



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101903391 B

(45) 授权公告日 2013. 04. 03

(21) 申请号 200880122035. 5

(22) 申请日 2008. 12. 11

(30) 优先权数据

07150287. 6 2007. 12. 21 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 06. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/067309 2008. 12. 11

(87) PCT申请的公布数据

W02009/080542 EN 2009. 07. 02

(73) 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 S·希尔德布兰德 K·普恩特纳

M·司佳隆

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 陈润杰

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006. 01)

C07D 403/12 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2007/015824 A2, 2007. 02. 08, 说明书第 32 页第 [0032] 段、第 150 页 SCHEME 1、第 154 页第 [0431] 段.

WO 2007/015824 A2, 2007. 02. 08, 说明书第 32 页第 [0032] 段、第 150 页 SCHEME 1、第 154 页第 [0431] 段.

CN 1637008 A, 2005. 07. 13, 说明书第 4 页第 31-32 行、第 7 页第 19-30 行.

CN 1637008 A, 2005. 07. 13, 说明书第 4 页第 31-32 行、第 7 页第 19-30 行.

WO 2007/015824 A2, 2007. 02. 08, 说明书第 32 页第 [0032] 段、第 150 页 SCHEME 1、第 154 页第 [0431] 段.

Joshua J. Van Veldhuizen et al..
Chiral Ru-Based Complexes for Asymmetric Olefin Metathesis: Enhancement of Catalyst Activity through Steric and Electronic Modifications. 《J. Am. Chem. Soc.》. 2003, 第 125 卷 (第 41 期), 第 12502 页第 1 段及图 1.

审查员 樊晓焕

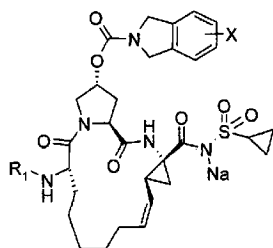
权利要求书 5 页 说明书 27 页

(54) 发明名称

大环化合物的制备方法

(57) 摘要

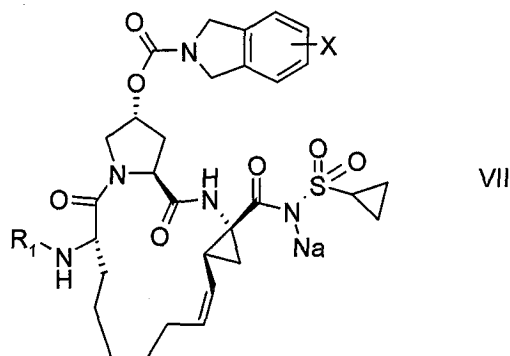
本发明涉及用关环置换方法制备下式的大环 HCV 蛋白酶抑制剂化合物的新方法:



VII 其中 R¹ 是氨基保护

基且 X 是卤素。

1. 下式的大环化合物的制备方法

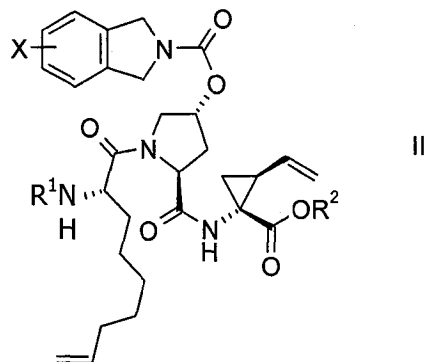


其中 R^1 是氨基保护基, 选自 Fmoc、Cbz、Moz、Boc、Troc、Teoc 或 Voc,

且 X 是卤素原子,

所述方法包括以下步骤:

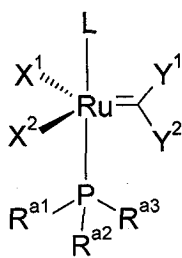
a) 使下式的二烯化合物



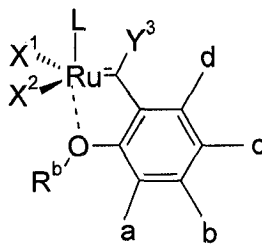
其中 R^1 是氨基保护基, 选自 Fmoc、Cbz、Moz、Boc、Troc、Teoc 或 Voc,

R^2 是 C_{1-4} -烷基且 X 是卤素,

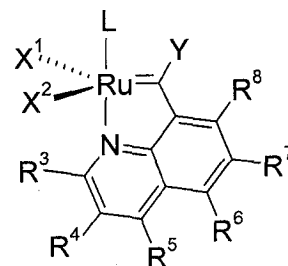
在选自下式化合物的五配位钌(II)卡宾配合物催化剂存在下、在有机溶剂中、在 20°C 至 140°C 、以 200 至 4000 的底物和催化剂摩尔比例进行关环置换反应,



III

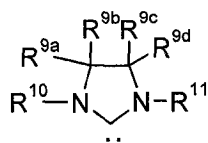


IV

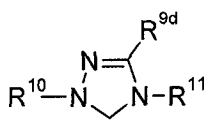


V

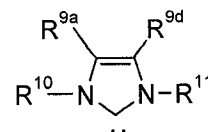
其中 L 是 $-P(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})$:



VII



VIII



IX

其中 R^{10} 和 R^{11} 彼此独立地是 C_{1-6} -烷基、苯基、 C_{2-6} -链烯基或 1-金刚烷基, 且

R^{9a-d} 彼此独立地氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -链烯基或苯基, 或 R^{9b} 和 R^{9c} 或 R^{9a} 和 R^{9d} 一起形成 $-(CH_2)_4-$ 桥;

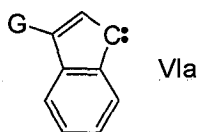
R^{a1-a3} 彼此独立地是 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、苯基, 或者 R^{a1} 和 R^{a2} 或 R^{a2} 和 R^{a3} 或 R^{a1} 和 R^{a3} 一起形成 1,5-桥接的环辛基;

X^1 和 X^2 彼此独立地选自卤化物或假卤化物;

Y 是氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -链烯基或苯基, 或 Y 和 R^8 一起形成 $(CH=CR)-$ 或 $-(CH_2)_n-$ 桥, 其中 n 具有 2 或 3 的含义且 R 如对于 R^4 所定义;

Y^1 和 Y^2 彼此独立地是氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -链烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{1-6} -烷基硫基、苯基、苯基硫基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基,

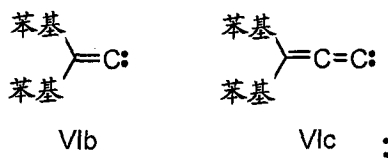
或者 Y^1 和 Y^2 一起形成以下类型的环:



其中 G 是氢或苯基;

或者

Y^1 和 Y^2 一起形成以下类型的累积多烯基:

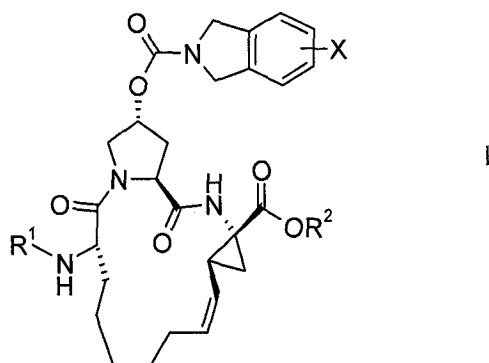


Y^3 是氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -链烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{1-6} -烷基硫基、苯基、苯基硫基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基;

R^b 是 C_{1-6} -烷基 C_{2-6} -链烯基、卤素 $-C_{1-6}$ -烷基、 C_{2-6} -炔基、苯基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基、单 $-C_{1-6}$ -烷基-或二 $-C_{1-6}$ -烷基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基、 C_{1-6} -烷基硫基羰基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基或苄基;

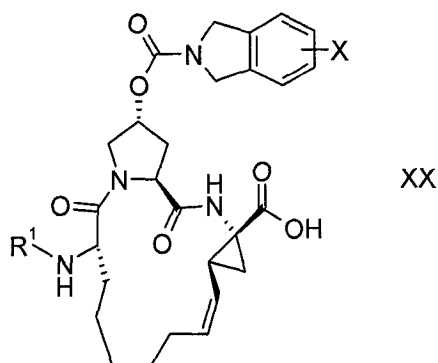
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 和 R^8 彼此独立地具有下述含义: 氢、 C_{1-6} -烷基、卤素 $-C_{1-6}$ -烷基、 C_{2-6} -链烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{2-6} -链烯基氧基、 C_{2-6} -炔基氧基、 C_{1-6} -烷基羰基、苯基、羟基、苯氧基、硝基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、氨基、单 $-C_{1-6}$ -烷基-或二 $-C_{1-6}$ -烷基氨基、卤素、硫代、 C_{1-6} -烷基硫基、苯基硫基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、苯基磺酰基、 SO_3H 、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、苯基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、苯基磺酰基氨基、卤素 $-C_{1-6}$ -烷基磺酰基氨基、 SO_3-C_{1-6} -烷基或 $OSi(C_{1-6}-烷基)_3$ 和 $SO_2-NR'R''$, 其中 R' 和 R'' 彼此独立地具有氢、苯基或 C_{1-6} -烷基的含义;

a, b, c 和 d 彼此独立地具有下述含义: 氢、 C_{1-6} -烷基、卤素 $-C_{1-6}$ -烷基、 C_{2-6} -链烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{2-6} -链烯基氧基、 C_{2-6} -炔基氧基、 C_{1-6} -烷基羰基、苯基、羟基、苯氧基、硝基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、氨基、单 $-C_{1-6}$ -烷基-或二 $-C_{1-6}$ -烷基氨基、卤素、硫代、 C_{1-6} -烷基硫基、苯基硫基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、苯基磺酰基、 SO_3H 、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、苯基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、苯基磺酰基氨基、卤素 $-C_{1-6}$ -烷基磺酰基氨基、 SO_3-C_{1-6} -烷基或 $OSi(C_{1-6}-烷基)_3$ 和 $SO_2-NR'R''$, 其中 R' 和 R'' 彼此独立地具有氢、苯基或 C_{1-6} -烷基的含义; 以形成下式的大环酯:



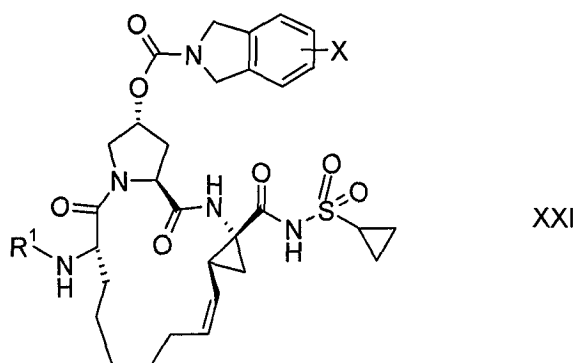
其中 R^1 是氨基保护基,选自 Fmoc、Cbz、Moz、Boc、Troc、Teoc 或 Voc,
 R^2 是 C_{1-4} -烷基且 X 是卤素;

b) 使式 I 的大环酯在碱存在下水解,以形成下式的大环酸:



其中 R^1 是氨基保护基,选自 Fmoc、Cbz、Moz、Boc、Troc、Teoc 或 Voc,
 且 X 是卤素;

c) 通过偶联式 XX 的大环酸与环丙基磺酰胺,形成下式的大环磺酰胺:



其中 R^1 是氨基保护基,选自 Fmoc、Cbz、Moz、Boc、Troc、Teoc 或 Voc,
 且 X 是卤素,且

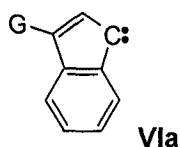
d) 用钠碱处理式 XXI 的大环磺酰胺,以形成式 VII 的大环化合物。

2. 权利要求 1 的方法,其特征在于,

Y 是氢;

