



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 104053658 B

(45)授权公告日 2018.03.13

(21)申请号 201280052692.3

(22)申请日 2012.10.26

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104053658 A

(43)申请公布日 2014.09.17

(30)优先权数据

11187025.9 2011.10.28 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.04.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/055900 2012.10.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/061285 EN 2013.05.02

(73)专利权人 杨森制药公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 A.霍瓦斯 S.沃特斯

D.P.M.德普雷 W.L.J.考克

J.L.J.库佩斯 S.哈鲁特扬彦

G.F.S.比诺特

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 罗文锋 梁谋

(51)Int.Cl.

C07D 417/14(2006.01)

(56)对比文件

CN 102112442 A, 2011.06.29,

Chutian Shu,等.RCM Macrocyclization

Made Practical: An Efficient Synthesis of
HCV Protease Inhibitor BILN 2061.《ORGANIC
LETTERS》.2008,第10卷(第6期),

审查员 刘慧

权利要求书4页 说明书18页 附图1页

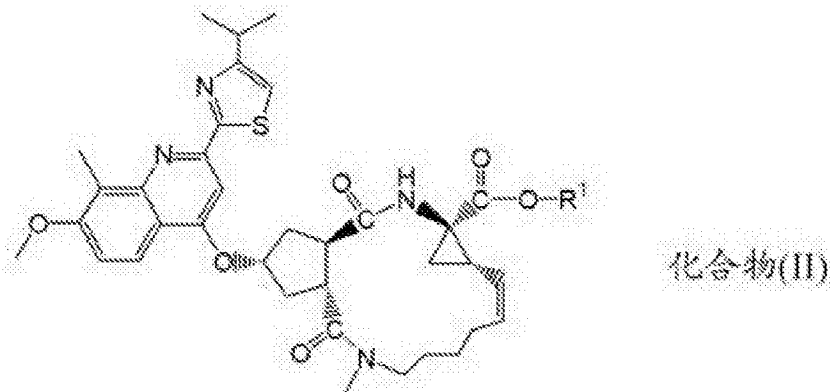
(54)发明名称

用于制备大环蛋白酶抑制剂TMC435的中间
体的改良方法

(57)摘要

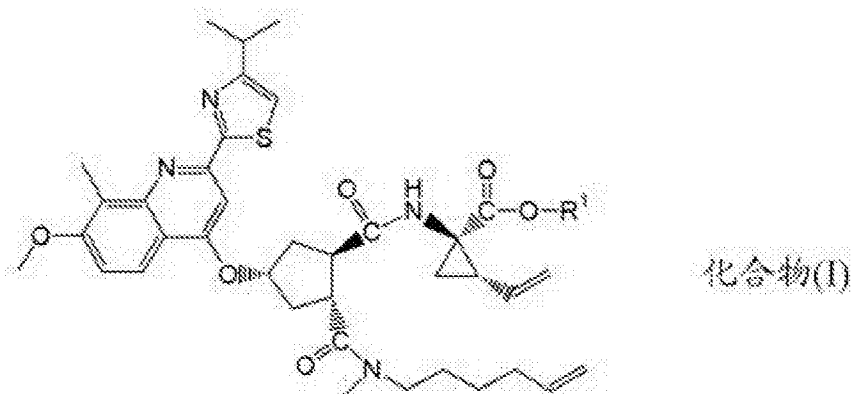
本发明涉及用于制备(2R,3aR,10Z,11aS,
2aR,14aR)-环戊烯并[c]环丙烯并[g][1,6]二氮
杂环十四烯-12a(1H)-甲酸,2,3,3a,4,5,6,7,8,
9,11a,12,13,14,14a-十四氢-2-[[7-甲氧基-8-
甲基-2-[4-10(1-甲基乙基)-2-噻唑基]-4-喹啉
基]氧基]-5-甲基-4,14-二氧化-,乙酯的改良方
法。该化合物是大环化合物TMC435整个合成途径
中的中间体。TMC435是NS3/4A蛋白酶的抑制剂,
所述蛋白酶在丙型肝炎病毒的复制中扮演重要
的角色。

1. 一种用于制备式 (II) 化合物的方法, 其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基,

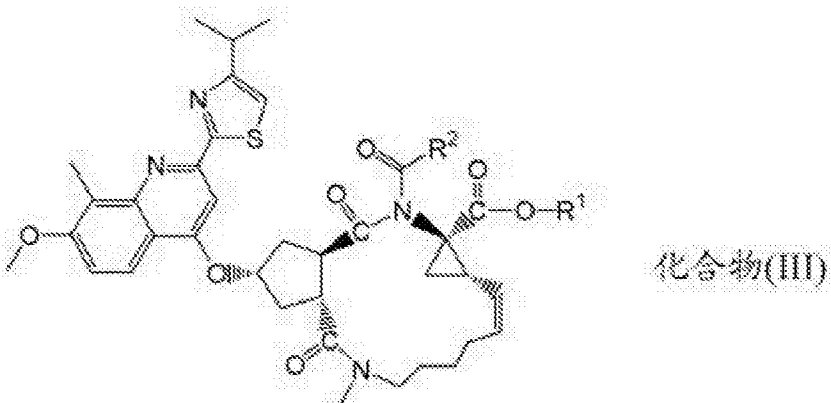


所述方法的特征在于以下步骤:

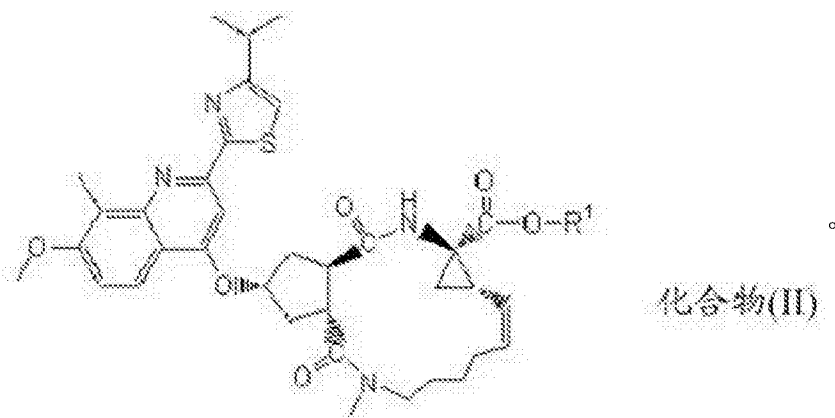
a) 用卤化的酰基化合物 $(R^2-CO)_2O$ 或 R^2-COCl 酰化式 (I) 的二烯化合物, 其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基, 其中 R^2 是多卤代 C_{1-4} 烷基,



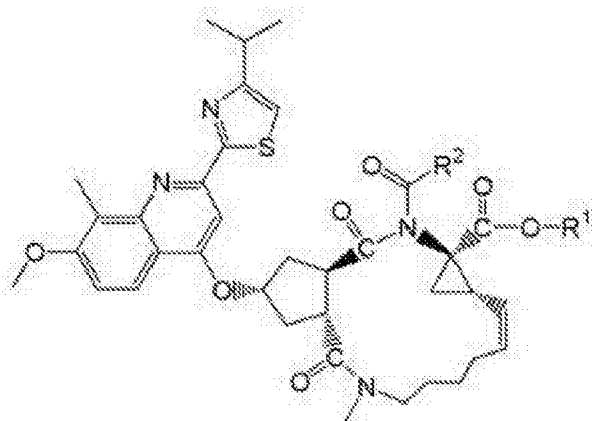
随后在反应惰性溶剂中, 用合适的催化剂将酰化的反应产物进行闭环复分解反应以得到式 (III) 化合物; 及



b) 从化合物 (III) 移除卤化的酰基, 从而得到式 (II) 化合物, 其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基



2. 权利要求1的方法, 其中 R^1 表示 C_{1-4} 烷基。
3. 权利要求2的方法, 其中 R^1 表示乙基。
4. 权利要求1-3中任一项的方法, 其中所述卤化的酰基化合物是 $(R^2-CO)_2O$ 。
5. 权利要求4的方法, 其中 R^2 表示三氟甲基、氯二氟甲基或七氟丙基。
6. 权利要求5的方法, 其中 R^2 表示氯二氟甲基。
7. 权利要求1-3中任一项的方法, 其中在闭环复分解反应中的合适催化剂选自[1,3-双(2,4,6-三甲基-苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(苯基亚甲基)(三环己基膦)钌、[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯[[2-(1-甲基乙氧基- κO)苯基]亚甲基- κC]、二氯(3-苯基-1H-茚-1-亚基)双(三环己基膦)钌或双(三环己基-膦)[(苯硫基)亚甲基]二氯化钌、二氯(苯基亚甲基)双(三环己基膦)钌、二氯[[2-(1-甲基乙氧基- αO)苯基]亚甲基- αC](三环己基膦)钌、[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1H-茚-1-亚基)(三环己基膦)钌、[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1H-茚-1-亚基)(三苯基膦)钌及[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯[[4-[(二甲氨基)磺酰基]-2-(1-甲基乙氧基- κO)苯基]甲基- κC]钌。
8. 权利要求7的方法, 其中在闭环复分解反应中的合适催化剂是[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1H-茚-1-亚基)(三环己基膦)钌。
9. 权利要求1-3中任一项的方法, 其中所述闭环复分解反应在反应溶剂可溶解的四烷基碘化铵存在下进行, 所述四烷基碘化铵选自四甲基碘化铵(TMAI)、四乙基碘化铵(TEAI)、四丙基碘化铵(TPAI)或四丁基碘化铵(TBAI)。
10. 权利要求1-3中任一项的方法, 其中卤化的酰基从化合物(III)的移除通过用仲胺处理而进行。
11. 权利要求1-3中任一项的方法, 其中卤化的酰基从化合物(III)的移除通过用二甲胺处理而进行。
12. 权利要求1-3中任一项的方法, 其中步骤a)和b)是在单锅反应中进行的。
13. 式(III)化合物:

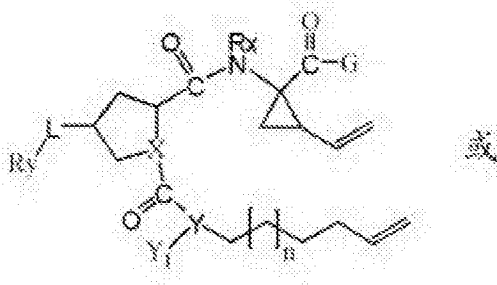


化合物(III)

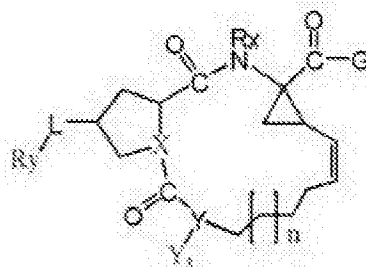
其中 R^1 表示 C_{1-6} 烷基且 R^2 表示多卤代 C_{1-4} 烷基。

14. 权利要求13的化合物, 其中 R^1 表示乙基且 R^2 表示三氟甲基、氯二氟甲基或七氟丙基。

15. 下式的化合物:



或



其中

R_x 表示 $-C(O)R^2$,

R^2 是多卤代 C_{1-4} 烷基;

n 是0-8;

G 表示 $-OR^{x1}$ 或 $-N(H)SO_2R^{x2}$;

R^{x1} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

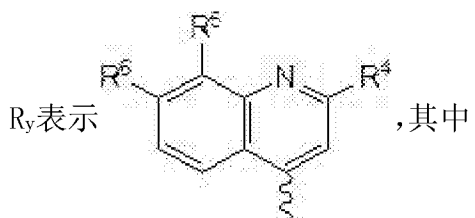
R^{x2} 是 C_{1-6} 烷基;

X 表示CH;

Y 表示N;

Y^1 表示氢或 C_{1-6} 烷基;

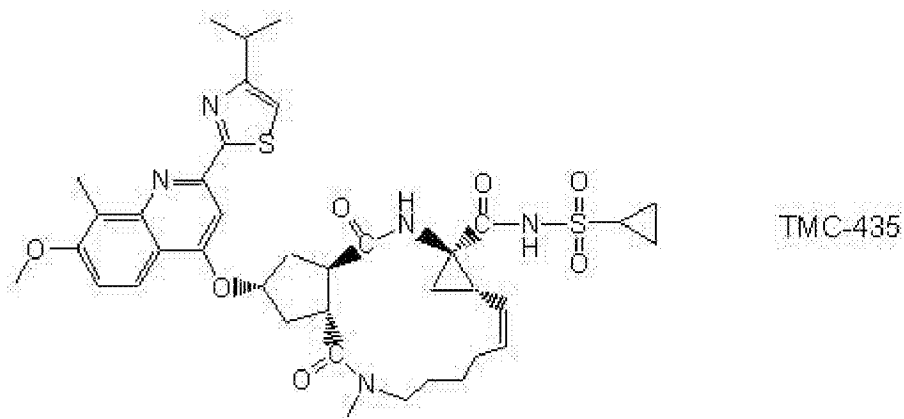
L 表示 $-O-$;



R^5 是 C_{1-6} 烷基; 和

R⁶是C₁₋₆烷氧基。

16. 一种用于制备TMC435的方法，



其中所述方法包括权利要求1-12中任一项定义的方法以获得式 (II) 化合物并且将式 (II) 化合物转化成TMC435的步骤。

17. 一种用于制备包含TMC435的药物组合物的方法，其中所述方法包括权利要求16的用于制备TMC435的方法，随后将产物与药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂接触。

用于制备大环蛋白酶抑制剂TMC435的中间体的改良方法

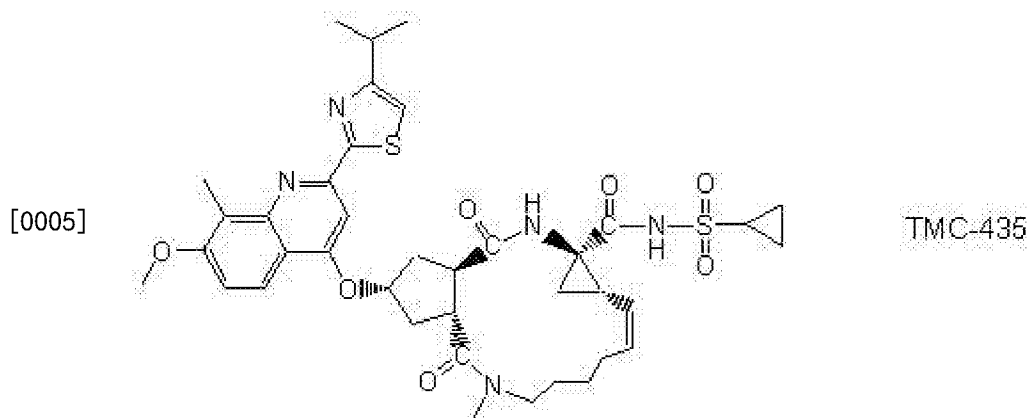
发明领域

[0001] 本发明涉及用于制备 (2R,3aR,10Z,11aS,12aR,14aR)-环戊烯并[c]环丙烯并[g][1,6]二氮杂环十四烯(cyclotetradecine)-12a(1H)-甲酸, 2,3,3a,4,5,6,7,8,9,11a,12,13,14,14a-十四氢-2-[[7-甲氧基-8-甲基-2-[4-(1-甲基乙基)-2-噻唑基]-4-喹啉基]氧基]-5-甲基-4,14-二氧化-,乙酯(或下文所称的化合物(2))的改良方法。此化合物是大环化合物TMC435整个合成途径中的中间体。TMC435是NS3/4A蛋白酶的抑制剂,所述蛋白酶在丙型肝炎病毒的复制中扮演重要的角色。

[0002] 发明背景

[0003] 丙型肝炎病毒(HCV)是慢性肝炎的主要原因,慢性肝炎可以发展成肝纤维化,导致肝硬化、末期肝病和HCC(肝细胞癌),使其成为肝脏移植的主要原因。抗基于(聚乙二醇化)干扰素- α (IFN- α)联合利巴韦林的HCV疗法,受到功效有限、副作用明显、且许多患者的耐受性很差。此促成寻求更有效、方便及较佳耐受性的疗法。最近,某些蛋白酶抑制剂已核准与聚乙二醇干扰素和利巴韦林联用。然而,有对改良的蛋白酶抑制剂的需要。

[0004] WO-2007/014926描述了包括具有下文所示结构的化合物TMC-435的大环环戊烷和脯氨酸衍生物。

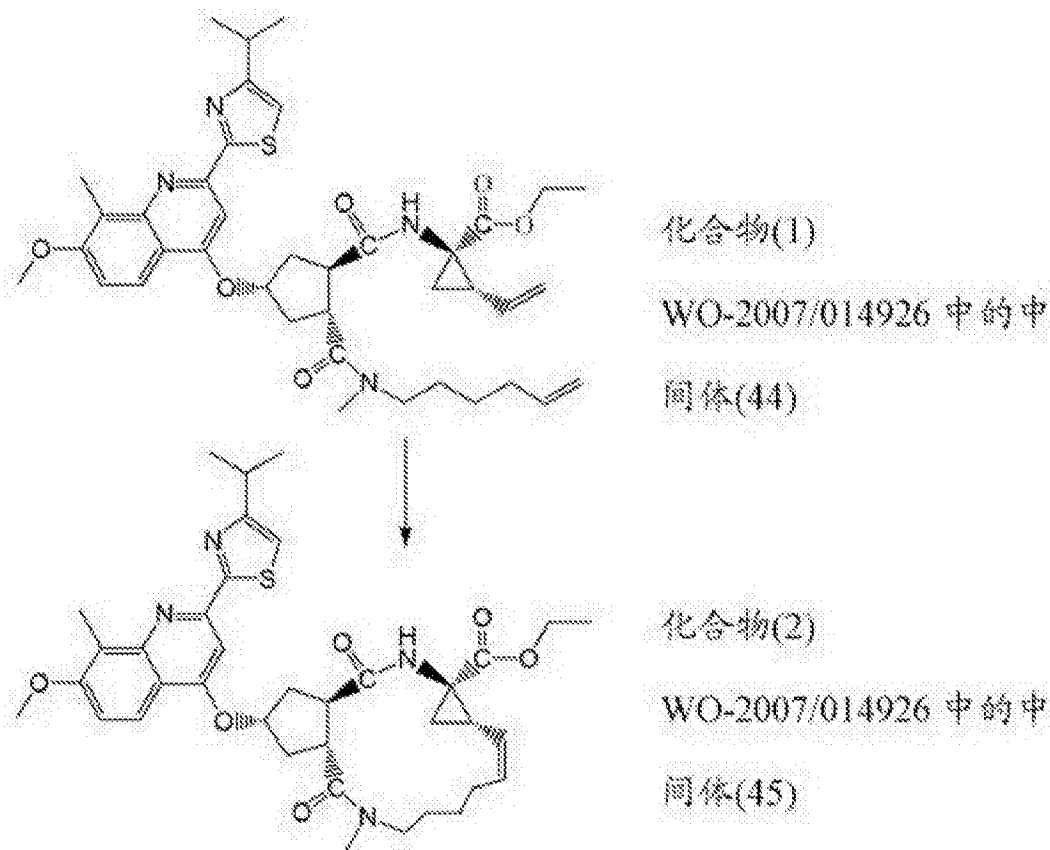


[0006] TMC-435是HCV NS3蛋白酶的一种非常有效的抑制剂且在药代动力学方面特别有吸引力。由于其良好的性质,其正开发为抗-HCV药物。因此存在对以下方面的需求:根据以高产率和高纯度提供产品的方法,制造更大量的此活性成分。

[0007] 制备TMC-435的合成方法已公开在WO-2007/014926中,其中TMC-435是在第76页实施例5中鉴定为化合物(47)。

[0008] 在WO-2007/014926中描述的TMC-435合成的重要步骤是闭环复分解(RCM),其描述如下:

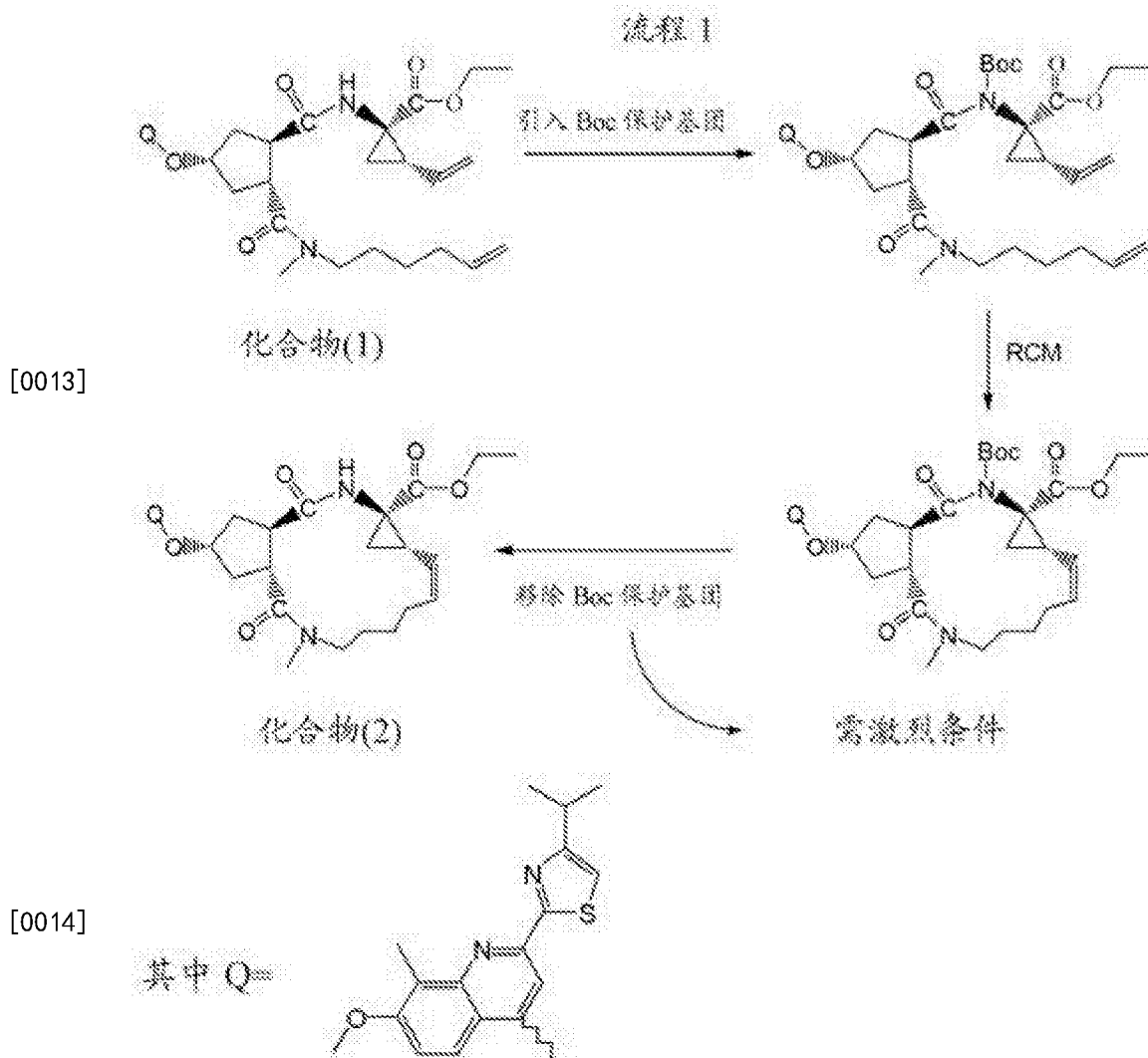
[0009]



[0010] 所述闭环复分解已描述在WO-2007/014926的第74页实施例4步骤E中。WO-2007/014926中中间物(44)的闭环复分解是借由Hoveyda-Grubbs第一代催化剂在1,2-二氯乙烷中在75℃进行12小时而得到60%产率的中间物(45)而完成的。在这些条件下,形成大量寡聚副产物,并需要繁琐的纯化方法例如制备型层析法以从反应混合物中分离产物。

[0011] 发生闭环复分解环化的效率很重要,因为起始物质即化合物(1)或WO-2007/014926中的中间物(44),是长的多步骤方法的结果。该闭环复分解反应产生副产物例如二聚物和聚合物,因而降低产率并使产物分离复杂化。在Goldring等, Tetrahedron Letters 39, 4955-4958 (1998)中提出的一个解决方法,就是在仲酰胺官能团上引入N-保护基团,特别是Boc基团,其在闭环复分解后移除。所述N-保护基团的引入和移除以增加闭环复分解在大环化合物合成中的产率也已描述在WO-2007/030656、WO-2009/073780和WO-2010/015545中。所述参考文献中描述的N-保护基团是例如C₁₋₆烷基氧羰基例如Boc(叔丁氧羰基)、C₁₋₆烷基羰基、苯甲酰基和芳基羰基(特别是,所述N-保护基团是苯甲酰基)。

[0012] 当将此使用Boc的N-保护基团技术应用于化合物(1)的闭环复分解中时,结果发现只有在激烈条件下(特别是与强酸(例如硫酸或苯磺酸)长时间加热)才能从大环复分解产物中移除Boc-基团,导致产物在Boc-去保护过程中分解。此方法描述在下面流程1。



[0015] 另一方面,当施加N-苯甲酰基保护基团时,可通过用碱(例如KOH)处理N-苯甲酰化大环而完成苯甲酰基保护基团的解离。此解离也伴随着产物损失,因为碱的非选择性攻击及大环的开环。引入Boc及苯甲酰基团都需要额外的合成步骤,且在闭环复分解前需要纯化以避免催化剂中毒。

[0016] 因此有需要改进此闭环复分解反应的效率,优选用尽可能少的额外步骤。具体而言,在仲酰胺官能团上需要保护基团,其可在非激烈的反应条件下被轻易移除。

[0017] 现已发现卤化酰基可在闭环复分解反应中原位使用且在反应完成后可被轻易移除。另外已发现保护-大环化-去保护循环可在单锅法(one-pot process)中以最终产物的高产率进行,所述最终产物以高纯度获得。

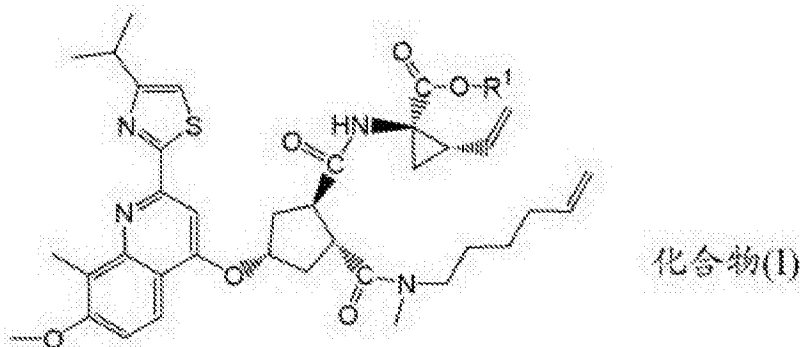
[0018] 本发明的方法提供简单、快速且经济的程序用于生产化合物(2),其可容易地转化成最终产物TMC-435。

[0019] 发明描述

[0020] 在一个方面,本发明涉及用于制备式(II)化合物的方法,其特征在于下列步骤:

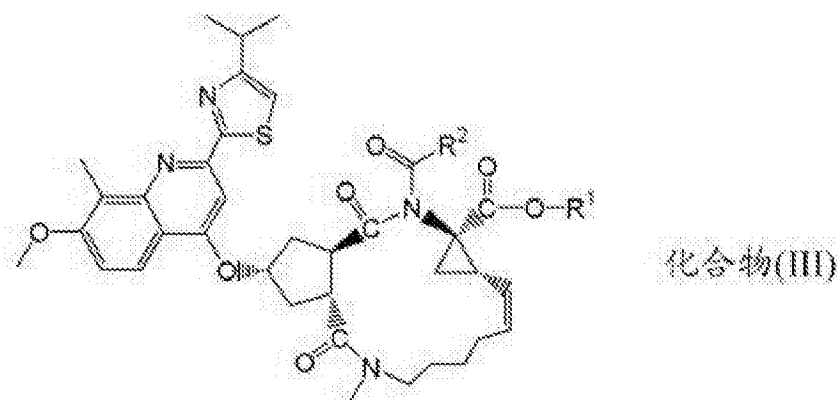
[0021] a) 用其中 R^2 是多卤代 C_{1-4} 烷基的卤化的酰基化合物 $(R^2-CO)_2O$ 或 R^2-COCl ,酰化式(I)的二烯化合物,其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基,

[0022]



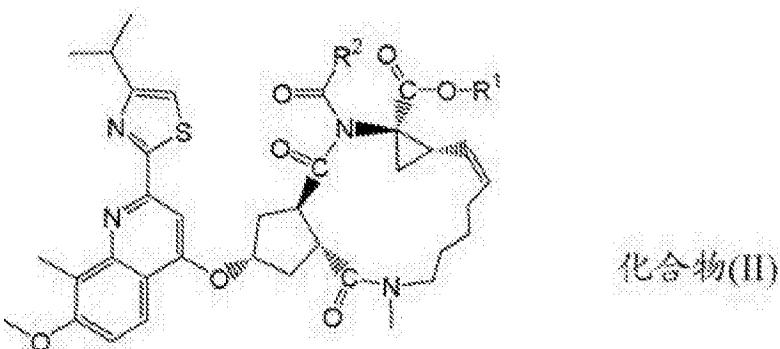
[0023] 随后在反应惰性溶剂中,用合适的催化剂对酰化的反应产物进行闭环复分解反应而得到式(III)化合物;及

[0024]



[0025] b) 从化合物(III)移除卤化的酰基,从而得到式(II)化合物,其中R¹是C₁₋₆烷基。

[0026]



[0027] 在上述定义中使用时:

[0028] -卤代是氟、氯、溴和碘的泛称;

[0029] -C₁₋₄烷基定义有1-4个碳原子的直链和支链饱和烃基,例如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基等;

[0030] -C₁₋₆烷基意指包含C₁₋₄烷基和具有5或6个碳原子的其更高级同系物,例如2-甲基丁基、戊基、己基等;

