鈉

EtOAc 意為 醋酸乙酯

MgSO₄ 意為 硫酸鎂

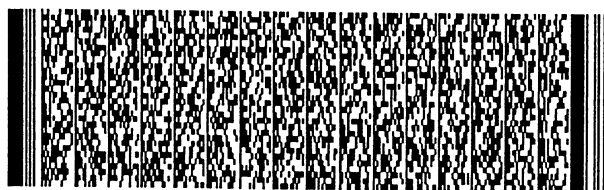
GC 意為 氣體色層分析。

本發明提供一種安全的、方便的及成本低廉的製備對掌性 β -胺基酸及酯的方法，可用於大量生產。此法所用原料易於取得而廉價。其方便性如合成途徑所示，不需色層分析或非鏡像立體異構物作化學或酶分離。其成本的有效性可由終產物是以高產出率及高純度看出。

下面的實例進一步敘述並說明實行本發明製法的方法，以及本發明的其他方面及所得結果。於適宜處並對本發明各方面作解釋及說明實際步驟。此等實例意圖說明本發明並非限制本發明的精神及範圍。精於此技藝者會了解到，此等實例中所述的條件及過程還可作各種變化以完成本發明製法。

實例 1Br-ZnCH₂CO₂-t-Bu · THF 之製備步驟 A

於裝有冷凝器、溫度探針、機械攪拌器的有套層的4公升燒瓶內載入180克Zn金屬(-30-100網眼，180.0克，2.76莫耳)及1.25公升THF。於此反應器中在攪拌下一次用注射筒加入1,2-二溴甲烷(4.74毫升，0.05莫耳)。經清洗三次(N₂/真空)後，將鋅於THF內的懸浮液加熱至回流(65℃)，



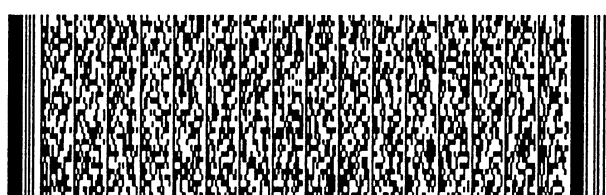
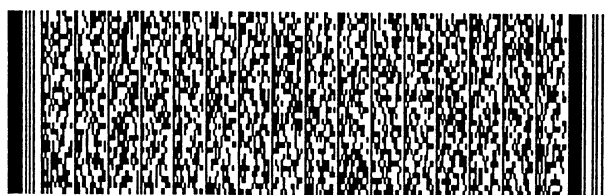
五、發明說明 (20)

並維持於此溫度1小時。然後將此混合物冷至50℃，用1.5小時載入第三-丁基溴醋酸酯(488克，369毫升，2.5毫莫耳)。此試劑的有控制的加入是用50毫升注射筒及注射統泵完成(加入速定於4.1毫升/分鐘)。在加入過程中將溫度維持於50℃ \pm 5℃。加完後任此反應混合物於50℃攪拌1小時。然後將反應混合物冷至25℃，達此溫度時關掉攪拌器，任沉澱物沉澱(產物於31℃即由THF沉澱)。將THF母液傾入2公升的圓底燒瓶內，此燒瓶以浸管(粗多孔玻璃過濾器)使成部分真空(20毫米汞柱)。此一工序由燒瓶內移出65%的THF。加800毫升NMP，於25℃恢復振動5分鐘。將反應混合物以過濾法移入另一反應器內，除去剩餘的鋅。以滴定法分析測得滴定度為1.57莫耳，莫耳產出率為94%。

註：使固體試劑可用加壓漏斗濾出並在N₂下乾燥。將固體乾燥1-2小時。典型回收率為85-90%。此固體可儲於-20℃至少6個月。

步驟B- 滴定方法

用注射筒由反應混合物中取出1.0毫升整數量的瑞夫馬斯基-NMP/THF溶液，在氮氣下加於25毫升的圓底燒瓶內，此燒瓶也含預稱量的苯甲醛(250-300毫克)，並裝有磁性攪拌器。將反應混合物於室溫攪拌30分鐘。此燒瓶內再加5.0毫升29%的NH₄Cl水溶液及5.0毫升MTBE。將所得反應混合物攪拌5分鐘以上。取出1.0毫升整數份的有機層，於容積燒瓶內以MTBE稀釋至25毫升。將此溶液使用HP-1 10米



五、發明說明 (21)

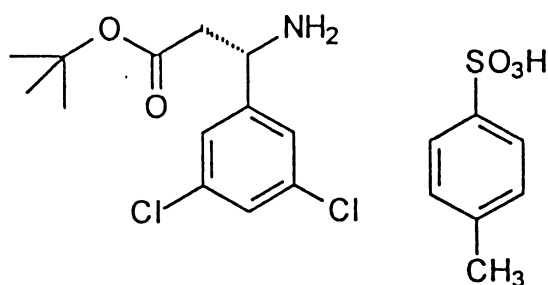
柱作GC分析。將苯甲醛於MTBE內的濃度為0.04M，0.01M及0.002M的標準溶液與樣品一起注入。由標準溶液及樣品GC峰面積之線性曲線測定出樣品濃度。然後以下法計算出瑞夫馬斯基溶液濃度：

剩餘苯甲醛量 = 樣品濃度 (g/L) * 50 * 5 / 2

滴度 (莫耳 / 公升) = 預稱過的苯甲醛量 - 剩餘量 / 106

產出 = 莫耳 / 公升 * 溶液總容積 / 理論值 100% 產出率。

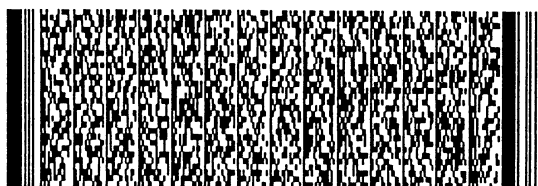
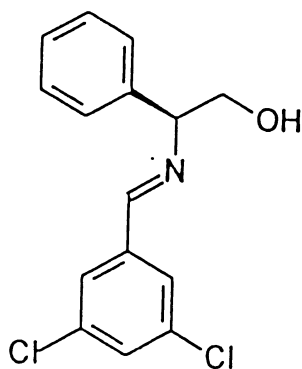
實例 2



的製備

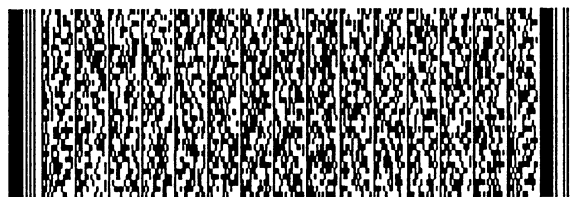
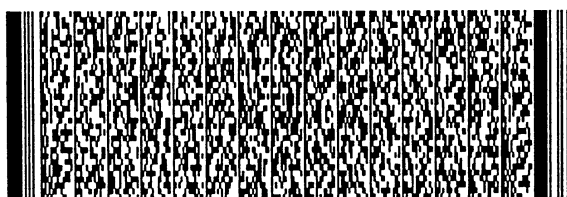
步驟 A

