

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-505108

(P2004-505108A)

(43) 公表日 平成16年2月19日(2004.2.19)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 67/317</b>	C O 7 C 67/317	4 C O 6 9
<b>C07C 67/39</b>	C O 7 C 67/39	4 H O O 6
<b>C07C 69/716</b>	C O 7 C 69/716	Z
<b>C07C 249/02</b>	C O 7 C 249/02	
<b>C07C 251/08</b>	C O 7 C 251/08	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-516262 (P2002-516262)	(71) 出願人	594114134 ミシガン ステイト ユニバーシティー アメリカ合衆国 ミシガン州 イーストラ ンシング 48824 アドミニストレイ ション ビルディング238
(86) (22) 出願日	平成13年5月14日 (2001.5.14)	(74) 代理人	100066692 弁理士 浅村 皓
(85) 翻訳文提出日	平成15年1月31日 (2003.1.31)	(74) 代理人	100072040 弁理士 浅村 肇
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/015481	(74) 代理人	100107504 弁理士 安藤 克則
(87) 国際公開番号	W02002/010130	(74) 代理人	100102897 弁理士 池田 幸弘
(87) 国際公開日	平成14年2月7日 (2002.2.7)		
(31) 優先権主張番号	09/630, 765		
(32) 優先日	平成12年8月2日 (2000.8.2)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピロリジン類の製造方法及び中間体化合物

## (57) 【要約】

トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸エステル類からの、ピロリドン類 (7 および 8 ) 及びピロリジン類 (9 および 10 ) の製造方法を開示する。これらの化合物は D - リボフラノシドのアザ糖類似体であり、ヌクレオシド及び核酸合成を調節する薬剤への中間体である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(a) 酸の存在下、ペントース糖をメタノールと反応させ、1-メチルペントース糖を生成させる工程、

(b) アミンの存在下、前記1-メチルペントース糖を酢酸無水物と反応させ、1-メチル-2,3,5-トリ-O-アセチルペントース糖を生成させる工程、及び

(c) 前記1-メチル-2,3,5-トリ-O-アセチルペントース糖を酸化剤と反応させ、2,3,5-トリ-O-アセチル-4-ケトペンツロソン酸メチルエステルを生成させる工程、

を含む、2,3,5-トリ-O-アセチル-4-ケトペンツロソン酸メチルエステルの製造方法。 10

## 【請求項 2】

(a) D-リボースをメタノールの酸性溶液と反応させ、1-メチルD-リボフラノシドを生成させる工程、

(b) ピリジンの存在下、前記1-メチルD-リボフラノシドを酢酸無水物と反応させ、反応混合物中に1-メチル-2,3,5-トリ-O-アセチル-D-リボシドを生成させる工程、及び

(d) 前記1-メチル-2,3,5-トリ-O-アセチルD-リボシドを酸化剤と反応させ、2,3,5-トリ-O-アセチル-D-エリスロ-4-ペンツロソン酸メチルエステルを生成させる工程、

を含む、2,3,5-トリ-O-アセチル-D-エリスロ-4-ペンツロソン酸メチルエステルの製造方法。 20

## 【請求項 3】

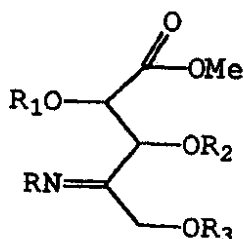
工程(d)において、前記酸化剤が酢酸無水物中において酸素提供性金属化合物である、請求項2に記載の方法。

## 【請求項 4】

工程(d)において、前記酸化剤がオゾンとジメチルスルホキシドと酸無水物または塩化物である、請求項2に記載の方法。

## 【請求項 5】

(a) トリ-O-アセチル-4-ペンツロソン酸メチルエステルをヒドロキシルアミン、またはヒドロキシルアミンを含むピリジンの存在下、アミンまたはアンモニウムイオンと反応させ、次式 30



40

(式中、Rはアシルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリアル及び水素からなる群より選択され、 $R_1 \sim R_3$ は水素または保護基、Meはメチルである)のオキシムまたはイミンを生成させる工程、

(b) 反応混合物から前記オキシムまたはイミンを分離する工程、を含む方法。

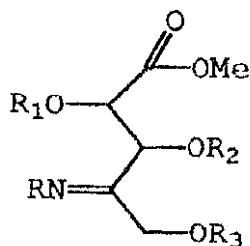
## 【請求項 6】

前記反応が約-10 から10 で非反応性溶媒中において行われる、請求項5に記載の方法。

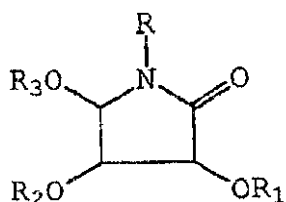
## 【請求項 7】

50

次式



のオキシムまたはイミンを、一重項水素源（H）またはヒドリド源で還元して、そのピロリドンラクタムを生成させる工程を含む、次式 10



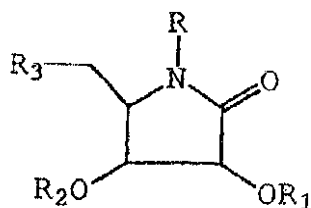
（式中、Rはアシルオキシ、アセトキシ、アルキルオキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリール及び水素からなる群より選択され、R<sub>1</sub>～R<sub>3</sub>は水素または保護基であり、Meはメチルである）のピロリドンラクタムの製造方法。 20

【請求項8】

前記反応が約 - 10 から 30 で行われる、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

次式



30

（式中、Rはアシルオキシ、アルキルオキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリール及び水素からなる群より選択され、R<sub>1</sub>～R<sub>3</sub>は水素または保護基である）のピロリドンラクタムを、一重項水素（H）源またはヒドリド源と反応させ、そのペンチトールを生成させる工程を含む、1,4-ジデオキシ-1,4-イミノペンチトールの製造方法。

【請求項10】

非反応性溶媒中において約 - 70 から 50 の温度で行われる、請求項9に記載の方法。 40

【請求項11】

前記1,4-ジデオキシ1,4-イミノペンチトールがD-リボ立体配置を有する、請求項5、6または7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

2,3,5-トリ-O-アセチル-4-ケトペンツロソン酸メチルエステルを第一アミンと反応させ、次いで還元剤と反応させて、そのペンチトールを生成させる工程を含む、2,3,5-トリ-O-アセチル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノペンチトールの製造方法。

【請求項13】

（a）反応混合物中で、2,3,5-トリ-O-アセチル-4-ペンツロソン酸または 50

エステルをヒドリドまたは水素及び触媒と反応させ、反応混合物中で 2, 3, 5 - トリ - O - アセチルペントン酸またはエステルを製造する工程、及び

(b) 水中で、前記 2, 3, 5 - トリ - O - アセチルペントン酸またはエステルを酸と反応させ、 $\gamma$ -ラク톤を生成させる工程、  
を含む、ラク톤の製造方法。

【請求項 14】

工程 (a) のヒドリドが水素化ホウ素ナトリウムであり、工程 (b) の酸が塩酸である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記 4 - ペンツロソン酸が D - エリスロ立体配置を有する、請求項 13 に記載の方法。

10

【請求項 16】

工程 (b) において、前記ペントン酸またはエステルが、L - l y x o 立体配置を有する、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

前記エステルがメチルエステルである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 18】

(a) トリ - O - アセチル - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルを、メタノール、酢酸アンモニウム及び酢酸中で、ヒドリド還元剤存在下に反応させ、自発的にラクタムまたはピロリドンに環化するアンモニウム化合物を生成させる工程、

(b) 前記ラクタムをヒドリドと反応させ、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを生成させる工程、及び

20

(c) 前記トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを脱アシル化して 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを生成させる工程、  
を含む、1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールの製造方法。

【請求項 19】

(a) トリ - O - アセチル - 4 - アミノペントン酸メチルエステルを還元剤を用いて還元性環化し、中間体ラクタムを経て、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを生成させる工程、及び

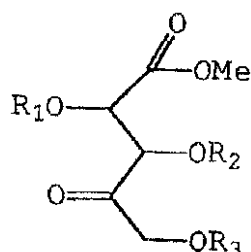
(b) 前記 2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを脱アシル化して 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを生成させる工程

30

を含む、1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - アミノペンチトールの製造方法。

【請求項 20】

次式

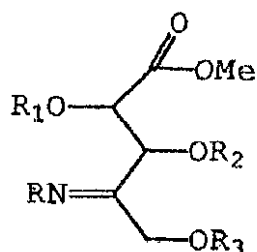


40

(式中、 $R_1 \sim R_3$  は保護基または水素であり、Me はメチルである) を含む、ペンツロソン酸メチルエステル。

【請求項 21】

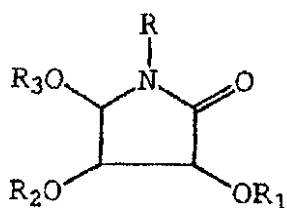
次式



(式中、Rはアシルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリール及び水素からなる群より選択され、R<sub>1</sub>～R<sub>3</sub>は水素または保護基であり、Meはメチルである)のペンツロソン酸メチルエステルオキシムまたはイミン。 10

【請求項22】

次式

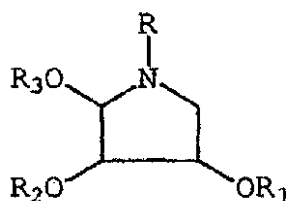


20

(式中、R<sub>1</sub>～R<sub>3</sub>は保護基または水素であり、Rはアシルオキシ、アルキルオキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリールおよび水素からなる群より選択される)のピロリドン。

【請求項23】

次式



30

(式中、Rはアシルオキシ、アルキルオキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリールおよび水素からなる群より選択され、R<sub>1</sub>～R<sub>3</sub>は保護基である)のピロリジン。

【請求項24】

2,3,5-トリ-O-アセチル-D-エリスロ-4-オキシミルペンツロソン酸メチルエステル。

【請求項25】

2,3,5-トリ-O-アセチル-D-エリスロ-4-ペンツロソン酸メチルエステル。

40

【請求項26】

3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-2-ピロリドン。

【請求項27】

(3R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-2-ピロリドン。

【請求項28】

2,3,5-トリ-O-アセチル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-リビトール。

【請求項29】

50

2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル。

【請求項 30】

N - ベンジル - (3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドン。

【請求項 31】

3, 4 - ジアセトキシ - 5 - アセチキシメチル - 2 - ピロリドン。

【請求項 32】

2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - L - リキソン酸メチルエステル。

【請求項 33】

リキソノ - - ラクトン。

10

【請求項 34】

L - リキソノ - - ラクトン。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願の相互参照)

無し

(政府後援研究または開発についての陳述)

無し

(発明の背景)

(1) 発明の分野

20

本発明は、トリ - O - アセチル - ケトペンツロソン酸メチルエステルからの、好ましくはキラルな、ピロリジン類の製造に関する。特に、本発明は、N - 位が置換されていてもよい 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチルピロリジン類 (1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトール類) の製造に関する。

(2) 関連技術の説明

D - リボフラノシドのアザ糖類似体は、核酸合成調節薬合成の重要目標である。(3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドンは重要なアザ糖中間体である。

1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リビトール (ピロリジンの一種) 及びその誘導体への現行の合成ルート (Fleet, G. W. J. ら、Tetrahedron, 44 (9) 2637 - 2647 (1988)、及び Fleet, G. W. J. ら、Tetrahedron, 44 (9) 2649 - 2655 (1988)) では、ヘキソース糖が使用され、大規模スケールでは困難な 1 炭素原子除去 (通常、酸化プロセスによる) を必要とする。また、これらの方法のうちの一つでは L - グロノラクトンが使用されるが、これは稀少糖であって、相当量を商業的に入手可能な正規製品ではない。比較的簡単で経済的な、利用可能な合成法はない。

30

【0002】

(目的)

従って、D - リボフラノシドの類似体としての、好ましくはキラルな、ヒドロキシル化ピロリジン類を製造するための新規な中間体及び製造方法を提供することが本発明の目的である。さらに、実施するのが相対的に易しく経済的な方法を提供することが本発明の目的である。これら及びその他の本発明の目的は、以下の説明及び図面を参照することにより、だんだんと明らかになる。

40

【0003】

(発明の概要)

