

公告

附件

：第 87107718 號專利申請案

中文說明書修正頁

民國 90 年 7 月呈

申請日期	87 年 5 月 19 日
案 號	87107718
類 別	C07D 401/02

修正	A4
補充	本 90 年 7 月 27 日

467911

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	栗孢子菌素 (Castanospermine) 之 6-O-單酯 類的製法
	英 文	Process for preparing 6-O-monoesters of castanospermine
二、發明 人 創作	姓 名	(1) 克里斯群·高洛斯基 Goralski, Christian Thomas (2) 珊卓拉·史多茲-當恩 Stolz-Dunn, Sandra (3) 詹姆士·希特 Hitt, James E.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國密西根州·密德蘭·北希德里吉大道 2 7 7 3 號 2773 N. Cedaridge Drive, Midland, MI 48642 U.S.A. (2) 美國密西根州密德蘭喬治街六一五號 615 George Street, Midland, MI 48640, USA (3) 美國密西根州·密德蘭·栗丘大道 3 8 1 9 號 3819 Chestnut Hill Drive, Midland, MI 48642, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 艾文提斯製藥股份有限公司 Aventis Pharmaceuticals Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州碧吉瓦特六八〇〇號信箱之二〇 二至二〇六號公路 Route #202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater NJ 08807-0800, U. S. A.
	代 表 人 姓 名	(1) 蘿絲·歐勒 Oehler, Ross J.

裝

訂

線

467911

申請日期	87 年 5 月 19 日
案 號	87107718
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 型 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 大衛·陸克斯 Louks, David H. (5) 布萊恩·史屈勒 Scherzer, Brian D. (6) 馬克·尼茲 Nitz, Mark A.
	國 籍	(4) 美國 (5) 美國 (6) 美國 (4) 美國密西根州沙吉諾羅利巷南七五九七號 7597 Laurie Lane South, Saginaw, MI 48609, USA
	住、居所	(5) 美國密西根州·沙吉諾·勞恩代爾路4218號 4218 Lawndale Road, Saginaw, MI 48603, U.S.A. (6) 美國密西根州·聖福特·彼德森大道565號 565 Peterson Drive, Sanford, MI 48657, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝

訂

線

467911

申請日期	87 年 5 月 19 日
案 號	87107718
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(7) 馬克·史密特 Smit, Mark R.
	國 籍	(7) 美國
	住、居所	(7) 美國密西根州·密德蘭·林格巷413號 413 Lingle Lane, Midland, MI 48640, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

467911

(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 1997 年 5 月 22 日 08/861,874 ☒有主張優先權

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)

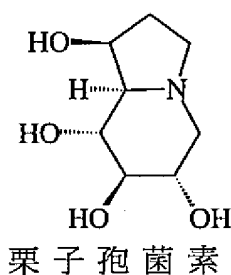
裝

訂

線

五、發明說明(1)

栗孢子菌素 (Castanospermine)，即 [1 S - (1 α , 6 β , 7 α , 8 β , 8 a β)] - 八氫 - 1 , 6 , 7 , 8 - 吲多林啞 (indolizinetetrol)，其為具有如下結構式之吲多丁 (indolizidine) 生物鹼：



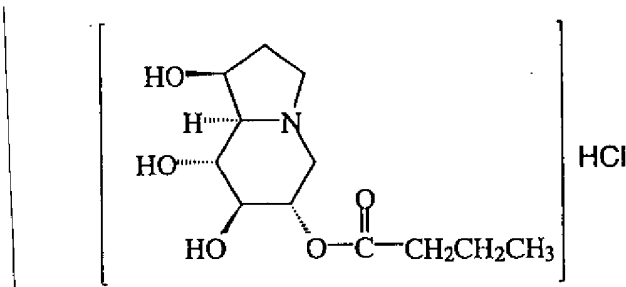
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

其可分離自澳洲栗孢子菌 (Castanospermum australe)，如 L. D. Hohenshutz 等人於 *Phytochemistry*, 20, 811 (1981) 之記載；亦可分離自 *Alexa leiopetala*，如 R.J. Nash, 等人於 *Phytochemistry*, 27, 1403 (1988) 之記載。已發現栗孢子菌素之某些酯類可用於治療多種逆轉錄病毒感染、糖尿病且抑制腫瘤移轉，此分別揭示於美國專利案第 5,004,746 號 (1991 年 4 月 2 日核准)，美國專利案第 5,017,563 號 (1991 年 5 月 21 日核准)，及美國專利案第 4,952,585 號 (1990 年 8 月 28 日核准)，其所揭示者皆併入本案作為參考。詳言之，具有如下結構式之 6-O-丁醯栗孢子菌素鹽酸鹽是最為冀求的：

五、發明說明(2)

6 - O - 丁醯栗孢子菌素鹽酸鹽

有興趣發展栗孢子菌素之 6 - O - 單酯的短程且有效的合成法是重要的。但栗孢子菌素上有四個相當類似的二級醇，故在 6 - 位置進行單一醯化反應就顯得深具挑戰性。Sunkara 與 Liu 於美國專利第 4,952,585 號中揭示栗孢子菌素之 6 - O - 單酯的最早合成法，包括栗孢子菌素與大量醯基氯於 0 °C 吡啶中反應，再攪拌 3 天。水萃取後，再以輻射層析法純化錯合物之混合物，製得極小產量的 6 - O - 單酯。

