



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201718462 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：105127037

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C07C211/27 (2006.01)

C07C233/05 (2006.01)

C07D207/06 (2006.01)

C07D207/448(2006.01)

C07D209/44 (2006.01)

C07D403/06 (2006.01)

C07D413/06 (2006.01)

A61K31/195 (2006.01)

(30)優先權：2015/08/25

世界智慧財產權組織

PCT/CN2015/087975

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG

(CH)

瑞士

(72)發明人：霍克 大衛 HOOK, DAVID (GB)；庫杰 KU, JIE (CN)；周建光 ZHOU,

JIANGUANG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 148 頁

(54)名稱

用於製備有機化合物及中間物的方法

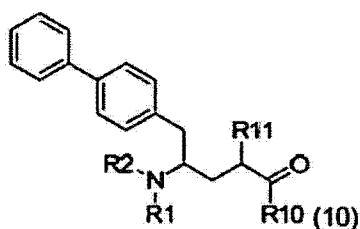
PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF ORGANIC COMPOUNDS AND INTERMEDIATES

(57)摘要

本發明係關於一種適用於合成醫藥上活性化合物，特定言之中性肽鏈內切酶(NEP)抑制劑及其前藥之新穎方法、新穎方法步驟及新穎中間物。

The invention relates to a novel process, novel process steps and novel intermediates useful in the synthesis of pharmaceutically active compounds, in particular neutral endopeptidase (NEP) inhibitors and prodrugs thereof.

特徵化學式：





201718462

【發明摘要】

申請日: 105.8.24

IPC分類:

C07C 211/23 (2006.01)

C07D 207/48 (2006.01)

209/44, 403/66, 413/66 (2006.01)

A61K 31/95 (2006.01)

【中文發明名稱】

用於製備有機化合物及中間物的方法

【英文發明名稱】

PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF ORGANIC
COMPOUNDS AND INTERMEDIATES

【中文】

本發明係關於一種適用於合成醫藥上活性化合物，特定言之中性肽鏈內切酶(NEP)抑制劑及其前藥之新穎方法、新穎方法步驟及新穎中間物。

【英文】

The invention relates to a novel process, novel process steps and novel intermediates useful in the synthesis of pharmaceutically active compounds, in particular neutral endopeptidase (NEP) inhibitors and prodrugs thereof.

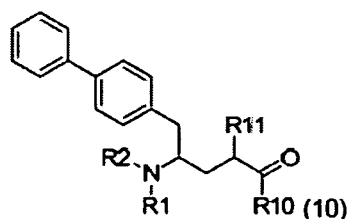
【指定代表圖】

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】

用於製備有機化合物及中間物的方法

【英文發明名稱】

PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF ORGANIC COMPOUNDS AND INTERMEDIATES

【技術領域】

本發明係關於一種適用於合成醫藥上活性化合物，特定言之中性肽鏈內切酶(NEP)抑制劑或其前藥之新穎方法、新穎方法步驟及新穎中間物。

【先前技術】

本發明係關於一種製備於合成醫藥上活性化合物，特定言之中性肽鏈內切酶(NEP)抑制劑(諸如描述於美國專利號4,722,810、美國專利號5,223,516、美國專利號4,610,816、美國專利號4,929,641、南非專利申請案84/0670、UK 69578、美國專利號5,217,996、EP 00342850、GB 02218983、WO 92/14706、EP 0034391 1、JP 06234754、EP 00361365、WO 90/09374、JP 07157459、WO 94/15908、美國專利號5,273,990、美國專利號5,294,632、美國專利號5,250,522、EP 00636621、WO 93/09101、EP 00590442、WO 93/10773、WO2008/031567及美國專利號5,217,996中之彼等)，特定言之於製備*N*-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4*S*)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2*R*)-甲基丁酸乙酯或其鹽中之關鍵中間物的方法。

在哺乳動物中，內源性心房利尿鈉肽(ANP)，亦稱為心房利尿鈉因子(ANF)，具有利尿劑、利尿鈉劑及血管舒張劑功能。天然ANF肽係代謝上失活的，特定言之藉由降解酶而失活，該酶已被識別為對應於酶中性肽鏈

內切酶(NEP, EC 3.4.24.11), 其亦負責例如腦啡肽之代謝失活。

在相關技術中, 已知經二芳基取代之膦酸衍生物, 其可用作中性肽鏈內切酶(NEP)抑制劑, 例如作為哺乳動物中之ANF-降解酶之抑制劑, 以便藉由抑制其降解為較低活性之代謝產物來延長並增強哺乳動物中ANF之利尿劑、利尿鈉劑及血管舒張劑性質。因而NEP抑制劑特別適用於治療回應於中性肽鏈內切酶(EC 3.4.24.11)之抑制之病況及病症, 特別係心血管病症諸如高血壓、腎功能不足(包括水腫及鹽滯留)、肺水腫及充血性心臟衰竭。

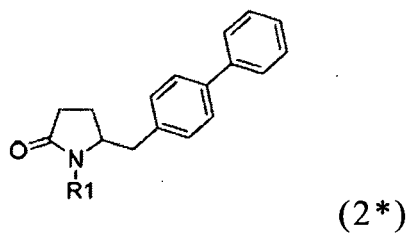
用於製備NEP-抑制劑之方法為已知。

US 5,217,996描述經二芳基取代之4-胺基丁酸醯胺衍生物, 其適用作中性肽鏈內切酶(NEP)抑制劑, 例如, 作為哺乳動物中之ANF-降解酶之抑制劑。作為一較佳實施例, US 5,217,996揭示N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2R)-甲基丁酸乙酯及其製備方法。

若干種二羧酸二肽中性肽鏈內切酶(NEP)抑制劑係由G.M.Ksander等人在*J. Med.Chem.* **1995**, 38, 1689-1700, 「Dicarboxylic Acid Dipeptide Neutral Endopeptidase Inhibitors」中進一步描述。尤其揭示N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2R)-甲基丁酸乙酯及其製備方法。

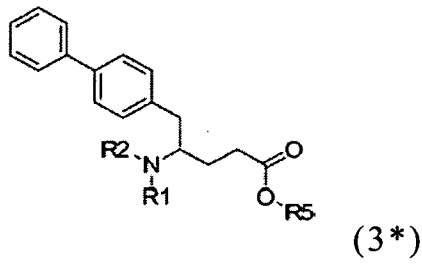
WO2008/083967描述一種用於生產NEP抑制劑或其前藥, 特定言之N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2R)-甲基丁酸乙酯或其鹽之方法, 該方法經由中間物, 諸如:

-根據式(2*)之化合物或其互變異構體或鹽,



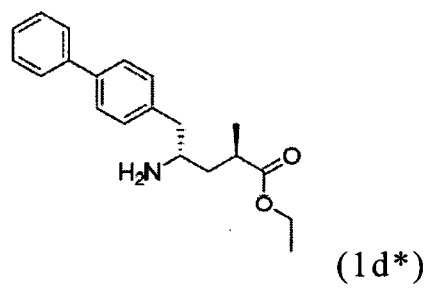
其中R1為氫或氮保護基；

-式(3*)化合物或其鹽，



其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，且R5為氫或C₁-C₇-烷基；及
特定言之，

-式(1d*)化合物

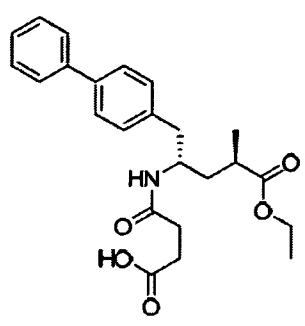


或其鹽。

式(1d)化合物至N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-
胺基-(2R)-甲基丁酸乙酯(相關技術中已知為AHU377)或其鹽之轉化已描
述於例如WO2008/083967中之子節B-3中。

本發明之一目標為提供一種製備NEP抑制劑或其前藥之方法的替代反
應路徑。特定言之，一目標為提供一種製備根據式(1c)之N-(3-羧基-1-側氧
基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2R)-甲基丁酸乙酯或其鹽之方法

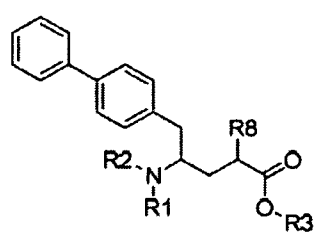
的替代反應路徑，



(1c)。

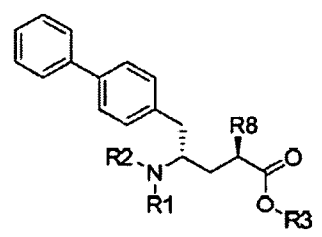
【發明內容】

本發明提供用於製備根據式(1)之化合物或其鹽之新穎方法，

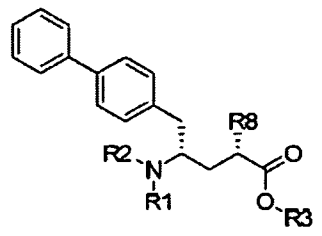


(1)

其較佳地具有根據式(1a)或(1b)，更佳(1a)之組態，



(1a)；



(1b)；

其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經

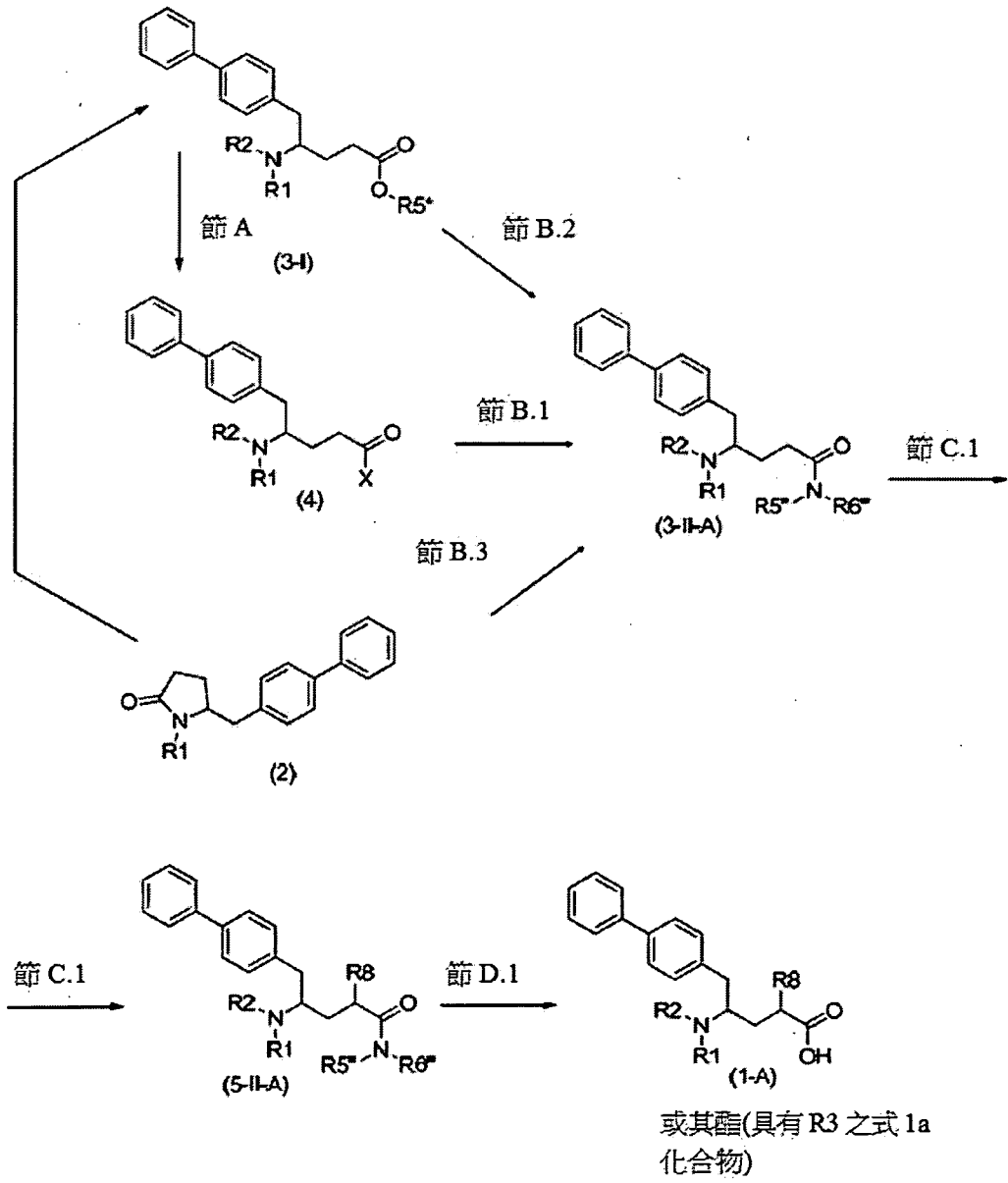
取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R₃為氫或C₁-C₇-烷基；較佳氫或乙基，且

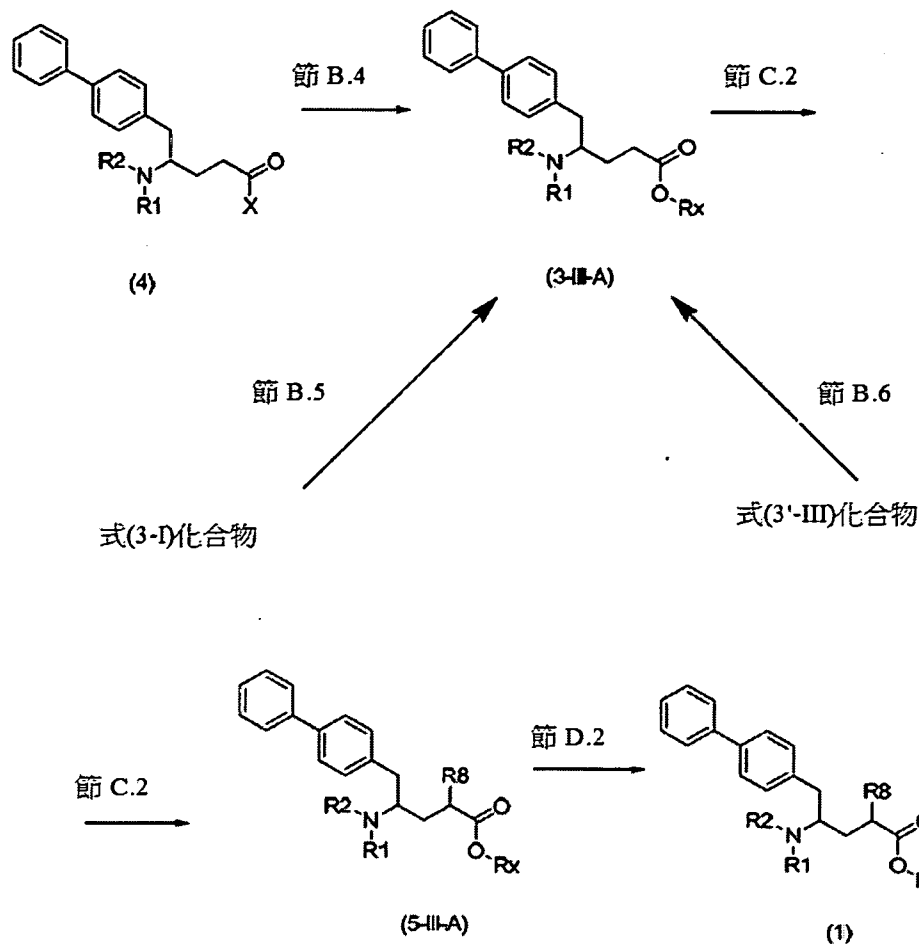
R₈為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基。

根據本發明之用於生產根據式(1)之化合物之新穎方法係匯總於以下反應圖1至5中。

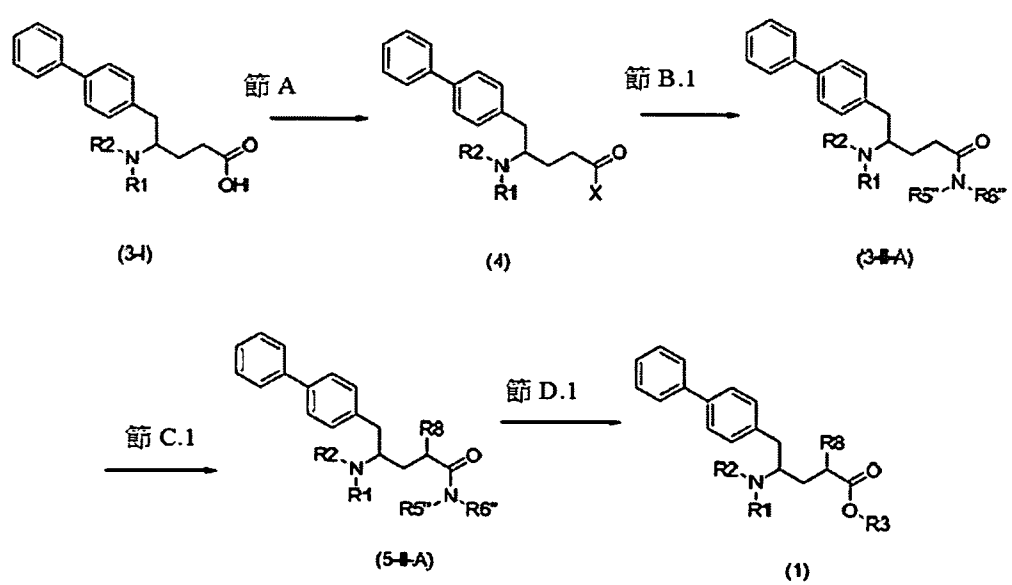
反應圖1：形成鹽胺/烷基化鹽胺/水解為(1-A)



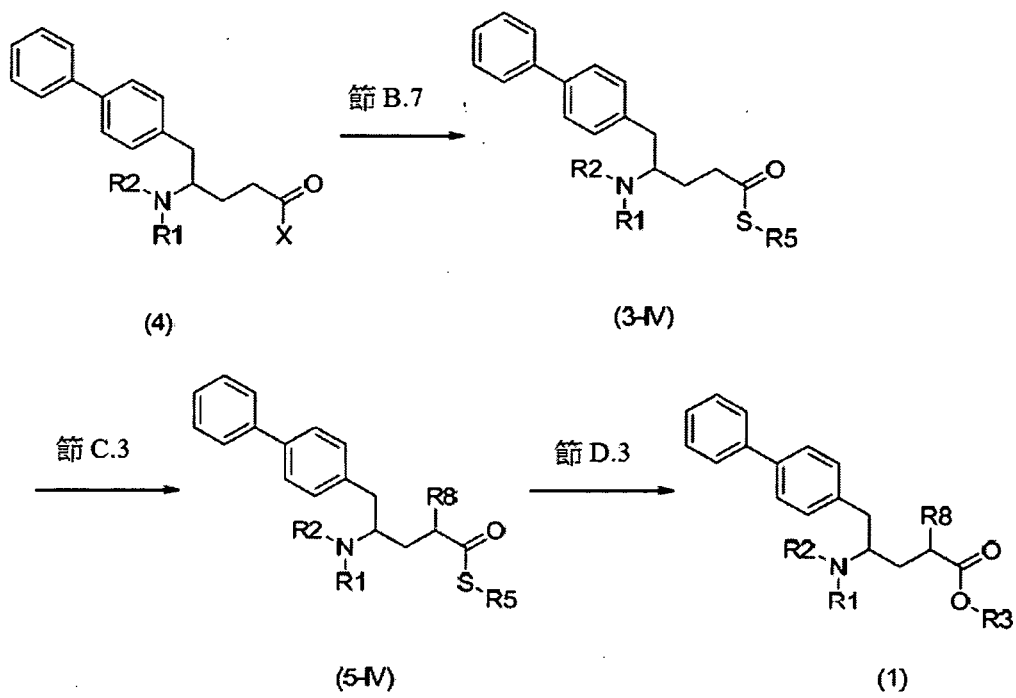
反應圖2：形成酯/烷基化酯/水解為(1)：



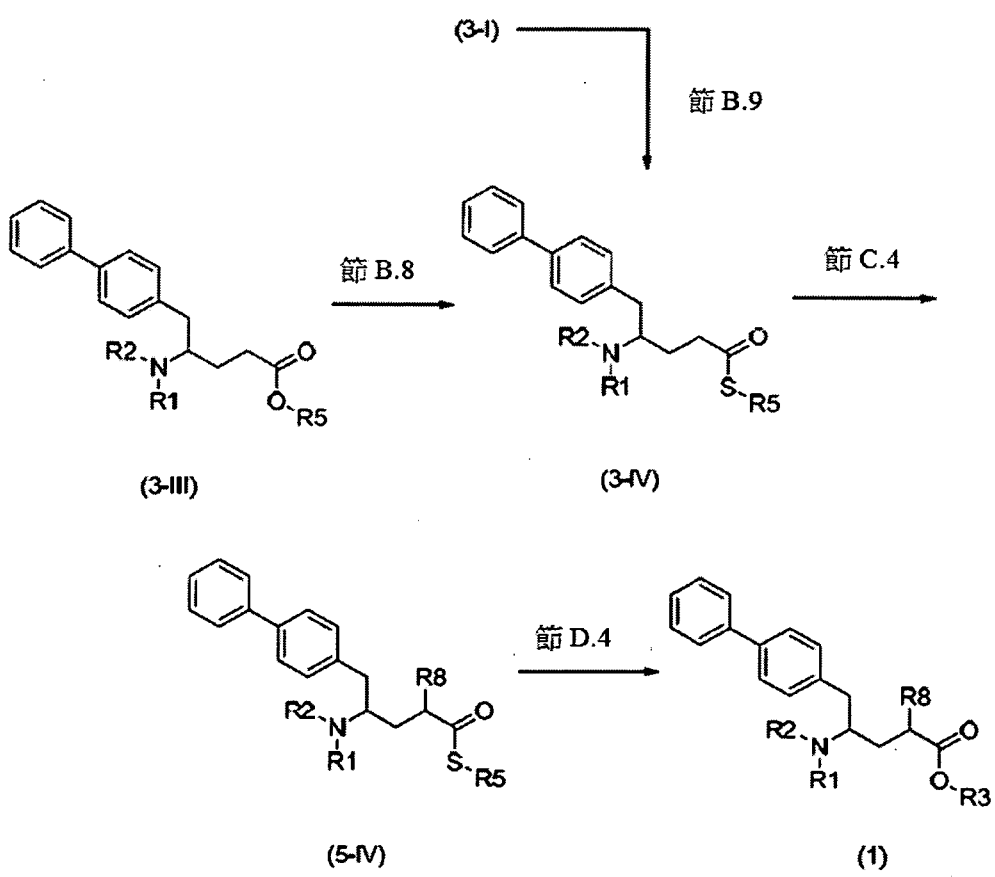
反應圖3：形成醯氯/醯胺/烷基化醯胺/水解為(1)：



反應圖4：形成硫酯/烷基化硫酯/水解為(1)：



反應圖5：形成硫酯/烷基化硫酯/水解為(1)：

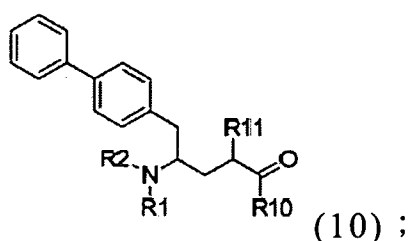


如上所述之式(1)化合物或其鹽(特定言之其中R1為H，R2為第三丁氧

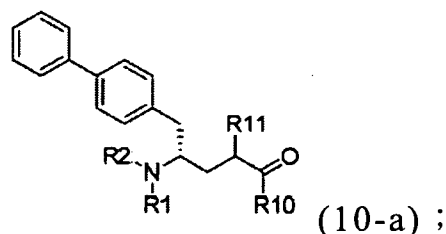
基羰基，R8為甲基且R3為乙基)至NEP抑制劑或其前藥(特定言之N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2R)-甲基丁酸乙酯或其鹽)之轉化已經由例如 G.M.Ksander 等人在 *J. Med.Chem.* **1995**, 38, 1689-1700及前文中引述之專利文件中進行描述，各文件中之揭示內容以引用的方式併入本文中。

在以上反應圖中，在式(1)化合物中之R3為H的情況下，對應的化合物亦稱為式(1-A)化合物。式(3-I*)化合物為其中R5*為氫、C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基之式(3-I)化合物。

此外，本發明亦主張新穎中間物，特定言之式(10)化合物，或其鹽，



其較佳地具有根據式(10-a)之組態，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R10係選自

•X，其中X為鹵基，較佳氯；

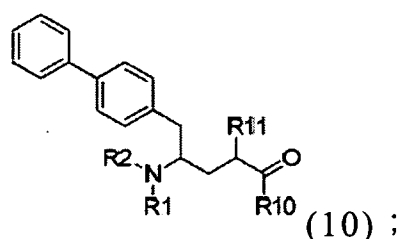
•基團-NR⁵"R⁶"，其中R⁵"及R⁶"彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R⁵"及R⁶"與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R⁵"及R⁶"與其所連接之氮一起形成對掌性部分；

•基團-O-R_x，其中R_x與其所連接之氧一起形成對掌性部分；及

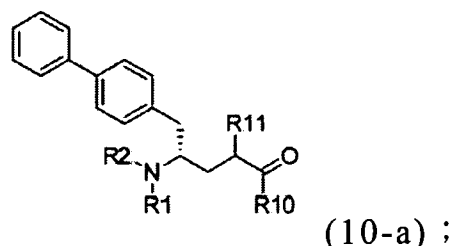
•基團-S-R₅，其中R₅為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基；

R₁₁為氫或基團R₈，R₈為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基。

在一其實施例中，本發明係關於一種式(10)化合物或其鹽，



其較佳地具有根據式(10-a)之組態，



其中

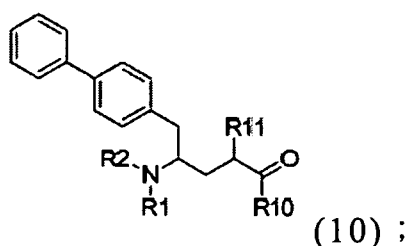
R₁及R₂彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R₁及R₂與其所連接之氮一

起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

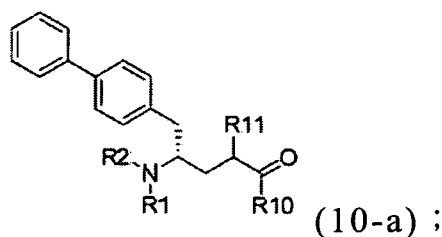
R10係選自

- X，其中X為鹵基，較佳氯；
 - 基團-NR5''R6''，其中R5''及R6''彼此獨立地為 C_1 - C_7 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_6 - C_{10} -芳基- C_1 - C_7 -烷基、 C_3 - C_7 -環烷基，或者R5''及R6''與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R5''及R6''與其所連接之氮一起形成對掌性部分；
 - 基團-O-Rx，其中Rx與其所連接之氧一起形成對掌性部分；及
 - 基團-S-R5，其中R5為 C_1 - C_7 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基或 C_6 - C_{10} -芳基- C_1 - C_7 -烷基；
- 且R11為氫。

在另一實施例中，本發明係關於一種式(10)化合物或其鹽，



較佳地具有根據式(10-a)之組態，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R10係選自

- 基團-NR^{5''}R^{6''}，其中R^{5''}及R^{6''}彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R^{5''}及R^{6''}與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R^{5''}及R^{6''}與其所連接之氮一起形成對掌性部分；

- 基團-O-R_x，其中R_x與其所連接之氧一起形成對掌性部分；及

- 基團-S-R₅，其中R₅為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基；

且R11為基團R₈，R₈為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基。

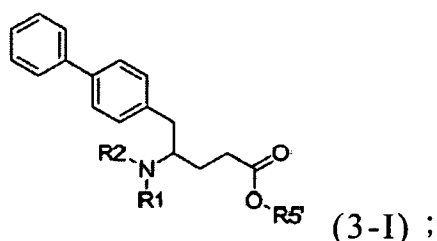
該等化合物及部分較佳係如下文中所指示般定義。

【實施方式】

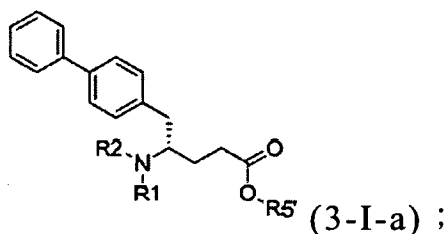
在下文中，呈現本發明之具體實施例。

製備式(3-I)化合物：

一種式(3-I)化合物或其鹽，



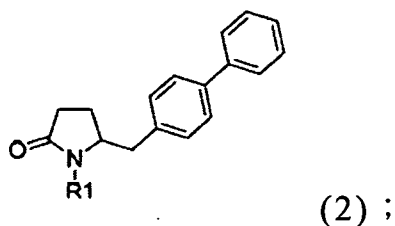
其較佳地具有根據式(3-I-a)之組態，



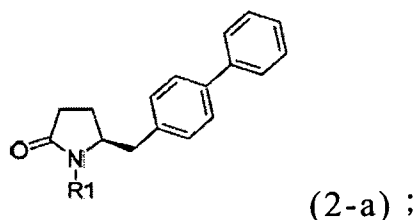
其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

且R5'為氫，或者另外C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基(則其為式3-I*化合物，其中存在R5*來代替R5')，

其係藉由以下製備：使式(2)化合物或其互變異構體或鹽，



其較佳地具有根據式(2-a)之組態，



其中R1為氫或氮保護基，

與開環劑反應。

開環劑之實例係選自

- 金屬氫氧化物，例如鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物(例如，氫氧化鋰、氫氧化鈉)；

- 氫過氧化物，例如鹼金屬氫過氧化物(例如，氫過氧化鋰)；

- 式MOR5之金屬醇化物，其中M為鹼金屬或鹼土金屬，且R5為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基(例如，乙醇鋰、甲醇鈉、乙醇鈉)；

- 礦物酸，諸如硫酸、氫溴酸、高氯酸及鹽酸，在親核試劑或親核溶劑(例如水)之存在下；

- 磺酸，諸如對甲苯磺酸，在親核試劑或親核溶劑(例如水)之存在下；

及

- 聚合物鍵結酸，諸如Amberlyst[®]，在親核試劑或親核溶劑(例如水)之存在下。

在一實施例中，該開環劑係選自乙醇鈉或氫氧化鋰。較佳地，在存在水、醇，諸如甲醇或乙醇或THF下，使用金屬氫氧化物或金屬醇化物。

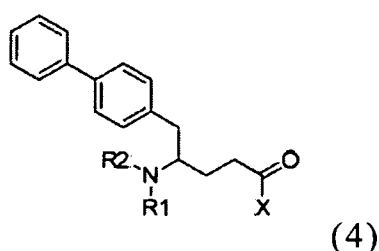
在另一實施例中，該開環劑係鹽酸。較佳地，在存在水或醇(諸如甲醇或乙醇)下，使用酸。

可以催化量或理想配比量使用該開環劑。較佳地，以1至10當量之量使用內醯胺開環劑。較佳地，低於1當量，更佳地0.1當量或低於0.1當量。

或者，如WO2008/083967中所述製備式(3-I)化合物，較佳地具有根據式(3-I-a)之組態。

節A.製備醯基鹵中間物：

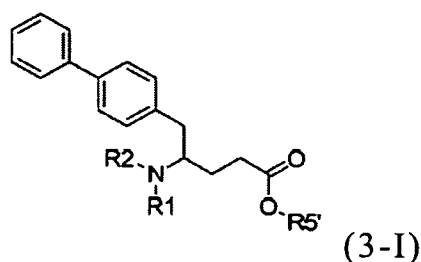
在一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(4)化合物或其鹽之方法，



其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

X為鹵基，諸如氯，

該方法包括使式(3-I)化合物或其鹽與醯基鹵生成試劑反應以提供式(4)化合物，

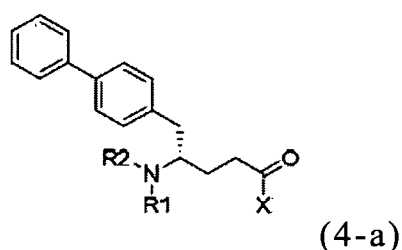


其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之

氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R₅'為氫。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備式(4-a)化合物或其鹽之方法，

