



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101014714 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 23

(21) 申请号 200580028364. X

C07D 263/62 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 08. 23

C07D 413/12 (2006. 01)

C07C 67/03 (2006. 01)

(30) 优先权数据

102004040736. 3 2004. 08. 23 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 02. 25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2005/009095 2005. 08. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02006/021420 DE 2006. 03. 02

(73) 专利权人 塞诺菲-安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

(72) 发明人 C·萨拉尼亚 F·祖彻尔

A·伯伽德 B·容克尔

R·霍尔莱因 T·斯图德曼

C-J·迈尔 J·哈赫特尔 W·霍拉

C·塔佩尔佐芬 B·库里兹舍尔

S·穆蒂

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C12P 7/62 (2006. 01)

C07D 309/12 (2006. 01)

(56) 对比文件

BANNARD, ROBERT A. B. ET AL.: Utility of the dehalogenation-deetherification sequence for the proof of structure of methoxyhalocyclohexanols and methoxyhalocyclopentanols. Synthesis of the cis- and trans-2 and 3-methoxycyclohexanols and -cyclopentanols. <CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY >. 1967, 第 45 卷 (第 21 期), 2605-2611.

HARADA T ET AL. Enantiodifferentiating functionalization of cis-cycloalkane-1,2-diols and cis-en do-5-norbornen-2,3-ylenebis(methanol) via chiral spiroacetals derived from 1-menthone. <JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY>. 1989, 第 54 卷 (第 11 期), 2599-2605.

审查员 于群

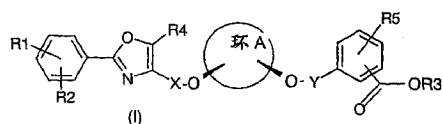
权利要求书 7 页 说明书 29 页

(54) 发明名称

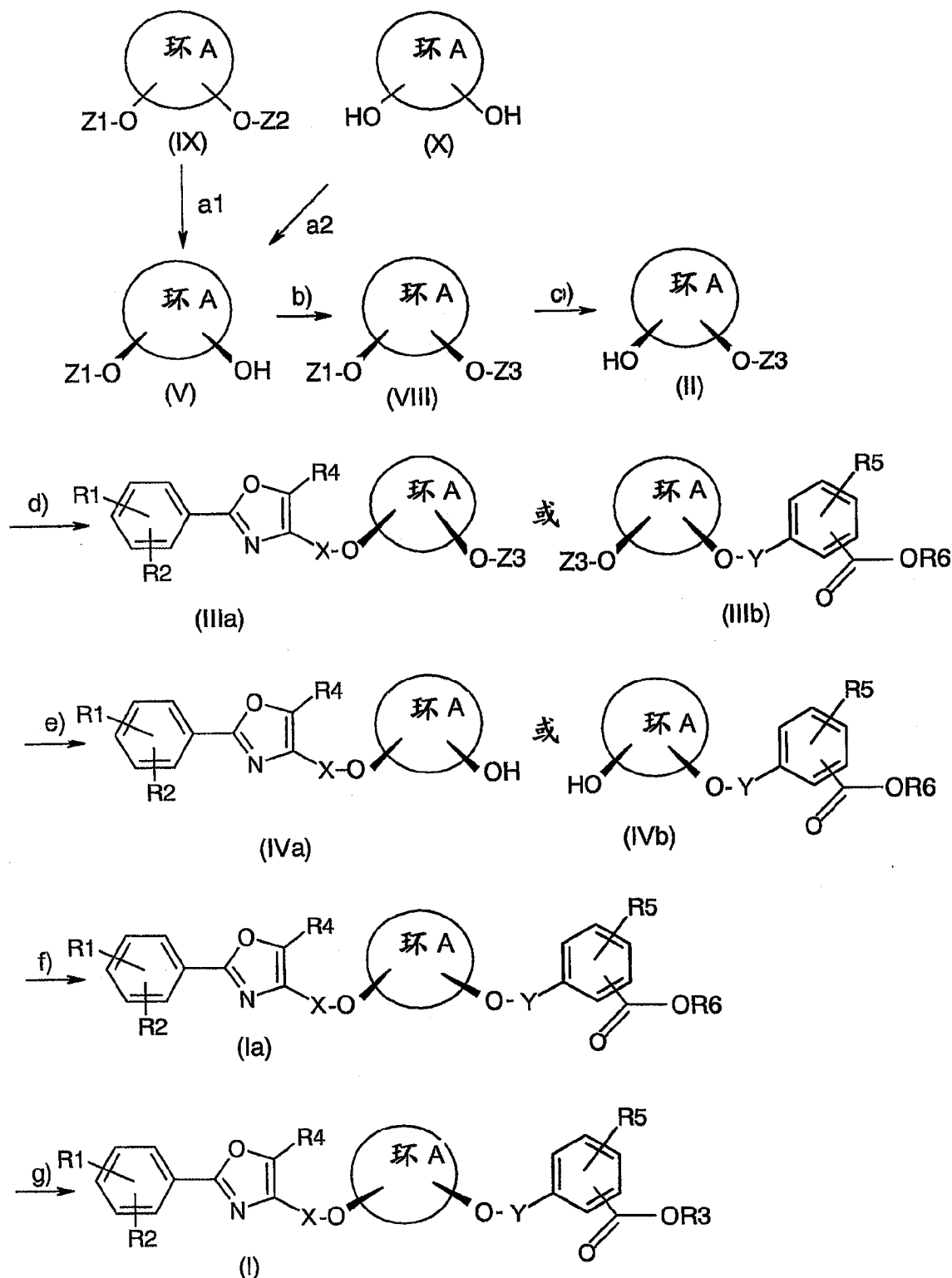
产生二芳基环烷基衍生物的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种制备通式 (I) 的二芳基环烷基衍生物的方法, 其中的基团具有指明的意义。本发明进一步涉及通过本发明方法形成的新型中间体产物、制备通式 (I) 化合物中间体的方法以及分离用于制备通式 (I) 化合物的起始材料的顺/反异构体混合物的方法。



1. 制备式 (I) 化合物的方法, 依照下述方案, 该方法包括步骤:



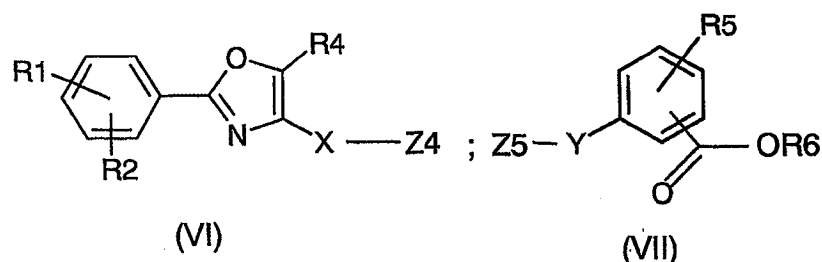
其中, 在各个步骤中,

a1) 式 (IX) 化合物在给予化合物 (V) 适当对映过量的酶存在下与水反应以提供式 (V) 化合物, 或

a2) 式 (X) 化合物在给予化合物 (V) 适当对映过量的酶存在下与至少一种酰基供体反应以提供化合物 (V),

b) 化合物 (V) 在酸性催化剂存在下与能够形成碱稳定但酸不稳定的保护基团 Z3 的化

d) 化合物 (II) 在碱 B1 存在下与式 (VI) 化合物反应以提供式 (IIIa) 化合物或与式 (VII) 化合物反应以提供式 (IIIb) 化合物,



4. 如权利要求 1-3 中任意一项所述的方法, 其中:

环 A 为环戊基、环己基或环庚基，

R1、R2、R4 和 R5 彼此独立地为 H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、-OCF₃、C₁-C₆- 烷基或 O-C₁-C₆- 烷基，

R3 为 H 或 C₁-C₆- 烷基或苄基，

X 和 Y 彼此独立地为 C₁-C₆- 烷基。

5. 如权利要求 4 所述的方法，其中：

环 A 为环己基，其中式 (I) 中含 X 的取代基和含 Y 的取代基相对环己基部分处于顺-1, 3- 排列，

X 和 Y 各自为甲基。

6. 如权利要求 1-3 中任意一项所述的方法，其中：

a) 式 (IX) 化合物在源自南极假丝酵母 (*Candida antarctica*) 的脂肪酶 B 存在下与水反应以提供式 (V) 化合物，

b) 化合物 (V) 在酸性催化剂存在下与能够形成碱稳定但酸不稳定的保护基团 Z3 的化合物反应以提供式 (VIII) 化合物，并且

c) 化合物 (VIII) 在亲核试剂存在下转化为式 (II) 化合物，

d) 化合物 (II) 在碱 B1 存在下与式 (VI) 化合物反应以提供式 (IIIa) 化合物，

e) 化合物 (IIIa) 转化为式 (IVa) 化合物，该反应使用醇在酸性催化剂存在下进行，

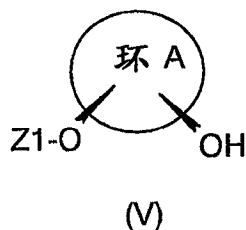
f) 化合物 (IVa) 在碱 B1 存在下与化合物 (VII) 反应以提供式 (Ia) 化合物，并且

g) 根据需要，当 R3 为 H 时，化合物 (Ia) 水解或氢解为化合物 (I)，而且

环 A 为环己基，其中式 (I) 中含 X 的取代基和含 Y 的取代基相对环己基部分处于顺-1, 3- 排列，并且被含 Y 的取代基取代的环 A 的碳原子具有 R 构型。

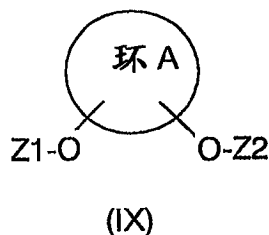
7. 如权利要求 1-3 中任意一项所述的方法，其中化合物 (I) 以超过 99% 的对映纯度存在。

8. 如权利要求 1 所述的方法，其中式 (V) 化合物通过下述步骤制备，，

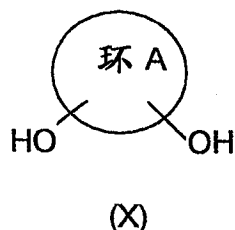


其中

a1) 式 (IX) 化合物在源自南极假丝酵母的脂肪酶 B 存在下与水反应以提供式 (V) 化合物，



a2) 式 (X) 化合物在源自南极假丝酵母的脂肪酶 B 存在下与至少一种作为酰基供体的羧酸酯反应以提供化合物 (V)，



并且化合物 (IX) 与 (X) 各自以纯顺式异构体或顺 / 反混合物存在,

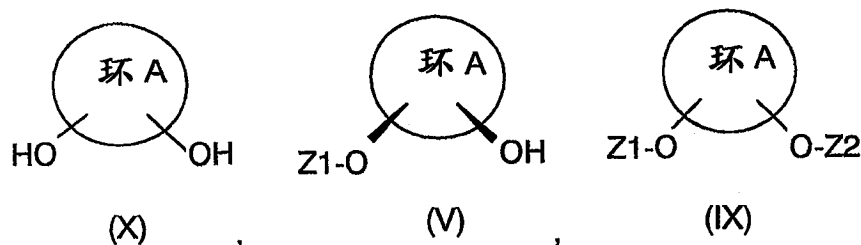
根据需要, 化合物 (IX) 的反式异构体在步骤 a1) 后除去或化合物 (X) 的反式异构体在步骤 a2) 后除去,

并且其中的变量和取代基各自定义如下:

环 A 为顺-1,3-环己基, 其中具有 OH 取代基的环 A 的碳原子具有 R 构型,

Z1 和 Z2 彼此独立地为 $-C(O)-(C_1-C_3\text{-烷基})$ 。

9. 如权利要求 1 所述的方法, 其中式 (X) 化合物是从其顺 / 反混合物中通过下述步骤分离获得的纯顺式异构体, 其中



i) 在给予化合物 (V) 适当对映过量的酶存在下, 化合物 (X) 与至少一种作为酰基供体的羧酸酯反应以提供式 (IX) 化合物反应并且化合物 (IX) 与水反应以提供式 (V) 化合物, 并且形成的化合物 (V) 随后通过色谱法、提取或蒸馏与未转化的化合物 (IX) 的反式异构体和形成的任何其它副产物分离, 或者

ii) 在给予化合物 (V) 适当对映过量的酶存在下, 化合物 (X) 与至少一种作为酰基供体的羧酸酯反应以提供化合物 (V), 并且形成的化合物 (V) 随后通过色谱法、提取或蒸馏与未转化的化合物 (X) 的反式异构体和形成的任何其它副产物分离, 或者

iii) 在主要给予化合物 (IX) 顺式异构体的酶存在下, 化合物 (X) 与至少一种作为酰基供体的羧酸酯反应提供化合物 (IX), 并且化合物 (IX) 的顺式异构体随后通过色谱法、提取或蒸馏与同样形成的化合物 (V) 的反式异构体和形成的任何其它副产物分离,

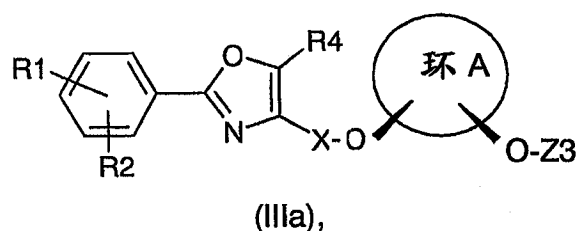
其中, 根据需要, 化合物 (IX) 和 (V) 被分离的级分在亲核试剂存在下通过脱除保护基团 Z1 和 / 或 Z2 转化为相应的化合物 (X),

并且其中的变量和取代基各自定义如下:

环 A 为顺-1,3-环己基, 其中具有 OH 取代基的环 A 的碳原子具有 R 构型,

Z1 和 Z2 彼此独立地为 $-C(O)-(C_1-C_3\text{-烷基})$ 。

10. 如权利要求 1 所述的方法, 其中通式 (IIIa) 的化合物是,



其中：

R1、R2、R4 彼此独立地为 H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₆- 烷基或 -O-(C₁-C₆- 烷基)，

X 为 C₁-C₆- 烷基，其中烷基上的一个或多个碳原子可以被氧原子置换，

环 A 为 C₃-C₈- 环烷基或 C₃-C₈- 环烯基，其中环烷基或环烯基环上的一个或多个碳原子可以被氧原子置换，

Z3 为碱稳定但酸不稳定的保护基团。

11. 如权利要求 10 所述的方法，其中，式 (IIIa) 中：

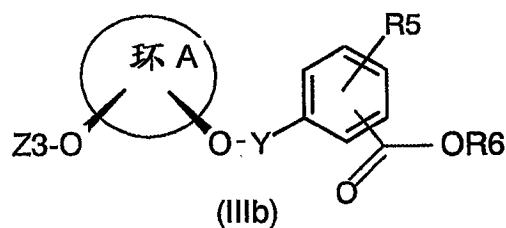
环 A 为环己基，其中含 X 的取代基和含 Z3 的取代基相对环己基部分为顺-1,3- 排列，

R1、R2 和 R4 彼此独立地为 H、F、Cl、C₁-C₃- 烷基或 -O-(C₁-C₃- 烷基)，

Z3 为四氢吡喃基，

X 为甲基。

12. 如权利要求 1 所述的方法，其中式 (IIIb) 的化合物是



其中：

R5 独立地为 H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₆- 烷基或 -O-(C₁-C₆- 烷基)，

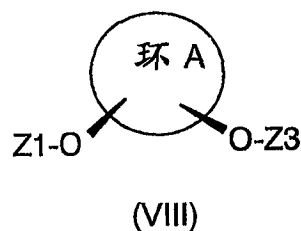
R6 为 C₁-C₆- 烷基或苄基，其可任选地被 F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₆- 烷基或 -O-(C₁-C₆- 烷基) 取代，