P.S. Liu 等人於 Tetrahedron., 31 (20), 2829 (1990) 揭示栗孢子菌素之 6 - O - 單酯類的合成法，其利用單醯化反應，對 6 - 羥基選擇性保護及去保護羥基。整個製法造成產量增加，但由栗孢子菌素開始反應，共需要五個步驟。

製備栗孢子菌素之 6 - 單酯的單槽操作記載於 W.K. Anderson et al., Tetrahedron Lett. 31(2), 169 (1990)，其中栗孢子菌素係與二丁基錫氧化物於甲醇中反應。反應加熱至回流、冷卻，以醯基氯與三乙胺處理，製得所欲之栗孢子菌素之 6 - 酯的自由鹼，經快速層析後，產率介於 18 % 至 44 % 之間。

製備栗孢子菌素之 6 - 單酯的改良式單槽操作係記載

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

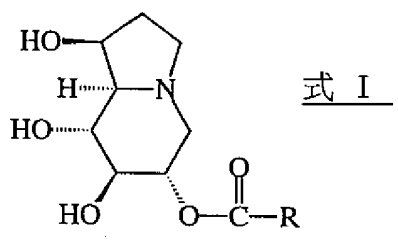
五、發明說明 (3)

於 P.C. Tyler, et al., Tetrahedron, 50(7), 2131 (1994), 其中栗孢子菌素係與雙 (三丁基錫) 氧化物於甲苯中反應。此反應加熱至回流並除去水, 藉以引導反應完全。約 2 小時後, 冷卻反應至 -10°C , 與醯基氯反應, 製得所欲之栗孢子菌素之 6-單酯。利用此操作方法, 製得產率分別為 94% 與 83% 之 6-O-苄醯基栗孢子菌素自由鹼及 6-O-丁醯基栗孢子菌素自由鹼。

但是根據 Tyler 氏等人之操作方法, 反應規模增加, 由形成三丁基錫醚至除去水份而完成反應所需的時間也增加了。更發現 Tyler 氏等人之操作方法中以二甲苯代替甲苯作為溶劑, 藉由除去水而使反應完全所需的時間顯著減少了。

發明簡述

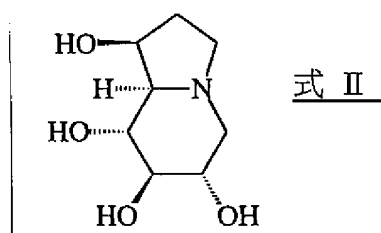
本發明係關於式 (I) 化合物之製法：



其中 R 是 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基、苯基或經取代苯基, 包括將式 (II) 化合物：

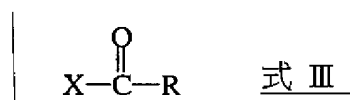
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(4)



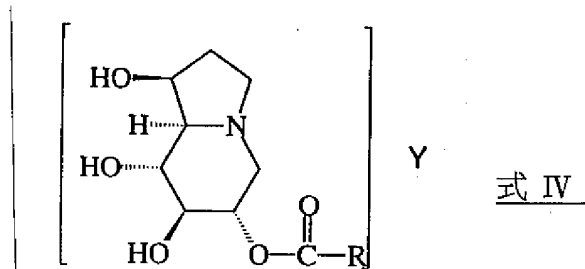
與雙(三丁基錫)氧化物於有機溶劑中反應，該溶劑係選自鄰二甲苯、間二甲苯、對二甲苯及混合型二甲苯；

再令反應混合物與式(III)化合物反應：



其中 X 是鹵基，R 界定如上。

本發明另關於式(IV)化合物之製法：



其中 R 是 $C_1 - C_{10}$ 烷基、苯基或經取代苯基；Y 是酸，其選自氫溴酸、氫氯酸、硫酸、磷酸、硝酸、甲酸、乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、乳酸、羥基丁二酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、 α -酮戊二酸、谷胺酸、天冬胺酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、丙酮酸、苯乙酸、苯甲酸、對胺基苯甲酸、胺茴酸、對羥基苯甲酸、水楊酸、羥乙烷磺酸、乙烯磺酸、鹵代苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、甲磺酸、萘磺酸、甲磺酸及磺胺酸，此製法包括：

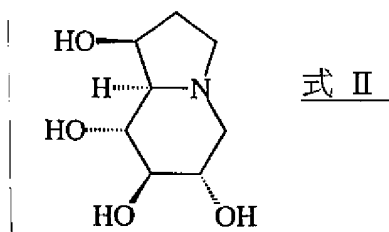
a) 令式(II)化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

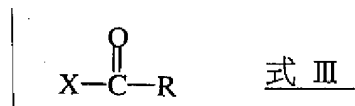
表

訂

五、發明說明(5)



