

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ C07D 207/14	(45) 공고일자 1999년11월 15일	(11) 등록번호 10-0230900
(21) 출원번호 10-1997-0063468	(24) 등록일자 1999년08월25일	(65) 공개번호 특 1999-0042604
(22) 출원일자 1997년11월27일	(43) 공개일자 1999년06월 15일	

(73) 특허권자	재단법인한국화학연구소 이서봉 대전광역시 유성구 장동 100번지
(72) 발명자	남근수 대전광역시 유성구 어은동 한빛 아파트 120동 306호 최윤복 경기도 수원시 권선구 곡반정동 236 이화정 경상북도 구미시 원평1동 356 박태호 대전광역시 유성구 전민동 엑스포 아파트 307동1207호 하영환 광주광역시 북구 우산동 559-11 최영주 전라남도 완도군 군외면 불목리 230 장재경 서울특별시 동작구 상도3동 322-9 장수길, 주성민
(74) 대리인	

심사관 : 신동인

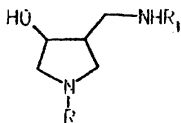
(54) 피롤리딘 유도체 및 그의 제조 방법

요약

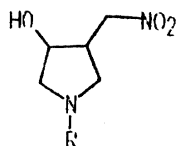
본 발명은 하기 화학식 5의 3-니트로메틸-4-히드록시 피롤리딘 유도체 및 그의 제조 방법과, 3-니트로메틸-4-히드록시 피롤리딘 유도체를 사용하여 하기 화학식 1의 3-아미노메틸 피롤리딘 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

특히, 본 발명은 우수한 향균 작용과 광범위한 향균 스펙트럼을 갖는 신규한 퀴놀론계 화합물을 제조하는데 사용되는 치환기의 제조에 사용되는 화학식 1의 피롤리딘 화합물 및 그의 중간체인 화학식 5의 니트로 화합물을 저비용 및 고수득률로 제조하는 방법에 관한 것이다.

[화학식 1]



[화학식 5]



식 중, R은 벤질, 벤조일, 에틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 또는 t-부틸옥시카르보닐이고, R₁은 수소 또는 t-부틸옥시카르보닐이다.

명세서

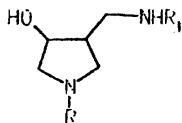
발명의 상세한 설명

발명의 목적

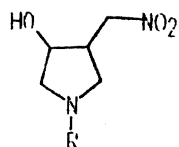
발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 하기 화학식 5의 3-니트로메틸-4-히드록시 피롤리딘 유도체 및 그의 제조 방법과, 3-니트로메틸-4-히드록시 피롤리딘 유도체를 사용하여 하기 화학식 1의 3-아미노메틸 피롤리딘 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[화학식 1]



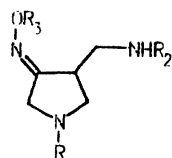
[화학식 5]



식 중, R은 벤질, 벤조일, 에틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 또는 t-부틸옥시카르보닐이고, R₁은 수소 또는 t-부틸옥시카르보닐이다.

우수한 항균 작용과 광범위한 항균 스펙트럼을 갖는 신규한 퀴놀론계 화합물을 제조하는 데 있어서 주요한 치환기로서는 하기 화학식 2의 화합물 (참고 문헌: 35th ICAAC, San Francisco, 1995, Abstract No. F204), 하기 화학식 3의 화합물(참고 문헌: Tetrahedron Letter, 1991, 32, 1566) 등이 사용되고 있다.

[화학식 2]



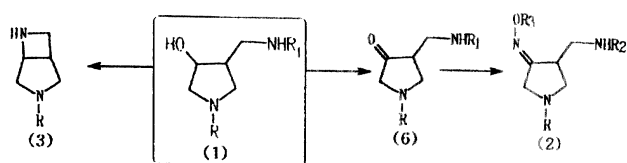
[화학식 3]



식 중, R은 상기 정의한 바와 같고, R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 수소 또는 탄소 원자수 1 내지 3개의 저급 알킬기이다.

화학식 1의 화합물은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이 상기 화학식 2의 화합물과 3의 화합물을 제조하는데 있어서 유용한 중간체이다.

