



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 278 305**

51 Int. Cl.:
C07C 29/00 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04712518 .2**
86 Fecha de presentación : **19.02.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1599433**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **30.11.2005**

54 Título: **Proceso para preparar las formas enantiómeras de derivados de 1,3-ciclohexanodiol en configuración cis.**

30 Prioridad: **27.02.2003 DE 103 08 350**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

73 Titular/es: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es: **Holla, Wolfgang y**
Keil, Stefanie

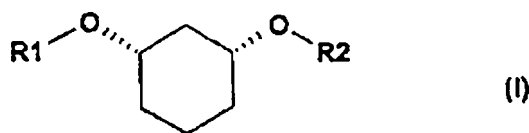
74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar las formas enantiómeras de derivados de 1,3-ciclohexanodiol en configuración cis.

La invención se refiere a un proceso para preparar ciclohexanoles 1,3 disustituidos quirales, no racémicos y en configuración cis de la fórmula (I)



Diversos derivados de ciclohexano 1,3-disustituidos, en configuración cis, sustituidos (compuestos de la fórmula (I) donde $R^1 \neq R^2$) son componentes centrales o precursores de los principios activos medicamentosos que se describen en el documento WO 03/020269 y generalmente son adecuados para tratar trastornos del metabolismo de los lípidos, diabetes de tipo II y síndrome X, entre otros.

Las síntesis que se describen en la solicitud de patente 03/020269 de los derivados de 1,3-ciclohexano no racémicos, en configuración cis, no pueden considerarse procesos industriales. Por ejemplo, no pueden realizarse de forma segura alquilaciones con NaH/DMF a una escala de muchos kg (C&EN, 13 de septiembre de 1982, 5). Además, la alquilación por el método de Bu_2SnO a escala industrial conlleva un coste inaceptablemente alto e inconvenientes; la separación de los compuestos de estaño de los productos deseados es muy difícil y habitualmente incompleta aunque se usen métodos de separación cromatográficos. La eliminación de los compuestos de estaño es otro problema y un factor que contribuye al coste. De forma similar, la separación de los enantiómeros (disociación de los racematos) por cromatografía en fase quiral es asimismo compleja y es demasiado cara. Además, para la separación cromatográfica de enantiómeros es necesario que el compuesto racémico esté presente con una buena pureza química, lo cual puede conseguirse en muchos casos por una cromatografía previa adicional.

Otros métodos que se han descrito en la bibliografía para sintetizar componentes de cis-1,3-ciclohexanodiol o sus derivados tales como, por ejemplo, la apertura de epoxiciclohexanos (P. Crotti, V. Di Bussolo, L. Favero, M. Pineschi, F. Marianucci, G. Renzi, G. Amici, G. Roselli, *Tetrahedron* **2000**, 56, 7513-7524 y bibl. cit.) o la hidrobromación catalizada por metales de derivados de ciclohexeno (J.A. Brinkmann, T.T. Nguyen, J.R. Sowa, Jr., *Org. Lett.* **2000**, 2, 981-983; C.E. Garrett, G.C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1370-1371) son predominantemente insatisfactorios en relación con la regioselectividad y la estereoselectividad. Además, el número total de etapas es claramente mayor. Por tanto, no pueden considerarse procesos industriales.

De forma similar, la síntesis de derivados de cis-1,3-ciclohexanodiol a partir de cis,cis-1,3,5-ciclohexanotriol o de derivados de cis,cis-1,3,5-ciclohexanotriol (L. Dumortier, M. Carda, J. Van der Eycken, G. Snatzke, M. Vanderwalle, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 789-792; H. Suemune, K. Matsuno, M. Uchida, K. Sakai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 297-306) son muy complicadas y poco económicas como consecuencia del alto número de etapas y, por lo tanto, son inadecuadas para uso industrial.

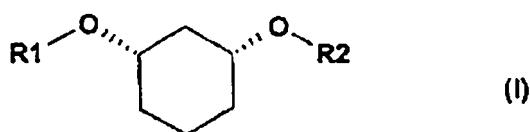
La reacción enzimática de la mezcla cis/trans de 1,3-ciclohexanodiol con tiooctanoato de S-etilo no puede considerarse tampoco un proceso industrial. Aparte del problema del olor que apenas puede evitarse cuando se trabaja con los compuestos de azufre y del hecho de que para conseguir la conversión requerida, tiene que retirarse de forma continua el etanol que se libera, la reacción descrita conduce a una mezcla de 9 formas isoméricas o derivados de ciclohexanodiol, es decir los isómeros que no han reaccionado (S,S)-diol, (R,R)-diol y (R,S)-diol, también los productos monoacilados (S,S)-mono-octanoato, (R,R)-mono-octanoato y (R,S)-mono-octanoato, y en tercer lugar el grupo de los productos diacilados (S,S)-dioctanoato, (R,R)-dioctanoato y (R,S)-dioctanoato. El (R,S)-mono-octanoato en configuración cis, monoacilado, ópticamente activo, constituye sólo una fracción de aproximadamente 12% en la fracción de los ciclohexanodiol monoacilados. No se ha descrito una preparación y aislamiento de este producto a escala preparativa, pero en vista de las relaciones de cantidades y el problema de separación indicado, no puede ser económica. Además, se sabe que los compuestos di- o polihidroxílicos parcialmente acilados tienden a experimentar migraciones de grupos acilo. Cuando esto ocurre, por ejemplo, en el transcurso de la purificación del (R,S)-mono-octanoato (por ejemplo, en la cromatografía en gel de sílice o en extracciones acuosas) o en el transcurso de una reacción posterior (por ejemplo, durante la alquilación del grupo hidroxilo libre), esto conduce a una clara reducción de la pureza óptica o de la racemización.

Los (R,S)-dioles en configuración cis y los compuestos (R,S) diacilados no son ópticamente activos y, por lo tanto, no son de interés.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención era desarrollar un proceso que no tenga los inconvenientes mencionados.

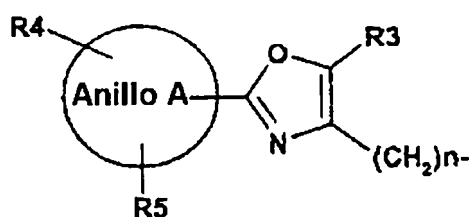
ES 2 278 305 T3

Objeto de la presente invención es desarrollar un proceso para preparar un compuesto no racémico, quiral, de la fórmula I



en la que:

R¹ es



en donde significan:

anillo A fenilo, un anillo heteroaromático de 5-12 miembros que puede contener de uno a cuatro heteroátomos del grupo N, O o S, un anillo aromático de 8 a 14 miembros, cicloalquilo (C₃-C₈);

R³ H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo;

R⁴, R⁵ H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, OCF₂H, OCF₂-CF₃, OCF₂-CHF₂, SCF₃, O-fenilo, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-alquil (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₃);

n 1 a 3;

y

R² alquilo (C₁-C₈), donde uno o más grupos CH₂ en los grupos alquilo pueden estar reemplazados por O, CO, S, SO o SO₂, y alquilo que puede estar mono- a trisustituido con F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHBoc, NH-CO-C(CH₃)₃, hidroxilo, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), COOH, CO-benzoxi, CO-O-alquilo (C₁-C₆), tetrazol, tiazolidin-2,4-diona, indol y arilo (C₁-C₆), donde tiazolidin-2,4-diona y arilo, a su vez, pueden estar sustituidos con F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C(CH₃)₃, hidroxilo, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), COOH, CO-benzoxi, CO-O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆) o tetrazol;

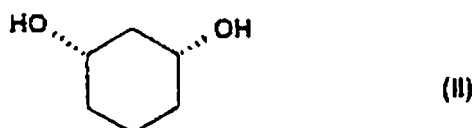
R² un grupo protector de OH (GP) tal como, por ejemplo, benciloximetilo, bencilo, para-metoxibencilo o terc-butil-dimetilsililo;

caracterizado porque

A)

a) alquilación (alk-R²/alk-GP)

se hace reaccionar cis-1,3-ciclohexanodiol de la fórmula (II)



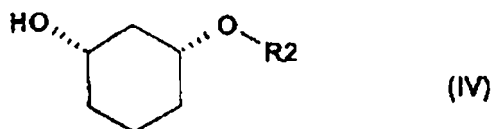
con un compuesto de la fórmula (III)



en la que R^2 es como se ha definido anteriormente, y

X^1 representa Cl, Br, I, OMs (O-mesilo), OTs (O-tosilo), OTf (O-triflato);

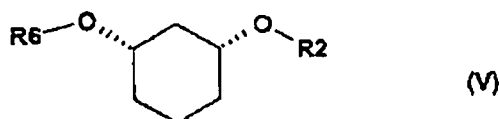
en presencia de bases en un disolvente adecuado para dar un compuesto racémico de la fórmula (IV)



en la que R^2 es como se ha definido anteriormente:

b1) formación enzimática de éster (FE) + separación (S)

se someten los compuestos obtenidos de la fórmula (IV) a una formación enzimática de éster (FE) estereoselectiva, donde los alcoholes se mezclan con un donador de acilo, por ejemplo un éster de vinilo $R^6-O-CH=CH_2$ o un anhídrido de ácido R^6-O-R^6 , donde R^6 es como se ha definido anteriormente, y con la enzima en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, diclorometano, y la mezcla resultante se agita a una temperatura de -20 a 80°C y, después de finalizar la reacción, está presente un estereoisómero en forma de un éster de la fórmula (V)



en la que

R^6 es C(=O)-alquilo (C_1-C_{16}), C(=O)-alquenilo (C_2-C_{16}), C(=O)-alquinilo (C_3-C_{16}), C(=O)-cicloalquilo (C_3-C_{16}), donde uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno y pueden estar sustituidos con 1-3 sustituyentes del grupo F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , hidroxilo, metoxi, etoxi, fenilo, CO-O-alquilo (C_1-C_4) y CO-O-alquenilo (C_2-C_4), que a su vez pueden estar sustituidos con 1-3 sustituyentes del grupo F, Cl, Br, CF_3 , y

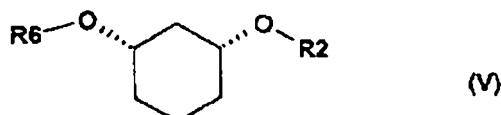
R^2 es como se ha definido anteriormente,

y el otro estereoisómero está presente sin cambios como alcohol de la fórmula (IV) y, por lo tanto, se pueden separar entre sí utilizando sus diferentes propiedades químicas y físico-químicas (por ejemplo, valores de R_f o diferencias de solubilidad en agua u otros disolventes) (separación S), por ejemplo por una simple cromatografía sobre gel de sílice, por extracción (por ejemplo en heptano/metanol o en disolvente orgánico/agua) o también por una reacción química posterior adicional, por ejemplo del alcohol, en la que no participa el éster,

o

b2) hidrólisis enzimática de éster [=esterificación química (EQ) + hidrólisis enzimática (EH)] + separación (S)

se someten los compuestos obtenidos de la fórmula (IV) a una separación enzimática del éster estereoselectiva, en la que los alcoholes racémicos se convierten inicialmente por esterificación química (EQ), por ejemplo por medio de cloruros de ácido R^6-Cl o anhídridos de ácido R^6-O-R^6 , en presencia de bases, por ejemplo trietilamina, en los ésteres racémicos de la fórmula (V)



en la que R^6 y R^2 es como se ha definido anteriormente,

que posteriormente, para realizar la separación enzimática del éster (SE) estereoselectiva, se recogen en medios acuosos, acuosos-orgánicos u orgánicos, homogéneos o heterogéneos, y se hacen reaccionar en presencia de una enzima en el caso de hidrólisis con agua y en el caso de alcoholisis con un alcohol tal como, por ejemplo, n-butanol, a una temperatura de 10-80°C, y después de finalizar la reacción, un estereoisómero está presente en forma del alcohol de la fórmula (IV) y el otro está presente sin cambios en forma del éster de la fórmula (V) y, de esta manera, pueden separarse entre sí como se ha descrito en el punto b1), y

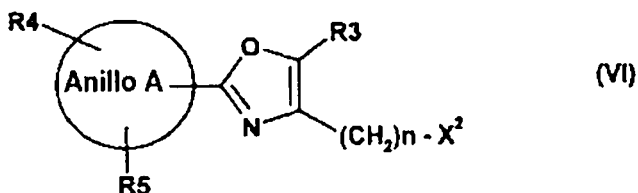
los enantiómeros de la fórmula (IV) que resultan como un alcohol se procesan adicionalmente como se describe en el punto d), o

c) hidrólisis química (HQ)

se saponifican los enantiómeros de la fórmula (V) que resultan en forma de un éster para dar alcoholes químicamente enantioméricos por procedimientos conocidos y

d) alquilación (alk-R^1)

se hacen reaccionar adicionalmente con compuestos de fórmula (VI)



en la que

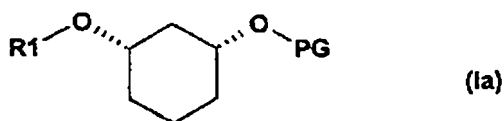
anillo A, R^3 , R^4 , R^5 y n son cada uno como se han definido anteriormente y

X^2 significa Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf;

en presencia de bases en un disolvente adecuado para dar los compuestos de la fórmula (I), y

e) separación del grupo protector PG (sepPG)

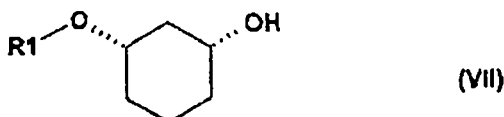
si R^2 representa un grupo protector de OH (PG) como se ha definido anteriormente para R^2 , se convierten los compuestos de la fórmula (Ia)



en la que R^1 y PG son como se han definido anteriormente,

separando el grupo protector por procedimientos conocidos tales como, por ejemplo, separando PG = benciloximetilo o PG = bencilo por hidrogenación en Pd/C, o separando PG = para-metoxibencilo con, por ejemplo, DDQ (2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona), o separando PG = terc-butildimetilsililo, por ejemplo con Bu_4NF ,

en compuestos de la fórmula (VII)



ES 2 278 305 T3

en la que R^1 es como se ha definido anteriormente,

f) alquilación ($alk-R^2$)

5 que, después, se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (III)



10 en la que X^1 y R^2 son como se ha definido anteriormente,

en presencia de bases en un disolvente adecuado para dar compuestos de la fórmula (I), el producto o la forma enantiomérica,

15 siendo también posible cambiar la secuencia de las distintas etapas de reacción como se ha descrito anteriormente en el apartado A):

A) $alk-R^2 \rightarrow EF + S/CE + EH + S [\rightarrow CH] \rightarrow alk-R^1 [\rightarrow DetPG \rightarrow alk-R^2] \rightarrow$ producto/forma enantiomérica

20 a:

B) $alk-R^1 \rightarrow EF + S/CE + EH + S [\rightarrow CH] \rightarrow alk-R^2 [\rightarrow DetPG \rightarrow alk-R^2] \rightarrow$ producto/forma enantiomérica

25 o

C) $alk-PG \rightarrow EF + S/CE + EH + S \rightarrow CH \rightarrow alk-R^2 \rightarrow DetPG \rightarrow alk-R^1 \rightarrow$ producto/forma enantiomérica

o

30 D) $alk-PG \rightarrow EF + S/CE + EH + S \rightarrow alk-R^1 \rightarrow DetPG \rightarrow alk-R^2 \rightarrow$ producto/forma enantiomérica.