與雙(三丁基錫)氧化物於有機溶劑中反應，該有機溶劑係選自鄰二甲苯、間二甲苯、對二甲苯及混合型二甲苯；再令此反應混合物與式(III)化合物反應：



其中X是鹵素，R定義如上；及

b) 再令此反應混合物與適合有機溶劑及上述定義之式Y酸反應。

本發明詳細說明

本文所用“C₁ - C₄ 烷基”乙詞表示具有1至4個碳原子之飽和直鏈或支鏈烷基團。此詞範圍內包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基等。“C₁ - C₆ 烷基”乙詞表示含有1至6個碳原子之支鏈或直鏈或環狀烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、特丁基、正戊基、環戊基、正己基、環己基等。“C₁ - C₁₀ 烷基”乙詞表示具有1至10個碳原子之飽和直鏈或支鏈或環狀烷基團，包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、特丁基、正戊基、異戊基、己基、2,3-二甲基-2-丁基、庚基、2,2-二甲基-3-戊基

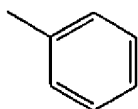
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

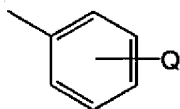
五、發明說明(6)

、2-甲基-2-己基、辛基、4-甲基-3-庚基、壬基、癸基等。

“苯基”乙詞表示具有下式之苯基官能基：



“經取代苯基”乙詞表示具下式之經取代苯基官能基：



其中 Q 是 C₁ - C₄ 烷基、硝基或鹵基，其可位於苯環上的鄰位、間位或對位。

“鹵基”、“鹵素”或“鹵化物”乙詞表示氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

“乙醇 3 C”乙詞表示經 5 % 異丙醇變性之乙醇。

“藥學上可接受之鹽”乙詞表示在達到所欲功效所施加之劑量下為實質上無毒性且不會獨立具有明顯藥學活性之鹽類。此詞範圍內的鹽類包括與氫溴酸、氫氯酸、硫酸、磷酸、硝酸、甲酸、乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、乳酸、羥基丁二酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、 α -酮戊二酸、谷胺酸、天冬胺酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、丙酮酸、苯乙酸、苯甲酸、對胺基苯甲酸、胺茴酸、對羥基苯甲酸、水楊酸、羥乙烷磺酸、乙烯磺酸、鹵代苯磺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (7)

酸、甲苯磺酸、萘磺酸、甲磺酸、萘磺酸、甲磺酸及磺胺酸等所形成的鹽。較適合的酸是氫氯酸。

製備式 (I) 及 (IV) 化合物係如圖 1 所述。除非特別指明，所有取代基係先前定義者。試劑與起始物係該技藝一般技能之士可輕易獲得者。

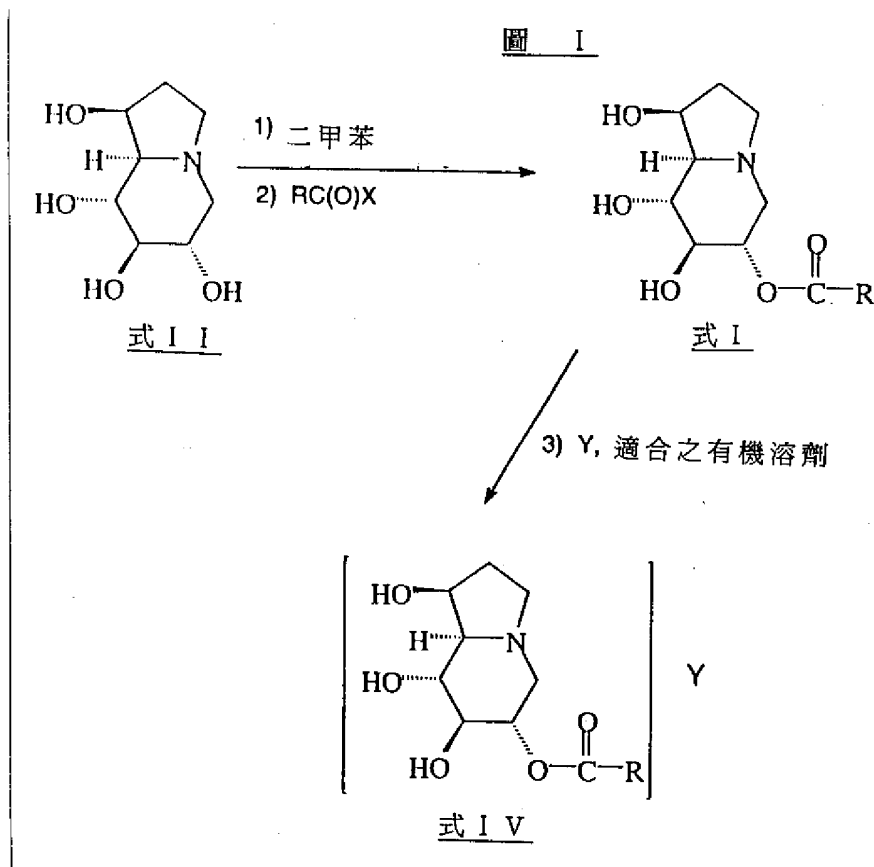


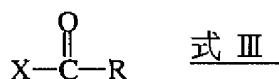
圖 1 之步驟 1，在惰性氣體例如氮氣下，將栗孢子菌素 (式 II) 與適合之有機溶劑，以及約 1.5 至約 2.5 當量之雙 (三丁基錫) 氧化物，較好是 2.2 當量之雙 (三丁基錫) 氧化物，混合，該溶劑係選自鄰二甲苯、間二甲苯、對二甲苯及混合型二甲苯。回流加熱此混合物，經適合裝置例如 Dean-Stark 阱回收副產物水，爲了導引反應完全。回流加熱此混合液約 0.5 至 6 小時，較好約 1 至約

