

一、本案已向

國家(地區)申請專利

申請日期

案號

主張專利法第二十七條第一項國際優先權

德國 DE

2003/02/27

10308350.2

有

二、☐主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

四、☐有

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關生物材料已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

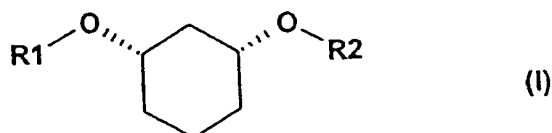
寄存號碼：

無

☐不須寄存生物材料者：所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、發明說明 (1)

本發明係關於具式(I)之手性，非消旋，順式-構型的經 1,3-二取代之環己醇的製法



經各種取代，順式-構型的經 1,3-二取代的環己烷衍生物(式(I)之化合物其中 $R^1 \neq R^2$)為活性醫藥成份之中心構築塊狀體或前藥，其係說明於 WO 03/020269 中且其通常適於治療脂肪代謝障礙，尤其是 II 型糖尿病及症候群 X。

說明於專利申請案 03/020269 中之非消旋順式-構型的 1,3-環己烷衍生物的合成法不能被認為是工業製法：例如，與 NaH/DMF 之烷化作用不能安全地在多-公斤規模上進行(C&EN, 1982 年 9 月 13 日, 5)。此外，在工業規模上以 Bu_2SnO 法進行烷化作用需要不能接受的高成本且不方便；將錫化合物從想要的產物中移除是非常困難的且通常不完全甚至使用色層分離法時亦然。錫化合物之處理是另外的問題及成本因素。將對映體(光學分辨率)在掌性相上藉色層分離法分離同樣的不方便且太昂貴。此外，於色層分離對映體之離析時，消旋化合物必須係出現於良好的化學純度中，其可於許多情況中藉其他前述的色層分離法來達成。

已於文獻中說明合成順式-1,3-環己烷二醇構築的塊狀體或衍生物之其他方法，例如環氧基環己烷之開環(P.克羅第，V.迪布索洛，L.法維羅，M.皮尼奇，F.馬里昂努西，

五、發明說明(2)

G.嵐西，G.阿米西，G.羅塞爾，四面體 2000，56，7513-7524 及引用的文獻)或環己烯衍生物之鍍金屬-催化性氫硼化反應(J.A.布林克曼，T.T.納古彥，J.R.蘇瓦，有機文獻期刊 2000，2，981-983；C.E.加略特，G.C.傅，有機化學期刊 1998，63，1370-1371)在位置選擇性及立體選擇性方面顯著地不滿足。作業階段之總量明顯地較高。其等不能被認為是工業製法。

順式-1,3-環己烷二醇衍生物之合成係由順式，順式-1,3,5-環己烷三醇或順式，順式-1,3,5-環己烷三醇衍生物起始(L.杜摩提爾，M.卡大，J.梵德艾肯，G.史納梓，M.凡德瓦，四面體：不對稱 1991，2，789-792；H.須江宗，K.松野，M.內田，K.坂井，四面體：不對稱 1992，3，297-306)同樣的非常複雜且不經濟，由於多作業階段的結果而不適於工業使用。1,3-環己烷二醇與 S-硫代辛醇酸乙酯之順式/反式混合物之酶催反應不能被認為是工業製法。除了當與硫化物作用時有不可避免的臭味困擾之外，事實上為了達到所需要的轉化作用必須不斷地將所釋放出來的乙硫醇移除，所述之反應會導致環己烷二醇之 9 種異構型式或衍生物之混合物，亦即未轉化的異構物(S,S)-二醇，(R,R)-二醇及(R,S)-二醇，以及單醯化產物(S,S)-單辛醇酸酯，(R,R)-單辛醇酸酯及(R,S)-單辛醇酸酯，及第三，二醯化產物之群組(S,S)-二辛醇酸酯，(R,R)-二辛醇酸酯及(R,S)-二辛醇酸酯。旋光活性，單醯化，順式-構型的(R,S)-單辛醇酸酯於單醯化環己烷二醇之部份中提取之比例僅為約 12%。該

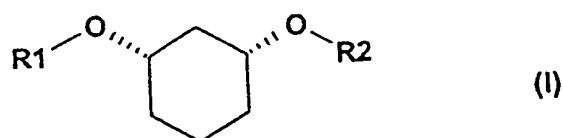
五、發明說明 (3)

產物之製備與單離於製備性規模上已不說明，但就數量之比率與所列舉之分離問題來看是不經濟的。此外，部分醯化的二-或多羥基化合物有醯基移位的傾向係為已知。當此發生時，例如，於(R,S)-單辛醇酸酯之純化過程中(例如在矽膠上色層分離或於水提取中)或於接著反應之過程中(例如於游離羥基之烷化作用時)，此會導致旋光純度顯著地降低或導致消旋作用。

順式-構型的(R,S)-二醇及二醯化的(R,S)-化合物不是旋光活性的因此沒有意義。

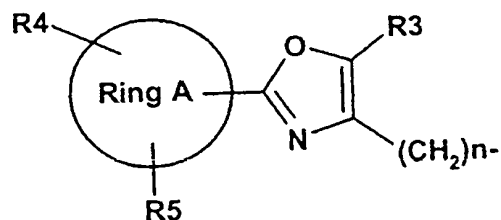
因此本發明的目的係開發一不具所提及之缺點的方法。

本發明係提供製備具式 I 之手性，非消旋化合物的方法



其中：

R^1 為



其中：

環 A 為苯基，5-12 員雜芳族環其可包含由 1 至 4 個選自 N，O 及 S 基團之雜原子，8 至 14 員芳族環， (C_3-C_8) -環烷基；

五、發明說明(4)

R^3 為 H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , (C_1-C_6) -烷基, (C_3-C_8) -環烷基, 苯基;

R^4 , R^5 為 H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , OCF_2H , OCF_2-OCF_3 , OCF_2-CHF_2 , SCF_3 , O-苯基, (C_1-C_6) -烷基, O- (C_1-C_6) -烷基, O- (C_1-C_6) -烷基-O- (C_1-C_3) -烷基;

n 為由 1 至 3;

且

R^2 為 (C_1-C_8) -烷基其中烷基基團之一個或多個 CH_2 基可被 O, CO, S, SO 或 SO_2 所替代, 且烷基可被 F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHAc, NHBoc, NH-CO-C(CH₃)₃, 羥基, OCF_3 , O- (C_1-C_6) -烷基, COOH, CO-苯醯氧基, CO-O- (C_1-C_6) -烷基, 四唑, 噻唑烷-2,4-二酮, 吡啶及 (C_6-C_{10}) -芳基所一至三元取代, 其中噻唑烷-2,4-二酮及芳基依序地可被 F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C(CH₃)₃, 羥基, OCF_3 , O- (C_1-C_6) -烷基, COOH, CO-苯醯氧基, CO-O- (C_1-C_6) -烷基, (C_1-C_6) -烷基, O- (C_1-C_6) -烷基或四唑所取代, 或;

R^2 為 OH 保護基(PG), 例如苄基氧基甲基, 苄基, 對-甲氧基苄基或第三-丁基二甲基矽烷基;

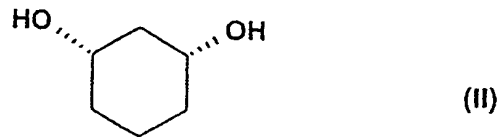
其包括

A)

a) 烷化作用(alk- R^2 /alk-PG)

五、發明說明(5)

將具式(II)之順式-1,3-環己烷二醇



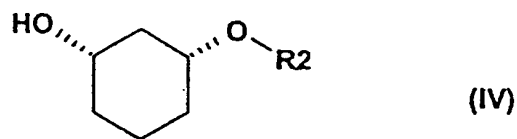
與式(III)之化合物



其中 R^2 係定義如前且

X^1 為 Cl, Br, I, OMs(O-甲磺醯), OTs(O-甲苯磺醯), OTf(O-三氟乙酸酯);

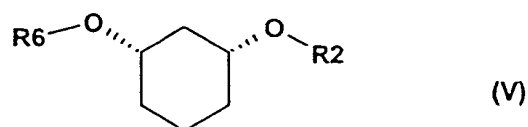
在鹼存在之下於適當的溶劑中進行反應而得到具式(IV)之消旋化合物



其中 R^2 係定義如前;

b1) 酶催的酯形成作用(EF)+分離(S)

將產生的式(IV)化合物進行立體有擇酶催的酯形成作用(EF), 其中醇類係與醯基給予體, 例如乙烯基酯 $R^6-O-CH=CH_2$ 或酸酐 R^6-O-R^6 , 其中 R^6 係定義如前, 及於有機溶劑, 例如二氯甲烷中之酵素摻合且產生的混合物在 -20°C 至 80°C 下攪拌且, 反應終了後出現一種具式(V)之酯的立體異構物



五、發明說明 (6)

其中

R^6 為 $C(=O)-(C_1-C_{16})$ -烷基， $C(=O)-(C_2-C_{16})$ -烯基， $C(=O)-(C_3-C_{16})$ -炔基， $C(=O)-(C_3-C_{16})$ -環烷基，其中一個或多個碳原子可被氧原子替代且可被 1-3 個來自 F，Cl，Br， CF_3 ，CN， NO_2 ，羥基，甲氧基，乙氧基，苯基及 $CO-O(C_1-C_4)$ -烷基， $CO-O(C_2-C_4)$ -烯基基團之取代基所取代，其可依序地被 1-3 個來自 F，Cl，Br， CF_3 基團之取代基所取代，且

R^2 係定義如前，

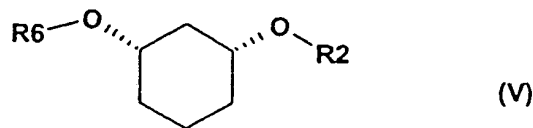
且其他的立體異構物係如式(IV)之醇呈現未變，且因此係可藉著利用彼等不同的化學或物理化學性質(例如 R_f 值或於水或其他溶劑中之溶解度差異)將彼此分開(分離 S)，例如在矽膠上藉簡單的色層分離，藉由萃取(例如，己烷/甲醇或有機溶劑/水)或者藉進一步接著，例如醇之化學反應，其中酯不會參與，

或者

b2) 酶催的酯水解作用 [=化學酯化作用(CE) + 酶催的水解作用(EH)] + 分離(S)

將產生的式(IV)化合物進行立體有擇酶催的酯水解作用，其中消旋醇係藉著化學的酯化作用(CE)，例如藉由醯基氯 R^6-Cl 或酸酐 R^6-O-R^6 ，在鹼例如三乙胺存在之下轉化成具式(V)之消旋酯而起始

五、發明說明 (7)



其中 R^6 與 R^2 各自定義如前，

為了進行立體有擇酶催的酯水解作用(EH)，其然後在同質性或異質性，水性，水性-有機或有機的介質中提取且在酶存在之下與水進行水解之情形時及與醇，例如正-丁醇進行醇解之情形時，於 $10-80^{\circ}\text{C}$ 之溫度進行反應，且反應終了後出現一種具式(IV)之醇的立體異構物且其他的係如式(V)之酯呈現未變且因此可如 b1)中所述者將彼此分開，且

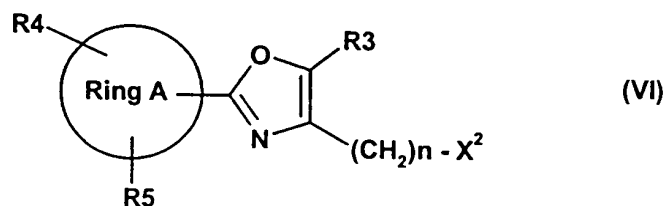
將生成為醇之式(IV)的對映體如 d)中所述者進一步處理，或

c) 化學的水解作用(CH)

藉已知的方法將生成為酯之式(V)的對映體水解成化學對映的醇且

d) 烷化作用(alk- R^1)

進一步與式(VI)之化合物



其中

環 A, R^3 , R^4 , R^5 及 n 各自定義如前且

X^2 為 Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf;

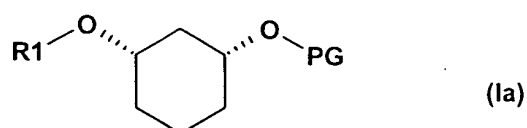
在鹼存在之下於適當的溶劑中進行反應而得到式(I)之化合

五、發明說明(8)

物，且

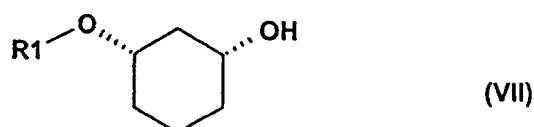
e) 保護基 PG 之移除(detPG)

若 R^2 為 OH 保護基(PG)定義如前文中之 R^2 ，則將式(Ia)之化合物



其中 R^1 與 PG 各自定義如前，

藉由已知的方法除去保護基，例如藉著在 Pd/C 上進行氫化作用去除 PG=苄基氧基甲基或 PG=苄基，或與例如，DDQ(2,3-二氯-5,6-二氯基苯醌)去除 PG=對-甲氧基苄基，或例如與 Bu_4NF 去除 PG=第三-丁基二甲基矽烷基，而轉化成式(VII)之化合物



其中 R^1 係定義如前，

f) 烷化作用(alk- R^2)

然後將其與式(III)之化合物



其中 X^1 與 R^2 各自定義如前，

在鹼存在之下於適當的溶劑中進行反應而得到式(I)之化合物，產物或對映型，

亦可能如前文 A)中所述者將個別的反應步驟順序改變：

五、發明說明(9)

A) $\text{alk-R}^2 \rightarrow \text{EF} + \text{S/CE} + \text{EH} + \text{S}[\rightarrow\text{CH}] \rightarrow \text{alk-R}^1 [\rightarrow\text{DetPG} \rightarrow \text{alk-R}^2] \rightarrow \text{產物/對映型}$

成為：

B) $\text{alk-R}^1 \rightarrow \text{EF} + \text{S/CE} + \text{EH} + \text{S}[\rightarrow\text{CH}] \rightarrow \text{alk-R}^2 [\rightarrow\text{DetPG} \rightarrow \text{alk-R}^2] \rightarrow \text{產物/對映型}$

或者

C) $\text{alk-PG} \rightarrow \text{EF} + \text{S/CE} + \text{EH} + \text{S} \rightarrow \text{CH} \rightarrow \text{alk-R}^2 \rightarrow \text{DetPG} \rightarrow \text{alk-R}^1 \rightarrow \text{產物/對映型}$

或者

D) $\text{alk-PG} \rightarrow \text{EF} + \text{S/CE} + \text{EH} + \text{S} \rightarrow \text{alk-R}^1 \rightarrow \text{DetPG} \rightarrow \text{alk-R}^2 \rightarrow \text{產物/對映型}。$

可能的方法變化例係闡明如下之圖示 I 至 IV 中：

圖示 I

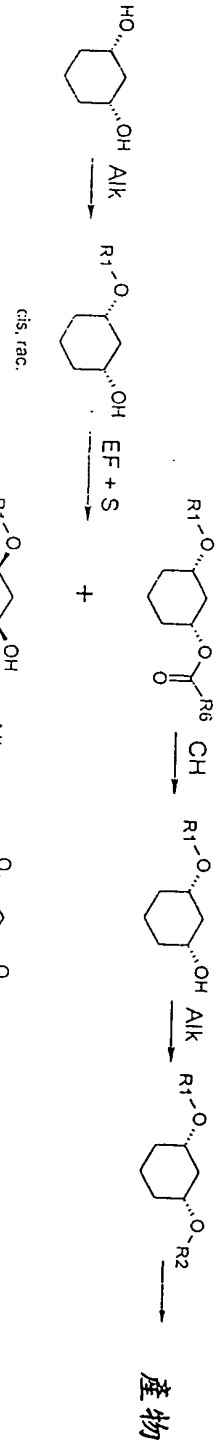


五、發明說明 (II)

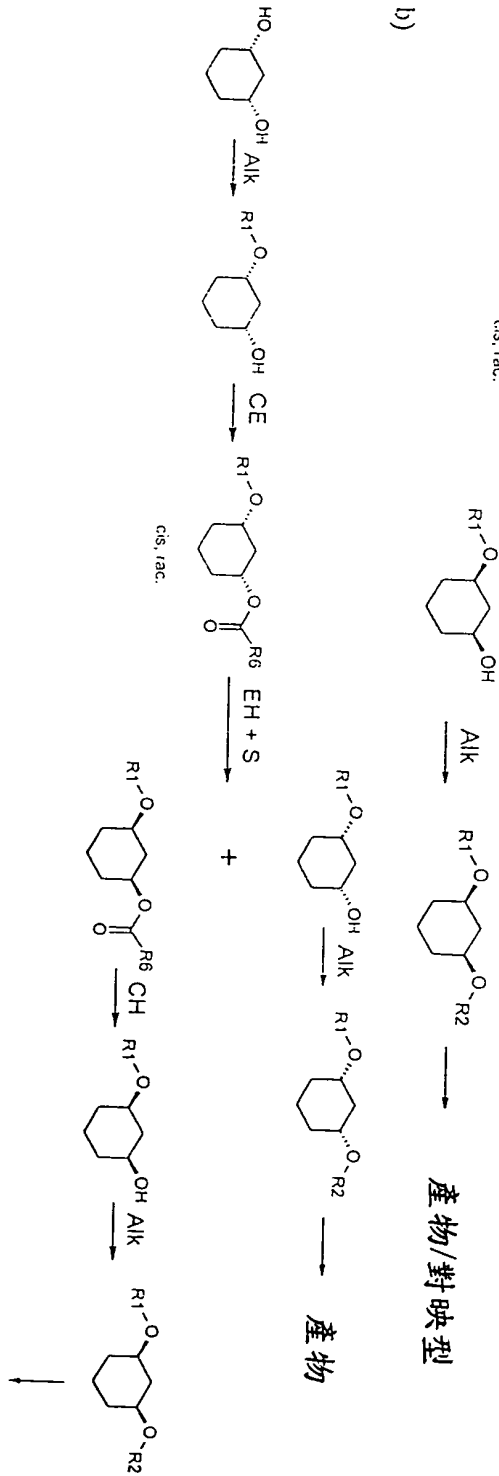
圖示 II

圖示 II

a)



b)

