[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D205/08

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94192732.6

[45]授权公告日 2001 年 9 月 26 日

[11]授权公告号 CN 1071745C

[22]申请日 1994.7.1
[21]申请号 94192732.6
[30]优先权
[32]1993.7.9 [33]US [31]08/089357
[86]国际申请 PCT/US94/07291 1994.7.1
[87]国际公布 WO95/01961 英 1995.1.19
[85]进入国家阶段日期 1996.1.9
[73]专利权人 先灵公司
地址 美国新泽西州
[72]发明人 T·K·蒂卢文加丹
T·麦阿里斯特 C·-H·陈
[56]参考文献

CN1069024A	1993. 2.17	C07D205/08
EP0333268A	1989. 9.20	C07D205/08
EP0415487A	1991. 3. 6	C07D205/08
WO90/06316A	1990. 6.14	C07F7/18

FETRAREDRON LETTERS VOL. 29. NO. 16 1988. 1. 1 D. BOUZARD 等人," UTILISATION DU FLUORURE DO TETRA-BUTYL AMMON - IUM COME AGENE DE AYLISATIN DANS LA SYNTH

FETRAREDRON VOL. 39. NO. 6 1983. 1. 1 R. J. P CORRLU 等人," ACTIRATIM OF SILICON - HYOLTOGEN SILICON - OXY - GEN SILICON - NITROGEN LONDS IN HETER OGON

审查员 冯吾战
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 邰 红 谭明胜

权利要求书 9 页 说明书 19 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 合成氮杂环丁酮类化合物的方法

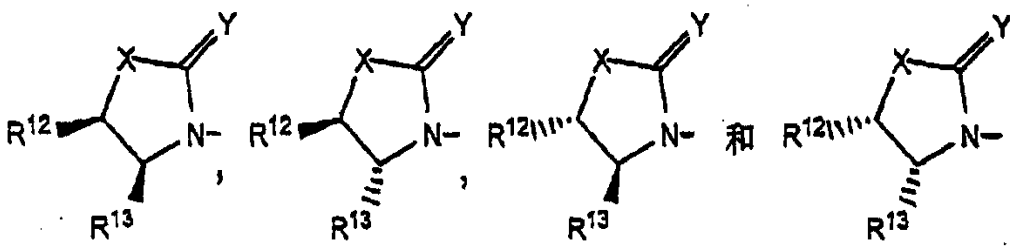
[57]摘要

本发明提供一种可在 penems 类药物的合成中用作中间体并可作为血胆固醇过低 药剂的氮杂环丁烷酮类的制备方法,特别是在 3 位和 4 位带有取代基并在环氮原子上可任选地取代的氮杂环丁烷酮类的制备方法,它包括把 β-(取代的氨 基)酰胺、β-(取代的氨基)酸酯、或 β-(取代的氨基)一硫羟碳酸酯和 一种甲硅烷基化试剂和一种环化试剂进行反应。

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

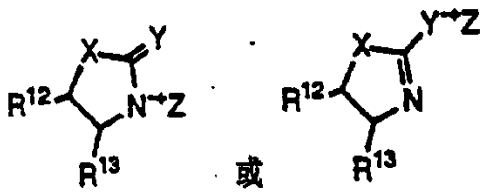
1. 一种制备氮杂环丁酮的方法，它包括使甲硅烷基化试剂以及一种氟离子催化环化试剂与适当保护的β-(取代的氨基)酰胺进行反应，其中的氨基甲酰基部分是 B-C(O)-，其中 B 是选自下列的去质子化的手性辅助基:



其中 X 是-O-、-S-、或-N(C_1-C_6烷基)-；Y 是 = O 或 = S；R^{12}和R^{13}各自独立地选自 C_1-C_6烷基、苯基、萘基、取代的苯基、取代的萘基、C_1-C_6烷氧羰基和苄基，其中在苯基和萘基上的取代基是选自 C_1-C_6烷基、苯基和苄基的 1－3 个取代基；或者 R^{12}或 R^{13}中的一个有如上的定义而另一个是氢；或者

使所述适当保护的β-(取代的氨基)酰胺与甲硅烷基化试剂以及所述手性辅助基的盐进行反应。

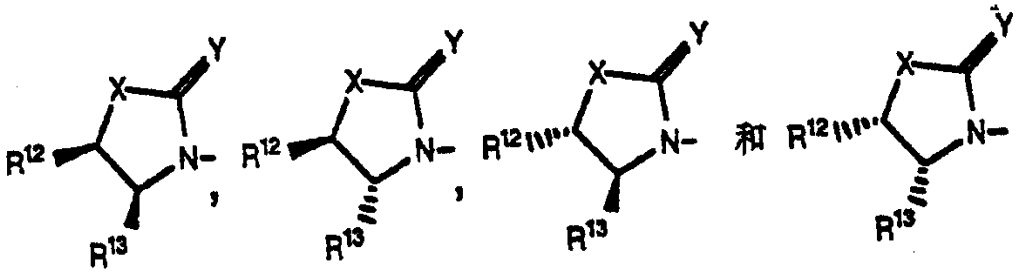
2. 根据权利要求 1 的制备氮杂环丁酮的方法，它包括把适当保护的β-(取代的氨基)酰胺与甲硅烷基化试剂及具有下式的环化试剂进行反应，后者是一种一价的盐:



其中 X、Y、R^{12}和R^{13}的定义同下述，或者每个R^{12}和R^{13}是氢，Z

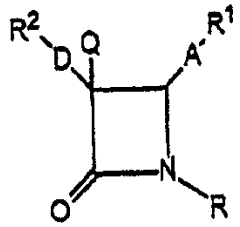
选自四级铵阳离子或碱金属;

所述的β-(取代的氨基)酰胺中的氨基甲酰基部分是 B-C(O)-，其中 B 是选自下列的去质子化的手性辅助基:



其中 X 是-O-、-S-、或-N(C_1-C_6烷基)-; Y 是 = O 或 = S; R^{12}和 R^{13}各自独立地选自 C_1-C_6烷基、苯基、萘基、取代的苯基、取代的萘基、C_1-C_6烷氧羰基以及苄基，其中在苯基和萘基上的取代基是 1-3 个选自 C_1-C_6烷基、苯基和苄基的基团; 或者其中 R^{12}或 R^{13}当中的一个有如上的定义而另一个是氢。

3. 根据权利要求 1 或 2 的制备下式所代表的氮杂环丁酮的方法:



其中

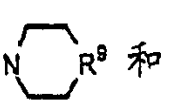
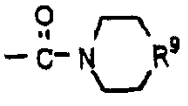
Q 是氢、C_1-C_6烷基、苯基-$(CH_2)_{0-3}$-或者(W-取代的)苯基-$(CH_2)_{0-3}$;

R 是苯基、W-取代的苯基、萘基、W-取代的萘基、苯并间二氧杂环戊烯基、杂芳基、W-取代的杂芳基、苯并稠合的杂芳基和 W-取代的苯并稠合的杂芳基，其中的杂芳基选自吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、噻吩基、

