

(21) 申請案號：104130717

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 17 日

(51) Int. Cl. : C07D231/12 (2006.01)

(30) 優先權：2014/09/18 日本 2014-189572

(71) 申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)  
日本

(72) 發明人：上田剛 UEDA, TSUYOSHI (JP)；鵜飼和利 UKAI, KAZUTOSHI (JP)

(74) 代理人：丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 37 頁

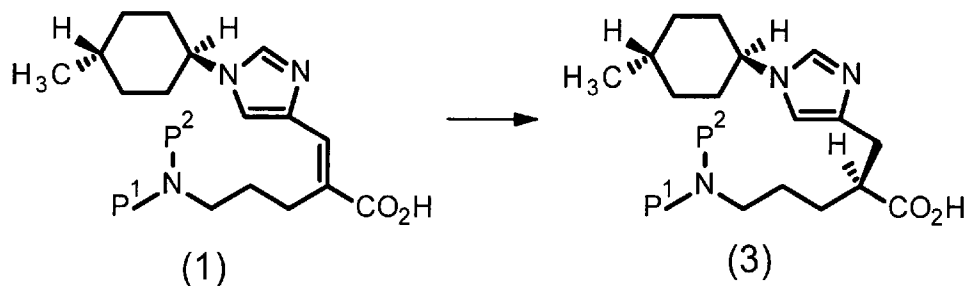
(54) 名稱

光學活性吉草酸衍生物之製法

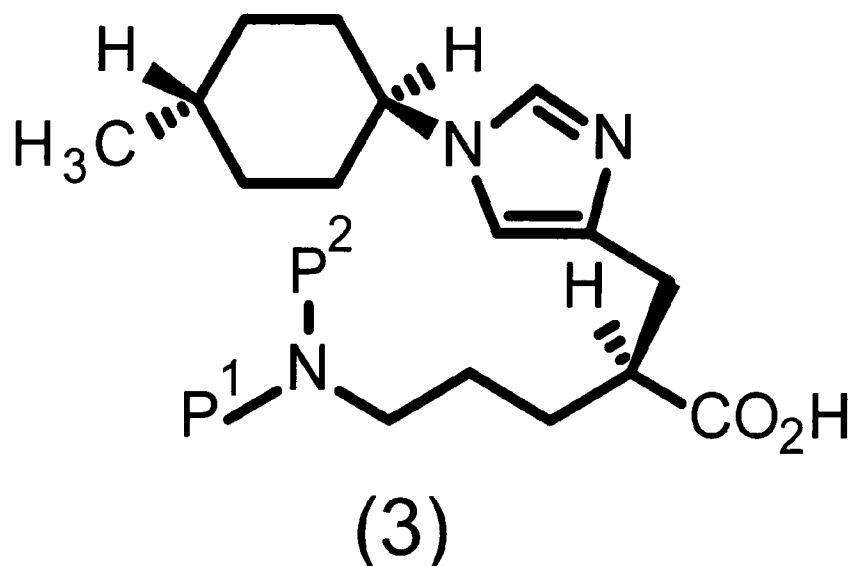
MANUFACTURING METHOD OF OPTICALLY ACTIVE VALERIC ACID DERIVATIVES

(57) 摘要

一種化合物(3)之製造方法，其係藉由使化合物(1)，於惰性溶媒中，特定之不對稱配位子及鈦觸媒存在下，或由該不對稱配位子及鈦觸媒預先生成的不對稱過渡金屬錯合物觸媒存在下，與氫氣反應，而製造化合物(3)。



特徵化學式：



## 發明摘要

※ 申請案號：104/30717

※ 申請日：104. 9. 17.

※IPC 分類：C07D 21/12 (2006.01)

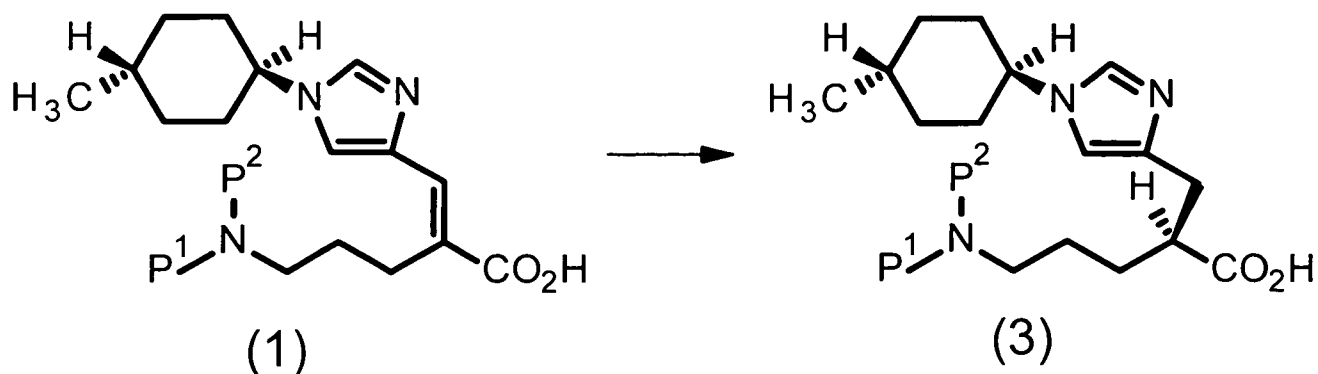
## 【發明名稱】(中文/英文)

光學活性吉草酸衍生物之製法

MANUFACTURING METHOD OF OPTICALLY ACTIVE VALERIC  
ACID DERIVATIVES

## 【中文】

一種化合物(3)之製造方法，其係藉由使化合物(1)，於惰性溶媒中，特定之不對稱配位子及鈦觸媒存在下，或由該不對稱配位子及鈦觸媒預先生成的不對稱過渡金屬錯合物觸媒存在下，與氫氣反應，而製造化合物(3)。



## 【英文】

無。

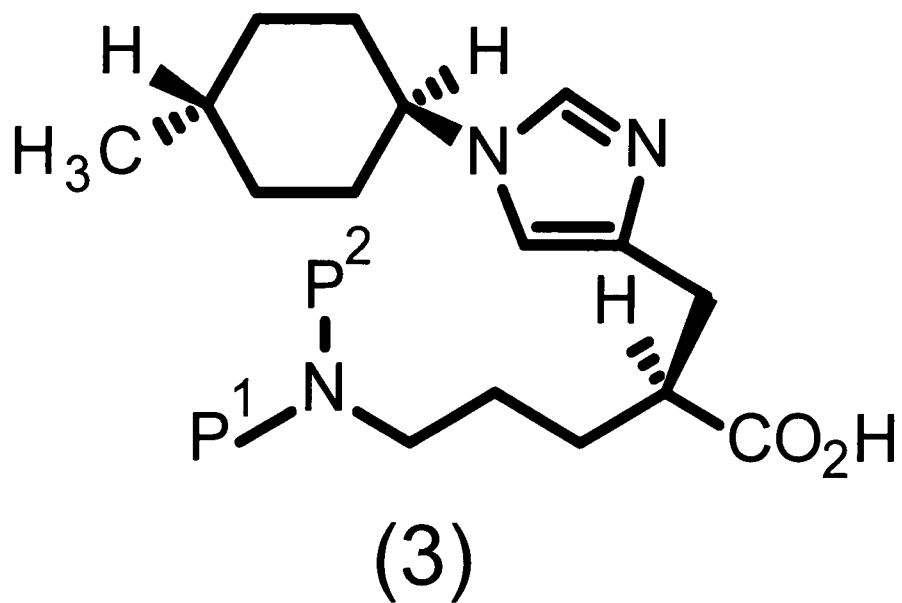
**【代表圖】**

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

光學活性吉草酸衍生物之製法

MANUFACTURING METHOD OF OPTICALLY ACTIVE VALERIC  
ACID DERIVATIVES

## 【技術領域】

【0001】本發明係關於具有優異TAFIa阻礙活性之經環烷基取代的光學活性吉草酸衍生物之新穎製造方法。

## 【先前技術】

【0002】專利文獻1之實施例15已記載具有優異的TAFIa酵素阻礙活性的(2S)-5-胺基-2- { [1-(反式-4-甲基環己基)-1H-咪唑-4-基]甲基 } 吉草酸及其製造方法。

【0003】即，可將1-(反式-4-甲基環己基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯作為起始原料，藉由酯向醇之還原、醇向醛之氧化、克萊文蓋爾縮合(Knoevenagel condensation)及烯烴之還原而合成外消旋體之5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2- { [1-(反式-4-甲基環己基)-1H-咪唑-4-基]甲基 } 吉草酸甲酯，藉由光學活性管柱層析而將對映異構物分離，將酯水解，而去除胺基之保護基，以製造為光學活性體的(2S)-5-胺基-2- { [1-(反式-4-甲基環己基)-1H-咪唑-4-基]甲基 } 吉草酸。

【0004】然而，以光學活性管柱層析分離外消旋體的方法，浪費了具有與目的相反的立體構造的對映異構物

，又分離操作亦為繁雜，工業上並不佳。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0005】

[專利文獻1]國際公開第2011/115064號小冊

【發明內容】

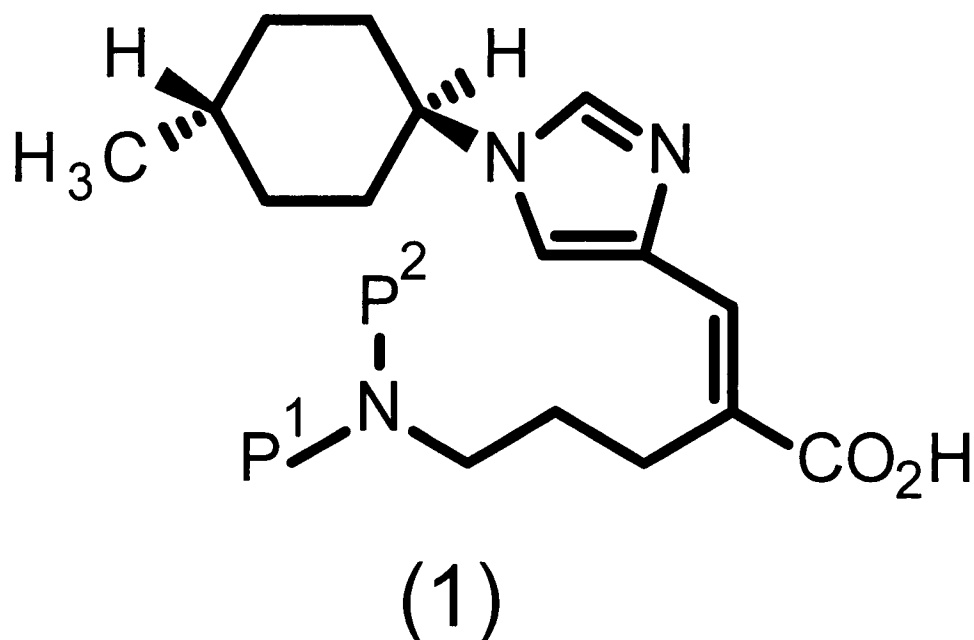
[發明欲解決之課題]