亞胺之生成

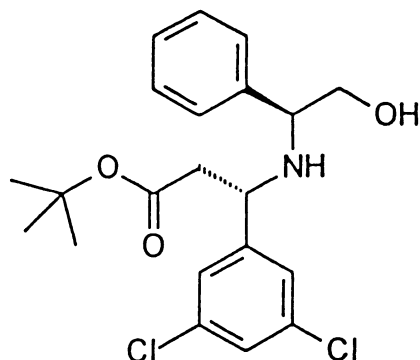


五、發明說明 (22)

將(S)-苯基甘胺醇(11.74克, 0.086莫耳)載入裝有機械攪拌器的500毫升的3N圓底燒瓶內, 然後載入甲苯(110毫升), 將此燒瓶以真空/氮沖洗。然後立即加3,5-二氯苯甲醛。於22°C過15分鐘後加MgSO₄(15克)。將此混合物於22°C攪拌1小時, 然後於粗多孔玻璃過濾器上過濾。濾餅用甲苯(20毫升)洗。合併溶液, 減壓濃縮, 製得含亞胺的27.00克灰黃色油體。此粗製產物不作進一步純化直接用於偶合反應。¹H NMR (CDCl₃, TMS)亞胺基嘮啉4/1混合物(ppm): (亞胺)3.88至3.99(m, 2H), 4.50(dd, 1H, J=4.7, 8.1 Hz), 7.67(d, 2H), 8.28(s, 1H); 嘮啉: 5.55及5.70(s, 0.5+0.5H), 3.72至3.83(m, 0.5+0.5H), 4.30至4.35(m, 0.5+0.5H), 4.40至4.48(m, 0.5H), 4.54至4.60(m, 0.5H), 混合質子: 7.15至7.47(m(芳香族+CDCl₃)); ¹³C NMR(CDCl₃, TMS)(ppm): 亞胺: 67.55, 76.38, 135.13, 138.70, 140.05, 159.72。嘮啉: 60.60, 62.80, 72.12, 72.34, 91.05, 91.68, 135.03, 135.41, 142.62。混合信號:(芳香族)124.86, 124.956, 125.33, 126.53, 126.65, 126.75, 127.38, 127.74, 127.77, 128.11, 128.26, 128.32, 128.72, 128.84, 128.93, 129.06, 130.64。

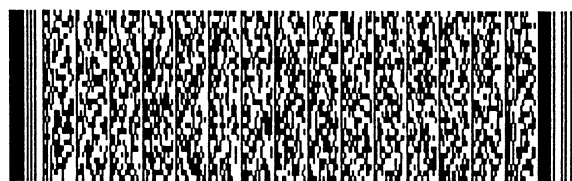
步驟B瑞夫馬斯基偶合

五、發明說明 (23)



於裝有機械攪拌器的及加入漏斗的有1公升3氣門套層反應器內載入實例1所製備瑞夫馬斯基溶液。然後將此溶液冷至 -10°C 。在氮氣下製備亞胺於NMP內的溶液(60毫升)，載入加入漏斗內。用5分鐘加步驟A所製亞胺溶液，同時維持於 -5°C (套層溫度為 -10°C)。此反應以GC及TCL監測(洗離庚烷/EtOAc 30%)。5分鐘後反應幾近完全(微量起始物質)。再將混合物攪拌1小時，加2N HCl/飽和 NH_4Cl 溶液(1/2, 135毫升)。加MTBE(200毫升)，此混合物於 23°C 攪拌1小時。停止攪拌，分離各層。水層用MTBE(100毫升)萃取。合併二有機層，相繼用飽和 NH_4Cl 溶液(140毫升)，水(140毫升)及鹽水(140毫升)洗。此溶液以 MgSO_4 (30克)乾燥，過濾，濃縮，製得35.2克橘色油體，含所需單一非鏡像立體異構物產物(以 ^1H NMR測定)。

於另一反應中(28.6毫莫耳尺度)，此粗製產物(11.36克)以色層分析純化[(SiO_2 , 200克)，洗離庚烷/EtOAc 30%]，製得所需化合物，為灰黃色油體(10.07克，85%)。 ^1H NMR(CDCl_3 , TMS)(ppm) 1.40(s, 9H), 2.56(dd(AB), 1H, $J=5.6, 15.4$ Hz), 2.56(dd(AB), 1H, $J=8.1, 15.6$



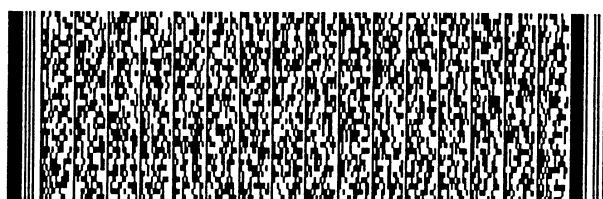
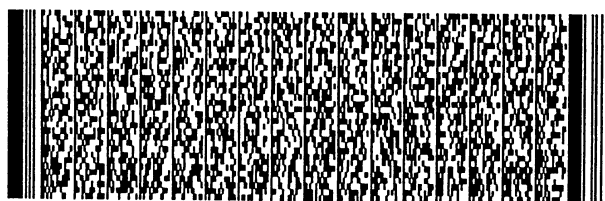
五、發明說明 (24)

Hz), 2.60(s(廣), 1H), 3.62(dd(AB), 1H, J=6.8, 10.7 Hz), 3.72(dd, 1H, J=4.2, 6.8 Hz), 3.80(dd(AB), 1H, J=4.2, 6.8 Hz), 4.11(dd, 1H, J=5.8, 7.9 Hz), 7.09至7.29(m, 8H, (芳香族)); ^{13}C NMR(CDCl_3 , TMS) (ppm): 28.00, 42.98, 57.28, 62.24, 65.99, 81.42, 125.69, 127.21, 127.35, 127.60, 128.48, 134.83, 140.78, 146.44, 170.58; DSC: 241.46 °C(內熱 180.1 J/g); $[\alpha]_{25}^D = +6.9^\circ$ (c=1.025, CHCl_3); IR ν (MIR)(公分-1) 1726, 1587, 1567。微分析: 計算: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_3$: C: 61.47%; H: 6.14%; N: 3.41%; Cl: 17.27

實例: C: 59.53%; H: 6.01%; N: 3.05%; Cl: 16.79。

步驟C氧化裂解及鹽之生成

將步驟B所得粗製酯於EtOH 2B(140毫升)內之溶液載入500毫升圓底3N燒瓶內。加甲基胺溶液(8.9毫升, 0.1莫耳)。於25 °C分批加 NaIO_4 (0.112莫耳, 25.92克)於 H_2O (72毫升)內之溶液, 同時維持溫度於30 °C(+/-2 °C)。此反應以TCL監測。然後將反應混合物於室溫攪拌15小時, 加 NaIO_4 固體(6克, 0.026莫耳)。4小時後, 加 NaIO_4 固體(6克, 0.026莫耳), 此混合物於30 °C加熱0.5小時。冷至25 °C後, 將反應混合物減壓濃縮(水吸氣器)。加MTBE, 混合物用粗玻璃多孔過濾器過濾。分離各層, 有機層用 H_2O (100毫升)洗, 用 MgSO_4 (25克)乾燥, 過濾, 減壓濃縮, 製得30.2克橘色油體。



五、發明說明 (25)