Y^1 和 Y^2 相同或不同,且表示氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -链烯基、 C_{1-6} -烷基硫基、苯基、苯基硫基,或

Y^1 和 Y^2 一起形成以下类型的环:



其中 G 是氢或苯基；

Y^3 是氢。

3. 权利要求 1 的方法, 其特征在于, R^b 是 C_{1-6} -烷基和卤素- C_{1-6} -烷基；

a、b 和 d 是氢, 且

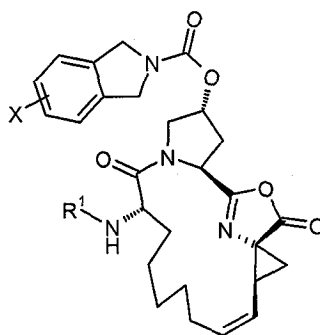
c 是氢、卤素、硝基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、苯基羰基氨基、苯基磺酰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、卤素- C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、 $SO_2-NR'R''$, 其中 R' 和 R'' 彼此独立地具有氢、 C_{1-6} -烷基、苯基的含义。

4. 权利要求 1 的方法, 其特征在于, 步骤 b) 中的水解用碱金属氢氧化物水溶液、在 $0^\circ C$ 至 $40^\circ C$ 的温度进行。

5. 权利要求 4 的方法, 其特征在于, 步骤 b) 中所得的式 XX 的大环酸通过用二氯甲烷萃取并随后在四氢呋喃中结晶的方法分离。

6. 权利要求 1 的方法, 其特征在于, 步骤 c) 中的式 XXI 的大环磺酰胺如下形成：

在第一步骤中, 将式 XX 的大环酸在无机碱和适宜的有机溶剂存在下与乙酸酐反应, 以形成下式的二氢唑酮中间体：



其中 R^1 是氨基保护基, 选自 Fmoc、Cbz、Moz、Boc、Troc、Teoc 或 Voc,

且 X 是卤素,

随后将二氢唑酮在无机碱存在下与环丙基磺酰胺反应, 以形成式 XXI 的大环磺酰胺。

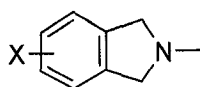
7. 权利要求 1 的方法, 其特征在于, 在步骤 d) 中用于处理式 XXI 的大环磺酰胺的钠碱是氢氧化钠、甲醇钠或乙醇钠。

8. 权利要求 1 至 7 任一项的方法, 其特征在于,

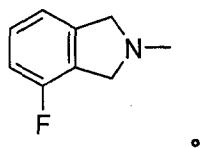
R^1 是 Boc；

R^2 是乙基；

且下式的部分



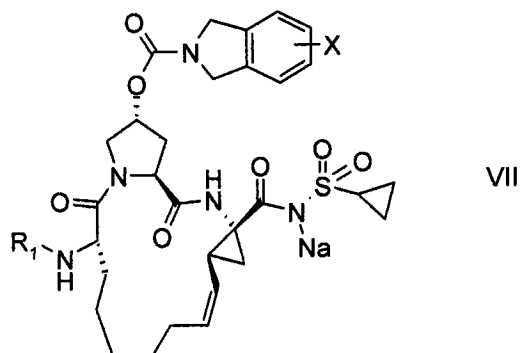
表示



大环化合物的制备方法

[0001] 本发明涉及下式的大环 HCV 蛋白酶抑制剂化合物的新制备方法：

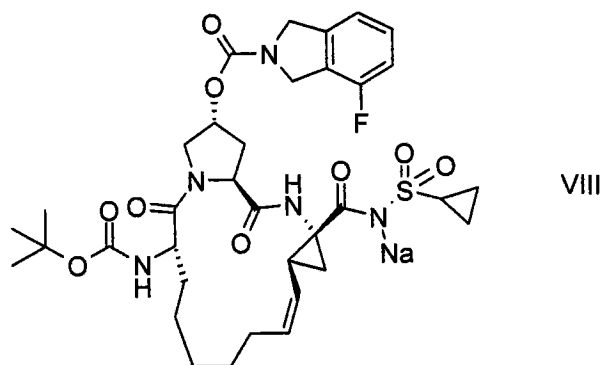
[0002]



[0003] 其中 R^1 是氨基保护基且 X 是卤素。

[0004] 特别是下式的 HCV 蛋白酶抑制剂化合物已经被提出用于临床前开发。

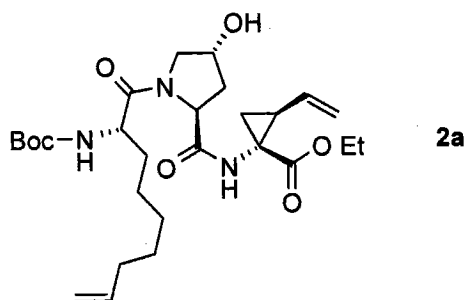
[0005]



[0006] 合成式 VII 大环化合物的关键步骤是在适宜的关环置换催化剂存在下二烯化合物的关环置换 (RCM) 反应。

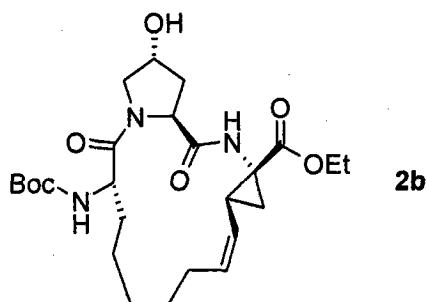
[0007] 根据 PCT 公开 WO 2005/037214 或 PCT 公开 WO 2007/015824, 下式的二烯化合物

[0008]



[0009] 在 Nolan 或 Hoveyda 催化剂存在下进行 RCM, 以形成下式的大环酯,

[0010]



[0011] 羟基官能团的取代依据下一步所施行的技术水平。

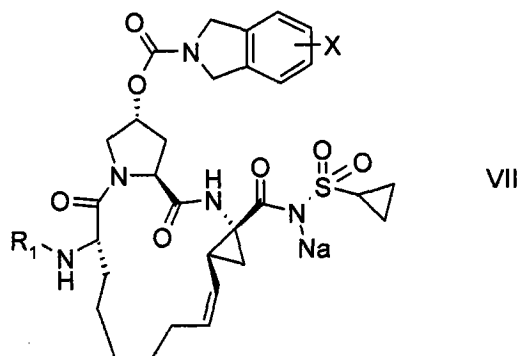
[0012] 已经发现,本领域所公开的 RCM 由于中等收率和低催化剂选择性而具有较低的反应性能,这导致低效能和高成本。

[0013] 因此,本发明的目的是找到可用于工业规模且能克服本领域中已知缺点的改进方法。

[0014] 已经发现,用如下所概述的本发明方法可以实现这种目的。

[0015] 下式的大环化合物的制备方法

[0016]

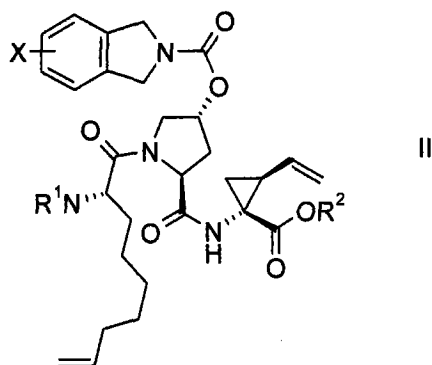


[0017] 其中 R^1 是氨基保护基且 X 是卤素原子,

[0018] 包括以下一个或多个步骤:

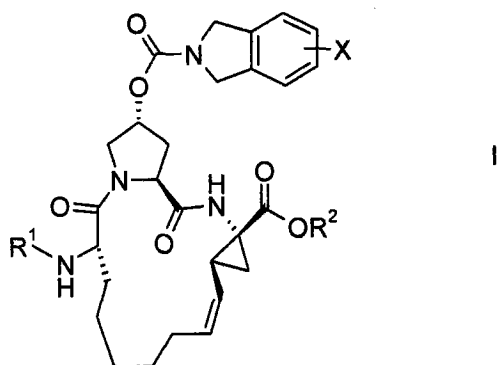
[0019] a) 使下式的二烯化合物

[0020]



[0021] 其中 R^1 是氨基保护基, R^2 是 C_{1-4} -烷基且 X 是卤素,在五配位钪(II)卡宾配合物催化剂存在下进行关环置换,以形成下式的大环酯:

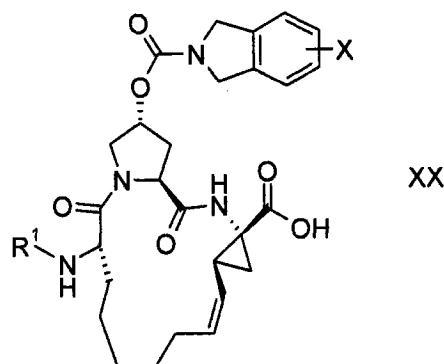
[0022]



[0023] 其中 R^1 是氨基保护基, R^2 是 C_{1-4} 烷基且 X 是卤素;

[0024] b) 使式 I 的大环酯在碱存在下水解, 以形成下式的大环酸:

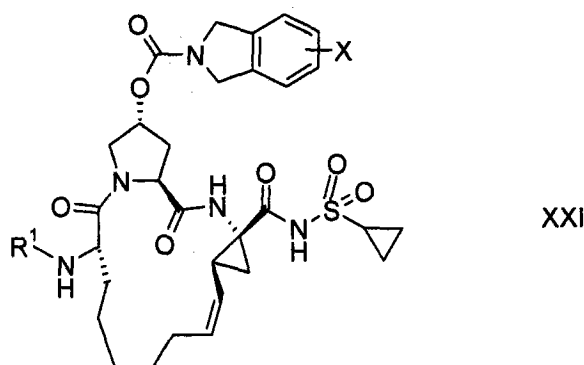
[0025]



[0026] 其中 R^1 是氨基保护基且 X 是卤素;

[0027] c) 通过偶联式 XX 的大环酸与环丙基磺酰胺, 形成下式的大环磺酰胺:

[0028]



[0029] 其中 R^1 是氨基保护基且 X 是卤素, 且

[0030] d) 用钠碱处理式 XXI 的大环磺酰亚胺, 以形成式 VII 的大环化合物。

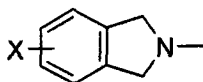
[0031] 提出下述定义来举例说明和定义用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

[0032] 术语“氨基保护基”是指习惯上用于妨碍氨基反应性的任何取代基。适宜的氨基保护基描述于 Green T., “有机合成中的保护基”, 第 7 章, JohnWiley and Sons Inc., 1991, 309-385。适宜的氨基保护基为 Fmoc、Cbz、Moz、Boc、Troc、Teoc 或 Voc。如对于 R^1 所定义, 优选的氨基保护基为 Boc。

[0033] 术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。优选的卤素通常是氯, 然而对 X 来说, 优选的卤素为氟。

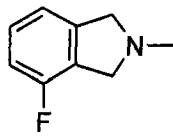
[0034] 在优选的实施方案中, 下式的部分

[0035]



[0036] 表示

[0037]



[0038] 单独或与其它基团组合的术语“ C_{1-6} -烷基”是指 1 至 6 个碳原子、优选 1 至 4 个碳原子的支链或直链单价饱和脂族烃基。该术语进一步由以下基团例示,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基和戊基或己基及其异构体。

[0039] 本文对于 R^2 所用的术语“ C_{1-4} -烷基”是指 1 至 4 个碳原子的支链或直链单价饱和脂族烃基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基,优选乙基。

