

(21)申請案號：105131363

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 29 日

(51)Int. Cl. : C07C51/09 (2006.01)

C07C57/58 (2006.01)

C07B53/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/09/30 日本

2015-194284

(71)申請人：大正製藥股份有限公司 (日本) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：大嶽憲一 OTAKE, NORIKAZU (JP)；松田大輔 MATSUDA, DAISUKE (JP)；下野梨繪 SHIMONO, RIE (JP)；田伏英哲 TABUSE, HIDEAKI (JP)；守谷実 MORIYA, MINORU (JP)；小橋陽平 KOBASHI, YOHEI (JP)；松田洋平 MATSUDA, YOHEI (JP)；玉置智一 TAMAOKI, TOMOKAZU (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 69 頁

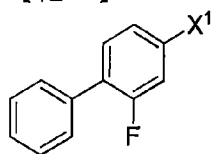
(54)名稱

光學活性之 2 - (2 - 氟聯苯 - 4 - 基) 丙酸之製造法

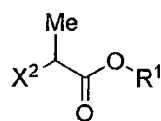
(57)摘要

本發明提供光學活性之 2-(2-氟聯苯-4-基)丙酸之新穎製造法。本製造法之特徵為使式[1]表示之化合物與鎂等作用而調製之有機金屬試藥，於觸媒量之鎳化合物及觸媒量之式[3]表示之光學活性之化合物存在下，與式[2]表示之化合物反應，使所得之式[4]表示之化合物轉化成式[5]表示之化合物或其製藥學上容許之鹽之步驟。

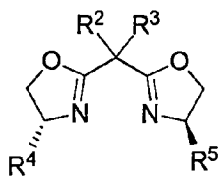
【化 1】



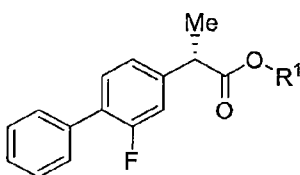
[1]



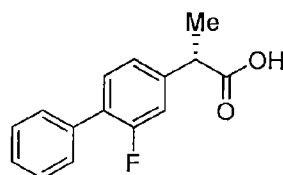
[2]



[3]



[4]



[5]

發明摘要

※申請案號：105131363

※申請日：105年09月29日

※IPC分類：*C07C 51/09* (2006.01)
C07C 57/58 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)

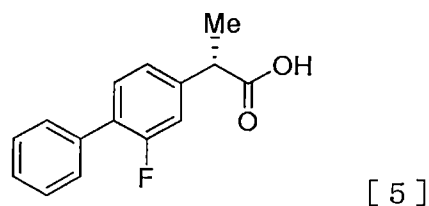
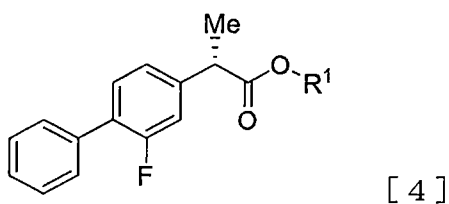
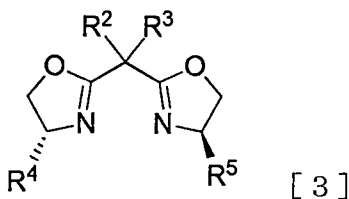
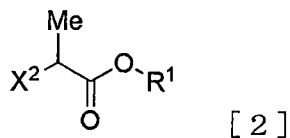
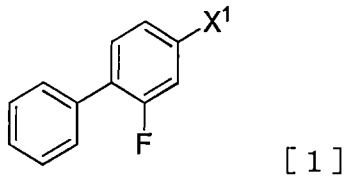
【發明名稱】(中文/英文)

光學活性之 2-(2-氟聯苯-4-基)丙酸之製造法

【中文】

本發明提供光學活性之 2-(2-氟聯苯-4-基)丙酸之新穎製造法。本製造法之特徵為使式[1]表示之化合物與鎂等作用而調製之有機金屬試藥，於觸媒量之鎳化合物及觸媒量之式[3]表示之光學活性之化合物存在下，與式[2]表示之化合物反應，使所得之式[4]表示之化合物轉化成式[5]表示之化合物或其製藥學上容許之鹽之步驟。

【化 1】



【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

光學活性之 2- (2-氟聯苯-4-基) 丙酸之製造法

【技術領域】

[0001] 本發明係關於光學活性之 2- (2-氟聯苯-4-基) 丙酸之製造法。

【先前技術】

[0002] 2- (2-氟聯苯-4-基) 丙酸或其製藥學上容許之鹽已知具有抗炎症作用、鎮痛作用等而廣泛作為藥劑使用。作為該 2- (2-氟聯苯-4-基) 丙酸之製法，已報導有使用例如 2- (2-氟聯苯-4-基) 溴化鎂與 2-溴丙酸之金屬鹽而獲得之方法 (專利文獻 1)、使用 2- (2-氟聯苯-4-基) 溴化鎂、2-溴丙酸酯與鎳觸媒而自酯中間體獲得之方法 (專利文獻 2)。然而，該等均係消旋體之合成法，為了獲得光學活性之 2- (2-氟聯苯-4-基) 丙酸，必須隨後進一步進行光學解析。作為光學解析法，報導有例如藉由與光學活性胺形成鹽，而使一光學活性體之鹽優先結晶化之方法，但欲獲得高光學純度之 2- (2-氟聯苯-4-基) 丙酸時，必須進行複數次之再結晶步驟，回收率亦低如 6 成左右 (專利文獻 3)。且作為不對稱合成法報導有例如 2- (2-氟聯苯-4-基) 丙酸之不對稱氫化 (非專利文獻 1)，

但步驟數長，於最終步驟中使用具有毒性之銻觸媒，故而並非實用者。

[0003] 另一方面，作為於羰基 α 位構築立體選擇性之碳-碳鍵之方法，於非專利文獻 2 中報導使用鎳觸媒與光學活性之雙噁唑啉配位體，將 α -鹵基酮作為基質之不對稱熊田反應，且分別報導於非專利文獻 3 中使用 α -鹵醯胺、於專利文獻 4 中使用 α -鹵基酮作為基質之不對稱根岸反應。然而，不對稱熊田反應中，除了需要自 -60 至 -40°C 之低反應溫度以外，不對稱熊田反應及不對稱根岸反應之任一反應均使用 6.5% 至 13% 之藉由多階段合成而得之光學活性雙噁唑啉配位體，並不適合作為工業製法，又並無布洛芬（profen）類之合成報告及以容易衍生為布洛芬類之 α -鹵酯作為基質之合成報告。再者，作為布洛芬構造構築之報告，於專利文獻 4、專利文獻 5、非專利文獻 5 中報導使用鈷觸媒與光學活性雙噁唑啉配位體之不對稱熊田反應，於非專利文獻 6 中報導使用鐵觸媒與光學活性之雙噁唑啉配位體之不對稱熊田反應。然而，使用鈷觸媒之不對稱熊田反應除了在 -80°C 之極低反應溫度條件以外，任一反應均係使用 6 至 12% 之光學活性雙噁唑啉配位體，不適合作為工業製法。

[0004] 因此，要求適合作為工業製法之光學活性之 2-（2-氟聯苯-4-基）丙酸之製造法。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[0005]

[專利文獻 1] US3959364A

[專利文獻 2] 日本特開 2004-339085

[專利文獻 3] 日本特開 2000-143580

[專利文獻 4] CN103755554

[專利文獻 5] CN103755566

[非專利文獻]

[0006]

[非專利文獻 1] Org. Chem. Front., 2014, 1, 155

[非專利文獻 2] J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 1264

[非專利文獻 3] J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 4594

[非專利文獻 4] Angew. Chem. Int. Ed., 2009, 48, 154

[非專利文獻 5] J. Am. Chem. Soc., 2014, 136, 17662

[非專利文獻 6] J. Am. Chem. Soc., 2015, 137, 7128

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

[0007] 本發明之目的係提供光學活性之 2-（2-氟聯苯-4-基）丙酸之新穎製造法。

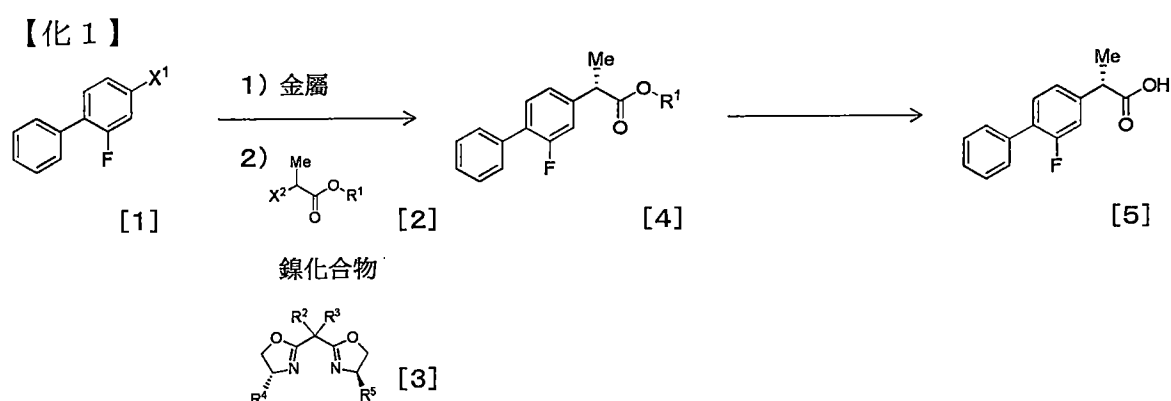
[用以解決課題之手段]

[0008] 本發明人等未達成上述課題而重複積極檢討之結果，發現如反應流程圖 1 所示，藉由使式[1]表示之化合物（以下亦記載為化合物[1]）與鎂反應，視情況進

而與鋅化合物反應而調製之有機金屬試藥，在觸媒量之鎳化合物及觸媒量之式[3]表示之光學活性化合物（以下亦記載為化合物[3]）存在下，與式[2]表示之化合物（以下亦記載為化合物[2]）反應所得之式[4]表示之化合物（以下亦記載為化合物[4]）轉換為式[5]表示之化合物（以下亦記載為化合物[5]）或其製藥學上容許之鹽，可製造光學活性之 2-（2-氟聯苯-4-基）丙酸。

反應流程圖 1

[0009]



且，本發明人等發現上述製造法，與以往方法相比，可在更少量之觸媒量的鎳化合物、及更少量之觸媒量的式[3]表示之光學活性化合物存在下，使式[2]表示之化合物與所調製之有機金屬試藥反應，可製造式[4]表示之化合物。

再者，本發明人等發現上述製造法，與以往方法相比，可在更高反應溫度，在觸媒量的鎳化合物、及觸媒量的式[3]表示之光學活性化合物存在下，使式[2]表示之化

合物與所調製之有機金屬試藥反應，可製造式[4]表示之化合物。

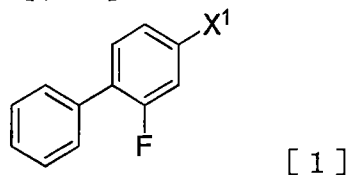
[0010] 亦即，本發明係如下者。

(1) 一種光學活性之 2-(2-氟聯苯-4-基)丙酸或其製藥學上容許之鹽之製造法，其特徵係包含下述 (a) ~ (c) 步驟：

(a) 包含使式[1]表示之化合物與鎂反應，調製有機金屬試藥之步驟；

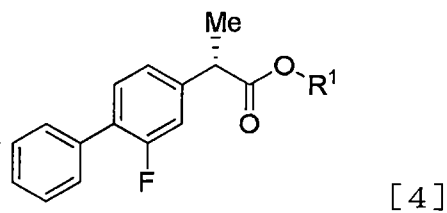
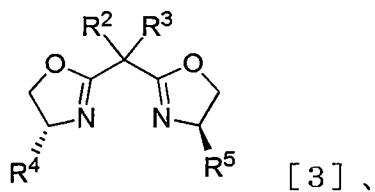
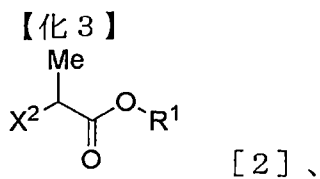
[0011]

【化 2】



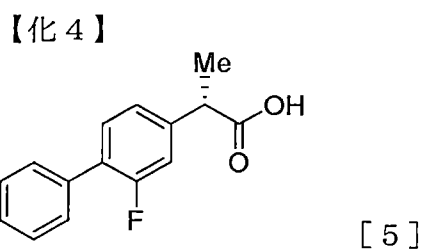
(b) 於觸媒量之鎳化合物及觸媒量之式[3]表示之光學活性之化合物存在下，使式[2]表示之化合物與在步驟 (a) 中所調製之有機金屬試藥反應，獲得式[4]表示之化合物之步驟，及

[0012]



(c) 將所得之式[4]表示之化合物轉化成式[5]表示之化合物或其製藥學上容許之鹽之步驟，

[0013]



又，上述 (a) ~ (c) 步驟中，上述式[1]至[5]中，

X¹ 表示鹵原子，

X² 表示鹵原子，

R¹ 表示第三丁基二苯基矽烷基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₈ 環烷基、苯基、或可經選自取代基群 A1 之 1 至 2 個基取代之苄基，

