

88. 8. 02 修正
年 月 日 補充

公告本

申請日期	87. 5. 28
案 號	87102758
類 別	C07D 493/04

專利申請案第 87102758

ROC Patent Appln. No. 87102758

中文說明書修正頁第 1 及 2 附件(二)

Amended Pages 1 & 2 of the Chinese Specification - Encl. II

(民國 88 年 8 月 2 日修正並送呈)

(Amended & Submitted on August 2, 1999)

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 480263		
一、發明 名稱	中 文	製備側鏈經修飾之環氧噻唑酮(Epothilone)的方法
	英 文	Verfahren zur Herstellung von Seitenkettenmodifizierte Epothilone
二、發明 人	姓 名	1. 賀傑海 Gerhard Hoefle 2. 沙麥可 Michael Sefkow
	國 籍	1. - 2. 均為德國籍
住、居所	1. 德國百斯衛城 D-38124 瑪希德路一號 Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig, Germany	
	2. 德國柏斯坦城 D-14469 新皇宮十號 Am neuen Palais 10, D-14469 Potsdam, Germany	
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商生物科技研究有限公司 Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF)
	國 籍	德國籍
住、居所 (事務所)	德國百斯衛城 D-38124 瑪希德路一號 Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig, Germany	
	代 表 人 姓 名	李海齊(Dr. H. Ziehr) 柏裴而(i.V. Ass. jur. B. Blum)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

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
德 西元 1997 年 2 月 25 日 19707505.3

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)

環氧噻唑酮 A 及 B 為習知；參見例如專利 DE 4 138 042 及 PCT/EP 96/05 080。

本發明係有關一種在 16,17 位置上修飾之環氧噻唑酮的製備法，其以 3,7-被保護或未被保護之環氧噻唑酮 A 及 B 為基礎，

- a) 將其在 16,17 雙鍵氫化或
- b) 在 16,17 雙鍵加上鹵素或
- c) 在 16,17 雙鍵環氧化，必要時並將得到的環氧化物還原成 16-醇。

此發明方法之特徵為：

- 採方法(a)時，以二亞胺或氫及一非均勻或均勻金屬催化劑進行氫化，
- 採方法(c)時，以一過氧酸或一二環氧乙烷進行環氧化。

此外，本發明尚有關一種環氧噻唑酮-N-氧化物之製備法，其使 3,7-被護或未被護環氧噻唑酮 A 或 B 以習知方法轉變為 N-氧化物，必要時並使得到的 N-氧化物進行 O-烷基化，而得到一 O-烷基化產物。

此發明方法之特徵為：以過氧酸或一二環氧乙烷進行 N-氧化，並以親電子烷基、芳基或雜芳基試劑，尤其是甲基碘或三甲基氧鎗四氟硼酸鹽進行偶發的 O-烷基化。

此發明方法之特徵尚為：使得到之 N-氧化物進行一 Katada 反應，尤其是依據 Houben-Weyl，第 E7b 冊，第 646 頁。

五、發明說明 (2)

此發明方法之特徵尚為：以一活化碳酸衍生物，尤其是碳酸酐或碳酸氯化物，進行 Katada 反應。

此發明方法之特徵尚為：以醋酸酐進行 Katada 反應，必要時並將得到的 21-乙醯氧基環氧噻唑酮以習知方法分裂成 21-羥基-環氧噻唑酮 A 或 B (環氧噻唑酮 E 或 F)。

此發明方法之特徵尚為：以水解或酶催化方式進行偶發分裂。

本發明尚有關一種在 C19 位置上修飾之環氧噻唑酮的製備法，其將 3,7-被保護或未被保護之環氧噻唑酮 A 或 B 在 C19 位置上金屬化，並依習知方法以親電子試劑攻擊在 C19 位置上修飾之烷基、芳基、雜芳基、鹵素、氧或硫取代環氧噻唑酮。

此發明方法之特徵為：以丁基鋰金屬化。

本發明尚有關一種在 C27 位置上修飾之環氧噻唑酮的製備法，其使烯丙基團(C17, C16 及 C27)依習知方法在 C27-甲基團被一雜原子取代。

此發明方法之特徵為：C27 甲基團被一溴原子取代，尤其是藉助 N-溴琥珀醯亞胺，必要時並將得到的溴化物轉變為一 C27-甲基-化合物。

最後，本發明尚有關以本發明方法製備出之化合物。

實例 1：二環氧環氧噻唑酮 A(1a)

使環氧噻唑酮 A (5 毫克，10 微莫耳) 溶於丙酮(1 毫升)

五、發明說明 ()

