[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
C07D209/52

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 96198667.0

[43]公开日 1998年12月30日

[11]公开号 CN 1203588A

[22]申请日 96.10.31

[30]优先权

[32]95.11.30[33]GB[31]9524466.1

[86]国际申请 PCT/EP96/04782 96.10.31

[87]国际公布 WO97/19921 英 97.6.5

[85]进入国家阶段日期 98.5.29

[71]申请人 辉瑞研究开发公司

地址 爱尔兰共国和都柏林

[72]发明人 S·J·雷 J·A·路穆普斯

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 李华英

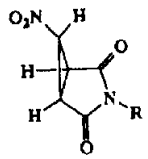
权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

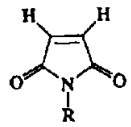
[54]发明名称 制备二氧代氮杂双环己烷的方法

[57]摘要

一种制备式（Ⅰ）化合物的方法：

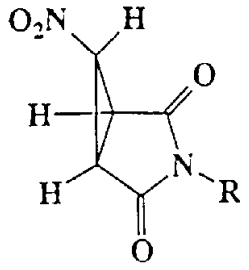
其中R为C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或苄基，且其中苄基的苯基部分选择性地被一个或多个独立选自卤素、硝基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、氨基和三氟甲基的取代基所取代，其包括将含有式（Ⅱ）化合物、卤代硝基甲烷和选自丙酮、二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺、乙腈、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮和二甲氧基乙烷的有机溶剂的溶液加到含碱和有机溶剂的混合物中。式（Ⅱ）中R如上定义，所述有机溶剂如上定义，所述碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、磷酸钠和氟化钾，从而产生式（Ⅰ）化合物，在回收产品（Ⅰ）之前从反应混合物中除去任何过量的碱。


(Ⅰ)


(Ⅱ)

权 利 要 求 书

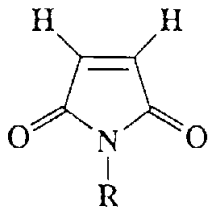
1. 一种制备式(Ⅰ)化合物的方法：



--- (I)

其中 R 为 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基或苄基，且其中苄基的苯基部分选择性地被独立选自卤素、硝基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、氨基和三氟甲基的一个或多个取代基所取代，

该方法包括将含有式(Ⅱ)化合物、卤代硝基甲烷和选自丙酮、二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺、乙腈、二甲亚砜、N－甲基吡咯烷酮和二甲氧基乙烷的有机溶剂的溶液加到含碱和有机溶剂的混合物中



--- (II)

其中 R 如上定义，

所述有机溶剂如上定义，所述碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、磷酸钠和氟化钾，从而产生式(Ⅰ)化合物，在回收产品(Ⅰ)之前从反应混合物中除去任何过量的碱。

2. 权利要求 1 的方法，其包括将权利要求 1 中定义的式(Ⅱ)化合物在卤代硝基甲烷和有机溶剂的混合物中的溶液—该有机溶剂选自丙酮、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、乙腈、二甲亚砜、N－甲基吡咯烷酮和二甲氧基乙烷—加到碱在有机溶剂中的混合物中，所述有机溶剂如上定义，所述碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、磷酸钠和氟化钾，从而产生式(Ⅰ)化合物，在回收产品(Ⅰ)之前从反应混合物中除去过量碱。

