

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 323/56 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480023145.8

[43] 公开日 2006 年 9 月 20 日

[11] 公开号 CN 1835918A

[22] 申请日 2004.6.16

[21] 申请号 200480023145.8

[30] 优先权

[32] 2003.6.19 [33] GB [31] 0314260.1

[86] 国际申请 PCT/GB2004/002599 2004.6.16

[87] 国际公布 WO2004/113285 英 2004.12.29

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.13

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 K·安德松

E·-L·林斯特德特-阿尔斯特马

H·索伦森

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李连涛

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

外消旋 2 - { [2 - (4 - 羟基苯基) 乙基] 硫
基} - 3 - [4 - (2 - {4 - [(甲磺酰基) 氧基]
苯氧基} 乙基) 苯基] - 丙酸的制备方法

[57] 摘要

本发明提供一种制备基本上外消旋 2 - { [2 - (4 - 羟基苯基) 乙基] 硫基} - 3 - [4 - (2 - {4 - [(甲磺酰基) 氧基] 苯氧基} 乙基) 苯基] 丙酸的方法, 所述方法包括使富含一种对映体的 2 - { [2 - (4 - 羟基苯基) 乙基] 硫基} - 3 - [4 - (2 - {4 - [(甲磺酰基) 氧基] 苯氧基} 乙基) 苯基] 丙酸与碱在惰性溶剂中反应。

1. 一种制备基本上外消旋的 2-{{2-(4-羟基苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸的方法, 所述方法包括
- 5 使富含一种对映体的 2-{{2-(4-羟基苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸与碱在惰性溶剂中反应。

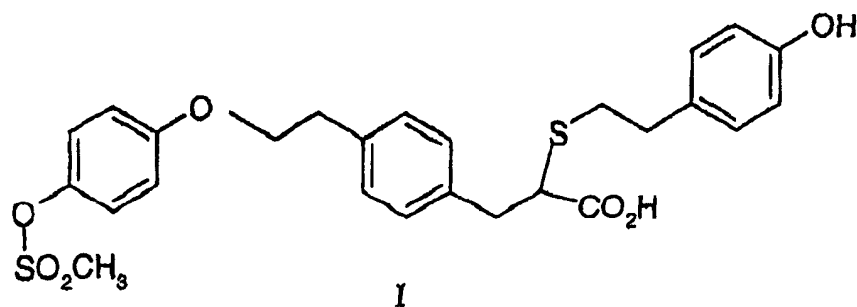
2. 权利要求 1 的方法, 其中所述酸在外消旋化之前或在外消旋化过程转化为酯。

3. 权利要求 2 的方法, 其中所述外消旋化的酯随后被水解得到外
- 10 消旋的酸。

4. 权利要求 1 的方法, 所述方法包括在 0-150℃温度下, 在含氮碱存在下, 在惰性溶剂存在下, 使富含一种对映体的 2-{{2-(4-羟基苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸与卤硅烷反应。

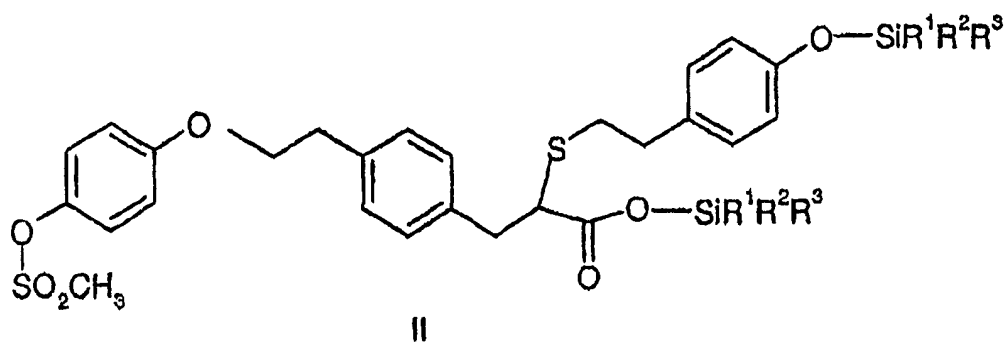
5. 一种制备基本上外消旋的 2-{{2-(4-羟基苯基)-乙基}硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)-苯基]丙酸的方法, 所述方法包括
- 15 在 0-150℃温度下, 在 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯存在下, 在惰性溶剂存在下, 使富含一种对映体的 2-{{2-(4-羟基苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸与三甲基氯硅烷反
- 20 应。

