[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 205/08 (2006.01)
C12P 41/00 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02809355.0

[45] 授权公告日 2006 年 7 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1266148C

[22] 申请日 2002.3.4 [21] 申请号 02809355.0
[30] 优先权
[32] 2001. 3. 7 [33] JP [31] 63840/2001
[86] 国际申请 PCT/JP2002/001969 2002.3.4
[87] 国际公布 WO2002/070512 日 2002.9.12
[85] 进入国家阶段日期 2003.11.3
[71] 专利权人 第一制药株式会社
地址 日本东京中央区
[72] 发明人 佐藤耕司 八木努 北川丰 市川茂 井村明弘
审查员 李雪莹

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 郭广迅

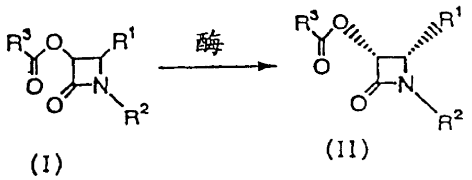
权利要求书 1 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

制备 2 - 吖丁啶酮衍生物的方法

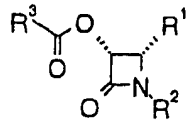
[57] 摘要

本发明涉及简便地、低成本且大量地生产任选具光学活性的 2 - 吖丁啶酮衍生物(具有式(II)表示的新的结构)的制备方法，所述方法包括使具有不对称水解酯的能力的酶处理式(I)表示的化合物(式中，R^1、R^2和R^3分别为特定的取代基)，并涉及新型的化合物(II)。 本发明的方法可。



(I) (II)

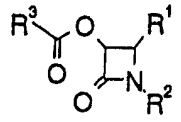
1. 一种式(II)表示的化合物的制备方法，



(II)

式中，R^1表示3-氟-2-吡啶基；R^2表示4-甲氧基苯基；R^3表示甲基；

其包括：使用含水乙醇作为反应溶剂，并用固定于陶瓷上的来源于假单胞菌属(*Pseudomonas*)的脂酶处理式(I)表示的化合物：

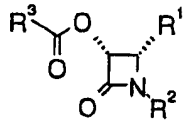


(I)

式中，R^1、R^2、R^3各自如上所定义。

2. 权利要求1的方法，其中所述脂酶为PS-CI。

3. 一种式(II)表示的化合物：



(II)

式中，R^1表示3-氟-2-吡啶基；R^2表示4-甲氧基苯基或双(4-甲氧基苯基)甲基；R^3表示甲基。

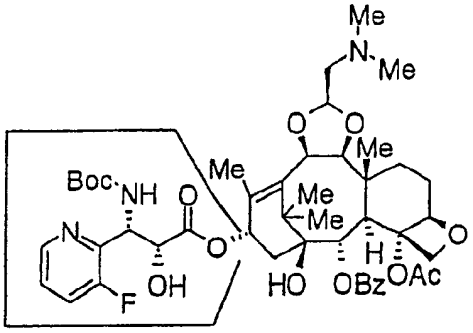
制备 2-吖丁啶酮衍生物的方法

技术领域

本发明涉及制备 2-吖丁啶酮衍生物的方法。

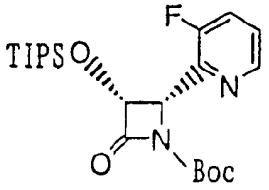
背景技术

2-吖丁啶酮衍生物是重要的、用于形成具有抗癌作用的下述结构化合物的 13 位取代基的活性化合物。



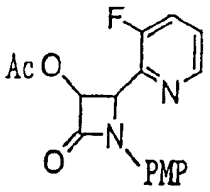
13-位取代基

例如，这样的活性化合物采用具有下述结构的化合物(1) (TIPS: 三异丙基甲硅烷基; Boc: 叔丁氧基羰基)制备。



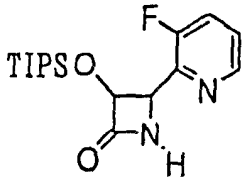
(1)

该化合物(1)是从外消旋化合物(2) (PMP: 对甲氧基苯基(4-甲氧基苯基); Ac: 乙酰基; 3 位的乙酰氧基与 4 位的 3-氟-2-吡啶基为顺式构型):



(2)