將此粗製混合物用THF(65毫升)稀釋，載入500毫升3N圓底的裝有機械攪拌器及加入漏斗的燒瓶內。然後用2分鐘加對甲苯磺酸於THF內的溶液(20毫升)，再經由加入漏斗加THF(5毫升)洗。5分鐘後，立即加庚烷(65毫升)，出現大量沉澱。再加庚烷(65毫升)。0.5小時後，此泥樣物用粗玻璃多孔過濾器過濾，用庚烷/THF 20%(100毫升)及庚烷/THF 33%(150毫升)洗。將濾餅於真空/氮氣下乾燥2小時。收取象牙樣固體，製得所需產物(25.1克)。¹H NMR(CDCl₃, TMS)(ppm)1.26(s, 9H), 3.37(s, 3H), 2.84(dd, (AB), J=9.5, 16.3 Hz), 2.98(dd, (AB), J=5.2, 16.2 Hz), 4.53(m, 1H), 7.14(d, 2H, J=7.9 Hz), 7.19(t, 1H, J=1.8 Hz), 7.32(d, 2H, J=8.1 Hz), 7.56(d, 2H, J=8.1 Hz), 8.43(s(廣), 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, TMS)(ppm): 21.37, 27.80, 39.47, 51.36, 81.85, 125.77, 126.43, 129.01, 129.06, 135.17, 139.14, 140.59, 140.69, 168.06。DSC: 120.30 °C(80.71 J/Kg), 242.63 °C(內生熱, 100.3 J/g) [α]_{D₂₅} = +37.4° (c=0.147, CHCl₃); IR^v(MIR)(公分⁻¹)1726, 1587, 1567。

微分析：計算：C₂₀H₂₅Cl₂NO₂S：

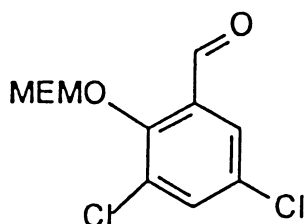
C：51.95%；H：5.45%；N：3.03%；Cl：15.33%；S：7.02%。

實測：C：51.65%；H：5.64%；N：3.01%；Cl：15.13%；S：7.00%。



五、發明說明 (26)

實例 3



3,5-二氯水楊基醛之保護

將碳酸鉀(粉，於100℃真空爐乾燥的，8.28克，60毫莫耳)於室溫加於3,5-二氯水楊基醛(11.46克，60毫莫耳)於DMF(40毫升)，得亮黃色泥樣物。然後加MEMCl(淨，7.64克，61毫莫耳)，同時維持浴溫於20℃。然後將此混合物於22℃攪拌3小時，加MEMCl(0.3克，2.4毫莫耳)。再將此混合物攪拌0.5小時，倒入200毫升冷水內沉澱出產物。此泥樣物於壓力過濾器上過濾，濾餅用水(2x50毫升)洗，於N₂/真空下乾燥，製得產物(14.94克，89%)，為灰黃色固體。¹H NMR(CDCl₃，TMS)3.37(s，3H)，3.54至3.56(m，2H)，3.91至3.93(m，2H)，5.30(s，2H)，7.63(d，1H，J=2.6 Hz)，7.73(d，1H，J=2.6 Hz)，10.30(s，1H)；¹³C NMR(CDCl₃，TMS)(ppm)：59.03，70.11，99.57，126.60，129.57，130.81，132.07，135.36，154.66，188.30。DSC：31.17℃(內熱83.12 J/g)；

微分析：計算：C₁₂H₁₆Cl₂O₄：

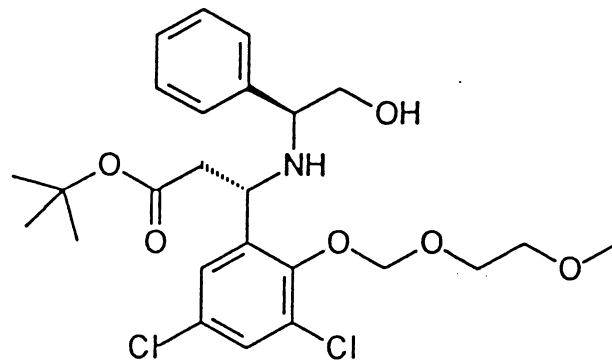
C：47.33%；H：4.33%；Cl：25.40%；

實測：C：47.15%；H：4.26%；Cl：25.16%。



五、發明說明 (27)

實例 4



之製備

於裝有機械攪拌器及加入漏斗的1公升3氣門的有底閥的反應器內，載入實例3製備的醛(35克，0.125莫耳)及THF(200毫升)。然後將此溶液於22°C攪拌，一次加(S)-苯基甘胺醇(17.20克，0.125莫耳)。於22°C攪拌0.5小時後，一次加硫酸鎂(15克)。然後將此混合物於22°C攪拌1小時，過濾，濃縮。殘餘物用NMP(100毫升)稀釋，直接用於偶合。

於裝有機械攪拌器及加入漏斗的1公升3氣門的有底閥的反應器內，載入實例1所製瑞夫馬斯基試劑(91.3克，0.275莫耳)及NMP(200毫升)。然後將此溶液冷至-10°C，以350轉/分鐘攪拌。然後用20分鐘加亞胺於NMP內之溶液，同時維持溫度於-5°C(套層溫-10°C)。此反應以TLC監測(洗離庚烷/EtOAc 30%)。加完後，將混合物於-8°C攪拌1.5小時，於-5°C攪拌1小時。冷至-10°C後，用10分鐘加濃HCl/飽和NH₄Cl溶液混合物(8.1毫升/200毫升)。加MTBE



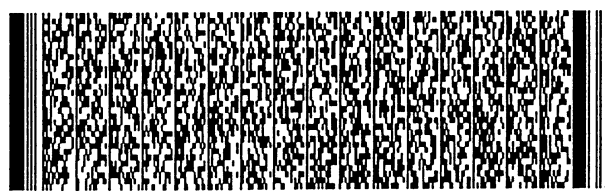
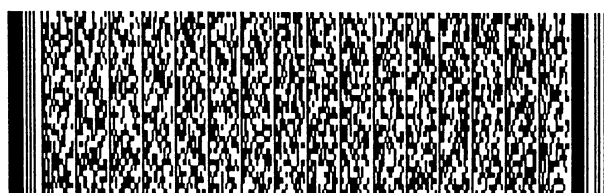
五、發明說明 (28)

(200 毫升)，將此混合物於 23 °C 以 200 轉/分鐘攪拌 15 分鐘。停止攪拌，分離各層。水層用 MTBE (100 毫升) 萃取。合併二有機層，相繼用飽和 NH_4Cl 溶液 (100 毫升)，水 (100 毫升) 及鹽水 (100 毫升) 洗。此溶液以 MgSO_4 (30 克) 乾燥，過濾，濃縮，製得橘色油體 (66.26 克) (靜置後固化)，含所需產物，為單一非鏡像立體異構物 (以 ^1H ， ^{13}C NMR 證實)。

