(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113727968 B
(45)授权公告日 2024.08.23

(21)申请号 202080029336.4
(22)申请日 2020.05.13
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113727968 A
(43)申请公布日 2021.11.30
(30)优先权数据
2019-091100 2019.05.14 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.10.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2020/019047 2020.05.13
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/230802 JA 2020.11.19

(73)专利权人 杏林制药株式会社
地址 日本东京都千代田区神田骏河台四丁目6番地
(72)发明人 三好启太 神田贵博 小松秀孝
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 童春媛 杨思捷

(51)Int.Cl.
C07D 207/22(2006.01)
(56)对比文件
CN 103228628 A,2013.07.31
CN 1701072 A,2005.11.23
审查员 李雅琴

权利要求书2页 说明书8页

(54)发明名称

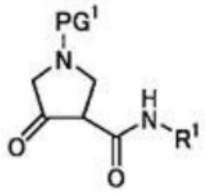
4-氧代吡咯烷-3-甲酰胺衍生物的制备方法

(57)摘要

[课题]提供工序数更少的吡咯烷衍生物的新制备方法。[解决手段]用式(1)表示的4-氧代吡咯烷-3-甲酰胺衍生物的制备方法,所述制备方法包括工序A:通过在溶剂中用选自碱金属醇盐、碱金属的氢化物和碱金属氨基化物的至少1种碱处理用式(2)表示的化合物和用式(3)表示的化合物,得到用式(1)表示的4-氧代吡咯烷-3-甲酰胺衍生物。

CN 113727968 B

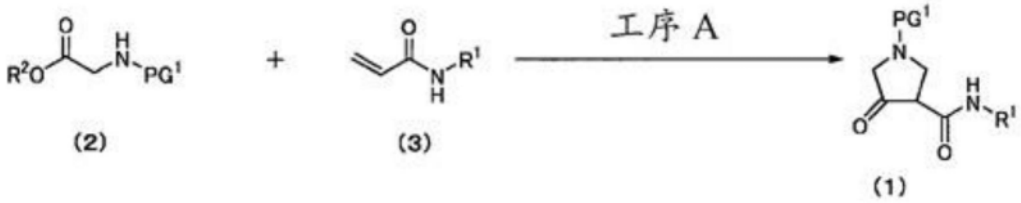
1.用式(1)表示的4-氧代吡咯烷-3-甲酰胺衍生物的制备方法，



(1)

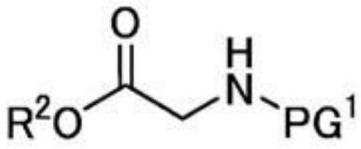
在式(1)中，PG^1表示氨基的保护基，R^1表示具有选自卤素原子、羟基、氰基、C1～C6的烷氧基、芳氧基、C1～C6的烷基羰基、C1～C6的烷氧基羰基、C1～C6的烷硫基、氨基、单或二取代的C1～C6的烷基氨基、可含有1～3个杂原子的C4～C9的环状氨基、甲酰基氨基、C1～C6的烷基羰基氨基、C1～C6的烷氧基羰基氨基、C1～C6的烷基磺酰氨基和芳基磺酰氨基中的相同或不同的1～5个取代基的C1～C6的烷基或未取代的C1～C6的烷基、或者具有选自卤素原子、羟基、氰基、C1～C6的烷氧基、芳氧基、C1～C6的烷基羰基、C1～C6的烷氧基羰基、C1～C6的烷硫基、氨基、单或二取代的C1～C6的烷基氨基、可含有1～3个杂原子的C4～C9的环状氨基、甲酰基氨基、C1～C6的烷基羰基氨基、C1～C6的烷氧基羰基氨基、C1～C6的烷基磺酰氨基和芳基磺酰氨基中的相同或不同的1～5个取代基的C3～C8的环烷基或未取代的C3～C8的环烷基，

所述制备方法包括下述工序A：



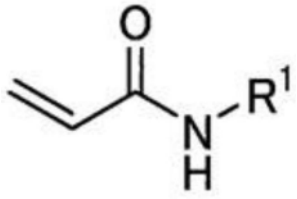
(2) (3) (1)