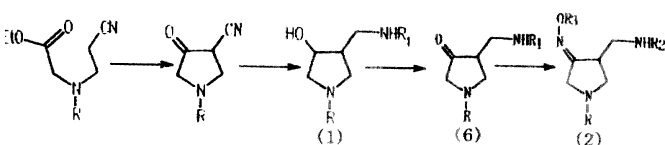
[반응식 1]



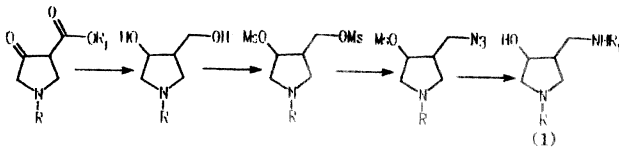
식 중, R, R₁, R₂ 및 R₃은 상기 정의한 바와 같다.

화학식 1의 화합물은 공지의 하기 반응식 2 및 반응식 3에 따라 제조할 수 있으나, 반응식 2에서는 니트릴기의 리튬알루미늄하이드라이드에 의한 환원 공정이 비효율적이고 비경제적일 뿐만 아니라 전 공정의 수득률이 높지 않으며, 반응식 3에서도 에스테르의 리튬알루미늄하이드라이드에 의한 환원 공정이 비효율적이고 비경제적이다.

[반응식 2]



[반응식 3]



식 중, R, R₁, R₂ 및 R₃은 상기 정의한 바와 같다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명자들은 상기 결점을 극복하기 위해 화학식 1의 화합물을 저비용 및 고효율의 경제적인 방법으로 제조할 수 있는 산업적 제법을 개발하고자 예의 연구를 거듭한 결과, 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 환원 공정에서 공지의 반응식 2 또는 반응식 3과 같이 하이드라이드를 사용하지 않고, 촉매와 수소 기체를 사용하여 환원시킬 수 있는 니트로 화합물을 중간체로 경유하는 공정을 개발함으로써, 상기 화학식 2와 화학식 3으로 표시되는 피롤리딘 유도체를 저비용 및 고수득률로 제조할 수 있는 산업적 제조 방법을 드디어 발견하였다.

본 발명의 목적은 3-아미노메틸 피롤리딘 유도체의 제조에 유용한 3-니트로메틸-4-히드록시 피롤리딘 유도체 및 그의 제조 방법을 제공하는 것이다.

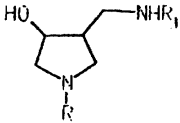
본 발명의 또다른 목적은 3-니트로메틸-4-히드록시 피롤리딘 유도체를 사용하여 3-아미노메틸 피롤리딘 유도체를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 3-아미노메틸 피롤리딘 유도체를 사용하여 아미노케톤 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

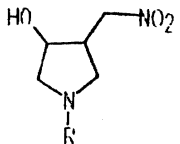
발명의 구성 및 작용

본 발명에 따르면, 우수한 향균 작용과 광범위한 향균 스펙트럼을 갖는 신규한 퀴놀론계 화합물을 제조하는 데 사용되는 치환기의 제조에 사용되는 하기 화학식 1의 피롤리딘 화합물 및 그의 중간체인 하기 화학식 5의 니트로 화합물을 저비용 및 고수득률로 산업적으로 유용하게 제조할 수 있다.

[화학식 1]



[화학식 5]



식 중, R 및 R₁은 상기 정의한 바와 같다.

본 발명에 따른 화학식 5의 니트로 화합물은 3-피롤리딘 유도체 화합물로부터 공지의 방법에 따라 하기 화학식 4의 에폭사이드를 제조한 후, 생성된 에폭사이드를 염기의 존재하에 니트로메탄과 반응시켜 제조할 수 있다.

[화학식 4]

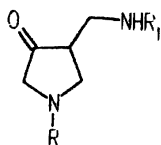


식 중, R은 상기 정의한 바와 같다.

또한, 본 발명에 따라 화학식 1의 아미노알콜 화합물은 상기에서 얻어진 화학식 5의 니트로 화합물의 니트로기를 촉매적 수소화로 환원시키고, 생성 화합물의 4-아미노기를 보호시켜 제조할 수 있다.

본 발명에 따라, 화학식 1의 아미노알콜 화합물의 히드록시기를 산화제로서 옥살릴클로라이드와 디메틸술폭시드를 사용하여 산화시켜 하기 화학식 6의 아미노케톤 화합물을 제조할 수 있다.

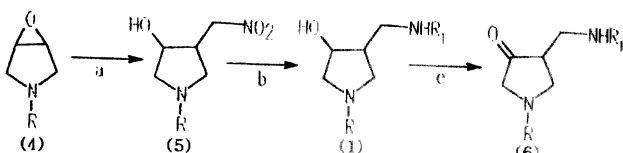
[화학식 6]



식 중, R 및 R₁은 상기 정의한 바와 같다.