A continuación, en los Esquemas I a IV se representan posibles variantes del procedimiento:

35

(Esquema pasa a página siguiente)

40

45

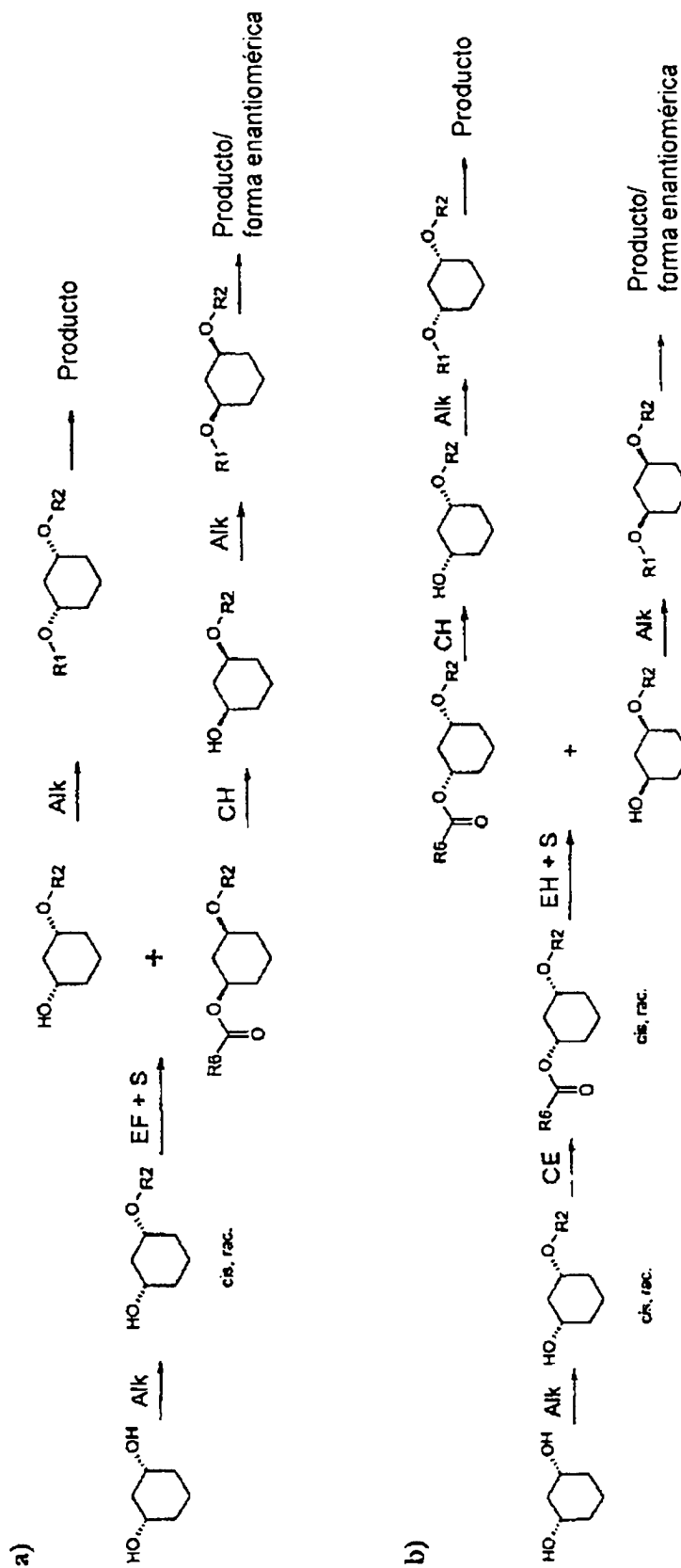
50

55

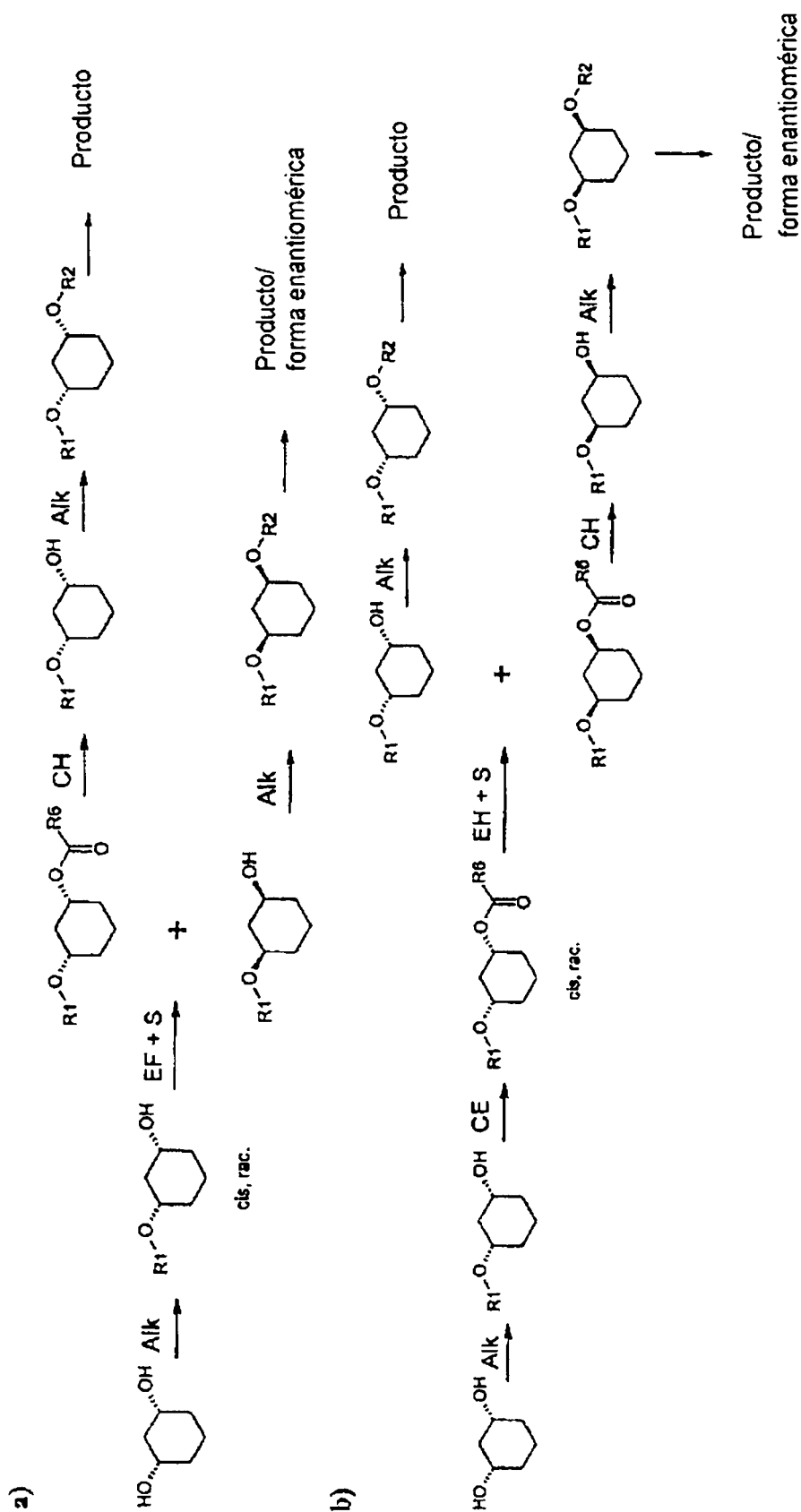
60

65

ESQUEMA I

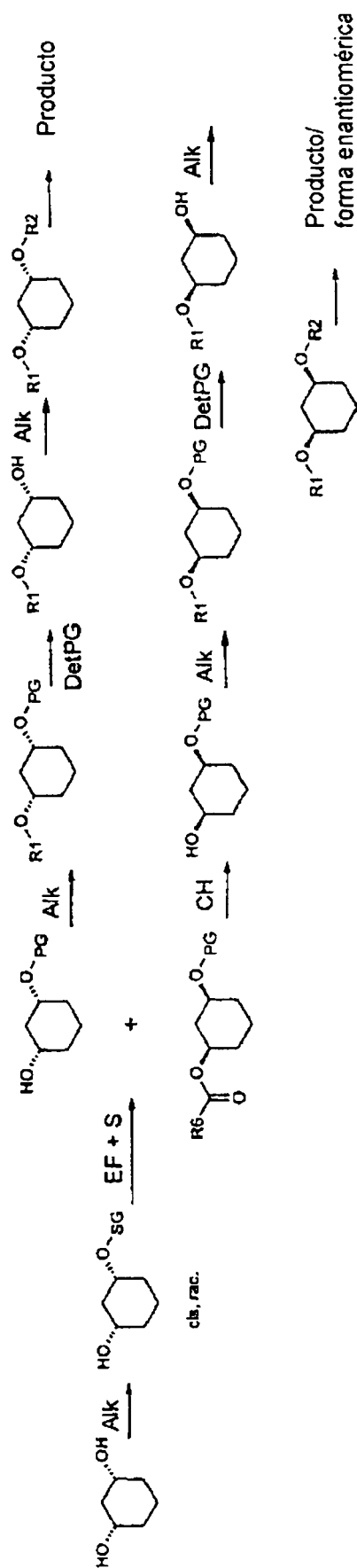


ESQUEMA II



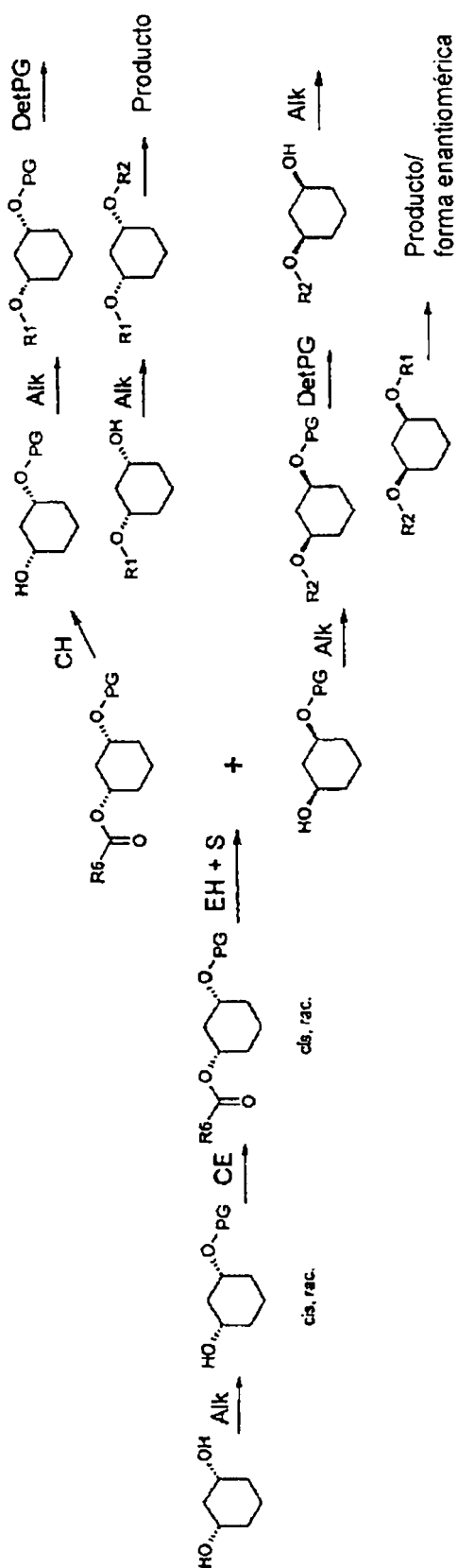
ESQUEMA III

a)



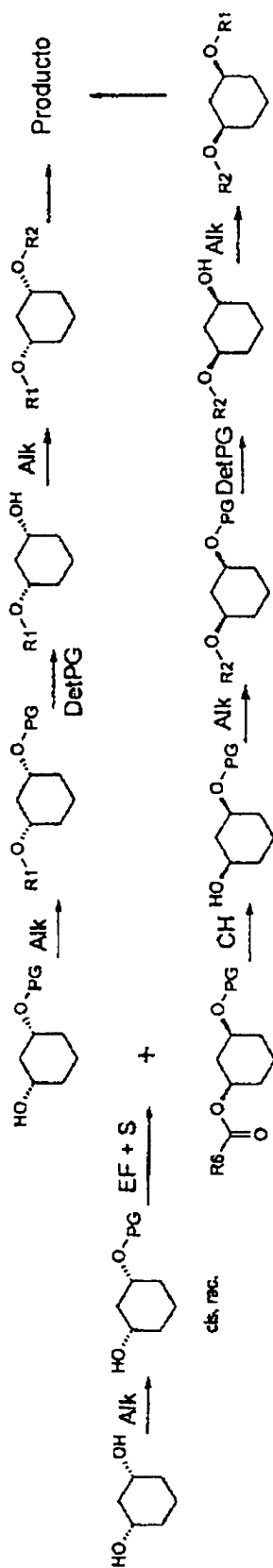
ESQUEMA III

(b)



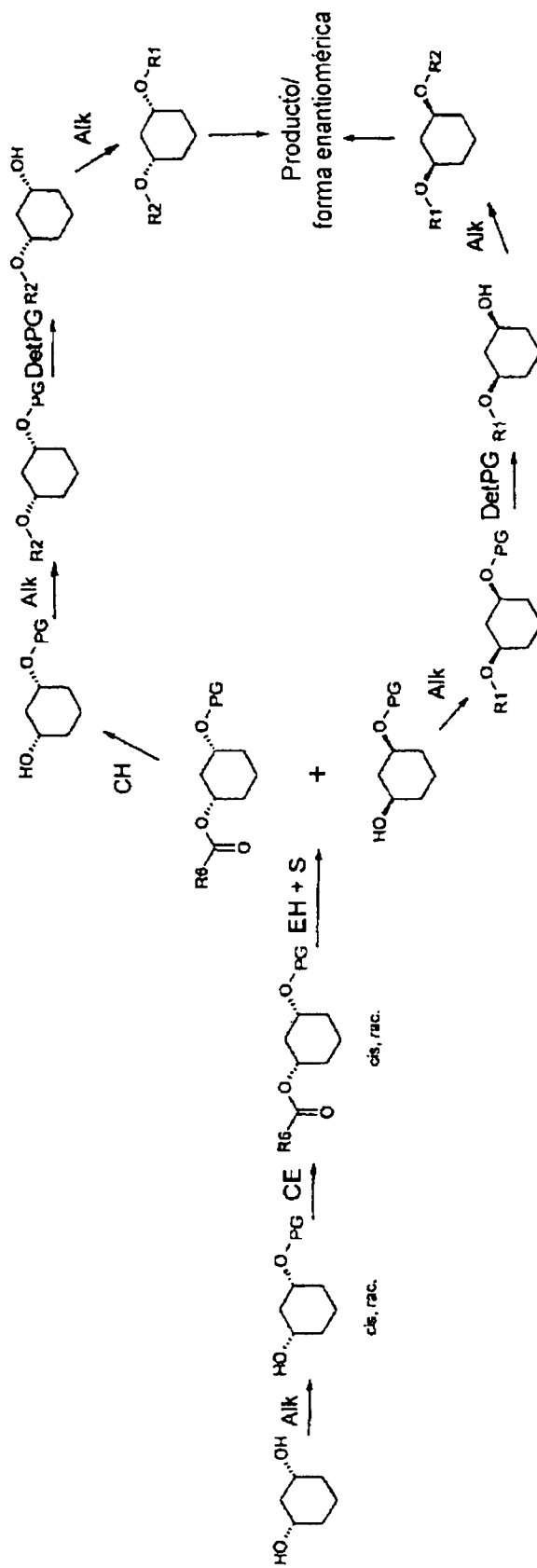
ESQUEMA IV

১১



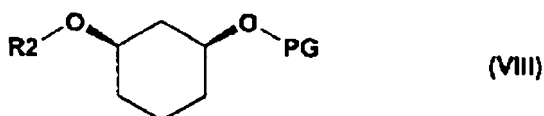
ESQUEMA IV

b)

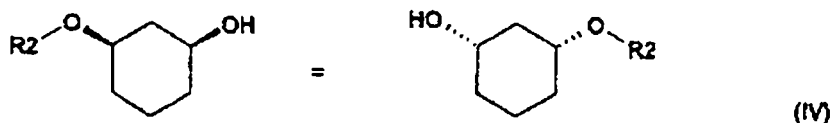


El procedimiento de acuerdo con la invención es económico, sencillo y rápido. El procedimiento elimina completamente el riesgo de la migración de grupos acilo, no requiere cantidades equimolares de materiales de partida o auxiliares ópticamente puros, no requiere ningún reactivo caro, ninguna resolución óptica por cromatografía en fases quirales, ni cantidades desproporcionadamente grandes de disolvente ni etapas de tratamiento de alto coste.

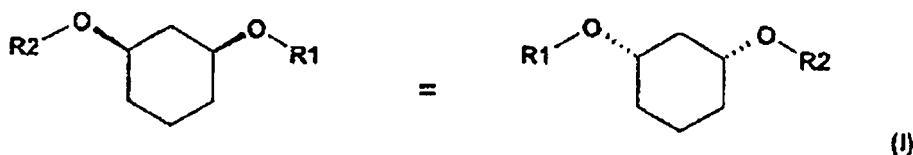
La pérdida de 50% que es típica para las resoluciones ópticas puede evitarse usando los dos enantiómeros y cambiando la secuencia de las alquilaciones. Se prefiere lo que se conoce como método enantioconvergente (véase el Esquema IV o los Procedimientos C y D), en donde, por ejemplo, se procede como se indica a continuación: alquilación de cis-1,3-ciclohexanodiol de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III), seleccionando R^2 como un PG de tal forma que el PG pueda separarse de nuevo de manera sencilla y selectiva en el transcurso de la síntesis adicional, pudiendo ser PG, por lo tanto, por ejemplo bencilo, o para-metoxibencilo o terc-butildimetilsililo, sometiendo el compuesto obtenido de la fórmula (IV) a una formación enzimática del éster estereoselectiva o separación del éster (véase anteriormente) y, después de completar la separación del alcohol que no ha reaccionado y el éster, ambos se convierten, por separado y por rutas diferentes, en el mismo producto ópticamente puro por reacción del alcohol (como se ha descrito en la primera parte), por ejemplo con un compuesto de la fórmula (VI) para dar un compuesto de la fórmula (Ia), convirtiéndolo después por separación del grupo PG para dar un compuesto de la fórmula (VII), y después haciéndolo reaccionar con un compuesto de la fórmula (III), con R^2 como se desea en el producto, para dar un compuesto de la fórmula (I), y convirtiendo el éster isomérico por medio de una simple hidrólisis de éster en un compuesto de la fórmula (IV), y después haciéndolo reaccionar con un compuesto de la fórmula (III), con R^2 como se desea en el producto, para dar un compuesto de la fórmula (VIII)



después convirtiéndolo por separación del grupo PG para dar un compuesto de la fórmula (IV)



y después haciéndolo reaccionar con un compuesto de la fórmula (VI) para dar un compuesto de la fórmula (I).



Se prefiere el uso de compuestos de la fórmula (III)



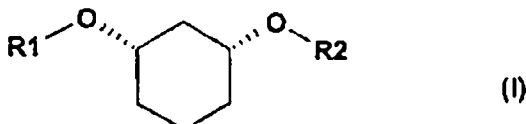
en la que

X^1 significa Cl, Br, I, OM s u OTs,

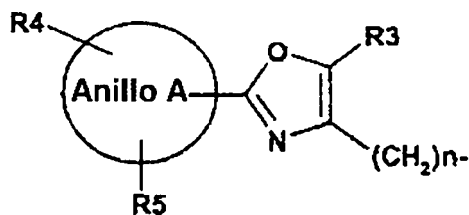
siendo particularmente preferido el uso de aquellos en los que

X^1 es Cl, Br o I.

