

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07C 51/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880021007.4

[43] 公开日 2010年3月24日

[11] 公开号 CN 101679178A

[22] 申请日 2008.6.18

[21] 申请号 200880021007.4

[30] 优先权

[32] 2007.6.19 [33] EP [31] 07110572.0

[86] 国际申请 PCT/EP2008/057655 2008.6.18

[87] 国际公布 WO2008/155338 英 2008.12.24

[85] 进入国家阶段日期 2009.12.18

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 B·多明古茨 A·戴克

W·海姆斯 C·马特斯

A·C·奥苏里文 G·塞德尔迈尔

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

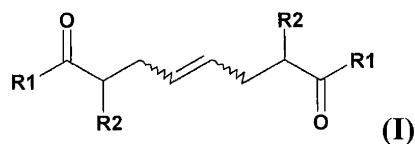
权利要求书 17 页 说明书 57 页

[54] 发明名称

肾素抑制剂例如阿利吉仑的中间体的合成方法

[57] 摘要

本发明涉及制备式(I)化合物的烯炔复分解方法,所述的式(I)化合物是合成药物活性化合物、特别是肾素抑制剂的新的有用的中间体。



1. 制备式(I)化合物或其盐的方法



(I)

其中

R1 是 OR₃ 或 NR₄R₅;

R2 是 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基;

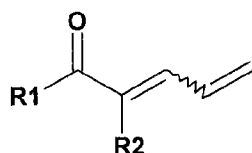
R3 是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基, 每个是未取代的或取代的; 或者是 SiRR'R'', 其中 R、R'和 R''相互独立地是 C₁₋₇ 烷基、芳基或苯基-C₁₋₄ 烷基;

R4 和 R5 独立地是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基, 每个是未取代的或取代的;

或者 R4 和 R5 可以一起形成 3 至 7 元含氮饱和的烃环, 其可以包含一个或多个选自 N 或 O 的杂原子, 并且其可以是未取代的或取代的;

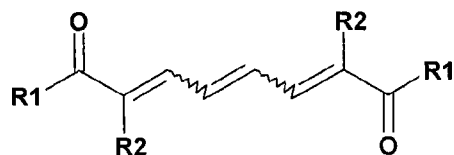
所述的方法包括一个或多个以下步骤:

c) 将式(II)化合物或其盐进行交叉复分解反应,



(II)

其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的, 获得式(III)化合物或其盐,

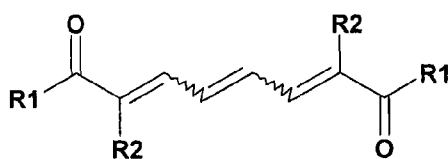


(III)

其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的;

d) 将所述的式(III)化合物或其盐进行氢化, 获得式(I)化合物或其盐。

2. 制备式(III)化合物或其盐的方法



(III)

其中

R1 是 OR3 或 NR4R5;

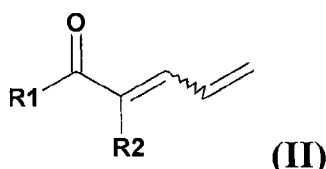
R2 是 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基;

R3 是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基, 每个是未取代的或取代的; 或者是 SiRR'R'', 其中 R、R'和 R''相互独立地是 C₁₋₇ 烷基、芳基或苯基-C₁₋₄ 烷基;

R4 和 R5 独立地是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基, 每个是未取代的或取代的;

或者 R4 和 R5 可以一起形成 3 至 7 元含氮的饱和烃环, 其可以包含一个或多个选自 N 或 O 的杂原子, 并且其可以是未取代的或取代的;

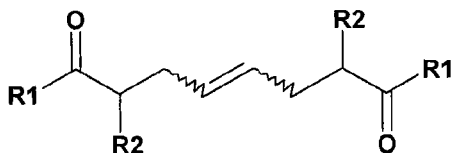
所述的方法包括以下步骤: 将式(II)化合物或其盐进行交叉复分解反应,



(II)

其中 R1 和 R2 如式(III)化合物所定义的, 获得式(III)化合物或其盐。

3. 制备式(I)化合物或其盐的方法



(I)

其中

R1 是 OR3 或 NR4R5;

R2 是 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基;

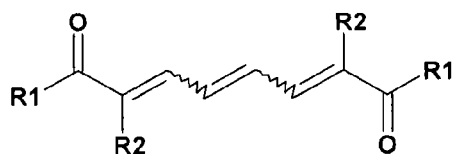
R3 是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环

烷基，每个是未取代的或取代的；或者是 $\text{SiRR}'\text{R}''$ ，其中 R 、 R' 和 R'' 相互独立地是 C_{1-7} 烷基、芳基或苯基- C_{1-4} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地是氢、 C_{1-7} 烷基、苯基-或萘基- C_{1-4} 烷基、芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基，每个是未取代的或取代的；

或者 R_4 和 R_5 可以一起形成 3 至 7 元含氮饱和的烃环，其可以包含一个或多个选自 N 或 O 的杂原子，并且其可以是未取代的或取代的；

所述的方法包括以下步骤：将式(III)化合物或其盐进行氢化，

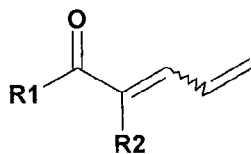


(III)

其中 R_1 和 R_2 如式(I)化合物所定义的，获得式(I)化合物或其盐。

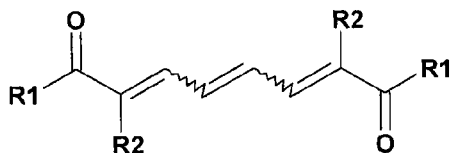
4. 制备肾素抑制剂的方法，该方法包括一个或多个以下步骤：

a. 将式(II)化合物或其盐进行交叉复分解反应，



(II)

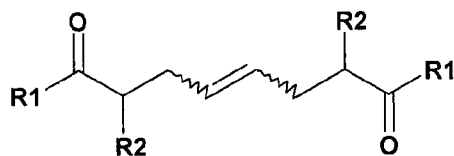
其中 R_1 和 R_2 如式(I)化合物所定义的，获得式(III)化合物或其盐，



(III)

其中 R_1 和 R_2 如式(I)化合物所定义的；

b. 将式(III)化合物或其盐进行氢化，其中 R_1 和 R_2 如式(I)化合物所定义的，获得式(I)化合物或其盐



(I)

其中

R1 是 OR3 或 NR4R5;

R2 是 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基;

R3 是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基，每个是未取代的或取代的；或者是 SiRR'R''，其中 R、R'和 R''相互独立地是 C₁₋₇ 烷基、芳基或苯基-C₁₋₄ 烷基；

R4 和 R5 独立地是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基，每个是未取代的或取代的；

或者 R4 和 R5 可以一起形成 3 至 7 元含氮的饱和烃环，其可以包含一个或多个选自 N 或 O 的杂原子，并且其可以是未取代的或取代的。

5. 制备式(I)化合物或其盐的方法



(I)

其中

R1 是 OR3 或 NR4R5;

R2 是 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基;

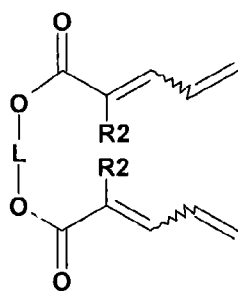
R3 是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基，每个是未取代的或取代的；或者是 SiRR'R''，其中 R、R'和 R''相互独立地是 C₁₋₇ 烷基、芳基或苯基-C₁₋₄ 烷基；

R4 和 R5 独立地是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基，每个是未取代的或取代的；

或者 R4 和 R5 可以一起形成 3 至 7 元含氮的饱和烃环，其可以包含一个或多个选自 N 或 O 的杂原子，并且其可以是未取代的或取代的；

所述的方法包括一个或多个以下步骤：

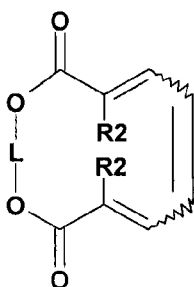
c) 将式(IIa)化合物或其盐进行交叉复分解反应，



(IIa)

其中

L 是通过 1 至 6 个碳骨架连接两个氧原子的连接体，并且 R2 如式(I)化合物所定义的，获得式(IIIb)化合物或其盐，

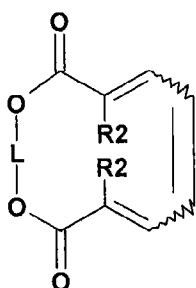


(IIIb)

其中 L 和 R2 如所述的式(IIa)化合物所定义的；

d) 通过将所述的式(IIIb)化合物或其盐进行氢化，随后水解，或者是进行水解，随后氢化，将所述的式(IIIb)化合物或其盐转化为式(I)化合物或其盐。

6. 制备式(IIIb)化合物或其盐的方法



(IIIb)

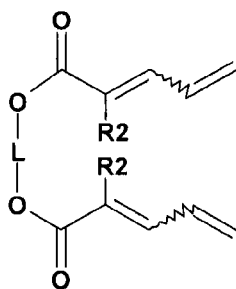
其中

L 是通过 1 至 6 个碳骨架连接两个氧原子的连接体，并且

R2 是 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基；

所述的方法包括以下步骤：将式(IIa)化合物或其盐进行交叉复分解反

应,

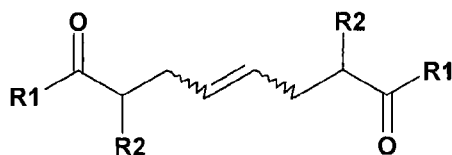


(IIa)

其中

L 和 R2 如式(IIIb)化合物所定义的, 获得式(IIIb)化合物或其盐。

7. 制备式(I)化合物或其盐的方法



(I)

其中

R1 是 OR3 或 NR4R5;

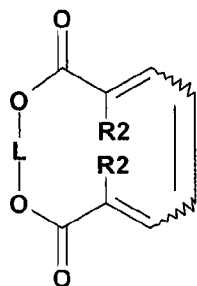
R2 是 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基;

R3 是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基, 每个是未取代的或取代的; 或者是 SiRR'R'', 其中 R、R'和 R''相互独立地是 C₁₋₇ 烷基、芳基或苯基-C₁₋₄ 烷基;

R4 和 R5 独立地是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基, 每个是未取代的或取代的;

或者 R4 和 R5 可以一起形成 3 至 7 元含氮的饱和烃环, 其可以包含一个或多个选自 N 或 O 的杂原子, 并且其可以是未取代的或取代的;

所述的方法包括以下步骤: 通过将所述的式(IIIb)化合物或其盐进行氢化, 随后水解, 或者是进行水解, 随后氢化, 将式(IIIb)化合物或其盐转化为式(I)化合物或其盐,



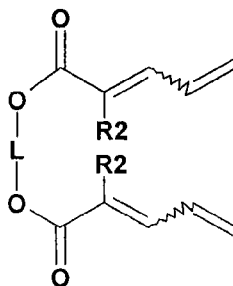
(IIIb)

其中

L 是通过 1 至 6 个碳骨架连接两个氧原子的连接体，并且 R2 如式(I)化合物所定义的。

8. 制备肾素抑制剂的方法，该方法包括一个或多个以下步骤：

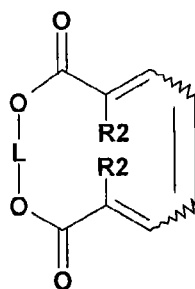
a. 将式(IIa)化合物或其盐进行交叉复分解反应，



(IIa)

其中

L 是通过 1 至 6 个碳骨架连接两个氧原子的连接体，并且 R2 如式(I)化合物所定义的，获得式(IIIb)化合物或其盐，

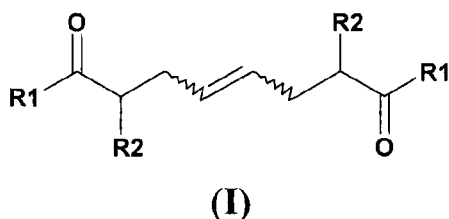


(IIIb)

其中 L 和 R2 如所述的式(IIa)化合物所定义的；

b. 通过将所述的式(IIIb)化合物或其盐进行氢化，随后水解，或者是进行水解，随后氢化，将所述的式(IIIb)化合物或其盐转化为式(I)化合物或其盐。

9. 制备式(I)化合物或其盐的方法



其中

R1 是 OR3 或 NR4R5;

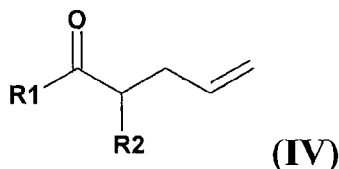
R2 是 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基;

R3 是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基, 每个是未取代的或取代的; 或者是 SiRR'R'', 其中 R、R'和 R''相互独立地是 C₁₋₇ 烷基、芳基或苯基-C₁₋₄ 烷基;

R4 和 R5 独立地是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基, 每个是未取代的或取代的;

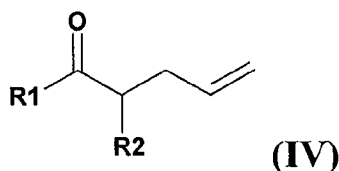
或者 R4 和 R5 可以一起形成 3 至 7 元含氮的饱和烃环, 其可以包含一个或多个选自 N 或 O 的杂原子, 并且其可以是未取代的或取代的;

所述的方法包括以下步骤: 将式(IV)化合物或其盐进行交叉复分解反应,



其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的, 获得式(I)化合物或其盐。

10. 制备肾素抑制剂的方法, 该方法包括将式(IV)化合物或其盐进行交叉复分解反应,



其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的, 获得式(I)化合物或其盐



(I)

其中

R1 是 OR₃ 或 NR₄R₅;

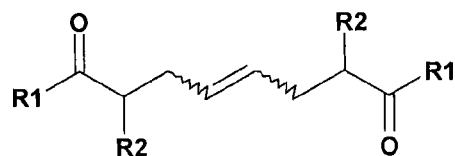
R2 是 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基;

R3 是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基, 每个是未取代的或取代的; 或者是 SiRR'R'', 其中 R、R'和 R''相互独立地是 C₁₋₇ 烷基、芳基或苯基-C₁₋₄ 烷基;

R4 和 R5 独立地是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基, 每个是未取代的或取代的;

或者 R4 和 R5 可以一起形成 3 至 7 元含氮的饱和烃环, 其可以包含一个或多个选自 N 或 O 的杂原子, 并且其可以是未取代的或取代的。

11. 制备式(I)化合物或其盐的方法



(I)

其中

R1 是 OR₃ 或 NR₄R₅;

R2 是 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基;

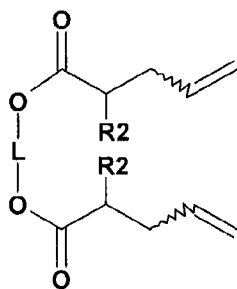
R3 是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基, 每个是未取代的或取代的; 或者是 SiRR'R'', 其中 R、R'和 R''相互独立地是 C₁₋₇ 烷基、芳基或苯基-C₁₋₄ 烷基;

R4 和 R5 独立地是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基, 每个是未取代的或取代的;

或者 R4 和 R5 可以一起形成 3 至 7 元含氮的饱和烃环, 其可以包含一个或多个选自 N 或 O 的杂原子, 并且其可以是未取代的或取代的;

所述的方法包括一个或多个以下步骤:

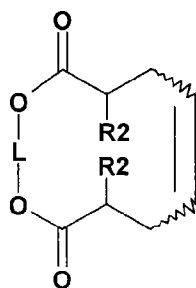
c) 将式(IVa)化合物或其盐进行交叉复分解反应,



(IVa)

其中

L是通过1至6个碳骨架连接两个氧原子的连接体,并且
R2如式(I)化合物所定义的,获得式(Ic)化合物或其盐,



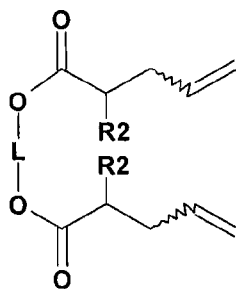
(Ic)

其中 L 和 R2 如所述的式(IVa)化合物所定义的;

d) 通过水解反应将所述的式(Ic)化合物或其盐转化为式(I)化合物或其盐。

12. 制备肾素抑制剂的方法,该方法包括一个或多个以下步骤:

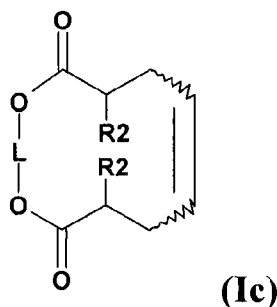
a. 将式(IVa)化合物或其盐进行交叉复分解反应,



(IVa)

其中

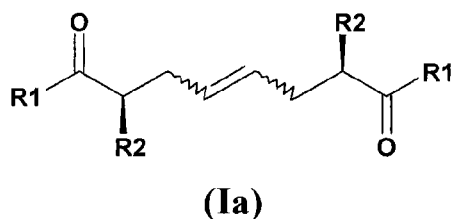
L是通过1至6个碳骨架连接两个氧原子的连接体,并且
R2如式(I)化合物所定义的,获得式(Ic)化合物或其盐,



其中 L 和 R2 如所述的式(IVa)化合物所定义的；

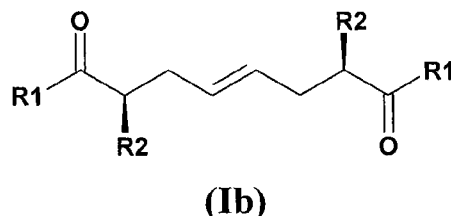
b. 通过水解反应将所述的式(Ic)化合物或其盐转化为式(I)化合物或其盐。

13. 权利要求 1 至 12 中任意一项的方法，其中式(I)化合物或其盐具有式(Ia)的结构



其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的。

14. 权利要求 1 至 12 中任意一项的方法，其中式(I)化合物或其盐具有式(Ib)的结构

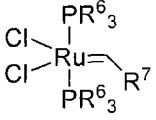
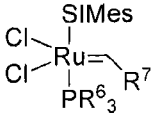
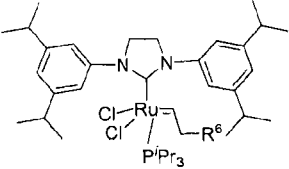
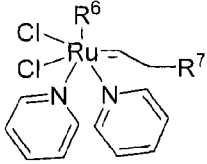
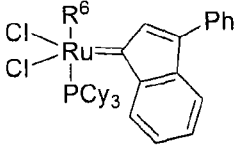
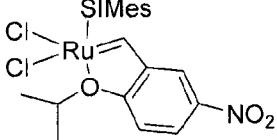
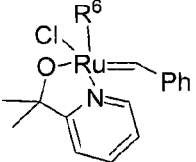


其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的。

15. 权利要求 4、8、10 或 12 中任意一项的方法，其中肾素抑制剂是阿利吉仑。

16. 权利要求 1、2、4 至 6、8 至 12 或 12 至 15 中任意一项的方法，其中交叉复分解反应应用钨亚烷基催化剂。

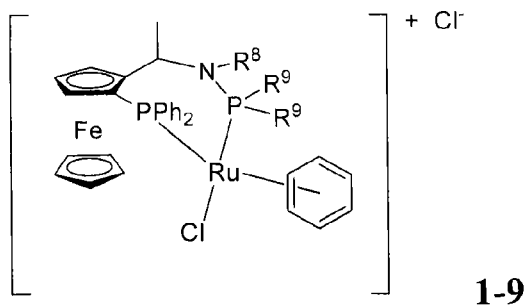
17. 权利要求 16 的方法，其中钨亚烷基催化剂选自：

	<p>1a, R⁶ = 环己烯基, R⁷ = Ph 1b, R⁶ = 环己烯基, R⁷ = CH₂Ph 1c, R⁶ = ⁱPr, R⁷ = C₅H₁₁ 1d, R⁶ = ⁱPr, R⁷ = C₇H₁₅ 1e, R⁶ = ⁱPr, R⁷ = CH₂Ph 1f, R⁶ = ⁱPr, R⁷ = CH₂SPh 1g, R⁶ = ⁱPr, R⁷ = CHCPh₂</p>
	<p>2a, R⁶ = 环己烯基, R⁷ = Ph 2b, R⁶ = ⁱPr, R⁷ = CH₂Ph 2c, R⁶ = ⁱPr, R⁷ = CH₂SPh 2d, R⁶ = Ph, R⁷ = CH₂Ph 2e, R⁶ = Tol, R⁷ = CH₂Ph 2f, R⁶ = 对-MeOC₆H₄, R⁷ = CH₂Ph 2g, R⁶ = C₇H₁₅, R⁷ = ⁱPr</p>
	<p>3a, R⁶ = C₄H₉ 3b, R⁶ = C₆H₁₃ 3c, R⁶ = Ph</p>
	<p>4a, R⁶ = IMes, R⁷ = Ph 4b, R⁶ = SIMes, R⁷ = Ph 4c, R⁶ = SIMes, R⁷ = C₆H₁₃</p>
	<p>5a, R⁶ = SIMes 5b, R⁶ = P(环己烯基)₃</p>
	<p>6a</p>
	<p>7a, R⁶ = P(环己烯基)₃ 7b, R⁶ = SIMes 7c, R⁶ = P(ⁱPr)₃</p>

	<p>8a, $R^6 = P(\text{环己烯基})_3$ 8b, $R^6 = \text{SIMes}$</p>
	<p>9a, $R^6 = P(\text{环己烯基})_3$</p>
	<p>10a, $R^6 = P(\text{环己烯基})_3$</p>

18. 权利要求 1 或 3 至 5 或 7 或 8 或 13 至 17 中任意一项的方法，其中氢化反应应用钌催化剂。

19. 权利要求 18 的方法，其中钌催化剂选自：



1	[(S)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = \text{Me}, R^9 = \text{Ph}$
2	[(S)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = \text{Me}, R^9 = \text{对氟苯基}$
3	[(S)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = \text{Me}, R^9 = \text{3,5-二氟苯基}$
4	[(R)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = \text{Me}, R^9 = (\text{R})\text{-binol}$
5	[(R)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = \text{Me}, R^9 = (\text{S})\text{-binol}$
6	[(S)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = \text{Me}, R^9 = \text{对-}\text{CF}_3\text{苯基}$
7	[(R)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = \text{Bn}, R^9 = \text{Ph}$
8	[(R)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = (\text{R})\text{-苯乙基}, R^9 = \text{Ph}$
9	(S)-BoPhoz RuCl₂ dmf	$R^8 = \text{Me}, R^9 = \text{Ph}$