【0006】本發明者等為了解決上述問題點而進行各種研討的結果，藉由採用使用了特定之不對稱過渡金屬錯合物觸媒的烯烴之不對稱還原，而發現效率佳且操作簡便的製造方法，且完成了本發明。

[解決課題之手段]

【0007】本發明係以下。

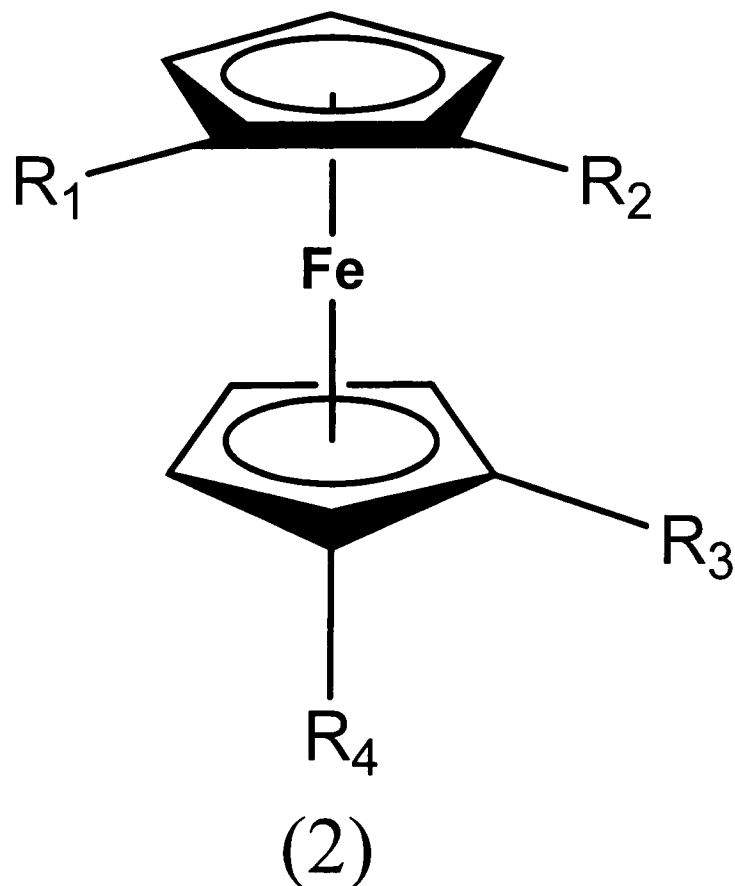
[1]一種式(3)所表示的化合物之製造方法，其係藉由將式(1)所表示的化合物，



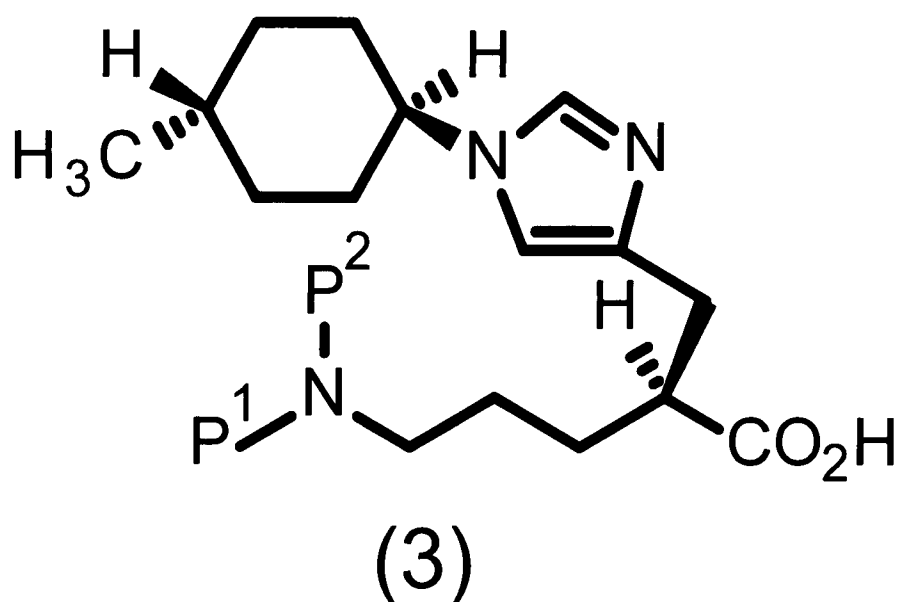
[式中， $P^1$ 及 $P^2$ 各自獨立表示氫原子或胺基之保護基

]，

於惰性溶媒中，於式(2)所表示的不對稱配位子



[式中， $R^1$ 表示(S)-乙基-二-2-甲基苯基膦基、(S)- $\alpha$ -N,N-二甲基胺基苯基甲基， $R^2$ 表示二-第三丁基膦基、二(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-膦基、二(3,5-二甲基苯基)-膦基， $R^3$ 表示(S)- $\alpha$ -N,N-二甲基胺基苯基甲基、或氫原子， $R^4$ 表示二(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-膦基、二(3,5-二甲基苯基)-膦基、或氫原子]，及鈦觸媒存在下，或由該不對稱配位子及鈦觸媒預先生成的不對稱過渡金屬錯合物觸媒存在下，使氫氣反應，而製造式(3)所表示的化合物



[式中， $P^1$ 及 $P^2$ 表示與前述同意義]。

[2]如[1]記載之製造方法，其中 $P^1$ 及 $P^2$ 之至少一者為第三丁氧基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基甲矽基乙氧基羰基、烯丙氧基羰基、苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基、9-芴基甲基氧基羰基、苄基、4-甲氧基苄基、2,3-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、二苯基甲基、三苯基甲基、甲醯基、乙醯基、三甲基乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、苯甲醯基、苯磺醯基、*p*-甲苯磺醯基、2-硝基苯磺醯基、4-硝基苯磺醯基、或2,4-二硝基苯磺醯基。

[3]如[1]記載之製造方法，其中 $P^1$ 及 $P^2$ 之至少一者為第三丁氧基羰基。

[4]如[1]記載之製造方法，其中 $P^1$ 及 $P^2$ 之一者為第三丁氧基羰基，另一者為氫原子。

[5]如[1]至[4]中任一項記載之製造方法，其中不對

稱配位子為(S)-1-[(R)-2-(二-第三丁基膦基)二茂鐵基]-乙基-二-2-甲基苯基膦、( $\alpha$ S, $\alpha$ S)-2,2'-雙( $\alpha$ -N,N-二甲基胺基苯基甲基)-(R,R)-1,1'-雙[二-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-膦基]-二茂鐵、或( $\alpha$ S, $\alpha$ S)-2,2'-雙( $\alpha$ -N,N-二甲基胺基苯基甲基)-(R,R)-1,1'-雙[二-(3,5-二甲基苯基)膦基]-二茂鐵。

[6]如[1]至[4]中任一項記載之製造方法，其中不對稱配位子及釕觸媒為(S)-1-[(R)-2-(二-第三丁基膦基)二茂鐵基]-乙基-二-2-甲基苯基膦及[RuCl<sub>2</sub>(苯)]<sub>2</sub>、( $\alpha$ S, $\alpha$ S)-2,2'-雙( $\alpha$ -N,N-二甲基胺基苯基甲基)-(R,R)-1,1'-雙[二-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-膦基]-二茂鐵及[RuCl<sub>2</sub>(苯)]<sub>2</sub>、或( $\alpha$ S, $\alpha$ S)-2,2'-雙( $\alpha$ -N,N-二甲基胺基苯基甲基)-(R,R)-1,1'-雙[二-(3,5-二甲基苯基)膦基]-二茂鐵及[RuCl<sub>2</sub>(苯)]<sub>2</sub>。

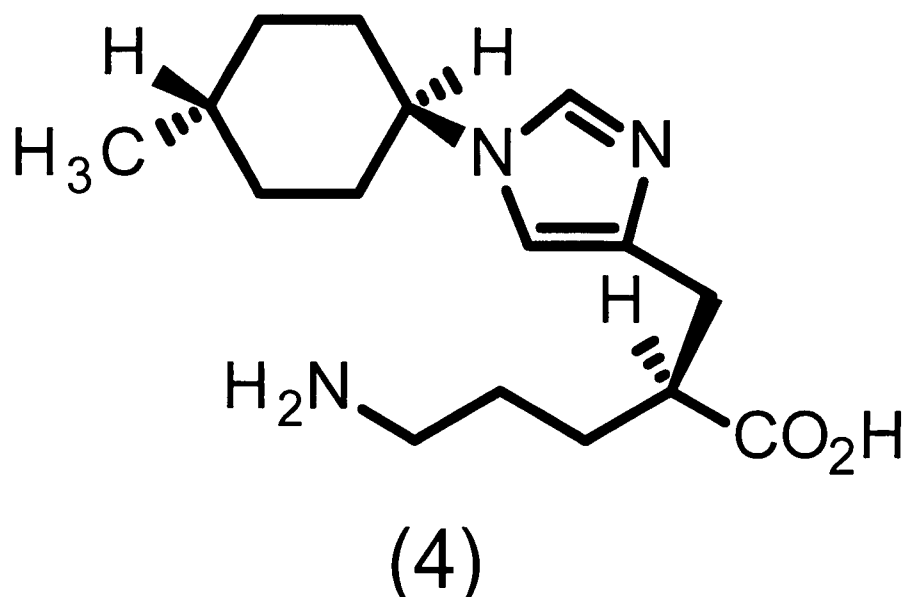
[7]如[1]至[4]中任一項記載之製造方法，其中不對稱配位子及釕觸媒為(S)-1-[(R)-2-(二-第三丁基膦基)二茂鐵基]-乙基-二-2-甲基苯基膦及[RuCl<sub>2</sub>(苯)]<sub>2</sub>。

