

申請日期	87.2.13
案 號	87101999
類 別	0010000000



A4  
C4

426675

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	製備氯化乙醯胺基噻唑乙酸衍生物的方法
	英 文	PROCESS FOR PRODUCING CHLOROACETYLAMINOTHIAZOLEACETIC ACID DERIVATIVES
二、發明 創作人	姓 名	1. 松永智德 2. 岩崎史哲 3. 廣田吉洋
	國 籍	日 本
	住、居所	日本山口縣德山市御影町 1-1 德山股份有限公司內
三、申請人	姓 名 (名稱)	德山股份有限公司
	國 籍	日 本
	住、居所 (事務所)	日本山口縣德山市御影町 1-1
	代 表 人 名 姓 名	三浦勇一

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

日本國(地區) 申請專利，申請日期：1997.2.13 案號： 9-29348, 有 無主張優先權  
 1997.8.28. 9-232870

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

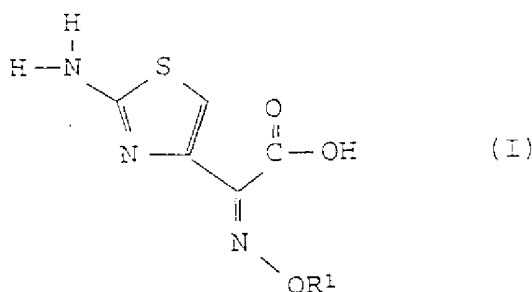
## 五、發明說明( / )

(技術領域)

本發明係有關新穎的用以有利地製備特殊氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物之方法，其係經由用胺基噻唑乙酸衍生物與氯乙酸化劑以工業化規模進行反應。

(背景技藝)

下面式(I)所表的胺基噻唑乙酸衍生物



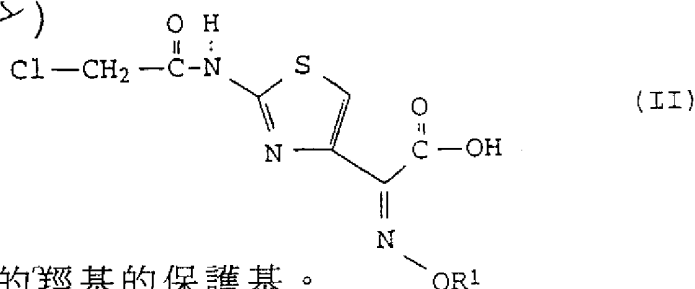
式中  $R^1$  為經基的保護基，

為可作為製備醫藥品所用中間體之化合物，且可作為形成抗生素如 cephem 類者所具側鏈之重要化合物。

上述化合物係經由醯胺—形成性反應鍵結到  $\beta$ -內醯胺化合物例如 7-胺基頭孢菌素酸 (7-aminocephalospranic acid) 衍生物，由是形成抗生素的基本骨架。

於此情況中，上面式(I)所表的胺基噻唑乙酸衍生物所具胺基必須用某種保護基保護住以防止自縮合反應。有關胺基所用保護基，有許多種保護基可以使用，例如氯乙醯基，三苯基甲基，烷氧羰基及類似基。其中，從可容易地脫除掉保護基及其經濟性的觀點來看，其胺基被氯乙醯基保護住的式(II)表氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物具有高度重要性

## 五、發明說明(一)



式中 R<sub>1</sub> 的羥基的保護基。

到目前為止，氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物可經由下列予以製備：

(A) 一種方法，其中係使用胺基噻唑乙酸酯作為起始物，其係經由與氯乙醯化劑反應形成氯乙醯胺基噻唑乙酸酯後，將其酯基轉換成羧基（日本公開專利公報第 125188/1997, 101393/1978, 103493/1978, 2809/1995 號）；及

(B) 一種方法，其中係將胺基噻唑乙酸酯水解後與氯乙醯化劑在中和劑，例如 N-甲基嗎啉，吡啶，三烷基胺等存在中反應（GB1580622）。

不過，根據方法 (A)，在為了將酯基轉化羧基而進行水解時，會產生副產物，其為氯乙醯基中的氯原子被其他官能基取代所得之化合物，因而使所欲化合物的產率減低。此外，此種副產物具有類似於所欲化合物所具性質，且即使用精細操作例如結晶也不能從主體產物容易地去除掉，因而難以得到高純度形式的所欲產物。

再者，為了酯基轉化成羧基而用氫氣實施還原反應時，需要用到特殊的反應設備及累贅的操作例如脫除掉觸媒。

另一方面，根據方法 (B) 係在氯化醯基化之前實施水解而供一壓抑源自水解的產物形成之優點。不過，該文

## 五、發明說明 ( 3 )

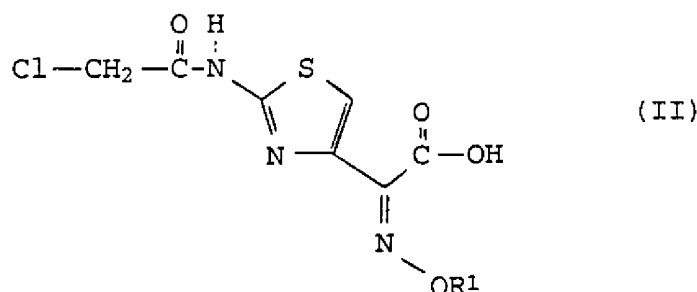
獻對於反應並未提出詳細的說明。因此，本案發明人進行其後續實驗發現如下所述之問題。亦即，會因為與氯乙醯化劑的反應形成大量的副產物，促成轉化率減低且使得該方法難以用工業規模進行。

## (發明揭示)

綜上所述，本發明的一項目的為提出一種可以在保持高轉化率下有效地製備高純度形式的氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生之方法。

因此，本案發明人進行一項有關使用胺基噻唑乙酸衍生物作為起始物，於不會產生水解副產物之下的製法之研究，且經由使用不依賴中和反應的非鹼類型酸捕捉劑 (acid-trapping agent) 如可與酸形成錯合化合物的化合物或能夠與酸進行加成反應的化合物，取代在上述方法 (B) 中的氯乙醯化反應中作為中和劑的鹼，而成功地於保持高轉化率下合成高純度形成的氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物。

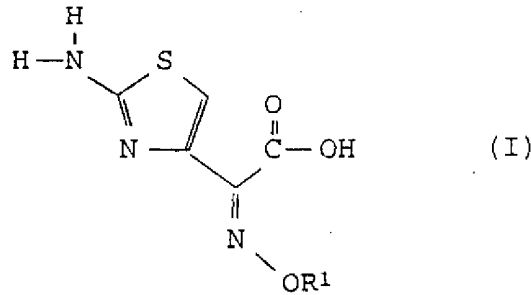
亦即，本發明係有關一種製備下面式 (II) 所表氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物之方法



式中 R<sup>1</sup> 為羥基的保護基，

其係經由用下面式 (I) 所表胺基噻唑乙酸衍生物

## 五、發明說明(4)



式中  $R^1$  為羥基的保護基，  
與氯乙醯化劑在酸捕捉劑存在中反應。

(發明之詳說明)

於本發明中，上述式 (I) 中的  $R^1$  為羥基的保護基。於氯乙醯化反應中沒有任何特別限制地使用能夠保護羥基的能。亦即，當  $R^1$  為氫原子時，會發明與氯乙醯化劑的副反應，且此外，該亞胺基會容易地發生異構化。所以， $R^1$  必須為氫原子以外且仍具有上述功能之基。

$R^1$  所表羥基保護基的較佳例子包括烷基例如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第三丁基，正戊基和正己基，芳烷基例如苄基，二苯基甲基和三苯基甲基；及烯基例如烯丙基，乙烯基等。

可以有利地用於本發明中的上述式 (I) 所表化合物之具體例如子包括：

- 2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 甲氧基亞胺基乙酸
- ；
- 2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 乙氧基亞胺基乙酸
- ；
- 2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 丙氧基亞胺基乙酸
- ；
- 。

## 五、發明說明(5)

;

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 異丙氧基亞胺基乙酸;

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 正丁氧基亞胺基乙酸;

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 異丁氧基亞胺基乙酸;

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 第三丁氧基亞胺基乙酸;

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 芞氧基亞胺基乙酸;

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 三苯基甲氧基亞胺基乙酸;