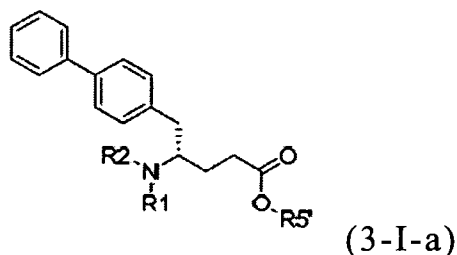


其中

R₁及R₂彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R₁及R₂與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

X為鹵基，諸如氯，

該方法包括使式(3-I-a)化合物或其鹽與醯基鹵生成試劑反應以提供式(4-a)化合物，



其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

且R5'為氫。

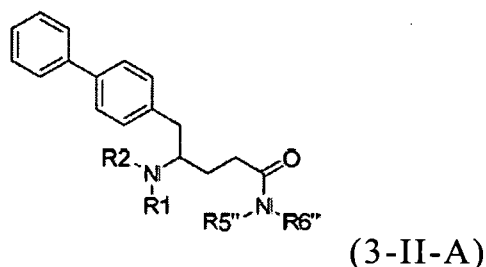
合適的醯基鹵生成試劑為例如乙烯基鹵、C₁-C₇-烷基鹵及鹵化磷。合適的醯基鹵生成試劑係例如選自亞硫醯氯、亞硫醯溴、PCl₃、PCl₅、草醯氯、Me₂C=C(Cl)NMe₂、CCl₄Ph₃P、PhCOCl、PBr₃、PBr₅、Ph₃PBr₂、草醯溴或Me₂C=C(Br)NMe₂。

醯基鹵生成反應條件係相關技術中已熟知且係例如由Allen, C.、Barker W.在*Organic Syntheses*, Coll.第2卷, 1943, 第156頁(反應式1之產物)；由Adams, R.、Jenkins, R.在*Organic Syntheses*, Coll.第1卷, 1941, 第394頁(反應式1之產物)；由Newcomb, M.、Burchill, M.、Deeb, T.在*J. Am. Chem. Soc.***1988**, 110, 6528-6535 (反應式1之中間物，在第6529頁)；由Devos, A.、Remion, J.、Frisque-Hesbain, A.、Colens, A.、Ghosez, L.在*Chem. Commun.***1979**, 1180 (化合物2)；由Lee, J.在*J. Am. Chem. Soc.***1966**, 88, 3440-3441 (反應式1之產物，在第3340頁)；由Brown, H.在*J. Am. Chem. Soc.***1938**, 60, 1325-1328 (表I及表II，在第1326頁)；由Adams, R.、Ulich, L.在*J. Am. Chem. Soc.***1920**, 599-611 (反應式3之產物，在第601頁，反應式1之產物，在第602頁)；由Jesus Mari, A.、Palomo, C.在*Synthesis***1982**, 684-687 (化合物2，在第684頁，化合物10及11，在表1中，在第685頁)中進行描述。

節B.製備用於烷基化步驟之起始物質：

節B.1.製備式(3-II-A)之醯胺中間物：

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-II-A)化合物或其鹽之方法，

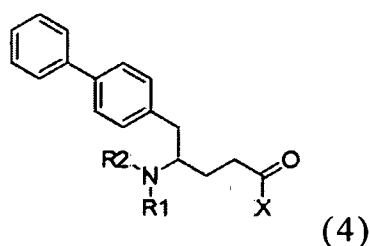


其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5''及R6''彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R5''及R6''與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R5''及R6''與其所連接之氮一起形成對掌性部分，

該方法包括使式(4)化合物或其鹽，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

X為鹵基，諸如氯，

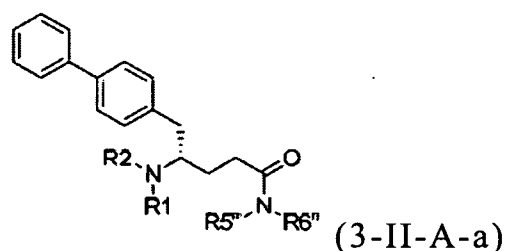
與式HNR^{5''}R^{6''}之胺，其中R^{5''}及R^{6''}係如針對式(3-II-A)化合物所定義，

視情況在存在胺偶聯試劑下反應，

以提供式(3-II-A)化合物。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-II-A-a)化合物

或其鹽之方法，



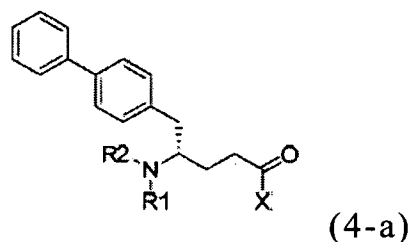
其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經

取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

$R5''$ 及 $R6''$ 彼此獨立地為 C_1 - C_7 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_6 - C_{10} -芳基- C_1 - C_7 -烷基、 C_3 - C_7 -環烷基，或者 $R5''$ 及 $R6''$ 與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地 $R5''$ 及 $R6''$ 與其所連接之氮一起形成對掌性部分，

該方法包括使式(4-a)化合物或其鹽，



其中

$R1$ 及 $R2$ 彼此獨立地為氫或氮保護基，或者 $R1$ 及 $R2$ 與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

X 為鹵基，諸如氯，

與式 $HNR5''R6''$ 之胺，其中 $R5''$ 及 $R6''$ 係如針對式(3-II-A)化合物所定義，

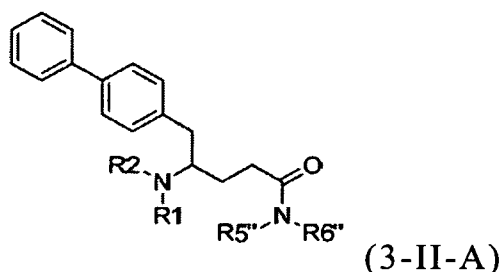
視情況在存在胺偶聯試劑下反應，

以提供式(3-II-A-a)化合物。

偶聯試劑通常係用於自羧酸製備醯胺、酯及酸酐。合適的胺偶聯試劑之典型實例可以在 Valeur, E.、Bradley, M. *Chem.Soc.Rev.* **2009**, 38, 606-631 中找到。合適的偶聯試劑之較佳實例係選自 DCC (*N,N'*-二環己基碳二亞胺)、EDC (*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*-乙基碳二亞胺)、CDI (1,1'-羰基二咪唑)、HATU (六氟磷酸*N,N,N',N'*-四甲銨)、HOBt (6-氯-1-羥基苯并三唑)及其混合物。

節B.2.製備式(3-II-A)之醯胺中間物：

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-II-A)化合物或其鹽之方法，



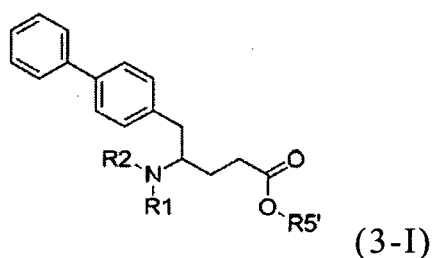
其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5''及R6''彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R5''及R6''與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經

一個、兩個或三個獨立選自羥基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地 $R5''$ 及 $R6''$ 與其所連接之氮一起形成對掌性部分，

該方法包括使式(3-I)化合物或其鹽，



其中 $R1$ 及 $R2$ 彼此獨立地為氫或氮保護基，或者 $R1$ 及 $R2$ 與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

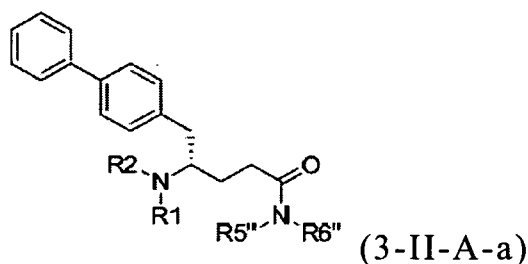
$R5'$ 為氫

與式 $HNR5''R6''$ 之胺，其中 $R5''$ 及 $R6''$ 係如針對式(3-II-A)化合物所定義，

在存在胺偶聯試劑下反應，

以提供式(3-II-A)化合物。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-II-A-a)化合物或其鹽之方法，

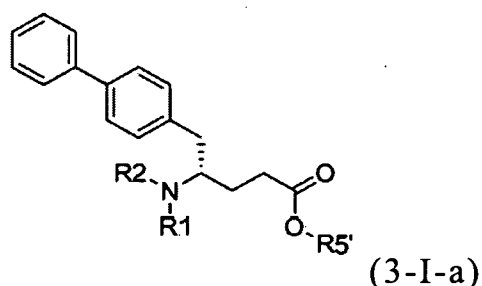


其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5''及R6''彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R5''及R6''與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R5''及R6''與其所連接之氮一起形成對掌性部分，

該方法包括使式(3-I-a)化合物或其鹽，



其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5' 為氫

與式HNR5''R6''之胺，其中R5''及R6''係如針對式(3-II-A)化合物所定義，

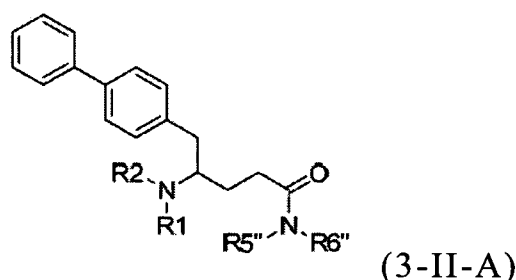
在存在胺偶聯試劑下反應，

以提供式(3-II-A-a)化合物。

合適的胺偶聯試劑之典型實例可以在 Valeur, E.、Bradley, M. *Chem.Soc.Rev.* **2009**, 38, 606-631 中找到。合適的偶聯試劑之較佳實例係選自 DCC (*N,N'*-二環己基碳二亞胺)、EDC (*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*-乙基碳二亞胺)、CDI (1,1'-羰基二咪唑)、HATU(六氟磷酸*N,N,N',N'*-四甲銨)、HOBT (6-氯-1-羥基苯并三唑)及其混合物。

節B.3.製備式(3-II-A)之醯胺中間物：

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-II-A)化合物或其鹽之方法，



其中

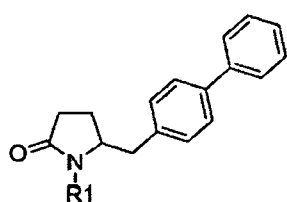
其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5''及R6''彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基

第 23 頁(發明說明書)

-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R5''及R6''與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R5''及R6''與其所連接之氮一起形成對掌性部分，

該方法包括使式(2)化合物或其互變異構體或鹽，

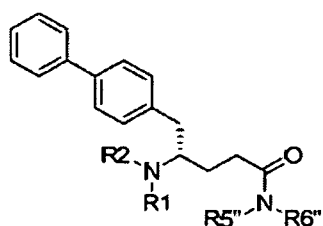


(2)；

與式HNR5''R6''之胺，其中R5''及R6''係如針對式(3-II-A)化合物所定義，且其中R1為氫或氮保護基，

在存在離子性鹽下反應，以提供式(3-II-A)化合物。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-II-A-a)化合物或其鹽之方法，



(3-II-A-a)

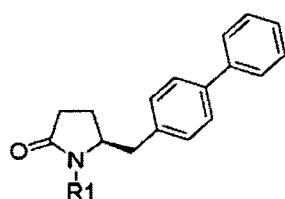
其中

其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧

基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5''及R6''彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R5''及R6''與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R5''及R6''與其所連接之氮一起形成對掌性部分，

該方法包括使式(2-a)化合物(其亦為式2化合物)或其互變異構體或鹽，



(2-a) ;

與式HNR5''R6''之胺，其中R5''及R6''係如針對式(3-II-A)化合物所定義，

在存在離子性鹽下反應，以提供式(3-II-A-a)化合物。

離子性鹽之較佳實例為鹼金屬烷醇鹽諸如甲醇鈉或乙醇鈉、或鹼金屬六氟磷酸鹽諸如六氟磷酸鋰。

較佳地，該反應係在極性、非質子性有機溶劑，較佳THF中，在0至40℃，較佳10至30℃，更佳15至25℃範圍內之溫度下進行。

較佳地，該反應係在有機溶劑中，在室溫下進行，例如該反應係在四氫呋喃中在室溫下進行。

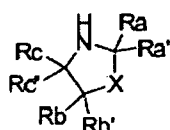
在一實施例中，該離子性鹽(為金屬烷醇鹽)係以催化量使用，較佳地

使用0.1當量之甲醇鈉。

在一實施例中，式HNR5''R6''之胺係例如吡咯啉、嗎啉或二甲胺。

在提及對掌性部分之處，其等係基於在本說明中任何地方所述之對掌性分子。

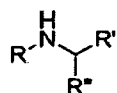
在本發明之一較佳實施例中，式HNR5''R6''之胺係對掌性胺，例如下式：



其中Ra'、Ra、Rb、Rb'、Rc、Rc'及X係例如如下中所述：Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, 15, 23-32，特定言之如下中所述：其中第25頁之反應圖VI，其係以引用的方式併入本文中；或Kawanami, Y.、Ito, Y.、Kitagawa, T.、Taniguchi, Y.、Katsuki, T.、Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 857-860，特定言之如下中所述：其中第858頁之表1，其係以引用的方式併入本文中；或Askin, D.、Wallace, M.、Vacca, J.、Reamer, R.、Volante, R.、Shinkai, I. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2771-2773，特定言之如下中所述：其中第2771頁之實例1，其係以引用的方式併入本文中。

具體而言，可使用(S)-脯胺醇或(R)-脯胺醇作為對掌性胺。

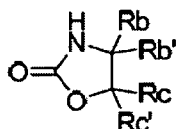
在另一較佳實施例中，該對掌性胺具有下式：



其中R、R'及R''係例如如下中所述：Blaser, H.-U. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935-952，特定言之如下中所述：其中第937頁表4，其係以引用的方式併入本文中；Myers, A. G.、Yang, B. H.、Chen, H.、McKinstry, L.、Kopecky, D. J.、Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496-6511，
第 26 頁(發明說明書)

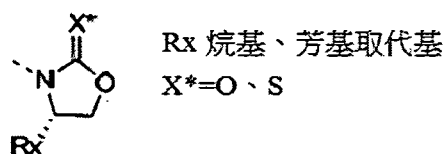
特定言之如以下中所述：其中第6498頁表2，其係以引用的方式併入本文中；Jullian, V.、Quirion, J.、Husson, H. *Synthesis* **1997**, 1091-1097，特定言之如以下中所述：其中第109頁實例1a-b，其係以引用的方式併入本文中。例如，R為Me，R'為Me且R''為Ph或C(OH)Ph；或者R為甲基，R'為苯基且R''為CH₂OH。

在一實施例中，該對掌性胺具有下式：

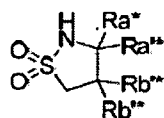


其中Rb、Rb'、Rc及Rc'係例如如以下中所述：Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, 15, 23-32，特定言之如以下中所述：其中第27頁反應圖X及XI，其係以引用的方式併入本文中；Davies, S.、Sanganee, H. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 671-674，特定言之如以下中所述：其中第672頁實例3a-d，其係以引用的方式併入本文中。例如，Rb為CH₂Ph、iPr或Me且Rb'=Rc'=氫且Rc為氫或Ph；或Rb為甲基、苯基或CH₂Ph、iPr，Rb'為氫，Rc=Rc'=甲基；或Rb為CH₂Ph、iPr或Me且Rb'=Rc'=Rc=氫。較佳地，Rb為CH₂Ph、iPr或Me且Rb'=Rc'=Rc=氫。特別合適的係(R)-4-苄基-噁唑啉-2-酮或(R)-4-異丙基-噁唑啉-2-酮。

特別佳的係插入下式部分NR⁵R⁶的對掌性胺。

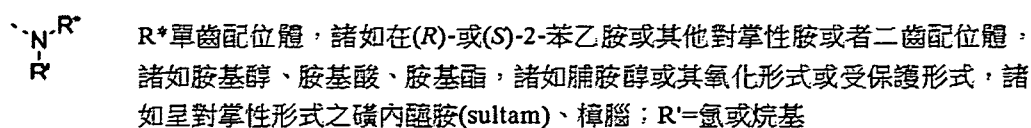


在一實施例中，該對掌性胺具有下式：



其中Ra*、Ra'*、Rb*、Rb'*係例如如下中所述：Oppolzer, W.、Poli, G.、Kingma, A.、Starkemann, C.、Bernardinelli, G. *Helv.Chim.Acta* **1987**, *70*, 2201-2214，特定言之如下中所述：其中第2204頁實例8，其係以引用的方式併入本文中。額外的實例係如下中所述：Lee, A.W.M.、Chan, W.H.、Zhang, S-J.、Zhang, H-K., *Cur.Org.Chem* **2007**, *11*, 213-228 及其中引用之參考文獻。

或者，特別佳的係插入下式部分NR5''R6''的對掌性胺。

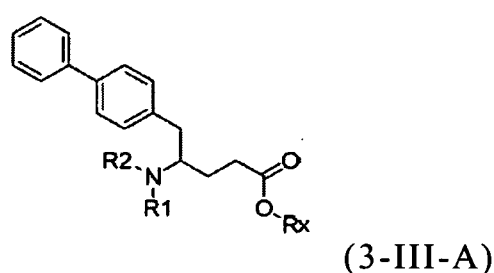


在一實施例中，該對掌性胺為(S)-甲基-(1-苯基乙基)胺、(R)-甲基-(1-苯基乙基)胺或(1R,2R)-偽麻黃鹼。

在一較佳實施例中，該對掌性胺為(1R,2R)-偽麻黃鹼。

節B.4.製備式(3-III-A)之酯中間物：

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-III-A)化合物或其鹽之方法，



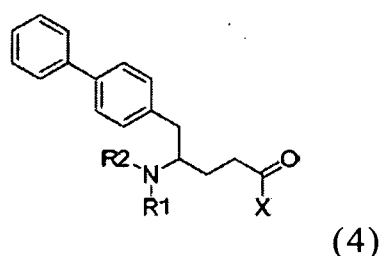
其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、

鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R_x 為 C_1 - C_7 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_6 - C_{10} -芳基- C_1 - C_7 -烷基，或(較佳地) R_x 與其所連接之氧一起形成對掌性部分，

該方法包括使式(4)化合物或其鹽，



其中

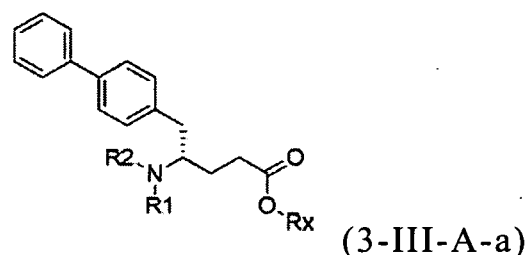
R_1 及 R_2 彼此獨立地為氫或氮保護基，或者 R_1 及 R_2 與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

X 為鹵基，諸如氯，

與式 HOR_x 之醇，其中 R_x 係如針對式(3-III-A)化合物所定義，

視情況在存在偶聯試劑下反應，以提供式(3-III-A)化合物。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-III-A-a)化合物或其鹽之方法，

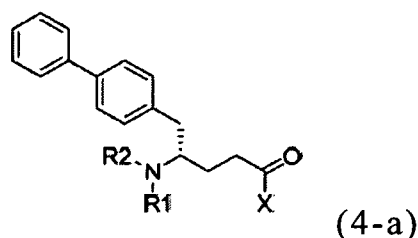


其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R_x為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，或(較佳地)R_x與其所連接之氧一起形成對掌性部分，

該方法包括使式(4-a)化合物或其鹽，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

X為鹵基，諸如氯，

與式HOR_x之醇，其中R_x係如針對式(3-III-A-a)化合物所定義，

視情況在存在偶聯試劑下反應，以提供式(3-III-A-a)化合物。

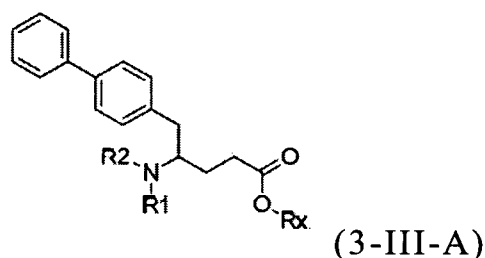
偶聯試劑(亦參見以上定義)通常係用於自羧酸製備醯胺、酯及酸酐。

合適的偶聯試劑之典型實例可以在Valeur, E.、Bradley, M. *Chem.Soc.Rev.* **2009**, 38, 606-631中找到。合適的偶聯試劑之較佳實例係選自DCC (*N,N'*-

二環己基碳二亞胺)、EDC (*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*-乙基碳二亞胺)、CDI (1,1'-羰基二咪唑)、HATU (六氟磷酸*N,N,N',N'*-四甲銨)、HOBt (6-氯-1-羥基苯并三唑)及其混合物。

節B.5.製備式(3-III-A)之酯中間物：

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-III-A)化合物或其鹽之方法，

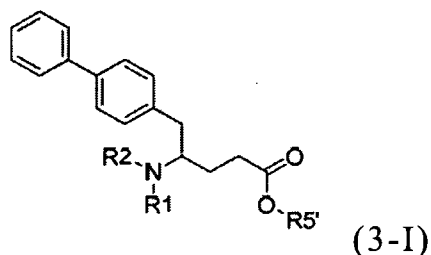


其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

Rx為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，或(較佳地)Rx與其所連接之氧一起形成對掌性部分，

該方法包括使式(3-I)化合物或其鹽，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起

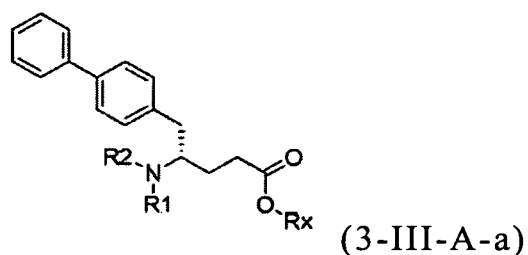
起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R₅'為氫

與式HOR_x之醇或與式R_x-X之鹵化物，其中R_x係如針對式(3-III-A)化合物所定義，且其中X係如以上式(4)中所定義，諸如溴或氯，

視情況在存在偶聯試劑下反應，以提供式(3-III-A)化合物。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-III-A-a)化合物或其鹽之方法，

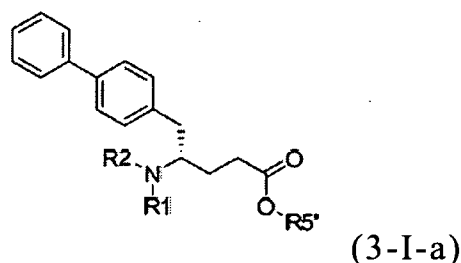


其中

R₁及R₂彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R₁及R₂與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R_x為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，或R_x與其所連接之氧一起形成對掌性部分，

該方法包括使式(3-I-a)化合物或其鹽，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

且R5'為氫

與式HOR_x之醇或與式R_x-X之鹵化物，其中R_x係如針對式(3-III-A)化合物所定義，且其中X係如以上式(4)中所定義，諸如溴或氯，

視情況在存在偶聯試劑下反應，

以提供式(3-III-A)化合物。

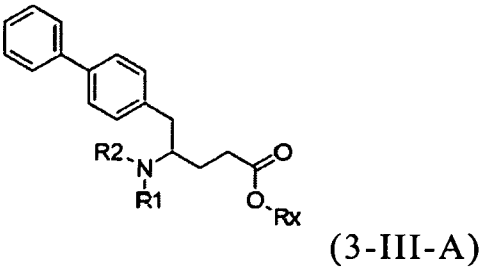
偶聯試劑通常係用於自羧酸製備醯胺、酯及酸酐。合適的偶聯試劑之典型實例可以在Valeur, E.、Bradley, M. *Chem.Soc.Rev.***2009**, 38, 606-631中找到。合適的偶聯試劑之較佳實例係選自DCC (*N,N'*-二環己基碳二亞胺)、EDC (*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*-乙基碳二亞胺)、CDI (1,1'-羰基二咪唑)、HATU (六氟磷酸*N,N,N',N'*-四甲銨)、HOBt (6-氯-1-羥基苯并三唑)及其混合物。

酯之形成係相關技術中已熟知之反應。

節B.6.製備式(3-III-A)之酯中間物：

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-III-A)化合物或其

鹽之方法，

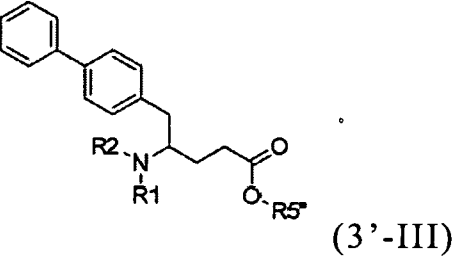


其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

Rx為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，或Rx與其所連接之氧一起形成對掌性部分，

該方法包括使式(3'-III)化合物或其鹽，



其中

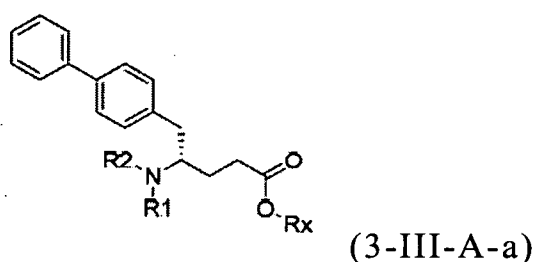
R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5''為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，條件為R5''為非R_x

與式HOR_x之醇，其中R_x係如針對式(3-III-A)化合物所定義，視情況在存在酸或鹼下反應，

以提供式(3-III-A)化合物。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-III-A-a)化合物或其鹽之方法，

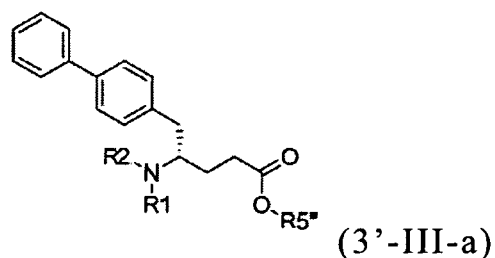


其中

R₁及R₂彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R₁及R₂與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R_x為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，或R_x與其所連接之氧一起形成對掌性部分，

該方法包括使式(3'-III-a)化合物或其鹽，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R5''為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，條件為R5''為非R_x

與式HOR_x之醇，其中R_x係如針對式(3-III-A)化合物所定義，視情況在存在酸或鹼下反應，

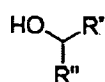
以提供式(3-III-A-a)化合物。

相關技術中已熟知轉酯化反應。較佳地，藉由在醇中，在存在催化量之酸或鹼下，加熱酯來進行轉酯化反應。轉酯化反應之典型條件係例如由 Riemenschneider, W.; Bolt, H. M. 在 *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* **2012**, 245-266 中進行描述。

在一實施例中，該醇具有式HOR_x，其中R_x為甲基、乙基、對甲基苯基或苄基。

在一實施例中，鹵化物R_x-X之R_x為甲基、乙基、對甲基苯基或苄基。較佳地，R_x-X為苄基溴。

在本發明之一較佳實施例中，式HOR_x之醇係對掌性醇，例如具有下式：

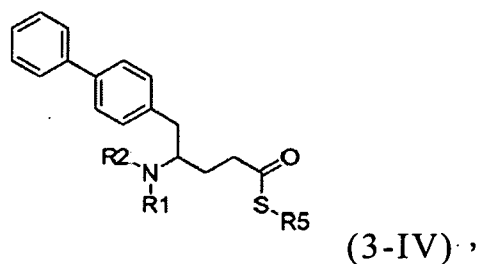


其中R'及R''係例如如下中所述：Blaser, H.-U. *Chem.Rev.* **1992**, 92,

935-952，特定言之如以下中所述：其中第937頁之表3，其係以引用的方式併入本文中；Oertling, H.、Reckziegel, A.、Surburg, H.、Bertram, H.在*Chem.Rev.* **2007**, *107*, 2136-2164中，特定言之如以下中所述：其中第2138頁之實例1a-e，其係以引用的方式併入本文中；Hultin, P.、Earle, M.、Sudharshan, M.在*Tetrahedron* **1997**, *53*, 14823-14870中，特定言之如以下中所述：其中第14843-14844頁之實例111及117，其係以引用的方式併入本文中；及Kunz, H., Ruck, K.在*Angew.Chem.Int. Ed.Engl.* **1993**, *32*, 336-358中，特定言之如以下中所述：其中第339頁實例17，其係以引用的方式併入本文中。例如，R'為Me且R''為Ph (參考 (a) Leemhuis, M.；Van Steenis, J. H.；Van Uxem, M. J.；Van Nostrum, C. F.；Hennink, W. E. *Eur.J. Org.Chem.*2003, 3344-3349；(b) Neradovic；Van Steenbergen；Vansteelant；Meijer；Van Nostrum；Hennink *Macromolecules* 2003, *36*, 7491-7498)。或者，特定言之，式HOR_x之醇為L-薄荷醇或D-薄荷醇(參見 (a) Zheng, S.-L.；Yu, W.-Y.；Che, C.-M. *Org.Lett.*2002, 889-892；(b) Maegawa, Y.；Agura, K.；Hayashi, Y.；Ohshima, T.；Mashima, K. *Synlett* 2012, 137-141；(c) Iwasaki, T.；Maegawa, Y.；Hayashi, Y.；Ohshima, T.；Mashima, K. *J. org.Chem.*2008, 5147-5150；(d) Meth-Cohn, O. J. *Chem.Soc.Chem.Comm.*1986, 695-697)。另外，特定言之，該反應係在有機溶劑諸如四氫呋喃中，在室溫下進行。由R_x與鍵結氧形成之對掌性部分較佳係彼等，其中R_x因而對應於對映異構體薄荷基或2-苯基乙基部分。

節B.7.製備式(3-IV)之硫酯中間物：

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-IV)化合物或其鹽之方法，

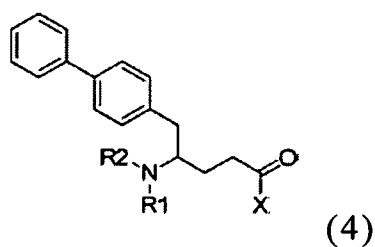


其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳地對掌性部分，

該方法包括使式(4)化合物或其鹽，



其中

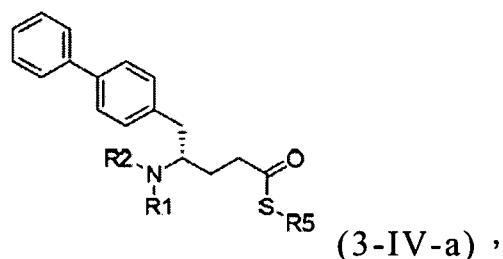
R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

X為鹵基，諸如氯，

與式HSR5之硫醇，其中R5係如針對式(3-IV)化合物所定義，視情況在存在偶聯試劑下反應，

以提供式(3-IV)化合物。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-IV-a)化合物或其鹽之方法，