[8]如[1]至[7]中任一項記載之製造方法，其中惰性溶媒為醇類。

[9]如[1]至[7]中任一項記載之製造方法，其中惰性溶媒為甲醇。

[10]一種式(4)所表示的化合物或其藥理上可容許的鹽之製造方法，其係依據如[1]至[9]中任一項記載之製造方法，而製造式(3)所表示的化合物，且進一步藉由對式(3)所表示的化合物，實施將胺基之保護基脫保護的步驟

，而製造式(4)所表示的化合物或其藥理上可容許的鹽



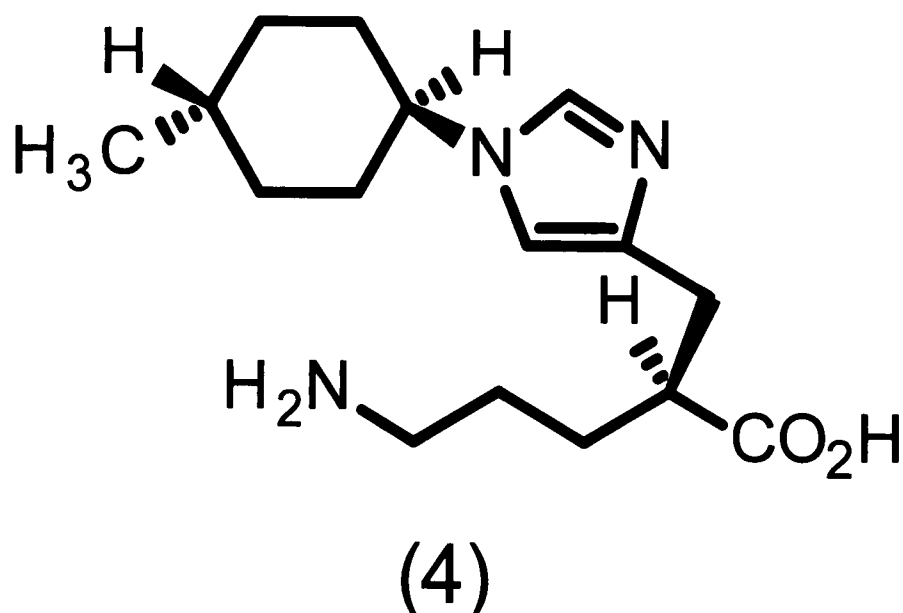
[11]一種式(4)所表示的化合物或其藥理上可容許的鹽之製造方法，其係依據如[1]至[9]中任一項記載之製造方法，而製造式(3)所表示的化合物，且進一步對式(3)所表示的化合物，實施

(a)添加(S)-2-胺基-1-丙醇，而將化合物之鹽晶析的步驟，其次，

(b)添加酸，而將鹽加以脫鹽的步驟，其次，

(c)將胺基之保護基脫保護的步驟，

而製造式(4)所表示的化合物或其藥理上可容許的鹽，



[發明之效果]

【0008】依據本發明，可效率佳且以簡便的操作製造具有優異 TAF1a 阻礙活性之經環烷基取代的光學活性吉草酸衍生物。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

[實施發明之形態]

【0009】以下，說明本說明書中的取代基。

【0010】「胺基之保護基」係意指於有機化合物之合成中作為胺基之保護基而通常所使用的保護基，可列舉例如第三丁氧基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基甲矽基乙氧基羰基等之烷氧基羰基；烯丙氧基羰基；苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基等芳基甲氧基羰基；9-苄基甲基氧基羰基；苄基、4-甲氧基苄基

、2,3-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、二苯基甲基、三苯基甲基等芳基甲基；甲醯基、乙醯基、三甲基乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基等之烷醯基；苯甲醯基等之芳醯基；或苯磺醯基、p-甲苯磺醯基、2-硝基苯磺醯基、4-硝基苯磺醯基、2,4-二硝基苯磺醯基等芳基磺醯基等。此等之胺基之保護基係因應保護胺基的化合物之性質等而取捨選擇即可，彼等之保護基之去除之際亦選擇因應其保護基的試藥、條件即可。

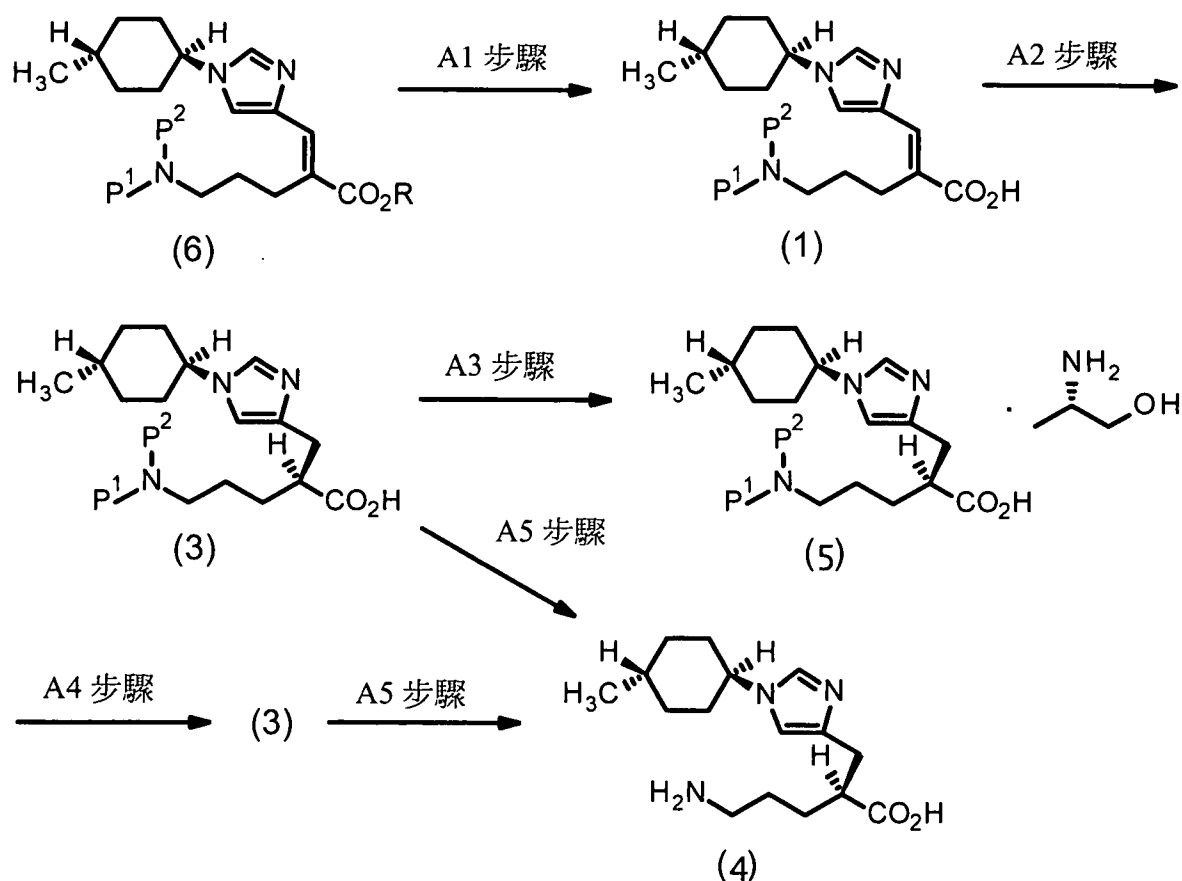
【0011】「羧基之保護基」係意指於有機化合物之合成中作為羧基之保護基而通常使用的保護基，可列舉例如C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基等之烷基、苯基等之芳基、或苄基等之芳烷基。此等之羧基之保護基只要因應保護羧基的化合物之性質等而取捨選擇即可，彼等之保護基的去除之際亦選擇因應其保護基的試藥、條件即可。

【0012】關於胺基及羧基之保護、脫保護，作為參考文獻，可列舉例如Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4th Edition (2007), Wiley-Interscience等。

【0013】「C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基」意指碳數1至8之直鏈或分枝鏈之飽和烴基，適合地為碳數1至4之直鏈或分枝鏈之飽和烴基(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基)，可列舉例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、n-丁基、第二丁基、第三丁基或異丁基。

【0014】本發明之製造方法可依據下述A法來進行。

A法



[式中，R表示羧基之保護基，適合地為表示C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>烷基、苄基或苯基，更適合地為表示C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基，進一步更適合地為表示甲基。P<sup>1</sup>及P<sup>2</sup>各自獨立表示氫原子或胺基之保護基，適合地為P<sup>1</sup>及P<sup>2</sup>之至少一者表示第三丁氧基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基甲矽基乙氧基羰基、烯丙氧基羰基、苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基、9-苄基甲基氧基羰基、苄基、4-甲氧基苄基、2,3-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、二苯基甲基、三苯基甲基、甲醯基、乙醯基、三甲基乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、苯甲醯基、苯磺醯基、p-甲苯磺醯基、2-硝基苯磺醯基、4-硝基苯磺醯基、或2,4-二硝基苯磺醯基，更適合地為P<sup>1</sup>及P<sup>2</sup>之至少一者表示第

三丁氧基羰基，進一步更適合地為 $P^1$ 及 $P^2$ 之一者表示第三丁氧基羰基，另一者表示氫原子]。

**【0015】A1步驟**

本步驟係於惰性溶媒中，藉由將化合物(6)(可藉由實施例記載之方法、國際公開第2011/115064號小冊記載之方法、或依據此等的方法而製造)之羧基脫保護，而製造化合物(1)的步驟。脫保護之條件只要是通常用於羧基之保護基之脫保護的條件，則未特別限制，但例如羧基之保護基為甲基的情形，可藉由於惰性溶媒中，添加鹼進行水解而實施。

**【0016】**本步驟所使用的惰性溶媒通常為水或水與有機溶媒之混合物，就有機溶媒而言，只要不是會阻礙反應者，則未特別限定，但可列舉乙腈等之腈溶媒；二乙基醚、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃等之醚溶媒；己烷、戊烷等之飽和烴溶媒；苯、甲苯、氯苯等之芳香族烴溶媒；丙酮、2-丁酮等之酮溶媒；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮等之醯胺溶媒；甲醇、乙醇等之醇溶媒；二甲基亞砷等之亞砷溶媒，適合地為醇溶媒及水之混合物、或醚溶媒及水之混合物，更適合地為甲醇及水之混合物、或四氫呋喃及水之混合物。

**【0017】**本步驟所使用的鹼，係通常為氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等之鹼金屬之氫氧化物；氫氧化鈣、氫氧化鋇等之鹼土類金屬之氫氧化物；或碳酸鈉、碳酸鉀等之鹼金屬之碳酸鹽，適合地為鹼金屬之氫氧化物，