Y 为 C₁-C₆- 烷基，其中烷基的一个或多个碳原子可以被氧原子置换，

环 A 为 C₃-C₈- 环烷基或 C₃-C₈- 环烯基，其中环烷基或环烯基环上的一个或多个碳原子可以被氧原子置换，

Z3 为碱稳定但酸不稳定的保护基团。

13. 如权利要求 1 所述的方法，其中式 (VIII) 的化合物是



其中：

环 A 为 C₃-C₈- 环烷基或 C₃-C₈- 环烯基，其中环烷基或环烯基环上的一个或多个碳原子

可以被氧原子置换，

Z1 为酸稳定的保护基团，

Z3 为碱稳定但酸不稳定的保护基团。

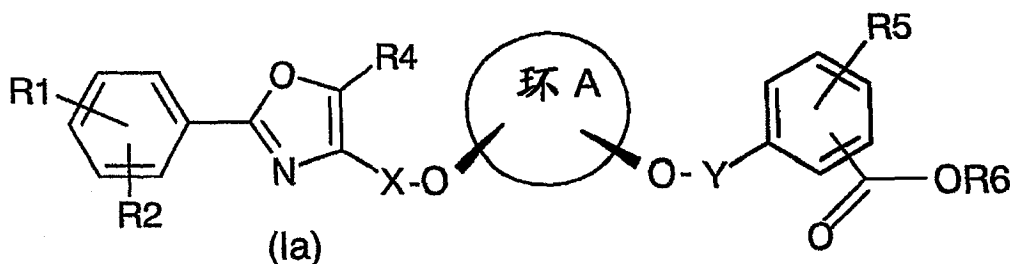
14. 如权利要求 13 所述的方法，其中，式 (VIII) 中：

环 A 为环己基，其中含 Z1 的取代基和含 Z3 的取代基相对环己基部分为顺-1,3-排列，

Z1 为 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ，

Z3 为四氢吡喃基。

15. 如权利要求 1 所述的方法，其中通式 (Ia) 的化合物是，



其中：

环 A 为 C_3 - C_8 -环烷基或 C_3 - C_8 -环烯基，其中环烷基或环烯基环中的一个或多个碳原子可以被氧原子置换，

R1、R2、R4 和 R5 彼此独立地为 H、F、Cl、Br、OH、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 C_1 - C_6 -烷基或 $-\text{O}-$ (C_1 - C_6 -烷基)，

R6 为苄基，其可任选地被 F、Cl、Br、OH、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 C_1 - C_6 -烷基或 $-\text{O}-$ (C_1 - C_6 -烷基)取代；或者 R6 为 C_1 - C_6 -烷基，

X 为 C_1 - C_6 -烷基，其中烷基中的一个或多个碳原子可以被氧原子置换，

Y 为 C_1 - C_6 -烷基，其中烷基中的一个或多个碳原子可以被氧原子置换。

16. 如权利要求 15 所述的方法，其中，式 (Ia) 中

环 A 为环己基，其中含 X 的取代基和含 Y 的取代基相对环己基部分为顺-1,3-排列，

R1 为甲基，

R2 为 H，

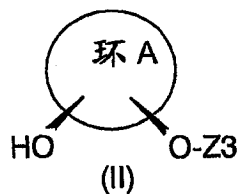
R4 为甲基，

X 和 Y 彼此独立地为亚甲基，

R5 为甲基，

R6 为苄基。

17. 如权利要求 1 所述的方法，其中式 (II) 的化合物是，



其中：

环 A 为 C_3 - C_8 -环烷基或 C_3 - C_8 -环烯基，其中环烷基或环烯基环中的一个或多个碳原子可以被氧原子置换，

Z3 为碱稳定但酸不稳定的保护基团。

18. 如权利要求 17 所述的方法, 其中, 式 (II) 中

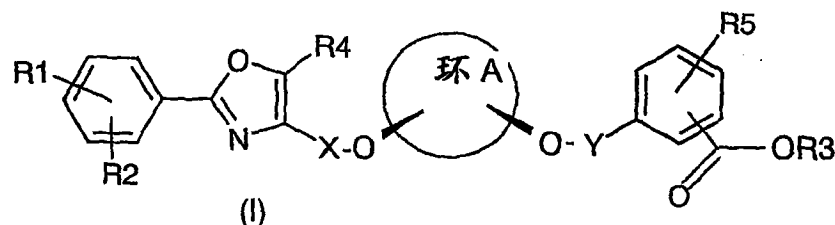
环 A 为环己基, 其中 OH 取代基和含 Z3 的取代基相对环己基部分为顺-1,3-排列,

Z3 为四氢吡喃基。

产生二芳基环烷基衍生物的方法

[0001] 本发明涉及一种制备式 (I) 二芳基环烷基衍生物的方法。本发明进一步涉及依照本发明方法形成的新型中间体、制备式 (I) 化合物中间体的方法以及一种分离用于制备式 (I) 化合物的起始材料的顺 / 反异构体混合物的方法。

[0002]



[0003] 式 (I) 化合物是过氧化物酶体增殖蛋白激活活性受体激活剂 (PPAR 激活剂) 并且已经由 W003/020269 获知。在 W003/020269 描述的 PPAR 激活剂中, 已经发现有效的 PPAR 激活剂是在中心环 A 上具有含 X 与 Y 取代基的顺式取代的那些。这特别适合其中环 A = 环己基、优选顺 -1, 3- 环己基的化合物。

[0004] 在期望的式 (I) 目标分子的合成或分离中, 原则上存在两个因素的困难。其一是环 A 取代基的顺 / 反异构。因为, 在式 (I) 化合物中, 顺式异构体是比相应的反式异构体更有效的 PPAR 激活剂, 明智的是, 实际上是在合成开始就特别除去相应中间体中的环 A 的反式异构体以避免不必要的收率损失。其二, 如果环 A 仅为顺式异构体, 还必须考虑在多数中间体和式 (I) 目标分子中存在两个手性碳原子, 并且环 A 被两个不同的基团 (X, Y) 取代。因此, 必须考虑环 A 例如以等摩尔反应与形成外消旋混合物的含 X 取代基的连接, 因为该取代基原则上可与环 A 的两个官能团连接。如果对此不允许, 那么式 (I) 化合物还可作为外消旋混合物存在。

[0005] 虽然可以使用 W003/020269 中描述的制备 PPAR 激活剂的方法以原则上对映纯的形式制备式 (I) 化合物, 但是其中描述的方法具有一些显著的缺点: 使用并排放有毒的锡化合物和氟化铯; 使用并排放含碘化物的化合物; 外消旋合成, 即在除去手性色谱不需要的对映体后, 至少半数昂贵的起始材料以废物形式出现; 手性色谱法另外必须与非手性色谱法连接; 在外消旋物分离为两种对映体的过程中损失半数产物或有价值的起始材料; “错误”对映体不能再循环并且不得不作为废物排放; 使用氢化钠作为碱和 N, N- 二甲基甲酰胺作为溶剂 (潜在放热分解)。

[0006] 为了能够制备对映过量或对映纯的式 (I) 化合物, 手性色谱法在 W003/020269 描述的方法中绝对必要。特别是工业规模上, 发现与手性色谱法有关的高成本是该方法的主要缺点。

[0007] 国际申请 10308350.2 描述了一种可供选择的制备属于 W003/020269 所述 PPAR 激活剂的 PPAR 激活剂的方法。在限定为顺 -1, 3- 二取代的环己烷衍生物的该方法中, 顺 -1, 3- 环己烷二醇首先用保护基团 (苄基或甲硅烷基) 或实际上用目标分子的两个取代基之一烷基化, 在这种情况下形成了相应的单烷基化的顺式化合物的外消旋混合物。该中间体接下来与酰基供体反应, 并且这种同样作为外消旋物存在的单烷基化且单酰基化中间体借助

酶促酯裂解和随后的色谱法分离为两部分,由此目标分子的两种对映体可各自以单独的反应合成。作为选择,外消旋单烷基中间体可通过酶促酯形成和随后的色谱法分为两部分,由此目标分子的两种对映形式可依次以两个独立的批次合成。该方法的缺点具体在于,尽管避免使用手性色谱法,但首先形成外消旋中间体,由此不可避免地出现目标分子的两种对映形式。当使用首先引入保护基的合成方案时,含苄基的保护基必须通过氢化除去。在这种氢化中,已经键结到相应中间体上的目标分子的第一取代基可再次除去达到一定程度,这样导致收率损失。含甲硅烷基的保护基用氟化物除去,但这同样在相应中间体的剩余取代基上导致其它的副反应,因此应该避免。

[0008] 利用酶分离多种化合物(起始材料或中间体)的外消旋混合物已经在文献中多次描述。但是,在各种情况下发现适合对映选择地分离要分离的外消旋混合物存在困难。

[0009] 例如, T. Hirata 等人在 Chirality 9 :250-253(1997) 描述了自普通苔类植物(地钱(Marchantia polymorpha)) 培养的植物细胞存在下将顺-和反-1,3-二乙酰氧基环己烷水解为酰氧基环己醇。为此目的,植物细胞的培养是必需的;伴生酶(accompanying enzymes) 是未知的。对于(1R,3S)-1-乙酰氧基环己-3-醇,在间-顺-1,3-二乙酰氧基环己烷水解中的对映过量仅 15%。反-1,3-二乙酰氧基环己烷被转化为对映过量 27%的(1R,3R)-3-乙酰氧基环己-1-醇(60%收率)和环己烷-1,3-二醇(70%收率)。因此该方法不适合制备可接受的对映过量或对映纯的顺-1S-酰氧基环己-3R-醇。

[0010] K. Laumen 等人在 J. Chem. Soc., Chem. Common., (1986)1298-1299 描述了顺-1,4-二乙酰氧基环戊-2-烯在如假单胞菌属(Pseudomonas) 中的种或米赫毛霉(Mucor miehei) 的脂肪酶存在下的酶促水解。以大约 50%的转化率形成对映纯度 95-97%的单酰基化对映体。通过再结晶对映纯度可提高到 99%以上。

[0011] 本发明的目的在于提供一种没有现有技术方法缺点的制备式(I)PPAR 激活剂的新方法。具体地,应提供一种能够不使用所需的手性色谱法以适当的对映过量即高对映选择地制备式(I)PPAR 激活剂的方法。

[0012] 该目的通过一种制备式(I)化合物的方法实现,该方法包括下述步骤,其中:

[0013] a1) 式(IX)化合物在给予化合物(V)适当对映过量的酶存在下与水反应以提供式(V)化合物,或

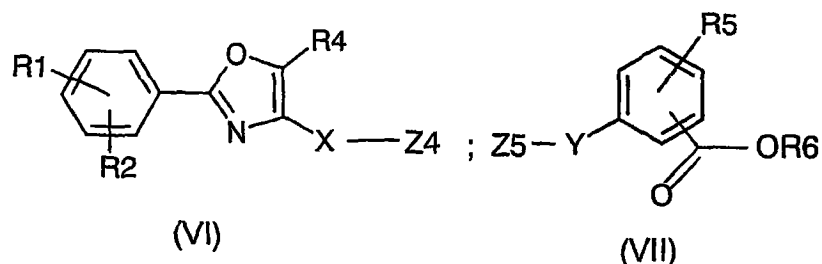
[0014] a2) 式(X)化合物在给予化合物(V)适当对映过量的酶存在下与至少一种酰基供体反应以提供化合物(V),

[0015] b) 化合物(V)在酸性催化剂存在下与能够形成碱稳定但酸不稳定的保护基团 Z3 的化合物反应以提供式(VIII)化合物,并且

[0016] c) 化合物(VIII)在亲核试剂存在下转化为式(II)化合物,

[0017] d) 化合物(II)在碱 B1 存在下与式(VI)化合物反应以提供式(IIIa)化合物或与式(VII)化合物反应以提供式(IIIb)化合物,

[0018]



[0019] e) 化合物 (IIIa) 转化为式 (IVa) 化合物或化合物 (IIIb) 转化为式 (IVb) 化合物, 具体的反应使用醇在酸性催化剂存在下实施,

[0020] f) 化合物 (IVa) 与化合物 (VII) 或化合物 (IVb) 与化合物 (VI) 在碱 B1 存在下反应以提供式 (Ia) 化合物, 并且

[0021] g) 根据需要, 当 R3 为 H 时, 化合物 (Ia) 被水解或氢解为化合物 (I),

[0022] 化合物 (IX) 和 (X) 各自以纯顺式异构体或顺 / 反混合物存在,

[0023] 并且, 其中的变量和取代基分别定义如下:

[0024] 环 A 为 C₃-C₈- 环烷基或 C₃-C₈- 环烯基, 其中环烷基或环烯基环中的一个或多个碳原子可以被氧原子置换,

[0025] R1、R2、R4 和 R5 彼此独立地为 H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₆- 烷基或 -O-(C₁-C₆- 烷基),

[0026] R3 为 H、C₁-C₆- 烷基或苄基, 其可任选地被 F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₆- 烷基或 -O-(C₁-C₆- 烷基) 取代,

[0027] R6 为 C₁-C₆- 烷基或苄基, 其可任选地被 F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₆- 烷基或 -O-(C₁-C₆- 烷基) 取代,

[0028] X 为 C₁-C₆- 烷基, 其中烷基中的一个或多个碳原子可以被氧原子置换,

[0029] Y 为 C₁-C₆- 烷基, 其中烷基中的一个或多个碳原子可以被氧原子置换,

[0030] Z1 和 Z2 彼此独立地为酸稳定保护基团,

[0031] Z3 为碱稳定但酸不稳定的保护基团,

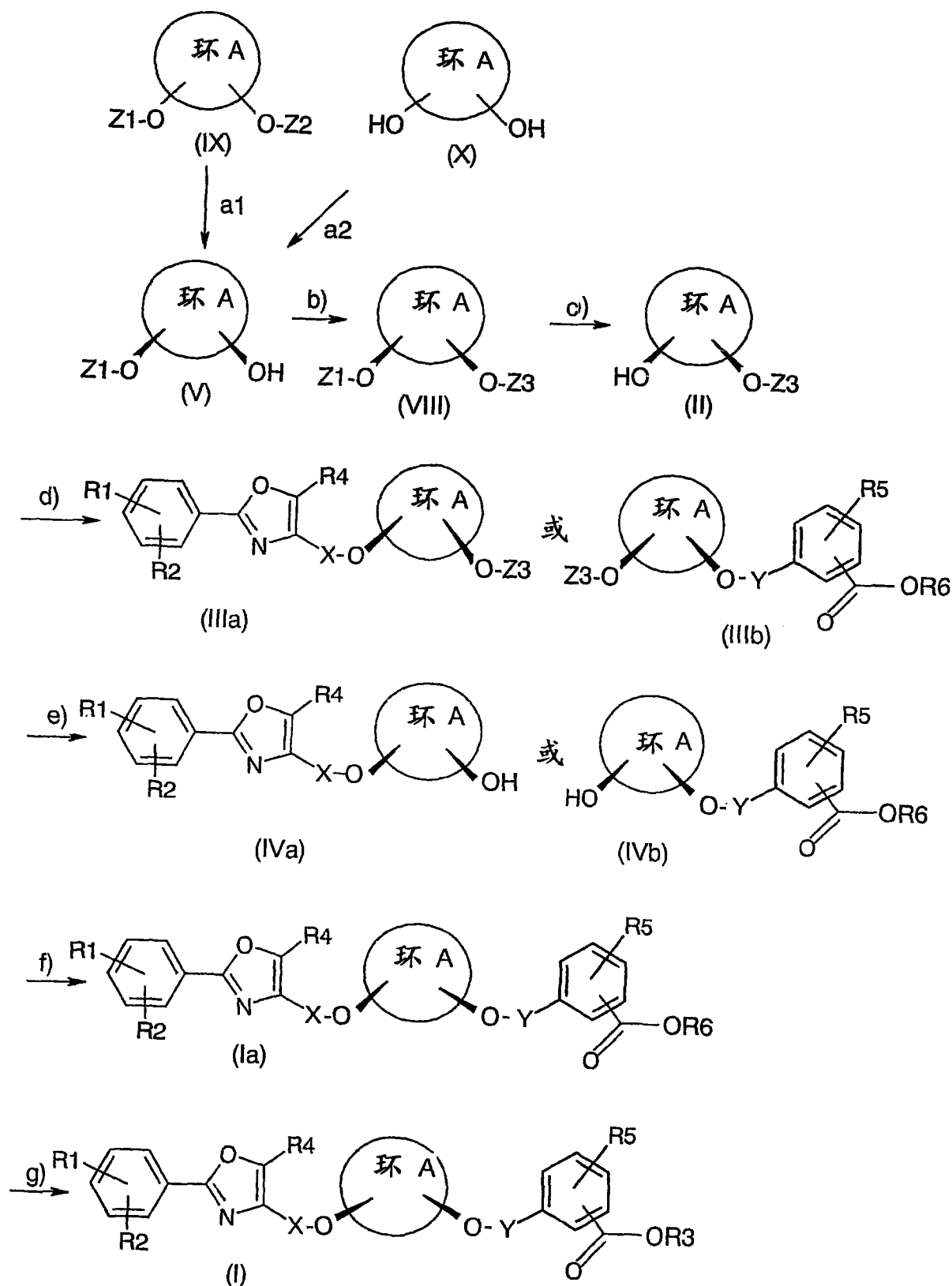
[0032] Z4 和 Z5 彼此独立地为离去基团,

[0033] B1 为碱土金属的叔醇盐、碱金属的叔醇盐、碱土金属酰胺化物、碱金属酰胺化物、碱土金属的硅杂氮化物 (silazide)、碱金属的硅杂氮化物或碱金属的氢化物。