噁唑基和呋喃基，并且对于其中那些含氮杂芳基，还包括它们的N-氧化物；

R^1和R^2各自独立地选自H或R；

W是1-3个独立地选自C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧羰基-C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6烷氧亚氨基)-C_1-C_6烷基、C_1-C_6亚烷基二酰基、C_1-C_6烷基-C_1-C_6亚烷基二酰基、烯丙氧基、-CF_3、-OCF_3、苄基、R^3-苄基、苄氧基、R^3-苄氧基、苯氧基、R^3-苯氧基、二氧杂环戊基、NO_2、-NR^4R^5、NR^4R^5(C_1-C_6烷基)-、NR^4R^5(C_1-C_6烷氧基)-、OH、卤素、-NHC(O)OR^6、NHC(O)R^6、R^7O_2SNH-、$(R^7O_2S)_2N$-、-$S(O)_2NH_2$、-$S(O)_{0-2}R^4$、叔丁基二甲基甲硅烷氧甲基、

-C(O)R^8、和；

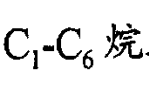
A和D各自独立地是一个键、C_3-C_6亚环烷基、C_1-C_{10}亚烷基、C_2-C_{10}亚烯基、C_2-C_{10}亚炔基、被一个或多个独立地选自苯基、W取代的苯基、杂芳基和W取代的杂芳基的取代基取代的如上面定义的亚烷基、亚烯基或亚炔基链，其中杂芳基的定义与前相同；或被一个或多个独立地选自-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-NR_8-、-C(O)-、C_3-C_6亚环烷基、亚苯基、W-取代的亚苯基、亚杂芳基和W-取代的亚杂芳基隔开的如上面定义的亚烷基、亚烯基或亚炔基链；或被一个或多个独立地选自苯基、W-取代的苯基、杂芳基和W-取代的杂芳基的取代基取代的如上面定义的被隔开的亚烷基、亚烯基或亚炔基链；或者R^2-D选自卤素、OH、C_1-C_6烷氧基、-O-C(O)R^6、-NR^4R^5、-SH和-S(C_1-C_6烷基)；

R^3是 1-3 个独立地选自 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-COOH、NO_2、$-NR^4R^5$、OH 或卤素的基团;

R^4和 R^5独立地选自 H 和 C_1-C_6烷基;

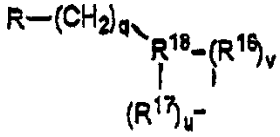
R^6是 C_1-C_6烷基、苯基、R^3-苯基、苄基或 R^3-苄基;

R^7是 OH、C_1-C_6烷基、苯基、苄基、R^3-苯基或 R^3-苄基;

R^8是 H、OH、C_1-C_6烷氧基、苯氧基、苄氧基、、$-NR^4R^5$、C_1-C_6烷基、苯基或 R^3-苯基;

R^9是-O-、$-CH_2-$、-NH-、或-N(C_1-C_6烷基)-;

或者 Q 和 R^2-D-在一起形成下列基团:



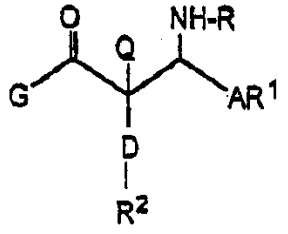
其中 R^{18}是 $-\overset{|}{C}H-$, $-\overset{|}{C}(C_1\text{-}C_6\text{烷基})-$, $-\overset{|}{C}F-$, $-\overset{|}{C}(OH)-$, $-\overset{|}{C}(C_6H_5)-$, $-\overset{|}{C}(C_6H_4\text{-}R_{15})-$, $-\overset{|}{N}-$或$-\overset{|}{^+N}O^-$;

R^{16}和 R^{17}各自独立地选自$-CH_2-$、-CH(C_1-C_6烷基)-、-C(二-C_1-C_6烷基)-、-CH=CH-和 C(C_1-C_6烷基)=CH-; 或者 R^{18}和邻近的 R^{16}一起、或 R^{18}和邻近的 R^{17}一起形成-CH=CH-或-CH=C(C_1-C_6烷基)-基团;

u 和 v 各自独立地是 0、1、2 或 3, 但二者不能同时为零; 条件是当 R^{16}是-CH=CH-或-C(C_1-C_6烷基)=CH-时, v 值为 1; 当 R^{17}是-CH=CH-或-C(C_1-C_6烷基)=CH-时, u 值为 1; 当 v 值为 2 或 3 时, R^{16}可以是相同或不同的; 当 u 值为 2 或 3 时, R^{17}可以是相同或不同的; 以及

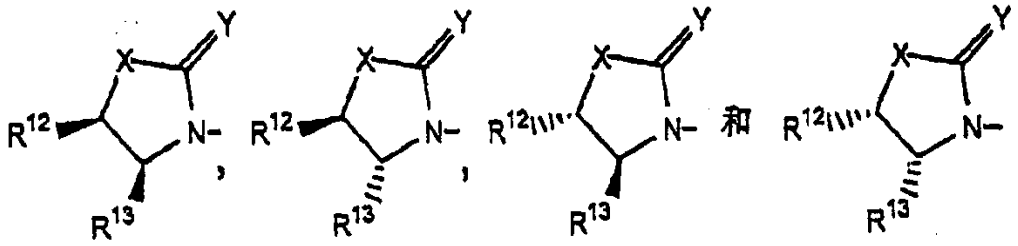
q 值为 0、1、2、3、4、5 或 6;

该制备方法包括使具有下式II的化合物:



II

其中A、D、Q、R、R^1和R^2的定义与前相同，G是B，其中B是选自下列基团的已脱去质子的手性辅助基:

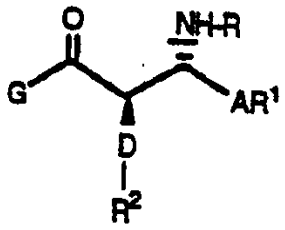


其中X是-O-、-S-、或-N(C_1-C_6烷基)-；Y是=O或=S；R^{12}和R^{13}各自独立地选自C_1-C_6烷基、苯基、萘基、取代的苯基、取代的萘基、C_1-C_6烷氧羰基和苄基，其中苯基和萘基上的取代基是1-3个选自C_1-C_6烷基、苯基和苄基的取代基；或者R^{12}或R^{13}中的一个有如上的定义而另一个是氢;

与甲硅烷基化试剂以及氟离子催化环化试剂进行反应，或者，与甲硅烷基化试剂以及所说的手性辅助基的盐进行反应，条件是当其中的取代基A、D、Q、R、R^1和R^2包括选自-NH_2、-SH、和-OH的取代基时，所说的取代基在与甲硅烷基化试剂反应前都经适当地保护。

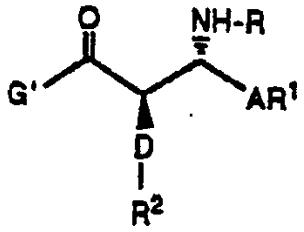
4. 权利要求3的方法，它包括把具有下式的化合物与甲硅烷

基化试剂以及氟离子催化环化试剂进行反应:

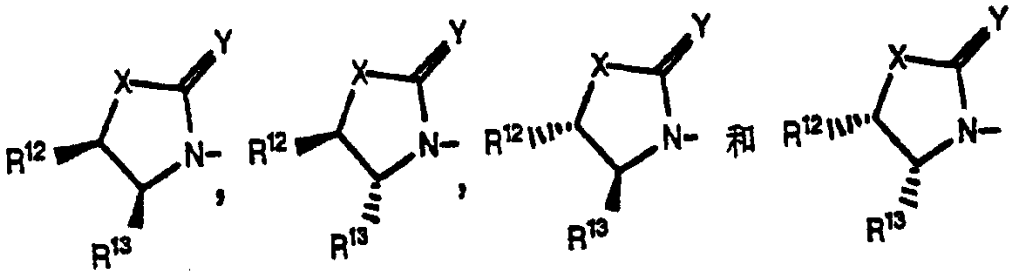


其中 A、D、R、R^1、R^2和 G 的定义与权利要求 3 中的相同。

5. 权利要求 3 的方法，它包括把具有下式的化合物

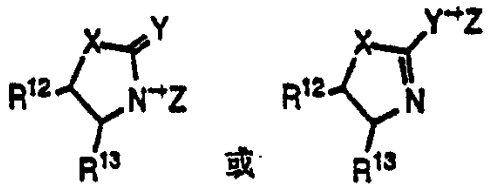


其中 A、D、R、R^1和R^2的定义与权利要求 3 中的相同，G′是 B′，B′是一种去质子化的手性辅助基，它选自下列基团



其中 X 是-O-、-S-、或-N(C_1-C_6烷基)-；Y 是=O 或=S；R^{12}和R^{13}各自独立地选自 C_1-C_6烷基、苯基、萘基、取代的苯基、取代的萘基、C_1-C_6烷氧羰基和苄基，其中苯基和萘基上的取代基是 1-3 个选自 C_1-C_6烷基、苯基和苄基的取代基，或者 R^{12}或 R^{13}中的一个有如上的定义而另一个是氢；

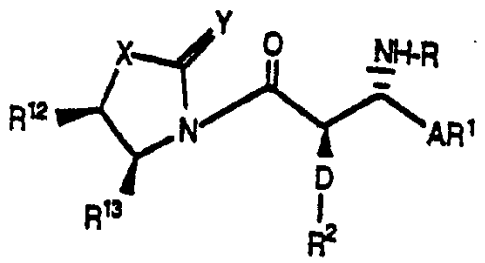
与甲硅烷基化试剂以及具有下式的一价盐的环化试剂进行反应，



或

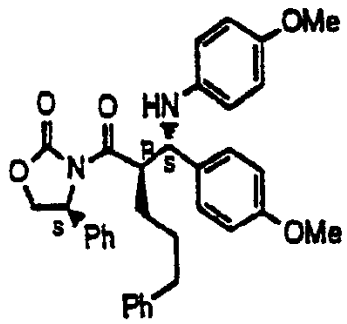
其中 X、Y、R^{12}和R^{13}的定义与前相同，或者每个R^{12}和R^{13}是氢，Z 选自四级铵阳离子和碱金属。

6. 权利要求 1、2、4 或 5 中任意一项的方法，它包括把具有下式的 β -(取代的氨基)酰胺



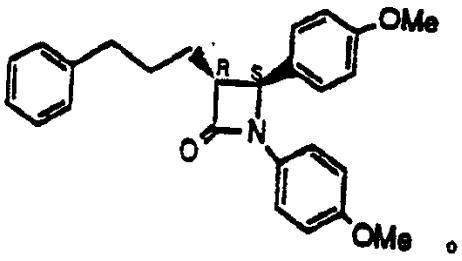
其中 X 和 Y 各自是氧，R^{12}是氢、R^{13}是苯基、苄基或异丙基，与双三甲基甲硅烷基乙酰胺以及与四正丁基氟化铵、氟化铯或它们的水合物进行反应。

7. 权利要求 6 的方法，它包括把具有下式的 β -(取代的氨基)酰胺:



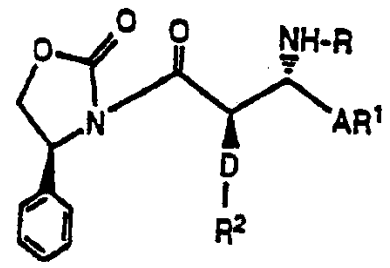
与双三甲基甲硅烷基乙酰胺以及与四正丁基氟化铵、氟化铯或它

们的水合物进行反应，获得下式氮杂环丁酮化合物:



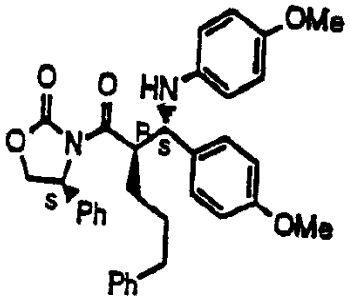
。

8. 根据权利要求 2 或 5 的方法，它包括使具有下式的β-(取代的氨基)酰胺

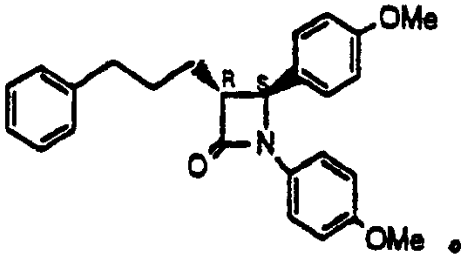


与双三甲基甲硅烷基乙酰胺以及(S)-4-苯基-2-噁唑烷酮四正丁基铵盐进行反应。

9. 根据权利要求 8 方法，它包括把具有下式的β-(取代的氨基)酰胺:



与双三甲基甲硅烷基乙酰胺以及(S)-4-苯基-2-噁唑烷酮四正丁基铵盐进行反应，获得下式氮杂环丁酮化合物:



。

说　明　书

合成氮杂环丁酮类化合物的方法

背景

本发明涉及一种可用作血胆固醇过低药剂并可在penems 类药物的合成中用作中间体的氮杂环丁酮类化合物的生产方法。

WO 93／02048 公开了生产氮杂环丁酮类化合物的有立体选择性的方法。一种制备C－3和C－4位置上的取代基具有反式相对立体化学关系的氮杂环丁酮类化合物的方法，包括把由一种羧酸、一种醛和一种胺所制得的羟基酰胺，在一种以噁唑烷酮作为手性辅助基的方法中进行环化。公开的这种方法包括下列步骤：

（a）把羧酸与一种氯化试剂进行反应；

（b）用强碱或一种叔胺碱脱去手性噁唑烷酮，最好是R－(+)－4－苄基噁唑烷酮的质子，并用步骤（a）的产物处理得到的阴离子；

（c）用下列方法中的一种使步骤（b）的产物烯醇化：

（i）二烷基硼三氟甲烷磺酸盐和一种叔胺碱；或者

（ii）$TiCl_4$ 和四甲基乙二胺（TMEDA）或TMEDA 和三乙胺的混合物，

然后与一种醛缩合；

（d）用碱和过氧化氢水解步骤（c）的产物；

（e）通过用一种脱水偶联试剂处理，把步骤（d）的产物与一种

胺缩合，可任选地加入一种活化试剂；

（f）通过把步骤（e）的产物与：

（i）一种二烷基偶氮二羧酸酯和一种三烷基膦；或

（ii）一种二或三氯代苯甲酰氯、一种碱和一种相转移催化剂形成的水溶液，然后用碱和相转移催化剂的水溶液处理得到的二或三氯苯甲酸酯；或

（iii）一种二烷基氯代磷酸酯、一种碱和相转移催化剂形成的水溶液；或

（iv）一种二或三氯苯甲酰氯和一种金属氢化物

进行反应，从而把步骤（e）的产物环化。

在WO 93／02048 的另外一种方法中，一种如上所述的具有反式相对立体化学关系的氮杂环丁酮，是通过把由一种羧酸和一种亚胺在使用一种噁唑烷酮、最好是S－苯基－噁唑烷酮作为手性辅助基的方法中制得的β－氨基酰胺衍生物进行环化而制得的。这种方法包括下列步骤：