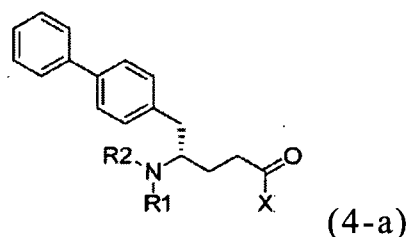


其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，

該方法包括使式(4-a)化合物或其鹽，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經

取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

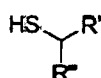
X為鹵基，諸如氯，或為羥基

與式HSR₅之硫醇，其中R₅係如針對式(3-IV-a)化合物所定義，視情況在存在偶聯試劑下反應，

以提供式(3-IV-a)化合物。

在一實施例中，該硫醇具有式HSR₅，其中R₅為4-甲基苄基。

較佳地，該式HSR₅之硫醇為對掌性硫醇，例如具有下式：

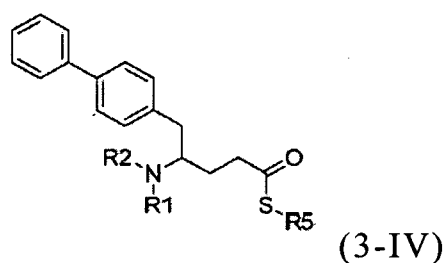


其中R'及R''係例如如以下中所述：Blaser, H.-U.在*Chem.Rev.* **1992**, 92, 935-952，特定言之如以下中所述：其中第937頁之表3，其係以引用的方式併入本文中；Oertling, H.、Reckziegel, A.、Surburg, H.、Bertram, H.在*Chem.Rev.* **2007**, 107, 2136-2164中，特定言之如以下中所述：其中第2138頁之實例1a-e，其係以引用的方式併入本文中；Hultin, P.、Earle, M.、Sudharshan, M.在*Tetrahedron* **1997**, 53, 14823-14870中，特定言之如以下中所述：其中第14843-14844頁之實例111及117，其係以引用的方式併入本文中；及Kunz, H., Ruck, K.在*Angew.Chem.Int. Ed.Engl.* **1993**, 32, 336-358中，特定言之如以下中所述：其中第339頁實例17，其係以引用的方式併入本文中。例如，R'為Me且R''為Ph(參考(a) Alajarin, M.；Ortin, M.-M.；Sanchez-Andrada, P.；Vidal, A.；Bautista, D. *Org.Lett.* 2005, 7, 5281-5284；(b) EP1264547 A1, 2002；(c) Corey, E. J.；Cimprich, K. A. *Tet.Lett.* 1992, 33, 4099-4102)。或者，特定言之，該式HSR_x之醇為L-薄荷醇或D-薄荷醇之硫醇基類似物。由R_x與鍵結硫形成之對掌性部分較佳係

彼等，其中R_x因而對應於對映異構體薄荷基或2-苯基乙基部分。

節B.8.製備式(3-IV)之硫酯中間物：

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-IV)化合物或其鹽之方法，

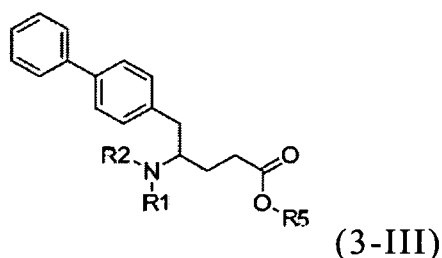


其中

R₁及R₂彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R₁及R₂與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R₅為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳地對掌性部分，

該方法包括使式(3-III)化合物或其鹽，



其中

R₁及R₂彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R₁及R₂與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視

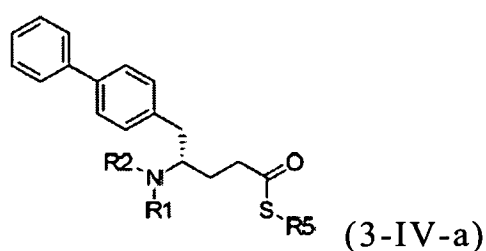
情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R₅為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，

與式MSR₅化合物反應，其中R₅為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基且M為金屬，

例如，鹼金屬或鋁，以提供式(3-IV)化合物。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-IV-a)化合物或其鹽之方法，

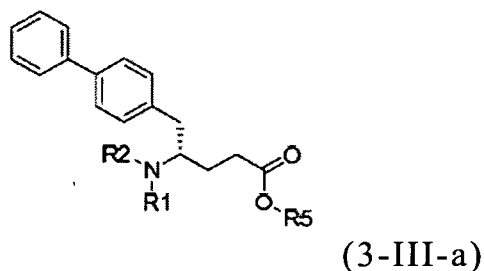


其中

R₁及R₂彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R₁及R₂與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R₅為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，

該方法包括使式(3-III-a)化合物或其鹽，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，

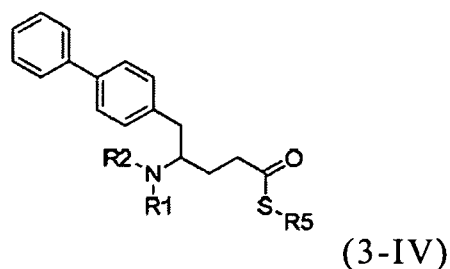
與式MSR5化合物反應，其中R5為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基且M為鹼金屬，以提供式(3-IV-a)化合物。

藉由轉酯化反應形成硫酯係相關技術熟知(參考例如(a) US5948917 A1；(b) Gennari, C.；Carcano, M.；Donghi, M.；Mongelli, N.；Vanotti, E.；Vulpetti, A. *J. Org.Chem.***1997**, 62, 4746-4755；(c) Trost, B. M.；O'Boyle, B. M. *Org.Lett.***2008**, 10, 1369-1372。

式MSR5之(例如對掌性)部分及化合物較佳係如針對式HSR5化合物中之部分所述般。

節B.9.製備式(3-IV)之硫酯中間物：

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-IV)化合物或其鹽之方法，

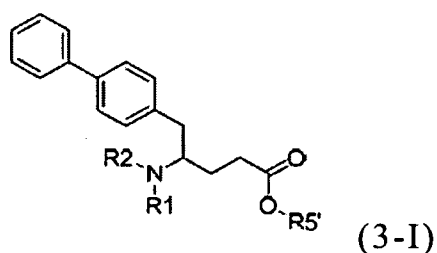


其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳地對掌性部分，

該方法包括使式(3-I)化合物或其鹽，



其中

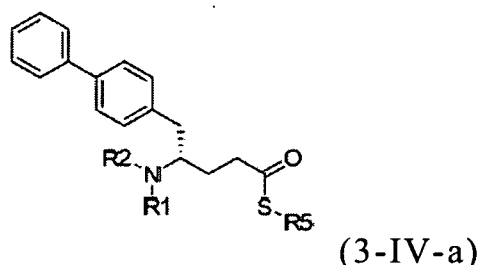
R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5'為氫

與式HSR5之硫醇，其中R5係如針對式(3-IV)化合物所定義，視情況在存在偶聯試劑下反應，

以提供式(3-IV)化合物。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備式(3-IV-a)化合物或其鹽之方法，

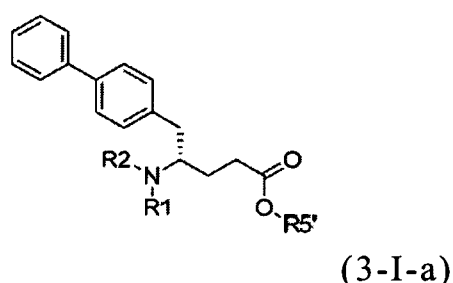


其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳地對掌性部分，

該方法包括使式(3-I-a)化合物或其鹽，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一

起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R₅'為氫

與式HSR₅之硫醇，其中R₅係如針對式(3-IV)化合物所定義，視情況在存在偶聯試劑下反應，

以提供式(3-IV-a)化合物。

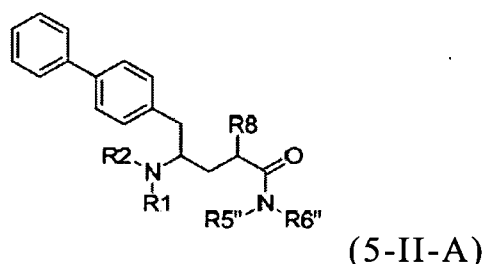
偶聯試劑通常係用於自羧酸製備醯胺、酯及酸酐。合適的偶聯試劑之典型實例可以在Valeur, E.、Bradley, M. *Chem.Soc.Rev.* **2009**, 38, 606-631中找到。合適的偶聯試劑之較佳實例係選自DCC (*N,N'*-二環己基碳二亞胺)、EDC (*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*-乙基碳二亞胺)、CDI (1,1'-羰基二咪唑)、HATU (六氟磷酸*N,N,N',N'*-四甲銨)、HOBt (6-氯-1-羥基苯并三唑)及其混合物。

硫酯之形成係相關技術中已熟知之反應(參考例如，針對硫代薄荷醇(a) Porto, S. ;Seco, J. M. ;Ortiz, A. ;Quinoa, E. ;Riguera, R. *Org.Lett.***2007**, 9, 5015-5018 ; (b) Louzao, I. ; Seco, J. M. ; Quinoa, E. ; Riguera, R. *Chem.Comm.***2010**, 46, 7903-7905 ; 針對1-苯基硫代乙醇) : Shoda, S.-i. ; Mukaiyama, T. *Chem.Lett.***1980**, 391-392)。較佳地，式HSR₅硫醇之R₅為4-甲基苯基，藉以與根據式(3-I-a)之化合物(藉以R₁及R₂為苄基)反應係在有機溶劑諸如二氯甲烷中，在室溫下，在存在合適偶聯試劑諸如CDI下進行。

節C.烷基化步驟：

節C.1.醯胺中間物之烷基化：

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(5-II-A)化合物或其鹽之方法，



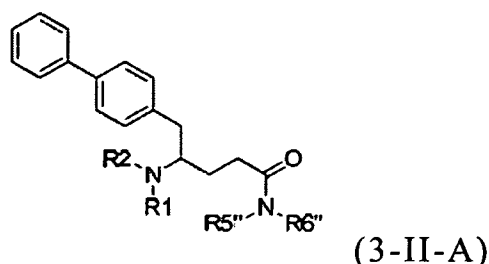
其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R5''及R6''彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R5''及R6''與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R5''及R6''與其所連接之氮一起形成對掌性部分，且

R8為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基，

該方法包括使式(3-II-A)化合物或其鹽，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5''及R6''彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R5''及R6''與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R5''及R6''與其所連接之氮一起形成對掌性部分，

與鹼及選自以下之C₁-C₇-烷基化試劑：

-(R8)₃O⁺Z⁻，其中R8為C₁-C₇-烷基(諸如甲基或乙基)或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，且Z⁻為陰離子(諸如四氟硼酸根)；

-R8X，其中R8為C₁-C₇-烷基(諸如甲基或乙基)或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，且X為離去基團諸如鹵基(諸如氯離子、溴離子、碘離子)或磺酸根(例如三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根或甲磺酸根)；及

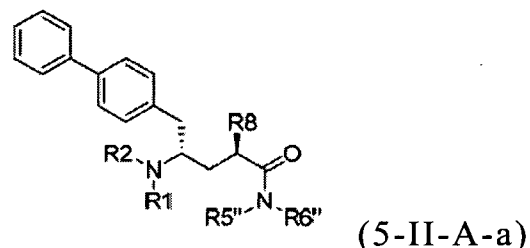
-(R8)₂SO₄，其中R8為C₁-C₇-烷基(諸如甲基或乙基)或C₆-C₁₀-芳基

-C₁-C₇-烷基，

視情況在存在添加劑下反應，

以提供式(5-II-A)化合物。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備式(5-II-A-a)化合物或其鹽之方法，



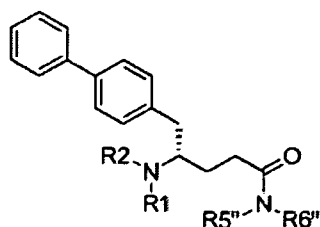
其中

R₁及R₂彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R₁及R₂與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R₅''及R₆''彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R₅''及R₆''與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R₅''及R₆''與其所連接之氮一起形成對掌性部分，且

R₈為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基，

該方法包括使式(3-II-A-a)化合物或其鹽，



(3-II-A-a)

其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5''及R6''彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R5''及R6''與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R5''及R6''與其所連接之氮一起形成對掌性部分，

與鹼及選自以下之烷基化試劑：

-(R8)₃O⁺Z⁻，其中R8為C₁-C₇-烷基(諸如甲基或乙基)或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，且Z⁻為陰離子(諸如四氟硼酸根)；

-R8X，其中R8為C₁-C₇-烷基(諸如甲基或乙基)或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，且X為離去基團諸如鹵基(諸如氯離子、溴離子、碘離子)或磺酸根(例如三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根或甲磺酸根)；及

-(R8)₂SO₄，其中R8為C₁-C₇-烷基(諸如甲基或乙基)或C₆-C₁₀-芳基

-C₁-C₇-烷基，

視情況在存在添加劑下反應，

以提供式(5-II-A-a)化合物。

較佳地，該烷基化試劑為甲基碘、磺酸二甲酯、苄基溴或異丙基碘，最佳地甲基碘或磺酸二甲酯。

合適的添加劑係會改良所形成產物之溶解度或有助於使鹼解聚，藉此使其更具反應性的化合物，例如，如Carey, F. A.、Sundberg, R. J. *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, 1995中之相關章節中所述，諸如六甲基磷醯胺(HMPA)、N,N'-二甲基伸丙基脲(DMPU)、四甲基乙二胺(TMEDA)、二甲基亞砜(DMSO)、NMP (N-甲基吡咯啉酮)或其混合物。冠醚或對掌性冠醚，例如如由Shirakawa, S.、Yamamoto, K.、Kitamura, M.、Ooi, T.、Maruoka, K.在*Angew.Chem.Int. Ed.***2005**, 44, 625-628中，特定言之如其中第626頁反應圖1所述，其以引用的方式併入本文中；由Weber, B.、Seebach, D.在*Tetrahedron* **1994**, 50, 7473-7484中所述，特定言之如第7476頁表1所述，其以引用的方式併入本文中，亦適用於此目的。

合適的鹼為例如選自下式

-R_mR_nNM，其中R_m及R_n獨立地選自C₁-C₇-烷基、環烷基、雜環基或甲矽烷基且M為鹼金屬諸如Na、Li或K；例如，雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰(LHMDS)、雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鈉(NaHMDS)、雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鉀(KHMDS)、二異丙基醯胺鋰(LDA)或二異丙胺基鉀；

-R_mM，其中R_m係選自C₁-C₇-烷基或芳基且M為鹼金屬諸如Na、Li或K；例如，甲基鋰、正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰或苯基

鋰；

-MH，其中M為鹼金屬諸如Na、Li或K；例如，氫化鈉或氫化鉀；
-或其混合物。

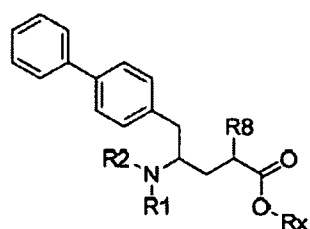
較佳地，該鹼為NaHMDS、LDA或KHMDS。

該烷基化反應可在存在溶劑下進行。合適的溶劑包括醚諸如乙醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃或2-甲基四氫呋喃；芳族溶劑，諸如甲苯或二甲苯或脂族烴諸如戊烷、己烷或庚烷。兩種或更多種該等溶劑之任何混合物亦係在本發明之範疇內。較佳地，該烷基化反應係在低於室溫下，較佳在-10°C下或低於-10°C進行。更佳地，該烷基化反應係在介於-10°C與-78°C之間之溫度下進行。最佳地，該烷基化反應係在介於-60°C與-78°C之間之溫度下進行。

對掌性部分係如上針對NR5”R6”所定義。

節C.2.酯中間物之烷基化：

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(5-III-A)化合物或其鹽之方法，



(5-III-A)

其中

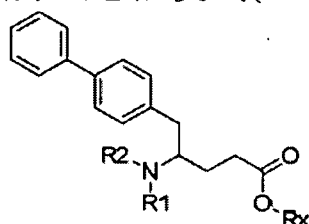
R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、

鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R_x 為 C_1-C_7 -烷基或 C_6-C_{10} -芳基- C_1-C_7 -烷基，或(較佳地) R_x 與其所連接之氧一起形成對掌性部分，且

R_8 為 C_1-C_7 -烷基或 C_6-C_{10} -芳基- C_1-C_7 -烷基，較佳甲基，

該方法包括使式(3-III-A)化合物或其鹽，



(3-III-A)

其中

R_1 及 R_2 彼此獨立地為氫或氮保護基，或者 R_1 及 R_2 與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、 C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R_x 為 C_1-C_7 -烷基、 C_6-C_{10} -芳基、 C_6-C_{10} -芳基- C_1-C_7 -烷基，或(較佳地) R_x 與其所連接之氧一起形成對掌性部分，

與鹼及選自以下之烷基化試劑：

$-(R_8)_3O^+Z^-$ ，其中 R_8 為 C_1-C_7 -烷基(諸如甲基或乙基)或 C_6-C_{10} -芳基- C_1-C_7 -烷基，且 Z^- 為陰離子(諸如四氟硼酸根)；

$-R_8X$ ，其中 R_8 為 C_1-C_7 -烷基(諸如甲基或乙基)或 C_6-C_{10} -芳基- C_1-C_7 -烷基，且 X 為離去基團諸如鹵基(諸如氯離子、溴離子、碘離子)或磺酸根(例如三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根或甲磺酸根)；及

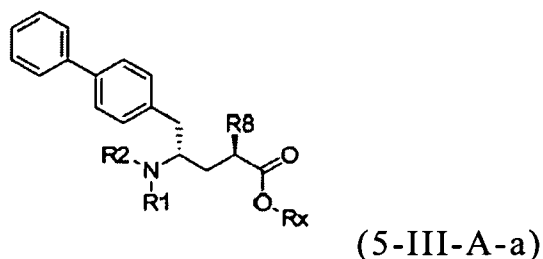
$-(R_8)_2SO_4$ ，其中 R_8 為 C_1-C_7 -烷基(諸如甲基或乙基)或 C_6-C_{10} -芳基

-C₁-C₇-烷基，

視情況在存在添加劑下反應，

以提供式(5-III-A)化合物。

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(5-III-A-a)化合物或其鹽之方法，



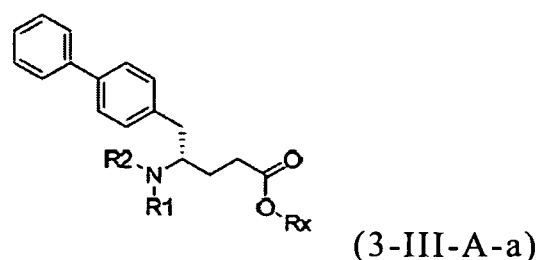
其中

R₁及R₂彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R₁及R₂與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R_x為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，或(較佳地)R_x與其所連接之氧一起形成對掌性部分，

R₈為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基，

該方法包括使式(3-III-A-a)化合物或其鹽，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氫保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R_x為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，或(較佳地)R_x與其所連接之氧一起形成對掌性部分，

與鹼及選自以下之烷基化試劑：

-(R₈)₃O⁺Z⁻，其中R₈為C₁-C₇-烷基(諸如甲基或乙基)或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，且Z⁻為陰離子(諸如四氟硼酸根)；

-R₈X，其中R₈為C₁-C₇-烷基(諸如甲基或乙基)或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，且X為離去基團諸如鹵基(諸如氯離子、溴離子、碘離子)或磺酸根(例如三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根或甲磺酸根)；及

-(R₈)₂SO₄，其中R₈為C₁-C₇-烷基(諸如甲基或乙基)或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，

視情況在存在添加劑下反應，

以提供式(5-III-A-a)化合物。

合適的烷基化試劑係例如如本文以上之節C.1中所定義。

合適的添加劑係例如如本文以上之節C.1中所定義。

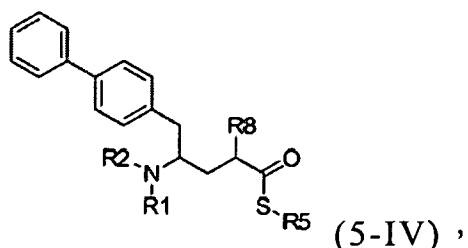
合適的鹼係例如如本文以上之節C.1中所定義。

合適的溶劑係例如如本文以上之節C.1中所定義。

節C.3及C4.硫酯中間物之烷基化：

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(5-IV)化合物或其鹽

之方法，



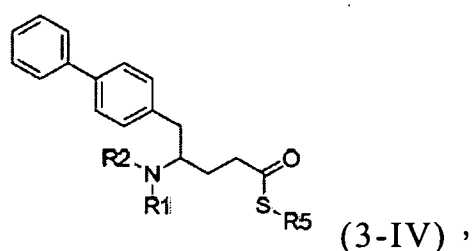
其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R5為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳地對掌性部分，且

R8為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基，

該方法包括使式(3-IV)化合物或其鹽，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳地對掌性部分，

與鹼及選自以下之烷基化試劑：

-(R8)₃O⁺Z⁻，其中R8為C₁-C₇-烷基(諸如甲基或乙基)或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，且Z⁻為陰離子(諸如四氟硼酸根)；

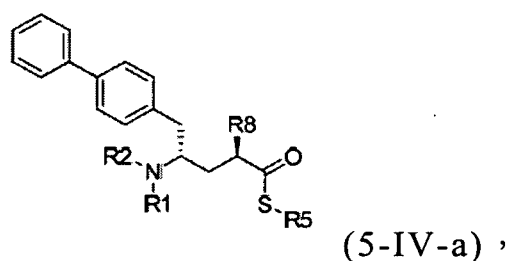
-R8X，其中R8為C₁-C₇-烷基(諸如甲基或乙基)或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，且X為離去基團諸如鹵基(諸如氯離子、溴離子、碘離子)或磺酸根(例如三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根或甲磺酸根)；及

-(R8)₂SO₄，其中R8為C₁-C₇-烷基(諸如甲基或乙基)或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，

視情況在存在添加劑下反應，

以提供式(5-IV)化合物。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備式(5-IV-a)化合物或其鹽之方法，



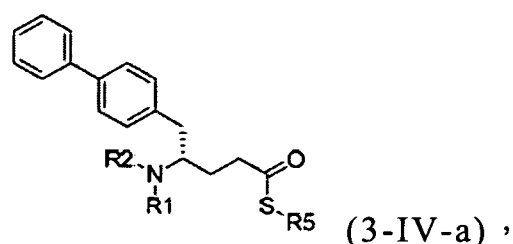
其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R5為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，且

R8為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基，

該方法包括使式(3-IV-a)化合物或其鹽，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳地對掌性部分，

與鹼及選自以下之烷基化試劑：

-(R8)₃O⁺Z⁻，其中R8為C₁-C₇-烷基(諸如甲基或乙基)或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，且Z⁻為陰離子(諸如四氟硼酸根)；

-R8X，其中R8為C₁-C₇-烷基(諸如甲基或乙基)或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，且X為離去基團諸如鹵基(諸如氯離子、溴離子、碘離子)或磺酸根(例如三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根或甲磺酸根)；及

-(R8)₂SO₄，其中R8為C₁-C₇-烷基(諸如甲基或乙基)或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，

視情況在存在添加劑下反應，

以提供式(5-IV-a)化合物。

合適的烷基化試劑係例如如本文以上之節C.1中所定義。

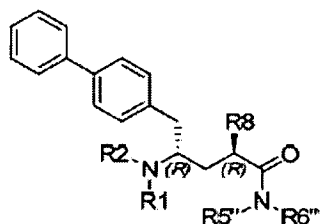
合適的添加劑係例如如本文以上之節C.1中所定義。

合適的鹼係例如如本文以上之節C.1中所定義。

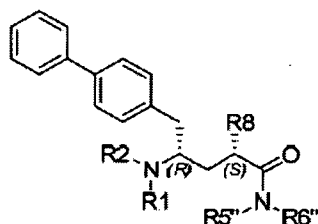
合適的溶劑係例如如本文以上之節C.1中所定義。

對掌性部分較佳係如上針對式HSR5化合物所定義。

在本發明之一態樣中，利用鹼(較佳NaHMDS)及烷基化劑(較佳甲基碘)，在存在溶劑(較佳四氫呋喃)下處理根據式3-II-A-a之化合物，以得到根據式5-II-A-a之化合物及式5-II-A-b之其相應的非對映異構體。較佳地，5-II-A-a比5-II-A-b之比率為77:23，更佳地84:16，甚至更佳地90:10，還更佳地97:3。最佳地，5-II-A-a比5-II-A-b之比率為99:1。



(5-II-A-a)



(5-II-A-b)

在本發明之另一態樣中，利用鹼(較佳KHMDS)及烷基化劑(較佳甲基碘)，在存在溶劑(較佳四氫呋喃)下處理根據式3-II-A-a之化合物，以得到根據式5-II-A-a之化合物及式5-II-A-b之其相應的非對映異構體。較佳地，5-II-A-a比5-II-A-b之比率為41:59，更佳地23:77，最佳地5-II-A-a比5-II-A-b之比率為>1:99。

在本發明之另一態樣中，利用鹼(較佳LDA)及烷基化劑(較佳乙基碘)，在存在溶劑(較佳四氫呋喃)下處理根據式3-II-A-a之化合物，以得到根據式5-II-A-a之化合物及式5-II-A-b之其相應的非對映異構體。較佳地，5-II-A-a

比5-II-A-b之比率為79:21或更高。

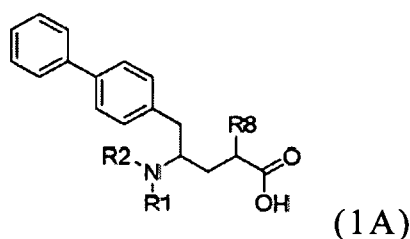
在本發明之還有另一態樣中，利用鹼(較佳LDA)及烷基化劑(較佳異丙基碘)，在存在溶劑(較佳四氫呋喃)下處理根據式3-II-A-a之化合物，以得到根據式5-II-A-a之化合物及式5-II-A-b之其相應的非對映異構體。較佳地，5-II-A-a比5-II-A-b之比率為72:28或更高。

在本發明之還有另一態樣中，利用鹼(較佳NaHMDS)及烷基化劑(較佳苄基溴)，在存在溶劑(較佳四氫呋喃)下處理根據式3-II-A-a之化合物，以得到根據式5-II-A-a之化合物及式5-II-A-b之其相應的非對映異構體。較佳地，5-II-A-a比5-II-A-b之比率為>99:1。

節D. 本發明中間物轉化為式(1)化合物(已知中間物描述於WO 2008/083967中)：

節D.1. 烷基化之醯胺中間物：

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(1A)化合物或其鹽之方法，

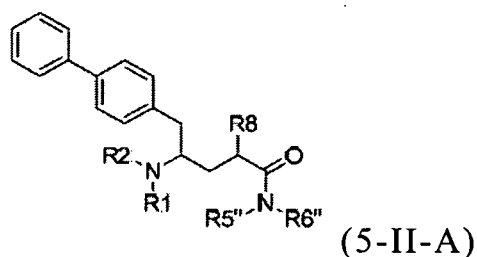


其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R8為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基，

該方法包括使式(5-II-A)化合物或其鹽，



其中

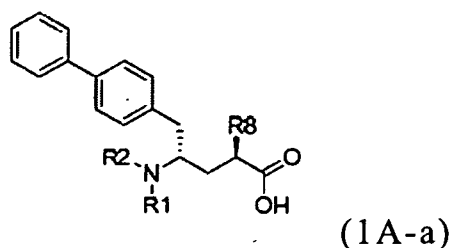
R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R8為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基，且

R5''及R6''彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R5''及R6''與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R5''及R6''與其所連接之氮一起形成對掌性部分，

與無機酸反應，以提供式(1A)化合物。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備式(1A-a)化合物或其鹽之方法，

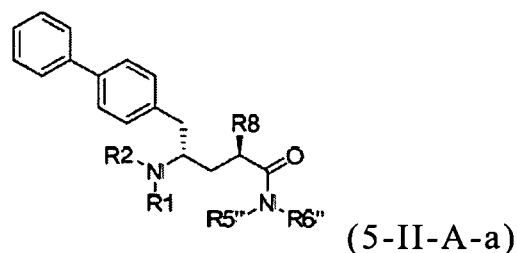


其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R8為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基，

該方法包括使式(5-II-A-a)化合物或其鹽，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R8為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基，且

R5''及R6''彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R5''及R6''與其所連接之氮一起形成3至

10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地 $R5''$ 及 $R6''$ 與其所連接之氮一起形成對掌性部分，

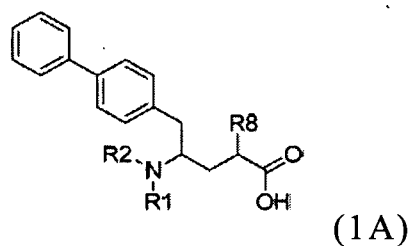
與無機酸反應，以提供式(1A-a)化合物。

合適的無機酸為例如礦物酸或布朗斯特酸，諸如鹽酸、硫酸或磷酸。通常，使用HCl係例如如由Kawanami, Y.、Ito, Y.、Kitagawa, T.、Taniguchi, Y.、Katsuki, T.、Yamaguchi, M.在*Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 857-860第860頁第3行中所述。

對掌性部分 $NR5''R6''$ 較佳係如本文以上所定義。

節D.2.烷基化酯中間物：

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(1A)化合物或其鹽之方法，

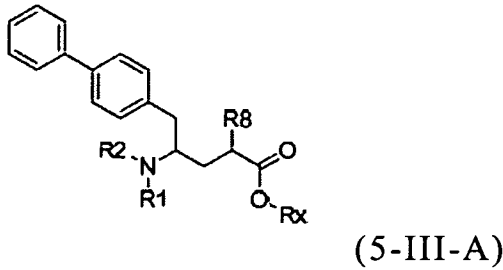


其中

$R1$ 及 $R2$ 彼此獨立地為氫或氮保護基，或者 $R1$ 及 $R2$ 與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R8為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基，

該方法包括使式(5-III-A)化合物或其鹽，



其中

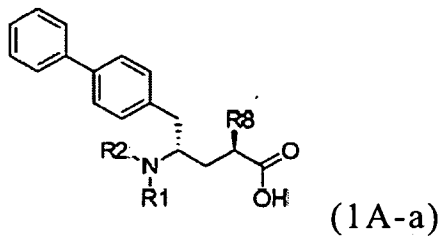
R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R8為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基，且

Rx為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，或(較佳地)Rx與其所連接之氧一起形成對掌性部分，

與無機酸反應，以提供式(1A)化合物。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備式(1A-a)化合物或其鹽之方法，



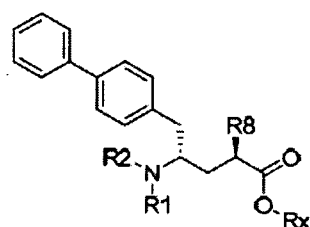
其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一

起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R_8 為 C_1 - C_7 -烷基或 C_6 - C_{10} -芳基- C_1 - C_7 -烷基，較佳甲基，

該方法包括使式(5-III-A-a)化合物或其鹽，



(5-III-A-a)

其中

R_1 及 R_2 彼此獨立地為氫或氮保護基，或者 R_1 及 R_2 與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R_8 為 C_1 - C_7 -烷基或 C_6 - C_{10} -芳基- C_1 - C_7 -烷基，較佳甲基，且

R_x 為 C_1 - C_7 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_6 - C_{10} -芳基- C_1 - C_7 -烷基，或(較佳地) R_x 與其所連接之氧一起形成對掌性部分，

與無機酸反應，以提供式(1A-a)化合物。

合適的無機酸為例如礦物酸或布朗斯特酸，諸如鹽酸、硫酸或磷酸。通常，HCl之使用係例如如由Ullrich, A.、Chai, Y.、Pistorius, D.、Elnakady, Y.、Herrmann, J.、Weissman, K.、Kazmaier, U.、Muller, R. 在 *Angew.Chem.Int. Ed.Engl.* **2009**, 48, 4422-4425中第4424頁反應圖3中所

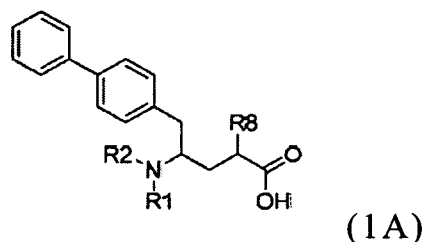
第 65 頁(發明說明書)

