

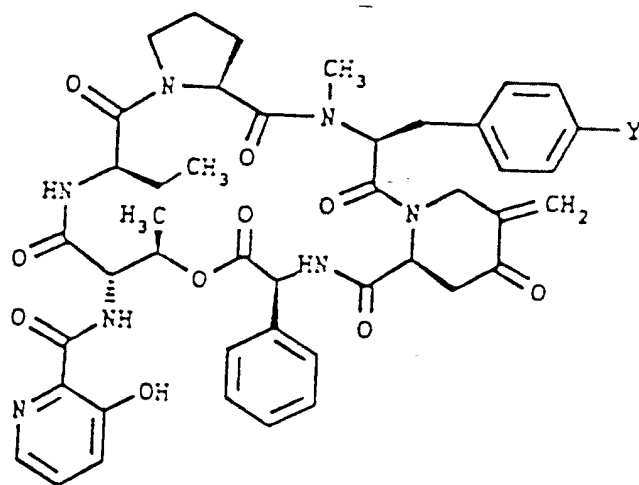
## 五、發明說明(1)

本發明係關於製備辛那吉斯丁衍生物之新方法，及製法中  
有用之中間體。

在歐洲專利第 133,097 號與第 248,703 號中，辛那吉斯  
丁衍生物已被描述為製備可溶性普力斯胺辛 I<sub>A</sub> 或維金胺  
辛衍生物之中間體。

根據歐洲專利第 133,097 號，辛那吉斯丁衍生物可以由  
天然普力斯胺辛 I<sub>A</sub> 或維金胺辛經由以鹼金屬氫硼化物處  
理之胺，在強有機酸之存在下製得。

本發明提供一種製備通式 (I) 之辛那吉斯丁衍生物之  
方法

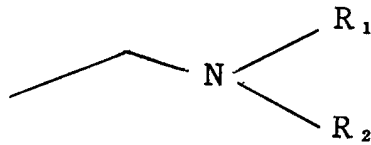


(I)

式中 Y 代表氫原子或二甲基胺基，該方法包含  
將普力斯胺辛 I<sub>A</sub> 或維金胺辛〔其為後文中所述通式 (II)  
〕之化合物，其中 Y 為二甲基胺基(普力斯胺辛 I<sub>A</sub>)，或  
Y 為氫(維金胺辛)〕轉化成後文中所述通式 (III) 之曼  
里期鹼；其中 Y 之定義如上，R<sub>1</sub> 與 R<sub>2</sub> 每一代表包含高至 3 個碳原子之

## 五、發明說明( )

直鏈或支鏈烷基，抑或  $R_1$  與  $R_2$  以及所連接之氮原子一起形成嗎啉基、六氫吡啶基或吡咯啶基，係經由與甲醛或甲脞之來源及通式  $HNR_1R_2$  之胺于一種酸存在下反應，接著將曼里期鹼中之



基轉化成  $=CH_2$  基。

應了解的是，通式(Ⅲ)之曼里期鹼，係為新穎，擁有差向異構型式，而其差向異構物及其混合物皆可用於本發明之中。

以下反應流程將說明本發明之方法。

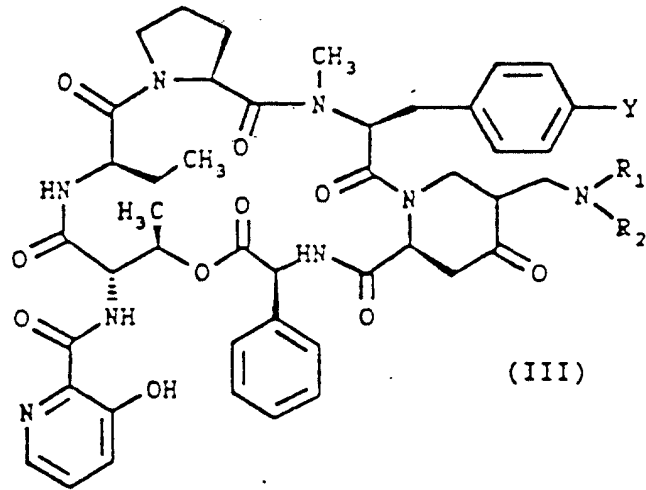
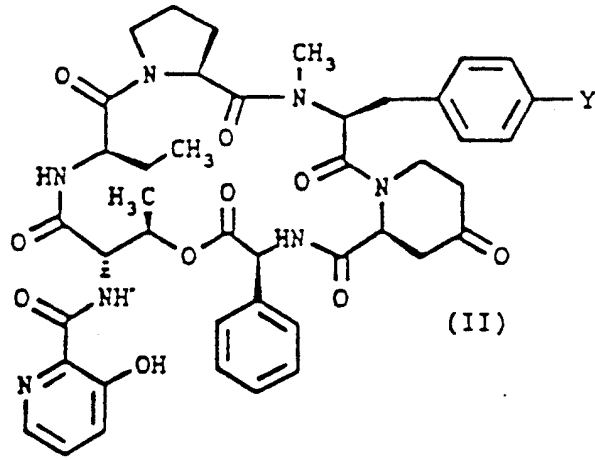
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)