[0034] 上述方法中提及的化合物由下述方案 I 产生, 该方案用于说明本发明方法。

[0035] 方案 I

[0036]



[0037] 方案 I 所示的方法步骤将在下文中再次详细说明。

[0038] 在方案 I 所示的化合物 (I-VIII) 中,关于环 A 键结的两个取代基,这些与环 A 有关的取代基存在顺式取代 (在具体化合物中)。例如,其可以是顺-1,2-,顺-1,3-或顺-1,4-取代。在本文中优选顺-1,2-和顺-1,3-取代,并且更优选顺-1,3-取代。在环己基环 A 上特别优选顺-1,3-取代。为了简化,环 A 或取代基 X 和 Y 在下文中被称为简单基 (烷

基或烯基),即使如此,根据观察的方式,在环 A 的情况下可能将其命名为烷烃或烯烃(环 A 作为式(I)的基础片断)或亚烷基或亚烯基(alkenylene)。

[0039] 适当的对映过量(高对映选择性)应该指对映纯度(ee)大于 50% ee,优选大于 90% ee,更优选大于 95% ee,甚至更优选大于 98% ee,非常更优选大于 99% ee 且特别优选大于 99.5% ee。

[0040] 优选在源自南极假丝酵母(*Candida antarctica*)的脂肪酶 B 存在下实施步骤 a1) 和 / 或 a2)。

[0041] 本发明方法具有的优于现有技术方法的优点在于,由于使用适当的酶,实际上在该方法开始时就将手性信息引入具体的前体中,结果这些前体已经以适当的,在某些情况下以极其高的对映过量(对映纯度 >99% ee) 对映选择地存在。从而,期望的化合物(I) 对映体也可以适当的,在某些情况下以极其高的对映过量(对映纯度 >99% ee) 对映选择地制备。因此,与由现有技术获知的方法现比,没有观察到高达 50% 的收率损失而且为了以适当的对映过量制备化合物(I) 的所需对映体不需要分离相应中间体的顺-对映体的外消旋混合物。

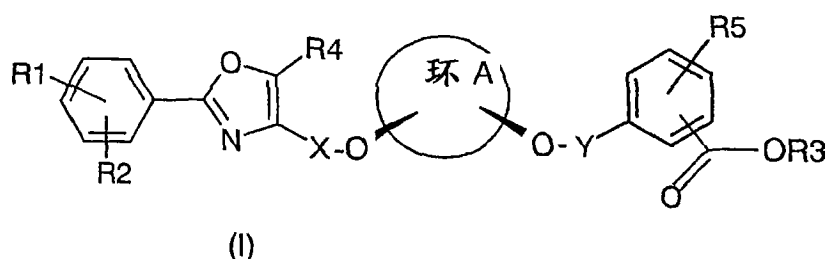
[0042] 令人惊奇地,归因于在碱性条件下稳定的保护基 Z3,尽管制备式(I) 手性 PPAR 激活剂经历两个烷基化步骤,早在合成开始时形成的手性信息(在某些情况下前体的对映纯度 >99%) 得到保存,因此其对映纯度同样 >99% ee。另外,在本发明方法中使用的酶能够使所用起始材料不仅以特别纯的顺式异构体形式而且还可作为顺 / 反混合物使用,中间体或目标分子的对映纯度不会受到损害。当原材料的顺 / 反混合物用于本发明方法时,归因于中间体提纯过程中使用的保护基技术,例如提取,相应的反式起始化合物可毫无问题地除去。附加的提纯步骤,例如使用色谱法,对于该目的是不必要的。

[0043] 与 W003/020269 中公开的合成路径相比,可特别强调下述优点:在选择了合适的脂肪酶条件下,通过酶促去对称化可以形成基本纯的化合物(V) 对映体(>99% ee),作为手性起始材料,其是立体选择合成光学纯度 >99% ee 的式(I) PPAR 激活剂的重要结构单元;立体化学信息借助合适的保护基技术惊奇地保存到要制备的手性 PPAR 激活剂上,从而不再有超过半数的有价值的起始材料作为废物排放;不再进行复杂的,例如借助手性色谱法的外消旋物分离,不再必须使用并排放有毒的锡化合物、含碘化物的化合物和氟化铯;不再必须使用氢化钠作为碱和 N,N-二甲基甲酰胺作为溶剂;色谱法如果需要的话仅在很小程度上需要。

[0044] 尤其在本发明方法的步骤 a1) 使用源自南极假丝酵母的脂肪酶 B 条件下,实际上在溶液中可以 >90% 的转化率达到对映纯度 >99%,而且对此目的不需要再结晶。

[0045] 通过本发明方法可以制备式(I) 化合物,

[0046]



[0047] 其中:

[0048] 环 A 为 C_3-C_8 -环烷基或 C_3-C_8 -环烯基,其中环烷基或环烯基环上的一个或多个碳原子可以被氧原子置换,

[0049] R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 彼此独立地为 H、F、Cl、Br、OH、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 C_1-C_6 -烷基或 $-O-(C_1-C_6$ -烷基),

[0050] R_3 为 H、 C_1-C_6 -烷基或苄基,其可任选地被 F、Cl、Br、OH、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 C_1-C_6 -烷基或 $-O-(C_1-C_6$ -烷基)取代,

[0051] X 为 C_1-C_6 -烷基,其中烷基中的一个或多个碳原子可以被氧原子置换,

[0052] Y 为 C_1-C_6 -烷基,其中烷基中的一个或多个碳原子可以被氧原子置换。

[0053] 优选地,可以通过本发明方法制备式 (I) 化合物,其中:

[0054] 环 A 为环戊基、环己基或环庚基,

[0055] R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 彼此独立地为 H、F、Cl、Br、OH、 NO_2 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 C_1-C_6 -烷基或 $-O-(C_1-C_6$ -烷基),

[0056] R_3 为 H 或 C_1-C_6 -烷基或苄基,

[0057] X 和 Y 彼此独立地为 C_1-C_6 -烷基。

[0058] 更优选地,可以通过本发明方法制备式 (I) 化合物,其中:

[0059] 环 A 为环己基,其中式 (I) 的含 X 和含 Y 取代基相对环己基部分处于顺-1,3-排列,

[0060] X 和 Y 各自为甲基。

[0061] 甚至更优选地,可以通过本发明方法制备式 (I) 化合物,其中:

[0062] 环 A 为环己基,其中式 (I) 的含 X 和含 Y 取代基相对环己基部分处于顺-1,3-排列,并且被含 Y 取代基取代的环 A 的碳原子具有 R 构型,

[0063] X 和 Y 各自为甲基。

[0064] 特别优选地,可以通过本发明方法制备式 (I) 化合物,其中:

[0065] 环 A 为环己基,其中式 (I) 的含 X 和含 Y 取代基相对环己基部分处于顺-1,3-排列,并且被含 Y 取代基取代的环 A 的碳原子具有 R 构型,

[0066] X 和 Y 各自为甲基,

[0067] R_1 、 R_2 和 R_4 彼此独立地为 H、F、Cl、 C_1-C_3 -烷基或 $-O-(C_1-C_3$ -烷基),

[0068] R_5 为 H 或 C_1-C_3 -烷基。

[0069] 方案 1 所示的可作为本发明方法起始材料的化合物 (IX),可依次通过下述步骤制备:

[0070] i) 使化合物 (X) 与至少一种酰基供体在主要提供化合物 (IX) 顺式异构体的酶存在下反应,并且除去可作为副产物形成的式 (V) 化合物的反式异构体,或

[0071] ii) 使化合物 (X) 与至少一种酰基供体反应。

[0072] 优选在下述脂肪酶存在下进行步骤 i):源自猪胰腺的脂肪酶、源自洋葱伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia cepacia*) 的脂肪酶、源自伯克霍尔德氏菌属的种的脂肪酶、源自洋葱假单胞菌 (*Pseudomonas cepacia*) 的脂肪酶或源自假单胞菌属的种的脂肪酶。

[0073] 参照方案 I,本发明方法将在下文以典型方式确定的其中包括前体反应顺序为例加以说明。

[0074] 当下文中存在针对具体实施例的附注时,其仅仅用于说明这里以举例方式描述的

反应顺序,并不意味着本发明方法局限于该具体实施例。

[0075] 步骤 a)

[0076] 在本发明方法中,化合物(V)通过步骤a)制备,对于该目的存在多种路径。化合物(V)已经由文献获知了一段时间。例如,K.Dimroth等人在Ber.(1942),75B,322-6已经描述了酰氧基环己醇的单乙酸酯。在本文开始引用的T.Hirata等人的出版物中,另外指出了多种顺-1S-酰氧基环己-3R-醇如何通过手性色谱法分离。就此而论,主要问题可见于化合物(V)分离为单独对映体的过程中,这些问题在实践中表现得非常困难,主要因为对此目的不得不使用手性色谱法。

[0077] a) 酶促酰化

[0078] 作为可选择的替代手性色谱法的方法,化合物(V)的单独对映体可通过酶促酰化由化合物(X)制备。化合物(X)可作为顺/反异构体混合物或纯顺式异构体使用并且可以这些形式从多个供应商(例如Merck,Fluka或Aldrich)商业获得。当化合物(X)以纯顺式异构体形式使用时,存在的缺点在于必须首先从相应的顺/反混合物中分离,因此纯顺式异构体更昂贵。为了分离化合物(X)的顺/反混合物,例如在1,3-环己二醇情况下,可以利用作为顺-1,3-环己二醇-铜配合物的晶体(W.Rigby,J.Chem.Soc.(1949),1586;R.Sillanpää et al.,Polyhedron21(2002),1133-1138)。

[0079] 由化合物(X)开始,本发明方法中的酶促酰化可在多种酶(例如脂肪酶)存在下用酰基供体进行。就此而论,可以使用单一酰基供体或多种酰基供体的混合物。所述反应可以不使用额外的有机溶剂(实施例1)或使用额外的有机溶剂(实施例2)进行。适合该目的的有机溶剂原则上是所有常用的有机溶剂,例如甲苯、氯代烃或醚,优选甲基-叔丁基醚。但是,所述反应不能在水中进行。合适的酰基供体是所有的可以形成酸稳定保护基团Z1或Z2的化工产品化合物。对此目的可以列举的为羧酸酯。对此更合适的是乙烯酯如乙酸乙烯酯、乙酸异丙烯酯、月桂酸乙烯酯或丁酸乙烯酯,更优选乙酸乙烯酯或乙酸异丙烯酯。

[0080] 对于酶促酰化,所用的酶可不是任何期望的酶。相反,必须使用能够直接或间接以适当对映过量制备目标分子的酶。另外,根据所用的酶,或者直接由化合物(X)形成化合物(V)或者(间接地)首先形成化合物(IX)然后必须转化为(V)。当使用自生物体南极假丝酵母级分B的脂肪酶(以下称为源自南极假丝酵母的脂肪酶B,依照EP-A287634的分离级分)时,优选自化合物(X)的顺/反异构体混合物开始并且形成顺式单酰基化合物(V),同时二酰基化合物(IX)仅作为副产物获得。与之对比,当使用源自南极假丝酵母的脂肪酶B时,没有获得反式单酰基化合物(V),原因在于反式起始化合物(X)或者没有被转化或者被转化为相应的二酰基化合物(IX)。

[0081] 式(X)化合物向式(V)化合物的直接转化(酶促酰化)优选在源自南极假丝酵母的脂肪酶B存在下进行。特别优选在选自Chirazyme L2lyo.,Chirazyme L2c.f.C2或Chirazyme L2c.f.C3的脂肪酶存在下进行这种转化。可由实施例1中的表1获得上述酶(以他们的商品名形式)在国家生物技术信息中心(NCBI)GenBank中的相关登录号(the accompanying accession number)。

[0082] 在该反应中获得的式(IX)和(V)化合物的反应混合物可以,根据需要,通过提取、蒸馏或色谱方法分离。但是,为了达到对映过量,在这点上分离不是必须需要的,因为作为

副产物形成的化合物 (IX) 不能在随后的步骤 b) 中被提供以保护基团 Z3。因此,所述副产物 (IX) 在本发明方法的步骤 c) 是双重脱保护的并且,根据需要,通过在处理化合物 (II) 中提取除去。对于未转化的反应物 (X) 可采取相似的观点,它们实际上可在本发明方法步骤中或化合物 (II) 或 (IX) 处理中通过提取、蒸馏或色谱法除去。

[0083] 除源自南极假丝酵母的脂肪酶 B 之外,还可以在酶促酰化中使用源自猪胰腺的脂肪酶、源自洋葱伯克霍尔德氏菌的脂肪酶、源自伯克霍尔德氏菌属的种的脂肪酶、源自洋葱假单胞菌的脂肪酶或源自假单胞菌属的种的脂肪酶。当使用这些脂肪酶时,两种化合物 (IX) 与 (V) 均由反应物 (X) 形成。但是,单酰基化合物 (V) 不以期望的反式形式存在,而同样形成的化合物 (IX) 令人惊奇地主要以顺式二酰基存在。这些顺式二酰基化合物 (IX) 可以,正如以下所解释,通过酶促去对称化 (酶促水解) 转化为期望的化合物 (V) 的顺式对映体。

[0084] 化合物 (X) 通过酶促酰化向主要以顺式异构体存在的化合物 (IX) 的转化优选在选自下述的脂肪酶存在下进行:源自猪胰腺的脂肪酶、源自洋葱伯克霍尔德氏菌的脂肪酶、源自伯克霍尔德氏菌属的种的脂肪酶、源自洋葱假单胞菌的脂肪酶或源自假单胞菌属的种的脂肪酶。更优选地,所述脂肪酶选自源自猪胰腺的脂肪酶、源自洋葱伯克霍尔德氏菌的脂肪酶、源自伯克霍尔德氏菌属的种的脂肪酶或源自洋葱假单胞菌的脂肪酶。非常更优选地,所述脂肪酶选自 Chirazyme L1 lyo, Chirazyme L1c.f., Chirazyme L7 lyo 或脂肪酶 PS。特别优选地,所述脂肪酶选自 Chirazyme L1 lyo., Chirazyme L1c.f. 或 Chirazyme L7 lyo。可由表 1 获得上述酶商品名对应的 NCBI 登录号。

[0085] 但是,为了达到对映过量,当反应物 (X) 作为顺 / 反混合物使用时,在该合成路径中作为不期望副产物形成的反式化合物 (V) 必须通过提取、蒸馏或根据需要色谱法从化合物 (IX) 中除去。但是,当化合物 (X) 作为纯顺式异构体使用时,该处理步骤可以省却。优选通过提取对副产物 (V) 实施任意移除。由于后来的化合物 (IX) 的酶促去对称化使用不同的酶且在水相中进行,在酶促酰化中使用的酶应该预先出去,例如通过过滤。所述酶优选在除去单酰基化合物 (V- 反式) 之前除去。

[0086] 化学酰化 / 酶促去对称化

[0087] 制备化合物 (V) 的另一个可能的起始点是化合物 (IX), 后者同样可以顺 / 反异构体混合物形式或顺式异构体形式由不同供应商 (例如 Merck, Fluka 或 Aldrich) 商业获得。顺 / 反异构体混合物可以分离,例如在顺 -1,3- 二乙酰氧基环己烷情况下,可因为两种异构体的沸点相差 1°C 通过蒸馏分离。但是,归因于沸点差别经常较小,这种方法复杂且成本高昂。如上所述,化合物 (IX) 可由化合物 (X) 通过酶促酰化获得。作为选择,化合物 (X) 还可以直接与上述酰基供体反应 (在无酶存在下) 以提供化合物 (IX)。该方法已经公知一段时间并且被称为化学酰化,但是,其不是立体选择地进行 (实施例 3 和 4)。所述化学酰化可以,例如,使用乙酸酐 /4- 二甲氨基吡啶 (4-DMAP)、于二氯甲烷中的三乙胺 (TEA) 进行。所述化学酰化可以使用单一酰基供体或酰基供体混合物进行;优选使用单一酰基供体,以使化合物 (IX) 的取代基 Z1 和 Z2 具有相同的定义。

[0088] 化合物 (IX) 可以在提供适当对映过量化合物 (V) 的酶存在下与水反应以提供化合物 (V)。所用酶优选为源自南极假丝酵母的脂肪酶。特别优选在选自 Chirazyme L2lyo., Chirazyme L2c.f. C2 或 Chirazyme L2c.f. C3 的脂肪酶存在下进行该反应。该反应必须在水