取樣品於庚烷內作重結晶純化，製得所需產物，為灰白色固體。 ^1H NMR (CDCl_3 ，TMS) (ppm) 1.45 (s, 9H)，2.53 (dd, 1H, $J=9.5$ ，15.5 Hz)，2.65 (dd, 1H, $J=4.4$ ，15.5 Hz)，3.02 (s (廣), 1H)，3.39 (s, 3H)，3.55 至 3.61 (m, 3H)，3.64 至 3.67 (m, 1H)，3.82 (d (廣), 1H, $J=9.7$ Hz)，3.81 至 3.98 (m, 2H)，4.61 (dd, 1H, $J=4.3$ ，9.4 Hz)，5.14 (dd (AB syst.))，2H, $J=6.2$ Hz)，7.07 (d, 1H, $J=2.6$ Hz)，7.16 至 7.25 (m, 6H)； ^{13}C NMR (CDCl_3 ，TMS) (ppm)：27.91，42.21，52.46，58.85，62.18，65.66，69.47，71.55，81.00，98.94，126.51，127.10，127.26，127.99，128.16，128.52，129.64，139.45，141.28，150.14，170.95；DSC：43.74 °C (內熱 54.59 J/g)，198.44 °C (內熱，97.19 J/g)，235.42 °C (內熱，59.40 J/g)； $[\alpha]_{25}^D = +8.7^\circ$ ($c=1.057$ ，MeOH)；IR (MIR) (公分⁻¹) 1719。

微分析：計算： $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{NO}_6$ ：

C：58.77%；H：6.47%；N：2.72%；Cl：



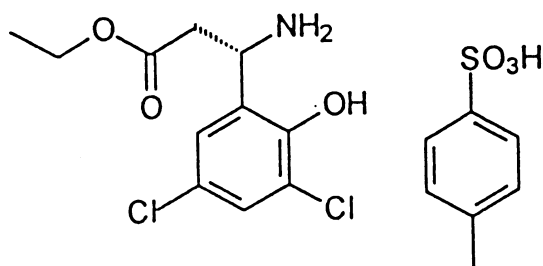
五、發明說明 (29)

13.78% ;

實測 : C : 58.22% ; H : 6.54% ; N : 2.70% ; Cl :
13.66% 。

Rf : 0.37 (EA 40% / 庚烷 60% , UV 及 KMnO_4) 。

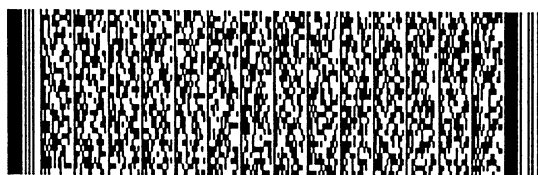
實例 5



之製備

將實例4製備之粗製酯(17.40克, 0.033莫耳(理論值))於MeOH(250毫升)內之溶液載入1公升3N套層反應器內。將此溶液冷至 0°C , 一次加 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ [15克, 0.033莫耳]。2小時後, 加15% NaOH溶液(30毫升), 減壓除去乙醇。再加100毫升15% NaOH溶液, 此混合物用MTBE(2x100毫升)萃取, 用 H_2O (2x100毫升)及鹽水(50毫升)洗, 用 Na_2SO_4 乾燥, 於矽藻土上過濾, 減壓濃縮, 製得橘色油體(12.46克), 此油體不必進一步純化即可使用。(中間體Rf 0.63)(EA 40% / 庚烷 60% , UV)。

此油體用乙醇(30毫升)稀釋, 立即加對甲苯磺酸(6.3克, 0.033莫耳)。然後將此溶液加熱至回流8小時, 冷至室溫, 減壓濃縮。殘餘物用THF(20毫升)稀釋, 於回流加熱至成為均一溶液。再將混合物冷至室溫, 結晶化合物。



五、發明說明 (30)

加庚烷(30毫升)及THF(10毫升)生成液體泥樣物，再行過濾。濾餅用THF/庚烷(40毫升，1/1)洗，在 N_2 /真空壓下於壓力過濾器內乾燥2小時，製得白色固體(7.40克)。 1H NMR(DMSO, TMS)(ppm) 1.12(t, 3H, $J=7.1$ Hz), 2.29(s, 3H), 2.97(dd(AAB), 1H, $J=7.4, 16.5$ Hz), 3.04(dd(AB), $J=7.0, 16.5$ Hz), 4.05(q, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.88(t, 1H, $J=7.15$ Hz), 7.11(d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.44(9d, 2H, $J=2.5$ Hz), 7.48(d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.58(2H, d, $J=2.5$ Hz), 8.15(s(廣), 3H), 及THF 1.76(m, $0.25 \times 4H$), 3.60(m, $0.25 \times 4H$); ^{13}C NMR($CDCl_3$, TMS)(ppm): 13.87, 21.35, 25.60, 36.28, 49.30, 61.42, 67.96, 123.52, 125.19, 125.47, 125.71, 125.84, 128.89, m 129.91, 140.57, 140.61, 149.19, 170.18 及THF 25.60, 67.96; DSC: 153.23 °C(內熱, 61.26 J/g), 202.83 °C(外熱 21.58 J/g), 288.83 °C(133.6 J/g) $[\alpha]_{25}^D = +6.7^\circ$ ($c=1.063$, $CHCl_3$); IR(MIR)(公分 $^{-1}$) 3146, 2981, 2904, 1724, 1596, 1472。

微分析：計算： $C_{18}H_{21}Cl_2NO_6S$, $0.25C_4H_8O$ ：

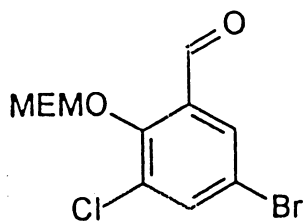
C：48.73%；H：4.95%；N：2.99%；Cl：15.14%

實測：C：48.91%；H：4.95%；N：2.90%；Cl：
14.95%。



五、發明說明 (31)

實例 6



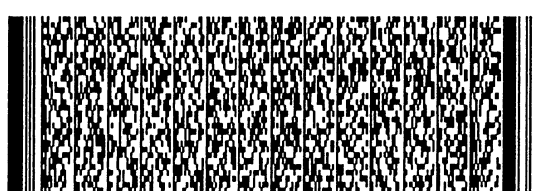
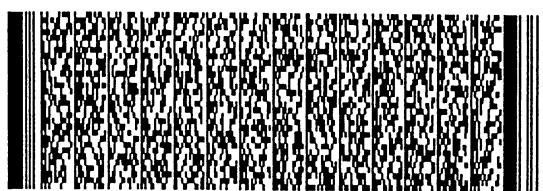
之製備

將碳酸鉀(粉，於100℃真空下乾燥過)(22.1克，0.16莫耳)於室溫加於3-氯-5-溴水楊基醛(35.0克，0.15莫耳)於DMF(175毫升)內之溶液中，得淺黃色泥樣物。然後加MEMCI(淨，25.0克，0.2莫耳)，同時維持浴溫於20℃。然後將此混合物於22℃攪拌6小時，倒入1200毫升去離子水內，沉澱產物。此泥樣於壓力過濾器上過濾，濾餅用去離子水(2x400毫升)洗，於N₂/真空下乾燥，製得產物(46.0克，95%)，為灰白色固體。¹H NMR(CDCl₃，TMS)3.35(s，3H)，3.54至3.56(m，2H)，3.91至3.93(m，2H)，5.30(s，2H)，7.77(d，1H)，7.85(d，1H)，10.30(s，1H)；¹³C NMR(CDCl₃，TMS)(ppm)：59.05，70.11，71.49，99.50，117.93，129.69，129.78，132.37，138.14，155.12，188.22。DSC：48.24℃(內熱90.51 J/g)；