20. 式(III)化合物或其盐



(III)

其中

R1 是 OR3 或 NR4R5;

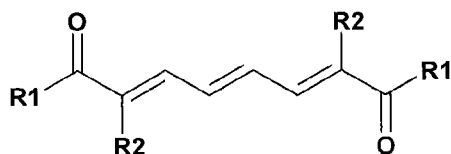
R2 是支链 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基;

R3 是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基, 其中苯基-或萘基是未取代的或取代的, 未取代的或取代的芳基、未取代的或取代的杂环基或者未取代的或取代的 C₃₋₈ 环烷基; 或者是 SiRR'R'', 其中 R、R'和 R''相互独立地是 C₁₋₇ 烷基、芳基或苯基-C₁₋₄ 烷基;

R4 和 R5 独立地是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基, 其中苯基-或萘基是未取代的或取代的, 未取代的或取代的芳基、未取代的或取代的杂环基或者未取代的或取代的 C₃₋₈ 环烷基;

或者 R4 和 R5 可以一起形成 3 至 7 元含氮的饱和烃环, 其可以包含一个或多个选自 N 或 O 的杂原子, 并且其可以是未取代的或取代的。

21. 权利要求 20 的化合物, 其具有以下结构



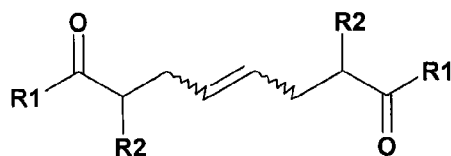
(IIIa)

或其盐。

22. 权利要求 21 的化合物, 其中

R1 是 OH 并且 R2 是支链 C₁₋₇ 烷基。

23. 式(I)化合物或其盐



(I)

其中

R1 是 OR3 或 NR4R5;

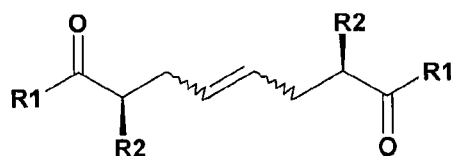
R2 是支链 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基;

R3 是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基, 其中苯基-或萘基是未取代的或取代的, 未取代的或取代的芳基、未取代的或取代的杂环基或者未取代的或取代的 C₃₋₈ 环烷基; 或者是 SiRR'R", 其中 R、R'和 R"相互独立地是 C₁₋₇ 烷基、芳基或苯基-C₁₋₄ 烷基;

R4 和 R5 独立地是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基, 其中苯基-或萘基是未取代的或取代的, 未取代的或取代的芳基、未取代的或取代的杂环基或者未取代的或取代的 C₃₋₈ 环烷基;

或者 R4 和 R5 可以一起形成 3 至 7 元含氮的饱和烃环, 其可以包含一个或多个选自 N 或 O 的杂原子, 并且其可以是未取代的或者被一个或多个、例如一个至四个取代基取代, 所述的取代基例如独立地选自: 羟基、卤素、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硫羟基、烷基硫代、硝基、羟基-C₁-C₇-烷基、卤素-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷酰基例如乙酰基、C₁-C₇-烷氧基、卤素-C₁-C₇-烷氧基例如三氟甲氧基、羟基-C₁-C₇-烷氧基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷氧基、氨基甲酰基、氰基和芳基-C₁-C₇-烷基, 其中芳基是取代的。

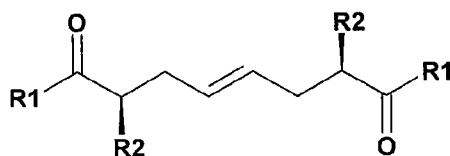
24. 权利要求 23 的化合物, 其具有以下结构



(Ia)

或其盐。

25. 式(Ib)化合物或其盐,



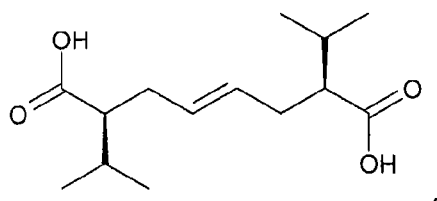
(Ib)

其中

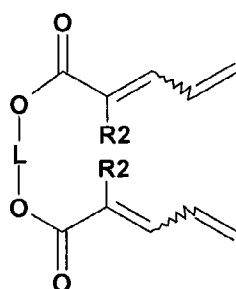
R1 是 OH 并且

R2 是支链 C₁₋₇ 烷基。

26. 下式化合物或其盐



27. 式(IIa)化合物或其盐,



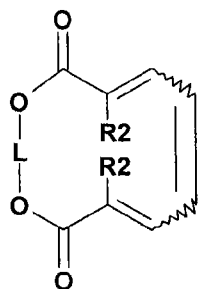
(IIa)

其中

L 是通过 1 至 6 个碳骨架连接两个氧原子的连接体, 并且

R2 是支链 C₁₋₇ 烷基。

28. 式(IIIb)化合物或其盐,



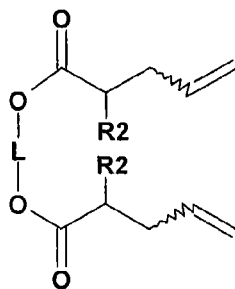
(IIIb)

其中

L 是通过 1 至 6 个碳骨架连接两个氧原子的连接体, 并且

R2 是支链 C₁₋₇ 烷基。

29. 式(IVa)化合物或其盐,



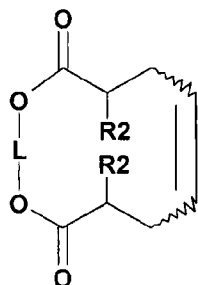
(IVa)

其中

L 是通过 1 至 6 个碳骨架连接两个氧原子的连接体，并且

R₂ 是支链 C₁₋₇ 烷基。

30. 式(Ic)化合物或其盐，



(Ic)

其中

L 是通过 1 至 6 个碳骨架连接两个氧原子的连接体，并且

R₂ 是支链 C₁₋₇ 烷基。

31. 权利要求 20 至 30 中任意一项的化合物在制备肾素抑制剂中的用途。

32. 权利要求 31 的化合物在制备阿利吉仑或其可药用盐中的用途。

肾素抑制剂例如阿利吉仑的中间体的合成方法

发明领域

本发明涉及用于合成药物活性化合物、特别是肾素抑制剂的新的方法、新的处理步骤和新的中间体。

发明背景

肾素由肾脏入血，影响血管紧张素原的裂解，从而释放十肽血管紧张素 I，然后血管紧张素 I 在肺、肾和其它器官中裂解以形成八肽血管紧张素 II。八肽直接通过动脉收缩和间接通过肾上腺释放钠离子潴留激素醛固酮来升高血压，伴随细胞外液体积的增加，该增加可以归因于血管紧张素 II 的作用。肾素酶活性抑制剂导致血管紧张素 I 形成的减少，从而产生更少量的血管紧张素 II。该活性肽激素的浓度降低是肾素抑制剂降压作用的直接原因。

已经开发了化合物，例如(INN 名称)阿利吉仑{(2S,4S,5S,7S)-5-氨基-N-(2-氨基甲酰基-2-甲基丙基)-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苄基]-8-甲基壬酰胺}，一种新的抗高血压药，其在血管紧张素 II 生物合成开始时干扰肾素-血管紧张素系统。

由于该化合物包含 4 个手性碳原子，因此合成对映异构纯的化合物是非常需要的。因此，需要能够更方便合成该复杂类型分子的改良的合成路线。

因此，本发明要解决的问题是提供新的合成路线和新的中间体，使此类化合物的合成方便并且高效。因此，本发明涉及制备合成药物活性化合物中有用的中间体的方法，所述的药物活性化合物特别是肾素抑制剂，例如包含 2,7-二烷基-4-羟基-5-氨基-8-芳基-辛酰胺骨架的肾素抑制剂，例如阿利吉仑或其可药用盐。

发明概述

在研究制备用于总合成肾素抑制剂、特别是包含 2,7-二烷基-4-羟基-5-

氨基-8-芳基-辛酰胺骨架的肾素抑制剂的替代中间体的过程中,以存在“内”双键和2个手性中心为特征的C-8分子被认为是关键底物。通式(I)的4-辛烯-1,8-二酸分子的合成是根据烯烃复分解策略进行的,其中关键的复分解反应应用了例如本文描述的钨金属卡宾络合物。

因此,所述的策略通过烯烃复分解反应步骤具有作为关键的共有特征的式(I)化合物的C-8辛-1,8-二酸骨架的集合。分子内和分子间的烯烃复分解方法可以用于组装此类C-8骨架,然后将其进一步制成式(I)的4-辛烯-1,8-二酸分子。因此,本发明涉及制备式(I)化合物的烯烃复分解方法,特别的是,其中式(I)化合物的C-8骨架或是通过交叉复分解(分子间的烯烃复分解)或是通过闭环复分解(分子内的烯烃复分解)反应来构建的。

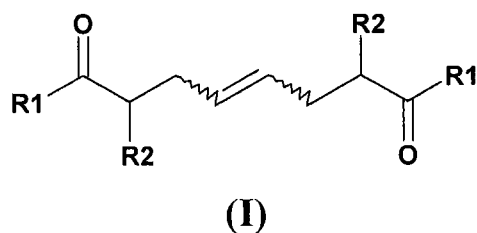
在这些烯烃复分解策略之一中,式(I)化合物的C-8骨架通过通式(II)的C-5二烯化合物的交叉复分解反应被构建为通式(III)的三烯。然后,通过不对称还原“外”双键引入手性中心,通过应用手性氢化催化剂产生式(I)化合物。该方法的分子内烯烃复分解变通实施方案也是可能的。在所述的变通实施方案中,式(I)化合物的C-8辛-1,8-二酸骨架是通过通式(IIa)的连接的双-C-5二烯化合物的闭环复分解来构建的。进一步的氢化和水解步骤产生式(I)化合物。

在另一个烯烃复分解策略中,替代的通式(IV)的C-5化合物的交叉复分解反应是合成式(I)化合物的C-8骨架的关键步骤。该方法的分子内烯烃复分解变通实施方案也是可能的。在所述的变通实施方案中,式(I)化合物的C-8辛-1,8-二酸骨架是通过通式(IVa)的连接的双-C-5二烯化合物的闭环复分解来构建的。随后的水解步骤产生式(I)化合物。

在进一步的实施方案中,本发明涉及通过本文描述的任何方法可获得的制备通式(I)化合物的产物,以及它们在制备肾素抑制剂、特别是包含2,7-二烷基-4-羟基-5-氨基-8-芳基-辛酰胺骨架的肾素抑制剂中的用途。另外,本发明的任何处理步骤可以单独或以合适的组合应用于合成肾素抑制剂、特别是包含2,7-二烷基-4-羟基-5-氨基-8-芳基-辛酰胺骨架的肾素抑制剂、例如阿利吉仑或其可药用盐。

发明详述

第一方面，本发明涉及制备式(I)化合物或其盐的方法



其中

R1 是 OR3 或 NR4R5;

R2 是 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基;

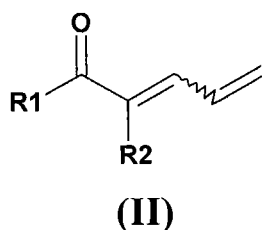
R3 是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基或 C₃₋₈ 环烷基，每个是未取代的或取代的；或者是 SiRR'R''，其中 R、R'和 R''相互独立地是 C₁₋₇ 烷基、芳基或苯基-C₁₋₄ 烷基；

R4 和 R5 独立地是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基或 C₃₋₈ 环烷基，每个是未取代的或取代的；

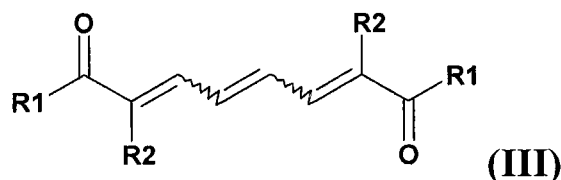
或者 R4 和 R5 可以一起形成 3 至 7 元含氮饱和的烃环，其可以包含一个或多个选自 N 或 O 的杂原子，其可以是未取代的或取代的；

所述的方法包括一个或多个以下步骤：

a) 将式(II)化合物或其盐进行交叉复分解，



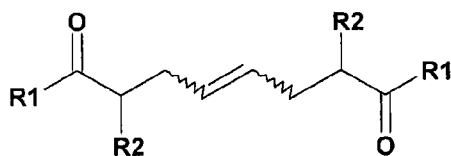
其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的，获得式(III)化合物或其盐，



其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的；

b) 将所述的式(III)化合物或其盐进行氢化，获得式(I)化合物或其盐。

在进一步的方面，本发明涉及式(I)化合物或其盐



(I)

其中

R1 是 OR3 或 NR4R5;

R2 是 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基;

R3 是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基或 C₃₋₈ 环烷基, 每个是未取代的或取代的; 或者是 SiRR'R'', 其中 R、R'和 R''相互独立地是 C₁₋₇ 烷基、芳基或苯基-C₁₋₄ 烷基;

R4 和 R5 独立地是氢、C₁₋₇ 烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄ 烷基、芳基或 C₃₋₈ 环烷基, 每个是未取代的或取代的;

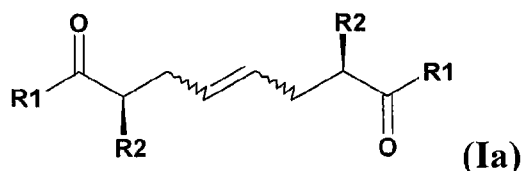
或者 R4 和 R5 可以一起形成 3 至 7 元含氮的饱和烃环, 其可以包含一个或多个选自 N 或 O 的杂原子, 其可以是未取代的或取代的。

在一个实施方案中, R2 是直链或支链的, 特别是支链的 C₁₋₇ 烷基, 例如 C₁₋₄ 烷基, 例如甲基、乙基或异丙基, 特别是异丙基。

在另一个实施方案中, R1 是 OR3, 其中 R3 是例如氢或 C₁₋₇ 烷基; 特别是氢、甲基或乙基。在一个实施方案中, R1 是例如 OH。

在另一个实施方案中, R1 是 NR4R5, 其中 R4 和 R5 是直链或支链的 C₁₋₇ 烷基, 例如正丁基或异丙基, 特别是异丙基。在另一个实施方案中, R4 和 R5 可以一起形成取代的或未取代的 3 至 7 元含氮的饱和烃环, 其可以包含一个或多个选自 N 或 O 的杂原子, 例如 1,3-噁唑烷-2-酮基环。

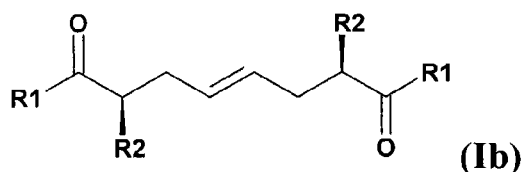
在一个实施方案中, 式(I)化合物或其盐具有以下立体化学



(Ia)

其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的, 特别是如先前对式(I)化合物所提及的那些实施方案中所定义的。

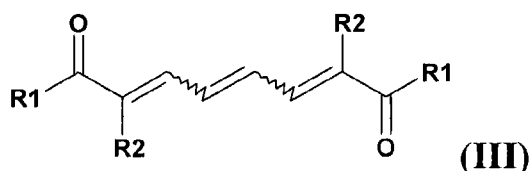
在另一个实施方案中, 式(I)化合物或其盐具有以下立体化学



其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的，特别是其中 R1 是 OH 并且 R2 是支链的 C₁₋₇ 烷基，例如异丙基。

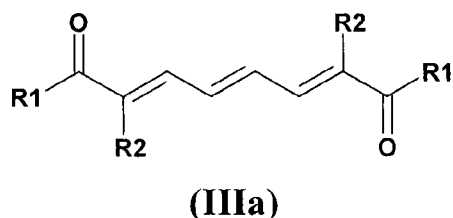
所有这些化合物是合成肾素抑制剂、特别是包含 2,7-二烷基-4-羟基-5-氨基-8-芳基-辛酰胺骨架的肾素抑制剂、例如阿利吉仑或其任何药用盐的关键中间体。

另一方面，本发明的主旨还涉及式(III)化合物或其盐，



其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的，特别是如先前对式(I)化合物所提及的那些实施方案中所描述的。

在一个实施方案中，式(III)化合物或其盐具有以下结构：



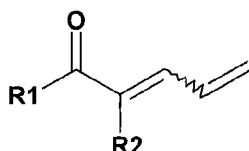
其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的，特别是式(IIIa)化合物或其盐，其中 R1 是 OH 并且 R2 是支链的 C₁₋₇ 烷基，例如异丙基。在另一个实施方案中，式(III)化合物是式(IIIa)化合物或其盐，其中 R1 是 NR₄R₅，特别是其中 R₄ 和 R₅ 是异丙基。在另一个实施方案中，R₄ 和 R₅ 可以一起形成取代的或未取代的 3 至 7 元含氮的饱和烃环，其可以包含一个或多个选自 N 或 O 的杂原子，例如哌啶或噁唑烷酮。

因此，在非常相关的方面，本发明涉及制备式(III)化合物或其盐的方法，



(III)

其中 R1 和 R2 如上定义的, 所述的方法包括以下步骤: 将式(II)化合物或其盐进行交叉复分解反应,

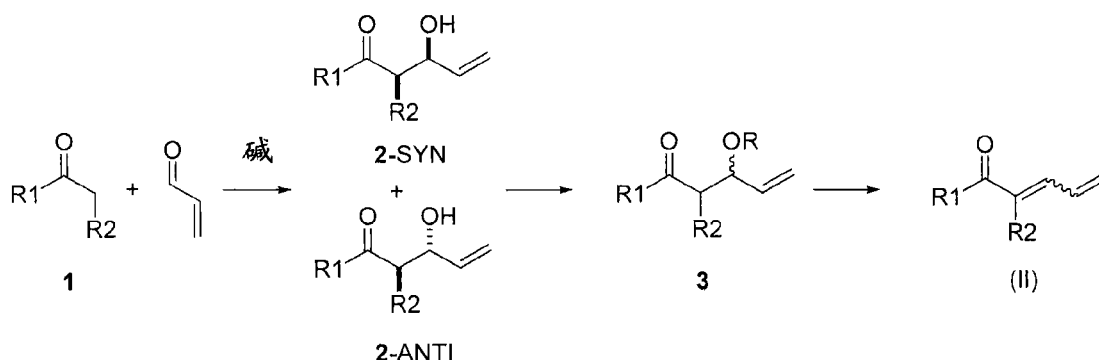


(II)

其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的, 获得式(III)化合物或其盐。

起始式(II)化合物或其盐可以容易地通过流程图 1 中所示的羟醛缩合方法来获得。

流程图 1

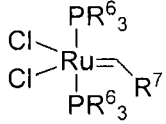
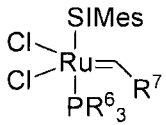
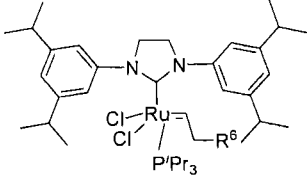
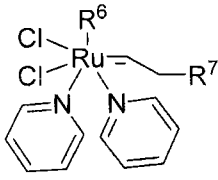
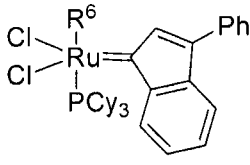
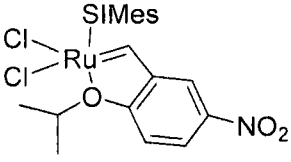


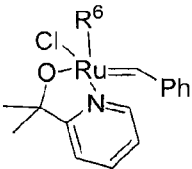
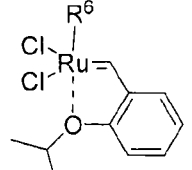
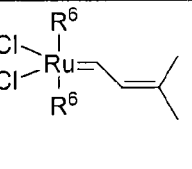
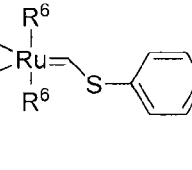
酮 1 的烯醇化物(其可以通过应用碱, 例如二异丙基酰胺锂、六甲基二硅基胺基锂、六甲基二硅基胺基钠、六甲基二硅基胺基钾或 2,2,6,6-四甲基哌啶(piperidide)锂制备)和丙烯醛的反应产生相应的 2-顺式和 2-反式羟醛加合物。例如根据标准方法通过甲磺酰化或甲苯磺酰化将羟基转化为良好的离去基团, 随后与碱、例如 NaOMe、KOMe、LiOMe 或 KO^tBu 反应进行消除, 得到式(II)化合物。在一个特别的实施方案中, 式(II)化合物, 其中 R1 = OEt 并且 R2 = ⁱPr 可以通过以下所述的顺序制备的。相应的甲磺酸酯中间体与 2 当量的 NaOMe 在室温下进行消除过夜可以获得例如 20:1 E/Z 比例的所述的式(II)的酯。

式(II)化合物或其盐的交叉复分解反应的处理步骤是与或不与添加的溶剂一起进行的, 在一个实施方案中, 其是与溶剂一起进行的。溶剂的实例包括烃例如己烷、庚烷、苯、甲苯和二甲苯; 氯代烃例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯苯和二氯苯; 醚类例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃和甲基叔丁基醚; 以及酯类例如乙酸乙酯、乙酸正丙酯和丁酸甲酯。溶剂的进一步的实例是甲苯、二氯甲烷或二氯乙烷, 在一个实施方案中, 溶剂是二氯甲烷。根据本领域众所周知的标准技术特别将溶剂脱气。所用的溶剂的量的范围可以是 0 至 150 mL/mmol 反应物(II), 例如范围是 1 至 100 mL/mmol 反应物(II), 例如范围是 1 至 50 mL/mmol 反应物(II), 特别是范围是 1 至 10 mL/mmol 反应物(II)。反应特别是在惰性气氛下进行的。本申请所用的术语“惰性”指的是不与任何反应物、溶剂或反应混合物的其它组分反应。此类惰性条件通常是通过应用惰性气体、例如二氧化碳、氮、氩、氦等气体来实现的。该处理步骤典型地是在温度范围为-10 至 150°C 下、例如在温度范围为 0 至 100°C 下、例如在温度范围为 20 至 80°C 下、特别是在温度范围为 40 至 80°C 下进行的。