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

2 小時。圖 1 步驟 2 中，冷卻反應物至約 -20°C 至 -10°C ，較好約 -15°C 。對此冷卻混合液，加入約 1.5 至約 2.0 當量之式 III 鹽基氯，較好是 1.8 當量之鹽基氯。



添加式 III 鹽基氯之速度係維持溫度介於約 -20°C 至約 20°C 之間，較好約 -17°C 至約 5°C 。式 III 鹽基氯之範例包括乙鹽基氯、丙鹽基氯、丁鹽基氯、異丁鹽基氯、三甲基乙鹽基氯、戊鹽基氯、異戊鹽基氯、特丁基乙鹽基氯、己鹽基氯、庚鹽基氯、2-乙基己鹽基氯、辛鹽基氯、壬鹽基氯、癸鹽基氯、苄鹽基氯、4-丁基苄鹽基氯、對特丁基苄鹽基氯、鄰位、間位或對位氯苄鹽基氯、間位或對位硝基苄鹽基氯、鄰位、間位或對位甲苯鹽基氯等。丁鹽基氯是較佳之式 III 鹽基氯。鹽基氯添加完成後，令反應回溫至約 20°C ，再以適合有機溶劑例如乙醇 3 C（經 5% 異丙醇變性之乙醇）予以稀釋。自反應混合液分離式 I 之自由鹼有些困難，故較好不經過中間分離式 I 化合物之步驟，直接將式 I 化合物轉化為式 IV 化合物，其係與上述界定之式 Y 酸反應。舉例而言，圖 1 步驟 3 中，於適合有機溶劑（例如二甲苯與乙醇 3 C 之混合液）中的式 I 化合物予以強酸化，其係以式 Y 酸，例如無水氫氯酸，予以處理。分離與純化所生成之式 IV 化合物係採用該技藝一般技能之士熟知之方法，例如晶析法。舉例而言，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

溶液可種入數顆所欲之式 IV 化合物結晶，藉以開始晶析反應。再以冰浴冷卻所生成的淤漿，過濾回收固體，例如經由離心過濾膜。此固體再經有機溶劑（例如庚烷）洗滌，藉以除去殘留之三丁基錫化合物，風乾及真空乾燥而得式 IV 化合物。

下列實施例呈現如圖 1 所示之典型合成法。這些實例可理解為僅作說明之用，不會對本發明範圍有任何限制。更可了解的是，進行本發明所需的裝置在所選的規模上，係該技藝一般技能之士可輕易決定的，但有如下例外。圖 1 步驟 1 中，促進除去副產物水，有必要擴大反應規模。其可由如下方法達成，回流時使用精餾塔、回流時增加可用的熱傳導面積、噴射惰性氣體（例如氮氣）流通回流溶液、噴射蒸發之溶劑流通回流溶液、將溶劑送回水含量遠低於飽和態的回流溶液、使用脫水劑脫水之類的技術、或使用其它方法改變所欲反應之平衡，使反應藉由除去反應溶液中的水而利於形成所欲的產物。

本文所用的下列名詞具有如下意義：“kg”表示仟克；“m²/g”表示每克平方公尺，其係用於測量顆粒表面積；“lbs”表示磅；“g”表示克，“mg”表示毫克；“μg”表示毫克；“ppm”表示每一百萬份；“mmol”表示毫莫耳；“mL”表示毫升；“cm”表示公分；“L”表示公升；“℃”表示攝氏溫度；“°F”表示華氏溫度；“mmHg”表示毫米水銀柱壓；“rpm”表示每分鐘轉數；“R_f”表示滯留因子；“bp”

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

表示沸點；“m p”表示熔點；“d e c”表示分解；“M”表示克分子濃度；“m M”表示毫克分子濃度；“ μ M”表示微克分子濃度；“n M”表示微毫克分子濃度；“ μ L”表示微升；“H P L C”表示高效液相層析；“e q”表示當量；“h”表示小時；“N”表示正常；“R t”表示延遲時間。

實例 1

6-O-丁醯基栗孢子菌素〔1 S-(1 α , 6 β , 7 α , 8 β , 8 α β)〕-八氫-1, 6, 7, 8-吡多林啞, 6-丁酸酯鹽酸鹽之一般製法, 2 公升規模, 使用二甲苯作為溶劑。

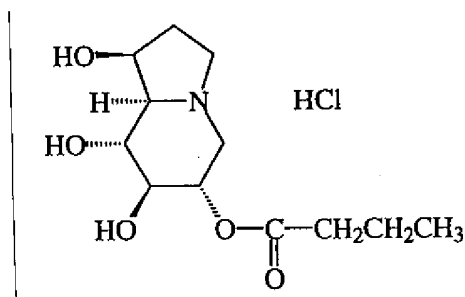


圖 1, 步驟 1: 對 2 公升之三頸燒瓶加入栗孢子菌素 (20.00 g, 0.106 mol), 雙(三丁基錫)氧化物 (115 mL) 與二甲苯 (600 mL, 混合型異構物), 該燒瓶配備有機械式攪拌器、溫度計、及固定著氮氣氣泡機之冷凝管的 Dean-Stark 阱。加熱此混合物至回流, 水由 Dean-Stark 阱回收。20 分鐘後, 反應混合液變得均質樣, 一小時又 5 分鐘後停止加熱。回收約 2 mL 水。令

