

申請日期	86.5.23
案 號	86106970
類 別	207D50/04, 507/08, 207F 7/02

Int. Cl⁶

公告本
A4
C4

434244

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	頭孢噁及異噁頭孢噁衍生物之製法
	英 文	PREPARATION OF CEPHEM-AND ISOOXACEPHEM DERIVATIVES
二、發明 人	姓 名	湯瑪斯 歐伯豪瑟
	國 籍	奧地利
	住、居所	瑞士瑞漢市巴恩郝夫街28號
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞士商赫孚孟拉羅股份公司
	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士貝士勞市格蘭山查街124號
	代 表 人 姓 名	菲杜林·克勞士納 羅蘭·包爾

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

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：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐有 ☐無主張優先權
 歐盟 1996.6.10 96109239.2

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)

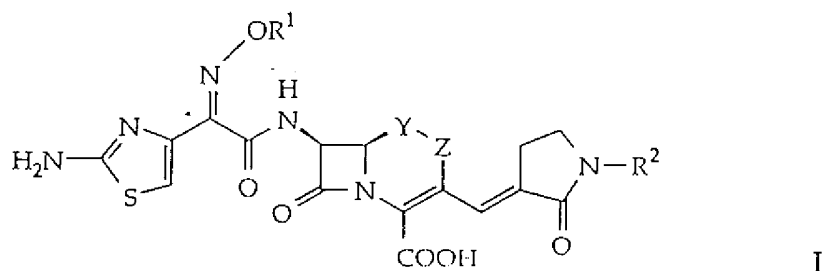
裝

訂

線

五、發明說明(1)

本發明係關於製備式I之頭孢噁及異噁頭孢噁衍生物的方法：



其中

R^1 是三苯甲基，乙醯基，四氫呋喃基或環戊基；

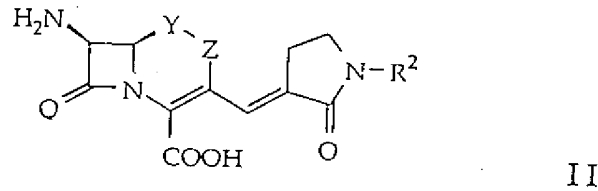
R^2 是氫，羥基，低碳烷基，環烷基，低碳烷氧基，低碳烯基，低碳炔基，芳基，芳氧基，芳基-低碳烷基，芳基-低碳烷氧基，雜環基或雜環基-低碳烷基；而低碳烷基，環烷基，低碳烷氧基，低碳烯基，環烯基，低碳炔基，芳基-低碳烷基，芳基，芳氧基，芳基-低碳烷氧基，雜環基部分是未經取代的，或是至少被選自於羧基、胺基、硝基、氰基、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、鹵素、 $-CONR^{21}R^{22}$ 、 $-N(R^{22})COOR^{23}$ 、 $R^{22}CO-$ 、 $R^{22}OCO-$ 或 $R^{22}COO-$ 中之一取代，其中的 R^{21} 是氫、低碳烷基或環烷基； R^{22} 是氫或低碳烷基； R^{23} 是低碳烷基，低碳烯基或是羧酸保護基；

Y 是 $-S-$ 而 Z 是 $-CH_2-$ ，或

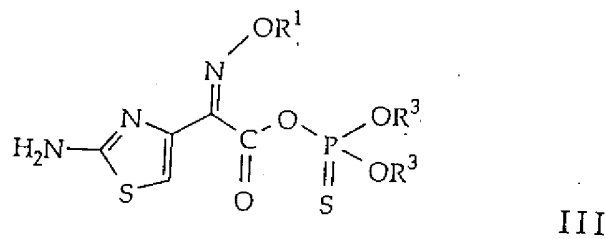
Y 是 $-CH_2-$ 而 Z 是 $-O-$ ，

五、發明說明 (2)

此衍生物是將式II化合物

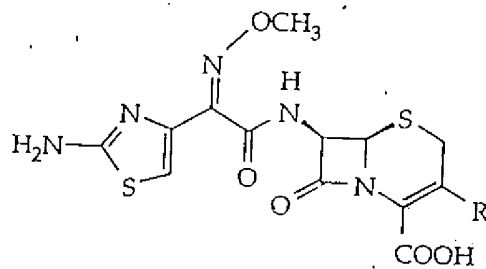


與式III之活化羧酸衍生物進行乙醯化作用後所得，



其中R³是低碳烷基，而R¹，R²，Y，Z與前述相同。

具有下式甲氧基亞胺基-胺基噻唑單元的頭孢素可以聚合方式製備之：



例如以活化的胺基噻唑衍生物將頭孢噁單元進行乙醯化作用。活化基可以是如抗生素雜誌1990, 43, 1564 - 1572中所

(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)

述的苯并噻唑，或是EP-A-0 620 228中所述硫磷酸的混合酸酐。

本文所用"低碳烷基"一詞是指具有1至8個碳原子的直鏈或支鏈飽和碳氫團基，較佳的是1至4個碳原子，例如甲基，乙基，正-丙基，異丙基，第三丁基及其類似物。

本文所用"環烷基"一詞係指具3至7個碳原子之飽和碳環，例如環丙基，環丁基，環戊基，環己基及其類似物。

本文所用"低碳烷氧基"一詞係指上述定義之烷基上具有一個氧基，例如甲氧基，乙氧基，正-丙氧基及其類似物。

本文所用"低碳烯基"一詞係指具有2至8個碳原子之未取代或取代碳氫基(較佳的是2至4個碳原子)，且至少含有一個烯烴雙鍵，例如乙烯基，丙烯基及其類似物。

本文所用"低碳炔基"一詞係指具有2至8個碳原子之未取代或取代碳氫基(較佳的是2至4個碳原子)，且至少含有一個叁鍵。

本文所用"鹵素"係指所有的4個原子，也就是氯或氯基；溴或溴基；碘或碘基；及氟及氟基。

本文所用"芳基"一詞係指源自去除一個氫原子的芳碳氫化合物的團基，可以是經取代或未經取代的。芳碳氫化合物可以是單核或是多核的。單核的芳基例子有苯基，甲苯基，二甲苯基，三甲苯基，異丙苯基及其類似物。多核的芳基例子有萘基，蒽基，菲基及其類似物。芳基可至少含有一個取代基，此取代基選自於鹵素，羥基，氰基，羧基，胺甲醯基，硝基，胺基，胺基甲基，低碳烷基，低碳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (4)

烷氧基或三氟甲基。範例包括有2-氟苯基，3-硝苯基，4-硝苯基，4-甲氧苯基，4-羥基苯基以及其類似物。

本文所用"芳基-低碳烷基"一詞係指內含一個上述定義芳基的低碳烷基，例如苯甲基。

本文所用"芳氧基"一詞係指具有上述定義芳基的氧基(例如-O-芳基)。

本文所用"芳基-低碳烷氧基"一詞係指具有芳基-低碳烷基取代之氧基(例如-O-低碳烷基-芳基)。

本文所用"雜環"一詞係指至少含有一個選自氧，氮，或硫之異原子的未飽和或飽和，未取代或取代5-，6-或7-雜環。雜環的例子有(但不只限於此)：吡啶基，吡啶基，吡嗪基，六氫吡啶基，六氫吡啶酮基，N-氧-吡啶基，噻啶基，六氫吡嗪基，吡咯啶基，噻吡基，N-氧-噻吡基，吡唑基，三吡基，咪唑基，噻唑基，1,2,3-噻二唑基，1,2,4-噻二唑基，1,3,4-噻二唑基，1,2,5-噻二唑基，1,2,3-噁二唑基，1,2,4-噁二唑基，1,3,4-噁二唑基，1,2,5-噁二唑基，1,2,3-三唑基，1,2,4-三唑基，1-氫-四唑基，2-氫-四唑基，噻吩基，呋喃基，六亞甲亞胺，氧七園基，1H-氮七園基，苯硫基，四氫苯硫基，3-氫-1,2,3-噁噻唑基，1,2,3-噁二唑基，1,2,5-噁二噻唑基，異噁唑基，異噻唑基，4-氫-1,2,4-噁二吡基，1,2,5-噁二吡基，1,2,3,5-噁噻二吡基，1,3,4-硫二氮七園基，1,2,5,6-氧三氮七園基，噁啶基，四氫噻吩基，及其它。雜環的取代基則包括有低碳烷基，低碳烷氧基，鹵素，三氟甲基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

三氯乙基，胺基，硫醇基，羥基，羧基及胺羧基。較佳的取代性雜環基範例是為單取代基且包括有5-甲基異噁唑-3-基，N-甲基-吡啶-2-基，1-甲基-四唑基及其類似者。

本文所用"雜環基-低碳烷基"一詞係指含有如上定義的雜環基之低碳烷基，例如四唑基甲基，四氫呋喃基-甲基，硫苯基甲基或苯并咪唑基-甲基。

雜環亦可以是另一種形式的取代性苯基，諸如2,6-二氯苯基，較佳的是2,6-二氯苯基-5-甲基異噁唑基。

雜環的進一步取代基是氧，諸如2-氧噁唑啉-3-基，1,1-二氧-四氫噻吩-3-基。

雜環亦可與苯環結合在一起。

本文所用"取代性苯基"係指單取代或雙取代性的苯基。

根據本發明的方法是特別適用於製備R¹是氮的式I之頭孢噁及異頭孢噁衍生物，例如是用羥亞胺基，並在乙醯化作用時必須將R¹保護起來。重要的是保護基必須是便宜的，容易去除的，可回收的，且在保護及去保護的過程中無需額外的純化步驟而導致污染所使用的催化劑，除此之外，保護基不可干擾乙醯化作用的進行。

咸已發現，根據本發明之乙醯化方法特別適用於將式II頭孢噁及異頭孢噁衍生物與式III之胺基噻唑衍生物進行乙醯化作用，其中的式III胺基噻唑衍生物是以硫磷酸的混合酐活化之，而且R¹是用三苯甲基，乙醯基或四氫呋喃基保護起來，較佳的是三苯甲基。此反應的產量及產物的純度相當的好，而且保護基易於去除以產生羥基胺基化合物，

五、發明說明(6)

例如 R^1 是氫的式 I 化合物。

式 II 化合物與活化的式 III 化合物的乙醯作用最好是在極性溶劑中進行，例如於鹼基存在下(如三乙胺)，在約 -10°C 至約 60°C 的溫度下(較佳的是從約 0°C 至約 30°C)之二甲基甲醯胺(DMF)，二氯甲烷或是 DMF/i-異丙醇/水。