本発明は、

(a) 酸の存在下、ペントース糖をメタノールと反応させ、1 - メチルペントース糖を生成させる工程、

(b) アミンの存在下、前記 1 - メチルペントース糖を酢酸無水物と反応させ、1 - メチル - 2, 3, 5 - トリ - O - アセチルペントース糖を生成させる工程、及び

50

(c) 前記 1 - メチル - 2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - ペントース糖を酸化剤と反応させ、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 4 - ケトペンツロソン酸メチルエステルを生成させる工程、  
を含む、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 4 - ケトペンツロソン酸 - 1 - メチルエステルを製造する方法による、ピロリジン類への最初の中間体の製造に関する。

【0004】

特に、本発明は、

(a) D - リボースをメタノールの酸性溶液と反応させ、1 - メチル D - リボフラノシドを生成させる工程、

(b) ピリジンの存在下、前記 1 - メチル D - リボフラノシドを酢酸無水物と反応させ、反応混合物中に 1 - メチル - 2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - D - リボシドを生成させる工程、及び

(d) 前記 1 - メチル - 2, 3, 5 - トリ - O - アセチル D - リボシドを酸化剤と反応させ、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルを生成させる工程、

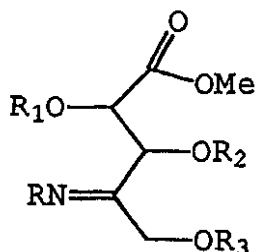
を含む、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルの製造方法に関する。

前記酸化剤は、好ましくは、酢酸無水物中の三酸化クロムである。このプロセスを、スキーム III に具体的に示した。

【0005】

また、本発明は、

(a) トリ - O - アセチル - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルをヒドロキシルアミン、またはヒドロキシルアミンを含むピリジンの存在下、アミンまたはアンモニウムイオンと反応させ、次式



(式中、R はアシルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリール及び水素からなる群より選択され、R<sub>1</sub> ~ R<sub>3</sub> は水素または保護基であり、Me はメチルである) のオキシムまたはイミンを生成させる工程、

(b) 反応混合物から前記オキシムまたはイミンを分離する工程、

を含む方法である、ピロリジン類への第二の中間体の製造方法に関する。

この反応はアミン塩基を含む非反応性溶媒中で、-10 から 10 の低温で実施され、次いで、酸を含む氷上に注がれ、過剰なアミン塩基またはヒドロキシルアミンをトラップする。この反応及び引き続く反応では、R は 0 から 10 個の炭素原子を、R<sub>1</sub> は 0 から 10 個の炭素原子を含むことが好ましい。一般に、R と R<sub>1</sub> は、反応条件下において不安定ではない基である。

【0006】

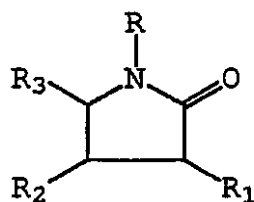
本発明はまた、次式のピロリドンラクタムの製造方法である、ピロリジン類への第三の中間体の製造方法にも関する。

10

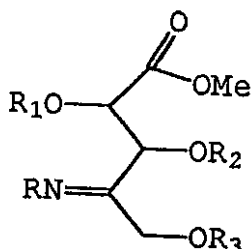
20

30

40



この方法は、次式：



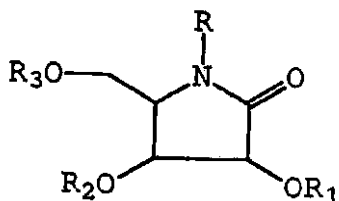
10

のオキシムまたはイミンを、一重項水素（H）源またはヒドリドで還元して、そのピロリドンラクタムを生成させる工程を含む。なお、式中、Rは、アシルオキシ、アルキルオキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリール及び水素からなる群より選択され、R<sub>1</sub>～R<sub>3</sub>は水素または保護基であり、Meはメチルである。反応は、非反応性溶媒（好ましくはメタノール）中で、-10 から30で行われる。

20

【0007】

本発明はまた、次式



30

（式中、Rはアルキル、アリール及び水素からなる群より選択され、R<sub>1</sub>～R<sub>3</sub>は水素または保護基を意味する）のピロリドンラクタムを、一重項水素（H）またはヒドリドと反応させ、そのペンチトールを生成させる工程を含む、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールの製造方法にも関する。この反応は、好ましくは、-20 から40で行われる。

【0008】

本発明はまた、

40

（a）反応混合物中で、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 4 - ペンツロソン酸またはエステルをヒドリドまたは水素及び触媒と反応させ、反応混合物中で2, 3, 5 - トリ - O - アセチルペンチン酸またはエステルを製造する工程、及び

（b）水中で、前記2, 3, 5 - トリ - O - アセチルペンチン酸またはエステルを酸と反応させ、ラクトンを生成させる工程、を含む、ラクトンの製造方法に関する。好ましいラクトンはL - リキソノ - ラクトンである。

【0009】

本発明はまた、

50

（a）トリ - O - アセチル - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルを、メタノール、酢酸

アンモニウム及び酢酸中で、ヒドリド還元剤の存在下に反応させ、自発的にラクタムに環化するアンモニウム化合物を生成させる工程、

(b) 前記ラクタムをヒドリドと反応させ、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを生成させる工程、及び、

(c) 前記トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを脱アシル化して1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを生成させる工程、を含む、1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールの製造方法に関する。

【0010】

本発明はまた、

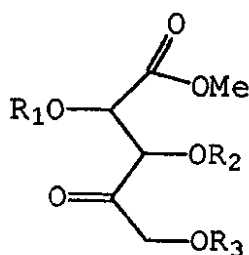
(a) トリ - O - アセチル - 4 - アミノペンhton酸メチルエステルを還元剤を用いて還元性環化し、中間体ラクタムを経て、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを生成させる工程、及び、

(b) 前記2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを脱アシル化して、1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトールを生成させる工程、

を含む、1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - アミノペンチトールの製造方法に関する。

【0011】

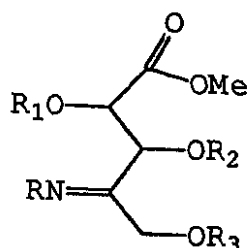
本発明はまた、次式



(式中、 $R_1 \sim R_3$  は保護基または水素であり、Me はメチルである)を含む、ペンツロソン酸メチルエステルに関する。

【0012】

本発明はまた、次式



(式中、R はアシルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリール及び水素からなる群より選択され、 $R_1 \sim R_3$  は保護基または水素であり、Me はメチルである)の、ペンツロソン酸メチルエステルオキシムまたはイミンに関する。

【0013】

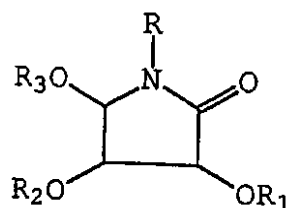
本発明はまた、次式

10

20

30

40

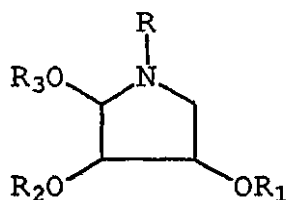


(式中、 $R_1 \sim R_3$  は保護基または水素であり、 $R$  はアシルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリール及び水素からなる群より選択される) のピロリドンに関する。

10

【0014】

本発明はまた、次式



20

(式中、 $R$  はアシルオキシ、アルキルオキシ、ヒドロキシル、アルキル、アリールおよび水素からなる群より選択され、 $R_1 \sim R_3$  は保護基である) のピロリジンに関する。

【0015】

具体的な新規化合物は以下のとおりである。

2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - オキシミルペンツロソン酸メチルエステル、

2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル、

3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドン、

(3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドン

30

、  
2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リビトール、

2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - 4 - アミノ - 4 - デオキシ - D - エリスロ - ペントン酸メチルエステル、

N - ベンジル - (3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドン、

3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - N - ベンジル - 2 - ピロリドン。

【0016】

本発明はさらに、2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - L - リキソン酸メチルエステルに関する。

40

本発明はさらに、リキソノ - - ラクトンに関する。

本発明はさらに、L - リキソノ - - ラクトンに関する。

【0017】

(好ましい態様の説明)

トリアセトキシケトペンントン酸類(トリ - O - アセチルペンツロソン酸エステル類)からの1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノペンチトール類

【0018】

本方法は、トン単位の量で入手可能で、かつ適切な数の炭素と適切な立体化学を有するペントースD - リボースから出発するのが好ましい。本方法は、他の合成ルートより遙かに短く、効率的である。L - リボース、DまたはL - アラビノース、キシロースまたはリキ

50

ソースなどの、他のペントース類も使用可能である。

【0019】

1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リビトールは、いくつかの可能な方法の1つにより、トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルあるいは関連した分子から調製される。

それらのうちの重要な2つは以下のとおりである。

(1) アミンあるいはアンモニアを用いる還元性アミノ化により4 - アミノ - 4 - デオキシペントン酸化合物を生成する。この4 - アミノ - 4 - デオキシペントン酸化合物は、次いで、ラクタムへと環化できる。このラクタムをボランまたは水素化リチウムアルミニウムを用いて還元すると、所望の1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リビトールが得られる。

10

(2) オキシムを生成させ、いくつかの可能な方法の1つにより還元して4 - アミノ - 4 - デオキシペントン酸化合物を得ることができる。この4 - アミノ - 4 - デオキシペントン酸化合物は、次いで、ラクタムへと環化できる。このラクタムをボランまたは水素化リチウムアルミニウムを用いて還元すれば、所望の1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リビトールが得られる。

【0020】

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル、そのオキシム及びそのラクタム（これらの例としては、(3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドン及びそのN - アルキル誘導体がある）は、これまで開示されていなかったものである。ひとたび、これらの化合物が調製できれば、所望の1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リビトールへ変換するための後続の工程は公知技術の範囲内である。

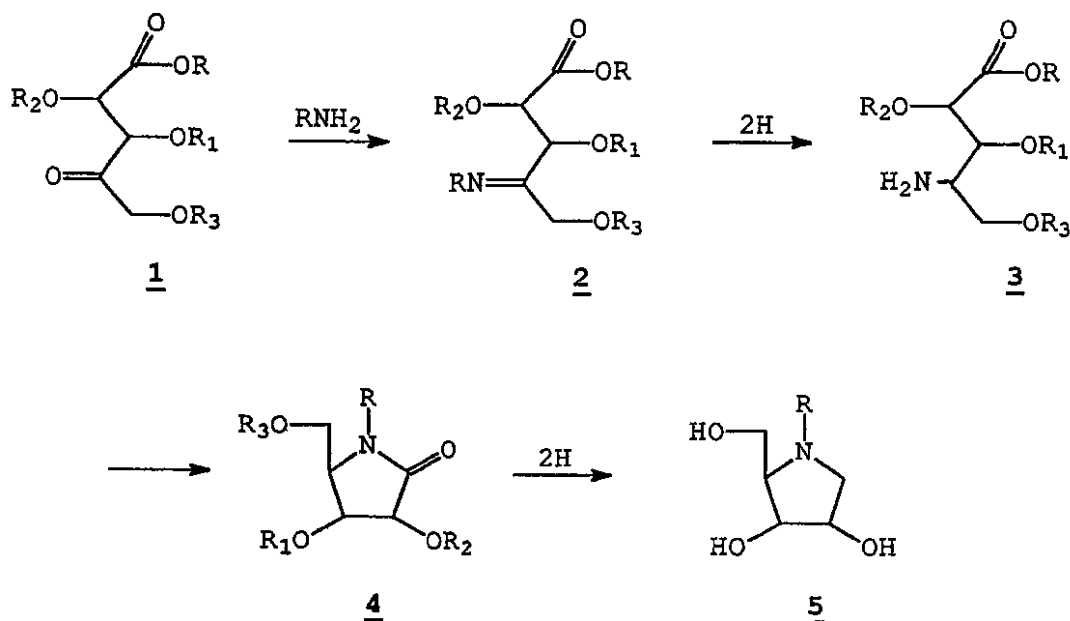
20

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル、そのオキシム並びに(3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドン及びそのN - ベンジル誘導体（還元性アミノ化でアンモニアの代わりにベンジルアミンを使用すると生成する）は、新規化合物である。

【0021】

前記ピロリジン類は、適当に保護されているか( $R_1 \sim R_3$ )、非保護の $R_1 \sim R_3$ が水素である、2, 3, 5 - トリヒドロキシ - 4 - ケトペンツロソン酸エステル 1 から、スキーム I で示されるいくつかのルートのいずれかにより誘導される。