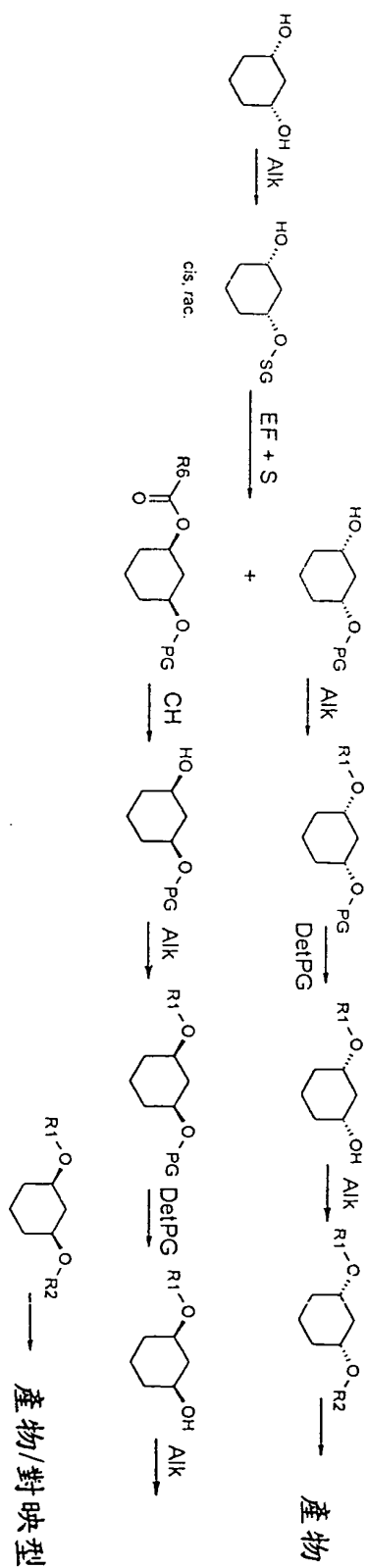


產物/對映型

圖示 III

圖示 III

二)

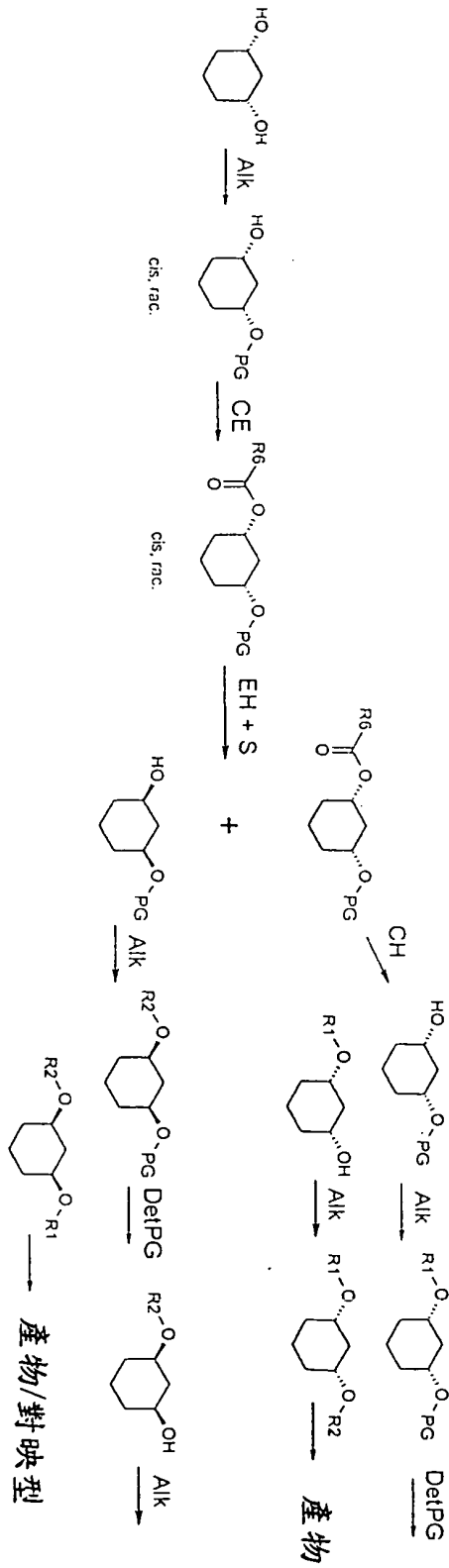


五、發明說明 (13)

圖示 III (

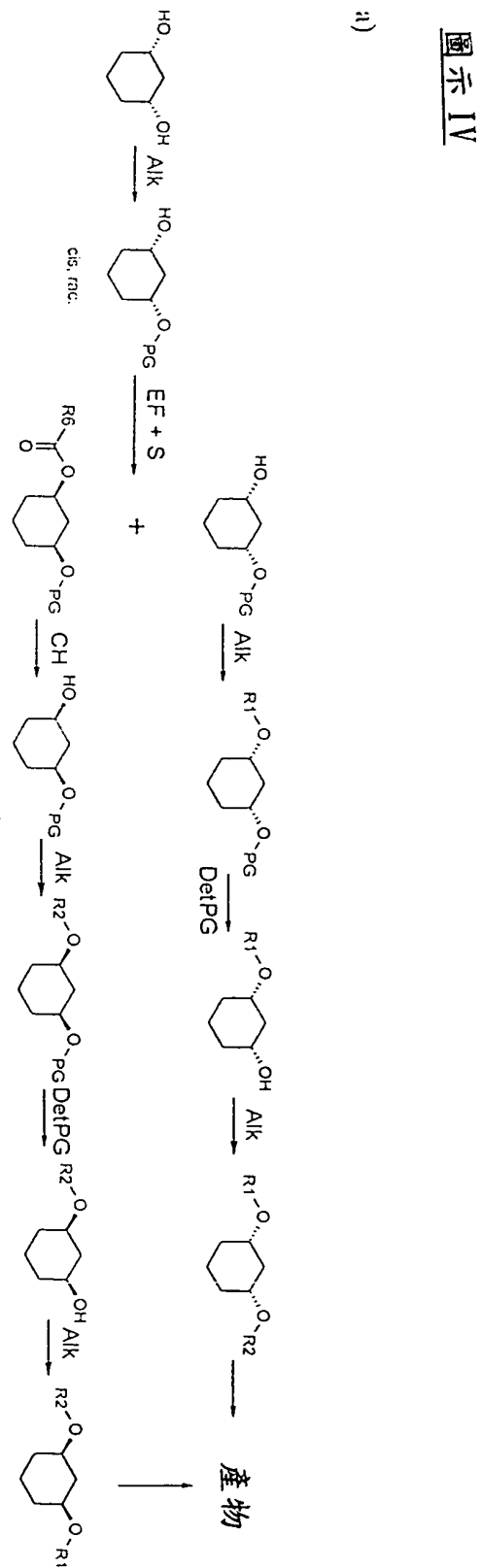
圖示 III

b)



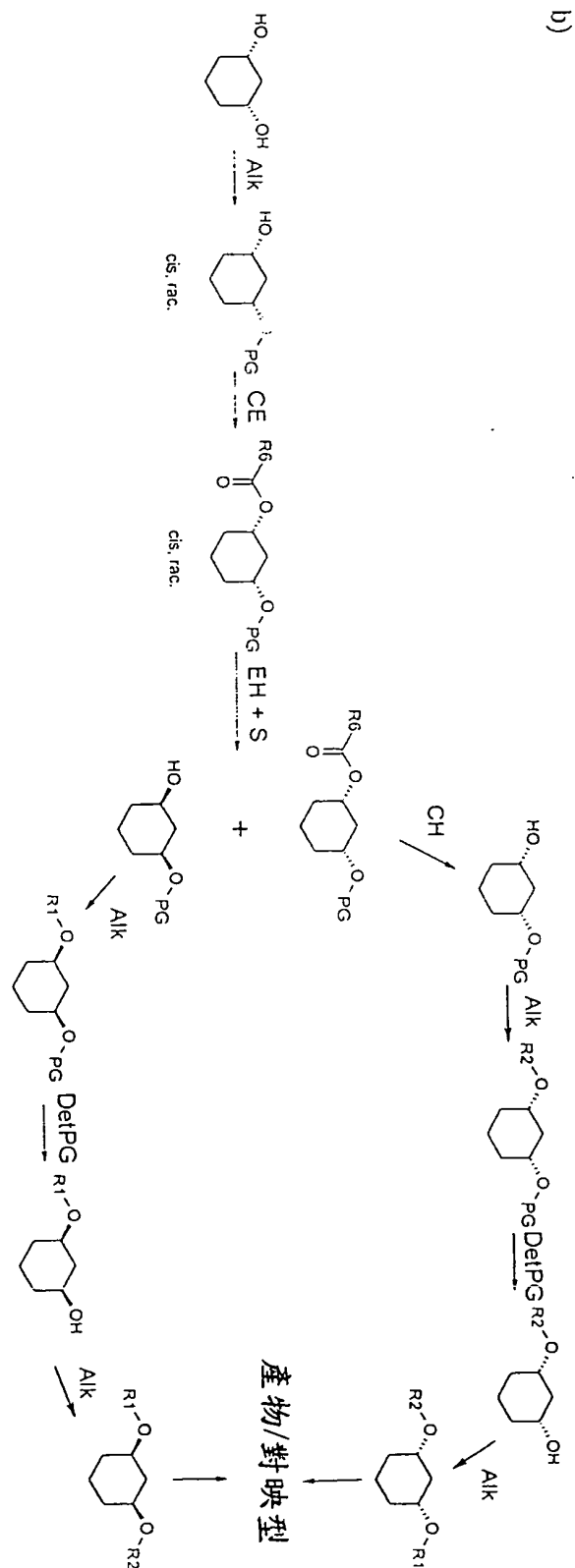
五、發明說明 (14)

圖示 IV



圖示 IV

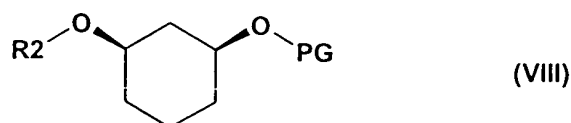
圖示 IV



五、發明說明 (16)

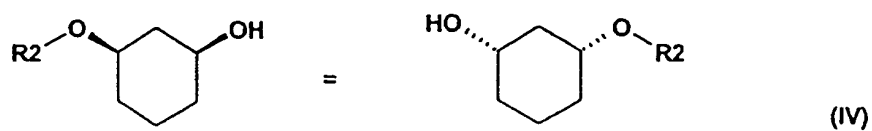
根據本發明的方法係經濟，簡單又快速。該方法完全消除鹼基移位之風險，不需要等莫耳數之旋光純性起動物質或輔助劑，任何昂貴的試劑，任何在掌性相上藉色層分離之光學分辨率，任何不相稱性大量的溶劑或任何成本密集的作業步驟。

於光學分辨率時典型的 50%損失可藉由使用對映體及改變烷化作用之順序兩者而避免。較好者係已知之對映會聚法(見圖示 IV 或方法 C 及 D)其中步驟為例如，如下：式(II)之順式-1,3-環己烷二醇與式(III)之化合物與選擇為 R^2 之 PG 的烷化作用使得 PG 可於另外的合成過程中再次被簡單且選擇地去除，且 PG 為如此，例如苄基或對-甲氧基苄基或第三-丁基二甲基矽烷基，將產生的式(IV)化合物進行立體有擇酶催的酯形成作用或酯水解作用(見前文)且，未轉化的醇與酯分離完全後，分開地將其等轉化且藉不同的途徑轉化成相同旋光純的產物藉著將醇(如第一部份中所述者)例如，與式(VI)之化合物進行反應而得到式(Ia)之化合物，然後藉著去除 PG 基團將其轉化而得到式(VII)之化合物，且然後將其與式(III)之化合物其中 R^2 係產物中所想要的進行反應而得到式(I)之化合物，且藉著簡單的酯水解作用將異構酯轉化成式(IV)之化合物，且然後與式(III)之化合物其中 R^2 係產物中所想要的進行反應而得到式(VIII)之化合物

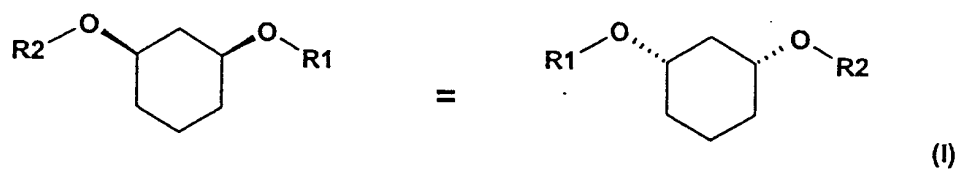


五、發明說明 (17)

然後藉著去除 PG 基將其轉化成式(IV)之化合物



且然後將其與式(VI)之化合物進行反應而得到式(I)之化合物。



較好使用式(III)之化合物



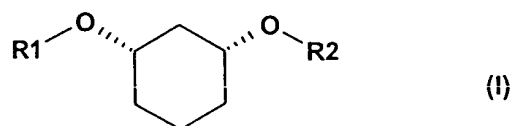
其中

X^1 為 Cl, Br, I, OMs 或 OTs,

特別佳係使用彼等其中

X^1 為 Cl, Br 或 I。

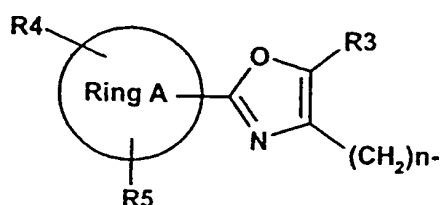
較好之式(I)之化合物的製法



其中

R^1 為

五、發明說明 (18)



其中

環 A 為苯基，5-12 員雜芳族環其可包含一個或多個選自 N，O 及 S 基團之雜原子，稠合/雙環的 8 至 14 員芳族環，(C₃-C₈)-環烷基；

R³ 為 H，CF₃，(C₁-C₆)-烷基，(C₃-C₈)-環烷基，苯基；

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

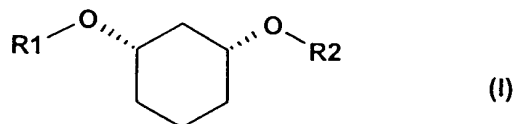
n 為由 1 至 2；

且

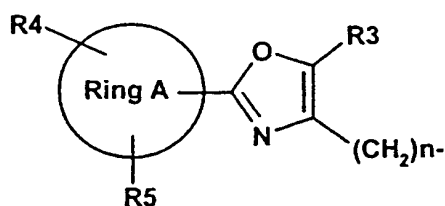
R² 為(C₁-C₈)-烷基其中烷基基團之一個或多個 CH₂ 基可被 O，CO，S，SO 或 SO₂ 所替代，且烷基可被 F，Cl，Br，CF₃，CN，NO₂，NHAc，NHBoc，NH-CO-C(CH₃)₃，羥基，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，COOH，CO-苯醯氧基，CO-O(C₁-C₆)-烷基，四唑，噻唑烷-2,4-二酮，吡啶及(C₆-C₁₀)-芳基所一至三元取代，其中噻唑烷-2,4-二酮及芳基依序地可被 F，Cl，Br，CF₃，CN，NO₂，NHAc，NHTs，NHBoc，NHCbz，NH-CO-C(CH₃)₃，羥基，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，COOH，CO-苯醯氧基，CO-O(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基，O-(C₁-C₆)-烷基或四唑所取代。

五、發明說明 (19)

特別佳之式(I)化合物的製法



其中：

R¹ 為

其中

環 A 為苯基；

R³ 為(C₁-C₄)-烷基；R⁴, R⁵ 為 H, (C₁-C₄)-烷基, O-(C₁-C₄)-烷基；

n 為 1 且

R² 為(C₁-C₈)-烷基其中烷基基團之一個或多個 CH₂ 基可被 O, CO, S, SO 或 SO₂ 所替代, 且烷基可被 F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHBoc, NH-CO-C(CH₃)₃, 羥基, OCF₃, O-(C₁-C₆)-烷基, COOH, CO-苯醯氧基, CO-O(C₁-C₆)-烷基, 四唑, 噻唑烷-2,4-二酮, 吡啶及(C₆-C₁₀)-芳基所一至三元取代, 其中噻唑烷-2,4-二酮及芳基依序地可被 F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C(CH₃)₃, 羥基, OCF₃, O-(C₁-C₆)-烷基, COOH, CO-苯醯氧基, CO-O(C₁-C₆)-烷基, (C₁-C₆)-烷基, O-(C₁-C₆)-烷基或四唑所取代。

五、發明說明 (20)

取代基 R^2 , R^3 , R^4 及 R^5 中之烷基基團可為直-鏈或分支的。

本文中，雜芳族環係指單-或雙環兩者，其具有最多 4 個雜原子，特別是彼等其包含多至 4 個氮原子及/或 1 個氧或 1 個硫原子，例如呋喃，噻吩，噻唑，嘧啶，噻二唑，三唑，吡啶，三吡，喹啉，異喹啉，吲哚，苯並噻吩，苯並呋喃，苯並三唑。

芳族環可為單-或雙且亦可為稠合的，例如萘基，苯並[1,3]二噁茂，二氫苯並[1,4]戴奧辛。

式(IV)與式(VII)之消旋，順式-構型的 1,3-環己烷二醇衍生物係藉著將順式-環己烷二醇(式 II 之化合物)單烷化，但亦可藉著將適當的縮醛還原性開環(R.杭特等，有機化學期刊 1993, 85, 6756)，且亦可藉還原性醚形成作用由甲矽烷醚及醛或酮起始而製備(J.S.巴傑注，X.江，J.史拉德，K.普拉薩，O.雷畢克，T.J.布拉克洛，四面體手札 2002, 43, 6709-6713)。