微分析：計算：C₁₁H₁₂BrClO₄：

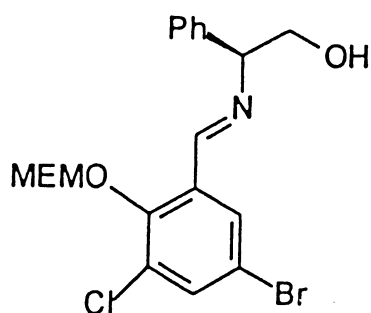
C：40.82%；H：3.74%；Cl：10.95%；Br：
24.69%；

實測：C：40.64%；H：3.48%；Cl：10.99%；Br：
24.67%。



五、發明說明 (32)

實例 7



之製備

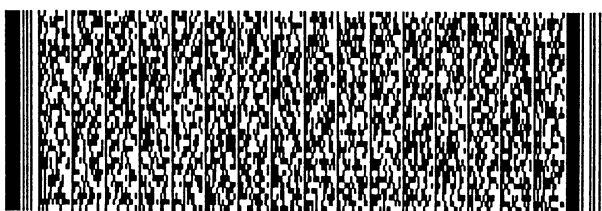
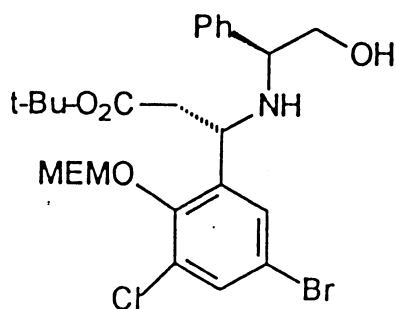
將實例6製備之化合物(32.35克, 0.1莫耳)載入裝有機械攪拌器的500毫升三頸圓底燒瓶內, 再加入THF(160毫升)及(S)-苯基甘胺醇(13.71克, 0.1莫耳)。於22°C過30分鐘後, 加MgSO₄(20克)。此混合物於22°C攪拌1小時, 於粗多孔過濾器上過濾。將濾過物減壓濃縮, 製得含亞胺的灰黃色油體(48.0克)。不必進一步純化, 此產物直接用於偶合反應。

微分析: 計算: C₁₉H₂₁BrClNO₄:

C: 51.54%; H: 4.78%; N: 3.16%; Br: 18.04%; Cl: 8.00%;

實測: C: 51.52%; H: 5.02%; N: 2.82%; Br: 16.31%; Cl: 7.61%。

實例 8



五、發明說明 (33)

之製備

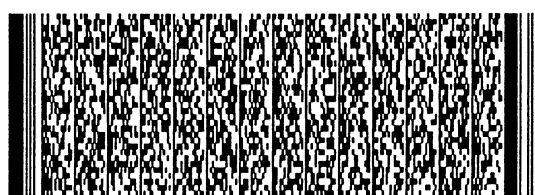
於裝有機械攪拌器的5公升三頸圓底燒瓶內，將實例1所製瑞夫馬斯基試劑(332.0克，0.8莫耳)在氮氣下溶於NMP(660毫升)內。然後將此溶液冷至 -10°C 。在氮氣下製成實例7所製的亞胺(0.4莫耳)於NMP(320毫升)內之溶液，將此溶液用30分鐘加於上述反應混合物內，同時維持溫度於 -5°C 。此混合物於 -8°C 攪拌1小時，於 -5°C 攪拌2小時，再冷至 -10°C 。用10分鐘加濃鹽酸/飽和 NH_4Cl 溶液混合物(30毫升/720毫升)。將此反應混合物再攪拌30分鐘。加MTBE(760毫升)，此混合物於 23°C 攪拌1小時。停止攪拌，分離各層。水層用MTBE(320毫升)萃取。合併二有機層，相繼用飽和 NH_4Cl 溶液(320毫升)，去離子水(320毫升)及鹽水(320毫升)洗。此溶液以 MgSO_4 (60克)乾燥，過濾，濃縮，製得黃色油體(228克)，含所需產物，為單一非鏡像立體異構物。

DSC ; 227.54°C (內熱61.63 J/g) ;

微分析：計算： $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrClNO}_6$ ：

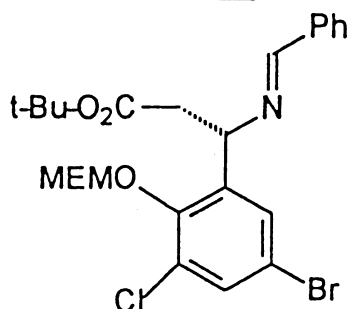
C : 53.72% ; H : 5.95% ; N : 2.50% ; Br :
14.29% ; Cl : 6.33% ;

實測： C : 53.80% ; H : 6.45% ; N : 2.23% ; Br :
12.85% ; Cl : 6.12% 。



五、發明說明 (34)

實例 9



之製備

將實例8製備之粗製酯(約111.0克)於甲醇(1500毫升)內之溶液在氮氣下載入裝有機械攪拌器的3公升三頸圓底燒瓶內。將反應混合物冷至0°C，一次加四醋酸鉛(88.67克，0.2莫耳)。此反應混合物於0°C攪拌3小時，然後於低於5°C加15% NaOH水溶液(150毫升)。於迴轉蒸發器上減壓除去甲醇。再加600毫升15% NaOH水溶液，此混合物用(2x300毫升)醋酸乙酯及(2x200毫升)MTBE及(2x200毫升)醋酸乙酯萃取。合併有機層，用(2x200毫升)去離子水及(2x100毫升)鹽水洗，於無水MgSO₄(30克)上乾燥。此溶液於矽藻土上過濾，減壓濃縮，製得所需產物(96克)，為橘色油體。

DSC : 233.60 °C (內熱67.85 J/g) ;

微分析 : 計算 : C₂₄H₂₉BrClNO₅ :

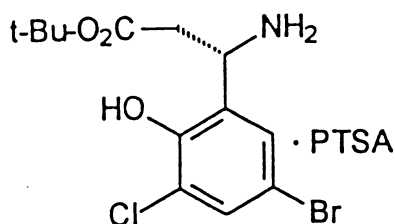
C : 54.71% ; H : 5.54% ; N : 2.65% ; Br :
15.16% ; Cl : 6.72% ;

實測 : C : 52.12% ; H : 5.40% ; N : 2.47% ; Br :
14.77% ; Cl : 6.48% 。



五、發明說明 (35)

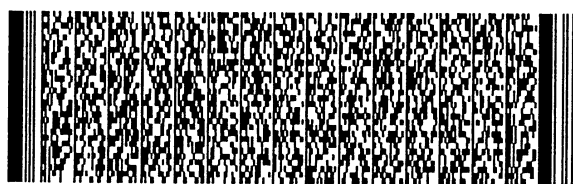
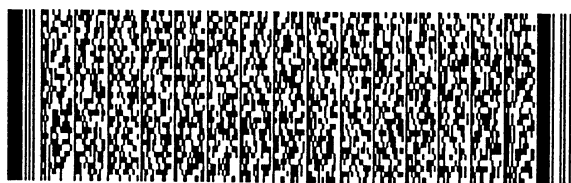
實例10