其中，較佳者為使用具有 1 至 4 個碳原子的烷基作為 R 1。

上述式 (I) 所表化合物於理論上包括有關氧亞胺基的同側 - (Z) 和對側 - (E) 兩種異構物。於本發明中，兩種異構物都可以類似地使用。不過，在慮及摻加上面式 (I) 所表化合物的醫藥品所具藥學效應時，合意者為使用同側 - (Z) 異構物。

雖然對於製備上述式 (I) 所表胺基噻唑乙酸衍生物的方法沒有特殊的限制，不過，合意者為從下面式 (III) 所表胺基噻唑乙酸衍生物的酯

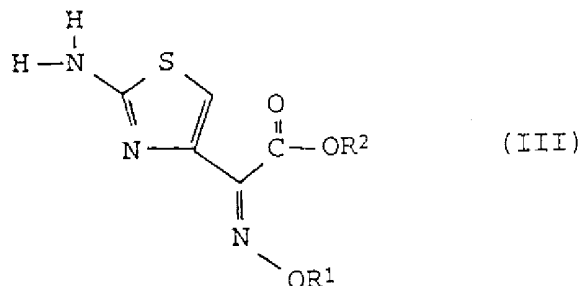
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 (b)



式中 R<sub>1</sub> 為羥基保護基，且 R<sub>2</sub> 為羧基的保護基，來衍生該等衍生物以期得到高純度形式的化合物。

於上面通式 (III) 的表胺基噻唑乙酸酯中，R<sub>2</sub> 所表羧基保護基可以沒有任何限制地使用通常在胺基酸的偶合反應或類似的反應中作為羧基保護基所用之任何基。上述基的具體例子包括鏈狀烷基例如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，和三丁基；芳烷基例如苄基和二苄基甲基；及環烷基例如環戊基和環己基。其中，從保護基脫除後容易精製的觀點來看，合意者為使用有 1 至 4 個碳原子的烷基，例如甲基，乙基，異丙基和第三丁基；或芳烷基例如苄基。

上述通式 (III) 所表胺基噻唑乙酸的衍生物的酯之例子包括：

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 甲氧基亞胺基乙酸  
甲基酯；

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 甲氧基亞胺基乙酸  
乙基酯；

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 甲氧基亞胺基乙酸  
異丙基酯；

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 甲氧基亞胺基乙酸  
第三丁基酯；

## 五、發明說明(7)

第三丁基酯；

2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-甲氧基亞胺基乙酸

苄基酯；

2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-甲氧基亞胺基乙酸

乙酸環己基酯；

2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-乙氧基亞胺基乙酸

乙酸乙基酯；

2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-正丙氧基亞胺基乙

酸乙基酯；

2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-異丙氧基亞胺基乙

酸甲基酯；

2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-正丁氧基亞胺基乙

酸乙基酯；

2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-異丁氧基亞胺基乙

酸乙基酯；

2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-第三丁氧基亞胺基

乙酸乙基酯；

2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-苄氧基亞胺基乙酸

乙基酯；及

2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-三苯基甲氧基亞胺

基乙酸乙基酯；

可以沒有任何特別限制地使用已知方法來將胺基噻唑  
乙酸衍生物的酯依 R 2 所表羧基保護基的類別而衍化成上  
述式 ( I ) 所表胺基噻唑乙酸衍生物。

## 五、發明說明(8)

例如，當R 2所表羧基保護基可以用鹼或類似者予以容易地水解時，所用的方法為可以在鹼性水溶液存在中促成水解後予以中和而成為胺基噻唑乙酸衍生物者。

於此情況中，任何鹼都可以無特殊限制地使用。代表性例子包括鹼金屬氫氧化物例如氧化鋰，氫氧化鈉和氫氧化鉀；鹼金屬碳酸鹽例如碳酸鋰，碳酸鈉和碳酸鉀；鹼土金屬碳酸鹽例如碳酸鎂和碳酸鈣；及鹼金屬碳酸氫鹽例如碳酸氫鋰，碳酸氫鈉和碳酸氫鉀。其中，從彼等所具的有利反應性之觀點來看，特別較佳者係使用氫氧化鈉和氫氧化鉀。

當鹼的用量太小時，反應需要較長的時間。當鹼的用量太大時，必須使用大量的酸來中和。所以，合宜的鹼用量係在1至10莫耳且，更佳者，係在1至5莫耳，每莫耳上述式(III)所表胺基噻唑乙酸衍生物酯。

水解反應的水用量於反應時間和經濟性的考慮之下較佳者為50重量份數到1000重量份數，每100重量份數的胺基噻唑乙酸酯衍生物。

水解反應可以經由只用水作為溶液來進行，不過，較佳者，係使用混合在一起的水和有機溶劑。對於有機溶劑的類別沒有特殊的限制。具體例子包括脂族烴例如戊烷，己烷，庚烷和三甲基戊烷；環脂族烴例如環己烷；鹵化脂族烴例如四氯化碳；二氯甲烷和氯乙烯；芳烴例如苯，甲苯和二甲苯；醚例如乙醚，異丙醚，丁甲醚，四氫呋喃和1,4-二氧陸圓；酮例如丙酮，丁酮和甲基異丁基酮；

## 五、發明說明(9)

酯例如乙酸乙酯，乙酸第三丁酯，和乙酸正丙酯；腈例如乙腈和丙腈；醇例如甲醇，乙醇，正丙醇，異丙醇，正丁醇，異丁醇和第三丁醇，醯胺例如N，N-二甲基醯胺和N，N-二甲基乙醯胺；亞礬例如二甲亞礬；及胺類例如三乙胺，N，N，N'，N'-四甲基伸乙二胺和吡啶。其中，較佳者為使用具有水相容性的溶液，如醚例如四氫呋喃和1，4-二氧陸園；酮類如丙酮和丁酮；腈類例如乙腈；醇類例如甲醇，乙醇，正丙醇，異丙醇，正丁醇，異丁醇和第三丁醇。

這些溶劑可用單一種類使用或以其中兩種或更多種混合在一起使用。對於溶劑的用量沒有特殊的限制。不過，當用量太小時，會影響到攪拌。而當用量太大時，每批次的生產效率會減低。所以，一般而言，合宜者為使用每100重量份數上述式(III)所表胺基噻唑乙酸之酯衍生物20至10000重量份數且，較佳者，為50至1000重量份數的溶劑用量。

對於上述反應中的溫度沒有特別的限制。不過，當溫度太低時，需要長期反應時間。而相反地當溫度太高，胺基噻唑乙酸衍生物會分解或異構化。所以，通常該反應係在-50℃至100℃，且較佳者，0℃至80℃溫度範圍內實施。

該反應可在常壓，增壓條件或減壓條件下進行。反應所需時間較依反應溫度和溶劑種類而變異。不過，一般而言0.1至10小時的反應時間即夠用。

## 五、發明說明(10)

化成上述式(I)所表胺基噻唑乙酸衍生物。於此情況中所用酸的代表性例子包括無機酸例如鹽酸，硝酸，硫酸和磷酸；及有機酸例如甲酸，乙酸，檸檬酸，三氟乙酸和對一甲苯磺酸。其中，從反應後的容易處性觀點來看，有利者係使用鹽酸和硫酸。

中和反應所用的酸係以足以中和反應系統中所含鹼的量使用。不過，當酸的量太大時，所形成的產物會分解。所以，合宜者，該酸的添加量為使中和酸的反應溶液pH值變得0.1至6且，較佳者，變成1至4。

對於中和反應所用的溶劑沒有特別的限制。可以直接使用水解反應所用的溶劑或使用任何其他溶劑。

對於實施中和反應所用的溫度沒有特別的限制。不過，當溫度太低時，溶液會固化。相反地，當溫度太高時，所形成的產物會分解或異構化。所以，通常中和反應係在溶液的固化點到100°C，且較佳者，從溶液的固化點到50°C的溫度下實施。

再者，當上述式(III)所表胺基噻唑乙酸之酯衍生物所含R<sub>2</sub>可以經由還原而容易地脫除掉時，係使用以基於使用還原劑進行還原為基礎取得胺基噻唑乙酸衍生物之方法。

對於此種情況所用的還原方法沒有特別的限制。不過，若為舉例說明時，可以採用經由使用氫氣體且使用鈀/碳，雷氏鎳或氧化鉑作為觸媒之方法。

對於這些還原觸媒的用量沒有特別的限制。不過，一

(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 )

一般而言，還原觸媒的用量為 0.01 至 100 重量份數每 100 重量份數上述式 ( III ) 所表胺基噻唑乙酸之酯衍生物。再者，於考慮經濟性等因素下，合宜者，該還原觸媒的用量為 0.1 至 50 重量份數。