经 3 位 Ac 脱保护、转化 TIPS、重结晶、1 位脱 PMP、柱层析(以下简称柱)分离步骤而得到的化合物(3):



(3)

接着，经光学拆分柱分离之后添加保护基团而得到。

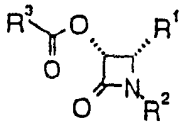
从外消旋化合物(2)得到化合物(1)的步骤需经过繁杂的操作(差向异构作用、溶剂置换重结晶、柱分离等)，且收率低。为了获得化合物(1)，必须在最终步骤的前一步骤使用光学拆分柱分离化合物(3)，在大量生产时出现成本增加的另外的问题。

本发明的目的是提供可以简便、低成本且大量生产光学活性 2-吖丁啶酮衍生物的制备方法。

发明的描述

本发明人发现了通过用具有不对称水解酯的能力的酶处理外消旋化合物 2-吖丁啶酮衍生物，来高效、低成本且大量地生产光学活性 2-吖丁啶酮衍生物的制备方法，从而完成了本发明。

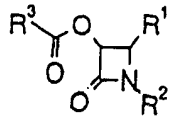
因此，本发明涉及式(II)表示的化合物的制备方法，



(II)

式中，R^1 表示苯基或吡啶基(其中每种基团均可具有 1 个或多个选自卤原子、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、硝基、氨基甲酰基和氰基的取代基)；R^2 表示氢原子、羟基、可具有取代基的含 1-6 个碳原子的烷氧基、可具有取代基的含 1-6 个碳原子的烷酰基、可具有取代基的含 2-6 个碳原子的链烯酰基、可具有取代基的芳基、可具有取代基的芳酰基或可具有取代基的芳烷基；R^3 表示可具有取代基的含 1-6 个碳原子的烷基或可具有取代基的含 2-6 个碳原子的链烯基；

该方法包括：使具有不对称水解酯的能力的酶处理式(I)表示的化合物。



(I)

式中，R^1、R^2、R^3如上所定义。

本发明进一步涉及下述内容：

上述制备方法，其中R^1为3-氟-2-吡啶基；

上述的制备方法，其中R^2为苯基(可具有1个或多个选自卤原子、具有1-6个碳原子的烷基、具有1-6个碳原子的卤代烷基、具有1-6个碳原子的烷氧基、硝基、氨基甲酰基和氰基的取代基)或芳烷基(具有其中含1-6个碳原子的烷基被1个或多个芳基取代的结构；所述芳基部分可具有1个或多个选自卤原子、具有1-6个碳原子的烷基、具有1-6个碳原子的卤代烷基、具有1-6个碳原子的烷氧基、硝基、氨基甲酰基和氰基的取代基。)；

上述的制备方法，其中R^2为4-甲氧基苯基或二(4-甲氧基苯基)甲基；

上述的制备方法，其中R^3为甲基；

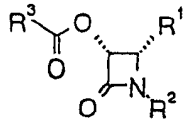
上述的制备方法，其中酶为脂酶；

上述的制备方法，其中脂酶为来源于属于假单胞菌属(*Pseudomonas*)的微生物的脂酶；

上述的制备方法，其中脂酶为来源于属于曲霉属(*Aspergillus*)的微生物的脂酶；

上述的制备方法，其中脂酶为固定化的酶；

一种式(II)表示的化合物：



(II)

式中，R^1表示苯基或吡啶基(其中每种基团均可具有1个或多个选自卤原子、具有1-6个碳原子的烷基、具有1-6个碳原子的卤代烷基、具有1-6个碳原子的烷氧基、硝基、氨基甲酰基和氰基的取代基)；R^2表示

氢原子、羟基、可具有取代基的含 1-6 个碳原子的烷氧基、可具有取代基的含 1-6 个碳原子的烷酰基、可具有取代基的含 2-6 个碳原子的链烯酰基、可具有取代基的芳基、可具有取代基的芳酰基或可具有取代基的芳烷基；R^3 表示可具有取代基的含 1-6 个碳原子的烷基或可具有取代基的含 2-6 个碳原子的链烯基；