3

的溶液在 0°C 下與二甲基二環氧乙烷 (0.4 毫升, 28 微莫耳, 0.07M, 溶於丙酮) 混合, 於數小時內將溫度升高至室溫, 並在此溫度下攪拌 20 小時。由於薄層色層分離後尚存在離析物, 故再加入二甲基二環氧乙烷 (0.25 毫升, 17 微莫耳), 在室溫下重新攪拌反應混合物 20 小時。除去溶劑, 並以 PSC (0.25 x 200 x 200 毫米, 10% MeOH:CH₂Cl₂) 洗滌殘渣。分離出:

1. 1.4 毫克 (27%) 二環氧環氧噻唑酮 A (3:2 差向混合物在 C16-C17)。R_f: 0.63 (10% MeOH: CH₂Cl₂); R_f: 6.79 (同分異構物 1) 及 7.39 (同分異構物 2) 分鐘 (RP 18, 250 x 4 毫米, MeOH:H₂O 65:35, 1 毫升/分鐘);

MS: (m/z) = 510 (M⁺); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 選擇信號同分異構物 1): δ = 6.96 (s, 1H, H-19), 5.48 (dd, J = 12.2 及 2.5 Hz, 1H, H-15), 4.37 (dbr, J = 10.7 Hz, 1H, H-3), 4.10 (s, 1H, H-17), 3.67 (dd, J = 5.6 及 2.5 Hz, 1H, H-7), 3.14 (qd, J = 6.6 及 2.5 Hz, 1H, H-6), 3.00 (ddd, J = 9.7, 3.6 及 2.5 Hz, 1H, H-13), 2.88 (dt, J = 8.6 及 3.6 Hz, 1H, H-12), 2.71 (s, 3H, H-21), 2.53 (dd, J = 13.7 及 11.7 Hz, 1H, H-2a), 1.41 (s, 3H, H-22), 1.27 (s, 3H, H-26), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.08 (s, 3H, H-23), 0.97 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-25); (同分異構物 2) δ = 6.98 (s, 1H, H-19), 5.11 (dd, J = 11.7 及 2.5 Hz, 1H, H-15), 4.27 (dbr, J = 10.7 Hz, 1H, H-3), 4.14 (s, 1H, H-17), 3.06 (qd, J = 6.6 及 2.9 Hz, 1H, H-6), 2.96 (ddd, J = 9.7, 3.6 及 2.5 Hz, 1H, H-13), 2.31 (dt, J = 14.7 及 2.0 Hz, 1H, H-14a), 1.36 (s, 3H, H-22), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.14 (s, 3H, H-26), 1.07 (s, 3H, H-23).

2. 0.8 毫克 (16%) 環氧噻唑酮 A。N-氧化物, R_f: 0.44 (10% MeOH: CH₂Cl₂); R_f: 4.25 分鐘 (RP 18, 250 x 4 毫米, MeOH:H₂O 65:35, 1 毫升/分鐘); MS: (m/z) = 510 (M⁺); ¹H-NMR: 見方法 1

實例 2: 二氫環氧噻唑酮 A (1c)

將存在活性碳 (5 毫克, 10%) 中的鈀加入溶於乙醇 (2 毫升) 的環氧噻唑酮 A (11 毫克, 22 微莫耳) 溶液中, 並將

五、發明說明 (4)

此黑色懸浮體在室溫下暴露於一 H_2 環境 24 小時。由於反應在薄層色層分離後尚未完成，故再加入一份 Pd/C，並在一 H_2 環境下繼續攪拌 20 小時。產物的分離使用 PSC (1 x 200 x 200 毫米，10% MeOH: CH_2Cl_2)。分離出：

1. 0.5 毫克 (5%) 二氫環氧噻唑酮 A。R_f: 0.60 (10% MeOH: CH_2Cl_2); R_f: 10.80 分鐘 (RP 18, 250 x 4 毫米，MeOH:H₂O 65:35，1 毫升 / 分鐘)；MS:(m/z)=496(M⁺); 478, 408, 308; ¹H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$ ，選擇信號)

: δ = 7.05 (d, J = 6.6 Hz, 1H, OH), 6.77 (s, 1H, H-19), 5.23 (dd, J = 12.4 及 2.3 Hz, 1H, H-15), 4.42 (ddd, J = 11.7, 6.6 及 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.70 (ddd, J = 5, 3 及 2 Hz, 1H, H-7), 3.12 (qd, J = 6.6 及 3.0 Hz, 1H, H-6), 3.07 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-17a), 2.96 (ddd, J = 9.7, 3.6 及 2.0 Hz, 1H, H-13), 2.91 (ddd, J = 9.7, 3.6 及 2.6 Hz, 1H, H-12), 2.68 (s, 3H, H-21), 2.51 (dd, J = 13.7 及 11.7 Hz, 1H, H-2a), 2.24 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-17b), 2.19 (m, 1H, H-16), 2.13 (dd, J = 13.7 及 3.0 Hz, 1H, H-2b), 1.35 (s, 3H, H-22), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.09 (s, 3H, H-23), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-25), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-26).