(I)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

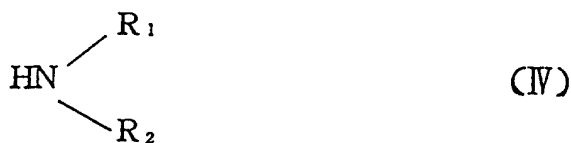
裝

訂

線

## 五、發明說明(4)

曼里期驗，一般是在酸之存在下，由聚氧甲烯與下列通式之胺反應而製備：



其中  $\text{R}_1$  及  $\text{R}_2$  之定義如上文中所述。

實務上，該反應較佳在 20 至 50 °C 之溫度下，在極性質子性溶劑諸如醇（例如甲醇、乙醇、異丙醇、聚乙二醇）中，或極性非質子性溶劑諸如二甲基亞砜進行；並有利地使用大過量的胺（10 至 40 當量）和聚氧甲烯（4 至 20 當量）；並且相對於所用酸量較佳稍微過量之胺；胺／酸比例之變化可以由 1 至 1 : 3。

當反應在環狀結構之通式 (IV) 胺存在下進行時，可使用嗎啉、六氫吡啶或吡咯啶。

可以催化反應之酸，較佳選自強酸，例如磺酸（譬如甲烷磺酸和對一甲苯磺酸），無機酸（譬如硫酸及鹽酸）和鹵化有機酸（譬如三氯醋酸和三氟醋酸）。亦可能在醋酸中進行反應。另一可能的辦法為採用所使用胺和酸的鹽類。

酸較佳將根據所使用之胺選擇。以實例言之，使用嗎啉時，反應較佳在甲烷磺酸，醋酸或硫酸之存在下進行；當使用六氫吡啶時，則反應較佳在醋酸或對一甲苯磺酸之存在下進行；而當使用二甲基胺時，則反應較佳在鹽酸之存在下進行。

（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)

除去胺一般係在兩層不勻介質，例如在緩衝酸介質（pH較佳在3.5至5）中進行。

以實例言之，反應在醋酸或磷酸介質中進行為優。

有機層可包含溶劑諸如酯（如乙酸乙酯及酸異丙酯），氯化溶劑（如二氯甲烷）和芳香族溶劑（如甲苯）。反應較佳在20至80°C之溫度下進行。

下列實例將用以解說本發明。

實例 1A) 曼里期反應

將甲醇（120cc），嗎啉（13.8cc；0.157莫耳；在氫氧化鉀上蒸餾過）和最後甲烷磺酸（8.25cc；0.125莫耳；蒸餾過的），在氫氣下，依續緩慢並攪拌加250cc之三頸圓底燒瓶中，同時維持混合物的溫度在室溫下。

將普力斯胺辛 I<sub>A</sub>（ $15.7 \times 10^{-3}$  莫耳；14.996 克；分析 = 91% 普力斯胺辛 I<sub>A</sub>%）一次加入，隨後加入聚氧甲烯（ $76.3 \times 10^{-3}$  莫耳；2.294 克），並將反應混合物加熱至40°C並攪拌5個半小時。在混合物回復至室溫後，加入乙酸乙酯（100 cc），並在減壓（於旋轉蒸發器中）下濃縮混合物直至得到黏性稠漿（MeOH/CH<sub>3</sub>COOEt 共沸物之蒸發）為止。再次加入乙酸乙酯（350cc）並加水（350cc），並藉由加入碳酸氫鈉溶液（60 cc），將水層之pH值由6.3調至7.5。分離各層，並以乙酸乙酯（3 × 80 cc）萃取水層。合併之有機層以水（3 × 100 cc）洗滌，後者之3份水層以乙酸乙酯（150 cc）萃取。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

## 五、發明說明(6)

合併之有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並在旋轉蒸發器中濃縮〔直到獲得(335克)粗曼里期鹼溶液(5 $\delta$ - (嗎啉甲基)普力斯胺辛 I<sub>A</sub>)〕。存在於該產物中之主要差向異構物具有如下實例7所列之NMR光譜。

B) 嗎啉之去除

將水(350 cc)、醋酸(18 cc; 18.88 g; 0.314 莫耳)和醋酸钠(1.336 克;  $16.3 \times 10^{-3}$  莫耳)依序置入於1升之三頸圓底燒瓶中，然後在5分鐘內(溫度上升+2 $^{\circ}$ C)加入曼里期鹼溶液。將反應混合物加熱至+40 $^{\circ}$ C，1小時50分鐘並攪拌。在混合物回復至室溫後，並藉由加入飽和碳酸氫鈉溶液(250 cc)將pH由4調整至6.5，並分離各層。有機層以水( $3 \times 100$  cc)沖洗，合併水層並以乙酸乙酯( $3 \times 100$  cc)逆萃取。合併有機相並以乙酸乙酯(80 cc)處理，以使溶解開始要沈澱之產物，然後以硫酸鈉乾燥。在過濾之後，蒸發掉溶劑直到溶液之總質量為116克。產物結晶化。在+4 $^{\circ}$ C隔夜之後，在玻璃燒結(4)上過濾固體，產生白色固體型式之5 $\delta$ -亞甲基普力斯胺辛 I<sub>A</sub> (10.084 克) (重量產率=72.9%)，而濾液則濃縮至乾燥，產生另一部份(4.279 克)之5 $\delta$ -亞甲基普力斯胺辛 I<sub>A</sub> (差向異構物之混合物)呈淡黃色固體(重量產率=30.9%)。

HPLC 分析

一 結晶：10.08 克

5 $\delta$ -亞甲基普力斯胺辛 I<sub>A</sub> 之分析：93.5 %

真產率：68 %

(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)

— 母液之濃縮物：4.28 克

5  $\delta$  - 亞甲基普力斯胺辛 I<sub>A</sub> 之分析：33 %

真產率：10 %

相當於一總真產率 = 78 % 之 5  $\delta$  - 亞甲基普力斯胺辛 I<sub>A</sub>  
本產物基本上與歐洲專利說明書 133098，實例 17 中所述產物相同。