式 III 之烷化劑係市售可得或可以文獻方法，例如藉由游離基側鏈鹵化作用(參閱 R.C.拉洛克之文獻回顧，綜合有機轉換作用，313 頁，1989 VCH 出版公司)或從醇或由其可製備的衍生物中(參閱 R.C.拉洛克之文獻回顧，綜合有機轉換作用，353-363 頁，1989 VCH 出版公司)製備。

亦已知者(參閱化學期刊，1925, 127, 2275-2297；化學期刊 1922, 121, 2202-2215)為藉由游離基溴化作用製備

五、發明說明 (21)

各種 2-溴甲基苄醯基溴化物，其可然後藉著與醇類進一步反應而轉化成屬於式 III 之烷化劑群組之溴甲基苯甲酯。

可作為先質之式(VI)之烷化劑或醇類 $X^2=OH$ 係市售可得者或可藉由文獻方法製備[a].雜環化合物之化學(編輯者：A.衛司保，E.C.泰勒)：呋唑類(編輯者：I.J.特奇)；b]現代有機化學，豪本-威爾，第4版，Hetarene III，次卷1；c] I.史密特，E.秦迪司，Arch. Pharm. 1971，304，425；d] Y. 郭突，M. 山崎，M.濱名，化學醫藥學報 1971，19(10)，2050-2057]。

式 III 與 VI 之烷化劑係與 1,3-環己烷二醇或 1,3-環己烷二醇衍生物在鹼存在之下進行反應。適當的鹼為例如，氫氧化物類例如 KOH，碳酸鹽類例如 CS_2CO_3 ，醇鹽類例如 KOtBu 以及化合物例如，LDA，BuLi，LiHMDS，KH，NaH 及 NaHMDS。適當的溶劑為例如 THF，MYBE，DME，NMP，DMF 及氯苯。

於醇類之光學分辨率時，其等係在有機溶劑中提取例如二甲氧基乙烷(DME)，甲基第三-丁醚(MTBE)，二異丙醚(DIPE)，THF，正-己烷，環己烷，甲苯，氯苯，丙酮，二甲基甲醯胺(DMF)，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷及第三-丁醇，加入醯基給予體類例如醋酸乙烯酯，丙酸乙烯酯，丁酸乙烯酯，2,2,2-三氯乙基 2H,2H-過氯癸醇酸酯，乙氧基乙烯基醋酸酯，對-硝基-或對-氯苯基醋酸酯，肱酯，醋酸酐，丙酸酐，琥珀酸酐，戊二酸酐，異戊酸酐，2,2,2-三氯乙基丁酸酯，2,2,2-三氯乙基 2H,2H-過氯癸醇酸酯且隨

五、發明說明 (22)

即將反應混合物與適當的酶摻合且於由-20 至 80°C 攪拌。溶液中潛溶劑之比例宜為 10-90%，但於某些情況中無需潛溶劑亦有利在純醯基給予體，例如醋酸乙酯中進行酶催的反應。

於酯衍生物之光學分辨率時，例如乙醯基-，丙烯基-，丁醯基-或戊二醯-，其等於同質性或異質性，水性，水性-有機或有機的介質中之立體有擇的水解作用或醇解作用(例如與正-丁醇)係在適當的酶存在之下於 10-80°C 之溫度，選擇地在潛溶劑(參閱前文)及懸浮劑存在之下，反應混合物宜含有 2-50 重量%之酯而進行。

前文所提之酯衍生物可藉由文獻方法，例如藉著將醇與醯基氯例如乙醯氯或酸酐例如醋酸酐，在胺例如三乙胺或吡啶(參閱 R.C.拉洛克之文獻回顧，綜合有機轉換作用，978 頁，1989 VCH 出版公司)存在之下進行反應而製備。

當反應終了時，產物或對映體可以簡單的方式分開，例如藉萃取法藉文獻方法[a].T. 山野，F. 菊元，S. 山本，K. 三和，M. 河田，T. 伊戶，T. 池本，K. 富松，Y. 水野，化學文獻 2000，448；b] B. 宏吉賀夫，H. 桑南憲，F. 賽耳，有機化學期刊 2002，67，1781]或藉著用色層分離法。

另外的方法為，於酶催的反應完成時，為了顯著地增加剩餘的醇之水溶性而藉著衍生作用，例如藉著與環狀酸酐，例如與戊二酸酐之醯化作用，或藉由轉化作用而成膽鹼酯[a].H. 昆茲，M. 布希賀茲，Chem. Ber. 1979，112，2145；b]. M. 席哈斯，S. 葛姆斯達，M. 漢斯勒，H.-D. 傑

五、發明說明 (23)

古克，H.華德曼，Angew. Chem. 1996，108，82]且如此可藉萃取從水-不溶性或水-微溶性酯中分離而達成。分離後，醇類之衍生作用可藉化學或是酶催的水解作用反轉。

於酶催醯化作用之情形時用於分離對映體特別有興趣的方法係以如此的方式選擇醯基給予體使得醯化的對映體比未轉化的醇更具有顯著的水-可溶性。適當的醯基給予體為例如，環狀酸酐例如琥珀酸酐。於酶催的醯化作用完成時，醯化作用產物帶有游離的羧基其可在鹼性狀況下藉由水提取例如，用飽和含水 NaHCO_3 溶液使產物快速地移除。

於藉酯水解作用之酶催的光學分辨率時，步驟較佳係將式(I)之酯，例如其中 $\text{R}^1 = \text{COCH}_3$ ， COCH_2CH_3 或 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 於水性或醇性溶液中與酯酶或脂肪酶摻合且攪拌。將所提的溶液緩衝，例如與磷酸鹽或 TRIS [=三(羥基甲基)甲基胺]緩衝可能係有利的。添加劑可例如為 0.01-1.0 莫耳。有利的緩衝範圍為 pH5-10。

所用的酶宜為來自於哺乳動物肝臟的水解酶，例如來自於豬胰臟之脂肪酶(福祿卡公司)，或來自於微生物例如來自於南極念珠菌(*Candida Antarctica*)之脂肪酶 B(羅氏診斷法)，來自於皺褶念珠菌(*Candida rugosa*)之脂肪酶 OF(名糖產業)，來自於蕁頭假單胞菌之脂肪酶 SL(名糖產業)，來自於產鹼桿菌屬種之脂肪酶 L-10(羅氏診斷法)，及來自於產鹼桿菌屬種之脂肪酶 QL(名糖產業)。當所用的酯類為戊二酸衍生物時例如，單-(3-苄基氧基環己基)戊二酸酯，

五、發明說明 (24)

使用戊二醯-7-ACA 醯酶(羅氏診斷法)來替代前文所提之脂肪酶是有利的。

特別佳係用來自南極念珠菌之脂肪酶 B(羅氏診斷法)，且使用游離的酶或是酶之固定型式，例如目前市售可得到之三種產品之一種係有利的。

所提之每一種酶可以游離的或以固定的型式使用(固定的生物催化劑，W.哈特梅爾，史維氏柏林出版，1988)。酶之數量係依反應速率或依想要的反應時間及依酶的種類(例如游離的或固定的)而任意選擇且可容易地藉簡單的初步實驗來決定。酶可藉凍乾回收。可藉固定作用容易地將酶移除(且選擇性稍後再利用)。

適當的反應控制總是成功的獲得至少一種對映體為旋光純的型式。當旋光純的酯係所想要的時，於酶催的酯形成作用之情形時轉化作用應小於(或等於)50%，於酶催的水解或醇解作用之情形時應大於(或等於)50%。當想要旋光純的醇時，於酶-催化的酯形成作用之情形中轉化作用應大於(或等於)50%，或於水解或醇解之情形中應小於(或等於)50%。

酶催反應之轉化作用可藉 HPLC 直接從反應混合物或藉計算從反應產物(酯與酸)之旋光純度來測定，其同樣的可直接從反應混合物在掌性相上藉 HPLC 測定。

下列實例係為了詳細闡明本發明。

實例：

所有單離的產物及粗產物混合物係以 ^1H NMR 及質譜

五、發明說明 (25)

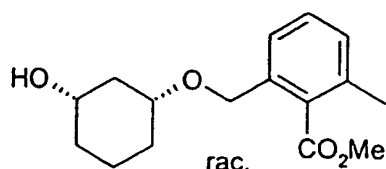
法或藉 HPLC 確認。

酯類與醇類之旋光純度係藉 HPLC，例如在 Chiralpak AD 250 x 4.6 (達塞爾)或 Chiracel OD 250 x 4.6 上測定。

圖示 Ia：

實例 1

消旋順式-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之合成法



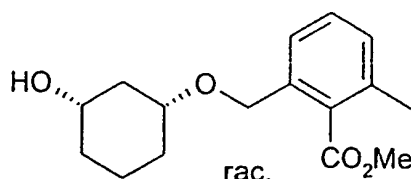
將 500 克(4.3 莫耳)之順式-1,3-環己烷二醇溶解於 5 公升 NMP 中且與 336 克(3.0 莫耳)第三-丁醇鉀(KOtBu)摻合。內溫上升至 28°C。將混合物攪拌 30 分鐘，然後冷卻至 -5°C 且與 370 克(約 94%，約 1.4 莫耳)2-溴甲基-6-甲基苯甲酸甲酯逐滴摻合其可例如藉著將 2-溴甲基-6-甲基苯甲酯溴化物甲醇化或藉著將 2,6-二甲基苯甲酸甲酯溴化而製備。將混合物攪拌 30 分鐘然後用 5 公升水稀釋。用正-己烷每次 3 公升清洗三次後將正-己烷溶液棄置，剩餘的含水相用 MTBE 每次 2.5 公升萃取四次。將合併的 MTBE 相用 5 公升水清洗一次，於 Na₂SO₄ 上乾燥且隨即於減壓下藉蒸發而濃縮。獲得 234 克想要的化合物如微黃色油且未經進一步純化即使用於下一個反應中(例如光學分辨率)；¹H NMR (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,

五、發明說明 (26)

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)。

實例 2

順式-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之光學分辨率

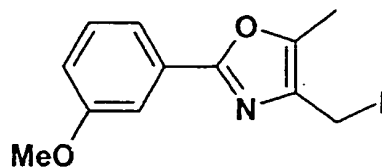


將 490 克粗消旋順式-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯(見實例 1)溶解於 3.1 公升二氯甲烷及 850 毫升醋酸乙酯中，與 18 克 Novozym 435 摻合且於 21-24°C 攪拌。28 小時後，將另外的 2 克 Novozym 435 加入。共計 44 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止並於減壓下藉由蒸發將濾液濃縮而獲得 540 克。殘質於約 6 公斤矽膠上(1:1 醋酸乙酯/正-己烷)色層分離獲得 184 克(1R,3S)-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯；>98% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，己烷/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1%TFA)；¹H NMR (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)及 239 克(1S,3R)-醋酸酯(93% ee，HPLC 在 Chiralcel OD/20 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，100:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN)。

五、發明說明 (27)

實例 3

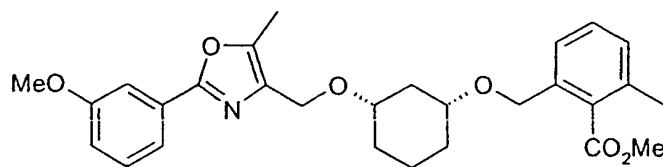
4-碘甲基-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑之合成法



將 150.0 克(0.63 莫耳)4-氯甲基-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑溶解於 2.7 公升 THF 中且與 106 克(0.71 莫耳)NaI 摻合。將混合物攪拌 4 小時且予以靜置過夜，以空吸法將鹽過過濾出來且將濾液於減壓下濃縮。約 1-2 小時後，想要的碘化物經固化，產量：216 克，熔點 58-59°C。¹H NMR (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)。

實例 4

(1R,3S)-2-{3-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯之合成法



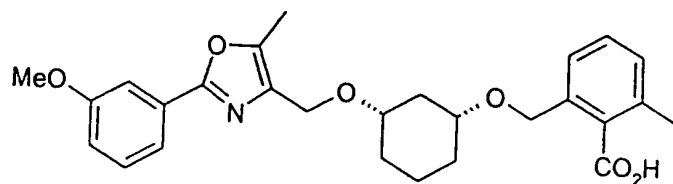
將 184 克(0.66 莫耳)(1R,3S)-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯(見實例 2)溶解於 2.2 公升第三-BuOMe 中。將 88.0 克(約 55%，1.8 毫莫耳)NaH 加入且將

五、發明說明 (28)

混合物於 20-22°C 攪拌 45 分鐘。將 282 克(83.8 毫莫耳)4-碘甲基-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑(見實例 3)加入，且將混合物於 22°C 攪拌 8 小時且予以靜置過夜。將混合物再攪拌 4 小時並冷卻然後小心加入 200 毫升水，且其後再加入 1.5 公升。將有機相移除，乾燥(Na_2SO_4)且於減壓下濃縮。獲得 383 克粗產物且在約 6 公斤矽膠上(19:1 二氯甲烷/丙酮)色層分離，產量：199 克微黃色油； ^1H NMR (CDCl_3)， 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)。

實例 5

(1R,3S)-2-{3-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸之合成法



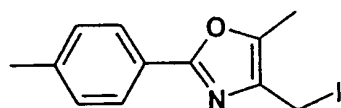
將 199 克(0.41 莫耳)(1R,3S)-2-{3-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯(見實例 4)溶解於 2 公升乙醇中。將 250 毫升 33% NaOH 加入且將混合物加熱至回流 15 小時。將乙醇於減壓下蒸餾出來，且將殘質溶解於約 2 公升水中且用 MTB

五、發明說明 (29)

醚每次 500 毫升清洗四次。將含水相用濃氫氯酸酸化至 pH 1 並冷卻，且將油樣產物用 1.5 公升醋酸乙酯萃取。將醋酸乙酯溶液乾燥並於減壓下濃縮。於約 40°C 將殘質溶解於 1.21 公升 DIPE 中。於 60°C 時於減壓下結晶且乾燥產生 132.5 克想要的羧酸；熔點 103-105°C；>98% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，90:7:1 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1%TFA)；¹H NMR (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)。

實例 6

4-碘甲基-2-(4-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑之合成法

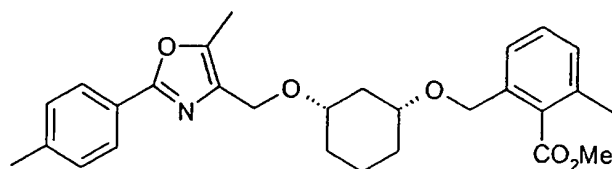


將 6.0 克 4-氯甲基-2-(4-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑溶解於 120 毫升 THF 中且與 4.18 克(27.9 毫莫耳)NaI 摻合。將混合物攪拌 3.5 小時，加入另外的 1.5 克 NaI 且將混合物加熱至 35°C。30 分鐘後以空吸法將鹽過濾出來且將濾液於減壓下濃縮；產量：10.1 克，熔點 104-105°C；¹H NMR (CDCl₃)： δ =2.29 (s, 3H)，2.39 (s, 3H)，4.34 (s, 2H)，7.24 (d, 2H)，7.88 (d, 2H)。

五、發明說明 (30)

實例 7

(1R,3S)-2-{3-[2-(4-甲基苯基)-5-甲基呋唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯之合成法



將 36.0 克(0.129 莫耳)(1R,3S)-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯(見實例 2)溶解於 430 毫升 tBuOMe 中。將 17.2 克(約 55%, 0.35 莫耳)NaH 加入且將混合物於 23°C 攪拌 30 分鐘。將 55.1 克(0.166 莫耳)4-碘甲基-2-(4-甲基苯基)-5-甲基呋唑(實例 6)加入。攪拌 6 小時後予以靜置超過 2 天後，將 400 毫升水加入且將有機相移除。乾燥 (Na₂SO₄)及濃縮後，將粗產物(75 克)在矽膠上(約 1 公斤)(19:1 二氯甲烷/丙酮)色層分離，產量：42 克經二烷化之 1,3-環己烷二醇衍生物如微黃色油；¹H NMR (CDCl₃)，δ=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)。

實例 8

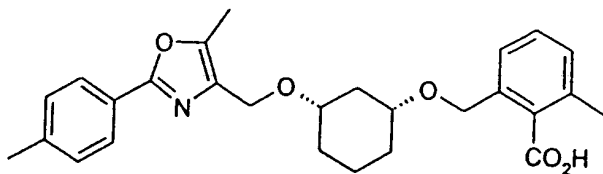
(1R,3S)-2-{3-[2-(4-甲基苯基)-5-甲基呋唑-4-基-甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸之合成法

裝

計

線

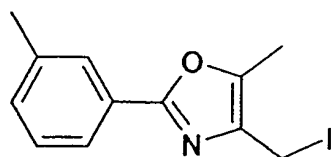
五、發明說明 (31)



將 42.0 克(0.09 莫耳)(1R,3S)-2-{3-[2-(4-甲基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯(見實例 7)溶解於 420 毫升乙醇中。將 45 毫升 33% NaOH 加入且將混合物加熱至迴流約 20 小時。將乙醇於減壓下蒸餾出來，殘質溶解於 500 毫升水中且將溶液用 MTB 醚每次 100 毫升清洗四次。含水相用濃氫氯酸酸化(pH 1)並冷卻且油樣產物用醋酸乙酯萃取。將醋酸乙酯於減壓下乾燥並濃縮。將殘質加熱溶解於 250 毫升 DIPE 中。於冷卻時開始結晶。當結晶作用終止時，且於 60°C 減壓下乾燥後得到 28.4 克想要的羧酸；熔點 117-119°C；>98% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，90：7：1 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1%TFA)；¹H NMR (CDCl₃)，δ=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)。