更適合地為氫氧化鈉。

【0018】本步驟所使用的鹼之量，係相對於化合物(4)，而通常為1~20當量，適合地為2~10當量，更適合地為3~5當量。

【0019】本步驟之反應溫度，係通常為0℃~80℃，適合地為10℃~50℃，更適合地為15℃~30℃。

【0020】本步驟之反應時間，係通常為1小時~72小時，適合地為10小時~48小時，更適合地為15小時~30小時。

【0021】A2步驟

【0022】本步驟係藉由將化合物(1)於惰性溶媒中、不對稱配位子及鈎觸媒存在下或由該不對稱配位子及鈎觸媒預先生成的觸媒存在下，使氫氣反應，而製造光學純度高的化合物(3)的步驟。又，P<sup>1</sup>及P<sup>2</sup>為氫原子的情形，可直接製造化合物(4)或其藥理上可容許的鹽。

【0023】本步驟所使用的惰性溶媒只要不是會阻礙反應者，則未特別限定，但可列舉乙腈等之腈溶媒；二乙基醚、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃等之醚溶媒；己烷、戊烷等之飽和烴溶媒；苯、甲苯、氯苯等之芳香族烴溶媒；丙酮、2-丁酮之類的酮溶媒；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮等之醯胺溶媒；甲醇、乙醇等之醇類；二甲基亞砷等之亞砷溶媒；乙酸乙酯等之酯溶媒；水、或此等之混合溶媒，適合地為醇類，更適合地為甲醇。

【0024】於本步驟，可使用不對稱配位子及鈎觸媒，

彼等亦可於本步驟中在反應系統內形成錯合物。又，亦可由彼等之不對稱配位子及釕觸媒，於本步驟之前形成錯合物，並作為不對稱過渡金屬錯合物觸媒來使用。

【0025】於本步驟使用的不對稱配位子係適合地為(S)-1-[(R)-2-(二-第三丁基膦基)二茂鐵基]-乙基-二-2-甲基苯基膦、(αS,αS)-2,2'-雙(α-N,N-二甲基胺基苯基甲基)-(R,R)-1,1'-雙[二-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-膦基]-二茂鐵、或(αS,αS)-2,2'-雙(α-N,N-二甲基胺基苯基甲基)-(R,R)-1,1'-雙[二-(3,5-二甲基苯基)膦基]-二茂鐵，於本步驟所使用的釕觸媒係適合地為[RuCl<sub>2</sub>(苯)]<sub>2</sub>。

【0026】本項所使用的不對稱配位子及釕觸媒之組合係適合地為(S)-1-[(R)-2-(二-第三丁基膦基)二茂鐵基]-乙基-二-2-甲基苯基膦及[RuCl<sub>2</sub>(苯)]<sub>2</sub>之組合、(αS,αS)-2,2'-雙(α-N,N-二甲基胺基苯基甲基)-(R,R)-1,1'-雙[二-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-膦基]-二茂鐵及[RuCl<sub>2</sub>(苯)]<sub>2</sub>之組合、或(αS,αS)-2,2'-雙(α-N,N-二甲基胺基苯基甲基)-(R,R)-1,1'-雙[二-(3,5-二甲基苯基)膦基]-二茂鐵及[RuCl<sub>2</sub>(苯)]<sub>2</sub>之組合，更適合地為(S)-1-[(R)-2-(二-第三丁基膦基)二茂鐵基]-乙基-二-2-甲基苯基膦及[RuCl<sub>2</sub>(苯)]<sub>2</sub>之組合。

【0027】本步驟所使用的不對稱配位子之量，係相對於化合物(1)，而通常為0.1mol%~20mol%，適合地為0.5mol%~10mol%，更適合地為1mol%~5mol%。

【0028】本步驟所使用的釕觸媒之量，係相對於化合物(1)，而通常為0.1mol%~20mol%，適合地為0.5mol%

~ 10mol%，更適合地為 1mol%~ 5mol%。

【0029】本步驟所使用的氫氣壓力，係通常為 1~ 1000kPa，適合地為 100~ 900kPa，更適合地為 300~ 800kPa。

【0030】本步驟之反應溫度，係通常為 0℃~ 200℃，適合地為 20℃~ 150℃，更適合地為 40℃~ 100℃。

【0031】本步驟之反應時間，係通常為 1小時~ 120小時，適合地為 3小時~ 72小時，更適合地為 12小時~ 48小時。

#### 【0032】A3步驟

本步驟係藉由對化合物(3)，於惰性溶媒中，添加(S)-2-胺基-1-丙醇，將化合物之鹽晶析，而製造化合物之鹽(5)的步驟。可藉由實施本步驟與A4步驟，而進一步使化合物(3)及化合物(4)之光學純度提升。

【0033】本步驟所使用的惰性溶媒，通常只要不是會阻礙鹽化者，則未特別限定，可使用單一溶媒及混合二種類以上之溶媒來使用，可列舉乙腈等之腈溶媒；二乙基醚、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃等之醚溶媒；己烷、戊烷等之飽和烴溶媒；苯、甲苯、氯苯等之芳香族烴溶媒；丙酮、2-丁酮之類的酮溶媒；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮等之醯胺溶媒；甲醇、乙醇等之醇溶媒；二甲基亞砷等之亞砷溶媒；乙酸乙酯等之酯溶媒；或水，適合地為醚溶媒、芳香族烴溶媒或腈溶媒，更適合地為四氫呋喃、甲苯或乙腈。

【0034】本步驟所使用的(S)-2-胺基-1-丙醇之量，係

相對於化合物(3)，而通常為1.0~5.0當量，適合地為1.0~3.0當量，更適合地為1.0~1.2當量。

【0035】本步驟之溫度，係通常為-50℃~80℃，適合地為-20℃~50℃，更適合地為0℃~30℃。

【0036】本步驟之反應時間，係通常為1小時~24小時，適合地為2小時~12小時，更適合地為3小時~6小時。

#### 【0037】A4步驟

本步驟係將化合物之鹽(5)，於惰性溶媒中，藉由添加酸而脫鹽，而製造化合物(3)的步驟。又，亦可藉由同時進行本步驟與A5步驟，而直接製造化合物(4)或其藥理上可容許的鹽。

【0038】本步驟所使用的惰性溶媒，係通常為水或水與有機溶媒之混合物，就有機溶媒而言，只要不是會阻礙反應者，則未特別限定，但可列舉乙腈等之腈溶媒；二乙基醚、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃等之醚溶媒；己烷、戊烷等之飽和烴溶媒；苯、甲苯、氯苯等之芳香族烴溶媒；丙酮、2-丁酮之類的酮溶媒；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮等之醯胺溶媒；甲醇、乙醇等之醇溶媒；二甲基亞砷等之亞砷溶媒；或乙酸乙酯等之酯溶媒，適合地為醚溶媒及水之混合溶媒、或酯溶媒及水之混合溶媒，更適合地為四氫呋喃及水之混合溶媒。

【0039】本步驟所使用的酸係通常只要不是會阻礙反應者，則未特別限定，但可列舉鹽酸等之鹵化氫類；p-甲苯磺酸、甲烷磺酸等之磺酸類；乙酸、三氟乙酸等之

羧酸類；硫酸、磷酸、或酸性陽離子交換樹脂等，適合地為鹽酸、p-甲苯磺酸或乙酸，更適合地為鹽酸。

【0040】本步驟所使用的酸之量，係相對於化合物之鹽(5)，而通常為1~5當量，適合地為1~2當量，更適合地為1~1.1當量。

【0041】本步驟之反應溫度，係通常為0°C~100°C，適合地為10°C~50°C，更適合地為20°C~30°C。

【0042】可省略A3步驟及A4步驟，而將A2步驟所製造的化合物(3)用於A5步驟。

#### 【0043】A5步驟

本步驟係藉由將化合物(3)脫保護，而製造化合物(4)或其藥理上可容許的鹽的步驟。脫保護之條件係通常只要是用於胺基之保護基之脫保護的條件，則未特別限制，例如胺基之保護基為第三丁氧基羰基的情形，係可藉由於惰性溶媒中，添加酸而實施。

【0044】本步驟所使用的惰性溶媒係通常只要不是會阻礙反應者，則未特別限定，但可列舉乙腈等之腈溶媒；二乙基醚、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃等之醚溶媒；己烷、戊烷等之飽和烴溶媒；苯、甲苯、氯苯等之芳香族烴溶媒；丙酮、2-丁酮之類的酮溶媒；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮等之醯胺溶媒；甲醇、乙醇等之醇溶媒；二甲基亞砷等之亞砷溶媒；乙酸乙酯等之酯溶媒、或此等與水之混合溶媒，適合地為酮溶媒、醚溶媒、或此等任一者之溶媒與水之混合溶媒，更適合地為四氫呋喃與水之混合溶媒。

【0045】胺基之保護基為第三丁氧基羰基的情形，本步驟所使用的酸係通常只要不是會阻礙反應者，則未特別限定，但可列舉鹽酸等之鹵化氫類；p-甲苯磺酸、甲烷磺酸等之磺酸類；乙酸、三氟乙酸等之羧酸類；硫酸、或磷酸等，適合地為鹽酸、p-甲苯磺酸、甲烷磺酸或三氟乙酸，更適合地為p-甲苯磺酸。

【0046】胺基之保護基為第三丁氧基羰基的情形，本步驟所使用的酸之量，係相對於化合物(3)，而通常為1~10當量，適合地為1~5當量，更適合地為2~3當量。

【0047】胺基之保護基為第三丁氧基羰基的情形，本步驟之反應溫度，係通常為0℃~100℃，適合地為20℃~80℃，更適合地為50℃~70℃。

【0048】胺基之保護基為第三丁氧基羰基的情形，本步驟之反應時間，係通常為1小時~24小時，適合地為2小時~12小時，更適合地為4小時~8小時。

【0049】上述各步驟之生成物，係可作為游離化合物或其鹽，而於反應結束後，因應必要，藉由通常方法，例如：(1)將反應液直接濃縮的方法、(2)藉由過濾而去除觸媒等之不溶物，且濃縮濾液的方法、(3)於反應液中添加水及與水不混和的溶媒(例如，二氯甲烷、二乙基醚、乙酸乙酯、甲苯等)，而提取生成物的方法、(4)濾取結晶化或沉澱的生成物的方法等，自反應混合物單離。所單離的生成物可因應必要，藉由通常方法，例如：再結晶、再沉澱、各種層析等，而純化。或者，各步驟之生成物亦可不單離或純化即用於下一步驟。

