



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108456213 B

(45) 授权公告日 2021.01.15

(21) 申请号 201710098383.4

EP 0393923 A1,1990.10.24

(22) 申请日 2017.02.22

田红玉 等.一种制备(1R,3S)-3-氨基-1-环己烷羧酸的新方法.《化学通报》.2004,(第12期),第934-937页.

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108456213 A

唐坚.新结构HIV及VEGF抑制剂的研究.《中国博士学位论文全文数据库 医药卫生科技辑》.2009,(第2期),E079-18.

(43) 申请公布日 2018.08.28

(73) 专利权人 浙江九洲药业股份有限公司

地址 318000 浙江省台州市椒江区外沙路99号

Timothy J. Miles et al..Novel cyclohexyl-amides as potent antibacterials targeting bacterial type IIA topoisomerases.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2011,第21卷第7483-7488页.

(72) 发明人 陈冲 罗力军 杜小华 李敏

徐力 朱国良

Anthony G. M. Barrett et al..Approaches to Avermectin Assembly: A Concise Stereospecific Synthesis of the Hexahydrobenzofuran Entity.《J.Org.Chem.》.1990,第55卷(第8期),第2409-2414页.

(51) Int.Cl.

C07D 493/08 (2006.01)

C07C 67/00 (2006.01)

C07C 69/757 (2006.01)

Cyril Ollivier et al..An Efficient and Practical Tin Free Procedure for Radical Iodine Atomtransfer Reactions.《Synthesis》.2000,(第11期),第1598-1602页.

(56) 对比文件

WO 2015066188 A1,2015.05.07

WO 2015004455 A2,2015.01.15

WO 2011045594 A1,2011.04.21

CN 1989253 A,2007.06.27

CN 103562198 A,2014.02.05

CN 105007950 A,2015.10.28

CN 101056880 A,2007.10.17

CN 102639528 A,2012.08.15

US 20140275173 A1,2014.09.18

US 20150297568 A1,2015.10.22

KR 20130138732 A,2013.12.19

EP 0343723 A1,1989.11.29

Gloria A. Rood et al..Copper (II) Bromide on Alumina: A New Reagent for Bromolactonization.《Tetrahedron Letters》.1996,第37卷(第2期),第157-158页.

审查员 董静楠

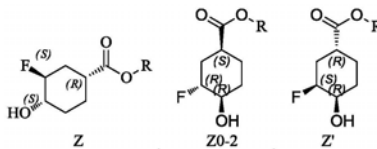
权利要求书4页 说明书10页

(54) 发明名称

一种3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯的制备方法

(57) 摘要

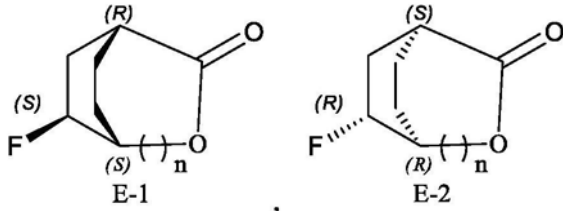
本发明提供了3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯、其中间体及其制备方法。非常合适的构建出了多种构型的,特别是(1R,3S,4S)和(1S,3R,4R)两种构型的3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯。



并且,在构建异

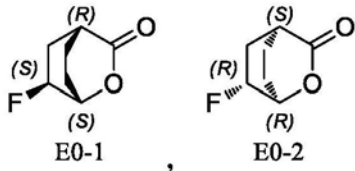
构体产物过程中,获得了一种固体形式的中间体。整条路线运用到开环,氟化,成环,开环等反应,非常适合于工业化生产。

1. 一种如下结构的式E-1化合物或式E-2化合物，

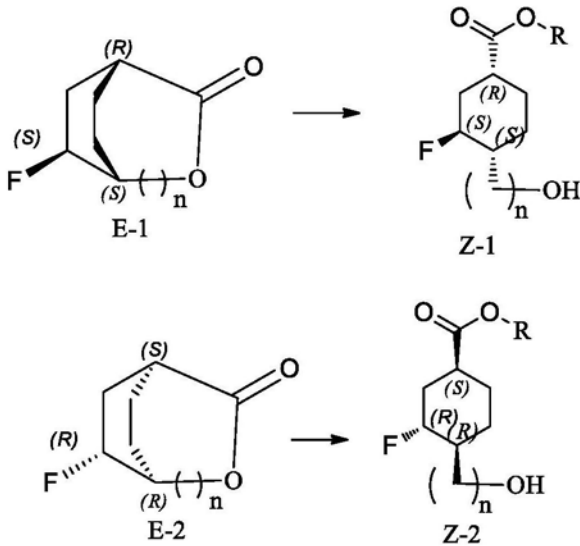


其中, n为阿拉伯数字0或1。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 为式E0-1化合物或式E0-2化合物,

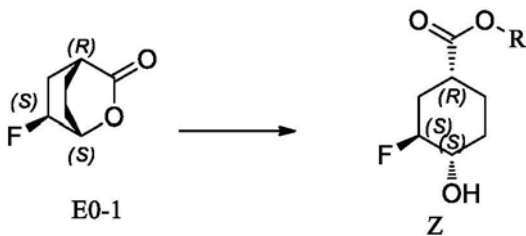


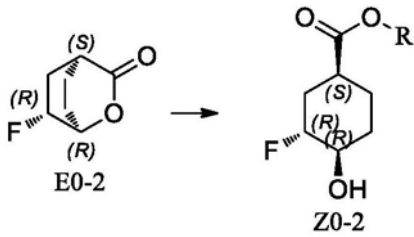
3. 权利要求1中式E-1化合物或式E-2化合物的用途, 其特征在于, 用于制备3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯通式化合物,