在所述工序A中，通过在溶剂中、在30～65℃的反应温度下用选自碱金属醇盐、碱金属的氢化物和碱金属氨基化物的至少1种碱处理用式(2)表示的化合物和用式(3)表示的化合物，使所述用式(2)表示的化合物与所述用式(3)表示的化合物反应，由此得到用式(1)表示的4-氧代吡咯烷-3-甲酰胺衍生物，



(2)

在式(2)中，PG^1表示上述含义，R^2表示C1～C6的烷基，

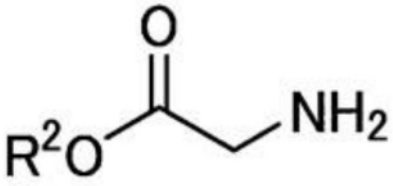


(3)

在式(3)中,R^1表示上述含义。

2.根据权利要求1所述的制备方法,其还包括工序C和工序B,

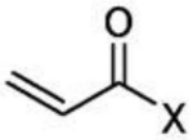
工序C:通过用保护基保护用式(4)表示的化合物或其盐的氨基而取得用式(2)表示的化合物,



(4)

在式(4)中,R^2表示C1～C6的烷基;

工序B:通过将用式(5)表示的化合物与用式(6)表示的胺化合物缩合,得到用式(3)表示的化合物,



(5)

在式(5)中,X表示离去基,

R^1-NH_2 (6)

在式(6)中,R^1表示具有选自卤素原子、羟基、氰基、C1～C6的烷氧基、芳氧基、C1～C6的烷基羰基、C1～C6的烷氧基羰基、C1～C6的烷硫基、氨基、单或二取代的C1～C6的烷基氨基、可含有1～3个杂原子的C4～C9的环状氨基、甲酰基氨基、C1～C6的烷基羰基氨基、C1～C6的烷氧基羰基氨基、C1～C6的烷基磺酰氨基和芳基磺酰氨基中的相同或不同的1～5个取代基的C1～C6的烷基或未取代的C1～C6的烷基、或者具有选自卤素原子、羟基、氰基、C1～C6的烷氧基、芳氧基、C1～C6的烷基羰基、C1～C6的烷氧基羰基、C1～C6的烷硫基、氨基、单或二取代的C1～C6的烷基氨基、可含有1～3个杂原子的C4～C9的环状氨基、甲酰基氨基、C1～C6的烷基羰基氨基、C1～C6的烷氧基羰基氨基、C1～C6的烷基磺酰氨基和芳基磺酰氨基中的相同或不同的1～5个取代基的C3～C8的环烷基或未取代的C3～C8的环烷基;

并且,将在工序C中得到的用式(2)表示的化合物和在工序B中得到的用式(3)表示的化合物供给工序A。

3.根据权利要求1或2所述的制备方法,其中,在工序A中,碱为叔丁醇钾、叔戊醇钠或叔戊醇钾。

4.根据权利要求1或2所述的制备方法,其中,在工序A中,碱为碱金属的氢化物。

5.根据权利要求1或2所述的制备方法,其中,在工序A中,碱为碱金属氨基化物。

6.根据权利要求1或2所述的制备方法,其中,在工序A中,溶剂为环状醚类。

7.根据权利要求1或2所述的制备方法,其中,在工序A中,反应温度为40～50℃。

8.根据权利要求1或2所述的制备方法,其中,用PG^1表示的氨基的保护基为芳烷氧基羰基,用R^1表示的官能团为环丙基。

4-氧代吡咯烷-3-甲酰胺衍生物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及可用作对耐药菌也有效的抗菌剂的制备中间体的吡咯烷衍生物的制备方法。

背景技术

[0002] 在专利文献1中公开了4-氧代吡咯烷-3-甲酰胺衍生物的制备方法,该衍生物是用于制备作为药物制备中间体有用的(3R,4S)-3-烷基氨基甲基-4-氟吡咯烷的光学活性体或其镜像异构体的中间体。

[0003] 现有技术文献

[0004] 专利文献

[0005] 专利文献1:日本专利第5844739号公报。

发明内容

[0006] 发明所要解决的课题

[0007] 专利文献1中公开的制备方法的工序数多,在工业生产中存在问题。因此,本发明的目的在于提供工序数更少的吡咯烷衍生物的新制备方法。

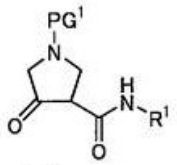
[0008] 解决课题的手段

[0009] 本发明人对上述课题进行了深入研究,发现通过连续地进行氮杂迈克尔(aza-Michael)反应和迪克曼(Dieckmann)环化,可有效地合成吡咯烷衍生物,从而完成了本发明。