式 III 化合物是新穎的且是本發明的一部分，它們可以範例中所敘製備之或相似的方法製備之。

下列範例可以更詳細說明本發明，但不限制本發明任何方面。

下列所用的縮寫

m.p. 熔點

HPLC 高效液體層析

HPLC 分析操作如下：

樣品製備：異質性反應混合物以少量的 DMSO 溶解之，並以 CH_3CN 稀釋之。

設備：HP-1050 HPLC 系統。

層柱：Machery-Nagel Nucleosil 100-5 C18AB, 250 x 4 mm。

層柱溫度： 50°C 。

移動相：A 水 + 5% CH_3CN ；C CH_3CN ；D 0.03M 磷酸鉀緩衝液(pH 3) + 10% CH_3CN 。

梯度(分鐘)ACD)：(0, 85:0:15)；(8, 15:70:15)；(19, 15:70:15)；(19.5, 85:0:15)。

流速：1.2 毫升/分鐘。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

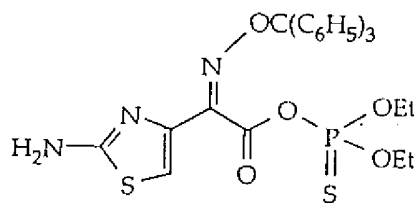
線

五、發明說明 (7)

偵測： UV 225 nm。

範例 1

- a) 製備 (Z)-(2-胺基噻唑-4-基)-三苯甲基亞胺基乙酸二乙氧基硫磷酸酯



攪拌內含 50 克 (Z)-(2-胺基噻唑-4-基)-三苯甲基亞胺基醋酸 (116.4 毫莫耳) 及 130 毫克 1,4-二氮雙環 [2.2.2] 辛烷 (DABCO) (1.164 毫莫耳) 之 500 毫升二氯甲烷懸浮液，並在氬氣下加入 36 毫升三丁胺 (151 毫莫耳)。5 分鐘之後，將紅色溶液冷卻至 2°C。以注射幫浦輔助添加 24.5 毫升的二乙基氯硫磷酸 (151 毫莫耳)，添加的時間超過 30 分鐘。在 2°C 下持續攪拌 1.5 小時。在大約 30 分鐘後，活化酯 (Z)-(2-胺基噻唑-4-基)-三苯甲基氧基亞胺基醋酸二乙氧基硫磷酸酯開始自棕色反應混合物中結晶。反應後以 HPLC 分析，在 1 小時後，起始物質消耗掉。在異質性反應混合物中一滴一滴的添加 750 毫升水 (1.5 小時) (去除水溶性的副產物) 及 500 毫升正-己烷 (40 分鐘) (以驅使沉澱物完全)。在 2°C 下攪拌懸浮液 1 小時，而後過濾之。以 3 × 100 毫升水及 3 × 100 毫升正-己烷 / 二氯甲烷 (3 : 1) 清洗結晶產物，並乾燥至恆重。如此可得黃褐色固體的活化酯 (Z)-(2-胺基噻唑-4-

(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)

基)-三苯甲基氧基亞胺基醋酸二乙氧基硫磷酸酯(64.24克,產量=94.9%,HPLC=97.5面積%,熔點=146°C)並保存在4°C的氬氣中。無需進一步的純化,而此產物可做為下一步所用。

IR (KBr) 3444, 3092, 2983, 1770, 1618, 1541, 1490, 1024, 720。

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (dt, J₁=7, J₂=0.8, 6H); 4.19 (dq, J₁=8.0, J₂=7.0, 4H); 6.01 (s, br, 2H); 6.59 (s, 1H); 7.26-7.34 (m, 15H)。

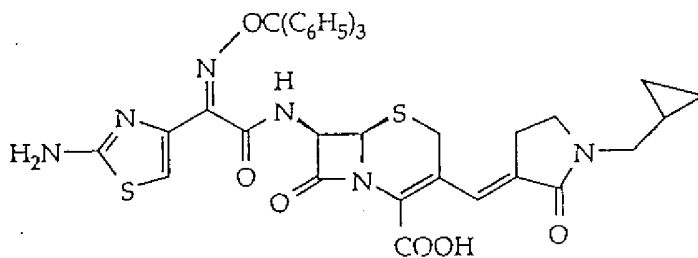
³¹P-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 59.05。

ISP-MS 582.4 (100, [M+H]⁺)

C₂₈H₂₈N₃O₅PS₂之所計得MA C, 57.82, H 4.85, N, 7.22, S 11.02, P 5.33

發現 C 58.09, H 4.96, N 7.21, S 10.92, P 5.35及0.35%水

b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-三苯甲基氧基亞胺基-乙醯胺基]-3-[(E)-1-環丙基甲基-2-氧-亞四氫吡咯-3-基甲基]-8-氧-5-噻-1-氮-雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸三乙基銨鹽



五、發明說明(9)

攪拌內含22.78克(E)-(6R,7R)-7-胺基-3-(1-環丙基-甲基-2-氧-亞四氫吡咯-3-基甲基]-8-氧基-5-噻-1-氮-雙環[4.2.0]辛-2烯-2-羧酸(65.2毫莫耳)之160毫升二甲基甲醯胺，並在10℃下有氫氣存在下加入9.1毫升的三乙胺(65.2毫莫耳)。30分鐘之後，再加入48毫升2-丙醇及3.9毫升水使起始物質開始部分沉澱。將懸浮液冷卻至2℃，並慢慢加入36.68克活化酯(Z)-(2-胺基噻唑-4-基)-三苯甲基亞胺醋酸二乙氧基硫磷酸酯(66.5毫莫耳)，添加時間超過5分鐘。於室溫下避光持續攪拌17小時，反應後以HPLC分析。在微微混濁反應混合物中加入9.2毫升三乙胺(65.2毫莫耳，1.0當量)(添加時間超過2分鐘)而產生透明黃色溶液。加入參考物質，在約15分鐘後，反應混合物變成混濁，這表示開始要結晶了。於室溫下持續攪拌60分鐘，而後一滴一滴的加入330毫升的乙酸乙酯，添加時間超過90分鐘。結晶作用完全後將懸浮液冷卻至2℃，並於此溫度下攪拌3小時。過濾懸浮液。以3×100毫升冰冷乙酸乙酯清洗結晶產物，並乾燥至恆重。如此可得灰白色固體的頭孢素(6R,7R)-7-[(Z)-2(2-胺基噻唑-4-基)-三苯甲基氧基亞胺基乙醯基胺基)]-3-[(E)-1-環丙基甲基-2-氧-亞四氫吡咯-3-基甲基]-8-氧基-5-噻-1-氮-雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸三乙基銨鹽(51.56克，產量=77%，HPLC=100面積%)，並保存在4℃的氫氣中。無需進一步的純化，而此產物可做為下一步所用。

分析

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO) δ 0.20 (m, 2H); 0.46 (m, 2H); 0.92 (m, 1H); 3.14 (d, $J=7.0$, 2H); 3.22-4.09 (mm, 7H); 3.78, 3.82 (2d, $J=16.0$, 2H); 5.16 (d, $J=5.0$, 1H); 5.87 (dd, $J_1=13.2$, $J_2=8.3$, 1H); 6.61 (s, 1H); 7.23-7.33 (mm, 16H); 9.90 (d, $J=8.3$, 1H)。

+ 是 NEt_3 及 DMF 的訊號

$\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ 的計算 $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N} : \text{C}_3\text{H}_7\text{NO} = 1 : 1 : 2$ 及 0.36%

H_2O

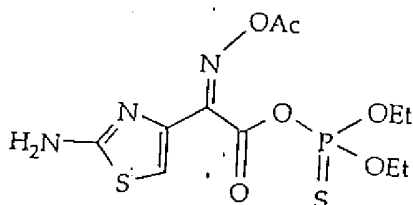
C 61.94, H 6.50, N, 12.50, S 6.36

發現

C 61.49, H 6.29, N 12.17, S 6.69

範例 2

- a) 製備 (Z)-(2-胺基噻唑-4-基)-乙醯氧基亞胺醋酸二乙氧基硫磷酸酯



攪拌內含 134.9 克 (Z)-(2-胺基噻唑-4-基)-乙醯氧基亞胺醋酸二結晶水 (508.6 毫莫耳) 及 570 毫克 1,4-二氮雙環 [2.2.2] 辛烷 (DABCO) (5.09 毫莫耳) 之 1500 毫升二甲基乙醯胺，並在氫氣存在下加入 158 毫升的三丁基胺 (661 毫莫耳)。將黃色溶液冷卻至 -20°C ，並一滴一滴的加入 104 毫升的二乙基氧硫磷酸 (661 毫莫耳)，添加的時間超過 30 分

五、發明說明 (11)

鐘。在 20℃ 下持續攪拌 3.5 小時。反應後以 HPLC 分析。3 小時後，所有的起始物質消耗掉，將反應混合物回溫至 0℃，並一滴一滴加入 2200 毫升的水，添加時間超過 1.0 小時。過濾沉澱產物，以水清洗之，並溶於 800 毫升的二氯甲烷。用 300 毫升的二氯甲烷反萃取水層，結合有機層後以 70 克硫酸鈉乾燥之，並在減壓下濃縮直至結晶的產生。殘餘溶液冷卻至 2℃，並一滴一滴加入 1200 毫升的正-己烷，添加時間超過 1 小時。在 2℃ 下持續攪拌懸浮液 1 小時，而後過濾之。以正-己烷清洗結晶產物，乾燥至恆重。如此可得白色固體之 (Z)-(2-胺基噻唑-4-基)-乙醯氧基亞胺基醋酸二乙氧基硫磷酸酯 (166.9 克，產量=86%，mp 128 - 130℃)，保存在 -20℃ 的氬氣中。無需進一步的純化，而此產物可做下一步所用。

IR (KBr) 3429, 3260, 3172, 3135, 1795, 1770, 1619, 1538, 1174, 1020。

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (dt, J₁=7.0, J₂=0.9, 6H); 2.26 (s, 3H); 4.34 (dq, J₁=8.0, J₂=7.0, 4H); 6.94 (s, 1H); 7.50 (s, br, 2H)。

³¹P-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 59, 27。

ISP-MS 404.1 (31, [M+Na]⁺), 382.1 (100, [M+H]⁺)

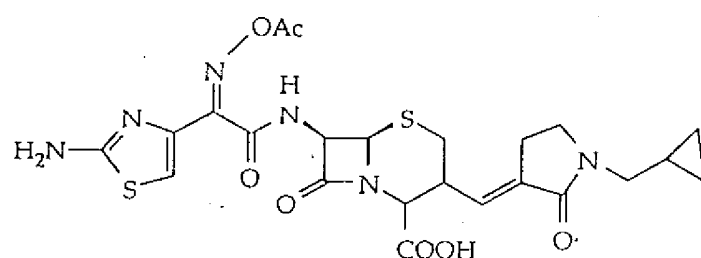
C₁₁H₁₆O₆N₃PS₂ 所計得的 MA C 34.64, H 4.23, N 11.02, S 16.81, P 8.12