2. 8 毫克 (72%) 15-脫氧-二氫環氧噻唑酮酸。R_f: 0.10 (10% MeOH: CH_2Cl_2)。

實例 3：16-羥基環氧噻唑酮 A(1b)

將存在活性碳 (10 毫克，10%) 中的鈀加入溶於乙醇 (2 毫升) 的二環氧環氧噻唑酮 A (7 毫克，14 微莫耳，1:1 差向混合物在 C-16) 溶液中，並將此黑色懸浮體在室溫下暴露於一 H_2 環境 24 小時。由於反應在薄層色層分離後尚未完成，故再加入一份 Pd/C，並在一 H_2 環境下繼續攪拌 80 小時。產物的分離使用 PSC (1 x 200 x 200 毫米，10% MeOH:

五、發明說明 ()

5

CH_2Cl_2)。分離出：

1. 3 毫克 (43%) 16-羥基環氧噻唑酮 A (同分異構物 1)。

R_f : 0.38 (10% MeOH: CH_2Cl_2); R_f : 6.65 分鐘 (RP 18, 250 x 4 毫米, MeOH:H₂O 65:35, 1 毫升/分鐘); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 選擇信號)

: δ = 6.85 (s, 1H, H-19), 5.21 (dd, J = 11.3 及 1.9 Hz, 1H, H-15), 4.42 (dbr, J = 10.5 Hz, 1H, H-3), 3.71 (sbr, 1H, H-7), 3.21 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H-17a), 3.13 (qd, J = 6.8 及 3.0 Hz, 1H, H-6), 3.09 (dt, J = 9.8 及 3.4 Hz, 1H, H-13), 2.87 (dt, J = 9.4 及 3.0 Hz, 1H, H-12), 2.73 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H-17b), 2.68 (s, 3H, H-21), 2.63 (dd, J = 16.6 及 11.7 Hz, 1H, H-2a), 2.27 (dt, J = 14.7 及 2.3 Hz, 1H, H-14a), 2.24 (dd, J = 16.6 及 2.6 Hz, 1H, H-2b), 1.39 (s, 3H, H-22), 1.22 (s, 3H, H-26), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-24), 1.05 (s, 3H, H-23), 0.99 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-25).

2. 3 毫克 (43%) 16-羥基環氧噻唑酮 A (同分異構物 2)。 R_f :

0.31 (10% MeOH: CH_2Cl_2); R_f : 6.10 分鐘 (RP 18, 250 x 4 毫米, MeOH:H₂O 65:35, 1 毫升/分鐘); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 選擇信號)

: δ = 6.85 (s, 1H, H-19), 5.02 (dd, J = 11.7 und 2.0 Hz, 1H, H-15), 4.38 (dbr, J = 11.2 Hz, 1H, H-3), 3.67 (dd, J = 4 及 3 Hz, 1H, H-7), 3.14 (qd, J = 6.8 及 3.0 Hz, 1H, H-6), 2.95 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-17a), 2.89 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-17b), 2.89 (ddd, J = 10.2, 3.6 及 2.0 Hz, 1H, H-13), 2.81 (ddd, J = 9.7, 3.6 及 2.5 Hz, 1H, H-12), 2.70 (s, 3H, H-21), 2.53 (dd, J = 15.8 及 11.7 Hz, 1H, H-2a), 2.14 (dd, J = 15.8 及 2.0 Hz, 1H, H-2b), 2.08 (dt, J = 14.3 及 2.0 Hz, 1H, H-14a), 1.39 (s, 3H, H-22), 1.25 (s, 3H, H-26), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.05 (s, 3H, H-23), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-25).

環氧噻唑酮 A-N-氧化物(2a): 將溶於 0.5 毫升二氯甲烷的 100 毫克 70% m-氯過苯酸加入溶於 1 毫升二氯甲烷的 100 毫克環氧噻唑酮 A 中。在室溫下攪拌 6 小時後, 以二氯甲烷稀釋, 並先後以亞硫酸鈉溶液 (以破壞過剩之過酸) 及

五、發明說明 (6)

碳酸鈉溶液搖動。真空蒸發掉溶劑，使用一 Nucleosil RP-18 分離管 (250 x 20 毫米，洗提液甲醇/水 60:40) 以製備 HPLC 法分離殘渣。產物為 60 毫克無色的油。

$R_f = 0.60$ (矽膠薄層色層分離鋁箔，洗提液二氯甲烷/甲醇 9:1)；ESI-MS (負離子) m/z 510;