任何已知溶劑都可以沒有限制地用於此反應，只要其不會特別地參與催化還原反應即可。溶劑的例子包括脂族烴例如戊烷，己烷，庚烷和三甲基戊烷；環脂族烴例如環己烷；鹵化脂族烴例如四氯化碳，氯仿，二氯甲烷和三氯乙烯；芳族例如苯，甲苯和二甲苯；醚例如乙醚，異丙醚，丁甲醚，四氫呋喃和 1,4-二氧陸園；酯類例如乙酸乙酯，乙酸第三丁酯和乙酸正丙酯；醇類例如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，正丁醇，異丁醇和第三丁醇；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺和 N,N-二甲基乙醯胺；胺類例如三乙胺，N,N,N',N'-四甲基伸乙二胺及吡吡，或這些溶劑與水的混合溶劑。其中，合宜者為使用非質子性溶劑例如醚類如四氫呋喃和 1,4-二氧陸園；酯類例如乙酸乙酯，乙酸第三丁酯和乙酸正丙酯；及醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺和 N,N-二甲基乙醯胺，係因為彼等可以得到高純度形式的合意產物而不會伴隨著副反應之故。

其反應溫度可就觸媒，溶劑和氫氣壓力之考慮予以選擇，且對其沒有特殊的限制。不過，在反應速率的考量之下，合意的反應溫度係 0°C 至 50°C。

於上述反應中，氫氣壓力可以依照觸媒，溶劑或反應

(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)

進度而適當地選擇。不過，通常係選用常壓到約100公斤／平方厘米且，較佳者，常壓至約50公斤／平方厘米的氫氣壓力。

任何已知方法都可以沒有限制地用來分離如此所得之胺基噻唑乙酸衍生物。具體而言，例如包括過濾法例如天然過濾，加壓過濾，減壓過濾或離心過濾，固體－液體分離法，例如傾析或離心分離，或使用有機溶劑的萃取方法。當持用觸媒進行還原取得胺基噻唑乙酸衍生物時，係經由固體－液體離法分離掉觸媒後，從剩餘成分中分離出胺基噻唑乙酸衍生物。該胺基噻唑乙酸衍生物可再經由氧化矽凝膠層析法予以分離精製或可以經由添加不良溶劑予以結晶而進一步增加純度。

經由使用上述諸方法可以容易地製得具有高純度的上述式(I)所表之胺基噻唑乙酸衍生物。

於本發明中，可以沒有限制地使用已知化合物作為該胺基噻唑乙酸衍生物的氯乙醯化劑。其具體例子包括酸酐例如氯乙酸酐和無水－氯乙酸；酸鹵化物例如氯化醯氯和氯乙醯溴；及氯乙酸。其中，從容易避免反應及反應速率諸觀點著眼，較佳地係使用酸鹵化物例如氯乙醯氯和氯乙醯溴。

由於該反應係一當量反應，因此該氯乙醯化劑可以用每莫耳起始物胺基噻唑乙酸衍生物為不小於一莫耳之量來使用。使用太大量的氯乙醯化劑係不經濟者且造成難以脫除掉剩量的氯乙醯化劑。因此之故，合宜者係以每莫耳胺

(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)

基噻唑乙酸衍生物為1莫耳至3莫耳之氯乙醯化劑。

由於有酸捕捉劑的存在使反應得以非常有利地進行。反應中的酸捕捉劑不是經由中和反應脫除酸者而為捕捉酸的化合物，且與為酸形成複合化合物的化合物（後文稱之為複合物成型酸捕捉劑或為能夠與酸發生加成反應的化合物（後文稱之為加成反應型酸捕捉劑）。

上述式（I）所表的胺基噻唑乙酸衍生物在相同分子之同時具有一胺基和一羧基且在溶劑內形成一離子配對。因此之故而認為當該羧基經另一鹼中和形成分子間離子配對接著加入氯乙醯化劑時，與胺基的反應可能容易地進行，因而通常都用到鹼。不過，本案發明人曾重複此種方法而只發現鹼會造成與預期者相異之各種問題。

相反地，與本發明所用的酸捕捉劑中，已知者為該複合物成型酸捕捉劑係通常可以有效地將上述通式（III）所表胺基噻唑乙酸之酯衍生物予以氯乙醯化者。不過，在分子內有羧基的胺基噻唑乙酸衍生物所含胺基的氯乙醯基化中使用複合物成型酸捕捉劑時暗含著該羥亞胺基的異構化反應可能在酸捕捉劑存在中獲得促進。而事實上，尚未有人曾用加成反應型酸捕捉劑於氯乙醯化反應中。

本案發明人首次發現使用酸捕捉可在與使用中和劑的傳統方法比較之下保持非常高轉化率地得到高純度形式的氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物之驚人效果。

本發明所用酸捕捉劑的具體例子，於複合物成型酸捕捉劑的情況中，包括醯胺類例如N，N-二甲基甲醯胺

（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)

，N，N-二甲基乙醯胺，N，N-二乙基乙醯胺，N-甲基吡咯酮，N-乙基吡咯酮，4-噁啉酮，N-甲基順丁烯二醯亞胺及N-甲基丁二醯亞胺；及醚類例如1,2-冠醚-4,1,5-冠醚-5,8-冠醚-6,1,2-二甲氧基乙烷，二甲基二乙二醇醚，二甲基聚乙二醇醚，二甲基三丙二醇醚和聚乙二醇。

加成反應型酸捕捉劑例子包括環氧化合物例如環氧乙烷，環氧丙烷，1,2-環氧基丁烷，1,2-環氧基戊烷，1,2-環氧基己烷，1,2-環氧基庚烷，1,2-環氧基辛烷，1,2-環氧基壬烷，1,2-環氧基癸烷，1,2-環氧基十二烷，1,2-環氧基十四烷，1,2-環氧基十六烷，1,2-環氧基十八烷，1,2-環氧基環戊烷，1,2-環氧基環己烷，1,4-環氧基環己烷，3,4-環氧基-1-丁烯，3,4-環氧基環己基甲基，3,4-環氧基己烷羧酸酯，1,2-環氧基-9-癸烯，3-環氧基乙基-7-氧離雙環〔4,1,0〕庚烷，1,2-環氧基-5-己烯，1,2-環氧基-7-辛烯，外向-3,6-環氧基-1,2,3,6-四氫酞酸酐，1,2-環氧基-3-苯氧基丙烷，(2,3-環氧基丙基)苯，2,3-環氧基丙基呋喃甲基醚，甲基丙烯酸2,3-環氧基丙基酯，2,3-環氧基丙基·4-甲氧基苯基醚，n-(2,3-環氧基丙基)酞醯胺，1,4-環-1,2,3,4-四氫萘，3,4-環氧基四噻吩-1,1,-二氧化物，表氯醇，表溴醇，表氟醇

(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)

和氧化苯乙烯；芳烯烴化物例如異丁烯，丁二烯和異戊間二烯；芳烯烴化如苯乙烯；及含氧脂族烯烴化合物例如2,3-二氫呋喃，2,5-二氫呋喃，4,5-二氫-2-甲基呋喃，3,4-二氫-2H-哌喃，5,6-二氫-2H-哌喃-2-酮，3,4-二氫-2-甲氧基-2H-哌喃和3,4-二氫-4-甲基-2H-哌喃。

於上述諸複合物形成型酸捕捉劑中，較佳者為使用醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺，N,N-二乙基乙醯胺，N-甲基吡咯酮，N-乙基吡咯酮，4-嘧啶酮，N-甲基順丁烯二醯亞胺及N-甲基丁二醯亞胺，係因為彼等可促成在保持高選擇率使副反應很少發生之下得到所欲產物之故。

於上述諸加成反應型酸捕捉劑之中，較佳者為使用環氧化合物例如環氧乙烷，環氧丙烷，1,2-環氧基丁烷，1,2-環氧基戊烷，1,2-環氧基己烷，1,2-環氧基庚烷，1,2-環氧基辛烷，1,2-環氧基壬烷，1,2-環氧基癸烷，1,2-環氧基環戊烷，1,2-環氧基環己烷，3,4-環氧基-1-丁烯，1,2-環氧基-9-癸烯，1,2-環氧基-5-己烯，1,2-環氧基-7-辛烯，1,2-環氧基-3-苯氧基丙烷，甲基丙烯2,3-環氧基丙酯，表氯醇，表溴醇，表氟醇和氧化苯乙烯；及含氧脂族烯烴化合物例如2,3-二氫呋喃，4,5-二氫-2-甲基呋喃，3,4-二氫-2H-哌喃，3,4-二氫-2-甲氧基-2H-哌喃和3,