Se prefiere un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I)



en la que representan:

R¹

con

anillo A fenilo, un anillo heteroaromático de 5-12 miembros que puede contener uno o más heteroátomos del grupo N, O o S, anillo aromático de 8 a 14 miembros bicíclico/condensado, cicloalquilo (C₃-C₈);

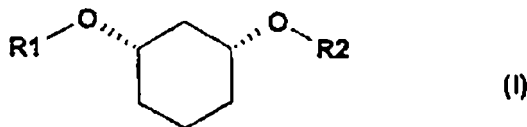
R³ H, CF₃, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo;

R⁴, R⁵ H, F, Br, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆);

n 1 a 2;

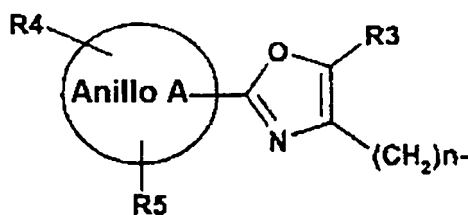
R² alquilo (C₁-C₈), donde uno o más grupos CH₂ de los grupos alquilo pueden estar reemplazados por O, CO, S, SO o SO₂, y el alquilo puede estar mono- a trisustituido con F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHBoc, NH-CO-C(CH₃)₃, hidroxilo, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), COOH, CO-benzoxi, CO-O-alquilo (C₁-C₆), tetrazol, tiazolidin-2,4-diona, indol y arilo (C₆-C₁₀), donde la tiazolidin-2,4-diona y el arilo, a su vez, pueden estar sustituidos con F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C(CH₃)₃, hidroxilo, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), COOH, CO-benzoxi, CO-O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆) o tetrazol.

Se prefiere particularmente un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I)



(I)

en la que representan:

R¹

con

anillo A fenilo;

R³ alquilo (C₁-C₄);

R⁴, R⁵ H, alquilo (C₁-C₄), O-alquilo (C₁-C₄);

n 1

R² alquilo (C₁-C₈), donde uno o más grupos CH₂ de los grupos alquilo pueden estar reemplazados por O, CO, S, SO o SO₂, y el alquilo puede estar mono- a trisustituido con F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHBoc, NH-CO-C(CH₃)₃, hidroxilo, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), COOH, CO-benzoxi, CO-O-alquilo (C₁-C₆), tetrazol, tiazolidin-2,4-diona, indol y arilo (C₆-C₁₀), donde la tiazolidin-2,4-diona y el arilo, a su vez, pueden estar sustituidos con F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C(CH₃)₃, hidroxilo, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), COOH, CO-benzoxi, CO-O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆) o tetrazol.

Los radicales alquilo en los sustituyentes R^2 , R^3 , R^4 y R^5 pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Por un anillo heteroaromático se entienden anillos tanto mono- como bicíclicos que tienen un máximo de 4 heteroátomos, en particular los que contienen hasta 4 átomos de nitrógeno y/o 1 átomo de oxígeno ó 1 átomo de azufre tal como, por ejemplo: furano, tiofeno, tiazol, oxazol, tiadiazol, triazol, piridina, triazina, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotriazol. Anillos aromáticos pueden ser mono- o bicíclicos y, además, pueden estar condensados, por ejemplo, naftilo, benzo[1,3]dioxol, dihidrobenzo[1,4]dioxina.

Los derivados de 1,3-ciclohexano en configuración cis, racémicos, de la fórmula (IV) y de la fórmula (VII) se preparan por monoalquilación de cis-ciclohexanodiol (compuesto de la fórmula II), pero también pueden prepararse abriendo de forma reductora los acetales apropiados (R. Hunter *et al.*, *J. Org. Chem.* **1993**, 85, 6756) y también por la denominada formación de éter reductora a partir de éteres de sililo y aldehídos o cetonas (J.S. Bajwa, X. Jiang, J. Slade, K. Prasad, O. Repic, T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6709-6713).

Los reactivos alquilantes de la fórmula III se pueden obtener en el mercado o pueden prepararse por métodos descritos en la bibliografía, por ejemplo por halogenación de cadenas laterales de radicales libres (véase la revisión bibliográfica de R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, p. 313, 1989 VCH Publishers, Inc.) o a partir de los alcoholes o derivados que se pueden preparar a partir de los mismos (véase la revisión bibliográfica de R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, p. 353-363, 1989 VCH Publishers, Inc.).

También se conoce (véase *J. Chem. Soc.* **1925**, 127, 2275-2297; *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 2202-2215) la preparación de diversos bromuros de 2-bromometilbenzoílo por bromación de radicales libres, que después pueden convertirse por medio de una reacción adicional con alcoholes en los ésteres bromometilbenzoicos que pertenecen al grupo de reactivos alquilantes de la fórmula III.

Los reactivos alquilantes de la fórmula (VI) o los alcoholes $X^2 = OH$ que pueden servir como precursores se pueden obtener en el mercado o pueden prepararse por métodos descritos en la bibliografía [a]. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Ed.: A. Weissberger, E.C. Taylor): Oxazoles (Ed.: I.J. Turchi); b) *Methoden der Organischen Chemie*, Houben-Weyl, 4ª edición, Hetarene III, subvolumen 1; c) I. Simit, E. Chindris, *Arch. Pharm.* **1971**, 304, 425; d) Y. Goto, M. Yamazaki, M. Hamana, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, 19(10), 2050-2057].

Los agentes alquilantes de las fórmulas III y VI se hacen reaccionar con 1,3-ciclohexanodiol o derivados de 1,3-ciclohexanodiol en presencia de bases. Son bases adecuadas, por ejemplo, hidróxidos tales como KOH, carbonatos tales como CS_2CO_3 , alcoholatos tales como KotBu, así como compuestos tales como LDA, BuLi, LiHMDS, KH, NaH y NaHMDS. Son disolventes adecuados, por ejemplo, THF, MTBE, DME, NMP, DMF y clorobenceno.

Para la separación en racematos de los alcoholes, éstos se recogen en disolventes orgánicos tales como, por ejemplo dimetoxietano (DME), metil terc-butil éter (MTBE), éter diisopropílico (DIPE), THF, n-hexano, ciclohexano, tolueno, clorobenceno, acetona, dimetilformamida (DMF), diclorometano, 1,2-dicloroetano y terc-butanol, donadores de acilo tales como acetato de vinilo, propionato de vinilo, butirato de vinilo, 2*H*,2*H*-perfluorodecanoato de 2,2,2-trifluoroetilo, acetato de etoxivinilo, acetato de p-nitro o p-clorofenilo, ésteres de oxima, anhídrido acético, anhídrido de ácido propiónico, anhídrido de ácido succínico, anhídrido de ácido glutárico, anhídrido de ácido isovalérico, butirato de 2,2,2-tricloroetilo, 2*H*,2*H*-perfluorodecanoato de 2,2,2-trifluoroetilo y la mezcla de reacción se combina posteriormente con una enzima adecuada y se agita a una temperatura de -20 a 80°C. La proporción de codisolvente en la solución preferiblemente es de 10-90%, pero eventualmente también es ventajoso realizar la reacción enzimática en un donador de acilo puro, por ejemplo, acetato de vinilo, sin codisolvente.

Para la separación en racematos de los derivados de éster, por ejemplo, acetil-, propionil-, butiril- o glutaril-, se someten en un medio acuoso, acuoso-orgánico u orgánico, homogéneo o heterogéneo, en presencia de una enzima adecuada, a hidrólisis o alcoholisis estereoselectiva (por ejemplo, con n-butanol) a una temperatura de 10-80°C, opcionalmente en presencia de codisolventes (véase anteriormente) y de un tampón, conteniendo preferiblemente la mezcla de reacción 2-50% en peso de éster.

La preparación de los derivados de éster mencionados anteriormente puede efectuarse por métodos conocidos por la bibliografía, por ejemplo por reacción del alcohol con cloruros de ácido tal como cloruro de acetilo, o anhídridos tal como anhídrido acético, en presencia de una amina tal como, por ejemplo, trietilamina o piridina (véase la revisión bibliográfica de R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, p. 978, 1989 VCH Publishers, Inc.).

Cuando la reacción ha terminado, los productos o los enantiómeros pueden separarse de una forma sencilla, por ejemplo por extracción por métodos conocidos por la bibliografía [a] T. Yamano, F. Kikumoto, S. Yamamoto, K. Miwa, M. Kawada, T. Ito, T. Ikemoto, K. Tomimatsu, Y. Mizuno, *Chem. Lett.* **2000**, 448; b) B. Hungerhoff, H. Sonnenschein, F. Theil, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1781] o empleando métodos cromatográficos.

Otro método consiste en, después de completarse la reacción enzimática, aumentar claramente la solubilidad en agua del alcohol restante por derivatización, por ejemplo por acilación con anhídridos cíclicos tal como, por ejemplo, con anhídrido de ácido glutárico, o por conversión en un éster de colina [a] H. Kunz, M. Buchholz, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2145; b) M. Schelhaas, S. Glomsda, M. Hänsler, H.D. Jakubke, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 82] y de esta forma conseguir una separación de los ésteres insolubles en agua o poco solubles en agua por extrac-

ción. Después de la separación, la derivatización de los alcoholes puede invertirse por hidrólisis química o enzimática.

Una posibilidad particularmente interesante para separar los enantiómeros consiste, en el caso de la acilación enzimática, en seleccionar el donador de acilo de tal forma que el enantiómero acilado sea claramente más soluble en agua que el alcohol sin convertir. Son donadores de acilo adecuados, por ejemplo, anhídridos cíclicos tales como anhídrido de ácido succínico. Después de completarse la acilación enzimática, el producto de acilación porta un grupo carboxilo libre que permite una separación rápida del producto por extracción acuosa en condiciones básicas, por ejemplo con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 .

En la separación en racematos enzimática por separación del éster, se parte, preferiblemente, de manera que se mezcla un éster de la fórmula (I), por ejemplo en la que $\text{R}^1 = \text{COCH}_3$, COCH_2CH_3 o $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ en una solución acuosa o alcohólica, con una esterasa o lipasa y se agita. Puede ser ventajoso tamponar la solución mencionada, por ejemplo con tampón fosfato o TRIS [= tris-(hidroximetil)-metilamina]. El aditivo puede ser, por ejemplo, 0,01-1,0 molar. Un intervalo tamponante favorable es pH 5-10.

Como enzimas se emplean preferiblemente hidrolasas de hígados de mamíferos, por ejemplo lipasa de páncreas porcino (Fluka), o de microorganismos, por ejemplo lipasa B de *Candida antarctica* (Roche Diagnostics), lipasa OF de *Candida rugosa* (Meito Sangyo), lipasa SL de *Pseudomonas cepacia* (Meito Sangyo), lipasa L-10 de *Alcaligenes spec.* (Roche Diagnostics) y lipasa QL de *Alcaligenes spec.* (Meito Sangyo). Cuando los ésteres usados son derivados de ácido glutárico tales como, por ejemplo, glutarato de mono-(3-benciloxiciclohexilo), puede ser ventajoso usar en lugar de las lipasas mencionadas anteriormente, glutaril-7-ACA acilasa (Roche Diagnostics).

Se prefiere particularmente el uso de la lipasa B de *Candida antarctica* (Roche Diagnostics), y puede ser ventajoso el uso de la enzima libre o de una forma inmovilizada de la enzima, por ejemplo uno de los tres productos que están disponibles en el mercado actualmente.

Cada una de las enzimas mencionadas anteriormente puede usarse en forma libre o inmovilizada (Immobilized Biocatalysts, W. Hartmeier, Springer Verlag Berlin, 1988). La cantidad de enzima se selecciona libremente dependiendo de la velocidad de la reacción o del tiempo de reacción deseado y del tipo de enzima (por ejemplo, libre o inmovilizada) y puede determinarse fácilmente por experimentos preliminares sencillos. La enzima puede recuperarse por liofilización. La separación (y la reutilización posterior opcional) de la enzima puede facilitarse por inmovilización.

Mediante el control adecuado de la reacción siempre se consigue una obtención de al menos un enantiómero en forma ópticamente pura. Cuando se desea un éster ópticamente puro, la conversión en el caso de una formación enzimática de éster debe ser menor de (o igual a) 50% o, en el caso de una hidrólisis enzimática o alcoholisis, mayor de (o igual a) 50%. Cuando se desea un alcohol ópticamente puro, la conversión en el caso de la formación de éster catalizada por enzimas debe ser mayor de (o igual a) 50% o, en el caso de hidrólisis o alcoholisis, menor de (o igual a) 50%.

La conversión de la reacción enzimática se determinó por HPLC directamente a partir de la mezcla de reacción o por cálculo a partir de las purezas ópticas de los productos de reacción (éster y ácido), que se determinaron de forma similar directamente a partir de la mezcla de reacción por HPLC sobre una fase quiral.

Los siguientes ejemplos deben explicar más detalladamente la presente invención.

Ejemplos

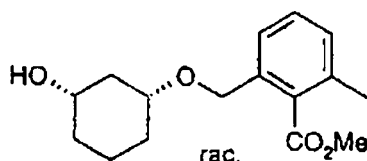
Todos los productos aislados y las mezclas de productos brutos se identificaron por ^1H RMN y espectros de masas o por HPLC.

La pureza óptica de los ésteres y alcoholes se determinó por HPLC, por ejemplo en Chiralpak AD 250 x 4,6 (Daicel) o Chiracel OD 250 x 4,6.

Esquema 1a

Ejemplo 1

Síntesis de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxiciclohexiloximetil)-6-metilbenzoico racémico

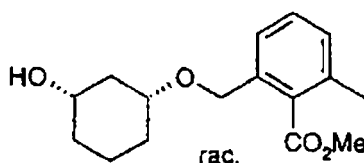


ES 2 278 305 T3

Se disolvieron 500 g (4,3 mol) de *cis*-1,3-ciclohexanodiol en 5 L de NMP y se mezcló con 336 g (3,0 mol) de *tert*-butilato potásico (KOtBu). La temperatura interna se elevó a 28°C. Se agitó durante 30 min, después se enfrió a -5°C y se mezcló gota a gota con 370 g (aprox. al 94%, aprox. 1,4 mol) de éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metilbenzoico que puede prepararse, por ejemplo, por metanolisis de bromuro de 2-bromometil-6-metil-benzoílo o por bromación de éster metílico de ácido 2,6-dimetilbenzoico. Se agitó durante 30 min y después se diluyó con 5 L de agua. Después de lavar tres veces con 3 L de *n*-heptano cada vez y de desechar las soluciones de *n*-heptano, la fase acuosa restante se extrajo cuatro veces con 2,5 L de MTBE cada vez. Las fases de MTBE combinadas se lavaron una vez con 5 L de agua, se secaron con Na₂SO₄ y posteriormente se concentraron por evaporación a presión reducida. Se obtuvieron 234 g del compuesto deseado en forma de un aceite amarillento, que se usó en la siguiente reacción (por ejemplo una separación en racematos) sin purificación adicional; ¹H-RMN (CDCl₃), δ = 1,27 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,58 (dd, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,27 (m, 1H).

Ejemplo 2

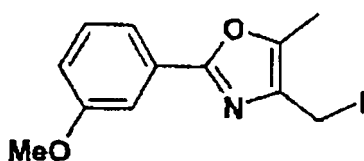
Separación en racematos de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metilbenzoico



Se disolvieron 490 g del éster metílico de ácido *cis*-2-(3-hidroxyciclohexiloximetil)-6-metilbenzoico racémico bruto (véase el Ejemplo 1) en 3,1 L de cloruro de metileno y 850 mL de acetato de vinilo, se mezcló con 18 g de Novozym 435 y se agitó a 21-24°C. Después de 28 h, se añadieron otros 2 g de Novozym 435. Después de un total de 44 h, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima y el filtrado se concentró por evaporación a presión reducida para obtener 540 g. La cromatografía del residuo en aprox. 6 kg de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-heptano 1:1) dio 184 g de éster metílico de ácido (1R,3S)-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico; >98% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 ml/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%); ¹H-RMN (CDCl₃), δ = 1,27 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,58 (dd, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,27 (m, 1H), y 239 g del (1S,3R)-acetato (93% ee, HPLC en Chiralcel OD/20 250 x 4,6, 1/mL/min heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5).

Ejemplo 3

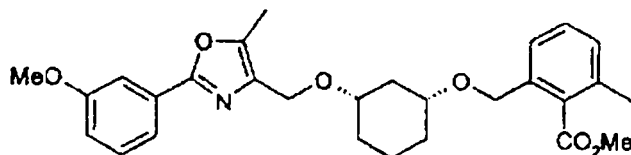
Síntesis de 4-yodometil-2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol



Se disolvieron 150,0 g (0,63 mol) de 4-clorometil-2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol en 2,7 L de THF y la solución se mezcló con 106 g (0,71 mol) de NaI. Se agitó durante 4 h y se dejó en reposo durante una noche, las sales se retiraron por filtración con succión y el filtrado se concentró en vacío. Después de aprox. 1-2 horas, el yoduro deseado se solidificó, rendimiento: 216 g, p.f. 58-59°C. ¹H-RMN (CDCl₃), δ = 2,30 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,97 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,58 (d, 1H).

Ejemplo 4

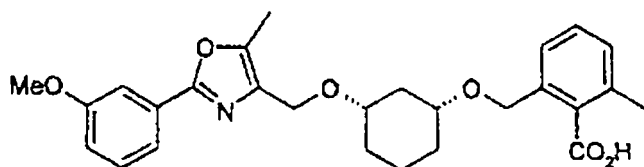
Síntesis de éster metílico de ácido (1R,3S)-2-{3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexil-1-oximetil}-6-metil-benzoico



Se disolvieron 184 g (0,66 mol) de éster metílico de ácido (1R,3R)-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico (véase el Ejemplo 2) en 2,2 L de t-BuOMe. Se añadieron 88,0 g (aprox. 55%, 1,8 mmol) de NaH y la mezcla se agitó a 20-22°C durante 45 minutos. Se añadieron 282 g (83,8 mmol) de 4-yodometil-2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol (véase el Ejemplo 3), se agitó a 22°C durante 8 horas y se dejó en reposo durante una noche. Se agitó durante 4 horas más y después, con refrigeración, se añadieron cuidadosamente 200 mL de agua y después 1,5 L más. La fase orgánica se retiró, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 383 g de producto bruto, el cual se cromatografió en aprox. 6 kg de gel de sílice (diclorometano/acetona 19:1), rendimiento: 199 g de un aceite amarillento; ¹H-RMN (CDCl₃), δ = 1,15-1,32 (m, 4H), 1,81 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,90 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,12-7,35 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,58 (d, 1H).