30



スキーム I

ここでスキーム I 中、R は OH である。工程 2 と 3 (ここで、R は水素またはアルキル、アリール、アシルオキシ、アルコキシ) は組み合わせられ、次いでプロセスは各工程に従って進行する。一般的には、 $R_1 \sim R_3$  はアセチルである。他の基はベンゾイル、プロパノイル及びトリフルオロアセチルである。

## 【0022】

本明細書では、化合物は、カルボキシル基を 1 とし、化合物がピロリジン類である場合の炭水化物系を用いて番号付けできる点に留意すべきである。スキーム I では、炭素の位置を示すのに、この炭水化物系を使用している。ピロリドン系では、様々な化合物を名付ける場合、環内の N が 1 である。このピロリドン系は、化合物を特許請求する目的のためには好ましい。

## 【0023】

このスキームにおいて、保護されたトリヒドロキシ - 4 - ケトペンツロソン酸エステル 1 は、アンモニアまたは第一アミンまたはアンモニウムイオン、またはヒドロキシルアミンで処理され、イミン (前者の場合) または R が OH であるオキシム 2 に変換され、このオキシム 2 は、引き続いて水素化、または金属または金属水素化物試薬で還元されることによりアミン 3 を生成する。前記アミンは、ラクタム 4 に自発的に環化し、このラクタム 4 は、ボランまたは水素化物試薬により所望のピロリジン 5 に還元される。

## 【0024】

これまで未知であった化合物であるトリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル (スキーム I において、R = メチル、 $R_1 \sim R_3$  = アセチル) (6) を出発原料として、D - リボ立体配置をもつトリおよびジヒドロキシピロリジン類 (それぞれ、9 と 10) の直接的な合成が達成できた (スキーム II)。10 を生成する 5 - 位の脱酸素は、酢酸中でのパラジウム上の水素によるオキシム (2) のトリアセテートの還元によりもたらされたが、この組み合わせは還元剤として使われない。これらの条件下において、アミノ基もまた、オキシム 2 の還元により導入された。前記アミンは環化して中間体アミド 8 (ラクタム) を生成し、この中間体アミド 8 は、ボランまたは水素化リチウムアルミニウムを用いてピロリジン 10 に還元された。分子を最初に脱アセチル化するか、窒素導入のためにオキシムの代わりにイミンを用いると、5 - 位の脱酸素は起こらなかった。

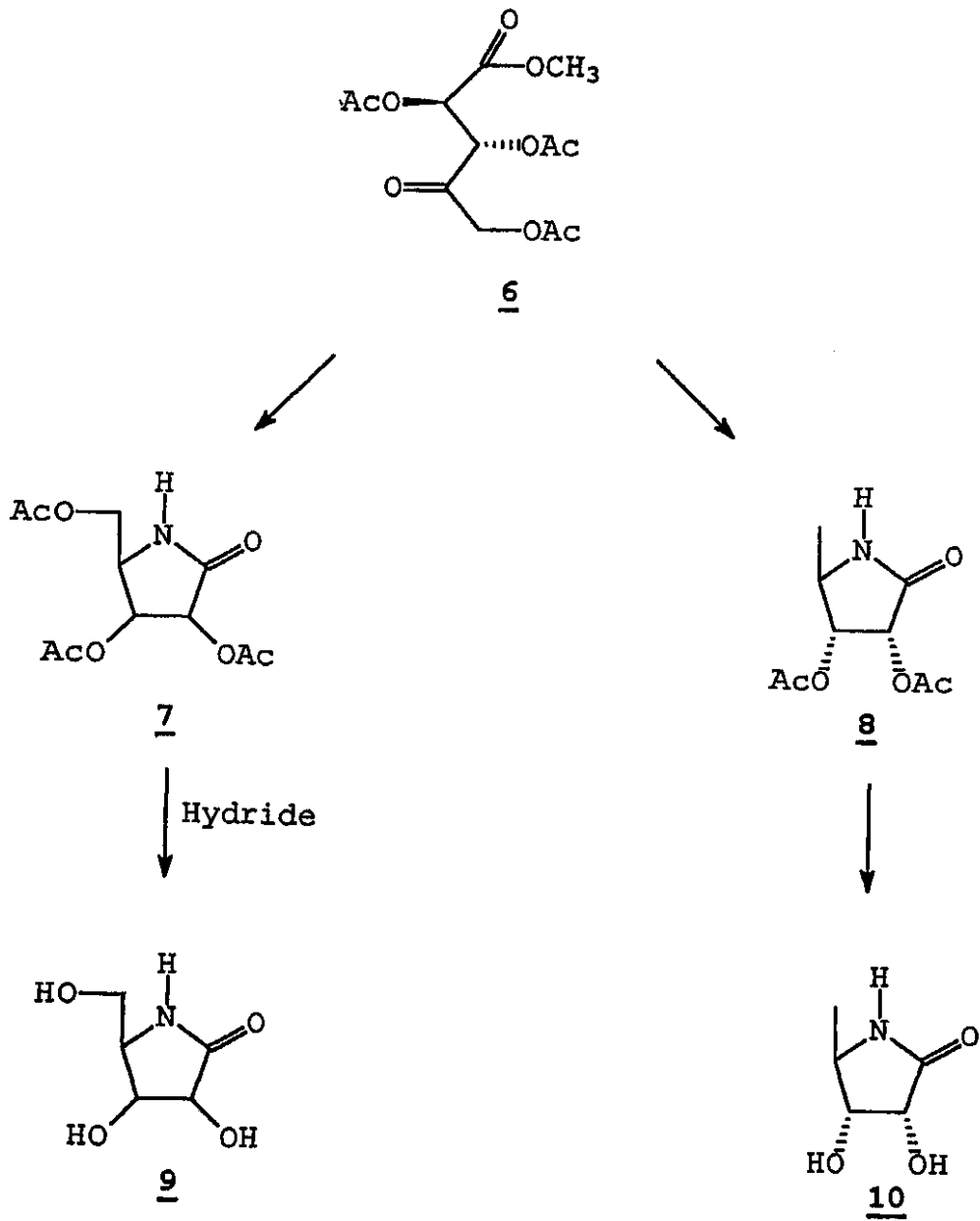
10

20

30

40

50



10

20

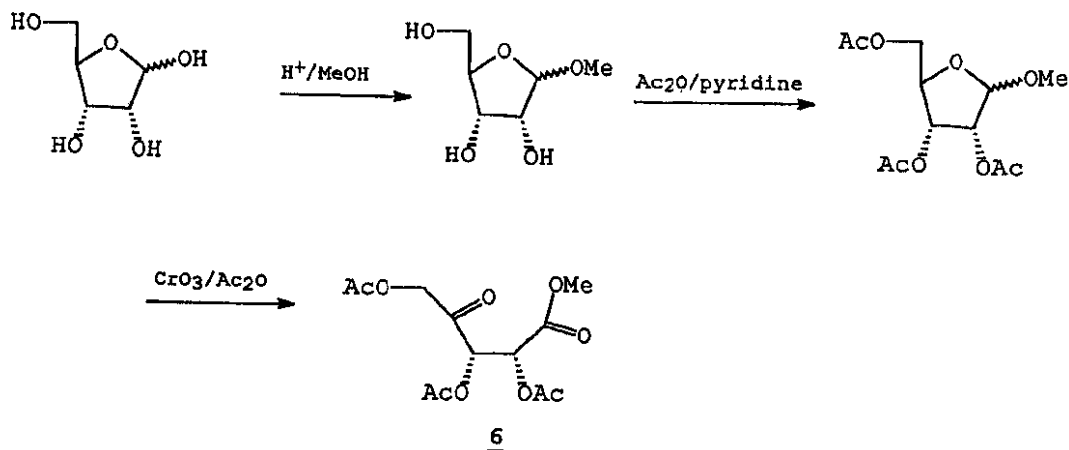
30

スキーム I I

40

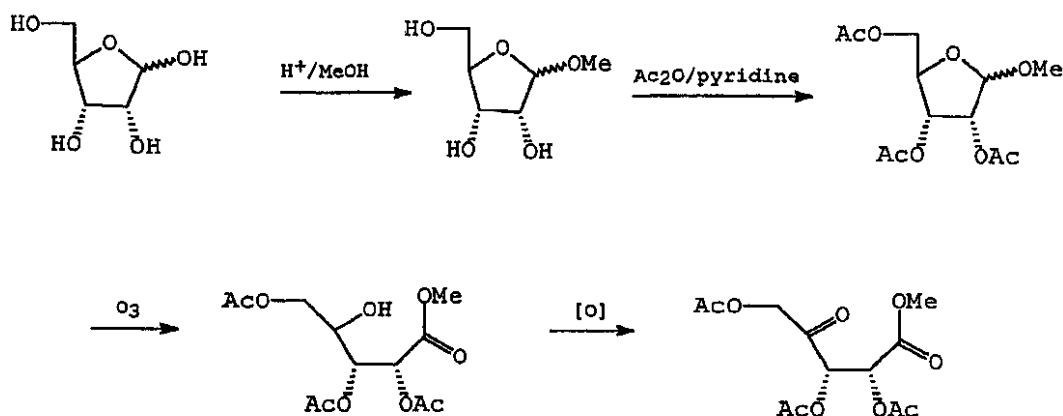
【 0 0 2 5 】

トリ - O - アセチル - D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル ( 6 ) を、スキーム I I I 及び I V に骨子を示した 2 ルートにより調製した。



10

スキーム I I I



20

スキーム I V

30

最初のルート（例 1、スキーム I I I）では、触媒量の硫酸存在下、D-リボースをメタノールで処理することにより、および - フラノシドの混合物に変換する。このメチルグリコシド類をペルアセチル化し、次いで、酢酸無水物中で三酸化クロムで酸化する（例 2）。これにより、トリ-O-アセチル-D-エリスロ-4-ペンツロソン酸メチルエステル（6）が、プロトン NMR スペクトル（図 1）および  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル（図 2）で証明されるように、非常に高純度で得られた。

【0026】

第二のルート（例 6、スキーム I V）では、前記ペルアセチル化グリコシドをオゾンで酸化して、2,3,5-トリアセチルアルドン酸メチルエステルとし、次いでこれを DMSO と酢酸無水物または DMSO とトリフルオロ酢酸無水物で処理することによりトリ-O-アセチル-D-エリスロ-4-ペンツロソン酸メチルエステル 6 へ酸化する。

40

【0027】

ペンツロソン酸メチルエステル 6 は幾つかのルートによりピロリジン核へ変換できる。すなわち、

(1) オキシム 2 への変換と、5-位での同時脱酸素を伴う水素/Pd/C を用いた 4-アミノ-4-デオキシエステル 3 への還元と、引き続く環化による 10（スキーム I I）（ここで、 $R = \text{H}$ 、 $R_1 = R_2 = \text{Ac}$ ）の生成、

(2) 酸メタノーリシスによる脱アセチル化、オキシム 2 の生成、そして Pd/C を用

50

いた還元による 7 (ここで  $R = R_1 = R_2 = R_3 = H$ ) の生成、

(3) アンモニアと還元剤を用いた還元性アミノ化による 4 - アミノ - 4 - デオキシエステル 3 の生成と、引き続き環化による 7 (ここで  $R = H$ 、 $R_1 = R_2 = R_3 = Ac$ ) の生成、

(4) オキシム 2 への変換、ヒドラジンをを用いた脱アセチル化、

5 - 位での同時脱酸素を伴う水素 / Pd / C を用いた 4 - アミノ - 4 - デオキシエステル 3 への還元と、引き続き環化による 7 (ここで  $R = R_1 = R_2 = R_3 = H$ ) の生成、

(5) ベンジルアミンと還元剤を用いた還元性アミノ化による 4 - アミノ - 4 - デオキシエステル 3 の生成と、引き続き環化による 7 (ここで  $R = \text{ベンジル}$ 、 $R_1 = R_2 = R_3 = Ac$ ) の生成、

