

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4018979号

(P4018979)

(45) 発行日 平成19年12月5日(2007. 12. 5)

(24) 登録日 平成19年9月28日(2007. 9. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 263/24 (2006. 01)

C O 7 D 263/24

C O 7 F 5/04 (2006. 01)

C O 7 F 5/04

C

請求項の数 10 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2002-529079 (P2002-529079)	(73) 特許権者	594114134
(86) (22) 出願日	平成13年7月19日(2001. 7. 19)		ミシガン ステイト ユニバーシティー
(65) 公表番号	特表2004-509878 (P2004-509878A)		アメリカ合衆国 ミシガン州 イーストラ
(43) 公表日	平成16年4月2日(2004. 4. 2)		ンシング 48824 アドミニストレイ
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/022904		ション ビルディング238
(87) 国際公開番号	W02002/024669	(74) 代理人	100066692
(87) 国際公開日	平成14年3月28日(2002. 3. 28)		弁理士 浅村 皓
審査請求日	平成15年3月18日(2003. 3. 18)	(74) 代理人	100072040
(31) 優先権主張番号	09/666, 061		弁理士 浅村 肇
(32) 優先日	平成12年9月19日(2000. 9. 19)	(74) 代理人	100102897
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 池田 幸弘
		(74) 代理人	100088926
			弁理士 長沼 暉夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-ヒドロキシメチル2-オキサゾリジノンおよび新規中間体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノンの製造方法であって、

(a) 溶媒中の3,4-ジヒドロキシブチラミドの3,4-環状ボロン酸エステルを水溶液中のアルカリ金属またはアルカリ土類金属次亜ハロゲン酸塩と反応させて、5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノンを生成し、

(b) 反応混合物から5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノンを分離することを含んでなる、上記方法。

【請求項 2】

上記ステップ (a) が、溶媒中の3,4-環状ボロン酸エステルを、反応混合物としての水溶液中の次亜ハロゲン酸塩および塩基と反応させて、5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノンを生成するステップからなる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

上記ステップ (a) が、溶媒中の3,4-環状ボロン酸エステルを、アルカリ土類金属またはアルカリ金属水酸化物の存在下、水溶液中のアルカリ金属またはアルカリ土類金属次亜ハロゲン酸塩と反応させて、5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノンを生成するステップからなる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

3,4-ジヒドロキシブチラミドおよび5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノンが光学的に純粋である、請求項 1、2 または 3 に記載の方法。

【請求項 5】

アルカリ金属水酸化物が水酸化ナトリウムである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

次亜ハロゲン酸塩が次亜塩素酸塩である、請求項 1、2、3、4 または 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

揮発性酸をメタノールを含む反応混合物に加えて、トリメチルボロン酸エステルを反応混合物から気化することができるようにする、請求項 1、2、3 または 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

次亜ハロゲン酸塩がボロン酸エステル 1 に対して 2-6 のモル比である、請求項 1、2、3 または 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 9】

アルカリ金属がリチウム、ナトリウム、カリウム、およびそれらの混合物からなる群から選択され、アルカリ土類金属がマグネシウムおよびカルシウム、およびそれらの混合物からなる群から選択され、次亜ハロゲン酸塩が次亜塩素酸塩および次亜臭素酸塩からなる群から選択される、請求項 1、2、3 または 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

10° ~ 50°C の温度で行う、請求項 1、2、3 または 4 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

20

【0001】

(関連出願に対するクロス・リファレンス)

なし

【0002】

(アメリカ合衆国の後援による研究または開発に関する声明)

なし

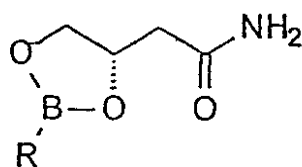
【0003】

(発明の背景)

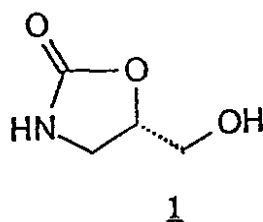
(1) 発明の分野

本発明は、3,4-ジヒドロキシブチラミドの新規な環状ボロン酸エステルから 5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノン 1 の調製を含んでいる。出発エステルは、式

30



(式中、R は非妨害基である) を有する。好ましいオキサゾリジノンは、式



40

を有する。

【0004】

(関連技術の説明)

光学的に純粋な 5-ヒドロキシメチル-オキサゾリジノンは、ホスゲン、エチルクロロホルメート、およびカルボニルイミダゾールのような試薬を用いる 3-アミノ-1,2-ジヒドロキ