【0050】藉由本發明所獲得的化合物(4)或其藥理上可容許的鹽，亦有作為游離體或溶媒合物而存在的情形，此等之溶媒合物亦包含於本發明的範圍。

【0051】就藥理上可容許的鹽而言，作為與酸的酸加成鹽，可列舉例如氟化氫酸鹽、鹽酸鹽、溴化氫酸鹽、碘化氫酸鹽等之鹵化氫酸鹽；硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等之無機酸鹽；甲烷磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽等之低級烷磺酸鹽；苯磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽等之芳基磺酸鹽；乙酸、蘋果酸、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽等之有機酸鹽；及鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽等之胺基酸鹽。

【0052】又，作為與鹼之鹼加成鹽，可列舉例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等之鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等之鹼土類金屬鹽；銨鹽等之無機鹽；二苄基胺鹽、味啉鹽、苯基甘胺酸烷基酯鹽、乙二胺鹽、N-甲基葡萄糖胺鹽、二乙基胺鹽、三乙基胺鹽、環己基胺鹽、二環己基胺鹽、N,N'-二苄基乙二胺鹽、二乙醇胺鹽、N-苄基-N-(2-苯基乙氧基)胺鹽、哌啶鹽、四甲基銨鹽、參(羥基甲基)胺基甲烷鹽等之有機胺鹽；精胺酸鹽等之胺基酸鹽等

【0053】就溶媒合物而言，只要為藥理上可容許者，則未特別限定，但具體而言，水合物、乙醇合物等為較佳，水合物為更佳。又，化合物(4)中氮原子係存在，但該氮原子亦可為N-氧化物體，此等溶媒合物及N-氧化物體亦包含於本發明之範圍。

## [實施例]

【0054】以下，藉由參考例及實施例以具體說明本發明，但並不受此方法任何限定。

實施例中之「 $^1\text{H-NMR}$ 」意指「核磁共振光譜」。利用層析的分離純化處所記載之溶出溶媒的比率，未特別記載的情形係表示體積比。「 $^1\text{H-NMR}$ 」之括弧內表示測定溶媒，全部使用TMS(四甲基矽烷)作為內部標準物質。 $^1\text{H-NMR}$ 中的多重度係意指s=單峰、d=二重峰、t=三重峰、q=四重峰、m=多重峰、及br=寬廣。

【0055】又，於本說明書中，使用以下的縮寫。

$\text{CDCl}_3$ ：氘化氯仿、

$\text{CD}_3\text{OD}$ ：氘化甲醇、

Boc：第三丁氧基羰基。

【0056】又，所獲得的化合物之光學純度係以下列HPLC分析條件來測定。

(2S)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2- { [1-(反式-4-甲基環己基)-1H-咪唑-4-基]甲基 } 吉草酸·(S)-2-胺基丙醇鹽之光學純度測定條件：

管柱：CHIRALAGP 4.6mm I.D.×250mm(5 $\mu\text{m}$ )、

移動相：甲醇/10mM 磷酸緩衝液(pH 7)=5/95

溫度：35 $^\circ\text{C}$ 、

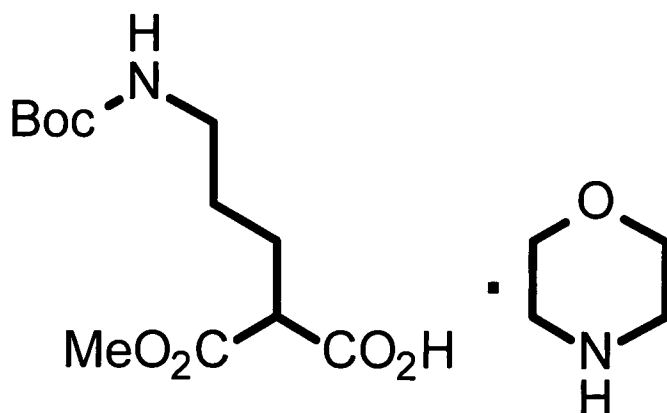
流速：0.5mL/分鐘、

檢測法：UV，於220nm、

保持時間：R體：5.9分鐘，S體：7.3分鐘。

【0057】(實施例1)

(1-1) 5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-甲氧基羰基)吉  
草酸 味啉鹽

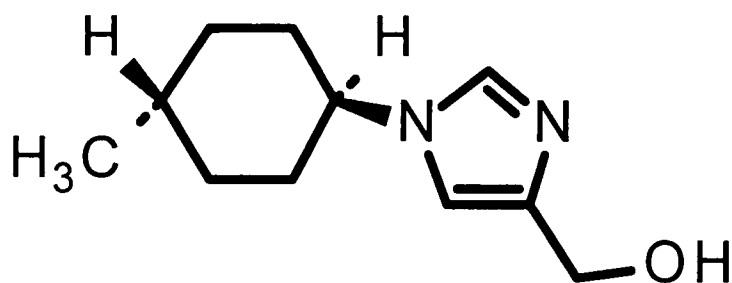


於 0°C 滴加三乙基胺 (51.0g) 至二碳酸二第三丁酯 (100.0g) 及 3-氯丙基胺鹽酸鹽 (71.5g) 之甲醇 (400mL) 溶液中，於同溫度攪拌 16 小時。於反應液中添加甲苯 (400mL) 及水 (400mL)，分液後，將有機層以水洗淨。於有機層中添加甲苯 400mL，並減壓濃縮至 300mL 後，添加 N,N-二甲基乙醯胺 (210mL)，並減壓濃縮至 300mL。於此溶液中添加碳酸鉀 (126.66g)、溴化四丁基銨 (44.32g)、丙二酸二甲酯 (90.82g) 及 N,N-二甲基乙醯胺 (100mL)，於 55°C 攪拌 20 小時。於反應液中添加甲苯 (400mL) 及水 (700mL)，分液後，依序將有機層以水、1M 氫氧化鈉水溶液及水洗淨後，減壓濃縮至 150mL。於此溶液中添加甲醇 (1870mL) 及 1M 氫氧化鈉水溶液 (430.8mL)，並於 0°C 攪拌 27.5 小時。於反應液中添加濃鹽酸 (2.5mL)，並將 pH 調整為 7-9，減壓濃縮至 375mL。於反應液中添加乙酸乙酯 (500mL) 後，添加濃鹽酸 (35.1mL)，並將 pH 調整至 2.2-2.5，分液。將水層以乙酸乙酯 (500mL) 提取，混合有機層後，減壓下，脫水濃縮而調製為乙酸乙酯 (250mL)。於獲得的溶液中添

加乙酸乙酯(500mL)及味啉(37.5g)，並攪拌整夜。過濾析出的結晶，以乙酸乙酯洗淨後，減壓乾燥而獲得標題化合物(136.1g、產率81.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 6.79(1H,t,J = 5.5Hz), 3.61(4H,t,J = 4.9Hz), 3.58(3H,s), 3.14(1H,t,J = 7.8Hz), 2.90-2.80(6H,m), 1.74-1.59(2H,m), 1.37(9H,s), 1.34-1.25(2H,m)。

【0058】(1-2) [1-(反式-4-甲基環己基)-1H-咪唑-4-基]甲醇

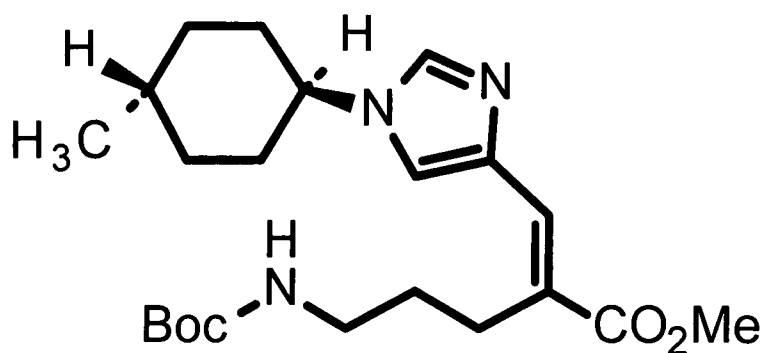


將N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(77.4g)與異氰基乙酸乙酯(70.0g)之甲醇(56mL)溶液於5~10°C攪拌4小時。將反應液冷卻至0°C，添加水(5.3mL)及反式-4-甲基環己基胺(105.1g)，並於60~65°C攪拌24小時。將反應冷卻至室溫，添加甲苯(420mL)、10%食鹽水(280mL)及濃鹽酸(68mL)，分液後，將有機層以10%食鹽水(140mL)洗淨。於有機層中添加10%食鹽水(280mL)及濃鹽酸(78.4g)並分液後，於有機層再添加10%食鹽水(210mL)及濃鹽酸(31.3g)作分液。將氫化鈉(70.0g)溶解於水層後，添加甲苯(420mL)及50%氫氧化鈉水溶液(85mL)，分液後，於有機層中添加甲苯(350mL)，減壓下，脫水濃縮而調製為甲

苯(420mL)溶液。將此溶液冷卻至0℃，滴加氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉(70%甲苯溶液)(207.4g)，於室溫攪拌1小時。將反應液冷卻至0℃，滴加12.5%氫氧化鈉水溶液(700mL)後，於室溫攪拌1小時。將溶液分液後，將有機層依序以12.5%氫氧化鈉水溶液(700mL)及20%食鹽水(140mL)洗淨，於有機層中添加甲苯(140mL)、1-丁醇(14mL)、水(280mL)及濃鹽酸(48mL)並分液。再於有機層中添加水(140mL)及濃鹽酸(2mL)並分液。合併水層，添加活性碳(10.5g)並攪拌1小時後，將活性碳過濾，活性碳以水(210mL)洗淨。將濾液及洗淨液合併，添加氫化鈉(140g)、甲苯(980mL)及50%氫氧化鈉水溶液(42mL)，分液後，將有機層於減壓下、脫水濃縮而調製為甲苯(210mL)溶液。將此溶液於50-55℃攪拌30分鐘後，冷卻至室溫，滴加庚烷(560mL)，並於同溫度攪拌3小時。過濾析出的結晶，以甲苯/庚烷(1/4)混合溶液洗淨後，減壓乾燥而獲得標題化合物(77.2g、產率64.2%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 7.49(1H,s), 6.91(1H,s), 4.58(2H,s), 3.83(1H,tt,J = 12.0,3.9Hz), 2.10-2.07(2H,m), 1.87-1.84(2H,m), 1.70-1.61(2H,m), 1.48-1.42(1H,m), 1.15-1.06(2H,m), 0.95(3H,d,J = 6.5Hz)。

【0059】(1-3)(2E)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-{[1-反式-4-甲基環己基]-1H-咪唑-4-基}亞甲基}吉草酸甲酯

