（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

國（地區）	申請專利，申請日期：	案號：	，□有　□無主張優先權
美國	2001年04月20日	60/285,586	□有□無主張優先權
美國	2002年03月19日	60/365,581	□有□無主張優先權

有關微生物已寄存於：　　寄存日期：　　，寄存號碼：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（ 1 ）

發明領域

本發明係關於以單一步驟製備具藥理活性之2-酮基-5-噁唑烷基甲基乙醯胺的方法。

發明背景

噁唑烷酮抗菌劑是新穎的合成類型之抗微生物劑，其具有對抗數種人畜病原之有效活性，該病原包括格蘭氏陽性需氧菌如多重抗性之葡萄球菌和鏈球菌，厭氧性的維生物如類桿菌和梭狀芽胞桿菌，以及耐酸性微生物如結核桿菌和鳥型分枝桿菌。

對於熟悉本技藝者而言，許多2-酮基-5-噁唑烷基甲基乙醯胺是詳知的藥理學上有用之抗菌劑。製備這些有用的治療劑之方法亦為熟悉本技藝者所詳知的。

例如，美國專利案第5883093號揭示雜氮環丁烷和吡咯啶苯基噁唑烷酮是抗菌劑及其製備方法。

美國專利案第5688792號揭示噁吩和噻吩苯基噁唑烷酮是抗菌劑及其製備方法。

美國專利案第5952324號揭示二環的噁吩和噻吩苯基噁唑烷酮是抗菌劑及其製備方法。

美國專利案第5968962號揭示碳一碳連接的雜環苯基噁唑烷酮是抗菌劑及其製備方法。

所有以上提出作為參考的製備方法都需要多重步驟將N-芳基-O-烷基胺基甲酯轉化成具藥物學活性的2-酮基-5-噁唑烷基甲基乙醯胺。本發明係以單一步驟從N-芳基-O-烷基胺基甲酯製成具藥物學活性的2-酮基-5-噁唑烷基甲基乙醯

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

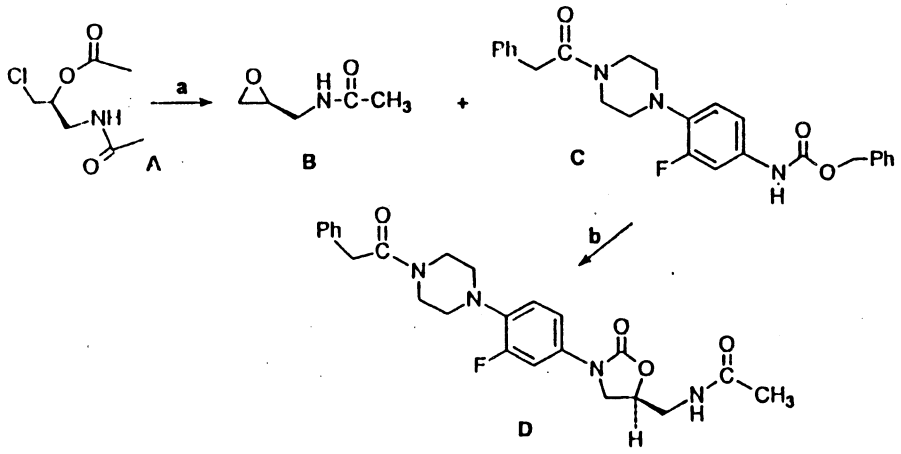
裝 訂 線

五、發明說明（ 2 ）

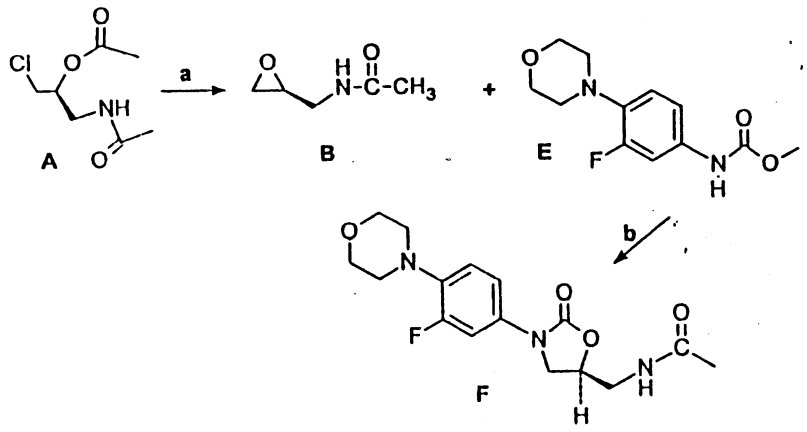
胺。本發明免除在每一多重步驟當中分離和純化中間產物，因此其提供了方便且快速的具藥物學活性之2-酮基-5-噁唑烷基甲基乙醯胺的製備方法。

訊息之揭示

<四面體通信>，第37卷，第44期，7937-7940頁說明以下之兩步驟將A轉換成D:



美國專利案第6,107,519號揭示以下之兩步驟將A轉換成F:



以上作為參考的方法需要兩步驟將A轉換成D或F，其涉及分離出結構B，(S)-N-氧雜環丙烷基(oxiranyl)甲基乙醯胺

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

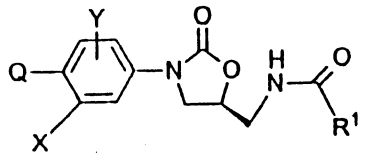
裝 訂 線

五、發明說明（ 3 ）

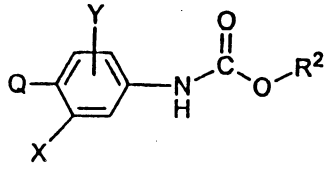
，其是一種不穩定的化學物質並且無法大量分離出來。因此，對於研究單一步驟製備具藥物學活性之2-酮基-5-噁唑烷基甲基乙醯胺有未達成之需求。

發明之摘述

本發明係導向"一步"合成2-酮基-5-噁唑烷基甲基乙醯胺的方法。特定言之，本發明提供一種新穎之製備式I的(S)-苯基噁唑烷酮或其鹽類之方法，該方法包括將式II的N-芳基-O-烷基胺基甲酸酯或其鹽類

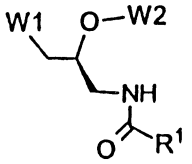


I



II

與一種式III的化合物或其鹽類



III

在鋰陽離子、鹼及親核試劑存在下進行反應。其中，

X和Y獨立為H或F；

W1是Cl、Br或$-OS(O)_2-R$；

W2是H或$-C(O)-R_1$；

R是芳基或烷基，而該烷基視需要經一個或更多F，Cl，Br或I所取代，

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

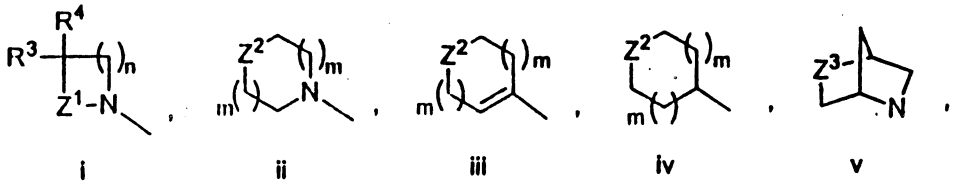
五、發明說明（ 4 ）

R^1是CH_3，視需要經一個至三個氟原子或氯原子所取代；

R^2是環烷基、苯基、-CH_2-苯基、C_{2-6}烯基或C_{1-12}烷基，其視需要經一個至三個F，Br，Cl，-O-C_{1-6}烷基和$NR^{2a}R^{2b}$所取代；

每個R^{2a}和R^{2B}獨立為H或C_{1-4}烷基；

Q是結構i, ii, iii, iv,或v:



i ii iii iv v

或Q和X結合在一起為二氫吡咯啶，視需要經R^5取代；

Z^1是$CH_2(CH_2)_p$, $CH(OH)(CH_2)_p$, 或C(O)；

Z^2是S, SO, SO_2, O或$N(R^6)$;

Z^3是S, SO, SO_2或O；

R^3是H或CH_3；

R^4是

a) H,

b) HO,

c) C_{1-3}烷基；

d) C_{1-4}烷氧基，

e) R^7OCH_2=C(O)NH-，

f) R^8OC(O)NH-，

g) C_{1-3}烷基-OC(O)-，

h) $HOCH_2$-，

i) CH_3ONH，

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 5 ）

j) $CH_3C(O)-$，

k) $CH_3C(O)CH_2-$，

l) $CH_3C(OCH_2CH_2O)-$，或

m) $CH_3C(OCH_2CH_2O)CH_2$；

R^3和R^4與其相連的碳原子共同結合而形成C(O)或$C(=NR^9)$;