6. 权利要求 4 的方法, 所述方法包括在 0-150℃温度下, 在含氮碱存在下, 在惰性溶剂存在下, 使富含一种对映体的式 I 化合物

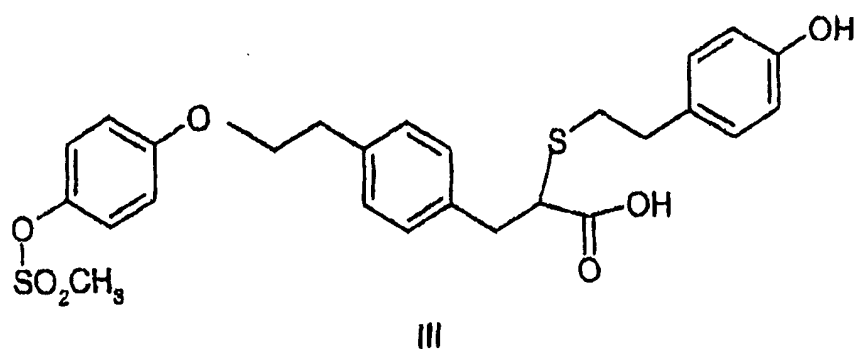


与其中 R^1 、 R^2 和 R^3 独立表示 C_{1-6} 烷基或芳基的式 $ClSiR^1R^2R^3$ 氯

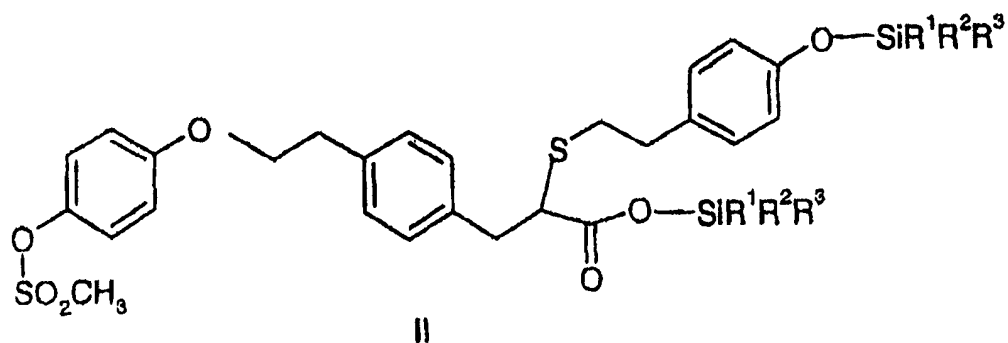
硅烷反应, 得到其中 R^1 、 R^2 和 R^3 定义同前的式 II 化合物,



将式 II 化合物水解, 得到式 III 外消旋化合物

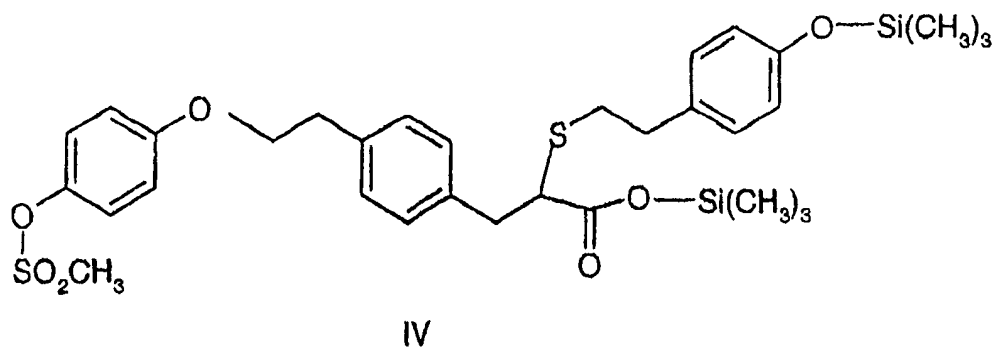


5 7. 一种式 II 化合物



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 独立表示 C_{1-6} 烷基或芳基。

8. 一种式 IV 化合物



外消旋 2-[[2-(4-羟基苯基)乙基]硫基]-3-[4-(2-{4-
[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]-丙酸的制备方法