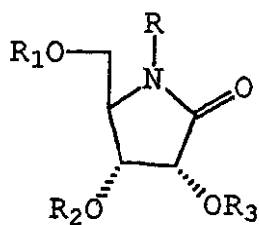
(6) 2, 4 - ジメトキシベンジルアミンと還元剤を用いた 4 - アミノ - 4 - デオキシエステル 3 の生成と、引き続き環化による 11 (ここで  $R = \text{ベンジル}$ 、 $R_1 = R_2 = R_3 = Ac$ ) の生成。

10

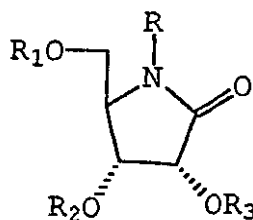
【0028】

このように、トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 は、1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リピトール (9) としての (3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドンの合成におけるキー中間体である。これらの化合物は、D - リボフラノースの「アザ糖」類似体合成における価値ある中間体である。

20



11



9

30

【0029】

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 およびそのオキシム 2 の、7 およびそのベル - O - アセテートを経る 9 への変換は、種々の化学変換を経て達成された。典型的な合成戦略は以下のとおりである。

(1) オキシムのアミンへの還元、および水素とパラジウム、水素と白金、水素とラネーニッケル、亜鉛と酢酸および水素化シアン化ホウ素ナトリウムなどの試薬を用いたメタノールの除去を伴うピロリドンへの環化、

(2) 水素化シアン化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムまたは水素と触媒などの試薬を用いたアンモニアまたはアミンによるトリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 のケトン官能基の還元性アミノ化、引き続きピロリドンへの環化。

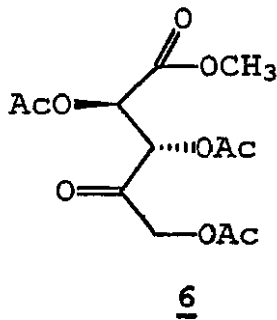
40

前記ピロリドンは、水素化リチウムアルミニウムまたはボランなどの試薬により、1, 4 - ジデオキシ - 1, 4 - イミノ - D - リピトールへ還元される。

【0030】

例 1

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 の調製



10

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 の調製には、二通りの効率的な方法がある。第一のルートは、酢酸 / 酢酸無水物中での三酸化クロムを用いるトリ - O - アセチルメチル , - リボフラノシドの酸化によるもので、第二の方法は、トリ - O - アセチルメチル , - リボフラノシドをオゾンにより酸化して 2 , 3 , 5 - トリ - O - アセチル D - リボ - ペントン酸メチルエステルを得、これを次いで DMSO / TFAA または DMSO / Ac<sub>2</sub>O のような試薬で酸化することによるものである。

## 【0031】

トリ - O - アセチルメチル , - リボフラノシド

手順 1 .

D - リボース ( 100 g ) をメタノール ( 1000 ml ) に溶解し、濃硫酸 ( 2 ml ) を添加した。混合物を室温で 24 時間放置し、次いで、溶媒を 30 から 35 よりも低い浴温度で除去した。ピリジン ( 400 ml ) を添加し、混合物を水中で ~ 5 に冷却した。次いで、酢酸無水物 ( 300 ) を 20 分間かけて添加した。混合物は室温になるまで放置し、その状態で 10 時間放置した後、ロータリーエバポレーターを用いて、45 から 50 の浴温度で、溶媒を除去した。得られたシロップを酢酸エチル ( 1000 ml ) に溶解し、~ 30 ml の濃塩化水素を含んだ冷飽和塩化ナトリウム ( 200 ml ) 液で 2 回洗浄した。冷飽和塩化ナトリウム ( 100 ml ) 液で 1 回洗浄した後、溶液を乾燥し ( 硫酸ナトリウム )、オイル状物に濃縮した。このようにして製造された粗トリ - O - アセチルメチル , - D - リボフラノシドは、さらなる精製なしで使用した。

20

30

## 【0032】

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル

上述した手順 1 により 100 g の D - リボースから調製したトリ - O - アセチルメチル , - リボフラノシドを酢酸 ( 1500 ml ) に溶解し、酢酸無水物 ( 330 ml ) を添加した。水中で混合物を 0 から 5 に冷却し、その表面上に窒素を流した。三酸化クロム ( 130 g ) を、40 分間かけて添加し、温度は決して 10 を越えないようにした。この温度で混合物を 1 時間攪拌し、次いで 30 分かけて室温にまで温度を上げた。室温で 5 時間攪拌した。次いで、真空下、50 を越えない温度で、溶媒を迅速除去した。次いで、それを 2000 ml の酢酸エチルに希釈し、30 分間激しく攪拌し、ろ過した。ろ過ケーキはさらに 500 ml の酢酸エチルで洗浄した。合わせた酢酸エチル抽出液を 2 x 3000 ml の冷水で洗浄し、乾燥し、溶媒を除去して、92% を超える収率で所望の生成物を得た ( NMR 分光分析による純度 > 92% )。クロロホルム中での <sup>1</sup>H NMR、2.0 - 2.3 ( 3 x 3 H - 重項 )、4.8 ( dd、2 H、J = 12 Hz )、5.61 ( s、1 H )、5.71 ( s、1 H )。<sup>13</sup>C NMR 30 - 31 ppm ( 3 シグナル )、53.2、66.8、71.3、76.0、166.7、169.5、170.5、197.8。

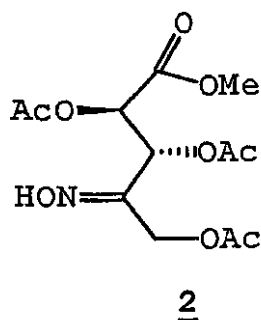
40

## 【0033】

例 2

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステルオキシム ( 2 ) の調製 ( ここで R = H および R<sub>1</sub> ~ R<sub>3</sub> = アセチル )

50



10

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル ( 5 . 5 g ) を、ピリジン ( 16 ml ) に溶解し、その溶液を 0 に冷却した。ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 2 g、29 mmol ) を添加し、得られた混合物は 0 でさらに 15 分間、次いで室温で 2 時間保持した。次いで、それを 18 ml の ( ピリジンを中和するに十分な ) 濃塩化水素を含んだ氷に注ぎ入れ、60 モルのクロロホルムで 3 回に分けて抽出した。クロロホルム抽出液を合わせ、15 ml の冷飽和塩化ナトリウムで 1 回洗浄し、乾燥 ( 無水硫酸ナトリウム ) し、無色のシロップが得られるまで濃縮したところ、白色結晶を徐々に生成した。収率 - 5 . 7 g ( 97% ) 。

<sup>13</sup>C NMR - ( d - クロロホルム ) 21 . 0、53 . 5、57 . 8、62 . 0、68 . 3、70 . 8、72 . 0、151 . 6、168 . 0、170 . 1、171 . 1、172 . 0。

【 0034 】

例 3

N - ベンジル ( 3 R , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドン

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 ( 15 . 2 g ) をメタノール ( 85 ml ) に溶解し、酢酸 ( 3 . 1 g ) 及びベンジルアミン ( 5 . 4 g ) を添加した。次いで、水素化シアン化ホウ素ナトリウム ( 3 . 1 g ) を添加し、得られた混合物を 24 時間室温に保持し、イミンをアミン 3 に還元した。重炭酸ナトリウム ( 6 g ) および水 20 ml を添加し、得られた混合物を 70 で 4 時間加熱し、ラクタム 7 への環化を行った。反応混合物をシロップにまで濃縮し、酢酸エチル ( 300 ml ) と冷飽和塩化ナトリウム ( 100 ml ) 間に分配した。酢酸エチル層を回収、乾燥 ( 硫酸ナトリウム ) し、シロップが得られるまで濃縮した。このシロップをメタノール ( 200 ml ) に溶解し、炭酸カリウム 20 g および水 2 ml を添加した。得られた混合物を 14 時間室温で攪拌し、ろ過を行い、ろ液をシロップになるまで濃縮し、得られたシロップをメタノール ( 400 ml ) に溶解した。次いで、濃塩化水素 ( 4 . 1 ml ) を加えた。白色固体が生成した。これをろ過により除去し、ろ液を濃縮乾固した。メタノールを再び添加し、得られた溶液を再び濃縮した。これをさらに 1 回繰り返す、粗 N - ベンジルピロリドンを得た。これは、還元によりピロリジンに変換できる。

【 0035 】

例 4

( 3 R , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリドン  
手順 1

トリ - O - アセチル D - エリスロ - 4 - ペンツロソン酸メチルエステル 6 ( 15 . 2 g ) を、メタノール ( 100 ml ) に溶解し、酢酸アンモニウム ( 3 . 0 g ) 及び酢酸 ( 0 . 2 ml ) を添加した。次いで、水素化シアン化ホウ素ナトリウム ( 3 . 1 g ) を添加して、得られた混合物を 24 時間、室温に保持し、アンモニア化された化合物をアミノ基に還元し、このアミノ基をトリ - アセチル化生成物 4 へと転位させた。このトリアセチル化生成物を、炭酸カリウム - メタノールで脱アセチル化し、ピロリドンを生成させた。

50

## 【0036】

## 手順2

トリ-O-アセチルD-エリスロ-4-ペンツロソン酸メチルエステルオキシム(式中、R = HおよびR<sub>1</sub> ~ R<sub>3</sub> = アセチル)(3.1g)をメタノール(40ml)に溶解し、ラネーニッケル(0.5g)を添加した。混合物を2気圧で6時間水素化し、ろ過を行い、濃縮を行って粗トリアセチル化生成物を得た。この生成物を炭酸カリウム-メタノールで脱アセチル化し、ピロリドンを生合成した。

## 【0037】

## 手順3

上述の生成オキシム誘導体を、メタノール中で4当量のヒドラジンで4時間処理し、次いで10%の酢酸を含んだエタノール中で10% Pd/Cを用い、50psi、室温、5時間の条件下で、水素化した。生成物を炭酸カリウム-メタノールで脱アセチル化し、ピロリドンを生合成させた。

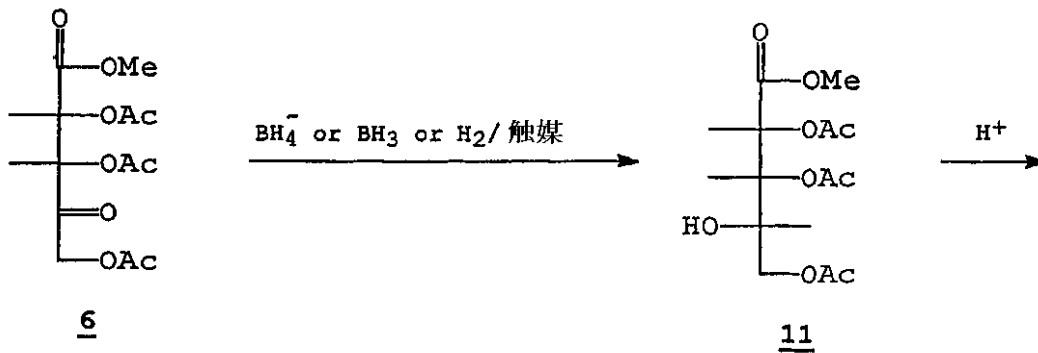
## 【0038】

これらの処理手順において、スキームIの3と4の中間的段階をバイパスして、トリ-O-アセチル化中間体ピロリドンを生合成し、次いで、その中間体トリ-O-アセチル化ピロリドンを生合成を脱アシル化、還元してピロリジン(スキームIのペンチトール5)とする。