發現

C 34.64, H 4.18, N 11.07, S 16.67, P 8.02

五、發明說明 (12)

- b) 製備 (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-乙醯氧基亞胺基乙醯基胺基]-3-[(E)-1-環丙基甲基-2-氧基-亞四氫吡咯-3-基-甲基]-8-氧-5-噻-1-氮雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸



在氫氣的存在下，攪拌內含25.6克(E)-(6R,7R)-7-胺基-3-(1-環丙基甲基-2-氧基-亞四氫吡咯-3-基-甲基)-8-氧-5-噻-1-氮雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸(73.3毫莫耳)之120毫升二甲基甲醯胺，並於10°C下添加20毫升的三乙胺(143毫莫耳)。15分鐘後，將溶液冷卻至0°C，並慢慢分加28.5克(Z)-(2-胺基噻唑-4-基)-乙醯氧基亞胺基醋酸二乙氧基硫磷酸酯(74.8毫莫耳)，添加時間超過5分鐘。在0°C避光條件下持續攪拌5小時，反應後進行HPLC。棕色反應混合物立即倒入550毫升10°C的水中，30分鐘後，加入50毫升1N的HCl，此時pH值會從4.6降至3.2，並自反應混合物中沉澱出產物。在0°C下持續攪拌1小時，過濾懸浮液，以冰冷水沖洗產物，再以水懸浮之，並於室溫下攪拌20分鐘，再次的過濾及以水清洗之。如此可得棕色潮濕固態的(6R,7R)-7-[(Z)-2(2-胺基噻唑-4-基)-乙醯氧基亞胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

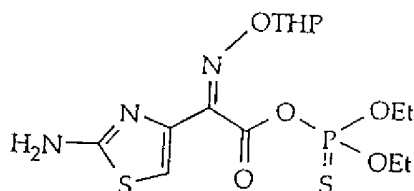
線

五、發明說明 (13)

乙醯基胺基)]-3-[(E)-1-環丙基甲基-2-氧基-亞四氫吡咯-3-基甲基]-8-氧-5-噻-1-氮雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸。此產物可立即使用，並無需為下一步驟乾燥之。

範例3

- a) 製備(Z)-(RS)-(2-胺基噻唑-4-基)-[(四氫吡喃-2-基氧基-亞胺基)]醋酸二乙氧基硫磷酸酯



攪拌內含30克(Z)-(RS)-(2-胺基噻唑-4-基)[(四氫吡喃-2-基氧基亞胺基)]-醋酸(80.5毫莫耳)及90毫克1,4-二氮雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)(0.80毫莫耳)之300毫升二甲基乙醯胺，並在氬氣存在下加入17毫升的二乙基氯硫磷酸(104.9毫莫耳)，添加時間超過45分鐘。在0℃下持續攪拌1小時，反應後進行HPLC。在微微混濁反應混合物中一滴一滴加入450毫升的水，添加時間超過50分鐘。過濾沉澱產物，以水沖洗之，並溶於二氯甲烷。用二氯甲烷反萃取水層，結合有機層後以硫酸鈉乾燥之，並在減壓下濃縮直至結晶的產生。在殘餘溶液中添加正-己烷，添加時間超過30分鐘。將所得的懸浮液冷卻至2℃，再攪拌1小時後過濾。以正-己烷清洗結晶產物，並乾燥至恆重。如此可得白色固體之(Z)-(RS)-(2-胺基噻唑-4-基)-[(四氫吡喃-2-基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

氧基亞胺基醋酸二乙氧基硫磷酸酯 (28.01 克，產量 = 82%)，並保存在 -20°C 的氬氣中。無需進一步的純化，而此產物可做下一步所用。

IR (KBr) 3423, 3261, 3169, 3145, 2946, 1772, 1614, 1541, 1388, 1241, 1204, 1156, 1110, 1020, 973, 944, 908, 888, 857, 827, 727, 692。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (t, $J=7.1$, 6H); 1.50-1.95 (m, 6H); 3.65 (dm, $J=11.4$, 1H); 3.86 (tm, $J=11.4$, 1H); 4.33 (dq, $J_1=8.0$, $J_2=7.0$, 4H); 5.47 (s, br, 1H); 6.56 (s, br, 2H); 6.79 (s, 1H)。

$^{31}\text{P-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 59, 33。

ISP-MS 446.4 (19, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 424.5 (26, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 340.2 (100)。

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6\text{PS}_2$ 所計得的 MA C 39.71, H 5.24, N 9.92, S 15.14, P 7.31

發現 C 39.87, H 5.20, N 10.08, S 14.99, P 7.53

b) (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-[(R, S)-四氫吡喃-2-基氧基亞胺基乙醯基胺基)]-3-[(E)-1-環丙基甲基-2-氧基-亞四氫吡咯-3-基甲基]-8-氧基-5-噻-1-氮-雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸

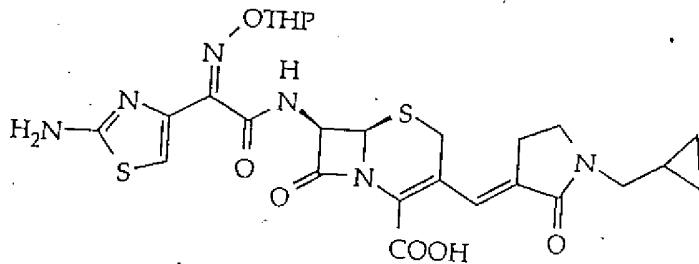
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)



在氫氣的存在下，攪拌內含20克(E)-(6R,7R)-7-胺基-3-(1-環丙基甲基-2-氧基-亞四氫吡咯-3-基-甲基]-8-氧基-5-噻-1-氮雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸(57.2毫莫耳)之140毫升二甲基甲醯胺，並於10°C下添加16毫升的三乙基胺(114.8毫莫耳)。10分鐘後，將溶液冷卻至0°C，並慢慢分加24.72克(Z)-(RS)-(2-胺基噻唑-4-基)-[(四氫哌喃-2-基亞胺基)]醋酸二乙氧基硫磷酸酯(58.4毫莫耳)，添加時間超過1分鐘。在10°C避光條件下持續攪拌6小時。反應後進行HPLC。反應混合物立刻倒至10°C 220毫升水及50毫升丙酮的混合液中。30分鐘後，加入55毫升1N HCl，此時pH值從9.6降至3.2，並自反應混合物中沉澱出產物。在0°C下持續攪拌30分鐘，過濾懸浮液，以冰冷水清洗產物並乾燥至恆重。如此可得灰白色固體之(6R,7R)-7-[(Z)-2(2-胺基噻唑-4-基)-2[(R,S)-四氫哌喃-2-基亞胺基乙醯胺基]]-3-[(E)-1-環丙基甲基-2-氧基-亞四氫吡咯-3-基甲基]-8-氧基-5-噻-1-氮-雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸(27.7克)。此產物可做為下一步所用。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO) δ 0.21 (m, 2H); 0.46 (m, 2H); 0.93 (m, 1H); 1.40-1.90 (m, 6H); 2.90-3.10 (m, 2H); 3.16 (d,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

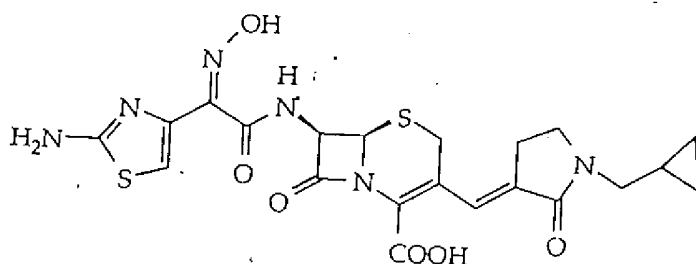
五、發明說明 (16)

$J=7.1, 2H$); 3.48 (m, 2H); 3.50 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.90 (s, 2H); 5.21 (d, $J=5.0, 1H$); 5.26 (s, br, 1H); 5.90 (dd, $J_1=8.2, J_2=5.0, 1H$); 6.75 (s, 1H); 7.23 (s, br, 3H); 9.69 (d, $J=8.2, 1H$); 13.95 (s, br, 1H)。

範例 4

保護基的切除

製備 (6R, 7R)-7-[(Z)-2(2-胺基噻唑-4-基)-2-羥基亞胺基-乙醯基胺基]-3-[(E)-1-環丙基甲基-2-氧-亞四氫吡咯-3-基甲基]-8-氧基-5-噻-1-氮-雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸



a) 切除三苯甲基

攪拌內含 30 克 (6R, 7R)-7-[(Z)-2(2-胺基噻唑-4-基)-2-三苯甲基氧基亞胺基-乙醯基胺基]-3-[(E)-1-環丙基甲基-2-氧-亞四氫吡咯-3-基甲基]-8-氧基-5-噻-1-氮-雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸三乙基銨鹽 (29.2 毫莫耳) 之 60 毫升二氯甲烷，並在 2°C 條件下添加 7.5 毫升的三乙基矽烷 (45.9 毫莫耳) (添加時間超過 15 分鐘) 及 23.9 毫升三氟醋酸 (306 毫莫耳) (添加時間超過 90 分鐘)。在 10°C 下持續攪拌 2 小時，反應後進行 HPLC，在反應混合液中添加 300 毫升二乙醚 (添

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

加時間超過90分鐘)，使得產物沉澱。在室溫下持續攪拌1小時。過濾懸浮液。以2×60毫升二乙醚清洗產物，並再次懸浮於100毫升的二乙醚中，攪拌15分鐘，過濾，以2×40毫升二乙醚清洗，乾燥至恆重。如此可得灰白色(6R,7R)-7-[(Z)-2(2-胺基噻唑-4-基)-2-羥基亞胺基乙醯基胺基)]-3-[(E)-1-環丙基甲基-2-氧基-亞四氫吡咯-3-基甲基]-8-氧基-5-噻-1-氮-雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸的三氟醋酸鹽(19.92克，99%，HPLC=100面積%)，並將其懸浮於400毫升的水中，在2℃下添加20毫升1N NaOH(20毫莫耳)(添加時間超過15分鐘)。此時pH值從1.51升至3.30。在2℃攪拌懸浮液10分鐘，而後過濾，過濾時採用400毫巴的壓力進行之。以2×50毫升水清洗產物，再懸浮於250毫升水中，並於2℃下攪拌15分鐘，過濾，以2×50毫升水清洗之，再懸浮於400毫升水中。於2℃下添加30毫升1N NaOH，添加時間超過40分鐘，此時pH值從2.38升至5.6，而大部分的產物均已溶解。將混濁溶液以雙層濾膜(0.45微米及0.22微米)過濾之。於2℃下在所得的澄清溶液中添加26毫升1N HCl(26毫莫耳)，添加時間超過20分鐘。此時pH值從5.42降至3.30，並有產物沉澱出來。在2℃下攪拌懸浮液60分鐘，過濾，以100毫升清洗之。乾燥產物(15毫巴，24小時，35℃)至恆重。如此可得灰白色固體(6R,7R)-7-[(Z)-2(2-胺基噻唑-4-基)-2-羥基亞胺基乙醯基胺基)]-3-[(E)-1-環丙基甲基-2-氧基-亞四氫吡咯-3-基甲基]-8-氧基-5-噻-1-氮-雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