述。

由Rx連同鍵結氧所形成之對掌性部分較佳係如本文以上所定義。

節D.3及D.4.烷基化之硫酯中間物：

在另一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(1A)化合物或其鹽之方法，

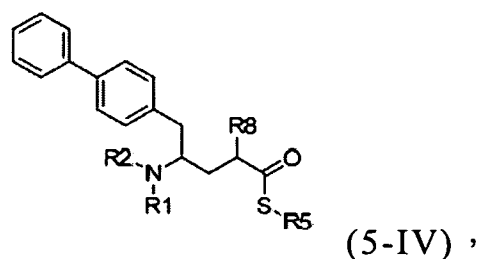


其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R8為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基，

該方法包括使式(5-IV)化合物或其鹽，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經

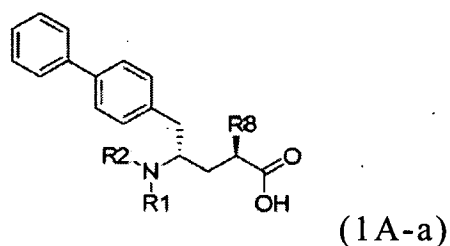
取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R₅為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳地對掌性部分，且

R₈為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基，

在氧化條件下反應，以提供式(1A)化合物。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備式(1A-a)化合物或其鹽之方法，

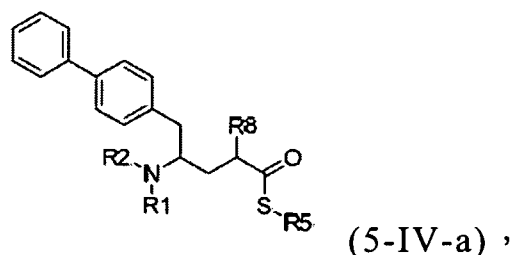


其中

R₁及R₂彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R₁及R₂與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R₈為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基，

該方法包括使式(5-IV-a)化合物或其鹽，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R5為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳地對掌性部分，且

R8為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基，
在氧化條件下反應，以提供式(1A)化合物。

合適的氧化條件係指例如使用氧化劑諸如H₂O₂，在鹼性條件下(例如，在存在鹼金屬鹼諸如NaOH、LiOH或KOH下)。通常，氧化條件係例如如由Gierasch, T ; Shi, Z. ; Verdine, G.在*Org. Lett.* **2003**, 5, 621-624中之第622頁反應圖2中所述。

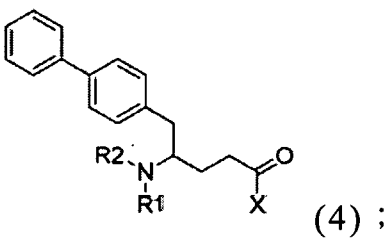
對掌性部分較佳係如上針對式HSR5硫醇或使用式HSR5硫醇所得結果所定義。

可以根據已熟知酯化條件，例如，如WO 2008/083967中例如於實例51、43、44或42中所述，達成式I化合物之形成(利用R3-OH酯化，其中R3係如針對式I化合物所定義且非氫)(尤其係R3 = 乙基)。

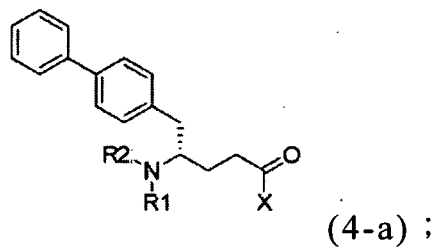
節E：在先前節且尤其在實例中出現之新穎且本發明化合物

在以上所示之方法中，涉及若干種新穎且本發明化合物。因此，本發明之其他目標係以下顯示之化合物。

一種式(4)化合物或其鹽，



其較佳地具有根據式(4-a)之組態，

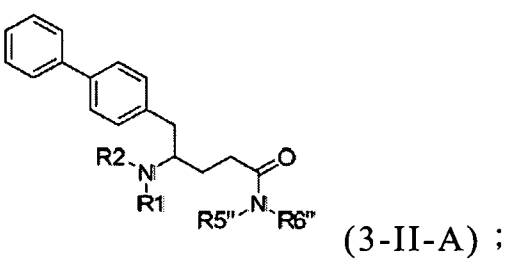


其中

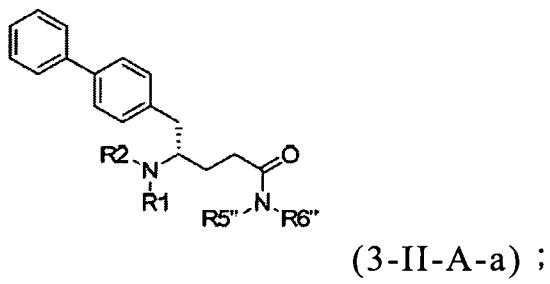
R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

X為鹵基，諸如氯。

一種式(3-II-A)化合物或其鹽，



其較佳地具有根據式(3-II-A-a)之組態，

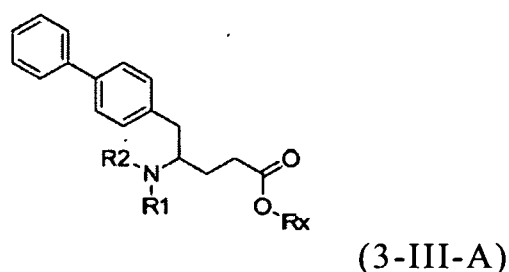


其中

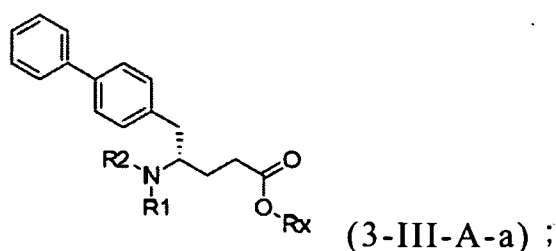
R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R5''及R6''彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R5''及R6''與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R5''及R6''與其所連接之氮一起形成對掌性部分，尤其係如本文其他地方所定義。

一種式(3-III-A)化合物或其鹽，



其較佳地具有根據式(3-III-A-a)之組態，

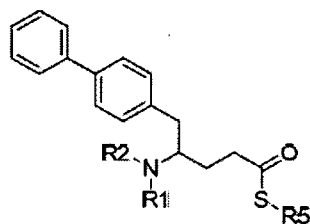


其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

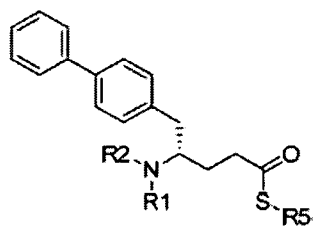
R_x與其所連接之氧一起形成對掌性部分，較佳地如本文其他地方所定義。

一種式(3-IV)化合物或其鹽，



(3-IV)；

其較佳地具有根據式(3-IV-a)之組態，



(3-IV-a)；

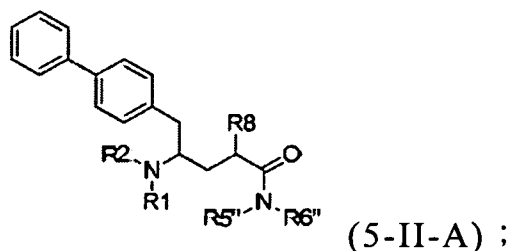
其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

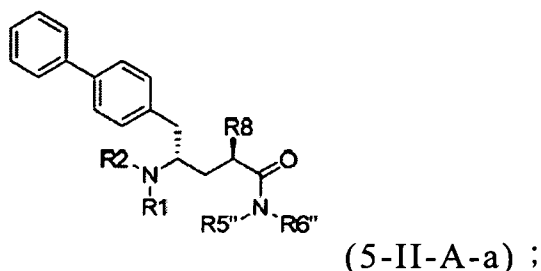
R₅為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳地對

掌性部分，較佳地如本文其他地方所定義。

一種式(5-II-A)化合物或其鹽，



其較佳地具有根據式(5-II-A-a)之組態，



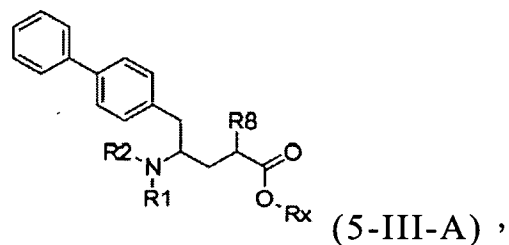
其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

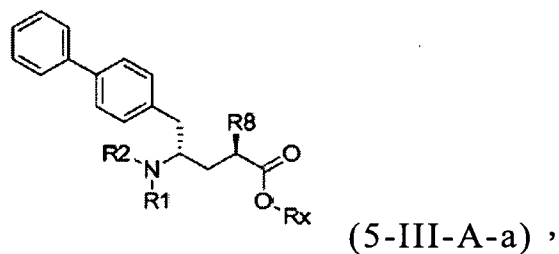
R5''及R6''彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R5''及R6''與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R5''及R6''與其所連接之氮一起形成對掌性部分，尤其係如本文其他地方所定義，且

R8為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基。

一種式(5-III-A)化合物或其鹽，



其較佳地具有根據式(5-III-A-a)之組態，

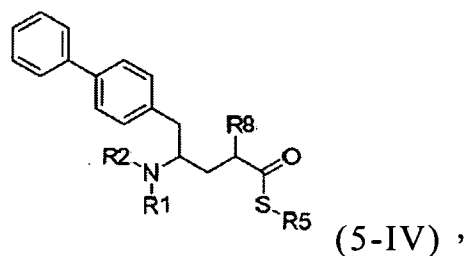


其中

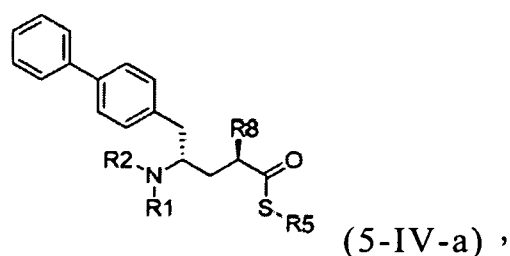
R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

Rx與其所連接之氧一起形成對掌性部分，較佳地如本文其他地方所定義。

一種式(5-IV)化合物或其鹽，



其較佳地具有根據式(5-IV-a)之組態，



其中

R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R5為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳地對掌性部分如本文其他地方所定義，且

R8為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基。

((參考反應圖1))在另一態樣，本發明係關於一種用於將如本文所定義之式(3-I)化合物，較佳地式(3-I-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽之方法，該方法包括

i)節B.2中之方法，以將如本文所定義之式(3-I)化合物，較佳地式(3-I-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(3-II-A)化合物，較佳地式(3-II-A-a)化合物或其鹽；

ii)節C.1中之方法，以將如本文所定義之式(3-II-A)化合物，較佳地式(3-II-A-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(5-II-A)化合物，較佳地式(5-II-A-a)化合物或其鹽；

iii)節D.1中之方法，以將如本文所定義之式(5-II-A)化合物，較佳地式(5-II-A-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，

較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽；

((參考反應圖3))在另一態樣，本發明係關於一種用於將如本文所定義之式(3-I)化合物，較佳地式(3-I-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽之方法，該方法包括

i)節A中之方法，以將如本文所定義之式(3-I)化合物，較佳地式(3-I-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(4)化合物，較佳地式(4-a)化合物或其鹽；

ii)節B.1中之方法，以將如本文所定義之式(4)化合物，較佳地式(4-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(3-II-A)化合物，較佳地式(3-II-A-a)化合物或其鹽；

iii)節C.1中之方法，以將如本文所定義之式(3-II-A)化合物，較佳地式(3-II-A-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(5-II-A)化合物，較佳地式(5-II-A-a)化合物或其鹽；

iv)節D.1中之方法，以將如本文所定義之式(5-II-A)化合物，較佳地式(5-II-A-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽；

((參考反應圖1))在另一態樣，本發明係關於一種用於將如本文所定義之式(2)化合物，較佳地式(2-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽之方法，該方法包括

i)節B.3中之方法，以將如本文所定義之式(2)化合物，較佳地式(2-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(3-II-A)化合物，較佳地式(3-II-A-a)化合物或其鹽；

ii)節C.1中之方法，以將如本文所定義之式(3-II-A)化合物，較佳地

式(3-II-A-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(5-II-A)化合物，較佳地式(5-II-A-a)化合物或其鹽；

iii)節D.1中之方法，以將如本文所定義之式(5-II-A)化合物，較佳地式(5-II-A-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽；

((參考反應圖2))在另一態樣，本發明係關於一種用於將如本文所定義之式(3-I)化合物，較佳地式(3-I-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽之方法，該方法包括

i)節B.5中之方法，以將如本文所定義之式(3-I)化合物，較佳地式(3-I-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(3-III-A)化合物，較佳地式(3-III-A-a)化合物或其鹽；

ii)節C.2中之方法，以將如本文所定義之式(3-III-A)化合物，較佳地式(3-III-A-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(5-III-A)化合物，較佳地式(5-III-A-a)化合物或其鹽；

iii)節D.2中之方法，以將如本文所定義之式(5-III-A)化合物，較佳地式(5-III-A-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽；

((參考反應圖1變型，包括節A)在另一態樣，本發明係關於一種用於將如本文所定義之式(3-I)化合物，較佳地式(3-I-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽之方法，該方法包括

i)節A中之方法，以將如本文所定義之式(3-I)化合物，較佳地式(3-I-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(4)化合物，較佳地式

(4-a)化合物或其鹽；

ii)節B.1中之方法，以將如本文所定義之式(4)化合物，較佳地式(4-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(3-II-A)化合物，較佳地式(3-II-A-a)化合物或其鹽；

iii)節C.1中之方法，以將如本文所定義之式(3-II-A)化合物，較佳地式(3-II-A-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(5-II-A)化合物，較佳地式(5-III-A-a)化合物或其鹽；

iv)節D.1中之方法，以將如本文所定義之式(5-II-A)化合物，較佳地式(5-II-A-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽；

((參考反應圖2))在另一態樣，本發明係關於一種用於將如本文所定義之式(3'-III)化合物，較佳地式(3'-III-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽之方法，該方法包括

i)節B.6中之方法，以將如本文所定義之式(3'-III)化合物，較佳地式(3'-III-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(3-III-A)化合物，較佳地式(3-III-A-a)化合物或其鹽；

ii)節C.2中之方法，以將如本文所定義之式(3-III-A)化合物，較佳地式(3-III-A-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(5-III-A)化合物，較佳地式(5-III-A-a)化合物或其鹽；

iii)節D.2中之方法，以將如本文所定義之式(5-III-A)化合物，較佳地式(5-III-A-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽；

((參考反應圖1+反應圖4))在另一態樣，本發明係關於一種用於將如本

文所定義之式(3-I)化合物，較佳地式(3-I-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽之方法，該方法包括

i)節A中之方法，以將如本文所定義之式(3-I)化合物，較佳地式(3-I-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(4)化合物，較佳地式(4-a)化合物或其鹽；

ii)節B.7中之方法，以將如本文所定義之式(4)化合物，較佳地式(4-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(3-IV)化合物，較佳地式(3-IVI-a)化合物或其鹽；

iii)節C.3中之方法，以將如本文所定義之式(3-IV)化合物，較佳地式(3-IV-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(5-IV)化合物，較佳地式(5-IV-a)化合物或其鹽；

iv)節D.3中之方法，以將如本文所定義之式(5-IV)化合物，較佳地式(5-IV-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽；

((參考反應圖5))在另一態樣，本發明係關於一種用於將如本文所定義之式(3-III)化合物，較佳地式(3-III-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽之方法，該方法包括

i)節B.8中之方法，以將如本文所定義之式(3-III)化合物，較佳地式(3-III-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(3-IV)化合物，較佳地式(3-IV-a)化合物或其鹽；

ii)節C.4中之方法，以將如本文所定義之式(3-IV)化合物，較佳地式(3-IV-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(5-IV)化合物，較

佳地式(5-IV-a)化合物或其鹽；

iii)節D.4中之方法，以將如本文所定義之式(5-IV)化合物，較佳地式(5-IV-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽；

((參考反應圖5))在另一態樣，本發明係關於一種用於將如本文所定義之式(3-I)化合物，較佳地式(3-I-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽之方法，該方法包括

i)節B.9中之方法，以將如本文所定義之式(3-I)化合物，較佳地式(3-I-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(3-IV)化合物，較佳地式(3-IV-a)化合物或其鹽；

ii)節C.4中之方法，以將如本文所定義之式(3-IV)化合物，較佳地式(3-IV-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(5-IV)化合物，較佳地式(5-IV-a)化合物或其鹽；

iii)節D.4中之方法，以將如本文所定義之式(5-IV)化合物，較佳地式(5-IV-a)化合物或其鹽轉化為如本文所定義之式(1-A)化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽；

本發明特別係關於在各節中所述之方法中之任一者。本發明同樣獨立地係關於在相應節中之方法順序中所述之每個單一步驟。因此，由一系列本文所述之步驟所組成之任何方法之各個及每個單一步驟本身係本發明之一實施例。因此，本發明亦係關於該方法之彼等實施例，根據該等實施例，在該方法之任何步驟中作為中間物可獲得之化合物係用作起始物質。

尤佳的係任何反應(方法步驟)，其中如針對本文之各自化合物所定義之部分R8係在該分子之其餘處存在對掌性部分(例如，NR5”R6”、ORx或

OR5)之情況下引入，因為此允許立體化學上選擇性合成。

本發明方法之產物可以用於合成NEP抑制劑或其前藥，特定言之，其可用於合成包括 γ -胺基- δ -聯苯基- α -甲基烷醇酸或酸酯主鏈之NEP抑制劑。

在一實施例中，本發明方法之產物可以用於合成NEP抑制劑前藥N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2R)-甲基丁酸乙酯或其活性代謝產物，NEP抑制劑N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2R)-甲基丁酸。

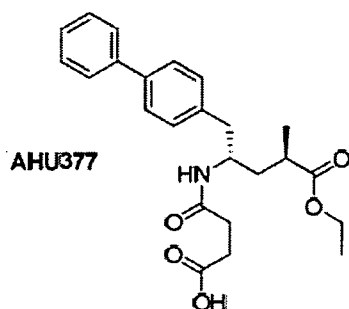
術語「NEP抑制劑」描述會抑制酶中性肽鏈內切酶(NEP, EC 3.4.24.11)之活性的化合物。在本發明中，術語「NEP-抑制劑」(其在所有實施例中亦可包括前藥)或「NEP-抑制劑前藥」係指物質本身或其鹽，較佳地其醫藥上可接受之鹽。實例為鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽、鈣鹽或銨鹽。鈣鹽較佳。

術語「前藥」描述以非活性(或較低活性)形式投與之藥理學無助。一旦投與，前藥在體內活體內代謝為活性化合物。

本發明方法之一實施例包括一或多個額外步驟，其中根據式(1-A)之化合物或其鹽進一步反應，以獲得NEP-抑制劑或其前藥，特定言之包括 γ -胺基- δ -聯苯基- α -甲基烷醇酸或酸酯主鏈之NEP-抑制劑或其前藥。

較佳地，根據式(1-A)之化合物或其鹽進一步反應，以獲得NEP-抑制劑或其前藥，特定言之包括 γ -胺基- δ -聯苯基- α -甲基烷醇酸或酸酯主鏈之NEP-抑制劑或其前藥。

在一較佳實施例中，如本文所定義之根據式(1-A)之化合物，較佳地式(1-A-a)化合物或其鹽進一步反應，以獲得NEP抑制劑前藥N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2R)-甲基丁酸乙酯(在相關技術中已知為AHU377)或其鹽。



一般而言，本發明包括N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2R)-甲基丁酸乙酯之任何醫藥上可接受之鹽。

NEP抑制劑前藥N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2R)-甲基丁酸乙酯視情況進一步反應，以獲得活性 NEP抑制劑N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2R)-甲基丁酸。

一般術語：

以下所列的係用於描述本發明之各種術語之定義。此等定義，或藉由取代一個、超過一個或所有本發明中所使用之一般表達或符號且因此產生本發明之較佳實施例，較佳地適用於該等術語，因為除非在具體情況中另外限制，否則其係在整篇說明書中個別地或作為較大基團之一部分使用。

在本申請案中，術語「氮保護基」一般包括能夠可逆地保護氮官能度，較佳地胺基及/或醯胺官能度之任何基團。

較佳地，氮保護基係胺保護基及/或醯胺保護基。合適的氮保護基係習知上用於肽化學中且係描述於例如標準參考著作之相關章節中，該等著作諸如J. F. W. McOmie, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, Plenum Press, London and New York 1973，在T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第三版, Wiley, New York 1999, 在「The Peptides」；第3卷(編輯者：E. Gross及J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981，及在「*Methoden der*

「organischen Chemie」(Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 第4版, 第15/I卷, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974中。

較佳的氮保護基一般包括：

-C₁-C₆-烷基, 較佳地C₁-C₄-烷基, 更佳地C₁-C₂-烷基, 最佳地C₁-烷基, 其視情況經三-C₁-C₇-烷基甲矽烷基-C₁-C₇-烷氧基(例如, 三甲基甲矽烷及乙氧基) C₆-C₁₀-芳基, 較佳苯基, 或雜環基, 較佳吡咯啶基單-、二-或三-取代, 其中該芳基環或雜環基係未經取代或經一個或多個(例如, 兩個或三個)例如選自由C₁-C₇-烷基、羥基、C₁-C₇-烷氧基、C₂-C₈-醯基-氧、鹵素、硝基、氰基及CF₃組成之群之殘基取代；或

-C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₂-烷氧基羰基(較佳地, 苯基-C₁-C₂-烷氧基羰基, 例如苄氧基羰基)；C₁-C₁₀-烯氧基羰基；C₁-C₆-烷基羰基(例如, 乙醯基或新戊醯基)；C₆-C₁₀-芳基羰基；C₁-C₆-烷氧基羰基(例如, 第三丁氧基羰基)；C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₆-烷氧基羰基；烯丙基或肉桂基；磺醯基或硫基；琥珀醯亞胺基、根據式之甲矽烷基SiR_AR_{A*}R_{A**}, 其中R_A、R_{A*}及R_{A**}彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₂-烷基或C₆-C₁₀-芳基。R_A、R_{A*}及R_{A**}之較佳實例為甲基、乙基、異丙基、第三丁基或苯基。

較佳的氮保護基之實例為乙醯基、苄基、異丙苯基、二苯甲基、三苯甲基、苄氧基羰基(Cbz)、9-芴甲氧基羰基(Fmoc)、苄氧基甲基(BOM)、新戊醯基-氧-甲基(POM)、三氯乙氧基羰基(Troc)、1-金剛烷氧基羰基(Adoc)、烯丙基、烯丙基氧羰基、三甲基甲矽烷基、第三丁基-二甲基甲矽烷基、三乙基甲矽烷基(TES)、三異丙基甲矽烷基、三甲基甲矽烷基乙氧基甲基

(SEM)、第三丁氧基羰基(BOC)、第三丁基、1-甲基-1,1-二甲基苄基、(苯基)甲苯、吡咯啉基及新戊醯基。最佳的氮保護基為乙醯基、苄基、苄基氧羰基(Cbz)、三乙基甲矽烷基(TES)、三甲基甲矽烷基乙氧基甲基(SEM)、第三丁氧基羰基(BOC)、吡咯啉基甲基及新戊醯基。較佳的氮保護基為苄基、鄰苯二甲醯基及第三丁氧基羰基BOC。

較佳的氮保護基之其他實例為新戊醯基、吡咯啉基甲基、第三丁氧基羰基、苄基及甲矽烷基，特別係甲矽烷基(例如三乙基甲矽烷基)。

若一個實施例要求移除如上所定義之氮保護基，則該移除通常可藉由使用已知方法進行。較佳地，如上所定義之氮保護基係藉由使用酸性或鹼性條件而移除。酸性條件之實例為鹽酸、三氟乙酸、硫酸。鹼性條件之實例為氫氧化鋰、乙醇鈉。可使用親核試劑，諸如硼氫化鈉。

就*N*-苄基作為氮保護基而言，其可藉由氫化或藉由使用某些合適的氧化劑，例如硝酸銨銻(CAN)或2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯并醌(DDQ)而移除。

烷基(為自由基或自由基諸如芳烷基或烷氧基之一部分)係直鏈或分支鏈(一次，或若需要且可行多次)碳鏈，且尤其係C₁-C₇-烷基或C₁-C₆-烷基諸如C₁-C₄-烷基，特定言之分支鏈C₁-C₄-烷基，諸如異丙基。術語「低碳數」或「C₁-C₇-」定義具有至多且包括最大7，尤其係至多且包括最大4個碳原子之部分，該部分為分支鏈(一次或多次)或直鏈且經由末端或非末端碳鏈結。低碳數或C₁-C₇-烷基為例如正戊基、正己基或正庚基或較佳地C₁-C₄-烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、第二丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基，特定言之甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基。特定言之，C₁-C₇-烷基為甲基、乙基、丙基或異丙基。

在一實施例中， C_1 - C_7 -烷基為甲基或乙基。

芳基(例如，作為自由基或自由基諸如芳烷基之一部分)係具有6至10個碳原子之單環或雙環經取代或未經取代之芳基，諸如苯基、茛基、二氫茛基或萘基，特定言之苯基。經取代之 C_{6-10} 芳基為例如經一或多個獨立選自例如 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基- C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基及鹵基之取代基(例如一至三個取代基)取代之 C_{6-10} 芳基。在一實施例中，經取代之 C_{6-10} 芳基為經鹵基取代之 C_{6-10} 芳基，諸如對氯苯基。在一實施例中，芳基為未經取代之 C_{6-10} 芳基。

環烷基為例如 C_3 - C_7 -環烷基且為例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。環戊基及環己基為較佳。

醯基(作為自由基或自由基之一部分)係例如未經取代或經取代之 C_{6-10} 芳基羰基、未經取代或經取代之 C_{6-10} 芳基磺醯基、未經取代或經取代之雜環基羰基或未經取代或經取代之雜環基磺醯基；其中較佳的取代基為選自由以下組成之群：鹵基、 C_1 - C_7 -烷基、鹵基- C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、鹵基- C_1 - C_7 -烷氧基，諸如三氟甲氧基及 C_1 - C_7 -烷氧基- C_1 - C_7 -烷氧基。較佳地，醯基係未經取代或經取代之 C_{6-10} 芳基羰基；或未經取代或經取代之雜環基羰基；其中較佳的取代基為選自由以下組成之群：鹵基、 C_1 - C_7 -烷基、鹵基- C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷氧基、鹵基- C_1 - C_7 -烷氧基，諸如三氟甲氧基及 C_1 - C_7 -烷氧基- C_1 - C_7 -烷氧基。

術語芳基烷基係指 C_6 - C_{10} -芳基- C_1 - C_7 -烷基，其中芳基係如本文所定義。在一實施例中，芳基烷基為例如苄基。

術語羧基係指 $-CO_2R$ ，其中R為氫或 C_1 - C_7 -烷基。

芳氧基係指芳基-O-，其中芳基係如上所定義。

雜環基係單環或多環，較佳地單環、二環或三環，最佳地單環不飽和、部分飽和、飽和或芳族環體系，較佳具有3至14(更佳5至14)個環原子且具有一個或多個，較佳一至四個獨立選自氮、氧、硫、S(=O)-或S-(=O)₂之雜原子。

烷氧基(作為自由基或自由基之一部分)為例如C₁-C₇-烷氧基且為例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基且亦包括對應的戊氧基、己氧基及庚氧基自由基。C₁-C₄烷氧基為較佳。

在提及「環」的情況下，例如就由R1及R2與鍵結氮一起所形成之環而言，此包括單環或二環環部分，例如苯并稠合之環體系。在提及環之情況下，例如於其所連接之氮一起，該環可為飽和或不飽和且可視情況包含一個或多個，較佳一個、兩個或三個額外的雜原子，諸如氮、硫或硫，藉以該環含有3至10，較佳地4至7個環原子；此等環亦可攜帶一個或多個取代基，較佳一個、兩個或三個取代基，該等取代基獨立地選自諸如羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基。

在提及「一個或多個」之情況下，例如就雜原子而言，此較佳係指1至4(1、2、3、4)、1至3(1、2、3)或1或2個。然後該等各自取代基或雜原子可係彼此獨立地選擇且無需為相同。

鹵基或鹵素較佳為氟、氯、溴或碘，最佳地溴或尤其氯。

術語「鹼金屬」係指周期表第一行中的金屬，諸如Li、Na或K。

在本申請案之式中，在C-sp³上之術語「」指示絕對立體化學，(R)或(S)。

在本申請案之式中，在C-sp³上之術語「」指示絕對立體化學，(R)

或(*S*)。

在本申請案之式中，在C-sp³上之術語「」代表立體化學(例如外消旋)混合物，因此其意指對掌性中心，其中(*S*)立體異構體及(*R*)立體異構體均存在，例如以50:50比率。

如本文使用，術語「對掌性」係指與其鏡像搭檔具有非疊加性之分子，而術語「非對掌性」係指與其鏡像搭檔為可疊加的分子。任何可行純對映異構體或對映異構體混合物、純非對映異構體或非對映異構體混合物係包括在本發明內。在一實施例中，術語對掌性係指對映異構體之對映異構上富集混合物。如本文使用，術語「對映異構上富集」係指其中一種對映異構體之含量高於50%之對映異構體混合物。在另一實施例中，術語對掌性係指非對映異構體之非對映異構上富集混合物。如本文使用，術語「非對映異構上富集」係指其中一種非對映異構體之含量高於50%之非對映異構體混合物。

術語「回流」係指反應混合物沸騰時之溫度，較佳地上至實際回流溫度或180℃，較佳地上至140℃之溫度。

如本文使用，術語「室溫」或「環境溫度」意指20至35℃，諸如20至25℃之溫度。

鑑於以游離形式及以其鹽形式之化合物及中間物之間的密切關係，包括彼等可用作於例如純化或鑑定化合物或其鹽之中間物的鹽，前文及後文中任何提及「化合物」、「起始物質」及「中間物」時應理解為亦係指一或多種其鹽或相應游離化合物、中間物或起始物質及一或多種其鹽之混合物，其各者旨在亦包括任何溶劑合物、代謝前驅物諸如酯或鹽胺或此等之任一者或多者之鹽，按適當及權宜且在不另外明確提及之情況下。不同的

晶型可係可獲得的則亦包括在內。

在存在可以例如在4至10之pH範圍內至少部分解離形式存在於水性溶液中，或可尤其以固體，尤其係結晶形式單離之成鹽基團(諸如鹼性或酸性基團)之情況下，可形成鹽。

在存在鹼性基團(例如亞胺基或胺基)下，可較佳地利用有機或無機酸形成鹽。合適的無機酸為例如氫鹵酸，諸如鹽酸、硫酸或磷酸。合適的有機酸為例如羧酸、膦酸、磺酸或胺基磺酸，例如乙酸、丙酸、乳酸、富馬酸、琥珀酸、檸檬酸、胺基酸，諸如穀胺酸或天冬胺酸、馬來酸、羥基馬來酸、甲基馬來酸、苯甲酸、甲磺酸或乙磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、1,5-萘-二磺酸、*N*-環己基胺基磺酸、*N*-甲基-、*N*-乙基-或*N*-丙基-胺基磺酸、或其他有機質子酸，諸如抗壞血酸。

在存在帶負電荷之游離根，諸如羧基或磺酸基下，可以利用鹼，例如金屬或銨鹽，諸如鹼金屬或鹼土金屬鹽，例如，鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽或鈣鹽，或利用氨或合適的有機胺，諸如第三單胺，例如三乙胺或三(2-羥基乙基)胺形成銨鹽或雜環鹼，例如*N*-乙基-哌啶或*N,N'*-二甲基哌嗪，形成鹽。

當在相同分子中存在鹼性基團及酸基團時，亦可形成內鹽。

特別有用的鹽包括本發明化合物之鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、乳酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、草酸鹽、蘋果酸鹽、丙二酸鹽、酒石酸鹽、甲苯基酒石酸鹽、苯甲基酒石酸鹽、乳清酸鹽、菸鹼酸鹽、甲磺酸鹽或4-甲基苯磺酸鹽及由與以上試劑之反應所形成之類似物。用於製備酸加成鹽之方法係描述於文獻中，例如以下之相關章節中：「CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation」, D. Kozma, CRC Press 2002, 在 *Acta Cryst.* **2006**, B62, 498-505 中及在