## 【0039】

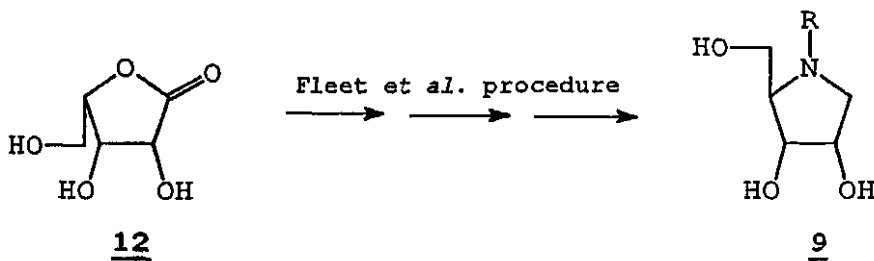
## 例5

以下は、トリ-O-アセチル-D-エリスロ-4-ペンツロソン酸メチルエステル6を使用してピロリジンを生合成するための付加的な処理手順(スキームV)である。



2,3,5-トリ-O-アセチル-4-ペンツロソン酸

2,3,5-トリ-O-アセチル-L-リキソン酸メチルエステル



L-リキソン-γ-ラクトン

1,4-ジヒドロキシ-1,4-イミダゾリジン

Scheme V

典型的なステップにおいて、4-ペンツロソン酸(30g)を150mlのメタノールに溶解し、その溶液を0℃に冷却した後、0.5モル当量の水素化ホウ素ナトリウムを添加した。混合物を、2時間、0℃から5℃に保持し、次いで、4当量の酢酸を添加して、水素化ホウ素を分解した。メタノールはロータリーエバポレータで除去した。200mlのメタノールを添加、除去し、この添加-除去法を4回繰り返し、すべてのホウ酸エステルを除去した。生成物11を、塩化水素1%を含んだ300mlのメタノール中で3時間還流させて、脱アシルを行い、濃縮してラクトン化を行った。このようにして得られた粗L-リキソノ-ラクトン12を、先に引用したFleetらによって記載されたような処理手順を使って、イミノペンチトール9に変換した。

【0040】

10

例6

メチルトリ-O-アセチル-D-リボフラノシド(2g)を、酢酸エチル(30ml)に溶解し、得られた溶液を0℃から10℃に冷却した。次いで、オゾンを経過速度で、2時間、流通させた。次いで、酢酸エチルを除去し、生成物をジメチルペンタキシド(30ml)に溶解し、酢酸無水物(2ml)を添加した。この混合物を、24時間、室温に放置した。ケトエステルを濃縮し、水/酢酸エチル間に分配することにより単離した。生成物を酢酸エチル層から回収した。

【0041】

これまでの説明は本発明を説明するためだけであり、本発明は以下に添付の請求項によってのみ限定されることを意図するものである。

20

【図面の簡単な説明】

【図1】

トリ-O-アセチル-D-エリスロ-4-ペンツロソン酸メチルエステル6のプロトンNMRスペクトルである。

【図2】

図1の化合物6の<sup>13</sup>C NMRスペクトルである。



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
7 February 2002 (07.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/10130 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 207/00, 305/12, 307/62
- (21) International Application Number: PCT/US01/15481
- (22) International Filing Date: 14 May 2001 (14.05.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/630,765 2 August 2000 (02.08.2000) US
- (71) Applicant: MICHIGAN STATE UNIVERSITY [US/US]; 238 Administration Building, East Lansing, MI 48824 (US).
- (72) Inventor: HOLLINGSWORTH, Rawle, I.; 1222 Woodwind Trail, Haslet, MI 48840 (US).
- (74) Agent: MCLEOD, Ian, C.; McLeod & Moyné P.C., 2190 Commons Parkway, Okemos, MI 48864 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EH, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/10130 A1

(54) Title: PROCESS AND INTERMEDIATE COMPOUNDS FOR THE PREPARATION OF PYRROLIDINES

(57) Abstract: Processes for the preparation of pyrrolidones (7 and 8) and pyrrolidines (9 and 10) from tri-O-acetyl-D-erythro-4-pentulosonic acid esters are described. The compounds are aza sugar analogs of D-ribofuranoside and are intermediates to drugs which regulate nucleoside and nucleic acid synthesis.

WO 02/10130

PCT/US01/15481

PROCESS AND INTERMEDIATE COMPOUNDS FOR THE  
PREPARATION OF PYRROLIDINES

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

None

STATEMENT REGARDING FEDERALLY SPONSORED RESEARCH OR  
DEVELOPMENT

5 None

BACKGROUND OF THE INVENTION

(1) Field of the Invention

10 The present invention relates to the preparation of pyrrolidines, preferably chiral, from tri-O-acetyl-ketopentulosonic acid methyl esters. In particular the present invention relates to the preparation of 3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl pyrrolidines (1,4-dideoxy-1,4-imino pentitols) which can be substituted or unsubstituted in the N position.

15 (2) Description of Related Art

20 Aza-sugar analogs of D-ribofuranosides are important targets for the synthesis of drugs that regulate nucleic acid synthesis. (3R,4R,5R)-3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl-2-pyrrolidone is an important aza-sugar intermediate.

The current routes (Fleet, G.W.J., et al., Tetrahedron **44**(9) 2637-2647 (1988); and Fleet, G.W.J., et al., Tetrahedron **44** (9) 2649-2655 (1988)) to 1,4-

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-2-

dideoxy-1,4-imino-D-ribitol (a pyrrolidine) and its derivatives employ hexose sugars and require the removal of 1 carbon atom (usually by an oxidative process) that is difficult on large scale. One of the methods uses the L-gulono lactone which is a rare sugar and not a regular article of commerce available in significant quantities. There is no relatively simple and economic synthesis available.

OBJECTS

It is therefore an object of the present invention to provide novel intermediates and processes for the preparation of hydroxylated pyrrolidines, preferably chiral, as analogs of D-ribofuranoside. It is further an object of the present invention to provide a process which is relatively easy to perform and economical. These and other objects of the present invention will become increasingly apparent by reference to the following description and the drawings.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to the preparation of a first intermediate to the pyrrolidines by a process for the preparation of a 2,3,5-tri-O-acetyl-4-ketopentulosonic acid-1-methyl ester which comprises:

(a) reacting a pentose sugar with methanol in the presence of an acid to form a 1-methyl pentose sugar;

(b) reacting the 1-methyl pentose sugar with acetic anhydride in the presence of an amine to form a 1-methyl-2,3,5-tri-O-acetyl pentose sugar; and

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-3-

(c) reacting the 1-methyl-2,3,5-tri-O-acetyl 1-methyl pentose sugar with an oxidizing agent to form the 2,3,5-tri-O-acetyl-4-ketopentulosonic acid-1-methyl ester.

5 In particular the present invention relates to a process for the preparation of 2,3,5-tri-O-acetyl-D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester which comprises:

10 (a) reacting D-ribose with an acidic solution of methanol to form 1-methyl D-ribofuranoside;

(b) reacting the 1-methyl D-ribose with acetic anhydride in the presence of pyridine to form 1-methyl-2,3,5 tri-O-acetyl-D- riboside in the reaction mixture; and

15 (d) reacting 1-methyl-2,3,5-tri-O-acetyl-D-ribose with an oxidizing agent to form the 2,3,5-tri-O-acetyl-D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester. The oxidizing agent is preferably chromium trioxide in acetic anhydride. The process is specifically shown in Scheme III.

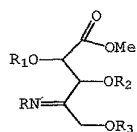
20 The present invention also relates to a process for the preparation of a second intermediate to the pyrrolidines which is a process which comprises:

25 (a) reacting tri-O-acetyl-4-pentulosonic acid methyl ester with hydroxylamine, an amine or an ammonium ion in the presence of pyridine with the hydroxylamine to form an oxime or imine of the formula:

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-4-



5

, wherein R is selected from the group consisting of acyloxy, alkyloxy, hydroxyl, alkyl, aryl and hydrogen and R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> are hydrogen or a protecting group;

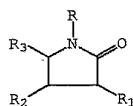
10

(b) separating the oxime or imine from the reaction mixture. The reaction is conducted in a non-reactive solvent with an amine base at low temperatures -10°C to 10°C and then poured over ice containing an acid to trap the excess amine base or hydroxylamine. In this and the following reactions, R preferably contains 0 to 10 carbon atoms and R<sub>1</sub> contains 0 to 10 carbon atoms. R and R<sub>1</sub> are generally groups which are non-labile under the reaction conditions.

15

20

The present invention also relates to a process for the preparation of a third intermediate to the pyrrolidines which is a process for the preparation of a pyrrolidone lactam of the formula:



25

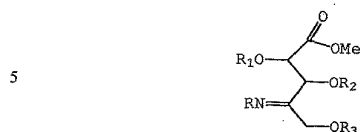
which comprises reducing an oxime or imine of the

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-5-

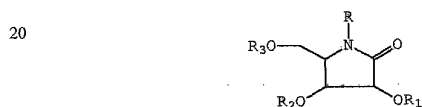
formula:



10 with a source of singlet hydrogen (H) or a hydride to form the pyrrolidone lactam, wherein R is selected from the group consisting of acyloxy, alkyloxy, hydroxyl, alkyl, aryl, and hydrogen, and wherein R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> are hydrogen or a protecting group and Me is methyl. The reaction is conducted in a non-reactive solvent, preferably methanol, at -10°C to 30°C.

15 The present invention also relates to a process for the preparation of a 2,3,5-tri-O-acetyl-1,4-dideoxy-1,4-iminopentitol which comprises:

reacting a pyrrolidone lactam of the formula:



25 with a source of singlet hydrogen (H) or a hydride to form the pentitol, wherein R is selected from the group consisting of alkyl, aryl and hydrogen and R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> are hydrogen or a protecting group. The reaction is preferably conducted at -20 to 40°C.

30 The present invention also relates to a process for the preparation of a lactone which

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-6-

comprises:

(a) reacting in a reaction mixture 2,3,5-tri-O-acetyl-4-pentulosonic acid or ester with a hydride or hydrogen and a catalyst to produce 2,3,5-tri-O-acetyl-pentonic acid or ester in a reaction mixture; and

(b) reacting the 2,3,5-tri-O-acetyl-pentonic acid or ester with an acid in water to form a lactone. A preferred lactone is L-lyxono- $\gamma$ -lactone.

The present invention also relates to a process for the preparation of a 1,4-dideoxy-1,4-imino pentitol which comprises:

(a) reacting tri-O-acetyl-4-pentulosonic acid methyl ester in methanol ammonium acetate and acetic acid in the presence of a hydride reducing agent to form an ammonium compound which spontaneously cyclizes to a lactam;

(b) reacting the lactam with a hydride to form 2,3,5-tri-O-acetyl 1,4-dideoxy-1,4-imino pentitol; and

(c) deacylating the tri-O-acetyl-1,4-dideoxy-1,4-iminopentitol to form the 1,4-dideoxy-1,4-iminopentitol.

The present invention also relates to a process for the preparation of 1,4-dideoxy-1,4-aminopentitol which comprises:

(a) reductive cyclization of tri-O-acetyl-4-amino pentonic acid methyl ester with a reducing agent to form 2,3,5-tri-O-acetyl 1,4-dideoxy-1,4-iminopentitol via an intermediate lactam; and

(b) deacylating the 2,3,5-tri-O-acetyl-1,4-dideoxy-1,4-iminopentitol to form 1,4-dideoxy-1,4-imino

WO 02/10130

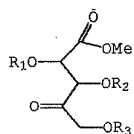
PCT/US01/15481

-7-

pentitol.

The present invention also relates to a pentulosonic acid methyl ester which comprises:

5

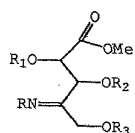


10

where  $R_1$  to  $R_3$  is a protecting group or hydrogen and Me is methyl.

The present invention also relates to a pentulosonic acid methyl ester oxime or imine of the formula

15



20

wherein R is selected from the group consisting of acyloxy, alkoxy, hydroxyl, alkyl, aryl and hydrogen,  $R_1$  to  $R_3$  are protecting groups or hydrogen and Me is methyl.

25

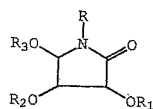
WO 02/10130

PCT/US01/15481

-8-

The present invention also relates to a pyrrolidone of the formula:

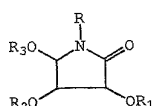
5



10 wherein R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> is a protecting group or hydrogen, and R is selected from the group consisting of acyloxy, alkyloxy, hydroxy, alkyl, aryl and hydrogen.

The present invention also relates to a pyrrolidine of the formula:

15



20 where R is selected from the group consisting of acyloxy, alkyloxy, hydroxy, alkyl, aryl and hydrogen and R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> is a protecting group.

The specific novel compounds are:

2,3,5-Tri-O-acetyl-D-erythro-4-oximyl pentulosonic acid methyl ester.

25 2,3,5-Tri-O-acetyl-D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester.

3,4-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-2-pyrrolidone.

(3R,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-2-pyrrolidone.

30 2,3,5-Tri-O-acetyl-1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-9-

ribitol.

2,3,5-Tri-O-acetyl-4-amino-4-deoxy-D-erythro-pentonic acid methyl ester.

5 N-benzyl (3R,4R,5R) 3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl 2-pyrrolidone.

3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl-N-benzyl-2-pyrrolidone.