[0040] 单独或与其它基团组合的术语“ C_{2-6} -链烯基”是指 2 至 6 个碳原子、优选 2 至 4 个碳原子的支链或直链单价不饱和脂族烃基。该术语进一步由以下基团例示,例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基及其异构体。优选的链烯基是乙烯基。

[0041] 单独或与其它基团组合的术语“ C_{2-6} -炔基”是指 2 至 6 个碳原子、优选 2 至 4 个碳原子的支链或直链单价不饱和脂族烃基。该术语进一步由以下基团例示,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基及其异构体。

[0042] 术语“卤素- C_{1-6} -烷基”是指卤素取代的 C_{1-6} -烷基,其中卤素具有上述的含义。优选的“卤素- C_{1-6} -烷基”是氟代的 C_{1-6} -烷基,例如 CF_3 、 CH_2CF_3 、 $CH(CF_3)_2$ 、 $CH(CH_3)(CF_3)$ 、 C_4F_9 。

[0043] 术语“ C_{1-6} -烷氧基”是指与氧原子连接的 1 至 6 个碳原子、优选 1 至 4 个碳原子的支链或直链单价饱和脂族烃基。“烷氧基”的实例是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基和己氧基。优选的是本文特别例示的烷氧基。

[0044] 烷氧基的烷基链可任选地被取代,特别是被如上所定义的烷氧基、优选甲氧基或乙氧基或被芳基、优选苯基单-、二-或三-取代。优选的取代的烷氧基是苄氧基。

[0045] 术语“ C_{1-6} -烷基羰基”是指 C_{1-6} -烷基取代的羰基,优选是指 C_{1-4} -烷基羰基。其例如包括乙酰基、丙酰基、丁酰基或特戊酰基。优选的烷基羰基是乙酰基。

[0046] 术语“ C_{1-6} -烷基硫基”是指 C_{1-6} -烷基-S-,优选 C_{1-4} -烷基,例如甲基硫基或乙基硫基。优选的是本文特别例示的烷基硫基。

[0047] 术语“芳基硫基”是指基团芳基-S-,优选苯基硫基。

[0048] 术语“ C_{1-6} -烷基磺酰基”是指 C_{1-6} -烷基取代的磺酰基,优选甲基磺酰基。

[0049] 术语“ C_{1-6} -烷基亚磺酰基”是指 C_{1-6} -烷基取代的亚磺酰基,优选甲基亚磺酰基。

[0050] 术语“ SO_2 -芳基”是指磺酰基取代的芳基。优选的 SO_2 -芳基是 SO_2 -苯基。

[0051] 术语“ SO_2 -NR'R”是指被氨基 NR'R 取代的磺酰基,其中 R' 和 R 彼此独立地具有氢或 C_{1-6} -烷基的含义,或者 R' 和 R 与 N 原子一起形成碳环,例如 $-(CH_2)_4-$ 或 $-(CH)_4-$ 。优选的 SO_2 -NR'R 是 SO_2 -N(CH₃)₂。

[0052] 术语“单-或二- C_{1-6} -烷基-氨基”是指被 C_{1-6} -烷基、优选 C_{1-4} -烷基单-或二取代的氨基。单- C_{1-6} -烷基-氨基包括例如甲氨基或乙氨基。术语“二- C_{1-6} -烷基-氨基”包

括例如二甲氨基、二乙氨基或乙基甲基氨基。优选的是本文特别例示的单-或二- C_{1-4} -烷基氨基。由此应理解,术语“二- C_{1-6} -烷基-氨基”包括环体系,其中两个烷基与它们所连接的氮原子一起形成4至7元杂环,所述杂环还可载有另一个选自氮、氧或硫的杂原子。

[0053] 术语“环烷基”表示含有3至7个碳原子的“ C_{3-7} -环烷基”,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0054] 术语“芳基”涉及苯基或萘基、优选苯基,其可任选地被以下基团单-、二-、三-或多-取代:卤素、羟基、CN、卤素- C_{1-6} -烷基、 NO_2 、 NH_2 、 $N(H, \text{烷基})$ 、 $N(\text{烷基})_2$ 、羧基、氨基羰基、烷基、烷氧基、烷基羰基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 SO_2 -芳基、 SO_3H 、 SO_3 -烷基、 $SO_2-NR'R''$ 、芳基和/或芳氧基。优选的芳基是苯基。

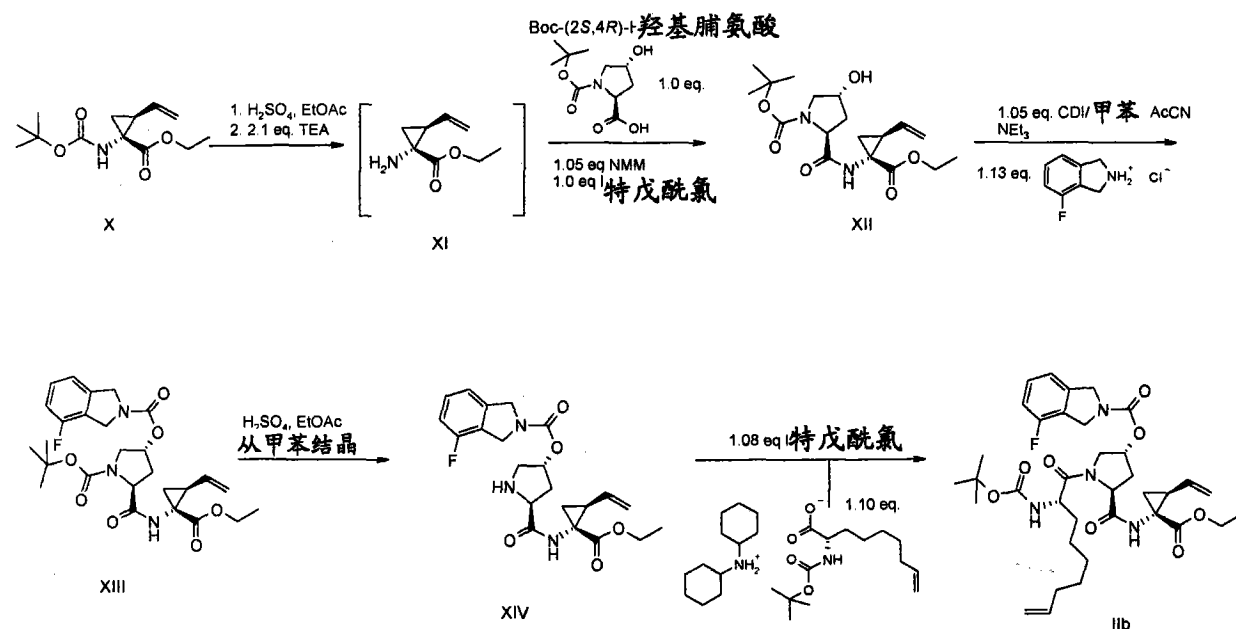
[0055] 术语“芳氧基”涉及与氧原子连接的芳基。术语“芳基”具有如上所定义的含义。优选的芳氧基是苯氧基。

[0056] 术语“芳基烷基”涉及与烷基连接的芳基。术语“芳基”具有如上所定义的含义。优选的芳基烷基是苄基。

[0057] 术语“杂芳基”涉及环中含有1至3个杂原子、其它原子为碳原子的杂环芳基。适宜的杂原子包括但不限于氧、硫和氮。示例性杂芳基包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、 N -烷基吡咯并、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、苯并呋喃基、喹啉基和吲哚基。如芳基一样,杂芳基可任选地被以下基团单-、二-、三-或多-取代:卤素、羟基、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $N(H, \text{烷基})$ 、 $N(\text{烷基})_2$ 、羧基、氨基羰基、烷基、烷氧基、烷基羰基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 SO_2 -芳基、 SO_3H 、 SO_3 -烷基、 $SO_2-NR'R''$ 、芳基和/或芳氧基。

[0058] 式II的二烯起始化合物可按照下述流程来制备:

[0059]



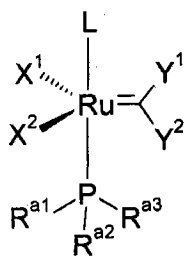
[0060] 例如乙烯基环丙烷羧酸酯 X 用硫酸处理,以形成 XI,然后与 Boc-(2S,4R)-羟基脯氨酸偶联以形成 XII。用 4-氟异吲哚在游离 OH 基处形成氨基甲酸酯而产生 XIII,然后除去 Boc-保护基并添加 (S)-2-叔丁氧基羰基氨基-壬-8-烯酸侧链,提供二烯 IIb。

[0061] 步骤 a)

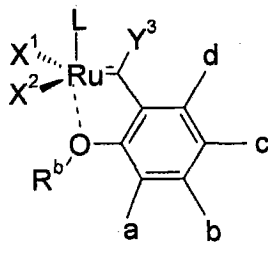
[0062] 步骤 a) 需要式 II 的二烯化合物经由 RCM 反应转化成式 I 的大环酯。

[0063] RCM 反应如上所述用选自下式化合物的五配位钌(II)卡宾配合物催化剂进行：

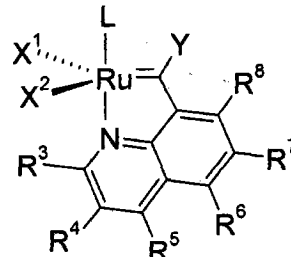
[0064]



III



IV



V

[0065] 其中 L 是中性配体；

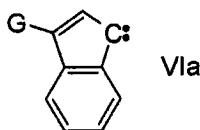
[0066] X¹ 和 X² 彼此独立地是阴离子配体；

[0067] Y 是氢、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-链烯基或芳基，或 Y 和 R⁸ 一起形成 (CH = CR)- 或 -(CH₂)_n- 桥，其中 n 具有 2 或 3 的含义且 R 如对于 R⁴ 所定义；

[0068] Y¹ 和 Y² 彼此独立地是氢、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-链烯基、C₂₋₆-炔基、C₁₋₆-烷基硫基、芳基、芳基硫基、C₁₋₆-烷基磺酰基、C₁₋₆-烷基亚磺酰基，

[0069] 或者 Y¹ 和 Y² 一起形成以下类型的环：

[0070]



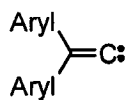
VIa

[0071] 其中 G 是氢或芳基；

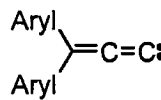
[0072] 或

[0073] Y¹ 和 Y² 一起形成以下类型的累积多烯基 (cumulenyl)

[0074]



VIb



VIc

[0075] Y³ 是氢、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-链烯基、C₂₋₆-炔基、C₁₋₆-烷基硫基、芳基、芳基硫基、C₁₋₆-烷基磺酰基、C₁₋₆-烷基亚磺酰基；

[0076] R¹、R² 和 R³ 彼此独立地是 C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基、芳基、杂芳基或 R¹ 和 R² 或 R² 和 R³ 或 R¹ 和 R³ 一起形成 1,5-桥接的环辛基；

[0077] R⁴ 是 C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-链烯基、卤素 -C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-炔基、芳基、C₁₋₆-烷氧基羰基、C₁₋₆-烷基羰基、单 -C₁₋₆-烷基 - 或二 -C₁₋₆-烷基氨基、C₁₋₆-烷基氨基羰基、C₁₋₆-烷基硫基羰基、C₁₋₆-烷基磺酰基、C₁₋₆-烷基亚磺酰基或芳基烷基；

[0078] R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 彼此独立地具有下述含义：氢、C₁₋₆-烷基、卤素 -C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-链烯基、C₂₋₆-炔基、卤素 -C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基、C₂₋₆-链烯基氧基、C₂₋₆-炔基氧基、C₁₋₆-烷基羰基、芳基、羟基、芳氧基、硝基、C₁₋₆-烷氧基羰基、氨基、单 -C₁₋₆-烷基 - 或二 -C₁₋₆-烷基氨基、卤素、硫代、C₁₋₆-烷基硫基、芳基硫基、C₁₋₆-烷基磺酰基、C₁₋₆-烷基亚磺