羧酸(12.1克，產量81%，HPLC 94面積%)。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO) δ 0.21 (m, 2H); 0.46 (m, 2H); 0.93 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 3.10 (m, 1H); 3.15 (d, $J=7.0$, 2H); 3.48 (t, $J=6.0$, 2H); 3.88 (s, 2H); 5.18 (d, $J=4.9$, 1H); 5.82 (dd, $J_1=8.7$, $J_2=4.9$, 1H); 6.66 (s, 1H); 7.14 (s, br, 2H); 7.22 (s, 1H); 9.51 (d, $J=8.7$, 1H); 11.33 (s, br, 1H)。

分析

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ 計算所得

C 48.64, H 4.28, N 16.21, S 12.36

發現 C 47.88, H 4.36, N 15.85, S 12.17 及 2.47% H_2O

b) 乙醯基的切除

攪拌內含(6R,7R)-7-[(Z)-2(2-胺基噻唑-4-基)-2-乙醯氧基亞胺基乙醯基胺基)]-3-[(E)-1-環丙基甲基-2-氧-亞四氫吡咯-3-基甲基]-8-氧-5-噻-1-氮-雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸(所用的是潮濕形態，約有~73.3毫莫耳)之300毫升甲醇，並於 2°C 下在氫氣存在下，添加30毫升濃HCl(304毫莫耳)，添加時間超過10分鐘。 2°C 下攪拌5小時後，再於懸浮液中加入10毫升的濃HCl(101毫莫耳)，將反應隔夜回溫至室溫，反應後進行HPLC。在反應的總時間21小時後，所有的起始物質均已消耗掉，並生成了棕色的溶液。反應混合物立即倒至800毫升冰冷水中，在所得的懸浮液中添加500毫升1N NaPH，添加時間超過60分鐘，過濾懸浮液，以水清洗產物，並乾燥至恆重。如此可得黃色固體(6R,7R)-7-[(Z)-2(2-胺基噻唑-4-基)-2-羧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

基亞胺基-乙醯基胺基)]-3-[(E)-1-環丙基甲基-2-氧-亞四氫吡咯-3-基甲基]-8-氧-5-噁-1-氮-雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸(29.8克，產量78%，HPLC 90面積%)。

c) 四氫吡喃(THP)基的切除

攪拌內含20克(6R,7R)-7-[(Z)-2(2-胺基噁唑-4-基)-2-[(R,S)-四氫吡喃-2-基氧亞胺基-乙醯基胺基)]-3-[(E)-1-環丙基甲基-2-氧-亞四氫吡咯-3-基甲基]-8-氧-5-噁-1-氮-雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸(33.3毫莫耳)之150毫升甲醇，並在室溫下添加15毫升濃HCl(180毫莫耳)，添加時間15分鐘。在45°C下攪拌黃色溶液4.5小時。反應後進行HPLC。4小時後，所有的起始物質均已消耗掉，將反應混合物冷卻至室溫，並立刻掉入500毫升水中，在該溶液中添加170毫升1N NaOH，添加時間40分鐘。此時pH從0.43升至3.1。所得懸浮液冷卻至2°C，攪拌1小時後過濾，以冰冷水清洗，並乾燥至恆重。如此可得黃色固體(6R,7R)-7-[(Z)-2(2-胺基噁唑-4-基)-2-羧基亞胺基-乙醯基胺基)]-3-[(E)-1-環丙基甲基-2-氧-亞四氫吡咯-3-基甲基]-8-氧-5-噁-1-氮-雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸(12.8克，產量74%，HPLC 85面積%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

第 86106970 號專利申請案
中文補充說明書(89 年 8 月)

顯示嘗試根據 EP 0620228A1 之方法以製造(Z)-(2-胺-噻唑-4-基)-羥亞
胺醋酸二乙氧基硫代磷酸酯之測試結果

根據 EP 0620228A1 第 5 頁第 2-25 行所述之方法製造上述酯類，其係藉由反應其中 R^1 及 R^2 皆代表氫而 Q 代表 CH 之式 II 化合物與其中 R^3 代表乙基之式 III 化合物而得，該反應係於溶劑(例如 N,N-二甲基乙醯胺，見第 7 頁第 7 行)中、於鹼(例如三級胺，見第 7 頁第 13 行，如三乙胺)與一觸媒(例如 1,4-二氮雜-雙環[2.2.2]辛烷，見第 6 頁第 55 行)之存在下進行。此方法係如下進行：

於一氫氣氣氛中，將 2.0 克之(Z)-(2-胺-噻唑-4-基)-羥亞胺醋酸分散於一 20 毫升之 N,N-二甲基乙醯胺中，並添加 1.65 毫升之三乙胺，待添加 12 毫克之 1,4-二氮雜-雙環[2.2.2]辛烷後，將反應混合物冷卻至 0 °C，並於 30 分鐘之時間內緩緩添加 2.1 毫升之二乙基氯硫代磷酸酯，使反應混合物攪拌 48 小時，然後回溫至室溫，隨後進行 HPLC，其係藉由取樣並將之溶解於乙腈及水中(pH7)而進行。

層析圖譜 LC1 至 LC6 分別顯示反應 2 分鐘、15 分鐘、2 小時、5 小時、21 小時及 48 小時後之結果，其清楚地顯示，反應物永遠無法耗盡，而實質上即使於反應 21 小時(與 48 小時，其中該雙尖峰指示其之部分破壞)之後仍然殘存，所欲之終產物(Z)-(2-胺-噻唑-4-基)-羥亞胺醋酸二乙氧基硫代磷酸酯並未顯著形成：LC1 至 LC6 之面積%值係分別為 5.9%、4.5%、6.3%、7.3%、12.3%、14.5%，此顯示微量(不等於產率)的可能是可能不是(Z)-(2-胺-噻唑-4-基)-羥亞胺醋酸二乙氧基硫代磷酸酯之未測定終產物。於任一情況下，此產物之產率皆相當地低，而不具實際價值(對照根據 EP 0620228A1 之實例 1 及 2 之產率 94%及 92%，與本發明之實例 1 至 3 之產率 94.9%、86%及 82%)。

434241

Acq. 方法 : 4109D2.M

Seq. Line : 1

Acq. 操作者 :

Vial : 4

注射日期 : 5.07.95 10,00,26

Inj : 1

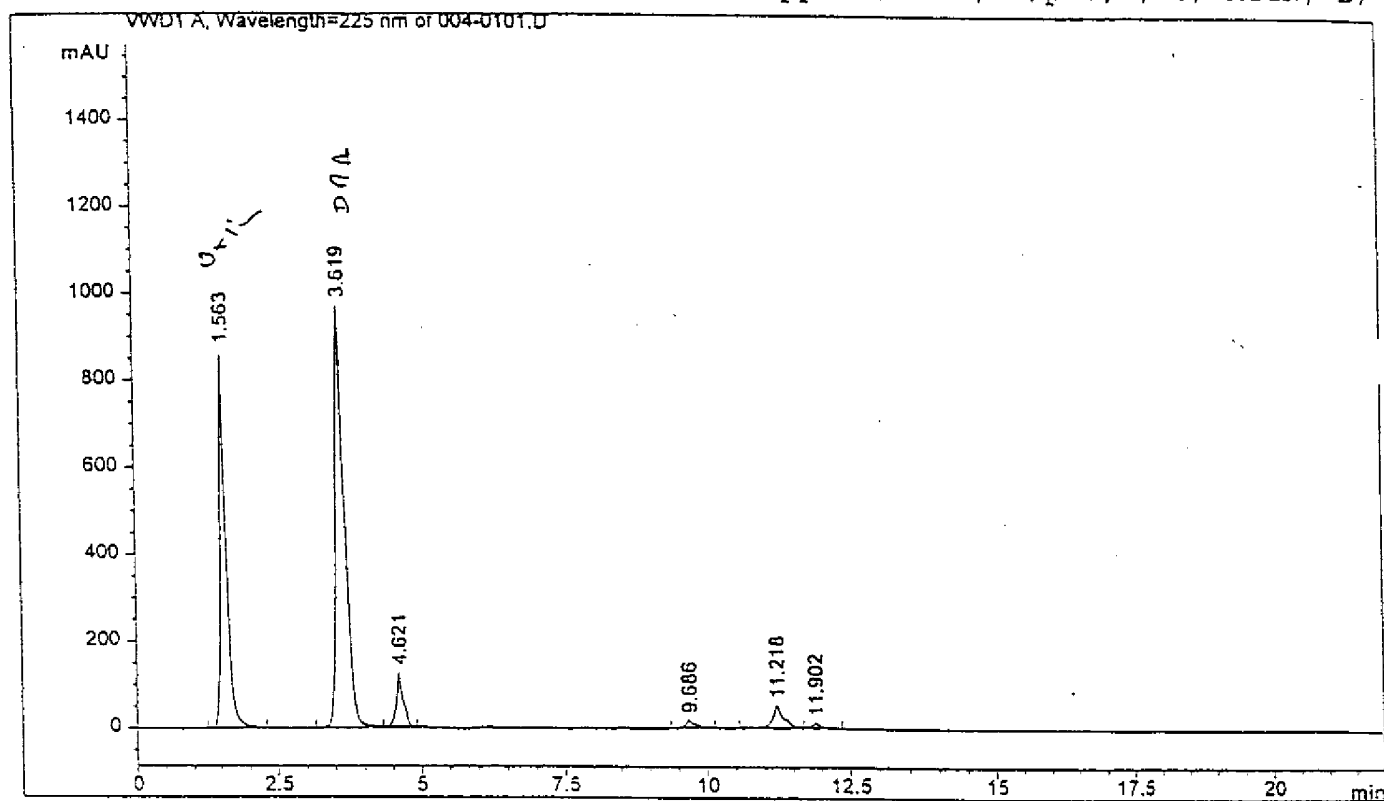
樣品名 : 95/1 LC1 2'