之製備

將實例9所製粗製產物(約94克)溶於純乙醇(180毫升)內，加單水合對甲苯磺酸(50.0克，0.26莫耳)。然後將此反應混合物加熱至回流8小時，然後減壓除去溶劑。將殘餘固體溶於THF(100毫升)內，然後在減壓下汽提去THF。所得殘餘物溶於醋酸乙酯(500毫升)內，冷至約5℃。過濾固體，用(2x50毫升)庚烷洗，得白色固體。將此物體氣乾，製得所需產物(38克)，為單一異構物，白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, TMS)(ppm) 1.12(t, 3H), 2.29(s, 3H), 3.0(m, 2H), 4.05(q, 2H), 4.88(t, 1H), 7.11(d, 2H), 7.48(d, 2H), 7.55(d, 1H), 7.68(1H, d), 8.35(br. s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO, TMS)(ppm): 13.82, 20.75, 37.13, 45.59, 60.59, 110.63, 122.47, 125.44, 127.87, 128.06, 129.51, 131.95, 137.77, 145.33, 150.14, 168.98; DSC: 69.86℃(內熱406.5 J/g), 165.72℃(內熱62.27 J/g), 211.24℃(外熱20.56 J/g) $[\alpha]_{25}^D = +4.2^\circ$ (c=0.960, MeOH); IR(MIR)(公分 $^{-1}$) 2922, 1726, 1621, 1591, 1494, 1471, 1413, 1376, 1324, 1286, 1237, 1207;



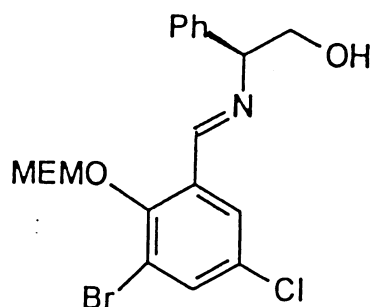
五、發明說明 (36)

微分析：計算： $C_{18}H_{21}BrClNO_6S$ ：

C：43.69%；H：4.27%；N：2.83%；Br：
16.15%；Cl：7.16%；S：6.48%

實測：C：43.40%；H：4.24%；N：2.73%；Br：
16.40%；Cl：7.20%；S：6.54%。

實例11



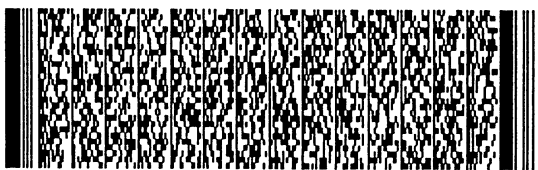
之製備

將MEM保護的3-溴-5-氯水楊基醛(129.42克，0.4莫耳)載入裝有機械攪拌器的2000毫升三頸圓底燒瓶內，然後加THF(640毫升)及(S)-苯基甘胺醇(54.86克，0.4莫耳)。於22℃過30分鐘後，加 $MgSO_4$ (80克)。此混合物於22℃攪拌2小時，於粗多孔玻璃過濾器上過濾。將濾過物減壓濃縮，製得含亞胺的灰黃色油體(180.0克)。不作進一步純化，此粗製產物直接用於偶合反應。微分析：計算：

$C_{19}H_{21}BrClNO_4$ ：

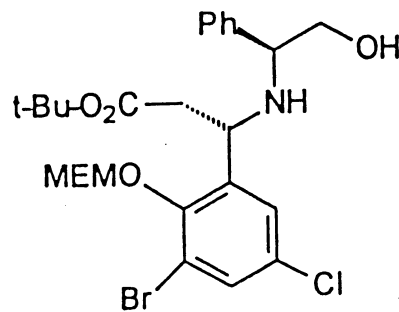
C：51.54%；H：4.78%；N：3.16%；Br：
18.04%；Cl：8.00%；

實測：C：50.22%；H：4.94%；N：2.93%；Br：
17.15%；Cl：7.56%。



五、發明說明 (37)

實例12

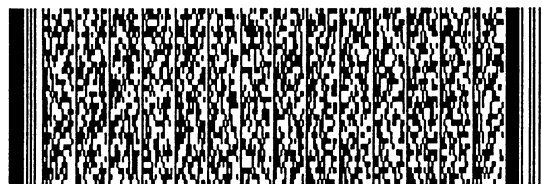


之製備

於裝有機械攪拌器的5公升三頸圓底燒瓶內將實例1製得的試劑(332.0克, 0.8莫耳)在氮氣下溶於NMP(660毫升)內。再將此溶液冷至 -10°C 。在氮氣下製成實例11所製的亞胺(180克, 0.4莫耳)於NMP(320毫升)內的溶液, 然後用30分鐘加於上述反應混合物內, 同時維持溫度於 -5°C 。加完後將此混合物再於 -8°C 攪拌1小時, 於 -5°C 攪拌2小時。將混合物冷至 -10°C 。用10分鐘加濃HCl/飽和 NH_4Cl 溶液混合物(30毫升/720毫升)。加MTBE(760毫升), 再將此混合物於 23°C 攪拌30分鐘。停止攪拌, 分離各層。以MTBE(320毫升)萃取水層。合併二有機層, 相繼用飽和 NH_4Cl 溶液(320毫升), 去離子水(320毫升)及鹽水(320毫升)洗。此溶液以 MgSO_4 (60克)乾燥, 過濾, 濃縮, 製得黃色油體(221.0克), 含所需產物, 為單一非鏡像立體異構物。DSC : 211.80°C (內熱72.56 J/g), 228.34°C (98.23 J/g);

微分析：計算： $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{BrClNO}_6$ ：

C : 53.72% ; H : 5.95% ; N : 2.50% ; Br :

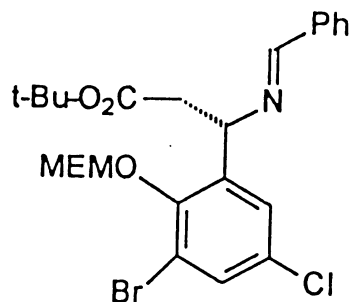


五、發明說明 (38)

14.29% ; Cl : 6.33% ;

實測 : C : 52.11% ; H : 6.09% ; N : 2.34% ; Br :
12.84% ; Cl : 6.33% 。

實例13



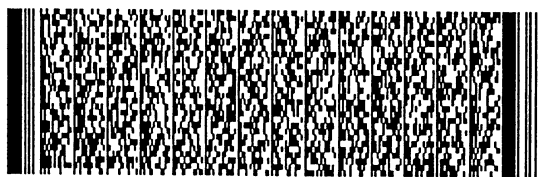
之製備

將實例12所製粗製酯(約111克)於甲醇(1500毫升)內的溶液於氫氣下載入裝有機械攪拌器的3公升三頸圓底燒瓶內。將此反應混合物冷至0°C，一次加四醋酸鉛(88.67克，0.2莫耳)。此混合物於0°C攪拌3小時，然後於低於5°C加15% NaOH水溶液(150毫升)加於此反應混合物內。於迴轉蒸發器上減壓除去甲醇。再加15% NaOH水溶液(150毫升)，此反應混合物用醋酸乙酯(3x300毫升)萃取，用去離子水(2x100毫升)及鹽水(2x100毫升)洗，於無水MgSO₄(30克)上乾燥。此混合物用矽藻土過濾，減壓濃縮，製得所需產物(103克)，為紅色油體。