實例 2A / 曼里期反應

將甲醇 (10 cc)、嗎啉 (0.846 cc ;  $9.7 \times 10^{-3}$  莫耳；在氫氧化鉀上蒸餾過) 及最後對一甲苯磺酸 (1.476 克 ;  $7.76 \times 10^{-3}$  莫耳)，在氫氣下，依序，緩慢並攪拌之，加入 25 cc 圓底燒瓶中同時混合物之溫度維持在 45 °C。

將普力斯胺辛 I<sub>A</sub> (1 克 ;  $0.97 \times 10^{-3}$  莫耳；分析 = 84 % 之普力斯胺辛 I<sub>A</sub>) 一次加入。反應混合物以聚氧甲烯 (0.140 克 ;  $5 \times 10^{-3}$  莫耳) 處理，然後加熱至 50 °C 並攪拌 7 小時 45 分鐘。在混合物回復至室溫後，加入乙酸乙酯 (10 cc)，並在減壓下 (在旋轉蒸發器) 將混合物濃縮直到得到黏性稠漿為止 (MeOH/CH<sub>3</sub>COOEt 共沸物之蒸發)。再次加入乙酸乙酯 (30 cc)，並加水 (10 cc)。

分離水層和有機層，水層以乙酸乙酯 (1  $\times$  10 cc) 萃取。合併之有機層以水 (3  $\times$  10 cc) 洗滌，然後在旋轉蒸發器中濃縮 (直到得到 (幾乎 25 克) 之粗曼里期鹼溶液 (5  $\delta$  - (嗎啉 甲基) 普力斯胺辛 I<sub>A</sub> - (差向異構物之混合物))。存在於該產物中之主要差向異構物具有如下實例 7 所列之 NMR 光譜。

B / 嗎啉之去除

(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)

將水(25 cc)、醋酸(0.838 cc)及醋酸鈉(0.082克)依次置入100 cc圓底燒瓶中，然後一次加入曼里期鹼溶液。加熱反應混合物至 $+50^{\circ}\text{C}$ 並攪拌1小時。在混合物回復至室溫後，分離水層並且以乙酸乙酯(15 cc)逆萃取之，而合併之有機層以水(20 cc)處理之。藉著加入氫氧化鈉溶液(1 N)調整pH至中性，分離有機層，以水(2 × 10 cc)和鹽水(1 × 10 cc)洗滌，然後以硫酸鈉乾燥之。過濾之後，蒸發掉溶劑而得到分析為77.5%之乾燥產物(900毫克)，相當於81%之產率。此產物可以再結晶產生普通級，而再結晶產率為80%。本產物基本上與歐洲專利說明書133098，實例17中所述產物相同。

實例 3

曼里期反應—5 $\delta$ -(嗎啉甲基)普力斯胺辛 I<sub>A</sub> (差向異構物之混合物)

將甲醇(1 cc)和嗎啉甲烷磺酸(421.4毫克;  $2.30 \times 10^{-3}$  莫耳)在氫氣下，依序，緩慢並攪拌加入15 cc三頸圓底燒瓶中。將普力斯胺辛 I<sub>A</sub> (100毫克;  $0.115 \times 10^{-3}$  莫耳)一次加入，隨後加入聚氧甲烯(69毫克;  $2.31 \times 10^{-3}$  莫耳)，並在 $28^{\circ}\text{C}$ 時攪拌反應混合物24小時。粗反應產物之HPLC分析可基於100%純的普力斯胺辛 I<sub>A</sub> 起始物之使用而對產率作一估計。

轉化程度：98%

真產率：70%

存在於該產物中之主要差向異構物具有如下實例7所列之NMR光譜。

嗎啉之去除可在上述實例1或實例2所描述之條件下進行。

實例 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

## 五、發明說明(9)

曼里期反應—5 $\delta$ —(嗎啉甲基)普力斯胺辛 I<sub>A</sub> (差向異構物之混合物)

將甲醇(3.2 cc)、嗎啉(0.368 cc;  $4.187 \times 10^{-3}$  莫耳; 以氫氧化鉀蒸餾過)和最後硫酸(0.223 cc;  $4.187 \times 10^{-3}$  莫耳; 蒸餾過的), 在氫氣下, 依序, 緩慢並攪拌加入 15 cc 三頸圓底燒瓶中, 同時混合物之溫度維持在室溫。將普力斯胺辛 I<sub>A</sub> (0.1 克;  $0.105 \times 10^{-3}$  莫耳; 分析 = 91% 普力斯胺辛 I<sub>A</sub>) 一次加入, 隨後加入聚氧甲烯(69 毫克;  $2.31 \times 10^{-3}$  莫耳), 並將反應混合物在 25°C 攪拌 48 小時。

粗反應產物之 PHLC 分析可對產率作一估計。

轉化程度: 99%

真產率: 80%

存在於該產物中之主要差向異構物具有如下實例 7 所列之 NMR 光譜。

嗎啉之去除可如實例 1 或實例 2 所述進行。

實例 5

曼里期反應—5 $\delta$ —(嗎啉甲基)普力斯胺辛 I<sub>A</sub> (差向異構物之混合物)

將甲醇(3.2 cc)、嗎啉(0.368 cc;  $4.187 \times 10^{-3}$  莫耳; 在氫氧化鉀上蒸餾過的)和最後醋酸(0.251 克;  $4.187 \times 10^{-3}$  莫耳), 在氫氣下, 依序緩慢並攪拌加入 15 cc 三頸圓底燒瓶中, 同時混合物的溫度維持在室溫下。將普力斯胺辛 I<sub>A</sub> (0.1 克;  $0.105 \times 10^{-3}$  莫耳; 分析 = 91% 普力斯胺辛 I<sub>A</sub>) 一次加入, 隨後加入聚氧甲烯(69 毫克;  $2.31 \times 10^{-3}$  莫耳), 將反應混合物在 25°C 時

