

公告本

申請日期	80.12.22
案 號	80113745
類 別	C07D 501/06

Int.·Cl⁶

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

475932

一、發明 名稱	中 文	頭 孢 子 菌 素 之 製 備
	英 文	PRODUCTION OF CEFOTAXIME
二、發明 創作人	姓 名	英 格 夫 德 馬 夏 傑 哈 德 維 德 許 溫 特
	國 籍	奧 地 利 奧 地 利
	住、居所	奧 地 利 沃 格 A-6300 慕 斯 威 格 19 號 奧 地 利 索 爾 A-6306 懷 斯 55 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	生 化 股 份 有 限 公 司
	國 籍	奧 地 利
	住、居所 (事務所)	奧 地 利 孔 德 市 A6250 號
	代 表 人 姓 名	約 哈 那 斯 · 克 萊 恩 · 得 特 斯 漢 斯 · 魯 道 夫 · 豪 斯

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C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
Austria Dec. 23, A2397/94
1994

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

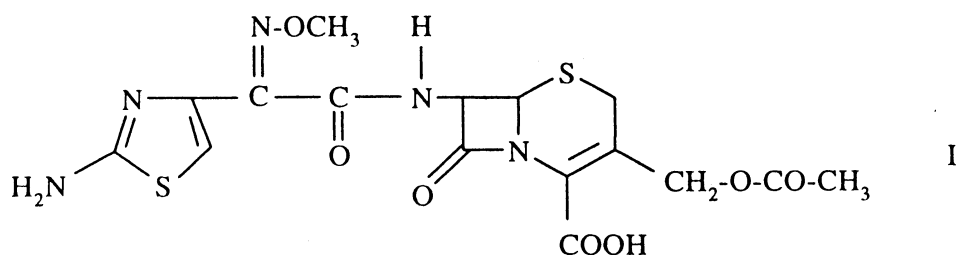
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

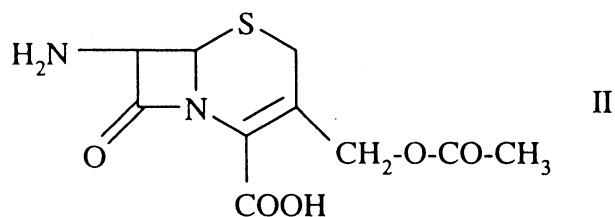
五、發明說明 (1)

本發明係有關一種頭孢子菌素的製備方法，亦即如下式 I 之 cefotaxime



Cefotaxime 為一種廣效性第三代頭孢子菌素 (cephalosporin) 以及是一種最重要的非經腸道施用的抗生素，其通常係以其鈉鹽的形式給予。

依據習知在 cefotaxime 之製備方法中一種相關的側鏈，其中胺基可為被保護或未被保護的形式，可以置入如式 II 的 7-ACA



Cefotaxime 在游離酸形式可在進一步的步驟，使用一種鈉離子源轉化成相關的鈉鹽。

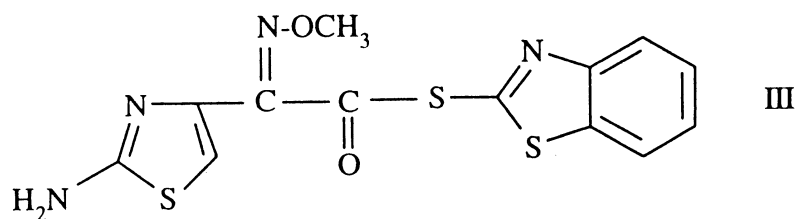
一種供側鏈置入 7-ACA 的高度地有效方法，為其與一種反應性硫代酯如下式 III 反應之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

五、發明說明(2)



如 MAEM。

依據該反應途徑所揭示者，其不需要保護 2-胺基噻唑基部份之胺基，與醯化作用反應的結果為高產率，而沒有明顯的二次反應。此種活性酯技術首次被揭示於歐洲專利 EP-0 037 380 號專利案。