3. 权利要求 1 或 2 的方法，其中 R 为 C_1-C_6 烷基或苄基。

4. 权利要求 3 的方法，其中 R 为苄基。

5. 前述任一权利要求的方法，其中卤代硝基甲烷为氯硝基甲烷或溴硝基甲烷。

6. 权利要求 5 的方法，其中卤代硝基甲烷为溴硝基甲烷。

7. 权利要求 6 的方法，其中溴硝基甲烷以在稳定量惰性有机溶剂中的溶液形式使用。

8. 权利要求 7 的方法，其中溴硝基甲烷以含 25－50％体积/体积甲苯的溶液形式使用。

9. 前述任一权利要求的方法，其中化合物(Ⅱ)和卤代硝基甲烷以 1:1－1:1.25 的摩尔比使用。

10. 权利要求 8 的方法，其中摩尔比约为 1:1。

11. 前述任一权利要求的方法，其中以有机溶剂总体积计，碱和有机溶剂的混合物含至多 5％体积水。

12. 权利要求 10 的方法，其中混合物含 1－3％体积水。

13. 前述任一权利要求的方法，其中有机溶剂为二甲基甲酰胺，碱为碳酸钾。

14. 权利要求 1－12 中任一个的方法，其中有机溶剂为二甲亚砜，碱为碳酸钾。

15. 前述任一权利要求的方法，其在 5－50℃温度下进行。

16. 权利要求 14 的方法，其在 20℃－30℃下温度进行。

17. 权利要求 16 的方法，其在室温下进行。

18. 前述任一权利要求的方法，其中或经过滤或用酸中和从反应混合物中除去任何过量碱。

19. 权利要求 18 的方法，其中用乙酸或稀盐酸中和除去过量碱。

20. 前述任一权利要求的方法，其中碱的粒径小于 75 微米。

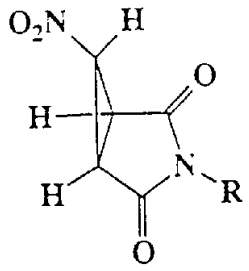
21. 前述任一权利要求的方法，其中将在卤代硝基甲烷和有机溶剂的混合物中的化合物(Ⅱ)的溶液慢慢加到碱/溶剂混合物中。

22. 前述任一权利要求的方法，其中碱和有机溶剂混合物中有机溶剂体积与化合物(Ⅱ)和溴硝基甲烷溶液中有机溶剂体积比大约为 1:1－7:1。

说　　明　　书

制备二氧代氮杂双环己烷的方法

本发明涉及制备式(Ⅰ)外化合物的方法：



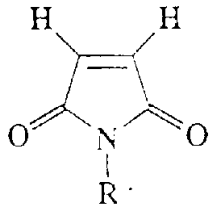
…(I)

其中 R 为 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基或苄基，且其中苄基的苯基部分选择性地被独立选自卤素、硝基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、氨基和三氟甲基的一个或多个取代基所取代，

卤素指氟、氯、溴或碘。

化合物(1)用作生产 WO－A－93/18001 中所述的 EP－B－0413455 的抗生素的合成中间体。

国际专利申请公开号 WO－A－93/18001 公开了制备式(Ⅰ)化合物的方法，该方法是在碱存在下式(Ⅱ)化合物



…(II)

与卤代硝基甲烷反应，R 如式(Ⅰ)所定义。

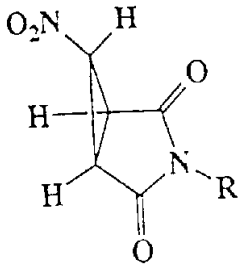
那个申请的实施例 1 描述了通过将甲苯中的碱 DBU(1,8－二氮杂－双环[5.4.0]十一碳－7－烯)滴加到 N－苄基马来酰亚胺和溴代硝基甲烷在甲苯的混合物中制备 1α,5α,6α－3－苄基－6－硝基－2,4－二氧代－3－氮杂双环[3.1.0]己烷的方法。然而分离的终产物产率仅为 17%。就活性的克数而言，产率可能低于 17%。

WO－A－95/19361 描述了 1,2－二甲基－1,4,5,6－四氢嘧啶(DMTHP)在那个方法中作为碱的用途，分离的产率为 26.7%(就活

性克数而言更低)。

本发明人发现:如果使用某些特定的碱和溶剂,如果颠倒加入反应物的次序[即如果卤代硝基甲烷和马来酰亚胺(Ⅱ)加到溶剂中的碱中],且如果在回收产品(Ⅰ)之前从反应混合物中除去任何过量的碱,那么就得到产率非常显著的改善。

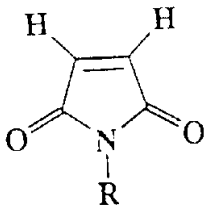
本发明提供了制备式(Ⅰ)化合物的方法:



--- (I)

其中 R 为 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基或苄基,且其中苄基的苯基部分选择性地被独立选自卤素、硝基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基,氨基和三氟甲基的一个或多个取代基所取代,

该方法包括将含有式(Ⅱ)化合物、卤代硝基甲烷和选自丙酮、二甲基甲酰胺,二甲基乙酰胺、乙腈、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮和二甲氧基乙烷的有机溶剂的溶液加到含碱和有机溶剂的混合物中

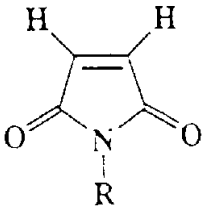


--- (II)

其中 R 如上定义,

所述有机溶剂如上定义,所述碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、磷酸钠和氟化钾,从而产生式(Ⅰ)化合物,在回收产品(Ⅰ)之前从反应混合物中除去任何过量的碱。

