

A4
C4

申請日期	88.3.20
案號	88104788
類別	發明

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 I224594

一、發明 名稱	中文	異噁唑烷二酮化合物之製法
	英文	PRODUCTION METHOD OF ISOXAZOLIDINEDIONE COMPOUND
二、發明 人	姓名	1. 安藤公司 2. 鈴木正暢
	國籍	日本
三、申請人	住、居所	1. 日本國大阪府高槻市紫町 1 番 1 號 日本煙草產業股份有限公司 醫藥總合研究所內 2. 日本國埼玉縣朝霞市北原一丁目 12 番 27 號 克雷德魯北原 303
	姓名 (名稱)	日本煙草產業股份有限公司
三、申請人	國籍	日本
	住、居所 (事務所)	日本國東京都港區虎之門 2 丁目 2 番 1 號
三、申請人	代表人 姓名	水野勝

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：

日本國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權
1998 年 3 月 30 日特願平 10-104098 (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)

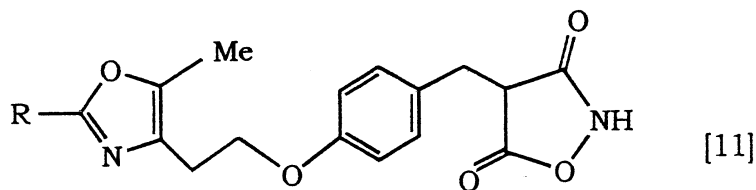
裝訂線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

[技術領域]

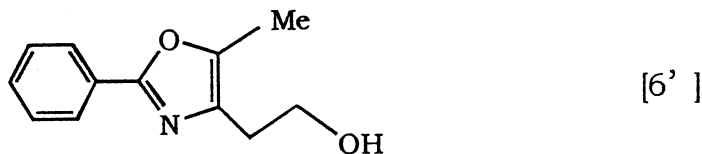
本發明為有關一種用作糖尿病治療劑之式[11]化合物之新穎製法，



(式中，R 為任意經取代之芳族烴基，任意經取代之脂環族烴基，任意經取代之雜環基或任意經取代之縮合雜環基)，及製造此化合物[11]之中間物之製法。

[背景技藝]

用作糖尿病治療劑之上述化合物[11]，其中間物及其製法，已揭示於 WO95/18125 號說明書，且中間化合物[6']及其製法已特別揭示於醫藥化學雜誌 (Journal of Medicinal Chemistry)，1992 年，35 卷，14 期，2625 頁。



然而，此等習知製法需要許多步驟，且最後產物及其中間物之產率，均未令人滿意。此外，各步驟所用之溶劑、鹼、催化劑等，雖足以供實驗量使用，但實用上仍具困難性，不能用於產業上製造。

[發明揭示]

因此，已針對各步驟進行諸多嘗試以解決此等難題。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

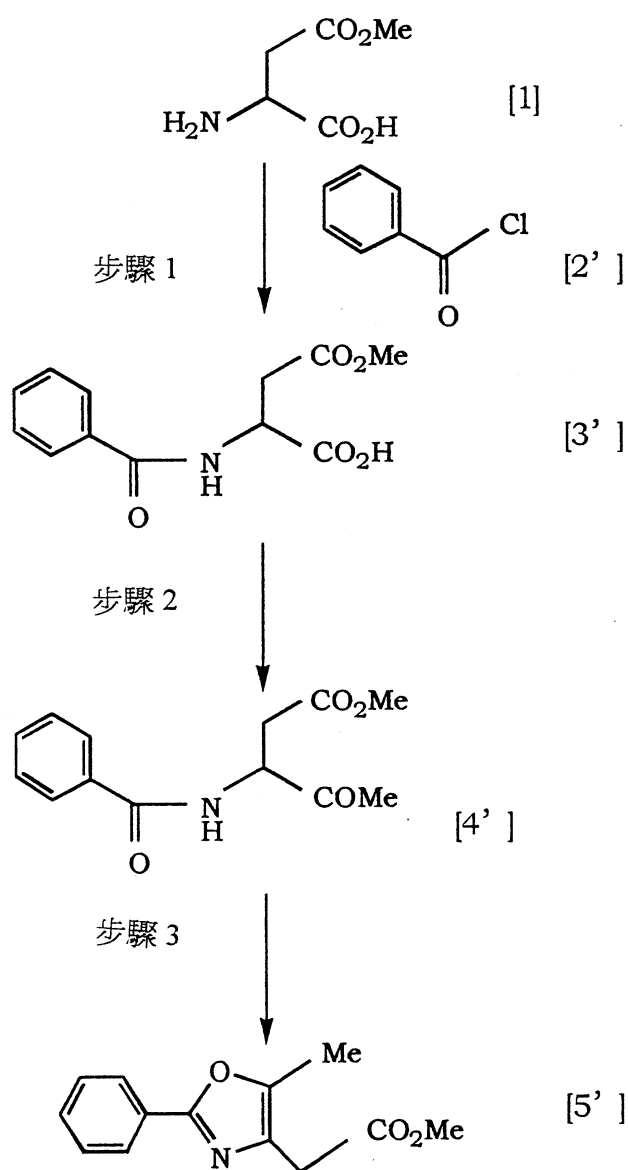
訂

象

五、發明說明(2)

詳言之，醫藥化學雜誌，1992年，35卷，14期，2625頁所揭示方法(後文稱作A方法)中之步驟1-4(與本發明方法最類似之製法)被列入考慮。

於A方法中，例如，化合物[6'] (式中，R為苯基)，係本發明中間物之一，依下述步驟1至4製造。

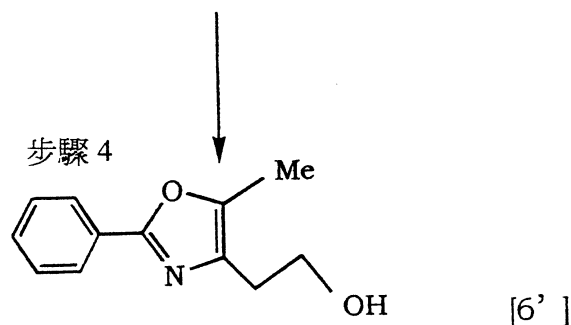


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

後

五、發明說明 (3)

步驟 1

根據 A 方法，化合物 [1] 與化合物 [2']，於二氯甲烷中在三乙胺存在下反應，獲得化合物 [3']。此處用作溶劑之二氯甲烷，於產業製造上未能實施，因大量使用後依法規定無法排放。本發明人已發現一種既安全又經濟之水性溶劑 (特別是水)，亦能用於此反應而解決此難題。意外地，無機鹼如碳酸鉀、碳酸鈉等，於此處用作鹼，亦發現能增加產率至 92 至 97%。結果，與習知方法比較，產率可增加 10%。

步驟 2 及步驟 3

根據 A 方法，化合物 [3'] 於 10 當量乙酸酐中，在 6 至 7 當量三乙胺之存在下，用二甲胺基吡啶進行反應，獲得化合物 [4']。然而，需要後處理步驟，以獲得化合物 [4']，包括加水至溶劑、乙酸酐中，使之轉化成乙酸，接著予以單離及純化。此後處理步驟需要長時間，於其間所獲得之化合物 [4'] 變成部分分解。本發明人乃進行深入研究以解決由後處理步驟引起之問題，同時增進產率。結果發現事先加後續步驟中需要量 (約 4 當量) 之乙酸酐，並使用二甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(4)

胺吡啶於甲苯溶劑，於 0.25 當量 N-甲基嗎啉存在下，可獲得化合物[4']。所得之化合物[4']可用於接續步驟，毋須單離或純化，及使用對-甲苯磺酸單水合物使化合物[4']進行環化，可以高產率(95 至 97%)製得化合物[5']。於是，與 A 方法比較，化合物[5']之產率可增加約 40%。

於 A 方法之步驟 3 中所用之磷酰氯(POCl_3)為具高腐蝕性之毒性物質，因此其使用受到相當限制，於產業利用上有很大的問題。本發明人發現對-甲苯磺酸單水合物能安全且容易使用，因而發現於產業上可利用之製法。

步驟 4

根據 A 方法，化合物[5']與氫化鋁鋰(LiAlH_4)於乙醚中反應得化合物[6']。此處所用之 LiAlH_4 及乙醚均極易燃，於產業上使用時有安全性問題。本發明人已能解決此問題，乃用硼氫化鈉(NaBH_4)及四氫呋喃，以及用甲醇作還原促進劑(活化劑)，而建立無產業上問題之獲得化合物[6']之方法。

意外地，亦發現此方法不僅能解決安全性問題，亦增加產率 85 至 95%。因此，與 A 方法比較，能增加產率。

自化合物[6']獲得最後化合物[11']之方法，以 WO95/18125 號所揭示之方法(此方法於後文稱作 B 方法)最類似本發明之方法。本發明人具體考慮 B 方法。