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (11)

反應冷卻至室溫。

圖 1，步驟 2；將 Dean-Stark 阱自上述反應移除，替換成固定著氮氣氣泡機與壓力均衡添加漏斗之克萊森應接管。反應混合液冷卻至 -17°C ，10 分鐘內完成緩慢添加丁醯氯 (20.20 g ， 0.190 mol)，維持溫度介於 -17°C 至 -5°C 之間。然後加溫反應至 20°C 。

圖 1，步驟 3；以乙醇 3 C (600 mL ，經 5% 異丙醇變性之乙醇) 稀釋上述反應混合液，並與無水氫氯酸 (14.13 g) 反應。添加氫氯酸過程中，反應溫度由 20°C 升高至 32°C 。對此反應混合液種入數顆 6-O-丁醯基栗孢子菌素鹽酸鹽，產生白色固體之淤漿。令此淤漿在室溫下攪拌一夜，以冰浴冷卻且攪拌 2 小時。過濾回收此白色固體，風乾、以庚烷洗滌 (100 mL ，混合型異構物)、風乾 2 小時，室溫下真空乾燥 2 小時，製得標的化合物 (25.14 g ， 80.2%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(12)

表 I，根據實例 1 所述之一般製程，製備二甲苯中之 6-O-丁醯基栗孢子菌素鹽酸鹽之 11 批實驗結果。

栗孢子菌素 g	BTBTO ¹ (mL),g	Xylene mL,g	反應時間 小時	產率 %	栗孢子菌素 %
20.00	(115)	600	1.1	80.2	0.56
40.00	(230)	525	1.5	81.5	0.42
20.00	(54)	600	2.0	47.5	-----
20.00	(81)	600	2.5	77.7	0.51
20.00	(94.5)	600	2.0	79.4	0.44
20.00	(81)	600	2.75	69.6	-----
20.00	(95)	600	2.0	74.0	1.44
20.25	137.7	(222.7)	2.0	66.8	0.54
20.25	137.7	(222.7)	2.0	69.5	1.03
20.25	137.7	(222.7)	2.0	69.3	1.06
20.00	132.3	(522.3)	2.0	77.4	0.40

BTBTO¹ 表示雙(三丁基錫)氧化物

實例 2

6-O-丁醯基栗孢子菌素 [1S-(1 α , 6 β , 7 α , 8 β , 8a β)]-八氫-1, 6, 7, 8-吡多林啞, 6-丁酸酯鹽酸鹽之一般製法, 2 公升規模, 使用甲苯作為溶劑。

圖 1, 步驟 1: 對 2 公升之三頸燒瓶加入栗孢子菌素 (20.00 g, 0.106 mol), 雙(三丁基錫)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (13)

氧化物 (1 1 5 m L) 與甲苯 (6 0 0 m L) ，該燒瓶配備有機械式攪拌器、溫度計、及固定著氮氣氣泡機之冷凝管的 Dean-Stark 阱。加熱此混合物至回流，水由 Dean-Stark 阱回收。3 . 3 3 小時後停止加熱，冷卻反應至 2 0 °C 。

圖 1 ，步驟 2 ；將 Dean-Stark 阱自上述反應移除，替換成固定著氮氣氣泡機與壓力均衡添加漏斗之克萊森應接管。反應混合液冷卻至 - 1 3 °C ，1 0 分鐘內完成緩慢添加丁醯氯 (2 0 . 2 0 g ， 0 . 1 9 0 m o l) ，維持溫度介於 - 1 3 °C 至 - 8 °C 之間。然後加溫反應混合液至室溫。

圖 1 ，步驟 3 ；以乙醇 3 C (6 5 0 m L ，經 5 % 異丙醇變性之乙醇) 稀釋上述反應混合液，並與無水氫氨酸 (約 1 8 . 0 0 g ， 0 . 4 9 4 m o l) 反應。添加氫氨酸過程中，反應溫度由 1 8 °C 升高至 3 0 °C 。對此反應混合液種入數顆 6 - O - 丁醯基栗孢子菌素鹽酸鹽，產生白色固體之淤漿。令此淤漿在室溫下攪拌一夜，以冰浴冷卻且攪拌 2 小時。過濾回收此白色固體，風乾、以庚烷洗滌 (1 0 0 m L ，混合型異構物) 、風乾且室溫下真空乾燥，製得標的化合物 (2 4 . 2 6 g ， 7 7 . 4 %) 。

實例 3

6 - O - 丁醯基栗孢子菌素 [1 S - (1 α , 6 β , 7 α , 8 β , 8 a β)] - 八氫 - 1 , 6 , 7 , 8 - 吡多林啞 , 6 - 丁酸酯鹽酸鹽之一般製法，中間工廠規模，使用二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

甲苯作為溶劑。

圖 1，步驟 1；對 200 加崙分批反應器，加入雙（三丁基錫）氧化物（326 lbs）、混合型二甲苯（528 lbs）及栗孢子菌素（48 lbs），該反應器配備有 Dean-Stark 阱，攪動器轉速約 60 rpm、套層溫度設定在 25℃。冷凝管溫度設定在 10℃，以 5℃/分鐘之速度增加反應器之套層溫度，使得混合液加熱至 175℃ 之回流溫度。6 小時後，自阱回收 70 lbs 二甲苯/水。然後設定冷凝管在 -25℃，1.5 小時後，自阱回收 45 lbs 二甲苯/水。令反應冷卻至約 25℃。