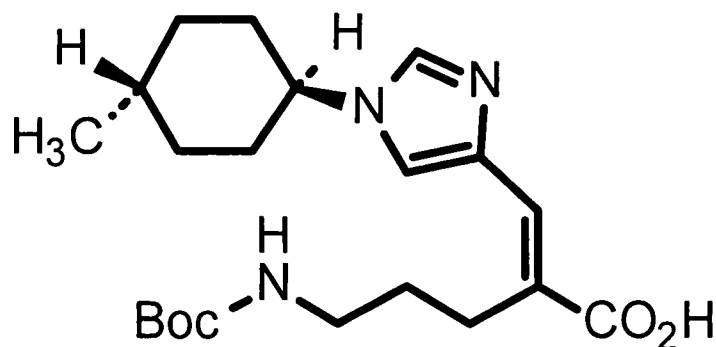


將(1-2)所獲得的化合物(50.0g)溶解於甲苯(350mL)及乙酸(150mL)混合溶液後，於30℃添加2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧自由基(966mg)及過碘酸(orthoperiodic acid)(16.9g)，並於30-35℃攪拌1小時。於反應液中添加10%亞硫酸氫鈉水溶液(150mL)，於室溫攪拌30分鐘後，添加甲苯(400mL)，並減壓濃縮至300mL。於此溶液再添加甲苯(400mL)，再次減壓濃縮至300mL後，添加甲苯(500mL)、水(200mL)及50%氫氧化鈉水溶液(118mL)。分液，將有機層以20%食鹽水(150mL)洗淨後，添加甲苯(200mL)，減壓下，脫水濃縮而調製為甲苯(400mL)溶液。於此溶液中添加(1-1)所獲得的化合物(116.5g)、N,N-二甲基甲醯胺(175mL)及乙酸(4.2mL)，減壓下，脫水回流8小時。將反應冷卻至室溫，添加甲苯(400mL)，以5%碳酸氫鈉水(400mL)洗淨3次及以10%食鹽水(250mL)洗淨1次後，將有機層於減壓下，脫水濃縮而調製為甲苯(900mL)溶液。於35~40℃添加活性碳(15g)於此溶液中，於同溫度攪拌30分鐘後，過濾，活性碳以甲苯洗淨。將濾液及洗淨液合併，減壓濃縮至250mL後，於室溫滴加庚烷(500mL)。於同溫度攪拌1.5小時後，冷卻至0℃，

並攪拌1小時。過濾析出的結晶，以甲苯/庚烷(1/2)混合溶液洗淨後，減壓乾燥而獲得標題化合物(85.0g、產率81.5%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 7.59(1H,s), 7.47(1H,s), 7.15(1H,s), 7.08(1H,brs), 3.92-3.87(1H,m), 3.78(3H,s), 3.16-3.12(2H,m), 2.96(2H,t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.14-2.11(2H,m), 1.90-1.87(2H,m), 1.77-1.65(5H,m), 1.47(9H,s), 1.17-1.10(2H,m), 0.96(3H,d,  $J = 6.5\text{Hz}$ )。

【0060】(1-4) (2E)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-{ [1-反式-4-甲基環己基]-1H-咪唑-4-基 } 亞甲基 } 吉草酸

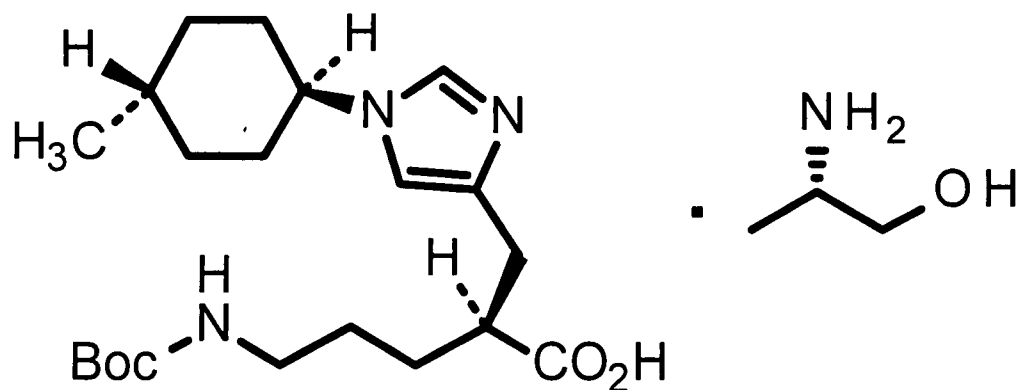


將(2E)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2- { [1-反式-4-甲基環己基]-1H-咪唑-4-基 } 亞甲基 } 吉草酸甲酯(50.0g)及7.4%氫氧化鈉水溶液(300mL)溶解於甲醇(1000mL)及四氫呋喃(200mL)之混合溶液，將此反應液於室溫下攪拌24小時。將反應液減壓濃縮至300mL後，添加甲醇(200mL)及濃鹽酸(60.78g)，於室溫下攪拌18小時。過濾析出的結晶，以甲醇/水(2:3)混合溶液洗淨後，減壓乾燥，獲得標題化合物(44.87g、產率93.0%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 7.67(1H,s), 7.62(1H,s), 7.21(

1H,s), 6.77(1H,t,J = 4.9Hz), 3.96-3.86(1H,m), 3.20-3.13(2H,m), 2.92(2H,t,J = 7.3Hz), 2.18-2.07(2H,m), 1.93-1.83(2H,m), 1.82-1.61(4H,m), 1.47(9H,s), 1.18-1.09(2H,m), 0.96(3H,d,J = 6.5Hz)。

【0061】(1-5)(2S)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-{ [1-(反式-4-甲基環己基)-1H-咪唑-4-基]甲基 } 吉草酸·(S)-2-胺基丙醇鹽

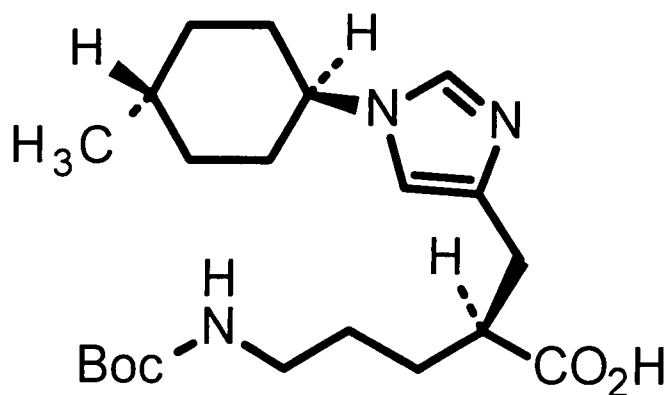


將(1-4)所獲得的化合物(5.0g)、(S)-1-[(R)-2-(二-第三丁基膦基)二茂鐵基]-乙基-二-2-甲基苯基膦(Solvias公司製、160.3mg)及二氯(苯)鈦二聚物(63.9mg)溶解於經脫氣的甲醇(25mL)，於氫氣加壓條件下(700kPa)、60℃，攪拌40小時。將反應冷卻至室溫，氮氣取代後，添加甲醇(60mL)及活性碳(250mg)並攪拌15分鐘。過濾活性碳，以甲醇(25mL)洗淨後，將濾液減壓濃縮至25mL。重複2次於此溶液中添加甲苯(50mL)，減壓濃縮至25mL後，再添加甲苯(50mL)減壓濃縮至25mL的操作。於此溶液中添加四氫呋喃(75mL)、(S)-2-胺基-1-丙醇(1.2mL)，並攪拌4日。過濾析出的結晶後，將結晶以四氫呋喃洗淨，減壓乾燥，獲得標題化合物(5.11g、光學純度：96%ee、

產率 86.2%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$  : 7.57(1H,s), 6.94(1H,s), 3.98-3.85(1H,m), 3.69-3.64(1H,m), 3.47-3.42(1H,m), 3.29-3.23(1H,m), 3.01(2H,t,  $J = 6.5\text{Hz}$ ), 2.84(1H,dd,  $J = 14.6, 8.4\text{Hz}$ ), 2.55(1H,dd,  $J = 14.6, 6.2\text{Hz}$ ), 2.52-2.45(1H,m), 2.03(2H,d,  $J = 12.7\text{Hz}$ ), 1.83(2H,d,  $J = 13.3\text{Hz}$ ), 1.71(2H,q,  $J = 12.5\text{Hz}$ ), 1.60-1.44(5H,m), 1.41(9H,s), 1.23-1.20(3H,m), 1.18-1.09(2H,m), 0.94(3H,d,  $J = 6.8\text{Hz}$ )。

【0062】(1-6) (2S)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-[1-(反式-4-甲基環己基)-1H-咪唑-4-基]甲基} 吉草酸

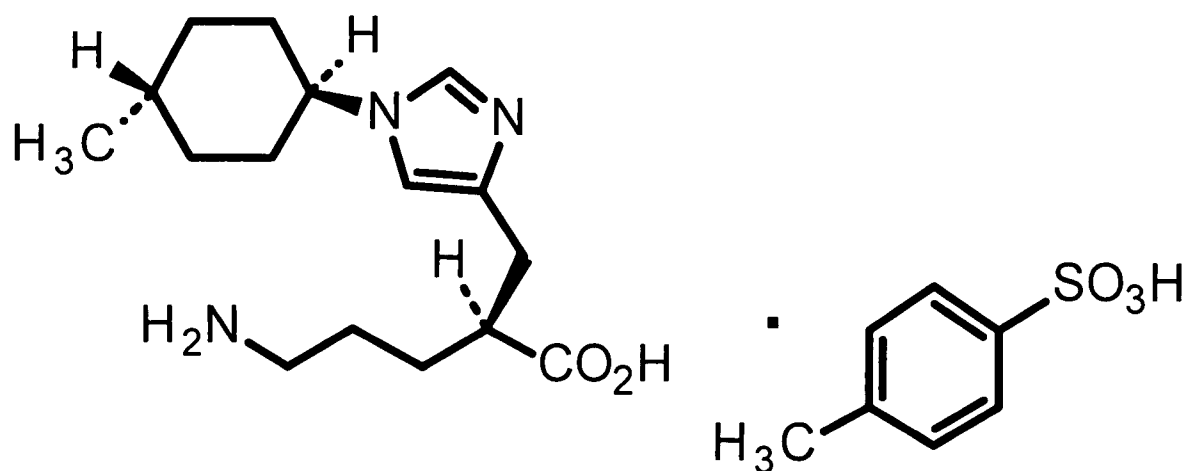


將(1-5)所獲得的化合物(40.0g)溶解於四氫呋喃(400mL)及水(160mL)之混合溶媒後，添加濃鹽酸(7.3mL)及氯化鈉(40g)而分液，將有機層以20%(w/w)食鹽水(160mL)洗淨3次。將有機層於減壓下脫水濃縮，而調製為甲苯(320mL)溶液，添加四氫呋喃(80mL)後，加熱至83℃而將析出的結晶溶解。冷卻至室溫而整夜攪拌後，再於0℃攪拌3小時，過濾析出的結晶。將結晶以甲苯/四氫呋喃(4/1)混合溶液洗淨後，減壓乾燥，獲得標題化合