實例 9

4-碘甲基-2-(3-甲基苯基)-5-甲基噁唑之合成法

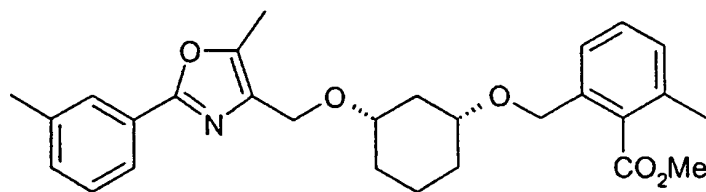


五、發明說明 (32)

將 6.0 克 4-氯甲基-2-(4-甲基苯基)-5-甲基呋唑溶解於 120 毫升 THF 中且與 4.5 克(30 毫莫耳)NaI 摻合。將混合物攪拌 5 小時然後予以靜置過夜。將固體移除且將濾液於減壓下濃縮而得到 10.2 克想要的碘化物；熔點 $\sim 32^{\circ}\text{C}$ ； ^1H NMR (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)。

實例 10

(1R,3S)-2-{3-[2-(3-甲基苯基)-5-甲基呋唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯之合成法



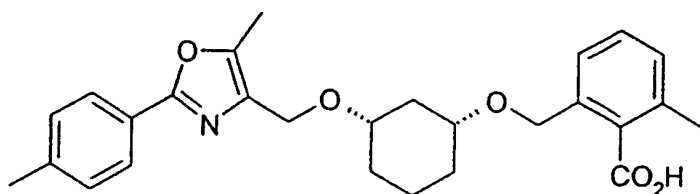
將 36.0 克(0.129 莫耳)(1R,3S)-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯(見實例 2)溶解於 430 毫升 tBuOMe 中。將 17.19 克(約 55%，0.35 莫耳)NaH 加入且將混合物於 $20-22^{\circ}\text{C}$ 攪拌 30 分鐘。將 55.1 克(0.166 莫耳)4-碘甲基-2-(3-甲基苯基)-5-甲基呋唑(見實例 9)加入。攪拌 6 小時後予以靜置超過 2 天，將 400 毫升水加入並冷卻且將有機相移除，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮後將粗產物(75 克)在矽膠上(1.2 公斤)(19:1 二氯甲烷/丙酮)色層分離，產量：49 克 (1R,3S)-2-{3-[2-(3-甲基苯基)-5-甲基呋唑-4 基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯； ^1H NMR (CDCl_3)，

五、發明說明 (33)

$\delta=1.13-1.31$ (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)。

實例 11

(1R,3S)-2-{3-[2-(3-甲基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸之合成法



將 49.0 克(0.09 莫耳)(1R,3S)-2-{3-[2-(3-甲基苯基)-5-甲基噁唑-4 基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯(見實例 10)溶解於 500 毫升乙醇中。將 50 毫升 33% NaOH 加入且將混合物加熱至迴流約 14 小時。將乙醇於減壓下蒸餾出來，殘質溶解於 500 毫升水中且將溶液用 MTB 醚每次 150 毫升清洗三次。含水相用濃氫氯酸酸化 (pH 1) 並冷卻且將油樣產物用醋酸乙酯萃取。將醋酸乙酯溶液於減壓下乾燥並濃縮。將殘質加熱溶解於 250 毫升 DIPE 中。於冷卻時開始結晶。當結晶作用終止時，且於 60°C 減壓下乾燥後得到 29.9 克想要的羧酸；熔點 109-111 °C；>98% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，90：7：1 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1%TFA)；¹H NMR (CDCl₃), $\delta=1.14-1.36$ (m, 4H), 1.80 (m, 1H), 1.93-

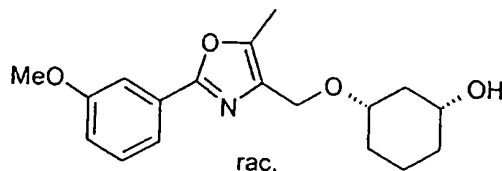
五、發明說明 (34)

(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)。

圖示 IIa

實例 12

順式-3-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑-4-基甲氧基]環己烷-1-醇之光學分辨率

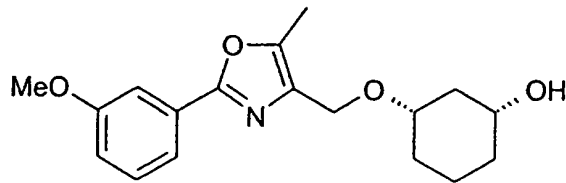


將 24.9 克消旋順式-3-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑-4-基甲氧基]環己烷-1-醇(藉著將順式-1,3-環己烷二醇與 4-碘甲基-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑進行烷化而製備)溶解於 100 毫升醋酸乙烯酯中，與 1.0 克 Chirazyme L-2, lyo. 摻合且於 20-23°C 攪拌。大約 30 分鐘後將酶過濾出來且將溶液於減壓下濃縮，粗產物：25.8 克。於矽膠上(10:1-0:1 正-己烷/醋酸乙酯)經色層分離後獲得 13.7 克(1R,3S)-3-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑-4-基甲氧基]環己烷-1-醇及 11.3 克(1R,3S)-乙醯基化合物。

實例 13

(1R,3S)-3-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑-4-基-甲氧基]環己烷-1-醇之製備

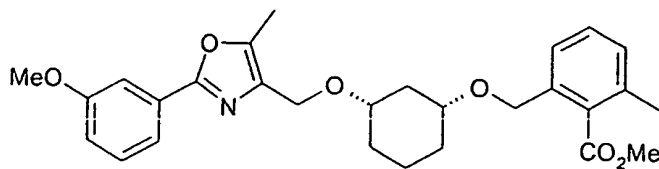
五、發明說明 (35)



將 11.2 克得自於實例 12 之(1R,3S)-醋酸酯溶解於約 100 毫升 MeOH 中，與 0.5 毫升 NaOMe(30%)摻合且於 20-23°C 攪拌。3.5 小時後將混合物用濃醋酸中和，以醋酸乙酯提取，用 10% NaHCO₃ 清洗，於 Na₂SO₄ 上乾燥且於減壓下濃縮。經由矽膠(10:1-0:1 正-己烷/醋酸乙酯)過濾後獲得 8.8 克具有 92% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，90:7:1 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)之(1R,3S)-3-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基]環己烷-1-醇。

實例 14

(1R,3S)-2-{3-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯之合成法



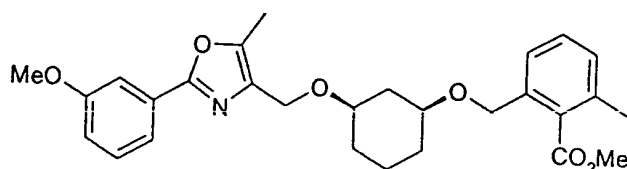
將 1.4 克(4.4 毫莫耳)(1R,3S)-3-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基]環己醇(見實例 13)於 15 毫升 tBuOMe 中提取，於 24-27°C 時與 1.20 克(10.7 毫莫耳)KOtBu 摻合。

五、發明說明 (36)

且攪拌約 30 分鐘。將混合物冷卻至 0-5°C，將 1.89 克(約 94%，約 7.4 毫莫耳)2-溴甲基-6-甲基苯甲酸甲酯逐滴加入且將混合物於 0-5°C 起始攪拌 30 分鐘。無需進一步冷卻，1.5 小時後反應混合物之溫度為約 20°C。攪拌過夜後且加入約 200 毫克 KOtBu，反應於 22°C 下再攪拌 1 小時後完成。將溶劑於減壓下蒸餾出來，殘質分隔於水及 tBuOMe 之間且將所產生含產物之有機相乾燥，於減壓下濃縮後，獲得 1.6 克(1R,3S)-2-{3-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯如微黃色油；¹H NMR (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, 2H)，4.60 (s, 2H)，6.96 (m, 1H)，7.12-7.35 (m, 4H)，7.53-7.60 (m, 2H)。

實例 15

(1S,3R)-2-{3-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯之合成法



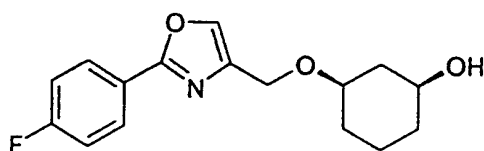
由得自於實例 12 之(1S,3R)-3-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑-4-基-甲氧基]環己基-1-醇起始以類似於實例 14 之方法進行烷化作用而得到(1S,3R)-2-{3-[2-(3-甲氧基苯基)-

五、發明說明 (37)

5-甲基呋唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯； ^1H NMR 數據與實例 14 中者一致。

實例 16

順式-3-[2-(4-氟苯基)呋唑-4-基甲氧基]-環己烷-1-醇之光學分辨率，(1S,3R)-3-[2-(4-氟苯基)呋唑-4-基甲氧基]環己烷-1-醇之製備

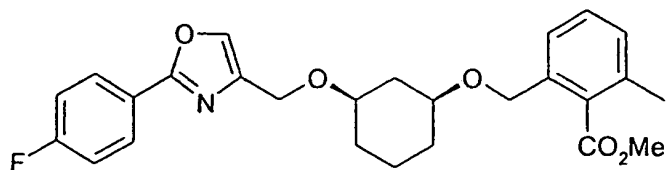


將 30 克消旋順式-3-[2-(4-氟苯基)呋唑-4-基甲氧基]環己烷-1-醇於約 3 毫升二氯甲烷中提取，與 60 毫克正-硝基苯基醋酸酯摻合且與 10 毫克 Novozyme 435 於 20-23°C 攪拌。70 小時後將固定的酶過濾出來。旋光純度係直接從已經藉由蒸發而濃縮之反應混合物中測定而得到(1S,3R)-3-[2-(4-氟苯基)呋唑-4-基甲氧基]環己烷-1-醇為 >95% ee (HPLC 在 Chiralpak AD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，乙腈)及(1R,3S)-醋酸酯為 >95% ee (HPLC 在 Chiralpak AD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，乙腈)。將粗產物在矽膠上(醋酸乙酯/正-己烷)色層分離使(1S,3R)-3-[2-(4-氟苯基)呋唑-4-基甲氧基]環己烷-1-醇單離出來；產量 12 毫克，96% ee。

實例 17

(1S,3R)-2-{3-[2-(4-氟苯基)呋唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯之合成法

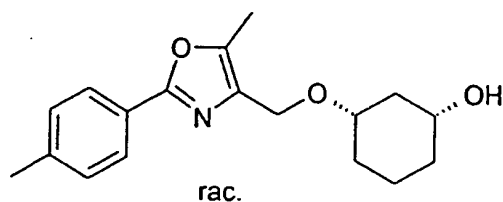
五、發明說明 (38)



由得自於實例 16 之(1S,3R)-3-[2-(4-氟苯基)噁唑-4-基-甲氧基]環己烷-1-醇起始與 2-溴甲基-6-甲基苯甲酸甲酯進行烷化而得到(1S,3R)-2-{3-[2-(4-氟苯基)噁唑-4-基-甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯(見實例 35)。

實例 18

3-[2-(4-甲基苯基)-5-甲基噁唑-4-基-甲氧基]環己烷-1 醇之光學分辨率



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

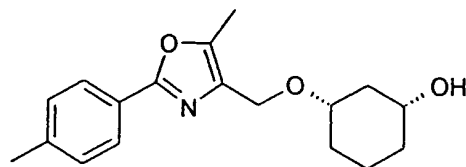
將 16.3 克消旋 3-[2-(4-甲基苯基)-5-甲基噁唑-4-基-甲氧基]環己烷-1-醇溶解於 100 毫升醋酸乙烯酯中，與 1.9 克 Chirazyme L-2, lyo. 摻合，且於 20-23°C 攪拌。約 30 分鐘後將酶過濾出來且將溶液於減壓下濃縮，粗產物：16.6 克。於矽膠上(10:1-0:1 正-己烷/醋酸乙酯)色層分離後獲得 8.6 克(1S,3R)-3-[2-(4-甲基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基]環己烷-1-醇及 6.8 克(1R,3S)-醋酸酯。

實例 19

(1R,3S)-3-[2-(4-甲基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基]環己烷-

五、發明說明 (39)

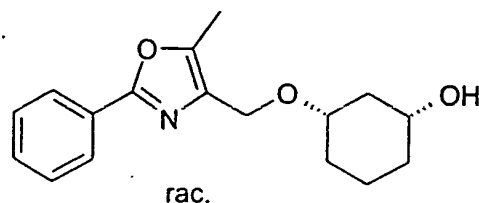
1-醇之製備



將 6.8 克得自於實例 18 之(1R,3S)-乙醯基化合物溶解於約 65 毫升 MeOH 中，與 0.32 毫升 NaOMe (30%)摻合且於 20-23℃攪拌。4 小時後將混合物用醋酸中和，於減壓下濃縮，以醋酸乙酯提取，用 NaHCO₃ 清洗，乾燥 (Na₂SO₄)且於減壓下濃縮。經由矽膠(10:1-0:1 正-己烷/醋酸乙酯)過濾後獲得 8.8 克具有 95% ee (HPLC 在 Chiralpak AD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，90:7:1 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1%TFA)之想要的(1R,3S)-3-[2-(4-甲基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基]-環己烷-1-醇。

實例 20

順式-3-[2-苯基-5-甲基噁唑-4-基甲氧基]環己烷-1-醇之光學分辨率



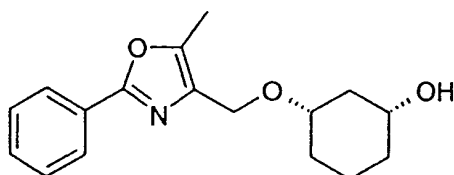
將 2.0 克消旋順式-3-[2-苯基-5-甲基噁唑-4-基甲氧基]-環己烷-1-醇溶解於 50 毫升醋酸乙烯酯中，與 0.1 克

五、發明說明 (40)

Chirazyme L-2, lyo. 摻合且於 20-23°C 攪拌。約 5 小時後將酶過濾出來且將溶液於減壓下濃縮。在矽膠上(2:1-1:2 正-己烷/醋酸乙酯)色層分離後獲得 1.0 克(1S,3R)-3-[2-苯基-5-甲基嘓唑-4-基甲氧基]環己烷-1-醇如亮黃色固體及 0.96 克乙醯化的(1R,3S)化合物如無色油。

實例 21

(1R,3S)-3-[2-苯基-5-甲基嘓唑-4-基甲氧基]-環己烷-1-醇之製備

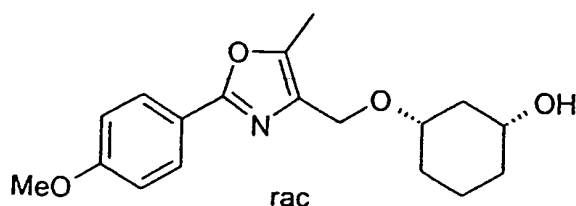


將 0.96 克得自於實例 20 之(1R,3S)-乙醯基化合物溶解於約 5-10 毫升 MeOH 中，與 0.1 毫升 NaOMe(30%)摻合且於 20-23°C 攪拌。3 小時後將混合物用醋酸中和且於減壓下濃縮，以醋酸乙酯提取，用飽和的 NaHCO₃ 清洗，乾燥(MgSO₄)且於減壓下濃縮。經由矽膠(10:1-0:1 正-己烷/醋酸乙酯)過濾後獲得 0.84 克具有 95% ee (HPLC 在 Chiralpak AD 250 x 4.6 上; 1 毫升/分鐘, 25:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)想要的(1R,3S)-3-[2-苯基-5-甲基嘓唑-4-基甲氧基]-環己烷-1-醇。

實例 22

順式-3-[2-(4-甲氧基苯基)-5-甲基嘓唑-4-基-甲氧基]環己烷-1-醇之光學分辨率

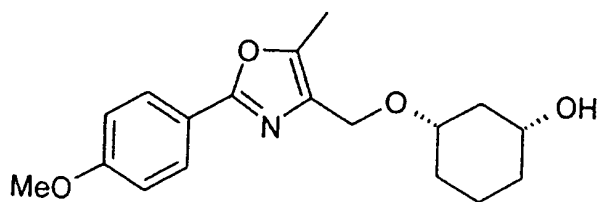
五、發明說明 (41)



將 2.0 克消旋順式-3-[2-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基-甲氧基]環己烷-1-醇溶解於 50 毫升醋酸乙烯酯中，與 0.1 克 Chirazyme L-2, lyo. 摻合且於 20-23°C 攪拌。約 5 小時後將酶過濾出來且將溶液於減壓下濃縮。在矽膠上(2:1-1:2 正-己烷/醋酸乙酯)色層分離後獲得 1.16 克(1S,3R)-3-[2-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基]環己烷-1-醇及 0.79 克(1R,3S)-醋酸酯。

實例 23

(1R,3S)-3-[2-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基-甲氧基]環己烷-1-醇之製備



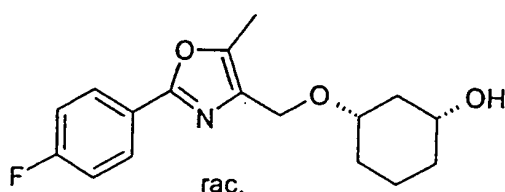
將 0.79 克得自於實例 22 之醋酸酯溶解於約 5-10 毫升 MeOH 中，與 0.1 毫升 NaOMe(30%)摻合且於 20-23°C 攪拌。3 小時後將混合物用稀醋酸中和且於減壓下濃縮，以醋酸乙酯提取，用飽和的 NaHCO₃ 清洗，乾燥(MgSO₄)且於減壓下濃縮。經由矽膠(10:1-0:1 正-己烷/醋酸乙酯)過濾後獲得 0.84 克(1R,3S)-3-[2-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噁-

五、發明說明 (42)

唑-4-基甲氧基]環己烷-1-醇如黃色油具有 92% ee (HPLC 在 Chiralpak AD 250 x 4.6 上; 1 毫升/分鐘, 90:7:1 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 24