（a）使羧酸与一种氯化试剂进行反应；

（b）用一种强碱或一种叔胺碱脱去一种手性噁唑烷酮、最好是S－苯基－噁唑烷酮的质子，并用步骤（a）的产物处理得到的阴离子；

（c）用$TiCl_4$ 和四甲基乙二胺（TMEDA）使步骤（b）的产物烯醇化，然后与一种亚胺缩合；

（d）通过用强的非亲核性的碱、最好是一种碱金属的双三甲基甲硅烷基氨化物进行处理，使步骤（c）的产物环化。

本发明的概要

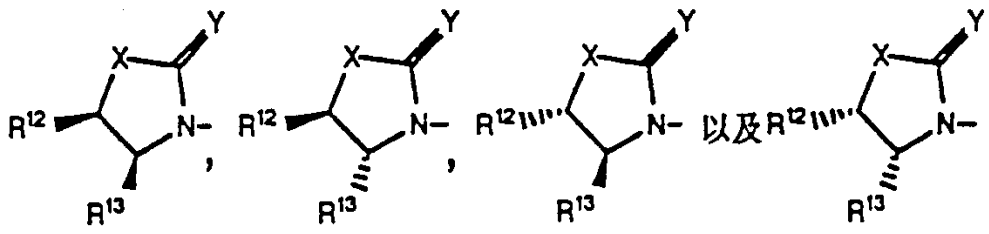
本发明提供一种在中性条件下的简单的、高收率的生产氮杂环丁

酮类化合物的方法。如WO 93／02048 和PCT 国际申请No. PCT／US 94／00421 中已公开说明的那样，氮杂环丁酮类化合物可用作血胆固醇过低的药剂，也可在penems 类药物的合成中用作中间体，penems 是一类已知的抗菌物质。这一方法可用来制备在其每个C－3和C－4位置上任选地带有一个、两个、或不带取代基，并且在环中氮原子上也可被取代的氮杂环丁酮类。用这一方法制得的C－3、C－4二取代氮杂环丁酮类化合物的立体化学依赖于起始原料：当使用相应的起始原料时，可分别得到消旋的、立体有择的或对映体的化合物。具体地说，这一方法可用来立体有择地制备在其C－3和C－4位置、并且任选地也可在环中氮原子上带取代基的氮杂环丁酮类化合物。

在它的最广泛的方面，本发明涉及一种制备氮杂环丁酮的方法，它包括把一种β－（取代的氨基）酰胺、一种β－（取代的氨基）酸酯、或一种β－（取代的氨基）－硫羟碳酸酯与一种甲硅烷基化试剂以及一种环化试剂进行反应。

更具体地说，本发明是涉及一种制备氮杂环丁酮的方法，它包括把一种甲硅烷基化试剂和一种氟离子催化剂环化试剂与适当保护好的选自下列的这些化合物进行反应：

i）一种β－（取代的氨基）酰胺，其中的氨基甲酰基部份是B－C(O)－，其中B是选自下列基团的去质子化的手性辅助基：

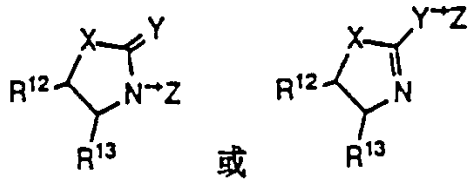


其中X是－O－、－S－、或－N(C$_1$－C$_6$烷基)－；Y是＝O或＝S；R^{12}和R^{13}可各自独立地选自C$_1$－C$_6$烷基、苯基、萘基、取代的苯基、取代的萘基、低级的烷氧羰基和苄基，其中在苯基和萘基上可以有1－3个选自低级烷基、苯基和苄基的取代基；或者R^{12}或R^{13}中的一个有如上的定义而另一个是氢；或者B是(R^{14})(R^{15})N－，其中R^{14}和R^{15}可各自独立地选自低级烷基、芳基和苄基；

ii）一种β－（取代的氨基）酸酯，其中的羧酸酯部份是R^{14}－O－C(O)－，其中R^{14}是低级烷基、芳基或苄基；以及

iii）一种β－（取代的氨基）－－硫羟碳酸酯，其中的一硫羟碳酸酯部份是R^{14}－S－C(O)－，其中R^{14}是低级烷基、芳基或苄基。

可供选择地，当B是如上述定义的去质子的手性辅助基时，环化反应可通过加入这种手性辅助基的一价盐、即具有下式的化合物来完成：

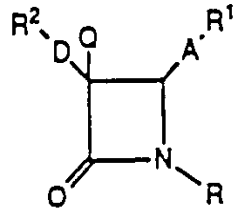


其中X、Y、R^{12}和R^{13}的定义与前相同，Z是选自四级铵盐阳离子诸如芳烷基－烷基铵盐、芳基－烷基铵盐和四烷基铵盐，或它们的混合物，以及碱金属。芳烷基－烷基铵盐的实例有苄基三乙基铵盐和苄基三甲基铵盐；芳基－烷基铵盐的实例有苯基三乙基铵盐和苯基三甲基铵盐；典型的四烷基铵盐含有1－6个碳原子的烷基，例如四正丁基铵盐；典型的碱金属有钠、钾、铯和锂。

在本方法所使用的原料中，如果β－(取代的氨基)酰胺含有上面（i）中所定义的去质子的手性辅助基，则供选择地，可使用一种非

手性的辅助基，例如上面定义的那种辅助基，其中的R^{12}和R^{13}都是氢。而在本方法的原料中使用非手性辅助基时，则在环化反应中可使用氟离子催化剂或一种手性或非手性的辅助基的盐。也可以在使用含有手性辅助试剂作原料的方法中用一种非手性辅助基的盐作为环化试剂。

本发明的一个特别优选的实施方案涉及一种制备氮杂环丁酮、特别是那些已在WO 93／02048 和PCT／US 94／00421 中公开的、可用下面的结构式 I 代表的立体有择的氮杂环丁酮类的方法，



I

其中

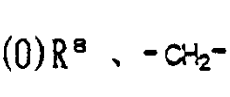
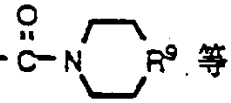
Q是氢、低级烷基、苯基$-(CH_2)_{0-3}$或（W－取代的）苯基$-(CH_2)_{0-3}$；

R是苯基、W取代的苯基、萘基、W－取代的萘基、苯并间二氧杂环戊烯基（benzodioxolyl）、杂环芳基、W－取代的杂环芳基、苯并稠合的杂环芳基和W取代的苯并稠合的杂环芳基，其中的杂环芳基是选自吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、噻吩基、噁唑基、呋喃基，并且对于其中那些含氮杂环，还包括它们的N－氧化物；

R^1 和R^2 可各自独立地选自H或R；

W是 1 － 3 个独立地选自低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧羰基烷氧基、（低级烷氧亚氨基）

