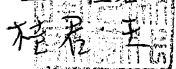


申請日期	70.9.19.
案 號	90122961
類 別	C17D 263/24

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	5-三苯甲氧甲基-噁唑啉酮及其製備方法
	英 文	5-TRITYLOXYMETHYL-OXAZOLIDINONES AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF
二、發明 創作人	姓 名	1) 侯令思沃法 • 樂爾 Hollingsworth, Rawle I. 2) 王桂君 Wang, Guijun 
	國 籍	1) 美國 2) 中國
三、申請人	住、居所	1) 美國密西根州哈司列特木風寨 1222 號 2) 美國康乃狄克州密可詩道 640 號
	姓 名 (名稱)	美國密西根州立大學 Michigan State University
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國密西根州東蘭興
	代 表 人 姓 名	波拉克 • 諾曼 Pollack, Norman

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地 區) 申 請 專 利 ， 申 請 日 期 ： 19.09.00 案 號 09/665,508 ， ☒ 有 ☐ 無 主 張 優 先 權

有 關 微 生 物 已 寄 存 於 ： ， 寄 存 日 期 ： ， 寄 存 號 碼 ：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(01)

名稱：5-三苯甲氧甲基-噁唑啉酮及其製備方法

摘要：

本發明描述一種於單一步驟中直接自旋光性 3-羥基-4-三苯甲氧基丁醯胺製備經保護、較佳為對掌性之 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮的方法。噁唑啉酮係為醫藥工業中的一種重要分子，尤其是在抗微生物劑及行為障礙之領域。

詳細說明：

前後相關申請案參考

無

有關政府贊助研究或發展之陳述

無

發明背景

(1) 發明領域

本發明有關一種自 3-羥基-4-三苯甲氧基丁醯胺製得 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮之單階路徑。本發明尤其有關 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮之對掌性形式的製備。

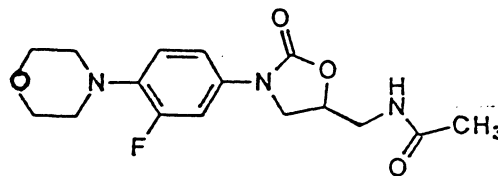
(2) 相關技藝描述

具有光學純度之噁唑啉酮可藉著使用試劑諸如光氣、氯甲酸乙酯及羰基咪唑使連位胺基醇進行羰基化而製得。具有光學純度之 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮之製備一般需要製備對應之具有光學純度的 5-羥甲基噁唑啉酮，之後進行三苯甲基化步驟，以製得 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮。

噁唑啉酮類在藥物發展上顯然係極重要的一類化合物，尤其是抗微生物劑領域中(Diekema, D. J.等人, Drugs 59

五、發明說明 (02)

7-16 (2000))及行為障礙(Brenner,R.等人, Clin. Therapeut. 22 4 411-419 (2000))。尤其具有對抗部分最具抗藥性之人類病原的活性, 包括抗萬古黴素腸球菌、抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌、抗頭孢菌素肺炎鏈球菌及數種顯示抗青黴素性質之有機物(Diekema, D. J.等人, Drugs 59 7-16 (2000))。林若利(Linezoid)(4)係最近建議用以治療抗生素抗藥性菌株之感染的藥物, 尤其是抗萬古黴素者。



4

旋光性 3,4-二羥基丁酸及其 γ -內酯係為對掌性之重要來源。其可於工業量下藉著氧化降解而得自醣類諸如澱粉、乳糖、麥芽糖糊精、纖維素及阿拉伯糖(Hollingsworth, R.I. Biotechnology Annual Review 2 281-291 (1996); Hollingsworth, R.I., J. Org. Chem. 64 7633-7634 (1999))。亦參照 Hollingsworth 之美國專利第 5,292,939 號、第 5,080,107 號、第 5,319,110 號及第 5,374,773 號。對掌性胺基丙烷二醇可藉著旋光性 3,4-二羥基丁酸醯胺之亞異丙基縮醛的霍夫曼(Hoffman)降解而製得(Wang, G.等人, J. Org. Chem. 64 1036-1038 (1999))。

發明概述

本發明有關一種製備 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮之方法, 其包括:

五、發明說明 (03)