Inj Volume : 1.5 μ l

系列檔 : C:\HPCHEM\1\SEQUENCE\SEQUENCE.S

分析方法 : C:\HPCHEM\1\METHODS\4109D2.M

管柱 : SUPERSPHER, 250x 4 mm ; RP18 endcappedA) H2O ; B) pH6.0; C) MeCN; D)



=====
面積百分比報告
=====

信號放大器吸收 : 1.000000

信號 1: VWD1 A, Wavelength=225 nm

尖峰: #	RT [min]	類型	寬 [min]	面積 [mAU*sec]	高度 [mAU]	面積 %
1	1.563	BV	0.108	6659.10303	869.10065	34.1364
2	3.619	BV	0.155	10617.65039	974.85297	54.4290
3	4.621	VV	0.121	1147.52600	129.39655	5.8825
4	9.686	BB	0.137	201.56465	19.82385	1.0333
5	11.218	BV	0.180	727.52679	53.60978	3.7295
6	11.902	VB	0.166	153.97545	12.55758	0.7893

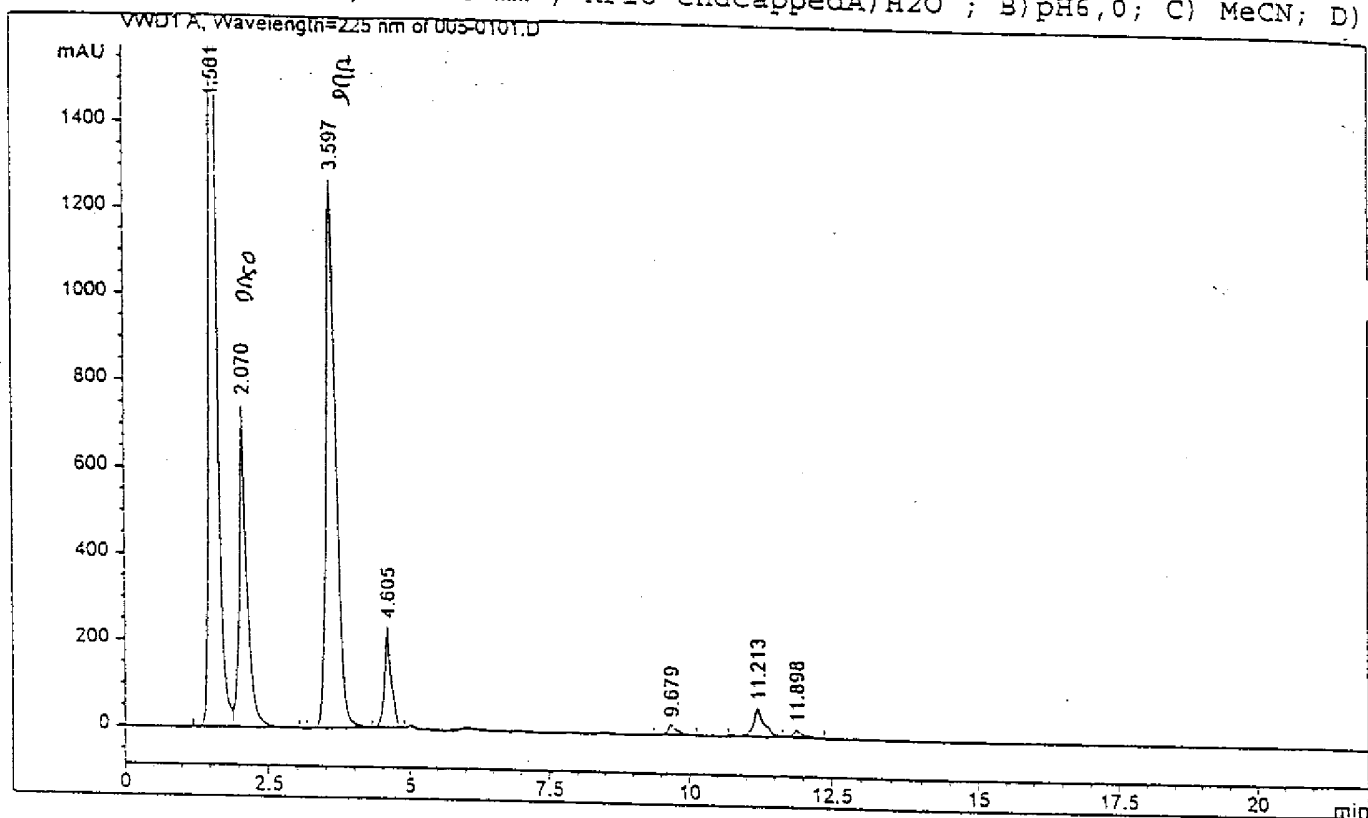
總值 : 19507.34570 2059.34131

434244

Acq. 方法 : 4109D2.M
 Acq. 操作者 :
 注射日期 : 5.07.95 10,24,51
 樣品名 : 95/1 LC2 15' + 0010

Seq. Line : 1
 Vial : 5
 Inj : 1
 Inj Volume : 1.5 μ l

系列檔 : C:\HPCHEM\1\SEQUENCE\SEQUENCE.S
 分析方法 : C:\HPCHEM\1\METHODS\4109D2.M
 管柱 : SUPERSPHER, 250x 4 mm ; RP18 endcappedA) H2O ; B) pH6.0; C) MeCN; D)



=====
 面積百分比報告
 =====

信號放大器吸收

: 1.000000

信號 1: WVD1 A, Wavelength=225 nm

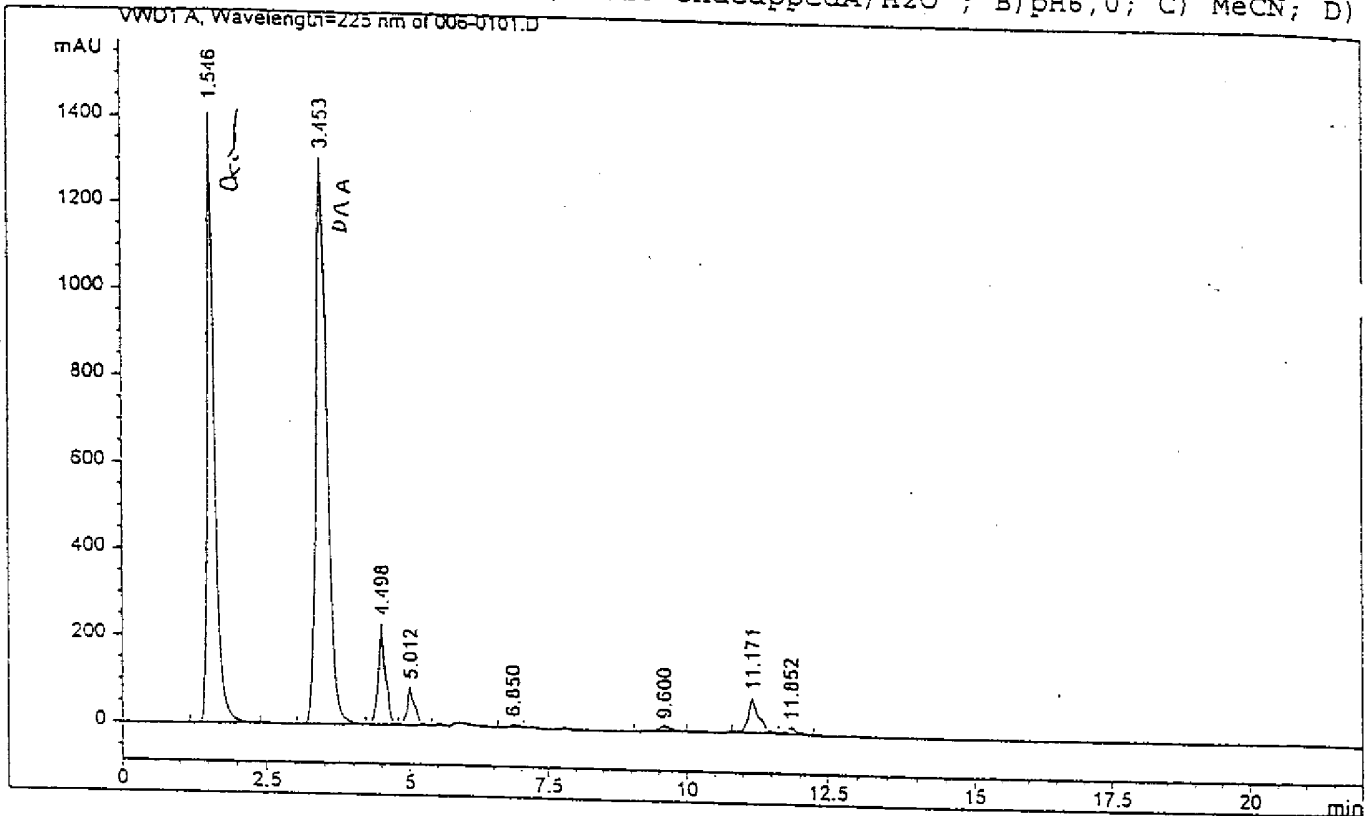
尖峰 #	RT [min]	類型	寬 [min]	面積 [mAU*sec]	高度 [mAU]	面積 %
1	1.561	BV	0.138	20291.41211	2286.26611	44.3763
2	2.070	VB	0.125	6798.29785	752.34235	14.8675
3	3.597	BV	0.168	15180.89160	1275.39734	33.1998
4	4.605	VV	0.119	2072.48169	239.42522	4.5324
5	9.679	BB	0.134	260.60120	26.23685	0.5699
6	11.213	BV	0.172	881.86041	68.49588	1.9286
7	11.898	VB	0.167	240.27438	19.29893	0.5255

總值 : 45725.82031 4667.46289

434244

Acq. 方法 : 4109D2.M
 Acq. 操作者 :
 注射日期 : 5.07.95 11,51,03
 樣品名 : 95/1 LC3 2h (2004 105V)
 Seq. Line : 1
 Vial : 6
 Inj : 1
 Inj Volume : 1.5 µl

系列檔 : C:\HPCHEM\1\SEQUENCE\SEQUENCE.S
 分析方法 : C:\HPCHEM\1\METHODS\4109D2.M
 管柱 : SUPERSPHER, 250x 4 mm ; RP18 endcappedA) H2O ; B) pH6.0 ; C) MeCN ; D)