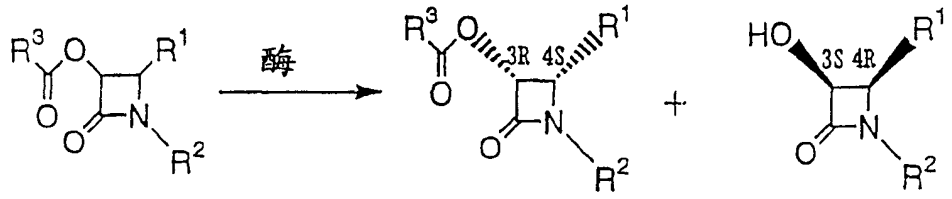
R^1 为 3-氟-2-吡啶基的上述化合物；

R^2 为苯基(可具有 1 个或多个选自卤原子、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、硝基、氨基甲酰基和氰基的取代基)或芳烷基(具有其中含 1-6 个碳原子的烷基被 1 个或多个芳基取代的结构；所述芳基部分可具有 1 个或多个选自卤原子、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、硝基、氨基甲酰基和氰基的取代基)的上述化合物；

R^2 为 4-甲氧基苯基或双(4-甲氧基苯基)甲基的上述化合物；

R^3 为甲基的上述化合物等。

本发明中，通过用具有不对称水解酯的能力的酶(以后有时简称为“酶”)处理式(I)表示的化合物(以下称为化合物(I)。对于以其它式表示的化合物也同样标示)得到化合物(II)，如下述反应流程所示，通常生成化合物(II)的同时也生成另一种化合物(III)。



(I) (II) (III)

这里，优选化合物(I)中 3 位的酰氧基与 4 位的 R^1 为顺式构型，此时，化合物(I)是具有(3R,4S)构型和(3S,4R)构型的外消旋物，化合物(II)是(3R,4S)构型，化合物(III)是(3S,4R)构型。化合物(I)的(3S,4R)构型被所述酶选择性地酯水解，因此选择性地留下化合物(I)中的(3R,4S)构型，即化合物(II)。当化合物(II)具有结晶性时，使用适当的溶剂进行通常的

重结晶，无需吸收到柱上，即可从化合物(II)和化合物(III)的混合物中分离化合物(II)。另外，化合物(II)具有下述优点：即使将化合物(II)的3位的 R^3COO 酯水解成 OH，并向其引入期望的保护基团，也会保持3位的R构型和4位的S构型；即使在1位进行氨基的脱去或加以保护，也会保持3位的R构型和4位的S构型。由于这些特征，不进行柱的光学拆分即可形成上述化合物(I)，可证实具有极高的效率(参照实施例、参考实施例)。

本发明所使用的酶只要是具有立体选择性地水解化合物(I)中(3S,4R)构型的3位酯键的能力即可，并无特别限定。

由上述反应得到的化合物(III)的光学纯度越高，则对化合物(I)的(3S,4R)构型的酯水解的选择性越高，因此优选使用这样的酶。

作为本发明使用的酶，优选化合物(III)的光学纯度为 80% ee 或以上，进一步优选为 90% ee 或以上，特别优选 95% ee 或以上。

作为本发明使用的酶，优选脂酶，特别优选使用来源于微生物的脂酶，例如来源于属于假单胞菌属和曲霉属的微生物的脂酶。

还优选使用固定化的酯酶，其实例包括固定于陶瓷和硅藻土上的脂酶。

脂酶的具体例子有 Amano PS、Amano PS-CI、Amano PS-DI 和 Amano AK (由 Amano Enzyme 生产)等。

用上述酶处理化合物(I)时，需要使化合物(I)与酶接触，虽然接触方法并无特别限定，但优选将化合物(I)溶解于适当的溶剂中，使酶与化合物(I)接触的方法。

可以正确确定上述酶与化合物(I)接触的时间，以实现期望的水解率和光学纯度。本发明中，使用固定化脂酶作为酶时，即使与化合物(I)的接触时间较短，反应也可进行。具体地说，接触时间优选 0.5 小时-48 小时，更优选 0.5 小时-24 小时，最优选 0.5 小时-18 小时。

作为溶剂，只要不妨碍上述酯水解反应即可，并无特别限制，可以使用有机溶剂，例如甲苯、异丙醚、乙酸乙酯、乙醇、乙腈、异丙

醚、四氢呋喃、丙酮等或它们与水的混合溶剂。使用有机溶剂与水的混合溶剂时，优选水的混合比率(体积)为 5%或 5%以上，但不超过 80%，特别是有机溶剂为乙醇时，优选水的混合比率调节至 40%。