依據歐洲專利 EP-0 037 380 號專利案之實施例 1 及 2，在游離酸形式的 cefotaxime 之製備，其進行係藉由：

(a) 式 II 之 7-ACA 以 N,O-雙三甲基矽烷基乙醯胺之甲矽烷化作用 (silylation)，

(b) 經甲矽烷化的 7-ACA 與式 III 之 MAEM 在二氯甲烷內予以乙醯化反應，

(c) 用水／碳酸氫鉀予以萃取，

(d) 在游離酸形式的 cefotaxime 予以再萃取至一種乙酸乙酯／丁醇混合物內，

(e) 含有 cefotaxime 之有機液相經乾燥和蒸發，並以乙醚洗滌。

此製法在經濟上是可行的，然而，二氯甲烷在生態學因素，在工業規模使用上是有困難的，特別是在藥品的製造和技術安全考量必須避免使用乙醚。反應混合物依據歐

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

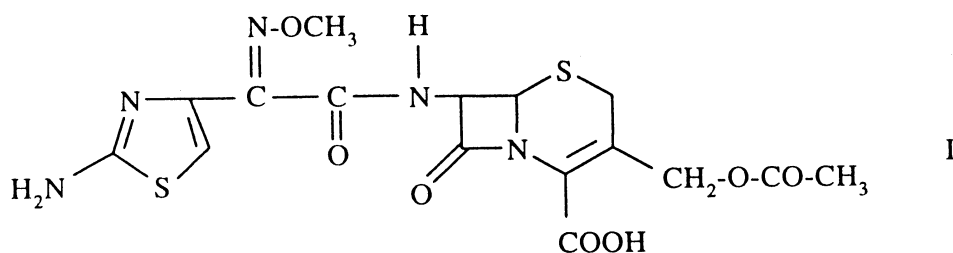
洲專利 EP-0 037 380 號專利案處理是複雜的。

在游離酸形式的 cefotaxime 具有一種與溶劑結合並形成溶劑化物的高度傾向，如揭示於美國第 5,336,776 號或在美國第 4,224,371 號專利案內。

由一種 cefotaxime 溶劑化物以及該溶劑製備一種 cefotaxime 之鈉鹽，相當於溶劑化物轉變為形成鈉鹽的步驟。其結果為與所使用的溶劑在醃化反應步驟內不希望得到鈉鹽的污染物，以及在形成鈉鹽的步驟，所使用的溶劑回收困難。

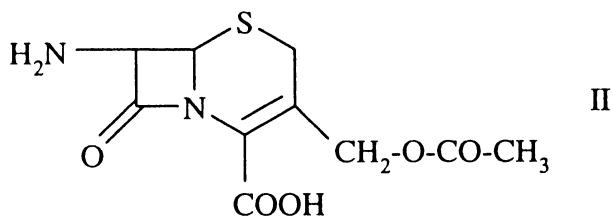
目前已經驚異地發現一種簡易化方法，其對生態學上有益並具經濟的方法供 cefotaxime 的製備，其克服先前技藝方法之缺點，同時其提供 cefotaxime 以及具有優越純度，安定性和高產率的鈉鹽。

在本發明之一種旨意，係提供一種供製備式 I 化合物的方法

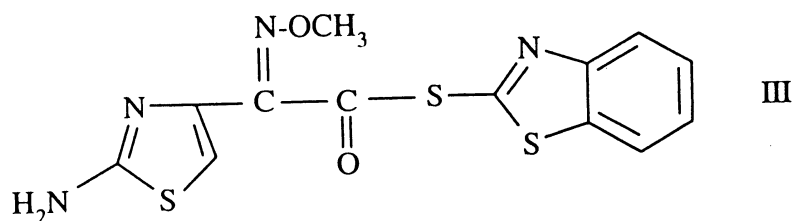


係藉由一種式 II 化合物

五、發明說明(4)



與一種式 III 化合物在丙酮內反應而成。



本發明的方法可依下述進行之：

一種式 II 之化合物與一種式 III 之化合物予以鹽化反應，其係使用丙酮為溶劑，水亦可存在，較佳係使用一種丙酮／水混合物。

反應物之濃度在鹽化反應中，反應混合物通常對反應本身沒有影響。雖然習知的 cefotaxime 幾乎不溶解於水和／或丙酮中，然而，其被驚奇地發現，該產率係依據所使用反應物在水及丙酮之濃度而定。該產率可由於反應混合物之稀釋而減低。如此，該反應可在高濃度內進行。最理想的產率是可以獲得的，假如每克的 7-ACA 在約 3 至 6 毫升，例如 3 至 5 毫升，諸如 3.1 至 4.5 毫升的丙酮和約 0.1 至 0.3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (5)