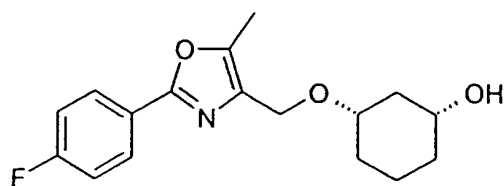
順式-3-[2-(4-氟苯基)-5-甲基噁唑-4-基-甲氧基]環己烷-1-醇之光學分辨率



將 1.70 克消旋順式-3-[2-(4-氟苯基)-5-甲基噁唑-4-基-甲氧基]環己烷-1-醇溶解於 50 毫升醋酸乙烯酯中, 與 0.1 克 Chirazyme L-2, lyo. 摻合且於 20-23°C 攪拌。約 1.5 小時後將酶過濾出來且將溶液於減壓下濃縮。在矽膠上(5:1-1:1 正-己烷/醋酸乙酯)色層分離後獲得 1.0 克 (1S,3R)-3-[2-(4-氟苯基)-5-甲基噁唑-4-基-甲氧基]環己烷-1-醇及 0.75 克 (1R,3S)-醋酸酯。

實例 25

(1R,3S)-3-[2-(4-氟苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基]-環己烷-1-醇之製備



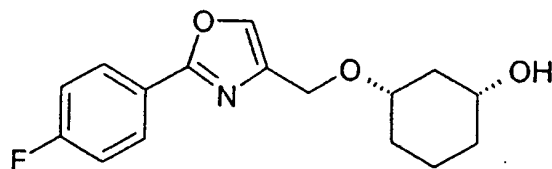
五、發明說明 (43)

將 0.75 克得自於實例 24 之醋酸酯溶解於約 30 毫升 MeOH 中，與 0.2 毫升 NaOMe(30%)摻合且於 20-23°C 攪拌。1 小時後將混合物用稀醋酸中和且於減壓下濃縮，以醋酸乙酯提取，用飽和的 NaHCO₃ 清洗，乾燥(MgSO₄)且於減壓下濃縮，產量：0.59 克(1R,3S)-3-[2-(4-氟苯基)-5-甲基呋唑-4-基甲氧基]環己烷-1-醇如白色固體具有 94% ee (HPLC 在 Chiralpak OD/19 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，110:2:1 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.05% TFA)。

圖示 IIb

實例 26

3-[2-(4-氟苯基)呋唑-4-基甲氧基]-環己基醋酸酯之立體有擇的水解作用，(1R,3S)-3-[2-(4-氟苯基)呋唑-4-基-甲氧基]環己烷-1-醇之製備



將約 10 毫克 3-[2-(4-氟苯基)呋唑-4-基甲氧基]環己基醋酸酯(以類似於合成單(3-苄基氧基環己基)戊二酸酯的方式，見實例 39 藉著將 3-苄基氧基環己烷-1-醇與醋酸酐進行反應而製備)於 2 毫升磷酸酯緩衝(0.1M, pH=7.0)與 2 毫升 DME 中提取且與約 5 毫克 Chirazyme L-2, lyo.於 20-23 °C 攪拌約 20-24 小時。反應混合物用二氯甲烷萃取。將有機相與甲苯摻合且於減壓下藉蒸發而濃縮。測定(1R,3S)-

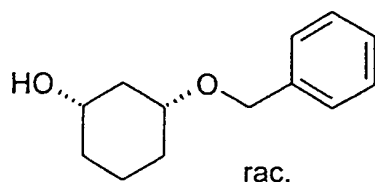
五、發明說明 (44)

3-[2-(4-氟苯基)呋唑-4-基甲氧基]環己烷-1-醇之旋光純度得到 99.4% ee (HPLC 在 Chiralpak AD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，乙腈)及(1S,3R)-醋酸酯者為 98.9% ee (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，110:5:1 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)；

圖示 IIIa

實例 27

消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之合成法

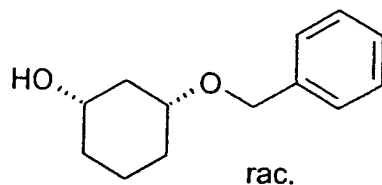


將 150.0 克(1.29 莫耳)順式-1,3-環己烷二醇溶解於 1.5 公升 NMP 中，與 111.6 克(0.99 莫耳)第三-丁醇鉀(KOtBu)摻合且於 25-27°C 攪拌。大約 30 分鐘後，將混合物冷卻至 0°C 且與 78.1 克(0.46 莫耳)苄基溴化物逐滴摻合。將混合物於約 0°C 攪拌 15 分鐘然後加入 1.5 公升水。用 700 毫升正-己烷清洗三次後並將正-己烷溶液棄置，含水溶液用 500 毫升 MTBE 萃取四次。將合併的 MTBE 相每次用 1 公升水清洗二次，乾燥(Na₂SO₄)且隨即於減壓下藉蒸發而濃縮。獲得 48.0 克想要的化合物如透明黃色油；¹H NMR (CDCl₃)，δ=1.29 (m, 1H)，1.43-1.93 (m, 6H)，2.06 (m, 1H)，2.55 (s (br.), 1H)，3.56 (m, 1H)，3.74 (br, 1H)，4.55 (dd, 2H)，7.25-7.36 (m, 5H)。

五、發明說明 (45)

實例 28

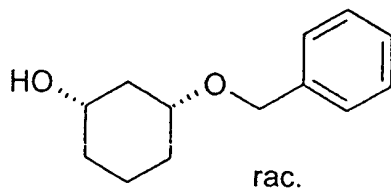
3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率



將 20.3 克順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 35 毫升醋酸乙烯酯與 125 毫升二氯甲烷中，與 2.0 克 Novozym 435 摻合且於 20-23°C 攪拌 6 小時。予以靜置過夜後，將酶過濾出來。抽出樣品並於減壓下藉蒸發而濃縮。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之對映超過量為 >99% (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)，及(1R,3S)-醋酸酯之對映超過量為 78% (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，100:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN)。

實例 29

3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率



將 100.0 克順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 170 毫升醋酸乙烯酯與 630 毫升二氯甲烷中，與 5.0 克 Novozym 435 摻合且於 20-23°C 攪拌 26 小時。將酶過濾出來且抽取。

五、發明說明 (46)

樣品並於減壓下藉蒸發而濃縮。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之對映超過量為>99% (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上; 1 毫升/分鐘, 25:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA), 及(1R,3S)-醋酸酯之對映超過量為 90% (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上; 1 毫升/分鐘, 100:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN)。

實例 30

(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之單離, 醋酸酯與醇之混合物與吡啶-SO₃之分離

將 1.9 克得自於 3-苄基氧基環己烷-1-醇(來自於實例 29)立體酶催乙醯化作用之粗醋酸酯/醇混合物與 2 克吡啶-SO₃於 20-22°C 攪拌於 10 毫升吡啶及 2 毫升 DMF 中。4 小時後, 苄基氧基環己醇轉化成硫酸酯之吡啶鹽實際上是定量的。將反應混合物以 40 毫升水稀釋並用約 20 毫升 MTBE 萃取二次。MTBE 相定量地含有未改變的(1R,3S)-醋酸酯。將剩餘無-醋酸酯之含水相於減壓下藉蒸發而濃縮。將殘質與 MTBE 摻合且硫酸鹽化作用產物固化; 產量: 2.7 克。

將 2.7 克(1S,3R)-苄基環己烷-1-醇之硫酸酯的吡啶鹽於 45 毫升 THF, 4 毫升水及 1 毫升濃硫酸中於 55°C 攪拌 2 小時。將混合物與 40 毫升水摻合, 加入約 10 毫升 MTBE, 將各相分離且將含水相用 MTBE 萃取一次。將合併的有機相乾燥(Na₂SO₄)且藉蒸發而濃縮; 產量: 640 毫克亮黃色油。NMR 數據與實例 16 中所引述之數據一致;

五、發明說明 (47)

旋光純度之測試得到 >99% ee。

實例 31

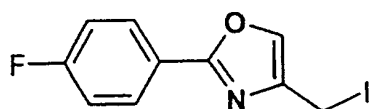
(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之單離作用，

醋酸酯與醇之混合物藉萃取之分離作用

將 10 克得自於實例 29 之粗醋酸酯/醇混合物於約 90 毫升甲醇及約 70 毫升水中提取並用正-己烷每次約 50 毫升清洗三次。將合併的己烷相(主要含有醋酸酯)用 50 毫升 1:1 甲醇/水萃取。將合併的含水相再用正-己烷清洗。將含水相濃縮後獲得 3.6 克想要的(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇，及將合併的己烷相濃縮獲得 5.5 克(1R,3S)-醋酸酯。

實例 32

4-碘甲基-2-(4-氟苯基)呋唑之合成法

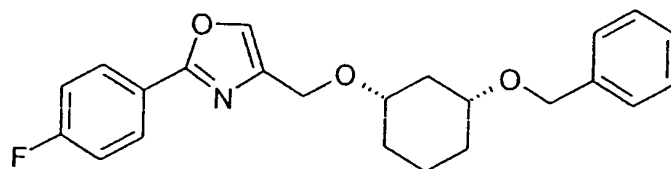


將 4.0 克(18.9 毫莫耳)4-氟甲基-2-(4-氟苯基)呋唑溶解於 80 毫升 THF 中且與 3.18 克(21.2 毫莫耳)NaI 摻合。將混合物於 20-23°C 攪拌 3 小時且於 50°C 攪拌約 12 小時，以空吸法將鹽過濾出來且將濾液於減壓下濃縮，產量：6.1 克。產物成結晶；熔點 100-102°C；¹H NMR (CDCl₃)：δ=4.34 (s, 2H)，6.97 (dd, 1H)，7.14 (m, 2H)，7.68 (s, 1H)，8.03 (m, 2H)。

五、發明說明 (48)

實例 33

(1S,3R)-4-(3-苄基氧基環己烷-1-氧基甲基)-2-(4-氟苯基)呋唑之合成法

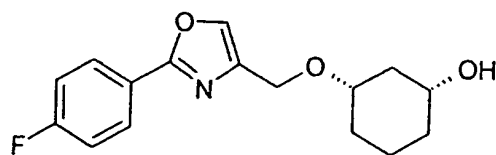


將 2.0 克(9.7 毫莫耳)(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 35 毫升 tBuOMe 中。將 1.3 克(約 55%, 43.7 毫莫耳)NaH 摻合且將混合物於 22°C 攪拌 60 分鐘。將 3.9 克(12.9 毫莫耳)4-碘甲基-2-(4-氟苯基)呋唑(實例 32)加入且將混合物於 22-23°C 攪拌大約 3 小時。予以靜置過夜後，將混合物於 22-23°C 再攪拌 11 小時。將水(約 30 毫升)加入並冷卻且將有機相移除。經乾燥(Na_2SO_4)，濃縮(粗產量：4.5 克)且於矽膠上(19:1 二氯甲烷/丙酮)色層分離獲得 2.4 克想要的，順式-構型的，旋光純的，二烷化之 1,3-環己烷二醇衍生物如白色固體；熔點 61-62°C； ^1H NMR (CDCl_3)， 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)。

實例 34

藉由氫化作用之(1R,3S)-3-[2-(4-氟苯基)呋唑-4-基甲氧基]環己醇合成法

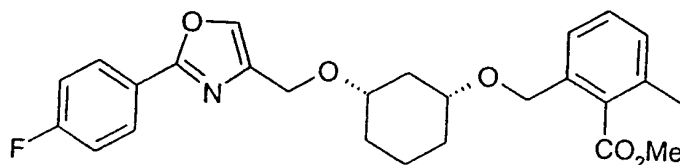
五、發明說明 (49)



將 2.4 克(1S,3R)-4-(3-苄基氧基環己烷-1-氧基甲基)-2-(4-氟苯基)-噁唑溶解於約 40 毫升甲醇中，與一刮勺尖量之 Pd/C(10%，包含 50%水)[凹勺] 摻合於 20-23°C 大氣壓下氫化約 8 小時。將催化劑過濾出來且將剩餘的溶液濃縮而獲得 1.8 克想要的，順式-構型的，單烷化之 1,3-環己烷二醇衍生物，其係如油於 DIPE 加入時結晶；產量：1.6 克；熔點 81-82°C；¹H NMR (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(s, 2H)；MS(DCI)：292.3 (100%)。

實例 35

(1R,3S)-2-{3-[2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯之合成法



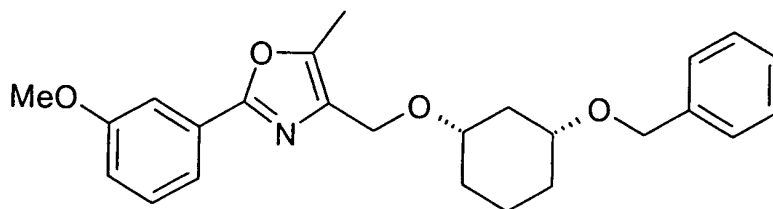
將 0.8 克(2.75 毫莫耳)(1R,3S)-3-[2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基]環己醇(見實例 34)於 10 毫升 tBuOMe 中提取，與 0.78 克(6.95 毫莫耳)KOtBu 摻合且於 22-27°C 攪拌約 30 分鐘。將混合物冷卻至 0-5°C，逐滴加入 1.24 克(約 94%，約 4.8 毫莫耳)2-溴甲基-6-甲基苯甲酸甲酯，將混合物於 3-

五、發明說明 (50)

°C 初步攪拌 2 小時並於 20°C 時再攪拌 1 小時。將混合物於 18-21°C 下予以攪拌過夜，然後將溶劑蒸餾出來。殘質係分隔於水與 tBuOMe 之間。將有機相乾燥(Na_2SO_4)且於減壓下濃縮；產量：1.04 克(1R,3S)-2-{3-[2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基-苯甲酸甲酯如微黃色油； ^1H NMR (CDCl_3)， 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)。

實例 36

(1S,3R)-4-(3-苄基氧基-環己基-1-氧基甲基)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑之合成法



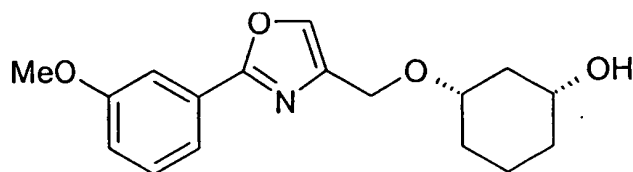
將 4.6 克(22.3 毫莫耳)(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 70 毫升氯苯中。將 6.6 克(58.8 毫莫耳)KOtBu 加入，將混合物於 22°C 攪拌約 30 分鐘然後加入 10.3 克(31.3 毫莫耳)4-碘甲基-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑。溫度上升至 35°C。將反應緩緩的冷卻且於 22-23°C 再攪拌 2 小時。氯苯於減壓下蒸餾出來後，殘質分隔於水與 tBuOMe 之間。將有機相乾燥(Na_2SO_4)且於減壓下濃縮；粗產量：

五、發明說明 (51)

10.6 克。該物質未經進一步純化即使用於下一個反應中(氫化作用，見實例 37)。

實例 37

藉申氫化作用之(1R,3S)-3-[2-(3-甲氧基苯基)呋唑-4-基甲氧基]-環己醇合成法

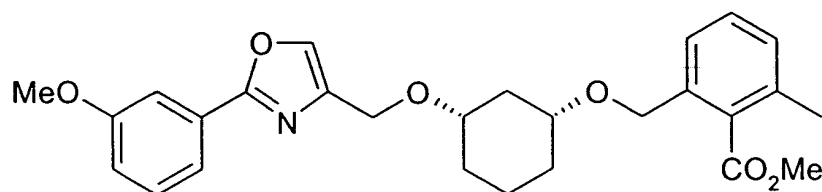


將 10.5 克(1S,3R)-4-(3-苄基氧基環己基-1-氧基甲基)-2-(3-甲氧基-苯基)呋唑溶解於約 120 毫升甲醇中，與 2 克 Pd/C(10%，具有 50%水)摻合且於 20-23°C 大氣壓下氫化過夜。將催化劑過濾出來且將剩餘的溶液濃縮，分隔於 MTB 醚與水之間並將有機相乾燥(Na₂SO₄)而得到 6.4 克想要的順式-構型的，經烷化之 1,3-環己烷二醇衍生物如黃色油。將 1 克物質於矽膠上(醋酸乙酯)色層分離：獲得 0.8 克無色油； ¹H NMR (CDCl₃)，δ=1.25-1.90 (m, 7H)，2.12 (m, 1H)，2.41 (s, 3H)，3.61 (m, 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%)。

實例 38

(1R,3S)-2-{3-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基呋唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯之合成法

五、發明說明 (52)



將 136 毫克(0.4 毫莫耳)(1R,3S)-3-[2-(3 甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基-甲氧基]環己醇與(得自於實例 37, 氫化作用)者溶解於 1 毫升氯苯中, 於 24-27°C 與 120 毫克(1.07 毫莫耳)KOTBu 摻合且攪拌約 30 分鐘。將混合物冷卻至 0-5°C, 逐滴加入 189 毫克(約 94%, 約 0.78 毫莫耳)2-溴甲基-6-甲基苯甲酸甲酯且將混合物於 0-5°C 初步攪拌 30 分鐘。1.5 小時後無需進一步冷卻, 反應混合物之溫度為約 20°C。予以靜置過夜後加入約 20 毫克 KOTBu, 反應於 22°C 時再攪拌 1 小時後完成。將氯苯於減壓下蒸餾出來, 殘質分隔於水與 tBuOMe 之間且將包含產物之有機相乾燥, 於減壓下濃縮後獲得 160 克 (1R,3S)-2-{3-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基甲氧基]環己基-1-氧基甲基}-6-甲基苯甲酸甲酯如微黃色油; ^1H NMR (CDCl_3), 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)。

圖示 IIIb

實例 39

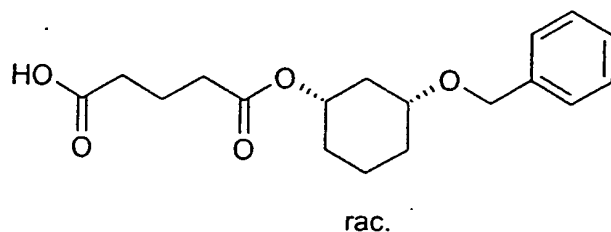
裝

訂

線

五、發明說明 (53)