(a)於鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物及有機溶劑存在下，將反應混合物中之 3,4-二羥基丁醯胺的 4-三苯甲基醚與鹼金屬或鹼土金屬次鹵酸鹽攪拌於水中以進行反應，而製得 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮；

(b)自有機溶劑中之反應混合物分離該 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮；及

(c)移除該有機溶劑，以製得該 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮。

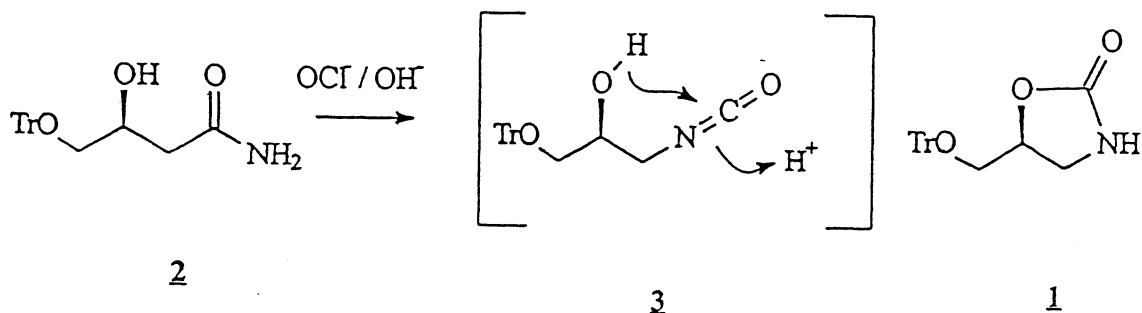
本發明亦有關藉該方法製的之新穎 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮 1。該化合物以對掌性為佳。

發明目的

因此，本發明之目的係提出一種可自醯胺之三苯甲基醚產製新穎之 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮的單階方法。此外，本發明之一目的係提出對掌性產物之製備。此外，本發明之目的係提出一種較先前技藝簡易且經濟之方法，於高產率及純度下產製該產物。參考以下描述可更加明瞭此等及其他目的。

較佳具體實例描述

本發明方法所涉及之反應係如以下流程圖 1 所示。



Scheme 1

五、發明說明 (05)

該胺鹼以吡啶為佳，唯可使用其他胺類諸如三乙胺，以與該反應中所產製之 HCl 或其他酸進行反應。該有機溶劑以二甲基甲醯胺與四氫呋喃之混合物為佳，不含水。該溶劑較佳係藉真空移除，之後使用己烷洗滌乙醚，以移除過量之三苯甲基氯。該溫度係介於約 5° 及 40°C 之間，而壓力係為

大氣壓。該反應係於 24 至 48 小時內完成。隨後使用此三苯甲基醚以形成該喹啉酮。

因此，本發明提出一種經三苯甲基保護、具有光學純度之 5-羥甲基-喹啉酮諸如(S)-5-三苯甲氧基甲基-喹啉酮(1)，其係在簡易之高產率方法中，使用對掌性 3,4-二羥基丁醯胺之 4-O-三苯甲基醚作為起始物質，而自旋光性 3-羥基- γ -丁內酯製得。

因為使用水進行水解之異氰酸酯係為霍夫曼(Hoffman)重排中之中間物質，基本上連位羥基可作為導致環化之親核基，以形成喹啉酮系統。於本發明中，避免使用光氣、氯甲酸乙酯或部分類似之試劑的個別羰基化反應。此係說明於流程圖 1 中，其係經由異氰酸酯 3 產生之(S)-3,4-二羥基丁酸醯胺(2)之 4-三苯甲基醚。

整體程序基本上僅包括兩個步驟，其中僅有一個包括形成喹啉酮 1。第一步驟係自二羥基丁醯胺 2--一種已知之化合物--製備三苯甲基醚。此醯胺係於室溫下使用氨水溶液處理 3-羥基- γ -丁內酯而於定量產率下製得。第二個步驟係於以下條件下進行三苯甲基醚(2)之重排，其中

五、發明說明 (06)

