

203605

916-9882

申請日期	80.10.20
案 號	80108527
類 別	67D 207/27

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明
新型 專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 名稱	中 文	3-胺基-4-亞甲基吡咯啉衍生物之製法
	英 文	PROCESS FOR PRODUCTION OF 3-AMINO-4-METHYLENEPYRROLIDINE DERIVATIVES
二、發明 人	姓 名	1. 津島忠彦 2. 岡田哲夫 3. 西谷康宏
	籍 貫 (國籍)	1-3 皆為日本
	住、居所	1. 大阪府池田市伏尾台1-18-13 2. 大阪府堺市赤坂台4-6-6 3. 大阪府和泉市青葉台49-16
三、申請人	姓 名 (名稱)	塩野義製藥股份有限公司 鹽野義製藥株式會社
	籍 貫 (國籍)	日本
	住、居所 (事務所)	大阪府大阪市中央區道修町3丁目1番8號
	代表人 姓 名	吉利一雄

五、發明說明 (1)

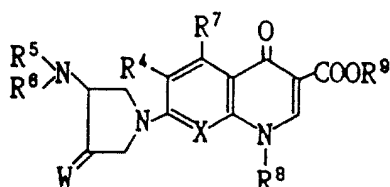
發明背景

發明領域

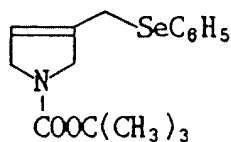
本發明為關於3-胺基-4-亞甲基吡咯啉衍生物之製法，且更特別地為關於可於第7位置被導入至吡啶酮羧酸（有用的抗菌劑）之吡咯啉衍生物之製法。

先前技術

美國專利 No. 5,017, 581 描述有用的抗菌劑，即如下式之吡啶酮羧酸或其製藥容許鹽：



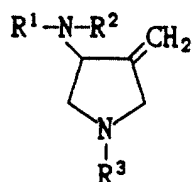
其中 R⁴ 為氫；R⁵ 和 R⁶ 各相同或相異為氫或 C₁-C₃ 烷基；R⁷ 為氫，羟基，或胺基；R⁸ 為 C₁-C₃ 烷基或 C₃-C-環烷基；R⁹ 為氫或保護基，W 為 C₁-C₃ 次烷基；X 為 N 或 C-Y；Y 為氫或鹵素。其具有廣範圍之高抗菌活性。此時，3-胺基-4-亞甲基吡咯啉部分（W 為 CH₂）為經由下列苯基硒化合物製得：



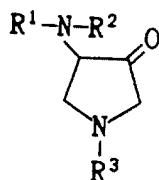
發明總結

五、發明說明 (2)

本發明為關於下式外-亞甲基化合物之製法：



其中 R¹ 和 R³ 各為胺基保護基，而 R² 為氫或低烷基，其特徵為藉由下式酮類之亞甲基化作用：



其中 R¹，R² 和 R³ 同上定義。

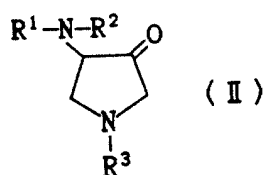
此製法因為無罕有且有害之有機金屬試劑如 N-苯基硒酞醯亞胺而為安全的，且便於商業的大量製造。

詳細描述

藉由如前述揭示於美國專利 No. 5,017,581 中之苯基硒化合物製備於第 7 位置部分之傳統製法，需要罕有且有害之有機金屬試劑如 N-苯基硒酞醯亞胺。因此，此製法於簡易性及安全性方面來說並不適於商業上的大量製造

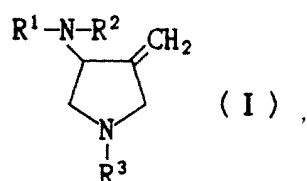
為解決此類問題，本發明者致力於外-亞甲基化合物新穎製法之研究。結果，發現下式之 3-胺基-4-氧基吡咯啉衍生物 (II)：

五、發明說明 (3)