50

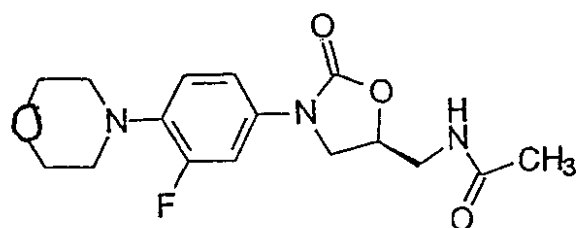
シプロパン(3-アミノ-1,2-プロパンジオール)のカルボニル化によって得ることができる。このカルボニル化反応を電気化学的に行うこともできる。いずれにせよ、光学活性なアミノ-ジオールの調製方法を発明しなければならず、且つカルボニル化段階を行わなければならない。隣位アミノアルコールからオキサゾリジノンの合成の一般的方法:

【0005】

1. 接触酸化 - Bartolo Gabriele, Giuseppe Salerno, Donatella Brindisi, Mirco Costa, and Gian Paolo Chiusoli, Organic Letters 625-627 (2000)-「2-アミノ-1-アルコールの直接パラジウム接触酸化的カルボニル化による2-オキサゾリジノンの合成」;
2. ジエチルカーボネート - Danielmeier, K., Steckhan E.-「(R)-5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノンおよび(S)-5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノン、および幾つかの誘導体への効率的経路」, Tetrahedron-Asymmetr 6: (5) 1181-1190 (1995年5月);
3. カルボニルジイミダゾール - Warmerdam EGJC, Brussee J., Vandergen A., Kruse, C.G., 「光学活性β-遮断薬の調製における中間体である(R)-5-(ヒドロキシメチル)-3-イソプロピルオキサゾリジン-2-オンおよび(S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-イソプロピルオキサゾリジン-2-オンの合成」, Helv Chim Acta 77: (1) 252-256 (1994);
4. Eckert, H., Forster, B., 「トリホスゲン、結晶性のホスゲン代替品」, Angew. Chem. Int. Ed. 26: (9) 894-895 (1987年9月); および Seneci, P., Caspani, M., Ripamonti F., Ciabatti, R., 「オキサゾリジン-2-オンおよび関連複素環の合成および抗微生物活性」, J. Chem. Soc. Perk T 1 (16) 2345-2351 (1994年8月21日)。

【0006】

オキサゾリジノンは、特に抗菌薬 (Diekema, D. J., et al., Drugs 59 7-16 (2000)) および行動障害 (Brenner, R., et al., Clin. Therapeut. 22 4 411-419 (2000)) の分野での薬剤開発における極めて重要な種類の化合物として現れた。それらは、バンコマイシン耐性エンテロコッカス、メチシリン耐性Staphylococcus aureus、セファロスポリン耐性Streptococcus pneumoniae、およびペニシリン耐性を示す数種類の生物など耐性が大きいヒト病原体の幾つかに対して特に活性である (Diekema, D. J., et al., Drugs 59 7-16 (2000))。下記の式を有するリネゾリドは、抗生物質耐性菌株、特にバンコマイシンに耐性の菌株による感染症の治療の承認を受ける目的で最近推薦された。



【0007】

光学的に活性な3,4-ジヒドロキシ酪酸および3-ヒドロキシ-γ-ラクトンは、キラリティーの重要な供給源である。それらは、澱粉、ラクトース、マルトデキストリン類、セルロースおよびアラビノースのような炭水化物から酸化分解によって商業的量で得ることができる (Hollingsworth, R.I. Biotechnology Annual Review 2 281-291 (1996); Hollingsworth, R.I., J. Org. Chem. 64 7633-7634 (1999))。Hollingsworthの米国特許第5,292,939号、第5,808,107号、第5,319,110号、および第5,374,773号明細書も参照されたい。3,4-ジヒドロキシブチラミドは酸とラクトンから容易に調製することができるが、アミドは、4-ヒドロキシル基による妨害のため、Hofmann反応に直接付することはできない。

【0008】

本発明は、この基のマスキングおよび次にアンマスキングの方法を提供する。アンマスキングが変換中に起こるこれを行う方法は、極めて重要である。これは、本明細書では、ボロン酸エステルを用いて行う。

【0009】

10

20

30

40

50

(発明の概要)

本発明は、5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノンの製造方法であって、

(a) 3,4-ジヒドロキシブチラミドの3,4-環状ボロン酸エステルをアルカリ金属またはアルカリ土類金属次亜ハロゲン酸塩、アルカリ土類またはアルカリ金属水酸化物と反応させて、5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノンを生成し、