正如美国专利申请号 20060030742 中描述的, 交叉复分解的复分解催化剂可以是任何多相或均相过渡金属化合物, 其能有效用于催化复分解反应, 并且适合于反应物中存在的官能团。特别是复分解催化剂是多相或均相过渡金属化合物, 选自元素周期表第 4 族(IVA)和第 6-10 族(VIA-10)的。术语“多相化合物”指的是与常见惰性支持物质(例如二氧化硅、氧化铝、二氧化硅-氧化铝、二氧化钛、氧化锆、碳等)混合、支持在其上面、与其离子交换、沉积在其上面或与其共沉淀的元素周期表第 4 族和第 6-10 族中的任何过渡金属或金属化合物。支持物质也可以是酸性或碱性大孔离子交换树脂。术语“均相化合物”指的是在反应混合物中可溶或部分可溶的任何第 4 族和第 6-10 族的过渡金属化合物。有效的复分解催化剂可以通过本领域技术人员众所周知的方法制备, 并且在化学杂志例如 Mol 等人, Catal. Today, 1999, 51, 289-99 和 PCT 申请号 02/00590、欧洲申请号 1 022 282 A2 和美国专利号 5,922,863、5,831,108 和 4,727,215 中描述。对于本发明的式(II)化合物或其盐的交叉复分解, 烯烃复分解催化剂是例如钨亚烷基

(alkylene)催化剂，特别是钌亚烷基催化剂例如：

	<p>1a, $R^6 =$ 环己烯基, $R^7 =$ Ph 1b, $R^6 =$ 环己烯基, $R^7 =$ CH₂Ph 1c, $R^6 =$ ⁱPr, $R^7 =$ C₅H₁₁ 1d, $R^6 =$ ⁱPr, $R^7 =$ C₇H₁₅ 1e, $R^6 =$ ⁱPr, $R^7 =$ CH₂Ph 1f, $R^6 =$ ⁱPr, $R^7 =$ CH₂SPh 1g, $R^6 =$ ⁱPr, $R^7 =$ CHCPh₂</p>
	<p>2a, $R^6 =$ 环己烯基, $R^7 =$ Ph 2b, $R^6 =$ ⁱPr, $R^7 =$ CH₂Ph 2c, $R^6 =$ ⁱPr, $R^7 =$ CH₂SPh 2d, $R^6 =$ Ph, $R^7 =$ CH₂Ph 2e, $R^6 =$ Tol, $R^7 =$ CH₂Ph 2f, $R^6 =$ 对-MeOC₆H₄, $R^7 =$ CH₂Ph 2g, $R^6 =$ C₇H₁₅, $R^7 =$ ⁱPr</p>
	<p>3a, $R^6 =$ C₄H₉ 3b, $R^6 =$ C₆H₁₃ 3c, $R^6 =$ Ph</p>
	<p>4a, $R^6 =$ IMes, $R^7 =$ Ph 4b, $R^6 =$ SIMes, $R^7 =$ Ph 4c, $R^6 =$ SIMes, $R^7 =$ C₆H₁₃</p>
	<p>5a, $R^6 =$ SIMes 5b, $R^6 =$ P(环己烯基)₃</p>
	<p>6a</p>

	<p>7a, $R^6 = P(\text{环己烯基})_3$ 7b, $R^6 = \text{SIMes}$ 7c, $R^6 = P(\textit{i}\text{Pr})_3$</p>
	<p>8a, $R^6 = P(\text{环己烯基})_3$ 8b, $R^6 = \text{SIMes}$</p>
	<p>9a, $R^6 = P(\text{环己烯基})_3$</p>
	<p>10a, $R^6 = P(\text{环己烯基})_3$</p>

其中术语 IMes 和 SIMes 分别表示 N,N'-双(菜基)咪唑-2-亚基和 3-双(菜基)咪唑啉-2-亚基配体, 并且其中术语 $\textit{i}\text{Pr}$ 、Ph 和 Tol 表示异丙基、苯基和甲基。

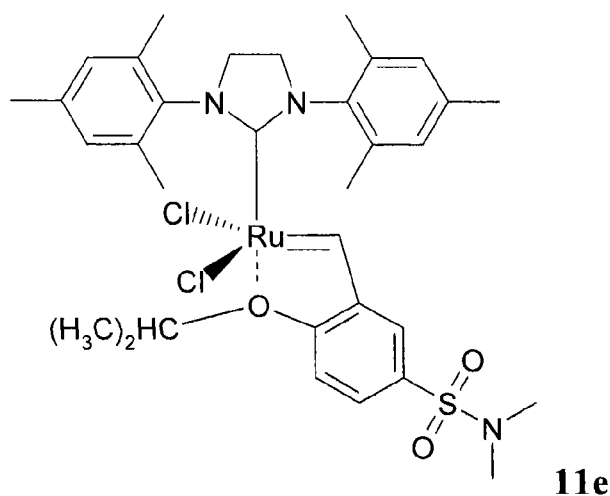
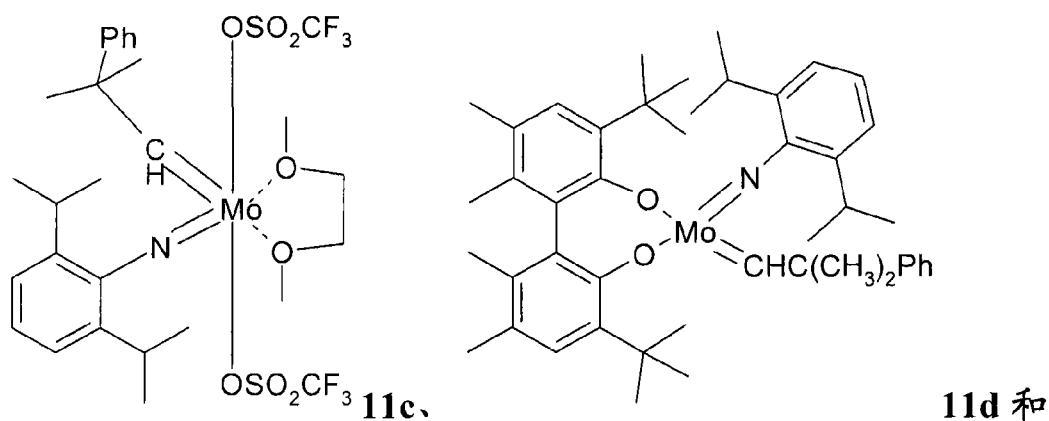
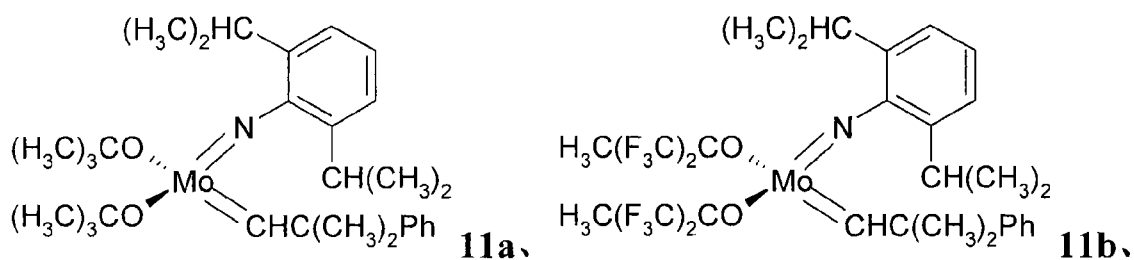
催化剂 1a(第一代格鲁布斯催化剂)购自 Sigma-Aldrich。第一代格鲁布斯催化剂的制备和应用在化学杂志中描述, 例如: Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2039; Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 100 和 Wilhelm, T. E.; Belderrain, T. R.; Brown, S. N.; Grubbs, R. H. *Organometallics* 1997, 16, 3867。催化剂 2a(第二代格鲁布斯催化剂)购自 Sigma-Aldrich。第二代格鲁布斯催化剂的制备和应用在化学杂志中描述, 例如: Scholl, M.; Ding, S. C.; Lee, W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* 1999, 1, 953; Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 2903; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Sanford, M. S.; Wilhelm, T. E.; Scholl, M.; Choi, T.-L.; Ding, S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 2546 和 Love, J. A.; Sanford, M. S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J.*

Am. Chem. Soc. 2003, 125, 10103。 催化剂 1b-g、2b-g 和 3a-c 的制备在美国专利 5,912,376 中描述。 催化剂 4a-c(第三代格鲁布斯催化剂)的制备和应用在化学杂志中描述, 例如: Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *Organometallics* 2001, 20, 5314 和 Love, J. A.; Morgan, J. P.; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 4035。 催化剂 5a、b 购自 Strem Chemicals。 并且它们的制备和应用在化学杂志中描述, 例如: Jafarpour, L.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* 1999, 18, 5416; Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L.; Nolan, S. P.; Schanz, H.-J. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 2204; Fürstner, A.; Guth, O.; Düffels, A.; Seidel, G.; Liebl, M.; Gabor, B.; Mynott, R. *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 4811; Fürstner, A.; Schlede, M. *Adv. Synth. Catal.* 2002, 344, 657 和 Opstal, T.; Verpoort, F. *New J. Chem.* 2003, 27, 257。

催化剂 6a 的制备和应用在化学杂志中描述, 例如: Grela, K.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 4038; Michrowska, A.; Bujok, R.; Harutyunyan, S.; Sashuk, V.; Dolgonos, G.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 9318 和 Harutyunyan, S.; Michrowska, A.; Grela, K. *Catalysts for Fine Chemical Synthesis*(精细化学合成的催化剂); Roberts, S. M., Whittall, J., Mather, P., McCormack, P., Eds.; Wiley-Interscience: New York 2004; 第 3 卷, 169。 催化剂 7a-c 的制备在化学杂志中描述, 例如: Van der Schaaf, P. A.; Mühlebach, A.; Hafner, A.; Kolly, R. 催化剂 8a(第一代 Hoveyda-格鲁布斯催化剂)和 8b(第二代 Hoveyda-格鲁布斯催化剂)购自 Sigma-Aldrich, 并且它们的制备和应用在化学杂志中描述, 例如: Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 791; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 8168 和 Nicola, T.; Brenner, M.; Donsbach, K.; Kreye, P. *Org. Proc. Res. Dev.* 2005, 9, 513。 催化剂 10a 购自 Strem Chemicals, 并且其制备和应用在化学杂志中描述, 例如: Van der Schaaf, P. A.; Kolly, R.; Kirner, H.-J.; Rime, F.; Mühlebach, A.; Hafner, A. *J. Organomet. Chem.* 2000, 606, 65 和

Katayama, H.; Nagao, M.; Ozawa, F. *Organometallics*, 2003, 22, 586.

替代的催化剂是例如 11a-e, 其是从 Strem 或 Aldrich 可商购获得的。



在一个实施方案中, 钌亚烷基催化剂是 2a(第二代格鲁布斯催化剂)、2g、4b 和 6a; 例如 2a 和 2g; 特别是 2a。

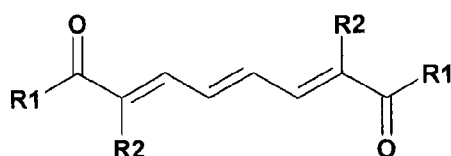
本方法中典型地所用的复分解催化剂的量的范围可以是 0.01(s/c 10000/1)至 10%mol(s/c 10/1), 例如 0.05(s/c 2000/1)至 5%mol(s/c 5/1), 例如 0.05(s/c 2000/1)至 1%mol(s/c 100/1), 特别是 0.05(s/c 2000/1)至 0.5%mol(s/c 200/1)。

通过应用特别的添加剂、例如三乙胺、吡啶或 AsPh_3 也可能影响所用的复分解催化剂的性质。

本发明的交叉复分解步骤包括单次或分步加入复分解催化剂。在一个特别的实施方案中，催化剂的 CH_2Cl_2 溶液(例如 0.05%mol)可以在 30-50°C 下分数份例如 4 份、在 1 至 3 小时内加入至式(II)的二烯中，其中 $\text{R}_1 = \text{OEt}$ 并且 $\text{R}_2 = \text{iPr}$ 。标准转化可以在例如 4 小时后观察到；在加入每份催化剂后在不同时间点采集反应混合物，可以观察到非常快的起始反应速率。为了方便的目的是，优选单次加入复分解催化剂。

交叉复分解反应通常在反应时间为 0.5 至 48 小时后完成。反应完成后，通过本领域技术人员众所周知的数种纯化方法可以将式(III)反应产物从反应混合物中分离出来，所述的纯化方法包括但不限于结晶、蒸馏、萃取等。例如，如果反应产物是挥发性的，可以通过蒸馏将产物从反应混合物中分离出来。

原则上，式(II)化合物或其盐的交叉复分解反应可以产生通式(III)的任何可能的三烯立体异构体(E,E,E / Z,Z,Z / E,E,Z / E,Z,Z / Z,E,Z 和 E,Z,E)的混合物。本发明的交叉复分解反应的 E/Z 选择性非常高。因此，在进一步的实施方案中，本发明提供了立体选择合成式(IIIa)的 E,E,E 三烯或其盐的方法，

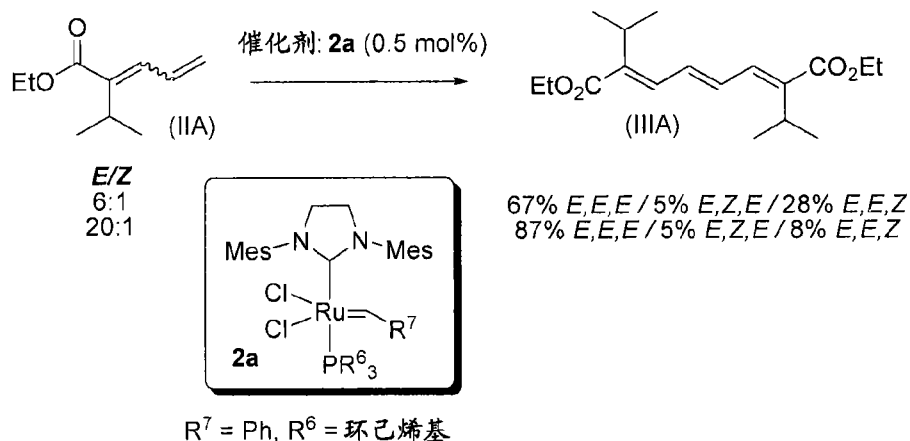


(IIIa)

其中 R_1 和 R_2 如式(I)化合物所定义的。

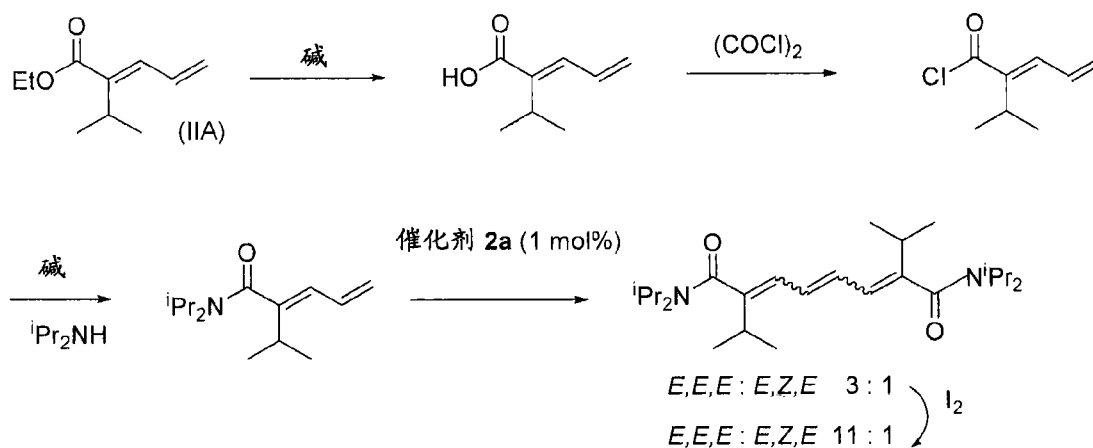
如流程图 2 中详述的，在一个实施方案中，式(II)化合物(其中 $\text{R}_1 = \text{OEt}$ 并且 $\text{R}_2 = \text{iPr}$)的 6:1 E/Z 混合物的交叉复分解提供了 67:5:28 E,E,E:E,Z,E:E,E,Z 比例的相应的式(III)化合物。在另一个实施方案中，所述的式(I)化合物(其中 $\text{R}_1 = \text{OEt}$ 并且 $\text{R}_2 = \text{iPr}$)的 20:1 E/Z 混合物提供了 87:5:8 E,E,E:E,Z,E:E,E,Z 比例的相应的式(III)化合物。

流程图 2



可以将通式(III)的三烯异构体混合物进行本领域技术人员众所周知的异构化反应条件(例如 Feliu, A. L.; Seltzer, S. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 447)。其中一些通过以下具体的实例来举例说明,但是这些通常是适用的并且不局限于这些实例。此类标准异构化条件可以提供进一步改变通过应用本发明方法可获得的式(III)化合物或其盐的异构体比例的方法。在一个实施方案中,式(II)的 E 化合物(其中 $R1 = N^iPr_2$ 并且 $R2 = ^iPr$)的交叉复分解可以提供例如 3:1 E,E,E:E,Z,E 比例的相应的式(III)化合物。用己烷中的碘处理所述产生的三烯混合物可以获得例如 11:1 比例的 E,E,E:E,Z,E 混合物,如流程图 3 所示。

流程图 3



在另一个实施方案中,式(III)化合物(其中 $R1 = OEt$ 并且 $R2 = ^iPr$)的异构体混合物也可以用碘处理,以获得(E,E,E)/(E,E,Z)/(Z,E,Z)异构体、例如 4:4:1 的一致混合物,不依赖于起始混合物的组成(表 1)。

表 1

项目	%E,E,E	%E,Z,E	%E,E,Z	%Z,E,Z
1	12 - 38	9 - 2	79 - 47	0 - 13
2	11 - 39	0 - 0	39 - 45	50 - 16
3	18 - 40	12 - 2	70 - 46	0 - 12
4	100 - 40	0 - 0	0 - 45	0 - 15

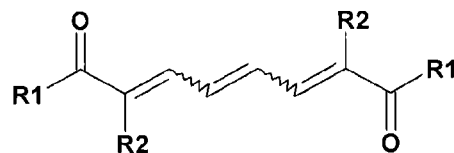
最初数值表示特定非对映异构体的最初百分数，第二个数值是将其在 I₂/己烷中搅拌 24 小时后混合物中非对映异构体的百分数。

在另一个相关方面，本发明涉及制备式(I)化合物或其盐的方法，



(I)

其中 R1 和 R2 如以上式(I)化合物所定义的，所述的方法包括以下步骤：
将式(III)化合物或其盐进行氢化，

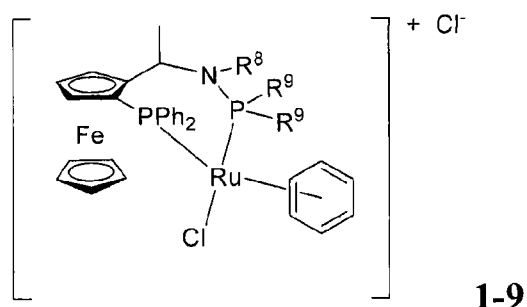


(III)

其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的，获得式(I)化合物或其盐。

因此，本发明方法的一个实施方案包括以下步骤：将由式(II)化合物或其盐可以获得的式(III)化合物或其盐(如上述)进一步反应，以获得式(I)化合物或其盐。

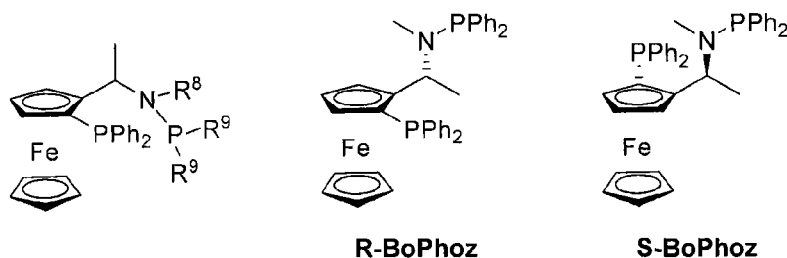
因此，本发明提供了氢化式(III)化合物或其盐(其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的)的方法，通过将所述的化合物在催化剂的存在下与氢接触，所述的催化剂包括作为活性金属的至少一种周期表过渡族 VIII 的金属(单独或与周期表过渡族 I 或 VIII 的至少一种金属一起)。特别是，催化剂包括例如作为活性金属的铈或钕。对于本发明的式(III)化合物或其盐的选择性氢化，氢化催化剂是例如钕催化剂，特别是钕催化剂，例如：



 催化剂

1	[(S)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = \text{Me}, R^9 = \text{Ph}$
2	[(S)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = \text{Me}, R^9 = \text{对-氟苯基}$
3	[(S)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = \text{Me}, R^9 = \text{3,5-二氟苯基}$
4	[(R)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = \text{Me}, R^9 = \text{(R)-binol}$
5	[(R)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = \text{Me}, R^9 = \text{(S)-binol}$
6	[(S)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = \text{Me}, R^9 = \text{对-CF}_3 \text{ 苯基}$
7	[(R)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = \text{Bn}, R^9 = \text{Ph}$
8	[(R)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl	$R^8 = \text{(R)-苄乙基}, R^9 = \text{Ph}$
9	(S)-BoPhoz RuCl ₂ dmf	$R^8 = \text{Me}, R^9 = \text{Ph}$

其中 BoPhoz 表示通式(V)的配体, 并且 binol 表示 2,2'-二羟基-1,1'-二萘基。



Rh 络合物中 BoPhoz 配体的制备和应用在以下文献中描述: Boaz, N. W.; Debenham, S. D.; Mackenzie, E. B.; Large, S. E. *Org. Lett.* 2002, 4,

2421; Boaz, N. W.; Debenham, S. D.; Large, S. E.; Moore, M. K. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 3575; Jia, X.; Li, X.; Lam, W. S.; Kok, S. H. L.; Xu, L.; Lu, G.; Yeung, C.-H.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, 15, 2273 和 Boaz, N. W.; Large, S. E.; Ponasik, J. A., Jr.; Moore, M. K.; Barnette, T.; Nottingham, W. D. *Org. Process Res. Dev.* 2005, 9, 472.