5

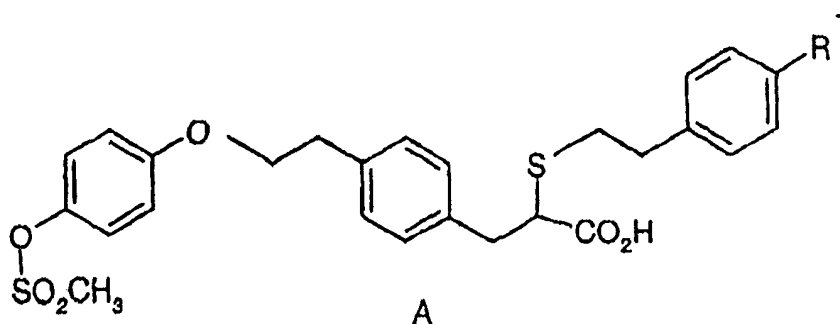
发明领域

本发明涉及制备某些 3-苯基-2-芳基烷基硫基丙酸衍生物的方法，这类衍生物在治疗包括与胰岛素抗性有关或无关的脂质紊乱(异常脂血症)和其它代谢综合征表现的临床病症中有效。

10

发明背景

同时待审的 PCT 申请 PCT/GB02/05743 公开为选择性 PPAR α 调节剂的式 A 化合物及其旋光异构体和外消旋体，以及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物和晶型：



15

其中 R^1 表示氯、氟或羟基。这些化合物可用于治疗包括与胰岛素抗性有关或无关的脂质紊乱(异常脂血症)和代谢综合征其它表现的临床病症。上述化合物包含手性中心。通常一种对映体比另一种更具活性，优选的对映体用拆分方法或手性色谱获得。依据外消旋混合物拆分方法的性质，导致 50%的不需要物质被丢弃。如果不需要

的对映体可以经外消旋化方法转化回外消旋混合物，这种情况就可以改善。因此需要有效且低成本的方法，用于外消旋化不需要的异构体，从而在拆分过程中可以重复拆分步骤而减少原料损耗。

20

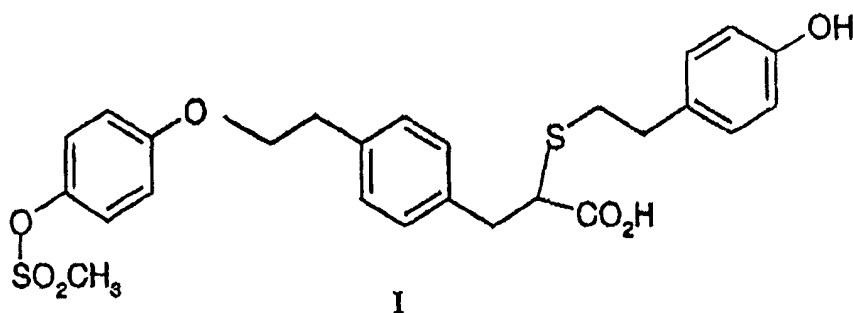
发明内容

本发明提供制备基本上外消旋 2-{{2-(4-羟基苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]-丙酸的方法，该方法包括使富含一种对映体的 2-{{2-(4-羟基苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸在惰性溶剂中与碱反应。任选酸可在外消旋化之前转化成酯或可在外消旋化过程中转化成酯。合适的酯包括 C₁₋₆ 烷基酯如甲酯和乙酯。合适的碱包括氢氧化钾或氢氧化钠。合适地是外消旋化的酯随后被水解得到外消旋酸，如通过碱水解或酸水解。