R² 及 R³ 獨立表示 C₁₋₆ 烷基，

或 R²、R³ 及鄰接於該取代基之碳原子可一起形成 C₃₋₆

環烷，

R^4 及 R^5 獨立表示 C_{1-6} 烷基、苄基、苯乙基或可經選自取代基群 A2 之 1 至 2 個基取代之苯基，

其中，取代基群 A1 表示由 C_{1-6} 烷基及苯基所成之群，

取代基群 A2 表示由鹵原子、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷氧基及苯基所成之群。

(2) 如 (1) 之製造法，其中步驟 (a) 中，使式 [1] 表示之化合物與鎂反應後，進而與氯化鋅或溴化鋅反應而調製有機金屬試藥。

(3) 如 (1) 或 (2) 之製造法，其中步驟 (b) 中式 [2] 表示之化合物中， R^1 為 C_{1-6} 烷基。

(4) 如 (3) 之製造法，其中步驟 (b) 中式 [2] 表示之化合物中， R^1 為第三丁基。

(5) 如 (2) ~ (4) 中任一項之製造法，其中步驟 (b) 中，相對於式 [2] 表示之化合物，使用之鎳化合物之觸媒量為 0.03 至 1.00mol%，使用之式 [3] 表示之光學活性化合物之觸媒量為 0.036 至 1.20mol%。

(6) 如 (1)、(3) 或 (4) 之製造法，其中步驟 (b) 中，相對於式 [2] 表示之化合物，使用之鎳化合物之觸媒量為 0.50 至 1.00mol%，使用之式 [3] 表示之光學活性化合物之觸媒量為 0.60 至 1.20mol%。

(7) 如 (2) ~ (5) 中任一項之製造法，其中步驟 (b) 中，反應溫度為 0 至 25°C。

(8) 如 (1)、(3)、(4) 或 (6) 之製造法，其中步驟 (b) 中，反應溫度為 -20 至 0°C 。

(9) 如 (1) ~ (8) 中任一項之製造法，其中步驟 (c) 中，將式 [4] 表示之化合物轉化成式 [5] 表示之化合物之步驟係在酸性條件下轉化。

[0014]

(10) 如 (1) ~ (9) 中任一項之製造法，其中步驟 (b) 中之式 [3] 表示之光學活性化合物中， R^2 及 R^3 均為甲基，

R^4 及 R^5 均為苯基。

(11) 如 (2) ~ (5)、(7) ~ (9) 中任一項之製造法，其中步驟 (a) 中，式 [1] 表示之化合物與鎂反應而調製之有機鎂試藥與進而反應之氯化鋅或溴化鋅之莫耳比為 2 : 1 至 3 : 1。

(12) 如 (2) 之製造法，其中步驟 (b) 中，相對於式 [2] 表示之化合物，使用之鎳化合物之觸媒量為 0.10mol% 以下，使用之式 [3] 表示之光學活性化合物之觸媒量為 0.12mol% 以下。

(13) 如 (1) 之製造法，其中步驟 (b) 中，相對於式 [2] 表示之化合物，使用之鎳化合物之觸媒量為 1.00mol% 以下，使用之式 [3] 表示之光學活性化合物之觸媒量為 1.20mol% 以下。

(14) 如 (9) 之製造法，其中步驟 (c) 中，在酸性條件下，轉化成式 [5] 表示之化合物所使用之酸係自鹽

酸、硫酸、甲酸、三氟乙酸、甲烷磺酸及對-甲苯磺酸所成之群選出之酸。

(15) 如(2)之製造法，其中步驟(b)中，相對於式[2]表示之化合物，使用之鎳化合物之觸媒量為1.00mol%以下，使用之式[3]表示之光學活性化合物之觸媒量為1.20mol%以下。

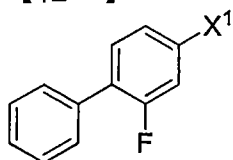
(16) 如(15)之製造法，其中步驟(b)中，反應溫度為0°C以上。

(17) 一種光學活性之2-(2-氟聯苯-4-基)丙酸之製造法，其特徵係包含下述(a)~(c)步驟：

(a) 使式[1]表示之化合物與鎂反應，且視情況進而與氯化鋅或溴化鋅反應而調製有機金屬試藥之步驟，

[0015]

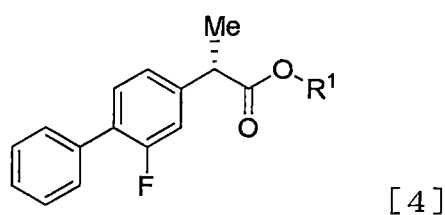
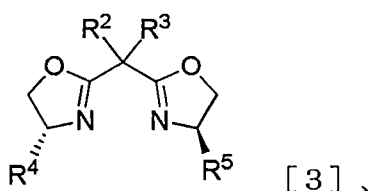
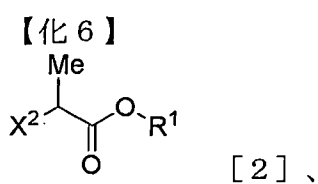
【化5】



[1]

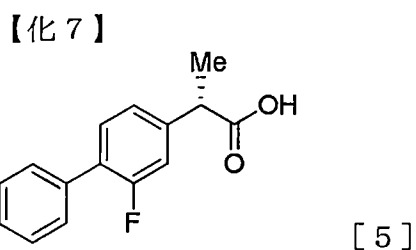
(b) 於觸媒量之鎳化合物及觸媒量之式[3]表示之光學活性之化合物存在下，使式[2]表示之化合物與步驟(a)中調製之有機金屬試藥反應，獲得式[4]表示之化合物之步驟，及

[0016]



(c) 將所得之式[4]表示之化合物轉化成式[5]表示之化合物或其製藥學上容許之鹽之步驟，

[0017]



此處，上述式[1]至[5]中，

X¹ 表示鹵原子，

X² 表示鹵原子，

R¹ 表示第三丁基二苯基矽烷基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₈ 環烷基、苯基、或可經選自取代基群 A1 之 1 至 2 個基取代之苄基，

R² 及 R³ 獨立表示 C₁₋₆ 烷基，

或 R²、R³ 及鄰接於該取代基之碳原子可一起形成 C₃₋₆

環烷，

R^4 及 R^5 獨立表示 C_{1-6} 烷基、苄基、苯乙基或可經選自取代基群 A2 之 1 至 2 個基取代之苯基，

其中，取代基群 A1 表示由 C_{1-6} 烷基及苯基所成之群，

取代基群 A2 表示由鹵原子、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷氧基及苯基所成之群。

(18) 如 (17) 之製造法，其中步驟 (a) 中，式 [1] 表示之化合物與鎂反應後，進而與氯化鋅或溴化鋅反應。

(19) 如 (17) 之製造法，其中步驟 (a) 中，式 [1] 表示之化合物與鎂反應後，未與氯化鋅或溴化鋅反應。

(20) 如 (17) 之製造法，其中步驟 (b) 中式 [2] 表示之化合物中， R^1 為 C_{1-6} 烷基。

(21) 如 (17) 之製造法，其中步驟 (b) 中，相對於式 [2] 表示之化合物，使用之鎳化合物之觸媒量為 1.00mol% 以下，使用之式 [3] 表示之光學活性化合物之觸媒量為 1.20mol% 以下。

(22) 如 (21) 之製造法，其中步驟 (b) 中，反應溫度為 0°C 以上。

(23) 如 (17) 之製造法，其中步驟 (c) 中，將式 [4] 表示之化合物轉化成式 [5] 表示之化合物之步驟係在酸性條件下轉化。

[0018]

(24) 如 (17) 之製造法，其中步驟 (b) 中之式 [3]

表示之光學活性化合物中， R^2 及 R^3 均為甲基，

R^4 及 R^5 均為苯基。

(25) 如 (20) 之製造法，其中步驟 (b) 中式 [2] 表示之化合物中， R^1 為第三丁基。

(26) 如 (18) 之製造法，其中步驟 (a) 中，式 [1] 表示之化合物與鎂反應而調製之有機鎂試藥與進而反應之氯化鋅或溴化鋅之莫耳比為 2 : 1 至 3 : 1。

(27) 如 (18) 之製造法，其中步驟 (b) 中，相對於式 [2] 表示之化合物，使用之鎳化合物之觸媒量為 0.10mol% 以下，使用之式 [3] 表示之光學活性化合物之觸媒量為 0.12mol% 以下。

(28) 如 (27) 之製造法，其中步驟 (b) 中，相對於式 [2] 表示之化合物，使用之鎳化合物之觸媒量為 0.03 至 0.10mol%，使用之式 [3] 表示之光學活性化合物之觸媒量為 0.036 至 0.12mol%。

(29) 如 (19) 之製造法，其中步驟 (b) 中，相對於式 [2] 表示之化合物，使用之鎳化合物之觸媒量為 1.00mol% 以下，使用之式 [3] 表示之光學活性化合物之觸媒量為 1.20mol% 以下。

(30) 如 (29) 之製造法，其中步驟 (b) 中，相對於式 [2] 表示之化合物，使用之鎳化合物之觸媒量為 0.50 至 1.00mol%，使用之式 [3] 表示之光學活性化合物之觸媒量為 0.60 至 1.20mol% 以下。

(31) 如 (22) 之製造法，其中步驟 (b) 中，反應

溫度為 0 至 25℃。

(32) 如 (23) 之製造法，其中步驟 (c) 中，在酸性條件下，轉化成式 [5] 表示之化合物所使用之酸係自鹽酸、硫酸、甲酸、三氟乙酸、甲烷磺酸及對-甲苯磺酸所成之群選出之酸。

[發明效果]

[0019] 藉由本發明，可以高的光學純度製造 2-(2-氟聯苯-4-基)丙酸。且依據本發明，與以往方法相比，藉由以更少量之觸媒量的鎳化合物及更少量之觸媒量之式 [3] 表示之光學活性化合物之使用，可製造式 [4] 表示之化合物。再者，依據本發明，與以往相比，可以更高的反應溫度，製造式 [4] 表示之化合物。

藉由本發明，可提供作為具有抗炎症作用、鎮痛作用之藥劑的光學活性之 2-(2-氟聯苯-4-基)丙酸之工業製法而有用之方法。

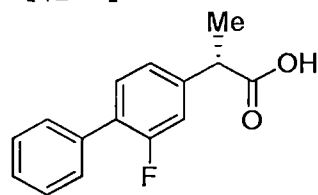
【實施方式】

[0020] 以下針對本發明詳細說明。

[0021] 可藉由本發明製造之光學活性之 2-(2-氟聯苯-4-基)丙酸具有以下所示之構造。

[0022]

【化 8】



[5]

本說明書中，只要未特別指明，則由式[4]及[5]表示之「光學活性化合物」係指絕對組態為（S）體及（R）體之任一者。

[0023] 本說明書中，「n」係指正，「i」係指異，「s」及「sec」係指第二，「t」及「tert」係指第三，「c」係指環，「o」係指鄰位，「m」係指間位，「p」係指對位。

[0024] 所謂「鹵原子」係氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0025] 所謂「C₁₋₆烷基」係表示具有1至6個碳原子之直鏈或分支狀之烷基。舉例為例如甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、sec-丁基、第三-丁基、n-戊基、異戊基、新戊基、2-甲基丁基、第三-戊基、n-己基、異己基等。

所謂「鹵基 C₁₋₆烷基」係表示經鹵原子取代之具有1至6個碳原子之直鏈或分支狀之烷基。鹵原子之較佳取代數為1至5個，較好之鹵原子為氟原子。舉例為例如單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、1,1-二氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基、2-氟乙基、2-氟-2-甲基丙基、2,2-二氟丙基、1-氟-2-甲基丙-2-基、1,1-二氟-2-甲基丙-2-基、

1-氟戊基、1-氟己基等。

[0026] 所謂「 C_{2-6} 烯基」係表示具有 2 至 6 個碳原子之直鏈或分支狀之烯基。舉例為例如乙烯基、(E)-丙-1-烯-1-基、(Z)-丙-1-烯-1-基、丙-2-烯-1-基、丁-3-烯-1-基、戊-4-烯-1-基、己-5-烯-1-基等。

[0027] 所謂「 C_{1-6} 烷氧基」係表示具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支狀之烷氧基。舉例為例如甲氧基、乙氧基、n-丙氧基、異丙氧基、n-丁氧基、異丁氧基、sec-丁氧基、第三-丁氧基、n-戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、2-甲基丁氧基、n-己氧基、異己氧基等。

所謂「鹵基 C_{1-6} 烷氧基」係表示經鹵原子取代之具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支狀之烷氧基。鹵原子之較佳取代數為 1 至 5 個，較好之鹵原子為氟原子。舉例為例如單氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氟乙氧基、1,1-二氟乙氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、3,3,3-三氟丙氧基、1,3-二氟丙-2-基氧基、2-氟-2-甲基丙氧基、2,2-二氟丙氧基、1-氟-2-甲基丙-2-基氧基、1,1-二氟-2-甲基丙-2-基氧基、4,4,4-三氟丁氧基等。

[0028] 所謂「 C_{3-6} 環烷」意指具有 3 至 6 個碳原子之環狀烷，為環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷。

[0029] 所謂「 C_{3-8} 環烷基」意指具有 3 至 8 個碳原子之環狀烷基，為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基。

[0030] 所謂「有機金屬試藥」係使有機化合物與金屬試藥反應而調製之試藥，該有機金屬試藥亦包含對所得有機金屬試藥進而反應其他金屬試藥而調製之試藥。本發明中，表示有機化合物與鎂反應而調製之有機鎂試藥（以下有時亦記載為格林納試藥）與進而與「鋅化合物」反應而調製之有機含鋅試藥（以下稱為「有機鋅試藥」）。

所謂「鋅化合物」只要與有機鎂試藥反應時可調整為有機鋅試藥者即可，舉例為例如鹵化鋅。具體而言舉例為氯化鋅、溴化鋅或碘化鋅。

所謂「鎳化合物」係指含鹵素之鎳化合物或鎳錯合物，例如氯化鎳（II）、溴化鎳（II）、碘化鎳（II）、氯化鎳（II）·DME 錯合物（DME：1,2-二甲氧基乙烷）、乙醯基丙酮酸鎳（II）、氯化雙（三苯膦）鎳（II）。

[0031] 所謂「醚系溶劑」舉例為例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲基四氫呋喃、二乙醚、二甲氧基乙烷、環戊基甲基醚。