上述甲錫烷化反應的過程係由下列方法評估；將上述反應混合液之 1.7 g 樣品轉放至乾淨且乾燥之 4 英錢（dram）小玻璃瓶。對此瓶加入苯醯氯（0.14 - 0.16 g），密封此玻璃瓶並震盪反應混合液。快速形成了栗孢子菌素之苯醯基衍生物的沉澱物（6-O-苯醯基栗孢子菌素）。此瓶加水至快滿，以磷酸校正至 pH 2.0，加入少量的混合型庚烷，劇烈震盪此混合液。分離不同相。將兩倍丟棄式滴管體積之水層轉至乾淨之 7 英錢小玻璃瓶，此瓶加入 pH 2.0 的水至快滿。震盪此混合液，在該技術領域一般技能之士容易決定的標準條件下，以高效液相層析儀分析所生成的溶液，藉以測知反應是否已完成。

圖 1，步驟 2；設定反應器之套管溫度為 -15℃ 且

五、發明說明 (15)

攪動速度仍為約 60 r p m，將反應混合液冷卻，以維持反應溫度低於 10 °C 的速度加入丁醯氯 (48 l b s)。一小時後，套管溫度設定為 25 °C，再攪拌反應混合液 1 小時。

圖 1，步驟 3；經由 0.2 微米之滯留聚丙烯濾膜，將反應混合液過濾至 300 加崙反應器，該反應器中早已加入乙醇 3 C (384 l b s) 與無水 H C l (16.5 l b s，灌氣入乙醇 3 C) 所組成的溶液。以混合型二甲苯 (123 l b s) 沖洗原先的 200 加崙反應器與轉換器，洗液沖入 300 加崙反應器。攪動速度設定約 30 r p m，套管溫度設定在 25 °C。將無水 H C l (12 l b s) 灌氣至反應混合液中直到 p H 低於 3.0 (4 小時)。再設定套管溫度為 -10 °C，攪拌此混合液 4 小時。然後離心分離標的化合物，以混合型庚烷洗滌產物 (192 l b s)。標的化合物在低於 35 °C 之溫度下，真空乾燥 (100 m m H g)，製得無水標的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (16)

表 II，根據實例 3 所述之一般製程，製備二甲苯中之 6 - O - 丁醯基栗孢子菌素鹽酸鹽的 21 批實驗結果。

栗孢子菌素 l b s	BTBTO ¹ lbs	BuCl ² lbs	二甲苯 lbs	產率 ³ lbs	產率 ³ %
30.00	204.0	30.0	33.0	34.8	74.1
40.00	272.0	40.0	442.0	53.1	85.0
49.5	333.5	49.0	609.0	66.0	85.3
50.5	341.0	50.0	550.0	57.3	72.6
40.0	272.2	40.0	440.3	39.2	62.7
48.0	326.0	48.0	528.0	65.3	87.1
48.0	326.0	48.0	528.0	61.0	81.3
48.0	326.0	48.0	528.0	56.8	75.8
47.7	320.7	47.0	517.1	60.5	81.1
52.0	354.4	52.0	572.0	68.9	84.8
52.6	354.5	52.0	572.5	61.9	75.3
51.3	362.4	52.0	572.5	71.9	89.7
37.5	255.5	37.5	532.0	50.3	85.8
37.2	255.0	37.5	412.5	46.7	80.4
48.0	326.3	48.0	529.9	53.3	71.1
52.0	326.9	48.0	528.1	56.7	69.8
48.0	327.0	48.0	528.0	63.0	84.0
48.1	326.5	48.0	528.0	59.4	79.0
47.8	326.5	48.0	528.0	66.2	88.5
55.0	374.7	55.0	605.7	69.7	81.1
55.0	374.0	55.0	605.0	81.5	94.8

BTBTO¹ 表示雙 (三丁基錫) 氧化物

BuCl² 表示丁醯氯

6 - O - 丁醯基栗孢子菌素鹽酸鹽之產率³

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (17)