[0031] 多卤代C₁₋₄烷基定义为多卤代取代的C₁₋₄烷基,特别是被1-6(例如1-4)个卤素原子取代的C₁₋₄烷基(如上文所定义),例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、三氟乙基、七氟丙基等。优选地,此类多卤代C₁₋₄烷基完全被卤素原子取代(即没有氢原子)。

[0032] 在本发明的一个实施方案中,在式(II)化合物中的取代基R¹定义为C₁₋₄烷基,特别是乙基,且在卤化的酰基化合物(R²-CO)₂O或R²-COCl中的R²表示多卤代C₁₋₄烷基特别是三氟甲基、氯二氟甲基、七氟丙基等。

[0033] 据认为对式(I)化合物进行的酰化反应得到N-酰化反应产物,但是不排除也发生O-酰化。同样地,在式(III)化合物中的酰基可连接至酰胺官能团的N或O原子。

[0034] 在上面反应步骤a)的闭环复分解而得到化合物(III)是在合适金属催化剂存在下经由烯烃闭环复分解反应而得以完成,例如基于亚基Ru的催化剂,特别是任选取代的亚烷基或亚苄基催化剂,例如[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(苯基亚甲基)(三环己基膦)钌、(Grubbs 2催化剂)、[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯[[2-(1-甲基乙氧基- κ O)苯基]亚甲基- κ C]钌(Hoveyda-Grubbs 2催化剂)、二氯(3-苯基-1H-茚-1-亚基)双(三环己基膦)钌或双(三环己基-膦)[(苯硫基)亚甲基]二氯化钌。其他可用的催化剂是Grubbs第一代和Hoveyda-Grubbs第一代催化剂,即分别为二氯(苯基亚甲基)双(三环己基膦)钌及二氯[[2-(1-甲基乙氧基- α -O)苯基]亚甲基- α -C](三环己基膦)钌。特别关注的是催化剂[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1H-茚-1-亚基)(三环己基膦)钌(M2催化剂)、[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1H-茚-1-亚基)(三苯基膦)钌(M20催化剂)和[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯[[4-[(二甲氨基)磺酰基]-2-(1-甲基乙氧基- κ O)苯基]甲基- κ C]钌(Zhan1b催化剂)。

[0035] 复分解反应可在合适的溶剂中进行,例如醚,例如THF、二噁烷;卤化烃类,例如二氯甲烷、氯仿、1,2二氯乙烷等;芳族烃类,例如甲苯或卤化芳族烃类,如三氟甲基苯、氟苯、六氟苯等。

[0036] 其中通过用卤化的酰基化合物(R^2 -CO) $_2$ O或 R^2 -COCl将式(I)化合物酰化而用 R^2 -CO基团保护仲酰胺官能团的保护步骤a),可用本领域熟知的任何常规氮保护方案和条件进行。合适的保护方法还可在本文的工作实施例部分中找到。

[0037] 在步骤b)中通过去保护从化合物(III)移除卤化的酰基 R^2 -CO可用任何本领域熟知的常规氮保护方案和条件进行。合适的保护方法还可在本文的工作实施例部分中找到,例如用仲胺(例如二甲胺水溶液)处理。

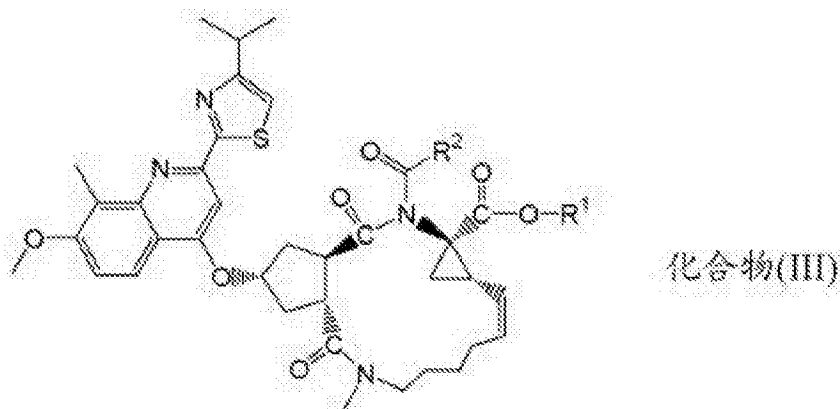
[0038] 在本发明的一个实施方案中,步骤a)和b)是作为“单锅合成”法进行。

[0039] 由本发明的方法制备的中间体产物不需要分离(例如从包含溶剂的反应混合物中分离)或纯化,并因此这可减少需要采取的方法步骤的数目。例如方法步骤(a)的产物(式(III)化合物)不需要分离但可直接用于后续步骤(b)(其中移除卤化的酰基以产生式(II)化合物)。类似地,可在需要分离任何中间体产物的情况下进行酰化和复分解反应步骤。

[0040] 在本发明的另一个方面,业已发现加入反应溶剂可溶解的四烷基碘化铵,例如四甲基碘化铵(TMAI)、四乙基碘化铵(TEAI)、四丙基碘化铵(TPAI)或四丁基碘化铵(TBAI),改进在基于亚基Ru的催化剂存在下进行的闭环复分解反应的反应速率和产率(参见实施例10-13)。四烷基碘化铵必须溶解于选择用于进行闭环复分解的溶剂中,并且例如在非极性溶剂中,低级烷基的四烷基碘化铵例如TMAI可能不完全溶解,那么应使用较高级烷基的四烷基碘化铵例如TBAI。

[0041] 本发明还涉及新型的式(III)化合物

[0042]



[0043] 其中 R^1 表示 C_{1-6} 烷基且 R^2 表示多卤代 C_{1-4} 烷基。

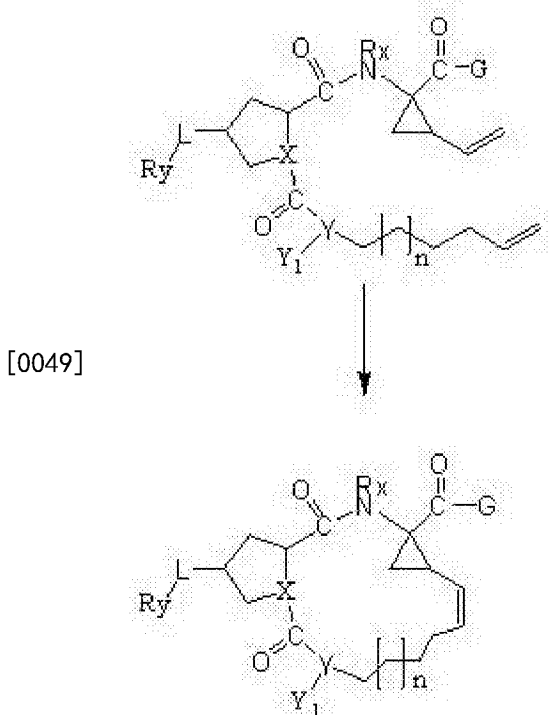
[0044] 式(III)化合物的特别群体是其中 R^1 表示乙基且 R^2 表示三氟甲基、氯二氟甲基或七氟丙基的那些式(III)化合物。

[0045] 在本发明的一个实施方案中,式(III)化合物中的取代基 R^1 定义为 R^1 表示 C_{1-4} 烷基,特别是乙基。

[0046] 在另一个实施方案中,提供了用于将式(II)化合物(或来自于本发明的方法的其它化合物)转化成最终HCV蛋白酶抑制剂(例如TMC435)的步骤,该过程可涉及依照已知方法(例如通过与磺酰胺反应)将 $-C(O)OR^1$ 部分转化成 $-C(O)-N(H)SO_2$ -环丙基。然后可在另外的方法步骤中将最终的蛋白酶抑制剂转化成药品,例如通过将产物与药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂接触。因此提供了用于制备此类药物(或药物组合物/药物制剂)的相应方法。

[0047] 尽管优选本发明的方法可对HCV蛋白酶抑制剂TMC435的前体进行,但应理解该方法可用于合成任何大环,其中复分解反应是关键步骤。这囊括在本发明中。例如,具体地,该方法可用于合成其它的(例如类似的)HCV蛋白酶抑制剂。

[0048] 在该方面中,提供了如本文所述的方法,但其中制备以下化合物。



[0050] 其中：

[0051] n 是 0-8 (例如 0-6)；

[0052] R_x 表示氢；

[0053] G 表示 $-OR^{x1}$ 或 $-N(H)SO_2R^{x2}$ ；

[0054] R^{x1} 表示氢或 C_{1-6} 烷基；

[0055] R^{x2} 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

[0056] X 表示 N 或 CH；

[0057] Y 表示 N 或 CH；

[0058] 当 Y 表示 N 时，则 Y^1 表示氢或 C_{1-6} 烷基；

[0059] 当 Y 表示 CH 时，则 Y^1 表示 $-C(O)-R^{x3}$ 、 $-S(O)_{1-2}-R^{x3}$ 、 $-C(S)-R^{x3}$ 、 $-N(R^{x3})-R^{x4}$ 、 $-N(H)-C(O)-O-R^{x3}$ 或 $-N(H)-C(O)-R^{x4}$ ；

[0060] R^{x3} 和 R^{x4} 独立表示 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基或杂芳基 (其中后两种基团任选被选自卤代和 C_{1-6} 烷基的一个或多个取代基取代)；

[0061] 更优选地， R^{x3} 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基 (例如叔丁基)；

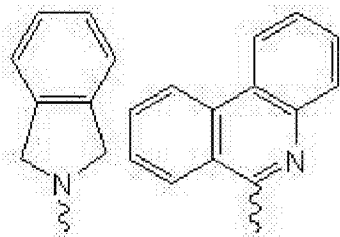
[0062] 更优选地， R^{x4} 表示芳基或杂芳基，如杂芳基 (例如含 1-4 个杂原子，例如 1 或 2 个杂原子的 5 元杂芳基或 6 元杂芳基，从而形成例如嘧啶 (其中后者芳基/杂芳基任选被选自卤代和 C_{1-6} 烷基 (例如甲基) 的一个或多个取代基取代)；