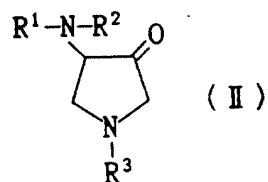


其中 R^1 , R^2 和 R^3 同上定義, 可做為製備外-亞甲基化合物之關鍵中間物。若使用化合物 (II) 做為起始原料, 則亞甲基可於第 4 位置輕易地被導入。使用此物質之製法因為不需罕有且有害之試劑, 而為安全的。本發明為基於上述之發現。

換言之, 本發明提供式 (I) 之外-亞甲基化合物之製法:



其中 R^1 和 R^3 各為胺基保護基, 而 R^2 為氫或低烷基, 特徵為令式 (II) 之酮進行亞甲基化作用:



其中 R^1 , R^2 和 R^3 同上定義。

更詳細解釋本發明於後

五、發明說明 (4)

酮 (Ⅱ) 之亞甲基化作用可例如以 (1) Wittig-型反應，如述於 Wittig 等人，Chem. Ber., 87, 1318 (1954) 或 Org. React., 25, 73 (1977)，其中有機亞磷炔化物如 $(C_6H_5)_3P=CH_2$ 或 $(RO)_2P(O)=CH_2$ (於式中，R 為苯基或低烷基) 被用做亞甲基化作用試劑 (此反應可通常於 $-20^\circ C$ 至 $100^\circ C$ 溫度下進行數分鐘至數小時，使用反應溶劑，例如，烴類如甲苯，醚類如四氫呋喃和二甲氧基乙烷，或質子極性溶劑如二甲基亞砷和 HMPA)；

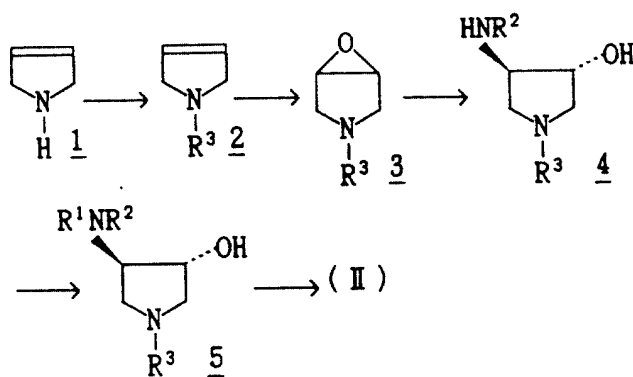
(2) 格利雅型 (Grignard-type) 反應或 Peterson-型反應如述於 F. Bertini 等人，Tet., 26, 1281 (1970) 或 D. Peterson 等人，J.A.C.S., 97, 1464 (1975)，其中親核試劑如 $CH_2(MgX')_2$ (式中，X' 為鹵素)，或 $(CH_3)_3SiCH_2Li$ 或 $(CH_3)_3SiCH_2MgX'$ (式中，X' 同上定義) 乃被用於亞甲基化作用 (此反應可通常於 $-50^\circ C$ 至 $100^\circ C$ 溫度下進行數分鐘至數小時，使用反應溶劑，例如，醚類如四氫呋喃，乙醚，和二甲氧基乙烷，或烴類如苯和甲苯)；或

(3) 如述於 H. Nozaki 等，Bull. Chem. Soc. Jap., 53, 1698 (1980)，L. Lombardo，Tet. Lett., 23, 4293 (1982)，或 J.M. Tour 等人，Tet. Lett., 30, 3927 (1989)，其中金屬鋅如 $CH_2X'_2-Zn$ -路易士酸 (其中 X' 同上定義)，如 $CH_2Br_2-Zn-TiCl_4$ ，和 $CH_2X'_2-Zn$ -有機金屬化合物 (其中 X' 同上定義)，如 CH_2Br_2-Zn -

五、發明說明 (5)

Cp_2ZrCl_2 ，乃被用為亞甲基化作用試劑（此反應可通常於 -50°C 至 100°C 溫度下進行數分鐘至數小時使用反應試劑，例如醚類如四氫呋喃，乙醚，和二甲氧基乙烷，或烴類如苯和甲苯）。

式 (II) 之起始原料可由 3-吡咯啉製備。更詳言之，其可令 3-吡咯啉進行 N-保護作用，與過酸之環氧化作用，使用胺 (R^2NH_2) 之開鍵反應，N-保護作用，及其後的 Swan 氧化作用或與鉻酸鹽（如 PCC，Jones 試劑等）之其他的氧化作用而製得，如下述：



於反應流程中， R^1 ， R^2 和 R^3 同上定義。

所有的胺基保護基均可用於 R^1 和 R^3 所代表者，（若其可不需任何催化還原反應而可去保護者）且例如為述於：Protective Group in Organic Chemistry: J. F. W. McOmie 編輯，1973，pp. 44-74。胺基保護基之較佳例包括醯基衍生物如苯甲醯基，乙醯基，甲醯基，和三氯乙醯基；胺基甲醯乙酯型衍生物如苯氧羰基，第三丁

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

.....