6 - O - 丁 醯 基 栗 孢 子 菌 素 鹽 酸 鹽 之 純 化

將乙醇 3 C 與水以 9 5 / 5 v / v 之比例倒入 2 0 0 加崙的玻璃內襯鋼瓶 (R C - 1) 。再將上述製備的 6 - O - 丁 醯 基 栗 孢 子 菌 素 鹽 酸 鹽 濕 餅 加入 R C - 1 , 直到此混合物為含有 1 3 重量 % 的 6 - O - 丁 醯 基 栗 孢 子 菌 素 鹽 酸 鹽 。使用氮氣測試鋼瓶的壓力, 設定攪動速度為 8 0 r p m 。將 3 0 0 加崙的玻璃內襯鋼瓶 (R C - 2) 之套管預熱至 7 5 ° C 。然後加熱 R C - 1 之內容物至回流, 維持回流 1 0 分鐘。以壓力將溶液由 R C - 1 , 通過筒濾膜而送入 R C - 2 , 藉以除去多餘的顆粒物質。將 R C - 2 之攪動器設定在 3 0 r p m , R C - 2 套管溫度設定為 7 0 ° C 。 R C - 2 內溫大於 7 2 ° C , 明顯加速攪動器至 1 2 0 r p m 數次, 藉以溶解反應器壁上存在的任何殘留物。再設定 R C - 2 套管以控制溫度低於內部溫度 1 0 ° C 。當 R C - 2 內溫達到約 5 6 ° C 時, 設定 R C - 2 套管為 5 5 ° C 。當 R C - 2 內溫在約 5 4 ° C 達到穩定狀態時, 將磨光過濾過的乙醇 3 C 與先前結晶的 6 - O - 丁 醯 基 栗 孢 子 菌 素 鹽 酸 鹽 所組成的淤漿倒入 R C - 2 內容物中。當測知結晶淤漿達到穩定狀態時 (約 3 小時), 增加 R C - 2 內溫 (約 6 4 ° C) 以減少約 7 0 - 8 0 % 的結晶團塊。維持此溫度約 2 小時, 然後如表 III 所述開啓適合的冷卻流程。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(18)

表 III . 套管的冷卻流程

	目標溫度 °C	冷卻速率, °C / 小時
由現有的套管溫度冷卻至	4 8	1 . 1
由 4 8 °C 冷卻至	3 0	2 . 2
由 3 0 °C 冷卻至	5	5 . 5
由 5 °C 冷卻至	- 1 0	1 1

當 R C - 2 內溫低於 0 °C 時，令反應器內容物在此溫度維持 2 小時。藉壓力將 R C - 2 內容物送入直徑為 3 0 英吋的不鏽鋼離心機 (C C - 1)，藉以分離純化之 6 - O - 丁醯基栗孢子菌素鹽酸鹽。使用 1 - 3 或 3 - 8 微米之離心袋且用約 4 0 0 r p m 旋轉離心座。以冰冷的經磨光過濾的乙醇 3 C 洗滌 C C - 1 中的濕餅 (單位比 = 0 . 8，以粗產物為底)。設定離心座在 1 0 0 0 r p m 旋轉，除去濕餅的液體歷經 1 小時。自 C C - 1 取出濕餅並移至雙重封線之纖維小包，該纖維小包底部與頂端封線之間置有乾燥袋。

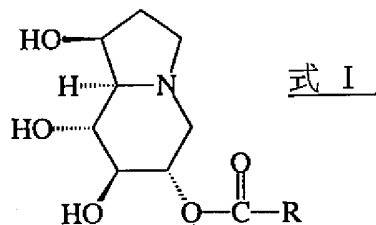
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

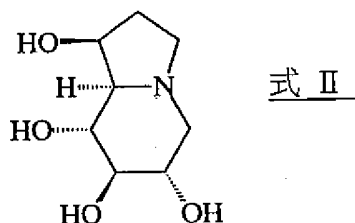
訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 栗孢子菌素 (Castanospermine) 之
6-O-單酯類的製法

本發明係關於式 (I) 化合物之製法



其中 R 是 $C_1 - C_{10}$ -烷基、苯基或經取代苯基，該製法包括將式 (II) 化合物：

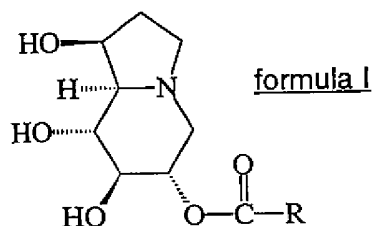


與雙 (三丁基錫) 氧化物於有機溶劑中反應，該有機溶劑係選自鄰二甲苯、間二甲苯、對二甲苯及混合型二甲苯；

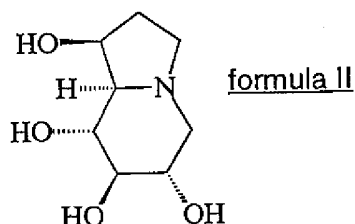
英文發明摘要 (發明之名稱：

PROCESS FOR PREPARING 6-O-MONOESTERS OF CASTANOSPERMINE

The present invention relates to a process for preparing a compound of formula (I):



wherein R is $C_1 - C_{10}$ alkyl, phenyl or substituted phenyl, comprising treating a compound of formula (II):



四、中文發明摘要 (發明之名稱：

再令反應混合物與式 (III) 化合物反應：



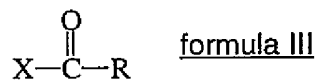
其中 X 是鹵基，R 定義如上。

(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：

with bis(tributyltin) oxide in an organic solvent selected from the group consisting of *o*-xylene, *m*-xylene, *p*-xylene and mixed xylenes;
and subsequently treating the reaction mixture with a compound of formula (III):



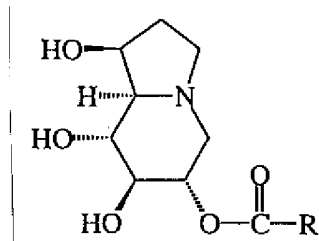
wherein X is halogen and R is defined as above.