## 五、發明說明(16)

4-二-4-甲基-2H-吡喃，係因為彼等可以在保持高選擇率使副反應很少發生之下得所欲產物之故。

於本發明所用的酸捕捉劑中，從工業觀點著眼時，使用加成反應型酸捕捉劑及，特別者，使用環氧化合物，係非常有利者，係因為彼等都可溶於有機溶劑內，使標的產物氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生成能經由結晶而從溶劑中直接分離出，如此於分離和精製的步驟中不必使用水，不需要用到使用複合物形成型酸捕捉劑時所需的用水萃取之步驟。

於本發明中，只要本發明的功能可以展現出來，對於酸捕捉劑的用量是沒有特別的限制的，亦即，當其用量太小時，展現出很少的壓抑異構化之效用。因此之故，該酸捕捉劑的用量相對於反應系統中形成的酸為不少0.5當量，且較佳者不少於1.0當量。

對於酸捕捉劑用量的上限沒有特別的制限係因為該酸捕捉劑本身可以因為溶劑的至少一部份之故。

該等酸捕捉劑可以其單一種類使用，或視需要以其中兩種或更多種混合在一起使用。

當該酸捕捉劑本身可作為反應所用溶劑至少一部份時，較佳者係使用在常溫下保持為液體者。其具體例子，於複合物形成型酸捕捉劑的情況中，包括酯胺類例如N，N-二甲基甲醯胺，N，N-二甲基乙醯胺，N，N-二乙基乙醯胺，N-甲基吡咯酮，和N-乙基吡咯酮；且，於加成反應型酸捕捉劑的情況中，包括環氧化合物例如環氧丙烷，1，2-環氧基丁烷，1，2-環氧基戊烷，1，

(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)

2-環氧基己烷，1，2-環氧基庚烷，1，2-環氧基辛烷，1，2-環氧基壬烷，1，2-環氧基癸烷，1，2-環氧基環戊烷，1，2-環氧基環己烷，3，4-環氧基-1-丁烯，表氯醇和氧化苯乙烯；脂族烯化合物例如異戊間二烯；芳族烯烴化合物例如苯乙烯；及含氧脂族烯烴化合物例如2，3-二氫呋喃，4，5-二氫-2-甲基呋喃，3，4-二氫-2H-吡喃，3，4-二氫-2-甲氧基-2H-吡喃，及3，4-二-4-甲基-2H-吡喃。其中，從高產率和高反應速率的觀點來看，較佳者為使用醯胺類例如N，N-二甲基甲醯胺，N，N-二甲基乙醯胺，N，N-二乙基乙醯胺，N-甲基吡咯，和N-乙基吡咯酮。

在本發明氯乙醯基化反應中要使用另一種溶劑時，可以沒有限制地使用任何已知的有機溶劑。彼等溶劑的例子包括脂族烴例如戊烷，己烷，庚烷和三甲基戊烷；環脂族烴例如環己烷；鹵化脂族烴例如四氯化碳，氯仿，二氯甲烷和三氯乙炔；芳烴類例如苯，甲苯和二甲；醚類例如乙醚，異丙醚，丁甲醚，四氫呋喃和1，4-二氧陸園；酮類例如丙酮，丁酮和甲基異丁基酮；酯類例如乙酸乙，乙酸第三丁酯和乙酸正丙酯；碳酸酯例如碳酸二甲酯；腈類例如乙腈和丙腈；醇類例如第三丁醇和第三戊醇；及二甲亞砷。

其中，從壓抑異構化的觀點來看，較佳者為使用醚類例如四氫呋喃和1，4-二氧陸園；酮類例如丙酮和丁酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

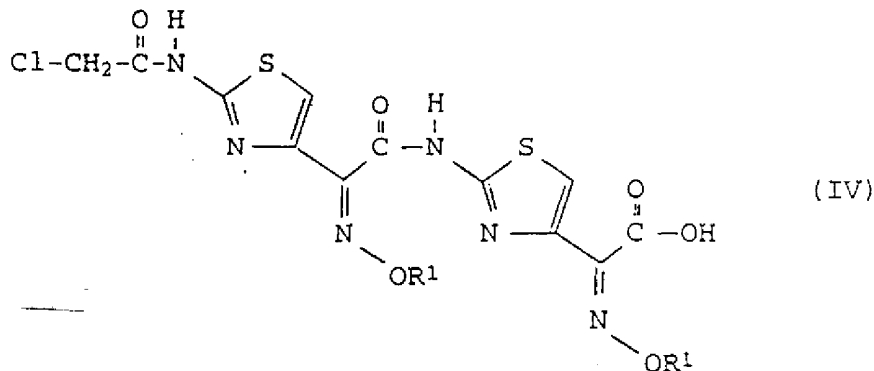
### 五、發明說明(18)

，及酯類例如乙酸乙酯和乙酸正丙酯。

上述諸溶劑可以其單一種類使用或以其兩種或更多種混合在一起使用。

於本發明氯乙醯化反應中，對於反應系統中所含通式(I)所表胺基噻唑乙酸衍生物的濃度沒有特殊的限制。不過，當濃度太高時，會影響攪拌操作。而相反地，當濃度太低時，每批次的生產效率會減低。所以，一般而言，合意的濃度為調整到0.1至80%且較佳者，1至70重量%。

氯乙醯基化反應的溫度係依所用的胺基噻唑乙酸衍生物之種類及酸捕捉劑的存在與種類而變異，且不能排他地決定。不過當該溫度太低時，反應速率會變小。相反地，當溫度太高時，胺基噻唑乙酸衍生物中的亞胺基會異構化，或者會產生下面式(IV)所表胺基噻唑乙酸衍生物二體物(後文稱二噻唑乙酸衍生物)氯乙醯化副產物(後文稱之為氯乙醯基二噻唑乙酸衍生物)



其中R1為羥基的保護基。

因此之故，一般而言，該溫度係經選擇在反應系統的固化點至100℃之間。在使用可與酸強烈交互作用的烯

(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)

烴化合物或環氧化合物作為酸捕捉劑時，該反應合意地係於 $-30^{\circ}\text{C}$ 至 $80^{\circ}\text{C}$ 下進行。在使用與酸有弱交互作用的醯胺或醚時，反應合意地係在反應系統的固化點到 $20^{\circ}\text{C}$ 之溫度下行。

有關上述式(IV)所表氯乙基二噁乙酸衍生物，當作為起始物的胺基噁唑乙酸衍生物中含有二噁唑乙酸衍生物時，不論溫度為何，產物中都會含有雜質。不過隨著溫度增高，該二噁唑乙酸衍生物會轉變成胺基噁唑乙酸衍生物。所以，合宜者，該溫度係保持在上述範圍之內。

上述反應係在常壓，增壓或減壓下進行。反應所需時間係依反應溫度，溶劑類別和酸捕捉劑類別而變異。不過，反應時間通常是經選擇在0.1至100小時之間。

反應可在開放空氣中進行。不過，此情況中，反應所用的氯乙醯化劑容易與水反應。因此之故，合宜者係在裝有乾燥管的裝置中或在惰性氣團例如氮氣或氬氣中進行該反應。

依此，會形成上述式(II)所表氯乙醯胺基噁唑乙酸衍生物。

於本發明中，係依酸捕捉劑和溶劑的類別選用已知的分離方法分離和精製上述式(II)所表氯乙醯胺基噁唑乙酸衍生物。

下文所述為代表性分離精製方法。當使用複合物形型酸捕捉劑中的醯胺作為酸捕捉劑時，可能從反應系統沈澱出複合物與產物的混合物。如此一來，只需要將複合物與

(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)

產物分離即可。此時使用溶於水中的有機溶劑，因而可將溶劑蒸掉或不蒸掉但與水混合。之後，可以經由已知的固體—液體離方法離出沈澱的晶體。或者，於其中加入不溶於水中的有機溶劑以萃取出該晶體且於其後，蒸掉該溶劑。或其，依情況而定，於其中加入不溶解上述式 (II) 的表氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物之溶劑（後文簡稱為不良溶劑）以分離精製出上述式 (II) 所表氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物。