R^5是

a) $CH_3C(O)-$，

b) $HC(O)-$，

c) $Cl_2CHC(O)-$，

d) $HOCH_2C(O)-$，

e) CH_3SO_2-，

f) $F_2CHC(O)-$，

g) $H_3CC(O)OCH_2C(O)-$，

h) $HC(O)OCH_2C(O)-$，

i) $R^{10}C(O)OCH_2C(O)-$，

j) $H_3CCHCH_2OCH_2C(O)-$，或

k) 苄基$-OCH_2C(O)-$；

R^6是

a) H，

b) C_{1-6}烷基，視需要以一個或更多OH，CN或鹵基取代，

c) $-(CH_2)_h-$芳基，

d) $-COR^{11}$，

e) $-COOR^{12}$，

f) $-CO-(CH_2)_h-COR^{11}$，

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 6 ）

g) $-SO_2-C_{1-6}$烷基，

h) $-SO_2-(CH_2)_h-$芳基，或

i) $-(CO)_i-Het$；

R^7是H，CH_3，苄基，或$CH_3C(O)-$；

R^8是(C_{1-3})烷基，芳基或苄基，

R^9是

a) HO-

b) CH_3O-

c) H_2N-

d) $CH_3OC(O)O-$，

e) $CH_3C(O)OCH_2C(O)O-$，

f) 芳基$-CH_2OCH_2C(O)O-$，

g) $HO(CH_2)_2O-$，

h) $CH_3OCH_2O(CH_2)_2O-$，或

i) CH_3OCH_2O-；

R^{10}是：

a) CH_3-，

b) $HOCH_2-$，

c) 苯基-NH-，或

d) $(CH_3)_2N-CH_2-$；

R^{11}是

a) H，

b) C_{1-6}烷基，視需要經一個或更多OH，CN或鹵基取代，

c) $-(CH_2)_h-$芳基，或

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 7 ）

d) $-(CH_2)_h-OR^{13}$；

R^{12}是

a) C_{1-6}烷基，視需要經一個或更多OH，CN或鹵基取代，

b) $-(CH_2)_h$-芳基，或

c) $-(CH_2)_h-OR^{13}$；

R^{13}是

a) H，

b) C_{1-6}烷基，

c) $-(CH_2)_h$-芳基，或

d) $-CO(C_{1-6}$烷基)；

芳基是苯基、吡啶基或萘基；

在每種情況下，芳基或苯基可視需要以一個或更多F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、C_{1-6}烷基、$-OC_{1-6}$烷基或SC_{1-6}烷基、或$OC(O)CH_3$取代；het是具有一個或更多氧、氮、和硫原子的5-至10-員雜環；h是1，2，3或4；i是0或1；m是0或1；n是1，2或3；且p是0，1或2。

本發明之這方面的具體實例包括一種或更多以下特徵。R^1是$-CH_3$或$-CHCl_2$。R^2是甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、苄基、2,2,2-三氟乙基，2-乙氧基乙基，2-(N,N-二甲基胺基)乙基，2-(N,N-二乙基胺基)乙基，2,2,2-三氯乙基，異丙烯基，苯基，對-甲基苯基，2-甲氧基苯基，或4-甲氧基苯基。Q是結構ii。Q是結構iii或iv。Z^2是O或SO_2，Z^2是$N(R^6)$。R^6是COR^{11}。R^{11}是C_{1-6}烷基，視需要以一個或更多

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

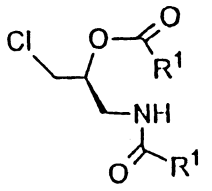
裝 訂 線

五、發明說明（ 8 ）

一OH取代者。該鹼具有大於12的pK_{DMSO}。該鹼是醇鹽。C_{1-4}烷基碳陰離子，胺基甲酸鹽的共軛鹼，1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯，1,5-二氮雙環[4.3.0]壬-5-烯，二異丙醯胺鋰，二環己醯胺鋰，六甲基二矽疊氮化物之鋰鹽，或醯胺化物之鋰鹽。該鹼是具有1個至5個碳原子的醇鹽。該鹼是三級戊醇鹽，該鹼是三級丁醇鹽。該親核試劑是醇鹽。該親核試劑是甲醇鹽、乙醇鹽、異丙醇鹽、異丁醇鹽、2-乙氧基乙基，2-(N,N-二甲基胺基)乙醇鹽，2,2,2-三氯乙醇鹽，或2,2,2-三氟乙醇鹽，W1是Cl，W1是Br。W1是$OS(O)_2$-R。W2是H。W2是-C(O)-R_1。該方法是在包含THF和乙腈的溶劑系統中進行。該方法是在包含DMF的溶劑系統中進行。

本發明亦提供新穎的中間產物。

式IV的中間產物有用於以上說明之式I的(S)-苯基噁唑烷酮之製備方法，



IV

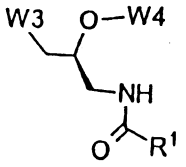
其中，R^1是$CHCl_2$，$CHBr_2$，CH_2Cl，CH_2Br，CCl_3，CBr_3，CHF_2，CHF_2，或CF_3。

式V之中間產物亦有用於製備以上說明之式I的(S)-苯基噁唑烷酮之方法

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 9 ）



V

其中

W3是-OS(O)$_2$-R；

W4是H或-C(O)-R1；

R是芳基或烷基，該烷基可視需要經一個或更多F，Cl，Br或I取代，並且該芳基可視需要經一個或更多F，Cl，Br，I，CN，NO_2，OH，SH，C_{1-6}烷基，OC_{1-6}烷基，或SC_{1-6}烷基，或$OC(O)CH_3$取代，並且

R^1是CH_3，視需要經一個或三個氟原子或氯原子取代。

本發明的詳細說明

如本說明書中所使用的，名詞與慣用語具有本技藝中已知的意義，定義和解釋，某些更為普遍使用的慣用語會更詳細地在以下做說明。

各種含有烴的分子部份中之碳原子含量係以標記該分子部份中最少和最多碳原子數的字首來指示，亦即字首C_{i-j}係指含整數"i"至整數"j"個碳原子(包含，i和j個)的分子部份，因此，例如C_{1-7}烷基係指具有1個至7個碳原子(包含1個和7個)的烷基。

烷基係指直鏈和分支的基團二者；但是提到個別的基如"丙基"則只含括直鏈的基團，而特定提到"異丙基"則只含括分支的異構物。當烷基可部份未飽和時，該烷基鏈可包括一

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 10 ）

種或更多(例如，1，2，3或4)雙鏈或三鏈在該鏈之中。

烯基係指直鏈與分支的烷基，其中含一個或更多雙鏈在該碳鏈之中者。

環烷基係指三至七個碳的環烷基系統。

烷氧基係指-O-烷基，其中烷基是直鏈或分支的烷基。

芳基係指苯基，吡啶基或萘基，其可視需要經一個或更多F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, C_{1-6}烷基，OC_{1-6}烷基或S_{1-6}烷基或$-OC(O)CH_3$取代。

鹵素或鹵基係指氟、氯、溴和碘。

het一詞係指5至10員的雜環，其含有一個或更多氧，氮和硫原子形成諸如:吡啶，噻吩，呋喃，吡唑啉，嘧啶，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-嘧啶基，4-嘧啶基，5-嘧啶基，3-噠吩基，4-噠吩基，3-吡吩基，2-喹啉基，3-喹啉基，1-異喹啉基，3-異喹啉基，4-異喹啉基，2-醌唑啉基，4-醌唑啉基，2-喹噁啉基，1-酞吩基，4-酮基-2-咪唑基，2-咪唑基，4-咪唑基，3-異噁唑基，4-異噁唑基，5-異噁唑基，3-吡唑基，4-吡唑基，5-吡唑基，2-噁唑基，4-噁唑基，4-酮基-2-噁唑基，5-噁唑基，4,5-二氫噁唑，1,2,3-氧硫唑(oxathiole)，1,2,3-噁二唑，1,2,4-噁二唑，1,2,5-噁二唑，1,3,4-噁二唑，2-噻唑基，4-噻唑基，5-噻唑基，3-異噻唑，4-異噻唑，5-異噻唑，2-吲哚基，3-吲哚基，3-吲唑基，2-苯并噁唑基，2-苯并噻唑基，2-苯并咪唑基，2-苯并呋喃基，3-苯并呋喃基，苯并異噻唑，苯并異噁唑，2-呋喃基，3-呋喃基，2-噻吩基，3-噻吩基，2-吡咯基，3-吡咯基