(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)

攪拌 24 小時。

粗反應產物之 HPLC 分析可對產率作一估計。

轉化程度：98 %

真產率：70 %

存在於該產物中之主要差向異構物具有如下實例 7 所列之 NMR 光譜。

嗎啉之去除可依上述實例 1 或實例 2 所述進行。

實例 6

將二甲基胺氫氯化物 ( 81.5 克 )、聚氧甲烯 ( 30 克 ) 與普力斯胺辛 I<sub>A</sub> ( 43.3 克 ) 攪拌加至加熱至 45 °C 之甲醇 ( 430 cc ) 中。所得懸浮液然後在 45 °C 下攪拌 10 小時。之後過濾反應混合物，濾餅以甲醇 ( 2 × 25 cc ) 沖洗。將乙酸乙酯 ( 900 cc ) 加至合併之濾液中；並藉由加入飽和碳酸氫鈉溶液 ( 65 cc )，將水層之 pH 調至 7。

在沈降發生後，將有機層分離；水層以乙酸乙酯 ( 200 cc ) 萃取，而合併之有機層則以水 ( 500 cc ) 及飽和氯化鈉溶液 ( 50 cc ) 之混合物沖洗。然後將上述含有 5 δ - ( 二甲基胺甲基 ) 普力斯胺辛 I<sub>A</sub> 之有機層倒入維持在 35 °C 之醋酸 ( 43.3 cc ) 與醋酸鈉 ( 4.3 克 ) 於水 ( 1000 cc ) 中之攪拌過溶液中。將反應混合物攪拌並加熱至 35 °C 1 小時。然後在沈降發生後分離有機層，以水 ( 500 cc ) 及飽和氯化鈉溶液 ( 50 cc ) 之混合液沖洗兩次，然後在加入亞甲基氯化物 ( 180 cc ) 後以飽和碳酸氫鈉溶液 ( 195 cc ) 沖洗。有機層再次以水 ( 500 cc ) 與飽和氯化鈉溶液 ( 50 cc ) 之混合液沖洗兩次，然後以硫酸鈉乾燥，過濾並在 30 °C 減壓 ( 2.7 kPa ) 下濃縮。所得固體於 20

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(11)

°C左右在乙醚(400 cc)中攪拌1小時。所得懸浮液在玻璃燒結物上過濾；在空氣中在20°C左右之溫度乾燥隔夜後，得白色粉末之5 $\delta$ -亞甲基普力斯胺辛I<sub>A</sub>(36.4克；64%之產率，其乃基於100%純的普力斯胺辛I<sub>A</sub>起始物之使用)，其熔點約為230°C。此產物之分析為77.6%(HPLC)。

本產物基本上與歐洲專利說明書133098，實例17中所述產物相同。

實例 7A / 曼里期反應

在氫氣存在下，依序將甲醇(150 cc)、嗎啉(13.8 cc；0.157 莫耳)，然後在10分鐘內，將甲烷磺酸(8.3 cc；0.126 莫耳)以及最終之聚氧甲烯(2.3707 克；0.0785 莫耳)與普力斯胺辛I<sub>A</sub>(17.0055 克；分析=80.5%；相當於 $15.78 \times 10^{-3}$  莫耳)加至250 cc 三頸圓底燒瓶中。反應混合物在40-43°C時攪拌5小時25分鐘，然後在回復至室溫後以矽藻土過濾。濾液在減壓下濃縮至重量75.30 克，然後以水(35 cc)、乙酸乙酯(250 cc)及水(100 cc)處理。在沈降發生後，分離有機層，並以水(3 $\times$ 50 cc)沖洗。合併水層且用乙酸乙酯(3 $\times$ 20 cc)逆萃取。合併這些逆萃取溶液並以水(20 cc)沖洗合併有機層，以硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮至乾燥，得到粗產物(19.21 克)。此粗產物之一部份(10.3405 克)於室溫下，在水(150 cc)中劇烈攪拌3小時30分鐘而後於玻璃燒結物上過濾。固體以水(3 $\times$ 20 cc)沖洗，然後乾燥而得到二種5 $\delta$ - (嗎啉甲基)普力斯胺辛I<sub>A</sub> 差向異構物之混合物(8.9397 克)。

<sup>13</sup>C NMR CDCl<sub>3</sub> , 90MHz、HMDS (參考)、 $\delta$  以 ppm 表

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(12)

示(根據 J.O. Anteunis et al., Eur. J. Biochem., 58, 259 (1975) 之建議所示及歐洲專利申請案第 133,037 號所提及者編號)。

佔優勢之差向異構物：

71.95	(d ; 1 $\beta$ )
67.00	(t ; -CH <sub>2</sub> - 嗎啉 )
57.6	(d ; 3 $\alpha$ )
57.3	(d ; 5 $\alpha$ )
56.1	(d ; 1 $\alpha$ +6 $\alpha$ )
55.4 ; 55.1	} (t ; 5 $\epsilon$ + -CH <sub>2</sub> -N- 在 5 $\delta$ 位置)
53.9	(d ; 4 $\alpha$ )
53.6	(t ; -CH <sub>2</sub> - 嗎啉 )
51.4	(d ; 2 $\alpha$ )
47.8	(t ; 3 $\delta$ )
45.4	(d ; 5 $\delta$ )
41.4	(t ; 5 $\beta$ )
40.6	(q ; -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
35.6	(t ; 4 $\beta$ )
31.0	(q ; -N-CH <sub>3</sub> )
27.7	(t ; 3 $\beta$ )
25.1	(t ; 2 $\beta$ )
24.6	(t ; 3 $\gamma$ )
16.6	(q ; 1 $\gamma$ )
10.0	(q ; 2 $\gamma$ )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線