－低级烷基、低级亚烷基二酰基、低级烷基低级亚烷基二酰基、烯丙氧基、－CF_3、－OCF_3、苄基、R^3－苄基、苄氧基、R^3－苄氧基、苯氧基、R^3－苯氧基、二氧杂环戊基、NO_2、－NR^4R^5、NR^4R^5（低级烷基）－、NR^4R^5（低级烷氧基）－、OH、卤素、－NHC(O)OR^6、NHC(O)R^6、R^7O_2SNH－、$(R^7O_2S)_2N$－、－$S(O)_2NH_2$、－$S(O)_{0-2}R^4$、叔丁基二甲基甲硅烷氧甲基、

－C(O)R^8、和等基团；

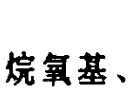
A和D可各自独立地是一个共价键、C_3－C_8亚环烷基、C_1－C_{10}亚烷基、C_2－C_{10}亚烯基、C_2－C_{10}亚炔基、被一个或多个独立地选自苯基、W取代的苯基、杂环芳基、W取代的杂环芳基等取代基取代的如上面定义的亚烷基、亚烯基或亚炔基链、其中杂环芳基的定义与前相同；或被一个或多个独立地选自－O－、－S－、－SO－、－SO_2－、－NR_8－、－C(O)－、C_3－C_8亚环烷基、亚苯基、W－取代的亚苯基、杂环亚芳基、W－取代的杂环亚芳基等基团隔开的上面定义的亚烷基、亚烯基或亚炔基链；或被一个或多个独立地选自苯基、W－取代的苯基、杂环芳基和W－取代的杂环芳基等基团取代的上面定义的被隔开的亚烷基、亚烯基或亚炔基链；或者R^2－D－是选自卤素、OH、低级烷氧基、－O－C(O)R^6、－NR^4R^5、－SH、－S（低级烷基）等基团；

R^3是1－3个独立地选自低级烷基、低级烷氧基、－COOH、NO_2、－NR^4R^5、OH或卤素的基团；

R^4和R^5可独立地选自H和低级烷基；

R^6是低级烷基、苯基、R^3－苯基、苄基或R^3－苄基；

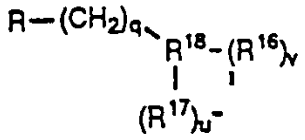
R^7 是OH、低级烷基、苯基、苄基、R^3 －苯基或R^3 －苄基；

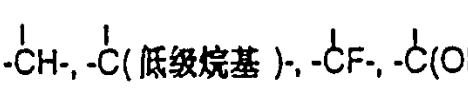
R^8 是H、OH、烷氧基、苯氧基、苄氧基、，

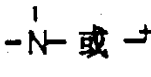
$-NR^4R^5$ 、低级烷基、苯基或R^3 －苯基；

R^9 是－O－、$-CH_2-$、－NH－、或－N（低级烷基）－；

或者Q和R^2 －D－在一起形成下列基团：



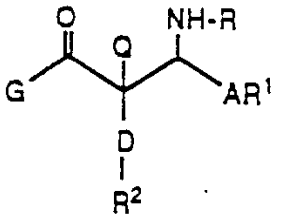
其中R^{18}是



R^{16}和R^{17}可各自独立地选自$-CH_2-$、－CH（低级烷基）－、－C（二－低级烷基）－、－CH＝CH－和C（低级烷基）＝CH－等基团；或者R^{18}和邻近的R^{16}一起、或R^{18}和邻近的R^{17}一起形成一个－CH＝CH－或－CH＝C（低级烷基）－基团；

u和v可各自独立地是0、1、2或3、但二者不能同时是零；条件是当R^{16}是－CH＝CH－或－C（低级烷基）＝CH－时，v值为1；当R^{17}是－CH＝CH－或－C（低级烷基）＝CH－时，u值为1；当v值为2或3时，R^{16}可以是相同或不同的；当u值为2或3时，R^{17}可以是相同或不同的；q值为0、1、2、3、4、5或6；

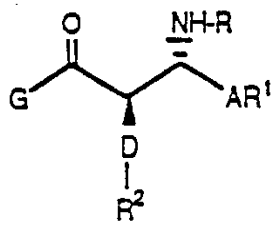
这种制备方法包括把具有下式II的化合物：



II

其中A、D、Q、R、R^1 和 R^2 的定义与前相同，G是B，$(R^{14})-O-$ 或 $(R^{14})-S-$，其中B和 R^{14} 的定义与前相同，与一种甲硅烷基化试剂以及一种氟离子催化剂环化试剂进行反应；或者当B是一种手性辅助基时，与一种甲硅烷基化试剂以及所说的手性辅助基的盐进行反应，条件是当其中的取代基A、D、Q、R、R^1 和 R^2 包括选自 $-NH_2$、-SH、和-OH 这样的基团时，所说的取代基在与甲硅烷基化试剂反应前都经适当地保护。

本发明的一个特别优选的实施方案涉及制备具有式I的化合物，其中的Q是氢并且取代基 R^2 -D-和 R^1 -A 具有反式的相对立体化学关系，所说的方法包括把具有下式IIa 的化合物



IIa

其中A、D、R、R^1 和 R^2 的定义与前相同，G是B，$(R^{14})-O-$ 或 $(R^{14})-S-$，其中B和 R^{14} 的定义与前相同，与一种甲硅烷基化试剂以及一种氟离子催化剂环化试剂进行反应；或者当B是一种手性辅助基时，与一种甲硅烷基化试剂以及所说的手性辅助基的盐进行反应，

条件是当其中的取代基A、D、R、R^1 和 R^2 包括选自 $-NH_2$、$-SH$、和 $-OH$ 这样的基团时，所说的取代基在反应前都已用甲硅烷基化试剂适当地保护好。

详尽的描述

这里所用的术语β－（取代的氨基）酰胺、β－（取代的氨基）酸酯和β－（取代的氨基）－硫羟碳酸酯是指二级胺的β－氨基酰胺、β－氨基酸酯和β－氨基－ －硫羟碳酸酯，也就是说是指那些氮连接在β－碳原子上，氮同时连有一个氢和一个非氢取代基的化合物。

“芳基”意指苯基、W－取代的苯基、萘基或W－取代的萘基。

这里所用的术语“低级烷基”意指直链或支链的含有1至6个碳原子的烷基链，并且“低级烷氧基”相似地是指含有1至6个碳原子的烷氧基；

“烯基”意指在链中含有一个或多个双键、共轭或非共轭的直链或支链的碳链；“二烯基”是指链中有两个双键的碳链；相似地，“炔基”意指链中含有一个或多个三键的直链或支链的碳链。

在烷基、烯基或炔基碳链连接着两个其它不同的基团从而成为两价基的情况下，用术语亚烷基、亚烯基和亚炔基来表示。

“环烷基”意指由3至6个碳原子所组成的饱和碳环，而“亚环烷基”则是指相应的两价环，其中连接其它基团的位置包括所有的位置异构体。

“卤素”指氟、氯、溴、或碘基。

“杂环芳基”包括前面定义的一种给定的杂环芳基的所有位置异构体，例如2－吡啶基、3－吡啶基和4－吡啶基。苯并稠合的杂环芳基是指苯基与杂环芳基的环的相邻的碳原子成键而形成的基；实例有吲哚基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并三唑基、吲唑基、苯