毫升，例如 0.1 至 0.25 毫升，諸如 0.13 至 0.18 毫升的水被使用。

水：丙酮比例可在一種鹽基存在下獲得這樣的一種溶液，例如，約 8:1 至約 45:1，諸如 10:1 至約 35:1。

醃化反應係依一般所述方法進行。

在本發明的一種具體內容，式 II 之 7-ACA 可以懸浮在一種丙酮與水之混合物內，在式 III 之 MAEM 存在下以及在一種鹽基存在下為之。適當的鹽基，包括第三 (C₁-C₈) 烷基胺類，例如，三乙胺，N-乙基-二甲基胺，甲基吡啶，N-取代嗎福林；或一種無機鹽基，諸如氫氧化鈉，碳酸氫鈉或碳酸鈉或其鉀同系物。該鹽基與式 II 化合物之比例可為約 1:1 至 1:2；例如 1:1；1:1.2；1:1.5。式 II 化合物與式 III 化合物之比例被揭示於歐洲專利 EP-0 037 380 號專利案。溫度並非關鍵，所以，可以例如在 0 和 50℃ 之間，諸如，10 及 20℃ 之間。在反應終了時，其可用一般方法測定，諸如層析法，一種酸被加入。適當的酸，包括一種無機酸，諸如，鹽酸，或一種有機酸，諸如，甲基磺酸或苯磺酸或甲苯磺酸。式 I 之游離酸形式的結晶狀 cefotaxime 可被獲得。假使需要時，諸如，為較佳的攪拌，可進一步地將丙酮／水混合物在 cefotaxime 分離之前添加至結晶懸浮液內。

在本發明之另一旨意，係提供使用一種依據申請專利範圍第 1 項之方法，製備如申請專利範圍第 1 項所定義之式 I 化合物的鈉鹽，諸如一種供製備如申請專利範圍第 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

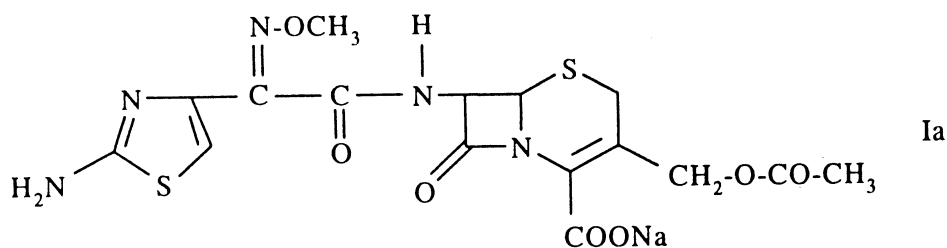
線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

(i) 一種式 II 化合物與一種式 III 化合物在丙酮內反應，

在步驟(i)所獲得式I化合物可被分離。

在本發明之其他旨意，係提供一種供製備如式 Ia 的
cefotaxime 的方法



藉由將式 II 之 7-ACA 與一種式 III 化合物在一種丙酮與水之溶劑混合物內，在一種鹽基存在下反應，並將如申請專利範圍第 1 項所定義之式 I 化合物轉化成式 Ia 化合物，其係在丙酮及水之溶劑混合物內在一種鈉離子源存在下反應而成。

此種轉化可依照傳統方法進行之。在本發明之一種具體內容，此種轉化係在式 I 化合物於製備時所使用的一種溶劑內進行，諸如在自由酸形式的 cefotaxime 可以懸浮在丙酮內，諸如在一種丙酮與水之混合物內，在一種鈉離子源存在下為之。而丙酮／水比例對鹽本身的形成並非關鍵

五、發明說明(7)

之所在。

一種鈉離子源包括，例如，一種羧酸之鈉鹽，諸如乙酸鈉，二乙基乙酸或2-乙基-己酸鈉的鈉鹽，或無機性的鈉源，諸如，氫氧化鈉，碳酸氫鈉或碳酸鈉。鈉離子可以相對於加入一種等量或一種超量的 cefotaxime 的羧酸基，例如，在一種比例為 1:1 至 1:2，例如 1:1，或 1:1.5 或 1:1.2 加入，晶種可在反應混合物任意的過濾後加入。另外丙酮可以加入，為了完全結晶作用。反應溫度並非關鍵之所在。例如，結晶作用例如在溫度為 0 及 50℃ 之間可以實現。為了完全結晶作用，結晶懸浮液係在分離產物之前予以進一步冷卻。cefotaxime 鈉鹽之分離可依傳統方式實現。