在使用不溶於水中的有機溶劑時，係將有機溶劑混合到水中以去除殘留的氯乙醯化劑，複合物和酸捕捉劑。其後，以與對上萃取操作所用者相同之方法分離精製上述 (II) 氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物。在要使用有機溶劑來萃取氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物時，通常是採用批式萃取方法。不過，反應所形成上述式 (II) 所表氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物不溶於該有機溶劑。因此，批式萃取法常需要大量的有機溶劑。於彼等情況中，合宜者係採用連續萃取法。任何已知的連續萃取法都可以無限制地使用。其具體例子包括係由使用靜態塔例如換料塔，滲盤塔 (seeptray towers)；混合器—沈著器；攪拌器型塔例如 Scheibel 塔和 Mixco 塔；脈振型塔例如填料型脈振塔和滲盤型脈振塔；轉盤塔；及往復板型塔例如 Carl—塔。這些方法可以用來得到傳統上已知的減少洗水量和廢水量之效果以及得到增高本發明主體產物所具純度之效用。

另一方面，在使用加成反應型酸捕捉劑時，可以採用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (> /)

略為不同的分離方法。亦即，加成反應型酸捕捉劑會與酸反應形成會溶於有機溶劑中之化合物。所以，在反應中使用不良溶劑時，產物即從反應系統中沈澱出並用固體—液體分離法分離出。在使用該不良溶劑以外的溶劑時，係將該溶劑蒸掉或於其中加入不良溶劑以沈澱出產物，再以固體—液體分離法將其分離精製。

經由使用加成反應型酸捕捉劑，如上所述者，整個程序從反應開始到分離精製根本都不必用到水。所以，其中根本不會發生氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物產物所含氯離子被取代之副反應。此外，可以省略掉萃取步驟，製造設備可構造成小尺寸及簡單的結構而提供大大的優點。

再者於複合物形成型酸捕捉劑中，在使用醚類時，其不像使用醚胺類一般者，其複合物不會從反應系統沈澱出來，因此，其操作後以和使用加成反應型酸捕捉劑時的相同方式進行。不過，在使用醚類時，如同使用加成反應型酸捕捉劑時者，氯化氫會以未經反應之形式存在。如此一來，在分離產物時，必須用不良溶劑洗滌產物達充分程度以使產物中不會殘留著氯化氫。

本發明所用不良溶劑可以依上述式 ( I ) 所表氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物的類別而不同。不過，任何不良溶劑只要其不溶解該化合物都可以沒有限制地使用。

其具體例子包括脂族鹵化烴例如二氯甲烷，氯仿和四氯化碳；酯族烴例如己烷，庚烷和環己烷；芳族烴例如甲苯和二甲苯；碳酸酯例如碳酸二甲酯；酯類例如乙酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明 ( >> )

，乙酸正丙酯，乙酸異丙酯，乙酸正丁酯，乙酸異丁酯和乙酸第三丁酯；醇類例如異丙醇，第三丁醇和異戊醇；醚類例如乙醚和異丙醚；及酮類例如丙酮和丁酮。

於這些溶劑中，合宜者為使用極性溶劑如脂族鹵化烴例如二氯甲烷和氯仿；碳酸酯例如碳酸二甲酯；酯類例如乙酸乙酯，乙酸正丙酯，乙酸異丙酯，乙酸正丁酯，乙酸異丁酯，和乙酸第三丁酯；醇類例如異丙醇，第三丁醇和異戊醇；醚類例如二乙醚和異丙醚；及酮類例如丙酮和丁酮；彼等可使反應所產生的上述通式 ( IV ) 所表氯乙醯氨基噻唑乙酸衍生物副產物高度地溶解於其內，且使上述通式 ( II ) 所表氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物的同側 - 產物 ( Z - 產物 ) 和對側 - 產物 ( E - 產物 ) 所具溶有大幅差異。

不良溶劑與不良溶劑以外的溶劑之混合比例不能獨斷地決定，係因為溶解度會依上述通式 ( II ) 所表氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物之種類或溶劑而異，或溶劑的溶解度會依雜質而異。不過，溶劑混合物係經由將不良溶劑以外的溶劑與不良溶劑各以不同的比例分開製備，並測量上述通式 ( II ) 所表氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物和諸雜質的溶解度而定出適當的混合比例。

這些方法可能用來得到具有足夠高純度的氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物。再者，為了進一步增加純度，彼等可經由氧化矽凝膠層析術予以分離精製或可經再結晶，

經由如上所述用上述通式 ( I ) 所表胺基噻唑乙酸衍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(23)

生物與氯乙醯化劑反應，可以有利地以工業規模製造氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物。

根據本發明，係使用上述式(I)所表胺基噻唑乙酸衍生物作為起始物並於氯乙醯化劑在酸捕捉劑存在中反應以得到高產率的高純度形式上述式(II)所表氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物。所以，本發明可提供非常大的工業效益。

至此本發明要用實施例予以具體地說明，不過，該等實施例絕不是用來限制本發明的。於諸表中，E一體(E-body)表起始物和標的產物之異構物，且二體物表有關起始物的二噻唑乙酸衍生物及有關標的產的氯乙醯基二噻唑乙酸衍生物。

### (實施例1)

於裝有內部填充氯化鈣的乾燥器管之200-毫升茄型燒瓶中入60毫升N,N-二甲基乙醯胺，至冷卻到-15℃，於其中加入20.1克(0.1莫耳)的2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸。於液體溫度不高於-5℃之後，在將反應溶液的溫度保持在不高於0℃下，於其中滴加13.6克(0.12莫耳)氯乙醯氯。

用為起始物的2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸係經HPLC分析而發現其純度為99.00%，內含雜質，亦即，0.09%的2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亞胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填)

裝

訂

線

## 五、發明說明(24)

乙酸和0.10%量的二噁唑乙酸衍生物。

其後，在將液體溫度保持在不高於0℃之下進行反應3小時。於反應之後，將反應溶液加到200毫升經離子交換的水中並各用200毫升乙酸乙酯萃取兩次。將萃取液合併在一起，各用100毫升離子交換水萃洗四次，然後，減壓下蒸掉乙酸乙酯，接著於濾液中加入100毫升己烷以沈澱出品體。

將所得晶體置於減壓下乾燥而得23.6克的2-(2-氯乙醯胺基噁唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸。產率為85.1%。以高速液體層析術(後文縮寫為HPLC)分析所得物質而發現其純度為99.8%，內含雜質，亦即，其量為0.05%的2-(2-氯乙醯胺基噁唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亞胺基乙酸和其量為0.07%的氯乙醯基二噁唑乙酸衍生物。再者，內含其量為0.02% 2-(2-胺基噁唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸。

## (實施例2)

於將45.9克(0.2莫耳)2-(2-胺基噁唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸乙基酯懸浮在250毫升1N氫氧化鈉水溶液中所得溶劑內加入200毫升乙醇，接著在室溫下攪拌15小時。用10%鹽酸將所得反應溶劑調整到pH7.0，並於減壓下蒸掉乙醇。水層經乙酸乙酯萃取後，用10%鹽酸將其pH值調整2.8，且於用冰冷却水之下攪拌，沈澱出品體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明 (25)

過濾分離出晶體，用丙酮洗滌，並用乙醇再結晶而得到其量為 22.9 克（產率，57.0%）的 2-（2-胺基噻唑-4-基）-2-（Z）-甲氧基亞胺基乙酸。所得產物經 HPLC 分析而發現其純度為 98.20%，內含雜質，亦即，其量為 0.23% 的（2-胺基噻唑-4-基）-（E）-甲氧基亞胺基乙酸及其量為 0.20% 的二噻唑乙酸衍生物。

經由使用 20.1 克（0.1 莫耳）的 2-（2-胺基噻唑-4-基）-2-（Z）-甲氧基亞胺基乙酸，重複實施例 1 的相同程序而得到 23.5 克的 2-（2-氯乙醯胺基噻唑-4-基）-2-（Z）-甲氧基亞胺基乙酸。其產率為 84.7%。該產物經 HPLC 分析而發現其純度為 98.6%，內含雜質，亦即，其量為 0.11% 的 2-（2-氯乙醯胺基噻唑-4-基）-2-（E）-甲氧基亞胺基乙酸與其量為 0.13% 的氯乙醯基二噻唑乙酸衍生物。

#### （實施例 3）

重複與實施例 2 相同的程序但使用 2-（2-胺基噻唑-4-基）-2-（Z）-甲氧基亞胺基乙酸甲基酯作為起始物而得到 23.6 克的 2-（2-氯乙醯胺基噻唑-4-基）-2-（Z）-甲氧基亞胺基乙酸。其純度為 98.9%，內含雜質，亦即，量為 0.10% 的 2-（2-氯乙醯胺基噻唑-4-基）-2-（E）-甲氧基亞胺基乙酸與其量為 0.02% 的氯乙醯基二噻唑乙酸衍生物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