物 (30.9g、產率 92.1%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 7.59(1H,s), 6.73(1H,s), 4.67(1H,brs), 3.85-3.80(1H,m), 3.12-3.08(2H,m), 2.88(1H,dd,  $J=15.2,8.8\text{Hz}$ ), 2.79(1H,dd,  $J=15.2,3.6\text{Hz}$ ), 2.70-2.64(1H,m), 2.13-2.06(2H,m), 1.90-1.82(2H,m), 1.79-1.52(5H,m), 1.49-1.44(2H,m), 1.43(9H,s), 1.15-1.05(2H,m), 0.95(3H,d,  $J=6.5\text{Hz}$ )。

【0063】(1-7) (2S)-5-胺基-2- { [1-(反式-4-甲基環己基)-1H-咪唑-4-基]甲基 } 吉草酸 p-甲苯磺酸鹽



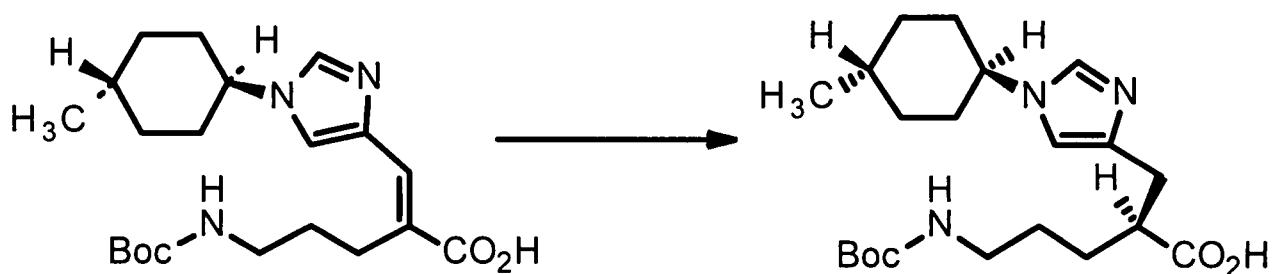
於四氫呋喃 (100mL) 中使 (1-6) 所獲得的化合物 (25.0g) 及 p-甲苯磺酸·1水合物 (13.3g) 溶解後，於此溶液中添加活性碳 (1.25g)，並於 20~30℃ 攪拌 1 小時。將活性碳過濾，以四氫呋喃 (50mL) 洗淨。將濾液與洗淨液合併，添加 p-甲苯磺酸·1水合物 (13.3g) 及水 (7.5mL)，並加熱回流 6 小時。將反應冷卻至室溫，添加三乙基胺 (7.7g)，室溫下，攪拌整夜。於反應液中滴加四氫呋喃 (350mL)，於室溫攪拌 3 小時後，過濾析出的結晶。以四氫呋喃 /

水(50/1)混合溶液洗淨後，減壓乾燥，獲得標題化合物(27.7g、產率93.5%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$ : 8.18(1H,s), 7.70(2H,d,J = 8.1Hz), 7.22(2H,d,J = 7.5Hz), 7.16(1H,s), 4.06(1H,tt,J = 12.0, 3.9Hz), 2.94-2.86(3H,m), 2.69(1H,dd,J = 14.6,5.8Hz), 2.62-2.59(1H,m), 2.36(3H,s), 2.08-2.05(2H,m), 1.86-1.83(2H,m), 1.76-1.46(7H,m), 1.18-1.11(2H,m), 0.94(3H,d,J = 6.5Hz)。

【0064】(實施例2)

(2-1) (2S)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2- { [1-(反式-4-甲基環己基)-1H-咪唑-4-基]甲基 } 吉草酸



使用數種觸媒而進行不對稱還原。將所獲得的標題化合物之反應變換率及光學純度以下列HPLC分析條件測定。

反應變換率測定：

管柱：Waters XBridge C18 4.6mm I.D.×150mm(3.5μm)、

移動相：(A)10mM乙酸銨水溶液、(B)乙腈、

梯度條件：B：濃度；20%(0-5分鐘)，20-90%(5-20分鐘)，90%(20-24分鐘)、

溫度：40℃、

流速：1.0mL/分鐘、

檢測法：UV，於215nm

保持時間：原料：15.8分鐘，生成物：13.7分鐘、

反應變換率 = 生成物之波峰面積 / (原料之波峰面積 + 生成物之波峰面積)。

光學純度測定條件：

管柱：CHIRALAGP 4.6mm I.D. × 250mm (5μm)、

移動相：甲醇 / 10mM 磷酸緩衝液 (pH 7) = 5/95

溫度：35℃、

流速：0.5mL/分鐘、

檢測法：UV於220nm、

保持時間：R體：5.9分鐘，S體：7.3分鐘。

**【0065】** (i) 使用 (S)-1-[(R)-2-(二-第三丁基膦基)二茂鐵基]-乙基-二-2-甲基苯基膦及 [RuCl<sub>2</sub>(苯)]<sub>2</sub> 的不對稱還原

將 [(第三丁氧基羰基)胺基]-2-{ [1-(反式-4-甲基環己基)-1H-咪唑-4-基] 亞甲基 } 吉草酸 (50.0mg)、(S)-1-[(R)-2-(二-第三丁基膦基)二茂鐵基]-乙基-二-2-甲基苯基膦 (2.40mg) 及 二氯(苯)鈦(II)(二聚物) (0.96mg) 添加至高壓滅菌器容器，實施氮氣取代後，於氮氣環境下添加減壓脫氣的甲醇 (0.5mL)。將容器內作氫取代，以氫氣加壓至 600-800kPa 後，加熱至 60℃，攪拌 42 小時。將反應液冷卻至室溫後，將產物作 HPLC 分析，求得反應變換率及光學純度 (反應變換率：100%，光學純度：91.5% ee)。

**【0066】** (ii) 使用 (αS,αS)-2,2'-雙(α-N,N-二甲基胺基

苯基甲基)-(R,R)-1,1'-雙[二-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-膦基]-二茂鐵及[RuCl<sub>2</sub>(苯)]<sub>2</sub>的不對稱還原

將[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-[1-(反式-4-甲基環己基)-1H-咪唑-4-基]亞甲基}吉草酸(50.0mg)、(αS,αS)-2,2'-雙(α-N,N-二甲基胺基苯基甲基)-(R,R)-1,1'-雙[二-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-膦基]-二茂鐵(4.44mg)及二氯(苯)鈦(II)(二聚物)(0.96mg)添加至高壓滅菌器容器，實施氮氣取代後，於氮氣環境下添加減壓脫氣的甲醇(0.5mL)。將容器內作氫取代，以氫氣加壓至600-800kPa後，加熱至60℃，攪拌42小時。將反應液冷卻至室溫後，將產物作HPLC分析，求得反應變換率及光學純度(反應變換率：100%，光學純度：88.6%ee)。

【0067】(iii)使用(αS,αS)-2,2'-雙(α-N,N-二甲基胺基苯基甲基)-(R,R)-1,1'-雙[二-(3,5-二甲基苯基)膦基]-二茂鐵及[RuCl<sub>2</sub>(苯)]<sub>2</sub>的不對稱還原

將[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-[1-(反式-4-甲基環己基)-1H-咪唑-4-基]亞甲基}吉草酸(50.0mg)、(αS,αS)-2,2'-雙(α-N,N-二甲基胺基苯基甲基)-(R,R)-1,1'-雙[二-(3,5-二甲基苯基)膦基]-二茂鐵(3.93mg)及二氯(苯)鈦(II)(二聚物)(0.96mg)添加至高壓滅菌器容器，實施氮氣取代後，於氮氣環境下添加減壓脫氣的甲醇(0.5mL)。將容器內作氫取代，以氫氣加壓至600-800kPa後，加熱至60℃，攪拌42小時。將反應液冷卻至室溫後，將產物作HPLC分析，求得反應變換率及光學純度(反應變換率：100%，光學純度：89.2%ee)。

[產業上之可利用性]

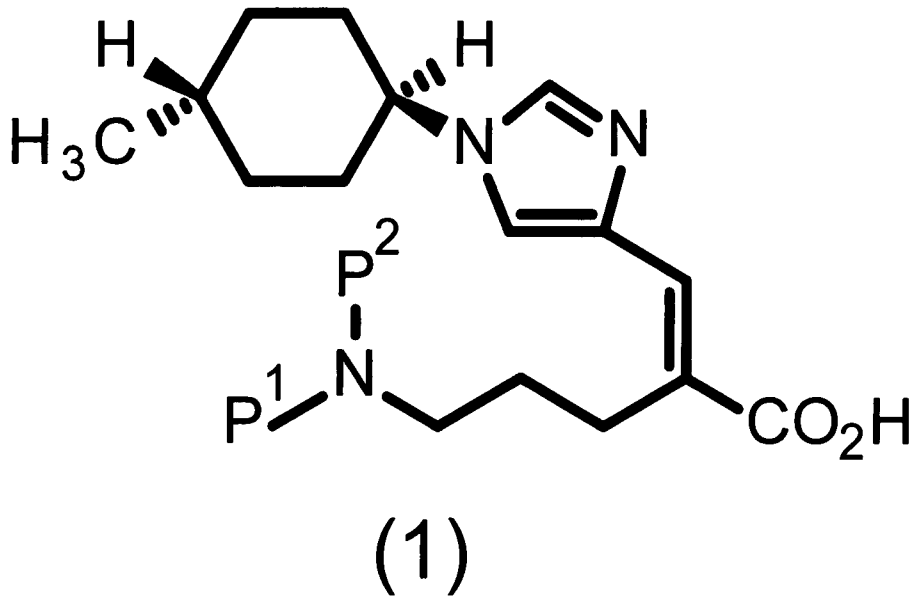
【0068】可藉由本發明，而效率佳且以簡便的操作來製造具有優異TAFIa阻礙活性之經環烷基取代的光學活性吉草酸衍生物。