本方法與歐洲專利 EP-0 037 380 號專利案相比較具有以下之優點：

- cefotaxime 之製備以及 cefotaxime 鈉鹽之製備可在相同溶劑內進行。

- 在 cefotaxime 鈉鹽內的微量丙酮為生理學上可接受的，

- 甲矽烷化作用可以避免，

- 萃取可以省略。

因此，依據本發明方法，為一種製備式 I 之 cefotaxime 鈉鹽之簡易方法，無需使用保護基技術以及無需萃取步驟，諸如 cefotaxime 之結晶作用可以直接在反應容器內進行。僅僅一種單一的有機溶劑 - 丙酮 - 是必需的，其容易被回收。另外，cefotaxime 及 cefotaxime 鈉鹽的製備依

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

據本發明的方法為優越的品質。因此依據本發明的方法最適於工業規模使用。

其驚奇地發現，依據本發明方法所得到的 cefotaxime 之鈉鹽可依不同的結晶體形式(宏觀)予以結晶，初級的結晶體顯露出微細針狀形式。cefotaxime 鈉鹽在結晶作用終了後可為以下的形式：

- (i) 圓型團塊狀，
- (ii) 規則的針狀，
- (iii) 針狀與圓型團塊狀之混合物。

結晶之形式可依據結晶條件而定，諸如，在結晶步驟內丙酮的添加時間(較短的添加時間可產生圓型團塊狀)，丙酮／水比例(降低水量可產生圓型團塊狀)，晶種之數量(降低晶種數量可產生小針狀與小圓型團塊之混合物)，晶種之形式(使用的晶種為針狀可意外地產生 cefotaxime 的鈉鹽為圓型團塊狀形式；使用先前技藝的結晶體，諸如 Claforan^R 的結晶體為晶種可意外地形成 cefotaxime 鈉鹽為針狀形式)。在諸如實施例 7 的條件下，所得之 cefotaxime 鈉鹽本質地為圓型團塊狀形式，而諸如實施例 8 的條件下，所得之 cefotaxime 鈉鹽本質地為針狀形式，習知 cefotaxime 鈉鹽結晶，諸如在市面上所見的 Claforan^R 產物，係顯示出一種初級結晶(主要為碎片形式)之混合物，其與細微的針狀及團塊狀不同，具有尖銳的邊緣。該結晶的形式係藉由光學顯微鏡觀察。

cefotaxime 之鈉鹽在圓型團塊狀的形式，或針狀的形

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(9)

式，或圓型團塊狀與針狀之混合物形式為新穎的以及有益的。

因此，本發明所提供再一個旨意為 cefotaxime 的鈉鹽，亦即一種如申請專利範圍第 1 項所定義式 I 化合物之鈉鹽，為圓型團塊狀形式，以及在一個 cefotaxime 鈉鹽的其他意旨，亦即一種如申請專利範圍第 1 項所定義式 I 化合物之鈉鹽，為針狀形式。

依本發明方法所得圓型團塊物之體積密度（依據歐洲藥典所測定）可呈多樣化，諸如由 0.23 至 0.5 克／毫升（Claforan^R 0.46 克／毫升）。其視密度（tapped density）較佳為大於 0.2 克／毫升並低於 0.65 克／毫升；尤其是低於 0.6 克／毫升，更佳則為低於 0.55 克／毫升。先前技藝結晶體的視密度，例如 Claforan^R，為 0.68 克／毫升。

視密度之測定係依照歐洲藥典所規定的方法，將諸如 10 克的樣品經 2500 次敲打，在約 2500 次敲打後其密度提高並將其製成平板。

本發明提供另一旨意為 cefotaxime 鈉鹽，亦即一種如申請專利範圍第 1 項所定義之式 I 化合物的鈉鹽，為圓型團塊狀形式具有一種 0.2 克／毫升至 0.6 克／毫升的視密度。

依本發明所獲得的 cefotaxime 鈉鹽可與依據先前技術之 cefotaxime 鈉鹽在相同的方式，在相同的方式被使用以及在相同的劑量給予。

而 cefotaxime 之鈉鹽在圓型團塊狀形式或針狀形式與

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

錄

五、發明說明(10)