其中, 所述R为烷基, 苄基或酰胺, n的定义与权利要求1中相同。

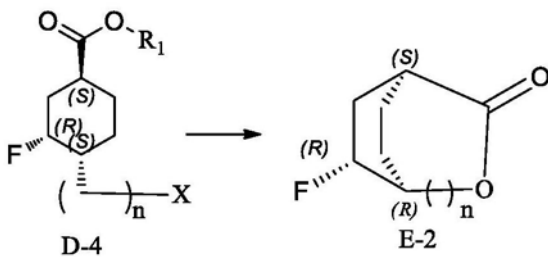
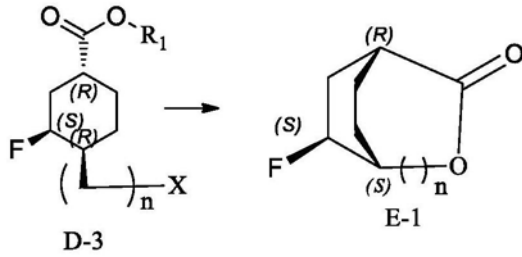
4. 根据权利要求3中所述的用途, 其特征在于, 用于制备 (1R, 3S, 4S) -3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯或 (1S, 3R, 4R) -3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯,





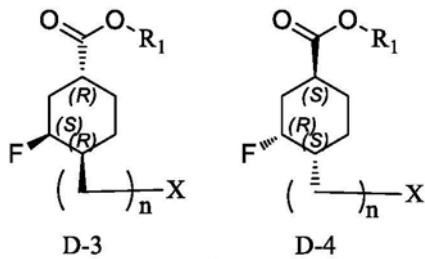
其中,R的定义与权利要求3中的相同。

5. 一种权利要求1中式E-1化合物或式E-2化合物的制备方法,其特征在于,由式D-3化合物或式D-4化合物经成环反应后制备,



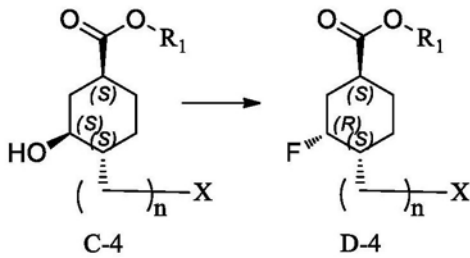
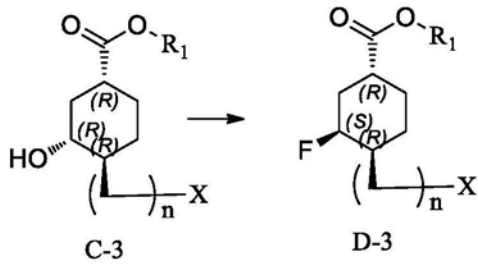
其中,n为0,R₁为烷基,X为易离去基团,所述易离去基团为氯、溴、碘。

6. 权利要求5中通式结构的式D-3或式D-4化合物,结构式如下:



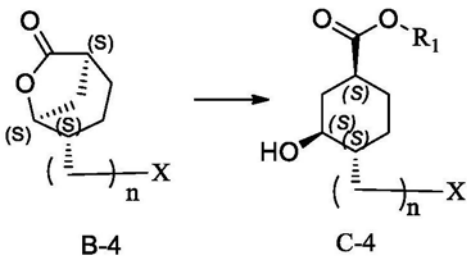
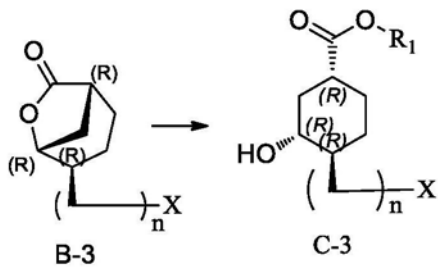
R₁为烷基,X为易离去基团,所述易离去基团为氯、溴、碘,n为0。