[0010] 本发明的要旨如下。

[0011] [1] 用式(1)表示的4-氧代吡咯烷-3-甲酰胺衍生物的制备方法,

[0012] [化学式1]

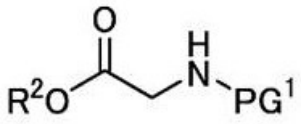
[0013] 

(1)

[0014] 在式(1)中,PG^1表示氨基的保护基,R^1表示氢原子、可被取代的C1~C6的烷基或可被取代的C3~C8的环烷基,

[0015] 所述制备方法包括工序A:通过在溶剂中用选自碱金属醇盐、碱金属的氢化物和碱金属氨基化物的至少1种碱处理用式(2)表示的化合物和用式(3)表示的化合物,得到用式(1)表示的4-氧代吡咯烷-3-甲酰胺衍生物,

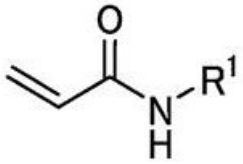
[0016] [化学式2]

[0017] 

(2)

[0018] 在式(2)中,PG^1表示上述含义,R^2表示C1~C6的烷基,

[0019] [化学式3]

[0020] 

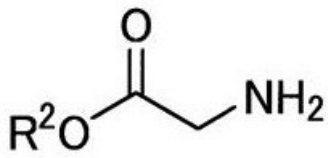
(3)

[0021] 在式(3)中,R^1表示上述含义。

[0022] [2] 根据[1]所述的制备方法,其还包括工序C和工序B,

[0023] 工序C:通过用保护基保护用式(4)表示的化合物或其盐的氨基而取得用式(2)表示的化合物,

[0024] [化学式4]

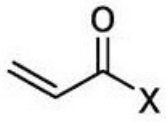
[0025] 

(4)

[0026] 在式(4)中,R^2表示C1~C6的烷基;

[0027] 工序B:通过将用式(5)表示的化合物与用式(6)表示的胺化合物缩合,得到用式(3)表示的化合物,

[0028] [化学式5]

[0029] 

(5)

[0030] 在式(5)中,X表示离去基,

[0031] [化学式6]

[0032] 

(6)

[0033] 在式(6)中,R^1表示氢原子、可被取代的C1~C6的烷基或可被取代的C3~C8的环烷基;

[0034] 并且,将在工序C中得到的用式(2)表示的化合物和在工序B中得到的用式(3)表示的化合物供给工序A。

[0035] [3] 根据[1]或[2]所述的制备方法,其中,在工序A中,碱为叔丁醇钾、叔戊醇钠或叔戊醇钾。

[0036] [4] 根据[1]或[2]所述的制备方法,其中,在工序A中,碱为碱金属的氢化物。

[0037] [5]根据[1]或[2]所述的制备方法,其中,在工序A中,碱为碱金属氨基化物。

[0038] [6] 根据[1]~[5]中任一项所述的制备方法,其中,在工序A中,溶剂为环状醚类。

[0039] [7] 根据[1]~[6]中任一项所述的制备方法,其中,在工序A中,反应温度为40~50℃。

[0040] [8] 根据[1]~[7]中任一项所述的制备方法,其中,用PG^1表示的氨基的保护基为芳烷氧基羰基,用R^1表示的官能团为环丙基。

[0041] [9] 根据[1]~[3]中任一项所述的制备方法,其中,在工序A中,碱为叔丁醇钾、叔戊醇钠或叔戊醇钾,溶剂为环状醚类。

[0042] [10] 根据[1]~[3]中任一项所述的制备方法,其中,在工序A中,碱为叔丁醇钾、叔戊醇钠或叔戊醇钾,溶剂为环状醚类,反应温度为40~50℃。

[0043] [11] 根据[1]~[3]中任一项所述的制备方法,其中,在工序A中,碱为叔丁醇钾、叔戊醇钠或叔戊醇钾,溶剂为环状醚类,反应温度为40~50℃,用PG^1表示的氨基的保护基为芳烷氧基羰基,用R^1表示的官能团为环丙基。