BoPhoz 配体的钌络合物在不对称氢化官能化的酮中的用途最近在以下文献中描述: Boaz, N. W.; Ponasik, J. A., Jr.; Large, S. E. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4033.

在一个实施方案中,本发明中所用的氢化催化剂选自: [(S)-对-氟苯基 MeBoPhoz RuCl(苯)]Cl(2)、[(S)-3,5-二氟苯基 MeBoPhoz RuCl(苯)]Cl(3)、[(S)-对-CF₃ 苯基 MeBoPhoz RuCl(苯)]Cl(6)、[(R)-BnBoPhoz RuCl(苯)]Cl(7) 和 [(R)-苯乙基-(R)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl(8); 特别是 [(S)-3,5-二氟苯基 MeBoPhoz RuCl(苯)]Cl(3) 和 [(R)-苯乙基-(R)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl(8)。

本方法中典型地所用的催化剂的量的范围可以是 0.01 至 10%mol, 在一个实施方案中是 0.05 至 5%mol, 在另一个实施方案中是 0.05 至 2%mol, 在另一个实施方案中是 0.05 至 1%mol。

氢化可以在氢气压力下进行,所述的氢气压力的范围是 1 至 400 巴, 在一个实施方案中是 1 至 300 巴, 在另一个实施方案中是 10 至 150 巴。在一个实施方案中,反应温度的范围是 20 至 200°C, 在另一个实施方案中是 20 至 100°C, 并且在进一步的实施方案中是 20 至 80°C。

通过应用特别的添加剂、例如三乙胺、甲醇钠或氟硼酸也可能影响所用的氢化催化剂的性质。

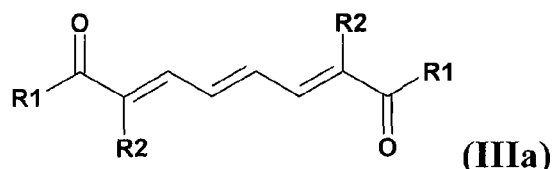
氢化反应通常在反应时间为 1 至 48 小时后完成。反应完成后,如上述那样,通过本领域技术人员众所周知的数种纯化方法可以将反应产物从反应混合物中分离出来。

在另一个相关方面,本发明涉及制备式(I)化合物或其盐的方法,



(I)

其中 R1 和 R2 如以上式(I)化合物所定义的,所述的方法包括以下步骤:
将式(IIIa)化合物或其盐进行氢化,



(IIIa)

其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的,获得式(I)化合物或其盐。

在一个实施方案中,式(IIIa)化合物或其盐的氢化反应是在以上对于式(III)化合物所提及的相同条件下进行的。

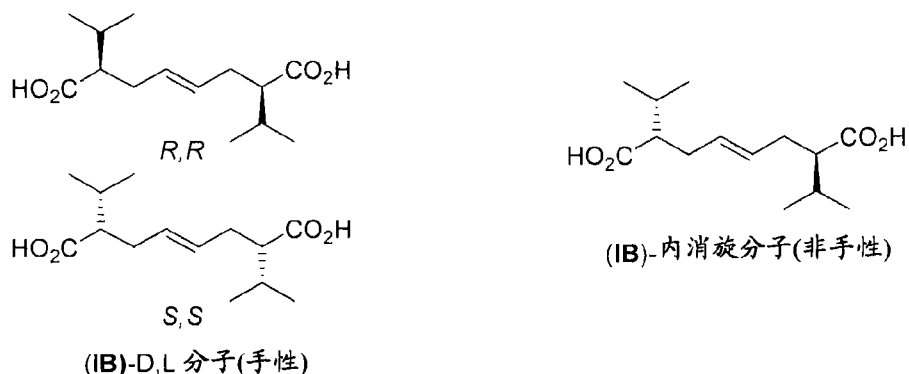
在一个实施方案中,本发明提供了氢化式(IIIa)化合物(其中 R1 = OH 并且 R2 = 异丙基)的方法。根据本领域众所周知的方法和本文所描述的方法,所述的新的二羧酸(其也是本发明的一个实施方案)可以通过式(IIIa)的三烯酯(其中 R1 = OEt 和 R2 = 异丙基)的水解反应获得。所述的三烯酯可以由上述的交叉复分解反应获得。特别的是,在碱性水解条件下,可以将式(IIIa)的(E,E,E)-三烯(其中 R1 = OR3 例如 OEt 并且 R2 = 异丙基)转化为相应的(E,E,E)-双酸。特别的是,所述的三烯酯可以溶于例如 THF/MeOH 的 1:1 混合物中,用碱(例如 2M LiOH)处理,并且在 60-100°C(例如 80°C)下搅拌过夜,得到所述的(E,E,E)-双酸(流程图 4)。

流程图 4



通式(III)和(IIIa)化合物的氢化反应的非对映立体选择性是高的。在一个实施方案中,式(IIIa)化合物(其中 R1 = OH 并且 R2 = 异丙基)的氢化反应可以提供例如 7:1 dl:内消旋的相应的式(I)化合物。(IB)-D,L 和(IB)-内消旋的分离可以例如通过本领域技术人员众所周知的数种方法经由非对映异

构体盐的重结晶来实现(例如 Kozma, D. *CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation*(通过非对映异构体盐形成进行旋光拆分手册), CRC Press, 2002)。



因此,本发明提供了一种方法,其中式(III)的三烯化合物或其盐是在烯烃氢化催化剂存在下、以化学选择性和非对映立体选择性方式进行氢化的,从而获得式(I)化合物或其盐,特别是式(Ia)化合物或其盐,或式(Ib)化合物或其盐,其中 R1 和 R2 如上述定义的,特别是其中 R1 和 R2 取代基如以上实施方案中所提及的。

通常,包含多重键的化合物的选择性氢化是具有挑战性的。所需的产物是,如果有的话,连同不需要的更高或更完全饱和的产物一起获得的。

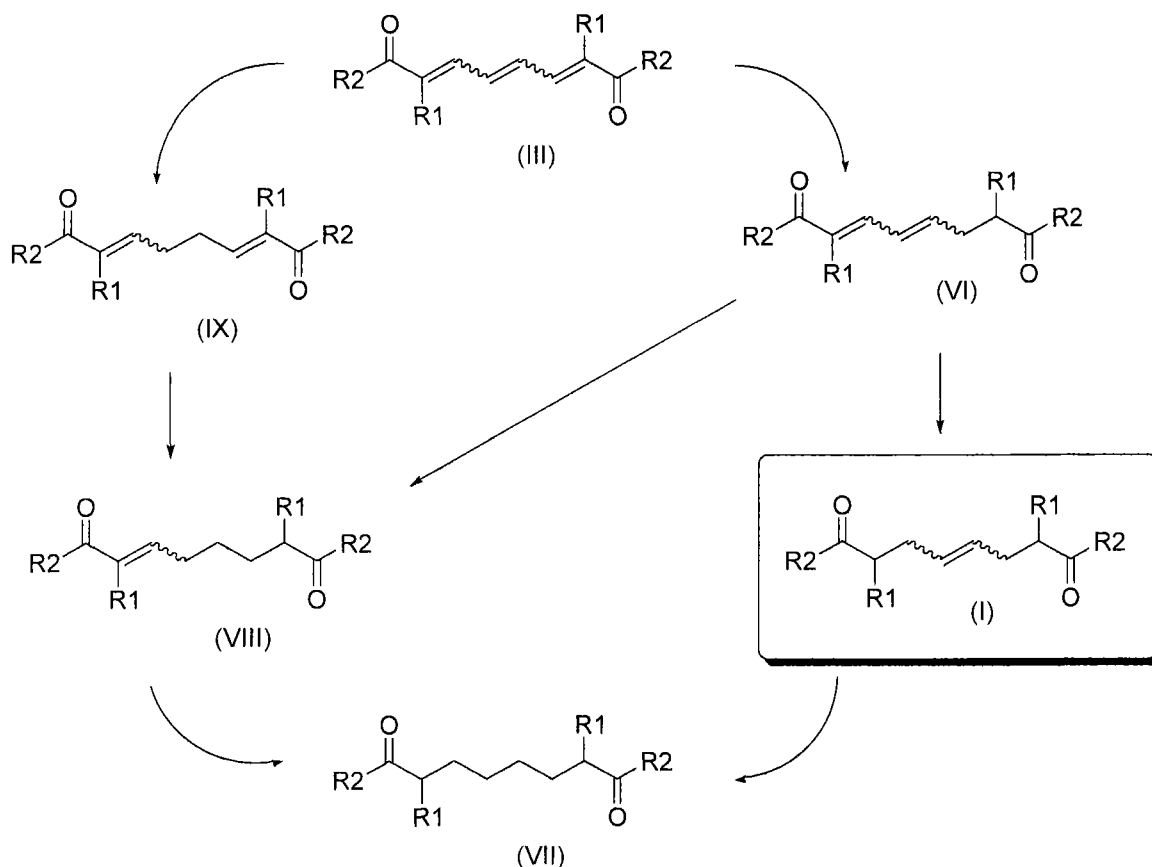
α,β -不饱和酸的选择性氢化的方法在文献中报道。通过应用 BINAP-Ru(II)二羧酸酯络合物来进行数种 α,β -不饱和羧酸的不对称氢化在化学杂志中描述,例如: Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7117; Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3174; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Inorg. Chem.* 1988, 27, 566; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7189; Ashby, M. T.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 589; Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4053; Takaya, H.; Ohta, T.; Inoue, S.; Tokunaga, M.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Org. Synth.* 1993, 72, 74 和 Zhang, X.; Uemura, T.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Takaya, H. *Synlett* 1994, 501。在过去的十年中已经引入了大量新的二芳基膦配体,从而改善了 α,β -不饱和酸的氢化。P-Phos 型的阻转异构体二膦表现得特别成功,如以下描

述: Chan, A. S. C.; Chen, C.-C.; Yang, T. K.; Huang, J. H. *Inorg. Chim. Acta* 1995, 234, 95; Chen, C.-C.; Huang, T.-T.; Ling, C.-W.; Cao, R.; Chan, A. S. C.; Wong, W. T. *Inorg. Chim. Acta* 1998, 270, 247; Pai, C.-C.; Lin, C.-W.; Lin, C.-C.; Chen, C.-C.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 11513; Qiu, L.; Qi, J.; Pai, C.-C.; Chan, S.; Zhou, Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* 2002, 4, 4599 和 Pai, C.-C.; Li, Y.-M.; Zhou, Z.-Y.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2789。α,β-不饱和内酯和α,β-不饱和酯的不对称氢化分别在以下化学杂志中描述, 例如: Ohta, T.; Miyake, T.; Seido, N.; Kumobayashi, H.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 357 和 Tang, W.; Wang, W.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2003, 42, 943。α,β-不饱和内酰胺的不对称氢化在化学杂志中描述, 例如: Schmid, R.; Broger, E. A.; Cereghetti, M.; Cramer, Y.; Foricher, J.; Lalonde, M.; Müller, R. K.; Scalone, M.; Schoettel, G.; Zutter, U. *Pure Appl. Chem.* 1996, 68, 131。

本发明提供一种方法, 通过应用本文提及的适合的氢化催化剂将式(III)的三烯或其盐进行化学和非对映立体选择性氢化, 其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的, 特别是上述实施方案中的那些 R1 和 R2 取代基。

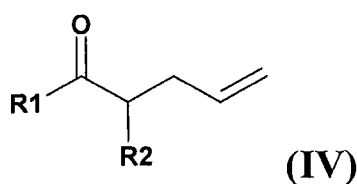
原则上式(III)的三烯的氢化是通过流程图 5 中所示的多种途径来进行的。

流程图 5



取决于每个双键的反应性和反应条件，可以获得产物(I)或(VI)-(IX)或其混合物。本发明者已经发现式(III)的三烯的“外”双键的化学选择性不对称还原是可以实现的，例如，通过应用钨催化剂，特别是包含至少一个BoPhoz配体的钨催化剂。BoPhoz家族配体，其是由Boaz等人开发的基于二茂铁基的配体(Boaz, N. W.; Large, S. E.; Ponasik, J. A., Jr.; Moore, M. K.; Barnette, T.; Nottingham, W. D. *Org. Process Res. Dev.* 2005, 9, 472)，对于高对映选择性氢化反应显示出能提供重要手段(Boaz, N. W.; Debenham, S. D.; Mackenzie, E. B.; Large, S. E. *Org. Lett.* 2002, 4, 2421)。

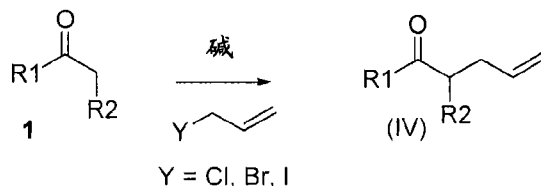
本发明还涉及作为替代路线的用于制备式(I)化合物或其盐(其中R1和R2如上所定义的)的方法，所述的方法包括将式(IV)化合物或其盐进行交叉复分解反应，



其中R1和R2如式(I)化合物所定义的，以获得式(I)化合物或其盐。

特别的是，R1 和 R2 的定义如上所描述的。

如流程图 1 所示，起始式(IV)化合物或其盐可以容易地通过酮 1 的烷基化而获得。



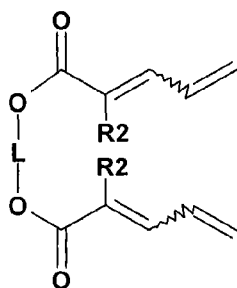
酮 1 的烯醇化物(其可以通过应用碱，例如二异丙基酰胺锂、六甲基二硅基胺基锂、六甲基二硅基胺基钠、六甲基二硅基胺基钾或 2,2,6,6-四甲基哌啶锂)和烯丙基卤化物(例如烯丙基溴)的反应可以产生式(IV)化合物。

在用于制备式(I)化合物的复分解方法的一个特别的实施方案中，起始式(IV)化合物(其中 R1 = (S)-4-苄基-2-噁唑烷酮)可以通过以下所述的反应制备。然后，将产生的式(IV)化合物进行交叉复分解反应，产生相应的式(I)化合物。根据本领域技术人员众所周知的方法，通过水解，例如用 LiOH/H₂O₂ 处理，随后用亚硫酸氯处理，然后与醇(例如 MeOH 或 EtOH)反应，还可以将所述的式(IV)化合物转化为酯衍生物，例如 R1 = OMe 或 OEt。

式(IV)化合物或其盐(其中 R1 和 R2 如以上所定义的)的交叉复分解反应特别是在式(II)化合物的实施方案中所提及的相同条件下进行的。因此，在之前的交叉复分解方法中描述的特别实施方案也是该替代交叉复分解方法的特别实施方案。在一个实施方案中，钌亚烷基催化剂选自 2a、2b、2d-f、3a-c、4a-b、5b、6a；特别是 2d、2f、4a、5b 和 6。

本发明另一个重要方面涉及制备式(I)化合物或其盐的方法，其中复分解步骤以分子内方式发生。因此，第一个复分解方法的分子内方式也是本发明的一个实施方案。特别的是，本发明还涉及制备式(I)化合物或其盐的方法，其中 R1 和 R2 如以上描述的，所述的方法包括一个或多个以下步骤：

a) 将式(IIa)化合物或其盐进行交叉复分解反应，

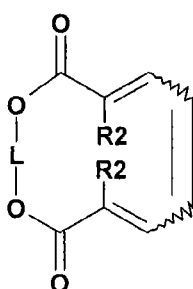


(IIa)

其中

L是通过1至6个碳骨架连接两个氧原子的连接体，

R2如式(I)化合物所定义的，以获得式(IIIb)化合物或其盐，



(IIIb)

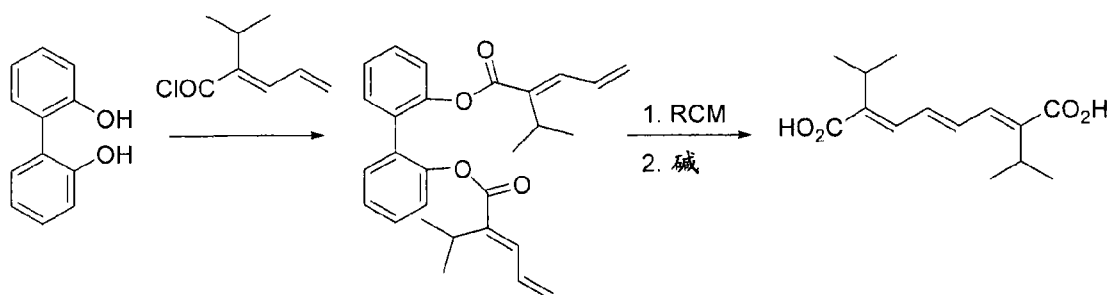
其中 L 和 R2 如所述的式(IIa)化合物所定义的；

b) 通过将所述的式(IIIb)化合物或其盐进行氢化，随后水解，或者是进行水解，随后氢化，将所述的式(IIIb)化合物或其盐转化为式(I)化合物或其盐。

在另一个实施方案中，所述方法的第二步包括式(IIIb)化合物或其盐的水解，随后氢化，获得式(I)化合物或其盐。

如流程图6所示，在本方法的一个特别的实施方案中，通过以下四个步骤方案，可以将起始式(II)化合物(其中 R1 = OH 和 R2 = 异丙基)转化为式(III)化合物。第一步，可以将所述的式(III)化合物转化为式(III)的酰氯，例如通过用草酰氯处理。接着，可以将所述的酰氯与 2,2'-联苯基二醇反应，产生相应的式(IIa)化合物，然后将其进行闭环复分解反应，例如通过应用格鲁布斯第二代催化剂，获得式(IIIb)化合物。最后，根据本领域技术人员众所周知的方法，将式(IIIb)化合物碱水解可以获得式(III)化合物，其中 R1 = OH 并且 R2 = 异丙基。从而通过上述的氢化反应可以完成将所述的化合物转化为式(I)化合物。

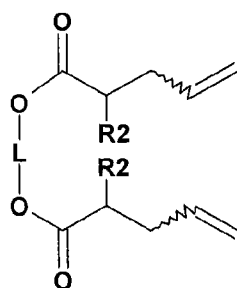
流程图 6



式(IIa)化合物或其盐(其中 R1 和 R2 如以上式(I)化合物所定义的)的闭环复分解反应特别是在式(II)化合物中所提及的相同条件下进行的。因此，在第一个交叉复分解方法中描述的特别实施方案也是该第一个闭环复分解方法的特别实施方案。在一个实施方案中，钌亚烷基催化剂是格鲁布斯第二代催化剂。

类似地，第二个复分解方法的分子内方式也是本发明的一个实施方案。特别是，本发明还涉及制备式(I)化合物或其盐的方法，其中 R1 和 R2 如以上描述的，所述的方法包括一个或多个以下步骤：

a) 将式(IVa)化合物或其盐进行交叉复分解反应，

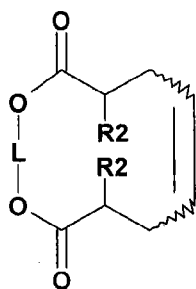


(IVa)

其中

L 是通过 1 至 6 个碳骨架连接两个氧原子连接体，

R2 如式(I)化合物所定义的，以获得式(Ic)化合物或其盐



(Ic)

其中 L 和 R2 如所述的式(IVa)化合物所定义的;

b) 通过水解反应将所述的式(Ic)化合物或其盐转化为式(I)化合物或其盐。

式(IVa)化合物或其盐(其中 R1 和 R2 如式(I)化合物所定义的)的闭环复分解反应特别是在式(IV)化合物中所提及的相同条件下进行的。因此,在第二个交叉复分解方法中描述的特别实施方案也是该第二个闭环复分解方法的特别实施方案。在一个实施方案中,钪亚烷基催化剂是 2a。

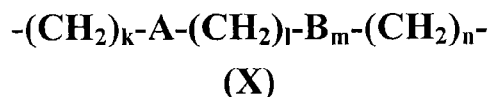
式(IIa)、(IIIb)、(IVa)和(Ic)化合物的连接体如本文所定义的,并且例如选自:

a) 未取代的或取代的 C₁₋₆ 亚烷基链,特别是 C₄₋₆ 亚烷基链

b) 未取代的或取代的 C₄₋₈ 亚环烷基(cycloalkylene),特别是 C₆₋₈ 亚环烷基

c) 未取代的或取代的亚杂环基(heterocyclylene),特别是 N-(未取代的或取代的)芳基吡咯烷亚基或 N-(未取代的或取代的)芳基吡咯烷二酮亚基

d) 式(X)的二基



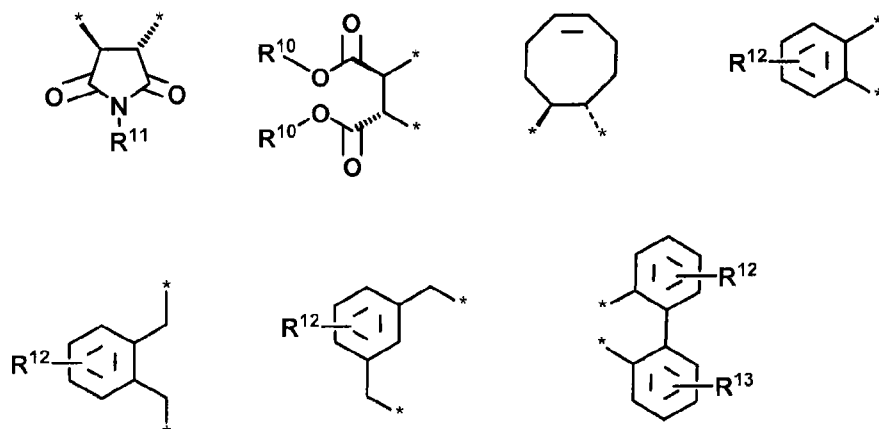
其中

k、l 和 n 独立地是 0、1 或 2;

m 是 0 或 1;