7. 权利要求6中通式结构的式D-3或式D-4化合物的制备方法,其特征在于,由通式C-3或通式C-4化合物经氟化反应制备,



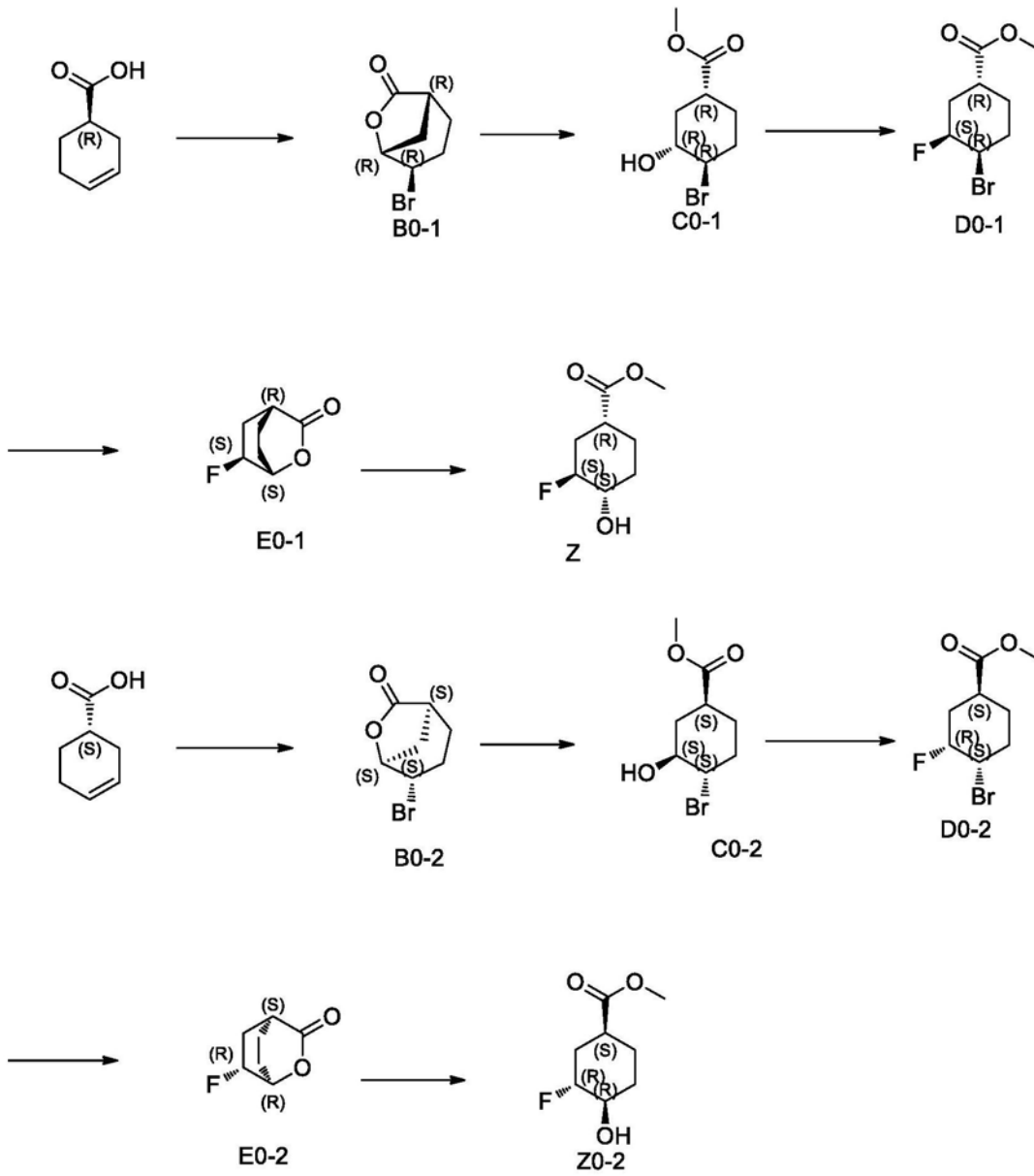
其中, R₁为烷基, n为0。

8. 根据权利要求7所述的制备方法, 其特征在于, 所述通式C-3和通式C-4化合物由式B-3和式B-4化合物经开环后制备,



其中, R₁为烷基, n为0, X为易离去基团, 所述易离去基团为氯、溴、碘。

9. 一种 (1R, 3S, 4S) 或 (1S, 3R, 4R) -3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯的制备方法, 其特征在于, 由 (R) 或 (S) -环己烷-3-烯羧酸经拆分以及与溴化试剂反应生成式B0-1或式B0-2化合物后, 经开环, 氟化, 成环, 开环制备得到,



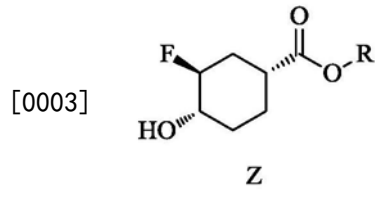
一种3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药合成领域,具体涉及3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯、其中间体 及其制备方法。

背景技术

[0002] 具有下列式Z结构的化合物化学名称为(1R,3S,4S)-3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯:



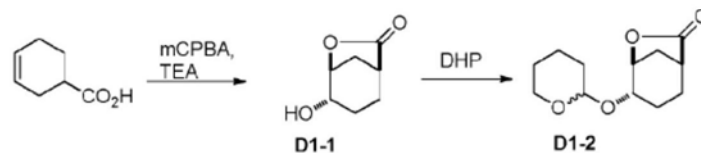
[0004] 当R为乙基时,在W02015066188 (申请人:诺华公司)说明书第276和第277 页,用于进一步制备其他中间体后,进一步制备激酶抑制剂药物。涉及的反 应方程式如下:



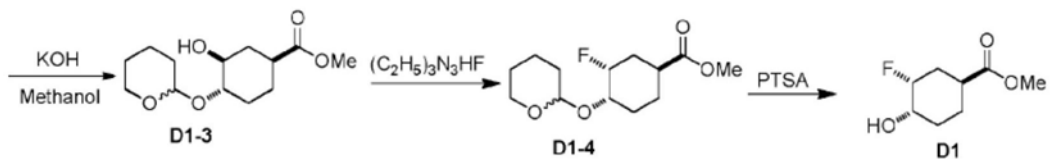
[0005]



[0006] 国际申请W02015004455和W02011045594提供了与上述式Z化合物(R为甲 基)构型不同的3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯化合物的制备方法,W02015004455 涉及的反应方程式如下:



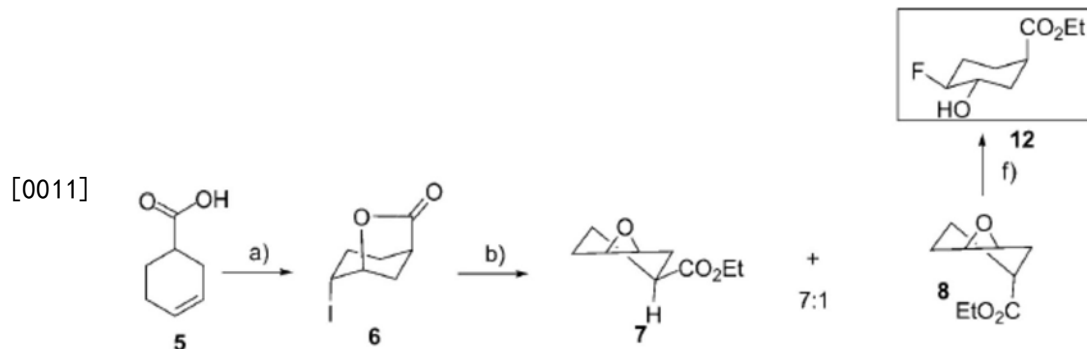
[0007]