所謂「苯系溶劑」舉例為例如苯、甲苯、二甲苯。

所謂「烴系溶劑」舉例為例如甲苯、二甲苯、苯、庚烷、己烷。

所謂「醇系溶劑」舉例為例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、第三-丁醇。

所謂「酯系溶劑」舉例為例如乙酸乙酯。

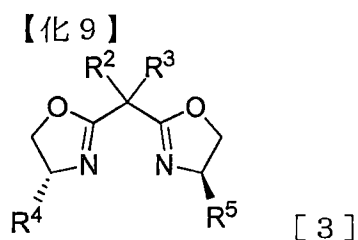
[0032] 所謂「製藥學上容許之鹽」舉例為例如如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、組胺酸鹽、鳥胺酸鹽、穀

胺酸鹽、天門冬胺酸鹽之胺基酸鹽，如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽之無機鹽，或如銨鹽、三乙胺鹽、二異丙胺鹽、環己胺鹽之與有機鹼之鹽。

又，鹽包含含水鹽。

[0033] 針對式[3]表示之光學活性化合物於以下加以說明。

[0034]



[0035] 本發明之該製造法係使用觸媒量之式[3]表示之光學活性化合物，在觸媒量之鎳化合物存在下，使式[2]表示之化合物與步驟(a)中調製之有機金屬試藥反應，而製造光學活性之式[4]表示之化合物。

此處，使用絕對組態為(R,R)之式[3]表示之光學活性化合物時，可製造絕對組態為(S)之式[4]表示之化合物。且相反地，使用絕對組態為(S,S)之式[3]表示之光學活性化合物時，可製造絕對組態為(R)之式[4]表示之化合物。

[0036] 式[3]表示之光學活性化合物可由市售取得，且可由文獻記載之習知方法(例如 J. Am. Chem. Soc., 2014, 136, 17662)取得。

[0037] 本說明書中之(R)及(S)係表示存在有中

心對掌性之對掌性分子之立體組態者。本說明書中之 (Z) 及 (E) 係以雙鍵連接之分子之平面部分內鍵結於構成雙鍵之原子之基中，順位則上位者出現於相反側時作為 (E)，出現於相同側時作為 (Z) 而表示立體化學者。

[0038] 所謂「觸媒」係本身未變化，成為其他物質之化學反應媒介，而加速或減慢反應速度之物質。一般觸媒使用量只要對於反應之其他物質（基質）等量以下即可。本發明中，所謂「觸媒量」於例如式[2]表示之化合物與有機鎂試藥反應時，意指對於式[2]表示之化合物，鎳化合物之使用量為 10mol%以下，較好為 1.00mol%以下，更好為 0.50 至 1.00mol%之範圍，式[3]表示之光學活性化合物之使用量為 12mol%以下，較好為 1.20mol%以下，更好為 0.60~1.20mol%之範圍。且，式[2]表示之化合物與有機鋅試藥反應時，意指對於式[2]表示之化合物，鎳化合物之使用量為 10mol%以下，較好為 1.00mol%以下，更好為 0.03 至 1.00mol%之範圍，進而更好為 0.10mol%以下，特佳為 0.03 至 0.10mol%之範圍，式[3]表示之光學活性化合物之使用量為 12mol%以下，較好為 0.036 至 1.20mol%之範圍，更好為 0.12mol%以下，特佳為 0.036 至 0.12mol%之範圍。

[0039] 化合物[3]之使用量並未特別限制，若對於鎳化合物過量使用，則可良好地進行反應。

使用化合物[3]作為觸媒時，其量相對於化合物[2]，為 12mol%以下，於式[2]表示之化合物與有機鎂試藥反應

時，更好為 1.20mol% 以下，又更好為 0.60 至 1.20 mol%，於式 [2] 表示之化合物與有機鋅試藥反應時，更好為 0.12mol% 以下，又更好為 0.036 至 0.12mol%。

鎳化合物之量上限並未特別限制。

使用鎳化合物作為觸媒時，其量相對於化合物 [2]，為 10mol% 以下，於式 [2] 表示之化合物與有機鎂試藥反應時，更好為 1.00mol% 以下，又更好為 0.50 至 1.00mol%，於式 [2] 表示之化合物與有機鋅試藥反應時，更好為 0.10mol% 以下，又更好為 0.03 至 0.10mol%。

[0040] 本發明之較佳樣態如以下。

[0041] 較好 X^1 為氯原子、溴原子或碘原子，更好 X^1 為溴原子。

較好 X^2 為氯原子、溴原子或碘原子，更好 X^2 為氯原子或溴原子。

較好 R^1 為第三-丁基二苯基矽烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-8} 環烷基、苯基或可經選自取代基群 A1 之 1 至 2 個基取代之苄基，更好 R^1 為第三-丁基二苯基矽烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、或可經選自取代基群 A1 之 1 至 2 個基取代之苄基，又更好 R^1 為第三-丁基二苯基矽烷基、第三丁基、新戊基、第三戊基、環己基、1-甲基-1-苯基乙基、或二苯甲基，特佳 R^1 為第三丁基。

較佳 R^2 為 C_{1-6} 烷基，更好 R^2 為甲基或乙基，又更好 R^2 為甲基。

較佳 R^3 為 C_{1-6} 烷基，更好 R^3 為甲基或乙基，又更好

R^3 為甲基。

又， R^2 、 R^3 及鄰接於該取代基之碳原子可一起形成之較佳 C_{3-6} 環烷為環丙烷。

較好 R^4 係 C_{1-6} 烷基或可經選自取代基群 A2 之 1 至 2 個基取代之苯基，更好 R^4 為苯基。

較佳 R^5 係 C_{1-6} 烷基或可經選自取代基群 A2 之 1 至 2 個基取代之苯基，更好 R^5 為苯基。

[0042] 式[1]表示之化合物與鎂反應獲得之有機鎂試藥（格林納試藥）與根據情況進而反應之較佳鋅化合物為氯化鋅或溴化鋅。

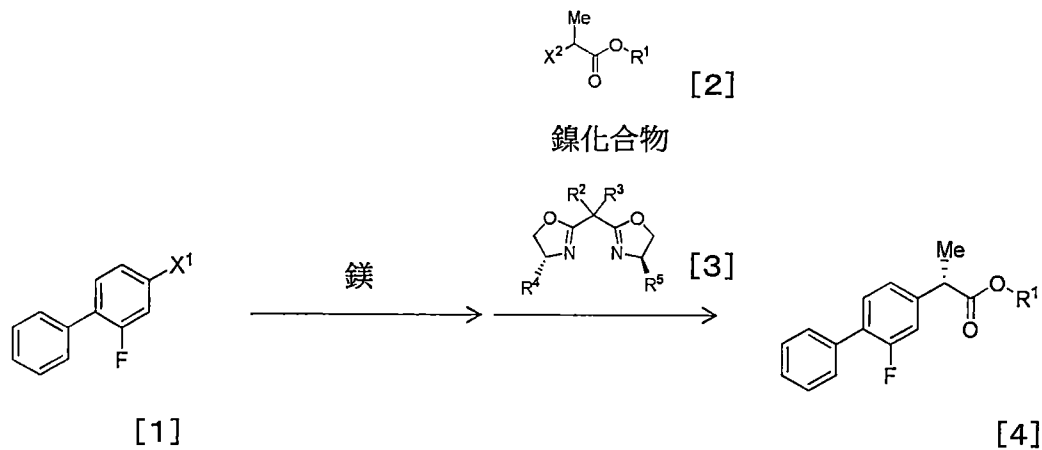
較佳之鎳化合物為氯化鎳（II）、碘化鎳（II）、氯化鎳（II）·DME 錯合物、乙醯基丙酮酸鎳（II）、或氯化雙（三苯膦）鎳（II）。

[0043] 本發明中，製造式[4]表示之化合物之一個較佳樣態係以下述反應流程圖 2 所示之製造法。

反應流程圖 2

[0044]

【化 1 0】



此處， X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 之較佳樣態如上述記載。

[0045] 此時，更佳之樣態為

X^1 係溴原子，

X^2 係氯原子或溴原子，

R^1 為第三丁基，

R^2 及 R^3 均為甲基，

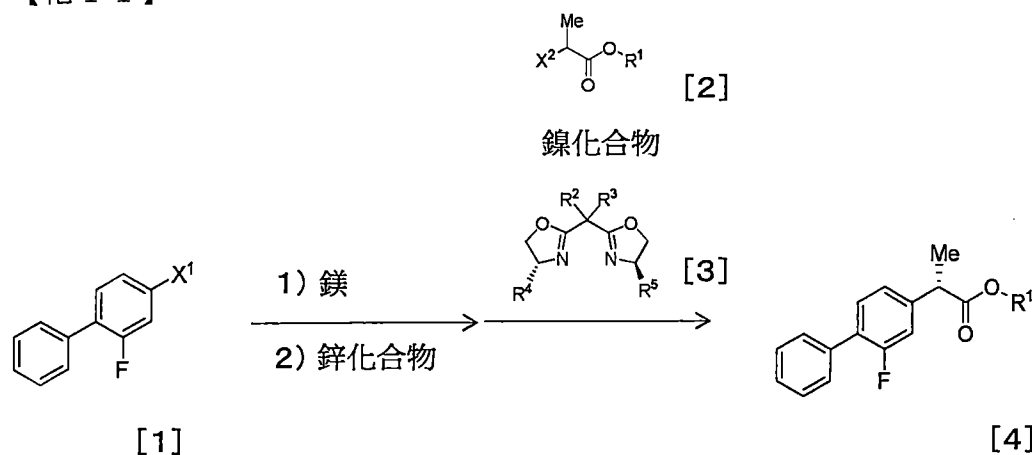
R^4 及 R^5 均為苯基之情況。

[0046] 本發明中，製造式[4]表示之化合物之數個較佳樣態係以下述反應流程圖 3 所示之製造法。

反應流程圖 3

[0047]

【化 1 1】



此處， X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 之較佳樣態如上述記載。且所謂鋅化合物表示氯化鋅或溴化鋅。

[0048] 此時，更佳之樣態為

X^1 係溴原子，

X^2 係溴原子，

R^1 為第三丁基二苯基矽烷基、第三丁基、新戊基、第三戊基、環己基、1-甲基-1-苯基乙基或二苯甲基，

R^2 及 R^3 均為甲基或乙基，

或 R^2 、 R^3 及鄰接於該取代基之碳原子可一起形成之 C_{3-6} 環烷為環丙烷，

R^4 及 R^5 均為苯基，

鋅化合物為溴化鋅之情況。

[0049] 此時，進而較佳之其他樣態係

R^2 及 R^3 均為甲基之情況。

[0050] 此時，進而較佳之其他樣態係

R^1 為第三丁基之情況。

[0051] 更佳之其他樣態為

X^1 係溴原子，

X^2 係溴原子，

R^1 為第三丁基、第三戊基、1-甲基-1-苯基乙基或二苯甲基，

R^2 及 R^3 均為甲基或乙基，

或 R^2 、 R^3 及鄰接於該取代基之碳原子可一起形成之 C_{3-6} 環烷為環丙烷，

R^4 及 R^5 均為苯基，

鋅化合物為溴化鋅之情況。

[0052] 此時，進而較佳之一樣態係

R^2 及 R^3 均為甲基之情況。

[0053] 此時，進而較佳之其他樣態係

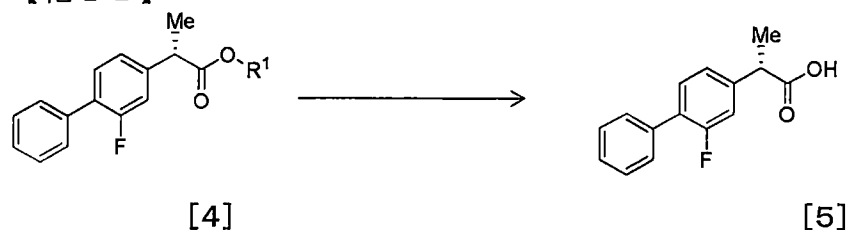
R^1 為第三丁基之情況。

[0054] 所得式[4]表示之化合物轉化成式[5]表示之化合物之以下述反應流程圖 4 所示之製造法中，一較佳樣態係在酸性條件下轉化。

反應流程圖 4

[0055]

【化 1 2】



[4]

[5]

此處， R^1 之較佳樣態係如上述記載。

[0056] 此時，更佳樣態係

R^1 為第三丁基之情況。

[0057] 此時，轉化成式[5]表示之化合物中使用之較佳酸係自鹽酸、硫酸、甲酸、三氟乙酸、甲烷磺酸及對-甲苯磺酸所成之群選出之酸，更好之酸為甲酸。

[0058] 其次，針對本發明製造法中各步驟詳細說明。

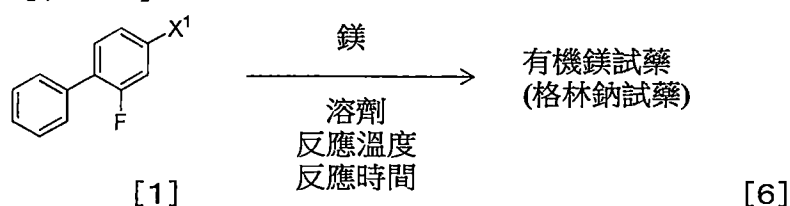
[0059]

1. 步驟 (a) 有機鎂試藥 [6] 之調製法

反應流程圖 5

[0060]

【化 1 3】



[1]

[6]

此處， X^1 如前述定義。

[0061] 該步驟中，作為化合物[1]，可使用 X^1 為鹵原

子之化合物[1]。此處，較好使用 X^1 為氯原子、溴原子或碘原子之化合物[1]，更好使用 X^1 為溴原子之化合物[1]。

[0062] 鎂之使用量相對於化合物[1]，理論上只要等莫耳即可，但可為 1.0 至 1.3 當量左右。

[0063] 作為此步驟可使用之溶劑只要其本身不阻礙反應進行即可。較佳之溶劑為醚系溶劑，更佳之溶劑為四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲基四氫呋喃、二乙醚，又更佳之溶劑為四氫呋喃。