다시 말하자면, 본 발명의 방법은 하기 반응식 4에 나타난 바와 같이, 3-피롤린 유도체 화합물로부터 화학식 4의 에폭사이드를 제조한 후 니트로메틸기를 도입하여 화학식 5의 니트로 화합물을 제조하고, 생성 화합물의 니트로기를 환원시켜 화학식 1의 아미노알콜 화합물을 제조하고, 화학식 1의 아미노알콜 화합물의 히드록시기를 산화제로서 옥살릴클로라이드와 디메틸술폭시드를 사용하여 산화시켜 화학식 6의 아미노 케톤 화합물을 제조하는 것을 포함한다.

[반응식 4]



식 중, R 및 R₁은 상기 정의한 바와 같다.

이하 본 발명을 상세히 설명하면 다음과 같다.

공지의 방법 (참고 문헌, Chem. Pharm. Bull. 1993, 41 (1), 132 - 138)에 의하여 얻어진 화학식 4의 에폭사이드 화합물을 디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 헥사메틸포스포아미드, 테트라히드로푸란 등의 반응 용매 중에서 염기의 존재하에 니트로메탄 1.2 내지 2.0 당량과 25 내지 150 °C에서 반응시켜 화학식 5의 니트로 화합물을 85% 내지 95%의 수율로 제조한다 (반응 단계 a). 이 때 사용되는 염기로는 탄산칼륨, 포타슘 플루오라이드, 트리에틸아민, 수소화나트륨, 염기성 알루미늄, 염기성 레진 등이 있으며, 탄산칼륨, 포타슘 플루오라이드 및 수소화나트륨이 바람직하고, 사용량은 1.3 내지 2.5 당량이다.

화학식 1의 아미노알콜 화합물은 상술한 바와 같이 제조한 화학식 5의 니트로 화합물을 메탄올, 아세트산 등의 용액 중에서 25 내지 30 °C의 온도에서 Pd/C 또는 라니 니켈 촉매를 사용하여 수소 기체 존재하에 환원시켜 95% 내지 98%의 고수득률로 제조한다 (반응 단계 b). 이러한 니트로기의 환원 방법은 화학식 1의 아미노알콜 화합물을 제조하기 위해 4-위치의 니트릴기를 하이드라이드를 사용하여 환원시키는 공지의 제조 방법 보다 저비용과 높은 수득률로 아미노알콜 화합물을 얻을 수 있다는 장점이 있다. 이어서, 생성 화합물의 4-아미노기를 벤질, 벤조일, 에틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, t-부틸옥시카르보닐 등의 보호기로 보호한다. 바람직하게는, 메탄올 용매 중에서 화학식 5의 니트로 화합물을 환원시켜 제조한 화합물과 디-t-부틸디카르보네이트 1.0 내지 1.2 당량을 25 내지 30 °C에서 20시간 동안 반응시켜 화학식 1의 아미노알콜 화합물은 95% 내지 98%의 고수득률로 제조할 수 있다.

화학식 1의 화합물로부터 화학식 6의 화합물을 제조하는 방법으로는 화학식의 1의 3-위치의 히드록시기를 산화시키는 데 과량의 산화제를 사용하는 수득률이 낮은 공지의 방법들 (참고 문헌: Bull. Chem. Soc. Jpn. 1983, 56, 914; Chem Pharm. Bull. 1964, 12, 1184; J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 5505; Synthesis. 1981, 165)이 있으나, 본 발명에서는 산화제로서 옥살릴 클로라이드와 디메틸술폭시드를 사용하여 85% 내지 90%의 고수득률로 화학식 6의 화합물을 제조할 수 있다 (반응 단계 c).

이하 본 발명을 실시예를 들어 구체적으로 설명하지만, 본 발명이 이들 실시예에 국한되는 것은 아니다.

[실시예 1]

N-t-부틸옥시카르보닐-(3-니트로메틸-4-히드록시)피롤리딘 (화학식 5)의 제조

60% 수소화나트륨 5 g을 디메틸포름아미드 50 ml에 넣고 0 °C에서 니트로메탄 6 ml를 서서히 가한 후 실온에서 가스의 방출이 멈출 때까지 교반하였다. 가스의 방출이 멈춘 후 N-t-부틸옥시카르보닐-3-아자-6-옥소[3.1.0]헥산 24.6 g을 디메틸포름아미드 50 ml에 녹인 용액을 동일 온도에서 서서히 가한 후 7시간 동안 60 °C의 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물에 200 ml의 물을 가하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 물과 소금물로 2-3회 씻어준 후 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 표제 화합물 19.5 g (88%)을 얻었다.

NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (s, 9H), 2.01 (m, 1H), 3.20 - 3.40 (d, 2H), 3.42 - 3.58 (m, 2H), 4.01 - 4.10 (m, 2H), 4.20 (d, 2H).

[실시예 2]

N-t-부틸옥시카르보닐-(3-니트로메틸-4-히드록시)피롤리딘 (화학식 5)의 제조

탄산칼륨 41 g, N-t-부틸옥시카르보닐-3-아자-6-옥소[3.1.0]헥산 24.6 g 및 니트로메탄 6 ml를 디메틸포름아미드 250 ml에 넣고 80 °C의 온도에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 600 ml의 물을 가하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 물과 소금물로 2-3회 씻어준 후 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 표제 화합물 21.0 g (92%)을 얻었다.

[실시예 3]

N-t-부틸옥시카르보닐-(3-니트로메틸-4-히드록시)피롤리딘 (화학식 5)의 제조

포타슘 플루오라이드 18 g, N-t-부틸옥시카르보닐-3-아자-6-옥소[3.1.0]헥산 24.6 g 및 니트로메탄 6 ml를 디메틸포름아미드 250 ml에 넣고 7시간 동안 60 °C의 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물에 600 ml의 물을 가하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 물과 소금물로 2-3회 씻어준 후 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 표제 화합물 25.0 g (94%)을 얻었다.

[실시예 4]

N-벤질옥시카르보닐-(3-니트로메틸-4-히드록시)피롤리딘 (화학식 5)의 제조

탄산칼륨 41 g, N-벤질옥시카르보닐-3-아자-6-옥소[3.1.0]헥산 26.3 g 및 니트로메탄 6 ml를 디메틸포름아미드 250 ml에 넣고 7시간 동안 80 °C의 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물에 600 ml의 물을 가하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 물과 소금물로 2-3회 씻어준 후 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 표제 화합물 31.0 g (95%)을 얻었다.

NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (s, 9H), 2.03 (m, 1H), 3.15 - 3.20 (m, 2H), 3.38 - 3.45 (m, 2H), 3.50 - 3.54 (dd, 2H), 3.50 - 3.54 (dd, 2H), 4.05 - 4.10 (m, 2H), 4.18 (d, 2H), 7.02 - 7.20 (m, 5H).

[실시예 5]

N-t-부틸옥시카르보닐-[3-(t-부틸옥시카르보닐)아미노메틸-4-히드록시]피롤리딘 (화학식 1)의 제조

메탄올 100 ml와 아세트산 100 ml의 혼합액에 화학식 4의 화합물 19 g을 녹이고 10% Pd/C 0.5 g을 섞은 후 수소하 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드 (Celite pad)하에서 여과하여 Pd/C를 제거하고 메탄올로 여러번 씻었다. 여액을 감압 농축한 후 다시 메탄올 150 ml를 가하고 디-t-부틸디카르보네이트 8 g을 메탄올 20 ml에 녹인 용액을 상온에서 서서히 가하였다. 첨가가 완료된 후 20시간 동안 교반하고 감압 농축하여 메탄올을 제거하였다. 잔류물에 헥산 50 ml를 가하고 0 °C에서 1시간 교반하자 흰색의 고체가 생성되었다. 생성된 고체를 여과하여 헥산으로 씻어준 후 감압 건조하여 표제 화합물 22 g (94%)을 얻었다.

NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (d, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.02 - 2.05 (m, 1H), 3.24 - 3.30 (m, 2H), 3.44 - 3.50 (m, 2H), 3.58 - 3.62 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.54 (bs, 1H), 5.55 (s, 1H)

[실시예 6]

N-t-부틸옥시카르보닐-[3-(t-부틸옥시카르보닐)아미노메틸-4-히드록시]피롤리딘 (화학식 1)의 제조

메탄올 100 ml와 아세트산 100 ml의 혼합액에 화학식 4의 화합물 8.5 g을 녹이고 라니 니켈 0.4 g을 섞은 후 수소 존재하에 실온에서 18시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드하에서 여과하여 라니 니켈을 제거하고 메탄올로 여러번 씻었다. 여액을 감압 농축한 후 다시 메탄올 150 ml를 가하고 디-t-부틸디카르보네이트 4 g을 메탄올 10 ml에 녹인 용액을 상온에서 서서히 가하였다. 첨가가 완료된 후 20시간 동안 교반하고 감압 농축하여 메탄올을 제거하였다. 잔류물에 헥산 50 ml를 가하고 0 °C에서 1시간 교반하자 흰색의 고체가 생성되었다. 생성된 고체를 여과하여 헥산으로 씻어준 후 감압 건조하여 표제 화합물 14 g (96%)을 얻었다.