[0044] 发明的效果

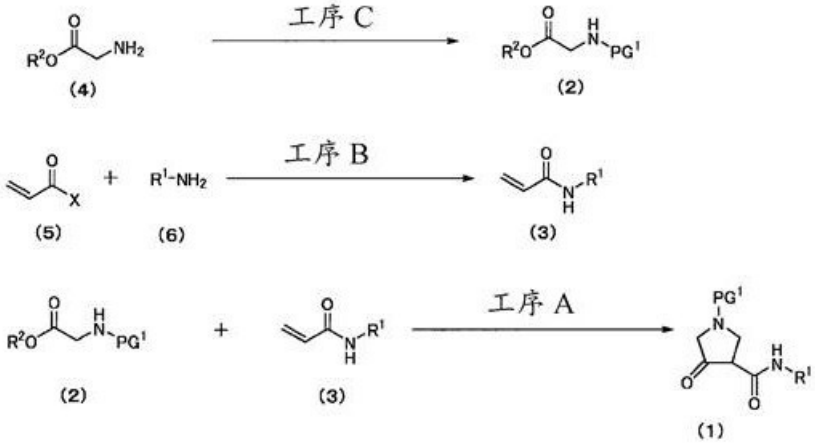
[0045] 根据本发明,可以更短的工序得到用式(1)表示的吡咯烷衍生物。

具体实施方式

[0046] 以下,对本发明的1个实施方式进行详细说明。

[0047] 将本实施方式的制备方法表示于方案1中。

[0048] 方案1

[0049] 

[0050] 在式(1)~(6)中,PG^1表示氨基的保护基。在式(1)~(6)中,R^1表示氢原子、可被取代的C1~C6的烷基或可被取代的C3~C8的环烷基。在式(1)~(6)中,R^2表示C1~C6的烷基,优选为C1~C4的烷基。在式(1)~(6)中,X表示离去基,优选为卤素原子。

[0051] 本说明书中所示的“Cn~Cm”是指碳原子数为n~m个,n和m分别为独立的自然数,m是

比n大的数字。例如,“C1~C6”是指碳原子数1~6个。

[0052] 本说明书中所示的“氨基的保护基”无特殊限制,只要是通常作为氨基的保护基已知的保护基即可,例如可列举出苄基和对甲氧基苄基等芳烷基,甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基和叔丁氧基羰基等烷氧基羰基,苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基和对硝基苄氧基羰基等芳烷氧基羰基,甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、1-(乙氧基)乙基、甲氧基异丙基等1-(烷氧基)烷基,乙酰基、三氟乙酰基、丙酰基、丁酰基、新戊酰基、苯甲酰基和甲基苯甲酰基等酰基等。

[0053] 其中,作为氨基的保护基优选芳烷氧基羰基或烷氧基羰基,更优选芳烷氧基羰基,进一步优选苄氧基羰基。

[0054] 本说明书中所示的“可被取代的C1~C6的烷基”是指:具有选自卤素原子、羟基、氰基、C1~C6的烷氧基、可被取代的芳氧基、C1~C6的烷基羰基、C1~C6的烷氧基羰基、C1~C6的烷硫基、氨基、单或二取代的C1~C6的烷基氨基、可含有1~3个杂原子的C4~C9的环状氨基、甲酰基氨基、C1~C6的烷基羰基氨基、C1~C6的烷氧基羰基氨基、C1~C6的烷基磺酰氨基和可被取代的芳基磺酰氨基的相同或不同的1~5个取代基的C1~C6的烷基,或未取代的C1~C6的烷基。

[0055] 上述“C1~C6的烷基”是指直链或分支的烷基。作为C1~C6的烷基,例如可列举出甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、1-甲基丙基、2-甲基丙烷-1-基、叔丁基、1-乙基丙基、2-乙基丙基、丁基和己基等。其中,作为C1~C6的烷基,优选乙基或叔丁基。

[0056] 本说明书中所示的“可被取代的C3~C8的环烷基”是指:具有选自卤素原子、羟基、氰基、C1~C6的烷氧基、可被取代的芳氧基、C1~C6的烷基羰基、C1~C6的烷氧基羰基、C1~C6的烷硫基、氨基、单或二取代的C1~C6的烷基氨基、可含有1~3个杂原子的C4~C9的环状氨基、甲酰基氨基、C1~C6的烷基羰基氨基、C1~C6的烷氧基羰基氨基、C1~C6的烷基磺酰氨基和可被取代的芳基磺酰氨基的相同或不同的1~5个取代基的C3~C8的环烷基,或未取代的C3~C8的环烷基。