先前技術結晶體例如 Claforan^R 的結晶體，具有較佳的流動性，先前技藝的結晶體，例如 Claforan^R 的結晶體，一般附著於玻璃容器之壁面，而依據本發明所獲得之圓型團塊及針狀則無。

在下列實施例中，其所舉例者僅為詳細地說明本發明，而非作為限制範圍之用，所有溫度均為攝氏溫度。

縮寫：

7-ACA：式 II 化合物

MAEM：式 III 化合物

Cefotaxime：(Z)-(6R,7R)-3-(乙醯氧基甲基)-7-[2-(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)-2-甲氧基-亞胺基乙醯胺基]-8-氧基-5-噻基-1-氮雜雙環[4,2,0]辛-2-烯-2-羧酸(式 I 化合物)

Cefotaxime 鈉鹽：(Z)-(6R,7R)-3-(乙醯氧基甲基)-7-[2-(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)-2-甲氧基-亞胺基乙醯胺基]-8-氧基-5-噻基-1-氮雜雙環[4,2,0]辛-2-烯-2-羧酸-鈉鹽

cefotaxime 或 cefotaxime 鈉鹽含量之測定係以高速液態層析法(HPLC)為之。

實施例 1

cefotaxime 之製備

取 54.4 克 7-ACA 懸浮在 20 毫升水及 60 毫升丙酮之混合物內。在室溫下於約 10 分鐘期間內添加 30.7 毫升三乙胺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (11)

在約30分鐘內得到一種溶液。加入72.7克MAEM以及另外加入120毫升丙酮。在1.5小時以後，沒有其他原料被測出。全量18.3毫升濃鹽酸水溶液在約10分鐘期間內加入。在大約5分鐘後，cefotaxime以游離酸形式結晶。該結晶懸浮液在室溫攪拌30分鐘，同時pH值另外用鹽酸調整至pH3.5。

400毫升的丙酮在30分鐘期間內逐滴加入，同時混合物攪拌1小時。在游離酸形式的結晶狀cefotaxime藉由過濾分離之，並在真空乾燥容器內整夜乾燥。

產量：71.6克

cefotaxime含量：93.5%

殘留溶劑：丙酮6.2%，水0.6%。

實施例 2

cefotaxime鈉鹽之製備

取40克在游離酸形式的cefotaxime被懸浮在40毫升水及60毫升丙酮之混合液內，加入12克乙酸鈉三水合物，得到一種溶液並過濾之。該過濾床用3毫升水及15毫升丙酮之混合物分成二部份洗滌。0.4克晶種在25℃添至合併的過濾液。混合物攪拌1小時。cefotaxime鈉鹽緩慢地結晶。600毫升丙酮在3小時期間內逐滴地添加入，而懸浮液在上述溫度再另外攪拌30分鐘。結晶狀的cefotaxime鈉鹽藉由過濾分離之，用丙酮洗滌，並在40℃溫度於真空乾燥容器內整夜乾燥。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(12)

產量：36.6克

cefotaxime鈉鹽含量：95.9%

水含量：3.8%。

實施例 3

cefotaxime之製備

取 228.3 克 7-ACA 懸浮在 720 毫升的丙酮內，懸浮液與 30 毫升水混合，並冷卻至 0 至 2℃。112.4 毫升的 N-乙基二甲基胺在約 2 分鐘內加入。混合物在此溫度攪拌直到獲得一種澄清溶液（大約 30 分鐘）。加入 296.5 克 MAEM，反應混合物加溫至 15℃ 並在此溫度攪拌，大約 30 分鐘後得到一種溶液。在 2.5 小時以後沒有其他原料被測出。取 207.7 克對-甲苯磺酸單水合物在 300 毫升丙酮之溶液在 5 分鐘期間內逐滴加入。反應混合物被播入 1 克晶種並加溫至 20℃。所生成結晶懸浮液在此溫度再攪拌 3 小時。在游離酸形式的結晶狀 cefotaxime 藉由過濾分離之，用丙酮洗滌，並在一真空乾燥容器內於 40℃ 乾燥。

產量：301.0 克

cefotaxime 含量：91.7%

殘留的溶劑：丙酮 7.8%。

實施例 4

cefotaxime之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(13)