DSC : 197.82 °C (外熱)，204.17 °C，213.24 °C 及 225.38 °C (內熱)，

微分析：計算：C₂₄H₂₉BrClNO₅：

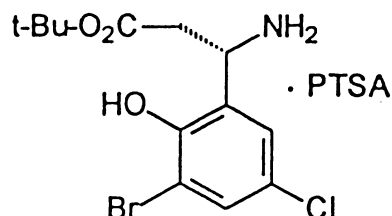
C : 54.71% ; H : 5.54% ; N : 2.65% ; Br :



五、發明說明 (39)

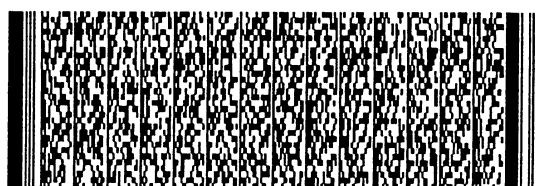
15.16% ; Cl : 6.72% ;

實測 : C : 50.13% ; H : 5.21% ; N : 2.39% ; Br :
13.98% ; Cl : 6.21% 。

實例14

之製備

將實例13所製粗製產物(約102.0克)溶於純乙醇(180毫升)內，加單水合對甲苯磺酸(50克，0.26莫耳)。然後將此反應混合物加熱至回流8小時，然後減壓除去溶劑。將殘餘固體溶於THF(100毫升)內，然後在減壓下汽提去THF。所得殘餘物溶於醋酸乙酯(200毫升)內，同時加溫至40°C。加庚烷(400毫升)，再將此反應混合物冷至約30°C。有稠泥樣物沉澱，用1:1 THF/庚烷溶液(200毫升)過濾。此固體以丙酮(3x100毫升)洗，於40磅/吋²氮壓下於48°C-49°C真空乾燥16小時，製得所需產物(55克)，為白色固體。¹H NMR(DMSO, TMS)(ppm)1.14(t, 3H), 2.29(s, 3H), 3.0(m, 2H), 4.05(q, 2H), 4.9(t, 1H), 7.11(d, 2H), 7.48(dd, 3H), 7.70(d, 1H), 8.35(br. s, 3H); ¹³C NMR(DMSO, TMS)(ppm): 13.82, 20.76, 37.20, 45.76, 60.60, 112.47, 124.08, 125.45, 127.21, 127.63, 128.10, 132.19, 137.88, 145.19,



五、發明說明 (40)

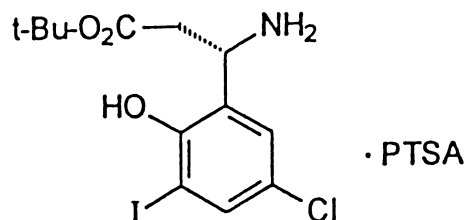
150.73, 168.98 ; DSC : 146.19 °C (內熱), 178.15 °C (內熱, 68.66 J/g), 210.63 °C (外熱) ; $[\alpha]_{25}^D = +6.3^\circ$ (c=1.110, MeOH) ; IR(MIR)(公分⁻¹) 3036, 2980, 2903, 2857, 1722, 1595, 1486, 1467, 1419, 1376 ;

微分析 : 計算 : $C_{18}H_{21}BrClNO_6S$:

C : 43.69% ; H : 4.27% ; N : 2.83% ; Br : 16.15% ; Cl : 7.16% ; S : 6.48%

實測 : C : 44.47% ; H : 4.46% ; N : 2.66% ; Br : 15.15% ; Cl : 7.05% ; S : 6.52% 。

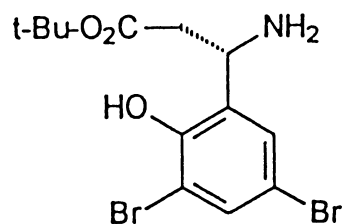
實例15



之製備

上面的化合物是以類似此處所述方法代替適宜的起始物質製備。

實例16



之製備

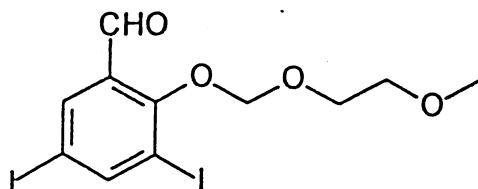


五、發明說明 (41)

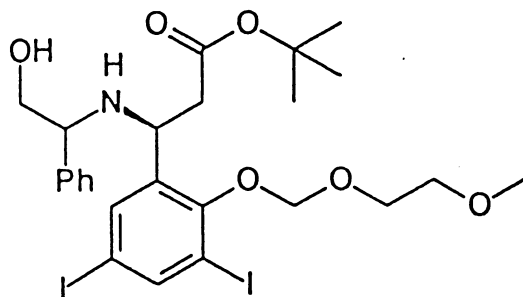
上面的化合物是以類似此處所述方法代替適宜的起始物質製備。

實例17

2-0-(MEM)-3,5-二碘水楊基醛之製備

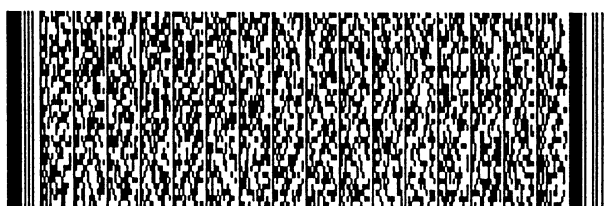


將碳酸鉀(18.5克, 0.134 莫耳)於20°C加於3-5-二碘水楊基醛(50.0克, 0.134 莫耳)於DMF(150毫升)內之溶液中。於此所得黃色泥樣物中加MEM-C1(15.8毫升, 0.134 莫耳), 同時維持反應溫度。2小時後, 再加MEM-C1(1.5克)。再攪拌1小時後, 將此反應混合物倒入冰水內攪拌。過濾生成沉澱物, 真空乾燥, 製得經保護的醛(61克, 99% 產出率)。¹H NMR與所需產物一致。

實例18

之製備

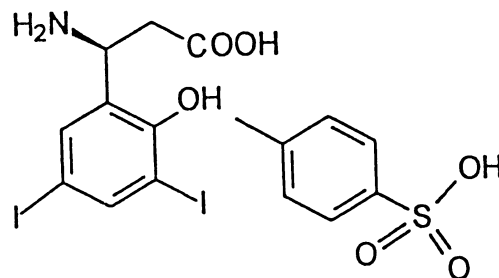
將(S)-苯基甘胺醇(17.9克, 0.13 莫耳)於室溫加於2-0-(MEM)-3,5-二碘水楊基醛(41.5克, 0.112 莫耳)於THF(150



五、發明說明 (42)