=====
 面積百分比報告
 =====

信號放大器吸收

1.000000

信號 1: VWD1 A, Wavelength=225 nm

尖峰 #	RT [min]	類型	寬 [min]	面積 [mAU*sec]	高度 [mAU]	面積 %
1	1.546	BV	0.127	12654.93750	1421.42590	37.1183
2	3.453	BV	0.179	16909.12500	1314.09338	49.5963
3	4.498	VV	0.124	2142.73096	237.10143	6.2849
4	5.012	VV	0.127	843.76825	90.04826	2.4749
5	6.850	BV	0.101	73.19125	10.16525	0.2147
6	9.600	BB	0.211	215.86435	14.35256	0.6332
7	11.171	BV	0.170	1054.80884	82.90620	3.0939
8	11.852	VB	0.156	199.08412	17.37808	0.5839

434244

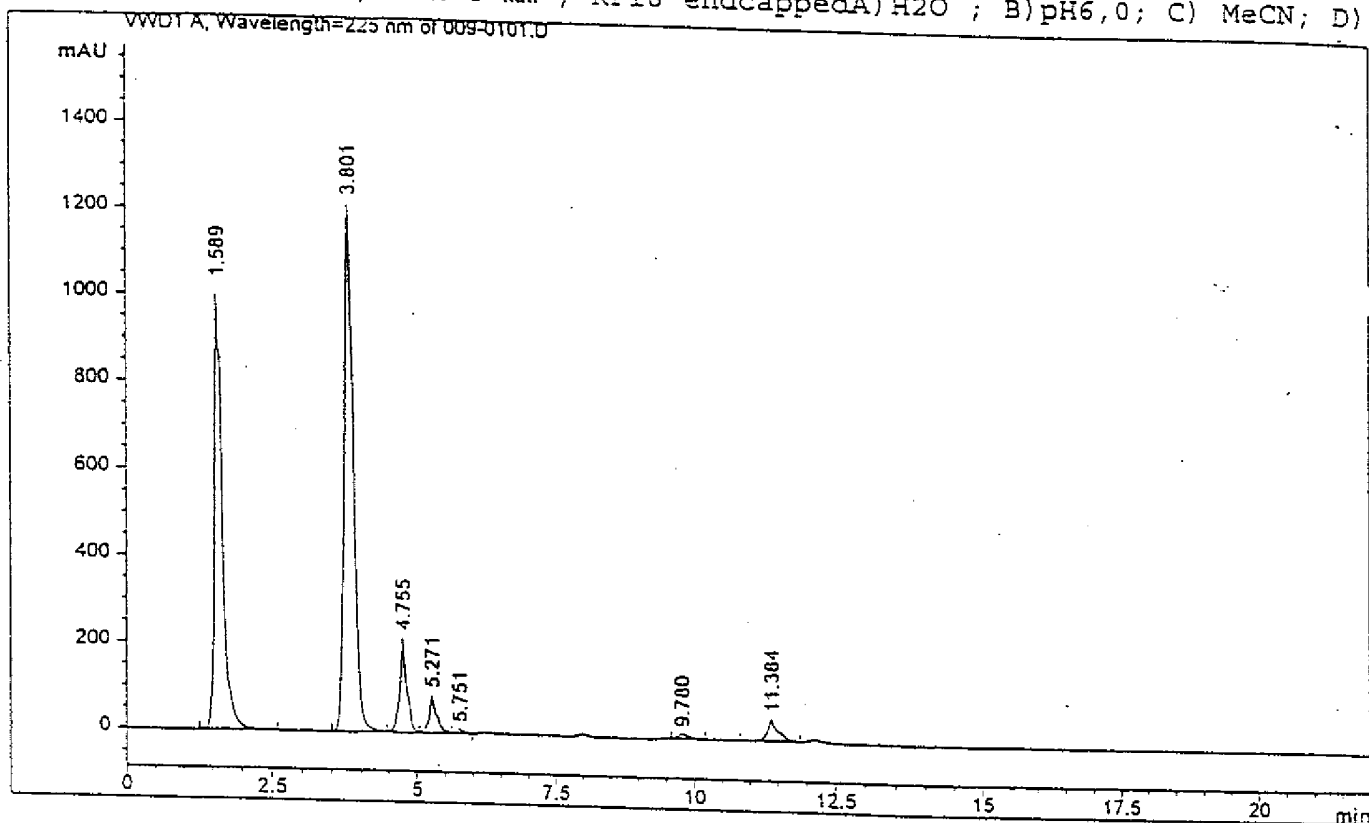
Acq. 方法 : 4109D2.M
 Acq. 操作者 :
 注射日期 : 5.07.95 15,01,10
 樣品名 : 95/1 LC4

Seq. Line : 1
 Vial : 9
 Inj : 1
 Inj Volume : 1.5 µl

系列檔 : C:\HPCHEM\1\SEQUENCE\SEQUENCE.S

分析方法 : C:\HPCHEM\1\METHODS\4109D2.M

管柱 : SUPERSPHER, 250x 4 mm ; RP18 endcappedA) H2O ; B) pH6,0; C) MeCN; D)



=====
 面積百分比報告
 =====

信號放大器吸收

: 1.000000

信號 1: VWD1 A, Wavelength=225 nm

尖峰 #	RT [min]	類型	寬 [min]	面積 [mAU*sec]	高度 [mAU]	面積 %
1	1.589	BB	0.123	9544.35938	1024.16992	35.8110
2	3.801	BV	0.154	13377.61328	1220.47839	50.1936
3	4.755	VV	0.120	1954.48352	222.02884	7.3333
4	5.271	VV	0.125	834.29810	90.39539	3.1303
5	5.751	VV	0.113	100.85252	12.17758	0.3784
6	9.780	VB	0.171	171.34471	13.75437	0.6429
7	11.384	BV	0.171	669.05377	52.00999	2.5103

總值 :

26652.00586

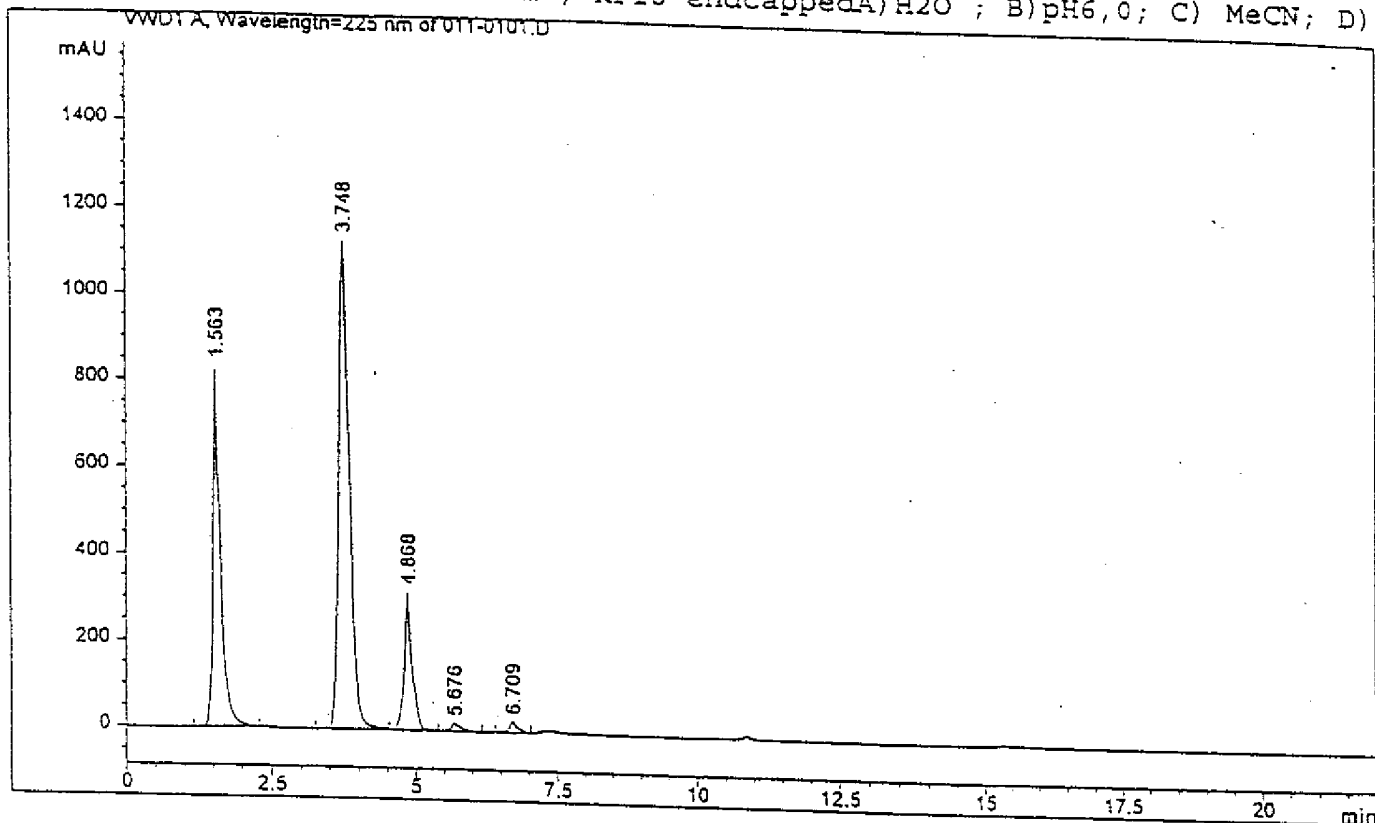
2635.01440

434244

Acq. 操作者 : 4109D2.M
 Acq. 方法 :
 注射日期 : 6.07.95 07,00,19
 樣品名 : 95/1 LC5

Seq. Line : 1
 Vial : 11
 Inj : 1
 Inj Volume : 1.5 µl

系列檔 : C:\HPCHEM\1\SEQUENCE\SEQUENCE.S
 分析方法 : C:\HPCHEM\1\METHODS\4109D2.M
 管柱 : SUPERSPHER ,250x 4 mm ; RP18 endcappedA)H2O ; B)pH6,0; C) MeCN; D)



面積百分比報告

信號放大器吸收 : 1.000000

信號 1: VWD1 A, Wavelength=225 nm

尖峰 #	RT [min]	類型	寬 [min]	面積 [mAU*sec]	高度 [mAU]	面積 %
1	1.563	BV	0.129	7427.42090	833.84656	29.5320
2	3.748	BV	0.177	14083.27148	1130.75244	55.9963
3	4.868	VV	0.130	3094.14209	322.60229	12.3026
4	5.676	VV	0.165	258.55362	21.15000	1.0280
5	6.709	VV	0.139	286.98822	28.43899	1.1411