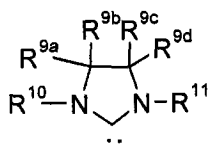
酰基、芳基磺酰基、 SO_3H 、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、卤素- C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、 SO_3 - C_{1-6} -烷基或 $\text{OSi}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_3$ 和 $\text{SO}_2\text{-NR}'\text{R}''$ ，其中 R' 和 R'' 彼此独立地具有氢、芳基或 C_{1-6} -烷基的含义或者 R' 和 R'' 与 N 原子一起形成碳环；

[0079] a、b、c 和 d 彼此独立地具有下述含义：氢、 C_{1-6} -烷基、卤素- C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -链烯基、 C_{2-6} -炔基、卤素- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{2-6} -链烯基氧基、 C_{2-6} -炔基氧基、 C_{1-6} -烷基羰基、芳基、羟基、芳氧基、硝基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、氨基、单- C_{1-6} -烷基-或二- C_{1-6} -烷基氨基、卤素、硫代、 C_{1-6} -烷基硫基、芳基硫基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、芳基磺酰基、 SO_3H 、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、卤素- C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、 SO_3 - C_{1-6} -烷基或 $\text{OSi}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_3$ 和 $\text{SO}_2\text{-NR}'\text{R}''$ ，其中 R' 和 R'' 彼此独立地具有氢、芳基或 C_{1-6} -烷基的含义或者 R' 和 R'' 与 N 原子一起形成碳环；

[0080] 所述配体 L 是中性配体，优选选自

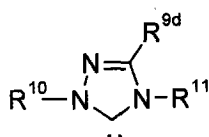
[0081] $-\text{P}(\text{R}^{\text{a}1})(\text{R}^{\text{a}2})(\text{R}^{\text{a}3})$ ；

[0082]



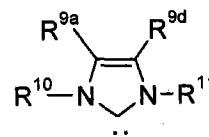
VII

；



VIII

；



IX

[0083] 其中 R^{10} 和 R^{11} 彼此独立地是 C_{1-6} -烷基、芳基、 C_{2-6} -链烯基或 1-金刚烷基，且

[0084] $\text{R}^{9\text{a-d}}$ 彼此独立地氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -链烯基或芳基，或 $\text{R}^{9\text{b}}$ 和 $\text{R}^{9\text{c}}$ 或 $\text{R}^{9\text{a}}$ 和 $\text{R}^{9\text{d}}$ 一起形成 $-(\text{CH}_2)_4$ -桥；

[0085] $\text{R}^{\text{a}1-\text{a}3}$ 如上所述，但是优选环己基或苯基。

[0086] 在优选的实施方案中， R^{10} 和 R^{11} 是 C_{1-6} -烷基或被 C_{1-6} -烷基单-、二-或三-取代的苯基。

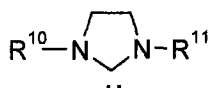
[0087] R^{10} 和 R^{11} 更优选具有下述含义：叔丁基、1-金刚烷基、异丙基、2-甲基苯基、2,6-二异丙基苯基或 2,4,6-三甲基苯基，最优选 2,4,6-三甲基苯基。

[0088] 在优选的实施方案中， $\text{R}^{9\text{a}}$ 和 $\text{R}^{9\text{c}}$ 是甲基或苯基， $\text{R}^{9\text{b}}$ 和 $\text{R}^{9\text{d}}$ 是氢，或 $\text{R}^{9\text{a}}$ 和 $\text{R}^{9\text{c}}$ 或 $\text{R}^{9\text{b}}$ 和 $\text{R}^{9\text{d}}$ 一起形成 $-(\text{CH}_2)_n$ -桥，其中 n 具有 3 或 4 的含义。由此应理解，如果存在手性碳原子，则包括外消旋和对映体纯的形式。

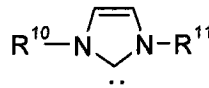
[0089] 在进一步优选的实施方案中， $\text{R}^{9\text{a-d}}$ 是氢。

[0090] 在进一步优选的实施方案中，L 是

[0091]



VIIa



VIIIa

[0092] 其中 R^{10} 和 R^{11} 如上所述。

[0093] 该阴离子配体 X^1 和 X^2 优选选自卤化物或假卤化物 (pseudohalogenide)，例如可以选择氰化物、硫氰化物、氰酸酯 (盐)、异氰酸酯 (盐)、乙酸酯 (盐) 或三氟乙酸酯 (盐)。

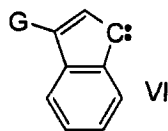
对于 X^1 和 X^2 , 优选的阴离子配体是卤化物, 而氯是最优选的阴离子配体。

[0094] Y 优选是氢;

[0095] Y^1 和 Y^2 相同或不同, 优选表示氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -链烯基、 C_{1-6} -烷基硫基、苯基、苯基硫基, 或

[0096] Y^1 和 Y^2 一起形成以下类型的环:

[0097]



[0098] 其中 G 是氢或苯基;

[0099] Y^3 优选是氢。

[0100] R^b 如上所述, 但是优选表示 C_{1-6} -烷基和卤素- C_{1-6} -烷基。

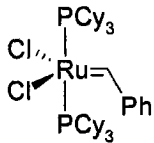
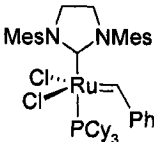
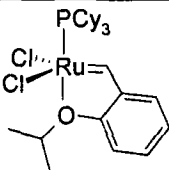
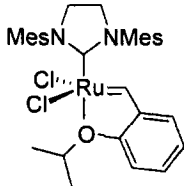
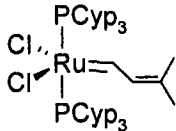
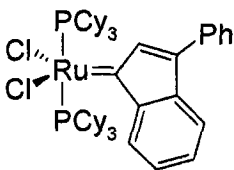
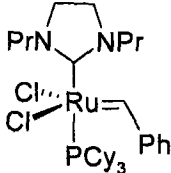
[0101] a、b 和 d 优选的含义是氢。

[0102] c 优选的含义是氢、卤素、硝基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基、卤素- C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、 $SO_2-NR'R''$, 其中 R' 和 R'' 彼此独立地具有氢、 C_{1-6} -烷基、芳基的含义或者 R' 和 R'' 与 N 原子一起形成碳环。

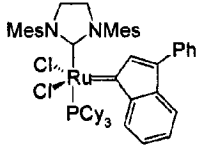
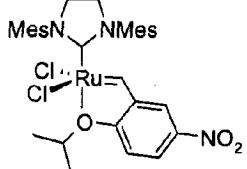
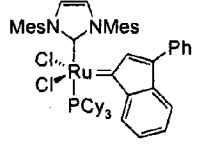
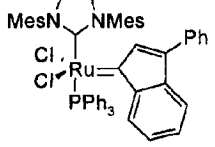
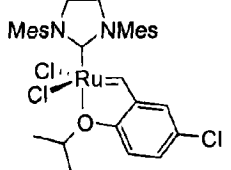
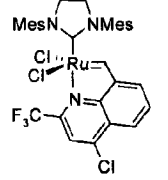
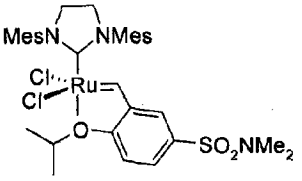
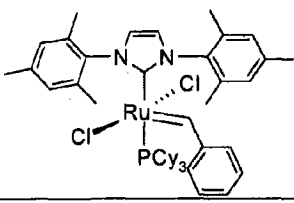
[0103] 更优选的 c 表示氢、Cl、硝基、 $SO_2-NR'R''$ 。

[0104] 下述催化剂代表优选的五配位钪(II)卡宾配合物催化剂

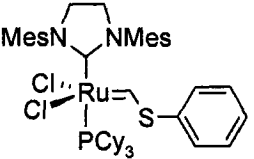
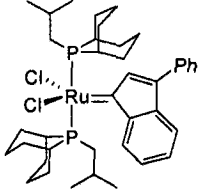
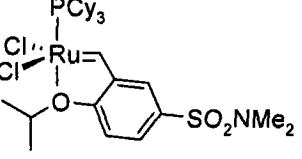
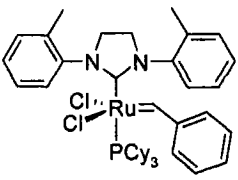
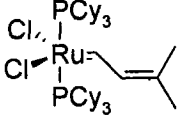
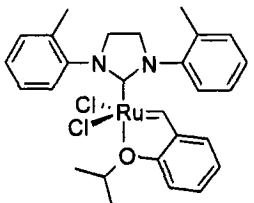
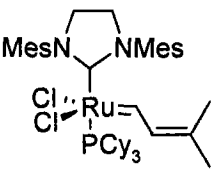
[0105]

催化剂结构	化学名称
 Chemical structure of [RuCl₂(PCy₃)₂(η-Ph)]: A ruthenium center coordinated by two chlorine atoms, two PCy₃ ligands, and an η-phenyl ligand.	[RuCl ₂ (PCy ₃) ₂ (η-Ph)]
 Chemical structure of [RuCl₂(PCy₃)(ImH₂Mes)(η-Ph)]: A ruthenium center coordinated by two chlorine atoms, one PCy₃ ligand, one 1-methyl-2-methylimidazole (ImH₂Mes) ligand, and an η-phenyl ligand.	[RuCl ₂ (PCy ₃)(ImH ₂ Mes)(η-Ph)]
 Chemical structure of [RuCl₂(=CH(2-iPrOPh))(PCy₃)]: A ruthenium center coordinated by two chlorine atoms, one PCy₃ ligand, and an η-allyl ligand where the allyl group is derived from 2-isopropoxyphenyl.	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrOPh))(PCy ₃)]
 Chemical structure of [RuCl₂(=CH(2-iPrOPh))(ImH₂Mes)]: A ruthenium center coordinated by two chlorine atoms, one 1-methyl-2-methylimidazole (ImH₂Mes) ligand, and an η-allyl ligand where the allyl group is derived from 2-isopropoxyphenyl.	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrOPh))(ImH ₂ Mes)]
 Chemical structure of [RuCl₂(=CH-CH=CMe₂)(P(Cyp)₃)₂]: A ruthenium center coordinated by two chlorine atoms, two P(Cyp)₃ ligands, and an η-allyl ligand where the allyl group is derived from 2-methyl-2-butene.	[RuCl ₂ (=CH-CH=CMe ₂)(P(Cyp) ₃) ₂]
 Chemical structure of [RuCl₂(PCy₃)₂(3-Phenylindol-1-yl)]: A ruthenium center coordinated by two chlorine atoms, two PCy₃ ligands, and a 3-phenylindol-1-yl ligand.	[RuCl ₂ (PCy ₃) ₂ (3-Phenylindol-1-yl)]
 Chemical structure of [RuCl₂(=CHPh)(ImH₂Pr)(PCy₃)]: A ruthenium center coordinated by two chlorine atoms, one PCy₃ ligand, one 1-propyl-2-propylimidazole (ImH₂Pr) ligand, and an η-allyl ligand where the allyl group is derived from styrene.	[RuCl ₂ (=CHPh)(ImH ₂ Pr)(PCy ₃)]

[0106]