一方面,该方法包括将式(Ⅱ)化合物在卤代硝基甲烷和有机溶剂的混合物中的溶液—所述有机溶剂选自丙酮、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、乙腈、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮和二甲氧基乙烷—加到碱在有机溶剂中的混合物中,



(II)

其中 R 如式(Ⅰ)定义

所述有机溶剂如上定义，所述碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、磷酸钠和氟化钾，从而产生式(Ⅰ)化合物，在回收产品(Ⅰ)之前从反应混合物中除去过量碱。

优选 R 为 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基或苄基，苄基的苯基部分选择性地被 1 或 2 个上述取代基取代。

优选 R 为 C_1-C_6 烷基或苄基。

最优选 R 为苄基。

优选卤代硝基甲烷为氯硝基甲烷或溴硝基甲烷，最优选溴硝基甲烷。

可以以在稳定量惰性有机溶剂如甲苯中的溶液形式，优选以 25-50%体积/体积甲苯中的溶液形式方便地购得溴代硝基甲烷。惰性溶剂如甲苯的存在并不显著地影响化合物(Ⅰ)的产率，因此在本发明方法中可使用惰性溶剂中的溴代硝基甲烷溶液。

也可使用所述有机溶剂的混合物和碱的混合物。

优选碱和有机溶剂混合物中有机溶剂体积与化合物(Ⅱ)和溴代硝基甲烷的溶液中有机溶剂的体积比为大约 1:1-7:1，优选 1:1-4:1。

优选化合物(Ⅱ)和卤代硝基甲烷以 1:1-1:1.25 的摩尔比使用。最优选摩尔比为大约 1:1。

典型来说，将化合物(Ⅱ)在卤代硝基甲烷和有机溶剂混合物中的溶液慢慢加到碱/溶剂混合物中，例如历时 30 分钟-4 小时。

按有机溶剂总体积计，优选碱和有机溶剂混合物含至多 5%、更优选 1-3%体积的水。

在一个优选方面，有机溶剂为二甲基甲酰胺，碱为碳酸钾。

在另一优选方面，有机溶剂为二甲亚砜，碱为碳酸钾。

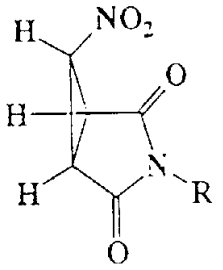
该方法优选在 5-50℃下进行，优选在 20℃-30℃，最优选在室

温下进行。

优选通过过滤或通过用酸中和从反应混合物中除去任何过量碱。最优选的是通过用乙酸或稀盐酸中和除去过量碱。

优选碱的粒径小于75,更优选小于45微米。

尽管所述方法以良好—极好的产率生产外化合物(Ⅰ),但据信(Ⅰ)的一部分是通过内异构体(Ⅲ)(它也在该方法中产生)的差向异构作用产生的



--- (III)

R如式(Ⅰ)定义。

下面实施例说明可通过本发明方法获得的高产率:gA=活性物克数。

实施例1

1α,5α,6α-3-苄基-6-硝基-2,4-二氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己烷

室温下向碳酸钾(7.5g;0.054mol)在丙酮(40ml)和水(1ml)的搅拌浆液中滴加溴代硝基甲烷(5g-4.48gA,0.032mol)和N-苄基马来酰亚胺(5g;0.026mol)在丙酮(40ml)中的溶液,历时大约2小时。

反应完全(原位产率61%)后,加入粉末化的分子筛(10g),通过恒容蒸馏用甲苯置换溶剂。过滤所得浆液,除去未反应的碳酸钾/分子筛/焦油,用甲苯洗滤饼。

用稀盐酸(2M)洗合并的甲苯滤液,然后减压浓缩至大约20ml,再冷却至0-5℃。随后过滤分离所需产物,真空干燥,得到白色-灰黄色固体结晶标题化合物(3.03gA,46%),熔点115℃,NMR($CDCl_3$):δ3.34 (s,2H),4.46 (s,1H),4,53 (s,2H),7.3 (s,5H)。

实施例2

1α,5α,6α－3－苄基－6－硝基－2,4－二氧代－3－氮杂双环[3.1.0]己烷

室温下向碳酸钾(7.5g,0.054mol)在二甲基甲酰胺(40ml)和水(1ml)中的搅拌浆液中滴加溴代硝基甲烷(5g－4.48gA,0.032mol)和N－苄基马来酰亚胺(5g,0.026mol)在二甲基甲酰胺(40ml)中的溶液,历时大约2小时。