總值 : 25150.37695 2336.79028

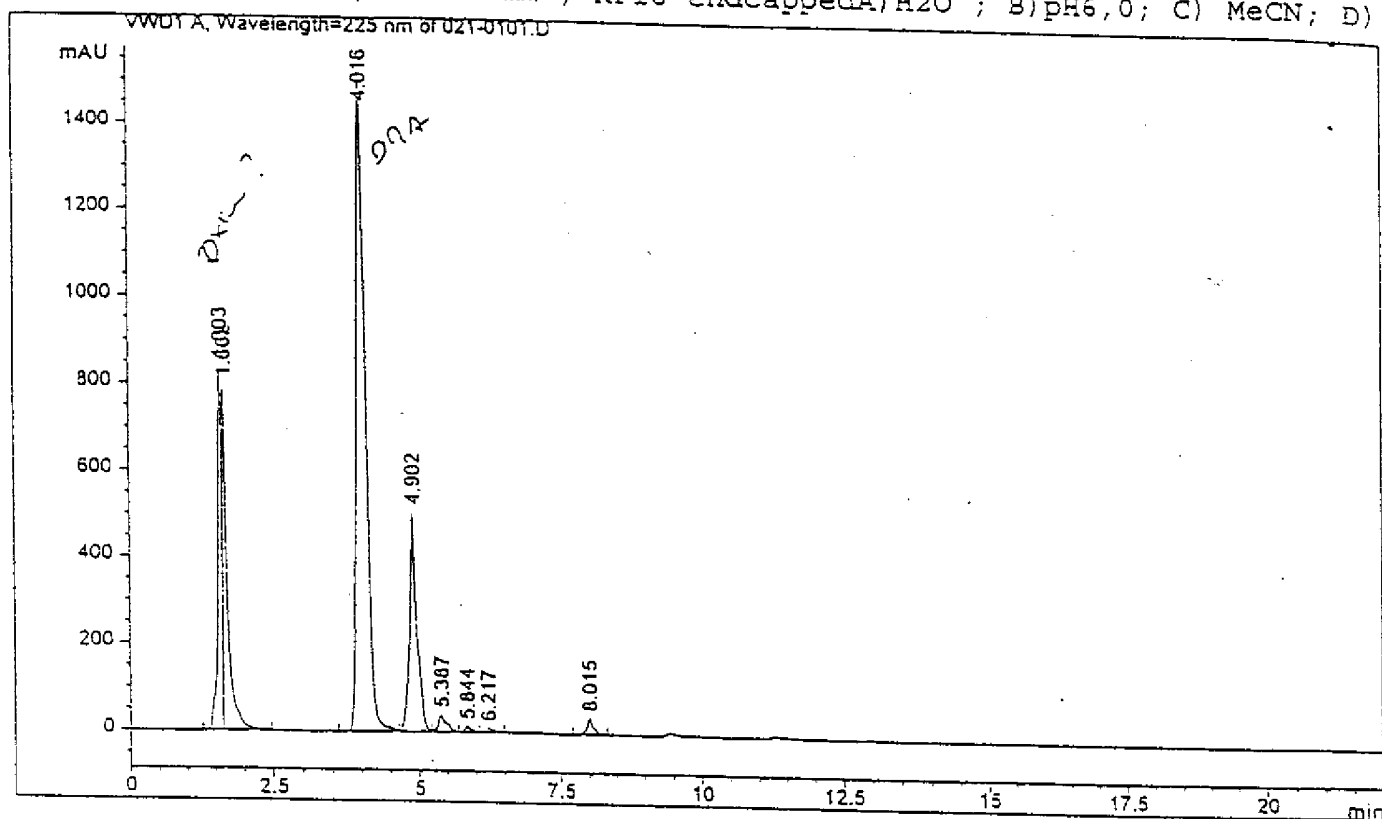
434244

Acq. 方法 : 4109D2.M
 Acq. 操作者 :
 注射日期 : 7.07.95 10,15,26
 樣品名 : 95/1 LC6

Seq. Line : 1
 Vial : 21
 Inj : 1
 Inj Volume : 1.5 µl

系列檔 : C:\HPCHEM\1\SEQUENCE\SEQUENCE.S
 分析方法 : C:\HPCHEM\1\METHODS\4109D2.M

管柱 : SUPERSPHER, 250x 4 mm ; RP18 endcappedA) H2O ; B) pH6,0; C) MeCN; D)



面積百分比報告

信號放大器吸收

1.000000

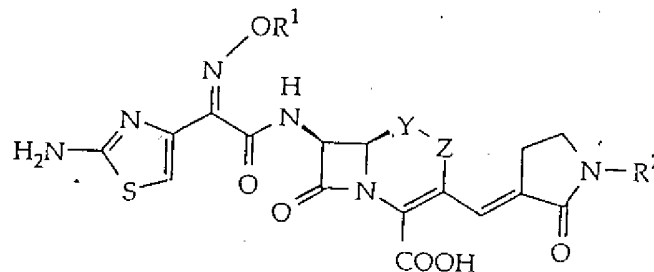
信號 1: VWD1 A, Wavelength=225 nm

尖峰 #	RT [min]	類型	寬 [min]	面積 [mAU*sec]	高度 [mAU]	面積 %
1	1.603	BV	0.077	3890.53589	840.22424	12.6712
2	1.662	VB	0.100	4814.76318	798.93262	15.6814
3	4.016	PV	0.153	16577.91797	1527.23376	53.9932
4	4.902	VV	0.119	4452.39697	511.39246	14.5012
5	5.387	VV	0.135	427.81079	42.71339	1.3934
6	5.844	VV	0.112	124.73717	15.44240	0.4063
7	6.217	PB	0.104	88.63113	11.86032	0.2887
8	8.015	BB	0.114	326.91159	39.84077	1.0647

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

頭孢噁及異噁頭孢噁衍生物之製法)

本發明係關於製備下式化合物的新穎方法



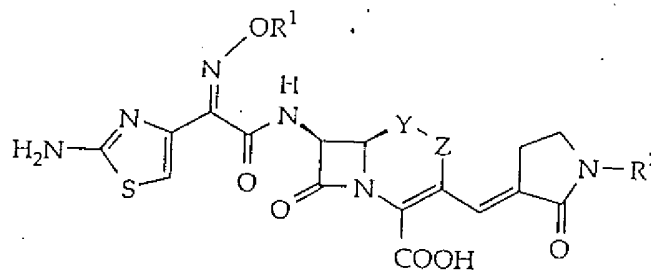
其中

 R^1 是三苯甲基，乙酰基，四氫呋喃基或環戊基； R^2 是氫，羥基，低碳烷基，環烷基，低碳烷氧基，低碳烯基，低碳炔基，芳基，芳氧基，芳基-低碳烷基，芳基-低碳烷氧基或雜環基或雜環基-低碳烷基；該低碳烷基，環烷基，低碳烷氧基，低碳烯基，環烯基，

英文發明摘要 (發明之名稱：

PREPARATION OF CEPHEM-AND
ISOXACEPHEM DERIVATIVES)

The invention is concerned with a new process for the preparation of compounds of formula



wherein

 R^1 is trityl, acetyl, tetrahydropyranyl or cyclopentyl; R^2 is hydrogen, hydroxy, lower alkyl, cycloalkyl, lower alkoxy, lower alkenyl, lower alkynyl, aryl, aryloxy, aryl-lower alkyl, aryl-lower alkoxy or heterocyclyl or heterocyclyl-lower alkyl; the lower alkyl, cycloalkyl, lower alkoxy, lower alkenyl,

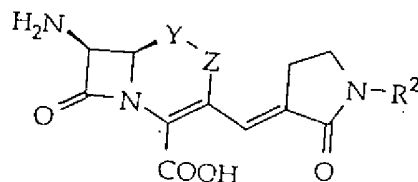
四、中文發明摘要(發明之名稱:)

低碳炔基，芳基-低碳烷基，芳基，芳氧基，芳基-低碳烷氧基，雜環基部分是未經取代的，或被至少一個選自羧基、胺基、硝基、氰基、低碳烷基、低碳烷氧基、羰基、鹵素、 $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{COOR}^{23}$ 、 $\text{R}^{22}\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{22}\text{OCO}-$ 或 $\text{R}^{22}\text{COO}-$ 之基團取代，其中 R^{21} 是氫、低碳烷基或環烷基； R^{22} 是氫或低碳烷基； R^{23} 是低碳烷基，低碳烯基或羧酸保護基：

Y 是 $-\text{S}-$ 且 Z 是 $-\text{CH}_2-$ ，或

Y 是 $-\text{CH}_2-$ 且 Z 是 $-\text{O}-$ ，

其係經由將下式化合物



II

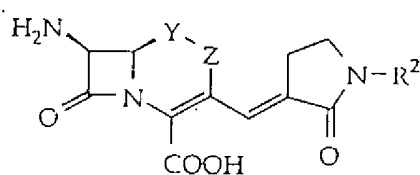
英文發明摘要(發明之名稱:)

cycloalkenyl, lower alkynyl, aryl-lower alkyl, aryl, aryloxy, aryl-lower alkoxy, the heterocyclyl moieties being unsubstituted or substituted with at least one group selected from carboxy, amino, nitro, cyano, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, halogen, $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{COOR}^{23}$, $\text{R}^{22}\text{CO}-$, $\text{R}^{22}\text{OCO}-$ or $\text{R}^{22}\text{COO}-$, wherein R^{21} is hydrogen, lower alkyl, or cycloalkyl; R^{22} is hydrogen or lower alkyl; R^{23} is lower alkyl, lower alkenyl or a carboxylic acid protecting group;

Y is $-\text{S}-$ and Z is $-\text{CH}_2-$ or

Y is $-\text{CH}_2-$ and Z is $-\text{O}-$,

by acylation of a compound of formula



II

- 2a -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

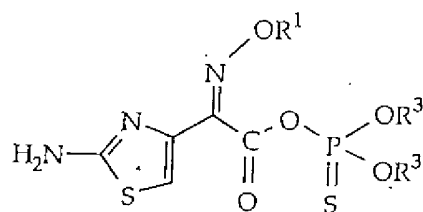
衣

訂

泉

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

與下式活化羧酸衍生物進行乙醯化作用而得，



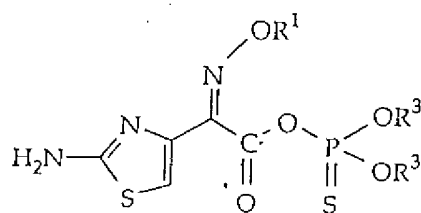
III

其中 R^3 是低碳烷基，而 R^1 ， R^2 ， X ， Y ， Z 均具有上文所予之意義：

且其進一步關於式 III 化合物。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

with an activated carboxylic acid derivative of formula



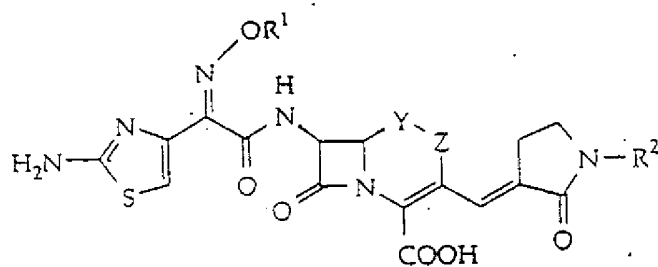
III

wherein R^3 is lower alkyl, and R^1 , R^2 , X , Y , Z have the significance given above;

and it is further concerned with compounds of formula III.