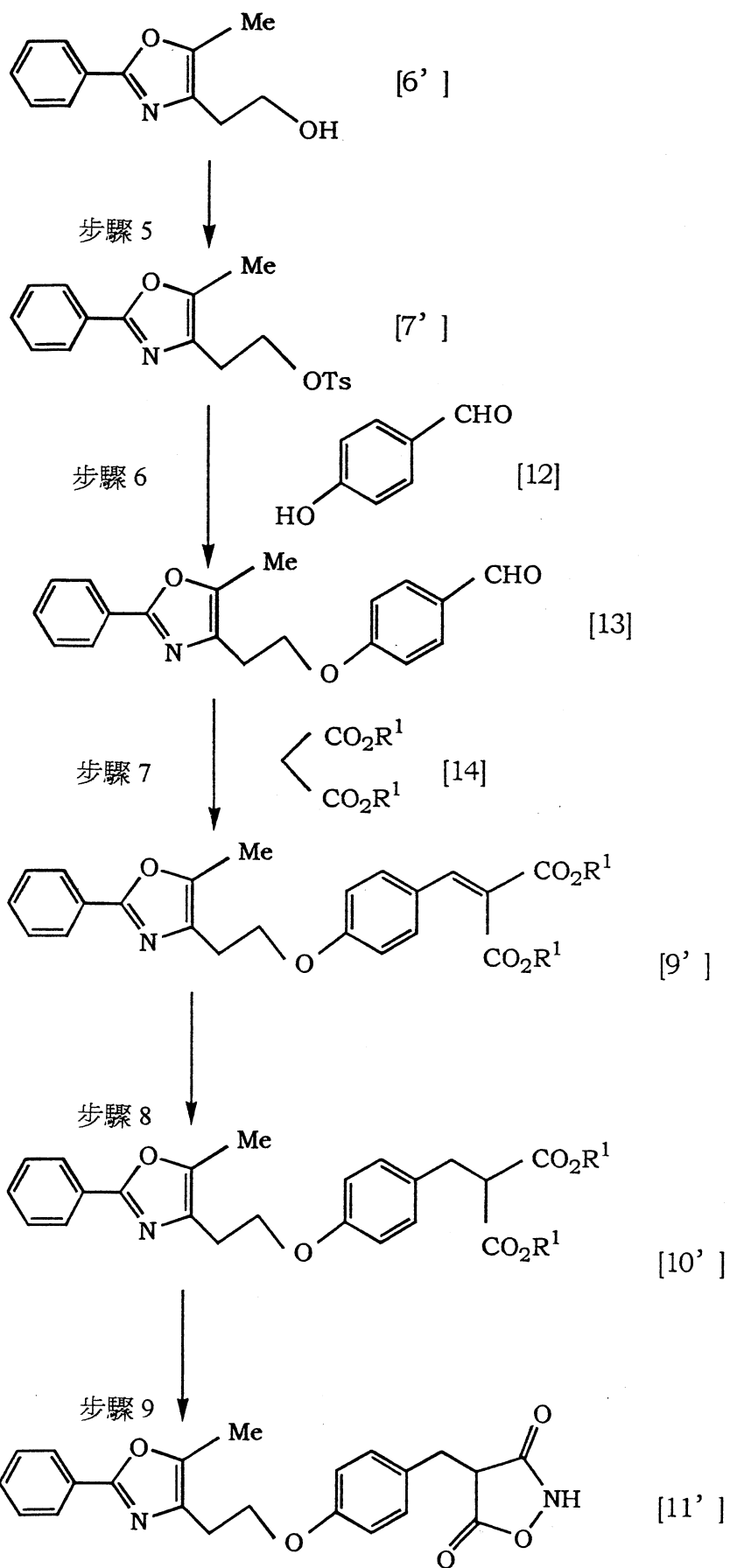
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (5)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (6)

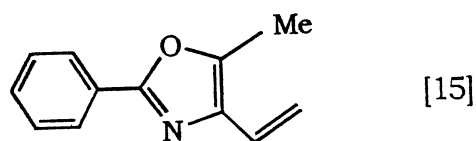
(式中， R^1 為低級烷基)。

步驟 5

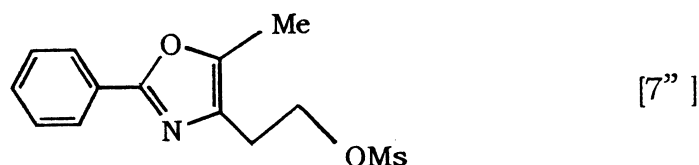
根據 B 方法，化合物 [6'] 與對-甲苯磺醯氯 (TsCl)，於有吡啶存在之二氯甲烷中反應得化合物 [7']。

此處用作溶劑之二氯甲烷，如 A 方法之步驟 1 所述，若大量使用，則廢物排放大受限制，未能於產業製造上實施。本發明人已發現此化合物亦能於具安全性之甲苯中有效反應，因而解決此問題。

至於產率，B 方法除了目的化合物 [7'] 以外，附帶有化合物 [15'] 之副產物，會降低目的化合物 [7'] 之產率。



為解決此問題，用 WO95/18125 號說明書中一般例示之方法，但實際上未揭示作實例。詳言之，以甲磺醯基代替甲苯磺醯基作為脫離基。亦即，甲磺醯氯 (MsCl) 代替 TsCl，與化合物 [6'] 相反應，意外獲得目的化合物 [7'']，產率 99 至 100%。



步驟 6 及步驟 7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

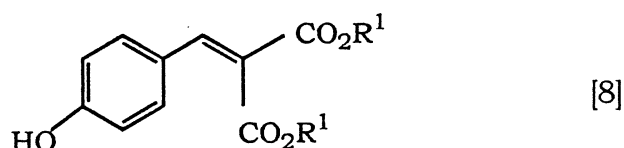
裝

訂

象

五、發明說明 (7)

於 B 方法中，化合物 [7'] 與 4-羥基苯甲醛 [12] 反應，獲得化合物 [13]，此化合物 [13] 又與丙二酸衍生物 [14] 反應，獲得化合物 [9']。於此步驟，化合物 [13] 極不安定，由化合物 [7'] 獲得化合物 [9'] 之產率為 65%，全然未能令人滿意。本發明人乃事先自化合物 [12] 及化合物 [14] 合成化合物 [8]，以增加產率，



(式中， R^1 之定義如上述)，使所得化合物與化合物 [7''] 反應，發現能以高產率 (80 至 85%) 獲得化合物 [9']。

步驟 8 及步驟 9

於 B 方法中，化合物 [9'] 於氫大氣壓下，用催化劑進行還原，獲得化合物 [10']，此化合物 [10'] 與羥胺於無水酒精中反應，獲得最後目的化合物 [11']。根據此步驟，最後化合物之產率 (約 40%) 未能令人滿意。為增加產率，本發明人未單離化合物 [10']，而使此化合物與羥胺，於四氫呋喃、水及酒精之混合溶劑中，在鹼 (如，碳酸鉀、碳酸鈉或甲醇鈉) 之存在下，以高產率 (80%) 獲得目的化合物 [11']。

雖然前述係有關自化合物 [6'] 製造化合物 [11'] 之方法，但當然此化合物 [6'] 亦可用於製造下述化合物 [16]：

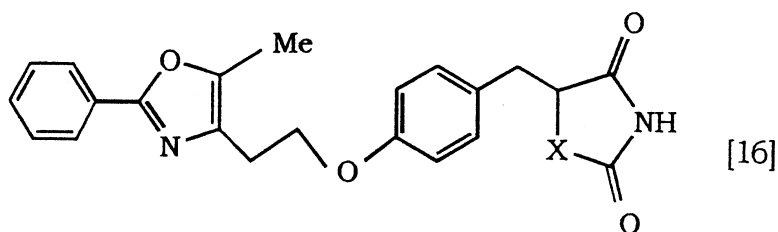
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

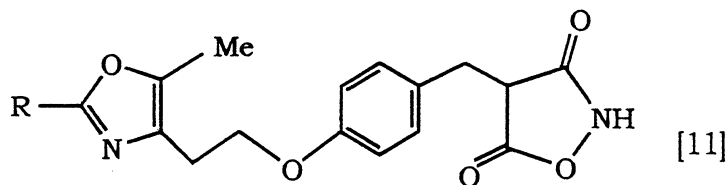
五、發明說明(8)



(式中，X 為氧原子或硫原子)。

如上述，本發明人詳研各步驟之問題，以期增加目的化合物之產率，及建立足堪產業製造之方法，而發現於各步驟使用上述溶劑、鹼、催化劑等，可以高產率製造目的化合物，且亦為產業上可實施之製法，因而完成本發明。亦即，本發明提供下述(1)至(7)。

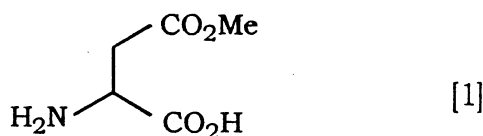
(1)一種式[11]異噁唑烷二酮化合物或其鹽之製法，



(式中，R 為任意經取代之芳族烴基、任意經取代之脂環族烴基、任意經取代之雜環基或任意經取代之縮合雜環基)，

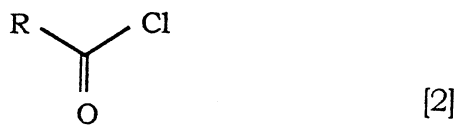
該製法包括下述步驟：

(a)使化合物[1]或其鹽：

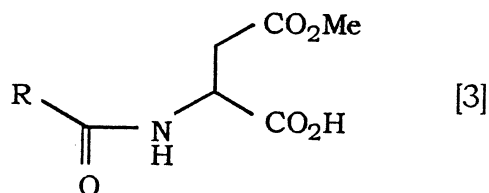


五、發明說明(9)