[0057] 上述“C3~C8的环烷基”是指具有环烷基环的烷基。作为C3~C8的环烷基,例如可列举出环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基等。作为C3~C8的环烷基,优选为环丙基。

[0058] 作为上述“C1~C6的烷氧基”,例如可列举出甲氧基、乙氧基、丁氧基和己氧基等。

[0059] 上述“可被取代的芳氧基”是指:具有选自卤素原子、羟基、氰基、硝基、C1~C6的烷基、C1~C6的烷氧基和C1~C6的烷硫基的相同或不同的1~5个取代基的芳氧基,或未取代的芳氧基。

[0060] 作为上述“芳氧基”,例如可列举出苯氧基和萘氧基等。

[0061] 作为上述“C1~C6的烷基羰基”,例如可列举出乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基和己酰基等。

[0062] 作为上述“C1~C6的烷氧基羰基”,例如可列举出甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基等。

[0063] 作为上述“C1~C6的烷硫基”,例如可列举出甲硫基、乙硫基、丙硫基和异丙硫基等。

[0064] 上述“单或二取代的C1~C6的烷基氨基”是指:具有选自卤素原子、羟基、氰基、C1~C6的烷氧基、C1~C6的烷硫基、氨基、可含有1~3个杂原子的C4~C9的环状氨基、甲酰基氨基、C1~C6的烷基羰基氨基、C1~C6的烷基磺酰氨基和可被取代的芳基磺酰氨基等的1~2个取代

基的C1~C6的烷基氨基。

[0065] 作为上述“C1~C6的烷基氨基”,例如可列举出甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、正丁基氨基、仲丁基氨基、正戊基氨基和正己基氨基等。

[0066] 上述“可含有1~3个杂原子的C4~C9的环状氨基”是指:在环内含有1个以上且3个以下的氮原子,而且在环内氧原子、硫原子与氮原子合计可在3个以下的范围内存在的环状氨基。作为C4~C9的环状氨基,例如可列举出氮丙啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、噁唑基、氮杂双环庚基和氮杂双环辛基等。

[0067] 作为上述“C1~C6的烷基羰基氨基”,例如可列举出乙酰基氨基、丙酰基氨基和丁酰基氨基等。

[0068] 作为上述“C1~C6的烷氧基羰基氨基”,例如可列举出甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、叔丁氧基羰基氨基和己氧基羰基氨基等。

[0069] 作为上述“C1~C6的烷基磺酰氨基”,例如可列举出甲基磺酰氨基和乙基磺酰氨基等。

[0070] 上述“可被取代的芳基磺酰氨基”是指:具有选自卤素原子、羟基、氰基、硝基、C1~C6的烷基、C1~C6的烷氧基和C1~C6的烷硫基的相同或不同的1~5个取代基的芳基磺酰氨基,或未取代的芳基磺酰氨基。

[0071] 作为上述“芳基磺酰氨基”,例如可列举出苯基磺酰氨基、4-甲基苯基磺酰氨基和萘基磺酰氨基等。

[0072] 本说明书中所示的“C1~C4的烷基”是指直链或分支的烷基。作为“C1~C4的烷基”,例如可列举出甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、1-甲基丙基、2-甲基丙烷-1-基、叔丁基和丁基等。其中,作为C1~C4的烷基,优选甲基或乙基,更优选为乙基。

[0073] 作为本说明书中所示的“碱金属”,例如可列举出锂、钠和钾等。

[0074] 作为本说明书中所示的“离去基”,例如可列举出卤素原子、对甲基苯磺酰氧基和甲磺酰氧基等。其中,作为离去基,优选卤素原子。

[0075] 作为本说明书中所示的“卤素原子”,可列举出碘原子、溴原子、氯原子和氟原子。其中,作为卤素原子,优选氯原子。

[0076] 作为本说明书中所示的“环状醚类”,可列举出1,4-二噁烷、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)和四氢吡喃等。其中,作为环状醚类,优选四氢呋喃。