The present invention further relates to 2,3,5-tri-O-acetyl-L-lyxonic acid methyl ester.

10 The present invention also relates to lyxono- $\gamma$ -lactone.

The present invention also relates to L-lyxono- $\gamma$ -lactone.

#### BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS

15 Figure 1 is a proton NMR spectra for tri-O-acetyl-D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester **6**.

Figure 2 is a <sup>13</sup>C NMR spectra for the compound **6** of Figure 1.

#### DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

20 **1,4-dideoxy-1,4-imino pentitols from triacetoxy keto pentonic acids (tri-O-acetyl pentulosonic acid esters).**

The process preferably starts from the pentose D-ribose which is available in ton quantities and has the correct number of carbons and the correct stereochemistries. It is much shorter and more efficient than the other routes. Other pentoses could be used such as L-ribose, D or L arabinose, xylose or lyxose.

30 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-ribitol is made from

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-10-

tri-O-acetyl D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester or a related molecule by one of several possible methods, the first two of which are:

5 (1) Reductive amination with an amine or ammonia to form a 4-amino-4-deoxy pentonic acid compound that can then be cyclized to a lactam. Reduction of the lactam with borane or lithium aluminum hydride yields the desired 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-ribitol.

10 (2) Formation of an oxime which can be reduced by one of several possible methods to yield a 4-amino-4-deoxy pentonic acid compound that can then be cyclized to the lactam. Reduction of the lactam with borane or lithium aluminum hydride will yield the desired 1,4-dideoxy-1,4-imido-D-ribitol.

15 The tri-O-acetyl D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester, the oxime and the lactam (in these examples (3R, 4R, 5R)-3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl-2-pyrrolidone and its N-alkyl derivatives) have not been previously described. Once these compounds can be prepared, the subsequent process step for transformation to the desired 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-ribitol is in the known art.

25 Tri-O-acetyl D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester, its oxime and (3R, 4R, 5R)-3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl-2-pyrrolidone and its N-benzyl derivative (formed if benzylamine is used instead of ammonia in the reductive amination) are new compounds.

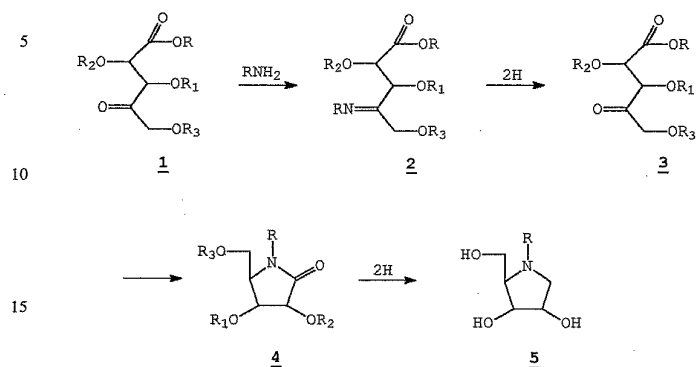
30 The pyrrolidines are derived from an appropriately protected ( $R_1$  to  $R_3$ ) or unprotected  $R_1$  to  $R_3$  is hydrogen 2,3,5-trihydroxy 4-ketopentulosonic acid

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-11-

esters 1 by any of several routes as shown in Scheme I.



Scheme I

20

wherein R is OH. Steps 2 and 3 combine together, where R is hydrogen or alkyl, aryl, acyloxy, alkoxy then the process follows each of the steps. Generally R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> is acetyl. Other groups are benzoyl, propanoyl and trifluoroacetyl.

25

It should be noted that in the present application the compounds can be numbered using the carbohydrate system wherein the carboxyl group is 1 and the compounds are "pyrrolidines". Scheme I uses this carbohydrate system to show the position of the carbons.

30

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-12-

In the pyrrolidone system the N in the ring is 1 in naming the various compounds. The pyrrolidone system is preferred for purposes of claiming the compounds.

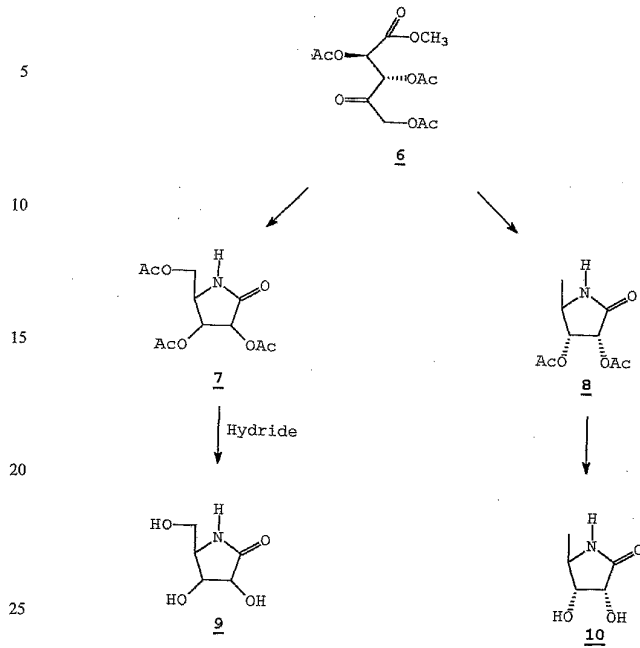
5 In this scheme the protected trihydroxy 4-ketopentulosonic acid ester 1 is reacted with ammonia or a primary amine or ammonium ion or with hydroxylamine to form an imine (in the former case) or an oxime 2 where R is OH which is then hydrogenated or reduced with a metal or a metal hydride reagent to form an amine 3.  
10 The amine spontaneously cyclizes to a lactam 4 which can be reduced with borane or a hydride reagent to the desired pyrrolidine 5.

Starting with the previously unknown compound tri-O-acetyl-D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester (R=methyl, R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub>=acetyl in Scheme I) (6), direct  
15 syntheses of the tri and di hydroxypyrrolidines (9 and 10 respectively) is obtained with the D-ribo configuration (scheme II). The deoxygenation of the 5-position to form 10 was produced by reduction of the triacetate of the oxime (2) with hydrogen on palladium  
20 in acetic acid and thus this combination is not used as a reducing agent. Under these conditions the amino group was also introduced by reduction of the oxime 2. The amine cyclized to form the intermediate amide 8  
25 (lactam) which was reduced to the pyrrolidine 10 with borane or lithium aluminum hydride. Deoxygenation of the 5-position did not occur if the molecule was deacetylated first or if an imine was used instead of an oxime for introducing the nitrogen.

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-13-



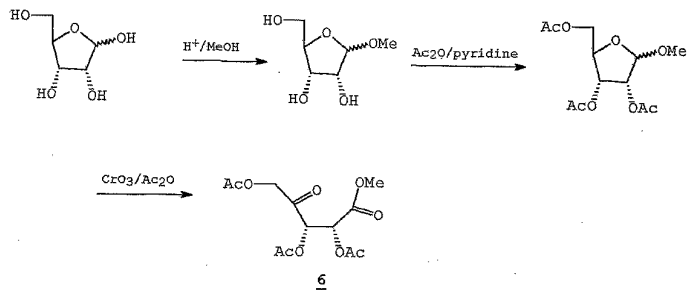
Scheme II

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-14-

Tri-O-acetyl-D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester (**6**) was prepared by two routes as outlined in Schemes III and IV.

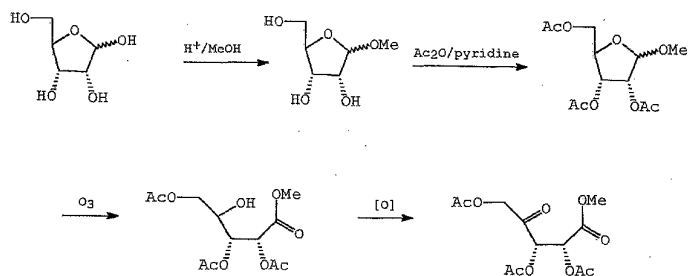


Scheme III

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-15-



25

**Scheme IV**

30

In the first route (Example 1, Scheme III), D-

-16-

ribose is converted to a mixture of its  $\alpha$  and  $\beta$  furanosides by treatment with methanol in the presence of a catalytic amount of sulfuric acid. The methyl glycosides are peracetylated and then oxidized with chromium trioxide in acetic anhydride (Example 2). This yields the Tri-O-acetyl-D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester (**6**) in very pure state as evidenced by the proton (Figure 1) and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra (Figure 2).

In the second route (Example 6, Scheme IV) the peracetylated glycosides are oxidized with ozone to give the 2,3,5-triacetyl aldonic acid methyl ester which is then oxidized to the tri-O-acetyl-D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester **6** by treatment with DMSO and acetic anhydride or DMSO and trifluoroacetic anhydride.

The pentulosonic acid methyl ester **6** can be converted to the pyrrolidine nucleus by several routes:

(1) Conversion to the oxime **2** and reduction to the 4-amino-4-deoxy ester **3** with hydrogen Pd/C with concomitant deoxygenation at the 5 position followed by cyclization to form **10** (Scheme II) where  $R = \text{H}$  and  $R_1 = R_2 = \text{Ac}$ .

(2) Deacetylation by acid methanolysis, oxime **2** formation, and reduction with Pd/C to form **7** where  $R = R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$ .

(3) Reductive amination with ammonia and a reductant to form the 4-amino-4-deoxy ester **3** followed by cyclization to form **7** where  $R = \text{H}$   $R_1 = R_2 = R_3 = \text{Ac}$ .

(4) Conversion to the oxime **2**, deacetylation with

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-17-

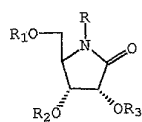
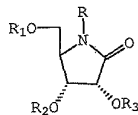
hydrazine, reduction to the 4-amino-4-deoxy ester 3 with hydrogen Pd/C with concomitant deoxygenation at the 5 position followed by cyclization to form 7 where R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H.

5 (5) Reductive amination with benzylamine and a reductant to form the 4-amino-4-deoxy ester 3 followed by cyclization to form 7 where R = Benzyl and R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = Ac.

10 (6) Reductive amination with 2,4-dimethoxybenzylamine and a reductant to form the 4-amino-4-deoxy ester 3 followed by cyclization to form 11 where R = Benzyl and R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = Ac.

15 Tri-O-acetyl D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester 6 is thus a key intermediate in the synthesis of (3R,4R,5R)-3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl-2-pyrrolidone as a 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-ribitol (9). These compounds are valuable intermediates in the synthesis of "aza-sugar" analogs of D-ribofuranose.

20

119

30

WO 02/10130

PCT/US01/15481

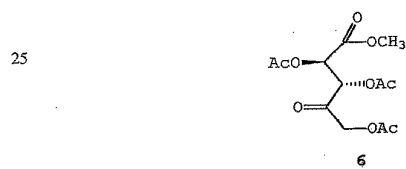
-18-

The transformation of tri-O-acetyl D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester **6** and its oxime **2** to **9** via **7** and its per-O-acetate was achieved via various chemical transformations. Typical strategies are:

- 5 (1) Reduction of the oxime to an amine and cyclization to the pyrrolidone with expulsion of methanol with reagents such as hydrogen and palladium, hydrogen and platinum, hydrogen and Raney nickel, zinc and acetic acid and sodium cyanoborohydride.
- 10 (2) Reductive amination of the ketone function of tri-O-acetyl D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester **6** with ammonia or an amine using reagents such as sodium cyanoborohydride, sodium borohydride or hydrogen and a catalyst followed by cyclization to the pyrrolidone.
- 15 The pyrrolidone is reduced to the 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-ribitol with reagents such as lithium aluminum hydride or borane.

## EXAMPLE 1

20 Preparation of tri-O-acetyl D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester **6**



30 There are two efficient routes to the preparation of

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-19-

tri-O-acetyl *D-erythro*-4-pentulosonic acid methyl ester  
**6**. The first route is by the oxidation of tri-O-acetyl  
methyl  $\alpha,\beta$ -ribofuranoside with chromium trioxide in  
acetic acid/acetic anhydride. The second method is by  
5 the oxidation of tri-O-acetyl methyl  $\alpha,\beta$ -ribofuranoside  
with ozone to produce 2,3,5-tri-O-acetyl *D-ribo*-pentonic  
acid methyl ester which is then oxidized with a reagent  
such as DMSO/TFAA or DMSO/ $\text{Ac}_2\text{O}$ .