## 五、發明說明(之六)

。再者，將反應中得到的2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸以HPLC予以分析發現其純度為98.83%，內含雜質，亦即，其量為0.11%的2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亞胺基乙酸及其量為0.03%的二噻唑乙酸衍生物。

## (實施例4)

將58.3克(0.2莫耳)2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸苄酯溶在3升的乙酸乙酯內，接著加入14.5克的10%Pd-C。混合物置於20公斤/平方厘米的氫氣壓力及室溫下攪拌反應4小時。於反應之後，在反應溶液中加入3升甲醇並過濾脫除觸媒。將過濾液經減壓濃縮所得剩餘物用600毫升含水甲醇再結晶而得其量為24.2克(產率60.1%)之2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸。

所得產物經HPLC分析發現其純度為97.31%，內含其量為0.55%的2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亞胺基乙酸。未偵檢到二噻唑乙酸衍生物。經由使用20.1克(0.1莫耳)2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸，以實施例1的相同方式進程序而得23.3克2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸。其產率為84.1%。所得產物經HPLC分析而發現其純度98.24%，內含其量為0.27%的

## 五、發明說明(7)

2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亞胺基乙酸和其量為0.02%的氯乙醯基二噻唑衍生物。

(實施例5和6)

以實施例1的相同方式重複程序但使用表1所示化合物作為起始物以得到表1中所示化合物。其結果示於表1之中。

表1

實施例	起始物	起始物純度	標的產物	標的產物之純度	標的產物之產率
5	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙氧基亞胺基乙酸	99.1%,含0.34%的E-體和0.12%二體物	2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙氧基亞胺基乙酸	99.8%,含0.18%E-體和0.09%二體物	84.6%
6	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-丁氧基亞胺基乙酸	99.3%,內含0.58%的E-體和10%的二體物	2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-丁氧基亞胺基乙酸	98.7%,含0.30%E-體和0.08%二體物	84.5%

(實施例7和8)

重複與實施例1相同方式之程序但使用表2中所示化合物作為氯乙醯基化劑。其結果列表2中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (&gt;8)

表 2

實施例	氯乙醯化劑	標的產物	標的產物之純度	標的產物之產率
7	氯乙酸酐	2-(2-氯乙醯胺基噁唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸	99.4%, 內含 0.05%E-體和 0.09% 二體物	84.2%
8	氯乙醯溴	2-(2-氯乙醯胺基噁唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸	98.7%, 內含 0.05%E-體和 0.158% 二體物	84.9%

(實施例 9 至 11)

用實施例 1 的相同方式重複該程序但使用表 3 中所列溶劑作為反應溶劑實施列表 1 中所示反應期間。其結果列於表 3 之中。

表 3

實施例	反應溶劑	反應時間	標的產物純度	標的產物之產率
9	N,N-二甲基甲醯胺	12 小時	98.1%, 內含 0.49%E-體和 0.15% 二體物	84.1%
10	N,N-二乙基乙醯胺	5 小時	99.8%, 內含 0.10%E-體和 0.118% 二體物	85.0%
11	N, 甲基吡咯酮	12 小時	98.3%, 內含 0.30%E-體和 0.108% 二體物	84.2%

(實施例 12)

將 1.74 公斤 (8.65 莫耳) 與實施例 1 中所用者相同之 2-(2-胺基噁唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸與 5.2 升的 N,N-二甲基乙醯胺於氮氣團下加到 -50 升由 GL 製成的反應爐內，並冷卻到 -12°C。於冷卻之後，於一小時期間慢慢滴加 1.7 公斤 (10.35 莫耳) 的氯乙醯氯使其內溫不高於 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (29)

10°C。

於滴加完畢後，在不高於 - 8°C 的內溫下進行反應 5 小時。在反應完畢後，於其中加入 5 升水並使用卡爾管柱逆流萃取裝置（往復板型），其具有 5 理論階數，以 20 升的乙酸乙酯（萃取劑的流速為 4 升/小時）和 30 升的水（流速為 7 升/小時）進行液體-液體萃取。

將所得乙酸乙酯溶液置於減壓下濃縮，於其中加入 8 升的二氯甲烷，並在 0°C 下攪拌該混合物一小時。過濾取出晶體，用 4 升二氯甲烷洗滌，並在減壓下乾燥而得 2.16 公斤的 2 - (2 - 氯乙醯胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) 甲氧基亞胺基乙酸。產率為 89.9%。

所得產物以 HPLC 予以分析而發現其純度為 99.81%，內含雜質，亦即，其量為 0.04% 的 2 - (2 - 氯乙醯胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (E) - 甲氧基亞胺基乙酸。2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亞胺基乙酸的含量小於可偵檢限值。

(實施例 13)

於裝有一攪拌器與一內裝氯化鈣的乾燥管 1 - 升四頸蒸餾瓶內加入 210.1 克 (1.04 莫耳) 的實施例 1 中所用者相同之 2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亞胺基乙酸，300 毫升四氫呋喃和 145.6 克 (2.51 莫耳) 環氧丙烷，並冷卻到 5°C。於冷卻後，於一小時期間慢慢地滴加 235.9 克 (2.09 莫耳) 的氯乙醯氯使得其內溫不高於 12°C。於滴加完畢後，將內溫提升到 20°C 以進行反應 20 小時

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

## 五、發明說明(50)

。然後將溫度提升到50℃並再進行反應6小時。反應完畢後，減壓蒸掉130毫升四氫呋喃。為了得到漿液，於其中加入350毫升的二氯甲烷，接著予以攪拌到充分程度，抽氣過濾分離出晶體，並用各170毫升二氯甲烷洗滌兩次，且於減壓下乾燥，而得231.9克的2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸。其產率為80.0%。

產物經HPLC分析而發現其純度為99.74%，內含雜質，亦即，其量為0.02%的2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亞胺基乙酸及其量為0.02%氯乙醯基二噻唑乙酸衍生物。

(實施例14至16)

以與實施例13中相同的方式重複程序但於此使用四氫呋喃作為反應溶劑，將反應規模降低到五分之一，加入表4中所示的酸捕捉劑，且添加氯乙醯氯之後於表4所示反應溫度和反應時間諸條件下進行反應。其結果列於表4之中。

表4

實施例	酸捕捉劑 和用量	反應 溫度 (°C)	反應 時間 (小時)	標的產物之純度	標的產物產率
14	氯化苯乙烯/5.0當量	20	20	98.0%,內含1.00%E- 體和0.03%二體物	75.4%
		50	7		
15	3,4-二氫-2H-噻喃/15 當量	30	30	94.8%,內含1.00%E- 體和0.05%二體物	64.8%
		50	10		
16	1,2-環氧基丁烷/3.0 當量	20	20	98.1%,內含1.38%E- 體和0.02%二體物	78.8
		50	6		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(之/)

## (實施例 8)

以實施例 1 中的相同方式重複程序，但在此係添加 60 毫升的四氫呋喃取代 60 毫升的 N, N-二甲基乙醯胺，將氯乙醯氯的用量增加到 0.2 莫耳，並加入表 5 中所示酸捕捉劑。

表 5

實施例	酸捕捉劑和用量	反應溫度(°C)	反應時間(小時)	標的產物之純度	標的產物產率
17	N, N-二甲基乙醯胺 / 4 當量	0	10	98.0%, 內含 0.33% E-體和 0.09% 二體物	83.8%
18	N, N-二甲基甲醯胺 / 4 當量	0	10	97.7%, 內含 1.00% E-體和 0.11% 二體物	81.6%

## (實施例 19 和 20)

以與實施例 13 相同的方式重複程序但於此將反應規模減低到五分之一，使用表 6 中所示有機溶劑，並在表 6 中所示反應溫度和反應時間之條件下進行反應。其結果列於表 6 之中。

表 6

實施例	有機溶劑類別	反應溫度(°C)	反應時間(小時)	標的產物之純度	標的產物產率
19	丙酮	5	21	98.0%, 內含 1.33% E-體和 0.05% 二體物	80.8%
20	乙酸乙酯	5	5	97.7%, 內含 1.04% E-體和 0.02% 二體物	81.6%

## (實施例 21 至 28)

以實施例 13 中的相同方式重複製程，但於此將反應規模減低到五分之一並使用表 7 中所示的胺基噻唑乙酸衍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( )