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 11 ）

，3-異吡咯基，4-異吡咯基，5-異吡咯基，1,2,3-噁噻唑-1-氧化物，1,2,4-噁二唑-3-基，1,2,4-噁二唑-5-基，5-酮基-1,2,4-噁二唑-3-基，1,2,4-噻二唑-3-基，1,2,4-噻二唑-5-基，3-酮基-1,2,4-噻二唑-5-基，1,3,4-噻二唑-5-基，2-酮基-1,3,4-噻二唑-5-基，1,2,4-三唑-3-基，1,2,4-三唑-5-基，1,2,3,4-四唑-5-基，5-噁唑基，1-吡咯基，1-吡唑基，1,2,3-三唑-1-基，1,2,4-三唑-1-基，1-四唑基，1-吲哚基，1-嗒唑基，2-異吲哚基，7-酮基-2-異吲哚基，1-嘌呤基，3-異噻唑基，4-異噻唑基和5-異噻唑基，1,3,4-噁二唑，4-酮基-2-噻唑啉基，或5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基，噻唑二酮，1,2,3,4-噻三唑，1,2,4-二噻唑酮。這些分子部份的每一者均可在適當情況下予以取代。

要注意的是以式III的(S)-乙醯胺基乙醯氧基丙烷開始會產生具有醫藥活性的式(I)之(S)-2-酮基-5-噁唑烷基甲基乙醯胺。若本發明之方法用消旋體的形式開始，則所得到的產物會對等於消旋體的形式。

一項較佳之式I或式III化合物的較佳具體實例是其中R^1為甲基者。

另一項式I或式III化合物的較佳具體實例是其中R^1為二氯甲基者。

另一項式I或式II化合物的較佳具體實例是其中Q為結構ii者。

一項更佳之式I或式II化合物的具體實例是其中Q為結構ii，而Z^2是O者。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 12 ）

一項式I或式II化合物的更佳具體實例是其中Q為結構ii，而Z^2是SO_2者。

另一項式I或式II的較佳具體實例是其中Q為結構iii者。

另一項式I或式II化合物之較佳具體實例是其中Q為結構iv者。

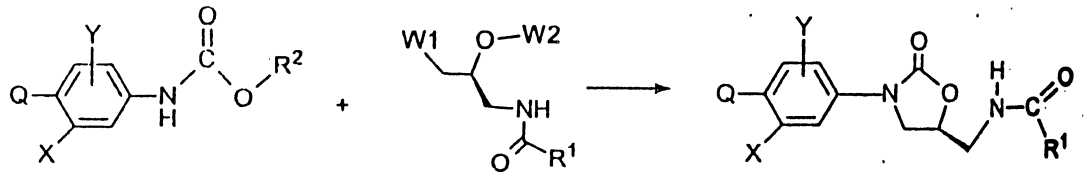
另一項式I或式II化合物之較佳具體實例是其中Q為結構ii，iii，或iv者，且其中Z^2是$N(R^6)$，其中R^6是COR^{11}，其中R^{11}是C_{1-6}烷基，其視需要以一個或更多OH取代者。

另一項式II化合物之較佳具體實例是其中R_2為異丁基者。

另一項式II化合物之較佳具體實例是其中R_2為苄基者。

流程圖I係說明製備具醫藥活性之2-酮基-5-噁唑烷基甲基乙醯胺的一般合成方法。

流程圖I



II　　III　　I

如流程圖I所示，將式II的胺基甲酸酯與式III的(S)-乙醯胺基乙醯氧基丙烷反應會產生對應之式I的(S)-2-酮基-5-噁唑烷基甲基乙醯胺，其中W1，W2，R^1，R^2，Q，X和Y與先前定義者或申請專利範圍中定義的相同。該反應是在鹼，鋰離子，親核試劑和溶劑存在下發生的。該鹼的身份並不重要，只要該鹼能使式II的胺基甲酸酯去質子化，如一種其共軛酸具有大於大約12之pK_{DMSO}的鹼。"pK_{DMSO}"一詞

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 13 ）

意指該鹼的pK值在二甲亞碸之中測定。可用於本發明之鹼的實例是:具有一個至七個碳原子的醇鹽；C_{1-4}烷基碳陰離子如:甲基，二級丁基，丁基或三級丁基碳陰離子；胺基甲酸鹽的共軛鹼；1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)；1,5-二氮雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)；二異丙醯胺鋰；二環己醯胺鋰；六甲基二矽疊氮化鋰；和鋰醯胺。一種較佳的鹼是具有4個或5個碳原子的醇鹽基團，尤其是三級戊醇鹽或三級丁醇鹽。

最佳的鹼包含鋰離子和一種醇鹽基團，如三級戊醇鋰或三級丁醇鋰。在此種情形之中，本發明所需的鋰離子和鹼基可得自同一化學物質。

當鹼不含鋰離子(例如，鹼為鈉，鉀或四烷基銨鹽)時，將此種鹼與鋰鹽，如氯化鋰，溴化鋰，碘化鋰，乙酸鋰，四氟硼酸鋰，和其他鋰的無機鹽類混合，可用於原位形成鋰離子和鹼。

該親核試劑的身份亦不重要，只要能從式III的(S)-乙醯胺基乙醯氧基丙烷置換出乙酸鹽。一項親核試劑的實例為醇鹽基團，直線狀或分枝，具有一個到七個碳原子。一項較佳的親核試劑是甲醇鹽、乙醇鹽、異丙醇鹽，異丁醇鹽，2-乙氧基乙基，2-(N,N-二甲基胺基)乙醇鹽，2,2,2-三氯乙醇鹽，或2,2,2-三氟乙醇鹽。市售的醇鹽鹽類如鋰，鈉或鉀的甲醇鹽，乙醇鹽或異丙醇鹽可被使用或該醇鹽可藉由將以上提到的鹼與對應的醇如甲醇、乙醇或異丙醇反應而原位形成。當醇鹽鋰被用做為親核試劑和鹼，則鋰離子這

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 14 ）

種本發明所需的鹼和親核試劑可得自同一化學物質，並且至少2當量之此種化學物質需用於該反應。

溶劑的實例為:醚類如四氫呋喃和甘醇二甲醚(glyme)；醯胺類如二甲基甲醯胺(DMF)和二甲基乙醯胺(DMAc)；乙腈；醇類如三級戊醇和三級丁醇；氯化的溶劑如二氯甲烷。碳氫化物之輔助溶劑如甲苯、庚烷、己烷、異辛烷和石油醚，例如:分枝的辛烷亦可使用。溶劑的選擇與式II之胺基甲酸酯溶度和式III之(S)-乙醯胺基乙醯氧基丙烷的溶度有關，並且可以很容易地由熟悉本技藝者決定。該溶劑可為包含兩種或更多溶劑之溶劑系統。未預料到的是，包含THF和乙腈的輔助溶劑系統要比單獨使THF和乙腈的反應更能使較高濃度之式II的胺基甲酸酯與式III的(S)-乙醯胺基乙醯基氧基丙烷溶解。增加溶解之起始物的濃度可增加分離出之產物的量。

所有以上提到的鋰鹽、鹼、親核試劑和溶劑可在市面取得。

該起始物，即式II的胺基甲酸酯，可根據本技藝中已熟知的方法予以製備，尤其是其可根據美國專利案第5883093, 56883093, 5952324和5968962號中說明的方法製備，該專利案以其完整內容併於本說明書中。

式III的起始物可根據流程圖II，利用不同當量的式B的酸酐製備，以及《四面體通信》，第37卷，第44期，7937-7940頁和WO 9924393號說明的方法製備。(S)-N-(3-溴-2-羥丙基)-乙醯胺和(S)-N-(2-乙醯氧基-3-溴丙基)-乙醯胺可購自