(b) 反応混合物から5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノンを分離することを含んでなる、上記方法に関する。

【0010】

本発明は、5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノンの製造方法であって、

(a) 反応混合物中で3,4-ジヒドロキシブチラミドを溶媒中のRボロン酸と反応させて、環状ボロン酸エステルを生成し、但し、Rは1-20個の炭素原子を有するアルキルまたはアリール基であり、

(b) 反応混合物としての水溶液中で環状ボロン酸エステルを次亜ハロゲン酸塩および塩基と反応させて、5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノンを生成し、

(c) 反応混合物から5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノンを分離することを含んでなる、上記方法にも関する。

【0011】

この方法の他の利点は、ボロン酸エステルを形成する条件は余り厳密ではなく、わずかな量の水は許容することができることである。この方法のもう一つの利点は、アミドのカルボニル断片は転位の際に失われず、オキサゾリジノン環にカルボニル基として保持されることである。これは、保護されたジヒドロキシブチラミドがHofmann転位によってオキサゾリジノンを直接生成する唯一の例である。この方法では、多段階工程が単純な1ポット工程に縮小される。

【0012】

本発明は、Hofmannおよび関連反応、例えばCurtius、Lossen、BeckmanおよびSchmidt反応のような電子不足窒素原子種が形成して転位を生じて本明細書に記載の生成物が得られる反応に関与することから、好ましくない位置にある遊離ヒドロキシル基をブロックする方法を提供する。

【0013】

本発明は、特に、Hofmann反応における関与するヒドロキシル基をブロックして、別個のデブロッキングの手順を必要とせずに所望の変換の経路中にデブロッキングするようにする方法を提供する。

【0014】

(目的)

本発明の目的は、5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノン、例えば(S)-5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノン (1)を、3,4-ジヒドロキシブチラミドから複雑な保護/脱保護の手順を行う必要なしに、且つ別個のカルボニル化工程を行う必要なしに、全くの高収率で製造することである。

【0015】

本発明のもう一つの目的は、経済的であり且つ比較的行きやすい方法を提供することである。これらおよび他の目的は、以下の説明を参照することによって次第に明らかになるであろう。

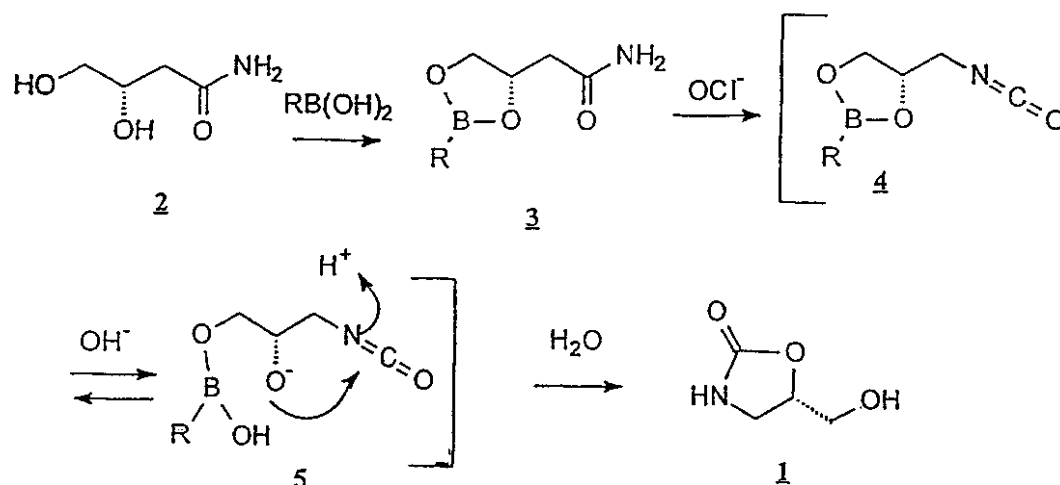
【0016】

(好ましい態様の説明)

光学的に純粋な3,4-ジヒドロキシブチラミドの芳香族または脂肪族ボロン酸エステルは、Hofmann転位による単一段階で転換されて、光学的に純粋な5-ヒドロキシメチル-オキサゾリジノンを直接生成する。保護されたアミノ-ジオールは、他の保護された3,4-ジヒドロキシブチラミドについて以前に記載されているように得られない(Wang, G., et al., J. Org. Chem. 64 1036-1038 (1999))。ホスゲン、エチルクロロホルメートまたは何か類似の試薬を用いる別個のカルボニル化反応は、行う必要がない。