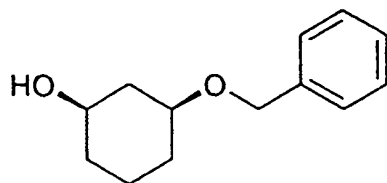
單(3-苄基氧基環己基)戊二酸酯之合成法



將 3.0 克 3-苄基氧基環己烷-1-醇，2.15 克戊二酸酐與 3.03 克三乙胺於 25 毫升二氯甲烷中於 21-23°C 攪拌。完全轉化後，將水加入混合物中，萃取，且於 MgSO_4 上乾燥。於減壓下濃縮後得到 4.3 克想要的化合物； ^1H NMR (CDCl_3)， $\delta=1.20-1.28$ (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)，7.25-7.33 (m, 5H)，8.7 (br., 1H)。

實例 40

單(3-苄基氧基環己基)戊二酸酯之立體有擇的水解作用，
(1R,3S)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之製備



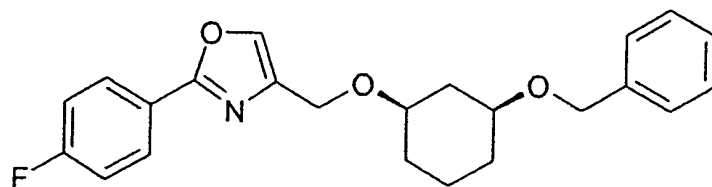
將 20 毫克消旋單(3-苄基氧基環己基)戊二酸酯(得自於實例 39)分隔於 2 毫升磷酸鹽緩衝液，pH 8 及 3-5 滴 DME，與 3-5 毫克 Novozyme 435 摻合且於 21-23°C 攪拌。約 50%轉化後，反應溶液分隔於飽和的含水 NaHCO_3 水溶

五、發明說明 (54)

液及醋酸乙酯之間。將醋酸乙酯相乾燥且濃縮，產量：5 毫克 (1R,3S)-3-苄基氧基環己烷-1-醇，且對映超過量為 >95% (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1%TFA)。

實例 41

(1R,3S)-4-(3-苄基氧基環己基-1-氧基甲基)-2-(4-氟-苯基)呋唑之合成法

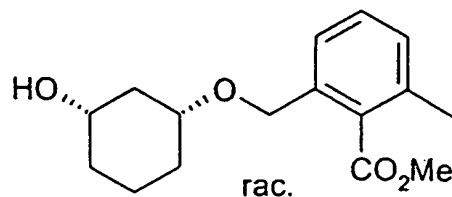


由 (1R,3S)-3-苄基氧基環己烷-1-醇起始由 (見實例 40，與 4-碘甲基-2-(4-氟苯基)呋唑 (見實例 32) 進行烷化而產生 (1R,3S)-4-(3-苄基氧基環己基-1-氧基甲基)-2-(4-氟-苯基)呋唑，參閱實例 33。

順式-1,3-環己烷二醇烷化作用之其他實例

實例 42

消旋順式-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之合成法

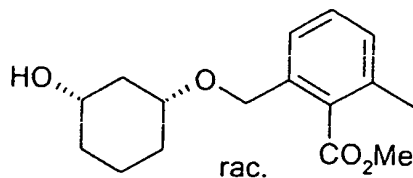


五、發明說明 (55)

將 5 克(42.8 毫莫耳)順式-1,3-環己烷二醇溶解於 50 毫升二甲氧基乙烷(DME)中，與 3.36 克(30 毫莫耳)第三-丁醇鉀(KOtBu)於 20-23°C 摻合且攪拌。大約 30 分鐘後，將混合物冷卻至 5°C 且逐滴加入 3.7 克(約 50%)之 2-溴甲基-6-甲基苯甲酸甲酯其係可例如藉著將醯基溴(2-溴甲基-6-甲基苯甲醯溴化物)甲醇化或藉著將 2,6-二甲基苯甲酸甲酯溴化而製備。將混合物於 5-10°C 攪拌 1 小時然後於 20-23°C 攪拌過夜。加入水與甲基第三-丁基醚(MTBE)，將混合物劇烈攪拌，各相分開，將含水相用 MTBE 再清洗一次且將有機相於減壓下濃縮。將殘質於矽膠上(1:1 醋酸乙酯/正-己烷)色層分離。獲得 600 克想要的化合物如淡黃色油，¹H NMR (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)。

實例 43

消旋順式-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之合成法



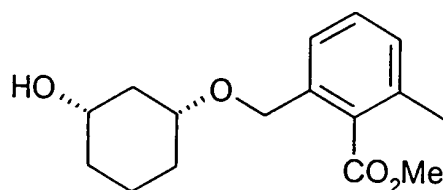
將 10.0 克(86 毫莫耳)順式-1,3-環己烷二醇於 150 毫升甲基第三-丁基醚(MTBE)中提取，與 6.72 克(59.9 毫莫耳)

五、發明說明 (56)

第三-丁醇鉀(KOtBu) 於 20°C 摻合並攪拌。大約 30 分鐘後將懸浮液冷卻至 5°C 且與 7.4 克(約 50%)2-溴甲基-6-甲基苯甲酸甲酯逐滴摻合，其可藉著例如將鹽基溴(2-溴甲基-6-甲基苯甲酯溴化物)甲醇化或藉著將 2,6-二甲基苯甲酸甲酯溴化而製備。將混合物於 0-5°C 攪拌 1 小時，加熱至 20-23°C 且予以攪拌過夜。加入水，將混合物劇烈攪拌，各相被分開，將有機相用水再清洗一次然後於減壓下濃縮。將殘質(4.6 克)於矽膠上(1:1 醋酸乙酯/正-己烷)色層分離。獲得 1.2 克想要的化合物如淡黃色油，¹H NMR (CDCl₃)， δ =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)。

實例 44

消旋順式-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之合成法



rac.

將 5 克(42.8 毫莫耳)順式-1,3-環己烷二醇溶解於 40 毫升氯苯與 10 毫升 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮(DMPU，二甲基丙烯脲)中，與 3.36 克(30 毫莫耳)第三-丁-

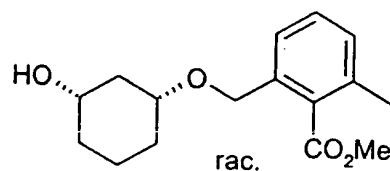
五、發明說明 (57)

醇鉀(KOtBu)於 20-23°C 摻合並攪拌。10-15 分鐘後將混合物冷卻至 15-20°C 且逐滴加入 3.7 克(約 50%)2-溴甲基-6-甲基苯甲酸甲酯。將混合物於 20°C 攪拌 1.5 小時然後加入水。將有機相移除且於減壓下濃縮。將殘質於 NMP/水中提取且用正-己烷清洗二次以除去雜質。隨即藉著與 MTBE 萃取兩次而將產物單離出來。將合併的 MTBE 相用水清洗，乾燥(Na_2SO_4)且於減壓下濃縮。將殘質(1.2 克)於矽膠上(1:1 醋酸乙酯/正-己烷)色層分離。獲得 580 毫克想要的化合物如微黃色油； ^1H NMR (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)。

藉立體有擇的酯形成作用(EF)之光學分辨率的其他實例

實例 45

順式-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之光學分辨率



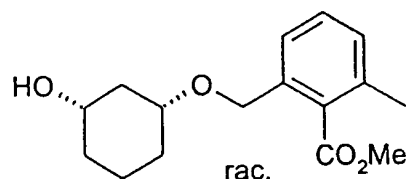
將 730 毫克消旋順式-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯溶解於 5 毫升二氯甲烷與 2 毫升醋酸乙酯中，加熱至 38°C 且與 100 毫克 Novozym 435 摻合。大

五、發明說明 (58)

約 5 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止且所形成之醋酸酯與未轉化的醇之旋光純度係藉 HPLC(HPLC 柱：Chiralcel OD 250 x 4.6；1 毫升/分鐘，100：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN；HPLC 柱：Chiralpak AD 250 x 4.6；1 毫升/分鐘，25：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)測定。(3S,1R)-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之旋光純度測定得到 98%ee 及(3R,1S)-醋酸酯者為 86% ee。

實例 46

順式-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之光學分辨率

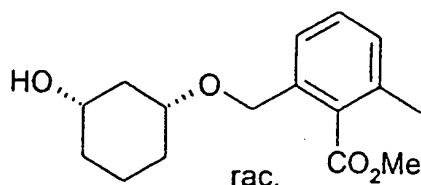


將 20 毫克消旋順式-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯溶解於 2 毫升氯苯與 1 毫升醋酸乙烯酯中，與 8 毫克 Chirazyme L-2, lyo.(羅氏)於 22-25°C 摻合並攪拌。大約 6 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止且所形成之醋酸酯與未轉化的醇之旋光純度係藉 HPLC (HPLC 柱：Chiralcel OD 250 x 4.6；1 毫升/分鐘，100：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN；HPLC 柱：Chiralpak AD 250 x 4.6；1 毫升/分鐘，25：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)測得：(3S,1R)-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之 84% ee 及(3R,1S)-醋酸酯之 95% ee。

五、發明說明 (59)

實例 47

順式-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之光學分辨率



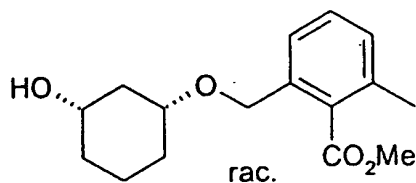
將 1.0 克順式-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯溶解於 10 毫升 1,2-二氯乙烷與 2 毫升丙酸乙烯酯中，與 25 毫克 Chirazyme L-2, lyo.(羅氏)摻合且於 21-24°C 攪拌 40 小時。將酶過濾出來，將濾液於減壓下濃縮且殘質於矽膠上(1:1 醋酸乙酯/正-己烷)色層分離而獲得 0.49 克具有 92% ee (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上，1 毫升/分鐘，100:1:0.5 己烷/-EtOH /CH₃CN)之(3R,1S)-丙酸酯，¹H NMR (CDCl₃)， δ =1.13 (t, 3H)，1.15-1.36 (m, 4H)，1.79 (m, 1H)，1.91 (m, 1H)，2.01 (m, 1H)，2.30 (q, 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)以及 0.3 克未轉化之(3S,1R)-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯具有 98% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)，¹H NMR (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,

五、發明說明 (60)

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)。

實例 48

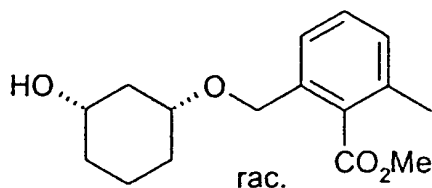
順式-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之光學分辨率



將 10 毫克消旋順式-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯中，與約 4-6 毫克脂肪酶 TL(史都哲桿菌，名糖產業)摻合且於 22-25°C 攪拌。>50%轉化後，反應藉著將酶過濾出來而終止且未轉化的(3S,1R)-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之旋光純度測得為：>98% ee (HPLC 在 Chiralpak AD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 49

順式-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之光學分辨率

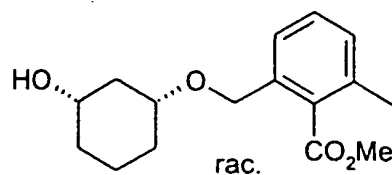


五、發明說明 (61)

將 3.9 克消旋順式-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯溶解於 25 毫升二氯甲烷與 10 毫升醋酸乙烯酯中，加熱至 45°C 且與 250 毫克 Novozym 435 摻合。大約 45% 轉化後，反應藉著將酶過濾出來而終止且將反應混合物濃縮。殘質於矽膠上(1:1 醋酸乙酯/正-己烷)色層分離獲得 1.9 克(3R,1S)-醋酸酯(>95% ee, HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上; 1 毫升/分鐘, 100:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN)及 1.9 克未轉化的(3S,1R)-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯(82% ee, HPLC 在 Chiralpak AD 250 x 4.6 上; 1 毫升/分鐘, 25:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 50

順式-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之光學分辨率



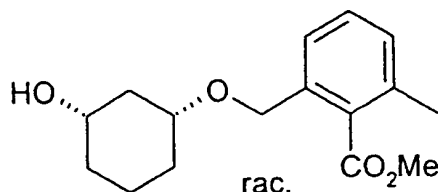
將 20 毫克消旋順式-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯溶解於 2 毫升甲苯與 1 毫升醋酸乙烯酯中，與 6-8 毫克 Chirazyme L-2, lyo.(羅氏)於 20-23°C 摻合並攪拌。大約 45% 轉化後，反應藉著將酶過濾出來而終止且所形成的(3R,1S)-醋酸酯之旋光純度測得為：94% ee (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上; 1 毫升/分鐘, 100:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

五、發明說明 (62)

1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN)。

實例 51

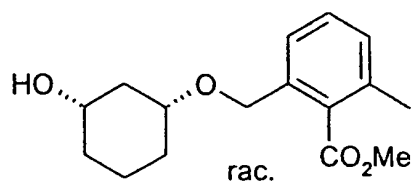
順式-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之光學分辨率



將 10 毫克消旋順式-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯中，與約 4-6 毫克脂肪酶 QL(產鹼桿菌屬種，名糖產業)摻合且於 20-23℃ 攪拌。大約 52%轉化後，反應藉著將酶過濾出來而終止且所形成之醋酸酯與未轉化的醇之旋光純度測得為：醋酸酯之 ee 為：91%(HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，100 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN)，(3S,1R)-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基-苯甲酸甲酯之 ee 為：>98% ee (HPLC 在 Chiralpak AD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 52

順式-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之光學分辨率

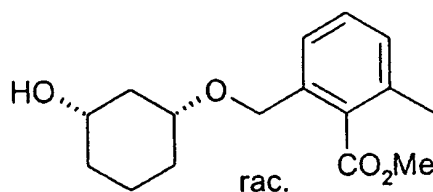


五、發明說明 (63)

將 10 毫克消旋順式-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯中，與約 4-6 毫克脂肪酶 SL(蕙頭假單胞菌，名糖產業)摻合且於 20-23°C 攪拌。大約 52%轉化後，反應藉著將酶過濾出來而終止且所形成之醋酸酯與未轉化的醇之旋光純度測得為：醋酸酯之 ee 為：90%(HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，100：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN)，(3S,1R)-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之 ee 為：>95% ee (HPLC 在 Chiralpak AD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 53

順式-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之光學分辨率



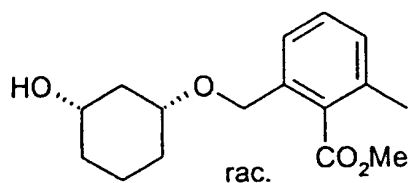
將 39 克順式-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯溶解於 250 毫升二氯甲烷與 50 毫升醋酸乙烯酯中，加熱至 45°C 且與 1.0 克 Novozym 435 摻合。25 小時後再加入 0.5 克 Novozym 435。又 6.5 小時後，將酶過濾出來且將反應混合物濃縮。殘質於 630 克矽膠上(1：1 醋酸乙酯/正-己烷)經色層分離獲得 18.2 克(3S,1R)-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯(>98% ee，HPLC)

五、發明說明 (64)

在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)，¹H NMR (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)。

實例 54

順式-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之光學分辨率

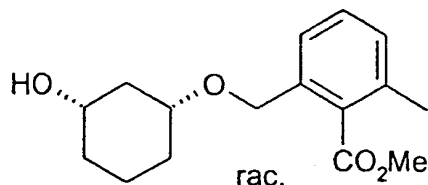


將 20 毫克消旋順式-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯溶解於 2 毫升 THF 及 1 毫升醋酸乙烯酯中，與 6-8 毫克 Chirazyme L-2, lyo (羅氏)於 20-23°C 摻合並攪拌。大約 6 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止且所形成的醋酸酯與未轉化的醇之旋光純度以 HPLC (HPLC 醇：Chiralcel OD 250 x 4.6；1 毫升/分鐘，100 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN；HPLC 醇：Chiralpak AD 250 x 4.6；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)測得：(3S,1R)-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之 ee 為 89%及(3R,1S)-醋酸酯之 ee 為 95%且

實例 55

五、發明說明 (65)

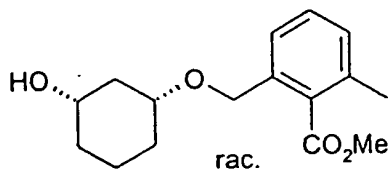
順式-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之光學分辨率



將約 15 毫克消旋順式-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯溶解於 2 毫升第三-丁醇鉀及 1 毫升醋酸乙烯酯中，與約 6 毫克 Novozym 435 於 20-23°C 摻合並攪拌。大約 24 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止且所形成的醋酸酯與未轉化的醇之旋光純度以 HPLC 測得：(3R,1S)-醋酸酯 91% ee (HPLC：Chiralcel OD 250 x 4.6；1 毫升/分鐘，100：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN)，(3S,1R)-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯 96% ee (HPLC：Chiralpak AD 250 x 4.6；1 毫升/分鐘，25：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 56

順式-2-(3-羥基環己基氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯之光學分辨率

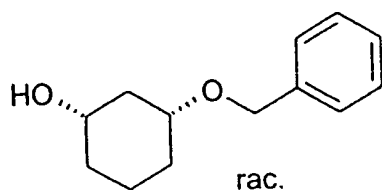


五、發明說明 (66)

將 10 毫克消旋順式-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯中，與約 4-6 毫克脂肪酶 TL(史都哲桿菌，名糖產業)摻合且於 20-23°C 攪拌。>50%轉化後，反應藉著將酶過濾出來而終止且未轉化的醇之旋光純度測得為：(3S,1R)-2-(3-羥基環己基-1-氧基甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯>98% ee (HPLC 在 Chiralpak AD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 57