A 和 B 独立地是未取代的或取代的芳基或杂芳基,例如苯基;独立地在邻位、对位或间位连接,特别是间位或邻位连接。在一个实施方案中,式(X)的二基是 -A-(CH₂)_l-B_m- 或 -(CH₂)_k-A-(CH₂)_l-, 特别是 -CH₂-A-CH₂- 或 -A-或 -A-B-。

特别的是,式(IIa)、(IIIb)、(IVa)和(Ic)化合物的连接子体选自以下基团,其中星号(*)表示与氧原子之一连接的点,



并且其中

R¹⁰ 是氢、C₁₋₇烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄烷基、芳基或 C₃₋₈环烷基，每个是未取代的或者被以下基团取代：卤素、二烷基氨基、硝基、卤素-C₁-C₇烷基、C₁-C₇烷基、C₁-C₇烷氧基、卤素-C₁-C₇烷氧基例如三氟甲氧基或 C₁-C₇烷氧基-C₁-C₇烷氧基；

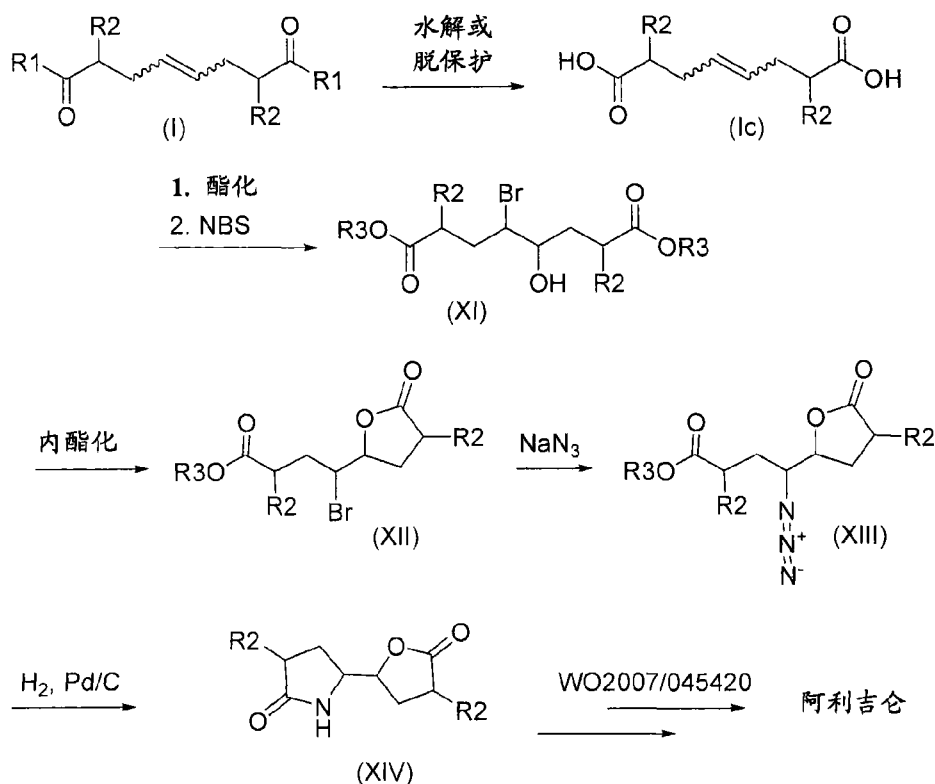
R¹¹ 是 C₁₋₇烷基、苯基-或萘基-C₁₋₄烷基、芳基或 C₃₋₈环烷基，每个是未取代的或者被以下基团取代：卤素、二烷基氨基、硝基、卤素-C₁-C₇烷基、C₁-C₇烷基、C₁-C₇烷氧基、卤素-C₁-C₇烷氧基例如三氟甲氧基和 C₁-C₇烷氧基-C₁-C₇烷氧基；并且

R¹² 和 R¹³ 独立地选自氢、卤素、二烷基氨基、硝基、卤素-C₁-C₇烷基、C₁-C₇烷基、C₁-C₇烷氧基、卤素-C₁-C₇烷氧基例如三氟甲氧基和 C₁-C₇烷氧基-C₁-C₇烷氧基。

每个以上提及的烯烃复分解策略都可以独立用于制备肾素抑制剂、例如阿利吉仑的方法中。

可以将式(I)化合物或其盐转化为阿利吉仑或其盐。如流程图 7 所示，可以将起始式(I)化合物转化为式(XIV)化合物。

流程图 7

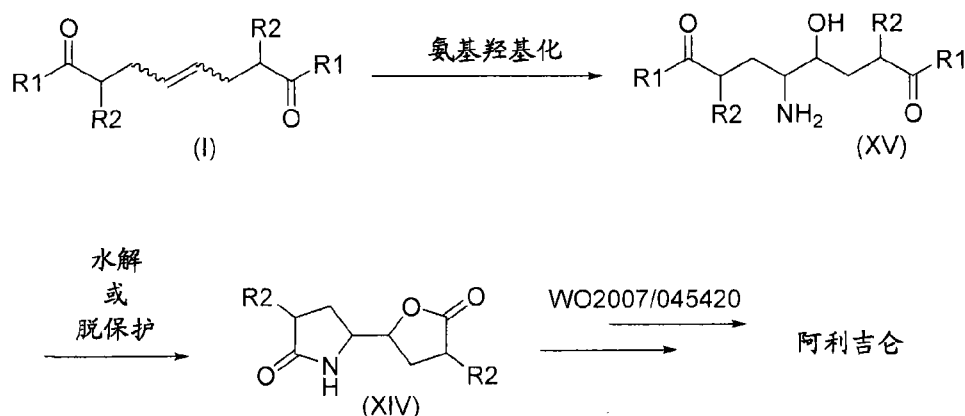


根据流程图 7, 通过本领域技术人员众所周知的水解或脱保护方法, 将所述的式(I)化合物或其盐(其中 R1 和 R2 如以上所定义的)转化为式(Ic)化合物。这些方法的标准条件例如在以下文献的相关章节中描述: J. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry(有机化学中的保护基)”, Plenum Press, London and New York 1973, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基)”, 第三版, Wiley, New York 1999 以及 Richard C. Larock, “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations(综合有机转化: 官能团制备手册)”, 第二版, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000。然后, 可以将式(Ic)化合物或其盐转化为式(XI)化合物或其盐(其中 R3 如以上所定义的), 例如通过用 MeI 和 K₂CO₃(R3 = Me)处理, 随后用 N-溴琥珀酰亚胺处理。接着, 内酯化和随后用叠氮化物置换溴化物(例如通过应用叠氮化钠)可以获得式(XIII)的叠氮基内酯或其盐。式(XIII)的叠氮基内酯或其盐的氢化(例如在钯炭的存在下用氢)可以获得式(XIV)的内酯-内酰胺或其盐。最后, 式(XIV)的内酯-内酰胺或其盐(其中 R2 如式(I)化合物所定义的, 特别是 R2 是异丙基)可以用于合成肾素抑制剂, 特别是包含 2,7-二烷基-4-

羟基-5-氨基-8-芳基-辛酰胺骨架的肾素抑制剂，例如阿利吉仑或其盐，如 WO2007/045420 中，特别是权利要求和实施例中所描述的。

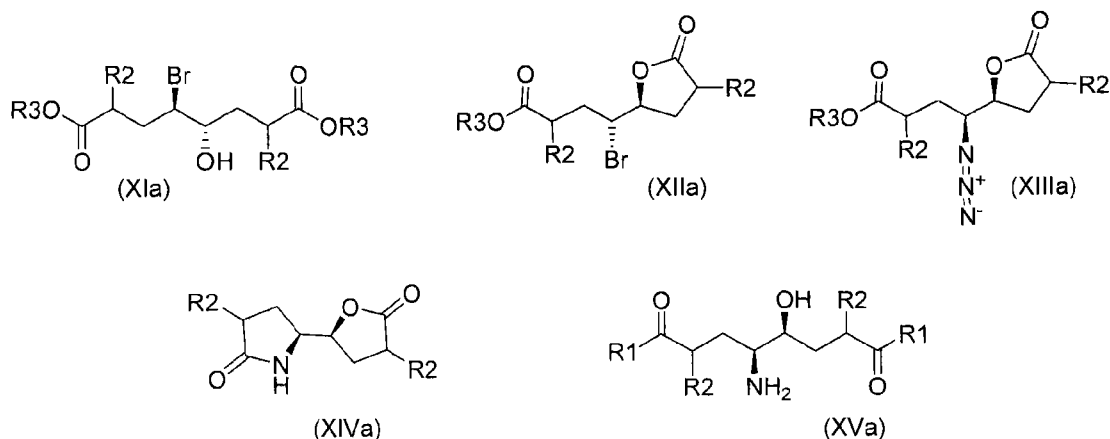
可选择的是，如流程图 8 中所描述的，将式(I)化合物或其盐可以转化为关键的式(XIV)的内酯-内酰胺或其盐。

流程图 8



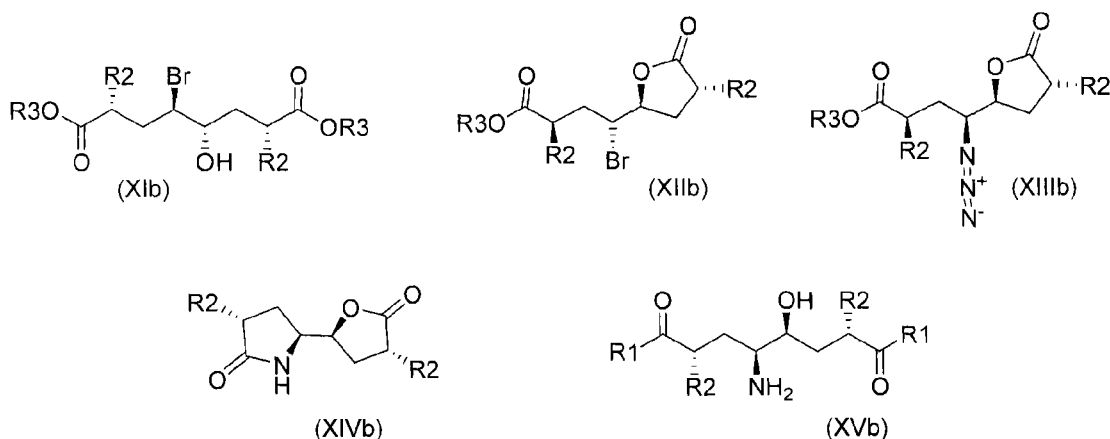
特别的是，可以将式(I)化合物或其盐(其中 R1 和 R2 如以上所定义的)首先例如在夏普勒斯条件(M. A. Andersson, R. Epple, V. V. Fokin 和 K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 472, 2002)下进行氨基羟基化。在氨基羟基化后，通过水解或脱保护，可以将产生的式(XV)的氨基醇或其盐(其中 R1 和 R2 如以上所定义的)转化为式(XIV)的内酯-内酰胺或其盐。式(XV)化合物或其盐(其中 R1 和 R2 如以上所定义的)的脱保护步骤可以在标准条件下进行，并且在以下文献的相关章节中描述，例如：J. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry(有机化学中的保护基)”，Plenum Press, London and New York 1973, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基)”，第三版，Wiley, New York 1999。式(XV)化合物或其盐(其中 R1 和 R2 如以上所定义的)的水解步骤可以在标准条件下进行，并且在以下文献的相关章节中描述，例如：Richard C. Larock, “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations(综合有机转化：官能团制备手册)”，第二版，Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000。

在一个实施方案中，式(XI)-(XV)化合物或其盐具有以下的立体化学：



式(XIa)-(XVa)化合物的 R1、R2 和 R3 基团如以上所定义的。特别的是，R3 是甲基。特别的是，R2 是异丙基。

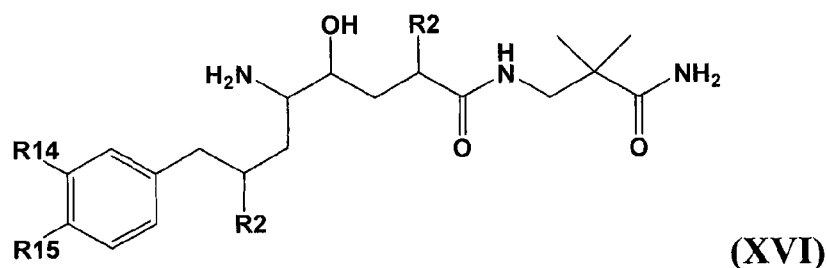
在另一个实施方案中，式(XI)-(XV)化合物或其盐具有以下的立体化学：



式(XIb)-(XVb)化合物的 R1、R2 和 R3 基团如以上所定义的。特别的是，R3 是甲基。特别的是，R2 是异丙基。

在一个特别的实施方案中，流程图 7 或 8 中的起始式(I)化合物是 (S,S)-(E)-2,7-二异丙基-4-辛烯-1,8-二酸或其盐[即式(Ib)化合物或其盐，其中 R1 = OH 并且 R2 = 异丙基]。

在另一个实施方案中，本发明涉及制备式(XVI)化合物或其盐的方法



其中 R2 如式(I)化合物所定义的, R14 是卤素、羟基、C₁₋₆ 卤素烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基氧基或 C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基; R15 是卤素、羟基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 该方法包括一个或多个以下步骤, 单独或以任意组合:

- 通过以上定义的处理本文定义的式 II 化合物制备本文定义的式 III 化合物;

- 通过以上定义的处理本文定义的式 III 化合物制备本文定义的式 I 化合物;

- 通过以上定义的处理本文定义的式 I 化合物制备以上的式 XVI 化合物, 特别是其中式 XVI 化合物是阿利吉仑。

在另一个实施方案中, 本发明涉及制备以上定义的式(XVI)化合物的方法, 该方法包括一个或多个以下步骤, 单独或以任意组合:

- 通过以上定义的处理本文定义的式 IIa 化合物制备本文定义的式 IIIb 化合物;

- 通过以上定义的处理本文定义的式 IIIb 化合物制备本文定义的式 I 化合物;

- 通过以上定义的处理本文定义的式 I 化合物制备以上的式 XVI 化合物, 特别是其中式 XVI 化合物是阿利吉仑。

在另一个实施方案中, 本发明涉及制备以上定义的式(XVI)化合物的方法, 该方法包括一个或多个以下步骤, 单独或以任意组合:

- 通过以上定义的处理本文定义的式 IV 化合物制备本文定义的式 I 化合物;

- 通过以上定义的处理本文定义的式 I 化合物制备以上的式 XVI 化合物, 特别是其中式 XVI 化合物是阿利吉仑。

在进一步的实施方案中, 本发明涉及制备以上定义的式(XVI)化合物的方法, 该方法包括一个或多个以下步骤, 单独或以任意组合:

- 通过以上定义的处理本文定义的式 IVa 化合物制备本文定义的式 Ic 化合物;

- 通过以上定义的处理本文定义的式 Ic 化合物制备本文定义的式 I 化合物;

- 通过以上定义的处理本文定义的式 I 化合物制备以上的式 XVI 化合物，特别是其中式 XVI 化合物是阿利吉仑。

根据本发明的一个方面，本发明提供了式(XI)、(XII)、(XIII)和(XV)化合物或其盐，其用作制备其它化合物的中间体，而其它化合物反过来可以用作有用的原料，用于制备药物活性化合物。特别的是，式(XI)、(XII)、(XIII)和(XV)化合物或其盐用作制备式(XIV)化合物或其盐的中间体，而式(XIV)化合物或其盐是制备肾素抑制剂、特别是包含 2,7-二烷基-4-羟基-5-氨基-8-芳基-辛酰胺骨架的肾素抑制剂、例如阿利吉仑或其可药用盐的中间体。式(XIa)、(XIIa)、(XIIIa)和(XVa)化合物或其盐是本发明的实施方案。式(XIb)、(XIIb)、(XIIIb)和(XVb)化合物或其盐是本发明进一步的实施方案。

本发明的另一个重要方面涉及制备式(XIV)化合物或其盐的新方法。在一个实施方案中，本发明涉及制备式(XIVa)化合物或其盐的方法，在另一个实施方案，涉及制备式(XIVb)化合物或其盐的方法。

根据本发明的另一个方面，本发明提供了式(IIa)、(IIIb)、(IVa)和(Ic)化合物或其盐，其用作制备其它化合物的中间体，而其它化合物反过来可以用作有用的原料，用于制备药物活性化合物。特别的是，式(IIa)、(IIIb)、(IVa)和(Ic)化合物或其盐用作制备式(I)化合物或其盐的中间体，而式(I)化合物或其盐是制备肾素抑制剂、特别是包含 2,7-二烷基-4-羟基-5-氨基-8-芳基-辛酰胺骨架的肾素抑制剂、例如阿利吉仑或其可药用盐的中间体。

以下列出了用于描述本发明的新的中间体和合成步骤的多个术语的定义。除非在特别情况中单独地或作为较大组的一部分另外限定，这些定义通过替代本公开中所用的一个、多个或所有通用表达或符号，从而产生本发明的实施方案，特别适用于本说明书中所用的术语。

术语“C₁-C₇”表示具有至多并且包括最大值 7 个、特别是至多并且包括最大值 4 个碳原子的基团，所述的基团是支链的(一个或多个分支)或直链的，并且通过末端或非末端碳键合。

术语烷基(作为基团或基团的一部分)表示具有至多并且包括最大值 7 个(C₁₋₇烷基)，特别是至多并且包括最大值 4 个(C₁₋₄烷基)碳原子的基团，

所述的基团是支链的(一个或多个分支)或直链的,并且通过末端或非末端碳键合。低级或 C_1 - C_7 -烷基例如是正戊基、正己基或正庚基或者特别是 C_1 - C_4 -烷基,例如甲基、乙基、正丙基、仲丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。非常优选的是异丙基。

支链烷基特别是包含 3 至 6 个碳原子。实例是异丙基、异丁基和叔丁基,以及戊基和己基的支链异构体。

卤素- C_1 - C_7 -烷基可以是直链的或支链的,并且特别是包含 1 至 4 个碳原子、例如 1 或 2 个碳原子。实例是氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2-氯乙基和 2,2,2-三氯乙基。

术语“ C_{3-8} 环烷基”(作为基团或基团的一部分)表示具有至多并且包括最大值 8 个、特别是至多并且包括最大值 6 个碳原子的环烷基。所述的环烷基是例如单环或二环、特别是单环,其可以包含一个或多个双键和/或三键,并且是未取代的或者被一个或多个、例如 1 至 4 个取代基取代。实施方案包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基,其是未取代的或取代的。取代基例如选自羟基、卤素、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硫羟基、烷基硫代、硝基、羟基- C_1 - C_7 -烷基、卤素- C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷酰基例如乙酰基、 C_1 - C_7 -烷氧基、卤素- C_1 - C_7 -烷氧基例如三氟甲氧基、羟基- C_1 - C_7 -烷氧基和 C_1 - C_7 -烷氧基- C_1 - C_7 -烷氧基、氨基甲酰基和氰基。

未取代的或取代的芳基(作为基团或基团的一部分)例如是具有 6 至 22 个碳原子的单环或二环芳基,例如苯基、茛基、2,3-二氢茛基或萘基,特别是苯基,并且是未取代的或者被一个或多个、例如 1 至 3 个取代基、特别是独立地选自以上在环烷基中所提及的取代基取代。

取代的苯基-或萘基- C_1 - C_4 -烷基指的是 C_1 - C_4 -烷基,其中苯基-或萘基-被一个或多个、例如 1 至 3 个取代基、例如独立地选自以上在环烷基中所提及的取代基取代。

由未取代或取代的 R4 和 R5 形成的 3 至 7 元含氮的饱和烃环是例如未取代的或者一个或多个、例如 1 至 4 个取代基、特别是独立地选自以上在环烷基中所提及的取代基取代,例如未取代的或者被至多 4 个取代基、例

如 1 个取代基取代的 4 至 7 元环, 所述的取代基选自例如羟基、卤素例如氯、 C_1 - C_7 -烷基例如甲基、氰基、羟基- C_1 - C_7 -烷基、卤素- C_1 - C_7 -烷基、 C_1 - C_7 -烷酰基例如乙酰基、 C_1 - C_7 -烷氧基、卤素- C_1 - C_7 -烷氧基例如三氟甲氧基、羟基- C_1 - C_7 -烷氧基和 C_1 - C_7 -烷氧基- C_1 - C_7 -烷氧基; 特别的是, 噁唑烷酮或哌啶环是由 R4 和 R5 形成的, 其是未取代的或者被至多 4 个选自以下的基团取代: C_1 - C_7 -烷基、芳基- C_1 - C_7 -烷基、羟基、卤素、羟基- C_1 - C_7 -烷基、卤素- C_1 - C_7 -烷基和氰基, 在一个实施方案中, 噁唑烷酮是由 R4 和 R5 形成的, 其是未取代的或者被至多 4 个选自以下的基团取代: C_1 - C_7 -烷基、取代的芳基- C_1 - C_7 -烷基、羟基、卤素、羟基- C_1 - C_7 -烷基、卤素- C_1 - C_7 -烷基和氰基, 或者哌啶是由 R4 和 R5 形成的, 其是未取代的或者被至多 4 个选自以下的基团取代: C_1 - C_7 -烷基、芳基- C_1 - C_7 -烷基、羟基、卤素、羟基- C_1 - C_7 -烷基、卤素- C_1 - C_7 -烷基和氰基。