中間體異氰酸酯(3)係經保護以隔離水，使得相鄰之羥基參與，同時保護最終產物以防止鹼水解。使用 2 相溶劑系統——此情況下為四氫呋喃/水——之霍夫曼重排直接產生經保護之羥甲基嘧啶 1，單離產率>90 百分比，而光學純度>99 百分比。此情況表示於基本上 4 步驟中自澱粉、麥芽糖、乳糖或類似 4-經鍵結糖來源合成重要、具光學純度、經保護之 5-(羥甲基)-2-嘧啶酮的極重要經濟性。該三苯甲基可選擇性地移除，使得該羥甲基官能性轉變成各式各樣之取代基。該環氮亦可藉著置換氫而經烷基化或醯化。此兩特徵使其可輕易得到極大範圍之可能藥物候選物。

實施例

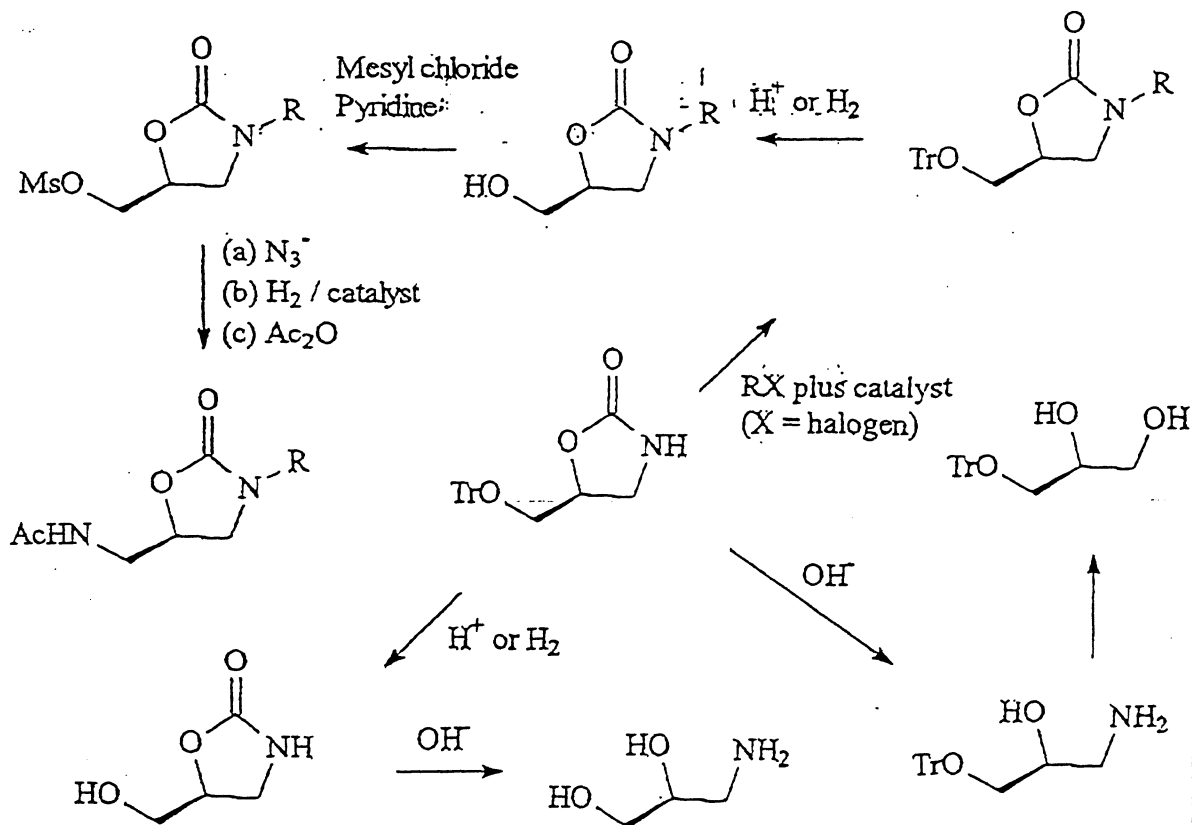
以下係為製備經保護 5-三苯甲氧基甲基-嘧啶酮之步驟。

3-羥基-4-三苯甲氧基丁醯胺(2)之製備:11.9 克(0.10 莫耳)(S)-3,4-二羥基-丁醯胺溶解於 50 毫升四氫呋喃及 50 毫升二甲基甲醯胺中，添加 10 毫升吡啶基，之後為 30.6 克(0.11 莫耳)三苯甲基氯於燒瓶中。使用充填有氯化鈣之乾燥管以排除濕氣。該反應混合物於室溫下攪拌 36 小時。此周期之後，過濾以移除固體。該液體於減壓下濃縮，以移除大部分溶劑。該溶液倒入冰水中，攪拌半小時，自經三苯甲基保護之醯胺移除水層。所得之半結晶狀液體產物於真空下乾燥。使用己烷濕磨以洗除過量之三苯甲基氯。產量係為 33.0 克(91 百分比)。物理數據:熔點 59.0-60.0°C(得自溶劑二氯甲烷:己烷:丙酮=6:3:0.5) $[\alpha]^{25}_D = -53.5^\circ$ (c=0.5,