UV (甲醇)： λ_{max} 240 nm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): C-1 170.5, C-2 39.9, C-3 70.8, C-4 55.1, C-5 221.4, C-6 40.9, C-7 72.9, C-8 37.6, C-9 31.8, C-10 22.8, C-11 28.0, C-12 58.0, C-13 55.8, C-14 32.2, C-15 75.5, C-16 144.5, C-17 111.4, C-18 143.4, C-19 110.3, C-20 145.6, C-21 13.5, C-22 15.4, C-23 23.3, C-24 12.0, C-25 16.5, C-27 18.2 ppm;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2a-H 2.12 dd, 2b-H 2.47 dd, 3-H 4.55 dd, 3-OH 6.48 寬, 6-H 3.25 dq, 7-H 3.72 dd, 8-H 1.81 m, 9a-H 1.34 m, 9b-H 1.56 m, 10-H₂ 1.48 m, 11a-H 1.27 m, 11b-H 1.87 m, 12-H 2.92 ddd, 13-H 2.98 m, 14a-H 1.67 ddd, 14b-H 2.23 d, 15-H 5.33 d, 17-H 6.82 s, 19-H 7.09 s, 21-H₂ 2.61 s, 22-H₂ 1.02 s, 23-H₂ 1.42 s, 24-H₂ 1.18 d, 25-H₂ 0.99 d, 27-H₂ 2.04 s ppm.

21-乙醯氧基環氧噻唑酮 A (= 21-乙醯基環氧噻唑酮 E) (3a):

將 0.05 毫升 2,6-二-第三丁基吡啶及 0.1 毫升醋酸酐加入溶於 0.5 毫升二氯甲烷的 50 毫克環氧噻唑酮 A-N-氧化物 (2a) 中。以 15 分鐘加熱至 75°C 後，真空蒸發掉溶劑及試劑，並使用一 Nucleosil RP-18 分離管 (250 x 20 毫米，洗提液甲醇/水 60:40) 以製備性 HPLC 法分離殘渣。產物為 30 毫克無色的油。

$R_f = 0.50$ (矽膠薄層色層分離鋁箔，洗提液二氯甲烷/甲醇 95:5)；ESI-MS (負離子) m/z 552;

UV (甲醇)： λ_{max} 210, 250 nm;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 與 2a 相較信號改變): 15-H 5.45 dd, 17-H 6.60 s, 19-H 7.15 s, 21-H₂ 5.35 s, CH_3CO 2.15 s ppm.

五、發明說明 (7)

環氧噻唑酮 E(3b):將一滴濃縮氨水加入溶於 0.5 毫升甲醇的 10 毫克 21-乙醯氧基環氧噻唑酮 A (3a)中，加熱 1 小時使達 40°C，並真空蒸發成乾燥物。以製備性薄層色層分離法分離殘渣。產物 6 毫克，與環氧噻唑酮 E 樣品一致。

實例 4：19-甲基環氧噻唑酮 A(4b)

使溶於 THF (1 毫升)的環氧噻唑酮 A (15 毫克，30 微莫耳)在 -90°C 下與正丁基鋰 (100 微升，160 微莫耳，1.6M 溶於己烷)混合。溶液立即變為金橙色。在 -90°C 下攪拌 15 分鐘後，使該反應溶液與甲基碘 (100 微升，1.6 毫莫耳)混合。將得到之淡黃綠色溶液加熱至 -30°C，並以 pH=7.0 之緩衝劑 (2 毫升)驟冷。以 0.1 N 鹽酸將乳膠調整至 pH 6。固體 NaCl 飽和後，以 CH₂Cl₂ (2 x 5 毫升)及乙酸乙酯 (5 毫升)提取水相，以 MgSO₄ 乾燥結合之有機相、過濾，並以 Rotavap 除去溶劑。以 PSC (1 x 200 x 200 毫米，10% MeOH: CH₂Cl₂)及 HPLC (RP 18, 250 x 16 毫米，MeOH:H₂O 65:35) 進行淨化。分離出：

1. 2.5 毫克 (17%) 19-甲基環氧噻唑酮 A。R_f: 0.50 (10% MeOH: CH₂Cl₂); R_f: 11.70 分鐘 (RP 18, 250 x 4 毫米，MeOH:H₂O 65:35, 1 毫升/分鐘); MS: (m/z) = 508(M⁺), 420, 320; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 選擇信號)

: δ = 6.41 (s, 1H, H-17), 5.46 (dd, J = 9.0 und 2.3 Hz, 1H, H-15), 4.15 (dd, J = 10.5 及 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.77 (dd, J = 8 及 4 Hz, 1H, H-7), 3.20 (qd, J = 6.8 及 4.5 Hz, 1H, H-6), 3.04 (dt, J = 7.5 及 3.8 Hz, 1H, H-13), 2.91 (dt, J = 7.5 及 3.8 Hz, 1H, H-12), 2.61 (s, 3H, H-21), 2.51 (dd, J = 14.4 及 10.5 Hz, 1H, H-2a), 2.38 (dd, J = 14.4 及 3.0 Hz, 1H, H-2b), 2.32 (s, 3H, H-27), 2.15 (ddd, J = 15.1, 3.8 及 3.0 Hz, 1H, H-14a), 2.01 (d, J = 1.5 Hz, 3H, H-26), 1.91 (dt, J = 15.1 及 8.8 Hz, 1H, H-14b), 1.34 (s, 3H, H-22), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-24), 1.10 (s, 3H, H-23), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-25).