[실시예 7]

N-t-부틸옥시카르보닐-3-(t-부틸옥시카르보닐)아미노메틸-4-옥소피롤리딘 (화학식 6)의 제조

디클로로메탄 250 ml에 옥살릴클로라이드 6 ml를 가하고 -40 °C로 냉각하였다. 반응 혼합물에 디클로로메탄 30 ml에 디메틸술폭시드 9.9 ml를 녹인 용액을 서서히 가하고 5분간 교반하였다. 동일 온도에서 디클로로메탄 20 ml에 화학식 1의 화합물 20 g을 녹인 용액을 서서히 가한 후 트리에틸아민 44 ml를 2시간에 걸쳐 가하였다. 첨가가 완료된 후 반응 온도를 실온으로 올리고 10분간 교반한 후 반응 혼합물에 디클로로메탄 200 ml와 물 200 ml를 함께 가하였다. 유기층을 분리하고 수층을 디클로로메탄 100 ml로 추출한 후 유기층을 물과 소금물로 씻었다. 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 표제 화합물 18 g (88%)을 얻었다.

NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (d, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.84 (m, 2H), 3.00 - 3.02 (m, 1H), 3.45 - 3.47 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.35 (bs, 1H), 5.60 (s, 1H).

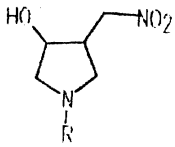
발명의 효과

본 발명에 따르면, 우수한 항균 작용과 광범위한 항균 스펙트럼을 갖는 신규한 퀴놀론계 화합물을 제조하는 데 사용되는 치환기의 제조에 사용되는 피롤리딘 화합물 및 그의 중간체 화합물을 저비용 및 고수익률로 제조할 수 있다.

(57) 청구의 범위**청구항 1**

하기 화학식 5의 화합물.

[화학식 5]



식 중, R은 벤질, 벤조일, 에틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 또는 t-부틸옥시카르보닐이다.

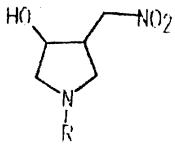
청구항 2

하기 화학식 4의 에폭사이드를 염기의 존재하에 니트로메탄과 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식 5의 니트로 화합물의 제조 방법.

[화학식 4]



[화학식 5]



식 중, R은 벤질, 벤조일, 에틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 또는 t-부틸옥시카르보닐이다.

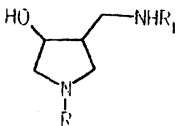
청구항 3

제2항에 있어서, 염기가 탄산칼륨, 포타슘 플루오라이드 및 수소화나트륨, 및 그의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 것인 방법.

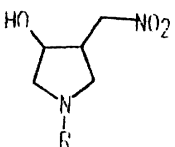
청구항 4

하기 화학식 5의 니트로 화합물을 촉매적 수소화로 환원시키고, 생성 화합물의 4-아미노기를 보호시키는 것을 포함하는 하기 화학식 1의 아미노알콜 화합물의 제조 방법.

[화학식 1]



[화학식 5]



식 중, R은 벤질, 벤조일, 에틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 또는 t-부틸옥시카르보닐이고, R₁은 수소 또는 t-부틸옥시카르보닐이다.

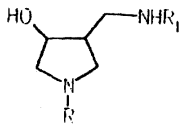
청구항 5

제4항에 있어서, 촉매가 Pd/C 또는 라니 니켈 촉매이고, 보호기가 벤질, 벤조일, 에틸옥시카르보닐, 벤질 옥시카르보닐 또는 t-부틸옥시카르보닐인 방법.

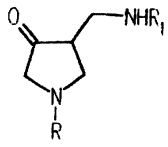
청구항 6

하기 화학식 1의 아미노알콜 화합물의 히드록시기를 산화제로서 옥살릴클로라이드와 디메틸숏폭시드를 사용하여 산화시키는 것을 포함하는 하기 화학식 6의 아미노케톤 화합물의 제조 방법.

[화학식 1]



[화학식 6]



식 중, R은 벤질, 벤조일, 에틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 또는 t-부틸옥시카르보닐이고, R₁은 수소 또는 t-부틸옥시카르보닐이다.