反应完全(原位产率72%)后,通过加乙酸(4.68g,0.078mol)中和过量碳酸钾,然后加水(160ml)。过滤分离所得沉淀,真空干燥,得到标题化合物(4.2gA,66%),其为灰白色/亮棕色固体,熔点114℃,NMR ($CDCl_3$):δ3.34 (s,2H),4.46 (s,1H),4.53 (s,2H),7.3 (s,5H)。

实施例3

1α,5α,6α－3－苄基－6－硝基－2,4－二氧代－3－氮杂双环[3.1.0]己烷

室温下向碳酸钾(7.5g,0.054mol)在二甲基甲酰胺(40ml)和水(1ml)中的搅拌浆液中滴加溴代硝基甲烷(5g－4.48gA,0.032mol)和N－苄基马来酰亚胺(5g;0.026mol)在二甲基甲酰胺(40ml)中的溶液,历时大约2小时。

反应完全后,过滤除去过量碳酸钾,然后加水(160ml)。过滤分离所得沉淀,真空干燥,得到标题化合物(3.5gA,54%),其为亮棕色固体,熔点116－117℃。NMR($CDCl_3$);δ3.34 (s,2H),4.46 (s,1H),4.53 (s,2H),7.3(s,5H)。

实施例4－17

1α,5α,6α－3－苄基－6－硝基－2,4－二氧代－3－氮杂双环[3.1.0]己烷

用类似于实施例1的方法在水存在下用N－苄基马来酰亚胺和溴代硝基甲烷并使用所述的碱/溶剂混合物制备。虽然在这些实施例中没有实际分离标题化合物,但反应结束后用高效液相色谱测量了它的原位产率。分离后产率大约比原位产率低5－15%。

实施例号	碱	溶剂	NBM:BNM 摩尔比	水(体积,以有机溶剂总体积计)	原位产率
4	碳酸钾	乙腈	1:1.25	1.25%	60%
5	碳酸钾	DMSO	1:1.25	1.25%	69%
6	碳酸钾	DMF	1:1	1.25%	74%
7	碳酸钾	DMF	1:1	1.25%	75%
8	碳酸钾	DMAC	1:1.25	1.25%	66%
9	碳酸钾	NMP	1:1.25	1.25%	68%
10	碳酸钾	DME	1:1.25	1.25%	54%
11	碳酸铯	丙酮	1:1.25	0.5%	63%
12	碳酸铯	DMF	1:1.25	1.25%	78%
13	碳酸钠	DMF	1:1.25	1.25%	61%
14	磷酸钠	DMF	1:1	1.25%	58%
15	氟化钾	乙腈	1:1.25	1.25%	47%
16	氟化钾	丙酮	1:1.25	1%	54%
17	氟化钾	DMF	1:1.25	1.25%	68%

高效液相色谱方法:

柱　　:Waters "Novapak"C18, 15cm×3.9mm, i.d.

流动相:60:40　0.02M 磷酸二氢钠水溶液:乙腈

流速　:1.0ml/min

于 220nm UV 检测

大致保留时间:

N-苄基马来酰亚胺　3.47 分

溴代硝基甲烷　　1.88 分

标题化合物　　4.59 分

DMSO=二甲亚砜, DMF=二甲基甲酰胺, DMAC=二甲基乙酰胺,

NMP＝N－甲基吡咯烷酮，DME＝二甲氧基乙烷，NBM＝N－苄基马来酰亚胺，BNM＝溴代硝基甲烷，Pot＝钾。

实施例 18

室温下向碳酸钾(30g，0.2136mol)在 DMF (140ml)和水(4ml)中的搅拌浆液中滴加溴代硝基甲烷[36.2g 在甲苯(约 20ml)中的 47.5%体积/体积溶液，相当于 17.19 gA，0.123mol]和 N－苄基马来酰亚胺(20g，0.1068mol)在 DMF (20ml)中的溶液，历时大约 2 小时。反应完全(原位产率 75%)后通过加入乙酸(19.4ml，20.35g，0.34mol)中和过量的碳酸钾，然后加水(160ml)。

过滤分离所得沉淀，用水(3×40ml)、再用异丙醇(3×20ml)洗，得到标题化合物(17.54gA，66.7%)。

NMR ($CDCl_3$)：δ3.34(s，2H)，4.46(s，1H)，4.53(s，2H)，7.3(s，5H)。

上述实施例中，所用碱粒径小于 75 微米。