反应温度可根据溶剂适当选定，使用乙酸乙酯或甲苯-基溶剂时，优选反应温度控制在约 40℃；使用乙醇-基溶液时，反应温度控制在约 25℃。

可以通过使用棒状搅拌器、叶片式搅拌器、振荡器等进行搅拌。可以选择适当的装置。

底物即化合物(I)的浓度与酶量的关系也可适当控制。通常底物浓度增加，则酶的选择性降低，同样，减少酶量，选择性也降低。优选控制底物浓度为约 5%，酶量为约 0.4(酶质量/底物质量)。

反应系统的 pH 值通常调节为反应过程中酶的最适 pH 值，本发明中，由于起始 pH 值与反应完成后的 pH 值差异小，因此，具有无需进行 pH 值控制的优点。

酶促反应完成后，通过过滤除去酶，然后减压浓缩溶剂、用溶剂萃取残余物、减压浓缩、从适当的溶剂中重结晶，可以高纯度(99%或以上)且高光学纯度(99% ee 或以上)获得化合物(II)。

用于结晶的溶剂优选含水甲醇、特别优选 17:19 体积的甲醇/水混合物。

如此得到的化合物(II)是新型光学活性化合物。

化合物(I)和化合物(II)中，取代基 R^1、R^2 和 R^3 在反应后不变化。

下面，详细说明取代基 R^1、R^2 和 R^3。

R^1 表示苯基或吡啶基，每种基团可分别具有 1 个或多个选自卤原子、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、硝基、氨基甲酰基和氰基的取代基，优选卤原子或烷氧基。

特别优选 R^1 为 3-氟-2-吡啶基。

R^2 表示氢原子、羟基、可具有取代基的含 1-6 个碳原子的烷氧基、

可具有取代基的含 1-6 个碳原子的烷酰基、可具有取代基的含 2-6 个碳原子的链烯酰基、可具有取代基的芳基、可具有取代基的芳酰基或可具有取代基的芳烷基。

优选 R^2 为苯基或芳烷基。苯基可以具有 1 个或多个选自卤原子、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、硝基、氨基甲酰基和氰基的取代基，其中优选烷氧基。芳烷基具有其中含 1-6 个碳原子的烷基被 1 个或多个芳基取代的结构；芳基部分可具有 1 个或多个选自卤原子、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、硝基、氨基甲酰基和氰基的取代基。

特别优选 R^2 为 4-甲氧基苯基或双(4-甲氧基苯基)甲基。

R^3 表示可具有取代基的含 1-6 个碳原子的烷基或可具有取代基的含 2-6 个碳原子的链烯基。特别优选 R^3 为甲基。

实施发明的最佳方式

下面，通过参考下面的实施例对本发明进行详细说明，但本发明并不限于这些。

光学纯度测定的条件如下。

柱：ULTRON ES-OVM (150mm×4.6mmφ)，Shinwa Kako

流动相：MeOH：0.02M 磷酸盐缓冲液 pH 7.0=5:95

流速：1.0ml/分钟

温度：40℃

检测：254nm

保留时间：所需的(3R,4S)酯：17 分钟；(3S,4R)酯：11 分钟；(3R,4S)醇：8.3 分钟；(3R,4S)醇：9.3 分钟；顺-醇：11、31 分钟

实施例 1: (3R,4S)-顺-3-乙酰氧基-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-吖丁啶酮

将顺-3-乙酰氧基-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-吖丁啶酮(480g)悬浮于乙醇(5.76L)和 0.1M 磷酸盐缓冲液 pH 7.0 (3.84L)的混合液中，向其中加入脂酶 PS-CI (144g)，在 25℃下搅拌该混合物 16 小时。蒸发除去乙醇后，用二氯甲烷萃取残余物，蒸发除去有机层。向得到的残余物中加入甲醇(8.16L)和水(9.18L)，在 10℃下搅拌 16 小时。过滤收集析出的结晶，减压干燥，得到淡褐色结晶的标题化合物(182g、99.7% ee)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.72 (d, 1H, J=5.6Hz), 6.09 (d, 1H, J=5.1Hz), 6.77-6.83 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 8.43-8.46 (m, 1H)