溶液中进行；有机溶剂的排他性用途在这里不适合。令人惊奇地，反式二酰基化合物 (IX) 未能用源自南极假丝酵母的脂肪酶 B 转化。

[0089] 因此，可以通过这两种方法（酶促酰化和化学去对称化）并且同样可以使用这种方法的组合（酶促酰化，然后酶促去对称化）使用化合物 (X) 的顺 / 反异构体混合物制备对映过量或对映纯的顺式单酰基化合物 (V)。与使用纯顺式异构体 (X) 相比，该方法比较便宜。因此本发明进一步提供对映纯化合物 (V) 的制备。在本发明上下文中对映纯化合物指纯度 >98% (ee>98%)、优选 >99% (ee>99%)、更优选 >99.5% (ee>99.5%) 的化合物。

[0090] 可以看到的使用源自南极假丝酵母的脂肪酶 B 的巨大优势在于，无论使用单一酰基供体还是酰基供体混合物，化合物 (V) 总是以对映纯形式形成。在化合物 (IX)、(V) 和 (XIII) 中，保护基团 Z1 和 Z2 彼此独立地为酸稳定保护基团。保护基团 Z1 和 Z2 优选具有相同的定义。Z1 和 Z2 优选是 $-C(O)-R$ ，R 任选被烷基或芳基取代，例如 C_1-C_6 -烷基或苯基。Z1 和 Z2 更优选彼此独立地为 $-C(O)-(C_1-C_3-$ 烷基)，特别优选 $-C(O)-CH_3$ 。源自南极假丝酵母的脂肪酶 B 可以其非固定形式 (Chirazym L2) 或其固定形式 (c. f. , c. f. C2, c. f. C3, 制造商: Roche Diagnostics) 使用。

[0091] 源自南极假丝酵母的脂肪酶 B 还可以从其它制造商获得，例如 Novozymes (NovoZym435, 作为固定化物质)。作为选择，还可以在酶固定后使用溶解的源自南极假丝酵母的脂肪酶 B，例如 Novozym CALB L 或 Novozym525F。

[0092] 上述分离化合物 (X) 或 (IX) 的顺 / 反混合物的方法和制备对映过量顺式化合物 (V) 或对映纯顺式化合物 (V) 的方法特别适合依照本发明利用合适的保护基团技术并且进一步烷基化的步骤将对映过量顺式化合物 (V) 或对映纯顺式化合物 (V) 转化为期望的目标分子 (I) (以对映过量或对映纯)，对此手性或非手性色谱法都是不必要的。

[0093] 为达到选择性 O-烷基化对映纯化合物 (V) 的所有努力都不得不宣告失败，因为在不可避免的碱性烷基化条件下观察到酰基（酰基 = 例如乙酰基、苯甲酰基）的分子间和分子内迁移。因此尝试使用碱稳定的保护基团技术，例如四氢吡喃基、甲氧基异丙基作为保护基团，以使通过酶促去对称化在化合物 (V) 中产生的手性信息不受碱性酰化条件影响得以保存。作为本发明目的的另一部分，受到控制的酰化顺序和保护基团策略允许令人惊奇地在不损失手性信息下制备期望的立体异构的 PPAR 激活剂。

[0094] 步骤 b)

[0095] 化合物 (V) 在酸性催化剂存在下与能够形成碱稳定但酸不稳定的保护基团 Z3 的化合物反应以提供式 (VIII) 化合物。所用的酸性催化剂可以是，例如，无机酸、甲苯磺酸、对甲苯磺酸吡啶鎓或酸性离子交换剂如 Amberlyst H15。对于此目的，优选使用对甲苯磺酸吡啶鎓。存在于化合物 (VIII) 中的保护基团 Z3 是碱稳定但酸不稳定的保护基团。优选地为乙缩醛或缩酮保护基团。Z3 更优选为四氢吡喃基或甲氧基异丙基，特别优选四氢吡喃基。合适的能够形成碱稳定但酸不稳定的保护基团 Z3 的化合物优选为 3,4-二氢-2H-吡喃。1 当量化合物 (V) 与 1-10 当量、优选 1.1-1.4 当量形成碱稳定但酸不稳定的保护基团 Z3 的化合物反应。所述酸性催化剂的使用量一般为 0.01-1 当量，优选 0.05-0.1 当量。反应温度一般为 20-80°C，优选 50-60°C。与该方法中其它所有步骤相同，步骤 b) 通常在标准压力下进行。适合步骤 b) 的溶剂为有机溶剂，例如氯代烃，羧酸酯如乙酸乙酯，酰胺如 N-甲基吡咯烷酮，醚化合物如二乙醚或甲基叔丁基醚，芳族烃如氯苯或甲苯。作为选择，3,4-二

氢-2H-吡喃本身也可以用作溶剂。优选的溶剂是甲苯。相反,水或醇是不可能溶剂,因为它们通过与例如 3,4-二氢-2H-吡喃反应产生相应的乙缩醛。在该步骤形成的化合物(VIII)可以蒸馏提纯,但是其可以不经进一步提纯用于下一方法步骤。

[0096] 步骤 c)

[0097] 化合物(VIII)在亲核试剂存在下转化为化合物(II)。对于该称为脱酰作用的反应,所用的亲核试剂可以是,例如,碱金属或碱土金属醇盐,优选甲醇钠。对于 1 当量化合物(VIII),使用 0.1-10 当量亲核试剂;优选 0.1-0.3 当量的催化量。反应温度一般为 10-80°C,优选 15-25°C。该脱酰化步骤可以在所有不与亲核试剂(甲醇钠)反应的有机溶剂中进行,例如芳烃、醇、氯代烃。优选甲苯作为溶剂,因为在先前方法中也可以用甲苯提取,从而在脱酰化中没有必要更换溶剂,并且同样可以在后续步骤 d) 用甲苯进行烷基化。化合物(II)可以蒸馏提纯,但是这并非绝对必要。

[0098] 步骤 d)

[0099] 化合物(II)在碱 B1 存在下与式(VI)化合物以提供式(IIIa)化合物或与式(VII)化合物反应以提供式(IIIb)化合物。合适的碱 B1 为碱土金属的叔醇盐、碱金属的叔醇盐、碱土金属的酰胺化物、碱金属的酰胺化物、碱土金属的硅杂氮化物、碱金属硅杂氮化物或碱金属氢化物。相反,伯或仲醇盐是不合适的。优选的碱 B1 为叔丁醇钾(KOtBu)、叔异戊醇盐、二异丙基酰胺锂或二(三甲基甲硅烷基)酰胺钾。特别优选叔丁醇钾或二(三甲基甲硅烷基)酰胺钾。合适的溶剂是对质子惰性的有机溶剂,例如醚化合物(乙醚、甲基-叔丁基醚),酰胺(N-甲基吡咯烷酮),芳烃(氯苯或甲苯);优选甲苯。所述反应一般在 20-80°C 下进行,优选 50-60°C。在该反应中,通常 1 当量化合物(II)与 1-3 当量烷基化试剂(化合物(VI)或(VII))反应,优选 1.1-1.3 当量烷基化试剂。碱 B1 的使用量为 1-3 当量,优选 1.5-2 当量。

[0100] 式(VI)或(VII)的烷基化试剂可商业获得或通过文献报道方法制备。Z4 和 Z5 彼此独立地为离去基团。在本文中可以使用所有普通离去基团;优选氯或溴。式(VI)化合物的制备方法可见于,例如 W003/020269 或国际申请 10308350.2,或者 The Chemistry of Heterocyclic Compounds(Ed.:A. Weissberger, E. C. Taylor); Oxazoles(Ed.: I. J. Turchi), b). Methoden der Organischen Chemie[Methods of Organic Chemistry], Houben-Weyl, 4th edition, Heterene III, subvolume 1; c) I. Simit, E. Chindris, Arch. Pharm. 1971, 303, 425; d). Y. Goto, M. Yamazaki, M. Hamana, Chem. Pharm. Bull. 1971, 19(10), 2050-2057。式(VII)化合物在上述两项申请中同样获得描述,并且还在 W000/64888(异丁酯)和 W000/64876(甲酯)中描述。另外,这些化合物可以通过自由基侧链卤代(见文献综述:R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, p. 313, 1989 VCH Publishers, Inc.)或由醇或可由其制备的衍生物(见文献综述:R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, p. 353-363, 1989 VCH Publishers, Inc.)制备。还公知(见 J. Chem. Soc. 1925, 127, 2275-2297; J. Chem. Soc. 1922, 121, 2202-2215)的是通过自由基溴化制备多种 2-溴甲基苯甲酰基溴化物,其可通过与醇进一步反应转化为属于式 III 烷基化试剂的溴甲基苯甲酸酯。

[0101] 在步骤 d) 使用化合物(VI)或化合物(VII)进行烷基化的决定取决于期望的作为目标分子(1)的对映体。优选使化合物(II)与式(VI)化合物反应,尤其在环 A 为顺-1,

3- 环己基的情况下。

[0102] 步骤 e)

[0103] 化合物 (IIIa) 转化为化合物 (IVa) 或化合物 (IIIb) 转化为化合物 (IVb), 具体反应使用醇在酸性催化剂存在下实施。合适的酸性催化剂为已经在步骤 b) 列举的相同化合物, 并且所述酸性催化剂在步骤 b) 和 e) 可独立选择。合适的醇优选为伯醇, 特别是甲醇。该步骤在温度 20-80°C、优 45-55°C 下进行。合适的溶剂是已经在步骤 d) 列举的对质子惰性的有机溶剂, 优选甲苯。步骤 d) 和 e) 中的溶剂可独立选择。1 当量化合物 (III) 与 0.01-10 当量、优选 0.05 当量酸, 例如盐酸反应。醇的使用量为 1-3 当量。在该步骤形成的化合物 (IV) 可蒸馏提纯。当该化合物为晶体时, 优选通过结晶提纯, 较不优选利用色谱提纯, 因为这样需要使用过分多的溶剂。

[0104] 步骤 f)

[0105] 在步骤 f) 中, 在碱 B1 存在下化合物 (IVa) 与化合物 (VII) 反应或化合物 (IVb) 与化合物 (VI) 反应以提供化合物 (Ia)。碱 B1 的选择与步骤 d) 无关, 但是优选使用与步骤 d) 相同的碱。原则上, 还可以使用与步骤 d) 相同的溶剂, 溶剂的选择同样与步骤 d) 无关。除甲苯之外, 在该二次烷基化步骤中选择的溶剂也可优选为氯苯, 这里优选氯苯是因为与甲苯相比转化率更高。所用的起始化合物、烷基化试剂和碱 B1 之间的比例与步骤 d) 的比例一致。该反应一般在从 -30 到 +20°C 的温度下进行, 优选从 -5 到 +5°C。

[0106] 步骤 g)

[0107] 该步骤仅在式 (I) 目标分子中的 R3 基为氢、即期望的 PPAR 激活剂以游离酸的形式存在时需要。否则, 在步骤 f) 获得的化合物 (Ia) 与化合物 (I) 一致。但是, 当不是这种情形时, 化合物 (Ia) 通过水解或氢解转化为化合物 (I)。所述水解可通过普通方法进行, 或者在碱性条件下 (R6 优选为正烷基) 或在酸性条件下 (R6 优选为叔丁基)。当 R6 为苄基时, 化合物 (I) 优选通过本领域熟练技术人员公知的方法氢解获得。在碱性水解情况下, 金属氢氧化物, 例如碱金属或碱土金属氢氧化物相对要水解的化合物以 1-10 当量的量使用。合适的溶剂是水、醇或其它的有机溶剂, 例如醚化合物 (二乙醚, 甲基-叔丁基醚)、酰胺 (N-甲基吡咯烷酮) 或芳烃。优选使用叔丁醇。反应温度为 20-100°C, 优选 65-75°C。随后, 羧基官能团使用例如有机或无机酸优选使用盐酸酸化以 >99% ee 的对映纯度释放期望的式 (I) 手性 PPAR 激活剂。根据需要, 还可以使用有机溶剂, 例如芳族溶剂, 优选甲苯、乙酸酯或乙酸正丁酯, 或根据需要使用羧酸酯、烷基醚或烷基醇进行再结晶。所述再结晶同样可以在步骤 e) 后进行。

[0108] 当步骤 b)-g) 全部在相同溶剂下进行, 对此目的优选使用甲苯。

[0109] 在一种优选实施方案中, 本发明方法包括下述步骤:

[0110] a) 式 (IX) 化合物在源自南极假丝酵母的脂肪酶 B 存在下与水反应以提供式 (V) 化合物,

[0111] b) 化合物 (V) 在酸性催化剂存在下与能够形成碱稳定但酸不稳定的保护基团 Z3 的化合物反应以提供式 (VIII) 化合物, 并且

[0112] c) 化合物 (VIII) 在亲核试剂存在下转化为式 (II) 化合物,

[0113] d) 化合物 (II) 在碱 B1 存在下与式 (VI) 化合物反应以提供式 (IIIa) 化合物,

[0114] e) 化合物 (IIIa) 转化为式 (IVa) 化合物, 该反应使用醇在酸性催化剂存在下进

行,

[0115] f) 化合物 (IVa) 在碱 B1 存在下与化合物 (VII) 反应以提供式 (Ia) 化合物, 并且

[0116] g) 根据需要, 当 R3 为 H 时, 化合物 (Ia) 水解或氢解为化合物 (I)。

[0117] 本发明方法的这种优选实施方案特别适合制备下述式 (I) 化合物: 环 A 是环己基, 其中含 X 和含 Y 取代基相对环己基部分处于顺 -1,3- 排列, 并且被含 Y 取代基取代的环 A 的碳原子具有 R 构型。

[0118] 作为选择, 在该优选实施方案中, 化合物 (V) 可如上所述通过使用合适的脂肪酶的酶促酰化自化合物 (X) 制备, 但是优选以化合物 (IX) 为起始点。化合物 (IX) 可依次通过使用脂肪酶的酶促酰化自化合物 (X) 制备或优选借助化学酰化由化合物 (X) 制备。

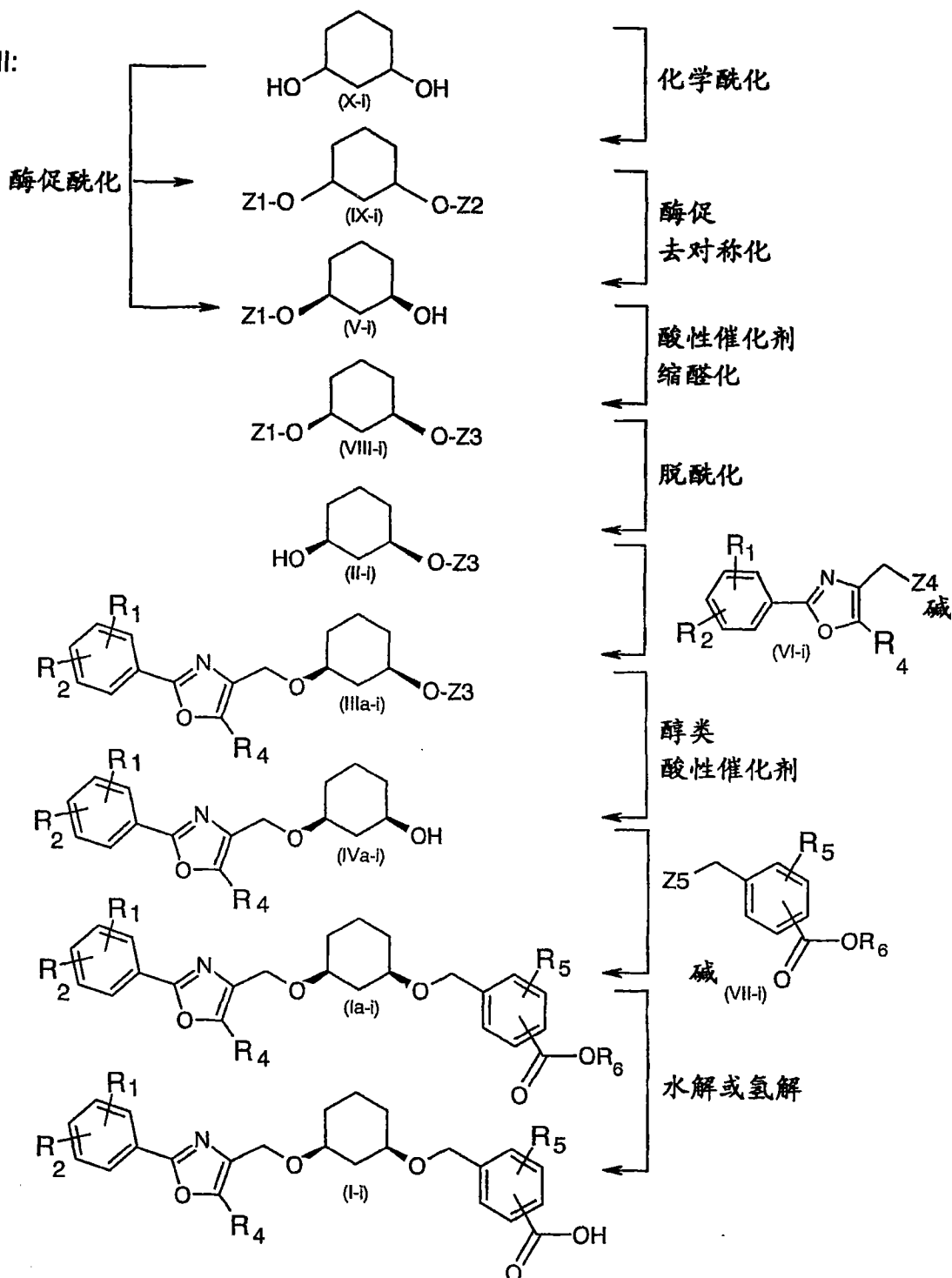
[0119] 下面以举例方式说明对这些优选实施方案设定的典型反应顺序, 其中包括处理阶段。通过该反应顺序可特别制备下述式 (I) 化合物: 环 A 为环己基, 两个含 X 和含 Y 取代基以相对环 A 为顺 -1,3- 排列的方式排列, 并且被含 Y 取代基取代的环 A 碳原子具有 R 构型。在具体合成阶段描述的工艺条件, 例如所用酸、碱或溶剂, 也适用于其中环 A 没有限制为顺 -1,3- 环己烷衍生物的其余式 (I) 化合物。