生物。其結果列於表 7 中之。

表 7

實施例	起始物	起始物純度	標的產物	標的產物之純度	標的產物之產率
21	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙氧基亞胺基乙酸	99.1%, 內含 0.34% E-體和 0.12% 二體物	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙氧基亞胺基乙酸	99.7%, 內含 0.16% E-體和 0.03% 二體物	85.2%
22	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-正丙氧基亞胺基乙酸	98.5%, 內含 0.458% 的 E-體和 0.10% 二體物	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-正丙氧基亞胺基乙酸	99.2%, 內含 0.21% E-體和 0.03% 二體物	84.1%
23	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-異丙氧基亞胺基乙酸	98.0%, 內含 0.42% E-體和 0.11% 二體物	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-異丙氧基亞胺基乙酸	99.0%, 內含 0.22% E-體和 0.04% 二體物	83.3%
24	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-正丁氧基亞胺基乙酸	99.3%, 內含 0.588% E-體和 0.10% 的二體物	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-正丁氧基亞胺基乙酸	98.5%, 內含 0.30% E-體和 0.04% 二體物	84.3%
25	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-異丁氧基亞胺基乙酸	98.0%, 內含 0.33% E-體和 0.09% 二體物	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-異丁氧基亞胺基乙酸	98.1%, 內含 0.20% E-體和 0.02% 二體物	82.1%
26	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-第三丁氧基亞胺基乙酸	97.5%, 內含 0.118% 的 E-體和 0.03% 二體物	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-第三丁氧基亞胺基乙酸	98.2%, 內含 0.06% E-體和 0.01% 二體物	80.2%
27	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-苄氧基亞胺基乙酸	98.0%, 內含 0.21% E-體和 0.03% 二體物	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-苄氧基亞胺基乙酸	99.0%, 內含 0.15% E-體和 0.01% 二體物	83.1%
28	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-三苯基甲氧基亞胺基乙酸	97.2%, 內含 0.118% E-體和 0.02% 的二體物	2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-三苯基甲氧基亞胺基乙酸	98.5%, 內含 0.04% E-體和 0.01% 二體物	80.2%

(實施例 29)

於裝有一攪拌器和一填充著氯化鈣的乾燥管之 300 一毫升四頸蒸餾瓶內加入 60.3 克 (0.3 莫耳) 與實施例 1 中所用者相同的 2-(2-胺基噻唑-4-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(33)

2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸，90毫升四氫呋喃和41.8克(0.72莫耳)的環氧丙烷，並將其冷卻到0℃。於冷卻之後，於一小時期間慢慢地滴加67.8克(0.6莫耳)的氯乙醯氯使得其內溫不高於12℃。於滴加完畢後，將內溫提升到25℃以進行反應16小時。之後將溫度提升到50℃並繼續進行反應3小時。於反應完畢後，在減壓下蒸掉30毫升四氫呋喃。

於所得漿液中加入100毫升異丙醇，接著在0℃下攪拌一小時。使用小型離心過濾機分離出晶體，並用各為100毫升的異丙醇洗兩次，接著在減壓下乾燥而得59.9克的2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸。其產率為71.9%。

該產物經HPLC分析而發現其純度為99.63%，內容雜質，亦即，其量為0.01%的2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亞胺基乙酸和其量為0.01%的氯乙醯基二噻唑乙衍生物。

## (實施例30)

於裝有一攪拌器和一填充著氯化鈣的乾燥管之300-毫升四頸蒸餾瓶內加入60.3克(0.3莫耳)與實施例1中所用者相同的2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸，90毫升四氫呋喃和41.8克(0.72莫耳)的環氧丙烷，並將其冷卻到0℃。於冷卻之後，於一小時期間慢慢地滴加67.8克(0.6莫耳)的氯乙醯氯使得其內溫不高於25℃。於滴

(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)

加完畢後，將內溫提升到 25 °C 以進行反應 16 小時。之後將溫度提升到 40 °C 並繼續進行反應 2 小時。於反應完畢後，在減壓下蒸掉 39 毫升四氫呋喃。

於所得漿液中加入 100 毫升異丙醇，並繼續在減壓下蒸餾直到不再流出溶劑為止。蒸出的溶劑量為 49 毫升四呋喃和 95 毫升異丙醇。於所得剩餘物中再加入 100 毫升的異丙醇，並將混合物置於 0 °C 下攪拌一小時。使用小型離心過濾機分離出晶體，並用各為 100 毫升的異丙醇洗兩次，接著在減壓下乾燥而得 72.2 克的 2 - (2 - 氯乙醯胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亞胺基乙酸。其產率為 86.6 %。

該產物經 HPLC 分析而發現其純度為 99.46 %，內含雜質，亦即，其量為 0.02 % 的 2 - (2 - 氯乙醯胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (E) - 甲氧基亞胺基乙酸和其量為 0.04 % 的氯乙醯基二噻唑乙衍生物。

(實施例 31)

以實施例 21 的相同方式重複製程但在此係在減壓下蒸掉其量為 45 毫升的四氫呋喃且使用第三丁酯取代異丙醇。

其結果得到 58.8 克的 2 - (2 - 氯乙醯胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亞胺基乙酸。其產率為 70.6 %。

產物經 HPLC 分析而發現其純度為 99.66 %，內含雜質，亦即，其量為 0.02 % 的 2 - 2 (2 - 氯乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(35)

醯胺基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亞胺基乙酸和其量為0.02%的氯乙醯基二噻唑衍生物。

## (實施例32)

以實施例21的相同方式重複製程但在此係在減壓下蒸掉其量為27毫升的四氫呋喃且使用乙酸第三丁酯取代異丙醇。

其結果得到65.2克的2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸。其產率為78.3%。

產物經HPLC分析而發現其純度為99.73%，內含雜質，亦即，其量為0.01%的2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亞胺基乙酸和其量為0.01%的氯乙醯基二噻唑衍生物。

## (實施例33)

以實施例21的相同方式重複製程但在此係在減壓下蒸掉其量為45毫升的四氫呋喃且使用乙酸異丙酯取代異丙醇。

其結果得到64.72克的2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸。其產率為77.6%。

產物經HPLC分析而發現其純度為99.58%，內含雜質，亦即，其量為0.02%的2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亞胺基乙酸和其量為0.02%的氯乙醯基二噻唑衍生物。

(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)

## (比較例1)

在裝有一填充著氯化鈉的乾燥管之200-毫升茄形燒瓶內導入60毫升的三乙胺，將其冷卻到 $-5^{\circ}\text{C}$ ，於其中加入20.1克(0.1莫耳)與實施例1中所用者相同之2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸，且在將反應溶液的溫度保持在不高於 $0^{\circ}\text{C}$ 之下，於其中再滴加13.6克(0.12莫耳)的氯乙醯氯。其後，將混合物攪拌一小時。反應溶液變成碳黑色且不再能夠攪拌。分離出溶狀物質以HPLC予以分析。反應的轉化率小到9.4%，且2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸的形成量小到7.80%。

## (比較例2)

在將有一攪拌器和一內填充著氯化鈣的乾燥管之500-毫升四頸蒸餾燒瓶內加入42.0克(0.21莫耳)與實施例1中所用者相同之2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸，60毫升四氫呋喃和39.9克(0.50莫耳)吡啶，並將其冷卻到 $-5^{\circ}\text{C}$ 。於冷卻之後，在一小時期間慢慢地滴加28.5克(0.25莫耳)的氯乙醯氯使得其內溫不高於 $0^{\circ}\text{C}$ 。在滴加完畢後，在 $0^{\circ}\text{C}$ 下進行反應18小時。HPLC分析顯示反應的轉化率為49.6%，且標的產物2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸的形成量為42.1%。不過，同時，副產出異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(37)

構物 2 - ( 2 - 氯乙醯胺基噻唑 - 4 - 基 ) - 2 - ( E ) - 甲氧基亞胺基乙酸，其量為 3 · 1 % 。

將反應溶液的溫度調回到室溫並在減壓下蒸掉 T H F 。然後將混合物溶液分散在 6 0 0 毫升乙酸乙酯中並轉移到 - 2 - 升燒杯內。其後，加入 2 0 0 毫升離子交換水，並分開液層以脫除水溶性成分。過濾分離出沈澱出的晶體。所得溶液經 2 0 0 毫升具有 p H 值 1 且於冷卻到 5 °C 的水溶液萃洗兩次。然後，在減壓下蒸掉乙酸乙酯，並加入 2 0 0 毫升二氯甲烷以經由過濾分離出沈澱晶體。