	[RuCl ₂ (PCy ₃)(ImH ₂ Mes)(3- 苯基 - 茚基-1-亚基)]
	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrO,5-NO ₂ Ph))(ImH ₂ Mes)]
	[RuCl ₂ (3- 苯基 茚基 -1- 亚基)(ImMes)-(PCy ₃)]
	[RuCl ₂ (3- 苯基 茚基 -1- 亚基)(ImMes)-(PPh ₃)]
	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrO,5-ClPh))(ImH ₂ Mes)]
	[RuCl ₂ (=CH(7-CF ₃ ,5-Cl-8-喹啉))-(ImH ₂ Mes)]
	[RuCl ₂ (=CH(2-iPrO,5-SO ₂ NMe ₂ Ph))(ImH ₂ Mes)]
	[RuCl ₂ (=CHPh)(ImMes)(PCy ₃)]

[0107]

	[RuCl₂(=CHSPh)(ImH₂Mes)(PCy₃)]
	[RuCl₂(3-苯基茚基-1-亚基)-(异丁基9-磷杂二环[4.2.1]壬烷(phobane))₂]
	[RuCl₂(=CH(2-iPr,5-SO₂NMe₂Ph))(PCy₃)]
	[RuCl₂(=CHPh)(ImH₂oTol)(PCy₃)]
	[RuCl₂(=CHCH=CMe₂)(PCy₃)₂]
	[RuCl₂(=CH(2-iPrOPh))(ImH₂oTol)]
	[RuCl₂(=CH-CH=CMe₂)(ImH₂Mes)(PCy₃)]

[0108] 甚至更优选的是：

[0109] [RuCl₂(PCy₃)(ImH₂Mes)(亚苄基)]、

[0110] [RuCl₂(PCy₃)(ImH₂Mes)(3-苯基茚基-1-亚基)]、

[0111] [RuCl₂(3-苯基茚基-1-亚基)(ImMes)(PCy₃)] 和

[0112] $[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(2\text{-iPrO}, 5\text{-SO}_2\text{NMe}_2\text{Ph}))(\text{ImH}_2\text{Mes})]$ 。

[0113] RCM 反应通常在有机溶剂中、优选在芳族有机溶剂如苯、甲苯或均三甲苯中或在卤代芳族溶剂如多氟代苯或多氟代甲苯中进行。卤代烃如二氯甲烷或二氯乙烷也是适宜的溶剂。该溶剂可以以单一溶剂或以不同溶剂的混合物使用。此外,还可以使用选自脂族烃如戊烷、己烷或庚烷的共溶剂。

[0114] 通常选择反应温度在 20°C 至 140°C 、优选 40 至 100°C 、甚至更优选 50°C 至 90°C 的范围。

[0115] 通常选择底物 / 催化剂摩尔比率 S/C 在 20 至 10000 的范围内,但优选在 200 至 4000 的范围。

[0116] 在使惰性气体鼓泡通过反应混合物下或在轻微的真空下进行反应是很方便的。

[0117] 式 I 的大环酯可以通过应用本领域技术人员已知的方法如通过柱色谱法或结晶来分离。在简单的萃取操作 (work-up) 后,置换反应混合物也可直接用于下一步骤。

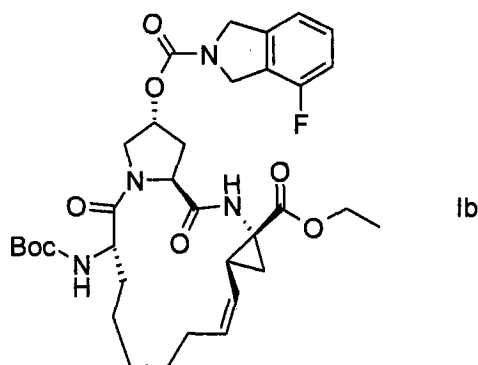
[0118] 为了从大环酯 I 溶液中除去大多数催化剂,用配合剂例如乙二胺处理反应混合物并将所得可溶钌类萃取到酸性水中是很方便的。乙二胺的量不是关键的;它可以以相对于催化剂的 $1:1$ 至 $100:1$ 摩尔比率使用,优选以 $20:1$ 至 $70:1$ 摩尔比率使用。

[0119] 步骤 b)

[0120] 步骤 b 需要将式 I 的大环酯水解成式 XX 的大环酸。

[0121] 在优选的实施方案中,使用下式的大环酯

[0122]



[0123] 水解通常可在 0°C 至 40°C 的温度、通过用碱金属氢氧化物水溶液如用氢氧化钠水溶液、在溶剂如甲醇或乙醇中处理而实现。

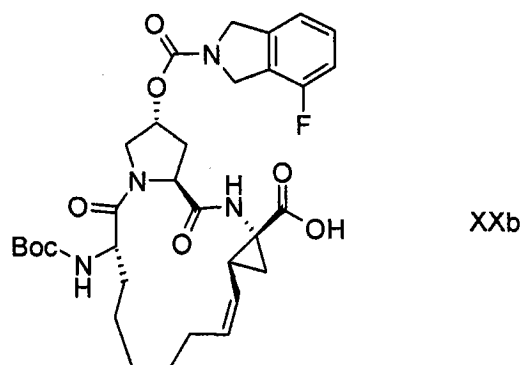
[0124] 通常用盐酸中和反应混合物后,式 XX 的大环酸可通过用适宜的溶剂如用二氯甲烷萃取的方法来分离。在适宜的溶剂中、优选在四氢呋喃中结晶可产生纯度超过 98% 的结晶性产物。

[0125] 步骤 c)

[0126] 步骤 c 需要偶联式 XX 的大环酸与环丙基磺酰胺,以形成式 XXI 的大环磺酰胺。

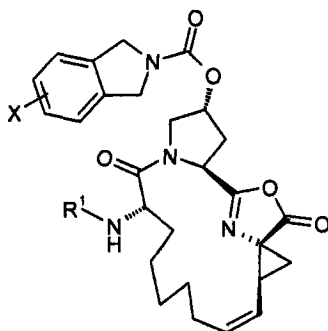
[0127] 在优选的实施方案中,使用下式的大环酸

[0128]



[0129] 在第一步骤中,使式 XX 的大环酸在无机碱如碳酸碱如碳酸钠和适宜的有机溶剂如四氢呋喃存在下与乙酸酐反应,形成下式的二氢唑酮 (azlacton) 中间体,

[0130]



[0131] 其中 R¹ 是氨基保护基且 X 是卤素。

[0132] 反应在 10℃ 至 50℃ 的温度方便地进行。

[0133] 通常二氢唑酮中间体未被分离,而是在无机碱如碱碳酸盐如碳酸钾存在下进一步原位与环丙基磺酰胺反应,形成式 XXI 的大环磺酰胺。

[0134] 第二步骤中的反应在 50℃ 至 70℃ 的温度方便地进行。

[0135] 反应结束后,反应混合物可用水处理。分离并除去水相后,有机相可进一步用适宜的有机溶剂如用乙酸乙酯或甲苯稀释,例如用硫酸水溶液和水洗涤。

[0136] 然后式 XXI 的大环磺酰胺的分离可通过下述完成:将溶剂转换成乙醇,接着将乙醇溶液加至水中,从而引起所需产物的沉淀。

[0137] 然而,在优选的实施方案中,式 XXI 的大环磺酰胺未被分离,但是已经如前文所述处理过的有机相将通过连续共沸蒸馏的方法除去残留水。

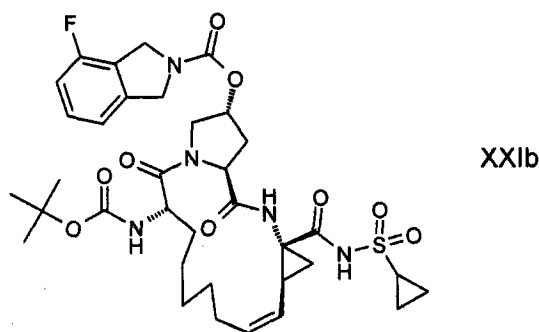
[0138] 然后可将混合物直接用于下一步骤 d)。

[0139] 步骤 d)

[0140] 步骤 d 需要用钠碱处理式 XXI 的大环磺酰胺而形成终产物,即式 VII 的大环化合物。

[0141] 在优选的实施方案中,使用下式的大环磺酰胺

[0142]



[0143] 通常,由步骤 c) 获得的无水混合物于 0℃至 50℃的温度、在甲醇存在下用钠碱-氢氧化钠、优选其水溶液、甲醇钠或乙醇钠、优选甲醇钠处理。

[0144] 反应结束后,反应混合物可用适宜的有机溶剂如乙酸乙酯与水的混合物处理,然后可以收集到纯度和收率都高的式 VII 化合物、优选式 VIII 化合物的钠盐的晶体。

实施例

[0145] 缩略词:

[0146] r. t. = 室温

[0147] ImH₂Mes = 1,3-二-(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基 (imidazolidinylidene)

[0148] ImMes = 1,3-二-(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基

[0149] ImH₂Pr = 1,3-二-(2,6-二异丙基苯基)-2-咪唑烷亚基

[0150] RCM = 关环置换

[0151] RP column = 反相柱

[0152] S/C = 底物 / 催化剂摩尔摩尔比率

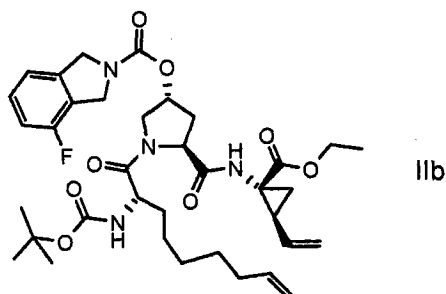
[0153] Mes = 2,4,6-三甲基苯基

[0154] Cy = 环己基

[0155] Cyp = 环戊基

[0156] 下式的二烯 IIb = 4-氟-1,3-二氢-异吲哚-2-甲酸 (3R,5S)-1-((S)-2-叔丁氧基-羰基-氨基-壬-8-烯酰基)-5-((1R,2S)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-吡咯烷-3-基酯

[0157]

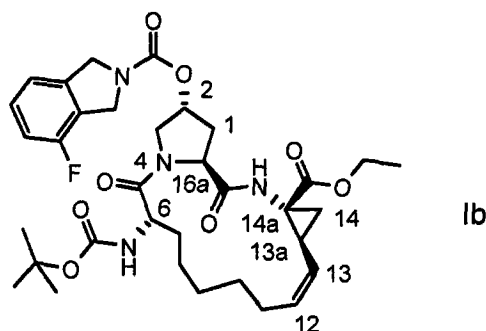


[0158] RCM-酯 Ib = (2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂-环十五炔 (cyclopentadecine)-14a(5H)-甲酸,6-[[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-2-[[[(4-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)羰基]氧基]-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,

14,15,16,16a-十六氢-5,16-二氧化-,乙酯

[0159] 原子编号如下所示:

[0160]



[0161] Epi-Ib = 式 Ib 的 RCM 酯的 13aR 差向异构体

[0162] Epi-IIb: IIb 中环丙基单元的被乙烯基取代的碳原子处的差向异构体

[0163] a% = HPLC 面积%

[0164] 实施例 A

[0165] 式 IIb 的二烯即 4-氟-1,3-二氢-异吲哚-2-甲酸 (3R,5S)-1-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-壬-8-烯酰基)-5-((1R,2S)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-吡咯烷-3-基酯的制备

[0166] a) (1R,2S)-1-氨基-2-乙烯基-环丙烷甲酸乙酯

[0167] 使用冰浴将 5.11g (20.0mmol) (1R,2S)-1-叔丁氧基羰基氨基-2-乙烯基-环丙烷甲酸乙酯 (商购得自美国 Synthetech Oregon 公司) 在 1.94ml 乙酸乙酯中的悬液冷却至 8°C。然后在 5 分钟内加入 2.17g (21.0mmol) 硫酸在 4.0ml 乙酸乙酯中的溶液。移去冰浴, 将反应混合物在室温搅拌 30 分钟, 在 50°C 搅拌 1 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 其不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0168] b) (2S,4R)-2-((1R,2S)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-羟基-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