五、發明說明 (08)

(Mosher's acid))衍生物之 GC 分析，產物之光學純度 >99.9 e.e.。

熟習此技藝者可依習用方式將該 5-三苯甲氧基甲基-噁唑啉酮脫保護(例如氫解或 HBr 處理)，而用以製備重要之 5-乙醯胺甲基噁唑啉酮(如各個專利所述，例如 Pearlman 等人之美國專利第 5,837,870 號)。該羥基可藉任何已知方法轉化成含氮之官能基。此等方法係包括甲磺醯化或甲苯磺醯化，之後使用氮、疊氮化物、苄基胺及其他氮親核劑置換，如以下流程圖 2 所示。



Scheme 2

前文描述僅用以說明本發明，而本發明僅受限於以下申請專利範圍。

四、中文發明摘要(發明之名稱：

5-三苯甲氧甲基-噁唑啉酮及其
製備方法)

本發明描述一種於單一步驟中直接自旋光性 3-羥基-4-三苯甲氧基丁醯胺製備經保護、較佳為對掌性之 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮的方法。噁唑啉酮係為醫藥工業中的一種重要分子，尤其是在抗微生物劑及行為障礙之領域。

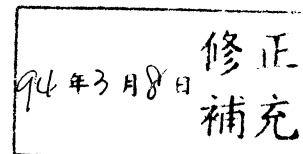
英文發明摘要(發明之名稱：

5-TRITYLOXYMETHYL-
OXAZOLIDINONES AND PROCESS
FOR THE PREPARATION THEREOF)

A method for preparing protected, preferably chiral, 5-trityloxymethyl-oxazolidinone in one step directly from optically active 3-hydroxy-4-trityloxy butyramide is described. Oxazolidinones are an important class of molecules in the pharmaceutical industry especially in the areas of antimicrobials and behavioral disorders.

訂

線



04

其中 Tr 係為三苯甲基(三苯基甲基)。加括弧之化合物(3)係為所假定之異氰酸酯中間體，其不安定且自起始之 3-羥基-4-三苯甲氧基丁醯胺 2 形成 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮(1)之環狀結構。較佳產物係為對掌性(S)-5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮。

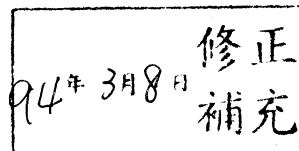
流程圖 1 中，該鹼金屬氫氧化物可為鋰、鈉、或鉀氫氧化物。該鹼土金屬氫氧化物可為氫氧化鈣、或氫氧化鎂。較佳係存有較該醯胺之 4-三苯甲基醚的莫耳數超出 2 至 6 莫耳的 OH^- 。

該次鹵酸鹽(OCl^- 或 OBr^-)亦可為前文針對鹼所討論之鹼金屬或鹼土金屬次鹵酸鹽。該鹼土金屬通常在 OH^- 及 OCl^- 或 OBr^- 皆相同;然而其可相異。

步驟(a)中之反應最佳係使用有機溶劑進行，於反應條件下與水形成 2-相系統。除丁四氫呋喃以外，其他溶劑為二噁烷、丙醇及乙醚。使用有機溶劑之產率較佳，可能因為該產物 1 在形成時即分離於有機溶劑中。該反應係於介於約 10° 及 80° 間之溫度下及大氣壓下進行。該反應係於 $55^\circ - 60^\circ\text{C}$ 下於 6 至 8 小時內完成。

產物 1 藉蒸發或其他方式移除可溶混之有機溶劑及自第二種有機溶劑再結晶而純化。二氯甲烷為佳;然而，其他溶劑有氯仿、己烷、醇或此等之混合物。

步驟(a)中之 3,4-二羥基丁醯胺的 4-三苯甲基醚係藉著過量之三苯甲基氯(以醯胺計之莫耳比 1.1 對 1.5 至 1 為佳)進行反應而製備。可使用其他鹵化物諸如 Br、F 或 I。