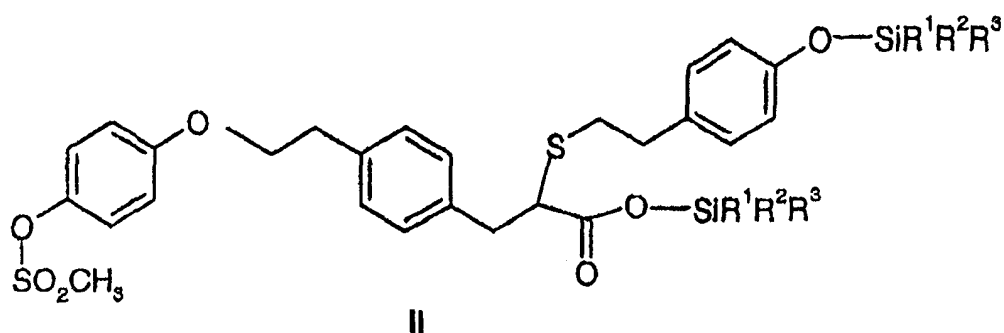
一方面，该方法包括于 0-150℃ 范围温度下，在含氮碱存在下，在惰性溶剂存在下，使富含一种对映体的 2-{{2-(4-羟基苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸与卤硅烷反应。

术语“富含”指在该酸的对映体混合物中，一种对映体包含 > 50%、优选 60-80% 且最优选 80-100% 的 2-{{2-(4-羟基苯基)-乙基}硫基}-3-[4-(2-{{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸。

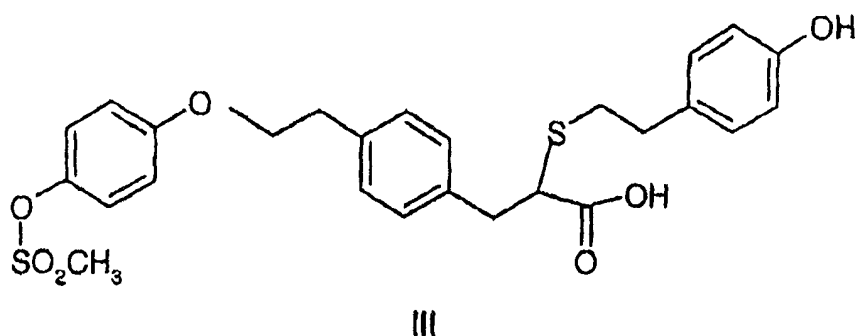
另一方面，本发明包括于 0-150℃ 范围温度下，在含氮碱存在下，在惰性溶剂存在下，使富含一种对映体的式 I 化合物



与其中 R¹、R² 和 R³ 独立表示 C₁₋₆ 烷基或芳基的式 ClSiR¹R²R³ 氯硅烷反应，得到其中 R¹、R² 和 R³ 定义同前的式 II 化合物，



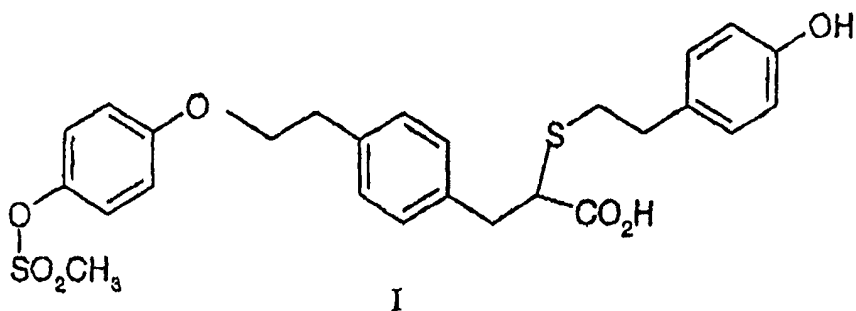
将式 II 化合物水解得到外消旋的式 III 化合物。



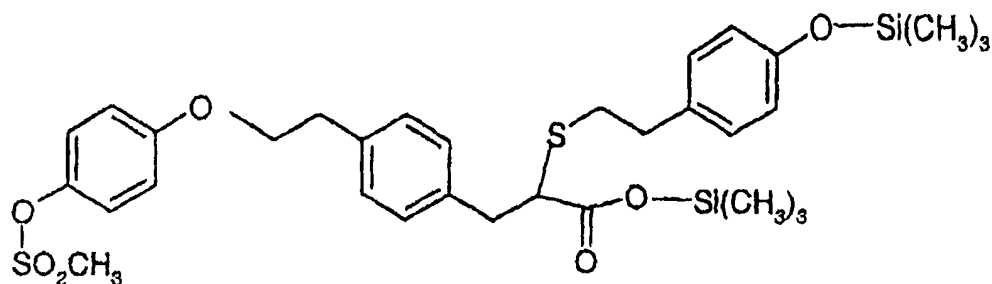
5 合适的含氮碱包括 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、三烷基胺如三乙胺、任选取代吡啶和任选取代咪唑。碱特别为 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