[0169] 向 4.87g (21.0mmol) Boc-(2S,4R)-羟基脯氨酸在 25ml THF 的溶液中加入 2.03ml (20.0mmol) N-甲基吗啉。悬液形成。将混合物冷却至 -23°C, 加入 2.85g (20.0mmol) 氯甲酸异丁酯。搅拌 10 分钟后, 加入另外的 4.25g (42.0mmol) N-甲基吗啉。于 -15°C 的温度在 5 分钟内向此混合物中加入在实施例 1 中制备的 (1R,2S)-1-氨基-2-乙烯基-环丙烷甲酸乙酯溶液。将反应混合物在 0°C 搅拌 2.5 小时。将盐滤掉, 滤液用 20ml HCl 水溶液 (0.5N) 处理。于 50°C 在减压下使用旋转蒸发仪除去溶剂, 残渣用 50ml 乙酸乙酯萃取两次。将萃取液用 40ml 水和 40ml 碳酸钠水溶液 (10% w/w) 洗涤, 经硫酸钠干燥。最后完全除去溶剂, 得到 8.19g (2S,4R)-2-((1R,2S)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-羟基-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯, 为黄色油。产物不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0170] c) 4-氟-1,3-二氢-异吲哚-2-甲酸 (3R,5S)-1-叔丁氧基羰基-5-((1R,2S)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-吡咯烷-3-基酯

[0171] 将 8.19g 粗 (2S,4R)-2-((1R,2S)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-羟基-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯溶于 60ml 甲苯, 在 22°C 至 25°C 的温度分批加入 4.25g 羰基二咪唑 (26.2mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌 1.5 小时。接着分批加入

3.66g (21.0mmol) 4-氟异二氢吡啶盐酸盐, 然后加入 3.1ml 三乙胺。将所得悬液加热至 52℃ 浴温。在此温度搅拌 3 小时后, 用冰浴冷却反应混合物。加入 70ml HCl 水溶液 (1M)。用 50ml 甲苯萃取混合物。将分离的水相用 50ml 甲苯萃取两次。合并的甲苯萃取液用 30ml 水和 30ml 碳酸钠水溶液 (5% w/w) 洗涤。甲苯萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 完全除去溶剂。得到 9.21g 4-氟-1,3-二氢-异吡啶-2-甲酸 (3R,5S)-1-叔丁氧基羰基-5-((1R,2S)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-吡咯烷-3-基酯, 为灰色固体, 其不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0172] MS :532.3 (M^+ +h). ^1H -NMR (400MHz, DMSO- D_6 , 79.2 °C) :8.40 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.24 (dd, J = 17.2, 1.6Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.08 (dd, J = 10.4, 1.6Hz, 1H), 4.67 (m, 4H), 4.22 (t, J = 7.7Hz, 1H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 11.9, 4.7Hz, 1H), 3.54 (d, br, 12.1Hz, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.63 (dd, J = 7.95, 5.25Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (dd, J = 9.4, 5.1Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.0Hz, 3H)。

[0173] d) 4-氟-1,3-二氢-异吡啶-2-甲酸 (3R,5S)-5-((1R,2S)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-吡咯烷-3-基酯

[0174] 将 2.15g (21.0mmol) 硫酸在 3.9ml 乙酸乙酯中的溶液加入用冰浴冷却的 9.21g 粗 4-氟-1,3-二氢-异吡啶-2-甲酸 (3R,5S)-1-叔丁氧基羰基-5-((1R,2S)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-吡咯烷-3-基酯在 31ml 乙酸乙酯中的悬液。移去冰浴, 将反应混合物加热至 50℃ 达 3 小时, 直到所有原料已经耗尽。向反应混合物加入碳酸钠水溶液 (10% w/w)。分离各相, 水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机萃取液蒸发至干, 将残渣溶于 85ml 甲苯, 加热至 102℃。将溶液缓慢冷却至 2℃。在 53℃ 开始结晶。将晶体滤出, 在减压下干燥, 得到 6.62g (77%, 由 20.0mmol (1R,2S)-1-叔丁氧基羰基氨基-2-乙烯基-环丙基甲酸乙酯开始经四个步骤而得; 收率未对测定作出校正; 测定: 97.9% 面积 HPLC) 4-氟-1,3-二氢-异吡啶-2-甲酸 (3R,5S)-5-((1R,2S)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基-氨基甲酰基)-吡咯烷-3-基酯, 为灰色晶体。

[0175] MS :432.2 (M^+ +h). ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) :8.17 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.08-6.95 (m, 2H), 5.82-5.73 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 16.4, 1.2Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 10.3, 1.7Hz), 4.82-4.65 (m, 2H), 4.23-4.07 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.28 (d, 13.0Hz, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.30 (s, br, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (dd, J = 7.9, 5.5Hz, 1H), 1.6-1.56 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0176] e) 4-氟-1,3-二氢-异吡啶-2-甲酸 (3R,5S)-1-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-壬-8-烯酰基)-5-((1R,2S)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-吡咯烷-3-基酯

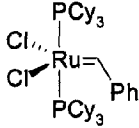
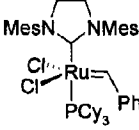
[0177] 将 1.15g (2.55mmol) (S)-2-叔丁氧基羰基氨基-壬-8-烯酸二环己基铵盐 (商购自美国 Synthetech Oregon 公司) 和 469mg (4.64mmol) N-甲基吗啉在 9.0ml THF 中的溶液逐滴加至 302mg (2.53mmol) 新戊酰氯在 1.5ml THF 中的溶液, 并将温度保持在 20-25℃。将悬液搅拌 45 分钟, 然后冷却至 0℃。于 0℃ 在 25 分钟内将 1.00g (2.32mmol) 4-氟-1,3-二氢-异吡啶-2-甲酸 (3R,5S)-5-((1R,2S)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-吡咯烷-3-基酯在 13ml THF 中的溶液加至混合酸酐中。将混合物先在 2℃ 搅拌

2.5 小时,然后在 26℃ 搅拌 19 小时。加入 9.5ml 水和 14.8ml HCl 水溶液 (0.5N)。分离各相,水相用甲苯 (3×3ml) 萃取。将合并的有机层用 2ml 水、5ml 碳酸钠水溶液 (5% w/w) 洗涤,经硫酸钠干燥。于 50℃ 在减压下使用旋转蒸发仪除去溶剂。最后所得油在油泵真空下干燥,得到 1.75g (88.3%) 4- 氟 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 甲酸 (3R,5S)-1-((S)-2- 叔丁氧基羰基氨基 - 壬 -8- 烯酰基) -5-((1R,2S)-1- 乙氧基羰基 -2- 乙烯基 - 环丙基氨基甲酰基) - 吡咯烷 -3- 基酯,为棕色树脂,经测定为 80.5% m/m。

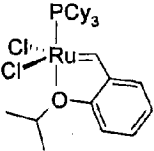
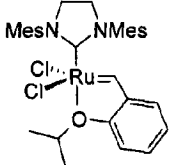
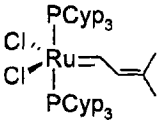
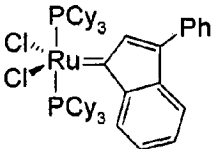
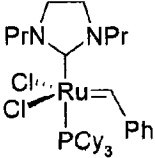
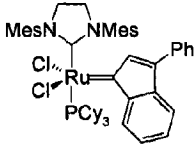
[0178] RCM 实施例

[0179] 所测试的催化剂列表

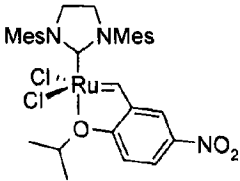
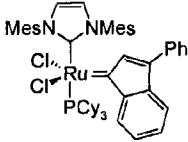
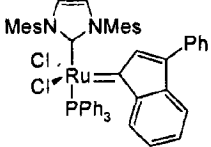
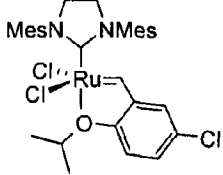
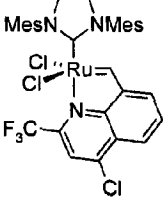
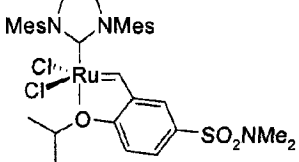
[0180]

催化 剂编 号	催化剂结构	化学名称
5000		[RuCl₂(PCy₃)₂(亚苄基)] CAS 号 172222-30-9; a)
5001		[RuCl₂(PCy₃)(ImH₂Mes)(亚苄基)] CAS 号 246047-72-3; a)

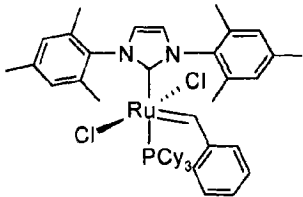
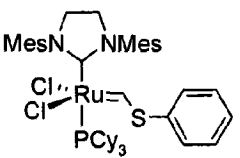
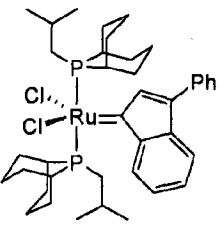
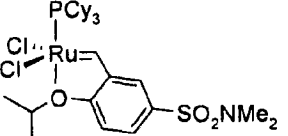
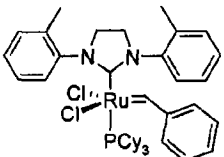
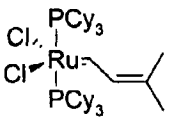
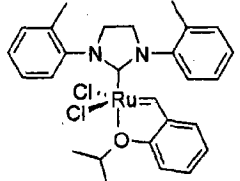
[0181]

5002		[RuCl₂(=CH(2-iPrOPh))(PCy₃)] CAS 号 203714-71-0; a)
5003		[RuCl₂(=CH(2-iPrOPh))(ImH₂Mes)] CAS 号 301224-40-8; a)
5004		[RuCl₂(=CH-CH=CMe₂)(P(Cyp)₃)₂] CAS 号 220883-08-9; a)
5006		[RuCl₂(PCy₃)₂(3-苯基茚基-1-亚基)] CAS 号 250220-36-1; c)
5007		[RuCl₂(=CHPh)(ImH₂Pr)(PCy₃)] CAS 号 373640-75-6; 根据 M.D. Dinger, J.C. Mol, Adv. Synth. Catal. 2002, 344, 671 制备
5008		[RuCl₂(PCy₃)(ImH₂Mes)(3-苯基茚基-1-亚基)]CAS 号 536724-67-1; c)

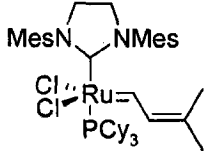
[0182]

5014		[RuCl₂(=CH(2-iPrO,5-NO₂Ph))(ImH₂Mes)] CAS 号 502964-52-5; 根据 K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2002, 41, 4038 制备
5016		[RuCl₂(3- 苯基茚基 -1- 亚基)(ImMes)(PCy₃)] CAS 号 254972-49-1; d)
5017		[RuCl₂(3- 苯基茚基 -1- 亚基)(ImMes)(PPh₃)] CAS 号 254972-47-9; d)
5024		[RuCl₂(=CH(2-iPrO,5-ClPh))(ImH₂Mes)] CAS 号 918870-68-5; b)
5025		[RuCl₂(=CH(7-CF₃, 5-Cl-8- 喹啉))(ImH₂Mes)]; e)
5028		[RuCl₂(=CH(2-iPrO,5-SO₂NMe₂Ph)(ImH₂Mes))] CAS 号 918870-76-5; b)