实施例 1a: (3R,4S)-顺-3-乙酰氧基-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-吖丁啶酮

将顺-3-乙酰氧基-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-吖丁啶酮(1g)悬浮于乙醇(6ml)和 0.1M 磷酸盐缓冲液 pH 7.0 (4ml)的混合液中，加入脂酶 PS-CI (1g)，在 25℃下搅拌该混合物 30 分钟。蒸发除去乙醇后，用二氯甲烷萃取残留物，蒸发除去有机层。向得到的残余物中加入甲醇(17ml)和水(19ml)，在 10℃下搅拌该混合物 16 小时。过滤收集析出的结晶后，减压干燥，得到淡褐色结晶的标题化合物(400mg、99.9% ee)。该产物的 ^{1}H-NMR 数据与实施例 1 中得到的化合物一致。

实施例 2-14:

在不对称水解反应中使用不同的的酶和反应溶剂，与实施例 1 同样进行反应。

表 1

实施例	酶	反应溶剂 (含水 5%)	化合物 (III) 光学纯度 (% ee)	反应率 (%)
2	Amano PS	甲苯	>95	>48
3	Amano PS	异丙醚	92	42
4	Amano PS-CI	乙酸乙酯	>95	>48
5	Amano PS-CI	甲苯	>95	>48
6	Amano PS-CI	乙醇	>95	>48
7	Amano PS-CI	乙腈	>95	36
8	Amano PS-CI	异丙醚	93	32
9	Amano PS-CI	四氢呋喃	>95	37
10	Amano PS-CI	丙酮	93	29
11	Amano PS-DI	甲苯	93	26
12	Amano PS-DI	乙醇	93	22
13	Amano PS-DI	异丙醚	91	28
14	Amano AK	异丙醚	91	35

实施例 15: (3R,4S)-顺-3-乙酰氧基-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-{双(4-甲氧基苯基)甲基}-2-吖丁啶酮

将顺-3-乙酰氧基-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-{双(4-甲氧基苯基)甲基}-2-吖丁啶酮(200mg)悬浮于 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)和 0.1M 磷酸盐缓冲液 pH 7.0 (18ml)的混合液中，向其中加入脂酶 PS-CI (200mg)，在 25℃下搅拌混合物 2 天。用二氯甲烷萃取反应混合液。用水洗涤有机层，然后用无水硫酸镁干燥。蒸发除去溶剂后，将得到的残余物进行硅胶柱层析，得到无色油状产物的标题化合物(90mg、99.7% ee)。还得到了(3S,4R)-顺-3-羟基-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-{双(4-甲氧基苯基)甲基}-2-吖丁啶酮(96mg、99.5% ee)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.30 (d, 1H, J=5Hz), 5.91 (s, 1H), 5.93 (d, 1H, J=5Hz), 6.64 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.83 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.06-7.20 (m, 6H), 8.35-8.42 (m, 1H)

参考实施例 1: N-[(E)-(3-氟-2-吡啶基)亚甲基]-4-甲氧基苯胺

将 3-氟-2-甲酰基吡啶(229g)和对甲氧基苯胺(225g)溶解于甲苯(2.29L)，加入无水硫酸钠(334g)，在室温下搅拌 1 小时。过滤除去不溶物质后，减压浓缩反应混合液，得到标题化合物(449g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 3.85 (s, 3H), 6.96 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 8.62 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.86 (s, 1H)

参考实施例 2: 顺-3-乙酰氧基-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-吖丁啶酮

将 N-[(E)-(3-氟-2-吡啶基)亚甲基]-4-甲氧基苯胺(449g)和三乙胺(204g)的二氯甲烷溶液(2.29L)冷却至-10℃，滴加乙酰氧基乙酰氯(250g)，并在相同温度下搅拌得到的混合物 30 分钟。升温至室温后搅拌 16 小时。用水洗涤反应混合液，然后减压浓缩溶剂，得到粗产物(723g)。将粗产物从乙醇(6.9L)与乙酸乙酯(350ml)的混合溶剂中重结晶，得到褐色结晶的标题化合物(486g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.72 (d, 1H, J=5.6Hz), 6.09 (d, 1H, J=5.1Hz), 6.77-6.83 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 8.43-8.46 (m, 1H).