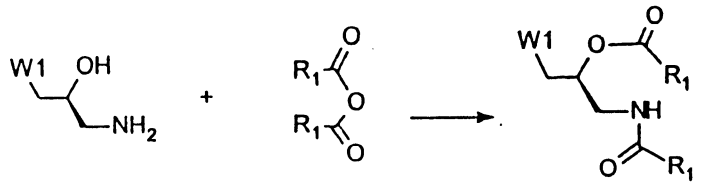
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 15 ）

Samsung Fine Chemicals公司。

流程圖II



A　　B　　III

當式III化合物之每一甲基由一個，兩個或三個鹵原子取代時，其可經由式A化合物與氯乙酸酐，二氯乙酸酐，三氯乙酸酐，氟乙酸酐等反應而獲得。所有這些試劑均可購得。

經一個，兩個或三個鹵原子取代之式III的化合物是新穎的化合物。

定義

所有溫度均以攝氏度數表示。

TLC係指薄層色析術。

HPLC係指高壓液體色析術。

THF係指四氫呋喃。

DMF係指二甲基甲醯胺。

DMAC係指二甲基乙醯胺。

色析術(管柱和瞬間色析術)係指純化/分離以(擔體，沖提劑)表示的化合物。吾人瞭解適當的部份收集物係經匯集並濃縮以產生所需化合物。

IR係指紅外光譜分析術。

CMR係指C-13核磁共振光譜分析術，化學偏移係以自

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 16 ）

TMS以下磁場若干ppm(δ)報告。

NMR係指核(質子)磁共振光譜分析術。化學偏移係以自四甲基矽烷以下磁場若干ppm(δ)報導。

MS係指質譜分析術，以m/e, m/z或質量/電荷單位來表示。$[M+H]^+$係指母分子的正離子加上一個氫原子。EI係指電子撞擊。CI係指化學離子化法。FAB係指快速原子撞擊法。

醫藥上可接受的係指從藥理學/毒理學的觀點對病患而言可接受，且從物理/化學的觀點有關組成、調配、穩定性、病患接受度和生物可獲性方面對製造之醫藥化學家而言可接受的性質和/或物質。

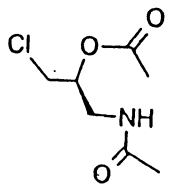
在使用溶劑配對時，所使用的溶劑比率為體積/體積(v/v)。

在使用固體在溶劑中之溶解度時，固體對溶劑的比率為重量/體積(wt/v)。

實施例

不需多加綴述，吾人相信熟習本技藝者能利用先前的說明以最完整的程度實行本發明。以下的詳細實例係說明如何製備各種化合物和/或實行各種本發明的方法，它們應被視為僅是說明，而非對先前的揭示內容有任何限制。熟習本技藝者會從程序當中立即認知關於反應物和關於反應條件與技術的適當改變。

製備物1　(S)-N-[2-(乙醯氧基)-3-氯丙基]乙醯胺



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 17 ）

將吡啶(340公克，4.3莫耳)添加到(S)-1-胺基-3-氯-2-丙醇鹽酸鹽(500公克，3.43莫耳)溶於二氯甲烷(1.54公斤)和乙酸酐(803公克，7.87莫耳)的糊狀物中經一小時，維持溫度在38至46℃。然後將此混合物在21至46℃攪拌22小時。然後在22至24℃添加水(600毫升)，再添加碳酸鉀水溶液(47重量%，2.0仟克，6.80莫耳)而維持6至11℃。添加水(600毫升)和二氯甲烷(600毫升)，並將兩相在24℃下分開。用二氯甲烷(600毫升)沖洗水層，並將合併的有機層在減壓下濃縮至1.3公升的總體積。添加甲苯(2×1.0公升)，並將混合物在每次添加後濃縮至1.4公升。把混合物冷卻至24℃，並添加異辛烷(2.3公升)。將所得到的糊狀物冷卻至0℃，並以真空過濾法收集沉澱物，用異辛烷(700毫升)洗滌並且在氮氣流下乾燥產生標題化合物。這種化合物亦可根據WO 9924393號或<四面體通信>，第37卷，第44期，7937-7940頁的方法製備。

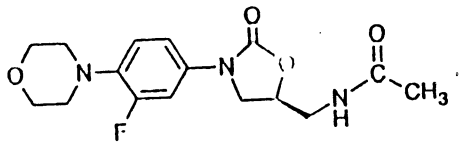
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 2.00, 2.12, 3.50, 3.60, 3.70, 5.09, 6.05; MS (CI) m/z 194 (M+H, ^{35}Cl, 100), 196 (M+H, ^{37}Cl, 34); $C_7H_{12}ClNO_3$的分析計算結果為:C, 43.42; H, 6.25; N, 7.23; 發現的結果:C, 43.36; H, 6.34, N, 7.36; $[\alpha]^{25}_D$=-9(C 0.87, 二氯甲烷)。

實施例1　(S)-N-[[3-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-2-酮基-5-噁唑烷基]甲基]乙醯胺

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 18 ）



A 以二甲基甲醯胺做為溶劑

將三級丁醇鋰溶於THF的溶液(4.16公克之18.1重量%溶液，9.39毫莫耳，3.00當量)在20℃添加到N-碳苯氧基-3-氟-4-嗎啉基苯胺(1.032公克，3.125毫莫耳)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2.0毫升)和甲醇(0.202公克，6.32毫莫耳，2.02當量)的溶液，而用冰浴使溫度保持在低於24℃。將溶液冷卻至5℃，並予添加(S)-N-[2(乙醯氧基)-3-氯丙基]乙醯胺(1.207公克，6.234毫莫耳，2.00當量)。使所得的溶液靜置在21℃經21小時，在該時刻HPLC顯示有86.8%的轉變。添加飽和氯化銨水溶液(5.0毫升)，接著添加水(30毫升)，飽和的氯化鈉水溶液(20毫升)和二氯甲烷(20毫升)，使兩相分開，用以二氯甲烷(3×20毫升)沖洗水層。以硫酸鎂使有機層乾燥，並在真空中濃縮成油(4.209公克)。將二甲苯A.R. (25毫升)加入，並藉由植入晶種和音波處理使產物結晶。用真空過濾法收集產物，用二甲苯A.R. (10毫升)沖洗，並且在氮氣流中乾燥產生標題化合物(0.6509公克，61.8%)。使濾液在真空中濃縮成油，並添加二甲苯(15毫升)，使第二次的收成物以植入晶種和音波法予以結晶。用真空過濾法收集產物，用二甲苯A.R. (10毫升)予以沖洗，並且在氮氣流中乾燥產生標題化合物(0.1085公克，10.3%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)δ 7.43, 7.07, 6.91, 6.43, 4.77,

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 19 ）

4.02, 3.86, 3.76, 3.66, 3.05, 2.02; MS (EI) m/z (相對強度) 337 (90), 293 (81), 209 (100); $C_{16}H_{20}FN_3O_4$的分析計算結果:C, 56.97, H, 5.97, N 12.46; 發現值:C, 56.86; H, 6.05; N, 12.44; $[\alpha]^{25}_D$=-16 (C 1.05, 乙醇)。

B 以THF做為溶劑

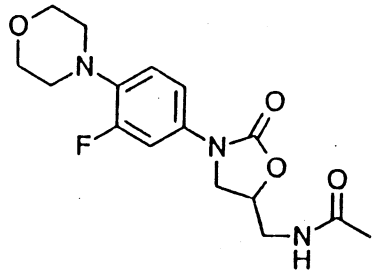
將THF(15毫升)添加到N-碳苯氧基-3-氟-4-嗎啉基苯胺(5.006公克，15.15毫莫耳)和三級丁醇鋰(3.621公克，45.23毫莫耳，2.99當量)中，在24至31℃之溫和放熱後產生一種灰黃色溶液。將混合物冷卻至14℃，並添加甲醇(0.9691公克，30.25毫莫耳，2.00當量)，放熱至20℃。將所得溶液冷卻至7℃，產生濃厚的糊狀物。將(S)-N-[2-(乙醯氧基)-3-氯丙基]乙醯胺(5.885公克，30.39毫莫耳，2.01當量)加入，並在15至18℃攪拌該混合物15小時。添加乙酸(1.73毫升，30.22毫莫耳，2.00當量)，放熱使溫度自13℃至27℃，接著添加水(20毫升)和二氯甲烷(20毫升)。使兩相分開，並以二氯甲烷(2×10毫升)沖洗水層。將合併的有機層以硫酸鎂乾燥，然後在真空中濃縮至淨重為18公克。將所產生的油植入晶種並添加乙酸乙酯(28公克)以產生稀薄的糊狀物，將糊狀物濃縮成29公克並添加乙酸乙酯(30公克)。將此糊狀物冷卻至-25℃並以真空過濾法收集產物，用-25℃的乙酸乙酯沖洗，並在氮氣流中乾燥以產生標題化合物(3.725公克，72.9%):HPLC滯留時間1.60分鐘，條件為Intertsil ODS-2, 5.0微米，150×4.6毫米，流速=2.0毫升/分鐘，梯度沖提，由40:60(A:B)至80:20(A:B)經10分鐘，A=乙腈；B=水。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 20 ）