取 228.3 克 7-ACA 懸浮在 720 毫升的丙酮內，懸浮液與 30 毫升水混合，並冷卻到 0 至 2℃。134 毫升三乙胺在約 2 分鐘期間內加入。混合物在此溫度攪拌，直到獲得一種澄清溶液（大約 30 分鐘）。加入 296.5 克 MAEM。反應混合物被加溫至 15℃ 並在此溫度攪拌。在大約 30 分鐘後，得到一種溶液。在 4 小時後沒有其他原料被測出。191.7 克固體對 - 甲苯磺酸單水合物在 5 分鐘期間內逐份加入。使內部溫度被升至 20℃ 而混合物則再進一步攪拌之。在大約 10 分鐘內，全部份量的對 - 甲苯磺酸溶入溶液。2 克晶種被加至此溶液內，並在此溫度進行攪拌 2 小時。結晶懸浮液被冷卻至 10℃ 並在此溫度整夜攪拌。產物藉由過濾分離之，用丙酮洗滌並在一真空乾燥容器內於 40℃ 乾燥。

產量：341.4 克

cefotaxime 含量：94.1%

殘留溶劑：丙酮 6.6%，水 0.5%。

實施例 5

cefotaxime 之製備

此反應依類似於實施例 4 之方法進行，但是使用 177.2 克的苯磺酸替代 191.7 克的對 - 甲苯磺酸單水合物。

產量：308.8 克

cefotaxime 含量：93.6%

殘留溶劑：丙酮 7.2%。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(14)

實施例 6

cefotaxime 之 製 備

此反應依類似於實施例 4 之方法進行，但是使用 92.3 克的甲苯磺酸替代 191.7 克對 - 甲苯磺酸單水合物。

產量：323.9 克

cefotaxime 含量：93.7%

殘留溶劑：丙酮 7.7%，水 0.6%。

實施例 7

cefotaxime 鈉鹽之製備

取 12 克乙酸鈉三水合物溶解於 30 毫升水中，150 毫升丙酮及 40 克游離酸形式的 cefotaxime 被添加至此攪拌溶液，大約 10 分鐘內獲得一種溶液。此溶液經由過濾床過濾並隨後通過一殺菌過濾器。過濾器用一全量 6 毫升水及 30 毫升丙酮之混合液洗滌。濾液成為 20℃，以 0.4 克晶種播入並攪拌 30 分鐘。cefotaxime 之鈉鹽部份地結晶。為了完全結晶作用，在 3 小時期間內逐滴加入 550 毫升丙酮，並在 20℃ 又另外進行攪拌 30 分鐘。cefotaxime 鈉鹽藉由過濾分離之，用丙酮洗滌，並在真空乾燥容器內於 40℃ 整夜乾燥。可得到結晶狀的 cefotaxime 鈉本質地為圓型團塊狀形式，為可流動的形式具有視密度低於 0.68/毫升。

產量：38.8 克

cefotaxime 鈉鹽含量：95.9%

殘留的溶劑：丙酮 0.4%，水 4.0%。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(15)

實施例 8

cefotaxime 鈉鹽之製備

取 6 克 乙 酸 鈉 三 水 合 物 溶 解 於 20 毫 升 水 中 。 40 毫 升 丙 酮 與 20 克 在 游 離 酸 形 式 的 cefotaxime 被 添 加 至 此 攪 拌 溶 液 。 混 合 物 冷 卻 至 0℃ 。 在 2 至 5 分 鐘 內 得 到 一 種 溶 液 。 溶 液 經 由 一 過 濾 床 過 濾 並 隨 後 通 過 一 殺 菌 過 濾 器 。 過 濾 器 用 3 毫 升 水 及 15 毫 升 丙 酮 之 冷 的 混 合 液 洗 滌 。 過 濾 液 以 0.2 克 晶 種 (Claforan^R) 播 入 並 加 溫 至 20℃ 。 混 合 物 攪 拌 60 分 鐘 。 cefotaxime 部 份 地 結 晶 。 為 了 完 全 結 晶 作 用 ， 300 毫 升 丙 酮 在 3 小 時 期 間 內 逐 滴 地 加 入 ， 並 在 20℃ 再 行 攪 拌 30 分 鐘 。 cefotaxime 鈉 鹽 以 過 濾 分 離 之 ， 用 丙 酮 洗 滌 於 一 真 空 乾 燥 容 器 內 在 40℃ 整 夜 乾 燥 ， 並 在 70℃ 流 動 的 乾 燥 氮 氣 內 歷 時 1.5 小 時 ， 可 得 到 結 晶 狀 的 cefotaxime 鈉 鹽 本 質 地 為 針 狀 形 式 。