與式[2]化合物：

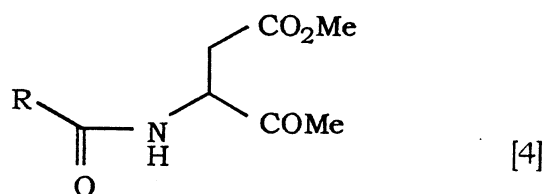


(式中，R之定義如上述)，於無機鹼存在下在水性溶劑中反應，獲得式[3]天冬氨酸酯衍生物：



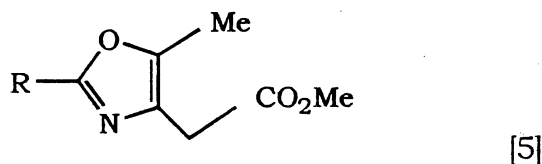
(式中，R之定義如上述)；

(b)使此化合物與乙酸酐，使用二甲胺吡啶作催化劑，於鹼之存在下反應，接著加熱進行脫羧基反應，獲得式[4]化合物：



(式中，R之定義如上述)；

(c)未單離此化合物之下，添加對-甲苯磺酸，獲得式[5]噁唑乙酸酯衍生物：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

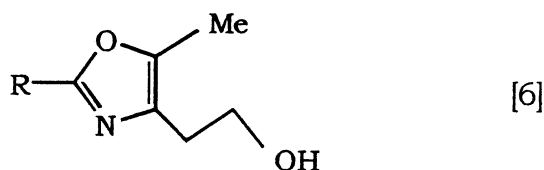
訂

象

五、發明說明 (10)

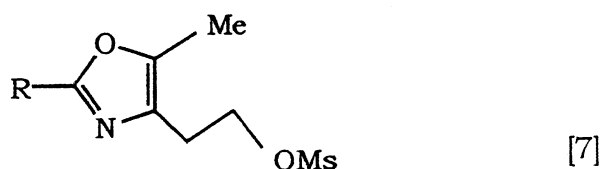
(式中，R 之定義如上述)；

(d)使此化合物於四氫呋喃中，以 NaBH_4 作還原劑及甲醇作活化劑之存在下，進行還原，獲得式[6]嘓唑乙醇衍生物：



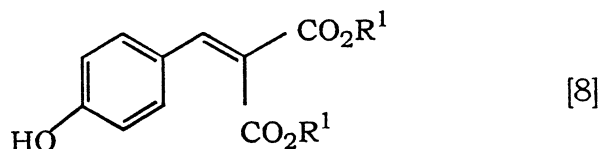
(式中，R 之定義如上述)；

(e)使此化合物與甲磺醯氯，於甲苯中，以三乙胺作為鹼催化劑之存在下，反應獲得式[7]甲磺酸酯衍生物；



(式中，R 之定義如上述)；

(f)使此化合物與式[8]化合物，



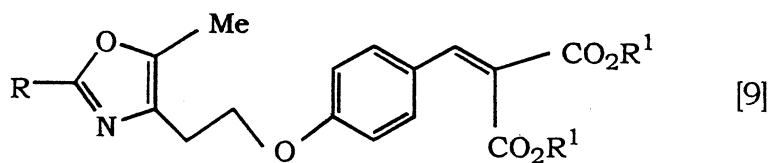
(式中， R^1 為低級烷基)，於碳酸鉀存在下，及以季鉍鹽或叁[2-(2-甲氧乙氧基)乙基]胺作催化劑，反應獲得式[9]亞苯甲基衍生物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

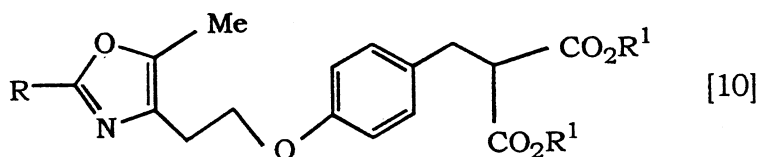
象

五、發明說明 (11)



(式中，R 及 R¹ 之定義悉如上述)；

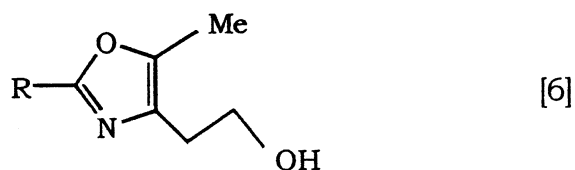
(g)使此化合物於氫大氣壓下還原，獲得式[10]丙二酸衍生物：



(式中，R 及 R¹ 之定義悉如上述)；及

(h)使此化合物與脛胺，於鹼存在下反應。

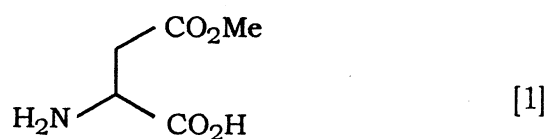
(2)一種式[6]噁唑乙醇衍生物或其鹽之製法；



(式中，R 之定義如上述)，

該製法包括下述步驟：

(a)使化合物[1]或其鹽：



於水性溶劑中，與式[2]化合物：

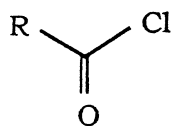
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

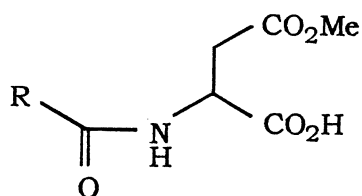
象

五、發明說明 (12)



[2]

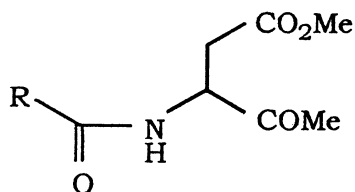
(式中，R 之定義如上述)，於無機鹼存在下反應獲得式 [3] 天冬胺酸酯衍生物：



[3]

(式中，R 之定義如上述)；

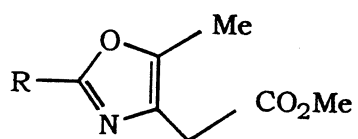
(b)使此化合物與乙酸酐，使用二甲胺吡啶作為催化劑，於鹼存在下反應，接著加熱進行脫羧基反應，獲得式 [4] 化合物：



[4]

(式中，R 之定義如上述)；

(c)未單離此化合物之下，添加對-甲苯磺酸，獲得式 [5] 噁唑乙酸酯衍生物：



[5]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

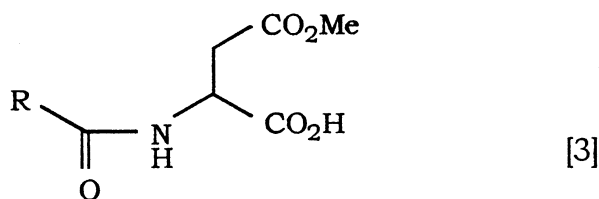
象

五、發明說明 (13)

(式中，R 之定義如上述)；及

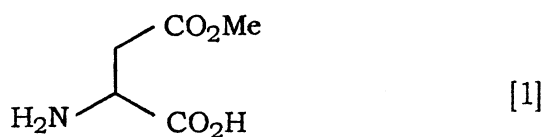
(d)使此化合物於四氫呋喃中，以 NaBH_4 作為還原劑及甲醇作活化劑之存在下，還原。

(3)一種式[3]天冬胺酸酯衍生物或其鹽之製法：

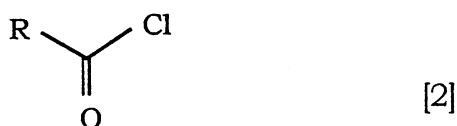


(式中，R 之定義如上述)，

該製法包括：使化合物[1]或其鹽：

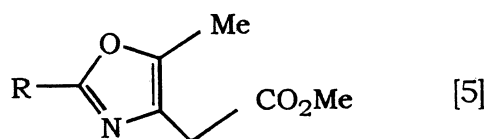


與式[2]化合物，於無機鹼存在下在水性溶劑中反應；



(式中，R 之定義如上述)。

(4)一種式[5]嘮唑乙酸酯衍生物或其鹽之製法：



(式中，R 之定義如上述)，

該製法包括：使式[3]化合物：

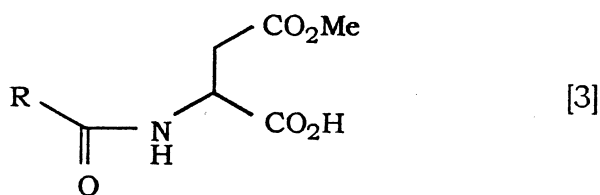
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

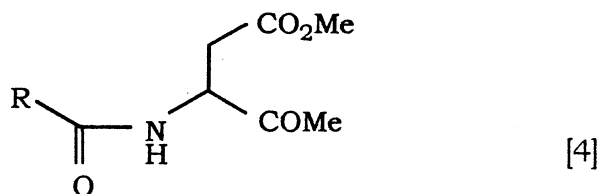
訂

象

五、發明說明 (14)

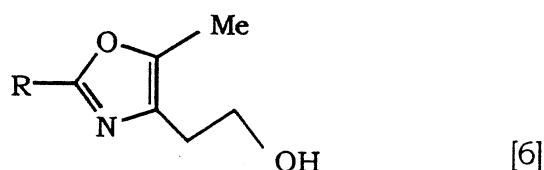


(式中，R 之定義如上述)，與乙酸酐，使用二甲胺吡啶作為催化劑，於鹼存在下反應，接著加熱進行脫羧基反應，獲得式 [4] 化合物：



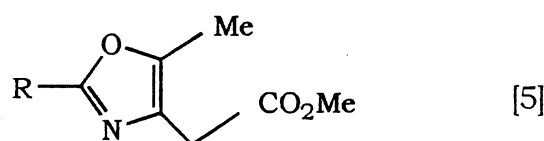
(式中，R 之定義如上述)，及未單離此化合物之下，添加對-甲苯磺酸。

(5) 一種式 [6] 嘓唑乙醇衍生物或其鹽之製法：



(式中，R 之定義如上述)，

該製法包括：使式 [5] 嘓唑乙酸酯衍生物：



(式中，R 之定義如上述)，於四氫呋喃中，以 NaBH_4 作為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