2. 約 50% 環氧噻唑酮 A

五、發明說明 (8)

實例 5 : 19-溴環氧噻唑酮 A(4a)

使溶於 THF (2.5 毫升) 的環氧噻唑酮 A (25 毫克, 50 微莫耳) 在 -90°C 下與正丁基鋰 (160 微升, 225 微莫耳, 1.6M 溶於己烷) 混合。溶液立即變為金橙色。在 -90°C 下攪拌 15 分鐘後, 加入溶於 THF (0.5 毫升) 的溴琥珀醯亞胺 (27 毫克, 150 微莫耳)。溶液緩慢變色。將得到之淡棕色反應混合物加熱至 -30°C , 並以 0.1 N 鹽酸 (1 毫升) 調整至 pH 6.5。固體 NaCl 飽和後, 以 CH_2Cl_2 (2 x 5 毫升) 及乙酸乙酯 (5 毫升) 提取水相, 以 MgSO_4 乾燥結合之有機相、過濾, 並以 Rotavap 除去溶劑。以 PSC (1 x 200 x 200 毫米, 10% MeOH: CH_2Cl_2) 及 HPLC (RP 18, 250 x 16 毫米, MeOH:H₂O 65:35) 進行淨化。分離出:

1. 2.6 毫克 (9%) 19-溴環氧噻唑酮 A。R_f: 0.53 (10% MeOH: CH_2Cl_2); R_t: 20.78 分鐘 (RP 18, 250 x 4 毫米, MeOH:H₂O 65:35, 1 毫升/分鐘); MS: (m/z) = 574 及 572(M⁺), 556, 554, 468, 466, 386, 384, 341; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3 , 選擇信號)

: δ = 6.43 (s, 1H, H-17), 5.46 (dd, J = 8.7 及 2.3 Hz, 1H, H-15), 4.13 (ddd, J = 9.4, 6.0 及 3.8 Hz, 1H, H-3), 3.80 (dd, J = 8 及 4 Hz, 1H, H-7), 3.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 3.22 (qd, J = 6.8 及 5.3 Hz, 1H, H-6), 3.05 (dt, J = 8.3 及 4.1 Hz, 1H, H-13), 2.91 (dt, J = 7.5 及 3.7 Hz, 1H, H-12), 2.66 (s, 3H, H-21), 2.55 (dd, J = 14.7 及 9.4 Hz, 1H, H-2a), 2.47 (dd, J = 14.7 及 3.8 Hz, 1H, H-2b), 2.16 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H-26), 2.14 (dt, J = 14.7 及 3.8 Hz, 1H, H-14a), 1.90 (dt, J = 15 及 8.3 Hz, 1H, H-14b), 1.34 (s, 3H, H-22), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-24), 1.11 (s, 3H, H-23), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-25).