[0008] 构型不同体现在:其处于3-位的氟连接的碳为R构型,处于4-位的羟基连接的 碳为S构型,但是,处于1-位的与酯基相连的碳为S构型。

[0009] W02011045594中涉及的反应可参考其说明书第23页。构型不同体现在：其处于 3-位的氟连接的碳为S构型，处于4-位的羟基连接的碳为S构型，但是，处于 1-位的与酯基相连的碳也为S构型。

[0010] 另外，期刊文献ChemBioChem 2010,11,698-702也公开了一种制备方法，



[0012] 虽然化合物12的构型与本发明相同，但是，化合物7和8的异构体比例为7:1，这说明化合物7制备得到的本发明构型不同的另一种构型才能大量制备得到，以至于期刊文献中的制备方法并不适用于本发明。

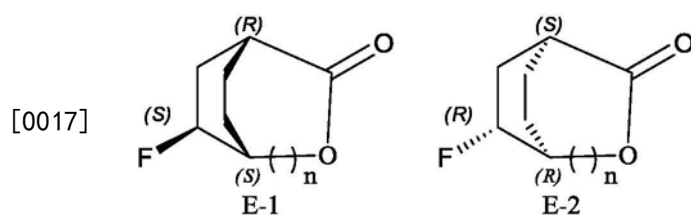
[0013] 综上，为了高DE值的获得本发明的构型，有必要开发出一条非常具备优势的3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯的制备方法。

发明内容

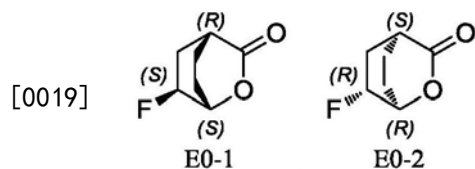
[0014] 本发明提供了3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯、其中间体及其制备方法。非常合适的构建出了(1R, 3S, 4S)和(1S, 3R, 4R)两种构型的3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯。并且，在构建异构体产物过程中，获得了一种固体形式的中间体。整条路线运用到开环，氟化，成环等反应，非常适合于工业化生产。

[0015] 为实现本发明的技术目的，本发明提供了如下的技术方案：

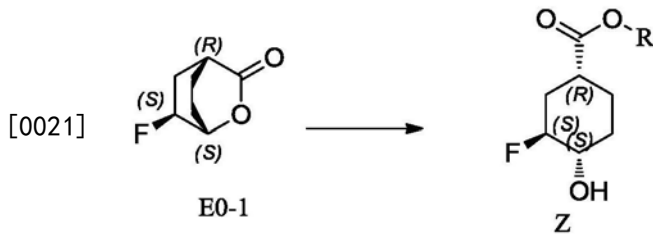
[0016] 本发明第一方面提供了如下的式E化合物，具体为式E-1化合物或式E-2 化合物，



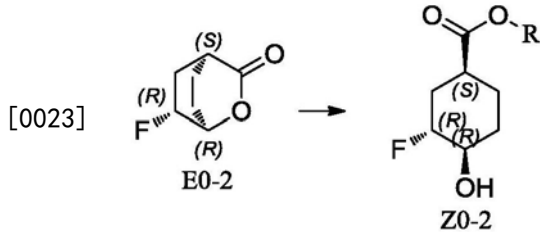
[0018] 其中，n为阿拉伯数字，可以为0, 1, 2或3等。较优选地，n为0，为式E0-1 化合物或式E0-2化合物，



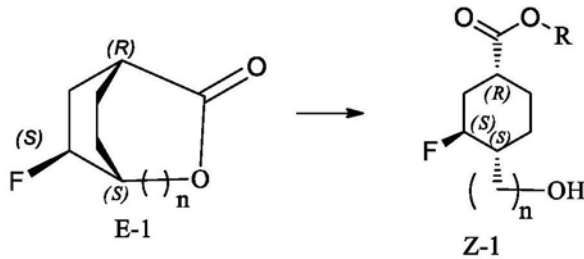
[0020] 上述式E0-1化合物可以经开环反应制备式Z化合物，即，(1R, 3S, 4S)-3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯，反应式如下：



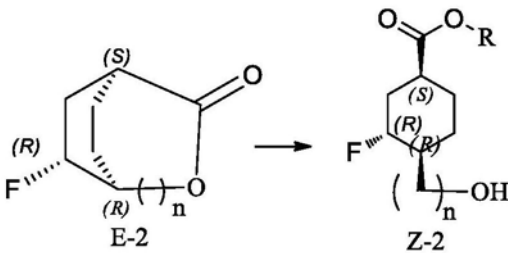
[0022] 或者经由式E0-2化合物制备式Z0-2化合物,反应式如下:



[0024] 同样地,式E0-1的通式化合物式E-1化合物与式E-2化合物可以经开环反应制备得到3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯的通式化合物式Z-1与式Z-2,反应式如下:



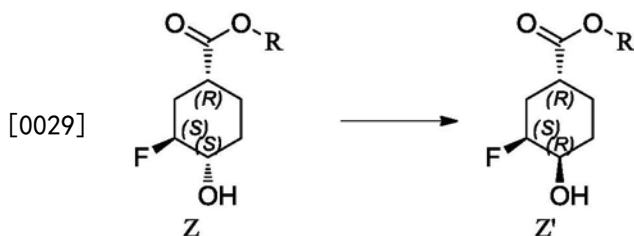
[0025]



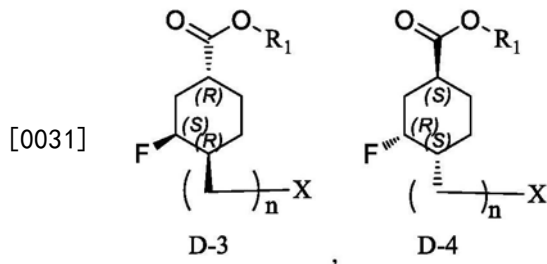
[0026] 其中,所述R为烷基,苄基,苄基衍生物,酰胺或酰胺衍生物。

[0027] 所述开环试剂为本领域常用的碱或酸。所述碱较优选地为醇钾或醇钠,所述酸较优选地为氯化氢,对甲苯磺酸或甲磺酸。

[0028] 上述式Z化合物可以经光延反应制备式Z'化合物,反应式如下:

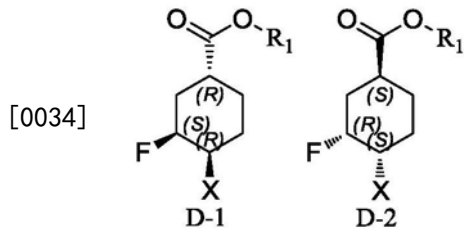


[0030] 本发明第二方面提供了如下通式的式D-3和式D-4化合物,

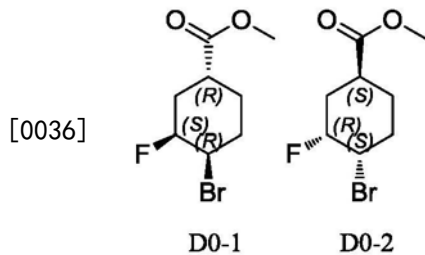


[0032] 其中,n为阿拉伯数字,如0,1,2或3等。R₁为烷基,X为易离去基团,如氯、溴、碘、OMs,OTs或OTf。

[0033] 较优选地,n为0,为如下通式的式D-1化合物和式D-2化合物,

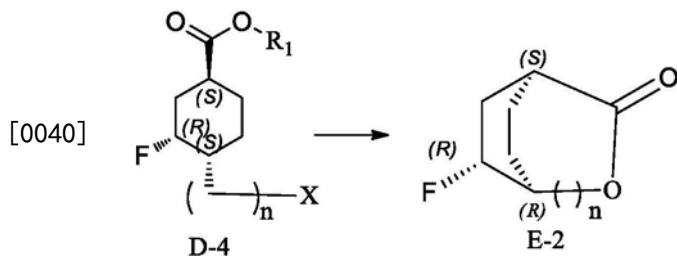
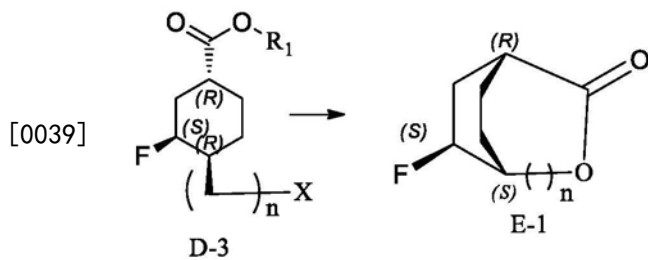


[0035] 更较优选地,R₁为甲基,X为溴,为如下通式的式D0-1化合物和式D0-2 化合物。



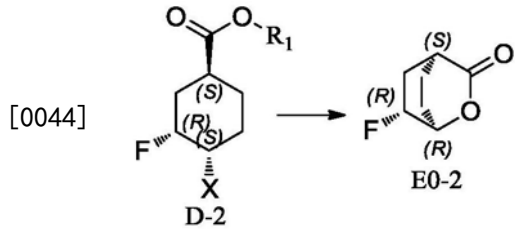
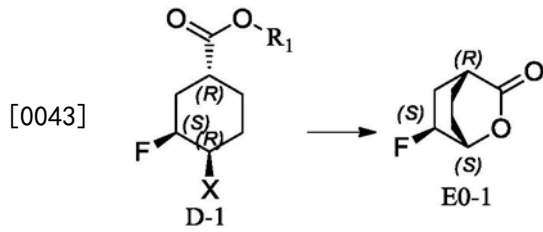
[0037] 上述OMs为甲磺酸基,OTs为对甲苯磺酸基,OTf为三氟甲磺酸基。

[0038] 本发明上述通式的式D-3化合物和式D-4化合物可经成环反应后制备上述 的通式E-1化合物与通式E-2化合物,反应式如下:

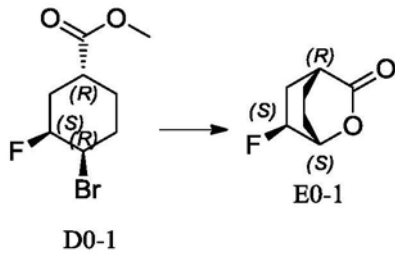


[0041] R₁和X的定义与上述相同。

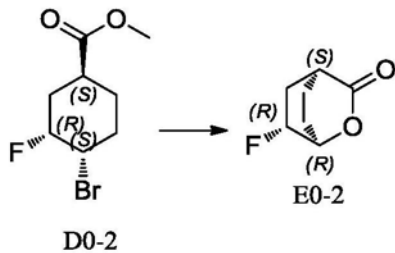
[0042] 较优选的实施方式为,式D-1化合物和式D-2化合物经成环反应后制备式 E0-1化合物与式E0-2化合物,