并噁唑基、苯并噻吩基和苯并呋喃基。

“亚苯基”意指在邻、间或对位键合的两价苯基，“亚杂环芳基”则相似地是意指一个两价的杂环芳基，并包括所有的位置异构体。

“（低级烷氧亚氨基）低级烷基”是指基团（C_1 - C_8 低级烷氧基）-N=CH-（C_1 - C_5 低级烷基）。“低级亚烷基二酰基”（lower alkylenedioyl）意指具有式子为 $-OC(O)(CH_2)_{1-4}C(O)OH$ 的基，而“低级烷基低级亚烷基二氧基”（lower alkyl lower alkylenedioyl）意指具有式子为 $-OC(O)(CH_2)_{1-4}C(O)O-$（低级烷基）的基。

R^3 -苄基和 R^3 -苄氧基是指在苯环上被取代基取代的苄基和苄氧基。

在A和D中定义的碳链，当被优选地取代的苯基或杂环芳基取代时，可包括在不同碳原子上独立的取代基、在一个碳上的二取代基或者二者。本领域的技术人员将会认识到，在碳链中双键和三键存在的数目、碳原子的置换以及碳原子上存在的取代基都依赖于碳链的长度：较短的碳链不可能像较长的碳链那样容纳许多双键或三键、或发生碳的置换或取代。一般，不饱和的碳链含有1至4个双键或三键，它们可以是共轭或非共轭的。在碳原子被置换的场合下，可以有1至4个置换基团存在。相似地，当碳链中的碳被取代时，也可以有1至4个取代基存在。

在A和D中的亚烷基链的实例有亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基和亚癸基。

不饱和的A和D基团的实例有亚乙烯基和亚乙炔基。

碳链中碳原子被置换的A和D基团的实例有

-CH_2CH_2O-, -OCH_2CH_2-, -CH_2O-, -$CH_2CH_2CH_2O$-, -CH_2-O-CH_2-, -CH_2CH_2-O-CH_2, -CH_2CH_2-NH-, -CH_2CH_2-N(CH_3)- 和 -O-CH_2C(O)-NH-.

用这种方法制备的氮杂环丁酮类化合物，特别是具有式Ⅰ的化合物，可以含有至少两个不对称碳原子，因此所有异构体的制备，包括非对映体和内旋转（rolational）异构体应是被期待的。用本发明的方法制备的化合物既可以是d和l异构体的纯净的形式，也可以是它们的混合物，包括外消旋混合物的形式。本发明制备的异构化合物也包括几何异构体，例如当式Ⅰ化合物中的A或D含有双键时。

在本发明方法中各组份加入的次序对于氮杂环丁酮产物的制备不是很重要的。例如，可以把原料β－（取代的氨基）酰胺、β－（取代的氨基）酸酯、或β－（取代的氨基）－硫羟碳酸酯先和甲硅烷基化试剂反应，然后再与环化试剂反应，或者也可以把原料化合物加到甲硅烷基化试剂和环化试剂的混合物中去。

甲硅烷基化反应是通过把起始原料和一种甲硅烷基化烯醇醚这类甲硅烷基化试剂，诸如双三甲基甲硅烷基乙酰胺（BSA）、N－甲基－O－三甲基甲硅烷基乙酰胺或异丙烯氧基三甲基硅烷（优选BSA），在一种合适的惰性有机溶剂中，在0℃至110℃、优选地是在大约20℃至90℃、更优选地是在环境温度（即大约25℃）进行反应来实现的。反应最好是在一种干燥的惰性环境中进行，例如溶剂通常是经过分子筛干燥过的，并且反应是在氮气保护下进行。当甲硅烷基化和环化反应是顺序进行，即甲硅烷基化试剂先和原料进行反应时，可让甲硅烷基化反应连续进行至大约两小时，但最好是在甲硅烷基化反应后立即进行环化反应一步；或者也可以同时加入甲硅烷基化试剂和环化试剂。

本领域的技术人员将会认识到，为使环化反应按预期方式进行，存在于β－（取代的氨基）酰胺、β－（取代的氨基）酸酯或β－（取代的氨基）－ 一硫羟碳酸酯原料分子中的－NH_2 、SH、和－OH这类取代基必须被转化成不能被甲硅烷基化的基团，而且要在分子中的取代的氨基部份（即式II中的－NH－R）的甲硅烷基化反应之前事先进行或分别进行。合适的保护基在本专业中是众所周知的，对于－NH_2 包括叔丁基二甲基甲硅烷基、苄基、苯甲酰基和叔丁氧羰基；对于－SH 有三苯甲基；对于－OH 有低级烷氧基，例如甲氧基、苄氧基和叔丁基二甲基甲硅烷基。

用来催化分子内环化反应的氟离子来源典型地是一种四级烷基、芳基烷基或芳烷基烷基氟化铵盐或它们的水合物，或它们的混合物，其中烷基、芳基－烷基或芳烷基－烷基铵已在前面的基团Z中被定义；氟离子也可来源于碱金属的氟化物盐或它们的水合物，诸如氟化铯或氟化钾。当使用水合的四级氟化铵盐时，加入的这种试剂是催化量的，即大约1至大约20摩尔百分数，最好是大约5摩尔百分数；若所用的是无水的四级氟化铵盐时，可加入量可以从催化量直到化学计量所需的量。当使用碱金属氟化物盐时，可以基于原料β－氨基化合物催化量至化学计量所需的量，这取决于试剂在所用溶剂中的溶解度（较高的溶解度只需较少的试剂）。如果是在甲硅烷基化试剂之后加入到反应混合物中去，氟化物试剂可直接加入由甲硅烷基化得到的反应混合物中去，并在大约0℃至110℃，最好是大约20℃至60℃反应大约0.5 至大约6小时，最好是大约1小时。如果甲硅烷基化试剂和氟化物试剂是同时加入的，则反应可在相似的条件下进行。

可供选择地，如果进行环化反应的化合物中起始的β－氨基化合

物包含有手性辅助基，则可用上面定义的手性辅助基的盐代替氟离子来催化这一反应。含手性辅助基的β－氨基化合物在一种惰性气体例如N_2气的保护下，在一种合适的惰性溶剂中与一种上述甲硅烷基化试剂在室温至回流的温度下反应一小时。手性辅助基的盐可以和甲硅烷基化试剂同时加入反应混合物中，或者也可以基于原料β－氨基化合物计算以催化量或化学计量所需的量直接加入到经甲硅烷基化反应后得到的反应混合物中，并把混合物在大约0℃至110℃、最好是大约20℃至60℃继续反应另外一小时。

从氟离子或手性辅助基的盐两种方法得到的氮杂环丁酮都可通过适当的标准操作诸如柱层析或结晶来提纯。

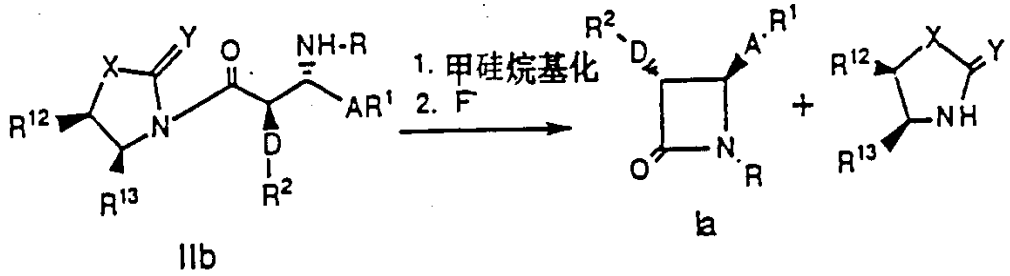
上面使用的术语“合适的惰性有机溶剂”意指任何一种在反应进行过程中没有反应活性、并且对于反应物是溶剂的有机溶剂或溶剂的混合物。典型的合适的溶剂有卤代化合物诸如二氯甲烷；杂环化合物诸如四氢呋喃（THF）；DMSO；二甲基甲酰胺（DMF）；乙腈；以及碳环芳香烃诸如甲苯。优选的溶剂有甲苯、THF 和二氯甲烷。