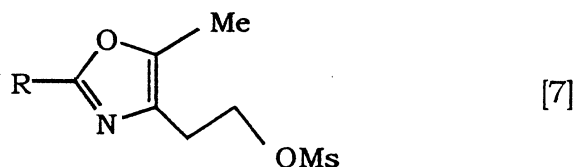
訂

象

五、發明說明 (15)

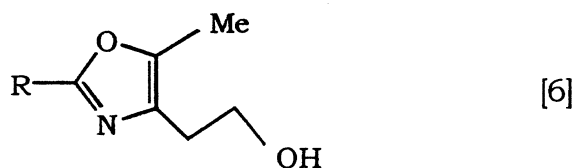
還原劑及甲醇作為活化劑之存在下反應。

(6)一種式[7]甲磺酸酯衍生物或其鹽之製法：



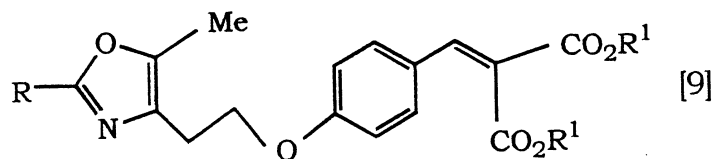
(式中，R之定義如上述)，

該製法包括：使式[6]呋唑乙醇衍生物：



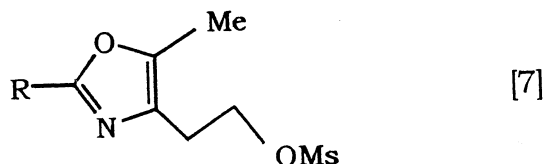
(式中，R之定義如上述)，與甲磺醯氯，於甲苯中，以三乙胺作鹼催化劑之存在下，進行反應。

(7)一種式[9]苯亞甲基衍生物或其鹽之製法：



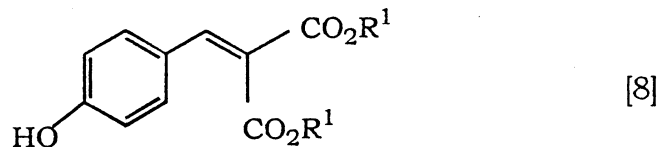
(式中，R及R¹之定義悉如上述)，

該製法包括：使式[7]甲磺酸酯衍生物：



五、發明說明 (16)

(式中，R 之定義如上述)，與式[8]化合物：



(式中，R¹之定義如上述)，於碳酸鉀之存在下，及以季銨鹽或叁[2-(2-甲氧乙氧基)乙基]胺作為催化劑，進行反應。

於本說明書中之詞語，說明如下：

芳族烴基意指苯基，聯苯基，萘基等。可為芳烷基，如苯甲基。較佳為苯基。

脂環族烴基意指3至7個碳原子之脂環族烴基，例如：環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，環丙烯基，環丁烯基，環丁二烯基，環戊烯基，環戊二烯基，環己烯基，環己二烯基，環庚烯基，環庚二烯基等，較佳為5至7個碳原子之脂環族烴基。其特例包含：環戊基，環己基，環庚基，環戊烯基，環戊二烯基，環己烯基，環己二烯基，環庚烯基及環庚二烯基，特佳為環戊基及環己基。

雜環基為除了碳原子以外，尚具有1至3個(較佳1或2個)選自氮原子、氧原子及硫原子中之雜原子作構環原子之5或6員雜環，較佳為芳族雜環。其特例包含：噻吩基，呋喃基，吡咯基，咪唑基，吡唑基，噻唑基，異噻唑基，嘧啶基，異嘧啶基，嘧啶二基，三唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，嗒嗪基，三嗪基，二噻唑基，二嘧啶基，二噻嗪基，二噻二嗪基，噻二嗪基，嗎啉基，嘧啶基，噻嗪基，六氫吡嗪基，六氫吡啶基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

吡喃基及硫吡喃基；較佳爲噻吩基，呋喃基，吡咯基，咪唑基，吡啶基及噻啶基；特佳爲吡啶基，噻啶基及咪唑基。

縮合雜環基爲除了碳原子以外，尙具有 1 至 3 個(較佳 1 或 2 個)選自氮原子、氧原子及硫原子中之雜原子作構環原子之 5 或 6 員雜環，較佳芳族雜環經縮合，或其中雜環(較佳爲芳族雜環)，及 4 至 6 員芳族烴環(較佳爲苯環)經縮合之環。其特例包含：呋喃并異噻唑基，咪唑并噻唑基，噻吩并異噻唑基，噻吩并噻唑基，咪唑并吡唑基，環戊烷吡唑基，吡咯并吡咯基，環戊烷噻吩基，噻吩并噻吩基，噻二唑并吡嗪基，苯并呋嗪基，噻二唑并吡啶基，三唑并噻嗪基，三唑并嘧啶基，三唑并吡啶基，苯并三唑基，噻唑并嘧啶基，噻唑并吡啶基，苯并噻唑基，噻唑并噻嗪基，噻唑并嘧啶基，苯并異噻唑基，苯并噻唑基，吡唑并三嗪基，吡唑并噻嗪基，咪唑并吡嗪基，嘌呤基，吡唑并噻嗪基，吡唑并嘧啶基，咪唑并吡啶基，吡喃并吡唑基，苯并咪唑基，吲唑基，苯并噻噻基，苯并二噻噻基，二噻噻并嘧啶基，苯并二噻噻基(benzodithiolyl)，吲哚啶基，吲哚基，異吲哚基，呋喃并嘧啶基，呋喃并吡啶基，苯并呋喃基，異苯并呋喃基，噻吩并吡嗪基，噻吩并嘧啶基，噻吩并二噻噻基(thienodioxinyl)，噻吩并吡啶基，苯并噻吩基，異苯并噻吩基，環戊烷噻嗪基，環戊烷呋喃基，苯并噻二嗪基，苯并三嗪基，吡啶并噻嗪基，苯并噻嗪基，嘧啶并噻嗪基，嘧啶并噻嗪基，吡啶并噻嗪基，吡啶并嘧啶基，噻啉基， γ 奎啉基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

● 泉

五、發明說明 (18)

▢奎喏啉基，苯并喹辛基(benzoxathiinyl)，苯并二喹辛基(benzodioxinyl)，苯并二噻辛基(benzodithiinyl)，萘啉基，異▢奎啉基，▢奎啉基，苯并吡喃基，苯并硫吡喃基，色滿基，異色滿基，吲哚啉基等，較佳為苯并喹啉基，苯并異噻啉基，苯并噻啉基，苯并咪啉基，吲啉基，苯并喹噻基，苯并二喹茂基，苯并二噻基，吲哚基，異吲哚基，苯并呋喃基，異苯并呋喃基，苯并噻吩基，異苯并噻吩基，苯并噻二吡基，苯并三吡基，苯并喹吡基，苯并噻吡基，啞啉基，▢奎啉基，▢奎喏啉基，苯并喹辛基，苯并二喹辛基，苯并二噻辛基，異▢奎啉基，▢奎啉基，苯并吡喃基，苯并硫吡喃基，色滿基，異色滿基及吲哚啉基，特佳為吲哚基，異吲哚基，苯并呋喃基，異苯并呋喃基，苯并噻吩基，異苯并噻吩基，異▢奎啉基及▢奎啉基。

低級烷基為直鏈或具支鏈之 1 至 6 個碳原子之烷基，例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，新戊基，第三戊基，己基，異己基，3,3-二甲基丁基，2,2-二甲基丁基等，較佳為 1 至 4 個碳原子之烷基，例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基及第三丁基，特佳為甲基。

任意經取代意指可經相同或不同之 1 至 3 個取代基所取代之基。其特別實例包含：低級烷基如甲基，乙基，丙基，丁基，第三丁基等；低級烷氧基如甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基，第三丁氧基等；鹵原子；硝基；氰基；羰基；醯基(例如，低級烷醯基如甲醯基，乙醯基，丙醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (19)

基，丁醯基，異丁醯基等；芳醯基如苯甲醯基，萘甲醯基等；等)；醯氧基(醯基部分之定義如上述)如甲醯氧基，乙醯氧基，丙醯氧基，丁醯氧基，異丁醯氧基，苯甲醯氧基等；芳烷氧基如苯甲氧基，苯乙氧基，苯丙氧基等；巰基；低級烷硫基如甲硫基，乙硫基，丙硫基，丁硫基，異丁硫基，第三丁硫基等；胺基；低級烷胺基如甲胺基，乙胺基，丙胺基，異丙胺基，丁胺基等；二(低級)烷胺基如二甲胺基，二乙胺基，二丙胺基，二異丙胺基，二丁胺基等；羧基；低級烷氧羰基如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，異丙氧羰基，丁氧羰基，第三丁氧羰基等；醯胺基(醯基部分之定義如上述)；三氟甲基；磷醯基；磺醯基；磺醯氧基；胺甲醯基；胺磺醯基；低級烷磷醯胺如甲磷醯胺，乙磷醯胺，丙磷醯胺，異丙磷醯胺等；亞甲二氧基；低級烷氧磷醯基如甲氧磷醯基，乙氧磷醯基，丙氧磷醯基，異丙氧磷醯基等；低級烷磺醯基如甲磺醯基，乙磺醯基，丙磺醯基，丁磺醯基，第三丁磺醯基等；低級烷磺醯胺基如甲磺醯胺基，乙磺醯胺基，丙磺醯胺基，丁磺醯胺基，第三丁磺醯胺基等；等，較佳為羥基，低級烷基，低級烷氧基，芳烷氧基，巰基，低級烷硫基，硝基，鹵原子，三氟甲基，胺基，二(低級)烷胺基，低級烷胺基，醯基，氰基，胺甲醯基，醯氧基，磺醯基，羧基及低級烷氧羰基，特佳為羥基，低級烷基及低級烷氧基。此處所用之低級，意指碳原子數較佳為 1 至 6 個，更佳為 1 至 4 個。