Ejemplo 5

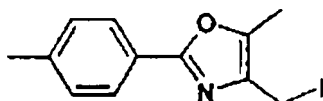
Síntesis del ácido (1R,3S)-2-{3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil-1-oximetil}-6-metil-benzoico



Se disolvieron 199 g (0,41 mol) de éster metílico de ácido (1R,3S)-2-{3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexil-1-oximetil}-6-metil-benzoico (véase el Ejemplo 4) en 2 L de etanol. Se añadieron 250 mL de NaOH al 33% y se calentó a reflujo durante 15 horas. El etanol se retiró por destilación en vacío y el residuo se disolvió en aprox. 2 L de agua y se lavó cuatro veces con 500 mL de MTB éter cada vez. La fase acuosa se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico concentrado, con refrigeración, y el producto oleoso precipitado se extrajo usando 1,5 L de acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se secó y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en 1,2 L de DIPE a aprox. 40°C. La cristalización y el secado en vacío a 60°C produjeron 132,5 g del ácido carboxílico deseado; p.f. 103-105°C; >98% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 90:7:1 + TFA al 0,1%); ¹H-RMN (CDCl₃), δ = 1,14-1,38 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 4,68 (dd, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,17-7,36 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,61 (d, 1H).

Ejemplo 6

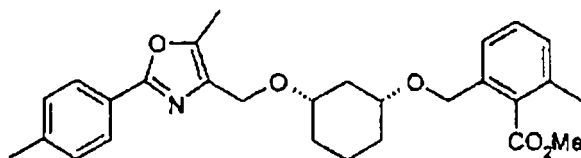
Síntesis de 4-yodometil-2-(4-metil-fenil)-5-metil-oxazol



Se disolvieron 6,0 g de 4-clorometil-2-(4-metil-fenil)-5-metil-oxazol en 120 mL de THF y se mezcló con 4,18 g (27,9 mmol) de NaI. Se agitó durante 3,5 h, se añadieron 1,5 g más de NaI y se calentó a 35°C. Después de 30 minutos, las sales se retiraron por filtración con succión y el filtrado se concentró en vacío; rendimiento: 10,1 g, p.f. 104-105°C; ¹H-RMN (CDCl₃), δ = 2,29 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,88 (d, 2H).

Ejemplo 7

Síntesis de éster metílico de ácido (1R,3S)-2-{3-[2-(4-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexil-1-oximetil}-6-metil-benzoico

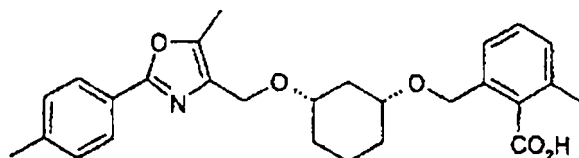


Se disolvieron 36,0 g (0,129 mol) de éster metílico de ácido (1R,3S)-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico (véase el Ejemplo 2) en 430 mL de tBuOMe. Se añadieron 17,2 g (aprox. 55%, 0,35 mol) de NaH y se agitó a 23°C durante 30 minutos. Se añadieron 55,1 g (0,166 mol) de 4-yodometil-2-(4-metil-fenil)-5-metil-oxazol (Ejemplo 6). Después de agitar durante 6 horas y de dejar en reposo durante 2 días, se añadieron 400 mL de agua y la fase orgánica se retiró. Después del secado (Na₂SO₄) y de la concentración, el producto bruto (75 g) se cromatografió en gel de sílice (aprox. 1 kg) (diclorometano/acetona 19:1), rendimiento: 42 g del derivado de 1,3-ciclohexanodiol

dialquilado en forma de un aceite amarillento; ^1H -RMN (CDCl_3), $\delta = 1,16$ - $1,31$ (m, 4H), $1,80$ (m, 1H), $1,97$ - $2,1$ (m, 2H), $2,34$ (s, 3H), $2,39$ (s, 3H), $2,40$ (s, 3H), $2,52$ (m, 1H), $3,27$ (m, 1H), $3,37$ (m, 1H), $3,89$ (s, 3H), $4,47$ (s, 2H), $4,59$ (s, 2H), $7,13$ (d, 1H), $7,20$ - $7,28$ (m, 4H), $7,88$ (d, 1H).

5 Ejemplo 8

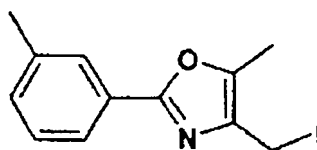
Síntesis del ácido (1R,3S)-2-{3-[2-(4-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]ciclohexil-1-oximetil}-6-metil-benzoico



Se disolvieron $42,0$ g ($0,09$ mol) de éster metílico de ácido (1R,3S)-2-{3-[2-(4-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]ciclohexil-1-oximetil}-6-metil-benzoico (véase el Ejemplo 7) en 420 mL de etanol. Se añadieron 45 mL de NaOH al 33% y la mezcla se calentó a reflujo durante aprox. 20 horas. El etanol se retiró por destilación en vacío, el residuo se disolvió en 500 mL de agua y la solución se lavó cuatro veces con 100 mL de MTB éter cada vez. La fase acuosa se acidificó (pH 1) usando ácido clorhídrico concentrado, con refrigeración y el producto oleoso precipitado se extrajo usando acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se secó y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en 250 mL de DIPE con calentamiento. Después de la refrigeración se inició la cristalización. Cuando la cristalización había terminado y después del secado en vacío a 60°C , se obtuvieron $28,4$ g del ácido carboxílico deseado; p.f. 117 - 119°C ; $>98\%$ ee (HPLC en Chiralpak AD-H $250 \times 4,6$; 1 mL/min, heptano/EtOH/ CH_3CN 90:7:1 + TFA al 0,1%); ^1H -RMN (CDCl_3), $\delta = 1,14$ - $1,36$ (m, 4H), $1,80$ (m, 1H), $1,91$ (m, 2H), $2,39$ (s, 3H), $2,40$ (s, 3H), $2,46$ (s, 3H), $2,64$ (m, 1H), $3,40$ (m, 2H), $4,54$ (s, 2H), $4,68$ (dd, 2H), $7,17$ - $7,30$ (m, 5H), $7,91$ (d, 2H).

Ejemplo 9

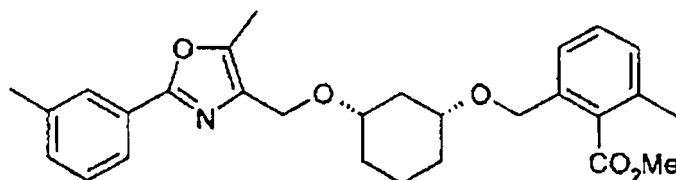
Síntesis de 4-yodometil-2-(3-metil-fenil)-5-metil-oxazol



Se disolvieron $6,0$ g de 4-clorometil-2-(4-metil-fenil)-5-metil-oxazol en 120 mL de THF y se mezcló con $4,5$ g (30 mmol) de NaI. Se agitó durante 5 h y después se dejó en reposo durante una noche. La retirada del sólido y la concentración del filtrado en vacío dieron $10,2$ g del yoduro deseado; p.f. $\sim 32^\circ\text{C}$; ^1H -RMN (CDCl_3): $\delta = 2,30$ (s, 3H), $2,40$ (s, 3H), $4,34$ (s, 2H), $7,24$ (d, 1H), $7,32$ (t, 1H), $7,77$ (d, 1H), $7,83$ (d, 1H).

45 Ejemplo 10

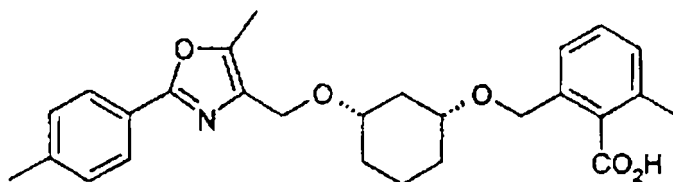
Síntesis de éster metílico de ácido (1R,3S)-2-{3-[2-(3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexil-1-oximetil}-6-metilbenzoico



Se disolvieron $36,0$ g ($0,129$ mmol) de éster metílico de ácido (1R,3S)-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico (véase el Ejemplo 2) en 430 mL de tBuOMe. Se añadieron $17,19$ g (aprox. 55%, $0,35$ mol) de NaH y la mezcla se agitó a 20 - 22°C durante 30 minutos. Se añadieron $55,1$ g ($0,166$ mol) de 4-yodometil-2-(3-metil-fenil)-5-metil-oxazol (véase el Ejemplo 9). Después de agitar durante 6 horas y de dejar en reposo durante 2 días, se añadieron 400 mL de agua, con refrigeración y la fase orgánica se retiró. Después del secado (Na_2SO_4) y de la concentración, el producto bruto (75 g) se cromatografió en gel de sílice ($1,2$ kg) (diclorometano/acetona 19:1), rendimiento: 49 g de éster metílico de ácido (1R,3S)-2-{3-[2-(3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexil-1-oximetil}-6-metil-benzoico; ^1H -RMN (CDCl_3): $\delta = 1,13$ - $1,31$ (m, 4H), $1,80$ (m, 1H), $1,97$ - $2,1$ (m, 2H), $2,34$ (s, 3H), $2,40$ (s, 3H), $2,41$ (s, 3H), $2,52$ (m, 1H), $3,27$ (m, 1H), $3,37$ (m, 1H), $3,90$ (s, 3H), $4,48$ (s, 2H), $4,59$ (s, 2H), $7,12$ - $7,33$ (m, 4H), $7,78$ (d, 1H), $7,84$ (s, 1H).

Ejemplo 11

Síntesis del ácido (1R,3S)-2-{3-[2-(3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexil-1-oximetil}-6-metil-benzoico

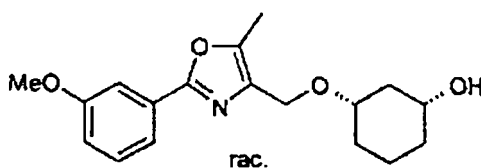


Se disolvieron 49,0 g (0,09 mol) de éster metílico de ácido (1R,3S)-2-{3-[2-(3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexil-1-oximetil}-6-metil-benzoico (véase el Ejemplo 10) en 500 mL de etanol. Se añadieron 50 mL de NaOH al 33% y la mezcla se calentó a reflujo durante aprox. 14 horas. El etanol se retiró por disolución en vacío, el residuo se disolvió en 500 mL de agua y la solución se lavó tres veces con 150 mL de MTB éter cada vez. La fase acuosa se acidificó (pH 1) usando ácido clorhídrico concentrado con refrigeración y el producto oleoso se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se secó y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en 250 mL de DIPE con calentamiento. Después de la refrigeración comenzó la cristalización. Cuando la cristalización había terminado y después del secado en vacío a 60°C, se obtuvieron 29,9 g del ácido carboxílico deseado; p.f. 109-111°C; >98% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 90:7:1 + TFA al 0,1%); ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,14-1,36 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 2,40 (s, 2 x 3H), 2,45 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,68 (dd, 2H), 7,17-7,34 (m, 5H), 7,81 (d, 1H), 7,85 (s, 1H).

Esquema IIa

Ejemplo 12

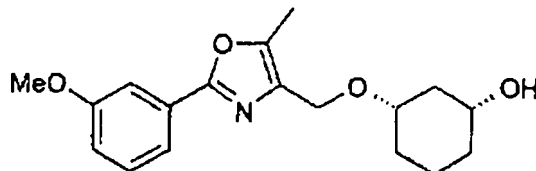
Separación en enantiómeros de cis-3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexan-1-ol



Se disolvieron 24,9 g del cis-3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexan-1-ol racémico (preparado por alquilación de cis-1,3-ciclohexanodiol con 4-yodometil-2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol) en 100 mL de acetato de vinilo, se mezclaron con 1,0 g de Chirazyme L-2, Iyo., y se agitó a 20-23°C. Después de aproximadamente 30 minutos, la enzima se retiró por filtración y la solución se concentró en vacío, producto bruto: 25,8 g. Después de la cromatografía en gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 10:1-0:1), se obtuvieron 13,7 g de (1S,3R)-3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexan-1-ol y 11,3 g del compuesto (1R,3S)-acetilo.

Ejemplo 13

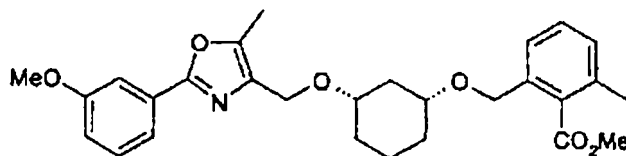
Preparación de (1R,3S)-3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexan-1-ol



Se disolvieron 11,2 g del (1R,3S)-acetato del Ejemplo 12 en aprox. 100 mL de MeOH, se mezcló con 0,5 mL de NaOMe (30%) y se agitó a 20-23°C. Después de 3,5 h, se neutralizó con ácido acético concentrado, se recogió con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. Después de la filtración a través de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 10:1-0:1), se obtuvieron 8,8 g de (1R,3S)-3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexan-1-ol que tenía 92% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 90:7:1 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 14

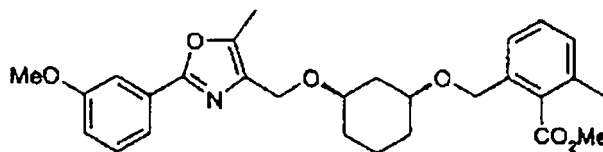
Síntesis de éster metílico de ácido (1R, 3S)-2-{3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexil-1-oximetil}-6-metil-benzoico



1,4 g (4,4 mmol) de (1R,3S)-3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexanol (véase el Ejemplo 13) se recogieron en 15 mL de tBuOMe, se mezcló a 24-27°C con 1,20 g (10,7 mmol) de KOtBu y se agitó durante aprox. 30 minutos. Se enfrió a 0-5°C, se añadieron gota a gota 1,89 g (aprox. al 94%, aprox. 7,4 mmol) de éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico y se agitó a 0-5°C durante un tiempo inicial de 30 minutos. Sin refrigeración adicional, la mezcla de reacción tenía una temperatura de aprox. 20°C después de 1,5 horas. Después de agitar durante una noche y de añadir aprox. 200 mg de KOtBu, la reacción se completó después de agitar a 22°C durante una hora más. La retirada del disolvente por destilación en vacío, el reparto del residuo entre agua y tBuOMe y el secado del producto que contenía la fase orgánica dio como resultado, después de la concentración en vacío, 1,6 g de éster metílico de ácido (1R,3S)-2-{3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexil-1-oximetil}-6-metil-benzoico en forma de un aceite amarillento; ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,15-1,32 (m, 4H), 1,81 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,48 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,12-7,35 (m, 4H), 7,53-7,60 (m, 2H).

Ejemplo 15

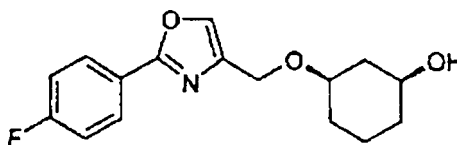
Síntesis de éster metílico de ácido (1S,3R)-2-{3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexil-1-oximetil}-6-metilbenzoico



Partiendo de (1S,3R)-3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-ciclohexan-1-ol del Ejemplo 12, la alquilación de una forma similar a la del Ejemplo 14 dio éster metílico de ácido (1S,3R)-2-{3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexil-1-oximetil}-6-metil-benzoico; los datos de ¹H-RMN coinciden con los del Ejemplo 14.

Ejemplo 16

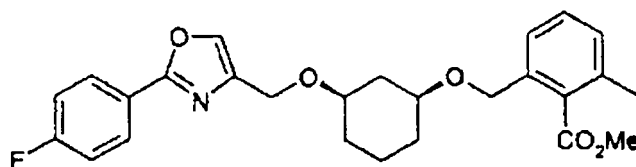
Separación en racematos de cis-3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol, preparación de (1S,3R)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol



30 mg de cis-3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol racémico se recogieron en aproximadamente 3 mL de diclorometano, se mezcló con 60 mg de acetato de p-nitrofenilo y se agitó a 20-23°C con 10 mg de Novozyme 435. Después de 70 h, la enzima inmovilizada se retiró por filtración. La determinación de la pureza óptica directamente de la mezcla de reacción que se había concentrado por evaporación dio >95% ee (HPLC en Chiralpak AD 250 x 4,6; 1 mL/min, acetonitrilo) para (1S,3R)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol y 95% ee para el (1R,3S)-acetato (HPLC en Chiralpak AD 250 x 4,6; 1 mL/min, acetonitrilo). Para aislar (1S,3R)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol, la mezcla bruta se cromatografió en gel de sílice (EE/n-heptano); rendimiento 12 mg, 95% ee.

Ejemplo 17

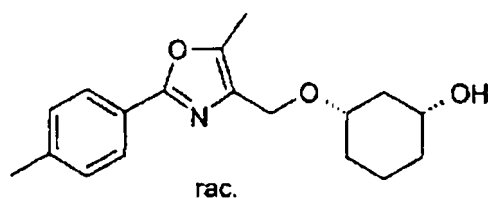
Síntesis de éster metílico de ácido (1S,3R)-2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil-1-oximetil}-6-metilbenzoico



Partiendo de (1S,3R)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol del Ejemplo 16, la alquilación con éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metilbenzoico da éster metílico de ácido (1S,3R)-2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-ciclohexil-1-oximetil}-6-metil-benzoico (véase el Ejemplo 35).