合适的卤硅烷包括三烷基氯硅烷如三乙基氯硅烷和二甲基叔丁基氯硅烷；三芳基氯硅烷如三苯基氯硅烷；和混合的芳基烷基氯硅烷如二甲基苯基氯硅烷。特别地，氯硅烷为三甲基氯硅烷。

10 还另一方面，本发明包括于 0-150℃ 范围温度下，在 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯存在下，在惰性溶剂存在下，使富含一种对映体的式 I 化合物

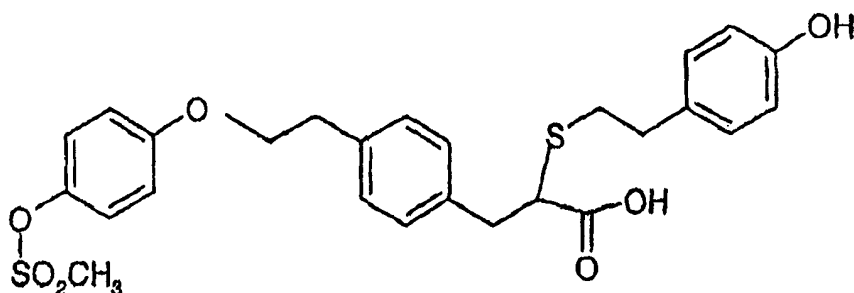


与三甲基氯硅烷反应，得到式 IV 化合物，



IV

将式 IV 化合物水解得到式 III 的外消旋化合物。



III

使用常规技术可以将本发明的化合物从它们的反应混合物中分离。水解优选在酸如盐酸的存在下进行，但是也可使用碱水解。

表述“惰性溶剂”指不与起始原料、试剂、中间体或产物以对所需产物产率有不利影响的方式反应的溶剂。合适的溶剂包括醚如二烷基醚，尤其为二-C₁₋₆烷基醚；或环醚如四氢呋喃；或烃如甲苯。

芳基指苯基或萘基，优选苯基，其中每一种任选被一个或多个 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或卤素取代。

优选富含的酸含更多(+)对映体(按下面描述的条件测定)。

实施例

¹H NMR 和 ¹³C NMR 测定在 Varian Mercury 300 或 Varian 单元加 400、500 或 600 分光计上完成，¹H 操作频率分别为 300、400、500 和 600 MHz，¹³C 操作频率分别为 75、100、125 和 150 MHz。测定以 δ 标度(δ)进行。

除非另有说明，否则化学位移以 ppm 给出，溶剂作为内标。

缩写

DMSO	二甲亚砜
EtOAc	乙酸乙酯
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
THF	四氢呋喃
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
TFA	三氟乙酸
NH ₄ OAc	醋酸铵
t	三重峰
s	单峰
d	双峰
q	四重峰
m	多重峰
bs	宽单峰

起始原料的制备

2-[[2-(4-羟基苯基)乙基]硫基]-3-[4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}

5 乙基)苯基]丙酸

(i) 2-氯-3-[4-(2-羟乙基)苯基]丙酸甲酯

10 将 2-(4-氨基苯基)乙醇(11g, 81mmol)和 32ml 浓 HCl 溶解入丙酮中并冷却至 0℃。逐滴加入亚硝酸钠(5.6g, 81mmol)的 20ml 水溶液。将温度保持低于 0℃。1 小时后,加入丙烯酸甲酯(70g, 808mmol)和 CuI (1.6g, 8mmol)(<0℃)。于室温下,搅拌该反应混合物过夜。蒸发溶剂并加入水。用 EtOAc 萃取水相三次,将有机相合并,用水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,减压蒸发。将粗产物经闪色谱法纯化,用 EtOAc 和庚烷的 65:35 混合物作洗脱剂。经制备 HPLC(使用 CH₃CN/5% CH₃CN-含 0.1M NH₄OAc 水相的梯度洗脱)进一步纯化,得到 9.7g 产物(收率