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率

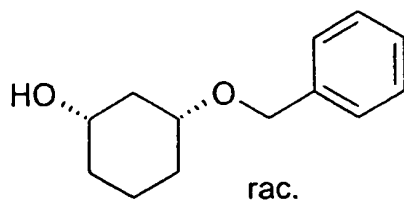


將 35-40 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 0.5-1 毫升醋酸乙烯酯及 2-3 毫升二氯甲烷中，與約 6 毫克 Novozym 435 摻合且於 20-23°C 攪拌。4 天後，反應藉著將酶過濾出來而終止。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇，醇之旋光純度為>98% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)，及(1R,3S)-醋酸酯之 ee 為 82% (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，100：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN)。

五、發明說明 (67)

實例 58

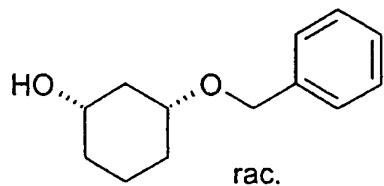
順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率



將 10 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯及 3 毫升 THF 中，與約 5 毫克脂肪酶 L-10 摻合且於 22-25°C 攪拌。≥50%轉化後，反應藉著將酶過濾出來而終止。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度為≥90% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 59

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率



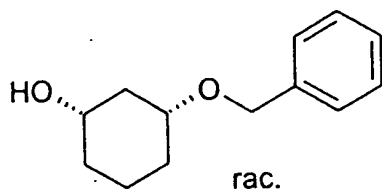
將 10 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯及 3 毫升二氯甲烷中，與 10 毫克 Novozym 435 摻合且於 22-25°C 攪拌。4 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止。(1S,3R)-3-苄基氧基環己醇之旋光純度為 68% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)，

五、發明說明 (68)

及對映的醋酸酯之 ee 為 95% (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上; 1 毫升/分鐘, 100:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN)。

實例 60

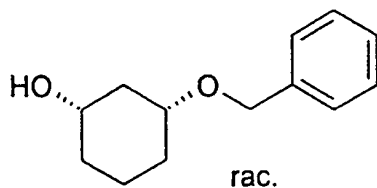
順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率



將 10 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯及 3 毫升環己烷中, 與約 5 毫克脂肪酶 QL 摻合且於 22-25°C 攪拌。24 小時後, 反應藉著將酶過濾出來而終止。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度為 94% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上; 1 毫升/分鐘, 25:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 61

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率



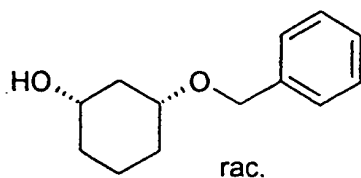
將 10 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯及 3 毫升甲苯中, 與 10 毫克 Novozym 435 摻合且於 22-25°C 攪拌。4 小時後, 反應藉著將酶過濾出來而終止。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度

五、發明說明 (69)

為 70% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)，及 (1R,3S)-醋酸酯之 ee 為 95% (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，100 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN)。

實例 62

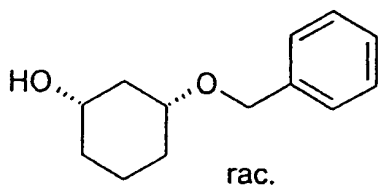
順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率



將 10 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯及 3 毫升環己烷中，與約 10 毫克 Novozym 435 摻合且於 22-25°C 攪拌。大約 4 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度為 95% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)，及 (1R,3S)-醋酸酯之 ee 為 90% (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，100 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN)。

實例 63

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率

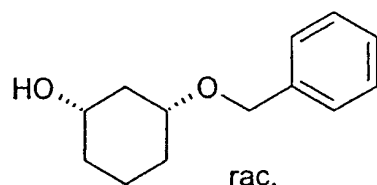


五、發明說明 (70)

將 10 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯及 3 毫升環己烷中，與約 5 毫克脂肪酶 L-10 摻合且於 22-25°C 攪拌。24 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度為 >95% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 64

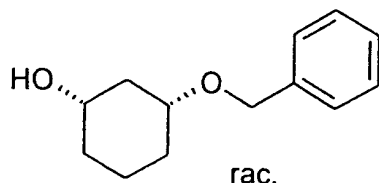
順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率



將大約 10 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯及 3 毫升 THF 中，與 10 毫克 Novozym 435 摻合且於 22-25°C 攪拌。4 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止。(1S,3R)-3-苄基氧基-環己醇之旋光純度為 73% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)，及(1R,3S)-醋酸酯之 ee 為 94% (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，100 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN)。

實例 65

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率

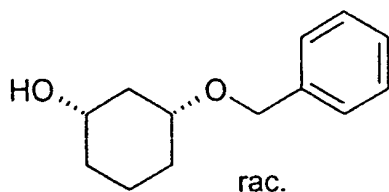


五、發明說明 (71)

將 10 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯及 3 毫升氯苯中，與約 5 毫克脂肪酶 L-10 摻合且於 22-25°C 攪拌。≥50%轉化後，反應藉著將酶過濾出來而終止。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度為 >92% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 66

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率

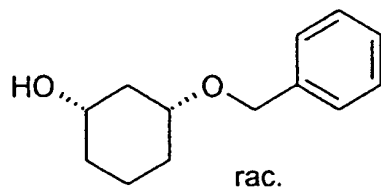


將約 10 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯及 3 毫升醋酸乙酯中，與約 10 毫克 Novozym 435 摻合且於 22-25°C 攪拌。4 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度為 77% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)，及(1R,3S)-醋酸酯之 ee 為 93% (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，100 : 1 : 0.5 己烷/EtOH CH₃CN)。

實例 67

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率

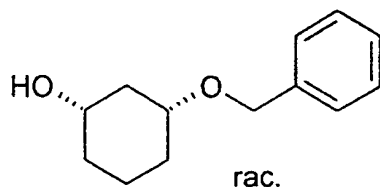
五、發明說明 (72)



將 10 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯及 3 毫升氯苯中，與約 5 毫克脂肪酶 SL 摻合且於 22-25°C 攪拌。≥50%轉化後，反應藉著將酶過濾出來而終止。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度為≥87% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 68

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率



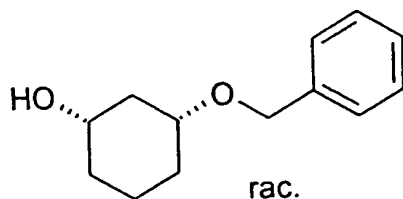
將 10 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯及 3 毫升二異丙醚中，與約 10 毫克 Novozym 435 摻合且於 22-25°C 攪拌。4 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止。(1S,3R)-3-苄基氧基-環己烷-1-醇之旋光純度為 90% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)，及(1R,3S)-醋酸酯之 ee 為 90% (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，100 : 1 : 0.5 己烷

五、發明說明 (73)

/EtOH/CH₃CN)。

實例 69

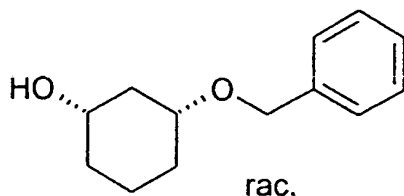
順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率



將 10 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯及 3 毫升 MTBE 中，與約 10 毫克 Novozym 435 摻合且於 22-25°C 攪拌。4 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止。(1S,3R)-3-苄基氧基-環己烷-1-醇之旋光純度為 93% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)，及(1R,3S)-醋酸酯之 ee 為 89% (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，100：1：0.5 己烷/EtOH/CH₃CN)。

實例 70

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率



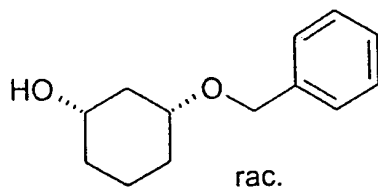
將 10 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 1 毫升醋酸乙烯酯及 3 毫升環己烷中，與約 5 毫克脂肪酶

五、發明說明 (74)

SL 摻合且於 22-25°C 攪拌。24 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止。(1S,3R)-3-苄基氧基-環己烷-1-醇之旋光純度為 >90% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 71

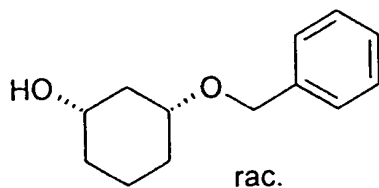
順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率



將 27 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 3 毫升二氯甲烷中，與 65 毫克異戊酸酐及 11 毫克 Novozym 435 摻合且於 22-25°C 攪拌。45-50%轉化後，反應藉著將酶過濾出來而終止。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度為 87% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)，及 (1R,3S)-異戊酸衍生物之對映超過量為 95% (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，100 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN)。

實例 72

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率

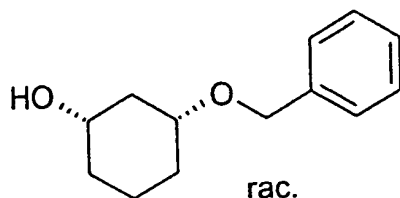


五、發明說明 (75)

將 200 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 3 毫升氯苯中，與 100 毫克琥珀酸酐及 10 毫克 Chirazyme L-2, lyo. 摻合且於 25-27°C 攪拌。29 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止。將已藉由蒸發而濃縮之樣品用來測定未轉化的基質與所形成之醃化產物二者之旋光純度。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度為 >98% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)，及琥珀酸衍生物之旋光純度為 94% ee (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 73

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率



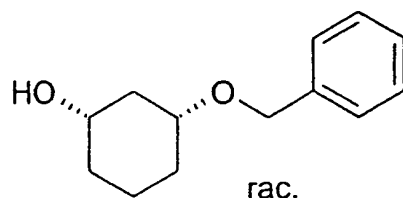
將 200 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 3 毫升 DME 中，與 100 毫克琥珀酸酐及 10 毫克 Chirazyme L-2, lyo. 摻合且於 25-27°C 攪拌。29 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止。將已藉由蒸發而濃縮之樣品用來測定未轉化的基質與所形成之醃化產物二者之旋光純度。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度為 >95% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，-

五、發明說明 (76)

25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA), 及琥珀酸衍生物之旋光純度為>97% ee (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上; 1 毫升/分鐘, 25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 74

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率

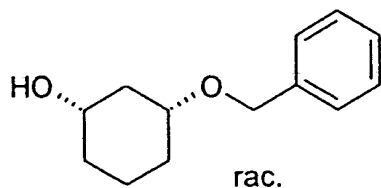


將 200 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 3 毫升 THF 中, 與 100 毫克琥珀酸酐及 10 毫克 Chirazyme L-2, lyo. 摻合且於 25-27°C 攪拌。29 小時後, 反應藉著將酶過濾出來而終止。將已藉由蒸發而濃縮之樣品用來測定未轉化的基質與所形成之醯化產物二者之旋光純度。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度為 84% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上; 1 毫升/分鐘, 25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA), 及琥珀酸衍生物之旋光純度為>95% ee (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上; 1 毫升/分鐘, 25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 75

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率

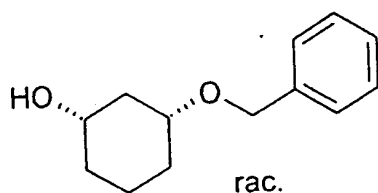
五、發明說明 (77)



將 200 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 3 毫升二氯甲烷中，與 100 毫克琥珀酸酐及 10 毫克 Chirazyme L-2, lyo. 摻合且於 25-27°C 攪拌。29 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止。將已藉由蒸發而濃縮之樣品用來測定未轉化的基質與所形成之酯化產物二者之旋光純度。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度為 >98% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)，及琥珀酸衍生物之旋光純度為 88% ee (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 76

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率



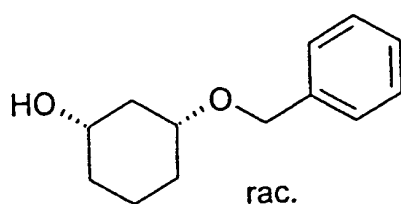
將 200 毫克消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 3 毫升氯苯中，與 100 毫克琥珀酸酐及 10 毫克 Chirazyme L-2, lyo. 摻合且於 25-27°C 攪拌。29 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止。將已藉由蒸發而濃縮之樣品用來測定未

五、發明說明 (78)

轉化的基質與所形成之酯化產物二者之旋光純度。(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度為>99% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上; 1 毫升/分鐘, 25:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA), 及琥珀酸衍生物之旋光純度為 78% ee (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上; 1 毫升/分鐘, 25:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

實例 77

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率,
醇與琥珀酸衍生物之分離



將 8.15 克(39.5 毫莫耳)消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 120 毫升 THF 中, 與 3.9 克(39.0 毫莫耳)琥珀酸酐及 390 毫克 Chirazyme L-2, lyo. 摻合且於 25-27°C 攪拌。大約 40% 轉化後, 反應藉著將酶過濾出來而終止。將濾液於減壓下濃縮。將殘質以 tBuOMe 提取且用飽和的含水 NaHCO₃ 溶液每次 100 毫升密集地萃取三次。將有機相乾燥(MgSO₄)並於減壓下濃縮; 產量: 4.4 克; (1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度為 70% ee (HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上; 1 毫升/分鐘, 25:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。琥珀酸衍生物溶解於合併

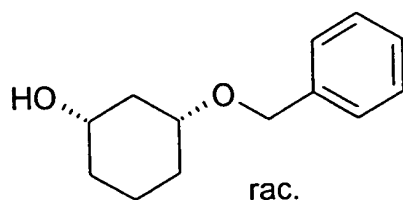
五、發明說明 (79)

含水相中之旋光純度為 $>99\%$ ee (HPLC 在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25:1:0.5 己烷/EtOH/CH₃CN + 0.1% TFA)。

琥珀酸衍生物之含水溶液係藉著與濃氫氧化鈉溶液進行處理而化學地水解。將所形成之(1R,3S)-3-苄基氧基環己烷-1-醇以 tBuOMe 萃取；產量：2.9 克。

實例 78

順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇之光學分辨率，
醇與琥珀酸衍生物之分離



將 5.06 克(24.5 毫莫耳)消旋順式-3-苄基氧基環己烷-1-醇溶解於 75 毫升 THF 中，與 2.52 克(25.2 毫莫耳)琥珀酸酐及 3.1 克 Novozym 435 摻合且於 22-25°C 攪拌。28.5 小時後，反應藉著將酶過濾出來而終止。將濾液於減壓下濃縮降至約 15 毫升。將殘質與 30 毫升水摻合且將剩餘的 THF 於減壓下蒸餾出來。將 15 毫升飽和的含水 NaHCO₃ 溶液，15 毫升水及 30 毫升二氯甲烷加入且將混合物密集攪拌 15-30 分鐘。相分離後，將有機相首先以 90 毫升飽和的含水 NaHCO₃ 溶液及 150 毫升水萃取，然後用 15 毫升飽和的含水 NaHCO₃ 溶液與 30 毫升水萃取，並用 30 毫

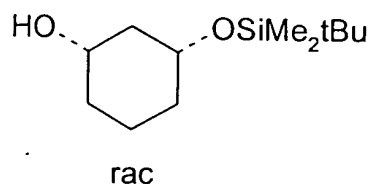
五、發明說明 (80)

升水清洗二次。將有機相乾燥(MgSO_4)且於減壓下濃縮；
產量：2.52 克 (50%)， $[\alpha]_D^{20} +12.1^\circ$ ($c=1.0$, MeOH)；
(1S,3R)-3-苄基氧基環己烷-1-醇之旋光純度為 >99% ee
(HPLC 在 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，
25 : 1 : 0.5 己烷/EtOH/ CH_3CN + 0.1% TFA)。

將合併的含水相與 20 毫升(冰)醋酸摻合且用 20 毫升二氯
甲烷萃取二次。將有機相乾燥(MgSO_4)且濃縮；產量：
3.55 克 (47%)琥珀酸衍生物；旋光純度為 >99% ee (HPLC
在 Chiralcel OD 250 x 4.6 上；1 毫升/分鐘，25 : 1 : 0.5 己
烷/EtOH/ CH_3CN + 0.1% TFA)； ^1H NMR (CDCl_3) 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, 4H)，3.39 (m, 1H)，4.54 (m,
2H)，4.71 (m, 1H)，7.23-7.36 (m, 5H)。

實例 79

消旋順式-3-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環己醇之製備



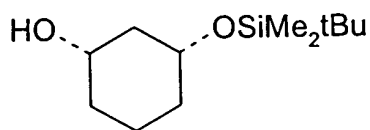
將 TBDMSCI(28.62 克，1.1 當量)緩緩加至含 1,3-環己
烷二醇(20.05 克，0.173 莫耳)， Et_3N (28.79 毫升，1.2 當量)
及 DMAP(0.844 克，0.04 當量)於 CH_2Cl_2 (600 毫升)之溶
液，冷卻至 10°C 。於 $20-23^\circ\text{C}$ 攪拌 18 小時後，將反應混

五、發明說明 (81)

合物用 H_2O (2 x 100 毫升)清洗。將有機相用飽和的 NH_4Cl (2x 100 毫升)清洗，於 MgSO_4 上乾燥且於減壓下濃縮。於矽膠上(20:1 正-己烷/醋酸乙酯)經色層分離獲得 18.77 克 (47%) 想要的甲矽烷單醚； ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.0-0.1 (m, 6H), 0.8-0.9 (m, 9H), 1.2-2.0 (m, 8H), 3.2 (s, br., 1H), 3.8 (m, 1H), 3.95 (m, 1H)。

實例 80

順式-(1S,3R)-3-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環己醇之製備

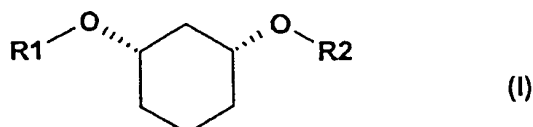


將 770 毫克消旋順式-3-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環己醇溶解於 10 毫升丙酮中，與 0.36 毫升醋酸乙烯酯及 400 毫克 Novozym 435 摻合且於 21-24°C 攪拌。47 小時後(約 50%轉化)，反應藉著將酶過濾出來而終止且將溶液於減壓下藉蒸發而濃縮。一部份於矽膠之(3:1 正-己烷/醋酸乙酯)色層分離獲得具有 $[\alpha]_D^{20} +12.8^\circ$ ($c=1.0$, MeOH) 之 (1S,3R)-3-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環己醇。

四、中文發明摘要（發明之名稱：

順式-構型的 1,3-環己烷二醇衍生物之對映
型之製法

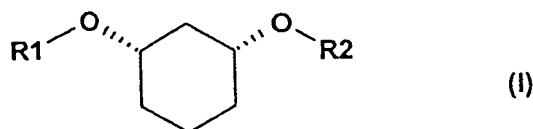
本發明係關於具式(I)之手性，非消旋，順式-構型的經 1,3-
二取代之環己醇的製法



其中，基團係如藉由酶催的光學分辨率所定義者。

英文發明摘要（發明之名稱： Process for preparing the enantiomeric forms)
of cis-configured 1,3-cyclohexanediol
derivatives

A process is described for preparing chiral, nonracemic,
cis-configured 1,3-disubstituted cyclohexanols of the formula (I)



Where the radicals are as defined , by means of enzymatic optical
resolution.