Ejemplo 18

Separación en racematos de 3-[2-(4-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol

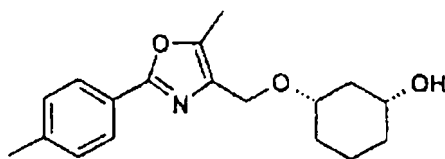


donde $R^4 = p\text{-Me-}$, $R^5 = \text{H}$ y $R^3 = \text{Me}$

Se disolvieron 16,3 g del 3-[2-(4-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol en 100 mL de acetato de vinilo, se mezclaron con 1,9 g de Chirazyme L-2, lyo. y se agitaron a 20-23°C. Después de aproximadamente 30 minutos, la enzima se retiró por filtración y la solución se concentró en vacío, producto bruto: 16,6 g. Después de la cromatografía en gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 10:1-0:1), se obtienen 8,6 g de (1S,3R)-3-[2-(4-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol y 6,8 g del (1R, 3S)-acetato.

Ejemplo 19

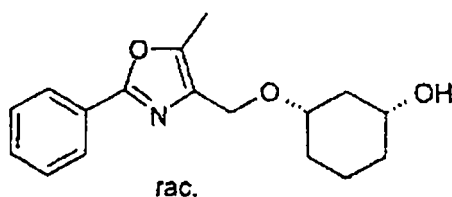
Preparación de (1R,3S)-3-[2-(4-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol



Se disolvieron 6,8 g del compuesto (1R,3S)-acetato del Ejemplo 18 en aprox. 65 mL de MeOH, se mezclaron con 0,32 mL de NaOMe (al 30%) y se agitaron a 20-23°C. Después de 4 h, se neutralizó con ácido acético, se concentró en vacío, se recogió con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4) y se concentró en vacío. Después de la filtración a través de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 10:1-0:1), se obtienen 8,8 g del (1R,3S)-3-[2-(4-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol deseado con 95% ee (HPLC en Chiralpak AD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/ CH_3CN 90:7:1 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 20

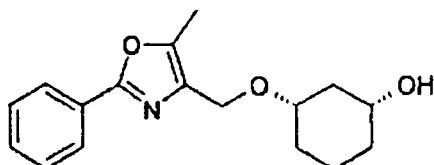
Separación en racematos de cis-3-[2-fenil-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol



Se disolvieron 2,0 g de cis-3-[2-fenil-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol racémico en 50 mL de acetato de vinilo, se mezclaron con 0,1 g de Chirazyme L-2, Iyo., y se agitaron a 20-23°C. Después de aproximadamente 5 h, la enzima se retiró por filtración y la solución se concentró en vacío. Después de la cromatografía en gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 2:1-1:2), se obtuvieron 1,0 g de (1S,3R)-3-[2-fenil-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol en forma de un sólido amarillo brillante y 0,96 g del compuesto (1R,3S) acetilado en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 21

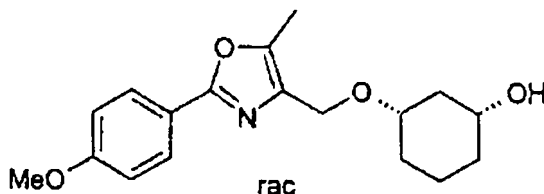
Preparación de (1R,3S)-3-[2-fenil-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol



Se disolvieron 0,96 g del compuesto (1R,3S)-acetilo del Ejemplo 20 en aprox. 5-10 mL de MeOH, se mezclaron con 0,1 mL de NaOMe (al 30%) y se agitaron a 20-23°C. Después de 3 h, se neutralizó con ácido acético y se concentró en vacío, se recogió con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. Después de la filtración a través de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 10:1-0:1), se obtuvieron 0,84 g del (1R,3S)-3-[2-fenil-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol deseado que tenía 95% ee (HPLC en Chiralpak AD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 22

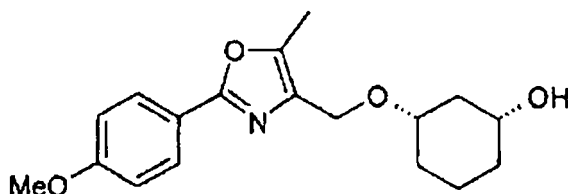
Separación en enantiómeros de cis-3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol



Se disolvieron 2,0 g del *cis*-3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-ciclohexan-1-ol racémico en 50 mL de acetato de vinilo, se mezclaron con 0,1 g de Chirazyme L-2, Iyo., y se agitaron a 20-23°C. Después de aproximadamente 5 h, la enzima se retiró por filtración y la solución se concentró en vacío. Después de la cromatografía en gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 2:1-1:2) se obtuvieron 1,16 g de (1S,3R)-3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-ciclohexano-1-ol y 0,79 g del (1R, 3S)-acetato.

Ejemplo 23

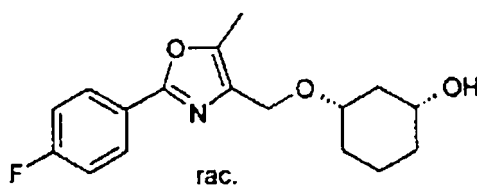
Preparación de (1R,3S)-3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-ciclohexan-1-ol



Se disolvieron 0,79 g de acetato del Ejemplo 22 en aprox. 5-10 mL de MeOH, se mezclaron con 0,1 mL de NaOMe (al 30%) y se agitaron a 20-23°C. Después de 3 h, se neutralizó con ácido acético diluido y se concentró en vacío, se recogió con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró en vacío. Después de la filtración a través de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 10:1-0:1), se obtuvieron 0,84 g de (1R,3S)-3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol en forma de un aceite amarillo que tenía 92% ee (HPLC en Chiralpak AD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 90:7:1 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 24

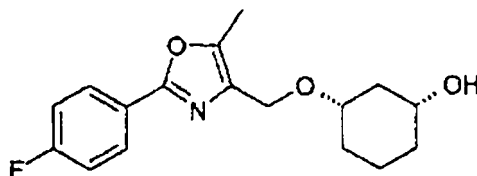
Separación en racematos de cis-3-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol



Se disolvieron 1,70 g de cis-3-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol racémico en 50 mL de acetato de vinilo, se mezclaron con 0,1 g de Chirazyme L-2, lyo. y se agitaron a 20-23°C. Después de aproximadamente 1,5 h, la enzima se retiró por filtración y la solución se concentró en vacío. Después de la cromatografía en gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 5:1-1:1), se obtuvieron 1,0 g de (1S,3R)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol y 0,75 g del (1R,3S)-acetato.

Ejemplo 25

Preparación de (1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol

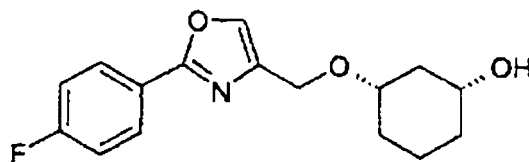


Se disolvieron 0,75 g del acetato del Ejemplo 24 en aprox. 30 mL de MeOH, se mezclaron con 0,2 mL de NaOMe (al 30%) y se agitaron a 20-23°C. Después de 1 h, se neutralizó con ácido acético diluido y se concentró en vacío, se recogió con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró en vacío, rendimiento: 0,59 g de (1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol en forma de un sólido blanco que tenía 94% ee (HPLC en Chiralpak OD/19 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 110:2:1 + TFA al 0,05%).

Esquema IIb

Ejemplo 26

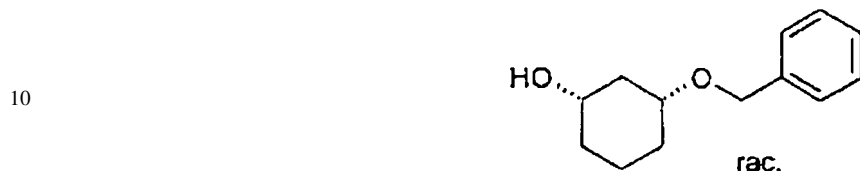
Hidrólisis estereoselectiva de éster 3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexílico de ácido acético, preparación de (1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol



Aprox. 10 mg de éster 3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexílico de ácido acético (preparado por reacción de 3-benciloxi-ciclohexan-1-ol con anhídrido de ácido acético, de una forma similar a la síntesis de éster mono-(3-benciloxiciclohexílico) de ácido glutámico, véase el Ejemplo 39) se recogieron en 2 mL de tampón fosfato (0,1 M, pH = 7,0) y 2 mL de DME y se agitó con aprox. 5 mg de Chirazyme L-2, lyo., a 20-23°C durante aprox. 20-24 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se mezcló con tolueno y se concentró por evaporación en vacío. La determinación de la pureza óptica para (1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexan-1-ol dio 99,4% ee (HPLC en Chiralpak AD 250 x 4,6; 1 mL/min, acetonitrilo) y 98,9% ee para el (1S,3R)-acetato (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 110:5:1 + TFA al 0,1%).

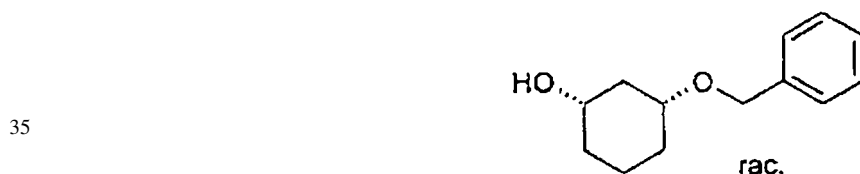
Esquema IIIa

Ejemplo 27

5 *Síntesis de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico*

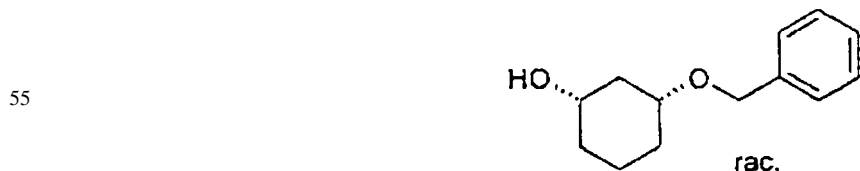
15 Se disolvieron 150,0 g (1,29 mol) de cis-1,3-ciclohexanodiol en 1,5 L de NMP, se mezcló con 111,6 g (0,99 mol) de *tert*-butilato potásico (KOtBu) y se agitó a 25-27°C. Después de aproximadamente 30 minutos, se enfrió a 0°C y se mezcló gota a gota con 78,1 g (0,46 mol) de bromuro de bencilo. Se agitó a aprox. 0°C durante 15 minutos y después se añadieron 1,5 L de agua. Después de lavar tres veces con 700 mL de n-heptano y de desechar las soluciones de n-heptano, la solución acuosa se extrajo cuatro veces con 500 mL de MTBE. Las fases de MTBE combinadas se lavaron dos veces con 1 L de agua cada vez, se secaron (Na₂SO₄) y, a continuación, se concentraron por evaporación a presión reducida. Se obtuvieron 48,0 g del compuesto deseado en forma de un aceite amarillo claro; ¹H-RMN (CDCl₃), δ = 1,29 (m, 1H), 1,43-1,93 (m, 6H), 2,06 (m, 1H), 2,55 (s (a), 1H), 3,56 (m, 1H), 3,74 (a, 1H), 4,55 (dd, 2H), 7,25-7,36 (m, 5H).

Ejemplo 28

30 *Separación en racematos de 3-benciloxi-ciclohexan-1-ol*

40 Se disolvieron 20,3 g de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol en 35 mL de acetato de vinilo y 125 mL de cloruro de metileno, se mezclaron con 2,0 g de Novozym 435 y se agitaron a 20-23°C durante 6 h. Después de dejar en reposo durante una noche, la enzima se retiró por filtración. Se extrajo una muestra y se concentró por evaporación en vacío. El exceso enantiomérico de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue >99% (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y el exceso enantiomérico del (1R,3S)-acetato fue 78% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5).

Ejemplo 29

50 *Separación en racematos de 3-benciloxi-ciclohexan-1-ol*

60 Se disolvieron 100,0 g de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol en 170 mL de acetato de vinilo y 630 mL de cloruro de metileno, se mezclaron con 5,0 g de Novozym 435 y se agitaron a 20-23°C durante 26 h. La enzima se retiró por filtración, se extrajo una muestra y se concentró por evaporación en vacío. El exceso enantiomérico de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue >99% (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y el exceso enantiomérico del (1R,3S)-acetato fue 90% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5).

Ejemplo 30

Aislamiento de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol, separación de la mezcla de acetato y alcohol con piridina-SO₃

Se agitaron 1,9 g de la mezcla acetato/alcohol bruta de la acetilación enzimática estereoselectiva de 3-benciloxi-ciclohexan-1-ol (del Ejemplo 29) con 2 g de piridina-SO₃ a 20-22°C en 10 mL de piridina y 2 mL de DMF. Después de 4 h, la reacción del bencilciclohexanol para dar la sal de piridina del éster sulfúrico fue virtualmente cuantitativa. La mezcla de reacción se diluyó con 40 mL de agua y se extrajo dos veces con aprox. 20 mL de MTBE. Las fases de MTBE contienen cuantitativamente el (1R,3S)-acetato sin cambiar. La fase acuosa restante, sin acetato, se concentró por evaporación en vacío. El residuo se mezcló con MTBE y el producto de sulfatación se solidificó; rendimiento: 2,7 g.

Se agitaron 2,7 g de sal de piridina del éster de ácido sulfúrico de (1S,3R)-bencilciclohexan-1-ol a 55°C en 45 mL de THF, 4 mL de agua y 1 mL de ácido sulfúrico concentrado durante 2 h. Se diluyó con 40 mL de agua, se añadieron aprox. 10 mL de MTBE, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron por evaporación; rendimiento: 640 mg de un aceite amarillo brillante. Los datos de RMN coinciden con los datos citados en el Ejemplo 16; la verificación de la pureza óptica dio >99% ee.

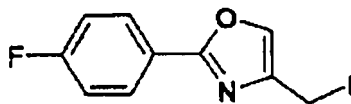
Ejemplo 31

Aislamiento de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol, separación de la mezcla de acetato y alcohol por extracción

10 g de la mezcla acetato/alcohol bruta del Ejemplo 29 se recogieron en aprox. 90 mL de metanol y aprox. 70 mL de agua y la solución se lavó tres veces con 50 mL de n-heptano cada vez. Las fases de heptano combinadas (que contienen predominantemente el acetato) se extraen con 50 mL de metanol/agua 1:1. Las fases acuosas combinadas se lavaron de nuevo con n-heptano. Después de la concentración de la fase acuosa, se obtuvieron 3,6 g del (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol deseado y la concentración de las fases de heptano combinadas dio 5,5 g del (1R,3S)-acetato.

Ejemplo 32

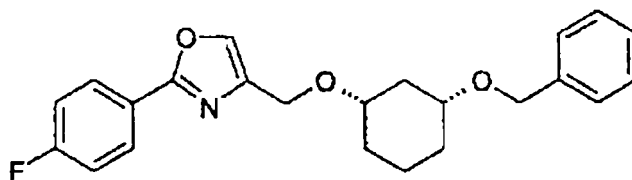
Síntesis de 4-yodometil-2-(4-fluoro-fenil)-oxazol



Se disolvieron 4,0 g (18,9 mmol) de 4-clorometil-2-(4-fluoro-fenil)-oxazol en 80 mL de THF y se mezclaron con 3,18 g (21,2 mmol) de NaI. Se agitó a 20-23°C durante 3 h y a 50°C durante aproximadamente 12 h, las sales se retiraron por filtración con succión y el filtrado se concentró en vacío, rendimiento: 6,1 g. El producto se cristalizó; p.f. 100-102°C; ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 4,34 (s, 2H), 6,97 (dd, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 8,03 (m, 2H).

Ejemplo 33

Síntesis de (1S,3R)-4-(3-benciloxi-ciclohexil-1-oximetil)-2-(4-fluoro-fenil)-oxazol

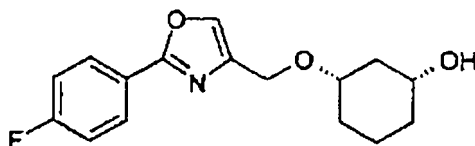


Se disolvieron 2,0 g (9,7 mmol) de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol en 35 mL de tBuOMe. Se añadieron 1,3 g (aprox. 55%, 43,7 mmol) de NaH y se agitó a 22°C durante 60 minutos. Se añadieron 3,9 g (12,9 mmol) de 4-yodometil-2-(4-fluoro-fenil)-oxazol (Ejemplo 32) y se agitaron a 22-23°C durante aproximadamente 3 horas. Después de dejar en reposo durante una noche, se agitó a 22-23°C durante 11 h más. Se añadió agua (aprox. 30 mL) con refrigeración y la fase orgánica se retiró. El secado (Na₂SO₄), la concentración (rendimiento bruto: 4,5 g)

y la cromatografía en gel de sílice (diclorometano/acetona 19:1) dieron 2,4 g del derivado de 1,3-ciclohexanodiol dialquilado, ópticamente puro y en configuración *cis* deseado en forma de un sólido blanco; p.f. 61-62°C, ¹H-RMN (CDCl₃), δ = 1,11-1,39 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 8,02 (m, 2H).

Ejemplo 34

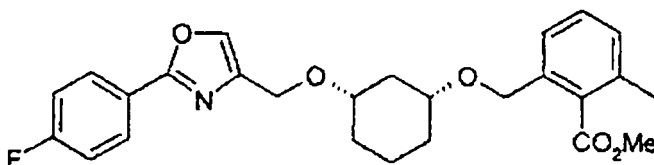
Síntesis de (1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexanol por hidrogenación



Se disolvieron 2,4 g de (1S,3R)-4-(3-benciloxi-ciclohexil-1-oximetil)-2-(4-fluoro-fenil)-oxazol en aprox. 40 mL de metanol, se mezclaron con una pizca de Pd/C (10%, acuoso al 50%) y se hidrogenó a 20-23°C a presión atmosférica durante aprox. 8 horas. La retirada por filtración del catalizador y la concentración de la solución restante dio 1,8 g del derivado de 1,3-ciclohexanodiol monoalquilado en configuración *cis* deseado en forma de un aceite que se cristalizó cuando se añadió DIPE; rendimiento 1,6 g; p.f. 81-82°C; ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,25-2,14 (m, 9H), 3,63 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,55 (dd, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,02 (m, 2H); MS (DCI): 292,3 (100%).