式 [3],[5]-[7]，[9]及[11]之化合物之鹽類，可為只要

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

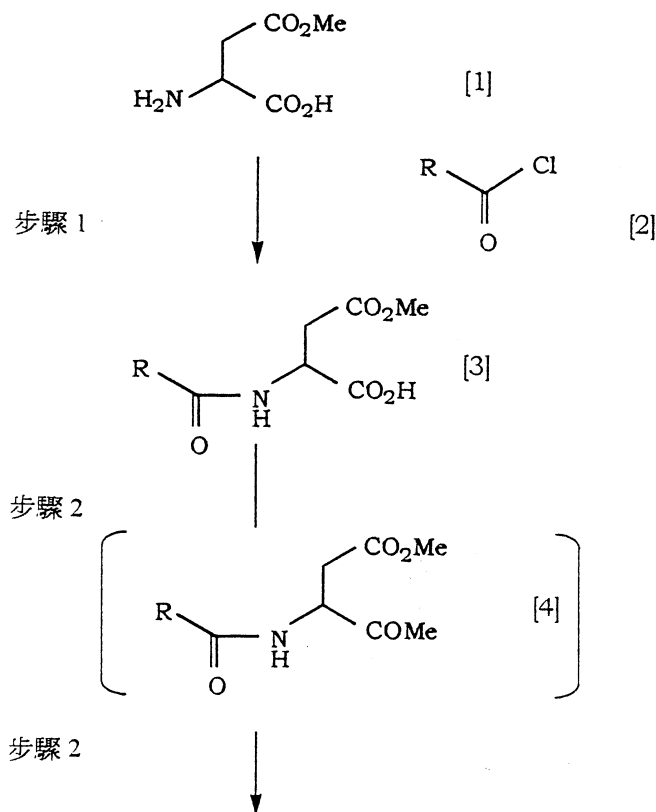
象

五、發明說明(20)

能與上述式[3],[5]-[7],[9]及[11]之化合物形成無毒性鹽類即可。其特例包含：鹼金屬鹽類如鈉鹽，鉀鹽等；鹼土金屬鹽類如鎂鹽，鈣鹽等；銨鹽；有機鹼鹽類如三甲胺鹽，三乙胺鹽，吡啶鹽，甲基吡啶鹽，二環己胺鹽，N,N'-二苯甲基伸乙二胺鹽等，及胺基酸鹽類如離胺酸鹽，精胺酸鹽等。

化合物[1]之鹽可為任何鹽，包含例如，無機酸加成鹽如鹽酸鹽，硫酸鹽，磷酸鹽，氫溴酸鹽等；與有機酸如草酸，丙二酸，檸檬酸，反丁烯二酸，乳酸，蘋果酸，丁二酸，酒石酸，乙酸，抗壞血酸，甲磺酸，苯甲磺酸等形成之酸加成鹽；鹼金屬鹽類如鈉鹽，鉀鹽等；鹼土金屬鹽類如鎂鹽，鈣鹽等；銨鹽；有機鹼鹽如三甲胺鹽，三乙胺鹽，吡啶鹽，甲基吡啶鹽，二環己胺鹽，N,N'-二苯甲基伸乙二胺鹽等；等。

於下述，詳述化合物[11]及中間化合物之製法。

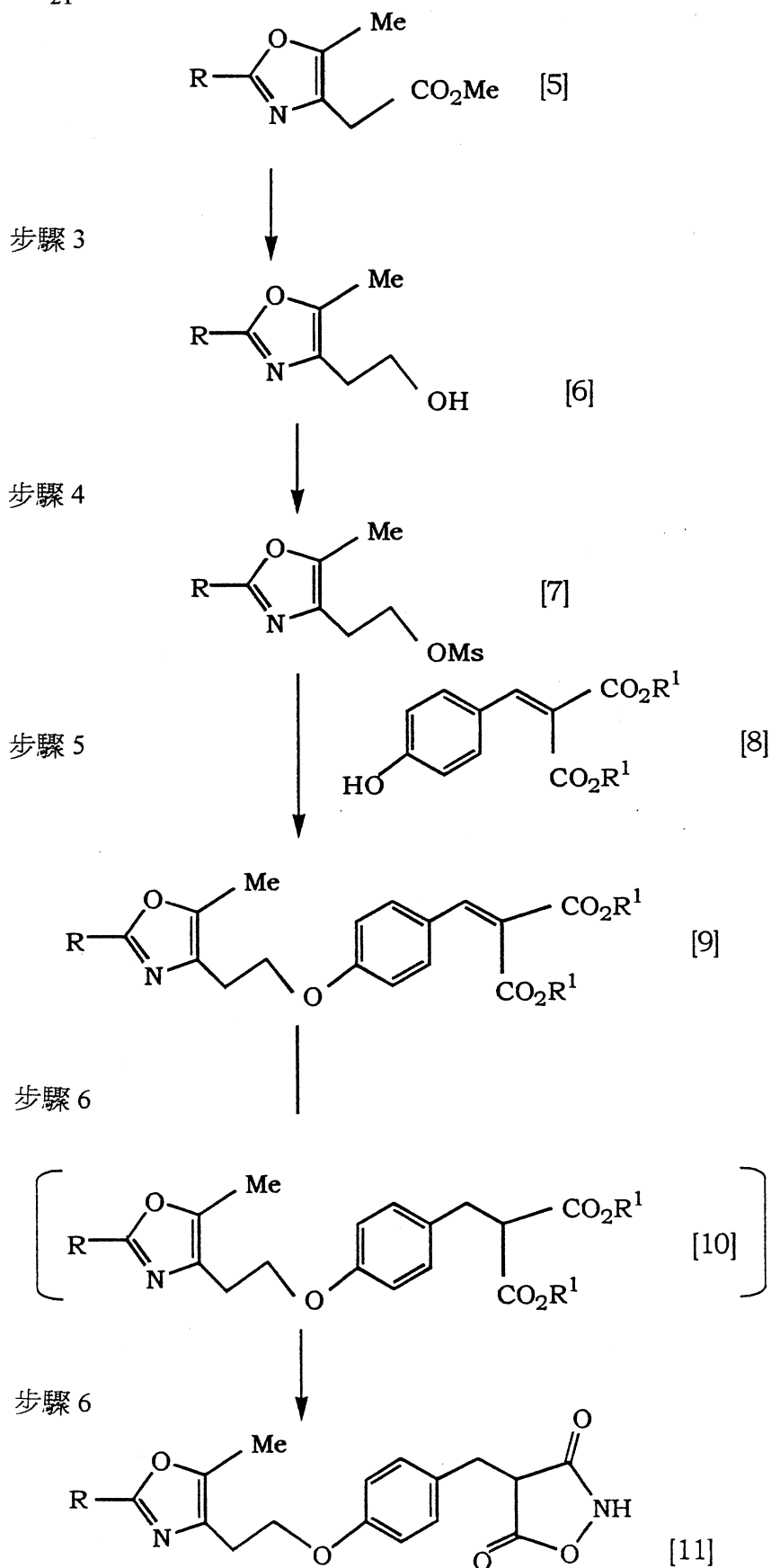


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (21)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(22)

(式中，R 及 R1 之定義悉如上述)。

[普通製法]

步驟 1

化合物[1]或其鹽與化合物[2]，於有無機鹼存在下在水性溶劑中反應得化合物[3]。

此反應所用之水性溶劑，特別為可含有不干擾反應之量之極性溶劑，如甲醇，乙醇，乙酸等之水。

無機鹼為碳酸鉀，碳酸鈉，碳酸氫鉀，碳酸氫鈉，氫氧化鈉，氫氧化鉀等，較佳為碳酸鈉。

反應溫度為 -20℃ 至 50℃，較佳為 0℃ 至 30℃。反應時間為 2 至 24 小時，較佳為 2 至 5 小時。

步驟 2

化合物[4]可由化合物[3]與乙酸酐，於有鹼存在下使用催化劑在有機溶劑中反應，接著加熱而得。所得化合物毋須單離即添加酸如對-甲苯磺酸等使之環化，獲得化合物[5]。

此反應所用之較佳有機溶劑為甲苯。為進行接續之反應時，毋須單離化合物[4]，則於接續之反應，較佳使用約 4 當量乙酸酐。

鹼舉例為三級胺。較佳為 N-甲基嗎啉或吡啶，更佳為 N-甲基嗎啉。鹼較佳使用 0.25 至 1.0 當量。

催化劑較佳為二甲胺基吡啶。

自化合物[4]獲得化合物[5]所需之酸，較佳為對-甲苯磺酸單水合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(23)