[0183]

5033		$[\text{RuCl}_2(=\text{CHPh})(\text{ImMes})(\text{PCy}_3)]$ CAS 号 223415-64-3; 根据 S.P. Nolan 等人, <i>Organometallics</i> 2002, 21, 442 制备
5040		$[\text{RuCl}_2(=\text{CHSPh})(\text{ImH}_2\text{Mes})(\text{PCy}_3)]$; g)
5041		$[\text{RuCl}_2(3\text{-苯基茚基-1-亚基})\text{-(异丁基 9-磷杂二环[4.2.1]壬烷)}_2]$ CAS 号 894423-99-5; c)
5042		$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(2\text{-iPrO},5\text{-SO}_2\text{NMe}_2\text{Ph}))(\text{PCy}_3)]$ CAS 号 918871-44-0; b)
5043		$[\text{RuCl}_2(=\text{CHPh})(\text{ImH}_2\text{oTol})(\text{PCy}_3)]$ CAS 号 927429-60-5; a)
5045		$[\text{RuCl}_2(=\text{CHCH}=\text{CMe}_2)(\text{PCy}_3)_2]$ CAS 号 194659-03-5; a)
5046		$[\text{RuCl}_2(=\text{CH}(2\text{-iPrOPh}))(\text{ImH}_2\text{oTol})]$ CAS 号 927429-61-6; a)

[0184]

5048		[RuCl₂(=CH-CH=CMe₂)(ImH₂Mes)(PCy₃)] CAS 号 253688-91-4; a)
------	---	--

[0185] a) 从 Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Postfach, CH-9471 Buchs, 瑞士市售可得 ;

[0186] b) 从上海赞南药业有限公司, 中国上海市金都路 4299 号 3 号楼, 201108 和 Strem Chemicals Inc., 7 Mulliken Way, Newburyport, MA 01950-4098, USA 市售可得。

[0187] c) 从 Umicore&Co., Rodenbacher Chaussee 4, D-63403 Hanau, 德国 和 Strem Chemicals Inc., 7 Mulliken Way, Newburyport, MA 01950-4098, USA 市售可得。

[0188] d) 从 Degussa AG, Rodenbacher Chaussee 4, D-63403 Hanau, 德国市售可得。

[0189] e) [RuCl₂(ImH₂Mes)((4-氯-2-三氟甲基-8-喹啉基)亚甲基)]

[0190] 将 1.39g (1.64mmol) [RuCl₂(PCy₃)(ImH₂Mes)(苯基亚甲基)], 0.17g (1.80mmol) 氯化铜和 464mg (1.69mmol) 4-氯-2-三氟甲基-8-乙炔基-喹啉在 100ml 二氯甲烷中的溶液在 30℃ 搅拌 90 分钟。将反应混合物蒸发至干, 将分离的粗产物通过硅胶色谱法 (己烷 / 乙酸乙酯 5 : 2) 纯化, 得到 278mg (24%) 标题化合物, 为绿色晶体。MS : 721.2 (M⁺)。¹H-NMR (300MHz, CD₂Cl₂) : 2.85 (s, 6H) ; 2.40 (s, 12H) ; 4.05 (s, 4H) ; 7.01 (s, 4H) ; 7.54 (s, 1H) ; 7.56 (t, J = 7.7Hz, 1H) ; 7.65 (d, J = 6.8Hz, 1H) ; 8.51 (d, J = 8.4Hz, 1H) ; 16.70-17.10 (br, 1H)。

[0191] f) 从 Johnson Matthey PCT, 28 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 0FP, UK 市售可得。

[0192] g) 从 Strem Chemicals, Inc., Postfach 1215, KEHL, 77672, 德国市售可得。

[0193] 实施例 1

[0194] 在手套箱 (O₂ < 2ppm) 中, 在 15ml 螺盖烧瓶中将 50.0mg (0.073mmol, 根据含量作出校正) 二烯 IIb 和 2.37mg (0.036mmol) 催化剂 5024 在 6.5ml 甲苯 (经氩气下蒸馏) 中的溶液于 65℃ 搅拌。4 小时后, 加入 1 滴乙二胺, 将混合物在手套箱外搅拌 10 分钟。加入 1ml 1M 盐酸水溶液后, 将两相混合物搅拌 10 分钟。移取有机相的 0.5ml 等份试样, 将其蒸发至干; 将油性残渣溶于 1ml 乙腈中, 通过 HPLC 分析。转化率为 97 面积%, 所需产物 (RCM-酯 Ib) 具有 72 面积% 纯度。

[0195] 反相 (RP) 柱 HPLC 方法: Waters XBridge C18 柱, 4.6×150mm, 溶剂 A: 水 / 乙腈 95/5, 溶剂 B: 乙腈, 在 11 分钟内梯度从 A/B 50/50 至 10/90, 然后在 10/90 达 4 分钟, 40℃, 210nm, 1ml/min。保留时间: 甲苯 5.2 分钟, 二烯 I 8.85 分钟, RCM-酯 Ib 6.97 分钟 (经 HPLC/MS 鉴定, [MH]⁺ 657.4u), 二聚物副产物峰在 10.2、10.4、12.1 和 13.1 分钟 (MS: [MH]⁺ 1313u)。在表和实验中仅给出二聚物峰的总数。

[0196] 手性柱 HPLC 方法: Chiralcel OD-RH, 4.6-150mm, 溶剂 A: 水 +5% 乙腈 (62%), 乙腈 (38%), 无梯度, 40℃, 1ml/min, 210nm。保留时间: 二烯 IIb 83.4 分钟, 2R 差向异构体二烯 epi-IIb 74.2 分钟, RCM 酯 I-b 47.6 分钟, 13a 差向异构体 RCM-酯 Ib (Epi-Ib) 33.9 分钟。

[0197] 实施例 2a-2z

[0198] 使用与实施例 1 相同的方法和条件,但存在各种催化剂,进行表 1 中的实施例。

[0199] 表 1

[0200]

反应 Nr.	催化剂 Nr.	RP 柱			手性柱	
		二烯 IIb (面积%)	RCM- 酯 Ib (area%)	二聚体 (面积%)	RCM 酯 Ib (area%)	Ib/epi-Ib
2a	5000	12	52	4	42	65/35
2b	5001	2	69	11	93	97/3
2c	5002	6	66	4	65	87/13
2d	5003	0.8	71	13	94	99/1
2e	5004	60	20	2	8	33/67
2f	5005	63	14	1	14	94/6
2g	5006	11	54	4	41	64/33
2h	5007	1.5	77	12	86	89/11
2i	5008	4	67	11	92	97/3
2j	5014	2	69	11	95	98/2
2k	5016	3	67	11	91	96/4
2l	5017	3	66	9	87	93/7
2m	5025	75	17	0.4	17	>99/1
2n	5028	0.6	75	14	92	94/6
2o	5033	4	78	9	84	89/11
2p	5040	47	40	2	45	99/1
2q	5041	13	42	1	36	73/27
2r	5042	8	81	6	83	>99/1
2s	5043	4	82	9	80	99/1
2t	5045	0.3	71	4	55	78/22
2u	5046	1	76	17	75	>99/1
2v	5047	6	74	11	74	99/1
2w	5048	2	74	16	72	96/4
2x	5049	2	75	15	78	98/2
2y	5050	0.2	74	16	72	95/5
2z	5051	31	51	3	50	96/4

[0201] 反应 2a-2q 在氩气下蒸馏过的甲苯中进行,反应 2r-2z 在通过氧化铝 (Fluka 催化剂 Nr. 06320) 过滤的甲苯中进行。

[0202] 实施例 3(S/C 200)

[0203] 在通入氩气 (33ml/min) 下于 60℃ 向 1.96g (2.00mmol) 二烯 IIb (为 70% 甲苯溶液) 在 156ml 甲苯中的溶液加入 8.49mg (0.01mmol) 催化剂 5001。在此温度搅拌 5 小时后,加入 50ul (0.74mmol) 乙二胺,将混合物在室温搅拌 10 分钟。这次搅拌后,混合物用 1M 盐酸水溶液和水萃取。蒸发有机相,得到纯度为 73.4% 的 1.32g RCM-酯 Ib (84% 收率)。

[0204] 实施例 4(S/C 135-200)

[0205] 使用与实施例 3 相同的方法和条件,但存在各种催化剂,进行表 2 中的实施例。

[0206] 表 2

[0207]

反应 Nr.	催化剂 Nr.	RP 柱			手性柱	
		二烯 IIb a%	RCM-酯 Ib a%/ %y.	二聚体 a%	RCM-酯 Ib a%	Epi-Ib a%
4a	5007	1	81/86	13.9	99.5	0.5
4b	5008	0.3	80/87	15	>99.8	<0.2
4c	5016	1	81/86	12.8	99.4	0.6
4d	5003	2.5	80/84	11.8	99.4	0.6
4e	5014	2	80/87	12.8	>99.8	<0.2
4f	5028	2	81/81	12.3	>99.8	<0.2
4g	5024	9	73/n.d.	9	>99.8	<0.2

[0208] % y. = 经 HPLC 内标法测定的 % 收率 ; a% : HPLC 面积 % ; n. d. : 未测。反应 4e-g : 4 小时后, 加入另外的 0.005mmol 催化剂, 总反应时间为 6 小时。

[0209] 实施例 5

[0210] 类似于实施例 3 的方法, 但 S/C 为 400, 进行表 3 中的实验。表中给出了催化剂 Nr.、温度、反应时间、RCM 酯 II 的收率和纯度。

[0211] 表 3

[0212]

反应 Nr.	催化剂 Nr.	T ℃	RP 柱		二聚体 a%	手性柱	
			二烯 IIb a% (时间)	RCM-酯 Ib a%/ %y.		RCM-酯 Ib a%	Epi-Ib a%
5a	5008	50	2(5h)	77/n.d.	13	>99.8	<0.2

[0213]

5b	5001	60	31(6.5h)	53/n. d.	8	> 99.8	< 0.2
5c	5008	60	1(4h)	82/85	13	99.7	0.3
5d	5008	70	3.5(4h)	80/87	11	99.8	0.2
5e	5016	70	5(7h)	78/83	10	99.5	0.5
5f	5016	80	3(3h)	82/83	10	99.7	0.3

[0214] % y. = 经 HPLC 内标法测定的 % 收率 ; a% : HPLC 面积 % ; n. d. : 未测。

[0215] 实施例 6 (S/C 1000, 60℃, 注射泵)

[0216] 在通入氩气下于 60℃、用注射泵在 1 小时内向 19.90g(15.00mmol) 二烯 IIb (为 51.6% 甲苯溶液) 在 1.15L 甲苯中的溶液加入 14.2mg(0.0149mmol) 催化剂 5008。总共 9 小时后, 加入 50ul(0.74mmol) 乙二胺, 于室温将混合物在氩气下放置过夜。然后在真空下浓缩混合物, 用 1M 盐酸水溶液洗涤。有机相用木炭处理。过滤, 蒸发至干, 得到纯度为 79.2%

的 10.0g RCM-酯 Ib (80.4% 收率)。

[0217] **实施例 7**

[0218] 类似于实施例 6 的方法, 但 S/C 为 400, 进行表 4 中的实验。表中给出了催化剂 Nr.、温度、反应时间、RCM 酯 Ib 的收率和纯度。

[0219] 表 4

[0220]