實施例2: (+/-)N-[[3-氟-4-(4-嗎啉基)苯基]-2-酮基-5-噁唑烷基]甲基]乙醯胺



A 以二甲基醯胺做為溶劑

將三級丁醇鋰(0.4620公克，5.77毫莫耳)添加到-40℃之1-乙醯胺基-2-羥基-3-氯丙烷(0.879公克，5.80毫莫耳)溶於DMF(1.0毫升)的溶液中，接著添加N-苄基氧基-3-氟-4-嗎啉基苯胺(2.013公克，6.09毫莫耳)，三級丁氧化鋰(0.4671公克，5.84毫莫耳)和DMF(2毫升)。將此混合物溫熱至20℃，並攪拌22小時。HPLC[條件為固定相是4.6×250毫米Zorbax RX-C8管柱；流動相為乙腈(650毫升)，三乙胺(1.85毫升)，乙酸(1.30毫升)和水至足以達到1000毫升的量，流速=3.0毫升/分鐘；UV偵測是在波長254毫微米下進行]顯示主要成份為該標題化合物(Rt=0.95分鐘)。

B 以二甲基乙醯胺做為溶劑

將N-[2-(乙醯氧基)-3-氯丙基]乙醯胺(0.0760公克，0.3925毫莫耳，0.99當量)添加到N-碳苯氧基-3-氟-4-嗎啉基苯胺(0.1315公克，0.3981毫莫耳)和乙醇鋰(0.0817公克，1.571毫莫耳，3.95當量)溶於N,N-二甲基乙醯胺(0.60毫升)的溶液中。將此溶液在室溫下攪拌23.5小時以產生標題化合物：

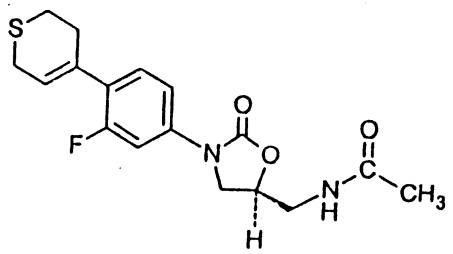
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 21 ）

矽膠TLC R_f=0.46（10%甲醇/二氯甲烷）。

實施例3　(S)-N-[[3-[4-(3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基)-3-氟苯基]-2-酮基-5-噁唑烷基]甲基]乙醯胺



將三級丁醇鋰(13.94公克，174.1毫莫耳，3.01當量)溶於異辛烷(130毫升)的溶液添加到[4-(3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基)-3-氟苯基]胺基甲酸2-甲基丙酯(17.89公克，57.83毫莫耳)，(S)-N-[2-(乙醯氧基)-3-氯丙基]乙醯胺(22.35公克，115.42毫莫耳，2.00當量)，甲醇(3.66公克，114毫莫耳，1.97當量)，2,6-二-三級丁基-4-甲酚(0.1365公克，0.6194毫莫耳，0.0107當量)，甲苯(52毫升)，異辛烷(49毫升)和N,N-二甲基甲醯胺(34.3毫升)的混合物中經1.6小時，而保持溫度在15℃。添加異辛烷(20毫升)，並且在15至19℃攪拌該混合物17小時。將混合物冷卻至0℃並添加乙酸(6.7毫升，117毫莫耳，2.02當量)。使該混合物溫熱至21℃，並予加入甲醇(29毫升)。把兩相分開，用甲醇(29毫升)和水(9毫升)的混合物沖洗上層兩次。將水(69毫升)和二氯甲烷(69毫升)添加到合併的下層相中。把兩相分開並以二氯甲烷(29毫升)沖洗上層相。減壓濃縮合併的下層相，使總體積成為112毫升。添加甲醇(69毫升)並將此混合物濃縮成112毫升。添加甲醇(69毫升)並將混合物濃縮成75毫升，然後添加甲苯

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

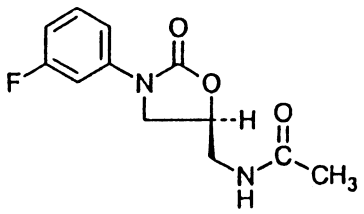
裝 訂 線

五、發明說明（ 22 ）

(65毫升)。添加水(65毫升)經1/2小時，且保持溫度為19至30℃。將此混合物冷卻成9℃，並添加異辛烷(56毫升)。將此糊狀物冷卻至0℃，並以真空過濾法收集沉澱物，用水(22毫升)和異辛烷(22毫升)沖洗，並在氮氣流中乾燥產生標題化合物(15.909公克，78.5%):HPLC滯留時間=2.77分鐘(管柱=Phenomenex Luna 5.0微米C-8(12) 150×4.6毫米，流速=2.0毫升/分鐘，梯度沖提法自40:60 A:B至73.3:26.7 A:B，經15分鐘，A=乙腈，B=水)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.02, 2.62, 2.85, 3.32, 3.68, 3.79, 4.04, 4.797, 6.01, 6.56, 7.12, 7.19, 7.37; MS (EI) m/z 350 (M+, 100); $C_{17}H_{19}FN_2O_3S$之分析計算結果:C, 58.27; H, 5.47; N, 7.99; 發現值:C, 58.18; H, 5.51; N, 7.92。

實施例4　(S)-N-[[3-(3-氟苯基)-2-酮基-5-噁唑烷基]甲基]乙醯胺



將三級-戊醇鋰(401.3公克，4.27莫耳，3.00當量)溶於庚烷(1公升)的糊狀物添加到3-氟苯基胺基甲酸2-甲基丙酯(300.0公克，1.42莫耳)，(S)-N-[2-(乙醯氧基)-3-氯丙基]乙醯胺(556.1公克，2.87莫耳，2.02當量)，甲醇(90.03公克，2.81莫耳，1.98當量)和N,N-二甲基甲醯胺(500毫升)的混合物中，使之維持在-4至7℃，接著添加庚烷(100毫升)。然後

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

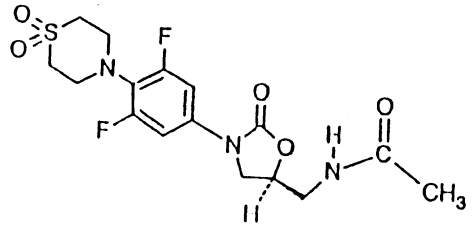
裝 訂 線

五、發明說明（ 23 ）

將該混合物在19至20℃攪拌21小時。然後把該反應混合物添加到氯化銨(228公克，4.26莫耳，3.00當量)，水(2.0公升)和甲苯(1.0公升)的混合物中，使之維持在8至10℃。將反應混合物用水(100毫升)，飽和氯化銨(50毫升)和甲苯(100毫升)的混合液潤洗之。用真空過濾法收集沉澱並以庚烷(1公升)和水(1公升)沖洗之，在氮氣流中乾燥產生252.4公克的粗產物。將此在乙腈(1公斤)中於90℃研製，並使糊狀物在減壓下濃縮至維持800毫升的總體積。在濃縮時加入甲苯(1900毫升)以維持800毫升之總體積。添加水(1公升)和庚烷(1公升)，並以真空過濾收集沉澱物，用水(750毫升)和庚烷(250毫升)沖洗，並且在氮氣流中乾燥產生標題之化合物(225.7公克，63.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.84, 3.35, 3.43, 3.76, 4.13, 4.75, 6.96, 7.31, 7.43, 7.50, 8.25; $C_{12}H_{13}FN_2O_3$的分析計算值:C, 57.14; H, 5.19; N, 11.11; 發現值:C, 56.99; H, 5.21; N, 11.09; $[\alpha]^{25}_D$=-40 (C 1.05, 乙腈)。從濾液中收集第二次收穫物產生額外的標題化合物(46.8公克，13.1%，總產率:76.1%)。