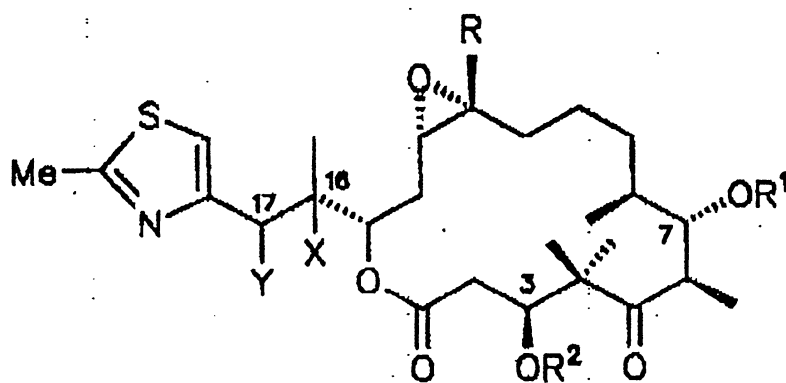
2. 約 60% 環氧噻唑酮 A

A7

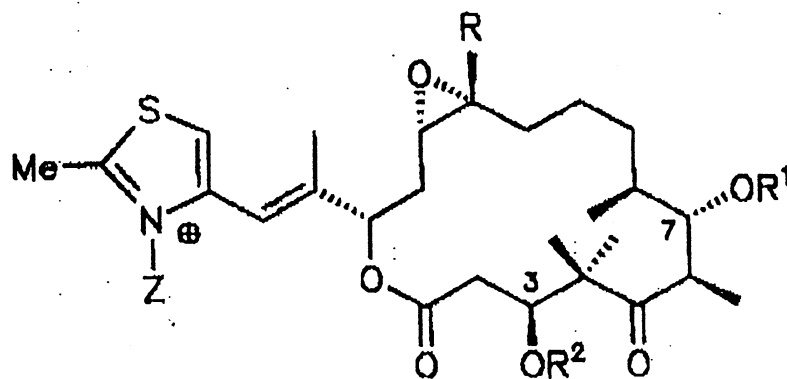
B7

五、發明說明 (9)

合成實例 1a 至 5a



- 1a $R = CH_3$, $R^1, R^2 = H$, $X, Y = -O-$, $R = H$
 b $R = CH_3$, $R^1, R^2 = H$, $X = OH$, $Y = H$, $R = H$
 c $R = CH_3$, $R^1, R^2 = H$, $X = H$, $Y = H$, $R = H$



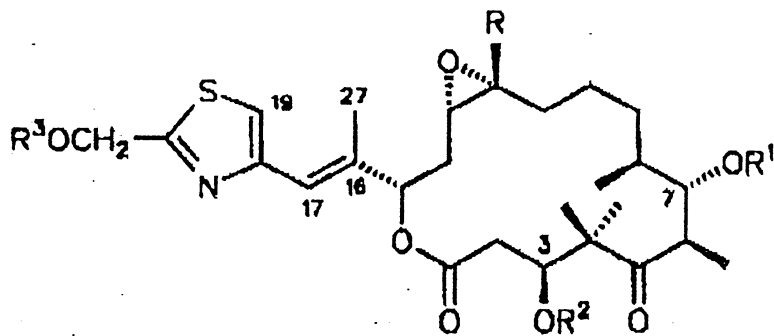
- 2a $R = CH_3$, $R^1, R^2 = H$, $Z = O^-$, $R = H$
 b $R = CH_3$, $R^1, R^2 = H$, $Z = OCH_3$, BF_4^- , $R = H$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

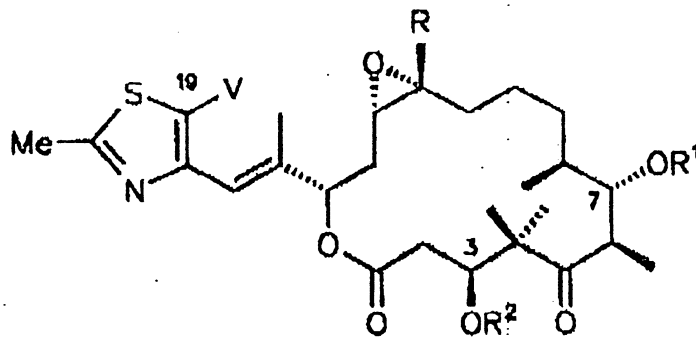
訂

A7
B7

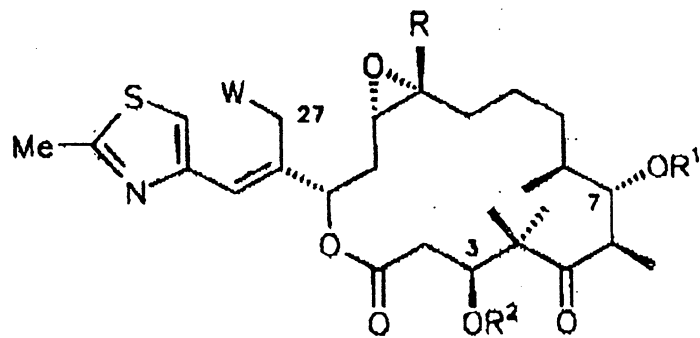
五、發明說明(10)



乙醯基
3a ~~$R=CH_3$~~ , $R^1, R^2 = H$, $R^3 = \text{Acetyl}$, $R = H$
b ~~$R=CH_3$~~ , $R^1, R^2, R^3 = H$, $R = H$



4a ~~$R=CH_3$~~ , $R^1, R^2 = H$, $V = Br$, $R = H$
b ~~$R=CH_3$~~ , $V = CH_3$, $R^1, R^2 = H$, $R = H$



5a ~~$R=CH_3$~~ , $R^1, R^2 = H$, $W = OH$, $R = H$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

86.8.10 修正
補充

A5
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 製備側鏈經修飾之環氧噻唑酮 (Epothilone)的方法)

本發明係有關製備側鏈修飾之環氧噻唑酮的方法。

(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) Verfahren zur Herstellung von Seitenkettenmodifizierte Epothilone