[0063] L 表示 $-O-$ 或 $-O-C(O)-$ ；

[0064] R_y 表示芳基、杂芳基或环状非芳族基团，所有这些都任选被选自卤代、 C_{1-6} 烷基或 R^4 、 R^5 和 R^6 (如下定义) 的一个或多个取代基取代；

[0065] 例如 R_y 可表示以下基团：

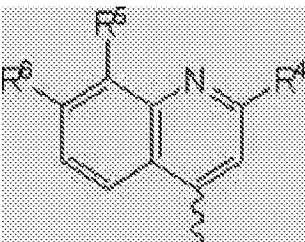
[0066]

[0067] 该R^y基团可如本文定义被例如卤代(例如氟)取代。[0068] 因此,R_x部分可从H转化为-C(O)R²(如本文定义),接着复分解和-C(O)R²基团的移除。

[0069] 最优选地,在上式中:

[0070] R_y表示:

[0071]



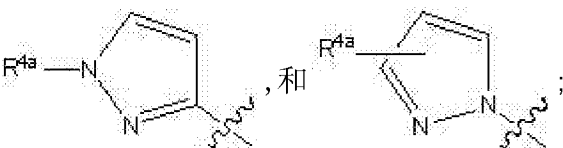
[0072] 其中:

[0073] R⁴选自苯基、吡啶-4-基,

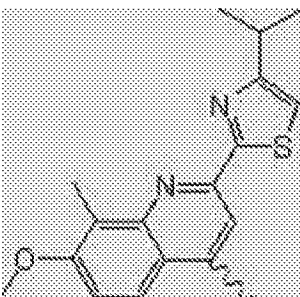
[0074]



[0075]

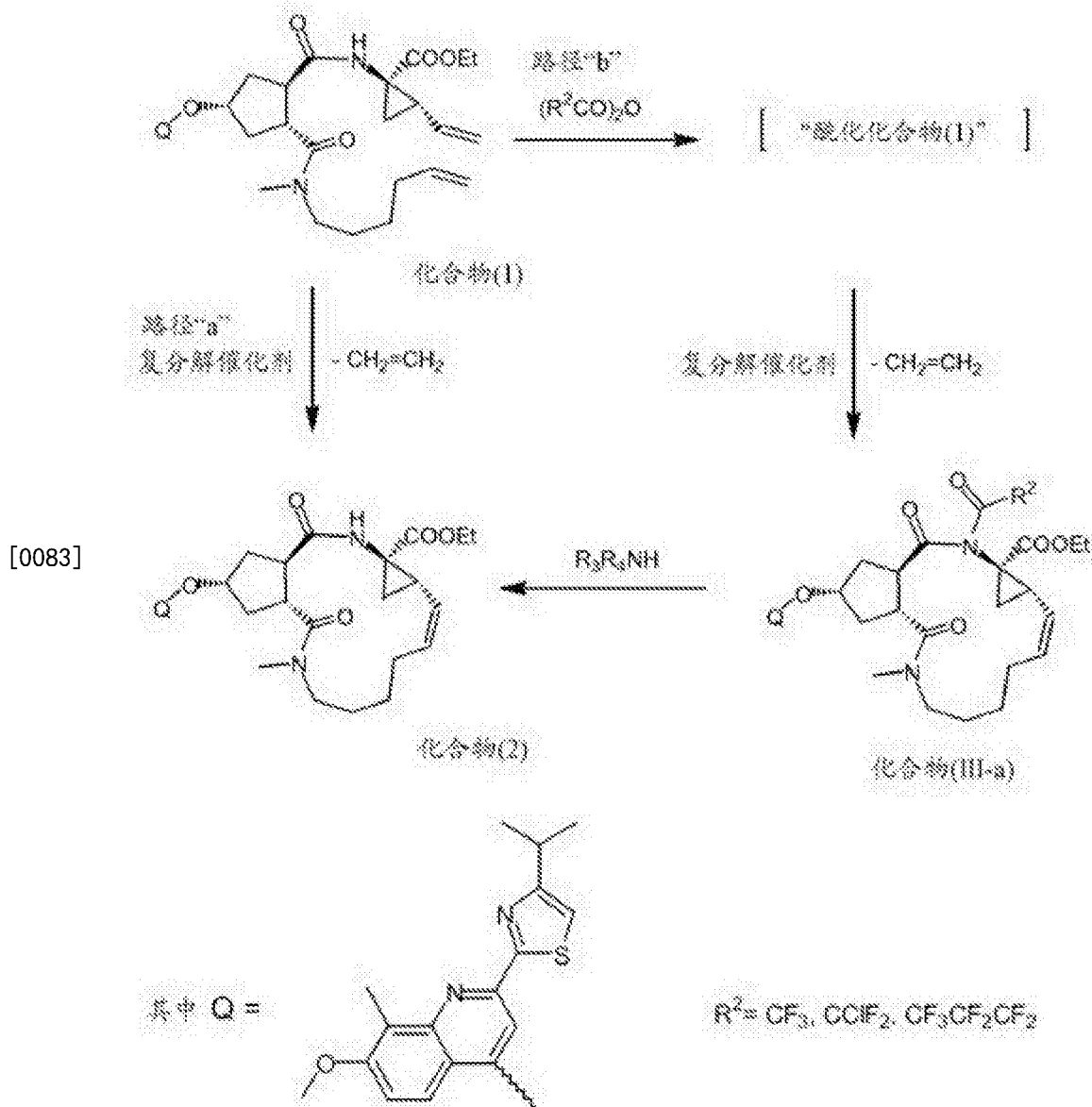
[0076] 其中R^{4a}各自独立地为氢、卤代、C₁₋₆烷基、氨基、或单-或二-C₁₋₆烷基氨基;[0077] R⁵表示卤代、C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基或多卤代C₁₋₆烷基(例如为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、氟、氯或溴);[0078] R⁶表示C₁₋₆烷氧基、单-或二C₁₋₆烷基氨基(特别地,R⁶表示甲氧基);[0079] 特别地,R_y表示:

[0080]



[0081] 其中噻啉基上的波浪线表示连接到大环(及其前体)中的O原子的点。

[0082] 实验部分



[0084] 以下反应(实施例1-7)是在5,12-萘醌(NQ)存在下进行的,5,12-萘醌用作内标(IS)以通过HPLC分析原位测定产率。通过分别将0.206 g NQ与100 mL二氯甲烷或0.73 g NQ与150 mL甲苯混合5分钟,随后任选过滤所得的混合物,制备含NQ的二氯甲烷或甲苯溶液。在反应中使用NQ在二氯甲烷或甲苯中的混合物的等份试样。

[0085] 在实验部分中描述的全部定量分析是使用标准的HPLC技术并使用参考物质进行的。

[0086] 下面的分析方法可用于监测以下工作实施例中描述的反应。

[0087]

UPLC 系统	参数			
柱：	Acquity UPLC BEH C18 2.1x 50mm 1.7 μ m			
柱温：	35 °C			
自动取样器 温度：	室温			
流速：	0.6 ml/分钟			
清洗溶剂：	弱：水-甲醇(90/10, v/v) : 600 μ l 强：甲醇-水(90/10, v/v) : 200 μ l			
注射体积：	2.5 μ l -部分含针的环路满出			
检测波长：	UV 240nm			
稀释溶剂：	DMF			
流动相 A：	含 10 mM NH_4OAc 的水/乙腈(95/5; v/v)			
流动相 B：	乙腈			
梯度	时间 (分钟)	%A	%B	
	0	20	80	
	2	0	100	
	2.5	0	100	
	2.6	20	80	
	3	20	80	

[0088] 实施例1 (路径“a”)

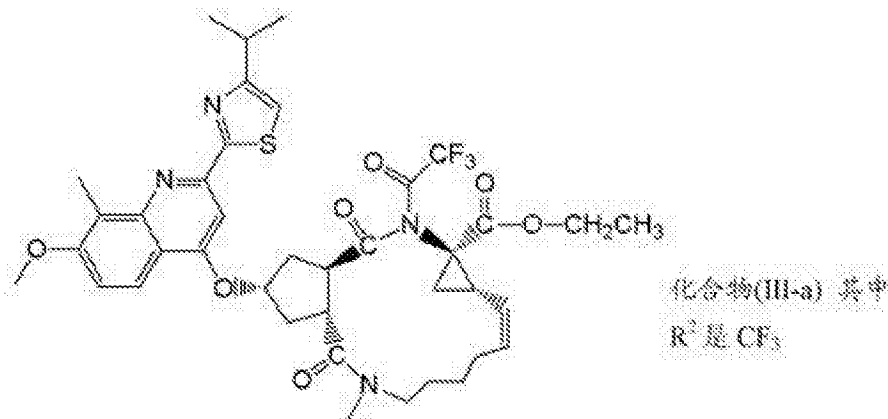
[0089] 将1mL含NQ的二氯甲烷溶液(根据上述制备)添加至含0.17 g (0.24 mmol) 化合物(1)的6 mL二氯甲烷溶液中并将所得的溶液在Radley's Caroussel试管中在磁力搅拌下回流1小时。使溶液冷却并取出 t_0 样本测定内标(IS)对化合物(1)的最初比例。加入0.5mL的0.008 g [1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1*H*-茚-1-亚基)(三环己基膦)钨(M2催化剂)在1 mL二氯甲烷中的溶液并将所得的溶液加热至回流。3小时后取出的样本包含64.8%未经转化的化合物(1)、6.5%所要的化合物(2)和14%寡聚物质(HPLC面积%)。回流20小时后,分析显示形成了59%未经转化的化合物(1)和11%所要的化合物(2)及28%寡聚物质。

[0090] 实施例2 (路径“b”其中 R^2 是 CF_3)

[0091] 将1 mL含NQ的二氯甲烷溶液(根据上述制备)添加至含0.17 g (0.24 mmol) 化合物(1)的6 mL二氯甲烷溶液中,并将所得的溶液在Radley's Caroussel试管中在磁力搅拌