Ejemplo 35

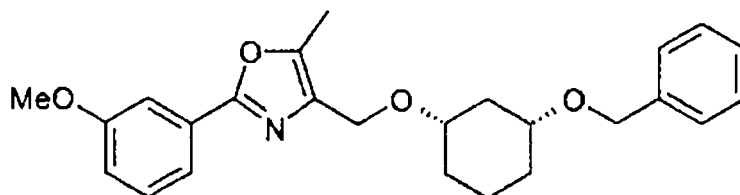
Síntesis de éster metílico de ácido (1R,3S)-2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil-1-oximetil}-6-metil-benzoico



0,8 g (2,75 mmol) de (1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexanol (del Ejemplo 34) se recogieron en 10 mL de tBuOMe, se mezclaron con 0,78 g (6,95 mmol) de KOtBu y se agitaron a 22-27°C durante aprox. 30 minutos. Se enfrió a 0-5°C, se añadieron gota a gota 1,24 g (aprox. al 94%, aprox. 4,8 mmol) de éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metilbenzoico, se agitó inicialmente a 3°C durante 2 horas y a 20°C durante una hora más. Se deja en agitación durante una noche a 18-21°C y después el disolvente se retira por destilación. El residuo se reparte entre agua y tBuOMe. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra en vacío; rendimiento: 1,04 g de éster metílico de ácido (1R,3S)-2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil-1-oximetil}-6-metil-benzoico en forma de un aceite amarillento; ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,15-1,32 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 1,98-2,1 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 7,11-7,30 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 8,02 (m, 2H).

Ejemplo 36

Síntesis de (1S,3R)-4-(3-benciloxi-ciclohexil-1-oximetil)-2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol



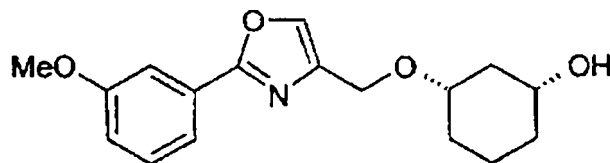
Se disolvieron 4,6 g (22,3 mmol) de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol en 70 mL de clorobenceno. Se añadieron 6,6 g (58,8 mmol) de KOtBu, se agitó a 22°C durante 30 minutos y después se añadieron 10,3 g (31,3 mmol) de 4-yodometil-2-(3-metoxi-fenil)-5-metiloxazol. La temperatura se elevó a 35°C. La reacción se enfrió ligeramente y se agitó a 22-23°C durante 2 horas más. Después de que el clorobenceno se hubiera retirado por destilación en vacío, el residuo se repartió entre tBuOMe y agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró en vacío; rendimiento

ES 2 278 305 T3

bruto: 10,6 g. La sustancia se usó en la siguiente reacción (hidrogenación, véase el Ejemplo 37) sin purificación adicional.

5 Ejemplo 37

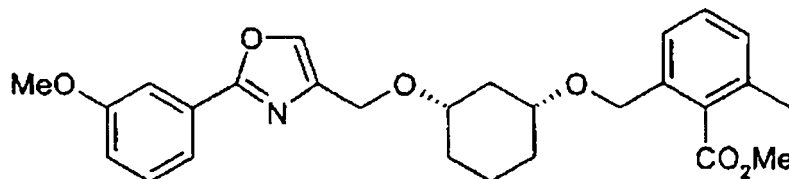
Síntesis de (1R,3S)-3-[2-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexanol por hidrogenación



Se disolvieron 10,5 g (1S,3R)-4-(3-benciloxi-ciclohexil-1-oximetil)-2-(3-metoxi-fenil)oxazol en aprox. 120 mL de metanol, se mezcló con 2 g de Pd/C (al 10%, acuoso al 50%) y se hidrogenó a 20-23°C a presión atmosférica durante una noche. La retirada por filtración del catalizador y la concentración de la solución restante, el reparto entre MTB éter y agua y el secado de la fase orgánica dieron 6,4 g del derivado de 1,3-ciclohexanodiol monoalquilado en configuración *cis* deseado en forma de un aceite amarillo. 1 g de la sustancia se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo): se obtuvieron 0,8 g de un aceite incoloro; ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,25-1,90 (m, 7H), 2,12 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,48 (dd, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,58 (d, 1H); MS (ES⁺): 318,27 (83%), 243,18 (100%).

Ejemplo 38

Síntesis de éster metílico de ácido (1R,3S)-2-{3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil-1-oximetil}-6-metilbenzoico

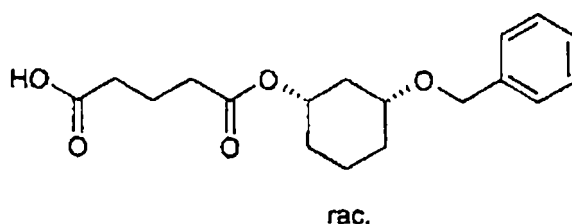


Se disolvieron 136 mg (0,4 mmol) de (1R,3S)-3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-ciclohexanol (del Ejemplo 37, hidrogenación) en 1 mL de clorobenceno, se mezclaron a 24-27°C con 120 mg (1,07 mmol) de KOtBu y se agitaron durante aprox. 30 minutos. Se enfrió a 0-5°C, se añadieron gota a gota 189 mg (aprox. al 94%, aprox. 0,78 mmol) de éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico y se agitó a 0-5°C durante un periodo inicial de 30 minutos. Sin refrigeración adicional, la mezcla de reacción tenía una temperatura de aprox. 20°C después de 1,5 horas. Después de dejar en reposo durante una noche y de añadir aprox. 20 mg de KOtBu, la reacción se completó después de una hora más de agitación a 22°C. La retirada por destilación del clorobenceno en vacío, el reparto del residuo entre agua y tBuOMe y el secado de la fase orgánica que contenía el producto dio, después de la concentración a presión reducida, 160 mg de éster metílico de ácido (1R,3S)-2-{3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil-1-oximetil}-6-metilbenzoico en forma de un aceite amarillento; ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,15-1,32 (m, 4H), 1,81 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,90 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,12-7,35 (m, 4H), 7,53-7,60 (m, 2H).

Esquema IIIb

Ejemplo 39

Síntesis de éster mono-(3-benciloxi-ciclohexílico) de ácido glutárico

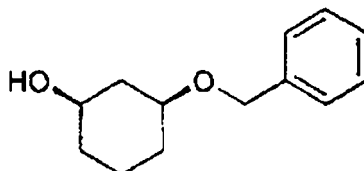


ES 2 278 305 T3

Se agitaron 3,0 g de 3-benciloxi-ciclohexan-1-ol, 2,15 g de anhídrido glutárico y 3,03 g de trietilamina a 21-23°C en 25 mL de cloruro de metileno. Después de completarse la conversión, la mezcla se añadió a agua, se extrajo con sacudimiento y se secó sobre MgSO₄. Después de la concentración en vacío, se obtuvieron 4,3 g del compuesto deseado; ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,20-1,28 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 1,90-1,97 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,32-2,42 (m, 5H), 3,39 (m, 1H), 4,55 (dd, 2H), 4,69 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 5H), 8,7 (a., 1H).

Ejemplo 40

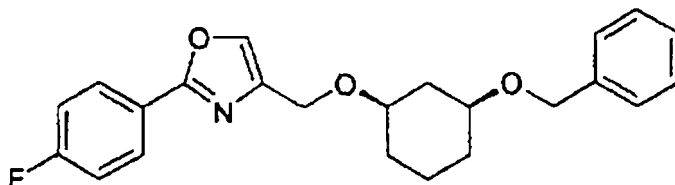
Hidrólisis estereoselectiva de éster mono-(3-benciloxi-ciclohexílico) de ácido glutárico, preparación de (1R,3S)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol



Se repartieron 20 mg de éster mono-(3-benciloxi-ciclohexílico) de ácido glutárico racémico (del Ejemplo 39) en 2 mL de tampón fosfato, pH 8, y 3-5 gotas de DME, se mezcló con 3-5 mg de Novozym 435 y se agitó a 21-23°C. Después de una conversión de aprox. 50%, la solución de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se secó y se concentró, rendimiento: 5 mg de (1R,3S)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol, y el exceso enantiomérico fue >95% (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 41

Síntesis de (1R,3S)-4-(3-benciloxi-ciclohexil-1-oximetil)-2-(4-fluoro-fenil)-oxazol

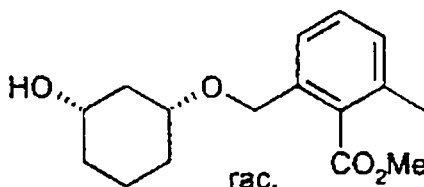


Partiendo de (1R,3S)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol (véase el Ejemplo 40), la alquilación con 4-yodometil-2-(4-fluoro-fenil)-oxazol (véase el Ejemplo 32) da como resultado (1R,3S)-4-(3-benciloxi-ciclohexil-1-oximetil)-2-(4-fluoro-fenil)-oxazol, véase el Ejemplo 33.

Ejemplos adicionales de la alquilación de cis-1,3-ciclohexanodiol

Ejemplo 42

Síntesis de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico racémico

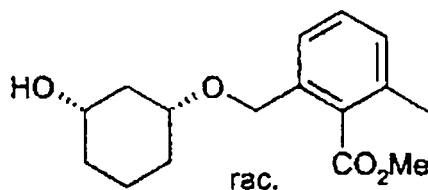


Se disuelven 5 g (42,8 mmol) de cis-1,3-ciclohexanodiol en 50 mL de dimetoxietano (DME), se mezclan a 20-23°C con 3,36 g (30 mmol) de *tert*-butilato potásico (KOtBu) y se agita. Después de aproximadamente 30 minutos, se enfría a 5°C y se añaden gota a gota 3,7 g (aprox. al 50%) de éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico, que puede prepararse, por ejemplo, por metanolisis del bromuro de ácido (bromuro de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico) o por bromación de éster metílico de ácido 2,6-dimetilbenzoico. Se agita a 5-10°C durante 1 h y después a 20-23°C durante una noche. Se añaden agua y metil *tert*-butil éter (MTBE), la mezcla se agita vigorosamente, la fases se separan, la fase acuosa se lava una vez más con MTBE y las fases orgánicas combinadas se concentran en vacío. El

residuo se cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano 1:1). Se obtienen 600 mg del compuesto deseado en forma de un aceite amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 1,27$ (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,58 (dd, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,27 (m, 1H).

Ejemplo 43

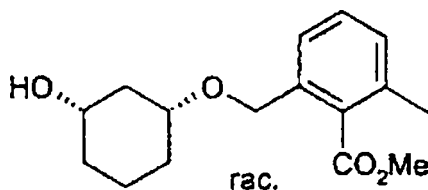
Síntesis de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico racémico



10,0 g (86 mmol) de cis-1,3-ciclohexanodiol se recogieron en 150 mL de metil *tert*-butil éter (MTBE), se mezclaron a aprox. 20°C con 6,72 g (59,9 mmol) de *tert*-butilato potásico (K_{OT}Bu) y se agitó. Después de aproximadamente 30 minutos, la suspensión se enfrió a 5°C y se mezcló gota a gota con 7,4 g (aprox. al 50%) de éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico, que puede prepararse, por ejemplo, por metanolisis del bromuro de ácido (bromuro de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico) o por bromación de éster metílico de ácido 2,6-dimetilbenzoico. Se agitó a 0-5°C durante 1 h, se calentó a 20-23°C y se dejó en reposo durante una noche. Se añadió agua, la mezcla se agitó vigorosamente, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó una vez más con agua y después la fase orgánica se concentró en vacío. El residuo (4,6 g) se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano 1:1). Se obtuvieron 1,2 g del compuesto deseado en forma de un aceite amarillo, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 1,27$ (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,58 (dd, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,27 (m, 1H).

Ejemplo 44

Síntesis de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico racémico

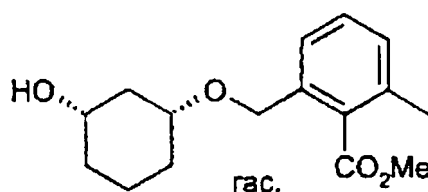


Se disolvieron 5 g (42,8 mmol) de cis-1,3-ciclohexanodiol en 40 mL de clorobenceno y 10 mL de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU, dimetilpropilen-urea), se mezclaron a 20-23°C con 3,36 g (30 mmol) de *tert*-butilato potásico (K_{OT}Bu) y se agitaron. Después de 10-15 minutos, se enfrió a 15-20°C y se añadieron gota a gota 3,7 g (aprox. al 50%) de éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico. Se agitó a 20°C durante 1,5 h y después se añadió a agua. La fase orgánica se retiró y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en NMP/agua y, para retirar las impurezas, se lavó dos veces con n-heptano. A continuación, el producto se aisló por extracción dos veces con MTBE. Las fases de MTBE combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío. El residuo (1,2 g) se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano 1:1). Se obtuvieron 580 g del compuesto deseado en forma de un aceite ligeramente amarillo; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 1,27$ (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,58 (dd, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,27 (m, 1H).

Ejemplos adicionales para la separación en racematos por formación de éster estereoselectiva (FE)

Ejemplo 45

Separación en racematos de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metilbenzoico

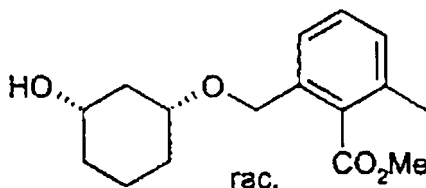


ES 2 278 305 T3

Se disuelven 730 mg del éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico racémico en 5 mL de cloruro de metileno y 2 mL de acetato de vinilo, se calientan a 38°C y se mezclan con 100 mg de Novozym 435. Después de aprox. 5 h, la reacción se termina mediante la retirada por filtración de la enzima y la pureza óptica del acetato formado y del alcohol que no ha reaccionado se determinó por HPLC (HPLC_{acetato}: Chiralcel OD 250 x 4,6, 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5; HPLC_{alcohol}: Chiralpak AD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%). La determinación de la pureza óptica para éster metílico de ácido (3S,1R)-2-(3-hidroxiciclohexil-1-oximetil)-6-metilbenzoico dio 98% ee y 86% ee para el (3R,1S)-acetato.

Ejemplo 46

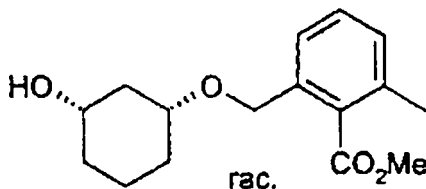
Separación en racematos de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metilbenzoico



Se disolvieron 20 mg del éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico racémico en 2 mL de clorobenceno y 1 mL de acetato de vinilo, se mezclaron a 22-25°C con 8 mg de Chirazyme L-2, lyo. (Roche) y se agitaron. Después de aproximadamente 6 h, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima y la pureza óptica del acetato formado y del alcohol sin convertir se determinaron por HPLC (HPLC_{acetato}: Chiralcel OD 250 x 4,6, 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5; HPLC_{alcohol}: Chiralpak AD 250 x 4,6; 1 mL/min heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%): 88% ee de éster metílico de ácido (3S,1R)-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico y 95% ee del (3R,1S)-acetato.

Ejemplo 47

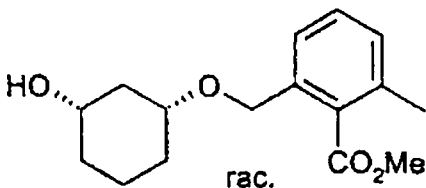
Separación en racematos de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metilbenzoico



Se disolvieron 1,0 g de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metilbenzoico en 10 mL de 1,2-dicloroetano y en 2 mL de propionato de vinilo, se mezclaron con 25 mg de Chirazyme L-2, lyo. (Roche) y se agitó a 21-24°C durante 40 h. La retirada por filtración de la enzima, la concentración del filtrado en vacío y la cromatografía del residuo en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano 1:1) dieron 0,49 g del (3R,1S)-propionato que tenía 92% ee (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6, 1 mL/min, heptano/-EtOH/CH₃CN 100:1:0,5). ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,13 (t, 3H), 1,15-1,36 (m, 4H), 1,79 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,30 (c, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,58 (dd, 2H), 4,67 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), así como 0,3 g del éster metílico de ácido (3S,1R)-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico que no ha reaccionado que tenía 98% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%), ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,27 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,58 (dd, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,27 (m, 1H).