10 **Tri-O-acetyl methyl  $\alpha,\beta$ -ribofuranoside**

*Procedure 1.*

D-ribose (100 g) was dissolved in methanol (1000 ml) and  
conc sulfuric acid (2 ml) added. The mixture was left  
at room temperature for 24 hours and then the solvent  
15 was removed at a bath temperature of less than 30-35°C.  
Pyridine (400 ml) was added and the mixture cooled in  
ice to ~5°C. Acetic anhydride (300) was then added over  
a 20 minute period. The mixture was allowed to come to  
room temperature and left there for 10 hours after which  
20 the solvents were removed by rotary evaporation at a  
bath temperature of 45-50°C. The syrup was dissolved in  
ethyl acetate (1000 ml) and washed twice with cold  
saturated sodium chloride (200 ml) containing ~ 30 ml  
of conc HCl. After 1 wash with cold saturated sodium  
25 chloride (100 ml), the solution was dried (sodium  
sulfate) and concentrated to an oil. The crude tri-O-  
acetyl methyl  $\alpha,\beta$ -*D*-ribofuranoside that was so produced  
was used without further purification.

**Tri-O-acetyl *D-erythro*-4-pentulosonic acid methyl ester**

30 The tri-O-acetyl methyl  $\alpha,\beta$ -ribofuranoside prepared

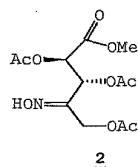
WO 02/10130

PCT/US01/15481

-20-

from 100g of D-ribose by procedure 1 above was dissolved in acetic acid (1500 ml) and acetic anhydride (330 ml) added. The mixture was cooled in ice to 0-5°C and a stream of nitrogen passed over the surface. Chromium trioxide (130 g) was added over a period of 40 minutes and the temperature never allowed to exceed 10°C. The mixture was stirred at this temperature for 1 hour then allowed to reach room temperature over a 30 minute period. It was stirred at room temperature for 5 hours. The solvents were then rapidly removed under vacuum at a temperature not to exceed 50°C. It was then diluted with 2000 ml of ethyl acetate, stirred vigorously for 30 minutes and filtered. The filter cake was washed with a further 500 ml of ethyl acetate. The combined ethyl acetate extracts was washed with 2 X 300 ml of cold water, dried and the solvent removed to yield the desired product in over 92% yield (>92% pure by NMR spectroscopy). <sup>1</sup>H NMR in chloroform, 2.0 - 2.3 (3 X 3H singlets), 4.8 (dd, 2H, J = 12 Hz), 5.61 (s, 1H), 5.71 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR 30-31 ppm (3 signals), 53.2, 66.8, 71.3, 76.0, 166.7, 169.5, 170.5, 197.8.

**Preparation of tri-O-acetyl D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester oxime (2), where R = H and R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> = acetyl**



WO 02/10130

PCT/US01/15481

-21-

Tri-O-acetyl D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester (5.5 g) was dissolved in pyridine (16 ml) and the solution cooled to 0°C. Hydroxyamine hydrochloride (2g, 29 mmol) was added and the mixture was kept at 0°C for a further 15 minutes and then at room temperature for 2 hours. It was poured into ice containing 18 ml of concentrated HCl (sufficient to neutralize the pyridine) and extracted with 3 times with 60 ml of chloroform. The combined chloroform extracts were washed once with 15 ml of cold saturated sodium chloride, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated to yield a colorless syrup which slowly formed white crystals. Yield - 5.7 g (97%). <sup>13</sup>C NMR-(d-chloroform) 21.0, 53.5, 57.8, 62.0, 68.3, 70.8, 72.0, 151.6, 168.0, 170.1, 171.1, 172.0.

## EXAMPLE 3

**N-benzyl (3R,4R,5R)-3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl-2-pyrrolidone**

Tri-O-acetyl D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester **6** (15.2g) was dissolved in methanol (85 ml) and acetic acid (3.1 g) and benzylamine (5.4 g) added. Sodium cyanoborohydride (3.1g) was then added and the mixture kept at room temperature for 24 hours to reduce the imine to an amine **3**. Sodium bicarbonate (6 g) and water 20 ml was added and the mixture heated for 4 hours at 70°C to effect cyclization to the lactam **7**. The mixture was concentrated to a syrup and partitioned between ethyl acetate (300 ml) and cold saturated sodium chloride (100 ml). The ethyl acetate layer was recovered, dried (sodium sulfate) and concentrated to a

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-22-

5 syrup. The syrup was dissolved in methanol (200 ml) to which was added potassium carbonate 20g and water 2 ml. The resulting mixture was stirred at room temperature for 14 hours, filtered, the filtrate concentrated and the resulting syrup dissolved in methanol (400 ml). Concentrated HCl (4.1 ml) was added. A white solid was formed. This was removed by filtration and the filtrate concentrated to dryness. Methanol was added again and the solution again concentrated. This was repeated one 10 more time to give the crude N-benzyl pyrrolidone which can be converted to the pyrrolidine to reduction.

## EXAMPLE 4

**(3R,4R,5R)-3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl-2-pyrrolidone***Procedure 1*

15 Tri-O-acetyl D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester **6** (15.2g) was dissolved in methanol (100 ml) and ammonium acetate (3.0 g) and acetic acid (0.2 ml) added. Sodium cyanoborohydride (3.1 g) was then added and the mixture kept at room temperature for 24 hours to reduce 20 the ammoniated compound to an amino group which are rearranged to the tri-acetylated product **4**. The triacetylated product was deacetylated with potassium carbonate-methanol to form the pyrrolidone.

*Procedure 2*

25 Tri-O-acetyl D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester oxime wherein R = H and R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> = acetyl (3.1 g) was dissolved in methanol (40 ml) and Raney nickel (0.5 g) added. The mixture was hydrogenated at 2 atmospheres for 6 hours, filtered and concentrated to give the crude 30 triacetylated product. The product was deacetylated with

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-23-

potassium carbonate-methanol to form the pyrrolidone.

*Procedure 3*

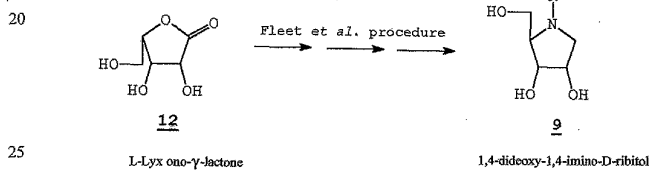
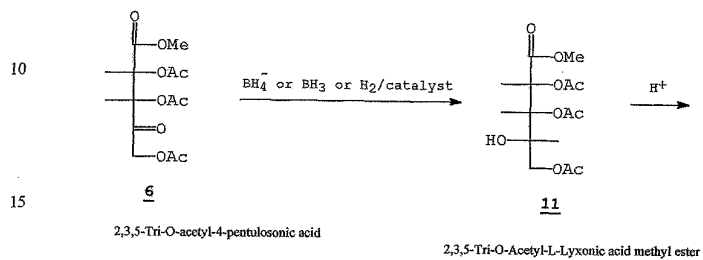
5 The oxime derivative formed above was treated with 4 equivalents of hydrazine in methanol for 4 hours and then hydrogenated with 10% Pd/C in ethanol containing 10% acetic acid at 50 psi and room temperature for 5 hours. The product was deacetylated with potassium carbonate - methanol to form the pyrrolidone.

10 In these procedures, the intermediate steps of 3 and 4 Scheme I are by-passed to produce the tri-O-acetylated intermediate pyrrolidone and the intermediate tri-O-acetylate pyrrolidone is then deacylated and reduced to the pyrrolidine (pentitol 5 in Scheme I).

**EXAMPLE 5**

15 The following is an additional procedure (Scheme V) for using the tri-O-acetyl-D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester 6 to form the pyrrolidine.

5



30

Scheme V

-25-

In a typical step, the 4-pentulosonic acid (30 g) is dissolved in 150 ml of methanol and 0.5 molar equivalents of sodium borohydride is added after the solution is cooled to 0°C. The mixture is maintained at 0-5° for 2 hours and then 4 equivalents of acetic acid are added to decompose the borohydride. The methanol is removed by rotary evaporation. 200 ml of methanol is added and removed and this process of adding method and removing repeated four times to remove all borate esters. The product 11 is refluxed in 300 ml of methanol containing 1% HCl for 3 hours, to effect deacylation and concentrated to effect lactonization. The crude L-lyxono-γ-lactone 12 so obtained is converted to the iminopentitol 9 using procedures such as that described by Fleet et al, cited previously.

**EXAMPLE 6**

Methyl tri-O-acetyl-α,β-D-ribofuranoside (2g) was dissolved in ethyl acetate (30 ml) and the solution was cooled to 0-10°C. Ozone was passed through for 2 hours at the rate of 20 mM per hour. The ethyl acetate was then removed and the product dissolved in dimethyl pentoxide (30 ml) and acetic anhydride (2 ml) added. The mixture was left at room temperature for 24 hours. The keto ester was isolated by concentration, and partitioning between water/ethyl acetate. The product was recovered from the ethyl acetate layer.

It is intended that the foregoing description be only illustrative of the present invention and that the present invention be limited only by the hereinafter appended claims.

WO 02/10130

PCT/US01/15481

## I CLAIM:

-1-

A process for the preparation of a 2,3,5-tri-O-acetyl-4-ketopentulosonic acid methyl ester which comprises:

- 5 (a) reacting a pentose sugar with methanol in the presence of an acid to form a 1-methyl pentose sugar;
- (b) reacting the 1-methyl pentose sugar with acetic anhydride in the presence of an amine to form a 1-methyl-2,3,5-tri-O-acetyl pentose sugar; and
- 10 (c) reacting the 1-methyl-2,3,5-tri-O-acetyl pentose sugar with an oxidizing agent to form the 2,3,5-tri-O-acetyl-4-pentulosonic acid methyl ester.

-2-

A process for the preparation of 2,3,5-tri-O-acetyl-D-*erythro*-4-pentulosonic acid methyl ester which comprises:

- 5 (a) reacting D-ribose with an acidic solution of methanol to form 1-methyl D-ribofuranoside;
- (b) reacting the 1-methyl D-ribose with acetic anhydride in the presence of pyridine to form 1-methyl-2,3,5 tri-O-acetyl-D-riboside in the reaction mixture; and
- 10 (d) reacting 1-methyl-2,3,5-tri-O-acetyl-D-riboside with an oxidizing agent to form the 2,3,5-tri-O-acetyl-D-*erythro*-4-pentulosonic acid methyl ester.

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-27-

-3-

The process of Claim 2 wherein in step (d) the oxidizing agent is an oxygen providing metal compound in acetic anhydride.

-4-

The process of Claim 2 wherein in step (d) the oxidizing agent are ozone and dimethyl sulfoxide and an acid anhydride or chloride.

WO 02/10130

PCT/US01/15481

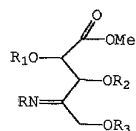
-28-

-5-

A process which comprises:

(a) reacting tri-O-acetyl-4-pentulosonic acid methyl ester with hydroxylamine or an amine or an ammonium ion in the presence of pyridine with the hydroxylamine to form an oxime or imine of the formula:

5



10

, wherein R is selected from the group consisting of acyloxy, alkoxy, hydrogen, hydroxyl, alkyl, aryl and hydrogen, R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> are hydrogen or a protecting group and Me is methyl;

15

(b) separating the oxime or imine from the reaction mixture.

-6-

The process of Claim 5 wherein the reaction is conducted in a non-reaction at about -10°C to 10°C.

WO 02/10130

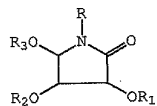
PCT/US01/15481

-29-

-7-

A process for the preparation of a pyrrolidone lactam of the formula:

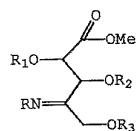
5



10

which comprises reducing an oxime or imine of the formula:

15



20

with a source of singlet hydrogen (H) or hydride to form the pyrrolidone lactam, wherein R is selected from the group consisting of acyloxy, acetoxy, alkyloxy, hydroxyl, alkyl, aryl and hydrogen, R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> are hydrogen or a protecting group and Me is methyl.

-8-

The process of Claim 7 wherein the reaction is conducted at about -10°C to 30°C.