[0120] 另外, 下面的方案 (II) 说明这种选择制备 PPAR 激活剂的典型反应顺序。起始材料为同分异构纯的顺 -1,3- 环己二醇 (X-i-cis) (来自 Clariant) 或者为顺 / 反异构体混合物 (X-i) (来自 Acros)。顺 -1,3- 环己二醇可以, 根据需要, 通过本领域熟练技术人员公知的方法由顺 / 反 - 环己二醇异构体混合物制备, 例如通过色谱法。1,3- 环己二醇可以或者通过酶促酰化直接转化为顺 -1S- 酰氧基环己 -3R- 醇 (V-i) 或者借助 1,3- 二酰氧基环己烷 (IX-i) 作为中间体通过化学酰化转化。在化学和酶促酰化两种情况下, 都优选转化其中一个上述酰基供体, 以便式 (IX-i) 中的酸稳定保护基团 Z1 和 Z2 具有同样定义。1,3- 二酰氧基环己烷还可以作为顺式异构体 (IX-i-cis) 或顺 / 反混合物商业获得 (来自 Clariant)。如上所述, 顺 -1,3- 二酰氧基环己烷或顺 / 反混合物 (IX-i) 通过酶促去对称化 (酶水解) 转化为基本对映纯的顺 -1S- 酰氧基环己 -3R- 醇 (>99% ee) (V-i)。顺 -1S- 酰氧基环己 -3R- 醇然后被缩醛化, 例如, 用 3,4- 二氢 -2H- 吡喃或甲氧基丙烯在酸性催化剂例如无机酸、甲苯磺酸、对甲苯磺酸吡啶鎓或酸性离子交换剂存在下缩醛化以提供顺 -1S- 酰氧基 -3R-O- 四氢吡喃基环己烷 (VIII-i 其中 Z3 = 四氢吡喃基)。在使用亲核试剂, 例如有机胺或无机碱金属、碱土金属氢氧化物或醇盐脱酰化生成顺 -O- 四氢吡喃基环己 -3S- 醇 (II-i) 之后, 在一种上述无机或有机碱存在下用噁唑的卤化物 (VI-i, 其中 Z4 = 卤化物) 进行烷基化以提供顺 -1S-O- 草酰基 -3R-O- 四氢吡喃基环己烷 (IIIa-i)。这里要指出的是, 出于简化的原因在下述流程中两个变量 X 和 Y 在式 (IIIa-i; IVa-i, VI-i, VII-i, Ia-I 和 I-i) 中表示为甲基片断。但是, 并不仅限于此, 因为该反应顺序可以使用变量 X 和 Y 的所有其它定义进行。然后顺 -1S-O- 草酰基 -3R-O- 四氢吡喃基环己烷 (IIIa-i) 使用伯醇例如甲醇、乙醇在酸性催化剂例如无机酸、甲苯磺酸、对甲苯磺酸吡啶鎓、Amberlyst-H15 存在下转化为顺 -3S-oxazyl 环己 -1R- 醇 (IVa-i), 当 R3 = H 时, 后者用例如溴代苯甲酸烷基酯 (VII-i, 其中 Z4 = Br) 在碱性条件下烷基化 (式 (Ia-i) 化合物) 并且最终水解以提供式 (I-i) 化合物。如果在期望的目标分子中 R3 = R6 = C₁-C₆- 烷基或苄基, 不再需要实施水解步骤, 因为在该情况下化合物 (Ia-i) 相当于化合物 (I-i)。水解可以在酸性条件或碱性条件下进行。碱性水解特别适合 R6 = 正 - 烷基, 在这种情况下水解使用金属氢氧化物,

例如碱金属或碱土金属氢氧化物在合适的溶剂,例如水、醇、有机溶剂中进行以提供期望的 PPAR 激活剂的立体异构体,而且羧基团通过酸化释放。当 R6 = 叔丁基时,水解优选在酸性条件下进行。作为选择,化合物 (I-i) 可通过氢解化合物 (Ia-i) 制备。这在 R6 = 苄基情况下是尤其可能的,并且其中 R3 = H 的相应化合物 (I-i) 是期望的。

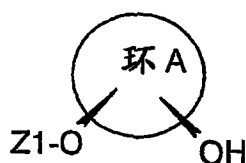
[0121]

方案 II:



[0122] 由关于本发明方法步骤 a) 的注释显然可以看出,关于制备式 (V) 化合物方法的规定构成了本发明的另一部分,

[0123]

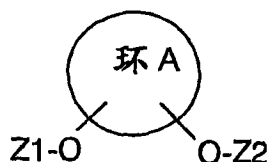


(V)

[0124] 其中

[0125] a1) 式 (IX) 化合物在源自南极假丝酵母的脂肪酶 B 存在下与水反应以提供式 (V) 化合物,

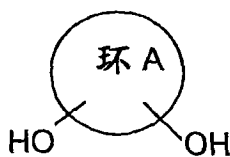
[0126]



(IX)

[0127] a2) 式 (X) 化合物在源自南极假丝酵母的脂肪酶 B 存在下与至少一种酰基供体反应以提供化合物 (V),

[0128]



(X)

[0129] 并且化合物 (IX) 和 (X) 各自作为纯顺式异构体或作为顺 / 反混合物存在, 根据需要, 化合物 (IX) 的反式异构体在步骤 a1) 后除去或化合物 (X) 的反式异构体在步骤 a2) 后除去, 并且其中的变量和取代基各自定义如下:

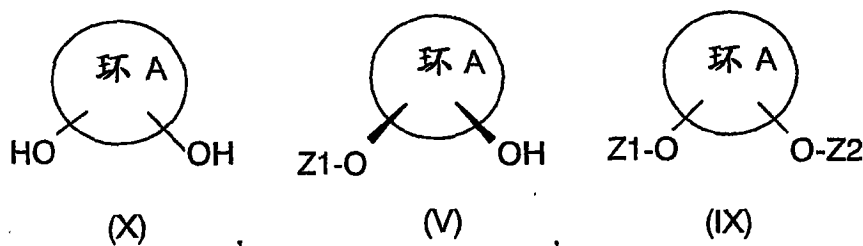
[0130] 环 A 为 C_3-C_8 -环烷基或 C_3-C_8 -环烯基, 其中环烷基或环烯基环上的一个或多个碳原子可以被氧原子置换,

[0131] Z1 和 Z2 彼此独立地为酸稳定保护基团。

[0132] 优选地, 在化合物 (V) 中, 环 A 为顺-1,3-环己基, 其中具有 OH 取代基的环 A 的碳原子具有 R 构型, 并且 Z1 和 Z2 各自为 $-C(O)-(C_1-C_3-$ 烷基)。

[0133] 参照步骤 a) 的注释, 本发明因此还进一步涉及一种分离式 (X) 化合物的顺 / 反混合物的方法, 其中

[0134]



[0135] i) 在给予化合物 (V) 适当对映过量的酶存在下, 化合物 (X) 与至少一种酰基供体

反应以提供式 (IX) 化合物并且化合物 (IX) 与水反应以提供式 (V) 化合物, 并且形成的化合物 (V) 随后通过色谱法、提取或蒸馏与未转化的化合物 (IX) 的反式异构体和形成的任何其它副产物分离, 或者

[0136] ii) 在给予化合物 (V) 适当对映过量的酶存在下, 化合物 (X) 与至少一种酰基供体反应以提供化合物 (V), 并且形成的化合物 (V) 随后通过色谱法、提取或蒸馏与未转化的化合物 (X) 的反式异构体和形成的任何其它副产物分离, 或者

[0137] iii) 在主要给予化合物 (IX) 顺式异构体的酶存在下, 化合物 (X) 与至少一种酰基供体反应以提供化合物 (IX), 并且化合物 (IX) 的顺式异构体随后通过色谱法、提取或蒸馏与同样形成的化合物 (V) 的反式异构体和形成的任何其它副产物分离,

[0138] 其中, 根据需要, 化合物 (IX) 和 (V) 被分离的级分在亲核试剂存在下通过脱除保护基团 Z1 和 / 或 Z2 转化为相应的化合物 (X),

[0139] 并且其中的变量和取代基各自定义如下:

[0140] 环 A 为 C_3-C_8 -环烷基或 C_3-C_8 -环烯基, 其中环烷基或环烯基环上的一个或多个碳原子可以被氧原子置换,

[0141] Z1 和 Z2 彼此独立地为酸稳定的保护基团。

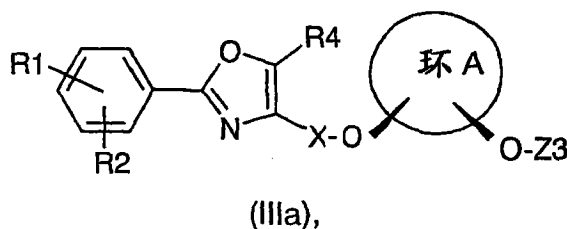
[0142] 关于在方法选项 i)-iii) 中提及并且可以根据选择的方法选项形成的其它副产物, 可以是例如化合物 (IX) 的反式异构体、化合物 (V) 的反式异构体或化合物 (IX) 的顺式异构体。这些根据反应条件仅在某些情况下形成的其它副产物以及仍然存在的任何反应物, 可以通过本领域熟练技术人员公知的方法从在各种情况下出现的主要级分中除去, 所述分离方法可能是附加色谱、提取或蒸馏步骤的形式。

[0143] 在该分离方法中, 优选在源自南极假丝酵母的脂肪酶 B 存在下依照 i) 和 / 或 ii) 实施具体反应, 和 / 或在源自猪胰腺的脂肪酶、源自伯克霍尔德氏菌属的种的脂肪酶、源自洋葱假单胞菌的脂肪酶或源自假单胞菌属的种的脂肪酶存在下依照 iii) 实施具体反应。

[0144] 更优选地, 在这种分离顺 / 反混合物的方法中, 环 A 为顺-1,3-环己基, 其中具有 OH 取代基的环 A 的碳原子具有 R 构型, 并且 Z1 和 Z2 各自为 $-C(O)-(C_1-C_3-$ 烷基)。

[0145] 本发明进一步提供在本发明方法步骤 d) 作为中间体获得的式 (IIIa) 化合物,

[0146]



[0147] 其中:

[0148] R1、R2、R4 彼此独立地为 H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、 C_1-C_6 -烷基或 $-O-(C_1-C_6-$ 烷基),

[0149] X 为 C_1-C_6 -烷基, 其中烷基的一个或多个碳原子可以被氧原子置换,

[0150] 环 A 为 C_3-C_8 -环烷基或 C_3-C_8 -环烯基, 其中环烷基或环烯基环上的一个或多个碳原子可以被氧原子置换,

[0151] Z3 为碱稳定但酸不稳定的保护基团。

[0152] 优选的式 (IIIa) 化合物具有下述定义：

[0153] R1、R2、R4 彼此独立地为 H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₆- 烷基或 -O-(C₁-C₆- 烷基)，

[0154] X 为 C₁-C₃- 烷基，

[0155] 环 A 为环戊基、环己基或环庚基，

[0156] Z3 为碱稳定但酸不稳定的保护基团。

[0157] 更优选的式 (IIIa) 化合物具有下述定义：

[0158] 环 A 为环己基，其中含 X 和含 Z3 取代基相对环己基部分为顺 -1,3- 排列，

[0159] R1、R2 和 R4 彼此独立地为 H、F、Cl、C₁-C₃- 烷基或 -O-(C₁-C₃- 烷基)，

[0160] Z3 为四氢吡喃基，

[0161] X 为甲基。

[0162] 特别优选的式 (IIIa) 化合物具有下述定义：

[0163] 环 A 为环己基，其中含 X 和含 Z3 取代基相对环己基部分为顺 -1,3- 排列，并且被 -O-Z3 取代的环 A 的碳原子具有 R 构型，

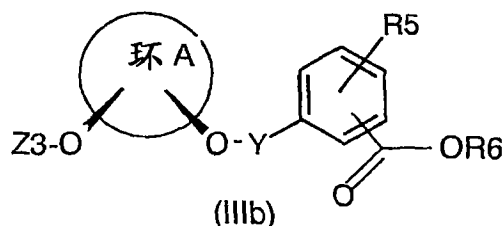
[0164] R1、R2 和 R4 彼此独立地为 H、F、Cl、C₁-C₃- 烷基或 -O-(C₁-C₃- 烷基)，

[0165] Z3 为四氢吡喃基，

[0166] X 为甲基。

[0167] 本发明进一步提供在本发明方法步骤 d) 作为中间体获得的式 (IIIb) 化合物，

[0168]



[0169] 其中：

[0170] R5 独立地为 H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₆- 烷基或 -O-(C₁-C₆- 烷基)，

[0171] R6 为 C₁-C₆- 烷基或苄基，其可任选被 F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₆- 烷基或 -O-(C₁-C₆- 烷基) 取代，

[0172] Y 为 C₁-C₆- 烷基，其中烷基的一个或多个碳原子可以被氧原子置换，

[0173] 环 A 为 C₃-C₈- 环烷基或 C₃-C₈- 环烯基，其中环烷基或环烯基环上的一个或多个碳原子可以被氧原子置换，

[0174] Z3 为碱稳定但酸不稳定的保护基团。

[0175] 优选的式 (IIIb) 化合物具有下述定义：

[0176] 环 A 为环己基，其中含 X 和含 Z3 取代基相对环己基部分为顺 -1,3- 排列，并且被 -O-Z3 取代的环 A 的碳原子具有 R 构型，

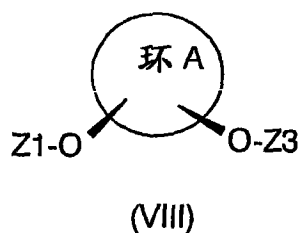
[0177] R5 为 H、F、Cl、C₁-C₃- 烷基或 -O-(C₁-C₃- 烷基)，

[0178] R6 为 C₁-C₆- 烷基或苄基，

[0179] Z3 为四氢吡喃基，

[0180] Y 为甲基。

[0181] 本发明进一步提供在本发明方法步骤 b) 作为中间体获得的式 (VIII) 化合物，
[0182]



[0183] 其中：

[0184] 环 A 为 C_3-C_8 -环烷基或 C_3-C_8 -环烯基，其中环烷基或环烯基环上的一个或多个碳原子可以被氧原子置换，

[0185] Z1 为酸稳定保护基团

[0186] Z3 为碱稳定但酸不稳定的保护基团。

[0187] 优选的式 (VIII) 化合物具有下述定义：

[0188] 环 A 为环戊基，环己基或环庚基，

[0189] Z1 为 $-C(O)-(C_1-C_3-$ 烷基)，

[0190] Z3 为四氢吡喃基或甲氧基异丙基。

[0191] 更优选的式 (VIII) 化合物具有下述定义：

[0192] 环 A 为环己基，其中含 Z1 和含 Z3 取代基相对环己基部分为顺 -1,3- 排列，

[0193] Z1 为 $-C(O)CH_3$ ，

[0194] Z3 为四氢吡喃基。

[0195] 特别优选的式 (VIII) 化合物具有下述定义：

[0196] 环 A 为环己基，其中含 Z1 和含 Z3 取代基相对环己基部分为顺 -1,3- 排列，并且被 $-O-Z3$ 取代的环 A 的碳原子具有 R 构型，