訂

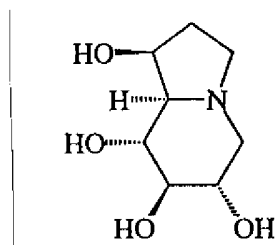
線

六、申請專利範圍

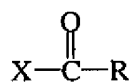
1. 一種製備如下化學式之化合物的方法：



其中 R 是 $C_1 - C_{10}$ 烷基、苯基或經取代苯基，該方法包括下列步驟：將具有如下化學式之化合物：

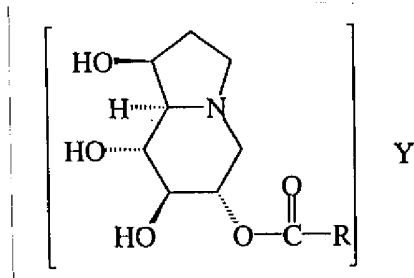


與雙（三丁基錫）氧化物於有機溶劑中反應，該溶劑係選自鄰二甲苯、間二甲苯、對二甲苯及混合型二甲苯；再令反應混合物與具有如下化學之化合物反應：



其中 X 是鹵基，R 定義如上。

2. 一種製備具有如下化學式之化合物的方法，



其中 R 是 $C_1 - C_{10}$ 烷基、苯基或經取代苯基；Y 是酸，其選自氫溴酸、氫氯酸、硫酸、磷酸、硝酸、甲酸、乙酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

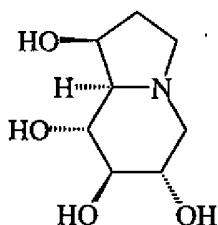
六、申請專利範圍

是混合型二甲苯。

6. 如申請專利範圍第5項之方法，其中Y是氫氯酸。

7. 如申請專利範圍第6項之方法，其中X是C1。

8. 如申請專利範圍第7項之方法，其中該混合物包括具有如下化學式之化合物

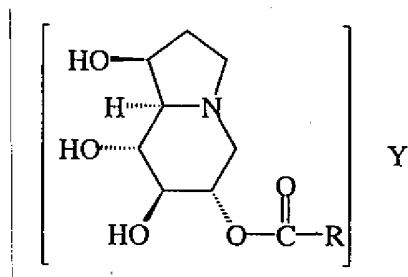


雙(三丁基錫)氧化物及混合型二甲苯，其係於回流下加熱約1至約6小時。

9. 如申請專利範圍第8項之方法，其中該混合物係於回流下加熱約1至約2小時。

10. 如申請專利範圍第9項之方法，其中適當之有機溶劑是乙醇3C。

11. 一種純化具有如下化學式之化合物的方法，



其中R是C₁ - C₁₀烷基、苯基或經取代苯基；Y是酸，其選自氫溴酸、氫氯酸、硫酸、磷酸、硝酸、甲酸、乙酸

六、申請專利範圍

、丙酸、丁二酸、乙醇酸、乳酸、羥基丁二酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、 α -酮戊二酸、谷胺酸、天冬胺酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、丙酮酸、苯乙酸、苯甲酸、對胺基苯甲酸、胺苊酸、對羥基苯甲酸、水楊酸、羥乙烷磺酸、乙烯磺酸、鹵代苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、甲烷磺酸及磺胺酸，此方法包括

(a) 將上述化合物與約 95 / 5 v / v 的乙醇水溶液混合，製得約佔 13 % 重量的化合物溶液；

(b) 回流加熱並攪拌該溶液；

(c) 令該溶液冷卻至約 54 °C；

(d) 將該化合物種入該溶液，藉以產生結晶漿料；

(e) 令該結晶漿料在約 64 °C 加熱，直到該結晶漿料減少約 70 % 至約 80 %；

(f) 令該結晶漿料之溫度維持在約 64 °C，歷經約 2 小時；

(g) 開始適當的冷卻步驟，使結晶漿料的最終溫度低於 0 °C；

(h) 回收純化的化合物。

12. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中 R 是 $-CH_2CH_2CH_3$ 。

13. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中 Y 是 HCl。

公告

附件

：第 87107718 號專利申請案

中文說明書修正頁

民國 90 年 7 月呈

申請日期	87 年 5 月 19 日
案 號	87107718
類 別	C07D 401/02

修正 A4
補充 本 90 年 7 月 27 日

467911

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	栗孢子菌素 (Castanospermine) 之 6-O-單酯 類的製法
	英 文	Process for preparing 6-O-monoesters of castanospermine
二、發明 人	姓 名	(1) 克里斯群·高洛斯基 Goralski, Christian Thomas (2) 珊卓拉·史多茲-當恩 Stolz-Dunn, Sandra (3) 詹姆士·希特 Hitt, James E.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國密西根州·密德蘭·北希德里吉大道 2 7 7 3 號 2773 N. Cedaridge Drive, Midland, MI 48642 U.S.A. (2) 美國密西根州密德蘭喬治街六一五號 615 George Street, Midland, MI 48640, USA (3) 美國密西根州·密德蘭·栗丘大道 3 8 1 9 號 3819 Chestnut Hill Drive, Midland, MI 48642, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 艾文提斯製藥股份有限公司 Aventis Pharmaceuticals Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州碧吉瓦特六八〇〇號信箱之二〇 二至二〇六號公路 Route #202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater NJ 08807-0800, U. S. A.
	代 表 人 姓 名	(1) 蘿絲·歐勒 Oehler, Ross J.

裝

訂

線