實施例5 N-[[(5S)-3-[4-(1,1-二氧-4-硫代嗎啉基)-3,5-二氟苯基]-2-酮基-5-噁唑烷基]甲基]乙醯胺



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 24 ）

A 以THF做為溶劑

製備三級丁醇鋰(18.0公克，223.5毫莫耳，3.00當量)溶於THF(100毫升)的糊狀物。將4-(1,1-二氧-4-硫代嗎啉基)-3,5-二氟苯基胺基甲酸異丁酯(27.0公克，74.5毫莫耳)溶於THF(180毫升)的混合物添加到該三級丁氧化鋰糊狀物中，而維持溫度在低於20℃。將此混合物攪拌15分鐘，然後添加甲醇(6.1毫升，149毫莫耳，2.0當量)，將(S)-N-[2-(乙醯氧基)-3-氯丙基]乙醯胺(28.9公克，149毫莫耳，2.0當量)溶於THF(100毫升)，並添加至反應混合物超過一小時，而維持反應溫度介於15和17℃之間。將混濁的淡黃/褐色溶液在15至16℃攪拌16小時。然後用濃乙酸(8.6毫升，149毫莫耳，2.0當量)使反應終止，而維持在低於20℃。用添加用之漏斗添加水(75毫升)經3分鐘。把兩相分開，並以水(20毫升)沖洗有機層。將有機層濃縮至大約200毫升的總體積。將異丙醇(300毫升)緩緩添加到攪拌之橙色溶液中，其經由一個流速為2毫升/分鐘的針筒幫浦。然後將黃色糊狀物冷卻至大約5到10℃並予攪拌30分鐘。用真空過濾法收集產物，以冷的異丙醇(2×100毫升)沖洗之，並在60℃真空中乾燥至隔夜以產生標題化合物(22.0公克，73%):HPLC滯留時間=3.0分鐘(99.8面積%);HPLC程序:Inertsil ODS-2 5.0微米，150×4.6毫米，流速=1.0毫升/分鐘，在254毫微米波長下偵測，等度沖提溶液:479.5公克緩衝液(1公升水，1.57公克甲酸銨，甲酸至pH=3.2)和409.1公克乙腈。

B 以THF和乙腈之混合物做為溶劑

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 25 ）

將三級丁醇鋰(66.3公克，828毫莫耳，3當量)和THF (140毫升)添加到4-(1,1-二氧-4-硫代嗎啉基)-3,5-二氟苯基胺基甲酸異丁酯(100公克，276毫莫耳)，(S)-N-[2-乙醯氧基-3-氯丙基]乙醯胺(106.8公克，552毫莫耳，2當量)，THF(60毫升)，甲醇(17.7公克，552毫莫耳，2.0當量)和乙腈(200毫升)的混合物中經2小時，且維持溫度低於5℃。將此混合物在14至18℃攪拌20小時，並予添加乙酸(33.1公克，552毫莫耳，2.0當量)，且保持在低於20℃。HPLC指示出有>90%轉變成標題化合物(滯留時間1.8分鐘):HPLC程序:Inertsil ODS-2, 5.0微米，150×4.6毫米，流速=2.0毫升/分鐘，在波長229毫微米下測量，梯度沖提係自40:60 (乙腈:水)至80:20(乙腈:水)經10分鐘。將此混合物冷卻至7℃，並予添加乙酸(33.1公克，552毫莫耳，2.0當量)。添加水(550毫升)，並將混合物在真空中濃縮成800毫升的總體積。然後添加THF (50毫升)，甲醇(300毫升)和甲苯(600毫升)，並使兩相在60-65℃分開。用甲醇(100毫升)和水(400毫升)的混合物沖洗上層相，並將合併的下層相用甲苯(600毫升)清洗。用水(400毫升)和甲醇(100毫升)的混合物對甲苯沖洗液進行反萃取。使合併的下層相在真空中濃縮成1.8公升。並用二氯甲烷(3×500毫升)進行萃取。將合併的萃取物在真空中濃縮成1000毫升。添加水(1600毫升)並將該混合物濃縮成1500總體積。添加甲醇(600毫升)，並使混合物在75℃濃縮成2000毫升的總體積。使糊狀物冷卻至0℃，並以真空過濾法收集沉澱物，用冷水(1000毫升)沖洗，並且在60℃真空

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 26 ）

烤箱中乾燥產生標題之化合物(91.1公克，81.8%)。

令人未預料到的是包含THF和乙腈的輔助溶劑系統容許比單獨使用THF和乙腈之反應更高濃度的起始原料溶解。增加溶解之起始原料的濃度可使分離出來的產物量增加。有利的是THF/乙腈輔助溶劑系統在低溫下沸騰，使產物可採大規模生產，而以較低廉的成本和比較高沸點之溶劑系統如DMF更安全的反應條件下被分離出來。

C 以乙腈做為溶劑

將三級丁醇鋰(3.3公克，41毫莫耳，3.0當量)和乙腈(18毫升)添加到4-(1,1-二氧-4-硫代嗎啉基)-3,5-二氟苯基胺基甲酸異丁酯(5.0公克，14毫莫耳)，(S)-N-[2-(乙醯氧基)-3-氯丙基]乙醯胺(5.4公克，28毫莫耳，2.0當量)，甲醇(0.88公克，28毫莫耳，2.0當量)和乙腈(17毫升)的混合物中，而維持溫度在低於5℃。在15至23℃攪拌該混合物1天。HPLC指出轉變成標題化合物(滯留時間1.8分鐘):HPLC程序:Inertsil ODS-2, 5.0微米150×4.6毫米，流速=2.0毫升/分鐘，在波長229毫微米下進行偵測，梯度沖提係以40:60(乙腈:水)至80:20(乙腈:水)經10分鐘進行。

D 以二氯甲烷，二氯甲烷和乙腈，或二氯甲烷和THF做為溶劑

依照先前實施例的程序並做出非關鍵的改變，但將乙腈用二氯甲烷和乙腈之混合物，二氯甲烷和THF或DMF之混合物取代，HPLC指出轉變成標題之化合物(滯留時間:1.8分鐘):HPLC程序:Inertsil ODS-2，5.0微米150×4.6毫米，流

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 27 ）

速=2.0毫升/分鐘，在波長229毫微米下偵測，梯度沖提係自40:60(乙腈:水)至80:20(乙腈:水)經10分鐘。

E 以異丙醯胺鋰做為鹼

依照實施例4的程序並做出非關鍵性的改變，但是用二異丙醯胺鋰(1當量)和三級丁醇鉀(2當量)取代三級丁氧化鋰，HPLC指出形成了標題之化合物(滯留時間:1.7分鐘):HPLC程序:Inertsil ODS-2, 5.0微米，150×4.6毫米，流速:2.0毫升/分鐘，在229毫微米波長下偵測，梯度沖提係自40:60(乙腈:水)至80:20(乙腈:水)經10分鐘。

實施例6 (S)-N-[[3-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-2-酮基-5-噁唑烷基]甲基]乙醯胺(乙氧化物或異丙氧化物做為親核試劑)

依照實施例1的程序並做非關鍵性的改變，但是用乙醇(2當量)或異丙醇(2當量)取代甲醇，HPLC指出標題化合物的形成(滯留時間0.9分鐘):Inertsil ODS-2，5.0微米，150×4.6毫米，流速=2.0毫升/分鐘，梯度沖提係自40:60(A:B)至80:20(A:B)經10分鐘；A=乙腈；B=水。

實施例7 N-[[(5S)-3-[4-(1,1-二氧-4-硫代嗎啉基)-3,5-二氟苯基]-2-酮基-5-噁唑烷基]甲基]乙醯胺(以乙腈做為溶劑)

依照實施例5C的程序並做非關鍵性的改變，但是用甲氧化鈉(2當量)取代三級丁醇鋰(2當量)和甲醇(2當量)，HPLC指出標題化合物之形成(滯留時間:1.7分鐘):HPLC程序:Inertsil ODS-2，5.0微米，150×4.6毫米，流速=2.0毫升/