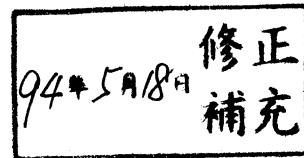


07

甲醇)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm, 7.5-7.20 (m, 15 H), 6.17 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.17 (d, 2H $J=5.7\text{Hz}$), 2.41 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm, 174.8, 143.5, 128.3, 127.5, 126.7, 86.3, 67.4, 39.2. FTIR cm^{-1} 3345, 1667, 1600, 1490, 1448, 1218, 1074, 763, 703.

(S)-5-三苯甲氧基甲基-2-噁唑啉酮(1)之製備: 3-羥基-4-三苯甲氧基丁醯胺 3.61 克(0.01 莫耳)溶解於 30 毫升四氫呋喃中。十五毫升 13 百分比之次氯酸鈉溶液添加於該溶液中，混合物劇烈攪拌，之後添加 1.6 克溶解於 10 毫升水中之氫氧化鈉。反應於 55-60°C 下攪拌 8 小時，之後如 TLC 及 ^1H NMR 光譜所示地完成了重排。該四氫呋喃層與水層分離。水層使用四氫呋喃萃取三次。結合之有機層濃縮以移除溶劑。殘留物攝取於二氯甲烷中，溶液使用硫酸鈉乾燥。經濃縮以再次移除溶劑，得到噁唑啉酮之白色結晶產物(3.4 克，產率 95 百分比)。此粗產物一般不需進一步純化。熔點(溶劑: 氯仿: 己烷: 丙酮 = 6:3:1), 206.0-207.0°C。[α] $^{25}_{\text{D}} = +35.5^\circ$ ($c=1.0$, 甲醇)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm, 7.50-7.20 (m, 15 H), 3.40 (dd, 1H, $J=10.2, 4.5\text{ Hz}$), 3.23 (dd, 1H, $J=10.2, 4.5\text{ Hz}$) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 159.8, 143.4, 128.6, 127.9, 127.2, 86.8, 75.4, 64.2, 42.6. IR cm^{-1} 3272, 1753, 1489, 1448, 1085, 748.5, 705.5. MS (FAB) low res, MH^+ 360.19. HRMS: MH^+ $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_3$, 360.1590, 理論分子量 360.1600。使用氫溴酸 HBr/乙酸脫保護之後，基於(S)-(-)- α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基乙酸(莫瑟酸

(01)

**申請專利範圍：**

- 1、一種製備 5-三苯甲氧甲基-噁唑啉酮之方法，其包括：
 - (a)於鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物及有機溶劑存在下，將反應混合物中之 3,4-二羥基丁醯胺之 4-三苯甲基醚與鹼金屬或鹼土金屬次鹵酸鹽攪拌於水中以進行反應，而製得 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮；
 - (b)自有機溶劑中之反應混合物分離該 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮；及
 - (c)移除該有機溶劑，以製得該 5-三苯甲氧甲基噁唑啉酮。
- 2、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物係為氫氧化鈉。
- 3、如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中該有機溶劑係於步驟(b)中藉分層而自水分離。
- 4、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該有機溶劑係藉蒸發移除。
- 5、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟(c)之後，該 5-三苯甲基-甲基噁唑啉酮係藉著於乾燥劑存在下溶解於二氯甲烷中，之後移除該二氯甲烷而純化。
- 6、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟(a)中之 3,4-二羥基丁醯胺之 4-三苯甲基醚係藉著過量之三苯甲基氯與 3,4-二羥基丁醯胺於有機中於胺鹼存在下進行反應，產生 4-三苯甲基醚，其以水洗除，而藉溶劑萃取移除過量之三苯甲基氯。

(02)

- 7、 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該 5-三苯甲氧甲基-噁唑啉係旋光純的。
- 8、 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該有機溶劑係為四氫呋喃。
- 9、 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該有機溶劑係為二噁烷。
- 10、 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中次鹵酸鹽係為次氯酸鹽。
- 11、 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該次鹵酸鹽係為次溴酸鹽。
- 12、 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該有機溶劑係為水不溶性醇。
- 13、 5-三苯甲氧甲基-噁唑啉酮。