[0045] 更优选的实施方式为,式D0-1化合物和式D0-2化合物经成环反应后制备式 E0-1 化合物与式E0-2化合物,



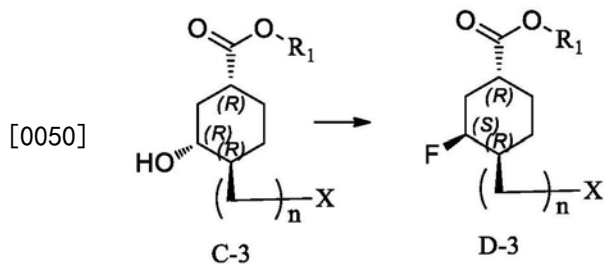
[0046]

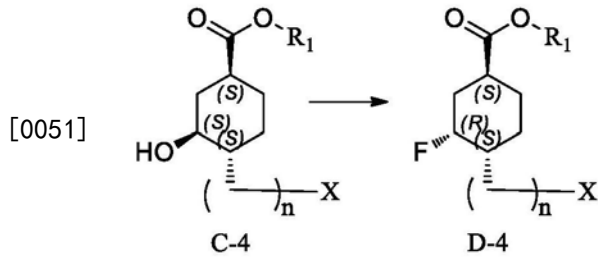


[0047] 上述实现成环反应的试剂为本领域常用的酸和碱。

[0048] 所述酸为本领域常用的盐酸或硫酸,所述碱为本领域常用的氢氧化钠或氢氧化钾。所述成环反应的机理为先经历酯基上基团的水解,成为羧酸盐,同时发生 离去基团的离去,然后脱去如一分子溴化钠或溴化钾实现成环反应。

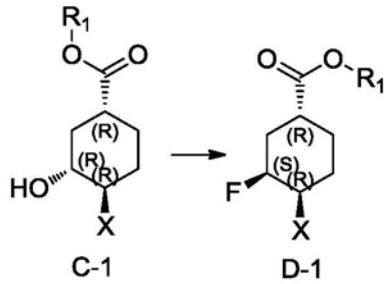
[0049] 上述通式D-3和通式D-4化合物由通式C-3和通式C-4化合物经氟化反应制备,



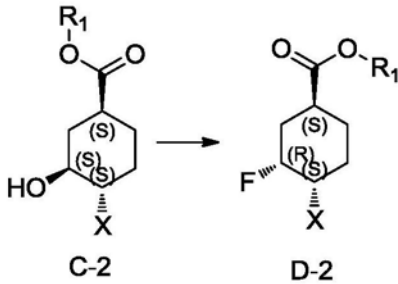


[0052] 其中, R_1 为烷基, n 为阿拉伯数字, 如 0, 1, 2, 3 等。

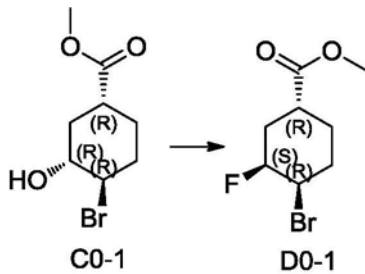
[0053] 较优选地实施方式为: n 为 0,



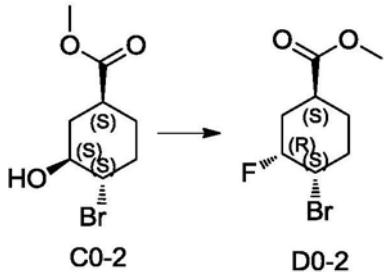
[0054]



[0055] 更较优选地实施方式为, n 为 0, R 为甲基,

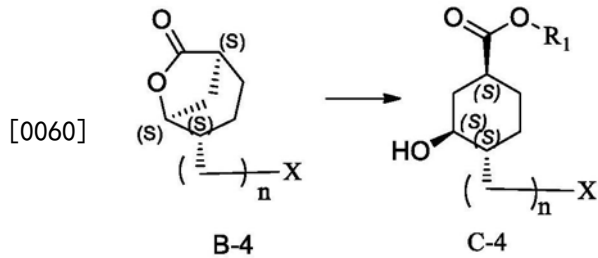
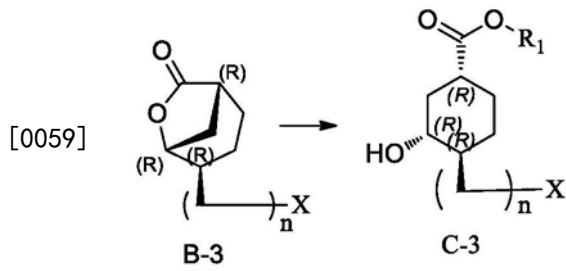


[0056]



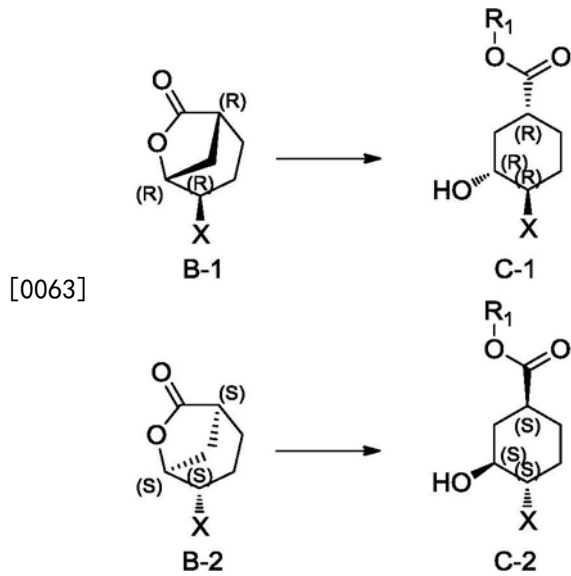
[0057] 上述氟化反应所使用的氟化试剂为本领域常用的氟化试剂, 如全氟丁磺酰 氟, 二乙胺基三氟化硫 (DAST), N -氟代双苯磺酰亚胺 (DAST) 或 N,N -二乙基 -1,1,2,3,3,3-六氟丙胺等。