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 28 ）

分鐘，在229毫微米波長下偵測，梯度沖提係自40:60(乙腈:水)至80:20(乙腈:水)經10分鐘。

實施例8　N-[[(5S)-3-[4(1,1-二氧-4-硫代嗎啉基)-3,5-二氟苯基]-2-酮基-5-噁唑烷基]甲基]乙醯胺

1)與(S)-N-[2-(乙醯氧基)-3-溴丙基]乙醯胺

將4-(1,1-二氧-4-硫代嗎啉基)-3,5-二氟苯基胺基甲酸異丙酯(2.5公克，6.9毫莫耳)和(S)-N[2-(乙醯氧基)-3-溴丙基]乙醯胺(3.27公克，13.8毫莫耳，2.0當量)和甲醇(0.56毫升，13.8毫莫耳，2.0當量)在乙腈(5毫升)中攪拌。製備三級丁醇鋰(1.7公克，20.7毫莫耳，3.0當量)溶於THF(5毫升)的糊狀物，並添加至胺基甲酸酯/乙醯胺混合物中，而維持溫度在低於20℃。將此混濁的淡黃/褐色溶液在15-16℃攪拌16小時。用濃醋酸(0.8毫升，13.6毫莫耳，2.0當量)溶於THF(1.8毫升)的溶液使反應終止，而保持溫度在低於20℃，將水(7毫升)添加到混合物中。把該混合物濃縮成大約20毫升的體積並以甲苯(15毫升)和甲醇(7毫升)沖洗之，而保持溫度高於60℃。把兩相分開，並將上層用水(20毫升)和甲醇(5毫升)的混合物沖洗二次，且保持溫度高於60℃。把合併後的下層相用二氯甲烷(2×20毫升)沖洗兩次。把合併之下層相濃縮成大約25毫升體積，並添加水(35毫升)。將此糊狀物濃縮成大約45毫升的體積並緩緩冷卻至0℃。用真空過濾法收集沉澱物，以冷的水(10毫升)和甲醇(2.5毫升)之溶液沖洗之，並在氮氣流中乾燥產生標題之化合物(2.32公克，83%)。HPLC滯留時間=1.83分鐘(管柱=Phenomenex IB-SIL

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

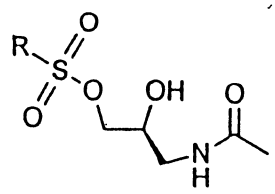
五、發明說明（ 29 ）

Phenyl BD, 150毫米×4.6毫米，流速-1.0毫升/分鐘，在254毫微米波長下偵測，等度沖提溶劑:350毫升乙腈和650毫升TEAP，pH 3.6 (TEAP, pH 3.6=0.7毫升三乙胺溶於1公升水，用磷酸調整至pH 3.5)。

2)與N-[(2S)-3-溴-2-羥丙基]乙醯胺反應

將4-(1,1-二氧-4-硫代嗎啉基)-3,5-二氟苯基胺基甲酸(2.5公克，6.9毫莫耳)和N-[(2S)-3-溴-2-羥丙基]乙醯胺(2.7公克，13.8毫莫耳，2.0當量)和甲醇(0.56毫升，13.8毫莫耳，2.0量)在乙腈(5毫升)中攪拌，製備三級丁醇鋰(1.7公克，20.7毫莫耳，3.0當量)溶於THF(5毫升)之糊狀物，將其添加到胺基甲酸酯/乙醯胺混合物中，而保持溫度在低於20℃。HPLC指出有標題化合物形成。HPLC滯留時間=1.83分鐘(管柱=Phenomenex IB-SIL Phenyl BD, 150毫米×4.6毫米，流速-1.0毫升/分鐘，在254毫微米波長下偵測，等度沖提溶劑:350毫升乙腈和650毫升TEAP, pH 3.6 (TEAP pH 3.6=0.7毫升三乙胺溶於1公升水，用磷酸調整至pH 3.5)。

實施例9　(S)-N-[3-(烷基或芳基磺醯基氧基)-2-羥丙基]乙醯胺



在(S)-N-(2,3-二羥丙基)乙醯胺(1毫莫耳)和可立丁(collidene)(10毫升)在-40至0℃的混合物中添加磺醯氯(1毫莫耳)。其中R是芳基，或視需要經一個或更多F，Br，Cl或I

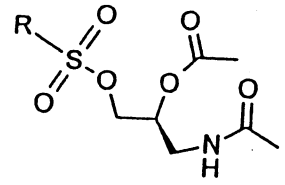
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 30 ）

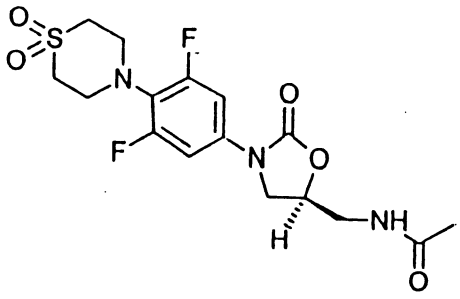
取代的C_1-C_4烷基。將此混合物在20-25℃攪拌產生標題之化合物。(S)-N-(2,3-二羥丙基)乙醯胺係由Mbappe等人在<四面體不對稱期刊>，1993年，4(5)，1035-40頁中說明者。

實施例10　(S)-N-[2-(乙醯氧基)-3-(烷基或芳基磺醯氧基)丙基]乙醯胺



在得自實施例9之(S)-N-[3-(磺醯氧基)-2-羥丙基]乙醯胺(1毫莫耳)和吡啶(5毫升)之-20至20℃的混合物中添加乙酸酐(1.25毫莫耳)。將此混合物在20至25℃攪拌產生標題之化合物。

實施例11　N-[[(5S)-3-[4-(1,1-二氧-4-硫代嗎啉基)-3,5-二氟苯基]-2-酮基-5-噁唑烷基]甲基]乙醯胺



將三級丁醇鋰(66.3公克，828毫莫耳，3.0當量)和THF(140毫升)的混合物添加到4-(1,1-二氧-4-硫代嗎啉基)-3,5-二氟苯基胺基甲酸異丁酯(100公克，276毫莫耳)和(S)-N-[2-(乙醯氧基)-3-(磺醯氧基)丙基]-乙醯胺[實施例10]

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 31 ）

或(S)-N-[3-(磺醯氧基)-2-羥丙基]乙醯胺[實施例9](552毫莫耳)，THF (60毫升)，甲醇(17.7公克，828毫莫耳，3.0當量)和乙腈(200毫升)的混合物中經2小時，而維持溫度低於5℃。將此混合物在14至18℃攪拌20小時，並予添加乙酸(33.1公克，552毫莫耳，2.0當量)，而保持溫度在低於20℃，產生標題之化合物。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　噁唑烷酮之製備方法　）

本發明係關於以單一步驟製備具藥理活性之 2-酮基-5-噁唑烷基甲基乙醯胺的方法。

英文發明摘要（發明之名稱：PROCESS TO PREPARE OXAZOLIDINONES）

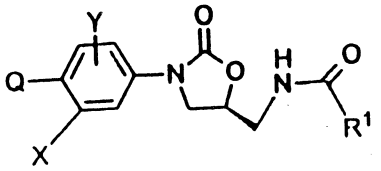
The present invention relates to a one-step process to prepare pharmacologically active 2-oxo-5-oxazolidinylmethylacetamides.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

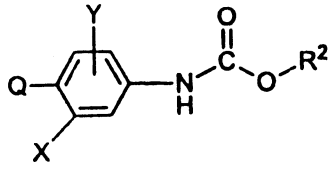
六、申請專利範圍

1. 一種製備式I化合物或其鹽類的新穎方法，



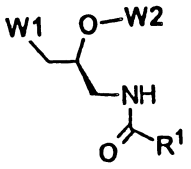
I

其包括將式II的N-芳基-O-烷基胺基甲酸酯或其鹽類，



II

與式III的化合物或其鹽類



III

在鋰陽離子、鹼及親核試劑存在下進行反應，其中，

X和Y獨立為H或F；

W1是Cl、Br或$-OS(O)_2-R$；

W2是H或$-C(O)-R_1$；

R是芳基或烷基，而該烷基視需要經一個或更多F，Cl，Br或I所取代；

R^1是CH_3，視需要經一個至三個氟原子或氯原子所取代；

R^2是環烷基、苯基、$-CH_2-$苯基、C_{2-6}烯基或C_{1-12}烷基，其視需要經一個至三個F，Br，Cl，$-O-C_{1-6}$烷基和$NR^{2a}R^{2b}$