[0197] Z1 为 $-C(O)CH_3$ ，

[0198] Z3 为四氢吡喃基。

[0199] 如上所述，式 (IIIa) 和 (IIIb) 化合物可依照本发明方法的步骤 a)-d) 制备。在这点上，同样的备注适用于式 (I) 化合物制备。同样适合可通过本发明方法步骤 a)-b) 制备式 (VIII) 化合物。因此，所有这些中间体在某些情况下还适合作为合成式 (I) PPAR 激活剂的起始化合物。

[0200] 下述实施例旨在说明本发明，并不对其构成任何限制。

[0201] 实施例：

[0202] GC 分析：

[0203] 确定转化率：Supelco BetaDex325 (30m×0.25mm×0.25 μm)，载气 H_2 (1.2ml/分钟)，注入 250℃，FID，烘箱温度：130℃等温，分裂比：100:1。

[0204] 保留时间：顺 -1- 乙酰氧基环己 -3- 醇：10.9 分钟，顺 -1,3- 二乙酰氧基环己烷：14.6 分钟，反 -1,3- 二乙酰氧基环己烷：12.6 和 12.8 分钟。

[0205] 为了确定顺 -1S- 乙酰氧基环己 -3R- 醇的对映过量，用七氟丁酸酐进行衍化：将 2mg 试样溶于 0.1ml 七氟丁酸酐，而且该反应混合物在 70℃ 下保持 10 分钟。该试样通过在氮气流中蒸发至干燥浓缩并再置于 0.5ml 二氯甲烷中。保留时间：使用七氟丁酸

的顺-1S-乙酰氧基环己-3R-醇衍生物:24.4分钟,使用七氟丁酸的顺-1R-乙酰氧基环己-3R-醇衍生物:25.2分钟;

[0206] Supelco BetaDex325 (30m×0.25mm×0.25(m),载气:He(1.5ml/分钟),注入230℃,FID,烘箱温度:100℃等温,分裂比:50:1。

[0207] 实施例1:环己烷-1,3-二醇的顺/反混合物与乙酸乙烯酯的反应

[0208] 将4mg60比40的顺/反-环己烷-1,3-二醇混合物溶于1ml乙酸乙烯酯中并且加入5mg表1所列酶。该混合物在25℃下加热并且在21和45小时后取样。

[0209] 表1

[0210]

商品名	生物体	制造商	NCBI GenBank 登录号/专利文件
Chirazyme L1 lyo.	洋葱伯克霍尔德 氏菌	Roche Diagnostics	AAT85572
Chirazyme L1 c. f.	洋葱伯克霍尔德 氏菌	Roche Diagnostics	AAT85572
Chirazyme L2 lyo.	南极假丝酵母, 级分 B	Roche Diagnostics	CAA83122 ; EP-A287 634
Chirazyme L2 c. f. C2	南极假丝酵母, 级分 B	Roche Diagnostics	CAA83122
Chirazyme L2 c. f. C3	南极假丝酵母, 级分 B	Roche Diagnostics	CAA83122
Chirazyme L7 lyo.	猪胰腺	Roche Diagnostics	P00591
脂肪酶 PS	洋葱假单胞菌	Amano Enzymes	EP-A331, 376
脂肪酶 AH	假单胞菌属的种	Amano Enzymes	

[0211] 酶Chirazyme L2 lyo., Chirazyme L2c. f. C2和Chirazyme L2c. f. C3优选形成顺式单乙酸酯。另外,酶Chirazyme L7 lyo., Chirazyme L1 lyo., Chirazyme L1c. f., 脂肪酶PS和脂肪酶AH令人惊奇地优选催化由顺-环己烷-1,3-二醇形成顺式二乙酸酯,同时具有高转化率,而反式化合物仅主要转化为反式单乙酸酯(表2)。

[0212] 然后在特定酶情况下形成的单乙酸酯和二乙酸酯的混合物可分离,例如,通过提取或蒸馏。这样还成功地将顺-1,3-二乙酰氧基环己烷从商业可得的环己烷-1,3-二醇顺/反混合物中除去。

[0213] 表2

[0214]

1) 酶	2) 转化率	3) 单乙酸酯	4) 二乙酸酯	5) 来自 4) 的顺 - 二乙酸酯的比例
Chirazyme L1lyo.	94% (45h)	34% (反式)	58.8%	98.2%
Chirazyme L1c. f.	100% (21h)	52.7% (反式)	47.3%	94.1%
脂肪酶 PS	100% (45h)	59.8% (反式)	40.2%	96.1%
脂肪酶 AH	84% (45h)	44.3% (反式)	55.7%	100% 顺式
Chirazyme L2c. f. C3	100% (21h)	92.7% (顺式)	7.3%	50%

[0215] 实施例 2 : 环己烷 -1,3- 二醇的顺 / 反混合物与乙酸乙烯酯反应以提供 1,3- 二乙酰氧基环己烷

[0216] 将 30g60 比 40 的顺 / 反 - 环己烷 -1,3- 二醇混合物溶于 900ml 甲基 - 叔丁基醚中, 加入 100ml 乙酸乙烯酯和 1.7g 脂肪酶 (Chirazyme L1lyo.) (20℃)。24 小时后, 滤出蛋白质并除去溶剂。剩余的油置于 1000ml 环己烷中并且用 150ml 水洗涤 4 次。有机相在旋转蒸发器中除去。获得 10g 油状顺 -1,3- 二乙酰氧基环己烷 (基于顺 / 反混合物的收率为 23%, 95% 顺式)。

[0217] 实施例 3 : 化学酰化环己烷 -1,3- 二醇的顺 / 反混合物以提供 1,3- 二乙酰氧基环己烷, 接着酶促去对称化以提供顺 -1S- 乙酰氧基环己 -3R- 醇

[0218] 化学酰化

[0219] 按照公知方法, 例如 Organikum 第 405-7 页, 第 16 版, 1986, VEBDeutscher Verlag der Wissenschaften (Berlin), 利用乙酸酐或乙酰氯通过简单的酰化法将顺 / 反 - 环己烷 -1,3- 二醇转化为顺 / 反 -1,3- 二乙酰氧基环己烷。

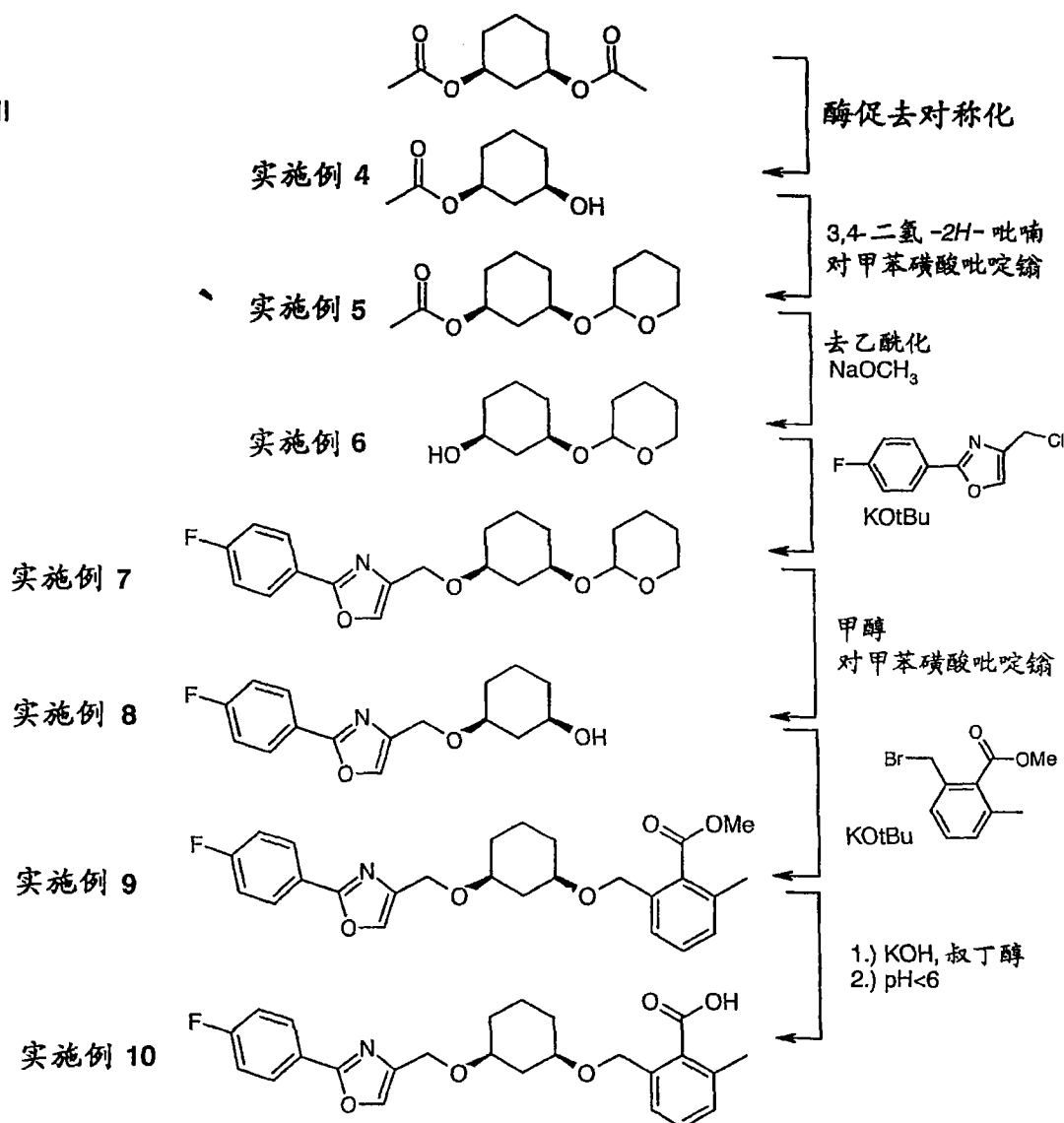
[0220] 酶促去对称化

[0221] 在 25℃ 下将 21g96 比 4 的顺 / 反 -1,3- 二乙酰氧基环己烷混合物和 0.2g Chirazyme L2lyo. 加入 150ml 0.1M 磷酸钾缓冲液 (pH7.0) 中。通过添加 10M KOH 将 pH 保持在 7.0, 搅拌该反应混合物 5 小时。然后用二氯甲烷提取该反应混合物三次, 每次使用二氯甲烷 100ml, 并且在旋转蒸发器中除去溶剂。获得 15.8g 顺 -1S- 乙酰氧基环己 -3R- 醇 (基于顺 / 反混合物的收率 83%, ee>99%)。绝对构型借助在后面的顺 -3S-(2-(4- 氟苯基) 噁唑 -4- 基甲氧基) 环己 -1R- 醇合成阶段 (实施例 8) 的手性 HPLC 分析通过与公知的参照材料比较确定。

[0222] 下述方案 III 旨在说明式 (I) 化合物的具体实施例 (10) 的本发明制备方法。

[0223]

方案 III



[0224] 实施例 4: 化学酰化顺-环己烷-1,3-二醇为顺-1,3-二乙酰氧基环己烷, 接着酶促去对称化以提供顺-1S-乙酰氧基环己-3R-醇

[0225] 化学酰化

[0226] 按照公知方法, 例如 Organikum 第 405-7 页, 第 16 版, 1986, VEBDeutscher Verlag der Wissenschaften (Berlin), 利用乙酸酐或乙酰氯通过简单的酰化法将顺-环己烷-1,3-二醇转化为顺-1,3-二乙酰氧基环己烷。

[0227] 酶促去对称化

[0228] 将 166g 顺-1,3-二乙酰氧基环己烷和 1.6g Chirazyme L2lyo. 加入 1 升 0.1M 磷酸钾缓冲液 (pH6.8) 中, 通过加入 10M KOH 使 pH 保持恒定。该反应混合物在 35°C 保持 6 小时然后加热至 75°C 1 小时。随后, 将混合物冷却到 8°C, 隔夜静置该反应混合物。滤出蛋白质并且提取该反应混合物两次, 每次使用 500ml 甲苯。在旋转蒸发器上除去溶剂。获得 121.3g 无色油状的顺-1S-乙酰氧基环己-3R-醇 (87% 产率, >99% ee)。

[0229] 实施例 5: 引入四氢吡喃基 (THF) 保护基团以提供顺-1S-乙酰氧基-3R-(O-四氢吡喃基) 环己烷

[0230] 在 1.76g (0.05 当量) 于 125ml 甲苯中的对甲苯磺酸吡啶鎓存在下, 在搅拌的同时

加热 25g87% (138mmol) 顺-1S-乙酰氧基环己-3R-醇 (>99% ee) 和 15.6g (166mmol) 3,4-二氢-2H-吡喃至 50-60°C 1 小时。该定量反应借助 GC 分析监测。冷却该反应混合物并且滤出沉淀的对甲苯磺酸吡啶鎓。通过过滤移出对甲苯磺酸吡啶鎓不是绝对必要的,因为在随后的脱乙酰作用中过量使用的甲醇钠中和了酸性的对甲苯磺酸吡啶鎓盐,因此脱乙酰化作用没有受到影响。所获得的滤液不用进一步提纯用于后续的脱乙酰作用形成顺-3R-(O-四氢吡喃基)环己-1S-醇。浓缩滤液形成油,存在的主要成分为摩尔质量为 242.32 的顺-1S-乙酰氧基-3R-(O-四氢吡喃基)环己烷 ($C_{13}H_{22}O_4$);MS(EI):241 ($M-H^+$)。

[0231] 实施例 6:脱乙酰化以提供顺-3R-(O-四氢吡喃基)环己-1S-醇

[0232] 将来自实施例 5 的顺-1S-乙酰氧基-3R-(O-四氢吡喃基)环己烷的甲苯溶液 (toluenic solution) 与 115ml 甲醇混合并且与 7.48g (0.3 当量) 30% 甲醇钠-甲醇溶液反应。定量的脱乙酰化作用可借助 GC 监测。处理可采用方法 A) 或 B) 进行:

[0233] 方法 A)

[0234] 在室温搅拌大约 2 小时后,反应混合物与 600ml 水混合。在除去水相后,提取甲苯相三次或更多,每次使用 600ml 水。合并水相、用 NaCl 饱和并且提取三次,每次使用 600ml 甲苯。在该方法中出现的其它顺-1,3-环己二醇衍生物,即那些起始材料,与实施例 6 或与 2 个 THP 保护基团形成的副产物不一致的副产物或前体,作为水溶性化合物保留在水相。合并有机相并且在减压下浓缩。获得无色油状的顺-3-(O-四氢吡喃基)环己-1S-醇,其纯度 >97% 且基于顺-1S-乙酰氧基环己-3R-醇的收率 >96%。由此制备的顺-3R-(O-四氢吡喃基)环己-1S-醇具有分子量 200.28 ($C_{11}H_{20}O_3$);MS(EI):199 ($M-H^+$)

[0235] 方法 B)

[0236] 在室温搅拌大约 2 小时后,反应混合物与 200ml 水混合并且搅拌该双相混合物 1 小时。在内部温度最高 65°C、300-150 毫巴压力下蒸馏除去过量的 3,4-二氢-2H-吡喃、甲醇、甲苯和水。粘性剩余物用 90ml 甲苯和 14ml 水吸收,并且与 25g 氯化钠混合。在已经搅拌该双相混合物后,分离相并且再用 30ml 甲苯提取水相。在该方法中出现的其它顺-1,3-环己二醇衍生物,即那些起始材料,与实施例 6 或与 2 个 THP 保护基团形成的副产物不一致的副产物或前体,作为水溶性化合物保留在水相。合并有机相并且在减压下浓缩。获得无色油状的顺-3-(O-四氢吡喃基)环己-1S-醇,其纯度 >95% 且基于顺-1S-乙酰氧基环己-3R-醇的收率 >95%。依照该方法制备的顺-3R-(O-四氢吡喃基)环己-1S-醇具有分子量 200.28 ($C_{11}H_{20}O_3$);MS(EI):199 ($M-H^+$)。

[0237] 实施例 7:使用 4-(氯甲基)-2-(4-氟苯基)噁唑烷基化以提供顺-1S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)-3R-O-四氢吡喃基环己烷

[0238] 在 40ml 甲苯和 1.17g (10.1mmol) 叔丁醇钾中的 1.5g (7.2mmol) 顺-3R-(O-四氢吡喃基)环己-1S-醇在搅拌下加热至 55°C 20 分钟。然后在 55°C 将 1.74g (7.9mmol) 4-(氯甲基)-2-(4-氟苯基)噁唑于 26ml 甲苯中的甲苯溶液 (toluenic solution) 滴入该反应溶液。在滴加完成后,该反应混合物在 55°C 搅拌约 5 小时。该反应通过 HPLC 监测。该反应溶液随后在强力搅拌下与 20ml 水混合。浓缩合并的有机相获得纯度 74% 的棕色油状的顺-1-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)-3-O-四氢吡喃基环己烷,其分子量为 375.44 ($C_{21}H_{26}FNO_4$);MS(EI):375。