[0064] 反應溫度較好調整為 0 至 60°C，若需要則亦可冷卻或加熱。且，調製格林納試藥時亦可使用碘、1,2-二溴乙烷等之添加劑。

[0065] 反應時間只要邊確認原料的化合物[1]之殘量而決定即可，但通常可設為自化合物[1]添加後 0.5 小時以上 10 小時以下。較佳為 2 至 3 小時。

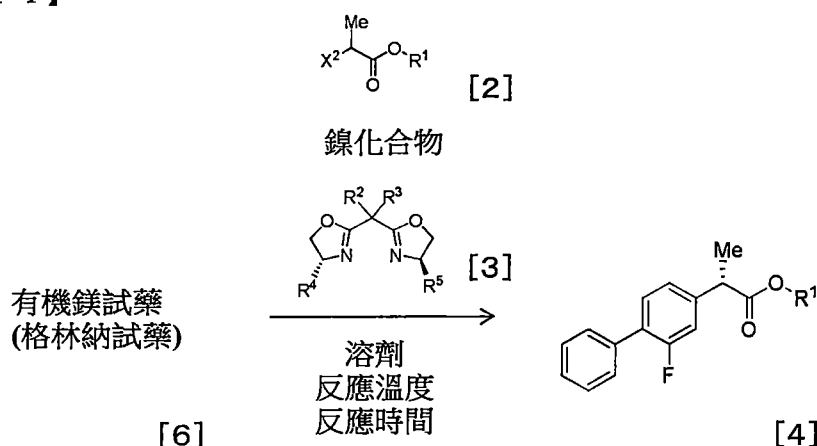
[0066]

2. 步驟 (b) 自有機鎂試藥[6]之式[4]表示之化合物之製造法

反應流程圖 6

[0067]

【化 1 4】



此處， X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如前述定義。

[0068] 該步驟中，作為化合物[2]，可使用 X^2 為鹵原子之化合物。此處，較好使用 X^2 為氯原子或溴原子之化合物[2]，更好使用 X^2 為溴原子之化合物[2]。且可使用 R^1 為 C_{1-6} 烷基之化合物[2]。此處，較好使用 R^1 為第三丁基之化合物[2]。

對於化合物[2]反應之格林納試藥係使用為原料化合物[1]之使用量相對於化合物[2]較好為 1.0 至 1.5 當量。

[0069] 該步驟中，作為化合物[3]，可使用 R^2 及 R^3 獨立為 C_{1-6} 烷基之化合物[3]。此處，較好使用 R^2 及 R^3 均為甲基之化合物[3]。

又，作為化合物[3]，可使用 R^4 及 R^5 獨立表示 C_{1-6} 烷基、苄基、苯乙基或可經選自取代基群 A2 之 1 至 2 個基取代之苯基之化合物[3]。此處，較好使用 R^4 及 R^5 均為苯基之化合物[3]。

[0070] 作為化合物[3]之使用量之上限並未特別限制，但若相對於鎳化合物過量使用，則可良好進行反應。

使用化合物[3]作為觸媒時，其量相對於化合物[2]，為 12mol%以下，更好為 1.20mol%以下，又更好為 0.60 至 1.20 mol%。

鎳化合物之量上限並未特別限制，但相對於化合物[2]若為 0.5mol%以上，則可良好進行反應。

使用鎳化合物作為觸媒時，其量相對於化合物[2]，為 10mol%以下，更好為 1.00mol%以下，又更好為 0.50 至 1.00mol%。

[0071] 作為所用之鎳化合物通常舉例為氯化鎳 (II) · DME 錯合物、氯化鎳 (II)、氯化雙(三苯膦)鎳 (II)、碘化鎳 (II)、乙醯基丙酮酸鎳 (II) 等之習知鎳觸媒，但更好為氯化鎳 (II) · DME 錯合物、乙醯基丙酮酸鎳 (II)，又更好為乙醯基丙酮酸鎳 (II)。

[0072] 作為此步驟可使用之溶劑，只要其本身不阻礙反應進行即可。較佳之溶劑為醚系、苯系溶劑，更好之溶劑為四氫呋喃。

[0073] 溶劑可單獨使用，亦可混合複數種溶劑使用。作為其使用量，由於通常亦受反應所用之化合物、及試藥之物性影響，故可根據化合物種類任意設定。較好化合物[2]之濃度為 0.05 至 1M，更好為 0.1 至 0.5M。

[0074] 反應溫度可於 -78°C 至反應溶劑之沸點之任一溫度進行，但較好為自 -20°C 至室溫，更好為 -20°C 至 0°C，又更好於 0°C 進行。

[0075] 反應時間只要邊確認化合物[2]之殘量而決定

即可，但通常可設為自有機鎂試藥[6]添加後 0.5 小時以上 24 小時以下。

[0076] 有機鎂試藥[6]與化合物[2]之「偶合反應」所得之 (S) 體的化合物[4]係作為與 (R) 體之混合物獲得。

[0077] 於特定有機溶劑中使化合物[4]加熱溶解後，藉由放冷析出結晶，使析出之結晶過濾，藉由離心分離等與溶劑分離後進行乾燥，可獲得化合物[4]之結晶。又，再結晶可重複 2 次以上，但通常僅進行 1 次。

[0078] 冷卻時間並未特別限制，但通常為 10 分鐘至 24 小時，較好為 1 至 5 小時。

[0079] 作為化合物[4]之再結晶可使用之溶劑為醇系溶劑、水，較佳之溶劑為甲醇、乙醇、2-丙醇、水，更好之溶劑為乙醇、水。

[0080] 又，結晶化時，根據需要，可使用化合物[4]之種晶。

種晶可藉由刮取 (Spatula) 放入用以結晶化之溶液之容器壁等之本技藝者悉知之方法取得。

[0081] 結晶化溫度並未特別記載時，可自 -20°C 至 60°C 之範圍進行。

[0082] 藉由於本步驟進行再結晶，可以高的光學純度獲得 (S) 體之化合物[4]。且，亦可不於本步驟中進行再結晶，而於轉化為化合物[5]或其製藥學上容許之鹽後進行再結晶，亦可以高的光學純度獲得 (S) 體的化合物

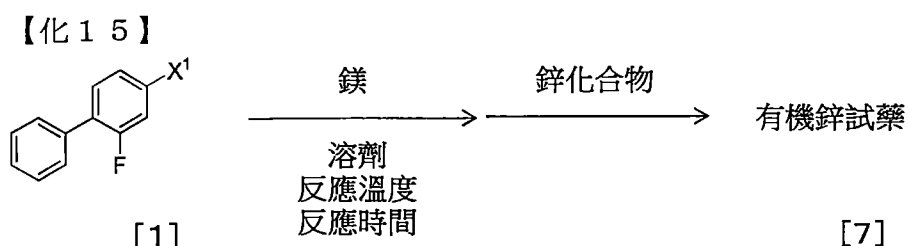
[5]。

[0083]

3. 步驟 (a)，有機鋅試藥 [7] 之調製法

反應流程圖 7

[0084]



此處， X^1 及鋅化合物如前述定義。

[0085] 該步驟中，作為化合物 [1]，可使用 X^1 為鹵原子之化合物 [1]。此處，較好使用 X^1 為氯原子、溴原子或碘原子之化合物 [1]，更好使用 X^1 為溴原子之化合物 [1]。

[0086] 鎂之使用量，理論上只要等莫耳即可，但相對於化合物 [1]，可為 1.0 至 1.3 當量左右。作為鋅化合物可使用溴化鋅、氯化鋅，但較好為溴化鋅。且，鋅化合物之使用量相對於化合物 [1]，可使用 0.3 當量至 1.0 當量，但較佳使用 0.3 當量至 0.5 當量，更好使用 0.5 當量。

[0087] 作為此步驟可使用之溶劑只要其本身不阻礙反應進行即可。較佳之溶劑為醚系溶劑，更佳之溶劑為四氫呋喃、1,4-二噁烷、2-甲基四氫呋喃、二乙醚，又更佳之溶劑為四氫呋喃。

[0088] 溶劑可單獨使用，亦可混合複數種溶劑使用。作為其使用量，由於通常亦受反應所用之化合物、及

試藥之物性影響，故可根據化合物種類任意設定。較好化合物[2]之濃度為 0.05 至 1M，更好為 0.1 至 0.5M。

[0089] 反應溫度較好調整為 0 至 60°C，若需要亦可冷卻或加熱。且調製格林納試藥時，亦可使用碘、1,2-二溴乙烷等之添加劑。

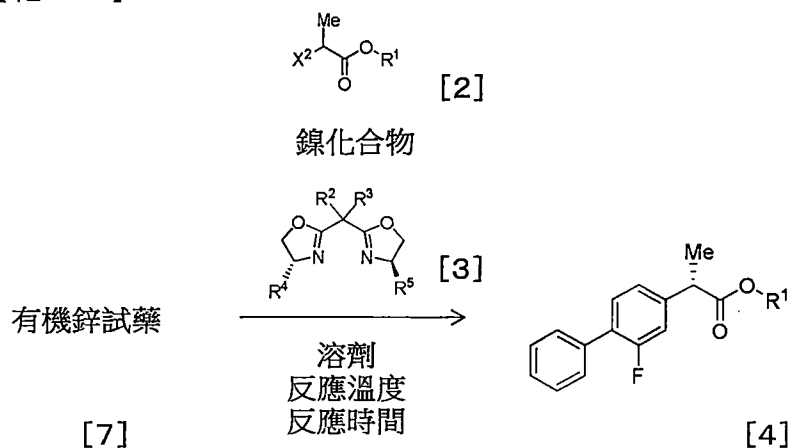
[0090] 反應時間，針對格林納試藥之調製，只要邊確認原料的化合物[1]之殘量而決定即可，但通常可設為自化合物[1]添加後 0.5 小時以上 10 小時以下。較好為 2 至 3 小時。針對有機鋅試藥之調製，較好對格林納試藥添加溴化鋅或氯化鋅後 10 分鐘至 1 小時。

4. 步驟 (b)，自有機鋅試藥[7]之式[4]表示之化合物之製造法

反應流程圖 8

[0091]

【化 1 6】



此處， X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如前述定義。

[0092] 此步驟中，作為化合物[2]，可使用 X^2 為鹵原

子之化合物。此處，較好使用 X^2 為溴原子之化合物[2]。且可使用 R^1 為第三丁基二苯基矽烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-8} 環烷基、苯基、或可經選自取代基群 A1 之 1 至 2 個基取代之苺基之化合物[2]。此處，較好使用 R^1 為第三丁基二苯基矽烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、或可經選自取代基群 A1 之 1 至 2 個基取代之苺基之化合物[2]，更好使用 R^1 為第三丁基二苯基矽烷基、第三丁基、新戊基、第三戊基、環己基、1-甲基-1-苯基乙基或二苯甲基之化合物[2]，又更好使用 R^1 為第三丁基之化合物[2]。

對於化合物[2]反應之有機鋅試藥係使用為使原料之化合物[1]之使用量相對於化合物[2]較好為 1.0 至 1.5 當量。

[0093] 本步驟中，作為化合物[3]，可使用 R^2 及 R^3 獨立為 C_{1-6} 烷基之化合物[3]。此處，較好使用 R^2 及 R^3 均為甲基或乙基之化合物[3]，更好使用均為甲基之化合物[3]。

且，作為化合物[3]，可使用 R^2 、 R^3 及鄰接於該取代基之碳原子可一起形成 C_{3-6} 環烷之化合物[3]。此處，較好使用 R^2 、 R^3 及鄰接於該取代基之碳原子可一起形成環丙烷之化合物[3]。

且，作為化合物[3]，可使用 R^4 及 R^5 獨立為 C_{1-6} 烷基、苺基、苯乙基或可經選自取代基群 A2 之 1 至 2 個基取代之苯基之化合物[3]。此處，較好使用 R^4 及 R^5 均為苯基之化合物[3]。

[0094] 作為之化合物[3]之使用量之上限並未特別限制，但若相對於鎳化合物過量使用，則可良好進行反應。

使用化合物[3]作為觸媒時，其量相對於化合物[2]，為 12mol%以下，較好為 0.036 至 1.20mol%之範圍，更好為 0.12mol%以下，又更好為 0.036 至 0.12 mol%。

鎳化合物之量上限並未特別限制。

使用鎳化合物作為觸媒時，其量相對於化合物[2]，為 10mol%以下，較好為 0.03 至 1.00mol%之範圍，更好為 0.10mol%以下，又更好為 0.03 至 0.10mol%。

[0095] 作為所用之鎳化合物舉例為氯化鎳 (II) · DME 錯合物、氯化鎳 (II)、氯化雙 (三苯膦) 鎳 (II)、碘化鎳 (II)、乙醯基丙酮酸鎳 (II) 等之習知鎳觸媒。

[0096] 作為此步驟可使用之溶劑，只要其本身不阻礙反應進行即可。較佳之溶劑為醚系溶劑、苯系溶劑、酯系溶劑，更好之溶劑為四氫呋喃、1,4-二噁烷、2-甲基四氫呋喃、甲苯、乙酸乙酯，又更佳之溶劑為四氫呋喃。

[0097] 溶劑可單獨使用，亦可混合複數種溶劑使用。作為其使用量，由於通常亦受反應所用之化合物、及試藥之物性影響，故可根據化合物種類任意設定。較好化合物[2]之濃度為 0.05 至 1M，更好為 0.1 至 0.5M。

[0098] 使用添加劑時，可單獨使用亦可混合複數種添加劑使用。作為使用時之添加劑使用量，可根據反應所用之化合物種類任意設定，相對於化合物[1]為 0.1 至 50