甲硅烷基是-SiRR'R", 其中 R、R'和 R"互相独立地是 C_{1-7} 烷基、芳基或苯基- C_{1-4} 烷基。

烷酰基是例如 C_1 - C_7 -烷酰基, 并且是例如乙酰基[-C(=O)Me]、丙酰基、丁酰基、异丁酰基或戊酰基, 特别是 C_2 - C_5 -烷酰基, 例如乙酰基。

作为基团或基团的一部分的烷氧基是例如 C_1 - C_7 -烷氧基, 并且是例如甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、正丁基氧基、异丁基氧基、仲丁基氧基、叔丁基氧基, 并且还包含相应的戊基氧基、己基氧基和庚基氧基, 特别是 C_1 - C_4 烷氧基。烷氧基可以是直链的或支链的, 并且特别包含 1 至 4 个碳原子。实例是甲氧基、乙氧基、正丙基氧基和异丙基氧基、正丁基氧基、异丁基氧基和叔丁基氧基、戊基氧基和己基氧基。

卤素- C_1 - C_7 -烷氧基可以是直链的或支链的。实例是三氟甲氧基和三氟甲氧基。

烷氧基烷基可以是直链的或支链的。烷氧基例如包含 1 至 7 个并且特别是 1 至 4 个碳原子, 并且烷基例如包含 1 至 7 个并且特别是 1 至 4 个碳原子。实例是甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、4-甲氧基丁基、5-甲氧基戊基、6-甲氧基己基、乙氧基甲基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、4-乙氧基丁基、5-乙氧基戊基、6-乙氧基己基、丙基氧基甲基、丁基氧基甲

基、2-丙基氧基乙基和2-丁基氧基乙基。


烷基氨基和二烷基氨基可以是直链的或支链的。烷基例如包含1至7个并且特别是1至4个碳原子。某些实例是甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基和二乙基氨基。

烷基硫代可以是直链的或支链的。烷基例如包含1至7个并且特别是1至4个碳原子。某些实例是甲基硫代和乙基硫代。

C₁₋₆亚烷基是衍生自C₁₋₆烷基的二价基团并且特别是C₂-C₆-亚烷基或者被一个或多个、例如一个或两个C=C(其可以是芳基或杂芳基的一部分)、O、NR_x或S间断的C₂-C₆-亚烷基,其中R_x是C₁₋₇烷基、未取代的或取代的苯基-或萘基-C₁₋₄烷基、未取代的或取代的芳基或者未取代的或取代的C₃₋₈环烷基,其中取代的指的是一个或多个、例如1至3个取代基、特别是独立选自以上在环烷基中所提及的取代基。C₁₋₆亚烷基可以是未取代的或者被一个或多个、例如1至3个取代基、特别是独立选自以上在环烷基中所提及的取代基取代。

C₄₋₈亚环烷基是衍生自C₄₋₈烷基的二价基团并且特别是C₂-C₆-亚烷基或者被一个或多个、例如一个或两个C=C(其可以是芳基或杂芳基的一部分)、O、NR_x或S间断的C₂-C₆-亚烷基,其中R_x是C₁₋₇烷基、未取代的或取代的苯基-或萘基-C₁₋₄烷基、未取代的或取代的芳基或者未取代的或取代的C₃₋₈环烷基,其中取代的指的是一个或多个、例如1至3个取代基、特别是独立选自以上在环烷基中所提及的取代基。C₄₋₈亚环烷基可以是未取代的或者被一个或多个、例如1至3个取代基、特别是独立选自以上在环烷基中所提及的取代基取代。

亚杂环基是衍生自本文定义的杂环基的二价基团,并且特别是N-(未取代的或取代的)芳基吡咯烷亚基或N-(未取代的或取代的)芳基吡咯烷二酮亚基。

上式中术语“”表示共价键,其包括不同烯烃的(E)立体异构体和(Z)立体异构体。

根据以下文献的立体标码命名法,将术语d、l和内消旋用于本文:
Gutsche, C. D.; Pasto, D. J. *Fundamentals of Organic Chemistry*(有机化学

原理), Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1975 和 Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*(有机化合物的立体化学), John Wiley & Sons, Inc. 1994.

卤素是例如氟、氯、溴或碘,特别是氟、氯或溴,在提及卤素的时候,其可以表示存在一个或多个(例如至多 3 个)卤素原子,例如卤素-C₁-C₇-烷基,例如三氟甲基、2,2-二氟乙基或 2,2,2-三氟乙基。

未取代的或取代的杂环基是单环或多环、例如单环、二环或三环、例如单环、含有例如 3 至 22 个、特别是 3 至 14 个环原子和一个或多个、例如 1 至 4 个独立选自氮、氧、硫、S(=O)-或 S-(=O)₂ 的杂原子的不饱和的、部分饱和的、饱和的或芳族环系,并且其是未取代的或者被一个或多个、例如至多 3 个取代基、例如独立选自以上在环烷基中所提及的取代基取代。当杂环基是芳族环系时,其还表示杂芳基。

亚烷基链、C₄₋₈亚环烷基、亚杂环基是分别衍生自 C₁₋₇烷基、C₄₋₈环烷基和杂环基的二价基团,并且是未取代的或者被一个或多个、例如至多 3 个取代基、例如独立选自以上在环烷基中所提及的取代基取代。

盐特别是可药用盐或通常是本文提及的任何中间体的盐,为了技术人员易于理解,由于化学原因,未将盐排除。当存在盐形成基团(例如碱性或酸性基团,其例如在 pH 范围为 4 至 10 的水溶液中至少部分以解离形式存在)时,可以形成盐,或者它们可以例如以固体、特别是结晶形式分离。

此类盐是例如作为酸加成盐,例如本文提及的具有碱性氮原子(例如亚氨基或氨基)的化合物或任何中间体与有机或无机酸形成的酸加成盐,特别是可药用盐。适合的无机酸是例如氢卤酸例如盐酸、硫酸或磷酸。适合的有机酸是例如羧酸、膦酸、磺酸或氨基磺酸,例如乙酸、丙酸、乳酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、氨基酸(例如谷氨酸或天冬氨酸)、马来酸、羧基马来酸、甲基马来酸、苯甲酸、甲磺酸或乙磺酸、乙-1,2-二磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、1,5-萘-二磺酸、N-环己基氨基磺酸、N-甲基-、N-乙基-或 N-丙基-氨基磺酸或其它有机质子酸,例如抗坏血酸。

当存在负电荷基团(例如羧基或磺基)时,还可以与碱形成盐,例如金属盐或铵盐,例如碱金属或碱土金属盐,例如钠、钾、镁或钙盐,或者与

氨或适合的有机胺形成铵盐，所述的有机胺例如叔单胺，例如三乙胺或三(2-羟基乙基)胺，或杂环碱，例如 N-乙基-哌啶或 N,N'-二甲基哌嗪。

当在同一分子中存在碱性基团和酸性基团时，本文提及的任何中间体还可以形成内盐。

对于分离或纯化本文提及的任何中间体的目的，应用药用不可接受盐、例如苦味酸盐或高氯酸盐也是可能的。

鉴于游离形式和它们的盐形式(包括例如在化合物或其盐的纯化或鉴定中可以用作中间体的那些盐)的化合物和中间体之间的紧密联系，如果适当和便利并且没有另外说明的话，上下文中任何涉及“化合物”、“原料”和“中间体”的描述应当理解为还表示其一种或多种盐或相应的游离化合物、中间体或原料和其一种或多种盐的混合物，它们每个还旨在包括任何溶剂合物或任何一种或多种这些物质的盐。可以获得不同的晶型并且它们也包括在本发明中。

当复数形式用于化合物、原料、中间体、盐、药物制剂、疾病、障碍等时，其旨在表示一种(特别是)或多种单个化合物、盐、药物制剂、疾病、障碍等，当应用单数或不确定的“一个”、“一种”等时，其不旨在排除复数，而是优选表示“一个”、“一种”等。

以下实施例用于说明本发明，但不限制本发明的范围，而在另一方面，它们表示阿利吉仑或其盐的反应步骤、中间体和/或制备方法的特别的实施方案。

缩略语:

δ	化学位移
μ l	微升
Ac	乙酰基
Bn	苄基
Boc	叔丁氧基羰基
br	宽峰
brm	宽的多重峰
n-BuLi	丁基锂

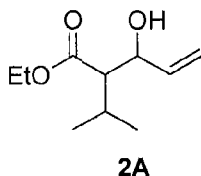
DCM	二氯甲烷
de	非对映异构体过量
DMAP	4-(二甲基氨基)吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
ee	对映异构体过量
equiv	当量
ES	电喷雾
ESI	电喷雾离子化
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
FTIR	傅里叶变换红外光谱
GC	气相色谱
h	小时
HCl	氯化氢
HNMR	质子核磁共振
H ₂ O ₂	过氧化氢
HPLC	高效液相色谱
i-Pr	异丙基
iPrOAc	乙酸异丙酯
IR	红外
K ₂ CO ₃	碳酸钾
KHMDS	二(三甲基甲硅烷基)酰胺钾
L	升
LCMS	液相色谱-质谱
LDA	二异丙基酰胺锂
LHMDS	二(三甲基甲硅烷基)酰胺锂
LiOH	氢氧化锂
LRMS	低分辨质谱

M	摩尔浓度
m/e	质荷比
Me	甲基
MeOH	甲醇
mg	毫克
MgSO₄	硫酸镁
min	分钟
mL	毫升
mmol(s)	毫摩尔
mol(s)	摩尔
mp	熔点
MS	质谱
MTBE	叔丁基甲基醚
NaCl	氯化钠
NaH	氢化钠
NaHCO₃	碳酸氢钠
NH₄Cl	氯化铵
NaHMDS	二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠
NaOMe	甲醇钠
Na₂SO₃	亚硫酸钠
nm	纳米
NMR	核磁共振
Pd/C	钯炭
Ph	苯基
Piv	新戊酰基
ppm	每百万分中的部分
psi	磅/平方英寸
RT	室温
SiO₂	二氧化硅

TBDMS	叔丁基二甲基甲硅烷基
TES	三乙基甲硅烷基
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
TMEDA	N,N,N,N-四甲基乙二胺
TMS	三甲基甲硅烷基
t _R	保留时间
Ts	甲苯磺酸盐/酯/甲苯磺酰基

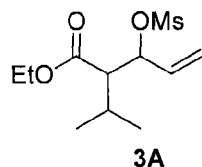
实施例:

3-羟基-2-异丙基-4-戊烯酸乙酯(2A)



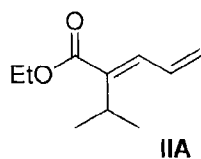
在-78℃下,向搅拌的二异丙基胺(33.6 mL, 240 mmol)的干燥 THF(140 mL)溶液中加入正-BuLi(138 mL, 1.6 M, 在己烷中, 220 mmol), 并且将溶液在 0℃下搅拌 30 分钟。然后, 在-78℃下, 加入异戊酸乙酯(30 mL, 200 mmol), 并且在该温度下将溶液再搅拌 30 分钟。在-78℃下, 加入丙烯醛(14.7 mL, 220 mmol), 并且将混合物进一步搅拌 1 小时。然后, 通过加入饱和的 NH₄Cl 水溶液(500 mL)将反应猝灭, 并且温至室温。将水相用 EtOAc(500 mL)萃取, 并且将合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并且蒸发至干燥, 得到 2A, 为棕色油状物, 将其直接用于下一步。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.90(d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.92(d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.20(t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.0-2.1(m, 1H), 2.35(t, 1H, J = 6.8 Hz), 4.0-4.1(m, 2H), 4.33(t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.11(d, 1H, J = 10.4 Hz), 5.23(dt, 1H, J = 17.2, 1.2 Hz), 5.89(ddd, 1H, J = 17.1, 10.4, 6.7 Hz) ppm。

2-异丙基-3-甲磺酰基氧基-4-戊烯酸乙酯(3A)



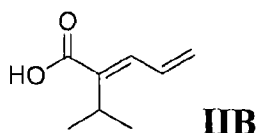
在 0℃下，向搅拌的 2A(37.2 mg, 200 mmol)的干燥 THF(500 mL)溶液中加入 Et₃N(59.6 mL, 420 mmol)和甲磺酰氯(17.2 mL, 220 mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时，然后用 EtOAc(500 mL)稀释，用水和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并且蒸发至干燥，得到 3A，为棕色油状物，将其用于下一步而无需进一步纯化。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.91(d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.94(d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.19(t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.9-2.1(m, 1H), 2.59(dd, 1H, J = 8.2), 2.92(s, 1H), 4.08(q, 2H, J = 7.1 Hz), 5.18(t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.35(d, 1H, J = 10.3 Hz), 5.43(d, 1H, J = 17.2 Hz), 5.98(ddd, 1H, J = 17.2, 10.3, 8.5 Hz) ppm。

(E)-2-异丙基-2,4-戊二烯酸乙酯(IIA)



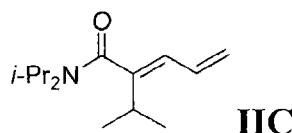
将 NaOMe(400 mL, 1 M, 在 MeOH 中, 400 mmol)加入至 3A(52.8 g, 200 mmol)的干燥 THF(1 L)溶液中，并且将混合物在室温下搅拌过夜。然后，将溶液用 EtOAc(1 L)稀释，用水和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并且蒸发，得到棕色油状物。在 55-58℃和 250 mTorr 下蒸馏得到 IIA，为淡黄色油状物。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.14(d, 6H, J = 7.0 Hz), 1.25(t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.00(七重峰, 1H, J = 7.0 Hz), 4.13(q, 2H, J = 7.1 Hz), 5.35(d, 1H, J = 10.0 Hz), 5.47(d, 1H, J = 16.6 Hz), 6.68(ddd, 1H, J = 16.6, 11.4, 10.0 Hz), 6.94(d, 1H, J = 11.4 Hz) ppm。

(E)-2-异丙基-2,4-戊二烯酸(IIIB)



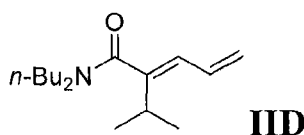
将(E)-2-异丙基-2,4-戊二烯酸乙酯 IIA(2.02 g, 12 mmol)在 THF:MeOH 的 1:1 混合物(12 mL)中的溶液用 2 M LiOH 水溶液(12 mL, 24 mmol)处理, 并且在 80℃ 下搅拌过夜。冷却至室温后, 将反应混合物用水(12 mL)稀释并且用 MTBE 洗涤。然后通过加入 1 M KHSO₄ 将水相酸化, 并且用 MTBE(3×)萃取。将合并的有机相干燥(MgSO₄)并且蒸发, 得到(E)-2-异丙基-2,4-戊二烯酸 IIB, 为油状物。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.16(d, 6H, J = 7.0 Hz), 3.01(七重峰, 1H, J = 7.0 Hz), 5.42(d, 1H, J = 10.3 Hz), 5.53(d, 1H, J = 16.7 Hz), 6.71(ddd, 1H, J = 16.7, 11.5, 10.3 Hz), 7.11(d, 1H, J = 11.5 Hz) ppm。

(E)-2-异丙基-2,4-戊二烯酸二异丙基酰胺(IIC)



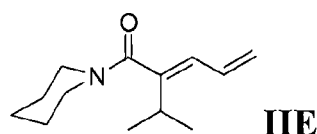
将(E)-2-异丙基-2,4-戊二烯酸 IIB(1.0 g, 7.18 mmol)的 CH₂Cl₂(15 mL)溶液用一滴 DMF 处理, 随后用草酰氯(0.93 mL, 10.8 mmol)处理。在室温下搅拌 1 小时后, 将混合物冷却至 0℃, 并且缓慢加入三乙胺(1.5 mL, 10.8 mmol), 随后缓慢加入二异丙基胺(1.5 mL, 10.8 mmol)。然后将混合物温至室温, 再搅拌 1 小时, 并且通过加入饱和的 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)猝灭。将水相用 MTBE(3×)萃取, 用 10% 柠檬酸水溶液和水洗涤, 干燥(MgSO₄)并且蒸发, 得到(E)-2-异丙基-2,4-戊二烯酸二异丙基酰胺 IIC, 为单一几何异构体。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.01(brs, 6H), 1.08(d, 6H, J = 7.0 Hz), 1.38(brs, 6H), 2.92(七重峰, 1H, J = 7.0 Hz), 3.34(brs, 1H), 4.05(brs, 1H), 5.1-5.2(m, 2H), 5.75(d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.5-6.6(m, 1H) ppm。

(E)-2-异丙基-2,4-戊二烯酸二丁基酰胺(IID)



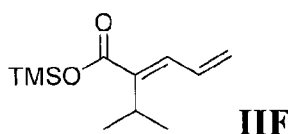
按照先前在化合物 IIC 中所述的方法, 可以将(E)-2-异丙基-2,4-戊二烯酸 IIB(1.0 g, 7.18 mmol)转化为酰胺 IID, 其是以 12:1 E/Z 混合物获得的。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.7-0.9(m, 6H), 1.08(d, 6H, J = 7.0 Hz), 1.1-1.3(m, 4H), 1.3-1.5(m, 4H), 2.92(七重峰, 1H, J = 7.0 Hz), 3.28(brs, 2H), 3.19(brs, 2H), 5.1-5.2(m, 2H), 5.79(d, 1H, J = 11.0 Hz), 6.5-6.6(m, 1H) ppm。

(E)-2-异丙基-1-哌啶-1-基-2,4-戊二烯-1-酮(IIE)



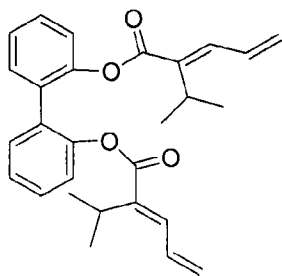
按照先前在化合物 IIC 中所述的方法, 可以将(E)-2-异丙基-2,4-戊二烯酸 IIB(660 mg, 4.71 mmol)转化为酰胺 IIE, 其是以 11:1 E/Z 混合物获得的。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.9-1.2(m, 6H), 1.3-1.6(m, 6H), 2.93(七重峰, 1H, J = 6.9 Hz), 3.38(brs, 2H), 3.52(brs, 2H), 5.16(d, 1H, J = 10.0 Hz), 5.19(d, 1H, J = 16.7 Hz), 5.78(d, 1H, J = 11.0 Hz), 6.57(ddd, 1H, J = 16.7, 11.0, 10.0 Hz) ppm。

(E)-2-异丙基-1-三甲基硅烷基-2,4-戊二烯-1-酮(IIF)



在 0°C 下, 将三甲基甲硅烷基氯(0.7 mL, 5.5 mmol)缓慢加入至羧酸 IIB(700 mg, 5 mmol)和吡啶(0.5 mL, 6 mmol)的 CH₂Cl₂(15 mL)溶液中。然后, 将混合物温至室温并且搅拌过夜。减压除去溶剂后, 将粗品溶于 MTBE(15 mL)中, 过滤并且真空蒸发, 得到(E)-2-异丙基-1-三甲基硅烷基-2,4-戊二烯-1-酮 IIF。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.17(s, 9H), 1.04(d, 6H, J = 7.0 Hz), 2.89(七重峰, 1H, J = 7.0 Hz), 5.27(d, 1H, J = 10.0 Hz), 5.39(d, 1H, J = 16.7 Hz), 6.71(ddd, 1H, J = 16.7, 11.5, 10.0 Hz), 6.88(d, 1H, J = 11.5 Hz) ppm。

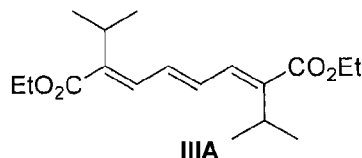
2-异丙基-2,4-戊二烯酸 2'-(2-异丙基-2,4-戊二烯酰基氧基)联苯基-2-基酯(IIaA)



IIaA

在 0℃下，将草酰氯(0.62 mL, 6.6 mmol)加入至(E)-2-异丙基-2,4-戊二烯酸(IIb)(616 mg, 4.4 mmol)的 CH₂Cl₂(5 mL)溶液中，并且将混合物在室温下搅拌 1 小时，然后减压除去溶剂。然后，将粗品溶于 THF(5 mL)中，并且在 0℃下缓慢加入至已搅拌 1 小时的 2,2'-联苯基二醇(372 mg, 2 mmol)和 NaH(176 mg, 60%，在油中，4.4 mmol)的 THF(10 mL)溶液中。在室温下再搅拌 1 小时后，将溶液用 EtOAc 稀释，用饱和 NH₄Cl 水溶液、水和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并且蒸发，得到无色油状物。通过柱色谱纯化(SiO₂, 5%EtOAc, 在己烷中)，得到 800 mg IIaA。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.97(d, 12H, J = 7.0 Hz), 2.88(七重峰, 2H, J = 7.0 Hz), 5.34(d, 2H, J = 10.0 Hz), 5.39(d, 2H, J = 16.6 Hz), 6.61(ddd, 2H, J = 16.6, 11.4, 10.0 Hz), 6.84(d, 2H, J = 16.1 Hz), 7.1-7.4(m, 8H) ppm。

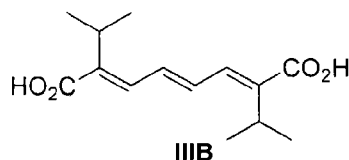
(2E,4E,6E)-2,7-二异丙基-2,4,6-辛三烯-1,8-二酸二乙酯(IIIa)



通过应用真空/氩气循环将化合物 IIA(8.4 g, 50 mmol)彻底脱氧，随后升温至 40℃并且用格鲁布斯第二代催化剂 2a(21.2 mg, 0.025 mmol, s/c 2000/1)的无水 CH₂Cl₂(5 mL)溶液处理。将混合物在 40℃下搅拌 4 小时。反应混合物在该点的 ¹H NMR 分析显示转化为三烯[84%(E,E,E), 6%(E,Z,E), 10%(E,E,Z)]。然后将混合物用 MTBE(10 mL)稀释，用硅胶(5 g)处理，搅拌 15 分钟并且过滤。真空除去溶剂后，将粗品用冷的己烷研磨，得到白色固体，鉴定为 IIIa。可选择的是，将 IIA(8.4 g, 50 mmol)用格鲁布斯第二代催化剂 2a(42.4 mg, 0.05 mmol, s/c 1000/1)的无水 CH₂Cl₂(10 mL)溶液处理。在 40℃下 4 小时后反应混合物的 ¹H NMR 分析显示转化为三烯

[86%(E,E,E), 6%(E,Z,E), 8%(E,E,Z)]. 通过用冷的己烷研磨将化合物 IIIA 从反应粗品中分离。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.15(d, 12H, J = 7.0 Hz), 1.24(t, 6H, J = 7.1 Hz), 3.03(七重峰, 2H, J = 7.0 Hz), 4.13(q, 4H, J = 7.1 Hz), 6.81(m, 2H), 7.06(m, 2H) ppm.