反应 Nr.	催化剂 Nr.	T °C	添加 时间	RP 柱			手性柱	
				二烯 IIb a% (时间)	RCM-酯 Ib a%/y.	二聚体 a%	RCM- 酯 Ib a%	Epi-Ib a%
7a	5008	70	1h	3(5h)	80/81	11.4	>99.8	<0.2
7b	5008	70	1.5h	3(2.5h)	81/82	11.1	>99.8	<0.2
7c	5008	70	\$	4(6h)	80/81	10.6	>99.8	<0.2
7d	5016	80	1.5h	2(2.5h)	82/84	11.2	>99.8	<0.2
7e	5001	70	1.5h	2(2.5h)	80/82	13.0	>99.8	<0.2

[0221] % y. = 经 HPLC 内标法测定的 % 收率 ; a% : HPLC 面积 %

[0222] 反应 Nr. 7d 和 7e 已在 S/C 为 600 时进行。

[0223] \$) 在反应开始时一次性加入催化剂。

[0224] **实施例 8** (S/C 1000, 真空, P = 0.26bar)

[0225] 于 70°C、真空下 (压力 = 约 0.26bar) 向 6.25g (5.00mmol) 二烯 IIb (为 54.8% 甲苯溶液) 在 380ml 甲苯中的溶液通过滴液漏斗加入 4.26mg (0.005mmol) 催化剂 5001 在 21ml 甲苯中的溶液。在 1.5 小时内加入催化剂。在这些条件下, 在反应过程中馏出少量的甲苯 (14ml)。在 2 小时的总反应时间后, 在环境压力下加入 22u1 (0.326mmol) 乙二胺, 在真空下浓缩反应混合物, 用 0.5M 盐酸水溶液洗涤, 蒸发至干。分离出纯度为 72.3% 的 RCM-酯 Ib (3.97g) (87.4% 收率), 为浅褐色固体。从甲苯 / 乙醚中结晶, 得到纯度为 96.3% (HPLC) 的 RCM-酯 Ib, 为白色晶体, m. p. 为 110-113°C。

[0226] **实施例 9**

[0227] 类似于实施例 8 的方法进行表 5 中的实验。表中给出了催化剂 Nr.、温度、反应时间、RCM 酯 Ib 的收率和纯度。

[0228] 表 5

[0229]

反应 Nr.	催化 剂 Nr.	T ℃	RP 柱			手性柱	
			二烯 Ib a% (时间)	RCM-酯 Ib a%/ %y.	二聚体 a%	RCM-酯 Ib a%	Epi-Ib a%
9a	5008	70	0.4(2h)	82/84	13.4	>99.8	<0.2
9b	5001	70	1.0(2h)	82/87	12.8	>99.8	<0.2
9c	5016	80	1.0(2h)	83/82	11.8	>99.8	<0.2
9d	5028	70	0.8(2h)	82/84	12.6	>99.8	<0.2
9e	5048	70	0.6(1.5)	83/87	12.8	>99.8	<0.2
9f	5049	70	1.3(2h)	80/86	12.0	>99.8	<0.2
9g	5050	70	0.8(2h)	83/87	12.4	>99.8	<0.2

[0230] 所有反应均在 S/C 为 1000 进行。反应 9a 以 10mmol 比例进行。

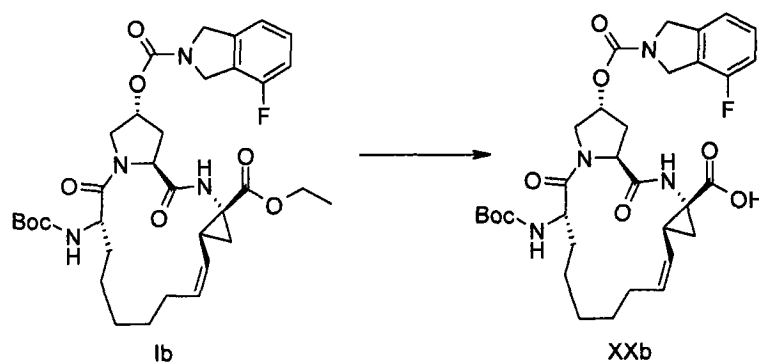
[0231] % y. = 经 HPLC 内标法测定的 % 收率 ; a% : HPLC 面积 %

[0232] 实施例 10 (S/C 2000, 真空, P = 0.26bar)

[0233] 类似于实施例 8 进行实施例 10, 但在 1 小时内加入 2.3mg 催化剂 5008。在 2 小时总反应时间后, 如实施例 8 处理, 最后进行木炭处理, 在蒸发溶剂后, 得到纯度为 78% 的 RCM-酯 Ib (3.48g) (83.1% 收率), 为灰白色固体。

[0234] 实施例 11

[0235]



[0236] (2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-6-[[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-2-[(4-氟-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)羰基]氧基]-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-十六氢-5,16-二氧化]-环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五炔-14a(5H)-甲酸的制备

[0237] 于 7℃、在 1 小时内向 59.7g (90.9mmol) RCM-酯 Ib 在 350g 乙醇中的溶液加入 231g 氢氧化钠溶液 (20% 水溶液), 将所得混合物在 5-10℃ 搅拌 6 小时。然后在 10℃ 用 110g 浓盐酸 (37%) 处理混合物。从所得混合物 (约 800ml) 中馏出乙醇/水, 直至在反应器中获得 350-400ml 的残余体积。在 40℃ 用 320g 二氯甲烷和 55g 水处理残渣, 将所得的两相性混合物在 40℃ 搅拌 20 分钟。停止搅拌, 使各层分离 15 分钟。分离下层有机层。用 64g 二氯甲烷萃取水相。用水 (1×55g) 洗涤合并的有机层。在大气压下从有机层中馏出二氯甲

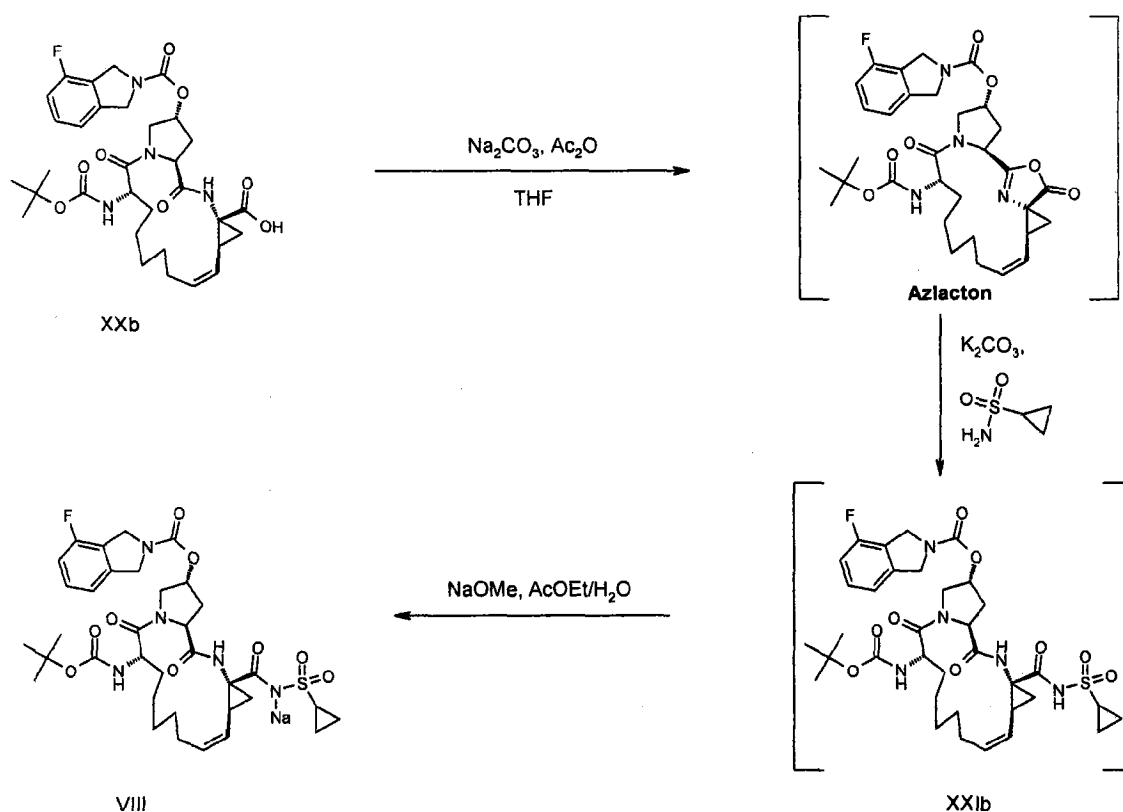
烷,用四氢呋喃连续替换除去的溶剂;由此产物得以结晶。总共已加入 600g 四氢呋喃。在蒸馏结束时,在反应器中调节至约 700ml 的体积。蒸馏后,将悬液加热至回流达 5 小时。然后在 2 小时内将悬液冷却至 0℃,在此温度下再搅拌 3 小时。滤去晶体,用 95g 四氢呋喃洗涤,在 50℃ / < 30mbar 下干燥 10 小时,得到 55.20g (87% 经校正过的收率) 为白色晶体状的标题化合物,纯度为 98.4% (面积),测定为 90.2% (m/m) 且 THF 含量为 8.5%。

[0238] MS :627.3 ($M^+ - H$)。

[0239] ^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) :12.2 (s, 1H), 8.73-8.66 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.22-7.02 (m, 3H), 5.57-5.46 (m, 1H), 5.31-5.21 (m, 2H), 4.67 (s, br, 4H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.29-2.08 (m, 3H), 1.75-1.0 (m, 11H), 1.10 和 1.07 (2s, 9H)。

[0240] 实施例 12

[0241]



[0242] ((2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-6-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-氟异二氢吲哚-2-羰基氧基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,15,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五炔-14a-羰基)(环丙基磺酰基)酰胺钠盐 (HCV 蛋白酶抑制剂; 化合物 VIII) 的制备

[0243] 于 45℃、在 30 分钟内向 30.0g (0.043mol) 羧酸 (实施例 11 产物, 测定为 90.2% (m/m)) 和 14.0g 碳酸钠在 225g 四氢呋喃中的悬液加入 7.60g (0.074mol) 乙酸酐, 将所得混合物在 45℃ 搅拌 8 小时。然后向所得悬液加入 30.2g (0.17mol) 碳酸钾和 8.0g (0.065mol) 环丙基磺酰胺。将混合物加热至 62℃, 在此温度下搅拌 17 小时。将混合物浓缩至 200ml 的残余体积, 然后用 200g 水处理。将两相性混合物搅拌 15 分钟, 然后使各层分离。移去下层水层。将有机相用 90g 乙酸乙酯稀释, 用 3% 硫酸 (1×140g) 和水 (3×130g) 洗涤。将有

机层浓缩至干,然后用 400ml 乙酸乙酯稀释。通过与乙酸乙酯连续共沸蒸馏除去残留量的水。接着在 10℃用 20ml 甲醇处理混合物,随后用 10.0g 甲醇钠(30%于甲醇中)处理。然后从所得混合物中馏出约 300ml 乙酸乙酯/甲醇。接着在 34℃、1 小时内用 300ml 乙酸乙酯和 5g 水处理混合物。在 4 小时内使所得混合物冷却至环境温度。滤去晶体,用 80ml 乙酸乙酯洗涤,在 80℃ / < 30mbar 干燥 20 小时,得到 30.4g(87%经校正过的收率)为白色晶体状的标题化合物,测定为 92.7% (m/m)。

[0244] MS :732.28 (M^+ +h), 676.23, 632.25。

[0245] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) :7.89-7.80 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.21-7.06 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 1H), 5.49-4.41 (m, 1H), 5.31-5.21 (m, 2H), 4.66 (s, br, 4H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 3.91-3.81 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 3H), 2.0-1.2 (m, 12H), 1.17 和 1.14 (2s, 9H), 0.78-0.69 (m, 2H), 0.62-0.53 (m, 2H)。