[0058] 上述通式 C-3 和通式 C-4 化合物由式 B-3 和式 B-4 化合物经开环后制备, 反应式为:

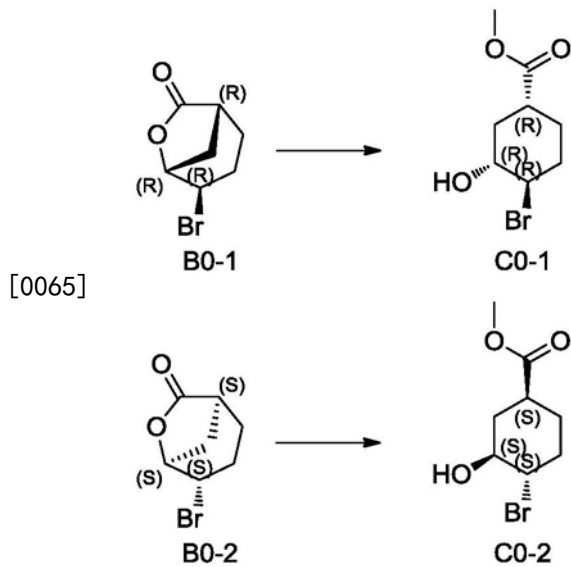


[0061] 其中, R_1 为烷基, n 为阿拉伯数字, 如0, 1, 2或3等; X 为易离去基团, 如氯、溴、碘、OMs, OTs或OTf。

[0062] 较优选地, n 为0,

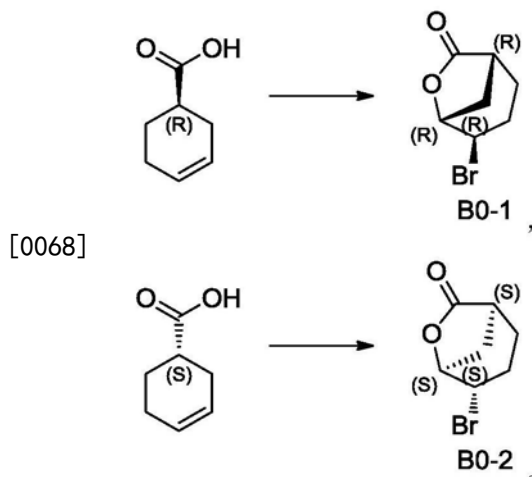


[0064] 更较优选地, n 为0, X 为溴, R_1 为甲基, 即式C0-1化合物与式C0-2化合物由式B0-1化合物与式B0-2化合物在甲醇钠的作用下经开环后制备:



[0066] 所述开环反应的试剂为本领域常用的碱。所述碱为醇钠等。所述醇钠较优选地为甲醇钠或甲醇钾。

[0067] 本发明上述式B0-1和式B0-2化合物由手性环己烷-3-烯羧酸经拆分以及溴化试剂反应,反应式如下:



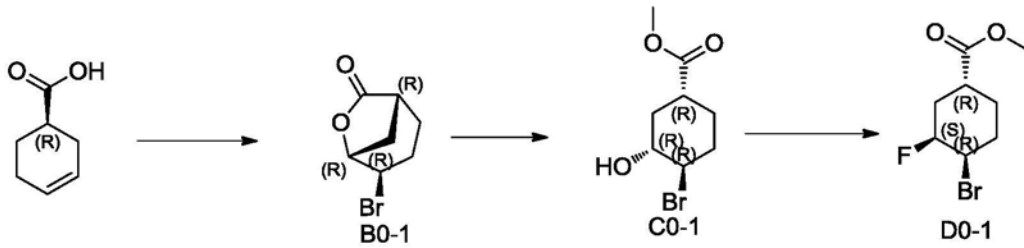
[0069] 所述溴化试剂为本领域常用的溴化试剂,如液溴或二溴海因等。

[0070] 所述拆分剂为本领域常用的苯胺类,如(R)-*d*-苯乙胺或(S)-*d*-苯乙胺等。

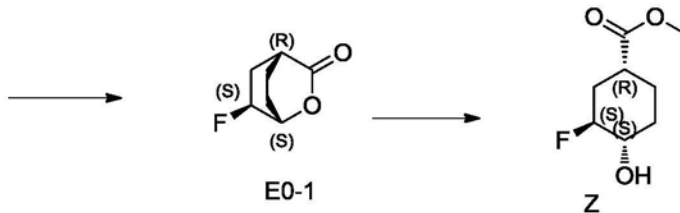
[0071] 所述反应溶剂可以为本领域常用的有机溶剂,如酯类,卤代烷烃类或醇类等。较优选地,为二氯甲烷。

[0072] 本发明上述X为其他取代基如OMs, OTs和OTf,以及n为1,2,3等可经式B0-1化合物和式B0-2化合物制备,利用本领域技术人员常用的反应即可。

[0073] 本发明整条路线比较优选的一种实施方式为:

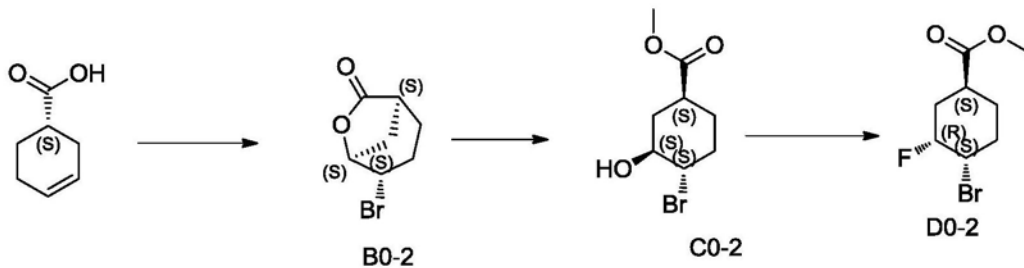


[0074]

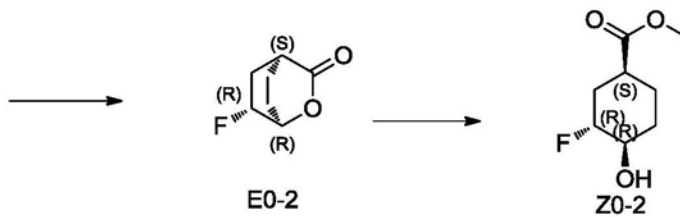


[0075] 具体为(R)-环己烷-3-烯羧酸经拆分以及与溴化试剂反应生成式B0-1化合物后,经开环,氟化,成环,开环制备(1R,3S,4S)-3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯。

[0076] 本发明整条路线比较优选地另一种实施方式为:



[0077]



[0078] 具体为(S)-环己烷-3-烯羧酸经拆分以及与溴化试剂反应生成式B0-2化合物后,经开环,氟化,成环,开环制备(1S,3R,4R)-3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯。

[0079] 本发明提供了3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯、其中间体及其制备方法。非常合适的构建出了(1R,3S,4S)和(1S,3R,4R)两种构型的3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯。并且,在构建异构体产物过程中,获得了一种固体形式的中间体式E0-1和式E0-2化合物。整条路线运用到开环,氟化,成环,开环等反应,非常适合于工业化生产。

具体实施方式

[0080] 为了进一步理解本发明,下面结合实施例对本发明提供的3-氟-4-羟基环己烷羧酸酯的制备方法、其中间体及其制备方法进行详细说明。需要理解的是,这些实施例描述

只是为进一步详细说明本发明的特征,而不是对本发明范围或本发明权利要求范围的限制。

[0081] 实施例1:

[0082] 在2L四口瓶中加入(R)-环己烷-3-烯羧酸170g,加入二氯甲烷800ml,控制内温小于20℃加入S-苯乙胺167g,然后在15-30℃之间分多次加入二溴海因,在20-25℃反应至(R)-环己烷-3-烯羧酸反应完全,经亚硫酸钠水溶液,柠檬酸水溶液洗涤,去除溶剂用300ml异丙醇结晶,干燥得到式B0-1化合物257.2g收率93%。

[0083] 实施例2:

[0084] 在250ml四口瓶中加入式B0-1化合物100g、甲醇200ml,控制内温5-10℃加入甲醇钠10g,并在5-10℃反应0.5-1h,过滤、干燥得到式C0-1化合物109.8g收率95%。

[0085] 实施例3:

[0086] 在250ml四口瓶中加入式C0-1化合物50g、二氯甲烷100ml,20-25℃加入氟化试剂N,N-二乙基-1,1,2,3,3,3-六氟丙胺70g,于20-25℃反应3-4h,经水洗,碳酸氢钠水溶液洗涤得到式D0-1化合物48g,收率95%。

[0087] 实施例4:

[0088] 在250ml四口瓶中加入式D0-1化合物48g,加入10%盐酸100ml,于65-70℃反应5-6h,减压去除盐酸和水,加入乙腈50ml、氢氧化钠8g于65-70℃反应3-4h,过滤除去固体,加入异丙醇50ml结晶,过滤得到式E0-1化合物26g,收率90%。

[0089] δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.54-1.63 (m, 1H), 1.69-1.72 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 4.57-4.73 (dddd, 1H), 4.86-4.91 (dd, 1H) δ_{C} (100MHz, CDCl_3) 23.47 (d, $J=10.62\text{Hz}$), 25.15 (d, $J=20.44\text{Hz}$), 34.33 (d, $J=10.62\text{Hz}$), 37.34 (d, $J=1.19\text{Hz}$), 78.73 (d, $J=18.94\text{Hz}$), 87.90 (d, $J=182.2\text{Hz}$). δ_{F} (282 MHz, CDCl_3) -174.21.

[0090] 实施例5:

[0091] 在100ml四口瓶中加入式E0-1化合物20g、甲醇100ml、甲醇钠5ml,于20-25℃反应0.5-1h,加盐酸中和至pH=6-7,减压去除甲醇,加入二氯甲烷和水提取,有机相浓缩得到式Z化合物24g,收率98%。

[0092] δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.43 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 3H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.36-2.43 (m, 1H), 2.52 (1H, -OH), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.70-4.83 (dddd, 1H); δ_{C} (100MHz, CDCl_3) 27.98 (d, $J=2.35\text{Hz}$), 28.05 (d, $J=20.77\text{Hz}$), 31.65 (d, $J=3.1\text{Hz}$), 40.62, 51.8, 69.95 (d, $J=19.2\text{Hz}$), 89.95 (d, $J=170.76\text{Hz}$), 174.66; δ_{F} (282MHz, CDCl_3) -204.33.