六、申請專利範圍

1. 一種製備式I化合物之方法，



I

其中

R^1 是三苯甲基，乙醯基或四氫吡喃基；

R^2 是氫，羥基， C_1 - C_4 烷基， C_3 - C_7 環烷基， C_3 - C_7 環烷基 C_1 - C_4 烷基， C_1 - C_4 烷氧基， C_2 - C_4 烯基， C_2 - C_4 炔基，芳基，芳氧基，芳基- C_1 - C_4 烷基，芳基- C_1 - C_4 烷氧基或雜環基或雜環基- C_1 - C_4 烷基；該 C_1 - C_4 烷基， C_3 - C_7 環烷基， C_3 - C_7 環烷基 C_1 - C_4 烷基， C_1 - C_4 烷氧基， C_2 - C_4 烯基， C_2 - C_4 炔基，芳基- C_1 - C_4 烷基，芳基，芳氧基，芳基- C_1 - C_4 烷氧基，雜環基部分是未經取代的，或經至少一個選自羧基、胺基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、羥基、鹵素、 $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{COOR}^{23}$ 、 $\text{R}^{22}\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{22}\text{OCO}-$ 或 $\text{R}^{22}\text{COO}-$ 之基團所取代，其中， R^{21} 是氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_7 環烷基； R^{22} 是氫或 C_1 - C_4 烷基； R^{23} 是 C_1 - C_4 烷基， C_2 - C_4 烯基或一羧酸保護基；

Y 是 $-\text{S}-$ 且 Z 是 $-\text{CH}_2-$ ，或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

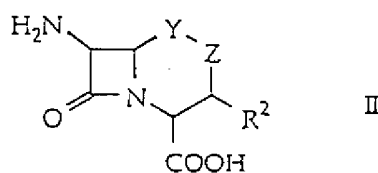
六、申請專利範圍

Y 是 $-\text{CH}_2-$ 且 Z 是 $-\text{O}-$ ；

芳基係指萘基，蔥基，菲基或苯基，彼等係視需要地經鹵素，羥基，氟基，羧基，胺甲醯基，硝基，胺基，胺甲基， C_1 - C_4 烷基， C_1 - C_4 烷氧基或三氟甲基所取代；

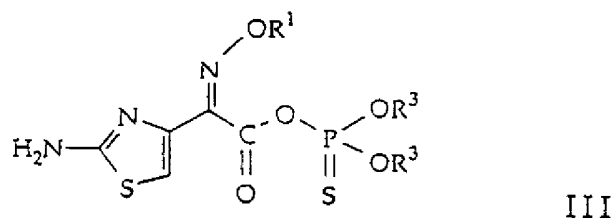
雜環係指吡啶基，吡啶基，吡嗪基，六氫吡啶基，六氫吡啶酮基，N-氧-吡啶基，嘧啶基，六氫吡嗪基，吡咯啉基，噻吩基，N-氧-噻吩基，吡唑基，三嗪基，咪唑基，噻唑基，1,2,3-噻二唑基，1,2,4-噻二唑基，1,3,4-噻二唑基，1,2,5-噻二唑基，1,2,3-噁二唑基，1,2,4-噁二唑基，1,3,4-噁二唑基，1,2,5-噁二唑基，1,2,3-三唑基，1,2,4-三唑基，1-氫-四唑基，2-氫-四唑基，噻吩基，呋喃基，六亞甲亞胺，氧七圓基，1H-氮七圓基，苯硫基，四氫苯硫基，3-氫-1,2,3-噁噻唑基，1,2,3-噁二唑基，1,2,5-氧二硫雜環戊烯基，異噁唑基，異噻唑基，4-氫-1,2,4-噁二嗪基，1,2,5-噁二嗪基，1,2,3,5-噁噻二嗪基，1,3,4-硫二氮七圓基，1,2,5,6-氧三氮七圓基，噁唑啉基或四氫噻吩基，此等基團係視需要地經 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟乙基、胺基、氫硫基、羥基、羧基或胺甲醯基所取代；

其係經由將式II化合物



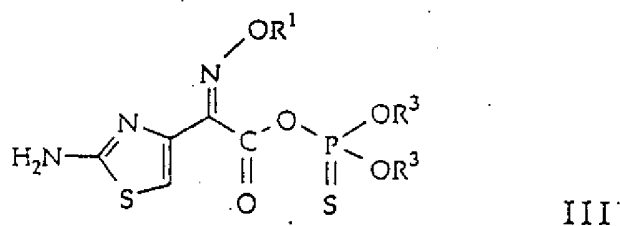
六、申請專利範圍

與式III活化羧酸衍生物進行乙醯化作用而得，



其中R³是C₁-C₄烷基，而R¹，R²，X，Y，Z均具有上述意義。

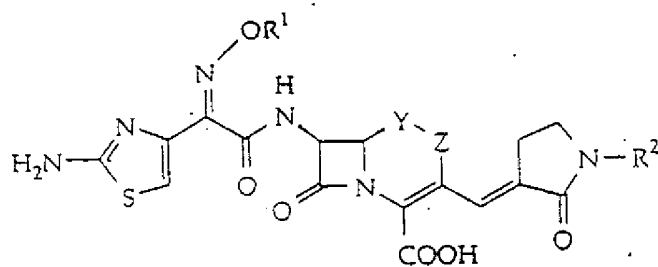
2. 根據申請專利範圍第1項之製備式I化合物之方法，其中Y為硫且Z為-CH₂-。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之製備式I化合物之方法，其中R¹是乙醯基或四氫哌喃基。
4. 一種式III化合物，



其中R¹是三苯甲基，乙醯基或四氫哌喃基，且R³是C₁-C₄烷基。

六、申請專利範圍

1. 一種製備式I化合物之方法，



I

其中

R^1 是三苯甲基，乙醯基或四氫吡喃基；

R^2 是氫，羥基， C_1 - C_4 烷基， C_3 - C_7 環烷基， C_3 - C_7 環烷基 C_1 - C_4 烷基， C_1 - C_4 烷氧基， C_2 - C_4 烯基， C_2 - C_4 炔基，芳基，芳氧基，芳基- C_1 - C_4 烷基，芳基- C_1 - C_4 烷氧基或雜環基或雜環基- C_1 - C_4 烷基；該 C_1 - C_4 烷基， C_3 - C_7 環烷基， C_3 - C_7 環烷基 C_1 - C_4 烷基， C_1 - C_4 烷氧基， C_2 - C_4 烯基， C_2 - C_4 炔基，芳基- C_1 - C_4 烷基，芳基，芳氧基，芳基- C_1 - C_4 烷氧基，雜環基部分是未經取代的，或經至少一個選自羧基、胺基、硝基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、羥基、鹵素、 $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{COOR}^{23}$ 、 $\text{R}^{22}\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{22}\text{OCO}-$ 或 $\text{R}^{22}\text{COO}-$ 之基團所取代，其中， R^{21} 是氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_7 環烷基； R^{22} 是氫或 C_1 - C_4 烷基； R^{23} 是 C_1 - C_4 烷基， C_2 - C_4 烯基或一羧酸保護基；

Y 是 $-\text{S}-$ 且 Z 是 $-\text{CH}_2-$ ，或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

第 86106970 號專利申請案
中文補充說明書(89 年 8 月)

顯示嘗試根據 EP 0620228A1 之方法以製造(Z)-(2-胺-噻唑-4-基)-羥亞
胺醋酸二乙氧基硫代磷酸酯之測試結果

根據 EP 0620228A1 第 5 頁第 2-25 行所述之方法製造上述酯類，其係藉由反應其中 R^1 及 R^2 皆代表氫而 Q 代表 CH 之式 II 化合物與其中 R^3 代表乙基之式 III 化合物而得，該反應係於溶劑(例如 N,N-二甲基乙醯胺，見第 7 頁第 7 行)中、於鹼(例如三級胺，見第 7 頁第 13 行，如三乙胺)與一觸媒(例如 1,4-二氮雜-雙環[2.2.2]辛烷，見第 6 頁第 55 行)之存在下進行。此方法係如下進行：

於一氫氣氣氛中，將 2.0 克之(Z)-(2-胺-噻唑-4-基)-羥亞胺醋酸分散於一 20 毫升之 N,N-二甲基乙醯胺中，並添加 1.65 毫升之三乙胺，待添加 12 毫克之 1,4-二氮雜-雙環[2.2.2]辛烷後，將反應混合物冷卻至 0 °C，並於 30 分鐘之時間內緩緩添加 2.1 毫升之二乙基氯硫代磷酸酯，使反應混合物攪拌 48 小時，然後回溫至室溫，隨後進行 HPLC，其係藉由取樣並將之溶解於乙腈及水中(pH7)而進行。

層析圖譜 LC1 至 LC6 分別顯示反應 2 分鐘、15 分鐘、2 小時、5 小時、21 小時及 48 小時後之結果，其清楚地顯示，反應物永遠無法耗盡，而實質上即使於反應 21 小時(與 48 小時，其中該雙尖峰指示其之部分破壞)之後仍然殘存，所欲之終產物(Z)-(2-胺-噻唑-4-基)-羥亞胺醋酸二乙氧基硫代磷酸酯並未顯著形成：LC1 至 LC6 之面積%值係分別為 5.9%、4.5%、6.3%、7.3%、12.3%、14.5%，此顯示微量(不等於產率)的可能是可能不是(Z)-(2-胺-噻唑-4-基)-羥亞胺醋酸二乙氧基硫代磷酸酯之未測定終產物。於任一情況下，此產物之產率皆相當地低，而不具實際價值(對照根據 EP 0620228A1 之實例 1 及 2 之產率 94%及 92%，與本發明之實例 1 至 3 之產率 94.9%、86%及 82%)。