下回流1小时。使溶液冷却并取出样本测定IS对化合物(1)的最初比例。加入0.5 mL三氟醋酸酐(CF_3CO)₂O,并将混合物回流35分钟。加入0.5 mL的0.008 g [1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1*H*-茛-1-亚基)(三环己基膦)钌(M2催化剂)在1 mL二氯甲烷中的溶液并将所得的溶液加热至回流。经3小时后取出的样本包含4%未经转化的化合物(1)、69%所要的单聚大环化合物(III-a)(其中R²是CF₃)和0.8%“乙酰化的化合物(1)”(HPLC面积%)。根据IS测定的其中R²是CF₃的化合物(III-a)的原位产率是65%。

[0092]

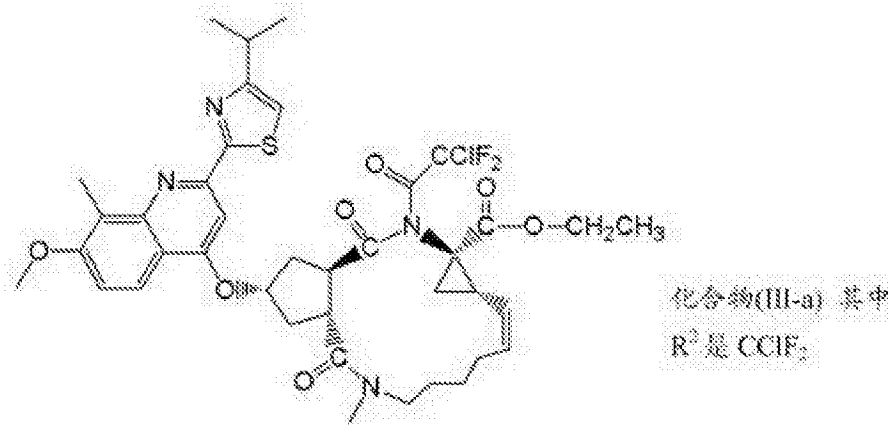


[0093] 实施例3 (路径“b”其中R²是CClF₂)

[0094] 将3.5 mL含NQ的二氯甲烷溶液(根据上述制备)和0.17 mL (1 mmol)氯二氟醋酸酐添加至含化合物(1) (2.5 mL, 0.298 mmol)的二氯甲烷的0.1192 M溶液中,并将所得的溶液在Radley's Caroussel试管中在磁力搅拌下回流1小时20分钟。使溶液冷却并取出t₀样本。

[0095] 加入0.2 mL的0.018 g [1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1*H*-茛-1-亚基)-(三环己基膦)-钌(M2催化剂)在1 mL二氯甲烷中的溶液并将所得的溶液加热至回流。经40分钟后取出的样本含78%所要的单聚大环化合物(III-a)(其中R²是CClF₂),和无可检出量的化合物(1)及“酰化的化合物(1)”(HPLC面积%)。根据IS测定的其中R²是CClF₂的化合物(III-a)的原位产率是95%。

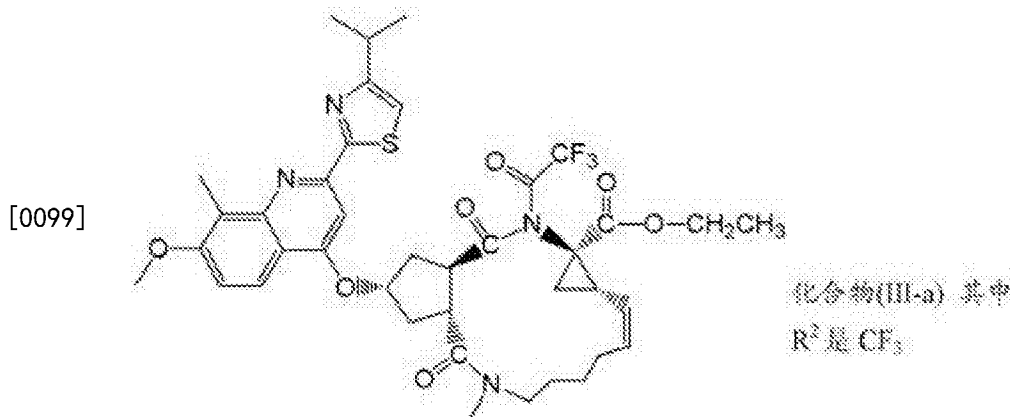
[0096]



[0097] 实施例4 (路径“b”其中R²是CF₃)

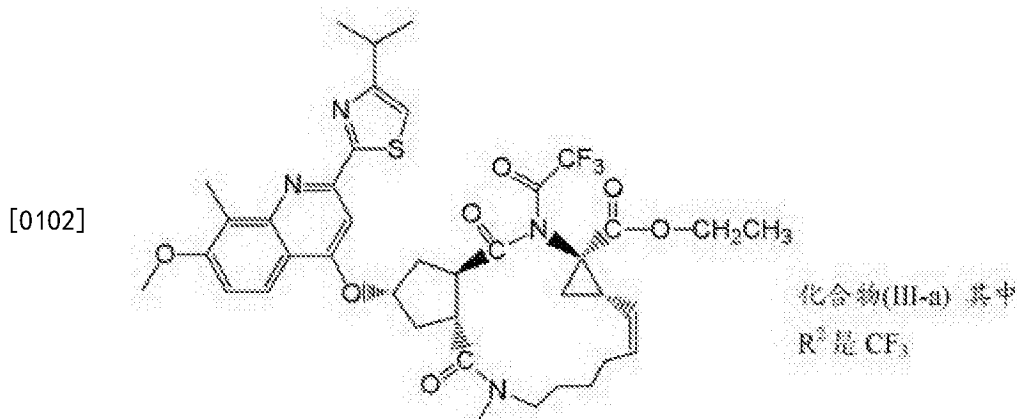
[0098] 将含NQ的二氯甲烷溶液(3.5 mL)(根据上述制备)及三氟醋酸酐(0.14 mL, 1 mmol)添加至含化合物(1) (2.5 mL, 0.298 mmol)的二氯甲烷的0.1192 M溶液中并将所得的溶液在Radley's Caroussel试管中在磁力搅拌下回流1小时20分钟。使溶液冷却并取出t₀

样本。加入0.2 mL的0.018 g [1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1*H*-茛-1-亚基)(三环己基膦)钨(M2催化剂)在1 mL二氯甲烷中的溶液并将所得的溶液加热至回流。经40分钟后取出的样本含77%所要的化合物(III-a)(其中R²是CF₃)、2.4%未经反应的化合物(1)及0.5%“酰化的化合物(1)”(HPLC面积%)。根据IS测定的其中R²是CF₃的化合物(III-a)的原位产率是94%。



[0100] 实施例5a (路径“b”其中R²是CF₃)

[0101] 在配备机械搅拌、温度计、蒸馏/回流插管和氮气入口的1000 mL圆底烧瓶中加入130 mL含6.6重量%化合物(1)的DCM溶液(15.5 mmol)。另外在1000 mL烧杯中,将0.2 g NQ与450 mL甲苯搅拌10分钟,将混合物过滤得到澄清黄色溶液,将其加入烧瓶中。将烧瓶内的黄色反应混合物搅拌并加热,并将溶剂混合物蒸馏去除直到内部温度达到90℃(冷凝出95 mL蒸馏液)。将混合物冷却至50℃并加入6.9 mL(50 mmol)三氟醋酸酐。将所得的溶液在搅拌下回流1小时。将混合物冷却至40℃,加入0.15 g[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1*H*-茛-1-亚基)(三环己基膦)钨(M2催化剂)并将所得的紫红色溶液加热至60℃达1小时10分钟。经30分钟取出的样本显示二烯几乎完全转化:2.1%未经反应的化合物(1)、25.7%所要的单聚大环化合物(III-a)(其中R²是CF₃)和0.7%“酰化的化合物(1)”和4.3%寡聚物质(HPLC面积%,其余是IS和甲苯)。根据IS测定的其中R²是CF₃的所要的单聚大环化合物(III-a)的原位产率是67%。

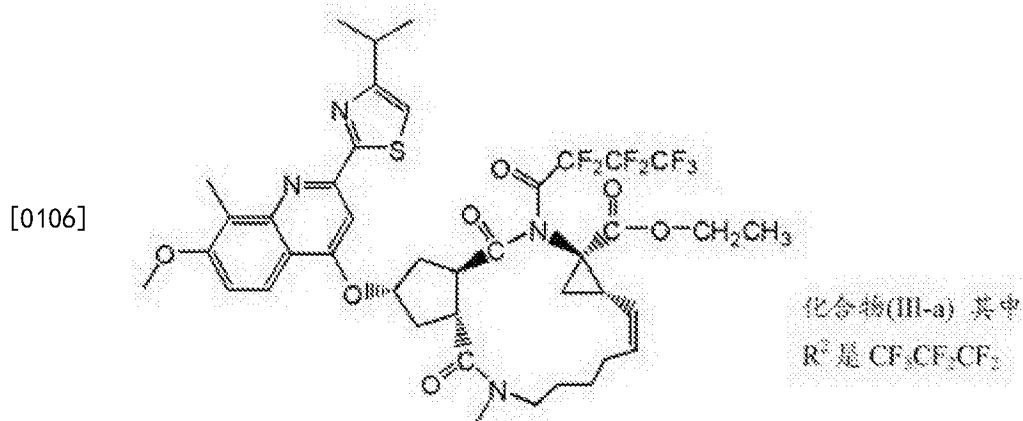


[0103] 实施例5b (路径“b”其中R²是CF₂CF₂CF₃)

[0104] 将3.5 mL含NQ的DCM溶液(根据上述制备)及0.24 mL(1mmol)全氟丁酸酐加入含化合物(1)(2.5mL,0.298mmol)的DCM的0.1192 M溶液中并将所得的溶液在Radley's