Ejemplo 48

Separación en racematos de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico

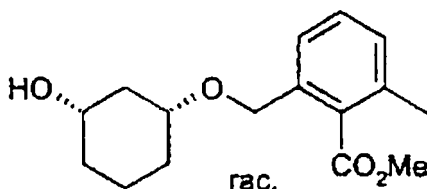


ES 2 278 305 T3

Se disolvieron 10 mg del éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico racémico en 1 mL de acetato de vinilo, se mezclaron con aprox. 4-6 mg de Lipasa TL (Pseud. stutzeri, Meito Sangyo) y se agitó a 22-25°C. Después de una conversión >50%, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima y se determinó la pureza óptica del éster metílico de ácido (3S,1R)-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico que no ha reaccionado: >98% ee (HPLC en Chiralpak AD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 49

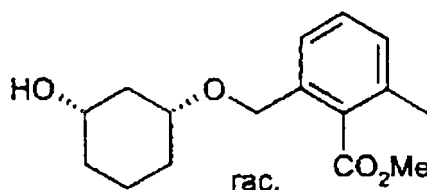
Separación en racematos de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico



Se disolvieron 3,9 g del éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico racémico en 25 mL de cloruro de metileno y 10 mL de acetato de vinilo, se calentaron a 45°C y se mezclaron con 250 mg de Novozym 435. Después de una conversión de aprox. 45%, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima y la mezcla de reacción se concentró. La cromatografía del residuo en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano 1:1) dio 1,9 g del (3R,1S)-acetato (>95% ee, HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6, 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5) y 1,9 g del éster metílico de ácido (3S,1R)-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico que no ha reaccionado (82% ee, HPLC en Chiralpak AD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 50

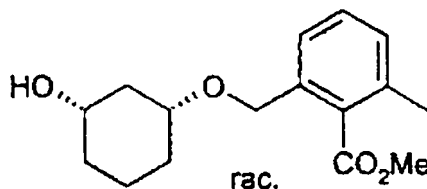
Separación en racematos de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico



Se disolvieron 20 mg del éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico racémico en 2 mL de tolueno y en 1 mL de acetato de vinilo, se mezclaron a 20-23°C con 6-8 mg de Chirazyme L-2, Iyo. (Roche) y se agitó. Después de una conversión de aprox. 45%, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima y se determinó la pureza óptica del (3R,1S)-acetato formado: 94% ee (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6, 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5).

Ejemplo 51

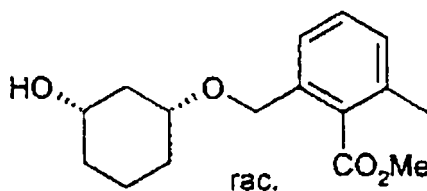
Separación en racematos de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico



Se disolvieron 10 mg del éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico racémico en 1 mL de acetato de vinilo, se mezclaron con aprox. 4-6 mg de Lipasa QL (Alcaligenes spec., Meito Sangyo) y se agitó a 20-23°C. Después de una conversión de aprox. 52%, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima y se determinaron la pureza óptica del acetato formado y del alcohol que no ha reaccionado, ee del acetato: 91% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6, 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5), ee del éster metílico de ácido (3S,1R)-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico: >98% ee (HPLC en Chiralpak AD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 52

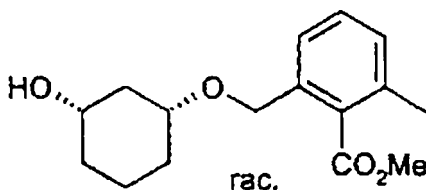
Separación en racematos de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico



Se disolvieron 10 mg del éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico racémico en 1 mL de acetato de vinilo, se mezclaron con aprox. 4-6 mg de Lipasa SL (Pseud. cepacia, Meito Sangyo) y se agitó a 20-23°C. Después de una conversión de aprox. 52%, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima y se determinaron la pureza óptica del acetato formado y del alcohol que no ha reaccionado, ee del acetato: 90% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6, 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5), ee del éster metílico de ácido (3S,1R)-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico: >95% ee (HPLC en Chiralpak AD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 53

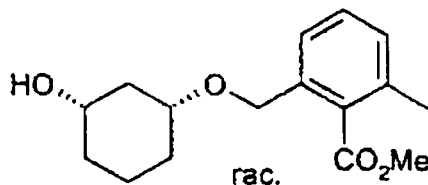
Separación en racematos de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico



Se disolvieron 39 g de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico en 250 mL de cloruro de metileno y 50 mL de acetato de vinilo, se calentaron a 45°C y se mezclaron con 1,0 g de Novozym 435. Después de 25 h, se añadieron 0,5 g más de Novozym 435. Después de 6,5 h, la enzima se retiró por filtración y la mezcla de reacción se concentró. La cromatografía del residuo en 630 g de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano 1:1) dio 18,2 g de éster metílico de ácido (3S,1R)-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico (>98% ee, HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,27 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,58 (dd, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,27 (m, 1H).

Ejemplo 54

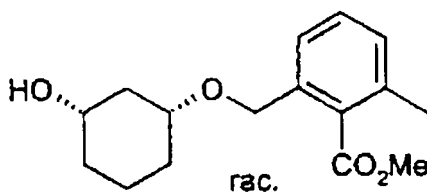
Separación en racematos de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico



Se disolvieron 20 mg del éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico racémico en 2 mL de THF y 1 mL de acetato de vinilo, se mezclaron a 20-23°C con 6-8 mg de Chirazyme L-2, Iyo. (Roche) y se agitó. Después de aprox. 6 h, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima y la pureza óptica del acetato formado y del alcohol que no ha reaccionado se determinaron por HPLC (HPLC_{acetato}: Chiralcel OD 250 x 4,6, 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5; HPLC_{alcohol}: Chiralpak AD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%): 89% ee del éster metílico de ácido (3S,1R)-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metilbenzoico y 95% ee del (3R,1S)-acetato.

Ejemplo 55

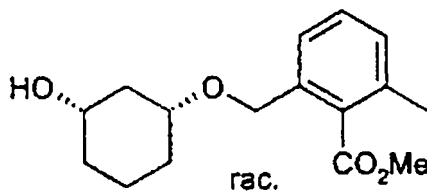
Separación en racematos de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico



Se disolvieron aprox. 15 mg del éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico racémico en 2 mL de *tert*-butanol y 1 mL de acetato de vinilo, se mezclaron a 20-23°C con aprox. 6 mg de Novozym 435 y se agitó. Después de aprox. 24 h, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima y la pureza óptica del acetato formado y del alcohol que no ha reaccionado se determinaron por HPLC: (3R,1S)-acetato 91% ee (HPLC: Chiralcel OD 250 x 4,6, 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5), éster metílico de ácido (3S,1R)-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico 96% ee (HPLC: Chiralpak AD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 56

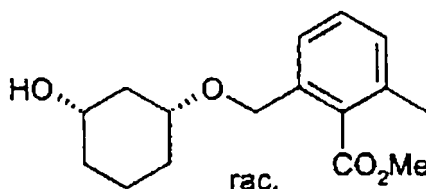
Separación en racematos de éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico



Se disolvieron 10 mg del éster metílico de ácido cis-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico racémico en 1 mL de acetato de vinilo, se mezclaron con aprox. 4-6 mg de Lipasa TL (Pseud. stutzeri, Meito Sangyo) y se agitó a 20-23°C. Después de una conversión >50%, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima y se determinó la pureza óptica del alcohol que no ha reaccionado: éster metílico de ácido (3S,1R)-2-(3-hidroxi-ciclohexil-1-oximetil)-6-metil-benzoico >98% ee (HPLC en Chiralpak AD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

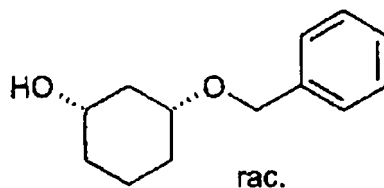
Ejemplo 57

Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol



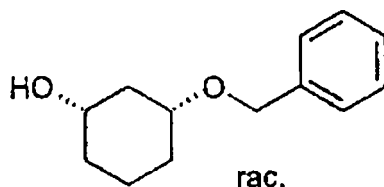
Se disolvieron 35-40 mg de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 0,5-1 mL de acetato de vinilo y 2-3 mL de cloruro de metileno, se mezclaron con aprox. 8-10 mg de Novozym 435 y se agitó a 22-25°C. Después de 4 días, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. La pureza óptica del alcohol, (1S, 3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue >98% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y el ee del (1R,3S)-acetato fue 82% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5).

Ejemplo 58

Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol

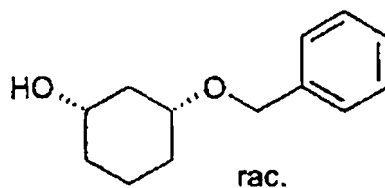
Se disolvieron 10 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 1 mL de acetato de vinilo y 3 mL de THF, se mezclaron con aprox. 5 mg de Lipasa L-10 y se agitó a 22-25°C. Después de una conversión $\geq 50\%$, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue $\geq 90\%$ ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 59

Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol

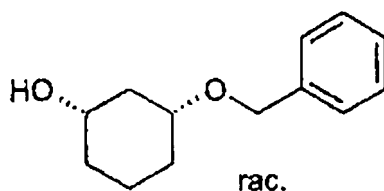
Se disolvieron 10 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 1 mL de acetato de vinilo y 3 mL de clorobenceno, se mezclaron con 10 mg de Novozym 435 y se agitó a 22-25°C. Después de 4 horas, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexanol fue 68% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y el ee del acetato enantiomérico fue 95% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5).

Ejemplo 60

Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol

Se disolvieron 10 mg de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 1 mL de acetato de vinilo y 3 mL de ciclohexano, se mezclaron con aprox. 5 mg de Lipasa QL y se agitó a 22-25°C. Después de 24 horas, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue 94% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 61

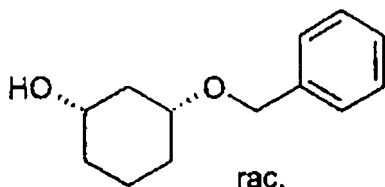
Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol

ES 2 278 305 T3

Se disolvieron 10 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 1 mL de acetato de vinilo y 3 mL de tolueno, se mezclaron con 10 mg de Novozym 435 y se agitó a 22-25°C. Después de 4 horas, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue 70% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y el ee del (1R,3S)-acetato fue 95% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5).

Ejemplo 62

10 *Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol*



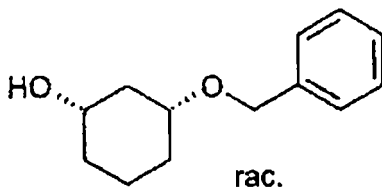
20

Se disolvieron 10 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 1 mL de acetato de vinilo y 3 mL de ciclohexano, se mezclaron con aprox. 10 mg de Novozym 435 y se agitó a 22-25°C. Después de aprox. 4 horas, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue 95% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y el ee del (1R,3S)-acetato fue 90% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5).

25

Ejemplo 63

30 *Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol*



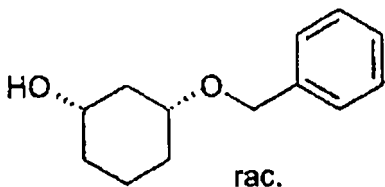
40

Se disolvieron 10 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 1 mL de acetato de vinilo y 3 mL de ciclohexano, se mezclaron con aprox. 5 mg de Lipasa L-10 y se agitó a 22-25°C. Después de 24 horas, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue 95% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

45

Ejemplo 64

50 *Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol*

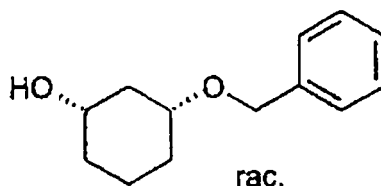


60

Se disolvieron aprox. 10 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 1 mL de acetato de vinilo y 3 mL de THF, se mezclaron con aprox. 10 mg de Novozym 435 y se agitó a 22-25°C. Después de 4 horas, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue 73% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y el ee del (1R,3S)-acetato fue 94% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5).

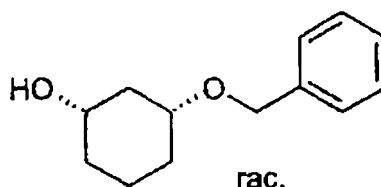
65

Ejemplo 65

Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol

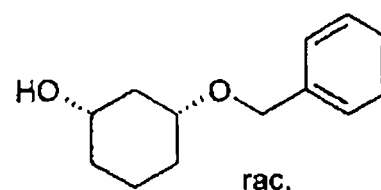
Se disolvieron 10 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 1 mL de acetato de vinilo y 3 mL de clorobenceno, se mezclaron con aprox. 5 mg de Lipasa L-10 y se agitó a 22-25°C. Después de una conversión $\geq 50\%$, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue $\geq 92\%$ ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 66

Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol

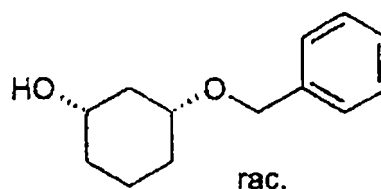
Se disolvieron aprox. 10 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 1 mL de acetato de vinilo y 3 mL de éster etílico de ácido acético, se mezclaron con aprox. 10 mg de Novozym 435 y se agitó a 22-25°C. Después de 4 horas, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue 77% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y el ee del (1R,3S)-acetato fue 93% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5).

Ejemplo 67

Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexano-1-ol

Se disolvieron 10 mg de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 1 mL de acetato de vinilo y 3 mL de clorobenceno, se mezclaron con aprox. 5 mg de Lipasa SL y se agitó a 22-25°C. Después de una conversión $\geq 50\%$, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue $\geq 87\%$ ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 68

Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol

ES 2 278 305 T3

Se disolvieron 10 mg de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 1 mL de acetato de vinilo y 3 mL de éter diisopropílico, se mezclaron con 10 mg de Novozym 435 y se agitó a 22-25°C. Después de 4 horas, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue 90% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y el ee del (1R,3S)-acetato fue 90% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5).

Ejemplo 69

10 Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol



20 Se disolvieron 10 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 1 mL de acetato de vinilo y 3 mL de MTBE, se mezclaron con 10 mg de Novozym 435 y se agitó a 22-25°C. Después de 4 horas, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue 93% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y el ee del (1R,3S)-acetato fue 89% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5).

Ejemplo 70

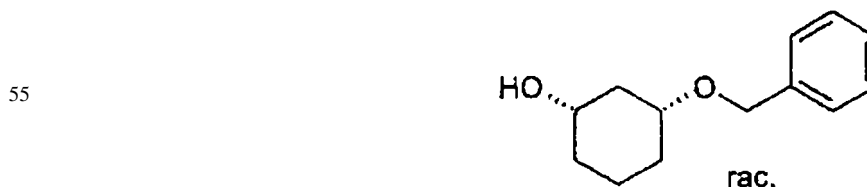
30 Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol



40 Se disolvieron 10 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 1 mL de acetato de vinilo y 3 mL de ciclohexano, se mezclaron con aprox. 5 mg de Lipasa SL y se agitó a 22-25°C. Después de 24 horas, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue >90% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

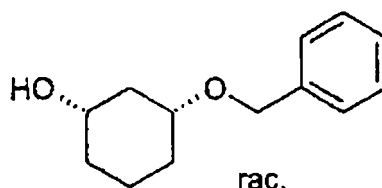
Ejemplo 71

50 Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol



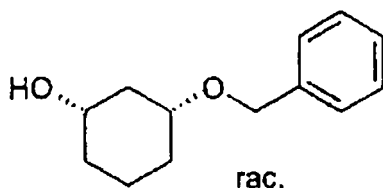
60 Se disolvieron 27 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 3 mL de cloruro de metileno, se mezclaron con 65 mg de anhídrido isovalérico y con 11 mg de Novozyme 435 y se agitó a 22-25°C. Después de una conversión de 45-50%, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue 87% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y el exceso de enantiómeros del derivado de ácido (1R,3S)-iso-valérico fue >95% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 100:1:0,5).

Ejemplo 72

Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol

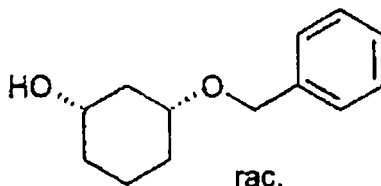
Se disolvieron 200 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 3 mL de clorobenceno, se mezclaron con 100 mg de anhídrido de ácido succínico y 10 mg de Chirazyme L-2, lyo. y se agitó a 25-27°C. Después de 29 horas, la reacción se terminó mediante la retirada por filtración de la enzima. Se usó una muestra que se había concentrado por evaporación para determinar la pureza óptica tanto del sustrato que no había reaccionado como del producto de acilación formado. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue >98% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y la pureza óptica del derivado de ácido succínico fue 94% ee (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 73

Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol

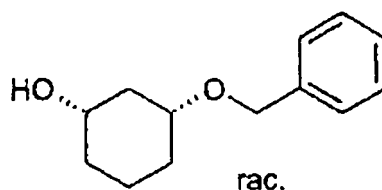
Se disolvieron 200 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 3 mL de DME, se mezclaron con 100 mg de anhídrido de ácido succínico y 10 mg de Chirazyme L-2, lyo., y se agitó a 25-27°C. Después de 29 horas, la reacción se terminó por la retirada mediante filtrado de la enzima. Se usó una muestra que se había concentrado por evaporación para determinar la pureza óptica tanto del sustrato que no había reaccionado como del producto de acilación formado. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue >95% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y la pureza óptica del derivado de ácido succínico fue de >97% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 74

Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol

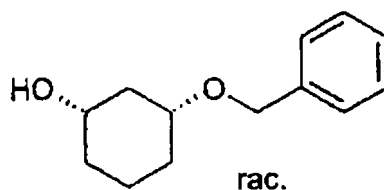
Se disolvieron 200 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 3 mL de THF, se mezclaron con 100 mg de anhídrido de ácido succínico y 10 mg de Chirazyme L-2, lyo., y se agitó a 25-27°C. Después de 29 h, la reacción se terminó por retirada mediante filtrado de la enzima. Se usó una muestra que se había concentrado por evaporación para determinar la pureza óptica tanto del sustrato que no había reaccionado como del producto de acilación formado. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue >84% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y la pureza óptica del derivado de ácido succínico fue de >95% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 75

Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol

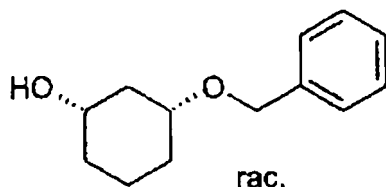
Se disolvieron 200 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 3 mL de cloruro de metileno, se mezclaron con 100 mg de anhídrido de ácido succínico y 10 mg de Chirazyme L-2, lyo., y se agitó a 25-27°C. Después de 29 h, la reacción se terminó por la retirada mediante filtrado de la enzima. Se usó una muestra que se había concentrado por evaporación para determinar la pureza óptica tanto del sustrato que no había reaccionado como del producto de acilación formado. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue >98% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y la pureza óptica del derivado de ácido succínico fue de >88% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 76

Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol

Se disolvieron 200 mg del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 3 mL de acetona, se mezclaron con 100 mg de anhídrido succínico y 10 mg de Chirazyme L-2, lyo., y se agitó a 25-27°C. Después de 29 h, la reacción se terminó por retirada mediante filtrado de la enzima. Se usó una muestra que se había concentrado por evaporación para determinar la pureza óptica tanto del sustrato que no había reaccionado como del producto de acilación formado. La pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue >99% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%) y la pureza óptica del derivado de ácido succínico fue de >78% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Ejemplo 77

Separación en racematos de cis-3-benciloxiciclohexan-1-ol, separación del alcohol y del derivado de ácido succínico

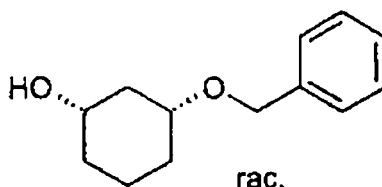
Se disolvieron 8,15 g (39,5 mmol) del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 120 mL de THF, se mezclaron con 3,9 g (39,0 mmol) de anhídrido de ácido succínico y 390 mg de Chirazyme L-2, lyo., y se agitó a 22-25°C. Después de una conversión de aproximadamente 40%, la reacción se terminó por la retirada mediante filtrado de la enzima. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con tBuOMe y se extrajo intensamente tres veces con 100 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ cada vez. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró en vacío; rendimiento: 4,4 g; la pureza óptica de (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue 70% ee (HPLC en Chiralpak AD-H 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%). La pureza óptica del derivado de ácido succínico disuelto en las fases acuosas combinadas fue de >99% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

ES 2 278 305 T3

Se hidrolizó químicamente la solución acuosa del derivado de ácido succínico con lejía de sosa concentrada. El (1R,3S)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol formado se extrajo con tBuOMe; rendimiento: 2,9 g.