起始的β－（取代的氨基）酰胺、β－（取代的氨基）酸酯和β－（取代的氨基）－ 一硫羟碳酸酯都是已知的化合物，或者可由本领域的技术人员按已知的方法来制备。具有式II和IIa 的β－氨基酰胺化合物，其中的B是手性辅助剂的基团，已在WO 93／02048 中被公开。

手性辅助基的盐是按已知的操作方法制备的，例如2－唑烷酮的四正丁基铵盐可以通过用一种诸如氢化钠这样的强碱，在一种惰性溶剂诸如THF 中，在0℃与手性辅助基反应50分钟使其脱去质子，然后加入四正丁基氯化铵或溴化铵盐并再搅拌另外30分钟。

本发明方法的一个特别优选的实施方案包括具有式IIb 的β－（取代的氨基）酰胺、即式IIa 的化合物，其中的G是B′，一种已脱去质子的上述手性辅助基的反应；用手性辅助基作为原料β－（取代的氨基）酰胺的一部份是特别有利的，因为反应过程中得到的手性辅助基的盐可被回收并重新使用。一种更优选的实施方案，可通过制备具有式I 的化合物来示例，其中C－3和C－4位置上的取代基具有反式的相对立体化学关系，如下式A中所指出的那样。所说的方法包括把具有式IIb 的化合物，其中的A、D、X、Y、R、R^1、R^2、R^{12}和R^{13}的定义与前相同，与一种甲硅烷基化试剂和一种氟离子进行反应，来制备具有式Ia 的化合物，其中的Q是氢。

式A：



在式A所示的反应中，作为原料的具有式IIb 化合物中的X和Y最好都是氧，并且R^{12}是氢。更优选的具有式IIb 的化合物是那些其中的X和Y都是氧、R^{12}是氢，并且R^{13}是苯基、苄基或异丙基。优选的甲硅烷基化试剂是BSA，优选的氟离子源是四正丁基氟化铵或它的一种水合物，最好是三水合物。

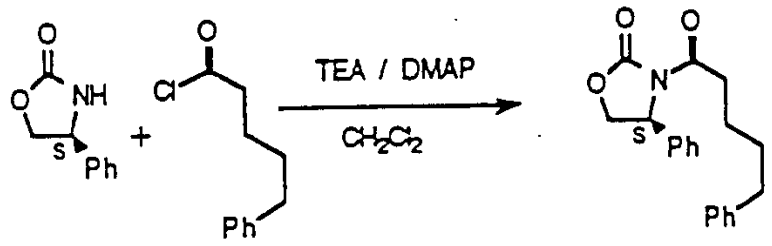
下面的实例说明了本发明的方法。虽然这些实例是针对C－3、C－4二取代的化合物并且反应物和中间体的立体化学在下面的实例中已指明在各个描述的结构式中，但应理解本发明的方法是为氮杂环丁酮类的实验操作而不顾及立体化学，并且仅涉及具有所需消旋的或

立体化学构型的反应物的选择以及能在产物中产生所需构型的反应条件的选择。

制备实例1

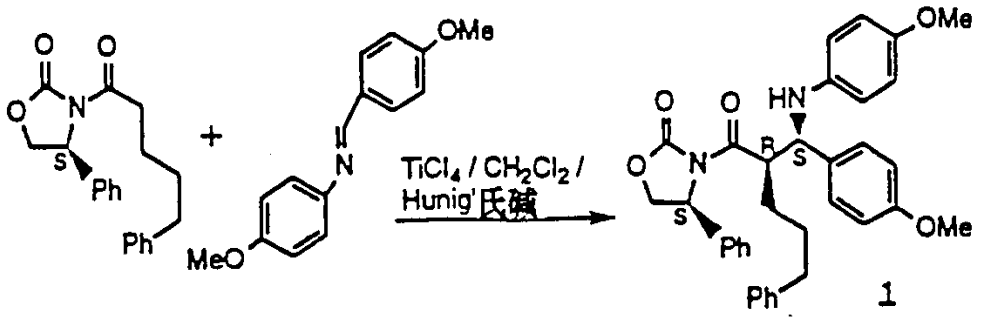
$PhCH_2CH_2CH_2CH_2COOH + SOCl_2 \longrightarrow PhCH_2CH_2CH_2CH_2COCl$

步骤A：往搅拌着的5－苯基戊酸（50克、281毫摩尔）在甲苯（50毫升）中的悬浮液中加入$SOCl_2$（40毫升、548毫摩尔）。把混合物在油浴中加热到90℃并保持3小时。在减压下以恒沸混合物的形式与甲苯一起蒸出过量的$SOCl_2$。再加入甲苯（50毫升）并在减压下蒸出甲苯及任何残留的$SOCl_2$。往反应瓶中的粗酰氯中加入CH_2Cl_2（200毫升）并把得到的溶液直接用于步骤B中。



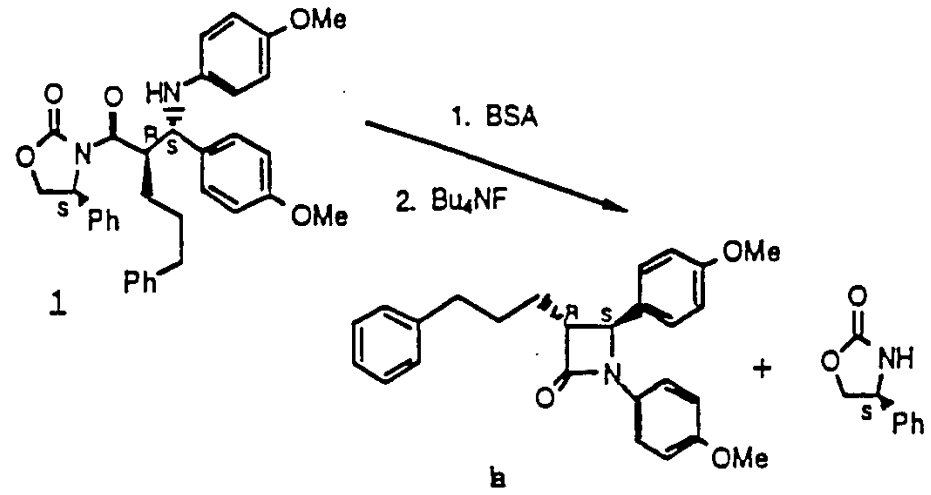
步骤B：往CH_2Cl_2（600毫升）中加入（4S）－4－苯基－2－噁唑烷酮（38.6克、236.8毫摩尔）、三乙胺（TEA）（80毫升、574毫摩尔）和4－二甲胺基吡啶（DMAP）（2克，16.4毫摩尔）。搅拌上述混合物，在冰浴中冷却。维持在～5℃的温度下慢慢加入步骤A的溶液，加完后允许反应混合物温热至室温并搅拌过夜。加入水（400毫升）并搅拌30分钟以破坏掉过量的羧酸酰氯。分出有机层并用CH_2Cl_2（200毫升）提取水层。汇合有机层、用2N H_2SO_4水溶液（600毫升）洗涤、接着用食盐溶液（200毫升）、饱和$NaHCO_3$溶液（400毫升）及食盐溶液（200毫升）相继洗涤。在减