Synthesis **2003**, *13*, 1965-1967中。

在針對化合物、起始物質、中間物、鹽、醫藥製劑、疾病、病症等等使用複數形式之情況下，此旨在意指一(較佳的)或多種單一化合物、鹽、醫藥製劑、疾病、病症等等，在使用單數或不定冠詞(「一」、「一個」)之情況下，此不旨在排除複數，但是僅較佳地意指「一個」。

如本文使用，術語「前藥」代表特定言之在活體內例如藉由在血液中的水解轉化為親本化合物之化合物，例如，如以下中所述：T. Higuchi及V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, A.C.S. Symposium Series 的第14卷，Edward B. Roche編輯，*Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987；H Bundgaard編輯，*Design of Prodrugs*, Elsevier, 1985；及Judkins等人，*Synthetic Communications* **1996**, *26*, 4351-4367，及「*The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*」，第2版，R B Silverman (特別係章節8，第497至557頁)，Elsevier Academic Press, 2004。

因此，前藥包括具有已經轉化為其可逆衍生物之官能基之藥物。通常，此等前藥係藉由水解轉化為活性藥物。可提及以下作為實例：

官能基	可逆衍生物
羧酸	酯，包括例如烷基酯
醇	酯，包括例如硫酸酯及磷酸酯以及羧酸酯
胺	鹽胺、胺基甲酸酯、亞胺、烯胺，
羰基(醛、酮)	亞胺、肟、縮醛/縮酮、烯醇酯、噁唑啉及噻唑啉

前藥亦包括可藉由氧化或還原反應轉化為活性藥物之化合物。可提及

以下作為實例：

氧化激活

- *N*-及 *O*-脫烷基化
- 氧化脫胺
- *N*-氧化
- 環氧化

還原激活

- 偶氮還原
- 亞砷還原
- 二硫化物還原
- 生物還原烷基化
- 硝基還原

上述反應及/或反應步驟之每一者可以個別地或以組合用於製備NEP-抑制劑或其前藥，諸如包括 γ -胺基- δ -聯苯基- α -甲基烷醇酸或酸酯諸如烷基酯主鏈之NEP-抑制劑或其前藥的方法中。特定言之，該NEP-抑制劑為N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4*S*)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2*R*)-甲基丁酸或其鹽或其前藥。

實例部分

本發明之特定實施例係提供於以下實例中。此等實例用於說明本發明而不限其範疇，同時在另一方面其代表本發明反應步驟、中間物及/或方法之較佳實施例。

縮寫：

δ	化學位移
μ l	微升
μ m	微米
AcOH	乙酸
aliph	脂族
arom	芳族

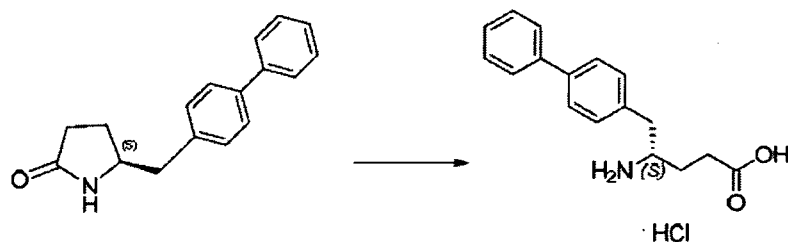
Bn	苄基
Boc	第三丁氧基羰基
br. s.	基於回收之起始物質
n-BuLi	正丁基鋰
BOC ₂ O	碳酸二-第三丁酯
CDCl ₃	氘化氯仿
CDI	<i>N,N</i> -羰基二咪唑
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
(COCl) ₂	草酰氯
d	雙峰
dd	雙峰之雙峰
DCM	二氯甲烷
DMF	二甲基甲酰胺
de	非對映異構體超量
dr	非對映異構體比率
EDC·HCl	<i>N</i> -(3-二甲基胺基丙基)- <i>N</i> -乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
DEA	二乙胺
DMF = dmf	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亞砜
DMSO- <i>d</i> ₆	二甲基亞砜氘化
<i>d</i> ₆ -DMSO	二甲基亞砜氘化
ee	對映異構體超量
ES	電噴霧

ESI	電噴霧電離
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FTIR	傅立葉變換紅外
h	小時
HCl	鹽酸
H ₂ SO ₄	硫酸
HOBt	6-氯-1-羥基苯并三唑
HNMR	質子核磁共振
HPLC	高效液相層析
H ₃ PO ₄	磷酸
iPr	異丙基
iPrOAc	乙酸異丙酯
iPrOH	異丙醇
IR	紅外線
<i>J</i>	偶聯常數
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
KHMDS	雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鉀
L	公升
LDA	二異丙基醯胺鋰
LiOH	氫氧化鋰
LC-MS	液相層析-質譜

LHMDS	雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰
M	莫耳濃度
m	多重峰
m/e	質量對電荷比
m/z	質量對電荷比
Me	甲基
MeOH	甲醇
mg	毫克
min	分鐘
MeI	甲基碘
ml	毫升
mmol(s)	毫莫耳
mol(s)	莫耳
MS	質譜
N	氮原子
N ₂	氮氣
nm	奈米
NaH	氫化鈉
NaOH	氫氧化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaHMDS	雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鈉
NH ₄ Cl	氯化銨
nm	奈米

NMR	核磁共振
Ph	苯基
pH	氫離子濃度
ppm	每百萬份數
q	四重峰
RT = rt	室溫
s	單峰
SM	起始物質
t	三重峰
TBME	第三丁基甲醚
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
Tol	甲苯
t _R	滯留時間

實例1：(S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-戊酸鹽酸鹽

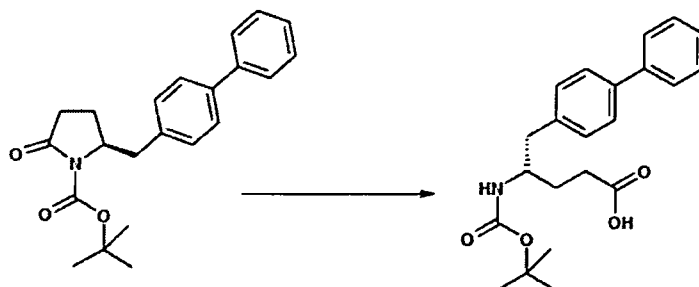


將(S)-5-聯苯-4-基甲基-吡咯啉-2-酮(40.0 g, 0.159 mol)懸浮於6N HCl (250 mL)中，使混合物回流2小時，然後允許冷卻至室溫。過濾後，收集固體並乾燥，得到(S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-戊酸鹽酸鹽。¹H NMR

第 93 頁(發明說明書)

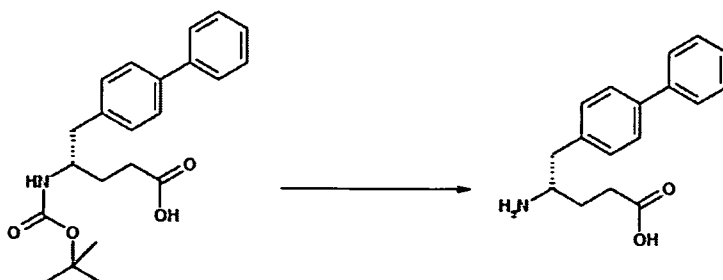
(DMSO) : 1.80 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.81 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.57 (1H, m), 7.36~7.71 (9H, m, 芳族), 8.21 (2H, s), 12.23 (1H, s)。

實例2：(S)-5-(聯苯-4-基)-4-(第三丁氧基羰基氨基)戊酸



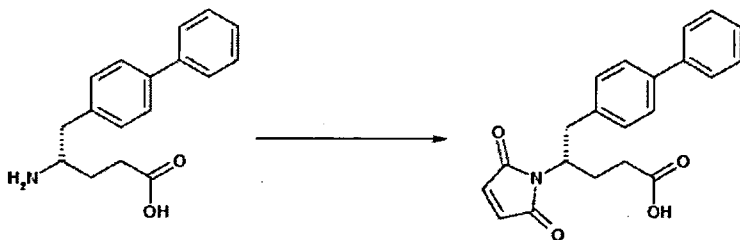
向四氫呋喃(150 ml)及水(50 ml)之混合物添加(S)-2-聯苯-4-基甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(20 g, 56 mmol)。然後，將溶於水(100 ml)中之氫氧化鋰(6 g)之溶液添加至該混合物。然後，劇烈攪拌所得混合物14小時。添加1M鹽酸溶液至該混合物，直至達成小於7之pH。然後在減壓下自該混合物移除四氫呋喃溶劑。然後添加乙酸乙酯(100 ml)，且兩相分離。用1M鹽酸溶液(40 ml)及鹽水溶液(40 ml)清洗有機相。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮，得到(S)-5-(聯苯-4-基)-4-(第三丁氧基羰基氨基)戊酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.3 (s, 9 H) 1.4 - 1.8 (m, 2 H) 2.1 - 2.3 (m, 2 H) 2.7 (d, *J*=7.0 Hz, 2 H) 3.5 - 3.7 (m, 1 H) 6.7 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.2 - 7.7 (m, 9 H) 12.0 (br. s., 1 H)；ESI+ MS *m/z* 369.5 ([M+H]⁺, 370.5)。

實例3：(S)-4-胺基-5-(聯苯-4-基)戊酸



將(S)-5-(聯苯-4-基)-4-(第三丁氧基羰基氨基)戊酸(6.512 g, 17 mmol)添加至二氯甲烷(20 ml)。將三氟乙酸(10 ml)添加至該混合物。在室溫下攪拌該混合物直至起泡停止，然後在50°C下再攪拌該混合物40分鐘。然後在減壓下濃縮該混合物。然後添加乙酸乙酯(120 ml)。用水(3×40 ml)及鹽水溶液(40 ml)清洗該混合物。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾並在減壓下移除揮發物，得到(S)-4-氨基-5-(聯苯-4-基)戊酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.7 - 1.9 (m, 2 H) 2.3 - 2.5 (m, 2 H) 2.8 - 3.0 (m, 2 H) 3.4 - 3.6 (m, 1 H) 7.3 (d, *J*=8.0 Hz, 3 H) 7.4 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 7.6 (dd, *J*=7.6, 4.4 Hz, 4 H) 7.9 (br. s., 3 H); ESI+ MS *m/z* 269.3 ([M+H]⁺, 270.3)。

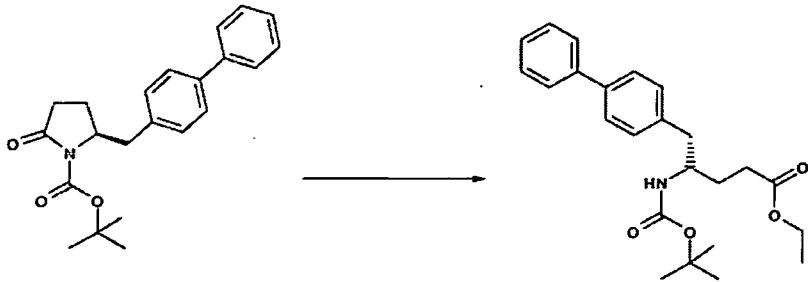
實例4：(S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)戊酸



將馬來酸酐(820 mg, 8.3 mmol)添加至四氫呋喃(40 ml)。然後添加(S)-4-氨基-5-(聯苯-4-基)戊酸(2.131 g, 6.9 mmol)含於四氫呋喃(8 ml)中之混合物。在室溫下攪拌該反應混合物3小時。然後將該混合物濃縮至乾燥並添加甲苯(50 ml)。然後，以一份式添加溴化鋅(II)(1.550 g, 6.9 mmol)且嚴格地攪拌所得混合物並加熱至80°C。分三個獨立份歷時30分鐘添加六甲基二矽氮烷(2.6 ml, 12.4 mmol)含於甲苯(15 ml)中之溶液。在80°C下攪拌該反應過夜。將反應混合物蒸發至乾燥。用飽和碳酸鈉溶液(2×20 ml)及鹽水溶液(40 ml)清洗所得油。添加乙酸乙酯(40 ml)。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾並在減壓下移除溶劑，得到(S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2,5-二側氧

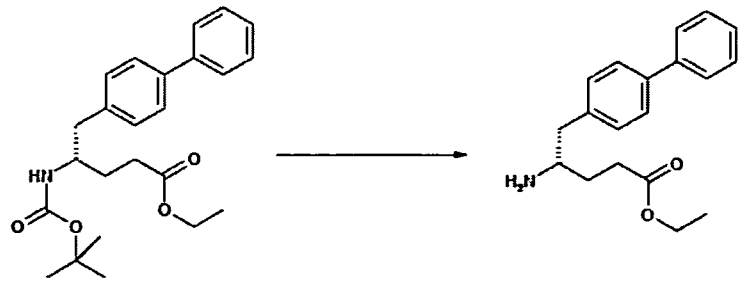
基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)戊酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.9 - 2.0 (m, 1 H) 2.1 - 2.3 (m, 3 H) 2.9 - 3.2 (m, 2 H) 4.1 - 4.3 (m, 1 H) 6.8 (s, 2 H) 7.0 - 7.7 (m, 9 H) 12.1 (br. s., 1 H) ; ESI+ MS *m/z* 349.4 ([M+H]⁺, 350.4)。

實例5：(S)-5-聯苯-4-基-4-第三丁氧基羰基胺基-戊酸乙酯



在室溫下，向(S)-2-聯苯-4-基甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (5.9 g) 含於乙醇(10 mL)中之溶液添加乙醇鈉(1.14 g)。30分鐘後，將該溶液倒入鹽水中並用TBME萃取。乾燥並濃縮合併的有機萃取物，得到(S)-5-聯苯-4-基-4-第三丁氧基羰基胺基-戊酸乙酯。¹H NMR (CDCl₃) : 1.22~1.26 (3H, t), 1.40 (9H, s), 1.62~1.68 (1H, m), 1.86~1.94 (1H, m), 2.36~2.41 (2H, m), 2.76~2.87 (2H, m), 3.86 (1H, s), 4.11~4.23 (2H, q), 3.38~3.41 (1H, m), 7.24 ~7.58 (9H, m, 芳族)。

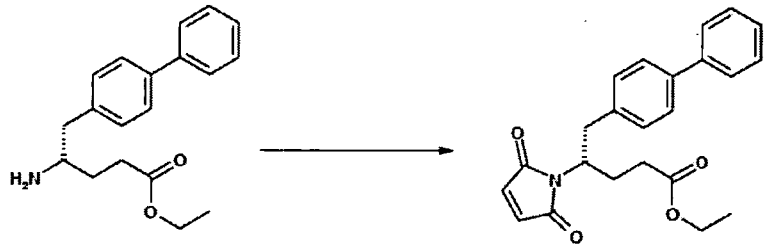
實例6：(S)-4-胺基-5-(聯苯-4-基)戊酸乙酯



將(S)-5-(聯苯-4-基)-4-(第三丁氧基羰基胺基)戊酸乙酯(5 g，12.6 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中。將三氟乙酸(8 mL)添加至該混合物。在室溫下攪拌該混合物直至起泡停止，然後在50℃下再攪拌該混合物40分

鐘。然後在減壓下濃縮該混合物。然後添加乙酸乙酯(120 ml)。用飽和碳酸鈉溶液(2×40 ml)及鹽水溶液(40 ml)清洗所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾並在減壓下移除揮發物，得到(S)-4-胺基-5-(聯苯-4-基)戊酸乙酯。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.5 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 2.1 - 2.3 (m, 2 H) 2.7 - 3.0 (m, 2 H) 3.2 - 3.5 (m, 2 H) 3.8 - 4.0 (m, 1 H) 4.4 (q, *J*=7.0 Hz, 2 H) 7.6 - 8.2 (m, 9 H) 8.5 (br. s., 3 H) ; ESI+ MS *m/z* 297.4 ([*M*+*H*]⁺, 298.4)。

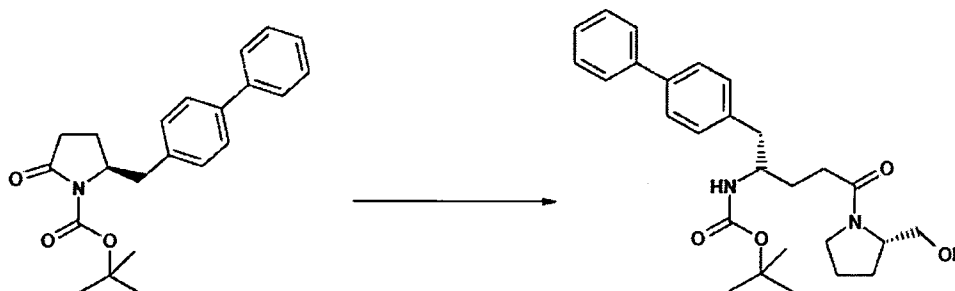
實例7：(S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)戊酸乙酯



在室溫下，將馬來酸酐(1.28 g，13.0 mmol)添加至四氫呋喃(60 ml)。然後將(S)-4-胺基-5-(聯苯-4-基)戊酸乙酯(3.226 g，10.9 mmol)含於四氫呋喃(12 ml)添加至該混合物。在室溫下攪拌所得混合物3小時。然後將該混合物濃縮至乾燥並添加甲苯(80 ml)。然後，以一份式添加溴化鋅(II)(2.443g，10.9 mmol)且嚴格地攪拌所得混合物並加熱至80℃。分三個獨立份歷時30分鐘添加六甲基二矽氮烷(4.1 ml，19.5 mmol)含於甲苯(25 ml)中之溶液。在80℃下攪拌該反應過夜。將反應混合物蒸發至乾燥。添加乙酸乙酯(50 ml)並用飽和碳酸鈉溶液(2×40 ml)及鹽水溶液(40 ml)清洗混合物。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾並在減壓下移除溶劑。藉由層析(1% 甲醇含於二氯甲烷中)純化殘餘物，得到(S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)戊酸乙酯。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.1 (t,

$J=7.1$ Hz, 3 H) 1.9 - 2.4 (m, 4 H) 2.9 - 3.2 (m, 2 H) 4.0 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 4.1 - 4.3 (m, 1 H) 6.9 (s, 2 H) 7.0 - 7.7 (m, 9 H); ESI+ MS m/z 377.4 ($[M+H]^+$, 378.4); IR (FTIR) cm^{-1} 3454 (C=O), 3099 (CH. arom), 2977 (CH. aliph), 1728, 1702 (C=O 醯亞胺 + 酯), 1400, 1371 (C-N)。

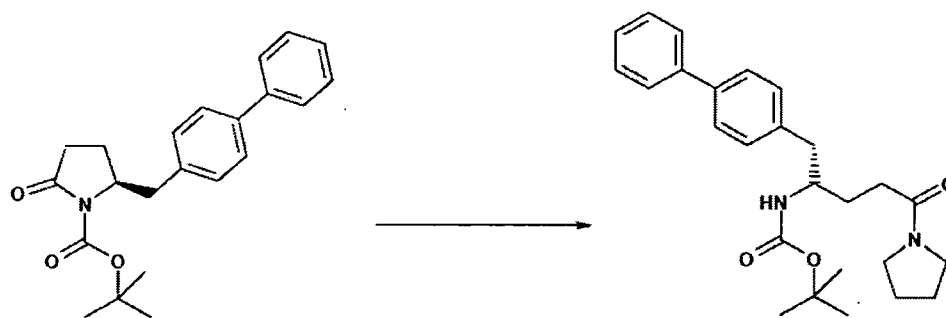
實例8：[(S)-1-聯苯-4-基甲基-4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-4-側氧基-丁基]-胺基甲酸第三丁酯



將甲醇鈉(54 mg, 1 mmol)添加至(S)-2-聯苯-4-基甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.5 g, 10 mmol)及(S)-(+)-脯胺醇(1.11 g, 11 mmol)含於50mL無水THF中之混合物並攪拌3小時。然後添加氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取該混合物並合併有機萃取物並乾燥。藉由管柱層析純化殘餘物，得到[(S)-1-聯苯-4-基甲基-4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-4-側氧基-丁基]-胺基甲酸第三丁酯。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.40 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$), 1.80 (2H, m, 3- CH_2), 1.90 (4H, m, CH_2CH_2), 2.36 (2H, m, 2- CH_2), 2.85 (2H, m, 5- CH_2), 3.42 (1H, m, 4-CH), 3.45 (2H, m, CH_2), 3.58 (2H, m, CH_2), 4.18 (1H, m, CH), 4.93 (1H, s, OH), 7.40~7.60 (9H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6mm；5 μm 。流動相A (0.1 % H_3PO_4)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (90 % B)；10 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：0.7 ml min^{-1} 。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：11.2 min

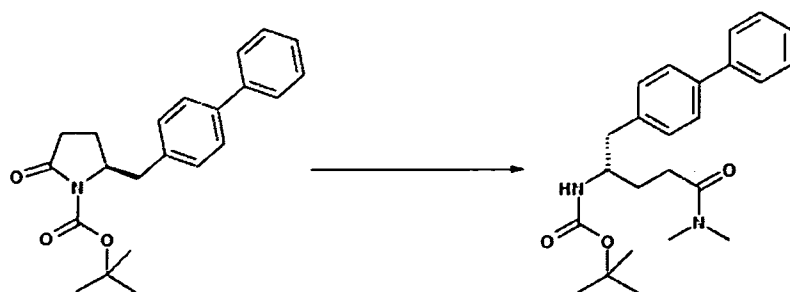
實例9：[(S)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-4-吡咯啉-1-基-丁基]-胺基甲酸第三丁酯



將甲醇鈉(16 mg, 0.3 mmol)添加至(S)-2-聯苯-4-基甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.05 g, 3 mmol)及吡咯啉(0.23 g, 3.3 mmol)含於15 mL無水THF中之混合物並攪拌3小時。添加氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取該混合物並合併有機層並濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到[(S)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-4-吡咯啉-1-基-丁基]-胺基甲酸第三丁酯。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$), 1.82 (2H, m, 3- CH_2), 1.90 (4H, m, CH_2CH_2), 2.32 (2H, m, 2- CH_2), 2.78 (2H, m, 5- CH_2), 2.90 (1H, m, 4-CH), 3.36 (2H, t, CH_2), 3.44 (2H, t, CH_2), 7.20~7.60 (9H, m, 芳族)。

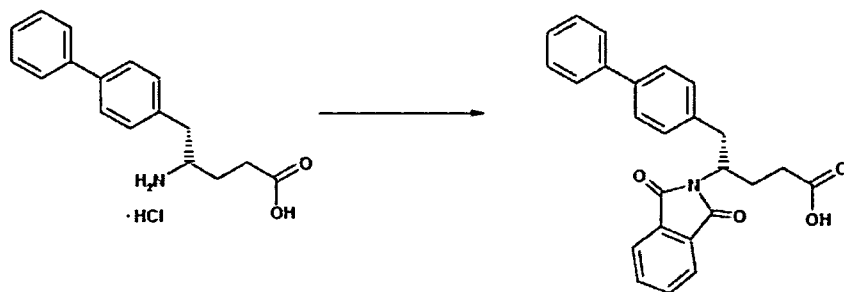
HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm 。流動相A (0.1 % H_3PO_4)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (90 % B)；10 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：0.7 ml min^{-1} 。波長：210 nm。溫度：30 $^\circ\text{C}$ 。滯留時間：13.2 min

實例10：(S)-1-(聯苯-4-基)-5-(二甲基胺基)-5-側氧基戊-2-基胺基甲酸第三丁酯



向(S)-2-聯苯-4-基甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(351 mg, 1 mmol)及六氟磷酸鋰(152 mg, 1 mmol)含於四氫呋喃(5 ml)中之混合物添加二甲胺(2M THF溶液) (5 ml, 10 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。然後在真空下濃縮該混合物並添加乙酸乙酯(20 ml)。用飽和碳酸鈉溶液(2×20 ml)接著鹽水溶液(20 ml)清洗混合物。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾並在減壓下移除揮發性物質。藉由管柱層析純化所得殘餘物，得到(S)-1-(聯苯-4-基)-5-(二甲基胺基)-5-側氧基戊-2-基胺基甲酸第三丁酯。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : 1.3 (s, 9 H) 1.5 - 1.8 (m, 2 H) 2.3 (t, *J*=7.5 Hz, 2 H) 2.7 (d, *J*=5.8 Hz, 2 H) 2.8 (s, 3 H) 2.9 (s, 3 H) 3.6 (br. s., 1 H) 6.8 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.2 - 7.7 (m, 9 H) ; ESI+ MS *m/z* 369.5 ([*M*+*H*]⁺, 370.5) ; IR (FTIR) cm⁻¹ 3255 (N-H), 3005, 2981 (CH. arom), 2968, 2944 (CH. aliph), 1714 (C=O. Boc), 1619 (C=O. 醯胺)。

實例11 : (S)-5-聯苯-4-基-4-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-戊酸

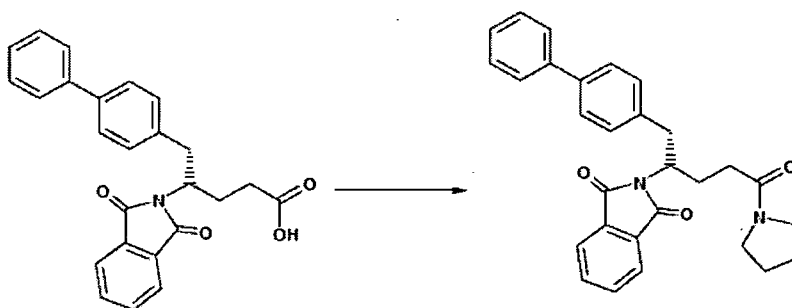


向(S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-戊酸鹽酸鹽(30.0 g, 98 mmol)含於THF (300 mL)中之溶液添加三乙胺(27.4 mL, 197 mmol)，接著添加1,3-二側氧

基-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸乙酯(25.2 g, 103 mmol)。使反應混合物回流12小時。然後在真空下移除溶劑，添加200 mL 2N HCl，攪拌0.5小時，過濾，用2N HCl及正庚烷清洗濾餅，然後乾燥，獲得(S)-5-聯苯-4-基-4-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-戊酸，如藉由HPLC所測定。¹H NMR (CDCl₃) : 2.15(1H, m, 3-CH), 2.36 (2H, m, 2-CH₂), 2.54 (1H, m, 3-CH), 4.56 (1H, m, 4-CH), 7.20~7.80 (13H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm。流動相A (0.1 % H₃PO₄)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (30 % B)；8 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：1.0 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：7.8 min。

實例12 :2-((S)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-4-吡咯啉-1-基-丁基)-異吲哚-1,3-二酮



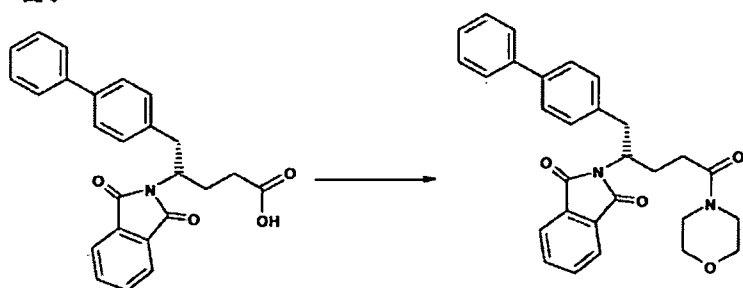
在室溫下，向2-((S)-1-聯苯-4-基甲基-4-嗎啉-4-基-4-側氧基-丁基)-異吲哚-1,3-二酮(5 g, 12.52 mmol)含於無水THF (30 mL)中之溶液添加EDC·HCl (2.88 g, 15.03 mmol)、HOBT (2.03 g, 15.03 mmol)、TEA (7 mL, 50.08 mmol)及吡咯啉(0.98 g, 13.77 mmol)。劇烈攪拌反應混合物12小時，然後將乙酸乙酯(100 mL)添加至該反應混合物。分離有機相，依序利用1N HCl(50 mL)、飽和NaHCO₃溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)清洗，乾燥並濃縮。藉由急驟管柱層析純化所得殘餘物，得到2-((S)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基

-4-吡咯啉-1-基-丁基)-異吲哚-1,3-二酮。¹H NMR (CDCl₃) : 1.78 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.63 (1H, m), 3.30 (6H, m), 4.72 (1H, m), 7.20~7.78 (13H, m, 芳族)。MS (ESI, m/e) 453 (MH⁺)。

2-((S)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-4-吡咯啉-1-基-丁基)-異吲哚-1,3-二酮為結晶固體且可藉由X-射線粉末圖譜表徵。X-射線繞射圖譜中之最強反射顯示以下晶格間平面間隔(平均2θ以[°]計係以±0.2之誤差限值指示) : 2θ以[°]計 : 3.7、9.6、10.5、11.2、14.7、15.7、16.4、19.6、20.1、21.2、26.2。使用Bruker D8高級繞射儀，使用Cu-Kα輻射採集資料。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm。流動相A (0.1 % H₃PO₄)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (30 % B)；8 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：1.0 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：9.4 min

實例13：2-((S)-1-聯苯-4-基甲基-4-嗎啉-4-基-4-側氧基-丁基)異吲哚-1,3-二酮



在室溫下，向(S)-5-聯苯-4-基-4-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-戊酸(5 g，12.52 mmol)含於無水THF (30 mL)中之溶液添加EDC·HCl (2.88 g，15.03 mmol)、HOBt (2.03 g，15.03 mmol)、TEA (7 mL，50.08 mmol)及嗎啉 (1.20 g，13.77 mmol)。劇烈攪拌反應混合物12小時，然後添加乙酸乙酯(100 mL)。依序利用1N HCl(50 mL)、飽和NaHCO₃溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)清洗有機相，乾燥並濃縮。藉由急驟管柱層析純化所得

第 102 頁(發明說明書)

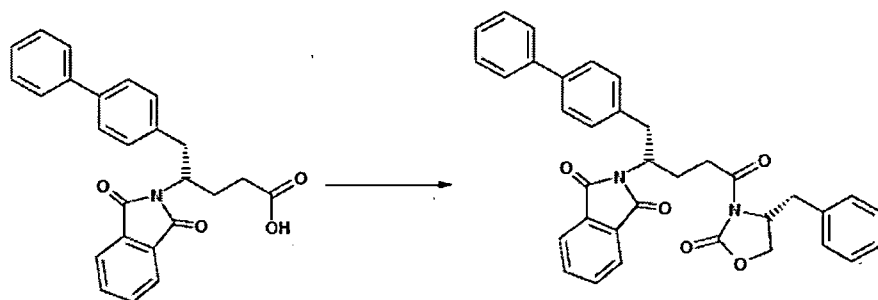
C198175A.docx

殘餘物，得到2-((S)-1-聯苯-4-基甲基-4-嗎啉-4-基-4-側氧基-丁基)-異吲哚-1,3-二酮。¹H NMR (CDCl₃) : 1.24 (2H, m), 2.21~2.29 (1H, m), 2.31~2.40 (2H, m), 2.52~2.57 (1H, m), 3.18~3.21 (1H, m), 3.23(2H, m), 3.24~3.32 (2H, m), 3.53~3.57 (3H, m), 7.23 ~7.75 (13H, m, 芳族)。MS (ESI, m/e) 469 (MH⁺)。

2-((S)-1-聯苯-4-基甲基-4-嗎啉-4-基-4-側氧基-丁基)異吲哚-1, 3-二酮為結晶固體且可藉由X-射線粉末圖譜表徵。X-射線繞射圖譜中之最強反射顯示以下晶格間平面間隔(平均2 θ 以[°]計係以 ± 0.2 之誤差限值指示) : 2 θ 以[°]計 : 3.6、9.5、10.8、12.6、13.1、14.5、15.9、16.9、18.5、19.3、20.4、22.5、23.1、24.1、25.9、27.2、27.9。使用Bruker D8高級繞射儀，使用Cu-K α 輻射採集資料。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150 $\times$ 4.6 mm；5 μ m。流動相A (0.1 % H₃PO₄)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (30 % B)；8 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：1.0 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：30 $^{\circ}$ C。滯留時間：7.9 min