Ejemplo 78

Separación en racematos de cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol, separación del alcohol y del derivado de ácido succínico

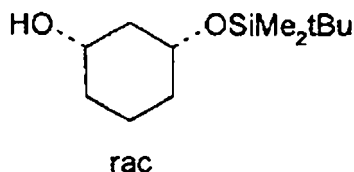


Se disolvieron 5,06 g (24,5 mmol) del cis-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol racémico en 75 mL de THF, se mezclaron con 2,52 g (25,2 mmol) de anhídrido de ácido succínico y 3,1 g de Novozym 435 y se agitó a 22-25°C. Después de 28,5 h, la reacción se terminó por la retirada mediante la filtración de la enzima. El filtrado se concentró hasta aproximadamente 15 mL en vacío. El residuo se mezcló con 30 mL de agua y el THF restante se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron 15 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, 15 mL de agua y 30 mL de cloruro de metileno y la mezcla se agitó intensamente durante 15-30 min. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se extrajo en primer lugar con 90 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 150 mL de agua y posteriormente con 15 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 30 mL de agua, y se lavó dos veces con 30 mL de agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró en vacío; rendimiento: 2,52 g (50%), $[\alpha]_D^{20} +12,1^\circ$ (c = 1,0, MeOH); la pureza óptica del (1S,3R)-3-benciloxi-ciclohexan-1-ol fue de >99% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%).

Las fases acuosas combinadas se mezclaron con 20 mL de ácido acético (ácido acético glacial) y se extrajeron dos veces con 20 mL de cloruro de metileno. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró; rendimiento: 3,55 g (47%) del derivado de ácido succínico; la pureza óptica fue de >99% (HPLC en Chiralcel OD 250 x 4,6; 1 mL/min, heptano/EtOH/CH₃CN 25:1:0,5 + TFA al 0,1%); ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,2-1,43 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,58-2,70 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,71 (m, 1H); 7,23-7,36 (m, 5H).

Ejemplo 79

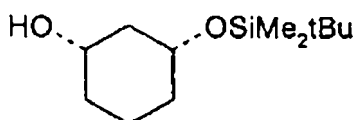
Preparación de cis-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexanol racémico



Se añadió lentamente TBDMSCI (28,62 g, 1,1 equiv.) a una solución enfriada a 10°C de 1,3-ciclohexanodiol (20,05 g, 0,173 mol), Et₃N (28,79 ml, 1,2 equiv.) y DMAP (0,844 g, 0,04 equiv.) en CH₂Cl₂ (600 ml). Después de agitar a 20-23°C durante 18 horas, la mezcla de reacción se lavó con H₂O (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con NH₄Cl saturado (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (n-heptano/EE 20:1) dio 18,77 g (47%) del monosilil-éter deseado; ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,0-0,1 (m, 6H), 0,8-0,9 (m, 9H), 1,2-2,0 (m, 8H), 3,2 (s a, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,95 (m, 1H).

Ejemplo 80

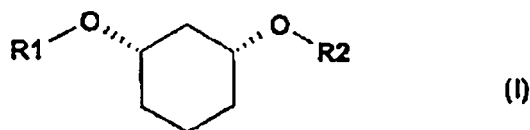
Preparación de cis-(1S,3R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexanol



Se disolvieron 770 mg de cis-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexanol racémico en 10 mL de acetona, se mezclaron con 0,36 mL de acetato de vinilo y 400 mg de Novozym 435 y se agitó a 21-24°C. Después de 47 h (conversión de aproximadamente 50%), la reacción se terminó por la retirada mediante la filtración de la enzima y la solución se concentró por evaporación en vacío. La cromatografía de una porción de gel de sílice (n-heptano/EE 3:1) dio (1S,3R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexanol que tenía $[\alpha]_D^{20} +12,8^\circ$ (c = 1,0, MeOH).

REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar un compuesto no racémico, quiral, de la fórmula I



en donde significan:

anillo A fenilo, un anillo heteroaromático de 5-12 miembros que puede contener de uno a cuatro heteroátomos del grupo N, O o S, un anillo aromático de 8 a 14 miembros, cicloalquilo (C₃-C₈);

R³ H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo;

R⁴, R⁵ H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, OCF₂H, OCF₂-CF₃, OCF₂-CHF₂, SCF₃, O-fenilo, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-alkil (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₃);

n 1 a 3;

y

R² alquilo (C₁-C₈), donde uno o más grupos CH₂ en los grupos alquilo pueden estar reemplazados por O, CO, S, SO o SO₂, y alquilo que puede estar mono- a trisustituido con F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHBoc, NH-CO-C(CH₃)₃, hidroxilo, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), COOH, CO-benzoxi, CO-O-alquilo (C₁-C₆), tetrazol, tiazolidin-2,4-diona, indol y arilo (C₁-C₆), donde tiazolidin-2,4-diona y arilo, a su vez, pueden estar sustituidos con F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C(CH₃)₃, hidroxilo, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), COOH, CO-benzoxi, CO-O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆) o tetrazol; o

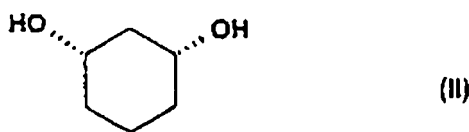
R² un grupo protector de OH (GP) tal como, por ejemplo, benciloximetilo, bencilo, para-metoxibencilo o terc-butil-dimetilsililo;

caracterizado porque

A)

a) alquilación (alk-R²/alk-GP)

se hace reaccionar cis-1,3-ciclohexanodiol de la fórmula (II)



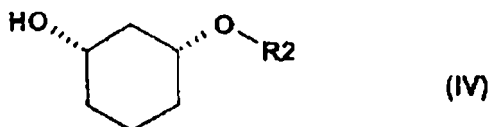
con un compuesto de la fórmula (III)



en la que R² es como se ha definido anteriormente, y

X¹ representa Cl, Br, I, OMs (O-mesilo), OTs (O-tosilo), OTf (O-triflato);

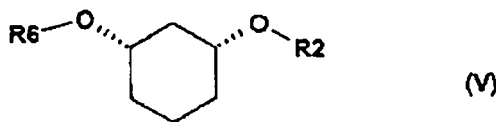
en presencia de bases en un disolvente adecuado para dar un compuesto racémico de la fórmula (IV)



en la que R² es como se ha definido anteriormente:

b1) formación enzimática de éster (FE) + separación (S)

se somete el compuesto obtenido de la fórmula (IV) a una formación enzimática de éster (FE) estereoselectiva, donde los alcoholes se mezclan con un donador de acilo y con la enzima en un disolvente orgánico, y la mezcla resultante se agita a una temperatura de -20 a 80°C y, después de finalizar la reacción, está presente un estereoisómero en forma de un éster de la fórmula (V)



en la que

R^6 es C(=O)-alquilo (C_1 - C_{16}), C(=O)-alqueno (C_2 - C_{16}), C(=O)-alquino (C_3 - C_{16}), C(=O)-cicloalquilo (C_3 - C_{16}), donde uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno y pueden estar sustituidos con 1-3 sustituyentes del grupo F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , hidroxilo, metoxi, etoxi, fenilo, CO-O-alquilo (C_1 - C_4) y CO-O-alqueno (C_2 - C_4), que a su vez pueden estar sustituidos con 1-3 sustituyentes del grupo F, Cl, Br, CF_3 , y

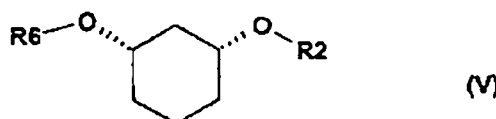
R^2 es como se ha definido anteriormente,

y el otro estereoisómero está presente sin cambios como alcohol de la fórmula (IV) y, por lo tanto, se pueden separar entre sí utilizando sus diferentes propiedades químicas y físico-químicas (separación S),

o

b2) hidrólisis enzimática de éster [=esterificación química (EQ) + hidrólisis enzimática (EH)] + separación (S)

se somete el compuesto obtenido de la fórmula (IV) a una separación enzimática del éster estereoselectiva, en la que el alcohol racémico se convierte inicialmente por esterificación química (EQ), por ejemplo por medio de cloruros de ácido R^6 -Cl o anhídridos de ácido R^6 -O- R^6 , en presencia de bases, en el éster racémico de la fórmula (V)



en la que R^6 y R^2 es como se ha definido anteriormente,

que posteriormente, para realizar la separación enzimática del éster (SE) estereoselectiva, se recoge en un medio acuoso, acuoso-orgánico u orgánico, homogéneo o heterogéneo, y se hace reaccionar en presencia de una enzima en el caso de hidrólisis con agua y en el caso de alcoholólisis con un alcohol, a una temperatura de 10-80°C, y después de finalizar la reacción, un estereoisómero está presente en forma del alcohol de la fórmula (IV) y el otro está presente sin cambios en forma del éster de la fórmula (V) y, de esta manera, puede separarse entre sí como se ha descrito en el punto b1), y

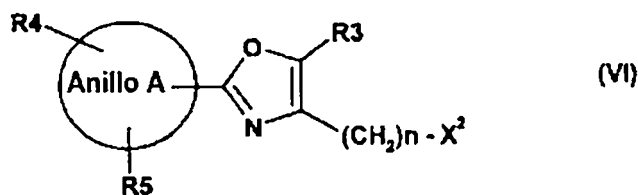
el enantiómero de la fórmula (IV) que resulta como un alcohol se procesa adicionalmente como se describe en el punto d), o

c) hidrólisis química (HQ)

se saponifica el enantiómero de la fórmula (V) que resulta en forma de un éster para dar un alcohol químicamente enantiomérico por procedimientos conocidos y

d) alquilación (alk- R^1)

se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto de fórmula (VI)



en la que

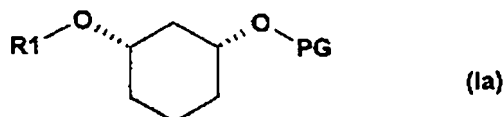
anillo A, R³, R⁴, R⁵ y n son cada uno como se han definido anteriormente y

X² significa Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf;

en presencia de bases en un disolvente adecuado para dar el compuesto de la fórmula (I), y

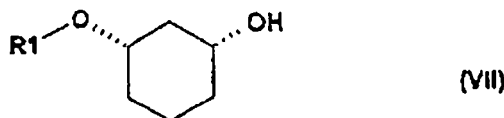
e) separación del grupo protector PG (sepPG)

si R² representa un grupo protector de OH (PG) como se ha definido anteriormente para R², se convierte el compuesto de la fórmula (Ia)



en la que R¹ y PG son como se han definido anteriormente,

separando el grupo protector por procedimientos conocidos en un compuesto de la fórmula (VII)



en la que R¹ es como se ha definido anteriormente,

f) alquilación (alk-R²)

que, después, se hace reaccionar con compuestos de la fórmula (III)



en la que X¹ y R² son como se ha definido anteriormente,

en presencia de bases en un disolvente adecuado para dar un compuesto de la fórmula (I), el producto o la forma enantiomérica,

siendo también posible cambiar la secuencia de las distintas etapas de reacción como se ha descrito anteriormente en el apartado A):

A) alk-R² → EF + S/CE + EH + S [→ CH] → alk-R¹ [→ DetPG → alk-R²] → producto/forma enantiomérica

a:

B) alk-R¹ → EF + S/CE + EH + S [→ CH] → alk-R² [→ DetPG → alk-R²] → producto/forma enantiomérica

o

C) $\text{alk-PG} \rightarrow \text{EF} + \text{S/CE} + \text{EH} + \text{S} \rightarrow \text{CH} \rightarrow \text{alk-R}^2 \rightarrow \text{DetPG} \rightarrow \text{alk-R}^1 \rightarrow \text{producto/forma enantiomérica}$

o

5 D) $\text{alk-PG} \rightarrow \text{EF} + \text{S/CE} + \text{EH} + \text{S} \rightarrow \text{alk-R}^1 \rightarrow \text{DetPG} \rightarrow \text{alk-R}^2 \rightarrow \text{producto/forma enantiomérica}.$

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque se emplean los procesos C) y D).

3. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque se usan compuestos de la fórmula (III)



en la que

15 X^1 significa Cl, Br, I, OMs o OTs.

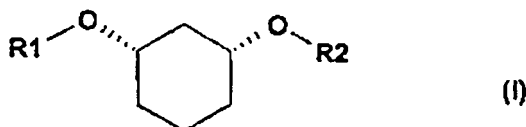
4. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque se usan compuestos de la fórmula (III)



en la que

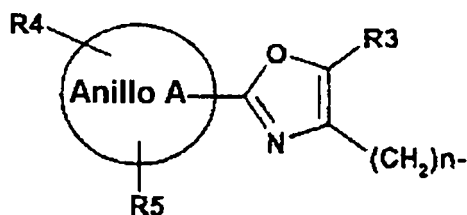
25 X^1 significa Cl, Br o I.

5. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque se prepara un compuesto de la fórmula (I)



en la que representan:

40 R^1



donde

55 anillo A fenilo, un anillo heteroaromático de 5-12 miembros que puede contener uno o más heteroátomos del grupo N, O o S, anillo aromático de 8 a 14 miembros bicíclico/condensado, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$);

60 R^3 H, CF_3 , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), fenilo;

R^4, R^5 H, F, Br, CF_3 , OCF_3 , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

n 1 a 2; y

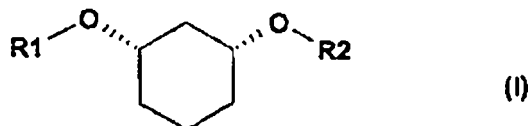
65 R^2 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), donde uno o más grupos CH_2 de los grupos alquilo pueden estar reemplazados por O, CO, S, SO o SO_2 , y el alquilo puede estar mono- a trisustituido con F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHAc, NHBoc, NH-CO-C(CH_3)₃, hidroxilo, OCF_3 , O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), COOH, CO-benzoxi, CO-O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), tetrazol, tiazolidin-2,4-diona, indol y arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), donde la tiazolidin-2,4-diona y el arilo, a su vez, pueden estar sustituidos con

ES 2 278 305 T3

F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C(CH₃)₃, hidroxilo, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), COOH, CO-benzoxi, CO-O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆) o tetrazol.

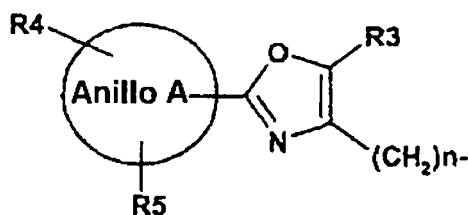
6. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque se prepara un compuesto de la fórmula

(I)



en la que representan:

R¹



con

anillo A fenilo;

R³ alquilo (C₁-C₄);

R⁴, R⁵ H, alquilo (C₁-C₄), O-alquilo (C₁-C₄);

n 1 y

R² alquilo (C₁-C₈), donde uno o más grupos CH₂ de los grupos alquilo pueden estar reemplazados por O, CO, S, SO o SO₂, y el alquilo puede estar mono- a trisustituido con F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHBoc, NH-CO-C(CH₃)₃, hidroxilo, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), COOH, CO-benzoxi, CO-O-alquilo (C₁-C₆), tetrazol, tiazolidin-2,4-diona, indol y arilo (C₆-C₁₀), donde la tiazolidin-2,4-diona y el arilo, a su vez, pueden estar sustituidos con F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C(CH₃)₃, hidroxilo, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), COOH, CO-benzoxi, CO-O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆) o tetrazol.