當量，較好為 0.5 至 20 當量，更好為 1 至 5 當量。

[0099] 反應溫度可於 -78°C 至反應溶劑之沸點之任一溫度進行，但較好為自 -20°C 至 25°C ，更好為 0°C 至 25°C 進行。

[0100] 反應時間只要邊確認原料化合物之殘量而決定即可，但通常可設為自有機鋅試藥 [7] 添加後 0.5 小時以上 24 小時以下。

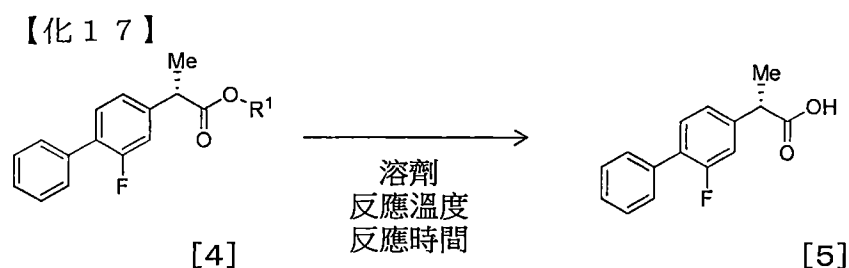
[0101] 有機鋅試藥 [7] 與化合物 [2] 之「偶合反應」所得之 (S) 體的化合物 [4] 係作為與 (R) 體之混合物獲得。

[0102] 如前述，本步驟中藉由於進行再結晶，可以高的光學純度獲得 (S) 體之化合物 [4]。且，亦可不於本步驟中進行再結晶，而於轉化為化合物 [5] 或其製藥學上容許之鹽後進行再結晶，亦可以高的光學純度獲得 (S) 體的化合物 [5]。

5. 步驟 (c)，式 [5] 表示之化合物之製造法

反應流程圖 9

[0103]



此處， R^1 如前述定義。

[0104] 較佳之 R^1 係如前述，但較好 R^1 為第三丁基。

[0105] 作為脫保護步驟，可使用一般悉知之條件（參考 Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, 「有機合成之保護基 (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Forth Edition)」; Wiley Interscience)。

[0106] 本步驟中，作為轉化為化合物[5]，可在酸性條件下進行轉化。

作為所用之酸可使用鹽酸、硫酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、磷酸、甲烷磺酸或對-甲苯磺酸。較好使用鹽酸、硫酸、甲酸、三氟乙酸、甲烷磺酸或對-甲苯磺酸，更好使用甲酸。

[0107] 作為此步驟可使用之溶劑，只要不阻礙反應進行即可。較佳之溶劑為庚烷、甲苯、乙酸、1,4-二噁烷。

[0108] 反應溫度可於室溫至反應溶劑之沸點之任一溫度進行，但較好為自室溫至 80°C 進行。

[0109] 反應時間只要邊確認原料的化合物[4]之殘量而決定即可，但通常可為 0.5 小時以上 40 小時以下。

[0110] 於特定有機溶劑中使化合物[5]加熱溶解後，藉由放冷析出結晶，使析出之結晶過濾，藉由離心分離等與溶劑分離後進行乾燥，可獲得化合物[5]之結晶。又，再結晶可重複 2 次以上，但通常僅進行 1 次。

[0111] 冷卻時間並未特別限制，但通常為 10 分鐘至 24 小時，較好為 1 至 5 小時。

[0112] 作為化合物[5]之再結晶可使用之溶劑為苯系溶劑、烴系溶劑、醇系溶劑、水，較佳之溶劑為甲苯、庚烷、甲醇、乙醇、2-丙醇、水，更好之溶劑為甲苯、庚烷。

本再結晶所使用之溶劑可單獨使用，亦可混合複數種溶劑使用。

[0113] 又，結晶化時，根據需要，可使用化合物[5]之種晶。

種晶可藉由刮取（Spatula）放入用以結晶化之溶液之容器壁等之本技藝者悉知之方法取得。

化合物[5]之種晶亦可藉例如後述之實施例 9-1 中記載之方法獲得。

[0114] 結晶化溫度並未特別記載，可自 -20°C 至 80°C 之範圍進行。

[0115] 藉由上述製造方法獲得之化合物藉由進行習知手段例如再結晶或各種層析等之純化操作可獲得目的物。

[實施例]

[0116] 本發明將藉由以下實施例更詳細說明，但該等不限定本發明，且在不脫離本發明範圍之範圍內亦可進行變化。

[0117] 以下實施例中，矽膠管柱層析係使用填充管柱（GRACE 公司製 Reveleris（註冊商標）Flash

Cartridges Silica，以及 Biotage 公司製之 Biotage（註冊商標）SNAP Cartridges HP-Sphere）。

[0118] 以下實施例中之相分離器係使用 Biotage 公司製之 ISOLUTE（註冊商標）Phase Separator。

[0119] 核磁共振（NMR）光譜係於室溫，以 600MHz（JNM-ECA600，日本電子）、400MHz（AVANCEIII-HD400，BRUKER）測定。本說明書中之化學位移值係相對於內部標準物質（四甲基矽烷）以每百萬份（parts per million）（ δ ）值表示。

[0120] 質譜係藉島津 LCMS-IT-TOF 質譜儀（ESI：電子噴霧離子化法/APCI：大氣壓離子化法雙重）測定。

[0121] 光學純度係藉由使用 Agilent 技術公司製 Agilent 1100 之高速液體層析（HPLC）及使用 Waters 公司製之 Acquity UPC2 之超臨界流體層析（SFC）測定。

[0122] 旋光度係藉由 RUDOLPH RESEARCH ANALYTICAL 公司製 AUTOPOL V 旋光計測定。

[0123] 本說明書中使用之各簡寫意指如下。

s：單峰（singlet）

d：雙重峰（doublet）

t：三重峰（triplet）

q：四重峰（quarter）

m：多重峰（multiplet）

J：耦合常數（coupling constant）

Hz：赫茲（Hertz）

CHLOROFORM-d, CDCl_3 : 氘化氯仿

NMR : 核磁共振

MS : 質譜

ee : 鏡像體過量率

HPLC : 高速液體層析

Et : 乙基

Me : 甲基

Ph : 苯基

MsOH : 甲磺酸、甲烷磺酸

TsOH : 甲苯磺酸、對-甲苯磺酸

TFA : 三氟乙酸

acac : 乙醯基乙酸根

PPh_3 : 三苯膦

TBDPS : 第三丁基二苯基矽烷基

THF : 四氫呋喃

DME : 1,2-二甲氧基乙烷

MgSO_4 : 無水硫酸鎂

rt : 室溫

[0124] 化合物之命名有使用 ACD/Name (ACD/Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.) 等之軟體之情況。

[0125] 本說明書中所謂室溫意指 20 至 30°C。

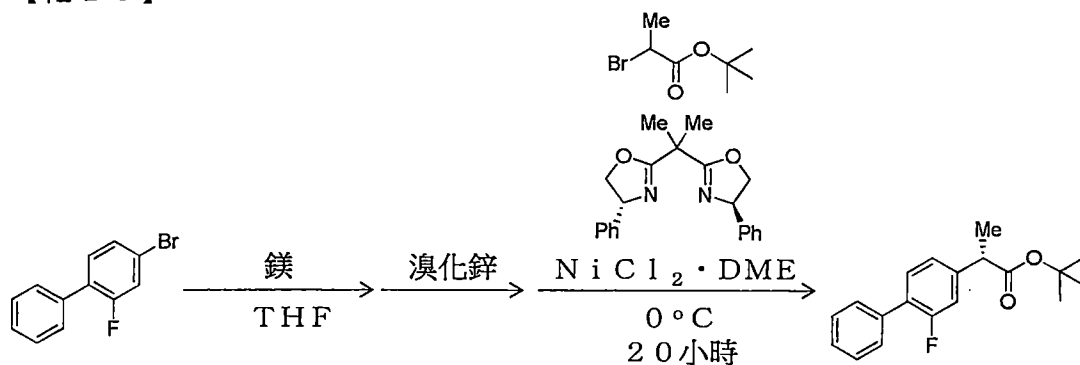
所謂冰冷下係指 0 至 5°C。

實施例 1-1

(S)-2-(2-氟聯苯-4-基)丙酸第三丁酯之製造法

[0126]

【化 1 8】



(1) 於氬氛圍下，於金屬鎂片（116mg，4.78mmol）中添加 4-溴-2-氟聯苯（1.00g，3.98mmol）之 THF 溶液（1.99mL），於室溫攪拌 2 小時，調製格林納試藥。於其中添加溴化鋅（448mg，1.99mmol）之 THF 溶液（3.98mL），於室溫攪拌 30 分鐘，調製有機鋅試藥。

(2) 於氬氛圍下，調製氯化鎳（II）/DME 錯合物（11mg，0.0501mmol）及（R,R）-2,2'-亞異丙基雙（4-苯基-2-噁唑啉）（20mg，0.0598mmol）之 THF（5mL）溶液，其中之 0.306mL（0.0031mmol 之氯化鎳（II）/DME 錯合物、0.0037mmol 之（R,R）-2,2'-亞異丙基雙（4-苯基-2-噁唑啉））；對於 2-溴丙酸第三丁酯，係 0.1mol% 之氯化鎳（II）/DME 錯合物，0.12mol% 之（R,R）-2,2'-亞異丙基雙（4-苯基-2-噁唑啉））係於 0°C 下添加於 2-溴丙酸第三丁酯（640mg，3.06mmol）之 THF 溶液（3.92mL）中，於同溫度攪拌 5 分鐘。進而，於 0°C 滴下上述（1）

調製之有機鋅試藥全量，於同溫度攪拌 20 分鐘。添加飽和氯化銨水溶液後，以氯仿萃取。以相分離器分離有機層，減壓下餾除溶劑。於殘留物中添加甲醇，於室溫攪拌 30 分鐘後，過濾不溶物，濾液減壓下濃縮。所得殘渣以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯=98：2 至 85：15）純化，收集含目的標題化合物之溶離份，減壓下餾除溶劑，獲得無色固體之標題化合物（770mg）。

[0127] 所得化合物之收率記載於以下。

化學收率：84%

所得化合物之 ^1H NMR、MS 記載於以下。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.43 (s, 9 H), 1.48 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 3.64 (q, $J=7.0$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.16 (m, 2 H), 7.33 - 7.40 (m, 2 H), 7.43 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H)。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 323[M+Na] $^+$

[0128] 所得之化合物之光學純度及使用對掌性管柱之 HPLC 分析條件記載於以下。

管柱名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6mm Φ × 250mmL)

溶離液：己烷：乙醇=84：16

流速：1.0mL/分鐘

管柱溫度：40 $^{\circ}\text{C}$

滯留時間：R 體=4.19 分鐘，S 體=4.60 分鐘

光學純度：93%ee (S)

[0129] 關於絕對立體組態，使所得化合物藉由後述之實施例 9-6 之方法衍生為 2-（2-氟聯苯-4-基）丙酸後，參考專利文獻 CN1356304 之記載（ $[\alpha]_D^{20}=+45.1$ （ $c=1$ ，EtOH）），由比旋光度之測定結果決定。

所得 2-（2-氟聯苯-4-基）丙酸之 ^1H NMR、MS、比旋光度之結果記載於以下。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1.52 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 3.75 (q, $J=7.0$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.16 (m, 2 H), 7.29 - 7.43 (m, 4 H), 7.45 - 7.51 (m, 2 H)。

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z : 243[M-H] $^-$

$[\alpha]_D^{20} = +44.9 \pm 0.05$ ($c=1.01$ 、EtOH)

[0130] 所得化合物之使用對掌性管柱之 HPLC 分析條件記載於以下。

管柱名：DAICEL CHIRALPAK AY-H/SFC (4.6mm Φ × 250mmL)

溶離液：甲醇：二氧化碳=10：90

流速：3.0mL/分鐘

管柱溫度：40 $^\circ\text{C}$

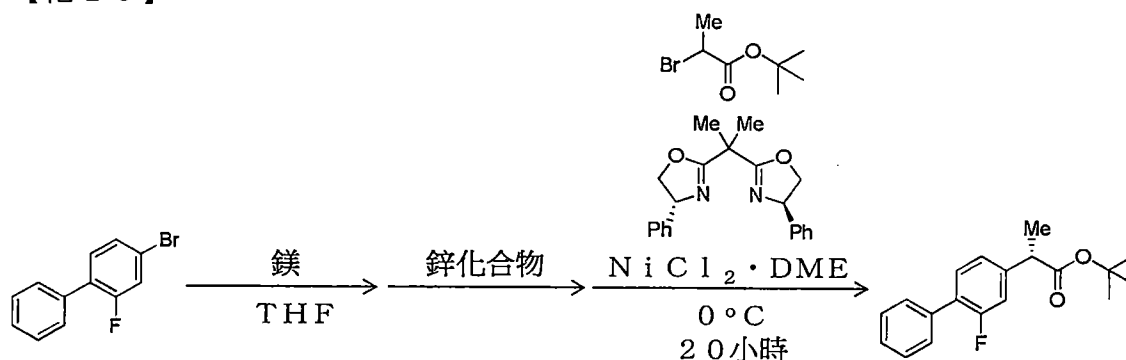
滯留時間：R 體=2.37 分鐘，S 體=3.13 分鐘

光學純度：97%ee (S)

實施例 2-1

[0131]

【化 1 9】



使用 2-溴丙酸第三丁酯 (640mg, 3.06mmol)、氯化鎳 (II) /DME 錯合物 (0.0031mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 0.1mol%)、(R,R)-2,2'-亞異丙基雙 (4-苯基-2-噁唑啉) (0.0037mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 0.12mol%)，與實施例 1-1 同樣之條件下，將溴化鋅變更為氯化鋅實施反應。使用之化合物及其使用量、收率及光學純度示於表 1-1。

[0132]