压下浓缩有机层，把得到的残留物溶解于CH_2Cl_2并使总体积为1000毫升。将此溶液用于步骤C中。



步骤C：把步骤B的产物在CH_2Cl_2中的溶液（238毫升、56.4毫摩尔）冷却到－20℃至－25℃。慢慢加入$TiCl_4$在CH_2Cl_2中的1M溶液（56毫升、56毫摩尔），同时维持温度在－20℃以下。加完后在此温度下搅拌10分钟。慢慢加入Hunig氏碱（N，N－二异丙基乙胺）（19.5毫升、112毫摩尔）；这时可观察到特征性的深红色。在－20°至－25℃搅拌混合物30分钟。慢慢加入由茴香醛和对－茴香胺衍生的西佛氏碱（26.86g，111.5mmol）在CH_2Cl_2（200毫升）中的溶液并搅拌1小时，同时维持温度在－20℃以下。通过加入冰醋酸（18毫升）在CH_2Cl_2（32毫升）中形成的溶液并维持温度在－20℃以下来淬灭反应。继续搅拌30分钟，然后在0℃将反应混合物倾入2N H_2SO_4水溶液（600毫升）中。搅拌30分钟，然后加入乙酸乙酯（1L）并搅拌，直到有机层很清楚地分层为止。分出有机层、用CH_2Cl_2（50毫升）提取水溶液层。汇合有机层并用饱和的$NaHCO_3$溶液洗涤，接着用食盐水溶液洗涤。减压下浓缩有机层并将残余物从EtOAc和己烷中结晶，即得到纯净的具有上式1的β－氨基羰基化合物。

实例 1



在N_2气保护下，在大约90℃的温度下，往搅拌着的具有式1的β氨基酰胺（15克、26.6毫摩尔）在经分子筛干燥过的甲苯（225毫升）中所形成的悬浮液中加入BSA（10毫升、40.5毫摩尔），并将反应混合物在大约90℃加热大约1小时。加入四正丁基氟化铵三水合物（420毫克、1.33毫摩尔）并在90℃加热1小时，即得到10.2克具有式Ia的化合物（96%收率），99% de，99.9% ee。

实例1A

在N_2气保护下，在大约90℃的温度下，往搅拌着的例1中所示的具有式1的β－氨基酰胺（20克、35.5毫摩尔）在经分子筛干燥过的甲苯（400毫升）中所形成的悬浮液中加入BSA（15毫升、60.75毫摩尔），并在大约90℃加热2小时。冷却至55－60℃，加入四正丁基氟化铵三水合物（560毫克、1.78毫摩尔）并在55－60℃加热2小时，即得到13.62克如实例1中所示的具有式Ia的化合物（96%收率），99% de，99.9% ee。

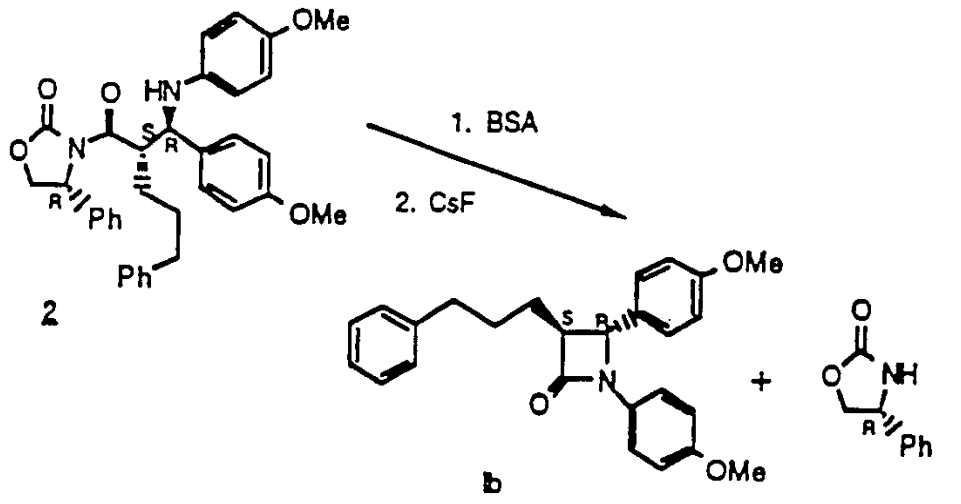
实例 1 B

在室温，往搅拌着的例 1 中所示的具有式 1 的β－氨基酰胺（20 克、35.5 毫摩尔）在甲苯（200 毫升）中所形成的悬浮液中加入BSA（1 5毫升、60.75 毫摩尔），接着加入四正丁基氟化铵三水合物（112 毫克、0.35 毫摩尔）。用HPLC 监测反应进程；1.5 小时后，得到化合物 I a（14.2克，99.8%收率），99% de，99.9% ee。

实例 1 C

在室温，往搅拌着的例 1 中所示的具有式 1 的β－氨基酰胺（5.014 克、8.9 毫摩尔）在DMSO（3 5毫升）中所形成的悬浮液中加入BSA（3.8 毫升、15.2 毫摩尔），接着加入CsF（6 8毫克、0.445 毫摩尔）。用HPLC 监测反应进程；加入另外一部份BSA（2 毫升）并搅拌 4 小时，即得到化合物 I a（2.8 克，79%收率）96% de，99.9% ee。

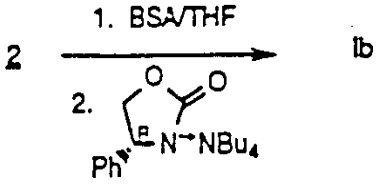
实例 2



往搅拌着的具有式 2 的β－氨基酰胺（5 克、8.9 毫摩尔）在干燥的THF（7 5毫升）所形成的悬浮液中加入BSA（5.4 毫升、21.85

毫摩尔），然后在N_2气保护下回流加热16小时。加入无水CsF（1.35克、8.9毫摩尔）并回流加热6小时即得到3.42克具有式Ib的化合物（96%收率），99% de。

实例2A



步骤1：在0℃，往搅拌着的（R）－4－苯基－2－噁唑烷酮（174毫克、1.06毫摩尔）在THF（4毫升）中所形成的溶液中加入NaH（4.3毫克，60%在油中分散的乳液，0.106毫摩尔）。让反应物温度在30分钟以上的时间内上升到室温，然后往混合物中加入四正丁基溴化铵（34毫克、0.106毫摩尔）并再搅拌另外30分钟，即得到（R）－4－苯基－2－噁唑烷酮的四正丁基铵盐。

步骤2：

在N_2气保护下，在回流的温度下往搅拌着的具有式2的β－氨基酰胺（0.604克、1.06毫摩尔）在经分子筛干燥过的THF（8毫升）中所形成的溶液中加入BSA（0.66毫升、2.66毫摩尔）。加热至回流1小时，然后加入步骤1中所得的产物（0.106毫摩尔）在THF（4毫升）中所形成的溶液。继续加热1小时即得到产物Ib（0.37克、87%收率），97% de，99.9% ee。

用类似的方法，在回流温度或在室温下，用（S）－4－苯基－2－噁唑烷酮四正丁基铵盐和制备实例1中得到的化合物1可制得化合物Ia。