實例14：2-[(S)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮



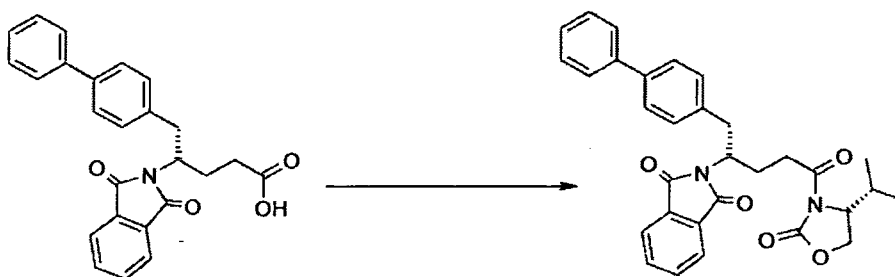
向(S)-5-聯苯-4-基-4-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)戊酸(1.00 g, 2.95 mmol)含於10 mL無水DCM中之溶液添加1滴DMF，冷卻至0 $^{\circ}$ C，

然後滴加(COCl)₂ (0.75 g, 5.89 mmol)。攪拌混合物1小時，然後蒸餾過量(COCl)₂。在獨立的燒瓶中，將NaH (142 mg, 3.24 mmol)懸浮於10 mL無水THF中，冷卻至0℃，添加(R)-4-苄基-噁唑啉-2-酮(0.57 g, 3.24 mmol)，在0℃下攪拌1小時，然後添加預製的醯氯。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，然後添加飽和NH₄Cl，用DCM萃取並用水清洗，用5% NaHCO₃及鹽水清洗有機萃取物，乾燥並濃縮。使所得粗物質結晶，得到2-[(S)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮。¹H NMR (CDCl₃) : 2.28 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.95 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.50 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.23 (1H, m), 7.15 ~7.80 (18H, m, 芳族)。m/z : 559 (MH⁺)。

2-[(S)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮為結晶固體且可藉由X-射線粉末圖譜表徵。X-射線繞射圖譜中之最強反射顯示以下晶格間平面間隔(平均2θ以[°]計係以±0.2之誤差限值指示) : 2θ以[°]計 : 4.4、8.6、9.4、10.7、12.3、14.2、14.6、15.9、16.9、18.1、19.6、20.4、20.7、21.3、21.7、22.1、23.2、23.7、24.2、24.8、25.1、26.4。使用Bruker D8高級繞射儀，使用Cu-Kα輻射採集資料。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm。流動相A (0.1 % H₃PO₄)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (10 % B)；10 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：1.0 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：11.5 min

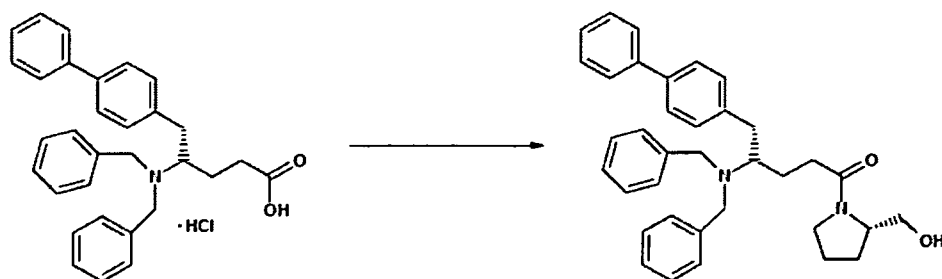
實例15：2-[(S)-4-((R)-4-異丙基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮



向(S)-5-聯苯-4-基-4-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-戊酸 (1.00 g, 2.95 mmol) 含於10 mL無水CH₂Cl₂中之溶液添加1滴DMF，冷卻至0℃，然後滴加(COCl)₂ (0.75 g, 5.89 mmol)。攪拌混合物1小時，然後蒸餾過量(COCl)₂。在獨立的燒瓶中，將NaH (142 mg, 3.24 mmol) 懸浮於10 mL無水THF中，冷卻至0℃，添加(R)-4-異丙基-噁唑啉-2-酮(418 mg, 3.24 mmol)，在0℃下攪拌1小時，然後添加預製的醯氯。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，然後添加飽和NH₄Cl，用DCM萃取並用水清洗，用5% NaHCO₃及鹽水清洗有機萃取物，乾燥並濃縮。藉由管柱層析純化所得粗物質，得到2-[(S)-4-((R)-4-異丙基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮。¹H NMR (CDCl₃): 0.8 (6H, d), 2.26 (2H, m), 2.54 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.45 (1H, m), 4.10 (2H, dd), 4.27 (1H, m), 4.60 (1H, m), 7.20 ~ 7.80 (13H, m, 芳族)。m/z: 400 (MH⁺)。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm。流動相A (0.1 % H₃PO₄) 含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (30 % B)；8 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：1.0 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：9.8 min

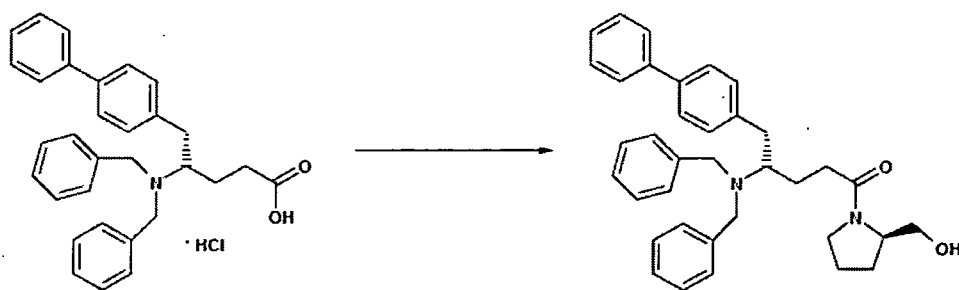
實例16：(S)-5-聯苯-4-基-4-二苄基胺基-1-((S)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-戊-1-酮



向(S)-5-聯苯-4-基-4-二苄基胺基-戊酸鹽酸鹽 (4.86 g, 10mmol) 含於 100 mL CH_2Cl_2 中之懸浮液依序添加(S)-(+)-脯胺醇(1.11 g, 11 mmol)、EDC·HCl (2.3 g, 12 mmol)、HOBT (1.62 g, 12 mmol) 及 TEA (5 g, 50 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 12 小時。用水清洗反應混合物，乾燥並濃縮。藉由管柱層析(乙酸乙酯/庚烷 = 1/2)純化所得殘餘物，得到(S)-5-聯苯-4-基-4-二苄基胺基-1-((S)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-戊-1-酮。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.69 (1H, m, 3-CHH), 1.75 (1H, m, 3-CHH), 1.94 (4H, m, CH_2CH_2), 2.50 (1H, m, 2-CHH), 2.55 (2H, m, 5- CH_2), 2.79 (1H, m, 2-CHH), 3.17 (1H, dd, 4-CH), 3.31 (2H, m, CH_2), 3.54 (2H, d, CH_2), 3.58 (2H, m, CH_2), 3.88 (2H, d, CH_2), 4.09 (1H, m, CH), 5.14 (1H, s, OH), 7.10~7.50 (19H, m, 芳族)。

HPLC 方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm 。流動相 A (0.1 % H_3PO_4) 含於水中；流動相 B (乙腈)。梯度：0 min (30 % B)；8 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：1.0 ml min^{-1} 。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：9.6 min。

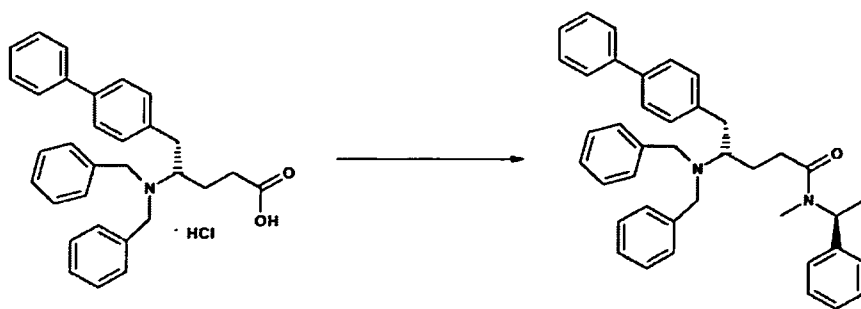
實例 17：(S)-5-聯苯-4-基-4-二苄基胺基-1-((R)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-戊-1-酮



向(S)-5-聯苯-4-基-4-二苄基胺基-戊酸鹽酸鹽 (4.86 g, 10 mmol) 含於 100 mL CH_2Cl_2 中之懸浮液依序添加(R)-(-)-脯胺醇(1.11 g, 11 mmol)、EDC·HCl (2.3 g, 12 mmol)、HOBt (1.62 g, 12 mmol) 及 TEA (5 g, 50 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 12 小時。用水清洗反應混合物，乾燥並濃縮。藉由管柱層析(乙酸乙酯/庚烷 = 1/2)純化所得殘餘物，得到(S)-5-聯苯-4-基-4-二苄基胺基-1-((R)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-戊-1-酮。 ^1H NMR (CDCl_3) : 1.69 (1H, m, 3-CHH), 1.75 (1H, m, 3-CHH), 1.94 (4H, m, CH_2CH_2), 2.50 (1H, m, 2-CHH), 2.55 (2H, m, 5- CH_2), 2.79 (1H, m, 2-CHH), 3.18 (1H, dd, 4-CH), 3.31 (2H, m, CH_2), 3.54 (2H, d, CH_2), 3.57 (2H, m, CH_2), 3.87 (2H, d, CH_2), 4.12 (1H, m, CH), 5.12 (1H, d, OH), 7.10~7.50 (19H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm 。流動相 A (0.1 % H_3PO_4) 含於水中；流動相 B (乙腈)。梯度：0 min (30 % B)；8 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：1.0 ml min^{-1} 。波長：210 nm。溫度：30°C。滯留時間：9.5 min。

實例18：(S)-5-聯苯-4-基-4-二苄基胺基-戊酸甲基-((S)-1-苯基-乙基)-醯胺



向(S)-5-聯苯-4-基-4-二苄基胺基-戊酸鹽酸鹽 (4.86 g, 10 mmol) 含於 10 mL CH_2Cl_2 中之懸浮液依序添加(S)-甲基-(1-苯基-乙基)-胺(0.19 g, 1.36 mmol)、EDC·HCl (0.29 g, 1.5 mmol)、HOBt (0.21 g, 1.5 mmol) 及 TEA (0.63 g, 6.2 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 12 小時。用水清洗反應混合物，乾燥並濃縮。藉由管柱層析(乙酸乙酯/庚烷 = 1/5)純化所得殘餘物，得到(S)-5-聯苯-4-基-4-二苄基胺基-戊酸 甲基-((S)-1-苯基-乙基)-醯胺。 ^1H NMR (CDCl_3) : 1.40 (3H, d, CH_3), 1.74 (1H, m, 3-CHH), 1.90 (1H, m, 3-CHH), 2.50 (3H, s, CH_3), 2.60 (2H, m, 2- CH_2), 2.80 (2H, m, 5- CH_2), 3.20 (1H, dd, 4-CH), 3.57 (2H, d, CH_2), 3.89 (2H, d, CH_2), 6.02 (1H, q, CH), 7.10~7.50 (24H, m, 芳族)。

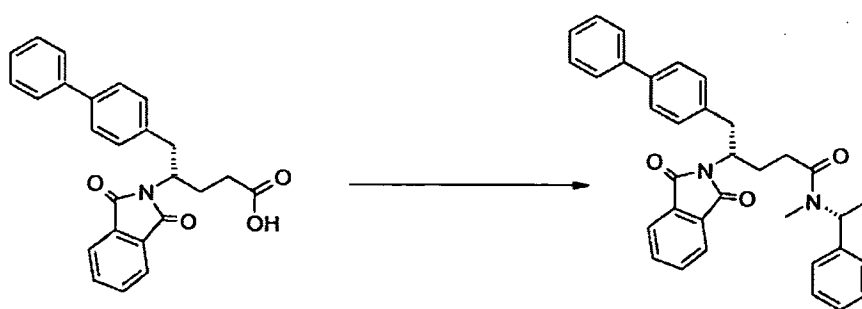
HPLC 方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm 。流動相 A (0.1 % H_3PO_4) 含於水中；流動相 B (乙腈)。梯度：0 min (30 % B)；8 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：1.0 ml min^{-1} 。波長：210 nm。溫度：30°C。滯留時間：11.1 min

實例 19 : (S)-5-聯苯-4-基-4-二苄基胺基-戊酸 甲基-((R)-1-苯基-乙基)-醯胺

向5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸鹽酸鹽 (1.46 g, 3 mmol) 含於 CH_2Cl_2 中之溶液添加，接著添加三乙胺 (0.34 g, 3.3 mmol)，接著添加 CDI (0.73 g, 4.5 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 15 分鐘，然後添加吡咯啉 (0.43 g, 6 mmol)。攪拌 30 分鐘後，用水稀釋反應混合物，並乾燥有機層並濃縮，得到 5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-1-吡咯啉-1-基-戊-1-酮。 ^1H NMR (CDCl_3) : 1.80 (2H, m, 3- CH_2), 1.88 (2H, m, CH_2), 1.98 (2H, m, CH_2), 2.53 (2H, m, 2- CH_2), 2.81 (2H, m, 5- CH_2), 3.20 (1H, dd, 4-CH), 3.26 (2H, m, CH_2), 3.38 (2H, m, CH_2), 3.54 (2H, d, CH_2), 3.84 (2H, d, CH_2), 7.10~7.4 (19H, m, 芳族)。

HPLC 方法：管柱：Waters Xbridge-Phenyl；150×3.0 mm；3.5 μm 。流動相 A (0.1 % DEA) 含於水中；流動相 B (乙腈)。梯度：0 min (90 % B)；10 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：0.7 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：11.2 min。

實例 21：(S)-5-聯苯-4-基-4-(1,3-二氫-異吲哚-2-基)-戊酸甲基-(R-1-苯基-乙基)-醯胺

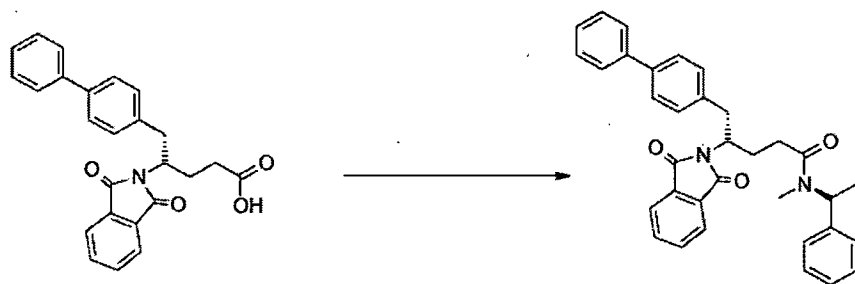


向 (S)-5-聯苯-4-基-4-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-戊酸 (4.0 g, 10 mmol) 含於 100 mL CH_2Cl_2 中之溶液依序添加 N-甲基-(R-1-苯基-乙基)胺 (1.48 g, 11 mmol)、EDC·HCl (2.3 g, 12 mmol)、HOBt (1.62 g, 12 mmol) 及 TEA (5 g, 50 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 12 小時。用水清洗

混合物後，乾燥並濃縮。藉由管柱層析(乙酸乙酯/庚烷 = 1/2)純化殘餘物，得到(S)-5-聯苯-4-基-4-(1,3-二氫-異吲哚-2-基)-戊酸甲基-(R-1-苯基-乙基)-醯胺。¹H NMR (CDCl₃) : 1.39 (3H, d), 2.34 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.60 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.46 (1H, m), 4.65 (1H, m), 5.99 (1H, m), 7.20~7.80 (18H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm。流動相A (0.1% H₃PO₄)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (30 % B)；8 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：1.0 ml/min。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：9.9 min。

實例22：(S)-5-聯苯-4-基-4-(1,3-二氫-異吲哚-2-基)-戊酸甲基-(S-1-苯基-乙基)-醯胺

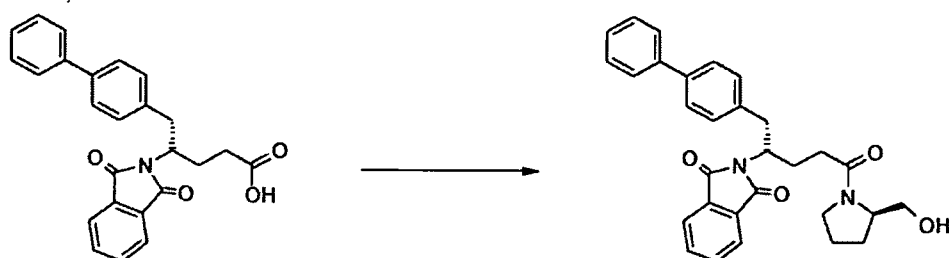


向(S)-5-聯苯-4-基-4-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-戊酸(4.0 g, 10 mmol)含於100 mL CH₂Cl₂中之溶液依序添加N-甲基-(S-1-苯基-乙基)胺(1.48g, 11 mmol)、EDC·HCl (2.3g, 12mmol)、HOBt (1.62 g, 12 mmol)及TEA (5 g, 50 mmol)，且在室溫下攪拌混合物12小時。用水清洗混合物後，乾燥並濃縮。藉由管柱層析(乙酸乙酯/庚烷 = 1/2)純化殘餘物，得到(S)-5-聯苯-4-基-4-(1,3-二氫-異吲哚-2-基)-戊酸甲基-(S-1-苯基-乙基)-醯胺。¹H NMR (CDCl₃) : 1.39 (3H, d), 2.34 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.60 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.46 (1H, m), 4.65 (1H, m), 5.99 (1H, m), 7.20~7.80

(18H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm。流動相A (0.1 % H₃PO₄)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (30 % B)；8 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：1.0 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：9.9 min。

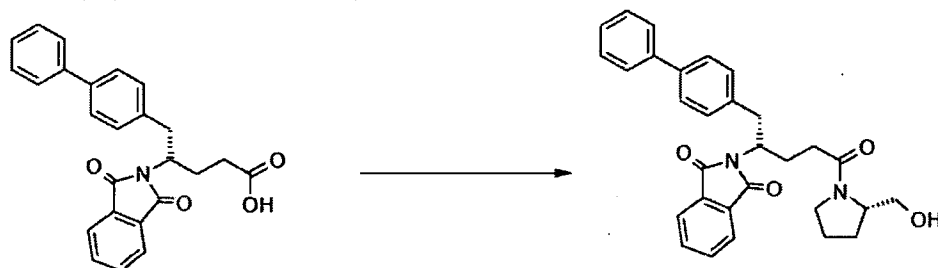
實例23：2-(S)-1-聯苯-4-基甲基-4(R)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-4-側氧基-丁基)-異吲哚-1,3-二酮



向(S)-5-聯苯-4-基-4-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-戊酸(4.0 g, 10 mmol)含於100 mL CH₂Cl₂中之溶液依序添加(R)-脯胺醇(1.12 g, 11 mmol)、EDC·HCl (2.3 g, 12 mmol)、HOBT (1.62 g, 12 mmol)及TEA (5 g, 50 mmol)，且在室溫下攪拌混合物12小時。用水清洗反應混合物後，乾燥並濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到2-(S)-1-聯苯-4-基甲基-4(R)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-4-側氧基-丁基)-異吲哚-1,3-二酮。¹H NMR (CDCl₃)：1.57 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.30 (2H, m), 2.57 (1H, m), 3.1-3.6 (5H, m), 3.72 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.60 (1H, m), 7.20~7.80 (13H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm。流動相A (0.1 % H₃PO₄)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (30 % B)；8 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：1.0 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：7.6 min。

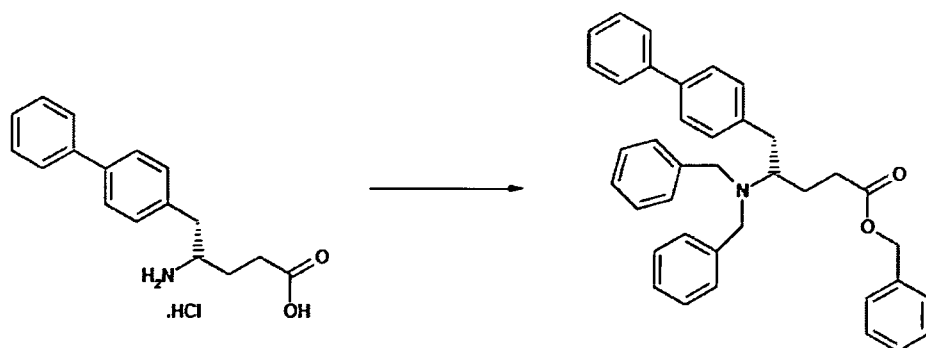
實例24：2-(S)-1-聯苯-4-基甲基-4(S)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-4-側
氧基-丁基)-異吲哚-1,3-二酮



向(S)-5-聯苯-4-基-4-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-戊酸(4.0 g, 10 mmol)含於100 mL CH₂Cl₂中之溶液依序添加(S)-脯胺醇(1.12 g, 11 mmol)、EDC·HCl (2.3 g, 12 mmol)、HOBt (1.62 g, 12 mmol)及TEA (5 g, 50 mmol)，且在室溫下攪拌混合物12小時。然後用水清洗反應混合物，乾燥並濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到2-(S)-1-聯苯-4-基甲基-4(S)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-4-側氧基-丁基)-異吲哚-1,3-二酮。¹H NMR (CDCl₃) : 1.53 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.22 (1H, m), 2.32 (2H, m), 2.59 (1H, m), 3.22 (1H, dd), 3.30-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, m), 4.13 (1H, m), 7.20~7.80 (13H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm。流動相A (0.1 % H₃PO₄)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (30 % B)；8 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：1.0 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：7.5 min。

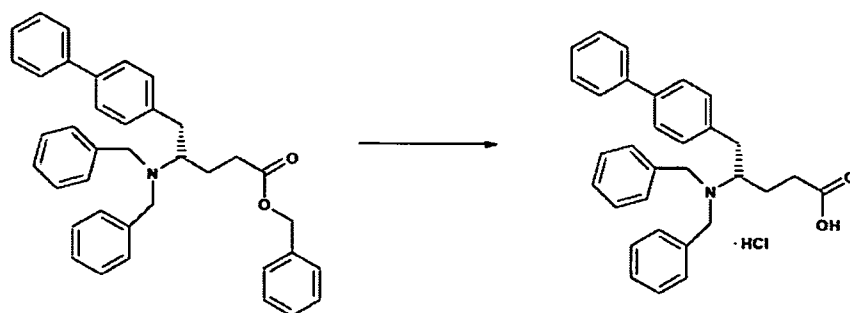
實例25：(S)-5-聯苯-4-基-4-二苄基胺基-戊酸苄酯



向(S)-4-氨基-5-聯苯-4-基-戊酸鹽酸鹽 (10 g, 32.7mmol) 含於200 mL 水中之懸浮液添加苄基溴(22.4 g, 130.8mmol)、 K_2CO_3 (18.1 g, 130.8 mmol) 及NaOH (3.9 g, 98 mmol) 並將混合物加熱至回流持續4小時。然後添加濃HCl, 並將pH調整為4至5, 利用乙酸乙酯萃取, 並用水清洗有機層, 乾燥並濃縮, 得到(S)-5-聯苯-4-基-4-二苄基氨基-戊酸苄酯。 1H NMR ($CDCl_3$): 1.70 (1H, m, 3-CHH), 1.90 (1H, m, 3-CHH), 2.20 (1H, m, 2-CHH), 2.46 (1H, m, 5-CHH), 2.63 (1H, m, 2-CHH), 2.83 (1H, m, 5-CHH), 3.18 (1H, dd, 4-CH), 3.52 (2H, d, CH_2), 3.85 (2H, d, CH_2), 4.98 (2H, s, CH_2), 7.10~7.50 (24H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μ m。流動相A (0.1 % H_3PO_4) 含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (30 % B)；8 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：1.0 ml min^{-1} 。波長：210 nm。溫度：30°C。滯留時間：12.7 min。

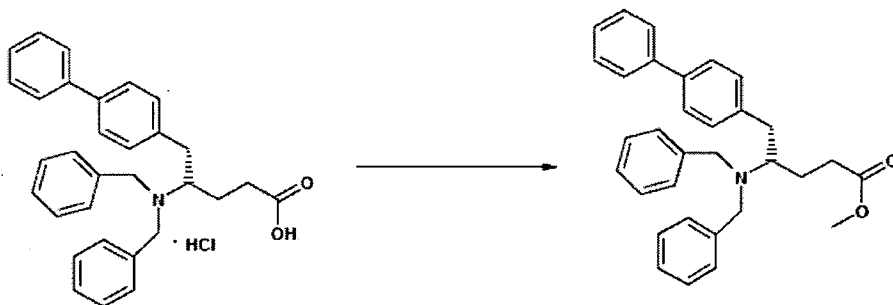
實例26：(S)-5-聯苯-4-基-4-二苄基氨基-戊酸鹽酸鹽



向(S)-5-聯苯-4-基-4-二苄基胺基-戊酸苄酯(14.5 g, 32.3 mmol)含於水中之懸浮液添加3.9 g NaOH, 使混合物回流3小時, 在冷卻至室溫之後, 用庚烷萃取混合物, 且用濃HCl處理水層, 以將pH調整為4至5, 然後用乙酸乙酯萃取混合物, 並用水清洗有機層, 乾燥並濃縮。利用HCl的乙酸乙酯溶液處理所得殘餘物, 過濾所形成之固體並乾燥, 得到(S)-5-聯苯-4-基-4-二苄基胺基-戊酸鹽酸鹽。¹H NMR (DMSO-d₆): 1.75 (1H, m, 3-CHH), 1.92 (1H, m, 3-CHH), 2.21 (1H, m, 2-CHH), 2.47 (1H, m, 5-CHH), 2.65 (1H, m, 2-CHH), 2.84 (1H, m, 5-CHH), 3.20 (1H, dd, 4-CH), 3.54 (2H, d, CH₂), 3.86 (2H, d, CH₂), 7.10~7.50 (19H, m, 芳族), 10.8 (1H, s, COOH)。

HPLC方法: 管柱: Eclipse XDB-C18; 150×4.6 mm; 5 μm。流動相A (0.1 % H₃PO₄)含於水中; 流動相B (乙腈)。梯度: 0 min (30 % B); 8 min (95 % B); 15 min (95 % B)。流速: 1.0 ml min⁻¹。波長: 210 nm。溫度: 30℃。滯留時間: 10.4 min。

實例27: 5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸甲酯

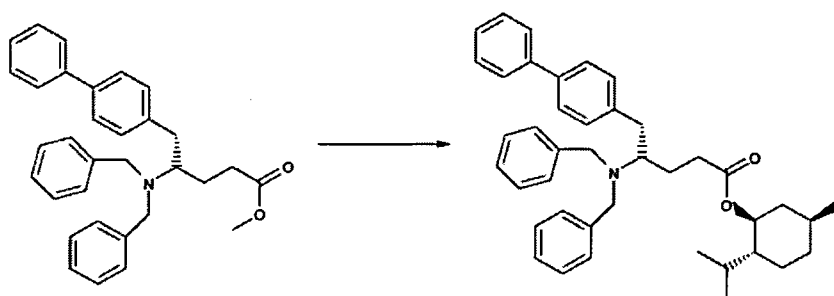


向4.9 g 5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸鹽酸鹽含於50 mL MeOH中之混合物添加濃H₂SO₄ (0.1 mL)。將反應混合物加熱至回流持續12小時。在移除MeOH後, 將殘餘物溶於50 mL乙酸乙酯中, 用NaHCO₃、水清洗, 並乾燥。移除溶劑並獲得5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸甲酯。¹H NMR (CDCl₃): 1.65 (1H, m, 3-CHH), 1.87 (1H, m, 3-CHH), 2.13 (1H, m,

2-CH₂), 2.46 (1H, m, 2-CH₂), 2.60 (1H, m, 5-CH₂), 2.81 (1H, m, 5-CH₂), 3.19 (1H, dd, 4-CH), 3.52 (2H, d, CH₂), 3.55 (3H, s, OCH₃), 3.86 (2H, d, CH₂), 7.10~7.50 (19H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm。流動相A (0.1 % H₃PO₄)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (90 % B)；10 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：0.7 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：13.9 min。

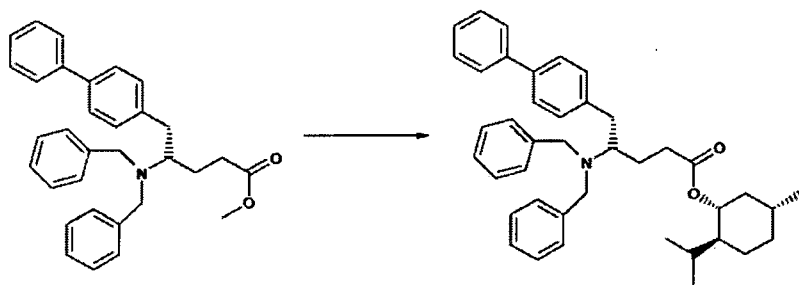
實例28：5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸L-薄荷酯



在N₂氛圍下，將n-BuLi (1.6M，0.9 mL，1.44 mmol)添加至L-薄荷醇含於10 mL無水THF中之溶液。然後添加含於5 mL THF中之5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸甲酯，在室溫下攪拌該混合物2小時。用飽和氯化銨水溶液稀釋反應混合物，以乙酸乙酯萃取。合併有機萃取物，並濃縮，藉由管柱層析(乙酸乙酯/庚烷 = 1/15)純化所得殘餘物，得到5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸L-薄荷酯。¹H NMR (CDCl₃)：0.67 (3H, d, CH₃), 0.79 (3H, d, CH₃), 0.86 (3H, d, CH₃), 1.26 (4H, m, CH₂-CH₂), 1.56 (2H, m, CH₂), 1.60 (1H, m, CH), 1.71 (1H, m, CH), 1.73 (1H, m, 3-CHH), 1.87 (1H, m, 3-CHH), 2.14 (1H, m, 2-CHH), 2.47 (1H, m, 2-CHH), 2.59 (1H, m, 5-CHH), 2.78 (1H, m, 5-CHH), 3.17 (1H, dd, 4-CH), 3.54 (2H, d, CH₂), 3.87 (2H, d, CH₂), 4.56 (3H, m, OCH), 7.10~7.50 (19H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Waters Xbridge-Phenyl; 150 × 3.0 mm ; 3.5 μm 。
 流動相A (0.1 % DEA)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (60 % B) ;
 30 min (95 % B)。流速：0.5 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：35℃。滯
 留時間：27.3 min。

實例29：5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸D-薄荷酯

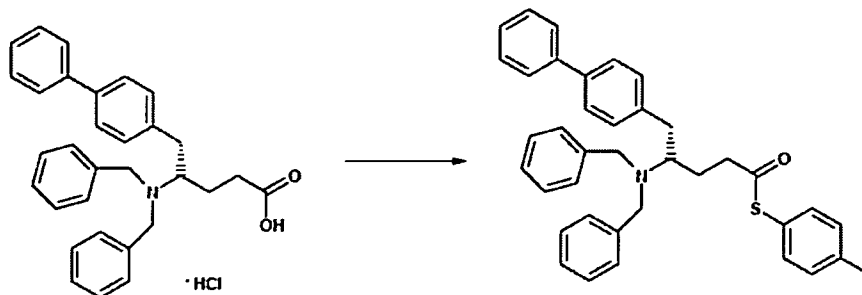


在N₂氛圍下，將n-BuLi (1.6M, 0.9 mL, 1.44 mmol)添加至D-薄荷醇含於10 mL無水THF中之混合物。然後添加含於5 mL THF中之5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸甲酯，在室溫下攪拌該混合物2小時。用飽和氯化銨水溶液稀釋反應混合物，以乙酸乙酯萃取。合併有機萃取物，並濃縮，藉由管柱層析(乙酸乙酯/庚烷 = 1/15)純化所得殘餘物，得到5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸L-薄荷酯。¹H NMR (CDCl₃)：0.71 (3H, d, CH₃), 0.87 (6H, d, CH₃), 1.26 (4H, m, CH₂-CH₂), 1.55 (2H, m, CH₂), 1.64 (1H, m, CH), 1.78 (1H, m, CH), 1.88 (2H, m, 3-CH₂), 2.04 (1H, m, 2-CHH), 2.46 (1H, m, 2-CHH), 2.62 (1H, m, 5-CHH), 2.80 (1H, m, 5-CHH), 3.16 (1H, dd, 4-CH), 3.55 (2H, d, CH₂), 3.85 (2H, d, CH₂), 4.60 (3H, m, OCH), 7.10~7.50 (19H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Waters Xbridge-Phenyl; 150 × 3.0 mm ; 3.5 μm 。
 流動相A (0.1 % DEA)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (60 % B) ;
 30 min (95 % B)。流速：0.5 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：35℃。滯