產 量 : 18.7 克

cefotaxime 鈉 鹽 含 量 : 97.9%

殘 留 溶 劑 : 丙 酮 0.36% , 水 1.4% 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

頭孢子菌素之製備

本發明係有關一種在丙酮／水中頭孢子菌素 cefotaxime 的製備方法和其用於製備 cefotaxime 之鈉鹽，以及一種 cefotaxime 之結晶性鈉鹽，為圓型團塊狀形式以及為針狀形式。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要 (發明之名稱：)

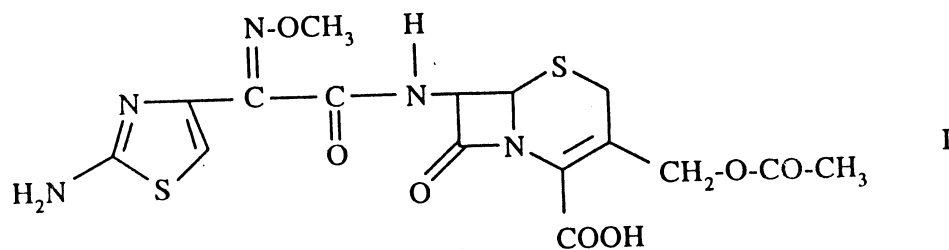
經濟部中央標準局員工消費合作社印製



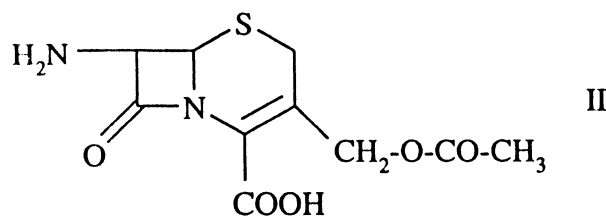
六、申請專利範圍

修正
補充 本90年12月20日

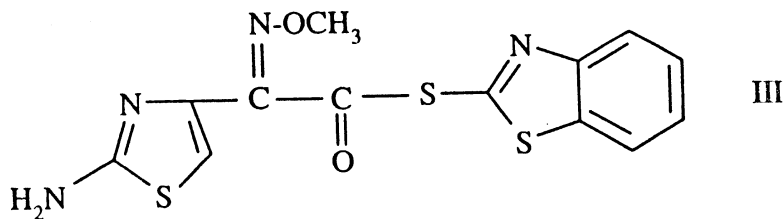
1. 一種製備式I化合物的方法



係藉由一種式II化合物



與一種式III化合物



在丙酮內反應而成者。

2. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中有水存在。
3. 如申請專利範圍第1或2項所述之方法，其中有一種鹽

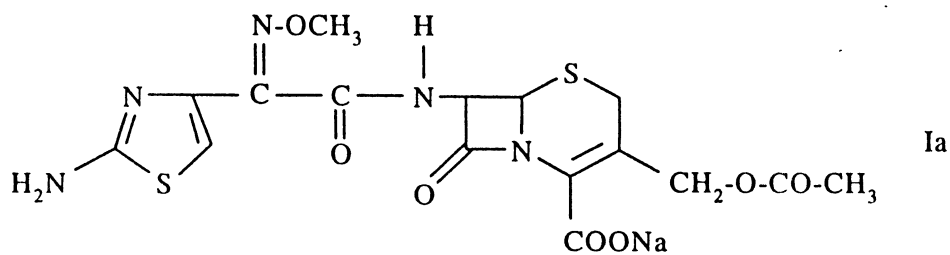
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