49%), 为油。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 2.84 (t, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (t, 3H), 4.43 (t, 1H), 7.17 (d, 4H)

(ii) 3-(4-{2-[4-(苄氧基)苯氧基]乙基}苯基)-2-氯丙酸甲酯

5 在氮气氛围下, 将三苯基膦(2.4g, 9mmol)加入 2-氯-3-[4-(2-羟乙基)苯基]丙酸甲酯(2.1g, 8.5mmol)和 4-(苄氧基)苯酚(1.7g, 8mmol)的 20ml 甲苯溶液中。将该溶液加热至 55℃, 加入偶氮二甲酸二异丙酯(1.8g, 9mmol)。于 55℃ 搅拌该反应混合物过夜。使混合物冷却, 减压蒸发溶剂。将粗产物经闪色谱法纯化, 用庚烷和 EtOAc 的 80:20 混合物
10 洗脱, 得到 2.28g 所需产物(收率 61%), 为无色结晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 3.05 (t, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 4.45 (t, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.13-7.27 (m, 4H), 7.29-7.47 (m, 5H).

(iii) 2-氯-3-{4-[2-(4-羟基苯氧基)乙基]苯基}丙酸甲酯

将 3-(4-{2-[4-(苄氧基)苯氧基]乙基}苯基)-2-氯丙酸甲酯(1.0g, 2.4mmol)和二甲基硫醚(0.9g, 14mmol)溶解入 60ml CH_2Cl_2 中。搅拌该
15 溶液, 逐滴加入醚合三氟化硼(2.0g, 14mmol)。于室温下, 将该反应混合物搅拌两天。加入另外的(0.4g, 2.87mmol)醚合三氟化硼并继续搅拌过夜。加入水, 分离各相, 用 CH_2Cl_2 萃取水相两次。将有机相合并, 洗涤(水、盐水), 干燥(Na_2SO_4)并减压蒸发。经制备 HPLC 进
20 一步纯化, 用 $\text{CH}_3\text{CN}/5\% \text{CH}_3\text{CN}$ -含 0.1M NH_4OAc 水相的梯度洗脱, 得到 0.55g 所需产物(收率 52%), 为油。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 3.04 (t, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.40 (t, 1H), 6.75 (m, 4H), 7.12-7.29 (m, 4H).

(iv) 2-氯-3-[4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸甲酯

25 在氮气氛围下, 将 2-氯-3-{4-[2-(4-羟基苯氧基)乙基]苯基}丙酸甲

酯(334mg, 1.0mmol)和三乙胺(303mg, 3.0mmol)溶解入 20ml 二氯甲烷中并冷却至-20℃。逐滴加入甲磺酰氯(114mg, 1.0mmol)。使该混合物达到室温。2 小时后, 加入二氯甲烷, 将该混合物洗涤(水、盐水), 干燥(Na_2SO_4)并减压蒸发, 得到 394mg 纯产物(收率 96%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 3.02-3.11 (m, 5H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 4.44 (t, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.14-7.25 (m, 6H).

(v) 2-([2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]硫基)-3-[4-(2-[4-[(甲磺酰基)氧基]苄氧基]乙基)苯基]丙酸甲酯

将 2-[4-(苄氧基)苯基]乙硫醇(334mg, 1.4mmol)、2-氯-3-[4-(2-[4-[(甲磺酰基)氧基]苄氧基]乙基)苯基]丙酸甲酯(394mg, 0.95mmol)和碳酸钾(189mg, 1.4mmol)溶解入 14ml 无水 DMF 中, 并在氮气氛下于室温搅拌过夜。减压蒸发溶剂, 将残渣用甲苯溶解。将有机相洗涤(水、盐水), 干燥(MgSO_4)并蒸发。经制备 HPLC 进一步纯化, 用 $\text{CH}_3\text{CN}/5\%\text{CH}_3\text{CN}$ -含 0.1M NH_4OAc 水相的梯度洗脱, 得到 477mg 所需产物(收率 75%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 2.76-2.89 (m, 4H), 2.95 (dd, 1H), 3.09 (m, 5H), 3.20 (dd, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.91 (m, 4H), 7.07-7.24 (m, 8H), 7.31-7.48 (m, 5H).