[0077] 工序C的反应是向用式(4)表示的化合物中引入保护基,得到用式(2)表示的化合物的工序。

[0078] 在工序C的反应中,关于所使用的保护基的种类、引入,例如可列举出Theodra W. Green & Peter G. M. Wuts编著,“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”,第四版,WiLey-Interscience,2006年中记载的方法。

[0079] 其中,优选用苄氧基羰基进行保护,在这种情况下,可使用氯甲酸苄酯、碱、溶剂来制备。相对于用式(4)表示的化合物,氯甲酸苄酯的量无特殊限制,通常优选1~5当量,更优选为1~2当量,最优选为1.05当量。作为碱,只要是不阻碍反应的碱即可,例如可列举出碳酸氢钠,通常优选1~5当量,更优选为2~3当量,最优选为2.2当量。作为溶剂,例如可列举出乙酸乙酯、乙酸丁酯和乙酸异丙酯等酯类,1,4-二噁烷、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、叔丁基甲基醚(TBME)、二甲氧基乙烷(DME)和二甘醇二甲醚等醚类,水,以及它们的

混合物。反应温度通常优选为-20℃~所使用的溶剂的沸点的范围,更优选为0℃~溶剂的沸点的范围,进一步优选为30~50℃。

[0080] 工序B是在碱存在下将用式(5)表示的化合物与用式(6)表示的胺化合物缩合,得到用式(3)表示的化合物的工序。缩合反应可使用一般所使用的缩合条件。

[0081] 作为用式(6)表示的胺的使用量,无特殊限定,但相对于用式(5)表示的化合物,通常优选1~3当量,更优选为1.0~1.5当量。

[0082] 作为碱,只要是不阻碍反应的碱即可,例如可列举出三乙胺、三甲胺、三丙胺、二异丙基乙胺、吡啶、二甲基苯胺、N-甲基吗啉、N-甲基吡咯烷和4-二甲基氨基吡啶这样的有机碱。

[0083] 其中,作为工序B的碱,优选N-甲基吗啉、N-甲基吡咯烷或三乙胺,更优选三乙胺。

[0084] 工序B的反应通常优选使用溶剂。作为溶剂,例如可列举出乙酸乙酯、乙酸丁酯等酯类,苯、甲苯、二甲苯等芳族化合物类,己烷、庚烷和环己烷等烃类,1,4-二噁烷、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、四氢吡喃等环状醚类,叔丁基甲基醚(TBME)、二甲氧基乙烷(DME)和二甘醇二甲醚等醚类,二氯甲烷、氯仿、四氯化碳和1,2-二氯乙烷等卤代烃类,乙腈等腈类,N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺和N-甲基吡咯烷酮等酰胺类,以及它们的混合物。

[0085] 其中,作为工序B中优选使用的溶剂,优选乙酸乙酯、乙酸丁酯等酯类,四氢呋喃,四氢呋喃与N,N-二甲基甲酰胺的混合溶剂,或2-甲基四氢呋喃与N,N-二甲基甲酰胺的混合溶剂,更优选为乙酸乙酯。

[0086] 工序B的反应温度通常优选为-20℃~所使用的溶剂的沸点的范围,更优选为0℃~溶剂的沸点的范围,进一步优选为0~10℃。

[0087] 工序A的反应是通过用选自碱金属氨基化物、碱金属的氢化物和碱金属醇盐的至少1种碱处理用式(2)表示的化合物和用式(3)表示的化合物,得到用式(1)表示的4-氧代吡咯烷-3-甲酰胺衍生物的工序。

[0088] “碱金属氨基化物”是指将胺类的氢原子置换为金属原子而得到的化合物。作为碱金属氨基化物,例如可列举出氨基锂、氨基钠、氨基钾、二乙基氨基锂、二异丙基氨基锂、环己基异丙基氨基锂、四甲基哌啶锂、六甲基二硅氮烷锂盐(LHMDS)、六甲基二硅氮烷钠盐(NaHMDS)和六甲基二硅氮烷钾盐(KHMDS)。其中,作为碱金属氨基化物,优选六甲基二硅氮烷锂盐、六甲基二硅氮烷钠盐或六甲基二硅氮烷钾盐,更优选为六甲基二硅氮烷钾盐。