## 五、發明說明(13)

B / 嗎 啉之去除

將乙酸乙酯 ( 75 cc ) 於上述製得之曼里期鹼 ( 3.9989 克, 約相當於  $3.72 \times 10^{-3}$  莫耳 ) 之溶液, 加入醋酸 ( 4.25 cc ;  $74.2 \times 10^{-3}$  莫耳 ) 及醋酸鈉 ( 312.7 毫克 ;  $3.76 \times 10^{-3}$  莫耳 ) 於水 ( 75 cc ) 之溶液中。混合物於 41 - 40 °C 時攪拌 4 小時 40 分鐘。反應於 1 小時內完成。在混合物回復至室溫後, 藉由加入碳酸氫鈉 ( 60 cc, 飽和水溶液 ) 將 pH 值由 3.9 調至 7。分離出水層並以乙酸乙酯 ( 20 cc ) 沖洗; 合併有機相, 以水 (  $3 \times 20$  cc ) 沖洗並以硫酸鈉乾燥之。在減壓濃縮至乾燥後, 得到白色固體之  $5 \delta$  - 亞甲基普力斯胺辛- $I_A$  ( 3.4419 克; 分析 = 70 % ), 且由普力斯胺辛  $I_A$  之總產率為 72 %。本產物基本上與歐洲專利說明書 133098, 實例 17 中所述產物相同。

實例 8

曼里期反應 -  $5 \delta$  - (嗎 啉甲基) 普力斯胺辛  $I_A$  ( 差向異構物之混合物 )

將 2 - 丙醇 ( 5 cc )、嗎 啉 ( 0.40 cc ;  $4.57 \times 10^{-3}$  莫耳)、甲烷磺酸 ( 0.24 cc ;  $3.64 \times 10^{-3}$  莫耳)、聚氧 甲 烯 ( 70 毫克 ;  $2.32 \times 10^{-3}$  莫耳 ) 及普力斯胺辛  $I_A$  ( 501 毫克 ; 分析為 80.5 % ; 相當於  $4.65 \times 10^{-4}$  莫耳 ) 依次置入 25 cc 三頸圓底燒瓶中。反應混合物於 43 - 45 °C 時攪拌 9 小時 40 分鐘。由此反應混合物之 HPLC 層析圖, 可估量轉化程度: DC = 92 % ; 及轉化產物之產率: CY = 75 %。存在於該產物中之主要差向異構物具有如上實例 7 所列之 NMR 光譜。

嗎 啉之去除可依在上實例及實例 9 所述之條件下進行。

## 五、發明說明(14)

實例 9A / 曼里期反應

將乙醇 ( 5 cc )、嗎啉 ( 0.40 cc ;  $4.57 \times 10^{-3}$  莫耳 )、甲烷磺酸 ( 0.24 cc ;  $3.64 \times 10^{-3}$  莫耳 )、聚氧甲烯 ( 69.5 毫克 ;  $2.31 \times 10^{-3}$  莫耳 ) 及普力斯胺辛 I<sub>A</sub> ( 498.6 毫克 ; 分析為 80.5 % ; 相當於  $4.63 \times 10^{-4}$  莫耳 ) 依序置入 25 cc 之三頸圓底燒瓶中。反應混合物於 40 ~ 45 °C 時攪拌 5 小時 15 分鐘。在混合物回復至室溫，並加入甲苯 ( 25 cc ) 及水 ( 25 cc ) 後，藉由加入飽和碳酸氫鈉溶液將 pH 由 6 調整至 7。沈降發生後分離水層，並以甲苯 ( 3 × 10 cc ) 沖洗。將包含 5 δ - ( 嗎啉甲基 ) 普力斯胺辛 I<sub>A</sub> ( 差向異構物混合物 ) 之有機層合併，並以水 ( 3 × 10 cc ) 沖洗。存在於該產物中之主要差向異構物具有如上實例 7 所列之 NMR 光譜。

B / 嗎啉之去除

將以上所得之粗曼里期鹼之甲苯溶液一次倒入醋酸 ( 0.53 cc ;  $9.26 \times 10^{-3}$  莫耳 ) 及醋酸钠 ( 41.4 毫克 ;  $4.98 \times 10^{-4}$  莫耳 ) 於水 ( 50 cc ) 之溶液中。此兩相混合物在 45 - 47 °C 時攪拌 3 小時 30 分鐘。在混合物回復至室溫後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液將 pH 由 4.7 調整至 7。並於沈降發生後分離出水層，並以甲苯 ( 2 × 10 cc ) 沖洗。合併有機相並以水 ( 2 × 25 cc ) 沖洗。乾燥後，甲苯溶液於減壓下濃縮至乾，而得到 5 δ - 亞甲基普力斯胺辛 I<sub>A</sub>，產率為 62 % ( 以 HPLC 檢定 )。本產物基本上與歐洲專利說明書 133098，實例 17 中所述產物相同。

實例 10

(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)

曼里期反應—5 $\delta$ —(嗎啉甲基)普力斯胺辛 I<sub>A</sub> (差向異構物之混合物)