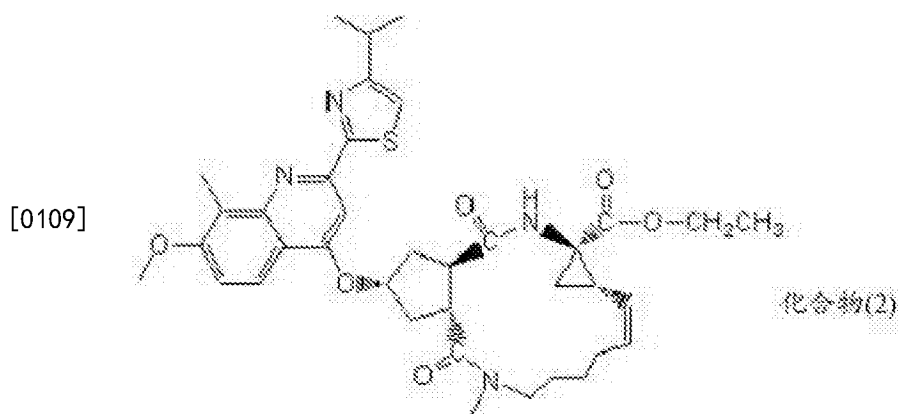
Carrousel 试管中在磁力搅拌下回流1小时20分钟。加入0.2 mL的0.018g [1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1H-茚-1-亚基)(三环己基膦)钌(M2催化剂)在1 mL DCM中的溶液并将所得的溶液加热至回流。经40分钟后取出的样本显示存在73%所要的单聚大环T3009-COCF₂CF₂CF₃、4%的T3008-COCF₂CF₂CF₃及3%寡聚物质(HPLC-MS, UV检测面积%)。根据IS测定的T3009-COCF₂CF₂CF₃的原位产率是73%。

[0105] 将反应混合物回流3小时20分钟(总环化反应时间4小时),然后冷却至室温,加入0.5 mL乙醇胺并搅拌1小时。样本经LC-MS分析显示形成不需要的大环解离产物与所要的产物的2:1混合物。



[0107] 实施例6

[0108] 将实施例4的反应混合物冷却至30℃,并加入0.24 g 2-巯基烟酸(MNA),随后加入25 mL 1-丁醇及0.2 mL三乙胺。经10分钟后分析此混合物显示没有可检测量的化合物(2)。另加入13.5 mL三乙胺,并将混合物搅拌过夜。此反应混合物的分析显示所要的化合物(2)和单聚大环化合物(III-a)(其中R²是CF₃的12:15混合物)。然后将混合物蒸发成油,将其溶解于150 mL DCM中并与100 mL水及2.3 mL二甲胺的40%水溶液剧烈搅拌2小时。将液层分离,将有机层用250 mL DCM稀释并与6 g木炭在室温搅拌2小时。将混合物过滤并蒸干,得到6.7 g 化合物(2) (64%实际产率)。



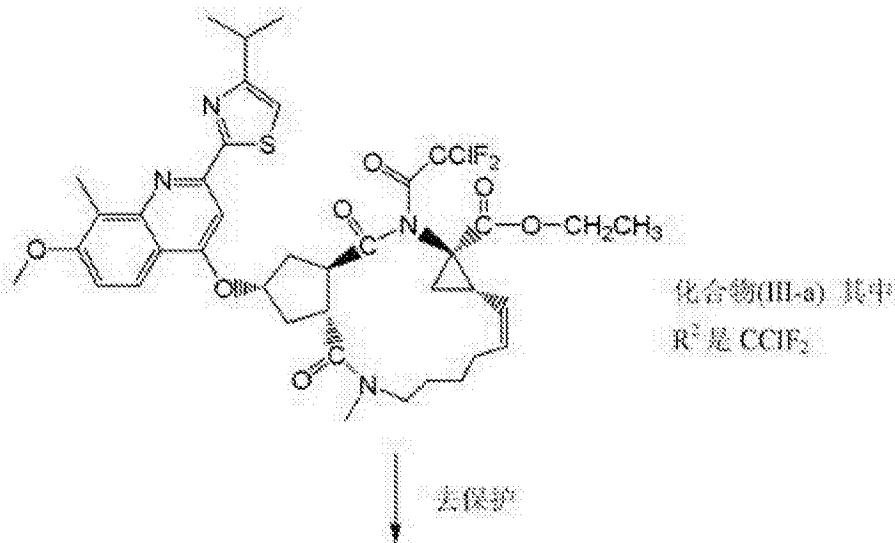
[0110] 实施例7、8和9: (2-甲基氨基)乙醇(N-甲基乙醇胺)用于酰基解离的用途对比二甲胺的用途

[0111] 用于此实验的起始物质化合物(III-a)(其中R²是CClF₂),根据实施例3制备。

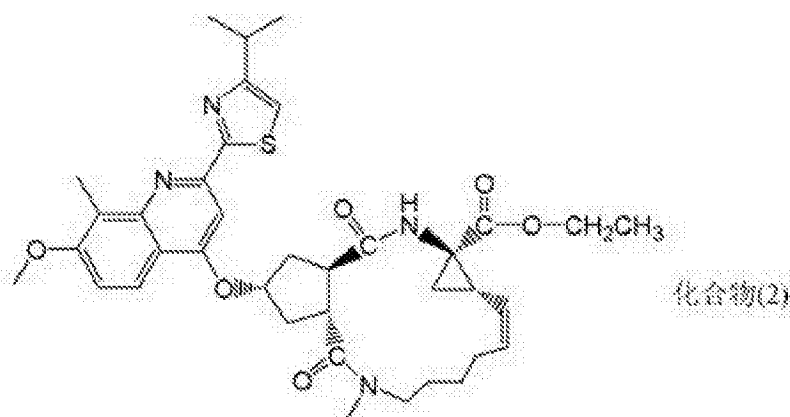
[0112] 将5 g量的起始物质分配在三个15 mL试管中。在第一支试管中加入6当量二甲胺。此相当于345 μL的二甲胺的40重量%水溶液。将所得的(二相)溶液在室温激烈搅拌。

[0113] 在另两只试管中,加入5当量N-甲基乙醇胺(相当于182 μ L)并将所得的溶液之一在室温激烈搅拌,另一个在easy-max中加热至40℃。

[0114] 反应随时间定期通过LC分析进行监测。



[0115]



[0116] 表1：起始物质随时间的转化(%)

[0117]

时间 (分钟)	起始物质的转化(%)		
	实施例7	实施例8	实施例9
	6当量 二甲胺	5当量N-甲基乙 醇胺	5当量N-甲基乙醇 胺在40℃
15	97.5	97.8	87.3
30	100	100	96.2

[0118] 实施例10:二烯丙基丙二酸二乙酯的反应:闭环复分解反应速率经由加入碘化物即四丁基碘化铵而改进

[0119] 在NMR-管中,制备700 μ L CD₂Cl₂及34 μ L二烯丙基丙二酸二乙酯(DEDAM) (0.994 g/mL)的0.2 M溶液。制备含M2催化剂的DCM的储备溶液(665 mg,在10 mL中)和四丁基碘化

铵 (TBAI) 的储备溶液 (518 mg, 在 10 mL 中) 并将 20 μ L 各储备溶液 (分别含有 1 mol% M2 及 2 mol% TBAI) 加入 NMR 管中。

[0120] 类似于上述方法, 但是将添加 20 μ L 的 TBAI 储备溶液替换成添加 20 μ L 纯 DCM, 平行地制备了另一反应混合物。两个 NMR 管在室温下不加搅拌地静置并在 24 小时内的某些时间点经由 NMR 进行分析。通过乙烯基的质子对比酯官能团的乙基的质子的出现及消失而计算转化并相对于时间表示在图 1 中。从图 1 可看出通过 M2 催化剂进行的二烯丙基丙二酸二乙酯 (DEDAM) 转化的反应速率和产率在碘化合物四丁基碘化铵 (TBAI) 存在下改进。

[0121] 实施例 11a: 化合物 (1) 与 (ClCF₂CO)₂O 及 M2 的反应 (路径“b”), 50 L/M 稀释, 分批, 无碘化合物

[0122] 在 EasyMax 反应器内加入 7 mL 含化合物 (1) (1.99 mmol) 及氯二氟醋酸酐 (4 mmol) 的 DCM 溶液。加入 95.6 mL DCM 并将所得的黄色溶液在搅拌下回流 1 小时 30 分钟。加入 2.22 mL 含 28.39 mg (0.03 mmol) [1,3-双(2,4,6-三甲基-苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1H-茛-1-亚基)(三环己基膦)钨 (M2 催化剂) 的 DCM 溶液并将所得的红棕色溶液加热回流 4 小时。冷却至室温后, 将反应混合物用 2-巯基烟酸 (46.36 mg, 0.3 mmol) 在 40% 二甲胺水溶液 (1.26 mL, 9.96 mmol) 中的溶液及 5 mL 水处理, 并在室温搅拌 1 小时。将相分离, 将有机相用 30 mL DMF 处理并在 60°C 的真空下蒸发, 得到所需去酰化的大环化合物 (2) 的 DMF 溶液, 其经由定量 HPLC 进行了分析。产率: 79.9%。

[0123] 实施例 11b: 化合物 (1) 与 (ClCF₂CO)₂O 及 M2 的反应 (路径“b”), 50 L/M 稀释, 分批, 10 当量 TEAI

[0124] 在 EasyMax 反应器内加入四乙基碘化铵 (TEAI) (76.83 mg, 0.30 mmol) 及 7 mL 含化合物 (1) (1.99 mmol) 和氯二氟醋酸酐 (4 mmol) 的 DCM 溶液。加入 95.6 mL DCM 并将所得的棕色溶液在搅拌下回流 1 小时 30 分钟。加入 2.22 mL 含 28.39 mg (0.03 mmol) [1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1H-茛-1-亚基)(三环己基膦)钨 (M2 催化剂) 的 DCM 溶液并将所得的红棕色溶液加热回流 4 小时。如上述进行后处理。产率: 80.2%。

[0125] 表 2: 实施例 11a 和 11b 的产率比较

[0126]	实施例	11a	11b
	碘化物	无	10 当量 TEAI
	化合物 (2) 的产率	79.9%	80.2%

[0127] 实施例 12a: 化合物 (1) 与 1.2 当量 (ClCF₂CO)₂O 及 M2 的反应 (路径“b”), 20 L/M 稀释, 无碘化物

[0128] 在 EasyMax 反应器内加入 85 mL DCM 并在搅拌下加热至回流。加入 5 mL 含 71.26 mg (0.08 mmol) [1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1H-茛-1-亚基)(三环己基膦)钨 (M2 催化剂) 的 DCM 溶液。接下来, 加入 15.1 mL 含 3.51 g (5 毫摩尔) 化合物 (1) 及 1.05 mL (6 毫摩尔) 氯二氟醋酸酐的 DCM 溶液并将混合物在回流下搅拌 13 小时。冷却至室温后, 将反应混合物用 2-巯基烟酸 (116.38 mg) 在 40% 二甲胺水溶液 (3.17 mL) 中的溶液和 5 mL 水处理, 并在室温下搅拌 1 小时。将相分离, 并将有机相进行定量 HPLC 分析。产率: 76.3%。