五、發明說明 (7)

莫耳) 之 1.0M TiCl_4 之二氯甲烷溶液後，將混液之溫度提高至 0°C 以 10 分鐘以上。其後，於其中加入含有 1.36 克 (5.0 毫莫耳) 酮化合物 II_a 之四氫呋喃溶液 5 毫升，並於室溫下攪拌 3 小時。於此反應混液，加入醚和水，並以水清洗醚層。乾燥後，減壓蒸除溶劑。殘渣令以 Lover[®] 柱 B 層析 (洗提液：甲苯 / 乙酸乙酯 = 5/1)，可得 500 毫克油狀之標題化合物 I_a。產率為 33%。

化合物 I_a 之物理常數

元素分析 ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$)

計算 (%) : C, 62.24; H, 9.50; N, 13.20;

實測 (%) : C, 61.96; H, 9.43; N, 13.20;

IR (膜) ν_{max} 1700cm^{-1}

200 MHz-NMR (CDCl_3) δ ppm 1.47 (s, 9H), 2.76 (s, 3H), 3.27 (br, t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.02 (br. s, 2H), 4.98 (m, 1H), 5.19 (br. s, 1H), 5.37 (br. s, 1H).

參考例 1

1-第三丁氧羰基-3-(N-甲氧羰基-N-甲基)胺基-4-氧基吡啶 II_a 之製備

(i) 於含有 34.0 克 3-吡咯啉於甲醇中之溶液 100 毫升中，在冰冷卻下加入第三丁氧羰基酸酐，並於室溫下攪拌 5.0 小時後，減壓移除溶劑。殘渣溶入 500 毫升二氯甲烷中，並於室溫下超過 2 天將 120 克之間-氣過氧苯甲酸

五、發明說明 (8)

(85%)分批式加入其中。濾除沉澱物，並濃縮過濾物，其後加入甲苯／己烷(1:1)混液，並濾除過濾物。過濾物以硫代硫酸鈉稀水溶液，重碳酸鈉稀水溶液，及水清洗。蒸除溶劑可產生98克之1-第三丁氧羰基-3,4-環氧基吡咯啉3。產率為定量。

(2)首先，將2.50克環氧基化合物3溶入20毫升之40%甲基胺水溶液中，並將此溶液於室溫下靜置2天。反應混液減壓蒸發至乾，並將殘渣以乙醚結晶，可得2.30克之1-第三丁氧羰基-4-羥基-3-甲胺吡咯啉4。

熔點98-99°C。產率為79%。

IR (石油臘) $\nu_{\max}$ 3300, 3070, 1685 cm^{-1}

200 MHz-NMR (CDCl_3) δ ppm 1.46 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 3.00-3.30 (m, 3H), 3.60-3.75 (m, 2H), 4.10 (dt, $J=5.5$, 1H).

(3)於含有2.61克胺醇4於四氫呋喃中之溶液40毫升中，在-30°C下加入1.80毫升之三乙胺和852 μl 之碳酸氯甲酯，並於室溫下攪拌20分鐘。減壓蒸除溶劑，並加入醚。以水清洗後，蒸除溶劑，可得2.80克稠狀之1-第三丁氧羰基-4-羥基-3-(N-甲氧羰基-N-甲基)胺基吡咯啉5。產率為定量。

IR (膜) $\nu_{\max}$ 3410, 1680-1710 cm^{-1}

200 MHz-NMR (CDCl_3) δ ppm 1.46 (s, 9H), 2.86 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.20

五、發明說明 (9)

(m, 1H), 4.25-4.50 (m, 2H).