[0239] 所述合并的有机相还可以不经进一步提纯接着用于去除四氢吡喃基保护基团以

提供顺-3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇。

[0240] 实施例 8:除去四氢吡喃基保护基团以提供顺-3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇

[0241] 在 55℃、存在 113mg (0.1 当量) 对甲苯磺酸吡啶鎓条件下, 2.3g (4.53mmol) 74% 顺-3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇在 9ml 甲苯和 3ml 甲醇中搅拌 6 小时。接着, 用 10ml 饱和 NaCl 水溶液提取该反应溶液。在该提取中, 任何由已经在实施例 5 形成且具有 2THP 保护基团的副产物滋生的 1,3-环己二醇保留在水相中。有机相在减压下浓缩。获得的棕色高度粘性油与少量的二异丙基醚一起搅拌。数小时后, 44% 顺-3-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己醇以 >99% ee 和 99% 纯度结晶。在浓缩母液后, 另一部分 24% 顺-3-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己醇以 >99% ee 结晶, 但是其纯度为 89%。尽管进一步浓缩母液能够以晶体形式提供进一步的顺-3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇, 但是随着进一步过度浓缩母液, 晶体产物中的杂质也随之提高。使用乙酸乙酯/甲苯对上述以棕色油获得的顺-3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇进行简单的色谱处理选择性地导致实际更好的收率。在减压下色谱处理并浓缩获得具有 >99% ee 的白色晶体状的顺-3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇。所获得的顺-3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇具有分子量 291.32 ($C_{16}H_{18}FNO_3$); MS (TOF MS ES+): 291.9 ($M = H^+$)。

[0242] 实施例 9:利用 2-(溴甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯以提供顺-2-(3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯

[0243] 将 5g (17.2mmol) 顺-3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇溶于 175ml 氯苯并且在 0℃ 下与 3.54g (30.9mmol) 叔丁醇钾混合。作为选择, 还可以首先使用固体顺-3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇和叔丁醇钾, 并且使它们在 0℃ 与 175ml 氯苯混合。在 20 分钟内, 在 0℃ 和搅拌下以 50% 环己烷溶液的形式滴入 9.54g (18.9mmol) 2-溴甲基-6-甲基苯甲酸甲酯。在于 0℃ 隔夜搅拌后, 反应溶液用水提取三次, 每次用水 40ml。有机相在硫酸镁上干燥并且在减压下浓缩。这样形成其中包含 80-90% 顺-2-(3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯的棕色油, 其可不经进一步提纯用于后面的水解。所获得的顺-2-(3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯具有分子量 453.52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$); MS (ESI): 454 ($M+H^+$)。

[0244] 实施例 10:通过羧基官能团的酸化而水解并释放以提供顺-2-(3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸

[0245] 实施例 10a)

[0246] 7.79g (15.1mmol) 88% 顺-2-(3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯和 2.99g (45.3mmol) 85% 氢氧化钾于 78ml 叔丁醇中在 50℃ 隔夜搅拌。接着, 三次加入 78ml 水并且每次在减压下蒸馏除去大约 80ml 溶剂直到形成混浊、淡黄色的产物溶液。提取该溶液三次, 每次使用 24ml 甲基-叔丁基醚。在除去有机相后, 水相与 50ml 丙酮混合并且用 2M 盐酸酸化到 pH4-5。该溶液在 0-5℃ 搅拌以形成白色晶体固体状的顺-2-(3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸 (纯度 >95%), 其可通过过滤除去。以收率 >80%、对映过量 >99% 和

纯度 >95% 获得的白色晶体固体状的顺-2-(3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸可从甲苯中结晶以进一步提纯。除甲苯之外,其它溶剂,例如乙酸正丁酯、醇和醇/水混合物也可用于再结晶。

[0247] 所获得的顺-2-(3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸具有分子量 439.18 ($C_{25}H_{26}FNO_5$);MS(TOF MS ES+):440.2 ($M+H^+$)。

[0248] 实施例 10b)

[0249] 11.88g(18.9mmol)72% 顺-2-(3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯、6.23g(94.4mmol)85%氢氧化钾和 6ml 水在 113ml 叔丁醇中在 70℃ 隔夜搅拌。接着,三次加入 85ml 水并且每次在减压下蒸馏除去大约 85ml 溶剂。提取剩余物三次,每次使用 36ml 甲基异丁基酮。合并的水相用 35ml 2M HCl 调整到 pH8 并且与 21ml 乙酸正丁酯混合。使用另外 10.5ml 2M HCl 将该 2-相混合物调整到 pH4 并且加热到 90℃。在预热的分离漏斗中分离相。有机相用活性碳加热到 90℃ 并且过滤。滤液冷却到室温,在此期间顺-2-(3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸作为白色固体结晶(纯度 >90%)。以收率 75% 和对映过量 >99% 获得的顺-2-(3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸从乙酸正丁酯中结晶以进一步提纯,这样获得纯度 >97% 和对映过量 >99%。获得的顺-2-(3S-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸具有分子量 439.18 ($C_{25}H_{26}FNO_5$);MS(TOF MS ES+):440.2 ($M+H^+$)。

[0250] 下述实施例 11-14 说明其它式 (I) 化合物的合成。

[0251] 实施例 11:使用 4-(氯甲基)-2(3-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑烷基化以提供顺-1S-(2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)-3R-O-四氢吡喃基环己烷

[0252] 在搅拌下将 13.3g(115mmol)叔丁醇钾于 140ml 甲苯的悬浮液加热到 55℃。在 55℃、搅拌下滴加 8.58g(40.2mmol)顺-3R-(O-四氢吡喃基)环己-1S-醇(实施例 6)于 88.5ml 甲苯中的溶液 15 分钟。加入完成后,该混合物在 55℃ 下再搅拌 15 分钟。然后在 55℃ 于 45 分钟内滴加 52.24g(40mmol)于甲苯中的 4-(氯甲基)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑(18.2% 溶液)。该混合物在 55℃ 再搅拌 1 小时。接着,反应混合物与 60ml 水和 30ml 饱和氯化钠溶液混合并且在搅拌下冷却到室温。分离相并且在旋转蒸发器中浓缩有机相。油状剩余物通过硅胶色谱使用 3:1 甲苯/乙酸乙酯提纯。在减压下浓缩形成油状顺-1-(2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)-3-O-四氢吡喃基环己烷,其具有分子量 401.5 ($C_{23}H_{31}FNO_5$);MS(EI):401 (M^+)。

[0253] 顺-1-(2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)-3-O-四氢吡喃基环己烷的甲苯溶液可以不经进一步提纯接着用于去除四氢吡喃基保护基团以提供顺-3S-(2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇,因为没有必要改变溶剂。

[0254] 实施例 12:除去四氢吡喃基保护基团以提供顺-3S-(2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇

[0255] 将 8.04g(20mmol)顺-1-(2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)-3-O-四氢吡喃基环己烷与 13ml 甲醇和 0.3ml 30% 盐酸混合,接着加热至 55℃ 大约 2 小时。该反应混合物与 25ml 水混合。在相分离后,在 40℃ 减压下浓缩有机相。这样形成 6.03g(95% 收率)棕色油,其溶于 10ml 甲苯并且借助色谱用 1:2 甲苯/乙酸乙酯提纯。在除去有机相后,

获得 3.25g (69.8%) 棕色、粘性油状的顺-3S-(2-(3-甲氧苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇,具有分子量 317.39 ($C_{18}H_{23}FNO_4$);MS(EI):317(M^+)。

[0256] 实施例 13: 使用 2-(溴甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯烷基化以提供顺-2-(3S-(2-(3-甲氧苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯

[0257] 将 59g (89.3mmol) 顺-3S-(2-(3-甲氧苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇溶于 825ml 氯苯并且在 0°C 下与 17.7g (158mmol) 叔丁醇钾混合。在 20 分钟内,在 0°C、搅拌下滴加作为 50% 环己烷溶液的 9.54g (18.9mmol) 2-溴甲基-6-甲基苯甲酸甲酯。在 0°C 隔夜搅拌后,反应溶液与 350ml 饱和 NaCl 溶液混合并搅拌。除去有机相并且在减压下浓缩。这样形成包含 80% 顺-2-(3S-(2-(3-甲氧苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯的棕色油,其可以不经进一步提纯用于随后的水解或者在进一步反应前通过硅胶色谱用庚烷/乙酸乙酯提纯。顺-2-(3S-(2-(3-甲氧苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯以 64% 收率获得,具有分子量 479.58 ($C_{28}H_{33}NO_6$);MS(TOF MS ES+):480.2($M+H^+$)。

[0258] 实施例 14: 通过羧基官能团酸化而水解和释放以提供顺-2-(3S-(2-(3-甲氧苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸

[0259] 实施例 14a)

[0260] 将 7g (14.6mmol) 96.5% 顺-2-(3S-(2-(3-甲氧苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯与 7ml 33% 氢氧化钠溶液在 70ml 乙醇中加热回流 25 小时。该反应混合物在减压下完全浓缩。油状剩余物溶于 71ml 水中,接着提取两次,每次使用 35ml 甲基-叔丁基醚。水性产品相与 70ml 二氯甲烷混合并搅拌 5 分钟。使用 11.9ml 30% 盐酸将该 2 相混合物调节为 pH1。分离相并且再次用二氯甲烷提取水相。收集的有机相在硫酸镁上干燥并且在减压下浓缩。剩余的高度粘性油在 35°C 用 50ml 二异丙基醚溶解。在用 10mg 顺-2-(3S-(2-(3-甲氧苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸晶种放入溶液后,30 分钟后开始结晶并且可通过冷却到 0-5°C 改善,结晶持续数小时。通过吸滤滤出晶体并且在 40°C 减压下干燥。以收率 72.1%、对映过量 >99% 和纯度 >99% 获得的顺-2-(3S-(2-(3-甲氧苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸可从乙酸正丁酯中再结晶以进一步提纯。

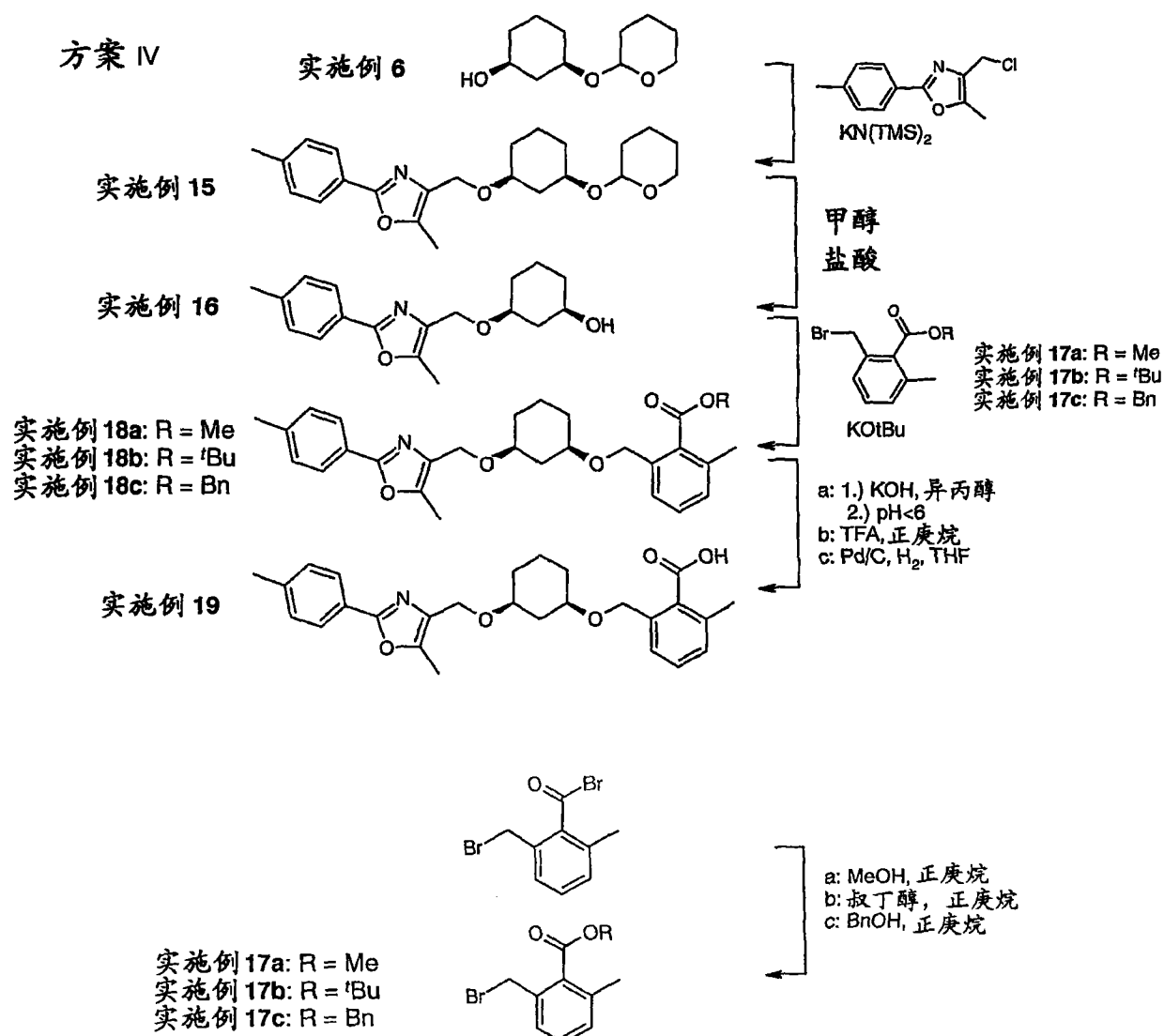
[0261] 所获得的顺-2-(3S-(2-(3-甲氧苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸具有分子量 465.55 ($C_{27}H_{31}NO_6$);MS(ES+):466.3($M+H^+$)。

[0262] 实施例 14b)

[0263] 在顺-3S-(2-(3-甲氧苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇如实施例 13 所述利用 2-溴甲基-6-甲基苯甲酸甲酯在叔丁醇钾存在下烷基化后,7.9g (16.5mmol) 顺-2-(3S-(2-(3-甲氧苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己基-1R-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸直接在 750ml 没有进行水性处理的氯苯中通过将 7.62g (115mmol) 85% KOH 加入反应混合物并且在 3 小时内加热到 80°C 进行水解。在冷却到室温后,反应混合物用 30ml 水提取。该氯苯溶液接着再一次用 80ml 水提取。合并的水相与 40ml 二氯甲烷混合并且用 10ml 2M HCl 调节到 pH2。在激烈搅拌后,分离相并且在减压下浓缩有机相。剩余物用二异丙基醚吸收并且进行与上述实施例 14a 所述类似的处理。

[0264] 下述实施例 15-19 和方案 IV 说明其它的式 (I) 化合物的合成。

[0265]



[0266] 在这种其它实例的合成中, 实施例 6 与 4-(氯甲基)-5-甲基-2-对甲苯基噁唑啉在例如碱金属与碱土金属碱存在下, 优选在叔丁醇钾或二(三甲基甲硅烷基)酰胺钾存在下反应以提供实施例 15。接着, 实施例 15 使用甲醇在酸性催化剂例如无机酸、甲苯磺酸、对甲苯磺酸吡啶鎓、Amberlyst H15, 优选无机酸存在下转化为实施例 16。2-溴甲基-6-甲基苯甲酰溴与醇如甲醇 (Me-OH)、叔丁醇 (tBu-OH) 或苄基醇 (Bn-OH) 反应以分别提供实施例 17a、实施例 17b 和实施例 17c。实施例 16 用实施例 17a, 实施例 17b 和实施例 17c 在例如碱金属和碱土金属碱存在下, 优选在叔丁醇钾存在下烷基化以分别提供实施例 18a、实施例 18b 和实施例 18c。实施例 18a 使用金属氢氧化物, 例如碱金属和碱土金属氢氧化物、优选钠和钾的氢氧化物, 在合适溶剂如水、醇或有机溶剂, 优选乙醇或异丙醇中水解。在用例如有机或无机酸, 优选无机酸酸化后, 分离期望的手性 PPAR 激活剂实施例 19。实施例 19 同样由实施例 18b 通过用酸性催化剂, 例如无机酸或三氟乙酸 (TFA)、优选盐酸或三氟乙酸酯裂解获得。实施例 18c 通过利用非均相催化剂, 优选贵金属催化剂并且非常优选钯催化剂的氢解转化实施例 19。实施例 19 以光学纯度 >99% ee 分离, 即不需要手性也不需要非手性色谱法进行提纯。提纯通过从例如有机溶剂, 优选二异丙基醚中再结晶实施例 16 和再结晶