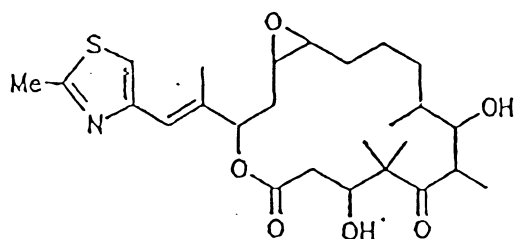
The invention relates to the processes for the preparation of epothilones which are modified in the side chain

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

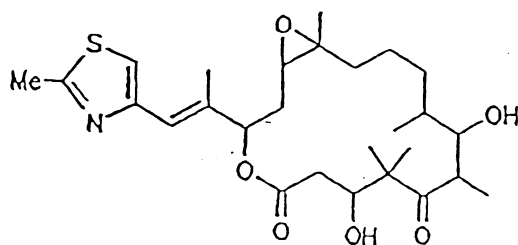
六、申請專利範圍

專利申請案第 87102758 號
ROC Patent Appln. No.87102758
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(二)
Amended Claims in Chinese - Encl. II
(民國 90 年 6 月 11 日送呈)
(Submitted on June 11, 2001)

1. 一種製備 16,17 位置上經修飾之環氧噻唑酮之方法，其以 3,7-未被保護之環氧噻唑酮 A 及 B 為起始物質



環氧噻唑酮 A



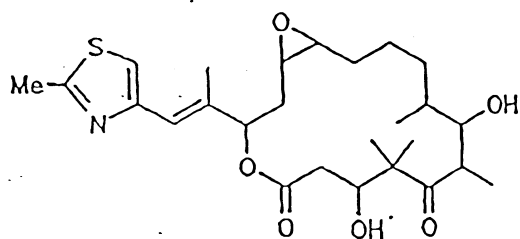
環氧噻唑酮 B

- a) 將其在 16,17 雙鍵氫化或
 - b) 在 16,17 雙鍵環氧化，必要時並將得到的環氧化物還原成 16-醇。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中
- 採方法(a)時，以二亞胺或氫及鈀／活性碳催化劑進行氫化，
 - 採方法(b)時，以一過氧酸或一二環氧乙烷進行環氧化。
3. 一種 2,3-未飽和環氧噻唑酮-N-氧化物之製備法，其使在 2,3 位置上具一雙鍵的 7-未被保護之環氧噻唑酮 A 或 B 以習知方法轉變為一 N-氧化物。
4. 一種製備環氧噻唑酮-N-氧化物之方法，其使 3,7-未被

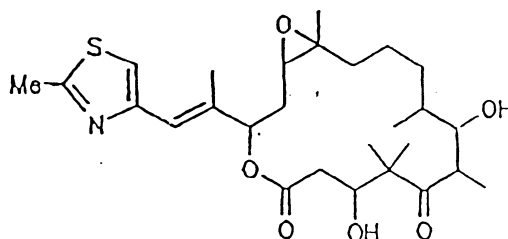
六、申請專利範圍

保護之環氧噻唑酮 A 或 B 轉變為 N-氧化物，其中以過氧酸或二環氧乙烷進行 N-氧化。

5. 根據申請專利範圍第 3 項或第 4 項之方法，其中使得到之 N-氧化物進行一 Katada 反應，尤其是依據 Houben-Weyl，第 E7b 冊，第 646 頁。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中以一活化碳酸衍生物，尤其是碳酸酐或碳酸氯化物，進行 Katada 反應。
7. 根據申請專利範圍第 6 項之方法，其中以醋酸酐進行 Katada 反應，必要時並將得到的 21-乙醯氧基環氧噻唑酮以習知方法分裂成 21-羥基-環氧噻唑酮 A 或 B (環氧噻唑酮 E 或 F)。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之方法，其中可選的分裂係以水解或酶催化方式進行。
9. 一種製備 C19 位置上經修飾之環氧噻唑酮之方法，其將 3,7-未被保護之環氧噻唑酮 A 或 B 在 C19 位置上金屬化，並依習知方法經親電子試劑捕捉成 C19 位置上經修飾之經 C_1 - C_6 -烷基或鹵素取代之環氧噻唑酮