實施例 2-2

使用 2-溴丙酸第三丁酯 (641mg, 3.07mmol)、氯化鎳 (II) /DME 錯合物 (0.031mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 1.0mol%)、(R,R)-2,2'-亞異丙基雙 (4-苯基-2-噁唑啉) (0.037mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 1.2mol%)，並使用金屬鎂片 (101mg, 4.14mmol) 替代金屬鎂片 (116mg, 4.78mmol) 以外，與實施例 1-1 同樣之條件下，變更溴化鋅之使用量實施反應。使用之化合物及其使用量、收率及光學純度示於表 1-1。

[0133]

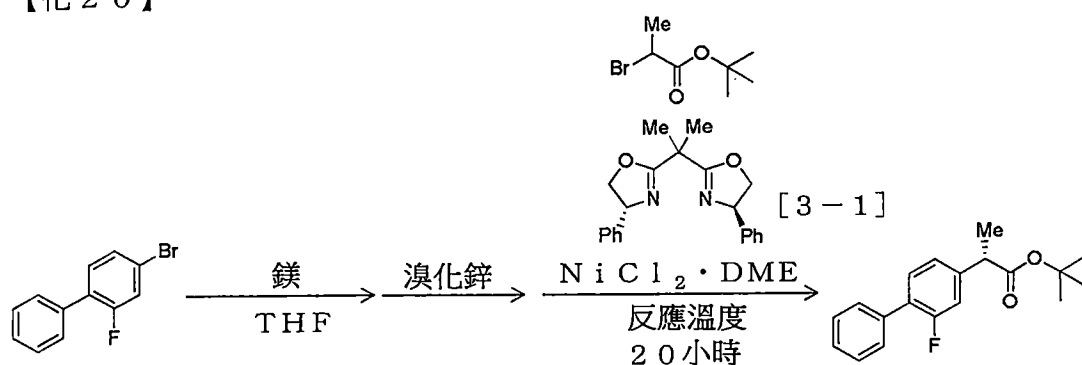
【表 1 - 1】

實施例編號	鋅化合物	鋅化合物量 [mmol]	格林納試藥量 [mmol]	收率[%]	光學收率[%ee] / 絕對組態
2-1	氯化鋅	1.99	3.98	76	92 / (S)
2-2	溴化鋅	1.34	3.99	56	94 / (S)

實施例 3-1 及實施例 3-2

[0134]

【化 2 0】



使用 4-溴-2-氟聯苯（1.007g，3.99mmol）、2-溴丙酸第三丁酯（641mg，3.07mmol）、溴化鋅（1.99mmol），與實施例 1-1 同樣條件下，變更反應溫度，實施反應。使用之化合物及其使用量、收率及光學純度示於表 2-1。

[0135]

實施例 3-3 及實施例 3-4

使用 4-溴-2-氟聯苯（1.007g，3.99mmol）、2-溴丙酸第三丁酯（641mg，3.07mmol）、溴化鋅（1.99mmol），與實施例 1-1 同樣條件下，變更氯化鎳（II）/DME 錯合物及（R,R）-2,2'-亞異丙基雙（4-苯基-2-噁唑啉）（表 2-1 中表示為化合物[3-1]）之使用量（各以相對於 2-溴丙酸第三丁酯之 mol% 表示），實施反應。使用之化合物及

其使用量、收率及光學純度示於表 2-1。

[0136]

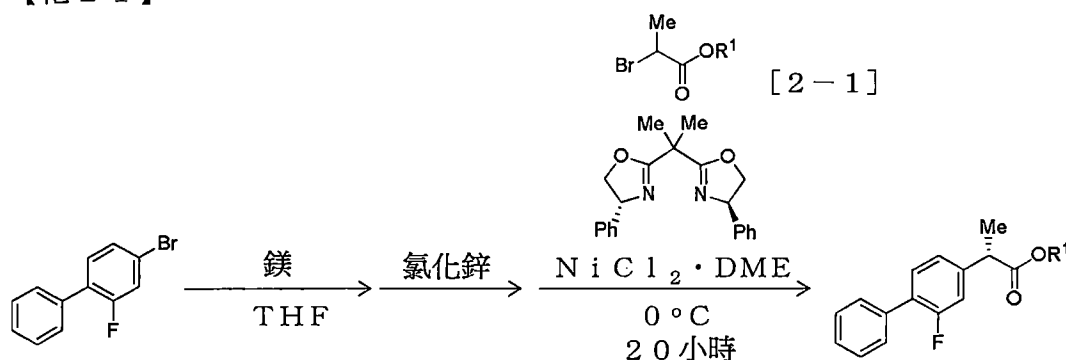
【表 2-1】

實施例編號	NiCl ₂ ·DME [mol%]	化合物 [3-1] [mol%]	反應溫度 [°C]	收率 [%]	光學收率 [%ee] / 絕對組態
3-1	0.1	0.12	25	56	90 / (S)
3-2	0.1	0.12	15	65	93 / (S)
3-3	0.05	0.06	0	55	92 / (S)
3-4	0.03	0.036	0	54	91 / (S)

實施例 4-1 至實施例 4-10

[0137]

【化 2 1】



與實施例 1-1 同樣條件下，作為使用之化合物變更為 2-溴丙酸第三丁酯，實施反應（相對於 2-溴丙酸酯（表 3-1 中表示為化合物 [2-1]，使用 0.1mol% 氯化鎳（II）/DME 錯合物，0.12mol% 之（R,R）-2,2'-亞異丙基雙（4-苯基-2-噁唑啉））。使用之化合物、收率及光學純度示於表 3-1。

[0138]

【表 3-1】

實施例編號	化合物 [2-1] 之 構造： R ¹	收率 [%]	光學純度 [%ee] / 絕對組態
4-1		64	84 / (S)
4-2		83	88 / (S)
4-3		53	96 / (S)
4-4		51	86 / (S)
4-5		75	89 / (S)
4-6		61	84 / (S)
4-7		62	85 / (S)
4-8		66	94 / (S)
4-9		69	88 / (S)
4-10		79	91 / (S)

[0139] 實施例 4-1 中所得之化合物之 ¹H NMR、MS 記載於以下。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.53 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 3.74 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 4.11 - 4.24 (m, 2 H), 7.09 - 7.18 (m, 2 H), 7.35 - 7.47 (m, 4 H), 7.50 - 7.57 (m, 2 H)。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 273[M+H]⁺

實施例 4-1 所得化合物之使用對掌性管柱之 HPLC 分

析條件記載於以下。

管柱名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6mm Φ × 250mmL)

溶離液：己烷：乙醇=84：16

流速：1.0mL/分鐘

管柱溫度：40℃

滯留時間：R 體=5.50 分鐘，S 體=6.18 分鐘

[0140] 實施例 4-2 中所得之化合物之 ^1H NMR、MS 記載於以下。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.88 (s, 9 H), 1.56 (d, J=7.4 Hz, 3 H), 3.73 - 3.85 (m, 3 H), 7.10 - 7.19 (m, 2 H), 7.34 - 7.47 (m, 4 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H)。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 337[M+Na] $^+$

實施例 4-2 所得化合物之使用對掌性管柱之 HPLC 分析條件記載於以下。

管柱名：DAICEL CHIRALPAK AD-3 \times 2 (4.6mm Φ × 150mmL \times 2)

溶離液：己烷：乙醇=96：4

流速：1.0mL/分鐘

管柱溫度：40℃

滯留時間：R 體=4.44 分鐘，S 體=5.54 分鐘

[0141] 實施例 4-3 中所得之化合物之 ^1H NMR、MS 記載於以下。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.80 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.36 - 1.43 (m, 6 H), 1.49 (d, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.70 - 1.83 (m, 2 H), 3.66 (q, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H), 7.34 - 7.47 (m, 4 H), 7.49 - 7.59 (m, 2 H)。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 315[M+H]⁺

實施例 4-3 所得化合物之使用對掌性管柱之 HPLC 分析條件記載於以下。

管柱名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6mm Φ × 250mmL)

溶離液：己烷：乙醇=84：16

流速：1.0mL/分鐘

管柱溫度：40℃

滯留時間：R 體=4.02 分鐘，S 體=4.31 分鐘

[0142] 實施例 4-4 中所得之化合物之 ^1H NMR、MS 記載於以下。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.55 (d, $J=7.2$ Hz, 3 H), 3.79 (q, $J=7.2$ Hz, 1 H), 4.55 - 4.68 (m, 2 H), 5.19 - 5.30 (m, 2 H), 5.82 - 5.95 (m, 1 H), 7.11 - 7.19 (m, 2 H), 7.34 - 7.47 (m, 4 H), 7.50 - 7.57 (m, 2 H)。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 285[M+H]⁺

實施例 4-4 所得化合物之使用對掌性管柱之 HPLC 分析條件記載於以下。

管柱名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6mm Φ × 250mmL)

溶離液：己烷：乙醇=84：16

流速：1.0mL/分鐘

管柱溫度：40℃

滯留時間：R 體=6.18 分鐘，S 體=6.91 分鐘

[0143] 實施例 4-5 中所得之化合物之 ^1H NMR、MS 記載於以下。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.14 - 1.90 (m, 10 H), 1.50 - 1.55 (m, 3 H), 3.72 (q, J=7.3 Hz, 1 H), 4.74 - 4.87 (m, 1 H), 7.10 - 7.18 (m, 2 H), 7.27 - 7.47 (m, 4 H), 7.49 - 7.59 (m, 2 H)。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 327[M+H]⁺

實施例 4-5 所得化合物之使用對掌性管柱之 HPLC 分析條件記載於以下。

管柱名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6mm Φ × 250mmL)

溶離液：己烷：乙醇=84：16

流速：1.0mL/分鐘

管柱溫度：40℃

滯留時間：R 體=4.61 分鐘，S 體=5.15 分鐘

[0144] 實施例 4-6 中所得之化合物之 ^1H NMR、MS 記載於以下。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.66 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 4.00 (q, J=7.0 Hz, 1 H), 7.01 - 7.06 (m, 2 H), 7.19 - 7.28 (m, 3 H), 7.33 - 7.48 (m, 6 H), 7.54 - 7.58

(m, 2 H)。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 343[M+Na]⁺

實施例 4-6 所得化合物之使用對掌性管柱之 HPLC 分析條件記載於以下。

管柱名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6mmΦ × 250mmL)

溶離液：己烷：乙醇=84：16

流速：1.0mL/分鐘

管柱溫度：40℃

滯留時間：R 體=22.7 分鐘，S 體=26.9 分鐘

[0145] 實施例 4-7 中所得之化合物之 ¹H NMR、MS 記載於以下。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.54 - 1.57 (m, 3 H), 3.81 (q, J=7.3 Hz, 1 H), 5.05 - 5.21 (m, 2 H), 7.09 - 7.16 (m, 2 H), 7.26 - 7.39 (m, 7 H), 7.42 - 7.47 (m, 2 H), 7.51 - 7.56 (m, 2 H)。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 357[M+Na]⁺

實施例 4-7 所得化合物之使用對掌性管柱之 HPLC 分析條件記載於以下。

管柱名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6mmΦ × 250mmL)

溶離液：己烷：乙醇=84：16

流速：1.0mL/分鐘

管柱溫度：40℃

滯留時間：S 體=10.5 分鐘，R 體=12.4 分鐘

[0146] 實施例 4-8 中所得之化合物之 ^1H NMR、MS 記載於以下。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.49 (d, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.71 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.73 (q, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.06 - 7.15 (m, 2 H), 7.16 - 7.29 (m, 5 H), 7.32 - 7.49 (m, 4 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H)。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 385[M+Na] $^+$

實施例 4-8 所得化合物之使用對掌性管柱之 HPLC 分析條件記載於以下。

管柱名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6mm Φ \times 250mmL)

溶離液：己烷：乙醇=84：16

流速：1.0mL/分鐘

管柱溫度：40 $^\circ\text{C}$

滯留時間：S 體=8.23 分鐘，R 體=9.19 分鐘

[0147] 實施例 4-9 中所得之化合物之 ^1H NMR、MS 記載於以下。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.56 (d, $J=7.2$ Hz, 3 H), 3.87 (q, $J=7.2$ Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.06 - 7.17 (m, 4 H), 7.20 - 7.40 (m, 10 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H)。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 433[M+Na] $^+$

實施例 4-9 所得化合物之使用對掌性管柱之 HPLC 分

析條件記載於以下。

管柱名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6mmΦ × 250mmL)

溶離液：己烷：乙醇=84：16

流速：1.0mL/分鐘

管柱溫度：40℃

滯留時間：S 體=16.2 分鐘，R 體=17.7 分鐘

[0148] 實施例 4-10 中所得之化合物之 ^1H NMR、MS 記載於以下。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.01 (s, 9 H), 1.58 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 3.88 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 7.12 - 7.21 (m, 2 H), 7.29 - 7.73 (m, 16 H)。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 505[M+Na]⁺

[0149] 針對所得化合物之絕對立體組態，所得化合物，針對實施例 4-1~4-6 係使用後述之實施例 9-6 之方法，針對實施例 4-7~4-10 係使用下述記載之方法，各衍生為 2-(2-氟聯苯-4-基)丙酸後，藉由實施例 1-1 中記載之使用對掌性管柱之 HPLC 分析結果而決定為 S 體。

[0150] 將實施例 4-7 所得之化合物 (100mg) 溶解於甲醇 (3mL) 中，添加 10%鈀/活性碳 (20mg)，於氫氛圍下，於室溫攪拌反應液 3 小時。將反應液以 Celite (註冊商標) 過濾去除不溶物後，減壓濃縮濾液。所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯=90：10 至 85：15) 純化，收集含目的標題化合物之溶離份，減壓下餾除溶劑，

獲得無色固體之 2-(2-氟聯苯-4-基)丙酸 (66mg)。

所得化合物之光學純度以與實施例 1-1 同樣方法，藉由使用對掌性管柱之 HPLC 分析而測定。

光學純度：84%ee (S)