脫羧基反應之加熱溫度為 40℃ 至 70℃，較佳為 55℃ 至 60℃。脫羧基反應之反應時間為 4 至 48 小時，較佳為 4 至 24 小時。

環化反應之反應溫度為 70℃ 至 100℃，較佳為 85℃ 至 90℃。環化反應之反應時間為 2 至 24 小時，較佳為 4 至 6 小時。

步驟 3

化合物 [5] 於溶劑中使用還原劑進行還原，獲得化合物 [6]。若使用還原劑之活化劑，則反應能順利進行。

反應所用之溶劑，較佳為四氫呋喃。

還原劑較佳為硼氫化鈉 (NaBH₄)。

還原劑之活化劑，較佳為甲醇。

反應溫度為 30℃ 至 100℃，較佳為 40℃ 至 80℃。反應時間為 1 至 10 小時，較佳為 1 至 2 小時。

步驟 4

化合物 [6] 與甲磺醯氯，於有鹼存在下在溶劑中反應得化合物 [7]。

反應所用之溶劑，較佳為有機溶劑，例如甲苯，二氯甲烷等，更佳為甲苯。

鹼舉例為三級胺，較佳為三乙胺及 N-甲基嗎啉，特佳為三乙胺。

反應溫度為 0℃ 至 100℃，較佳為 0℃ 至 50℃。反應時間為 0.5 至 24 小時，較佳為 1 至 10 小時。

步驟 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

24

化合物[7]與化合物[8]，於鹼存在並使用催化劑在溶劑中反應得化合物[9]。

反應所用之溶劑，較佳為甲苯。

較佳鹼為碳酸鉀。

催化劑為四級銨鹽，例如溴化四丁銨，溴化四甲銨，溴化四乙銨，氯化四乙銨，氯化苯甲基三甲銨，氯化苯甲基三乙銨，溴化苯甲基三乙銨等，或叁[2-(2-甲氧乙氧基)乙基]胺，較佳為溴化四丁銨及叁[2-(2-甲氧乙氧基)乙基]胺。

反應溫度為 0℃ 至 150℃，較佳為 10℃ 至 120℃。反應時間為 5 至 24 小時，較佳為 6 至 10 小時。

步驟 6

化合物[9]於氫大氣壓下，使用還原催化劑在溶劑中還原得化合物[10]。毋須單離，此化合物與羥胺，於鹼存在下在溶劑中，自冷卻至加熱之溫度下，反應得化合物[11]。

反應所用之溶劑為有機溶劑，例如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，四氫呋喃，二噁烷，二氯甲烷，乙酸等，或其混合溶劑，較佳為四氫呋喃。

還原催化劑為鈀碳、鈀黑等，較佳為鈀碳。

還原反應之反應時間為 4 至 24 小時，較佳為 6 至 10 小時。

自化合物[10]至化合物[11]之反應所用之溶劑為甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，四氫呋喃，二噁烷，二氯甲烷，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(25)

乙酸，水等，或其混合溶劑。較佳為甲醇、四氫呋喃及水之混合溶劑。

鹼為例如碳酸鉀，碳酸鈉，甲醇鈉或乙醇鈉。較佳為碳酸鉀。

反應溫度為 0℃ 至 50℃，較佳為 20℃ 至 30℃。反應時間為 4 至 24 小時，較佳為 6 至 10 小時。

[實例]

實例 1

N-苯甲醯基-L-天冬胺酸β-甲酯(化合物[3](R=苯基))之製造

L-天冬胺酸β-甲酯鹽酸鹽(化合物[1]; 183.6 克)溶於水(800 毫升)。溶液冷卻至 5℃，同時攪拌，添加含碳酸鈉(265 克)之水(1 升)溶液。於此反應混合物中，在 5℃ 下費 1 小時又 20 分鐘，添加苯甲醯氯(121.9 毫升)。於 10℃ 至 18℃ 攪拌 2 小時後，添加水(1.2 升)至反應混合物，使此反應混合物均質化。加二氯甲烷(0.5 升)以分配此溶液，移除有機層。加濃鹽酸至水溶液層以調至 pH=2，加乙酸乙酯(1.5 升)，進行萃取。水層又以乙酸乙酯(0.5 升)萃取，有機層予以混合。有機層依序以水(1 升)及飽和鹽液(1 升)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥。過濾後，濾液減壓濃縮至約半量，過濾收集沈澱之結晶。濾液又經減壓濃縮至約半量，過濾收集沈澱之結晶。所得結晶經乾燥得標題化合物(化合物[3]; 229.9 克，產率 91.5%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (26)

m.p. 124-125°C

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, TMS)

δ 2.80 (1H, dd, J=16.2, 8.1Hz), 2.94 (1H, dd, J=16.2, 6.3Hz), 3.61 (3H, s), 4.79 (1H, m), 7.45-7.58 (3H, m), 7.83-7.86 (2H, m), 8.77 (1H, d, J=7.8Hz), 12.82 (1H, br-s)

FAB-MS: 252.1 (M+H)⁺

實例 2

2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙酸甲酯(化合物[5](R=苯基))之製造

於由實例 1 獲得之 N-苯甲醯基-L-天冬胺酸 β-甲酯(化合物[3]; 229.9 克)中, 依序添加甲苯(1.2 升), 乙酸酐(346 毫升), N-甲基嗎啉(4.7 毫升)及 4-二甲胺基吡啶(1.04 克), 混合物於內溫 55 至 60°C 攪拌 4 小時, 獲得 3-苯甲醯胺基-4-氧代基戊酸甲酯(化合物[4])於甲苯之溶液。毋須單離化合物[4], 添加對-甲苯磺酸單水合物(31.8 克)至含 3-苯甲醯胺基-4-氧代基戊酸甲酯(化合物[4])之甲苯此溶液。混合物於 85 至 90°C 攪拌 5 小時, 冷卻至室溫。於此反應混合物中, 攪拌下添加碳酸鈉(75.6 克)水(303 毫升)溶液, 混合物調至 pH7 至 7.5。靜置後, 移除水層, 有機層予以濃縮, 獲得標題化合物(化合物[5]; 206.7 克, 產率 97.7%)。

實例 3

2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙醇(化合物[6](R=苯基))之製造

由實例 2 獲得之 2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙酸甲酯(化合物[5]; 170 克)溶於四氫呋喃(935 毫升), 於室溫添加硼氫化鈉(27.81 克)。此懸浮液加熱至 60°C 並攪拌,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (27)

費 1 小時滴加甲醇 (57.9 毫升)。滴加後，反應混合物冷卻至室溫，滴加水 (35 毫升)。混合物於室溫攪拌 1 小時，過濾移除固體成分。此固體成分以四氫呋喃洗滌，洗液與前次濾液混合，接著減壓濃縮。加乙酸乙酯 (1 升) 至殘留物中溶解後，添加水 (1 升) 進行分配。水層又以乙酸乙酯 (0.5 升) 萃取，有機層予以混合，依序以飽和碳酸氫鈉溶液 (1 升) 及飽和食鹽液 (1 升) 洗滌，經無水硫酸鎂乾燥。過濾後，濾液減壓濃縮，獲得粗結晶 (化合物 [6]；149 克)。結晶自正己烷 (1 升) 及乙酸乙酯 (0.2 升) 之混合溶劑中再結晶，獲得標題化合物 (化合物 [6]；134 克，產率 89.7%)。

m.p. 73.0 -73.8°C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS)

δ 2.34 (3H, s), 2.72 (2H, t, J=5.4Hz), 3.27 (1H, br-s), 3.92 (2H, t, J=5.4Hz),

7.38 -7.47 (3H, m), 7.95-7.99 (2H, m)

IR (KBr): 3294, 1647, 1556, 1447, 1338, 1056, 778, 715, 691 cm⁻¹

FAB-MS: 204.1 (M+H)⁺

實例 4

甲磺酸 2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)乙酯 (化合物 [7] (R=苯基)) 之製造

由實例 3 獲得之 2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)乙醇 (化合物 [6]；108.6 克) 溶於甲苯 (600 毫升)，添加甲磺醯氯 (45.4 毫升)，接著於冰冷卻下攪拌。於此溶液中，冰冷卻下滴加三乙胺 (81.7 毫升)。攪拌 1 小時後，添加甲苯 (1 升)，又加 1N 鹽酸 (1 升) 以進行分配。水層又以甲苯 (0.5 升) 萃取。混合之有機層依序以水 (1 升)，飽和碳酸氫鈉溶液 (1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (28)

升)及飽和食鹽液(1升)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥。濾除乾燥劑，濾液經減壓濃縮，獲得標題化合物(化合物[7]；150克，產率100%)，為結晶。

m.p. 88.2-89.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 2.36 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.53 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.39-7.47 (3H, m), 7.94-7.99 (2H, m)

IR (KBr): 1637, 1340, 1160, 981, 961, 869, 692 cm^{-1}

FAB-MS: 282.1 (M+H) $^{+}$

製備例 1

2-(4-羥亞苯甲基)丙二酸二甲酯(化合物[8])之製造

於4-羥苯甲醛(280.9克)，丙二酸二甲酯(289.2毫升)及甲苯(1.12毫升)之混合物中，依序添加乙酸(13.2毫升)及六氫吡啶(11.4毫升)。於內溫70°C至75°C回流脫水約4小時後，混合物冷卻至內溫不高於10°C，又攪拌1小時。過濾收集沈澱之結晶，以甲苯(350毫升)洗滌，獲得標題化合物(化合物[8]；523.7克，產率96.4%)。

m.p. 157.4-158.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 3.84 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.71 (1H, m), 6.81-6.84 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 7.70 (1H, s)

IR (KBr): 3340, 1740, 1670, 1320, 1070, 840 cm^{-1}

實例 5

[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]亞苯甲基]丙二酸二甲酯(化合物[9])(R=苯基， R^1 =甲基)之製造

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (29)