(4) 首先，將含有 0.4 毫升 (4.4 毫莫耳) 草醯二氯於二氯甲烷中之溶液 5.0 毫升冷卻至 -50°C ，並加入 0.7 毫升 (9.6 毫莫耳) 之 DMSO 至此溶液中，混液於 -30°C 攪拌 5 分鐘。於此混液，加入含有 1.10 克 (4.0 毫莫耳) N-胺基甲酸酯化合物於二氯甲烷中之 4 毫升溶液後，於 -20°C 下攪拌 15 分鐘。再加入 3 毫升之三乙胺，並將混液之溫度提高至室溫歷 10 分鐘以上。以水清洗後，乾燥混液，並減壓蒸除溶劑，可得 1.05 克稠狀之標題化合物 II a。產率為 96%。

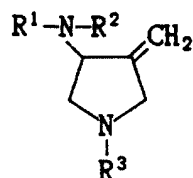
IR (膜) ν_{max} 1765, 1690 cm^{-1}

200 MHz-NMR (CDCl_3) δ ppm 1.48 (s, 9H), 2.97 (s, 3H), 3.30-3.55 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.80-3.95 (m, 2H), 4.00-4.40 (m, 2H)。

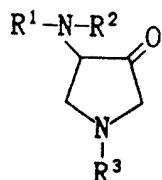
當將前述實施例中所得之胺化合物 I a 令以去保護反應時，並其後令以如日本特許公開專利公報 No. 2-191273 實例中所述者反應並處理時，胺化合物 I a 提供一在具有優異抗菌活性之吡啶酮羧酸衍生物第 7 位置之取代部分。

四、中文發明摘要(發明之名稱： 3-胺基-4-亞甲基吡咯啉衍生物之
製法

本發明為關於下式外-亞甲基化合物之製法：



其中 R¹ 和 R³ 各為胺基保護基，而 R² 為氫或低烷基，
其特徵為藉由下式酮類之亞甲基化作用：



其中 R¹，R² 和 R³ 同上定義。

此製法因為無罕有且有害之有機金屬試劑如 N-苯基硒
酞醯亞胺而為安全的，且便於商業的大量製造。

附註：本業已向 日本 國(地區) 申請專利，申請日期：
1990 年 11 月 13 日

案號： 2-308093

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

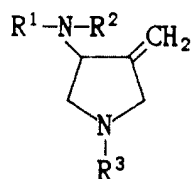
裝

訂

線

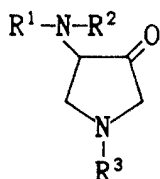
PROCESS FOR PRODUCTION OF 3-AMINO-4-
四、英文發明摘要(發明之名稱: METHYLENEPYRROLIDINE DERIVATIVES)

The present invention relates to processes for the production of exo-methylene compounds of the formula:



wherein R¹ and R³ each is an amino-protecting group, and R² is hydrogen or a lower alkyl,

which is characterized by methylenation of ketones of the formula:



wherein R¹, R², and R³ are the same as defined above.

The process is safe because no unusual and harmful organometallic reagent such as N-phenylselenophthalimide, and convenient for commercial mass production.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

附註：本案已向

國(地區) 申請專利, 申請日期:

案號:

203605

修正
本 年 月 日
補充

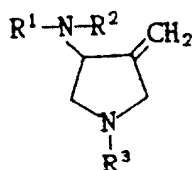
A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

第 80108523 號 「 3-胺基 -4-亞甲基吡咯啉衍生物之製法 」
專 利 案

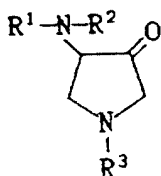
(81年 10月 修正)

1. 一種製備下式外 - 亞甲基化合物之製法：



其中 R^1 和 R^3 各為胺基保護基，而 R^2 為氫或 $C_1 - 4$ 烷基，

其特徵為令下式之對應酮與 $CH_2 X'_2 - Zn$ -路易士酸或 $CH_2 X'_2 - Zn$ -有機金屬化合物，其中 X' 為鹵素，在 $-50^\circ C$ 至 $100^\circ C$ 溫度間反應數分鐘至數小時：



其中 R^1 ， R^2 和 R^3 同上定義。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線