[0151] 將實施例 4-8 所得之化合物 (50mg) 溶解於氯仿 (0.3mL) 中，添加 TFA (0.106mL)，於室溫攪拌反應液 3 小時。於反應液中添加水，以氯仿萃取 2 次。以相分離器分離有機層，減壓下餾除溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯=88：12 至 10：90) 純化，收集含目的標題化合物之溶離份，減壓下餾除溶劑，獲得無色固體之 2-(2-氟聯苯-4-基)丙酸 (29mg)。

所得化合物之光學純度以與實施例 1-1 同樣方法，藉由使用對掌性管柱之 HPLC 分析而測定。

光學純度：95%ee (S)

[0152] 將實施例 4-9 所得之化合物 (57mg) 溶解於氯仿 (0.3mL) 中，添加 TFA (0.106mL)，於室溫攪拌反應液 3 小時，於 60°C 攪拌 3 小時。於反應液中添加水，以氯仿萃取 2 次。以相分離器分離有機層，減壓下餾除溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯=88：12 至 10：90) 純化，收集含目的標題化合物之溶離份，減壓下餾除溶劑，獲得無色固體之 2-(2-氟聯苯-4-基)丙酸 (34mg)。

所得化合物之光學純度以與實施例 1-1 同樣方法，藉由使用對掌性管柱之 HPLC 分析而測定。

光學純度：89%ee (S)

[0153] 將實施例 4-10 所得之化合物 (30mg) 溶解於四氫呋喃中，添加氟化 n-丁基銨 /1M 四氫呋喃 (0.124mL)，於室溫攪拌反應液 8 小時。於反應液中添加水與 1M 鹽酸將 pH 自 3 調整為 4 後，以氯仿萃取 2 次。以相分離器分離有機層後，減壓下餾除溶劑，獲得無色固體之 2-(2-氟聯苯-4-基)丙酸 (30mg)。

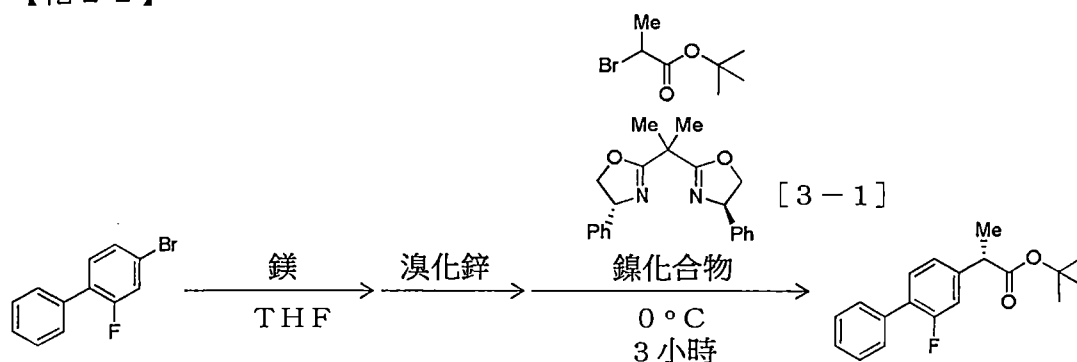
所得化合物之光學純度以與實施例 1-1 同樣方法，藉由使用對掌性管柱之 HPLC 分析而測定。

光學純度：91%ee (S)

實施例 5-1 至實施例 5-4

[0154]

【化 2 2】



與實施例 1-1 同樣條件下，使用有機鋅試藥之 THF 溶液 6.0mL (相對於 1.36mmol 之 2-溴丙酸第三丁酯為 0.90 當量) 及 (R,R)-2,2'-亞異丙基雙(4-苯基-2-噁唑啉) (表 4-1 中表示為化合物 [3-1]，使用量係以相對於 2-溴丙酸第三丁酯之 mol%，表示於表 4-1)，且變更作為使用之

化合物的氯化鎳 (II) /DME 錯合物及其使用量 (以相對於 2-溴丙酸第三丁酯之 mol%表示)，實施反應。使用之化合物及其使用量、收率及光學純度示於表 4-1。

又，本實施例中，關於氯化鎳 (II) /DME 錯合物及化合物[3-2]係與實施例 1-1 同樣，預先調製該等化合物之 THF 溶液，根據反應需要量取而使用。

[0155]

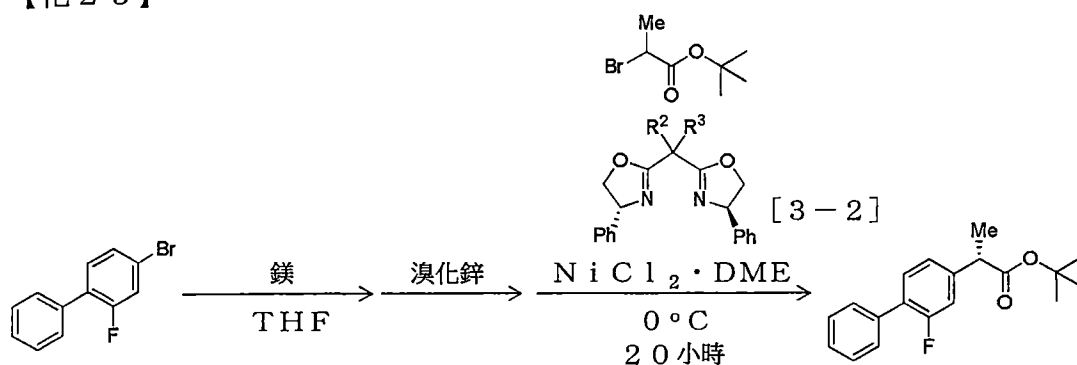
【表 4-1】

實施例編號	鎳化合物	鎳化合物量 [mol%]	化合物[3-1] [mol%]	收率[%]	光學收率[%ee] / 絕對組態
5-1	NiCl ₂	0.31	0.38	65	92 / (S)
5-2	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	0.10	0.12	67	94 / (S)
5-3	NiI ₂	0.30	0.38	68	93 / (S)
5-4	Ni(acac) ₂	0.10	0.12	65	93 / (S)

實施例 6-1 及實施例 6-2

[0156]

【化 2 3】






使用 4-溴-2-氟聯苯 (999mg, 3.98mmol)、2-溴丙酸第三丁酯 (640mg, 3.06mmol)、溴化鋅 (2.9mmol)、氯化鎳 (II) /DME 錯合物 (0.0031mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 0.1mol%)，與實施例 1-1 同樣條件下，變

更作為使用之化合物之 (R,R)-2,2'-亞異丙基雙(4-苯基-2-噁唑啉)，實施反應。使用之化合物(表 5-1 中表示為化合物[3-2])及其使用量(以相對於 2-溴丙酸第三丁酯之 mol%表示)、收率及光學純度示於表 5-1。

又，本實施例中，針對氯化鎳(II)/DME 錯合物與化合物[3-2]係與實施例 1-1 同樣，預先調製該等化合物之 THF 溶液，根據反應需要量取而使用。

[0157]

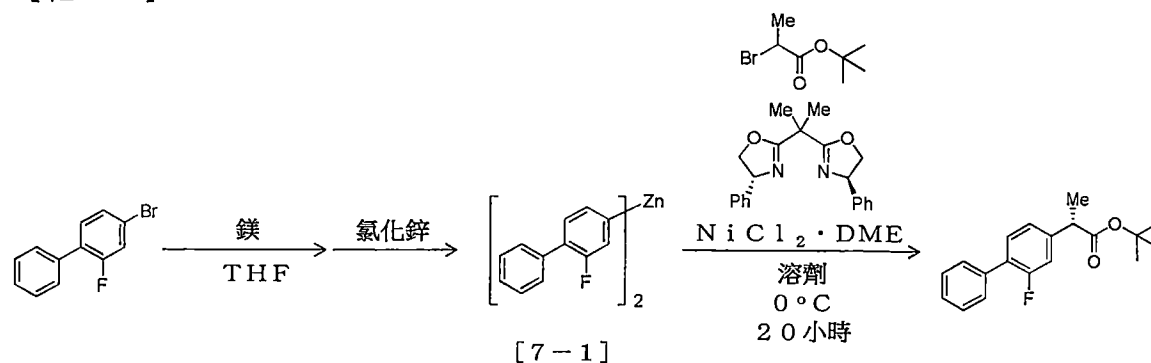
【表 5-1】

實施例編號	化合物[3-2]之構造： 	化合物[3-2]之當量 [mol%]	收率 [%]	光學純度 [%ee] / 絕對組態
6-1		0.12	48	91 / (S)
6-2		0.12	64	88 / (S)

實施例 7-1 至實施例 7-5

[0158]

【化 2 4】



與實施例 1-1 同樣條件下，將 2-溴丙酸第三丁酯之使用量設為 209mg (1.0mmol)，有機鋅試藥(化合物[7-1])

) 之 THF 溶液 1.5ml (0.341 mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 0.68 當量)、氯化鎳 (II) /DME 錯合物 (0.0010mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 0.1mol%)、(R,R) -2,2'-亞異丙基雙 (4-苯基-2-噁唑啉) (0.0012mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 0.12mol%) , 變更使用之溶劑, 實施反應。使用之溶劑、收率及光學純度示於表 6-1。

又, 化合物 [7-1], 如前述, 對於調整之有機鎂試藥, 使用 0.5 當量之氯化鋅進行調整。

[0159]

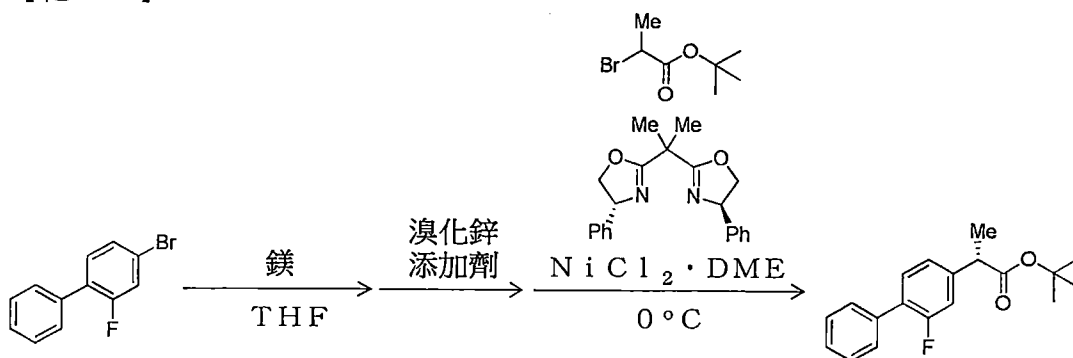
【表 6-1】

實施例編號	溶劑	收率 [%]	光學收率 [%ee] / 絕對組態
7-1	THF	62	92 / (S)
7-2	1,4-二噁烷	55	93 / (S)
7-3	2-MeTHF	58	93 / (S)
7-4	甲苯	61	93 / (S)
7-5	乙酸乙酯	60	92 / (S)

實施例 8-1

[0160]

【化 2 5】



上述反應流程圖中「添加劑」係乙酸乙酯或溴化鋰。

與實施例 1-1 同樣條件下，調製有機鋅試藥後，添加乙酸乙酯（相對於 2-溴-2-聯苯為 20 倍量）與 THF 作成混合溶劑，實施與 2-溴丙酸第三丁酯之偶合反應 3 小時。且，未藉由矽膠管柱層析純化，使用乙醇-水（3：1）之混合溶劑再結晶而進行純化。

所得化合物之收率記載於以下。

化學收率：75%

所得化合物之光學純度記載於以下。

光學純度：99%ee (S)

[0161]

實施例 8-2

與實施例 1-1 同樣條件下，調製有機鋅試藥後，添加溴化鋰（相對於 2-溴-2-聯苯為 1 當量），實施與 2-溴丙酸第三丁酯之偶合反應 2 小時。

所得化合物之收率記載於以下。

化學收率：55%

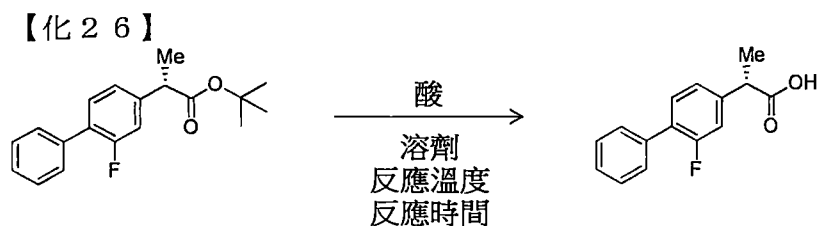
所得化合物之光學純度記載於以下。

光學純度：89%ee (S)

實施例 9-1

(S)-2-(2-氟聯苯-4-基)丙酸之製造法

[0162]



於 (S) -2- (2- 氟 聯 苯 -4- 基) 丙 酸 第 三 丁 酯 (37.0g , 123mmol) 中 添 加 庚 烷 (111mL) 、 甲 酸 (111mL) ， 於 室 溫 攪 拌 20 小 時 。 添 加 甲 苯 (74mL) 、 水 (111mL) ， 於 內 溫 50℃ 攪 拌 1 小 時 。 分 離 有 機 層 後 ， 以 水 (111mL , 50℃) 洗 淨 。 於 有 機 層 中 添 加 庚 烷 (333mL) ， 升 溫 至 內 溫 70℃ 而 溶 解 。 攪 拌 放 冷 ， 於 60℃ 添 加 由 下 述 獲 得 之 種 晶 ， 於 室 溫 攪 拌 1 小 時 ， 於 冰 冷 下 攪 拌 1 小 時 。 取 出 析 出 之 固 體 ， 以 庚 烷 (148mL , 5℃) 洗 淨 。 所 得 固 體 於 減 壓 下 乾 燥 ， 獲 得 無 色 粉 末 之 標 題 化 合 物 (25.5g) 。 關 於 收 率 及 光 學 純 度 示 於 表 7-1 。