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

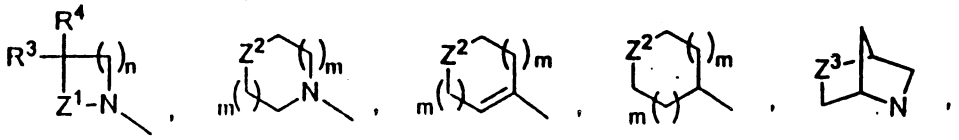
裝 訂 線

六、申請專利範圍

所取代；

每個R^{2a}和R^{2B}獨立為H或C_{1-4}烷基；

Q是結構i, ii, iii, iv, 或v:



i ii iii iv v

或Q和X結合在一起為二氫吡咯啶，視需要經R^5取代；

Z^1是$CH_2(CH_2)_p$, $CH(OH)(CH_2)_p$, 或C(O)；

Z^2是S, SO, SO_2, O或$N(R^6)$;

Z^3是S, SO, SO_2或O；

R^3是H或CH_3；

R^4是

a) H,

b) HO,

c) C_{1-3}烷基；

d) C_{1-4}烷氧基，

e) R^7OCH_2=C(O)NH-，

f) $R^8OC(O)NH$-，

g) C_{1-3}烷基-OC(O)-，

h) $HOCH_2$-，

i) CH_3ONH，

j) $CH_3C(O)$-，

k) $CH_3C(O)CH_2$-，

l) $CH_3C(OCH_2CH_2O)$-，或

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

m) $CH_3C(OCH_2CH_2O)CH_2$-；

R^3和R^4與其相連的碳原子共同結合而形成C(O)或$C(=NR^9)$；

R^5是

a) $CH_3C(O)$-，

b) $HC(O)$-，

c) $Cl_2CHC(O)$-，

d) $HOCH_2C(O)$-，

e) CH_3SO_2-，

f) $F_2CHC(O)$-，

g) $H_3CC(O)OCH_2C(O)$-，

h) $HC(O)OCH_2C(O)$-，

i) $R^{10}C(O)OCH_2C(O)$-，

j) $H_3CCHCH_2OCH_2C(O)$-，或

k) 苄基-$OCH_2C(O)$-；

R^6是

a) H，

b) C_{1-6}烷基，視需要以一個或更多OH，CN或鹵基取代，

c) -$(CH_2)_h$-芳基，

d) -COR^{11}，

e) -$COOR^{12}$，

f) -CO-$(CH_2)_h$-COR^{11}，

g) -SO_2-C_{1-6}烷基，

h) -SO_2-$(CH_2)_h$-芳基，或

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

i) -$(CO)_i$-Het；

R^7是H，CH_3，苄基，或$CH_3C(O)$-；

R^8是(C_{1-3})烷基，芳基或苄基，

R^9是

a) HO-

b) CH_3O-

c) H_2N-

d) $CH_3OC(O)O$-，

e) $CH_3C(O)OCH_2C(O)O$-，

f) 芳基-$CH_2OCH_2C(O)O$-，

g) $HO(CH_2)_2O$-，

h) $CH_3OCH_2O(CH_2)_2O$-，或

i) CH_3OCH_2O-；

R^{10}是

a) CH_3-，

b) $HOCH_2$-，

c) 苯基-NH-，或

d) $(CH_3)_2N$-CH_2-；

R^{11}是

a) H，

b) C_{1-6}烷基，視需要經一個或更多OH，CN或鹵基取代，

c) -$(CH_2)_h$-芳基，或

d) -$(CH_2)_h$-OR^{13}；

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

R^{12}是

a) C_{1-6}烷基，視需要經一個或更多OH，CN或鹵基取代，

b) $-(CH_2)_h$-芳基，或

c) $-(CH_2)_h$-OR^{13}；

R^{13}是

a) H，

b) C_{1-6}烷基，

c) $-(CH_2)_h$-芳基，或

d) -CO(C_{1-6}烷基)；

芳基是苯基、吡啶基或萘基；

在每種情況下，芳基或苯基可視需要以一個或更多F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、C_{1-6}烷基、OC_{1-6}烷基或SC_{1-6}烷基或$OC(O)CH_3$取代；het是具有一個或更多氧、氮和硫原子的5-至10-員雜環；

h是1，2，3或4；

i是0或1；

m是0或1；

n是1，2或3；且

p是0，1或2。

2. 根據申請專利範圍第1項的方法，其中R^1是-CH_3。

3. 根據申請專利範圍第1項的方法，其中R^1是-$CHCl_2$。

4. 根據申請專利範圍第1項的方法，其中R^2是甲基、乙基、丙基、異丙基、2,2,2-三氟乙基、異丁基、2-乙氧基乙

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

六、申請專利範圍

基、2-(N,N-二甲基胺基)乙基、2-(N,N-二乙基胺基)乙基、2,2,2-三氯乙基、異丙烯基、苯基、對甲基苯基、2-甲氧基苯基或4-甲氧基苯基。

5. 根據申請專利範圍第1項的方法，其中 R^2 是異丁基。

6. 根據申請專利範圍第1項的方法，其中 R^2 是苄基。

7. 根據申請專利範圍第1項的方法，其中 Q 是結構 ii，其中 Z^2 是 O 或 SO_2。

8. 根據申請專利範圍第1項的方法，其中 Q 是結構 iii 或 iv，其中 Z^2 是 O 或 SO_2。

9. 根據申請專利範圍第1項的方法，其中 Q 是結構 ii，其中 Z^2 是 $N(R^6)$。

10. 根據申請專利範圍第9項的方法，其中 R^6 是 COR^{11}，其中 R^{11} 是視需要經一個或更多 OH 取代的 C_{1-6} 烷基。

11. 根據申請專利範圍第1項的方法，其中該鹼具有大於 12 之 pK_{DMSO}。

12. 根據申請專利範圍第1項的方法，其中該鹼是烷醇鹽、C_{1-4} 烷基碳陰離子，胺基甲酸鹽的共軛鹼，1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯，1,5-二氮雙環[4.3.0]壬-5-烯，二異丙醯胺鋰，二環己醯胺鋰，六甲基二矽疊氮化物的鋰鹽，或鋰醯胺。

13. 根據申請專利範圍第1項的方法，其中該鹼是具有1至5個碳原子的烷醇鹽。

14. 根據申請專利範圍第1項的方法，其中該鹼是三級戊醇鹽。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

15. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中該鹼是三級丁醇鹽。

16. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中該親核試劑是烷醇鹽。

17. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中該親核試劑是甲醇鹽、乙醇鹽、異丙醇鹽、異丁醇鹽、2-乙氧基乙基、2-(N,N-二甲基胺基)乙醇鹽，2,2,2-三氟乙醇鹽，或 2,2,2-三氟乙醇鹽。

18. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中 W1 是 Cl。

19. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中 W1 是 Br。

20. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中 W1 是 $-OS(O)_2-R$。

21. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中 W2 是 H。

22. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中 W2 是 $-C(O)-R_1$。

23. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中該反應是在包含 THF 和乙腈的溶劑系統中進行。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

公告本

94年11月18日修(更)正本

申請日期	91. 4. 19
案號	91108112
類別	C07D 263/20 413/10 C07C 275/24

A4
C4
中文說明書替換本(94年11月)

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	噁唑烷酮之製備方法
	英文	PROCESS TO PREPARE OXAZOLIDINONES
二、發明創作人	姓名	1.威廉 R. 普若特 WILLIAM R. PERRAULT 2.布魯斯 A. 普爾曼 BRUCE A. PEARLMAN 3.迪拉若 B. 格瑞 DELARA B. GODREJ
	國籍	1.-2.均美國 U.S.A. 3.印度 INDIAN
	住、居所	1.美國密西根州卡林麻梅族市艾迪森街825號 825 EDISON STREET, KALAMAZOO, MICHIGAN 49004, U.S.A. 2.美國密西根州卡林麻梅族市威樓湖路3411號 3411 WILLOW LAKE DRIVE, #308, KALAMAZOO, MICHIGAN 49008, U.S.A. 3.美國密西根州卡林麻梅族市卡蘭路716-B號 716-B GARLAND CIRCLE, KALAMAZOO, MICHIGAN 49008, U.S.A.
三、申請人	姓名（名稱）	美商法瑪西亞-普強公司 PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
	國籍	美國 U.S.A.
	住、居所（事務所）	美國密西根州卡林麻梅族市漢瑞特街301號 301 HENRIETTA STREET, KALAMAZOO, MICHIGAN, U.S.A.
	代表人姓名	詹姆士 D. 達恩利 二世 JAMES D. DARNLEY, JR.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)