【0017】

新規な方法は、下記のように工程図1に示される。



工程図1

(式中、Rは非妨害基である)。

【0018】

この方法は、本質的に2段階のみを包含する。第一段階は、ジヒドロキシブチラミド 2 からボロン酸エステル (3) の調製である。このアミドは、3-ヒドロキシ- γ -ブチロラク톤をアンモニア水で室温にて処理することによって定量的に得られる (Wang and Hollingsworth, J. Org. Chem. 64 1036-1038 (1999))。第二段階は、Hofmann条件下でのエステルの転位であり、中間体の環状ボロン酸エステルイソシアネート 4 が開環形態 5 となり、隣接ヒドロキシル基を反応に参加させる。水および水不混和性有機溶媒の好ましい2相系により、最終生成物を塩基加水分解から保護する。これにより、ヒドロキシメチルオキサゾリジノン 1 が、>90% の単離収率および>99% の光学純度で直接得られる。これは、澱粉、マルトース、ラクトースまたは同様な4位で連結した炭水化物供給源から本質的に3-4段階で重要な光学的に純粋な5-(ヒドロキシメチル)-2-オキサゾリジノンの合成における大きな節約である。

【0019】

アルカリ金属は、ナトリウムまたはカリウムまたはリチウムであることができる。アルカリ土類金属は、カルシウムまたはマグネシウムであることができる。次亜ハロゲン酸塩は、ボロン酸エステルに対して好ましくは2-6対1の過剰量で用いられる。OCl- が好ましいが、次亜臭素酸塩を用いることもできる。

【0020】

溶媒は、水/有機溶媒の2相系である。好ましい有機溶媒は、テトラヒドロフランまたはエーテル ジオキサン、アルコールである。溶媒を留去し、揮発性酸をメタノールに溶解したものを加えて、その揮発性トリメチルエステルとして形成したボロン酸を除去する。反応の温度は、約10°~50°Cである。

【0021】

ボロン酸は、好ましくは1-20個の炭素原子を有するアルキルまたはアリールであるR基を有する。他の非妨害基を、それらが反応に関与しない限り用いることができる。

【0022】

例

(S)-5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノン 1 の調製

調製および単離の典型的な手続き: 3,4-ジヒドロキシブチラミドのフェニルボロン酸エステル0.5gを、THF 20mlに溶解した。この溶液に、13%次亜塩素酸ナトリウム10mlを加え

た。混合物を室温で12時間攪拌したところ、転位はNMR分光法によって示されるように完全であった。次に、反応混合物を濃縮し、2N HCl 1mlおよびメタノール100mlをフラスコに加えた。混合物を、ロータリーエバポレーターにて蒸発乾固した。このメタノールの添加および留去を3回繰り返し、ボロン酸を総て留去した。残渣を、アセトンで数回抽出した。抽出物を合わせて、再度濃縮し、総ての溶媒を留去した。次に、残渣をジクロロメタンと水の混合物中で分配した。水層を濃縮し、5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノンを淡褐色固形生成物として得た。収率：0.27g (93.8%)。この粗製材料は、エタノールとジクロロメタンから再結晶することによって精製することができる。融点89.0-90.0°C。M^{H+} : 118.16。 ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ ppm: 4.70 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H, J=12.4, 3.6Hz), 3.64 (m, 2H), 3.44 (dd, J=8.7, 6.6Hz)。 ¹³C NMR (75MHz, CD₃OD), δ ppm: 162.4, 78.6, 63.5, 42.8。FTIR,波数, cm⁻¹ 3309, 1734, 1437, 1247, 1084, 1029, 771。α²⁵_D=38.4,エタノール, c=1.35, α²⁵_D=48.4,メタノール, c=0.5。Lit²⁰ α²⁵_D=39° エタノール, c=2.7, α²⁰_D=48, c=1.0,メタノール。この化合物の光学的純度は、(S)-(-)-α-メトキシ-α-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸誘導体のGC分析によって測定したところ、>99.9% e.e.であった。

【0023】

上記説明は本発明の単なる例示であり、本発明は特許請求の範囲のみによって制限されるものと解釈される。

フロントページの続き

- (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、ウッドウインド トレイル 1222
- (72)発明者 ワン、グイジュン
アメリカ合衆国 コネチカット、ニュー ヘイブン、 ブラッドリー ストリート 139、アパ
ートメント エイ

審査官 中木 亜希

- (56)参考文献 特開平11-171875 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 263/REGISTRY(STN)
CAplus(STN)
CAOLD(STN)