实施例 19PPAR 激活剂进行。

[0267] 实施例 15 :使用 4-(氯甲基)-5-甲基-2-对甲苯基噁唑烷基化顺-3R-(0-四氢吡喃基)环己-1S-醇以提供顺-1S-(2-对甲苯基-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)-3R-0-四氢吡喃基环己烷

[0268] 在搅拌下将 110g(550mmol)顺-3R-(0-四氢吡喃基)环己-1S-醇(实施例 6)于 500ml 叔丁基甲基醚和 97ml 甲苯的溶液加入 130g(652mmol)二(三甲基甲硅烷基)酰胺钾于 1.5l 叔丁基甲基醚的悬浮液中。该反应混合物在室温下搅拌 10 分钟,然后加入 111g(501mmol)4-(氯甲基)-5-甲基-2-对甲苯基噁唑于 1.5 升叔丁基甲基醚的溶液。该反应在 35℃下搅拌直到完全转化(HPLC)。部分反应混合物用水洗涤,在硫酸镁上干燥接着在减压下完全浓缩。以此方法制备的顺-1S-2-对甲苯基-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)-3R-0-四氢吡喃基环己烷具有分子量 385.51($C_{23}H_{31}NO_4$);MS(ESI):302[M-THP+H⁺]。

[0269] 实施例 16 :从顺-3S-(2-对甲苯基-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)-3R-0-四氢吡喃基环己烷上去除 THP 保护基团以提供顺-3S-(2-对甲苯基-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇

[0270] 依次将 100ml 甲醇和 101ml 浓盐酸加入来自实施例 15 的顺-3S-(2-对甲苯基-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)-3R-0-四氢吡喃基环己烷于叔丁基甲基醚和甲苯的溶液中。该反应在 25℃搅拌。一旦完全转化,加入 1.0 升水和 101g(1.2mol)碳酸氢钠并且强烈搅拌该混合物。在过滤后,除去水相并且用水洗涤有机相三次,每次用水 800ml。在减压下蒸馏除去溶剂,获得的油状剩余物吸收于 450ml 二异丙基醚。室温下搅拌该混合物。滤出沉淀产物并且用少量的二异丙基醚洗涤。获得 56%的具有分子量 301.39($C_{18}H_{23}NO_3$)的顺-3S-(2-对甲苯基-5-甲基噁唑-4-基甲氧基)环己-1R-醇;MS(ESI):302[M+H⁺]。

[0271] 实施例 17a :由 2-溴甲基-6-甲基苯甲酰溴合成 2-溴甲基-6-甲基苯甲酸甲酯

[0272] 将 200g(240mmol)2-溴甲基-6-甲基苯甲酰溴溶液(于庚烷的 35%溶液)加入 400ml 甲醇中。在室温搅拌 1 小时后,加入 400ml 正庚烷。该溶液连续用 600ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤,水洗涤三次,每次用水 200ml。接着,在减压下除去溶剂。获得无色油状的 98.8% 2-溴甲基-6-甲基苯甲酸甲酯,其具有纯度 80%(包括在产量中)和分子量 241.99($C_{10}H_{11}BrO_2$);MS(ESI):243.1[M+H⁺]。

[0273] 实施例 17b :合成 2-溴甲基-6-甲基苯甲酸叔丁酯

[0274] 将 20g(24mmol)2-溴甲基-6-甲基苯甲酰溴溶液(于庚烷的 35%溶液)加入 15ml 正庚烷与 25ml 叔丁醇的混合物中。在 40℃搅拌 1 小时后,加入 400ml 正庚烷。该溶液连续用 60ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤,水洗涤四次,每次用水 20ml。接着,在减压下完全除去溶剂。当转化率恒定时,获得基本无色油状的 2-溴甲基-6-甲基苯甲酸叔丁酯,其具有纯度 93%和分子量 284.04($C_{13}H_{17}BrO_2$);MS(ESI):302.1[M+NH₄]⁺。

[0275] 实施例 17c :合成 2-溴甲基-6-甲基苯甲酸苄基酯

[0276] 在冰冷却下将 24.2g(221mmol)苯甲醇加入 136g(233mmol)2-溴甲基-6-甲基苯甲酰溴溶液(于庚烷的 35%溶液)中。接着,该混合物在室温下搅拌 1 小时。在加入 500ml 叔丁基甲基醚后,有机溶液连续用 410ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤,水洗涤四次,每次用水 300ml。接着,在减压下完全除去溶剂。获得 74g 纯度 80%的无色油状 2-溴甲基-6-甲基苯甲酸苄基酯。以此制备的 2-溴甲基-6-甲基苯甲酸苄基酯具有分子量 318.02($C_{16}H_{15}BrO_2$);

MS(ESI) :341.0[M+Na]⁺。

[0277] 实施例 18a :用 2- 溴甲基 -6- 甲基苯甲酸甲酯烷基化顺 -3S-(2- 对甲苯基 -5- 甲基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己 -1R- 醇以提供 2- 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸甲酯

[0278] 将 50g(166mmol) 顺 -3S-(2- 对甲苯基 -5- 甲基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己 -1R- 醇和 30g(262mmol) 叔丁醇钾溶于 500ml THF 并且在室温下搅拌该混合物 30 分钟。在加入 500ml 叔丁基甲基醚后,加入 51g(210mmol) 2- 溴甲基 -6- 甲基苯甲酸甲酯于 310ml 叔丁基甲基醚的溶液。该反应在 25-30℃下搅拌 1 小时并且通过加入 500ml 盐酸(0.5 摩尔)淬灭。除去水相后,有机相用水洗涤三次,每次用水 300ml。接着,在减压下完全除去溶剂。获得 74g 淡黄色油状的 2- 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸甲酯,其具有纯度 79%和分子量 463.57(C₂₈H₃₃NO₅) ;MS(ESI) :464.37[M+H]⁺。

[0279] 实施例 18b :用 2- 溴甲基 -6- 甲基苯甲酸叔丁酯烷基化顺 -3S-(2- 对甲苯基 -5- 甲基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己 -1R- 醇以提供 2- 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸叔丁酯

[0280] 将 100g(332mmol) 顺 -3S-(2- 对甲苯基 -5- 甲基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己 -1R- 醇和 60g(524mmol) 叔丁醇钾溶于 1.0 升 THF 并且在室温下搅拌该混合物 30 分钟。在加入 1 升叔丁基甲基醚后,加入 120g(524mmol) 2- 溴甲基 -6- 甲基苯甲酸甲酯于 850ml 叔丁基甲基醚的溶液。该反应在 40℃搅拌 30 分钟。接着,有机相依次用 1.0l 水、250ml 盐酸(0.5 摩尔)和氯化钠水溶液(1%)洗涤,其中用氯化钠水溶液洗涤四次,每次使用 500ml。在减压下完全除去溶剂后,获得 195g 纯度 86%的黄色油状的 2- 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸叔丁酯。以此制备的 2- 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸叔丁酯具有分子量 505.65(C₃₁H₃₉NO₅) ;MS(ESI) :506.39[M+H]⁺。

[0281] 实施例 18c :用 2- 溴甲基 -6- 甲基苯甲酸苄基酯烷基化顺 -3S-(2- 对甲苯基 -5- 甲基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己 -1R- 醇以提供 2- 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸苄酯

[0282] 将 18g(157mmol) 叔丁醇钾加入 30g(100mmol) 顺 -3S-(2- 对甲苯基 -5- 甲基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己 -1R- 醇于 300ml THF 的溶液中并且在室温下搅拌该混合物 30 分钟。加入 44.5g(112mmol) 2- 溴甲基 -6- 甲基苯甲酸苄基酯(80%)后,该反应在 30℃搅拌 30 分钟。接着,将反应物倾倒在 15ml 盐酸(32%)于 300ml 水的溶液上。相分离后,有机相在减压下完全浓缩并且用 500ml 叔丁基甲基醚吸收剩余物。该溶液用水洗涤四次,每次用水 300ml。在减压下除去该溶液并且利用硅胶色谱提纯剩余物。以 90%的收率获得黄色油状的 2- 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸苄酯,其具有分子量 539.68(C₃₄H₃₇NO₅) ;MS(ESI) :540.41[M+H]⁺。

[0283] 实施例 19 :通过酯裂解合成 2- 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸

[0284] a :由甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸甲酯 :将 97.1g(165mmol) 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸甲酯溶于 640ml 异丙醇和 80ml 水的混合物中。分

次加入 47.7g(809mmol) 氢氧化钾。该反应在 95℃ 搅拌 24 小时。接着,在减压下完全除去溶剂并且剩余物吸收于 800ml 叔丁基甲基醚和 800ml 水中。加入盐酸 (2M) 以酸化该混合物。相分离后,有机相用水洗涤四次,每次用水 200ml。有机相在减压下浓缩并且将剩余物用少量的二异丙基醚搅拌。过滤固体并且在减压下干燥。以 57% 的收率获得晶体固体状的 2- 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸。

[0285] b: 由甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸叔丁酯: 将 200g(396mmol) 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸叔丁酯溶于正庚烷。加入 300g(2.6mol) 三氟乙酸。该反应在室温搅拌 24 小时,接着通过蒸发完全浓缩。剩余物吸收于 1.0 升二异丙基醚并且用水洗涤四次,每次用水 500ml。接着,加入 1.0 升水并且通过加入氢氧化钠溶液 (4M) 建立碱性 pH。相分离后,水相用二异丙基醚洗涤两次,每次使用 400ml。在加入 1.6 升二异丙基醚后该混合物用盐酸 (2M) 酸化。相分离后,有机相用水洗涤四次,每次用水 500ml,接着浓缩到 1/3 体积。2- 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸作为晶体固体沉淀并滤出。在减压下干燥后,以 66% 收率获得 2- 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸。

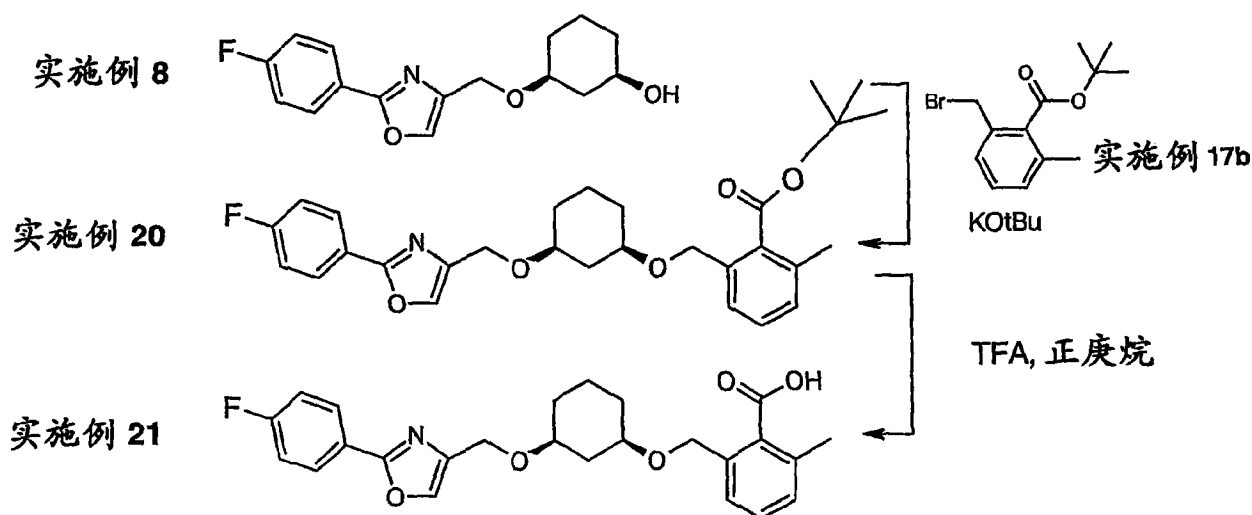
[0286] c: 由甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸苄酯: 将 15g(27.8mmol) 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸苄酯溶于 300ml THF。加入 700mg 碳载钯 (5%)。接着,在标准压力和室温下进行氢化直到不再吸收氢。过滤该反应混合物,然后在减压下完全浓缩有机相。剩余物吸收于 150ml 叔丁基甲基醚、150ml 水和 150ml 饱和碳酸氢钠溶液中。相分离后,水相用 150ml 叔丁基甲基醚洗涤。接着,加入 150ml 二异丙基醚并用浓盐酸酸化该混合物。相分离后,有机相用水洗涤四次。每次用水 100ml,然后在减压下完全浓缩。剩余物与很少量的二异丙基醚搅拌。过滤固体并且在减压下干燥。以 42% 收率获得晶体固体状的 2- 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸。

[0287] 通过不同方案制备的 2- 甲基 -6-[(1R,3S)-3-(5- 甲基 -2- 对甲苯基噁唑 -4- 基甲氧基) 环己氧基甲基] 苯甲酸具有分子量 449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$); MS (ESI): 450.29 $[M+H]^+$ 。

[0288] 下述实施例 20 和 21 以及方案 V 说明其它的式 (I) 化合物的合成。

[0289] 方案 V

[0290]



[0291] 实施例 20 :用 2- 溴甲基 -6- 甲基苯甲酸叔丁酯烷基化顺 -3S-(2-(4- 氟苯基) 噁唑 -4- 基甲氧基) 环己 -1R- 醇以提供顺 -2-(3S-(2-(4- 氟苯基) 噁唑 -4- 基甲氧基) 环己基 -1R- 氧基甲基) -6- 甲基苯甲酸叔丁酯

[0292] 将 3.31g(28mmol) 叔丁醇钾加入 5.1g(17.5mmol) 顺 -3S-(2-(4- 氟苯基) 噁唑 -4- 基甲氧基) 环己 -1R- 醇 (实施例 8) 于 50ml THF 的溶液中。该混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入 6.83g(22.8mmol) 2- 溴甲基 -6- 甲基苯甲酸叔丁酯 (95%) (实施例 17b)。该反应在室温下搅拌 1 小时。加入 100ml 水和 17.5ml 盐酸 (2M)。相分离后,用水洗涤有机相四次,每次用水 100ml,并且在减压下完全浓缩。获得 10.6g 纯度 82% 的淡黄色油状的顺 -2-(3S-(2-(4- 氟苯基) 噁唑 -4- 基甲氧基) 环己基 -1R- 氧基甲基) -6- 甲基苯甲酸叔丁酯。由此获得的顺 -2-(3S-(2-(4- 氟苯基) 噁唑 -4- 基甲氧基) 环己基 -1R- 氧基甲基) -6- 甲基苯甲酸叔丁酯具有分子量 495.59 ($C_{29}H_{34}FNO_5$);MS(ESI):440.19[M-叔丁基+H]⁺。

[0293] 实施例 21 :裂解顺 -2-(3S-(2-(4- 氟苯基) 噁唑 -4- 基甲氧基) 环己基 -1R- 氧基甲基) -6- 甲基苯甲酸叔丁酯以提供顺 -2-(3S-(2-(4- 氟苯基) 噁唑 -4- 基 - 甲氧基) 环己基 -1R 氧基甲基) -6- 甲基苯甲酸

[0294] 将 10.6g(17.5mmol) 顺 -2-(3S-(2-(4- 氟苯基) 噁唑 -4- 基甲氧基) 环己基 -1R- 氧基甲基) -6- 甲基苯甲酸叔丁酯 (82%) 溶于 20ml 二氯甲烷。在加入 10ml(128mmol) 三氟乙酸后,该反应在室温下搅拌 16 小时。接着,完全浓缩反应物。剩余物吸收于 100ml 二异丙基醚并且用水洗涤六次,每次用水 50ml。接着,加入 100ml 水并且通过加入氢氧化钠溶液 (2M) 建立碱性 pH。相分离后,水相用二异丙基醚洗三次,每次使用水 50ml。然后加入 150ml 二异丙基醚并且用盐酸 (2M) 酸化混合物。相分离后,有机相用水洗涤三次,每次用水 50ml 并且完全浓缩。剩余物从二异丙基醚再结晶。分离 2.9g 晶体状的顺 -2-(3S-(2-(4- 氟苯基) 噁唑 -4- 基 - 甲氧基) 环己基 -1R 氧基甲基) -6- 甲基苯甲酸。由此制备的顺 -2-(3S-(2-(4- 氟苯基) 噁唑 -4- 基 - 甲氧基) 环己基 -1R 氧基甲基) -6- 甲基苯甲酸具有分子量 439.48 ($C_{25}H_{26}FNO_5$);MS(ESI):438.31[M-H]⁻。