[0089] “碱金属醇盐”是指用碱金属取代醇类的羟基而得到的化合物。作为碱金属醇盐,例如可列举出甲醇钠(NaOMe)、乙醇钠(NaOEt)、乙醇钾(KOEt)、叔丁醇钠(tBuONa)、叔丁醇钾(tBuOK)、叔丁醇锂(tBuOLi)、叔戊醇钠($C_2H_5C(CH_3)_2ONa$)和叔戊醇钾($C_2H_5C(CH_3)_2OK$)等。

[0090] 其中,作为碱金属醇盐,优选叔丁醇钾、叔戊醇钠或叔戊醇钾,更优选为叔丁醇钾。

[0091] 作为“碱金属的氢化物”,例如可列举出氢化锂、氢化钠和氢化钾等。

[0092] 作为碱的使用量,无特殊限定,但相对于用式(2)表示的化合物,通常优选为1~4当量,更优选为1~1.5当量。

[0093] 工序A的反应温度通常优选为-20~100℃的范围,更优选为30~65℃,进一步优选为40~50℃。

[0094] 工序A的反应通常优选使用溶剂。作为溶剂,例如可列举出甲醇、乙醇、2-丙醇、叔

丁醇、2-甲氧基乙醇、乙二醇和二甘醇等醇类,乙酸乙酯、乙酸丁酯等酯类,苯、甲苯和二甲苯等芳族化合物类,己烷、庚烷和环己烷等烃类,1,4-二噁烷、四氢呋喃和2-甲基四氢呋喃等环状醚类,叔丁基甲基醚、二甲氧基乙烷和二甘醇二甲醚等醚类,二氯甲烷、氯仿、四氯化碳和1,2-二氯乙烷等卤代烃类,乙腈等腈类,N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺和N-甲基吡咯烷酮等酰胺类,以及它们的混合物。

[0095] 其中,作为工序A中优选使用的溶剂,优选N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃或甲苯,更优选为四氢呋喃。

[0096] 如上,根据本实施方式,可以更短的工序得到吡咯烷衍生物。

[0097] 另外,本实施方式的方法与专利文献1中记载的方法相比,收率更好,无需使用昂贵的试剂,而且反应的副产物少。因此,本实施方式的方法更适合于用式(1)表示的吡咯烷衍生物的工业制备。

[0098] 通过本实施方式的方法得到的4-氧代吡咯烷-3-甲酰胺衍生物可通过公知的方法(日本专利第5844739号公报和国际公开第2007/102567号)转化为作为药物制备中间体有用的(3R,4S)-3-烷基氨基甲基-4-氟吡咯烷的光学活性体或其镜像异构体。

[0099] 因此,根据本实施方式,可提供更适合于(3R,4S)-3-烷基氨基甲基-4-氟吡咯烷的光学活性体或其镜像异构体的工业制备的方法。

实施例

[0100] 以下,示出实施例来更详细地说明本发明,但本发明的范围并不受这些实施例的限定。

[0101] 在实施例、参考例和比较例中,“倍量”是指相对于底物的质量(g)的溶剂的量(mL)。

[0102] (实施例1)

[0103] [工序C]

[0104] N-苄氧羰基甘氨酸甲酯的制备

[0105] 在甘氨酸乙酯盐酸盐(50.0g,358mmoL)中投入水(200mL)进行溶解,在室温下缓慢加入碳酸氢钠(66.2g,376mmoL)后,投入乙酸乙酯(200mL)。在室温下滴加氯甲酸苄酯(53.0mL,376mmoL),加热后,在内温45℃~50℃下搅拌2小时。

[0106] 将反应液冷却至室温,分离出有机层。在有机层中加入10%氯化钠溶液(200mL),分离出有机层后,减压浓缩。在浓缩残留物中投入乙酸乙酯(150mL)进行溶解后,减压浓缩,得到91.5g的无色油状物的标题化合物。

[0107] [工序B]

[0108] N-环丙基丙烯酰胺的制备

[0109] 在乙酸乙酯(300mL)中投入环丙胺(39.9mL,473mmoL)和三乙胺(71.9mL,516mmoL)。冷却,在内温10℃以下滴加丙烯酰氯(34.7mL,430mmoL)/乙酸乙酯(75.0mL)溶液后,在内温10℃以下搅拌1小时。