参考实施例 3: 顺-3-乙酰氧基-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-{双(4-甲氧基苯基)甲基}-2-吖丁啶酮

在氮气气流下，将 3-氟-2-甲酰基吡啶(6.2g)和双(4-甲氧基苯基)甲胺(12g)溶解于甲苯(30ml)中，加入无水硫酸钠(12g)，在室温下搅拌得到的混合物 30 分钟。过滤除去不溶物质后，减压浓缩反应混合液，得到亚胺化合物。将得到的亚胺化合物与三乙胺(8.2ml)的二氯甲烷溶液(60ml)冷却至-5℃，向其中滴加乙酰氧基乙酰氯(6.3ml)，并在相同温度下搅拌得到的混合物 30 分钟。升温至室温后搅拌 16 小时。用水洗涤反应混合液，用氯仿萃取，合并有机层，用水洗涤，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，向得到的残余物中加入乙酸乙酯(20ml)和二异丙醚(60ml)，在室温下搅拌得到的混合物。过滤收集析出的结晶，得到白色结晶的标题化合物(21.8g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.30 (d, 1H, J=5Hz), 5.91 (s, 1H), 5.93 (d, 1H, J=5Hz), 6.64 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.83 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.06-7.20 (m, 6H), 8.35-8.42 (m, 1H)

参考实施例 4: (3R,4S)-顺-3-羟基-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-吖丁啶酮

将(3R,4S)-顺-3-乙酰氧基-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-吖丁啶酮(181g，99.7% ee)溶于二氯甲烷(725ml)和甲醇(725ml)的混合溶剂中，在 0℃下加入碳酸钾(5.43g)，在相同温度下搅拌得到的混合物 1 小时。向反应混合液中加入 Dowex 50 (27g)，搅拌，然后过滤除去不溶物质，馏去溶剂。向得到的残余物中加入甲苯，与该混合物共沸蒸馏，得到白色结晶的标题化合物(157.9g，99.7% ee)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 3.74 (s, 3H), 5.34 (d, 1H, J=5Hz), 5.62 (dd, 1H, J=5, 1Hz), 6.78-6.81 (m, 2H), 7.15-7.38 (m, 3H), 7.52-7.59 (m, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H)

参考实施例 5: (3R,4S)-顺-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-三异丙基甲硅烷氧基-2-吖丁啶酮

将(3R,4S)-顺-3-羟基-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-吖丁啶酮(126.5g，99.7% ee)溶解于二氯甲烷(1.45L)。加入三异丙基甲硅烷基氯(118g)和咪唑(75g)，在室温下搅拌得到的混合物 12 小时。用水洗涤反应混合液，然后用无水硫酸镁干燥。蒸发除去溶剂后，向得到的残余物中加入正己烷，在室温下搅拌混合物 2 小时，再在 0℃下搅拌 2 小时。过滤收集析出的结晶，得到白色结晶的标题化合物(176g，99.7% ee)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 0.91-1.06 (m, 21H), 3.74 (s, 3H), 5.38 (d, 1H, J=5.1Hz), 5.50 (d, 1H, J=4.9Hz), 6.78-6.81 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 1H), 8.41-8.43 (m, 1H).

参考实施例 6: (3R,4S)-顺-3-羟基-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-{双(4-甲氧基苯基)甲基}-2-吖丁啶酮

将(3R,4S)-顺-3-乙酰氧基-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-{双(4-甲氧基苯基)甲基}-2-吖丁啶酮(90mg，99.5% ee)溶解于四氢呋喃(0.3ml)、甲醇(0.3ml)和二氯甲烷(0.3ml)的混合溶剂中，加入碳酸钾(2.3mg)后，在 0℃下搅拌得到的混合物 1 小时 30 分钟。向反应混合液中加入 Dowex 50 (10mg)，搅拌 5 分钟。过滤除去不溶物质后，馏去溶剂，得到无色油状产物的标题化合物(81.6mg，99.5% ee)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 3.70 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.08-5.27 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.55 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.85 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.15-7.20 (m, 6H), 8.36-8.41 (m, 1H)

参考实施例 7: (3R,4S)-顺-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-{双(4-甲氧基苯基)甲基}-3-三异丙基甲硅烷氧基-2-吖丁啶酮