由實例 4 獲得之甲磺酸 2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙酯(化合物[7]; 24.4 克)及製備例 1 獲得之 2-(4-羥亞苯甲基)丙二酸二甲酯(化合物[8]; 20.5 克), 與溴化四丁銨(1.4 克)及甲苯(210 毫升)混合。混合物加熱至 90℃ 使之溶解。然後, 添加碳酸鉀(13.2 克), 混合物於 110℃ 攪拌 6 小時。反應混合物以冰冷卻, 添加水(210 毫升), 接著攪拌。靜置後, 移除水層, 攪拌下添加 10% 氯化鈉水溶液(210 毫升)至有機層。使反應混合物靜置, 移除水層。有機層予以濃縮, 濃縮之殘留物經加熱溶於甲醇(150 毫升)。反應混合物冷卻至 10℃ 或以下, 反應混合物攪拌 1 小時。過濾收集所得結晶, 以甲醇(65 毫升)洗滌, 獲得標題化合物(化合物[9]; 31.1 克, 產率 85.0%)。

m.p. 104.0-105.0℃

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, TMS)

δ 2.37 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=6.7Hz), 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.28 (2H, t, J=6.7Hz), 6.89 (2H, d, J=6.8Hz), 7.35-7.43 (5H, m), 7.70 (1H, s), 7.97 (2H, m)

IR (KBr): 1729, 1706, 1606, 1252, 1066 cm⁻¹

FAB-MS: 422.1 (M+H)⁺

實例 6

4-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯甲基]-3,5-異噁唑烷二酮(化合物[11](R=苯基))之製造

由實例 5 獲得之 [4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]亞苯甲基]丙二酸二甲酯(化合物[9]; 2.5 克)溶於四氫呋喃(20 毫升), 並添加 5% Pd-C(150 毫克)。混合物於常溫常壓下, 氫氣中激烈攪拌。8 小時後, 濾除催化劑並添加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (30)

脛胺 (360 毫克)、甲醇 (4 毫升)及碳酸鉀 (574 毫克)至濾液中。滴加水 (4 毫升)，混合物於室溫攪拌 6 小時。

溶劑予以蒸發，加 1N 鹽酸水溶液 (50 毫升)至殘留物中使成酸性。混合物以乙醚萃取 2 次，經硫酸鎂乾燥。溶劑予以蒸發，所得固體自甲醇中再結晶 2 次，獲得標題化合物 (化合物 [11]；650 毫克，產率 80%)。

[產業利用性]

由上述證明，本發明之方法與一般方法比較，能以高產率極有效製造用作糖尿病治療劑之式 [11] 化合物及其中間化合物。本發明之製法能高度實施，極具產業利用性。

本申請案基於日本提出之申請案 104098/1998，其內容併此作參考。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

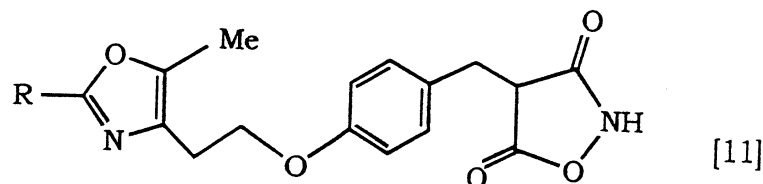
裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

異噁唑烷二酮化合物之製法

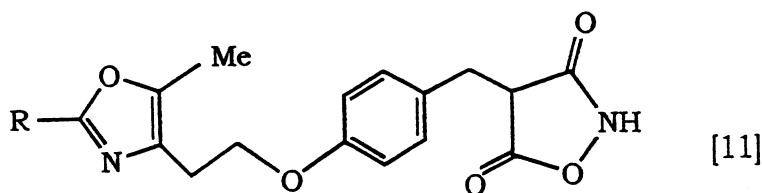
本發明為有關一種用作糖尿病治療劑之式 [11] 化合物之新穎製法，



(式中，R 為任意經取代之芳族烴基、任意經取代之脂環族烴基、任意經取代之雜環基或任意經取代之縮合雜環基)。本發明之方法乃一種產業上可利用之方法，可自 β -甲基 L-天冬胺酸酯，經重要之中間化合物 [6]，以高產率有效製造目的化合物 [11]，

英文發明摘要 (發明之名稱： PRODUCTION METHOD OF ISOXAZOLIDINEDIONE)
COMPOUND

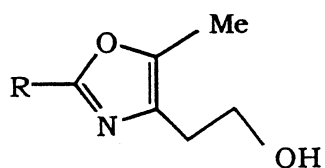
The present invention relates to a novel method for producing a compound of the formula [11]



wherein R is an optionally substituted aromatic hydrocarbon group, an optionally substituted alicyclic hydrocarbon group, an optionally substituted heterocyclic group or an optionally substituted condensed heterocyclic group, which is useful as a therapeutic agent for diabetes. The method of the present invention is an industrially utilizable method that enables efficient production of the objective compound [11] from β -methyl L-aspartate via an important intermediate compound [6]

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

)



[6]

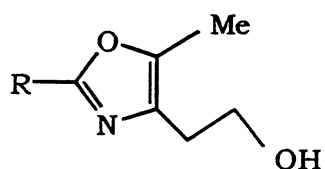
(式中，R 之定義如上述)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱：

)



[6]

wherein R is as defined above, at high yield.

訂

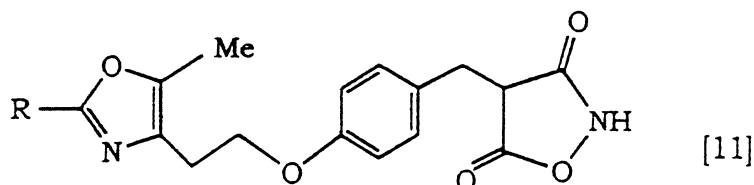
線

第 88104758 號 專利 申請 案

申請 專利 範圍 修正 本

(89 年 11 月 24 日)

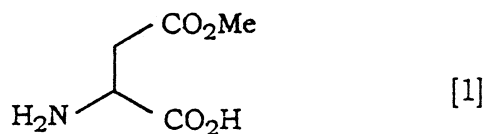
1. 一種式 [11] 異噁唑烷二酮化合物或其鹽之製法：



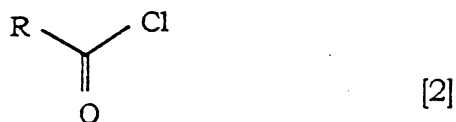
[式中，R 為任意經取代之苯基]，

該製法包括下述步驟：

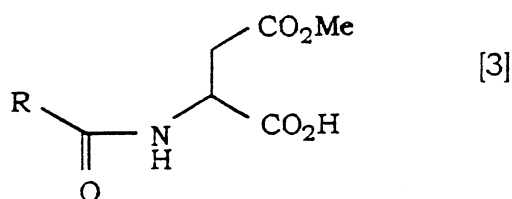
(a) 使化合物 [1] 或其鹽：



與式 [2] 化合物：

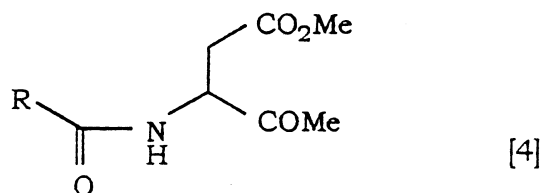


(式中，R 之定義如上述)，於無機鹼存在下，在水性溶劑中反應，獲得式 [3] 天冬胺酸酯衍生物：



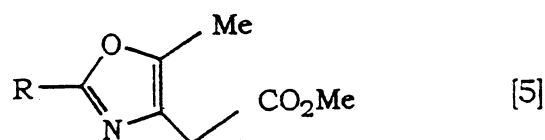
(式中，R 之定義如上述)；

(b)使此化合物與乙酸酐，使用二甲胺吡啶作催化劑，於鹼存在下反應，接著加熱進行脫羧基反應，獲得式[4]化合物：



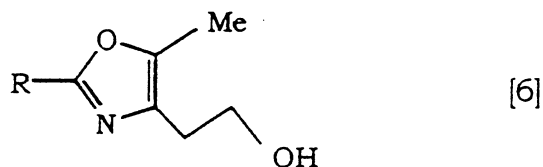
(式中，R 定義如上述)；

(c)未單離此化合物之下，添加對-甲苯磺酸，獲得式[5]噁唑乙酸酯衍生物：



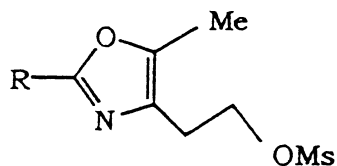
(式中，R 定義如上述)；

(d)使此化合物於四氫呋喃中，以 NaBH_4 作為還原劑及甲醇作為活化劑之存在下，進行還原，獲得式[6]噁唑乙醇衍生物：



(式中，R 之定義如上述)；

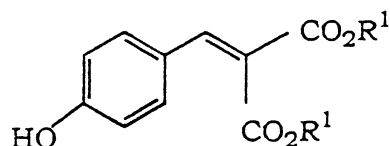
(e)使此化合物與甲磺醯氯，於甲苯中，以三乙胺作鹼催化劑之存在下反應，獲得式[7]甲磺酸酯衍生物：



[7]

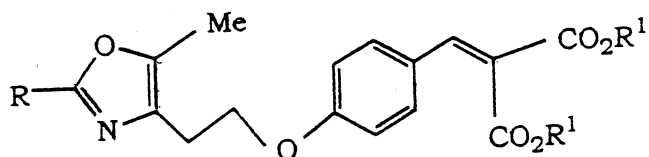
(式中，R 之定義如上述)；

(f)使此化合物與式[8]化合物：



[8]