【符號說明】

無。

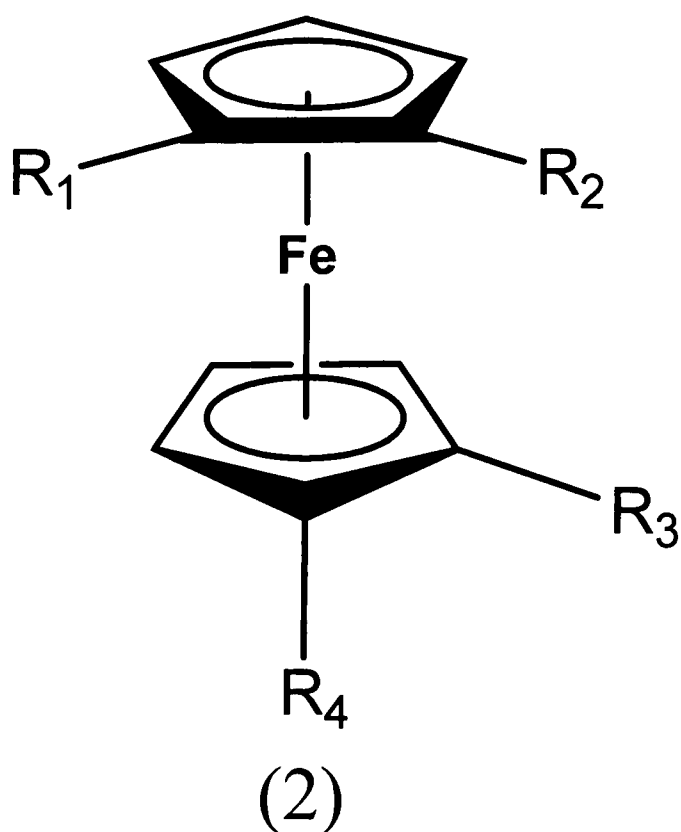
## 申請專利範圍

1. 一種式(3)所表示的化合物之製造方法，其係藉由將式(1)所表示的化合物，

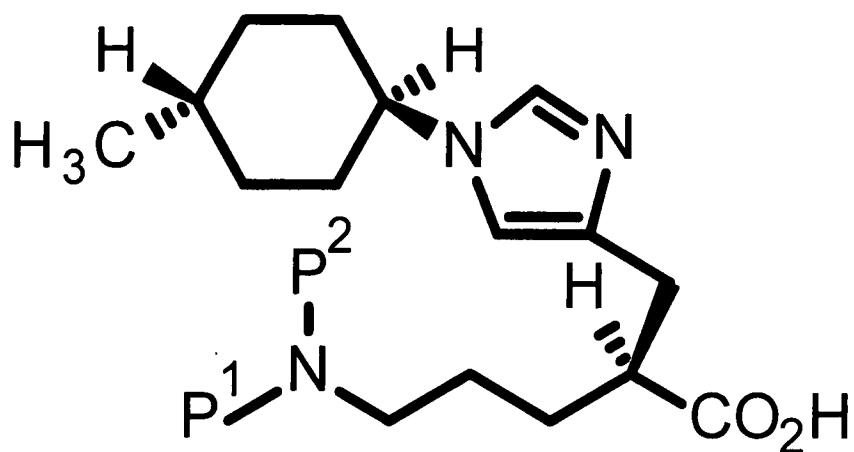


[式中， $P^1$ 及 $P^2$ 各自獨立表示氫原子或胺基之保護基]，

於惰性溶媒中，於式(2)所表示的不對稱配位子



[式中， $R^1$ 表示(S)-乙基-二-2-甲基苯基膦基、(S)- $\alpha$ -N,N-二甲基胺基苯基甲基， $R^2$ 表示二-第三丁基膦基、二(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-膦基、二(3,5-二甲基苯基)-膦基， $R^3$ 表示(S)- $\alpha$ -N,N-二甲基胺基苯基甲基、或氫原子， $R^4$ 表示二(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-膦基、二(3,5-二甲基苯基)-膦基、或氫原子]，及鈦觸媒存在下，或由該不對稱配位子及鈦觸媒預先生成的不對稱過渡金屬錯合物觸媒存在下，使氫氣反應，而製造式(3)所表示的化合物



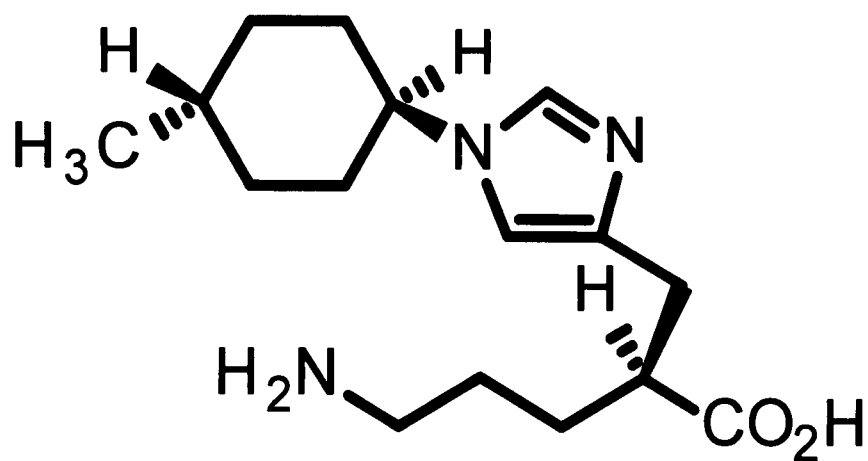
(3)

[式中，P<sup>1</sup>及P<sup>2</sup>表示與前述同意義]。

- 2.如請求項1之製造方法，其中P<sup>1</sup>及P<sup>2</sup>之至少一者為第三丁氧基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基甲矽基乙氧基羰基、烯丙氧基羰基、苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基、9-芴基甲基氧基羰基、苄基、4-甲氧基苄基、2,3-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、二苯基甲基、三苯基甲基、甲醯基、乙醯基、三甲基乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、苯甲醯基、苯磺醯基、p-甲苯磺醯基、2-硝基苯磺醯基、4-硝基苯磺醯基、或2,4-二硝基苯磺醯基。
- 3.如請求項1之製造方法，其中P<sup>1</sup>及P<sup>2</sup>之至少一者為第三丁氧基羰基。
- 4.如請求項1之製造方法，其中P<sup>1</sup>及P<sup>2</sup>之一者為第三丁氧基羰基，另一者為氫原子。
- 5.如請求項1至4中任一項之製造方法，其中不對稱配位子為(S)-1-[(R)-2-(二-第三丁基膦基)二茂鐵基]-乙基-

二-2-甲基苯基膦、 $(\alpha S, \alpha S)$ -2,2'-雙 $(\alpha-N, N$ -二甲基胺基苯基甲基)- $(R, R)$ -1,1'-雙[二-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-膦基]-二茂鐵、或 $(\alpha S, \alpha S)$ -2,2'-雙 $(\alpha-N, N$ -二甲基胺基苯基甲基)- $(R, R)$ -1,1'-雙[二-(3,5-二甲基苯基)膦基]-二茂鐵。

6. 如請求項1至4中任一項之製造方法，其中不對稱配位子及釕觸媒為 $(S)$ -1- $[(R)$ -2-(二-第三丁基膦基)二茂鐵基]-乙基-二-2-甲基苯基膦及 $[RuCl_2(苯)]_2$ 、 $(\alpha S, \alpha S)$ -2,2'-雙 $(\alpha-N, N$ -二甲基胺基苯基甲基)- $(R, R)$ -1,1'-雙[二-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-膦基]-二茂鐵及 $[RuCl_2(苯)]_2$ 、或 $(\alpha S, \alpha S)$ -2,2'-雙 $(\alpha-N, N$ -二甲基胺基苯基甲基)- $(R, R)$ -1,1'-雙[二-(3,5-二甲基苯基)膦基]-二茂鐵及 $[RuCl_2(苯)]_2$ 。
7. 如請求項1至4中任一項之製造方法，其中不對稱配位子及釕觸媒為 $(S)$ -1- $[(R)$ -2-(二-第三丁基膦基)二茂鐵基]-乙基-二-2-甲基苯基膦及 $[RuCl_2(苯)]_2$ 。
8. 如請求項1至7中任一項之製造方法，其中惰性溶媒為醇類。
9. 如請求項1至7中任一項之製造方法，其中惰性溶媒為甲醇。
10. 一種式(4)所表示的化合物或其藥理上可容許的鹽之製造方法，其係依據如請求項1至9中任一項記載的製造方法，而製造式(3)所表示的化合物，且進一步藉由對式(3)所表示的化合物，實施將胺基之保護基脫保護的步驟，而製造式(4)所表示的化合物或其藥理上可容許的鹽，



(4)

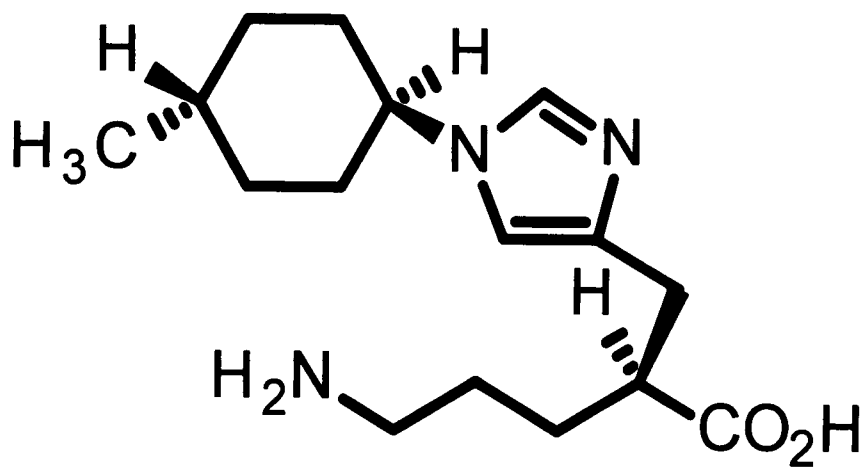
11. 一種式(4)所表示的化合物或其藥理上可容許的鹽之製造方法，其係依據如請求項1至9中任一項記載的製造方法，而製造式(3)所表示的化合物，且進一步藉由對式(3)所表示的化合物，實施

(a) 添加(S)-2-胺基-1-丙醇，而將化合物之鹽晶析的步驟，其次，

(b) 添加酸，而將鹽加以脫鹽的步驟，其次，

(c) 將胺基之保護基脫保護的步驟，

而製造式(4)所表示的化合物或其藥理上可容許的鹽，



(4)