将(3R,4S)-顺-3-羟基-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-{双(4-甲氧基苯基)甲基}-

2-吖丁啶酮(81.6mg，99.5% ee)溶解于二氯甲烷(1ml)中，加入三异丙基甲硅烷基氯(55.3μl)和咪唑(20.4mg)，在室温下搅拌得到的混合物 16 小时。用水洗涤反应混合液后，用无水硫酸镁干燥。蒸发除去溶剂后，得到无色油状产物的标题化合物(112.8mg，99.5% ee)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 0.62-1.00 (m, 21H), 3.69 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.15 (d, 1H, J=5Hz), 5.29 (d, 2H, J=5Hz), 5.93 (s, 1H), 6.62 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.84 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.05-7.19 (m, 3H), 8.31-8.34 (m, 1H)

参考实施例 8: (3R,4S)-顺-4-(3-氟-2-吡啶基)-3-三异丙基甲硅烷氧基-2-吖丁啶酮

将(3R,4S)-顺-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-三异丙基甲硅烷氧基-2-吖丁啶酮(167g，99.7% ee)溶解于乙腈(5L)中，冷却至-10℃。接着，加入硝酸铈铵(515g)的水溶液(5L)，在该温度下搅拌得到的混合物 30 分钟。加入二异丙醚，用水、4%硫代硫酸钠水溶液和 2%碳酸氢钠水溶液洗涤反应液。蒸发除去溶剂后，将得到的残余物溶解于甲醇(1.67L)中，加入活性碳(167g)，在室温下搅拌得到的混合物 16 小时。过滤除去活性碳后，馏去溶剂，向得到的残余物中加入乙醇(835ml)和水(1.25L)。在室温下搅拌混合物 5 小时。过滤收集析出的结晶，得到白色结晶的标题化合物(97.5g，99.7% ee)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 0.89-1.08 (m, 21H), 5.71 (dd, 1H, J=4.8, 1.4Hz), 5.35 (dd, 1H, J=4.9, 1.5Hz), 6.18 (brs, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.33-7.41 (m, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H)

参考实施例 9: (3R,4S)-顺-4-(3-氟-2-吡啶基)-3-三异丙基甲硅烷氧基-2-吖丁啶酮

将(3R,4S)-顺-4-(3-氟-2-吡啶基)-1-{双(4-甲氧基苯基)甲基}-3-三异丙基甲硅烷氧基-2-吖丁啶酮(112.8mg，99.5% ee)溶解于乙腈(0.56ml)

中，冷却至-10℃。接着，加入硝酸铈铵(346mg)的水溶液(4ml)，在该温度下搅拌得到的混合物 30 分钟。加入氯仿，用水洗涤反应混合液，用无水硫酸镁干燥。蒸发除去溶剂后，将得到的残余物进行硅胶柱层析，得到白色结晶的标题化合物(59.2mg，99.5% ee)。该产物的 ^{1}H-NMR 数据与参考实施例 8 中得到的化合物一致。

参考实施例 10：(3R,4S)-顺-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氟-2-吡啶基)-3-三异丙基甲硅烷氧基-2-吖丁啶酮

将(3R,4S)-顺-4-(3-氟-2-吡啶基)-3-三异丙基甲硅烷氧基-2-吖丁啶酮(44.9g，99.7% ee)溶解于四氢呋喃(448.6ml)，在室温下加入 4-二甲基氨基吡啶(1.62g)和二碳酸二叔丁酯(36.5ml)后，在该温度下搅拌得到的混合物 1 小时。加入正己烷后，用 4%碳酸氢钠水溶液和水洗涤反应混合液。用无水硫酸镁干燥有机层，馏去溶剂，得到为棕色油状产物的标题化合物(58.1g，99.7% ee)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 0.88-1.02 (21H, m), 1.44 (9H, s), 5.27 (1H, d, J=5.6Hz), 5.45 (1H, d, J=5.6Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 8.41-8.44 (1H, m)

工业可利用性

根据本发明，只需用具有不对称水解酯的能力的酶处理化合物(I)，即可由外消旋化合物(I)获得光学活性化合物(II)。因此，本发明的方法可以高效、大量、且低成本地获得化合物(II)。