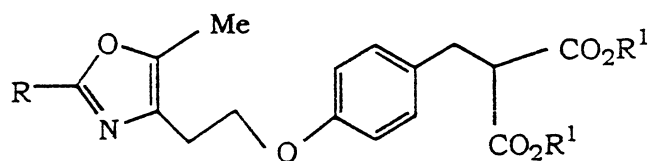
(式中，R¹ 為低級烷基)，於碳酸鉀存在下，及季銨鹽或叁[2-(2-甲氧乙氧基)乙基]胺作為催化劑下反應，獲得式[9]亞苯甲基衍生物：



[9]

(式中，R 及 R¹ 定義如上述)；

(g)使此化合物於氫氣壓下還原，獲得式[10]丙二酸衍生物：

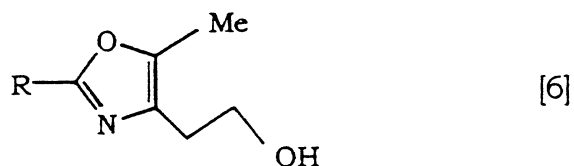


[10]

(式中，R 及 R¹ 定義如上述)；及

(h)使此化合物與脛胺，於鹼存在下反應。

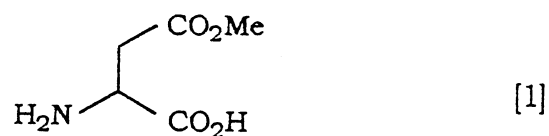
2. 一種式[6]嘮唑乙醇衍生物或其鹽之製法：



(式中，R 之定義如申請專利範圍第 1 項所述)，

該製法包括下述步驟：

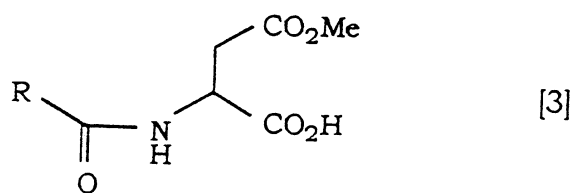
(a)使化合物 [1]或其鹽：



於水性溶劑中，與式 [2] 化合物：

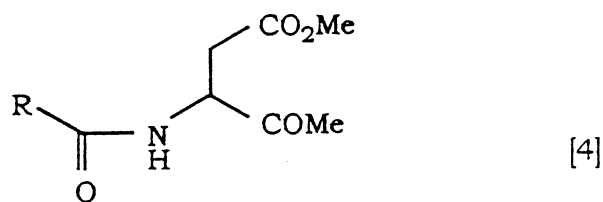


(式中，R 定義如上述)，於無機鹼存在下反應，獲得式 [3] 天冬胺酸酯衍生物：



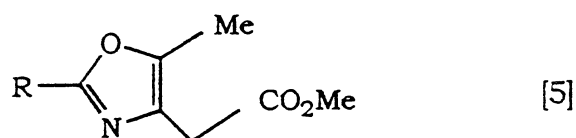
(式中，R 定義如上述)；

(b)使此化合物與乙酸酐，使用二甲胺基吡啶作為催化劑，於鹼存在下反應，接著加熱進行脫羧基反應，獲得式 [4] 化合物：



(式中，R 定義如上述)；

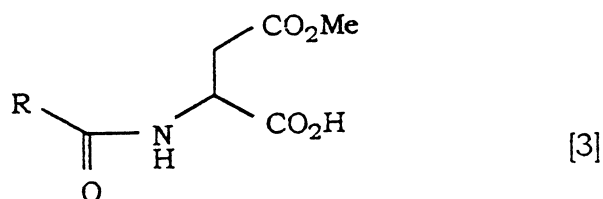
(c)未單離此化合物之下，添加對-甲苯磺酸，獲得式[5]嘮唑乙酸酯衍生物：



(式中，R 定義如上述)；及

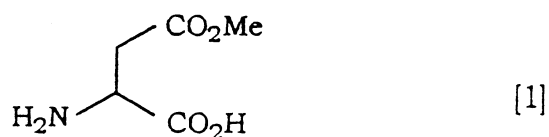
(d)使此化合物於四氫呋喃中，以 NaBH_4 作還原劑及甲醇作活化劑之存在下，進行還原。

3. 一種式[3]天冬胺酸酯衍生物或其鹽之製法：

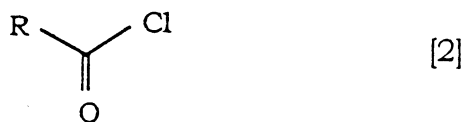


(式中，R 之定義如申請專利範圍第 1 項所述)，

該製法包括使化合物[1]或其鹽：



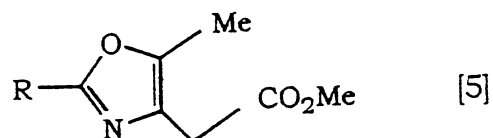
與式[2]化合物：



(式中，R 定義如上述)；

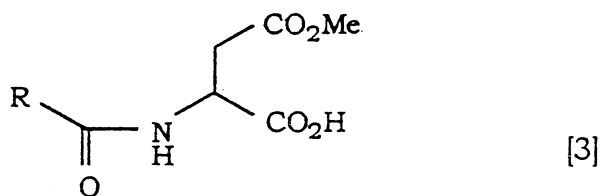
於無機鹼存在下在水性溶劑中反應。

4. 一種式[5]噁唑乙酸酯衍生物或其鹽之製法：

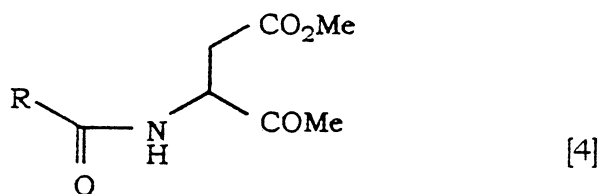


(式中，R 之定義如申請專利範圍第 1 項所述)，

該製法包括使式[3]化合物：

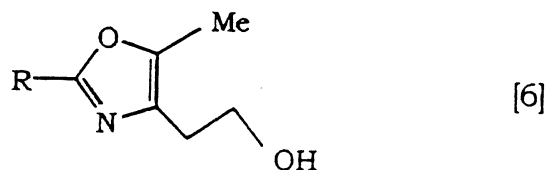


(式中，R 定義如上述)，與乙酸酐，使用二甲胺基吡啶作催化劑，於鹼存在下反應，接著加熱進行脫羧基反應，獲得式[4]化合物：

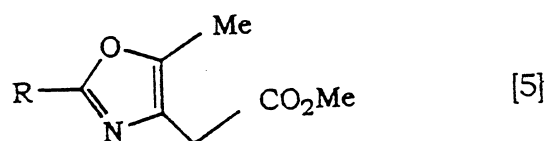


(式中，R 定義如上述)，及未單離此化合物之下，添加對-甲苯磺酸。

5. 一種式[6]噁唑乙醇衍生物或其鹽之製法：

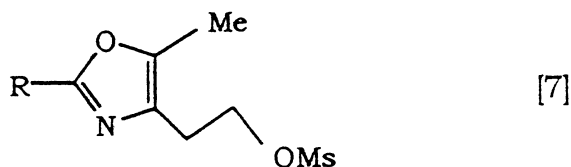


(式中，R 之定義如申請專利範圍第 1 項所述)，
該製法包括使式 [5] 噁唑乙酸酯衍生物：

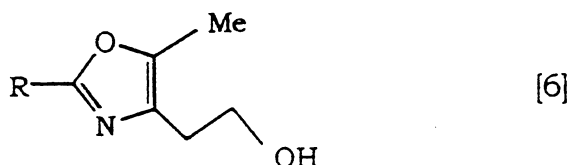


(式中，R 之定義如上述)，於四氫呋喃中，以 NaBH_4 作
還原劑及甲醇作活化劑之存在下反應。

6. 一種式 [7] 甲磺酸酯衍生物或其鹽之製法：

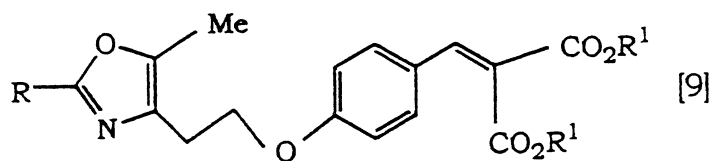


(式中，R 之定義如申請專利範圍第 1 項所述)，
該製法包括使式 [6] 噁唑乙醇衍生物：



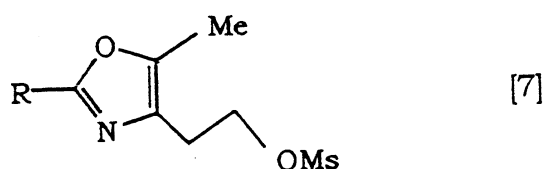
(式中，R 定義如上述)，與甲磺醯氯於甲苯中，以三乙
胺作鹼催化劑存在下反應。

7. 一種式 [9] 苯亞甲基衍生物或其鹽之製法：

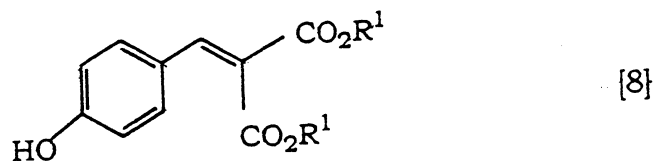


(式中，R 之定義如申請專利範圍第 1 項所述及 R^1 為低級烷基)，

該製法包括使式 [7] 甲磺酸酯衍生物：



(式中，R 定義如上述)，與式 [8] 化合物：



(式中， R^1 定義如上述)，於碳酸鉀存在下，及以季銨鹽或叁[2-(2-甲氧乙氧基)乙基]胺作催化劑，進行反應。