(一)、本案指定代表圖爲：第_____圖 無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的
化學式：

無

公告本

95年5月2日修訂

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97104706

※申請日期：93.2.25

※IPC 分類：507C 29/00 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01)**一、發明名稱：(中文/英文)**

順式-構型的1,3-環己烷二醇衍生物之對映型之製法

PROCESS FOR PREPARING THE ENANTIOMERIC FORMS OF
CIS-CONFIGURED 1,3-CYCLOHEXANEDIOL DERIVATIVES**二、申請人：(共1人)**

姓名或名稱：(中文/英文)

賽諾菲阿凡提斯德意志有限公司

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 魏麥可/WEIN, ELMAR-MICHAEL

2. 魯波/RUPP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國法蘭克福城 D-65926

D-65926 FRANKFURT AM MAIN, GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國/GERMANY

三、發明人：(共2人)

姓名：(中文/英文)

1. 侯渥夫/HOLLA, WOLFGANG

2. 卡史尼/KEIL, STEFANIE

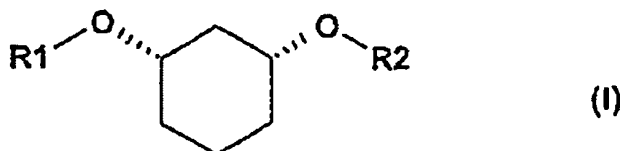
國籍：(中文/英文)

1-2 均為德國/GERMANY

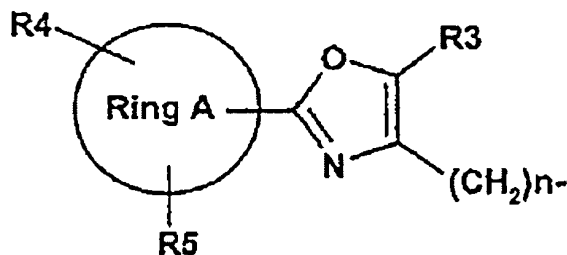
六、申請專利範圍

99年2月26日修(更)正本

1. 一種製備具式(I)之手性、非消旋化合物的方法，



其中：

R¹ 為

其中：

環 A 為苯基，5-12 員雜芳族環其可包含由 1 至 4 個選自 N，O 及 S 基團之雜原子，8 至 14 員芳族環，(C₃-C₈)-環烷基；

R³ 為 H，F，Cl，Br，OH，NO₂，CF₃，OCF₃，(C₁-C₆)-烷基，(C₃-C₈)-環烷基，苯基；

R⁴，R⁵ 為 H，F，Cl，Br，OH，NO₂，CF₃，OCF₃，OCF₂H，OCF₂-OCF₃，OCF₂-CHF₂，SCF₃，O-苯基，(C₁-C₆)-烷基，O-(C₁-C₆)-烷基，O-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₃)-烷基；

六、申請專利範圍

n 為由 1 至 3；

且

R^2 為 (C_1-C_8) -烷基其中烷基基團之一個或多個 CH_2 基可被 O, CO, S, SO 或 SO_2 所替代，且烷基可被 F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHAc, NHBoc, NH-CO-C $(CH_3)_3$, 羥基, OCF_3 , O- (C_1-C_6) -烷基, COOH, CO-苯醯氧基, CO-O (C_1-C_6) -烷基, 四唑, 噁唑烷-2,4-二酮, 吡啶及 (C_6-C_{10}) -芳基所一至三元取代，其中噁唑烷-2,4-二酮及芳基依序地可被 F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C $(CH_3)_3$, 羥基, OCF_3 , O- (C_1-C_6) -烷基, COOH, CO-苯醯氧基, CO-O (C_1-C_6) -烷基, (C_1-C_6) -烷基, O- (C_1-C_6) -烷基或四唑所取代，或；

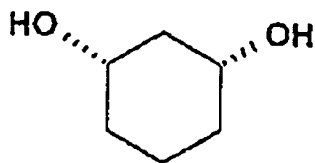
R^2 為 OH 保護基(PG)，例如苄基氧基甲基，苄基，對-甲氧基苄基或第三-丁基二甲基矽烷基；

其包括

A)

a) 烷化作用(alk- R^2 /alk-PG)

將式(II)之順式-1,3-環己烷二醇



(II)

六、申請專利範圍

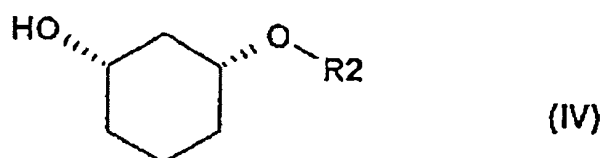
與式(III)之化合物



其中 R^2 係定義如前且

X^1 為 Cl, Br, I, OMs, OTs, OTf;

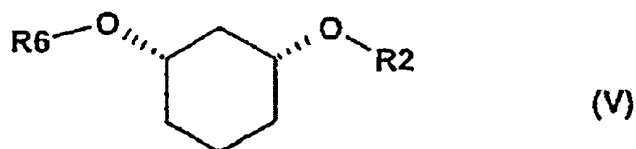
在鹼存在之下於適當的溶劑中進行反應而得到式(IV)之消旋化合物



其中 R^2 係定義如前；

b1) 酶催的酯形成作用(EF)+分離(S)

將產生的式(IV)化合物進行立體有擇酶催的酯形成作用(EF)，其中醇類係與醯基給予體及酵素於有機溶劑中摻合且產生的混合物在 -20°C 至 80°C 攪拌，反應終了後出現一種具式(V)之酯的立體異構物



其中

R^6 為 $\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ -烷基， $\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2-\text{C}_{16})$ -烯基， $\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_3-\text{C}_{16})$ -炔基， $\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_3-\text{C}_{16})$ -環烷基，其中一個或多

六、申請專利範圍

個碳原子可被氧原子所替代且可被 1-3 個來自 F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, 羥基, 甲氧基, 乙氧基, 苯基及 CO-O(C₁-C₄)-烷基, CO-O(C₂-C₄)-烯基基團之取代基所取代, 其可依序地被 1-3 個來自 F, Cl, Br, CF₃ 基團之取代基所取代, 且

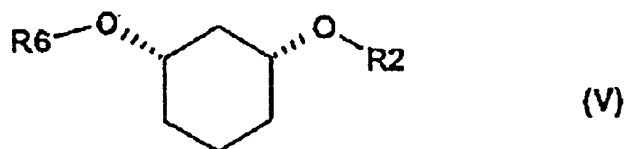
R² 係定義如前,

且其他的立體異構物係如式(IV)之醇呈現未變, 且因此可藉著利用彼等不同的化學或物理化學性質而將彼此分開(分離 S)

或者

b2) 酶催的酯水解作用 [=化學酯化作用(CE) + 酶催的水解作用(EH)] + 分離(S)

將產生的式(IV)化合物進行立體有擇酶催的酯水解作用, 其中消旋醇係藉化學酯化作用(CE), 在鹼存在之下轉化成式(V)之消旋酯而起始



其中 R⁶ 與 R² 各自定義如前,

為了進行立體有擇酶催的酯水解作用(EH), 其然後在同質性或異質性, 水性, 水性-有機或有機的介質中提取且在酶存在之下與水進行水解之情形時及與醇進行醇解之情形

六、申請專利範圍

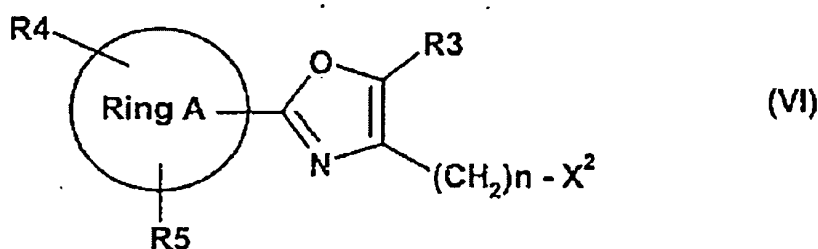
時，於 10-80°C 之溫度進行反應，且反應終了後出現一種具式(IV)之醇的立體異構物且其他的係如式(V)之酯呈現未變且因此可如 b1)中所述者將彼此分開，且將生成為醇之式(IV)的對映體如 d)中所述者進一步處理，或

c) 化學水解作用(CH)

藉已知的方法將生成為酯之式(V)的對映體水解成化學對映的醇且

d) 烷化作用(alk-R¹)

進一步與式(VI)之化合物



其中

環 A, R³, R⁴, R⁵ 及 n 各自定義如前且

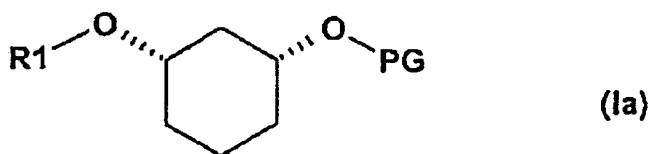
X² 為 Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf;

在鹼存在之下於適當的溶劑中進行反應而得到式(I)之化合物，且

e) 保護基 PG 之移除(detPG)

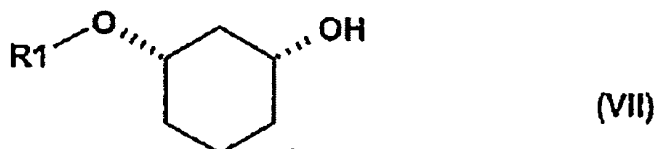
若 R² 為 OH 保護基(PG)定義如前文中之 R²，則將式(Ia)之化合物

六、申請專利範圍



其中 R^1 與 PG 各自定義如前，

藉已知的方法將保護基移除而轉化成式(VII)之化合物



其中 R^1 係定義如前，

f) 烷化作用(alk- R^2)

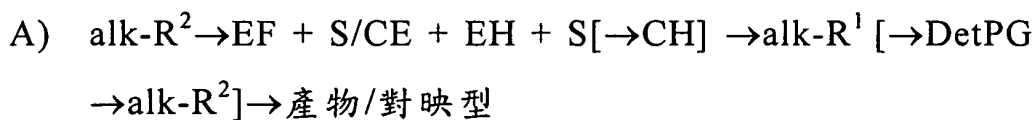
然後將其與式(III)之化合物



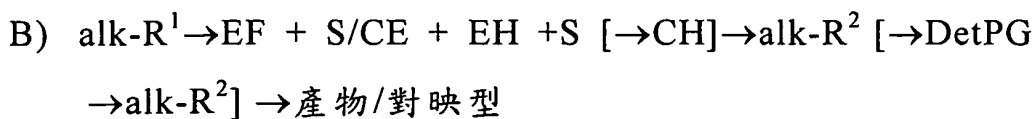
其中 X^1 與 R^2 各自定義如前，

在鹼存在之下於適當的溶劑中進行反應而得到式(I)之化合物，產物或對映型，

亦可能如前文 A)中所述者將個別的反應步驟順序改變：

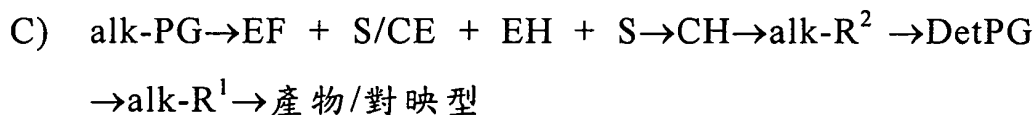


成為：

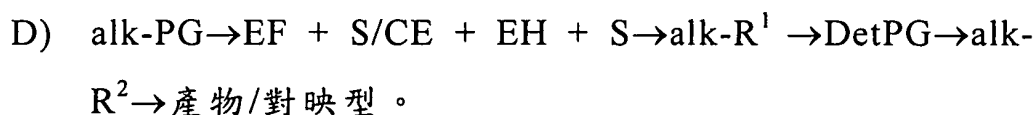


六、申請專利範圍

或者

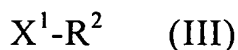


或者



2. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中係採用方法 C) 及 D)。

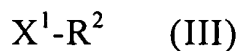
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項中的方法，其中係用具式 (III) 之化合物



其中

X^1 為 Cl, Br, I, OM_s 或 OT_s。

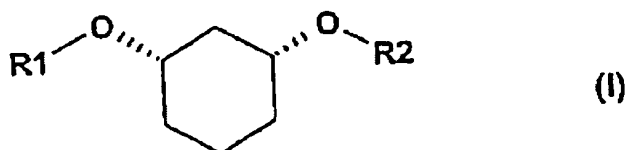
4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項中的方法，其中係用具式 (III) 之化合物



其中

X^1 為 Cl, Br 或 I。

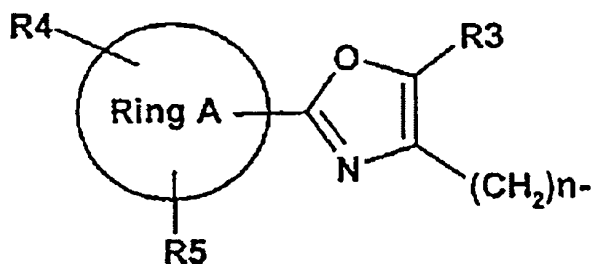
5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項中的方法，其中係製備具式 (I) 之化合物



六、申請專利範圍

其中：

R^1 為



其中

環 A 為苯基，5-12 員雜芳族環其可包含由一或多個選自 N，O 及 S 基團之雜原子，稠合/雙環的 8 至 14 員芳族環，(C₃-C₈)-環烷基；

R^3 為 H，CF₃，(C₁-C₆)-烷基，(C₃-C₈)-環烷基，苯基；

R^4 ， R^5 為 H，F，Br，CF₃，OCF₃，(C₁-C₆)-烷基，O-(C₁-C₆)-烷基；

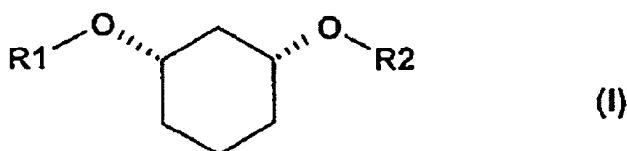
n 為由 1 至 2 且

R^2 為(C₁-C₈)-烷基其中烷基基團之一個或多個 CH₂ 基可被 O，CO，S，SO 或 SO₂ 所替代，且烷基可被 F，Cl，Br，CF₃，CN，NO₂，NHAc，NHBoc，NH-CO-C(CH₃)₃，羥基，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，COOH，CO-苯醯氧基，CO-O(C₁-C₆)-烷基，四唑，噻唑烷-2,4-二酮，吡啶及(C₆-C₁₀)-芳基所一至三元取代，其中噻唑

六、申請專利範圍

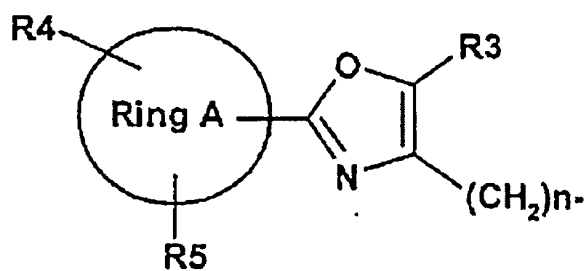
烷-2,4-二酮及芳基依序地可被 F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C(CH₃)₃, 羥基, OCF₃, O-(C₁-C₆)-烷基, COOH, CO-苯醌氧基, CO-O(C₁-C₆)-烷基, (C₁-C₆)-烷基, O-(C₁-C₆)-烷基或四唑所取代。

6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項中的方法, 其中係製備式(I)之化合物



其中：

R¹ 為



其中

環 A 為苯基；

R³ 為 (C₁-C₄)-烷基；

R⁴, R⁵ 為 H, (C₁-C₄)-烷基, O-(C₁-C₄)-烷基；

六、申請專利範圍

n 為 1 且

R^2 為 (C_1-C_8) -烷基其中烷基基團之一個或多個 CH_2 基可被 O, CO, S, SO 或 SO_2 所替代, 且烷基可被 F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHAc, NHBoc, NH-CO-C $(CH_3)_3$, 羥基, OCF_3 , O- (C_1-C_6) -烷基, COOH, CO-苯醯氧基, CO-O (C_1-C_6) -烷基, 四唑, 噻唑烷-2,4-二酮, 吡啶及 (C_6-C_{10}) -芳基所一至三元取代, 其中噻唑烷-2,4-二酮及芳基依序地可被 F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C $(CH_3)_3$, 羥基, OCF_3 , O- (C_1-C_6) -烷基, COOH, CO-苯醯氧基, CO-O (C_1-C_6) -烷基, (C_1-C_6) -烷基, O- (C_1-C_6) -烷基或四唑所取代。

7. 如申請專利範圍第 1 或 2 項中的方法, 其中 b2) 之化學酯化作用係藉由酸氯化物 R^6-Cl 或酸酐 R^6-O-R^6 而進行。

裝

訂

線