WO 02/10130

PCT/US01/15481

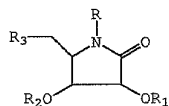
-30-

-9-

A process for the preparation of a 1,4-dideoxy-1,4-iminopentitol which comprises:

reacting a pyrrolidone lactam of the formula:

5



10

with a source of singlet hydrogen (H) or hydride to form the pentitol, wherein R is selected from the group consisting of acyloxy, alkyloxy, hydroxyl, alkyl, aryl and hydrogen and R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> are hydrogen or a protecting group.

-10-

The process of Claim 9 conducted in a non-reactive solvent at a temperature between about -70 and 50°C.

-11-

The process of any one of Claims 5, 6 or 7 wherein the 1,4-dideoxy 1,4-iminopentitol has the D-ribo configuration.

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-31-

-12-

A process for the preparation of a 2,3,5-tri-O-acetyl-1,4-dideoxy-1,4-imino pentitol which comprises reacting 2,3,5-tri-O-acetyl-4-ketopentulosonic acid methyl ester with a primary amine and then a reducing agent to form the pentitol.

-13-

A process for the preparation of a lactone which comprises:

- (a) reacting in a reaction mixture 2,3,5-tri-O-acetyl-4-pentulosonic acid or ester with a hydride or hydrogen and a catalyst to produce a 2,3,5-tri-O-acetyl pentonic acid or ester in a reaction mixture; and
- (b) reacting the 2,3,5-tri-O-acetyl pentonic acid or ester with an acid in water to form a  $\gamma$ -lactone.

-14-

The process of Claim 13 wherein the hydride in step (a) is sodium borohydride and wherein the acid in step (b) is hydrochloric acid.

-15-

The process of Claim 13 wherein the 4-pentulosonic acid has the D-erythro configuration.

-16-

The process of Claim 13 wherein in step (b) the pentonic acid or ester has the L-lyxo configuration.

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-32-

-17-

The process of Claim 13 wherein the ester is a methyl ester.

-18-

A process for the preparation of a 1,4-dideoxy-1,4-imino pentitol which comprises:

5 (a) reacting tri-O-acetyl -4-pentulosonic acid methyl ester in methanol ammonium acetate and acetic acid in the presence of a hydride reducing agent to form an ammonium compound which spontaneously cyclizes to a lactam or pyrrolidone;

(b) reacting the lactam with a hydride to form 2,3,5-tri-O-acetyl 1,4-dideoxy-1,4-imino pentitol; and

10 (c) deacylating the tri-O-acetyl-1,4-dideoxy-1,4-iminopentitol to form the 1,4-dideoxy-1,4-iminopentitol.

-19-

A process for the preparation of 1,4-dideoxy-1,4-aminopentitol which comprises:

5 (a) reductive cyclization of tri-O-amino-4-pentonic acid methyl ester with reducing agent to form 2,3,5-tri-O-acetyl 1,4-dideoxy-1,4-iminopentitol via an intermediate lactam; and

(b) deacylating the 2,3,5-triacetyl-1,4-dideoxy-1,4-iminopentitol to form 1,4-dideoxy-1,4-imino pentitol.

WO 02/10130

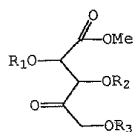
PCT/US01/15481

-33-

-20-

A pentulosonic acid methyl ester which comprises:

5



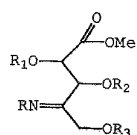
10

where  $R_1$  to  $R_3$  is a protecting group or hydrogen and Me is methyl.

-21-

A pentulosonic acid methyl ester oxime or imine of the formula

5



10

wherein R is selected from the group consisting of acyloxy, alkoxy, hydroxyl, alkyl, aryl and hydrogen,  $R_1$  to  $R_3$  are hydrogen or a protecting group and Me is methyl.

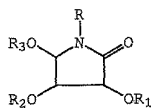
WO 02/10130

PCT/US01/15481

-34-

-22-

A pyrrolidone of the formula:

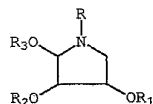


5

wherein  $R_1$  to  $R_3$  is a protecting group or hydrogen, and R is selected from the group consisting of acyloxy, alkyloxy, hydroxy, alkyl, aryl and hydrogen.

-23-

A pyrrolidine of the formula:



5

where R is selected from the group consisting of acyloxy, alkyloxy, hydroxy alkyl, aryl and hydrogen and  $R_1$  is a protecting group.

-24-

2,3,5-Tri-O-acetyl-D-erythro-4-oximyl pentulosonic acid methyl ester.

-25-

2,3,5-Tri-O-acetyl-D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester.

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-35-

-26-

3,4-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-2-pyrrolidone.

-27-

(3R, 4R, 5R)-3,4-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-2-pyrrolidone.

-28-

2,3,5-Tri-O-acetyl-1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-ribitol.

-29-

2,3,5-Tri-O-acetyl-D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester.

-30-

N-benzyl (3R, 4R, 5R) 3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl-2-pyrrolidone.

-31-

3,4-Diacetoxy-5-acetoxymethyl-2-pyrrolidone.

-32-

2,3,5-tri-O-acetyl-L-lyxonic acid methyl ester.

-33-

Lyxono-γ-lactone.

WO 02/10130

PCT/US01/15481

-36-

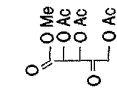
-34-

L-lyxono- $\gamma$ -lactone.

WO 02/10130

PCT/US01/15481

oxidation of peracetate of methyl glycoside of D xylose..furanose  
Pulse Sequence: s2pul



Tri-O-acetyl-D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester

1 / 2

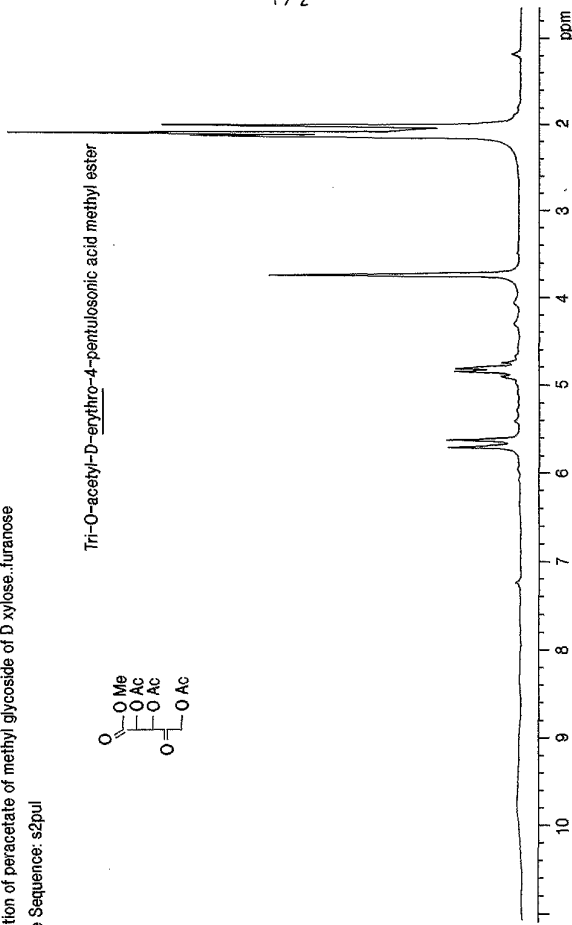


FIG. 1

**SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)**

WO 02/10130

PCT/US01/15481

2 / 2

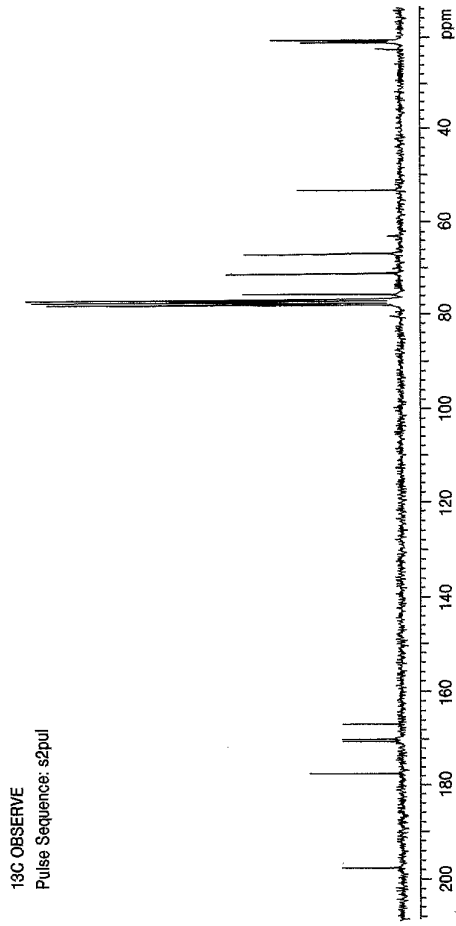


FIG. 2

**SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)**

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/15481
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : C07D 207/00, 305/12, 307/62 US CL : 548/541; 549/314 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 548/541; 549/314  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MOREAUX et al. Sugar Lactams and Lactim Ethers, Using Precursors of Cyclic Amidines, from Intramolecular Nucleophilic Displacements. Tetrahedron Letters. 1997, Vol. 38, No. 26, pages 4655-4658. Especially page 4656.	30
X	LANGLOIS et al. Regio- and Stereoselective Opening of Oxiranes through Neighbouring Group Participation: Sterecontrolled synthesis of Enantiopure Hydroxylated Oxazolidin-2-ones. European Journal of Organic Chemistry. 1999, pages 3483-3488. Especially page 3483.	31
A	JONES, W.C. et al. Identification of the 2-hydroxymerhyl-3,4-dihydroxypyrrolidine (or 1, dideoxy-1,4-iminopentitol) from Angylocalyx Boutiqueanus and from Arachniodes Standishii as the (2R, 3R, 4S) - Isomer by the Synthesis of its Enantiomer. Tetrahedron Letters. 1985, Vol. 26, No. 26, pages 3125-3126.	1-12, 18-31
A	FLEET et al. Potent Competitive Inhibition of alpha-Galactosidase and alpha Glucosidase Activity by 1,4-dideoxy-1,4-iminopentitols: Synthesis of 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-lyxitol and both Enantiomers of 1,4-dideoxy-1,4-iminoarabinitol. Tetrahedron Letters. 1985, Vol. 26, No. 26, pages 3127-3130.	13-17, 18-31
A	BOCK et al. Preparation of 3-deoxy-aldonolactones by Hydrogenolysis of Acetylated Aldonolactones. Acta Chemica Scandinavia B. 1981, Vol. 35, pages 155-162.	13-17, 32-34
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"1"
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"
"I"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z"
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"E"
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
05 July 2001 (05.07.2001)		05 JUL 2001
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Gary Seist Telephone No. 703-308-0196

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/15481
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)</b>		
This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/>	Claim Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input type="checkbox"/>	Claim Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	<input type="checkbox"/>	Claim Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: Please See Continuation Sheet		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input checked="" type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US01/15481

**BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING** This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I, claim(s) 1-12 and 13-31 drawn to processes for preparation of 2, 3, 5-tri-O-acetyl-4-(keto, imino or oximyl)pentulosonic acid methyl esters, processes for preparation of 1,4-dideoxy-1,4-iminopentitols that employ the tri-acetyl compounds as synthetic intermediates, and intermediate pyrrolidine and pyrrolidone compounds.

Group II, claim(s) 13-17 and 32-34, drawn to a process for the preparation of a lactone which makes use of 2,3,5-tri-O-acetyl-4-pentulosonic acid or ester and lactone compounds produced by the process.

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:** STN: registry and caplus. structure and text search.  
registry numbers searched: rn 98839-00-0 (D-erythro-4-pentulosonic acid methyl ester, tricetate) m 108-24-7 (acetic anhydride) m 67-56-1 (methanol) rn 67-68-5 (DMSO). text terms searched: iminopentitoo?, lyxonolactone

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 207/12	C 0 7 D 207/12	
C 0 7 D 207/273	C 0 7 D 207/273	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 ホリングスワース、ラウル、アイ

アメリカ合衆国 ミシガン、ハスレット、 ウッドウィン ド トレイル 1 2 2 2

F ターム(参考) 4C069 AA12 AA23 AB13 AB15 BA01 BA08 BB16 BB17 BC04 BC05  
 BC06 BC12 CC02  
 4H006 AA01 AA02 AB84 AC44 AC48 BE30 BE33 BR10 KA31 KA35