[0110] 滤除不溶物,用乙酸乙酯(200mL)洗涤后,将滤液和洗涤液减压浓缩,得到52.6g的黄色油状物的标题化合物。

[0111] [工序A]

[0112] 3-(环丙基氨基甲酰基)-4-氧代吡咯烷-1-甲酸苄酯的制备

[0113] 在四氢呋喃(200mL)中投入通过工序C合成的N-苄氧羰基甘氨酸甲酯(91.5g)和通过工序B合成的N-环丙基丙烯酰胺(52.6g)。加热,在内温45℃~50℃下滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(1.0moL/L,394mL,394mmoL)后,在内温45℃~50℃下搅拌2.5小时。

[0114] 将反应液冷却后,在内温0℃~10℃下分别滴加水(350mL)和甲苯(350mL),在内温0℃~10℃下搅拌30分钟。在内温0℃~10℃下分离出水层后,在内温0℃~10℃下向水层中滴加2-丙醇(250mL)。在内温0℃~10℃下滴加1moL/L盐酸(350mL),待溶液白浊,则中断滴加。确认结晶后,在内温0℃~10℃下搅拌30分钟,在内温0℃~10℃下分别滴加剩余的1moL/L盐酸和水(250mL)。加热,在内温30℃~35℃下搅拌30分钟后,冷却,在内温0℃~10℃下搅拌30分钟。滤取析出的结晶,用水(500mL)洗涤后,得到165g的标题化合物的湿润结晶。

[0115] 在甲醇(300mL)/水(1.10L)混合液中投入标题化合物的湿润粗结晶后,加热,在内温45℃~50℃下搅拌1小时。冷却,在内温0℃~10℃下搅拌30分钟后,滤取结晶,用水(500mL)洗涤。在50℃下减压干燥,得到81.0g (收率为74.8%)的白色粉末的标题化合物。

[0116] EI-MS m/z:413 (M^+).

[0117] ^{1}H-NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ:0.50-0.59 (2H,m),0.75-0.86 (2H,m),2.70-2.77 (1H,m),3.41 (1H,brs),3.89 (1H,d,J=19.9Hz),4.04 (1H,d,J=19.5Hz),4.17-4.27 (2H,m),5.15-5.18 (2H,m),6.62-6.69 (1H,m),7.31-7.38 (5H,m)。

[0118] (实施例2)

[0119] 3-(环丙基氨基甲酰基)-4-氧代吡咯烷-1-甲酸苄酯的制备

[0120] 在四氢呋喃(300mL)中投入通过实施例1的工序C合成的N-苄氧羰基甘氨酸甲酯(93.9g)和通过实施例1的工序B合成的N-环丙基丙烯酰胺(52.5g)。加热,在内温45℃~50℃下滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(21%,211g)后,在内温45℃~50℃下搅拌2.5小时。

[0121] 将反应液冷却后,在内温0℃~10℃下分别滴加水(350mL)和甲苯(350mL),在内温0℃~10℃下搅拌30分钟。在内温0℃~10℃下分离出水层后,在内温0℃~10℃下向水层中滴加2-丙醇(250mL)。在内温0℃~10℃下滴加1moL/L盐酸(350mL),待溶液白浊,则中断滴加。确认结晶后,在内温0℃~10℃下搅拌30分钟,在内温0℃~10℃下分别滴加剩余的1moL/L盐酸和水(250mL)。加热,在内温30℃~35℃下搅拌30分钟后,冷却,在内温0℃~10℃下搅拌30分钟。滤取析出的结晶,用水(500mL)洗涤后,得到154g的标题化合物的湿润结晶。

[0122] 在甲醇(300mL)中投入标题化合物的湿润粗结晶后,加热使其溶解。在内温45℃~50℃下滴加水(1.10L),待溶液白浊,则中断滴加。确认结晶后,在内温45℃~50℃下搅拌30分钟,在内温45℃~50℃下滴加剩余的水后,在内温45℃~50℃下搅拌30分钟。冷却,在内温0℃~10℃下搅拌30分钟后,滤取结晶,用水(500mL)洗涤。在50℃下减压干燥,得到81.0g (收率为71.5%)的白色粉末的标题化合物。

[0123] 产业上的可利用性

[0124] 根据本实施方式,可以短工序且收率良好地提供吡咯烷衍生物,在产业上有用。