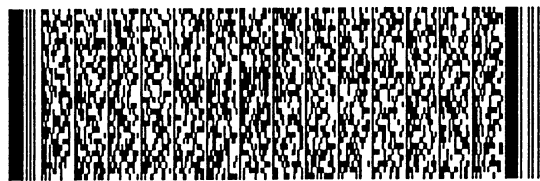
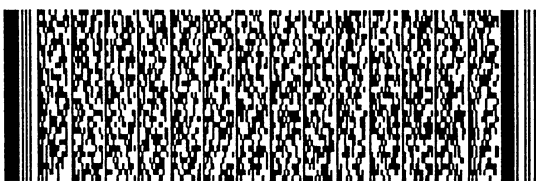
毫升)內之溶液中。攪拌1小時後，加 $MgSO_4$ (20.7克)，繼續攪拌2小時。將反應混合物過濾，濾過物濃縮，真空乾燥2小時。於二頸圓底燒瓶內載入瑞夫馬斯基試劑(96克，0.289莫耳)及N-甲基吡咯啉酮(250毫升)，於 $-10^\circ C$ 攪拌。緩慢加亞胺於N-甲基吡咯啉酮(100毫升)內之溶液，同時維持溫度於 $-10^\circ C$ 。將此混合物維持於此溫度2小時，再於 $-5^\circ C$ 維持1小時。將反應混合物冷至 $-10^\circ C$ 後，加濃HCl於飽和氯化銨內之溶液(16毫升/200毫升)。加乙醚(500毫升)並將此混合物於室溫攪拌2小時。分離醚層，水層用醚(300毫升)進一步萃取。合併之醚層用飽和氯化銨(200毫升)，水(200毫升)，鹽水(200毫升)洗，乾燥($MgSO_4$)，濃縮，製得油體(90.0克，99%)。NMR顯示為所需產物及為一種非鏡像立體異構物。

實例19



之製備

將實例18製得的粗製酯(14.0克，20.1毫莫耳)溶於乙醇(100毫升)內，冷至 $0^\circ C$ 。一次加四醋酸鉛(9.20克，20.75毫莫耳)。3小時後，於此反應混合物內加15% NaOH溶液(73毫升)。減壓除去大部分乙醇。殘餘物加於15%



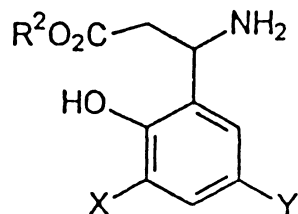
五、發明說明 (43)

NaOH 溶液(200 毫升)內，用醚(400 毫升)萃取。醚層用水(100 毫升)，鹽水(100 毫升)洗，乾燥，濃縮，製得橘色油體。將此油體溶於乙醇(100 毫升)內，加對甲苯磺酸(6.08 克)。此溶液於回流加熱8 小時，減壓濃縮。殘餘物用THF(60 毫升)稀釋，於回流加熱，冷卻。儲存中無沉澱形成。將此反應混合物濃縮，以製備用hplc 純化，製得胺基酸，為其PTSA 鹽。將此所得固體溶於乙醇內，用HCl 氣體飽和。將此反應混合物於回流加熱6 小時。將反應混合物濃縮，製得所需胺基酸的PTSA 鹽(12.47 克)，為其乙基酯。



四、中文發明摘要 (發明之名稱：對掌性 β -胺基酸之合成)

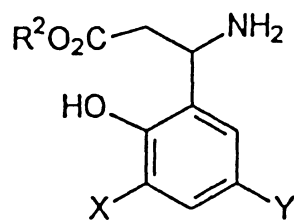
本發明係導向於下式之對掌性 β -胺基酸及酯的製備



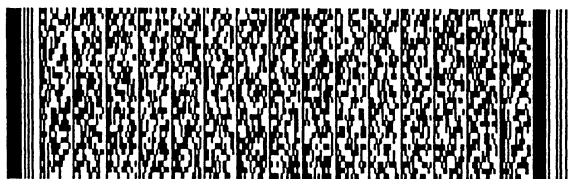
其中X及Y是相同或相異的鹵素基， R^2 是H或低烷基，及其異構物與醫藥上可接受的鹽。

英文發明摘要 (發明之名稱：SYNTHESIS OF CHIRAL β -AMINO ACIDS)

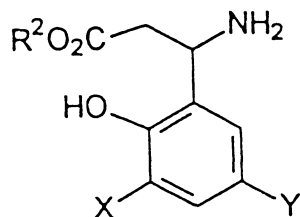
The invention herein is directed to a process for the preparation of chiral β -amino acids and esters of the formula



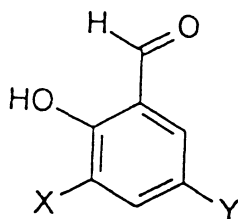
wherein X and Y are the same or different halo groups, R^2 is H or lower alkyl and isomers and pharmaceutically acceptable salts thereof.



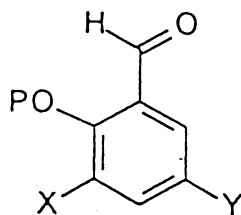
六、申請專利範圍

89. 11. 28 修正
年 月 日 補充1. 一種製備下式 β -胺基酸的方法

其中X及Y是相同或相異的鹵基；其中R²是H或C₁-C₆-烷基，此法包括以下式之3,5-二鹵水楊基醛

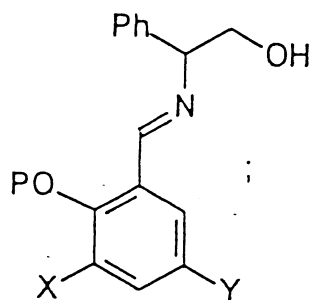


與MEMCl或BnBr反應生成下式之經保護的3,5-二鹵水楊基醛



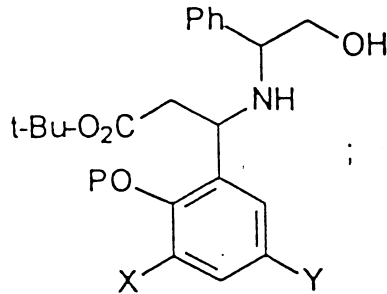
其中P是Bn或MEM；

此經保護的3,5-二鹵水楊基醛以(R)或(S)苯基甘胺醇於THF或甲苯內處理，製成下式之亞胺基醇

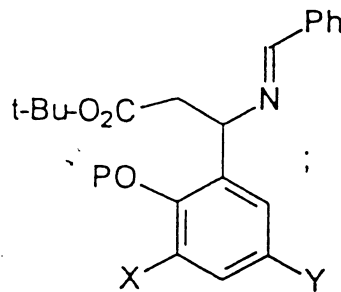


六、申請專利範圍

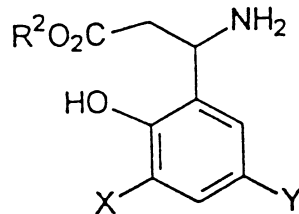
以該亞胺基醇與 $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{-t-Bu}$ 在 NMP 、 DMSO 或 THF 內反應，製成下式之胺基醇



以此胺基醇與四醋酸鉛，過碘酸鈉或過碘酸反應，製成下式之亞胺

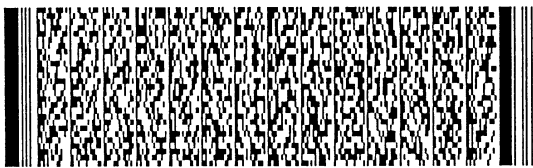


將該亞胺轉酯基化，去保護及水解，分離出下式之對掌性產物



或其酸加成鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中X是Cl及Y是Cl。
3. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中X是Cl及Y是



六、申請專利範圍

Br。

4. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中X是Br及Y是Cl。

5. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中X是I及Y是Cl。

6. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中X是Br及Y是Br。

7. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中X是I及Y是I。

8. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中X是Cl及Y是I。

9. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中X是Br及Y是I。

10. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中X是I及Y是Br。