(2E,4E,6E)-2,7-二异丙基-2,4,6-辛三烯-1,8-二酸(IIIB)



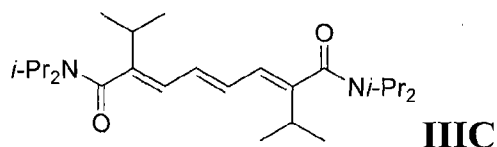
方法 1: 将 IIIA(7.7 g, 25 mmol)在 THF:MeOH 的 1:1 混合物(50 mL)中的溶液用 2 M LiOH 水溶液(37.5 mL, 75 mmol)处理并且在 80°C 下搅拌过夜。冷却至室温后, 将反应混合物用水(50 mL)稀释并且用 MTBE 洗涤。通过加入 1 M KHSO₄ 将水相酸化。然后白色固体从水相中沉淀, 将固体过滤, 用水彻底洗涤, 并且鉴定为(2E,4E,6E)-2,7-二异丙基-2,4,6-辛三烯-1,8-二酸 IIIB。¹H NMR(400.13 MHz, DMSO) δ 1.21(d, 12H, J = 7.0 Hz), 3.18(七重峰, 2H, J = 7.0 Hz), 7.0-7.2(m, 4H) ppm.

方法 2: 将(IIF)(106 mg, 0.5 mmol)的无水 CH₂Cl₂(0.5 mL)溶液用格鲁布斯第二代催化剂(8.5 mg, 0.01 mmol, 2 mol%)处理, 并且将混合物在 40°C 下搅拌 24 小时。冷却至室温后, 将反应混合物用水(1 mL)稀释并且用 MTBE 洗涤。通过加入 1 M KHSO₄ 将水相酸化。白色固体从水相中沉淀, 将固体过滤, 用水彻底洗涤, 并且鉴定为(2E,4E,6E)-2,7-二异丙基-2,4,6-辛三烯-1,8-二酸(IIIB)。

方法 3: 将 IIaA(215 mg, 0.5 mmol)的无水 CH₂Cl₂(100 mL)溶液用格鲁布斯第二代催化剂(21 mg, 0.025 mmol, 5 mol%)处理, 并且在 40°C 下搅拌 24 小时。然后将溶液与硅胶(100 mg)搅拌 15 分钟并且过滤。真空除去溶剂后, 将粗品溶于 THF:MeOH 的 1:1 混合物(1 mL)中, 用 2 M LiOH 水溶液(1 mL, 2 mmol)处理, 并且在 80°C 下搅拌过夜。冷却至室温后, 将反应混合物用水(5 mL)稀释并且用 MTBE 洗涤。通过加入 1 M KHSO₄ 将水相酸化。然后白色固体从水相中沉淀, 将固体过滤, 用水彻底洗涤, 并

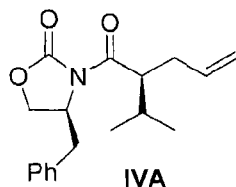
且鉴定为 3:1(E,E,E)/(E,Z,E)辛三烯二酸 IIB。

(2E,4E,6E)-2,7-二异丙基-2,4,6-辛三烯-1,8-二酸双(二异丙基酰胺)(IIC)



将 IIC(1.4 g, 6.1 mmol)的无水 CH_2Cl_2 (18 mL)溶液用格鲁布斯第二代催化剂(105 mg, 0.122 mmol, 2 mol%)处理, 并且将混合物在 40°C 下搅拌 24 小时。然后将溶液用硅胶(2.0 g)处理, 搅拌 15 分钟并且过滤。真空除去溶剂后, 可以获得化合物 IIC, 其为 3:1 E,E,E/E,Z,E 混合物。然后将化合物 IIC 溶液己烷(50 mL)中, 用小的碘晶体处理, 并且在室温下搅拌 48 小时。然后将溶液用 0.19 M 硫代硫酸钠水溶液(30 mL)洗涤, 干燥(MgSO_4)并且蒸发, 得到 IIC, 其为 11:1 E,E,E/E,Z,E 混合物。 $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.9-1.3(m, 24H), 1.39(brs, 12H), 2.91(七重峰, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.32(brs, 2H), 4.07(brs, 2H), 5.8-5.9(m, 2H), 6.4-6.5(m, 2H) ppm。

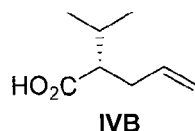
(S)-4-苄基-3-[(S)-2-异丙基-4-戊烯酰基]-2-噁唑烷酮(IVA)



在 -78°C 下, 向搅拌的(S)-4-苄基-3-(3-甲基丁酰基)-2-噁唑烷酮(13.0 g, 50 mmol)(其是根据 Rueger 等人, *Tetrahedron Letters* (2000), 41(51), 10085-10089 制备的)的干燥 THF 溶液中加入 LiHMDS(55 mL, 1.0 M, 在甲苯中, 55 mmol)并且将溶液在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后冷却至 -78°C 。然后加入烯丙基溴(4.0 mL, 55 mmol)并且将混合物在室温下搅拌 2 小时。将产物用 EtOAc 萃取, 用饱和 NH_4Cl 水溶液、水和饱和 NaCl 水溶液洗涤, 干燥(MgSO_4)并且蒸发, 得到黄色油状物, 将其通过硅胶快速色谱纯化, 用 10%EtOAc/己烷洗脱, 得到 IVA, 为无色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.91(d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 1.8-2.0(m, 1H), 2.2-2.5(m, 2H), 2.57(dd,

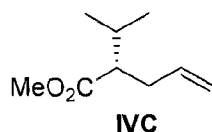
1H, $J = 13.3, 10.1$ Hz), 3.25(dd, 1H, $J = 13.3, 3.2$ Hz), 3.7-3.9(m, 1H), 4.0-4.1(m, 2H), 4.5-4.7(m, 1H), 4.95(d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 5.02(dq, 1H, $J = 17.1, 1.5$ Hz), 5.7-5.8(m, 1H), 7.1-7.3(m, 5H) ppm.

(S)-2-异丙基-4-戊烯酸(IVB)



在 0℃下, 向搅拌的 IVA(19.0 g, 63.1 mmol)的 THF(135 mL)和水(35 mL)溶液中快速加入 H₂O₂(37 mL, 35%w/v, 在水中, 366 mmol), 随后快速加入 LiOH(70 mL, 2.6 M 在水中, 183 mmol)水溶液。在 0℃下搅拌 1 小时后, 将溶液温至室温, 并且搅拌过夜。然后加入 Na₂SO₃ 水溶液(70 mL, 0.5 M, 在水中, 35 mmol), 随后加入水(70 mL), 并且将水相用 MTBE(2×100 mL, 可以将 MTBE 洗涤液蒸发, 以回收分开的手性辅料)洗涤。然后通过加入 10%HCl 水溶液将水相变成酸性(pH = 1), 并且将产物用 MTBE 萃取。将有机相用水和饱和的 NaCl 洗涤, 干燥(MgSO₄)并且蒸发(250 mbar, 40℃), 得到 IVB, 其为包含 MTBE 的淡黄色油状物。将该 MTBE 溶液直接用于下一步。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.82(d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.83(d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.7-1.9(m, 1H), 2.0-2.3(m, 3H), 4.87(d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 4.93(dq, 1H, $J = 17.1, 1.6$ Hz), 5.62(ddt, 1H, $J = 17.1, 10.2, 6.8$ Hz) ppm.

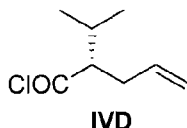
(S)-2-异丙基-4-戊烯酸甲酯(IVC)



向 IVB(2.5 g, 17.6 mmol)的丙酮(50 mL)溶液中加入 MeI(3.3 mL, 52.8 mmol)和 K₂CO₃(3.66 g, 26.4 mmol), 并且将混合物在室温下搅拌过夜。然后将溶液蒸发(250 mbar, 40℃), 用 MTBE 稀释, 用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤, 干燥(MgSO₄)并且蒸发(250 mbar, 40℃), 得到 IVC, 其为无色

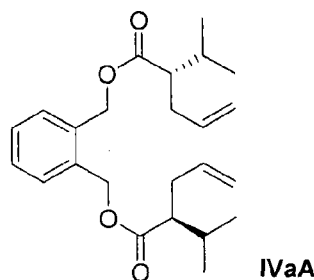
油状物。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.84(d, 3H, J = 6.8 Hz, CHCH₃), 0.88(d, 3H, J = 6.8 Hz, CHCH₃), 1.8-1.9(m, 1H), 2.0-2.3(m, 3H), 3.59(s, 3H), 4.90(d, 1H, J = 10.2 Hz), 4.93(dq, 1H, J = 17.1, 1.6 Hz), 5.66(ddt, 1H, J = 17.1, 10.2, 6.8 Hz) ppm.

(S)-2-异丙基戊-4-烯酰氯(IVD)



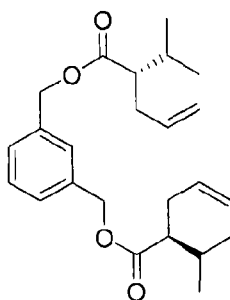
将 IVB(2.11 g)的 22 mL CH₂Cl₂ 溶液用 1-氯-N,N-2-三甲基丙烯胺(2.95 mL)处理。在室温下搅拌 5 小时后, 将溶液浓缩并且用于下一步而无需进一步纯化。

(S)-2-异丙基戊-4-烯酸 2-((S)-2-异丙基戊-4-烯酰基氧基甲基)苄基酯(IVaA)



在 0℃下, 向吡啶(1 mL)的 CH₂Cl₂(3.5 mL)溶液中加入 1,2-苯二甲醇(250 mg, 1.76 mmol)的 5 mL CH₂Cl₂ 溶液。20 分钟后, 加入 IVD(粗品, 2.75 g [7 mmol], 在 5 mL DCM 中)和 DMAP(38 mg)的溶液, 并且将溶液在室温下搅拌 16 小时。将混合物用 EtOAc(10 mL)稀释并且加入 HCl(5 mL, 1 N)。将有机相从水相中分离, 经 Na₂SO₄ 干燥并且蒸发, 得到 IVaA。通过快速色谱纯化(EtOAc/己烷 1:15 至 1:5), 得到无色油状物。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.90(d, J = 6.8 Hz, 6 H), 0.94(d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.90(m, 2 H), 2.22-2.40(m, 6 H), 4.93-5.05(m, 4 H), 5.20(s, 4 H), 5.65-5.80(m, 2 H), 7.32-7.45(m, 4 H)。MS(M + NH₄) = 405。

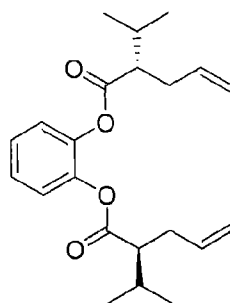
(S)-2-异丙基戊-4-烯酸 3-((S)-2-异丙基戊-4-烯酰基氧基甲基)苄基酯(IVaB)



IVaB

在 0°C 下, 向吡啶(0.5 mL)的 CH_2Cl_2 (5 mL)溶液中加入 1,3-苯二甲醇(194 mg, 1.41 mmol)。20 分钟后, 加入 IVD(粗品, 677 mg [4 mmol], 在 5 mL CH_2Cl_2 中)和 DMAP(20 mg)的溶液。将溶液在室温下搅拌 16 小时。将混合物用 EtOAc(10 mL)稀释并且加入 HCl(5 mL, 1 N)。将有机相从水相中分离, 经 Na_2SO_4 干燥并且蒸发, 得到 IVaB。通过快速色谱纯化(EtOAc/己烷 1:15 至 1:5), 得到无色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.91(d, $J = 7.1$ Hz, 6 H), 0.94(d, $J = 7.1$ Hz, 6 H), 1.90(m, 2 H), 2.22-2.40(m, 6 H), 4.93-5.07(m, 4 H), 5.10(s, 4 H), 5.65-5.80(m, 2 H), 7.28-7.40(m, 4 H)。

(S)-2-异丙基戊-4-烯酸 2-((R)-2-异丙基戊-4-烯酰基氧基)苯基酯(IVaC)

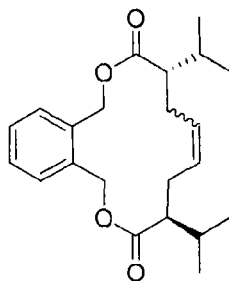


IVaC

在 0°C 下, 向吡啶(2.8 mL)的 CH_2Cl_2 (8 mL)溶液中加入苯-1,2-二醇(472 mg, 4.3 mmol)的 CH_2Cl_2 (36 mL)溶液。20 分钟后, 加入 IVD(粗品, 2 g [12.9 mmol], 在 8 mL CH_2Cl_2 中)溶液, 并且将溶液在 0-5°C 下搅拌 3 小时。加入 HCl(25 mL, 1 N)。将有机相从水相中分离, 并且经 Na_2SO_4 干燥并且蒸发。通过快速色谱纯化(EtOAc/己烷 1:15 至 1:5)得到 IVaC, 为无色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ 1.05(dd, $J = 6.5$ Hz, 12 H), 2.1(m, 2 H), 2.30-2.55(m, 6 H), 5.13(d, $J = 24.8$ Hz), 5.18(d, $J = 28.2$ Hz), 5.88(m,

2 H), 7.20(m, 4 H)。MS(M + NH₄) = 376。

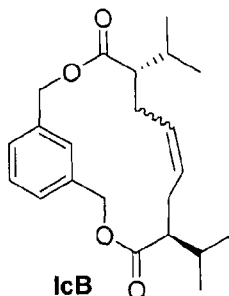
(8S,13S)-8,13-二异丙基-5,8,9,12,13,16-六氢-6,15-二氧杂-苯并环十四烯-7,14-二酮(IcA)



IcA

将 IVaA(80 mg, 0.2 mmol)的无水 CH₂Cl₂(2 mL)溶液用格鲁布斯第二代催化剂 2a(10.5 mg, 0.012 mmol, s/c 100/6)处理, 并且将混合物在室温下搅拌 24 小时。然后将溶液用硅胶(1.0 g)处理, 搅拌 15 分钟并且过滤。进行快速色谱(EtOAc/己烷 1:15 至 1:5)后, 获得化合物 IcA, 其为 10:1 E:Z 比例的固体。(E)-IcA: ¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.91(d, J = 6.7 Hz, 6 H), 0.94(d, J = 6.9 Hz, 6 H), 1.81(m, 2 H), 2.10-2.30(m, 6 H), 4.93(d, J = 12.3 Hz, 2 H), 5.44(d, J = 12.7 Hz, 2 H), 5.46(s, 2 H), 5.65-5.80(m, 2 H), 7.28-7.37(m, 4 H)。

(5S,10S)-5,10-二异丙基-3,12-二氧杂二环[12.3.1]十八-1(17),7,14(18),15-四烯-4,11-二酮(IcB)

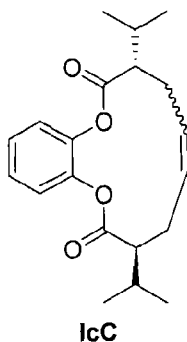


IcB

将 IVaB(94 mg, 0.24 mmol)的无水 CH₂Cl₂(2 mL)溶液用格鲁布斯第二代催化剂 2a(12 mg, 0.015 mmol, s/c 100/6)处理, 并且将混合物在室温下搅拌 15 小时。然后将溶液用硅胶(1.0 g)处理, 搅拌 15 分钟并且过滤。进行快速色谱(EtOAc/己烷 1:15 至 1:5)后, 获得化合物 IcB, 其为 10:1 E:Z 比例的油状物。(E)-IcB: ¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.95(d, J = 6.7 Hz,

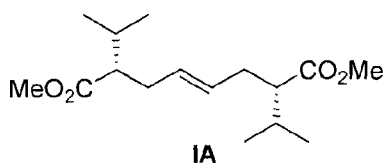
12 H), 1.80-1.96(m, 2 H), 2.10-2.40(m, 6 H), 5.04(d, $J = 12.7$ Hz, 2 H), 5.34(d, $J = 12.2$ Hz, 2 H), 5.30(s, 2 H), 7.17-7.40(m, 4 H)。MS(M + NH₄) = 376。

(7S,12R)-7,12-二异丙基-7,8,11,12-四氢-5,14-二氧杂-苯并环十二烯-6,13-二酮(IcC)



将 IVaC(100 mg, 0.28 mmol)的无水甲苯(2.8 mL)溶液用格鲁布斯第二代催化剂 2a(0.48 mg, 0.0006 mmol, s/c 500/1)处理, 并且将混合物在 50℃ 下搅拌 5 小时。然后将溶液用硅胶(1.0 g)处理, 搅拌 15 分钟并且过滤。进行快速色谱(EtOAc/己烷 1:15 至 1:5)后, 获得化合物 IcC, 其为 10:1 E:Z 比例的固体。(E)-IcC: ¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.03(d, $J = 6.7$ Hz, 6 H), 1.04(d, $J = 6.6$, 6 H), 1.87-1.97(m, 2 H), 2.13-2.20(m, 2 H), 2.40-2.55(m, 4 H), 5.58(m, 2 H), 5.88(m, 2 H), 7.05(m, 2 H), 7.25(m, 2 H)。

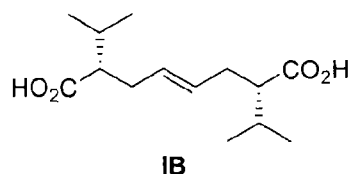
(2S,7S)-(E)-2,7-二异丙基-4-辛烯-1,8-二酸二甲酯(IA)



将 IVC(312 mg, 2.0 mmol)的无水 CH₂Cl₂(6 mL)溶液用格鲁布斯第二代催化剂 2a(17 mg, 0.02 mmol, s/c 100/1)处理, 并且将混合物在 40℃ 下搅拌 24 小时。然后将溶液用硅胶(1.0 g)处理, 搅拌 15 分钟并且过滤。真空除去溶剂后, 获得化合物 IA, 其为 5:1 E/Z 混合物(通过 GC 分析确定)。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.89(d, 6H, $J = 6.7$ Hz), 0.92(d, 6H, J

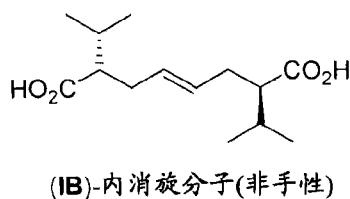
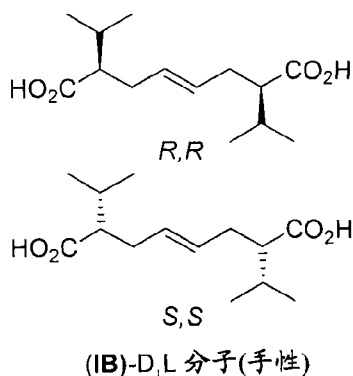
= 6.7 Hz), 1.7-1.9(m, 2H), 2.1-2.3(m, 6H), 3.65(s, 6H), 5.37(s, 2H) ppm。
GC 分析: Chiraldex G-PN, 10 psi, 150-200 °C, 历经 23 分钟, 保留时间:
Z-IA 17.18 分钟, E-IA 17.76 分钟。

(2S,7S)-(E)-2,7-二异丙基-4-辛烯-1,8-二酸(1B)



将 IA 的 5:1 E/Z 混合物(256 mg, 0.9 mmol)在 THF:MeOH 的 1:1 混合物(1.8 mL)中的溶液用 2 M LiOH 水溶液(1.8 mL, 3.6 mmol)处理, 并且将混合物在 80 °C 下搅拌过夜。冷却至室温后, 通过小心加入 1 M KHSO₄ 将反应混合物酸化, 并且用 MTBE(3×)萃取。将合并的有机相干燥(MgSO₄)并且蒸发, 得到 1B 的 5:1 E/Z 混合物, 为白色固体。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.87(dd, 12H, J = 6.5, 2.1 Hz), 1.76(m, 2H), 2.0-2.2(m, 6H), 5.33(s, 2H) ppm。

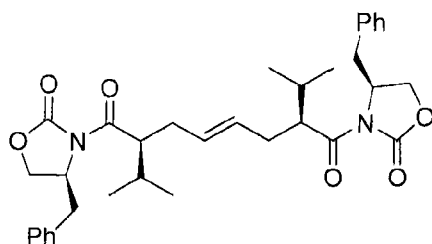
(E)-2,7-二异丙基-4-辛烯-1,8-二酸(1B)



在 25 mL 玻璃套筒中加入[(R)-苄乙基-(R)-BoPhozRuCl(苯)]Cl(1.1 mg, 0.001 mmol, s/c 1000/1)。将其放在 Parr 高压釜中, 并且用氢气替换空气。然后将 IIB(252 mg, 1 mmol)和 Et₃N(0.26 mL, 2 mmol)的甲醇(5 mL)溶液加入至 Parr 高压釜中。然后用氢气将高压釜加压至 10 巴, 并且在室温下搅拌。1 小时后, 停止通入氢气。将高压釜打开并且将溶液通过¹H NMR 分析。NMR 分析显示(1B)-D,L 与(1B)-内消旋的比例为 7:1(分别根据乙烯质子信号在 5.33 和 5.37 ppm 处的积分)。