(vi) 2-[2-[4-(4-羟基苯基)乙基]硫基]-3-[4-(2-[4-[(甲磺酰基)氧基]苄氧基]乙基)苯基]丙酸甲酯

向 2-([2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]硫基)-3-[4-(2-[4-[(甲磺酰基)氧基]苄氧基]乙基)苯基]丙酸甲酯(477mg, 0.8mmol)和 15ml 二氯甲烷的溶液中加入二甲基硫醚(239mg, 3.8mmol)和醚合三氟化硼(545mg, 3.8mmol)。搅拌 18 小时后, 向该反应物中加入水。分离各相, 用二氯甲烷萃取水相两次。将有机相合并, 干燥(MgSO_4), 减压蒸发。得到 274mg 所需产物(收率 67%), 为油。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 2.70-2.85 (m, 4H), 2.91 (dd, 1H), 3.05 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 6.72 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.10-7.22 (m, 6H)

(vii) 2-([2-(4-羟基苯基)乙基]硫基)-3-[4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸

- 5 将 2-([2-(4-羟基苯基)乙基]硫基)-3-[4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸甲酯(105mg, 0.2mmol)溶解入 6.5ml THF 和水的 7:1 混合物中, 并在冰浴上冷却。加入氢氧化锂(9.4mg, 0.4mmol)。于室温下搅拌该反应混合物 24 小时后, 加入水。减压蒸发 THF, 用 1M 盐酸酸化残渣。用 EtOAc ($\times 3$)萃取水相, 将有机相合并, 洗涤(水、
10 盐水), 干燥(MgSO_4)并蒸发。将粗产物经制备 HPLC(洗脱剂: $\text{CH}_3\text{CN}/5\% \text{CH}_3\text{CN}$ -含 0.1M NH_4OAc 水相)纯化, 得到 74mg 所需产物(收率 97%), 为油。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 2.68-2.95 (m, 5H), 3.05 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.12 (t, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.12-7.21 (m, 6H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): 33.8, 35.1, 35.5, 37.2, 37.3, 48.1, 69.3, 115.6, 115.8, 123.3, 129.3, 129.4, 129.9, 132.3, 136.2, 136.9, 142.8, 154.4, 158.0, 177.2.

- 15 (viii) (-)-2-([2-(4-羟基苯基)乙基]硫基)-3-[4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸

- 用手性色谱将 2-([2-(4-羟基苯基)乙基]硫基)-3-[4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸的外消旋体分离成它的对映体。使用 Chiralpak AD JDB01+AS003 (336 $\times$ 100 mm, 同前), 且用乙醇/甲酸 100/0.01%作为流动相。将外消旋体(9 g)溶解入乙醇中, 并注于柱上。
20 收集第一个洗脱峰并进行 UV-检测。得到对映体纯度 > 99%的产物 (4.1g)。将该对映体溶解入甲醇中得到浓度为 0.64g/100ml 的溶液, 测得其旋光度为 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33^\circ$ 。旋光度于 20 $^\circ\text{C}$ 用 589nm 的钠线测定。随后从柱中分离出(+)对映体, 并用作外消旋化反应的起始原料。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.17-7.22 (6H, m), 6.99 (2H, d), 6.94 (2H, d), 6.69 (2H, d), 4.17 (2H, t), 3.46 (1H, t), 3.16 (3H, s), 3.13 (1H, dd), 3.05 (2H, t), 2.69-2.88 (5H, m).

实施例 1

在 5 分钟内, 将 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)(4.11g)经注射器加入搅拌下的(+)-2-{[2-(4-羟基苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯氧基}乙基)-苯基]丙酸(3.83g)、甲苯(8.65g)和四氢呋喃(44g)的混合物中, 接着在 5 分钟内经注射器加入三甲基氯硅烷(2.24g)。在室温下, 搅拌所得浆状物直至反应完成(3 小时)。向该反应混合物中加入 2N 盐酸(31.2g)以水解 TMS 酯, 然后加入盐水。分离水层后, 再加入盐水, 加入 1M 碳酸氢钠溶液将 pH 调节至 pH 2.5-3.5。分离水层, 在大气压力下蒸馏有机层以除去水。加入乙醇并真空蒸馏除去 THF, 得到外消旋 2-{[2-(4-羟基苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]-苯氧基}乙基)苯基]-丙酸的乙醇溶液。