將二甲基亞砷(5 cc)、嗎啉(0.40 cc;  $4.57 \times 10^{-3}$  莫耳)、甲烷磺酸(0.24 cc;  $3.64 \times 10^{-3}$  莫耳)、普力斯胺辛 I<sub>A</sub> (498 毫克; 分析為 80.5%; 相當於  $4.62 \times 10^{-4}$  莫耳)及聚氧甲烯(72.7 毫克;  $2.42 \times 10^{-3}$  莫耳)依序置入 25 cc 圓底燒瓶中。反應混合物在 43—46 °C 時攪拌 4 小時 45 分鐘。由 HPLC 分析可估量其轉化程度: DC = 97%; 有用產物另外含 5 $\delta$ —亞甲基普力斯胺辛 I<sub>A</sub> 之曼里期鹼)相對於已轉化產物之產率: CY = 70%。嗎啉之去除可以上述進行之而得—基本上與歐洲專利說明書 133098 中實例 17 所述產物相同之產物。

實例 11曼里期—5 $\delta$ —(嗎啉甲基)普力斯胺辛 I<sub>A</sub> (差向異構物之混合物)

將乙二醇(5 cc)、嗎啉(0.40 cc;  $4.57 \times 10^{-3}$  莫耳)、甲烷磺酸(0.24 cc;  $3.64 \times 10^{-3}$  莫耳)、聚氧甲烯(69.9 毫克;  $2.32 \times 10^{-3}$  莫耳)及普力斯胺辛 I<sub>A</sub> (506.8 毫克; 分析 = 80.5%; 相當於  $4.7 \times 10^{-4}$  莫耳)依序置入 25 cc 圓底燒瓶中。反應混合物在約 45 °C 時攪拌 1 小時。用 HPLC 分析可估量轉化程度: DC = 95%; 有用產物另外含 5 $\delta$ —亞甲基普力斯胺辛 I<sub>A</sub> 之曼里期鹼相對於已轉化普力斯胺辛 I<sub>A</sub> 之產率: CY = 65%。

實例 12

(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)

將甲醇(14 cc)、嗎啉(1.50 cc;  $17.1 \times 10^{-3}$  莫耳)、甲烷磺酸(0.90 cc;  $13.6 \times 10^{-3}$  莫耳)、維金胺辛 S<sub>1</sub>(1.4032 克; 100% 物質之  $1.70 \times 10^{-3}$  莫耳)及聚氧甲烯(253 毫克;  $8.4 \times 10^{-3}$  莫耳)依序置入 25 cc 三頸圓底燒瓶中。在 45 °C 攪拌 3 小時 30 分鐘之後，將溫度調至約 20 °C，並在減壓下蒸發掉甲醇。粗殘留物以乙酸乙酯(30 cc)及水(30 cc)溶解。藉由加入飽和碳酸氫鈉水溶液將 pH 由 6 調整至 7，並於沈降發生後分離水層，且以乙酸乙酯(3 × 10 cc)沖洗。合併含有 5 δ - (嗎啉甲基)維金胺辛 S<sub>1</sub> (差向異構物)之有機層，並以水(3 × 10 cc)沖洗。

## B / 嗎啉之去除

在 250 cc 圓底燒瓶中，將上述所得曼里期鹼之有機溶液倒入醋酸(1.95 cc;  $34 \times 10^{-3}$  莫耳)與醋酸钠(149 毫克;  $1.79 \times 10^{-3}$  莫耳)於水(50 cc)之溶液中。此兩層混合物於 46 °C 時攪拌 3 小時。在混合物回復至室溫後，藉由加入飽和碳酸氫鈉溶液將水層之 pH 由 4.05 調至 6.7。於沈降發生後，分離水層且以乙酸乙酯(3 × 10 cc)沖洗，合併有機層並以水(3 × 10 cc)沖洗此合併液。以硫酸鈉乾燥及過濾後，濃縮有機溶液至 15.3 克，而 5 δ - 亞甲基維金胺辛 S<sub>1</sub> 於 + 4 °C 時隔夜結晶。過濾後而得純產物(581.5 毫克; 41% 之產率)(母液可以濃縮以第二次收成良好純度之結晶產物)。本產物基本上與歐洲專利說明書 133098，實例 17 中所述產物相同。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

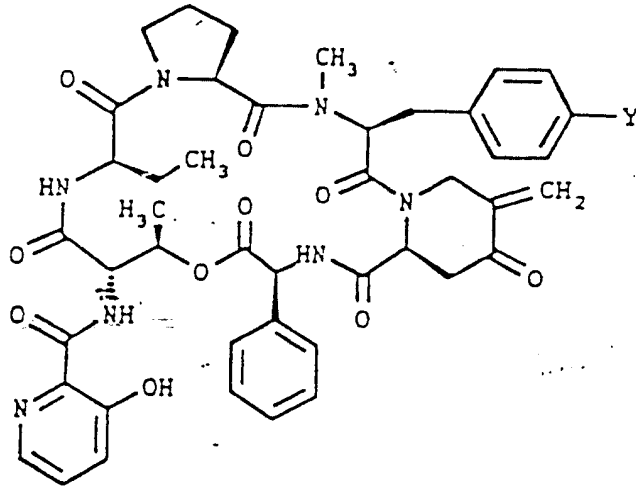
訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

辛那吉斯丁 (SYNERGISTIN) 之製法 )