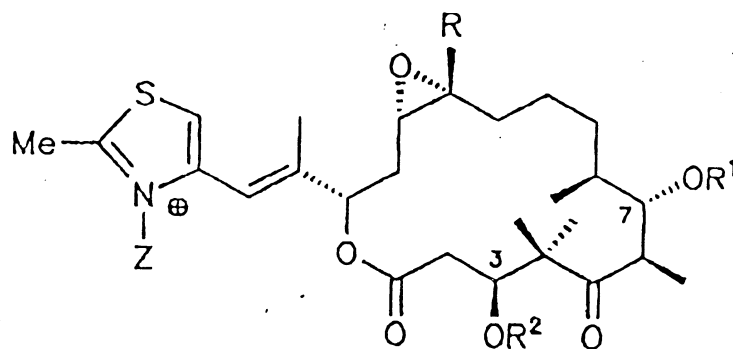
環氧噻唑酮 A



環氧噻唑酮 B。

六、申請專利範圍

10. 根據申請專利範圍第 9 項之方法，其中以丁基鋰金屬化。
11. 一種具下述通式之 3,7-經保護或未經保護之環氧噻唑酮 A-N-氧化物或環氧噻唑酮 B-N-氧化物，



其中 $R=H$ 或 CH_3 ； $Z=O^-$ 且 R^1 及 $R^2=H$ 或保護基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

專利申請案第 87102758 號
ROC Patent Appln. No. 87102758
補充之實例中文本 - 附件(一)
Supplemental Examples in Chinese - Encl. (I)
(民國 90 年 6 月 11 日送呈)
(Submitted on June 11, 2001)

環氧噻唑酮 B-N-氧化物之合成

將間-氯過苯甲酸 (0.31 克) 於二氯甲烷 (20 毫升) 之溶液加至被攪拌之環氧噻唑酮 B (0.4 克) 於二氯甲烷 (1 毫升) 的溶液中。3 小時後，反應以 Na_2SO_3 水溶液中止，將所得混合物分佈於飽和 NaHCO_3 水溶液及醋酸乙酯中。使合併之有機層在 MgSO_4 上乾燥並於真空中濃縮。在 RP-18 矽凝膠上使用乙腈/0.05M 醋酸銨緩衝液 (pH7.5, 35/65) 藉由色層分析分離殘留物。產率 0.17 克。

TLC : $R_f=0.19$ (矽凝膠 Si60, 二氯甲烷/甲醇 (95/5), 以香草醛/硫酸偵測，加熱至 120°C 時呈現藍灰色斑；

HPLC : $R_f=2.8$ 分鐘 (HD-Sil 100, C-18, $5\text{ }\mu\text{m}$, $125\times 4\text{-mm}$ 管柱，乙腈/水 (40/60), 1.5 毫升/分鐘，在 254nm 下偵測)；

UV (MeOH) : $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)=283\text{ sh (1650), 263 SH (4300), 236 nm (15 500)}$; IR (Kbr) : $\nu=3439, 2963, 2936, 2877, 1740, 1689\text{ cm}^{-1}$ 。

HR-El-MS (70 eV) : m/z (%) : 523.2629 (40, M^+), 計算值 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{S}$) ; 523.2604 ;

EI-MS (70 eV) : m/z (%) : 523 (40), 336 (42), 194 (18), 182 (75), 154 (100), 126 (42)。

^{13}C -NMR ^1H -NMR

		(75.5 MHz CDCl_3)
原子	M	δ [ppm]
1	s	170.5
2	t	40.0
3	d	70.9
4	s	55.1
5	s	221.4
6	d	40.7
7	d	72.5
8	d	37.3
9	t	33.2
10	t	22.0
11	t	31.5
12	d	62.3
13	d	63.0
14	t	33.4
15	d	75.6
16	s	144.3
17	d	111.1
18	s	143.3
19	d	110.3
20	s	145.1
21	q	13.4
22	q	15.3
23	q	22.2
24	q	12.5
25	q	16.5
26	q	23.2
27	q	18.2

(CDCl ₃ ; 300MHz)			
原子	δ [ppm]	M	J [Hz]
2-Ha	2.13	dd	2a,2b=12.9
2-Hb	2.47	dd	2b,3=12.0
3-H	4.58	dd	2a,3=2.8
3-OH	-	-	-
6-H	3.29	dq	6,7=2.0
7-H	3.70	dd	7,8=5.8
7-OH	-	-	-
8-H	1.7-1.9	m	
9-Ha	1.2-1.4	m	
9-Hb	1.2-1.4	m	
10-Ha	1.3-1.4	m	
10-Hb	1.4-1.5	m	
11-Ha	1.2-1.4	m	
11-Hb	1.5-1.8	m	
12-H	-	-	
13-H	2.75	d	
14-Ha	1.6-1.8	m	14a,14b=15.6
14-Hb	2.22	d	
15-H	5.32	d	14a,15=10.6
17-H	6.79	bs	-
19-H	7.08	s	-
21-Ha	2.60	s	-
22-H _i	1.02	s	-
23-H _j	1.27	s	-
24-H _i	1.16	d	6,24=6.8
25-H _j	0.99	d	8,25=7.0
26-H _j	1.41	s	-
27-H _j	2.06	bs	-