留時間：22.9 min。

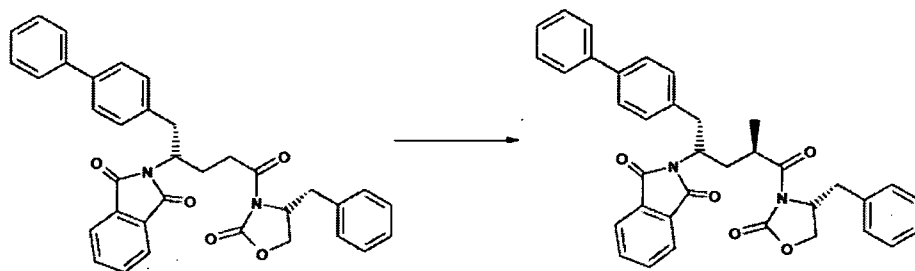
實例30：5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸S-對甲苯酯



向5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸鹽酸鹽 (1.46 g, 3mmol) 含於 CH_2Cl_2 中之溶液添加，接著添加三乙胺(0.34g, 3.3mmol)，接著添加CDI (0.73 g, 4.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘，然後添加4-甲基-苯硫醇(0.74 g, 6 mmol)。30分鐘後，用水清洗反應混合物，並濃縮，藉由管柱層析(乙酸乙酯/庚烷 = 1/25)純化所得殘餘物，得到5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸S-對甲苯酯。 ^1H NMR (CDCl_3)：1.72 (1H, m, 3-CHH), 1.95 (1H, m, 3-CHH), 2.34 (3H, s, CH_3), 2.43 (2H, m, 2- CH_2), 2.79 (1H, m, 5- CH_2), 2.95 (1H, m, 5- CH_2), 3.17 (1H, dd, 4-CH), 3.52 (2H, d, CH_2), 3.86 (2H, d, CH_2), 7.10~7.40 (23H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm 。流動相A (0.1 % H_3PO_4) 含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (90 % B)；10 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：0.7 ml min^{-1} 。波長：210 nm。溫度：30 $^\circ\text{C}$ 。滯留時間：14.8 min。

實例31：2-[(1S,3R)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-3-甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮



方法1：

向NaHMDS (6.5 mL, 6.5 mmol)含於20 mL無水THF中之-78℃溶液添加含於無水THF中之2-[(S)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮(3.00 g, 5.38 mmol)。攪拌反應混合物1小時，然後將碘甲烷(3.82 g, 26.90 mmol)添加至該反應混合物。12小時後，使該反應混合物升溫至室溫，添加飽和NH₄Cl (25 ml)，用TBME萃取該混合物。用鹽水清洗合併的有機萃取物，乾燥並濃縮，使殘餘物自TBME及庚烷結晶，得到2-[(1S,3R)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-3-甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮，非對映異構體比率(2R, 4S) : (2S, 4S) = 97 : 3，如藉由HPLC所測定。此物質可自TBME及庚烷再結晶，得到(2R, 4S) : (2S, 4S) > 99:1，如藉由HPLC所測定。¹H NMR (CDCl₃) : 1.35 (3H, d), 2.28 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.95 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.50 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.23 (1H, m), 7.15 ~ 7.80 (18H, m, 芳族)。MS (ESI, m/e) 573 (MH⁺)。

2-[(1S,3R)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-3-甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮為結晶固體且可藉由X-射線粉末圖譜表徵。X-射線繞射圖譜中之最強反射顯示以下晶格間平面間隔(平均2 θ 以[°]計係以 ± 0.2 之誤差限值指示): 2 θ 以[°]計: 7.5、9.5、10.9、16.9、19.1、21.4、22.9、24.9、26.2、27.6、29.6、30.9。使用Bruker D8高級繞射儀，

使用Cu-K α 輻射採集資料。

方法2：

向NaHMDS (2.1 mL, 2.1 mmol)含於5 mL無水THF中之-60°C溶液添加含於無水THF中之2-[(S)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮(1 g, 1.8 mmol)。攪拌反應混合物1小時，然後將碘甲烷(1.2 g, 8.5 mmol)添加至該反應混合物。12小時後，使該反應混合物升溫至室溫，添加飽和NH₄Cl (10 ml)，用TBME萃取該混合物。用鹽水清洗合併的有機萃取物，乾燥並濃縮，使殘餘物自TBME及庚烷結晶，得到2-[(1S,3R)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-3-甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮，非對映異構體比率(2R, 4S) : (2S, 4S) = 95 : 5，如藉由HPLC所測定。

方法3：

向NaHMDS (2.1 mL, 2.1 mmol)含於5 mL無水THF中之-40°C溶液添加含於無水THF中之2-[(S)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮(1 g, 1.8 mmol)。攪拌反應混合物1小時，然後將碘甲烷(1.2 g, 8.5 mmol)添加至該反應混合物。12小時後，使該反應混合物升溫至室溫，添加飽和NH₄Cl (10 ml)，用TBME萃取該混合物。用鹽水清洗合併的有機萃取物，乾燥並濃縮，使殘餘物自TBME及庚烷結晶，得到2-[(1S,3R)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-3-甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮，非對映異構體比率(2R, 4S) : (2S, 4S) = 94 : 6，如藉由HPLC所測定。

方法4：

向NaHMDS (2.1 mL, 2.1 mmol)含於5 mL無水THF中之-10°C溶液添

加含於無水THF中之2-[(S)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮(1 g, 1.8 mmol)。攪拌反應混合物1小時，然後將碘甲烷(1.2 g, 8.5 mmol)添加至該反應混合物。12小時後，使該反應混合物升溫至室溫，添加飽和NH₄Cl (10 ml)，用TBME萃取該混合物。用鹽水清洗合併的有機萃取物，乾燥並濃縮，使殘餘物自TBME及庚烷結晶，得到2-[(1S,3R)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-3-甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮，非對映異構體比率(2R, 4S) : (2S, 4S) = 90 : 10，如藉由HPLC所測定。

方法5：

向NaHMDS (2.1 mL, 2.1 mmol)含於5 mL無水甲苯中之-78℃溶液添加含於無水THF中之2-[(S)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮(1 g, 1.8 mmol)。攪拌反應混合物1小時，然後將碘甲烷(1.2 g, 8.5 mmol)添加至該反應混合物。12小時後，使該反應混合物升溫至室溫，添加飽和NH₄Cl (10 ml)，用TBME萃取該混合物。用鹽水清洗合併的有機萃取物，乾燥並濃縮，使殘餘物自TBME及庚烷結晶，得到2-[(1S,3R)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-3-甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮，非對映異構體比率(2R, 4S) : (2S, 4S) = 77 : 23，如藉由HPLC所測定。

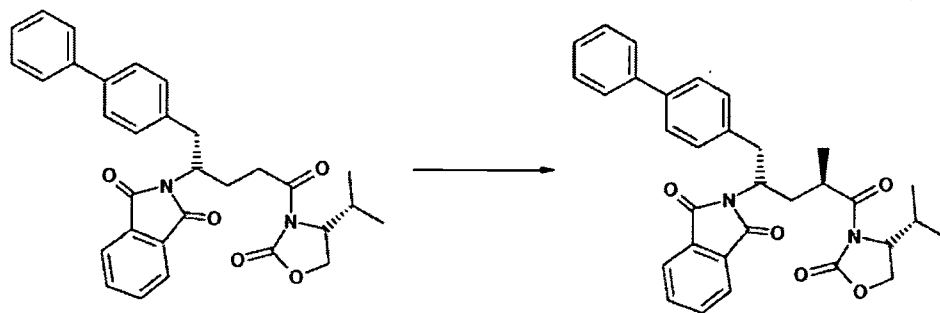
方法6：

向KHMDs (2.1 mL, 2.1 mmol)含於5 mL無水THF中之-78℃溶液添加含於無水THF中之2-[(S)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮(1 g, 1.8 mmol)。攪拌反應混合物1小時，然後將碘甲烷(1.2 g, 8.5 mmol)添加至該反應混合物。12小

時後，使該反應混合物升溫至室溫，添加飽和 NH_4Cl (10 ml)，用TBME萃取該混合物。用鹽水清洗合併的有機萃取物，乾燥並濃縮，使殘餘物自TBME及庚烷結晶，得到2-[(1S,3R)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-3-甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮，非對映異構體比率(2R,4S):(2S,4S) = 41:59，如藉由HPLC所測定。

HPLC方法：管柱：Phenomenex Gemini C18; 150 × 3.0 mm ; 3.0 μm 。流動相A (0.1 % H_3PO_4) 含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (30 % B)；30 min (95 % B)；35 min (95 % B)。流速：0.5 ml min^{-1} 。波長：210或254 nm。溫度：30 $^\circ\text{C}$ 。滯留時間：SM 25.0 min，(2S,4S) 26.1 min，(2R,4S) 26.9 min。

實例32：2-[(S)-4-((R)-4-異丙基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-3-甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮

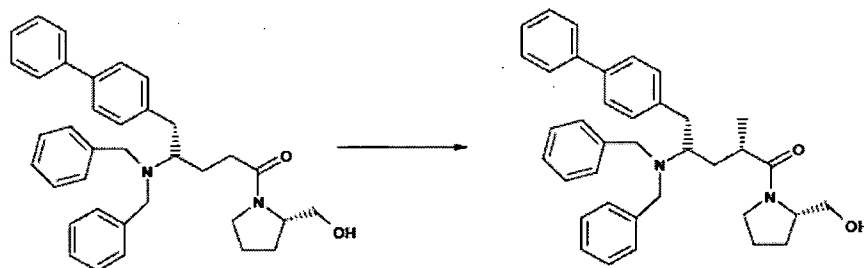


向NaHMDS (6.5 mL, 6.5 mmol) 含於20 mL無水THF中之-78 $^\circ\text{C}$ 溶液添加含於無水THF中之2-[(S)-4-((R)-4-異丙基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮(2.74 g, 5.38 mmol)。攪拌反應混合物1小時，然後將碘甲烷(3.82 g, 26.90 mmol)添加至該反應混合物。12小時後，使該反應混合物升溫至室溫，添加飽和 NH_4Cl (25 ml)，用TBME萃取該混合物。用鹽水清洗合併的有機萃取物，乾燥並濃縮，得到2-[(S)-4-((R)-4-異丙基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-3-甲

基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮，非對映異構體比率(2R,4S):(2S,4S) = 99.6:0.4係藉由HPLC測定。¹H NMR (CDCl₃) : 0.9(6H, d), 1.2 (3H, d), 2.31 (3H, m), 3.12 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.75 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.41 (1H, m), 4.47 (1H, m), 4.54 (1H, m), 7.15 ~7.70 (13H, m, 芳族)。MS (ESI, m/e) 400 (MH⁺)。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm。流動相A (0.1 % H₃PO₄)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (10 % B)；10 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：1.0 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：10.5 min。

實例33 :5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-1-((S)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-(S)-2-甲基-戊-1-酮

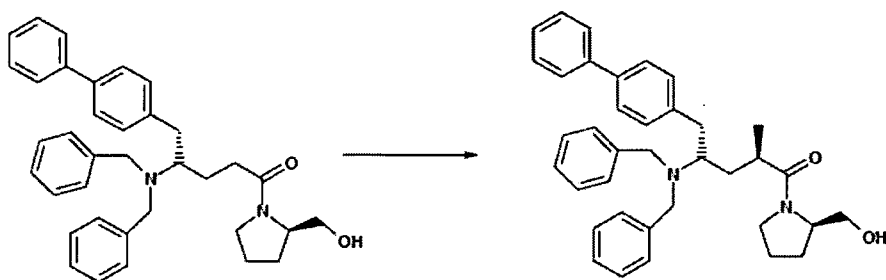


在N₂氛圍下，在-70℃下，將2.5 mL LDA (1.0M含於THF中)添加至5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-1-((S)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-戊-1-酮 (0.53 g, 1 mmol)含於15 mL無水THF中之混合物。再攪拌混合物1小時，然後添加MeI (0.2 g, 1.4 mmol)。使所得混合物緩慢升溫至室溫並攪拌3小時，添加飽和氯化銨溶液，用乙酸乙酯萃取水層並濃縮，獲得5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-1-((S)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-(S)-2-甲基-戊-1-酮。藉由HPLC分析之非對映異構體之比率：(2R,4S):(2S,4S) = 23:77。¹H NMR (CDCl₃) : 1.04 (3H, d, CH₃), 1.48 (1H, m, 3-CHH), 1.80 (4H, m,

CH₂CH₂), 1.90 (1H, m, 3-CHH), 2.45 (1H, m, 5-CHH), 2.60 (1H, m, 5-CHH), 2.96 (1H, m, 2-CHH), 3.08 (1H, m, 4-CH), 3.20 (2H, m, CH₂), 3.62 (2H, m, CH₂), 3.57 (2H, m, CH₂), 3.86 (2H, d, CH₂), 4.05 (1H, m, CH), 5.07 (1H, d, OH), 7.10~7.50 (19H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Waters Xbridge-Phenyl; 150 × 3.0 mm; 3.5 μm。流動相A (0.1 % DEA)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (55 % B)；30 min (55 % B)；30.1 min (95 % B)；35 min (95 % B)。流速：0.5 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：35 °C。滯留時間：(2R,4S)：22.6 min；(2S,4S)：20.0 min。

實例34：5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-1-((R)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-(R)-2-甲基-戊-1-酮

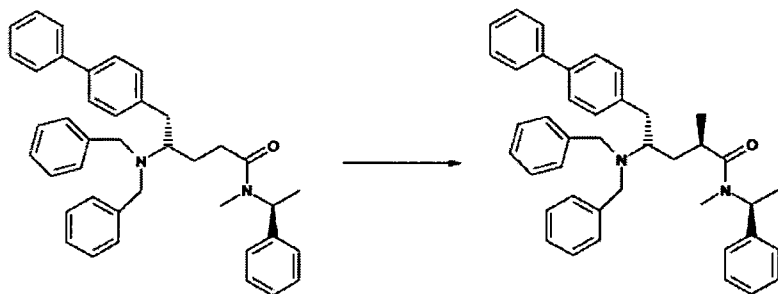


在N₂氛圍下，在-70 °C下，將2.5 mL LDA (1.0M含於THF中)添加至5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-1-((R)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-戊-1-酮 (0.53 g, 1 mmol)含於15 mL無水THF中之混合物。再攪拌混合物1小時，然後添加MeI (0.2 g, 1.4 mmol)。使所得混合物緩慢升溫至室溫並攪拌3小時，添加飽和氯化銨溶液，用乙酸乙酯萃取水層並濃縮，獲得5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-1-((R)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-(R)-2-甲基-戊-1-酮。藉由HPLC分析之非對映異構體之比率：(2R,4S):(2S,4S) = 84:16。¹H NMR (CDCl₃)：0.99 (3H, d, CH₃), 1.42 (1H, m, 3-CHH), 1.70 (4H, m,

CH₂CH₂), 1.91 (2H, m, 3-CH₂), 2.50 (1H, m, 5-CHH), 2.60 (1H, m, 2-CHH), 2.92 (1H, m, 4-CH), 3.00 (2H, m, CH₂), 3.28 (2H, m, CH₂), 3.60 (2H, m, CH₂), 3.71 (2H, d, CH₂), 4.11 (1H, m, CH), 5.12 (1H, d, OH), 7.10~7.50 (19H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Waters Xbridge-Phenyl；150 × 3.0 mm；3.5 μm。流動相A (0.1 % DEA) 含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (50 % B)；20 min (50 % B)；30 min (60 % B)。流速：0.5 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：50℃。滯留時間：(2R,4S)：30.1 min；(2S,4S)：30.8 min

實例35：5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸(S)-甲基-(1-苯基-乙基)-醯胺

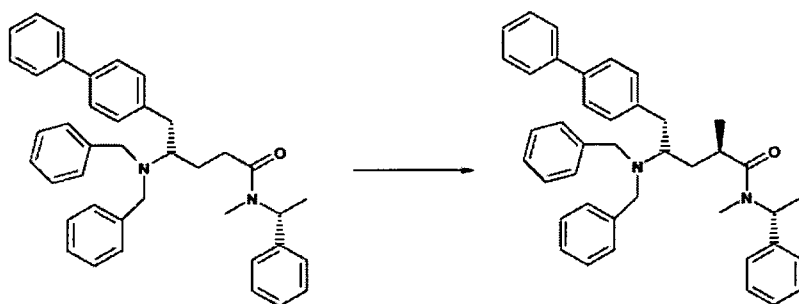


在N₂氛圍下，在-70℃下，將2.5 mL LDA (1.0M含於THF中)添加至5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-1-((S)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-戊-1-酮 (0.53 g, 1 mmol) 含於15 mL無水THF中之混合物。再攪拌混合物1小時，然後添加MeI (0.2 g, 1.4 mmol)。使所得混合物緩慢升溫至室溫並攪拌3小時，添加飽和氯化銨溶液，用乙酸乙酯萃取水層並濃縮，獲得5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸(S)-甲基-(1-苯基-乙基)-醯胺。藉由HPLC分析之非對映異構體之比率：(2R,4S):(2S, 4S) = 63:37。¹H NMR (CDCl₃)：1.00 (3H, d, CH₃), 1.38 (3H, d, CH₃), 1.87 (2H, m, 3-CH₂), 2.30 (3H, s, CH₃), 2.60 (1H, m, 2-CH₂), 2.98 (2H, m, 5-CH₂), 3.55 (1H, dd,

4-CH), 3.58 (2H, d, CH₂), 3.70 (2H, d, CH₂), 6.00 (1H, m, CH), 7.10~7.50 (24H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Waters Xbridge-Phenyl; 150 × 3.0 mm ; 3.5 μm 。
流動相A (0.1 % DEA)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (65 % B) ;
30 min (65 % B) ;30.1 min (95 % B) ;35 min (95 % B) 。流速：0.5 ml min⁻¹ 。
波長：210 nm 。溫度：35℃ 。滯留時間：(2R, 4S)：20.4 min ; (2S, 4S) :
19.3 min 。

實例36：5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸 (R)-甲基-(1-苯基-乙基)-醯胺

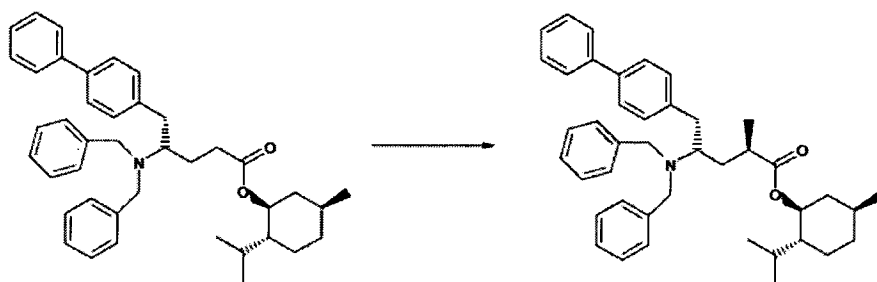


在N₂氛圍下，在-70℃下，將2.5 mL LDA (1.0M含於THF中)添加至
5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-1-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-戊-1-酮
(0.53 g , 1 mmol)含於15 mL無水THF中之混合物。再攪拌混合物1小時，
然後添加MeI (0.2 g , 1.4 mmol)。使所得混合物緩慢升溫至室溫並攪拌3
小時，添加飽和氯化銨溶液，用乙酸乙酯萃取水層並濃縮，獲得5-聯苯-4-
基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸 (R)-甲基-(1-苯基-乙基)-醯胺。藉由
HPLC分析之非對映異構體之比率：(2R,4S):(2S, 4S) = 75:25 。¹H NMR
(CDCl₃)：1.03 (3H, d, CH₃), 1.37 (3H, d, CH₃), 1.82 (1H, m, 3-CHH), 1.92
(1H, m, 3-CHH), 2.41 (3H, s, CH₃), 2.63 (1H, m, 2-CH₂), 2.99 (2H, m,
5-CH₂), 3.57 (1H, m, 4-CH), 3.59 (2H, m, CH₂), 3.70 (2H, d, CH₂), 6.00

(1H, m, CH), 7.10~7.50 (24H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Waters Xbridge-Phenyl；150 × 3.0 mm；3.5 μm。
流動相A (0.1 % DEA)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (60 % B)；
40 min (60 % B)；40.1 min (95 % B)；45 min (95 % B)。流速：0.5 ml min⁻¹。
波長：210 nm。溫度：35℃。滯留時間：(2R, 4S)：33.4 min；(2S, 4S)：
34.6 min。

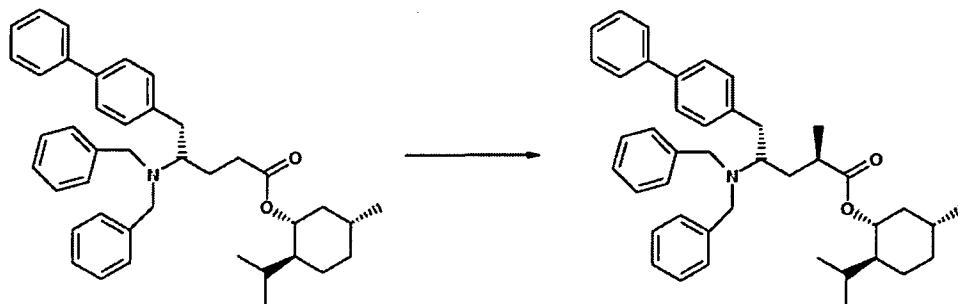
實例37：5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基戊酸L-薄荷酯



在N₂氛圍下，在-70℃下，將LDA (1.0M含於THF中，0.6 mL)添加至
5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸L-薄荷酯(0.3 g，0.5 mmol)含於15 mL
無水THF中之混合物。1小時後，添加MeI (0.04 mL，0.6 mmol)，並使反
應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌3小時。用飽和氯化銨水溶液稀釋混合物，
然後以乙酸乙酯萃取。合併有機萃取物，並濃縮，得到5-聯苯-4-基-(S)-4-
二苄基胺基-(R)-2-甲基戊酸L-薄荷酯。根據HPLC分析，非對映異構體
(2R,4S):(2S, 4S)之比率為57:43。¹H NMR (CDCl₃) : 0.68 (3H, d, CH₃), 0.99
(3H, d, CH₃), 0.80 (3H, d, CH₃), 0.85 (3H, d, CH₃), 1.27 (4H, m, CH₂-CH₂),
1.55 (2H, m, CH₂), 1.62 (1H, m, CH), 1.73 (1H, m, CH), 1.75 (1H, m,
3-CHH), 1.86 (1H, m, 3-CHH), 2.15 (1H, m, 2-CH), 2.60 (1H, m, 5-CHH),
2.79 (1H, m, 5-CHH), 3.18 (1H, dd, 4-CH), 3.56 (2H, d, CH₂), 3.85 (2H, d,
CH₂), 4.57 (3H, m, OCH), 7.10~7.50 (19H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Waters Xbridge-Phenyl; 150 × 3.0 mm ; 3.5 μm 。
 流動相A (0.1 % DEA)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (60 % B) ;
 30 min (95 % B) 。流速：0.5 ml min⁻¹ 。波長：210 nm 。溫度：35℃ 。滯
 留時間：(2R, 4S)：32.1 min ；(2S, 4S)：31.7 min 。

實例38：5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基戊酸D-薄荷酯

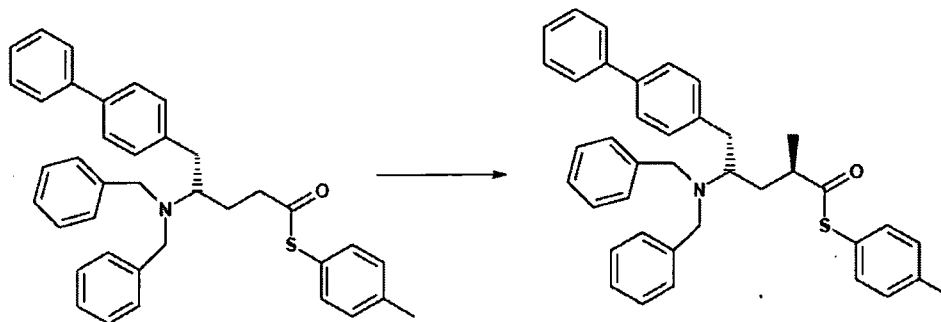


在N₂氛圍下，在-70℃下，將LDA (1.0M含於THF中，0.6 mL)添加至
 5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸D-薄荷酯(0.3 g，0.5 mmol)含於15 mL
 無水THF中之混合物。1小時後，添加MeI (0.04 mL，0.6 mmol)，並使反
 應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌3小時。用飽和氯化銨水溶液稀釋混合物，
 以乙酸乙酯萃取。合併有機萃取物，並濃縮，得到5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄
 基胺基-(R)-2-甲基戊酸D-薄荷酯。根據HPLC分析，非對映異構體
 (2R,4S):(2S,4S)之比率為64:36。¹H NMR (CDCl₃)：0.70(3H, d, CH₃),
 0.85(6H, d, CH₃), 0.98(3H, d, CH₃), 1.25(4H, m, CH₂-CH₂), 1.56(2H, m,
 CH₂), 1.65(1H, m, CH), 1.79(1H, m, CH), 1.89(2H, m, 3-CH₂), 2.08(1H, m,
 2-CH), 2.63 (1H, m, 5-CHH), 2.79(1H, m, 5-CHH), 3.17(1H, dd, 4-CH),
 3.57(2H, d, CH₂), 3.86 (2H, d, CH₂), 4.62(3H, m, OCH), 7.10~7.50 (19H,
 m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Waters Xbridge-Phenyl; 150 × 3.0 mm ; 3.5 μm 。
 流動相A (0.1 % DEA)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (60 % B) ;

30 min (95 % B)。流速：0.5 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：35℃。滯留時間：(2R, 4S)：23.4 min；(2S, 4S)：23.8 min。

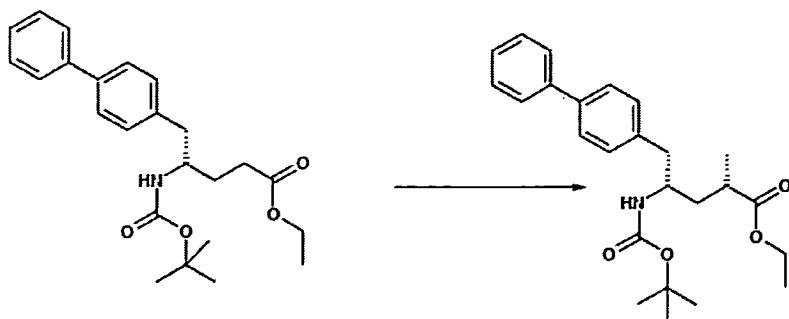
實例39：5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基戊酸S-對甲苯酯



在N₂氛圍下，在-70℃下，將LDA (1.0M含於THF中，2.8 mL)添加至5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸S-對甲苯酯(1.11g, 2mmol)含於20 mL無水THF中之混合物。1小時後，添加MeI (0.19 mL, 3 mmol)，並使混合物緩慢升溫至室溫並攪拌3小時。用氯化銨溶液稀釋混合物，以乙酸乙酯萃取。合併有機萃取物，並濃縮，得到5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基戊酸S-對甲苯酯。根據HPLC分析，非對映異構體(2R,4S):(2S, 4S)之比率為66:34。¹H NMR (CDCl₃)：1.13(3H, d, CH₃), 1.68 (1H, m, 3-CHH), 1.87 (1H, m, 3-CHH), 2.34 (3H, s, CH₃), 2.54 (1H, m, 2-CH₂), 2.91 (1H, m, 5-CH₂), 3.07 (1H, m, 5-CH₂), 3.19 (1H, dd, 4-CH), 3.52 (2H, d, CH₂), 3.86 (2H, d, CH₂), 7.10~7.40 (23H, m, 芳族)。

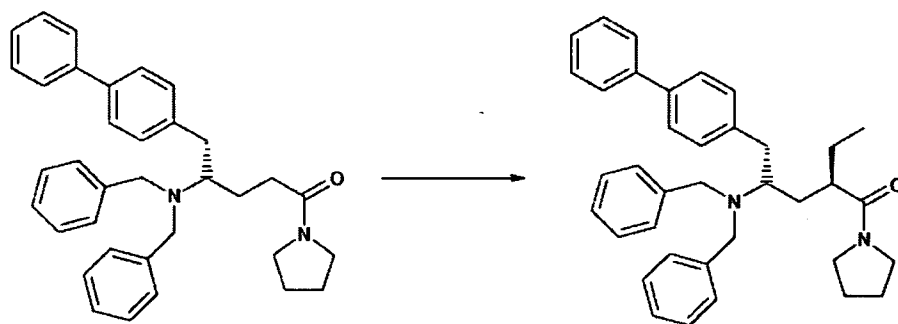
HPLC方法：管柱：Waters Xbridge-Phenyl；150 × 3.0 mm；3.5 μm。流動相A (0.1 % DEA)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (60 % B)；30 min (95 % B)。流速：0.5 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：35℃。滯留時間：(2R,4S)：20.1 min；(2S,4S)：20.5 min。

實例40：(2S,4S)-5-聯苯-4-基-4-第三丁氧基羰基胺基-2-甲基-戊酸乙酯



在室溫下，將(S)-5-聯苯-4-基-4-第三丁氧基羰基胺基-戊酸乙酯(2 g)添加至四氫呋喃(18 ml)。然後將所得混合物冷卻至-78℃。添加雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰(13.1 ml，1M溶液含於四氫呋喃中)。然後在-78℃下攪拌混合物45分鐘。然後添加甲基碘(1.56 ml)，並在-78℃下攪拌混合物2小時。添加1N鹽酸水溶液(20 ml)及乙酸乙酯(10 ml)。分離相，並用1N鹽酸水溶液(10 ml)及然後用鹽水(20 ml)清洗有機層。然後，使有機相經硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮，得到(2S,4S)-5-聯苯-4-基-4-第三丁氧基羰基胺基-2-甲基-戊酸乙酯。¹H NMR (CDCl₃)：0.98 (3H), 1.09 (3H), 1.23 (9H), 1.38-1.43 (1H), 1.58-1.66 (1H), 2.31-2.36 (1H), 2.59-2.70 (2H), 3.76 (1H), 3.97 (2H), 4.19 (1H), 7.10 (2H), 7.17 (1H), 7.27 (2H), 7.37 (2H), 7.41 (2H)。

實例41：5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-乙基-1-吡咯啉-1-基-戊-1-酮



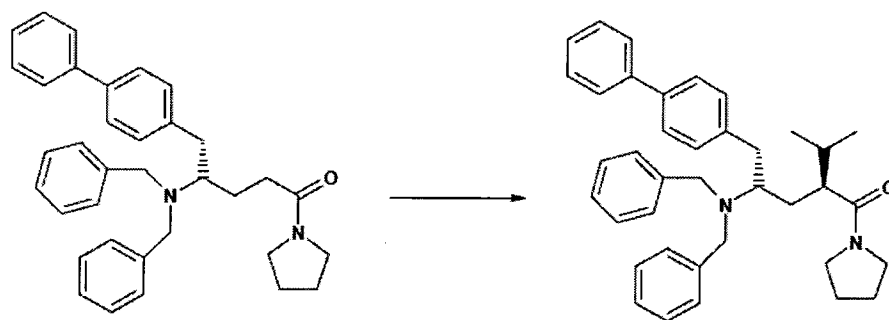
在N₂氛圍下，在-70℃下，將LDA (1.0M含於THF中，2.8 mL)添加至5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-1-吡咯啉-1-基-戊-1-酮(1.0 g，2 mmol)含於20 mL無水THF中之溶液。1小時後，在-70℃下添加碘乙烷(0.45 g，3