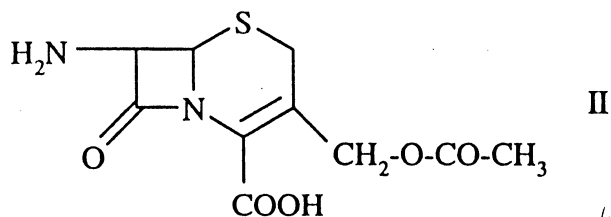
基存在。

4. 一種製備如申請專利範圍第1項所定義式I化合物鈉鹽的方法，包括：
 - (i) 一種式II化合物與一種式III化合物在丙酮內反應，
 - (ii) 將步驟(i)所得式I化合物在一種鈉離子源存在下在丙酮內轉化而成。
5. 如申請專利範圍第4項所述之方法，其中有水存在。
6. 一種製備如式Ia所示cefotaxime鈉之方法



607

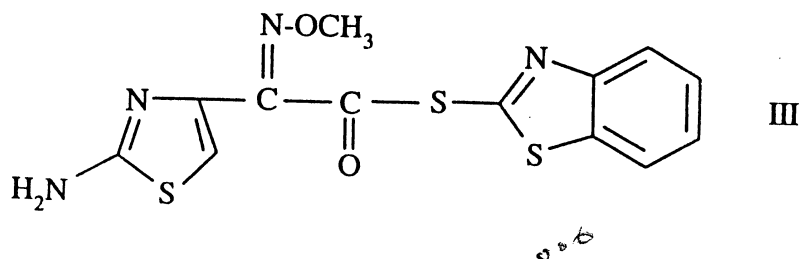
藉由將式II的7-ACA



601

六、申請專利範圍

與一種式III化合物



在一種丙酮與水之溶劑混合物內，在鹽基存在下反應，並將如申請專利範圍第1項所定義之式I化合物轉化成如上述定義式Ia化合物，其係在丙酮與水之溶劑混合物內，在一種鈉離子源存在下反應而成。

7. 一種製備如申請專利範圍第1項所定義之式I化合物鈉鹽方法，包括步驟為：
 - (a)一種式II化合物與一種式III化合物在一種無機鹽基或一種第三(C₁₋₈)烷基胺存在下，於丙酮/水混合物內反應，
 - (b)分離式I化合物，
 - (c)一種式I之化合物在鈉離子源存在下，在一種丙酮/水混合物內反應，以及
 - (d)分離式I化合物之鈉鹽。
8. 一種圓型團塊狀形式之式I化合物的鈉鹽，其具有如下所示之結構式Ia

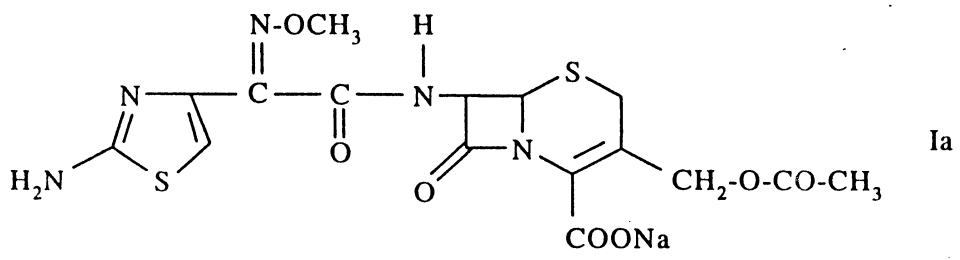
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

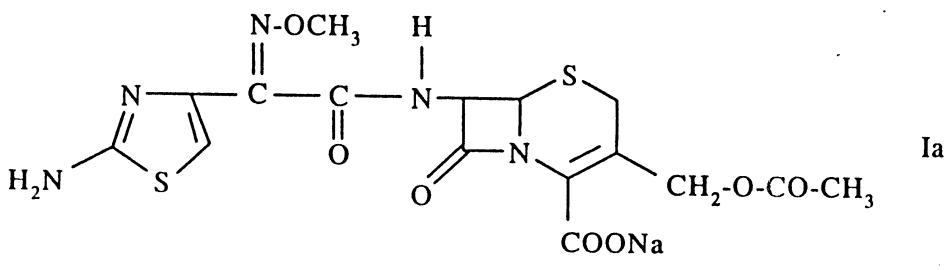
錄

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍



9. 如申請專利範圍第8項所述之圓型團塊狀形式之式I化合物的鈉鹽定義之式I化合物的鈉鹽，其係具有一種0.2克/毫升至0.6克/毫升的視密度。
10. 一種針狀形式之式I化合物的鈉鹽，其具有如下所示之結構式Ia



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製