通过本领域技术人员众所周知的多种方法, (IB)-D,L 和(IB)-内消旋的分离可以例如通过非对映异构体盐的重结晶来实现(例如 Kozma, D. *CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation*(通过非对映异构体盐形成的旋光拆分手册), CRC Press, 2002)。例如(IB)-(S,S)通过与(S)-苯乙基胺形成盐来分离。

1,8-双-((S)-4-苄基-2-氧代-噁唑烷-3-基)-2,7-二异丙基-4-辛烯-1,8-二酮 (IC)



IC

将 IVA(100 mg, 0.33 mmol)的二氯甲烷(4 mL)溶液用格鲁布斯第二代催化剂(14 mg, 0.016 mmol, s/c 100/5)处理, 并且将混合物在 50℃下搅拌 18 小时。然后将溶液用硅胶(1.0 g)处理, 搅拌 15 分钟并且过滤。进行快速色谱(EtOAc/己烷 1:15 至 1:5)后, 获得化合物 IC, 其为 9:1 E:Z 比例的固体。(E)-IC: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J = 7.0$ Hz, 12 H), 1.90(m, 2 H), 2.18 - 2.40(m, 4 H), 2.61(d, $J = 13.3$ Hz, 1 H), 2.63(d, $J = 13.3$ Hz, 1 H), 3.27(dd, $J = 3.2, 13.1$ Hz, 2 H), 3.67 - 3.75(m, 2 H), 4.03 - 4.08(m, 4 H), 4.55 - 4.65(m, 2 H), 5.46(m, 2 H), 5.88(m, 2 H), 7.13 - 7.30(m, 10 H)。

催化剂 3 的制备

将 N-二(3,5-二氟苯基)膦 N-甲基 S-1-(R-2-二苯基膦基)二茂铁基乙基胺(0.1 g, 0.146 mmol)和 $[\text{RuCl}_2(\text{苯})]_2$ (0.036 g, 0.073 mmol)的乙醇(2 mL)和甲苯(1 mL)溶液在 N_2 气氛和 60℃下搅拌 15 分钟。将溶剂真空除去, 并且将固体重溶于二氯甲烷(1 mL)中。加入甲基叔丁基醚(5 mL), 其产生橙色固体沉淀。将该固体通过过滤收集并且干燥, 得到催化剂 3, 为橙色固体。 $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ 85(d)和 19(d) ppm。

催化剂 8 的制备

将 N-二苯基膦 N-(R)-苯基乙烯基 R-1-(S-2-二苯基膦基)二茂铁基乙基胺(0.035 g, 0.05 mmol)和[RuCl₂(苯)]₂(0.0125g, 0.005 mmol)的乙醇(1 mL)和甲苯(0.5 mL)溶液在 N₂ 气氛和 60°C 下搅拌 60 分钟。将溶剂真空除去, 将固体重溶于二氯甲烷(1 mL)中。加入甲基叔丁基醚(5 mL), 其产生橙色固体沉淀。将该固体通过过滤收集并且干燥, 得到催化剂 8, 为橙色固体。³¹P NMR(162 MHz, CDCl₃) δ 78(d)和 21(d) ppm。

催化剂 1、2、4、5、6、7 和 9 的制备

催化剂 1、2、4、5、6、7 和 9 是根据以上在 3 和 8 中描述类似方法制备的。制备这些催化剂的相应配体是: N-二苯基膦 N-甲基 S-1-(R-2-二苯基膦基)二茂铁基乙基胺(1 和 9)、N-二(4-氟苯基)膦 N-甲基 S-1-(R-2-二苯基膦基)二茂铁基乙基胺(2)、N-(R)-BINOL-亚膦基(phosphinite)N-甲基 R-1-(S-2-二苯基膦基)二茂铁基乙基胺(4)、N-(S)-BINOL-亚膦基 N-甲基 R-1-(S-2-二苯基膦基)二茂铁基乙基胺(5)、N-二(4-三氟甲基苯基)膦 N-甲基 S-1-(R-2-二苯基膦基)二茂铁基乙基胺(6)和 N-二苯基膦 N-苄基 R-1-(S-2-二苯基膦基)二茂铁基乙基胺(7)。

[(S)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl R⁸ = Me, R⁹ = 苯基(催化剂 1)的 ³¹P NMR(162 MHz, CDCl₃) δ 84(d)和 22(d) ppm;

[(S)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl R⁸ = Me, R⁹ = 对氟苯基(催化剂 2)的 ³¹P NMR(162 MHz, CDCl₃) δ 85(d)和 22(d) ppm;

[(R)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl R⁸ = Me, R⁹ = (R)-binol(催化剂 4)的 ³¹P NMR(162 MHz, CDCl₃) δ 143(d)和 28(d) ppm;

[(R)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl R⁸ = Me, R⁹ = (S)-binol(催化剂 5)的 ³¹P NMR(162 MHz, CDCl₃) δ 148(d)和 33(d) ppm;

[(S)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl R⁸ = Me, R⁹ = 对-CF₃ 苯基(催化剂 6)的 ³¹P NMR(162 MHz, CDCl₃) δ 85(d)和 20(d) ppm;

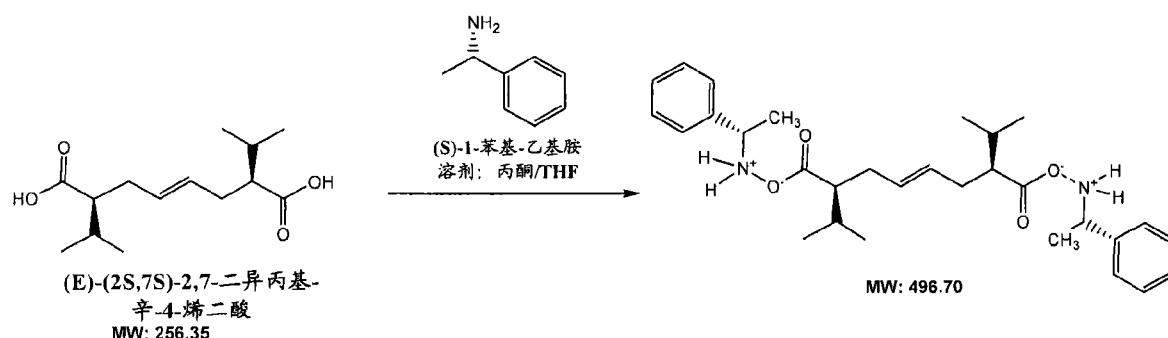
[(S)-BoPhoz RuCl(苯)]Cl R⁸ = Me, R⁹ = 苄基(催化剂 7)的 ³¹P NMR(162 MHz, CDCl₃) δ 114(d)和 43(d)。

催化剂 9 是原位制备的并且直接应用而无需鉴定。

配体的制备方法参见: Boaz, N. W.; Ponasik, J. A. Jr.; Large, S. E.;

Tetrahedron: Asymmetry 2005, 16, 2063; Boaz, N. W.; Mackenzie, E. B.; Debenham, S. D.; Large, S. E.; Ponasik, J. A. Jr. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1872; Li, X.; Jia, X.; Xu, L.; Kok, S. H. L.; Yip, C. W.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* 2005, 347, 1904 和 Boaz, N. W.; Ponasik, J. A., Jr.; Large, S. E. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4033. 对于催化剂 4 和 5 中的配体的制备也参见 Jia, X.; Li, X.; Lam, W. S.; Kok, S. H. L.; Xu, L.; Lu, G.; Yeung, C.-H.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, 15, 2273.

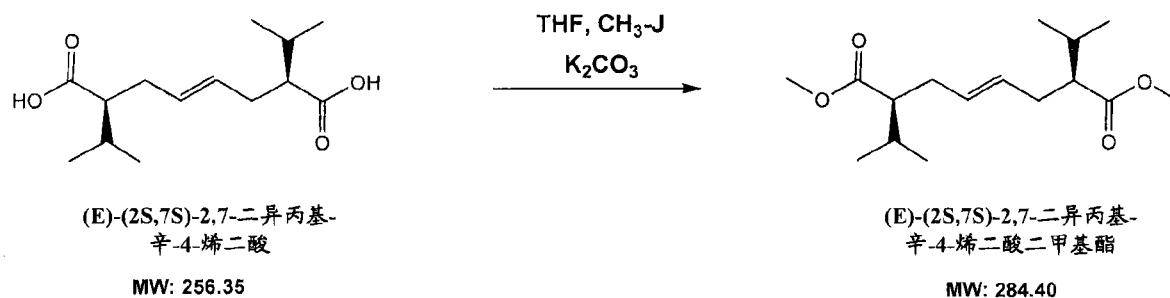
(S,S)-二异丙基-辛-4-烯二酸与(S)-苯基乙基胺的盐形成



将 2 g(6.6 mmol)粗品二酸在室温下溶于 5 mL 丙酮中。然后加入 0.8 g(6.6 mmol, 1 当量)(S)-苯基乙基胺, 并且将黄色溶液在室温下搅拌 30 分钟。加入另一当量的(S)-苯基乙基胺(0.8 g, 6.6 mmol)。30 分钟后, 形成粘稠的结晶悬浮液。加入 3 mL THF 并且在 0°C 下继续搅拌 30 分钟。通过过滤分离第一份产物并且干燥, 得到双-(S)-苯基乙基胺盐。通过加入庚烷从母液中分离第二份产物。将 0.15 g 第一份产物用 1 mL DCM 和 1 mL THF 重结晶。放置过夜后, 将白色晶体分离并且干燥(mp. 136 - 138°C)。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz), δ_{H} (ppm) 0.70-0.85(12H, 2d, 重叠, $-\text{CH}_3$), 1.2-1.3(2H, brm, $-\text{CH}$), 1.4-1.55(2H, brm, $-\text{CH}$), 1.6-1.7(6H, d, $2\times-\text{CH}_3$), 1.80-1.95(4H, brm, 烯丙基- CH), 4.18-4.25(2H, q, $-\text{CH}_3$), 4.8-4.9, 2H, m, 烯烃-H), 7.25-7.4(6H, brm, 芳族-H), 7.5-7.6(4H, d, o-芳族-H), 8.2-9.8(6H, 非常宽, $2\times-\text{NH}_3^+$)。

二酸与 2 当量碘甲烷的酯化, 产生二甲基酯

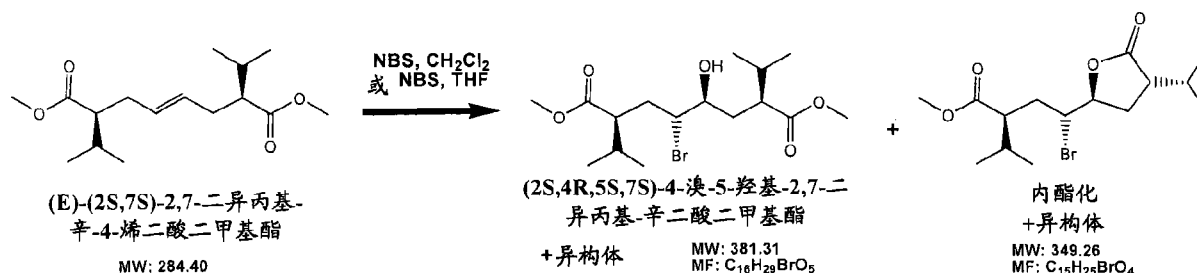


将 6.0 g(23.4 mmol)旋光纯的 E-(2S,7S)-二异丙基-辛-4-烯二酸(其是通过以下方法制备的: 将以上试验中获得的(S)-苯基乙基胺盐溶于水, 酸化至 pH 2, 并且用 EtOAc 将该酸萃取并且浓缩有机相)溶于 50 mL N-甲基吡咯烷酮。加入 12 mL 水, 随后加入 10.0 g 碳酸钾(72.5 mmol), 得到轻微浑浊的溶液。在搅拌下, 通过滴液漏斗加入 9.97 g(70.2 mmol)碘甲烷。将温度升至 40°C 并且继续搅拌过夜。完全转化(20 小时)后, 将粗的反应混合物在 80 mL 水和 50 mL TBME 之间分配。将有机相用每份 50 mL TBME 萃取数次, 然后将合并的有机相用 3×50 mL 水洗涤。将有机相真空蒸发, 接着高真空脱气 30 分钟, 得到所需的二酯产物。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3), δ_{H} (ppm) 0.8-0.85(6H, d, $2\times\text{-CH}_3$), 0.85-0.90(6H, d, $2\times\text{-CH}_3$), 1.7-1.83(2H, 十重峰, -CH), 2.05-2.22(6H, brm, 烯丙基-H 和 -COOR), 3.60(6H, s, -OCH_3), 5.28-5.35(2H, m, 烯烃-H)。

$[\alpha]_{\text{D}} = -6.3$ (1%, 在 MeOH 中); $[\alpha]_{\text{D}} = -8.1$ (1%, 在二氯甲烷中)。

溴醇(Bromohydrine)的形成



将以上试验中获得的 5.4 g(18.98 mmol)(S,S)-二异丙基辛烯二酸二酯溶于 33 mL THF 中, 随后加入 26 mL 水。向二相乳状液中加入 2 份(3.76 g, 20.8 mmol) N-溴琥珀酰亚胺。将混合物在室温下搅拌 1 小时。HPLC 控制显示原料完全转化(得到 92:8(面积%)比例的两种产物的混合物)。向反应混

合物中加入 25 mL TBME，分离各相。将水相用 25 mL TBME 萃取两次。将合并的有机相用水洗涤，然后经 MgSO_4 干燥。将有机相真空蒸发，得到黄色油状物。处理操作后，HPLC 显示变化的产物混合物(30:70)。NMR 和 LC-MS 显示处理和热处理后的主要产物是预期的溴内酯甲基酯和包含溴醇二甲基酯的较少产物。

HPLC 保留时间：烯烃二酯，11.05 分钟；溴内酯单酯，10.17 分钟和溴醇二酯，9.70 分钟。

HPLC 柱：Inertsil ODS-3V(C-18, 5 m), 4.6 mm×250 mm; 40℃; 流速：1.5 mL/分钟。

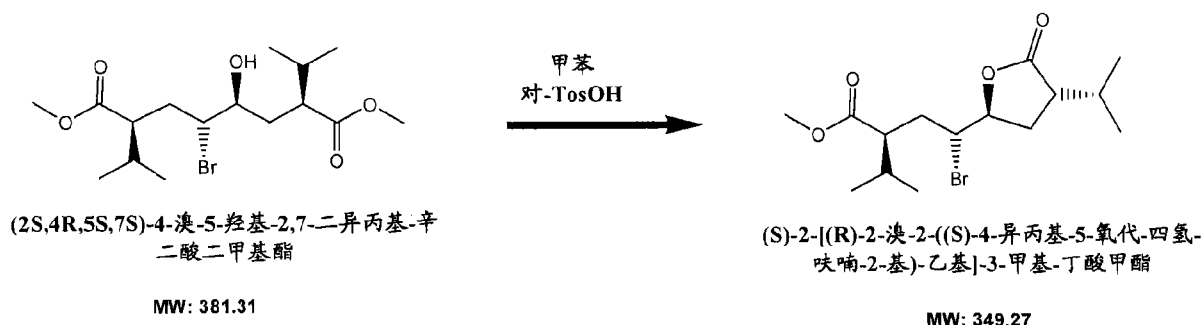
溶剂体系：水(0.01 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$):乙腈，梯度 45:55 至 3:97。

IR: (FTIR-透射显微镜，“溴醇二酯”的 $[\text{cm}^{-1}]$ (混有少量内酯): 3501(-OH), 2963(as, CCH_3), 2876(s, CCH_3), 1780(内酯, 弱), 1732(酯, 强), 1466, 1437, 1373, 1244, 1201, 1160。

LC-MS: $\text{M}^+ = 381.31$ (对应于 $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{Br}$)

$\text{M}^+ = 349.10$ (对应于 $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Br}$)。

内酯化，产生溴内酯



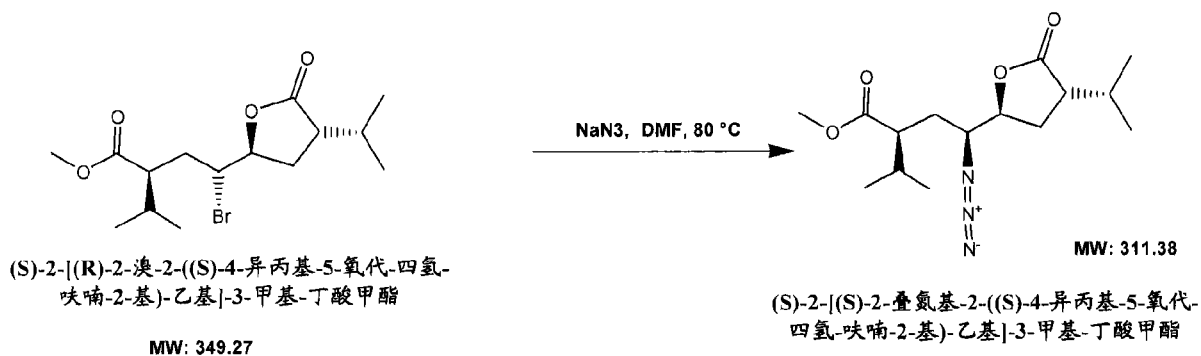
将以上试验的残留物(其是溴醇二酯和溴内酯单酯的混合物)(7.1 g)和 380 mg 对-TosOH 溶于 40 mL 甲苯中并且加热至回流达 7 小时，以完成内酯化。水处理并且蒸发后获得预期产物，根据 NMR 分析，其显示两个比例为 20:80 的非对映异构体组分。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3), δ_{H} (ppm) 0.9-1.10(12H, 重叠 d, $-\text{CH}_3$), 1.72-1.82(1H, m), 1.85-1.95(1H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.15-2.30(2H, brm), 2.35-2.50(2H, brm), 2.60-2.70(2H, brm), 3.70(3H, s, $-\text{OCH}_3$),

3.95-4.10(1H, brm, 2 brm, 比例(4:1)), 4.30-4.50(1H, brm, 2 brm, 比例(4:1))。

IR: (FTIR-透射显微镜, “溴内酯单酯”的[cm^{-1}]: 2963, 2876, 1779(内酯), 1732(酯), 1467, 1437, 1372, 1199, 1161。

在 DMF 中用叠氮化钠置换成叠氮基内酯甲酯

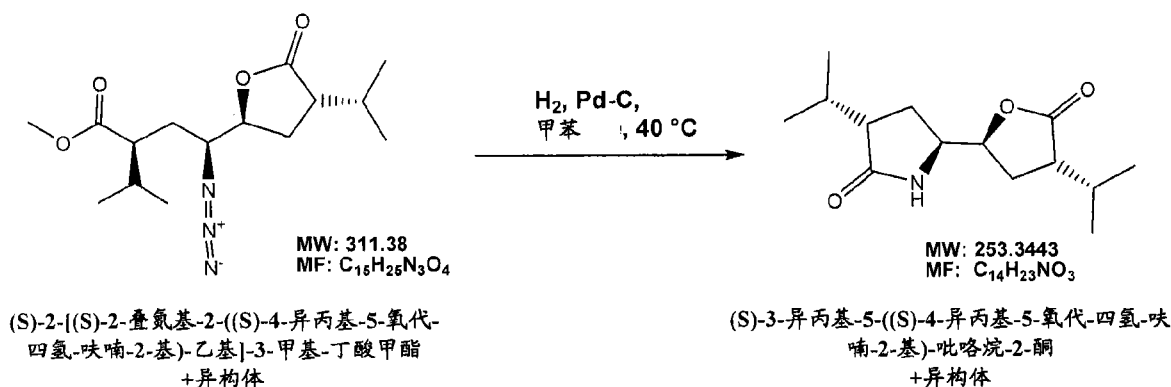


将以上试验获得的 1.5 g(4.3 mmol)溴内酯单酯非对映异构体混合物溶于 10 mL DMF 中。加入 0.83 g NaN_3 (12.76 mmol), 并且将混合物加热至 70°C 达 12 小时。然后将混合物冷却至室温, 然后用 20 mL 水稀释。通过在水和 TMBE 之间的数次萃取将产物分离。将合并的有机相经 MgSO_4 干燥并且蒸发, 得到叠氮基内酯单酯, 为非对映异构体混合物。

MS: LC-MS: $\text{M} + \text{NH}_4^+ = 329$, 三种不同的异构体。

IR: FTIR-透射显微镜, [cm^{-1}]: 2963, 2876, 2110($-\text{N}_3$), 1782(内酯), 1733(酯), 1700(副产物), 1468, 1437, 1373, 1264, 1195, 1161, 1119。

氢化叠氮基-内酯甲酯, 得到内酰胺-内酯



将 1.5 g 叠氮基-内酯甲酯(4.8 mmol)溶于 15 mL 甲苯中。加入 0.5 g Pd/C(5%)催化剂(Engelhard 4522), 并且历经 24 小时, 在室温和 1 atm 压

力下进行氢化。将催化剂过滤并且将滤液真空蒸发，得到半结晶类白色物质，根据 $^1\text{H-NMR}$ 、IR、HPLC 和 TLC，其包含预期的(S,S,S,S)化合物和两种其它非对映异构体内酰胺-内酯化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 6.04(\text{s}, 1\text{H}), 4.22-4.16(\text{m}, 1\text{H}), 3.51-3.46(\text{m}, 1\text{H}), 2.55-2.51(\text{m}, 1\text{H}), 2.44-2.38(\text{m}, 1\text{H}), 2.17-2.09(\text{m}, 3\text{H}), 2.07-1.99(\text{m}, 1\text{H}), 1.94-1.87(\text{m}, 1\text{H}), 1.80-1.73(\text{m}, 1\text{H}), 0.99-0.97(\text{d}, 3\text{H}), 0.95-.93(\text{d}, 3\text{H}), 0.91-0.89(\text{d}, 3\text{H}), 0.85-0.84(\text{d}, 3\text{H})$ 。

IR: 1776 = 内酯, 1704 = 内酰胺, cm^{-1} (FTIR-透射显微镜)。