所 得 化 合 物 之 ^1H NMR 、 MS 記 載 於 以 下 。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.52 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.75 (q, J=7.0 Hz, 1 H), 7.08 - 7.16 (m, 2 H), 7.29 - 7.43 (m, 4 H), 7.45 - 7.51 (m, 2 H)。

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 243[M-H]⁻

所 得 化 合 物 之 使 用 對 掌 性 管 柱 之 HPLC 分 析 條 件 記 載 於 以 下 。

管 柱 名 : DAICEL CHIRALPAK AY-H/SFC (4.6mm Φ × 250mmL)

溶 離 液 : 甲 醇 : 二 氧 化 碳 = 10 : 90

流速：3.0mL/分鐘

管柱溫度：40℃

[0163] 此處，實施例 9-1 所用之種晶係藉由以下方法取得。

使用 (S) -2- (2-氟聯苯-4-基) 丙酸第三丁酯 (4.88g, 16.2mmol)，以與實施例 9-1 同樣方法反應，實施後處理，所得有機層減壓濃縮。所得殘渣以內溫 90℃ 溶解於甲苯 (4.9mL)、庚烷 (49mL)，攪拌放冷，於室溫攪拌 1 小時，於冰冷下攪拌 1 小時。濾取析出之固體，以庚烷 (19.5mL, 5℃) 洗淨。所得固體減壓下乾燥，獲得無色粉末之 (S) -2- (2-氟聯苯-4-基) 丙酸 (3.51g, 光學純度 99%ee (S))。所得粉末中之 1g 以內溫 70℃ 溶解於甲苯 (2mL)、庚烷 (12mL)，攪拌放冷，於室溫攪拌 1 小時，於冰冷下攪拌 1 小時。濾取析出之固體，以庚烷 (4mL, 5℃) 洗淨。所得固體減壓下乾燥，獲得無色粉末之 (S) -2- (2-氟聯苯-4-基) 丙酸 (950mg)，將此作為種晶。

[0164]

實施例 9-2 至實施例 9-9

與實施例 9-1 同樣條件下，變更反應溫度、反應時間、使用之酸與溶劑，實施反應。使用之化合物、收率及光學純度示於表 7-1。

[0165]

【表 7-1】

實施例編號	酸	溶劑	反應溫度 [°C]	時間 [小時]	收率[%]	光學純度[%ee] / 絕對組態
9-1	甲酸	庚烷	rt	20	85	>99 / (S)
9-2	甲酸	無	rt	20	90	>99 / (S)
9-3	三氟乙酸	甲苯	rt	20	91	99 / (S)
9-4	鹽酸	1,4-二噁烷	rt	40	78	99 / (S)
9-5	濃鹽酸	乙酸	rt	40	84	99 / (S)
9-6	10% 硫酸水溶液	乙酸	80	2	89	99 / (S)
9-7	甲磺酸單水合物	甲苯	80	2	93	99 / (S)
9-8	甲磺酸	甲苯	rt	1	90	99 / (S)
9-9	88% 甲酸水溶液	甲苯	80	5	92	99 / (S)

[0166]

實施例 10-1

與實施例 1-1 (1) 同樣條件下，未添加溴化鋅，代替有機鋅試藥而調製格林納試藥。使用調製之格林納試藥 (47.8mmol)、2-溴丙酸第三丁酯 (10g, 47.8mmol)、氯化鎳 (II) /DME 錯合物 (0.478mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 1mol%)、(R,R)-2,2'-亞異丙基雙 (4-苯基-2-噁唑啉) (0.574mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 1.2mol%)，與實施例 1-1 (2) 同樣條件下，將反應溫度設為 -20°C，反應時間 24 小時，實施偶合反應。

所得化合物之收率記載於以下。

化學收率：72%

所得化合物之光學純度記載於以下。

光學純度：86%ee (S)

[0167]

實施例 10-2

與實施例 1-1 (1) 同樣條件下，未添加溴化鋅，代替有機鋅試藥而調製格林納試藥。使用調製之格林納試藥

(12mmol) 、 2-溴丙酸第三丁酯 (2.09g , 10mmol) 、 氯化鎳 (II) /DME 錯合物 (0.1mmol , 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 1mol%) 、 (R,R) -2,2'-亞異丙基雙 (4-苯基-2-噁唑啉) (0.12 mmol , 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 1.2mol%) , 與實施例 1-1 (2) 同樣條件下 , 將反應溫度設為 -20°C , 反應時間 24 小時 , 實施偶合反應。

所得化合物之收率記載於以下。

化學收率 : 89%

所得化合物之光學純度記載於以下。

光學純度 : 87%ee (S)

[0168]

實施例 10-3

與實施例 1-1 (1) 同樣條件下 , 未添加溴化鋅 , 代替有機鋅試藥而調製格林納試藥。使用調製之格林納試藥 (10mmol) 、 2-溴丙酸第三丁酯 (2.09g , 10mmol) 、 氯化鎳 (II) /DME 錯合物 (0.05mmol , 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 0.5mol%) 、 (R,R) -2,2'-亞異丙基雙 (4-苯基-2-噁唑啉) (0.06mmol , 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 0.6mol%) , 與實施例 1-1 (2) 同樣條件下 , 將反應溫度設為 -10°C , 反應時間 3 小時 , 實施偶合反應。

所得化合物之收率記載於以下。

化學收率 : 72%

所得化合物之光學純度記載於以下。

光學純度 : 87%ee (S)

[0169]

實施例 10-4

與實施例 1-1 (1) 同樣條件下，未添加溴化鋅，代替有機鋅試藥而調製格林納試藥。使用調製之格林納試藥 (10mmol)、2-溴丙酸第三丁酯 (2.09g, 10mmol)、氯化鎳 (II) /DME 錯合物 (0.1mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 1mol%)、(R,R)-2,2'-亞異丙基雙 (4-苯基-2-噁唑啉) (0.12 mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 1.2mol%)，與實施例 1-1 (2) 同樣條件下，將反應溫度設為 -10°C，反應時間 3 小時，實施偶合反應。

所得化合物之收率記載於以下。

化學收率：73%

所得化合物之光學純度記載於以下。

光學純度：89%ee (S)

[0170]

實施例 10-5

與實施例 1-1 (1) 同樣條件下，未添加溴化鋅，代替有機鋅試藥而調製格林納試藥。使用調製之格林納試藥 (10mmol)、2-溴丙酸第三丁酯 (2.09g, 10mmol)、氯化鎳 (II) /DME 錯合物 (0.1mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 1mol%)、(R,R)-2,2'-亞異丙基雙 (4-苯基-2-噁唑啉) (0.12 mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 1.2mol%)，與實施例 1-1 (2) 同樣條件下，於反應時間 3 小時，實施偶合反應。

所得化合物之收率記載於以下。

化學收率：72%

所得化合物之光學純度記載於以下。

光學純度：86%ee (S)

[0171]

實施例 10-6

與實施例 1-1 (1) 同樣條件下，未添加溴化鋅，代替有機鋅試藥而調製格林納試藥。使用調製之格林納試藥 (10mmol)、氯化鎳 (II) /DME 錯合物 (0.1mmol，相對於 2-氯丙酸第三丁酯為 1mol%)、(R,R)-2,2'-亞異丙基雙 (4-苯基-2-噁唑啉) (0.12 mmol，相對於 2-氯丙酸第三丁酯為 1.2mol%)，與實施例 1-1 (2) 同樣條件下，將 2-溴丙酸第三丁酯代替為 2-氯丙酸第三丁酯 (1.65g，10mmol)，於反應時間 24 小時，實施偶合反應。

化學收率：60%

所得化合物之光學純度記載於以下。

光學純度：94%ee (S)

[0172]

實施例 10-7

與實施例 1-1 (1) 同樣條件下，未添加溴化鋅，代替有機鋅試藥而調製格林納試藥。使用調製之格林納試藥 (10mmol)、氯化鎳 (II) /DME 錯合物 (0.1mmol，相對於 2-氯丙酸第三丁酯為 1mol%)、(R,R)-2,2'-亞異丙基雙 (4-苯基-2-噁唑啉) (0.12 mmol，相對於 2-氯丙酸

第三丁酯為 1.2mol%)，與實施例 1-1 (2) 同樣條件下，將 2-溴丙酸第三丁酯代替為 2-氯丙酸乙酯 (1.37g, 10mmol)，於反應時間 24 小時，實施偶合反應。

所得化合物之收率記載於以下。

化學收率：79%

所得化合物之光學純度記載於以下。

光學純度：85%ee (S)

[0173]

實施例 10-8

與實施例 1-1 (1) 同樣條件下，未添加溴化鋅，代替有機鋅試藥而調製格林納試藥。使用調製之格林納試藥 (2.0mmol)、2-溴丙酸第三丁酯 (0.42g, 2.0mmol)、氯化鎳 (II) /DME 錯合物 (0.1mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 5mol%)，與實施例 1-1 (2) 同樣條件下，替代 (R,R) -2,2'-亞異丙基雙 (4-苯基-2-噁唑啉) 而使用 (R,R) -2,2'- (戊烷-3,3-二基) 雙 (4-苯基-2-噁唑啉) (0.12 mmol, 相對於 2-溴丙酸第三丁酯為 6mol%)，於反應溫度 -20°C，反應時間 3 小時，實施與 2-溴丙酸第三丁酯之偶合反應。

所得化合物之收率記載於以下。

化學收率：53%

所得化合物之光學純度記載於以下。

光學純度：90%ee (S)

[產業上之可利用性]

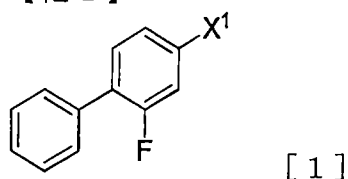
[0174] 藉由本發明，可以高的光學純度製造作為醫藥品有用之光學活性 2-（2-氟聯苯-4-基）丙酸。

申請專利範圍

1. 一種光學活性之 2- (2-氟聯苯-4-基) 丙酸或其製藥學上容許之鹽之製造法，其特徵係包含下述 (a) ~ (c) 步驟：

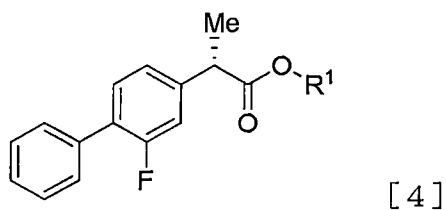
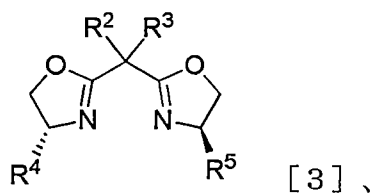
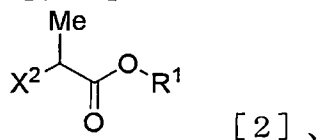
(a) 包含使式[1]表示之化合物與鎂反應，調製有機金屬試藥之步驟；

【化 1】



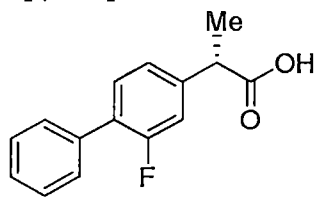
(b) 於觸媒量之鎳化合物及觸媒量之式[3]表示之光學活性之化合物存在下，使式[2]表示之化合物與在步驟 (a) 中所調製之有機金屬試藥反應，獲得式[4]表示之化合物之步驟，及

【化 2】



(c) 將所得之式[4]表示之化合物轉化成式[5]表示之化合物或其製藥學上容許之鹽之步驟，

【化3】



[5]

又，上述 (a) ~ (c) 步驟中，上述式[1]至[5]中，

X^1 表示鹵原子，

X^2 表示鹵原子，

R^1 表示第三丁基二苯基矽烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-8} 環烷基、苯基、或可經選自取代基群 A1 之 1 至 2 個基取代之苄基，

R^2 及 R^3 獨立表示 C_{1-6} 烷基，

或 R^2 、 R^3 及鄰接於該取代基之碳原子可一起形成 C_{3-6} 環烷，

R^4 及 R^5 獨立表示 C_{1-6} 烷基、苄基、苯乙基或可經選自取代基群 A2 之 1 至 2 個基取代之苯基，

其中，取代基群 A1 表示由 C_{1-6} 烷基及苯基所成之群，

取代基群 A2 表示由鹵原子、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷氧基及苯基所成之群。

2. 如請求項 1 之製造法，其中步驟 (a) 中，使式[1]表示之化合物與鎂反應後，進而與氯化鋅或溴化鋅反應而調製有機金屬試藥。

3. 如請求項 1 或 2 之製造法，其中步驟 (b) 中式[2]表示之化合物中， R^1 為 C_{1-6} 烷基。

4. 如請求項 3 之製造法，其中步驟 (b) 中式[2]表示之化合物中， R^1 為第三丁基。

5. 如請求項 2~4 中任一項之製造法，其中步驟 (b) 中，相對於式[2]表示之化合物，使用之鎳化合物之觸媒量為 0.03 至 1.00mol%，使用之式[3]表示之光學活性化合物之觸媒量為 0.036 至 1.20mol%。

6. 如請求項 1、3 或 4 之製造法，其中步驟 (b) 中，相對於式[2]表示之化合物，使用之鎳化合物之觸媒量為 0.50 至 1.00mol%，使用之式[3]表示之光學活性化合物之觸媒量為 0.60 至 1.20mol%。

7. 如請求項 2~5 中任一項之製造法，其中步驟 (b) 中，反應溫度為 0 至 25°C。

8. 如請求項 1、3、4 或 6 之製造法，其中步驟 (b) 中，反應溫度為 -20 至 0°C。

9. 如請求項 1~8 中任一項之製造法，其中步驟 (c) 中，將式[4]表示之化合物轉化成式[5]表示之化合物之步驟係在酸性條件下轉化。