一種製備具下列通式之辛那吉斯丁 (synergistin) 衍生物之方法：

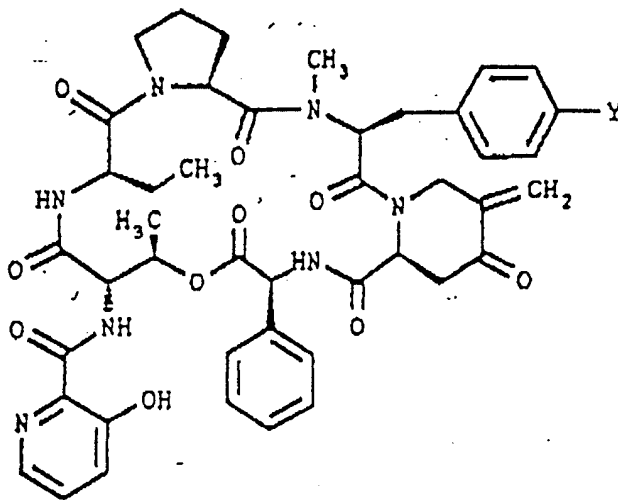


(I)

英文發明摘要(發明之名稱：

PROCESS FOR PREPARING SYNERGISTIN )

A process for the preparation of synergistin derivatives of the general formula:



(I)

附註：本案已向

法 國 ( 地區 ) 申請專利，申請日期：

案號：

法

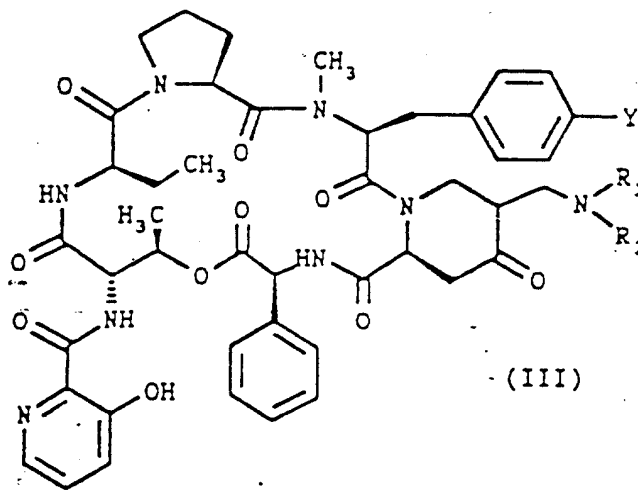
- 2 -

1989.12.5

8916030

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

式中 Y 代表氫原子或二甲基胺基，該方法包含將普力斯胺辛 I<sub>A</sub>(pristinamycin I<sub>A</sub>)或維金胺辛(virginiamycin)轉化成下列通式之曼里期鹼(Mannich base)：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

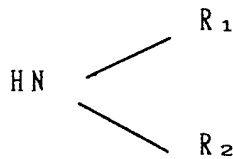
英文發明摘要(發明之名稱：)

in which Y represents a hydrogen atom or a dimethylamino radical, which process comprises the conversion of pristinamycin I<sub>A</sub> or virginiamycin into a Mannich base of general formula:

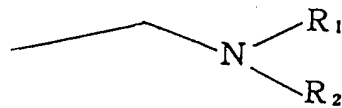
附註：本案已向 \_\_\_\_\_ 國(地區) 申請專利，申請日期： \_\_\_\_\_ 案號： \_\_\_\_\_

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

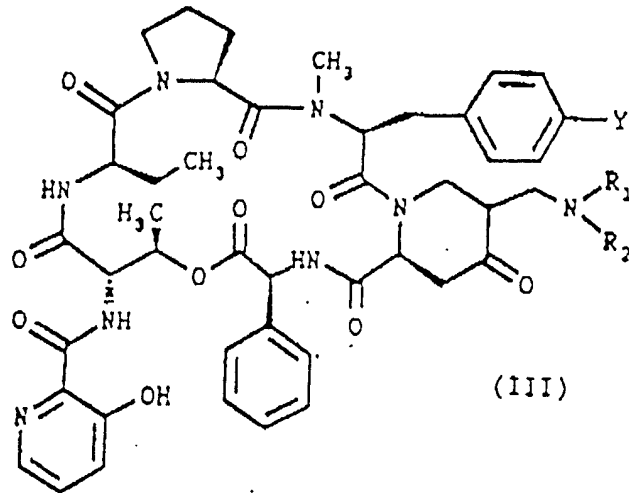
其中 Y 係如上所定義者，且 R<sub>1</sub> 與 R<sub>2</sub> 每一代表包含 1 至 3 個碳原子之線型或支鏈烷基，或 R<sub>1</sub> 與 R<sub>2</sub> 以及所連接之氮一起形成嗎福啉基、六氫吡啶基或吡咯啶基，係經由與甲醛或甲醛之來源及通式



之胺于一種酸存在下反應接著將所得曼里期鹼中之基團



英文發明摘要(發明之名稱：)



in which Y is as defined above, and R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> each represent a linear or branched alkyl radical containing 1 to 3 carbon atoms or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> together with the nitrogen to which they

附註：本案已向 \_\_\_\_\_ 國(地區) 申請專利，申請日期： \_\_\_\_\_ 案號： \_\_\_\_\_

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝  
訂  
線

經濟部中央標準局印製

四、中文發明摘要(發明之名稱: )

以經緩衝酸介質處理而轉化成  $\text{=CH}_2$  基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

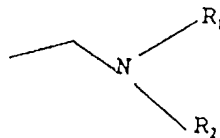
裝

英文發明摘要(發明之名稱: )

are attached form a morpholino, piperidino or pyrrolidino radical, by reaction with formaldehyde or a source of

formaldehyde and an amine of formula  $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$  in the

presence of an acid, followed by the conversion of the group



in the Mannich base obtained to a group  $\text{=CH}_2$  by treatment with a buffered acid medium.