第 130 頁(發明說明書)

mmol)，並使反應混合物緩慢升溫至室溫。在室溫下3小時後，用氯化鈉溶液稀釋混合物，以乙酸乙酯萃取並濃縮至乾燥，獲得5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-乙基-1-吡咯啉-1-基-戊-1-酮。根據HPLC分析，非對映異構體(2R,4S):(2S, 4S)之比率為79:21。¹H NMR (CDCl₃) : 0.77 (3H, m), 1.40-2.00 (8H, m), 2.39 (1H, m), 2.61 (1H, m), 3.04 (2H, m), 3.35 (4H, m), 3.7-3.9 (4H, m), 7.10~7.4 (19H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Waters Xbridge-Phenyl；150×3.0 mm；3.5 μm。流動相A (0.1 % DEA)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (60 % B)；30 min (95% B)。流速：0.5 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：35℃。滯留時間：(2R, 4S)：12.6 min；(2S, 4S)：12.2 min。

實例42：5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-異丙基-1-吡咯啉-1-基-戊-1-酮

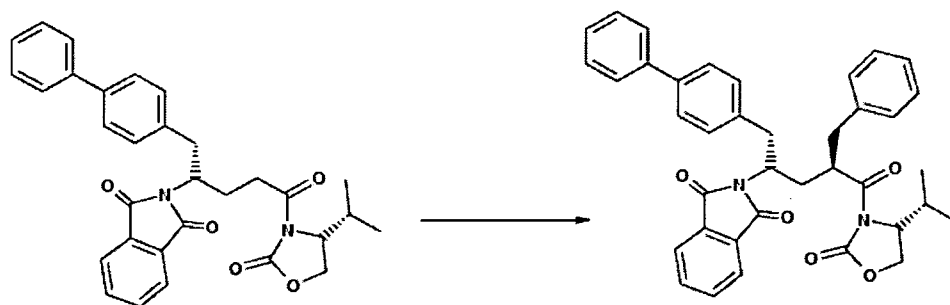


在N₂氛圍下，在-70℃下，將LDA (1.0M含於THF中，2.8 mL)添加至5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-1-吡咯啉-1-基-戊-1-酮(1.0 g，2 mmol)含於20 mL無水THF中之溶液，在-70℃下攪拌再混合物1小時，然後添加2-碘丙烷(0.51 g，3 mmol)，並使反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌3小時。添加飽和氯化銨溶液，以乙酸乙酯萃取混合物並濃縮合併的有機萃取物，得到5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-異丙基-1-吡咯啉-1-基-戊-1-酮。根據HPLC分析，非對映異構體(2R,4S):(2S,4S)之比率為72:28。¹H

NMR (CDCl₃) : 0.68(3H, d, CH₃), 0.74(3H, d, CH₃), 1.62 (2H, m, 3-CH₂), 1.68 (2H, m, CH₂), 1.78 (2H, m, CH₂), 2.29(1H, m, CH), 2.44 (1H, m, 2-CH₂), 2.81 (2H, m, 5-CH₂), 3.16 (1H, dd, 4-CH), 3.26(2H, m, CH₂), 3.47(2H, m, CH₂), 3.57 (2H, d, CH₂), 3.77 (2H, d, CH₂), 7.10~7.40 (19H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Waters Xbridge-Phenyl；150×3.0 mm；3.5 μm。流動相A (0.1 % DEA)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (60 % B)；30 min (95 % B)。流速：0.5 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：35℃。滯留時間：(2R,4S)：13.8 min；(2S,4S)：13.1 min。

實例43：2-[(S)-4-((R)-4-異丙基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-3-苯甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮

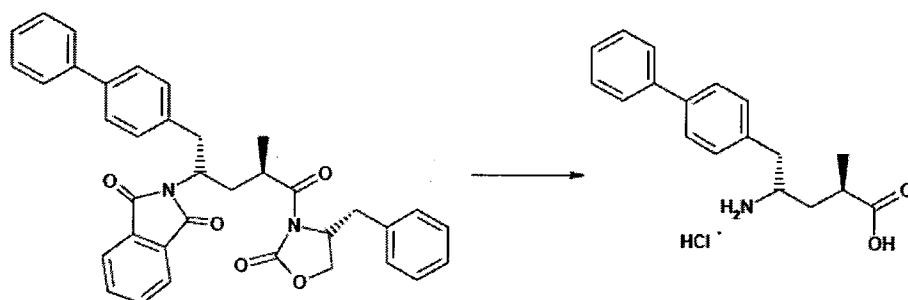


向NaHMDS (6.5 mL, 6.5 mmol)含於20 mL無水THF中之-78℃溶液添加含於無水THF中之2-[(S)-4-((R)-4-異丙基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮(2.74 g, 5.38 mmol)。攪拌反應混合物1小時，然後將苄基溴(3.82 g, 22.30 mmol)添加至該反應混合物。12小時後，使該反應混合物升溫至室溫，添加飽和NH₄Cl (25 ml)，用TBME萃取該混合物。用鹽水清洗合併的有機萃取物，乾燥並濃縮，得到 2-[(1S,3R)-3-苄基-1-(聯苯-4-基甲基)-4-((4R)-4-異丙基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮。根據HPLC分析，非對映異構體

(2R,4S):(2S, 4S)之比率為>99:1。¹H NMR (CDCl₃) : 0.5-1.0 (6H, d), 2.11(1H, m), 2.31 (1H, m), 2.61(1H, m), 2.80 (3H, m), 2.91 (1H, m), 3.11 (1H, m), 3.43 (1H, m), 4.0-4.5 (5H, m), 7.05 ~7.70 (18H, m, 芳族)。MS (ESI, m/e) 400 (MH⁺)。

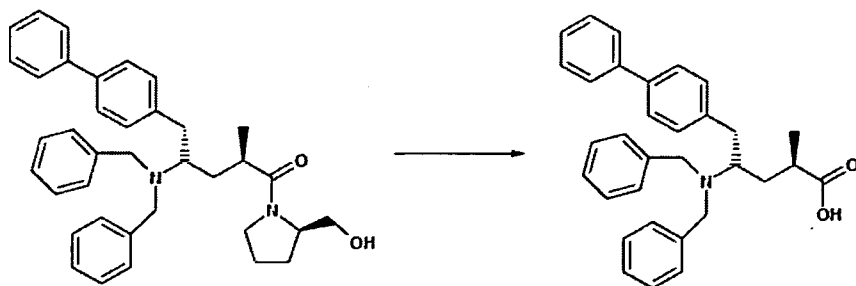
HPLC方法：管柱：Waters Xbridge-Phenyl; 150 × 3.0 mm ; 3.5 μm。流動相A (0.1 % DEA)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (60 % B) ; 25 min (60 % B) ; 30 min (95 % B)。流速：0.5 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：35℃。滯留時間：(2R, 4S) : 16.7 min ; (2S, 4S) : 16.0 min。

實例44：(2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸鹽酸鹽



向2-[(1S,3R)-4-((R)-4-苄基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-3-甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮(100 mg, 0.175 mmol)含於10 mL THF中之溶液添加2.5 mL 0℃之水，然後添加LiOH·H₂O (15 mg, 0.350 mmol)。攪拌12小時後，添加2 mL濃HCl，然後使混合物回流2小時，然後再冷卻至室溫。過濾所得沉澱，在高真空下乾燥，得到(2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸鹽酸鹽(43 mg)。m/z : 283 (MH⁺)。光譜儀資料係如WO2008/083967中之實例7所述。

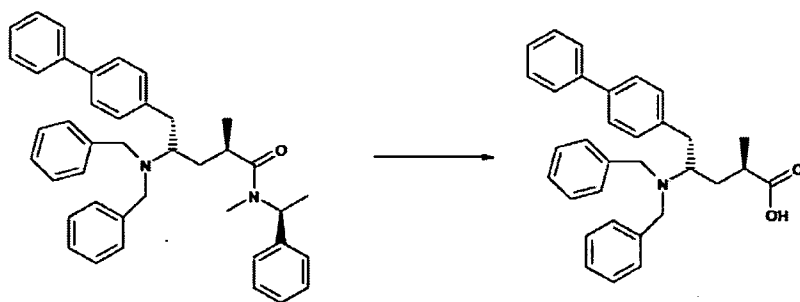
實例45：5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸



將5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-1-((R)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-2-甲基-戊-1-酮(0.5 g, 0.9 mmol)含於10 mL 6N HCl中之混合物加熱至回流持續6小時。然後移除水，將所得殘餘物溶解於20 mL乙酸乙酯中，以NaHCO₃、水清洗。濃縮有機相，得到5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸。¹H NMR (CDCl₃) : 0.88 (3H, d, CH₃), 1.65 (1H, m, 3-CHH), 1.82 (1H, m, 3-CHH), 2.55 (1H, m, 2-CH), 2.65 (1H, m, 4-CH), 3.14 (2H, m, 5-CH₂), 3.59 (2H, d, CH₂), 3.85 (2H, m, CH₂), 7.10~7.50 (19H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm。流動相A (0.1 % H₃PO₄)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (90 % B)；10 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：0.7 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：11.2 min。

實例46：5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸

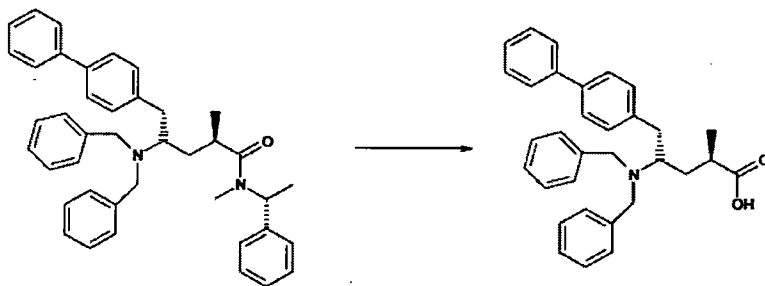


將5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸-(S)-甲基-(1-苯基-乙基)-醯胺 (0.5 g, 0.9 mmol)含於10 mL 6N HCl中之混合物加熱至回流

持續6小時。然後移除水，將所得殘餘物溶解於20 mL乙酸乙酯中，以NaHCO₃、水清洗。濃縮有機相，得到5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸。¹H NMR (CDCl₃) : 0.88 (3H, d, CH₃), 1.65 (1H, m, 3-CHH), 1.82 (1H, m, 3-CHH), 2.55 (1H, m, 2-CH), 2.65 (1H, m, 4-CH), 3.14 (2H, m, 5-CH₂), 3.59 (2H, d, CH₂), 3.85 (2H, m, CH₂), 7.10~7.50 (19H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm。流動相A (0.1 % H₃PO₄)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (90 % B)；10 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：0.7 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：30 °C。滯留時間：11.2 min。

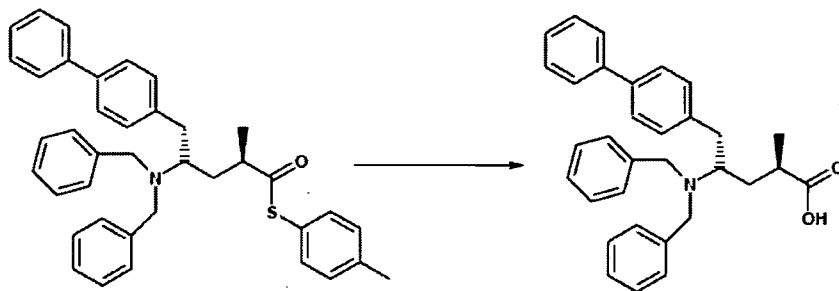
實例47：5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸



將5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸-(R)-甲基-(1-苯基-乙基)-醯胺 (0.5 g, 0.9 mmol)含於10 mL 6N HCl中之混合物加熱至回流持續6小時。然後移除水，將所得殘餘物溶解於20 mL乙酸乙酯中，以NaHCO₃、水清洗。濃縮有機相，得到0.3 g 5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸。¹H NMR (CDCl₃) : 0.88 (3H, d, CH₃), 1.65 (1H, m, 3-CHH), 1.82 (1H, m, 3-CHH), 2.55 (1H, m, 2-CH), 2.65 (1H, m, 4-CH), 3.14 (2H, m, 5-CH₂), 3.59 (2H, d, CH₂), 3.85 (2H, m, CH₂), 7.10~7.50 (19H, m, 芳族)。

HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm。流動相A (0.1 % H₃PO₄)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (90 % B)；10 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：0.7 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：11.2 min。

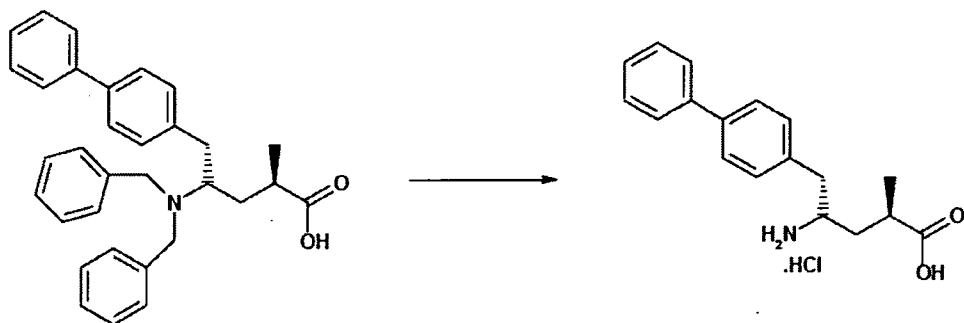
實例48：5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸



向四氫呋喃(2 ml)及水(5 ml)之混合物添加5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基戊酸-S-對甲苯酯(200 mg, 0.35 mmol)。然後，將氫氧化鋰(20 mg)添加至該混合物。然後，在室溫下攪拌所得混合物12小時。添加1M鹽酸溶液至該混合物，變成酸性。然後自該混合物移除四氫呋喃溶劑。然後添加乙酸乙酯(5 ml)，且兩相分離。合併有機相並乾燥，得到5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸。¹H NMR (CDCl₃)：0.88 (3H, d, CH₃), 1.65 (1H, m, 3-CHH), 1.82 (1H, m, 3-CHH), 2.55 (1H, m, 2-CH), 2.65 (1H, m, 4-CH), 3.14 (2H, m, 5-CH₂), 3.59 (2H, d, CH₂), 3.85 (2H, m, CH₂), 7.10~7.50 (19H, m, 芳族)。

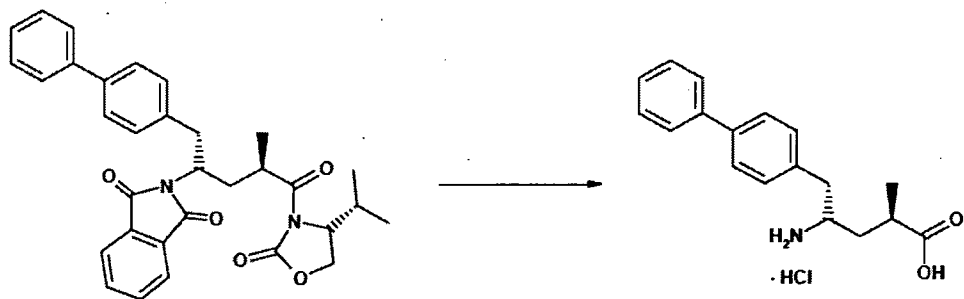
HPLC方法：管柱：Eclipse XDB-C18；150×4.6 mm；5 μm。流動相A (0.1 % H₃PO₄)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (90 % B)；10 min (95 % B)；15 min (95 % B)。流速：0.7 ml min⁻¹。波長：210 nm。溫度：30℃。滯留時間：11.2 min。

實例49：5-聯苯基-(S)-4-胺基-4-基-(R)-2-甲基戊酸鹽酸鹽



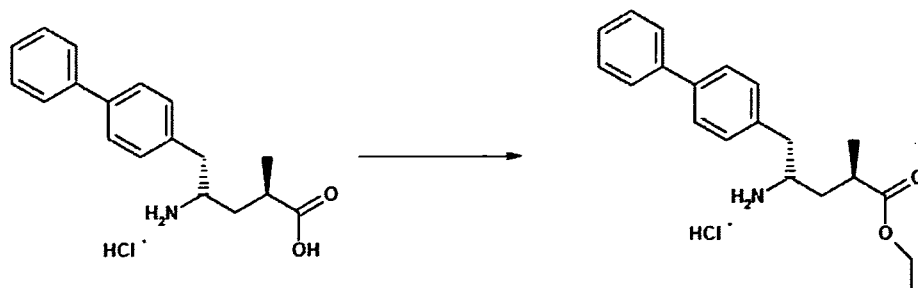
在H₂氛圍下，將0.3 g 5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸、0.1 g碳載鈀含於10 mL AcOH中之混合物加熱至50℃並攪拌12小時。過濾反應混合物，並濃縮。向所得殘餘物添加3M HCl含於乙酸乙酯中，過濾沉澱並乾燥，得到5-聯苯基-(S)-4-胺基-4-基-(R)-2-甲基戊酸鹽酸鹽。光譜儀資料係如WO2008/083967中之實例7所述。

實例50：(2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸鹽酸鹽



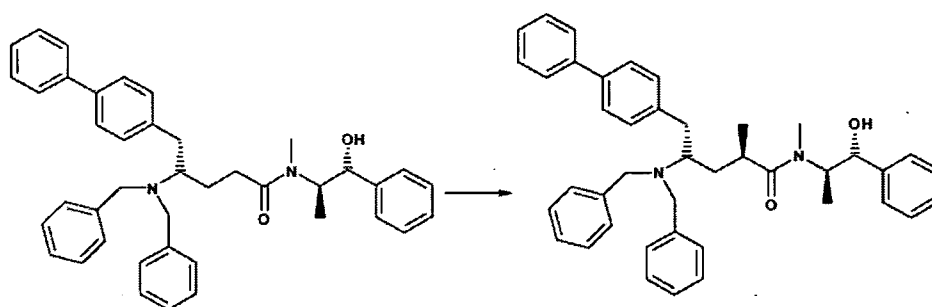
向2-[(S)-4-((R)-4-異丙基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-1-聯苯-4-基甲基-3-甲基-4-側氧基-丁基]-異吲哚-1,3-二酮(102 mg, 0.2 mmol)含於10 mL THF中之溶液添加2.5 mL 0℃之水，接著添加LiOH·H₂O (15 mg, 0.350 mmol)。12小時後，添加2 mL濃HCl，然後使混合物回流2小時。允許反應混合物冷卻至室溫，過濾並乾燥，得到(2R, 4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸鹽酸鹽。光譜儀資料係如WO2008/083967中之實例7所述。

實例51：(2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯



在室溫下，攪拌(2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸鹽酸鹽 (100 mg, 0.32 mmol) 含於 10 mL 3~4M HCl / EtOH 中之懸浮液 12 小時。在真空下濃縮反應混合物，得到(2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯。光譜儀資料係如 WO2008/083967 中之實例 9-1 所述。

實例 52 : 5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸 ((R)-2-羥基-(R)-1-甲基-2-苯基-乙基)-甲基-醯胺



在 N₂ 氛圍下，將 LiCl (500 mg, 0.84 mmol) 懸浮於 THF (3 mL) 中並冷卻至 -70°C，然後將二異丙胺 (0.53 mL, 3.8 mmol) 添加至該懸浮液，接著滴加 n-BuLi (2.2 mL, 1.6M 含於己烷中, 3.50 mmol)。30 分鐘後，在 -70°C 下，將 5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-戊酸 ((R)-2-羥基-(R)-1-甲基-2-苯基-乙基)-甲基-醯胺 (0.99 g, 1.67 mmol) 含於 THF (4 mL) 中之溶液添加至 5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-1-((S)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-戊-1-酮 (0.53 g, 1 mmol) 含於無水 THF (4 mL) 中之溶液。1 小時後，添加 MeI (470 mg, 3.34 mmol)，且攪拌該反應混合物 30 分鐘。然後添加 NH₄Cl (3 mL, 飽和水溶液)。使所得混合物緩慢升溫至室溫，以 TBME (10 mL) 萃取水層。

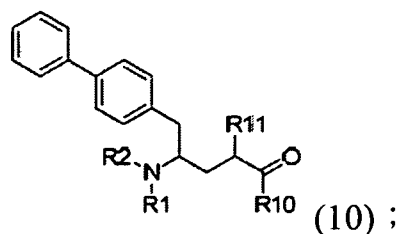
乾燥有機層，並濃縮，得到5-聯苯-4-基-(S)-4-二苄基胺基-(R)-2-甲基-戊酸 ((R)-2-羥基-(R)-1-甲基-2-苯基-乙基)-甲基-醯胺。藉由HPLC分析之非對映異構體之比率： $(2R,4S):(2S,4S) = 99:1$ 。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$)：0.83-0.89 (3H, m), 1.23-1.29 (3 H, m), 1.43-1.65 (2 H, m), 2.62-3.07 (8 H, m), 3.47-3.69 (4 H, m), 4.38-4.58 (1 H, m), 5.39-5.42 (1 H, m), 7.08~7.67 (24 H, m)。

HPLC方法：管柱：Waters Xbridge-Phenyl； $150 \times 3.0 \text{ mm}$ ； $3.5 \mu\text{m}$ 。流動相A (0.1 % DEA)含於水中；流動相B (乙腈)。梯度：0 min (60 % B)；20 min (95 % B)；25 min (95 % B)；35 min (95 % B)。流速： 0.5 ml min^{-1} 。波長：254 nm。溫度： 35°C 。滯留時間： $(2R, 4S)$ ：16.7 min； $(2S, 4S)$ ：17.2 min。

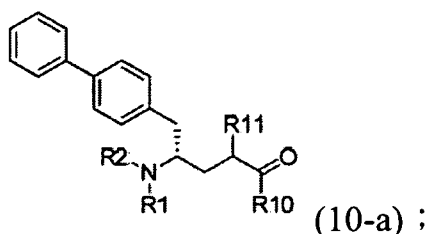
【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(10)化合物或其鹽，



其較佳地具有根據式(10-a)之組態



其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

R10係選自

X，其中X為鹵基，較佳氯；

基團-NR^{5''}R^{6''}，其中R^{5''}及R^{6''}彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R^{5''}及R^{6''}與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R^{5''}及R^{6''}與其所連接之氮一起形

成對掌性部分；

基團-O-R_x，其中R_x與其所連接之氧一起形成對掌性部分；及

基團-S-R₅，其中R₅為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基；

R₁₁為氫或基團R₈，R₈為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基。

【第2項】

如請求項1之式(10)化合物，其中當R₁₁為R₈，R₈為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基時，則R₁₀係選自

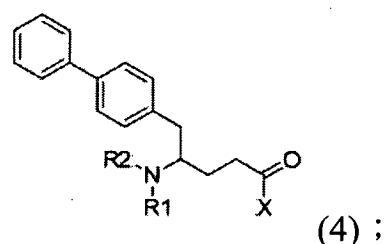
基團-NR₅^{''}R₆^{''}，其中R₅^{''}及R₆^{''}彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R₅^{''}及R₆^{''}與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R₅^{''}及R₆^{''}與其所連接之氮一起形成對掌性部分；

基團-O-R_x，其中R_x與其所連接之氧一起形成對掌性部分；及

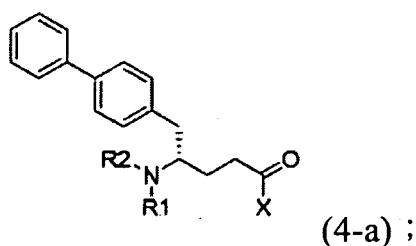
基團-S-R₅，其中R₅為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基。

【第3項】

如請求項1之式(10)化合物，其中該化合物具有式(4)，或其鹽，



其較佳地具有根據式(4-a)之組態，

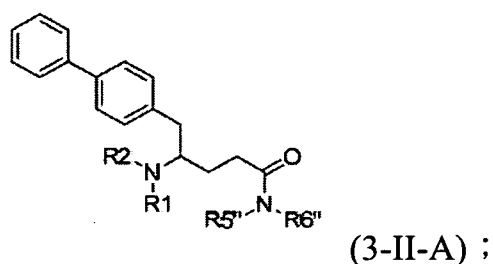


其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

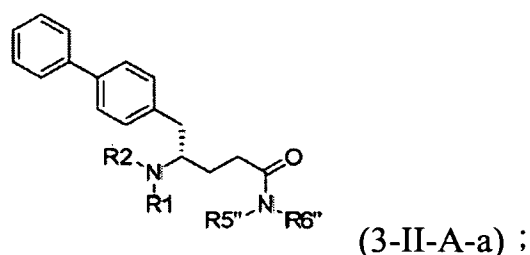
X為鹵基，較佳氯。

【第4項】

如請求項1之式(10)化合物，其中該化合物具有式(3-II-A)，或其鹽，



其較佳地具有根據式(3-II-A-a)之組態，



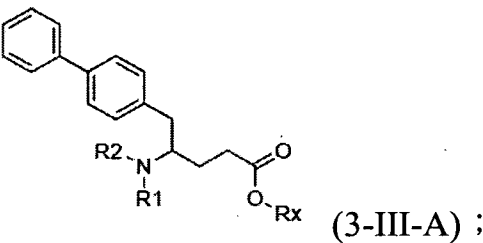
其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側

氧基之取代基取代，且

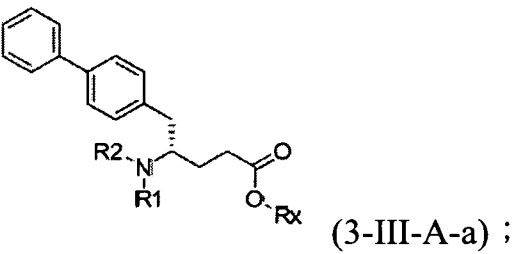
R5''及R6''彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R5''及R6''與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R5''及R6''與其所連接之氮一起形成對掌性部分。

【第5項】

如請求項1之式(10)化合物，其中該化合物具有式(3-III-A)，或其鹽，



其較佳地具有根據式(3-III-A-a)之組態，

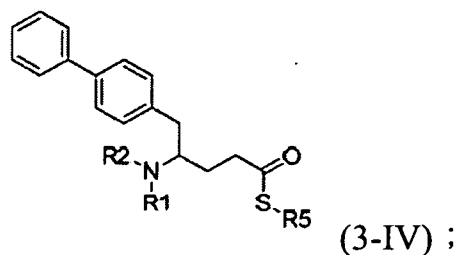


其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

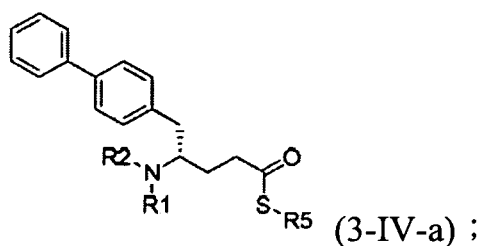
Rx與其所連接之氧一起形成對掌性部分。

【第6項】

如請求項1之式(10)化合物，其中該化合物具有式(3-IV)，或其鹽，



其較佳地具有根據式(3-IV-a)之組態，

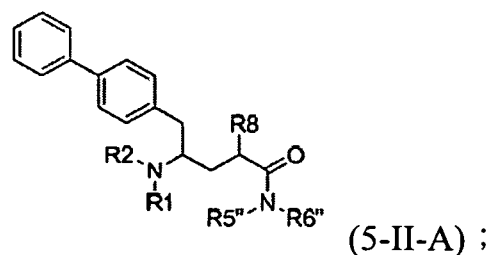


其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

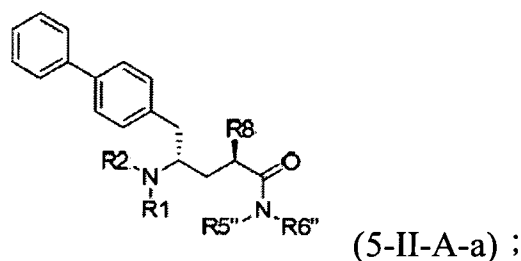
R5為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基。

【第7項】

如請求項1之式(10)化合物，其中該化合物具有式(5-II-A)，或其鹽，



其較佳地具有根據式(5-II-A-a)之組態，



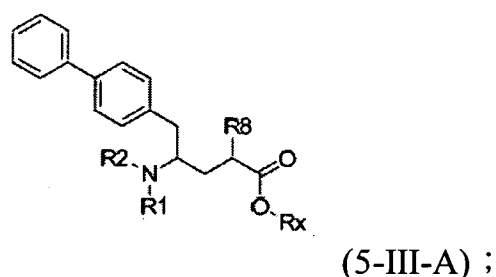
其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，

R5''及R6''彼此獨立地為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基、C₃-C₇-環烷基，或者R5''及R6''與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，較佳地R5''及R6''與其所連接之氮一起形成對掌性部分，且

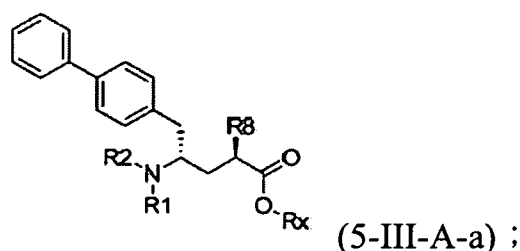
R8為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基。

【第8項】

如請求項1之式(10)化合物，其中該化合物具有式(5-III-A)，或其鹽，



其較佳地具有根據式(5-III-A-a)之組態，

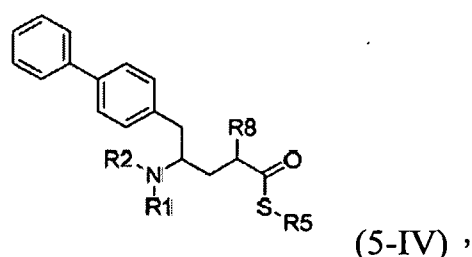


其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側氧基之取代基取代，且

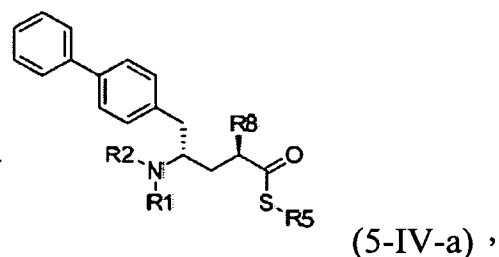
Rx與其所連接之氧一起形成對掌性部分。

【第9項】

如請求項1之式(10)化合物，其中該化合物具有式(5-IV)，或其鹽，



其較佳地具有根據式(5-IV-a)之組態，



其中R1及R2彼此獨立地為氫或氮保護基，或者R1及R2與其所連接之氮一起形成3至10-員，較佳4至7-員單環或雙環，該環可為飽和或不飽和且可視情況含有一個、兩個或三個諸如氮、氧或硫之其他雜原子，且其可為未經取代或經一個、兩個或三個獨立選自羥基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基、鹵基、羧基及側

氧基之取代基取代，且

R5為C₁-C₇-烷基、C₆-C₁₀-芳基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，且

R8為C₁-C₇-烷基或C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₇-烷基，較佳甲基。

【第10項】

一種如請求項1至9中任一項之化合物之用途，其係用於合成NEP-抑制劑N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2R)-甲基丁酸或其鹽，或NEP抑制劑前藥N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2R)-甲基丁酸乙酯或其鹽。

【第11項】

一種用於製備N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2R)-甲基丁酸或其鹽，或N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-(對苯基苯基甲基)-4-胺基-(2R)-甲基丁酸乙酯或其鹽之方法，其包括製造如請求項1至7中任一項所定義之化合物或其鹽。