[0129] 实施例12b:化合物(1)与1.2当量(ClCF₂CO)₂O及M2的反应(路径“b”),20 L/M稀释,0.1当量KI

[0130] 在EasyMax反应器内加入85 mL DCM并在搅拌下加热至回流。加入83.0 mg碘化钾并将混合物搅拌5分钟。加入5 mL含71.26 mg (0.08 mmol) [1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1H-茛-1-亚基)(三环己基膦)钌(M2催化剂)的DCM溶液。接下来,通过注射器泵在6小时内加入14.53 mL含3.51 g (5毫摩尔)化合物(1)及1.05mL (6毫摩尔)氯二氟醋酸酐的DCM溶液。添加结束后,将混合物在回流下再搅拌3.5小时。冷却至室温后,将反应混合物用2-巯基烟酸(116.38 mg)在40%二甲胺水溶液(3.17 mL)的溶液及5 mL水处理,并在室温搅拌1小时。将相分离,并将有机相进行定量HPLC分析。产率:86.6%。

[0131] 表3: 实施例12a与12b的产率比较

[0132]	实施例:	12a	12b
	碘化物:	无	0.1当量KI
	化合物(2)的产率	76.3%	86.6%

[0133] 实施例13a:化合物(1)与1.2当量(ClCF₂CO)₂O及M2的反应(路径“b”),20 L/M稀释,无碘化物

[0134] 在室温下,通过将113 mg [1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1H-茛-1-亚基)(三环己基膦)钌(M2催化剂)溶解于8 mL DCM中而制备催化剂储备溶液。

[0135] 在EasyMax反应器内加入85 mL DCM并在搅拌下加热至回流。将1.67 mL上述催化剂储备溶液加入反应器中并将混合物在回流下搅拌5分钟。使用两个独立的注射器泵,同时开始两种溶液的添加:3.33 mL上述催化剂储备溶液在6小时15分钟内加入,而13.87 mL含3.51 g (5 mmol)化合物(1)及1.05 mL (6毫摩尔)氯二氟醋酸酐的DCM溶液在6小时内加入。添加结束后,将混合物在回流下再搅拌3.5小时。冷却至室温后,将反应混合物用2-巯基烟酸(116.38 mg)在40%二甲胺水溶液(3.17 mL)中的溶液及5 mL水处理,并在室温搅拌1小时。将相分离,并将有机相进行定量HPLC分析。产量:80.6%。

[0136] 实施例13b:化合物(1)与1.2当量(ClCF₂CO)₂O及M2的反应(路径“b”),20 L/M稀释,0.1当量TBAI

[0137] 在室温下,通过将114 mg [1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1H-茛-1-亚基)(三环己基膦)钌(M2催化剂)及297 mg四丁基碘化铵溶解于8 mL DCM中而制备催化剂储备溶液。

[0138] 在EasyMax反应器内加入85 mL DCM并在搅拌下加热至回流。将1.67 mL上述催化剂储备溶液加入反应器中并将混合物在回流下搅拌5分钟。使用两个独立的注射器泵,同时开始两种溶液的添加:3.33 mL上述催化剂储备溶液在6小时15分钟内加入,而13.87 mL含3.51 g (5毫摩尔)化合物(1)及1.05 mL (6毫摩尔)氯二氟醋酸酐的DCM溶液在6小时内加入。添加结束后,将混合物在回流下再搅拌3.5小时。冷却至室温后,将反应混合物用2-巯基烟酸(116.38 mg)在40%二甲胺水溶液(3.17 mL)中的溶液及5 mL水处理,并在室温搅拌1小时。将相分离,并将有机相进行定量HPLC分析。产率:86.4%。

[0139] 实施例13c:化合物(1)与1.2当量(C1CF₂CO)₂O及M2的反应(路径“b”),20 L/M稀释,0.1当量TEAI

[0140] 在室温下,通过将124 mg [1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1H-茛-1-亚基)(三环己基膦)钌(M2催化剂)及173 mg四乙基碘化铵于6.7 mL DCM中混合而制备催化剂储备溶液。四乙基碘化铵没有完全溶解——使用上清液,即此混合物的溶液相。

[0141] 在EasyMax反应器内加入85 mL DCM并在搅拌下加热至回流。将1.67 mL上述催化剂储备溶液加入反应器中并将混合物在回流下搅拌5分钟。使用两个独立的注射器泵,同时开始两种溶液的添加:3.33 mL上述催化剂储备溶液在3小时15分钟内加入,而13.87 mL含3.51 g (5毫摩尔)化合物(1)及1.05 mL (6毫摩尔)氯二氟醋酸酐的DCM溶液在3小时内加入。添加结束后,将混合物在回流下再搅拌3小时。冷却至室温后,将反应混合物用2-巯基烟酸(116.38 mg)在40%二甲胺水溶液(3.17 mL)中的溶液及5 mL水处理,并在室温搅拌1小时。将相分离,并将有机相进行定量HPLC分析。产率:89.3%。

[0142] 表4: 实施例13a-13c的产率比较

实施例:	13a	13b	13c
[0143] 碘化物:	无	0.1当量TBAI	0.1当量TEAI
化合物(2)的产率	80.6%	86.4%	89.3%

[0144] 实施例14:化合物(1)与2.0当量(C1CF₂CO)₂O及M2的反应(路径“b”),50 L/M稀释,0.15当量TEAI

[0145] 在EasyMax反应器内,在室温下,在氮气下通过将1.03 g [1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(3-苯基-1H-茛-1-亚基)(三环己基膦)钌(M2催化剂)与100.82 mL DCM混合而制备催化剂储备溶液。

[0146] 在250 mL 4-颈圆底烧瓶内通过混合148.85 mL含72.014毫摩尔化合物(1)的DCM溶液、57.61 mL DCM及25.12 mL氯二氟醋酸酐而制备酰化的二烯的储备溶液。将混合物在室温搅拌30分钟,并稀释至200 mL的最后体积。

[0147] 在配备机械搅拌、回流冷凝器、温度计及用于添加插管的入口的5 L圆底烧瓶中,将2.78 g四乙基碘化铵与3.36 L DCM混合。然后将混合物在搅拌下加热至回流。从注射器泵在2小时30分钟内加入100 mL上述催化剂储备溶液。从第二个注射器泵在2小时内加入200 mL酰化二烯的储备溶液(自第二个注射器泵的添加在第一个注射器泵开始15分钟后开始)。结束添加后,将混合物在回流下再搅拌10小时。冷却至室温后,将反应混合物用2-巯基烟酸(1.68 g)在40%二甲胺水溶液(3.17 mL)中的溶液处理,并在室温搅拌2小时。加入540.10 mL水,停止搅拌并将相分离。将有机层用410.48 mL水清洗,分离,蒸发至总体积274.11 mL,并转移至500 mL 4-颈RBF中用于结晶程序。

[0148] 将混合物进一步蒸发,同时逐渐加入2-丁酮使内部温度到达79.6℃(总2-丁酮体积279.83 mL)。使混合物冷却至75℃,接晶种并使其冷却。将沉淀物过滤、依序用28.81 mL 2-丁酮及2份的28.81 mL EtOH清洗。将滤饼在60℃干燥71.75小时,得到33.88 g产物化合物(2),69.71%分离产率。此化合物的物理及化学表征数据与WO-2007/014926在第74页的实

施例4步骤E中报道的数据一致。

[0149] 附图简述

[0150] 图1:在四丁基碘化铵 (TBAI) 存在和不存在时,二烯丙基丙二酸二乙酯 (DEDAM) 通过M2催化剂的转化。

在四丁基碘化铵(TBAI)存在和不存在时,二烯丙基丙二酸二乙酯(DEDAM)通过 M2 催化剂的转化

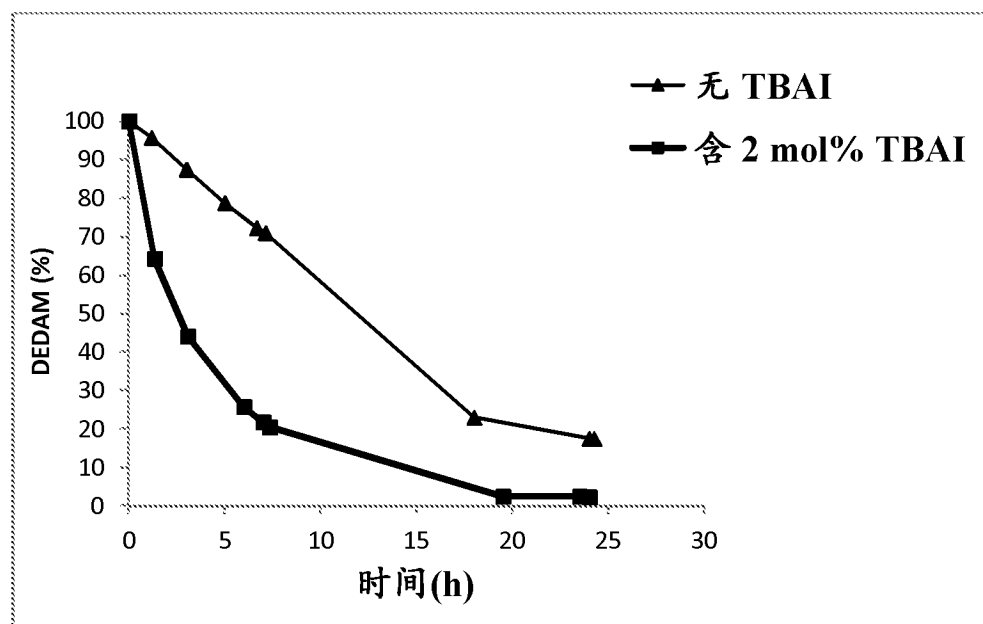


图 1