訂

線

附註: 本案已向

國(地區) 申請專利, 申請日期:

案號:

經濟部中央標準局印

82年 2.9 修正  
月 日 補充

公告本

213913

申請日期	79.12.4
案 號	79110217
類 別	C07D 498/14

(修正本) A4  
C4  
80.2,

(以上各欄由本局填註)

發明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱 創作	中 文	辛那吉斯丁 ( SYNERGISTIN ) 之製法
	英 文	"PROCESS FOR PREPARING SYNERGISTIN"
二、發明 人 創作	姓 名	1. 健一皮耶·巴斯塔特 JEAN-PIERRE BASTART 2. 健一馬克·帕瑞斯 JEAN-MARC PARIS 3. 莎威爾·瑞迪森 XAVIER RADISSON
	籍 貫 (國籍)	法 國
	住、居所	1. 法國里斯金市伯吉斯路 12 號 2. 法國維瑞斯 / 馬尼市艾卡西亞路 8 號 3. 法國里昂市杜沙索瑞路 21 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	法商隆寶蘭聖德公司 RHONE-POULENC SANTE
	籍 貫 (國籍)	法 國
	住、居所 (事務所)	法國安東尼市雷蒙阿諾大道 20 號
	代表人 姓 名	1. 傑奎斯·皮洛德 JACQUES PILARD 2. 羅伯·高蒙 ROBERT GAUMONT 3. 維斯·李·哥夫 YVES LE GOFF

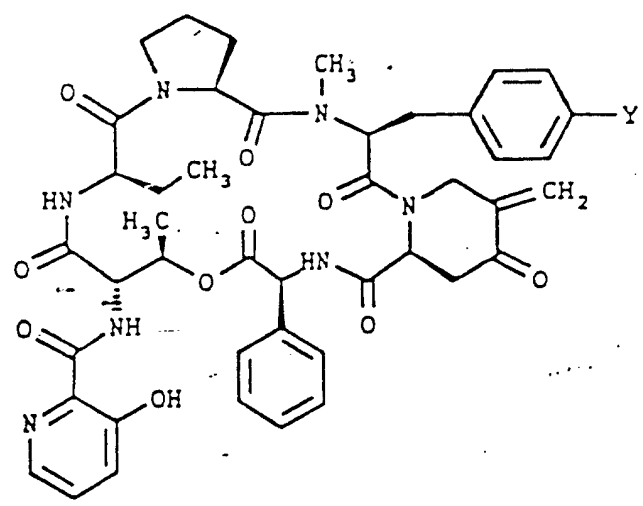
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝  
訂  
線

經濟部中央標準局印製

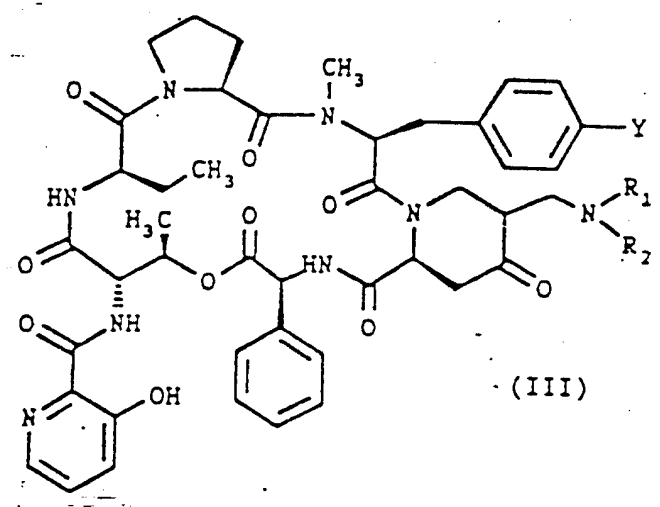
六、申請專利範圍

1 一種製備具下列通式之辛那吉斯丁 (synergistin) 衍生物之方法：



(I)

式中 Y 代表氫原子或二甲基胺基，該方法包含將普力斯胺辛 I<sub>A</sub> (pristinamycin I<sub>A</sub>) 或維金胺辛 (virginiamycin) 轉化成下列通式之曼里期鹼 (Mannich base)：



(III)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

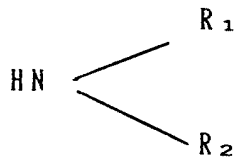
訂

線

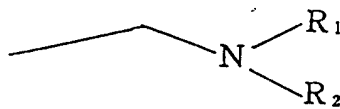
經濟部中央標準局印製

## 六、申請專利範圍

其中 Y 係如上所定義者，且  $R_1$  與  $R_2$  每一代表包含 1 至 3 個碳原子之線型或支鏈烷基，或  $R_1$  與  $R_2$  以及所連接之氮一起形成嗎啉基、六氫吡啶基或吡咯啶基，係經由與甲醛或甲脞之來源及通式



之胺于一種酸存在下反應接著將所得曼里期鹼中之基團



以經緩衝酸介質處理而轉化成  $\text{=CH}_2$  基。

- 2 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中曼里期鹼係在酸存在下由具下列通式之胺：



式中  $R_1$  及  $R_2$  如申請專利範圍第 1 項之定義，

213913

A7  
B7  
C7  
D7

六、申請專利範圍

與聚氧甲烯及普力斯胺辛 I<sub>A</sub> 或維金胺辛反應而製得。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中曼里期鹼轉化為式 (I) 之辛那吉斯丁衍生物係在兩相不勻介質中進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線