所得晶體在減壓下乾燥而得 2 3 · 3 克的 2 - ( 2 - 氯乙醯胺基噻唑 - 4 - 基 ) - 2 - ( Z ) - 甲氧基亞胺基乙酸。其產率為 4 0 · 0 % 。

所得產物 H P L C 分析而發現其純度為 9 0 · 1 % ，內含雜質，亦即，其量為 6 · 9 % 的 2 - ( 2 - 氯乙醯胺基噻唑 - 4 - 基 ) - 2 - ( E ) - 甲氧基亞胺基乙酸和其量為 0 · 4 % 的氯乙醯基二噻唑乙酸衍生物。起始物的殘留量為 2 · 0 % 。

(比較例 3)

於一 1 0 0 - 毫升茄燒瓶內導入 6 0 毫升 N , N - 二甲基乙醯胺並將其冷卻到 - 1 5 °C ，接著加入 4 5 · 9 ( 0 · 2 莫耳 ) 2 - ( 2 - 胺基噻唑 - 4 - 基 ) - 2 - ( Z ) - 甲氧基亞胺基乙酸乙酯。於液體溫度冷卻到不高於 - 5 °C 之後，於其中滴加 2 7 · 1 克 ( 0 · 2 4 莫耳 ) 氯乙醯氯使得反應溶液的溫度不超過 0 °C 。於將溶液的溫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 (&gt;8)

度保持在不超過 0 °C 下進行反應 3 小時。其後，將反應溶液加到 200 毫升離子交換水中並用 200 毫升乙酸乙酯萃取兩次。

該萃取液經 100 毫升離子交換水萃洗四次後，減壓蒸掉乙酸乙酯，並加入 100 毫升乙烷以便進行過濾。所得晶體經減壓乾燥而得 48.0 克的 2 - (2 - 氯乙醯胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亞胺基乙酸乙酯。其產率為 78.5%。所得產物經 HPLC 分析而發現其純度為 99.87%。

在將 30.6 克 (0.1 莫耳) 上述 2 - (2 - 氯乙醯胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亞胺基乙酸乙酯懸浮在 125 毫升 1 N 氫氧化鈉水溶液中所得溶液內加入 100 毫升乙醇，並將混合物置於室溫下攪拌 15 小時。經由使用 10% 鹽酸將反應物的 pH 值調定到 7 之後，在減壓下蒸掉乙醇。在用乙酸乙酯萃取水層後，用 10% 鹽將其 pH 值調定到 2，並於用冰冷却之下攪拌該溶液。沈澱出油狀半固體產物。

過濾分離出該半固體產物，用丙酮清洗，並用乙醇再結晶而得 8.2 克 (產 29.6%) 紅色固體形式的 2 - (2 - 氯乙醯胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亞胺基乙酸。

產物經 HPLC 分析而發現其純度為 81.21%，內含雜質，亦即，其量為 17.10% 的 2 - (2 - 乙氧基乙醯胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亞胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(29)

乙酸。於1.00克2-(2-胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸中加入30毫升乙酸乙酯和0.95毫升離子交換水使其溶解。然後，於其中加入30毫升己烷，並將混合物冷卻到-25°C以經由再結晶收取0.52克的產物。

該回收產物經HPLC分析後發現其純度為83.01%，內含雜質，亦即，其量大到16.11%的2-(2-乙氧基乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸。該等雜質不能經由再結晶予以脫除。

## (比較例4)

將30.57(0.1莫耳)以比較例3的方法合成之2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸乙酯溶在1.3升的乙醇中，接著加入經由將28.00克(0.5莫耳)氫氧化鉀溶在250毫升離子交換水中所得的溶液。在室溫下攪拌該混合物。

在減壓下蒸掉乙醇，於其中加入250毫升的水，接著用300毫升乙酸乙酯萃洗。之後，用10%鹽酸調整水層使其pH值變成2，再用各為440毫升的乙酸乙酯萃取兩次。將萃取液合併在一起並用飽和食鹽水溶液予以萃洗及脫水。然後，蒸掉溶劑而得9.5克(產率，34.1%)細黃色粉末形式的2-(2-氯乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸，所得產物經HPLC分析後發現其純度為80.30%，內含雜質，亦即，其量為17.81%2-(2-乙氧基乙醯胺基噻唑-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明(49)

4-基(-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸)中加入30毫升的己烷，並將混合物冷卻到-25℃以經由再結晶回收到0.50克產物。

回收產物經HPLC分析後發現其純度為8.129%，其中含有雜質，亦即，其量大到16.42%之2-(2-乙氧基乙醯胺基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亞胺基乙酸。雜質不能經由再結晶予以脫除掉。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

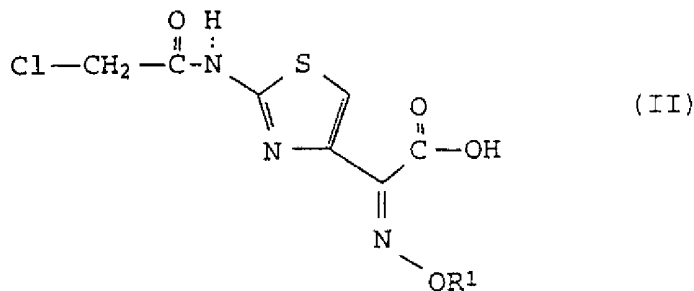
訂

線

## 四、中文發明摘要(發明之名稱: )

製備氯化乙醯胺基噻唑乙酸衍生物的方法

本發明係有關可作為製備頭孢菌素類抗生素所用的中間體 2-胺基噻唑乙酸衍生物之簡單製備方法。製備下面式(II)所表氯化乙醯胺基噻唑乙酸衍生物的方法

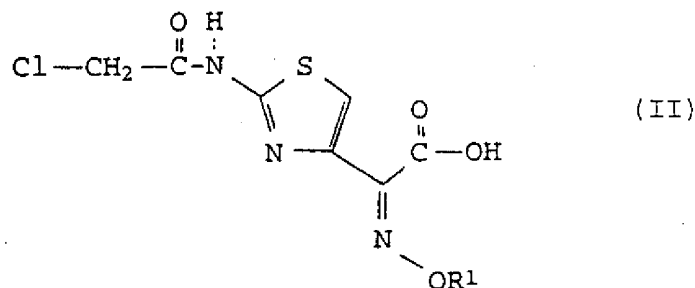


式中 R<sup>1</sup> 為羥基的保護基，  
包括用下面式(I)所表的胺基噻唑乙酸衍生物

## 英文發明摘要(發明之名稱: )

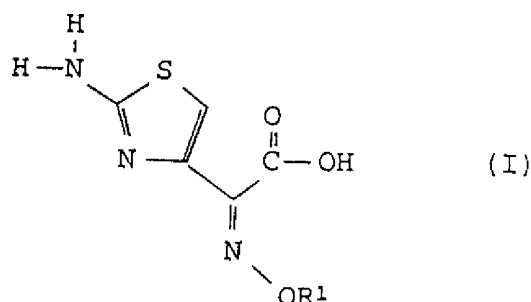
PROCESS FOR PRODUCING CHLOROACETYLAMINOTHIAZOLEACETIC  
ACID DERIVATIVES

The present invention relates to a simple process for producing 2-aminothiazoleacetic acid derivatives useful as intermediates for producing cephalosporin-type antibiotics. The process for producing chloroacetylaminothiazoleacetic acid derivatives represented by the following formula (II)



wherein R<sub>1</sub> is a protection group for the hydroxyl group,

## 四、中文發明摘要 (發明之名稱: )



式中 R<sup>1</sup> 為羥基的保護基

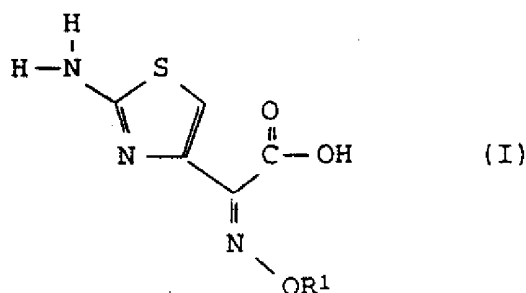
與氯乙醯化劑在酸捕捉劑存在中反應，該酸捕捉劑為能與酸形成複合物或發生加成反應的有機化合物，該酸係由胺基噻唑乙酸衍生物與氯乙醯化劑之間的反應所產生。

(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: )

comprises reacting aminothiazoleacetic acid derivatives represented by the following formula (I)



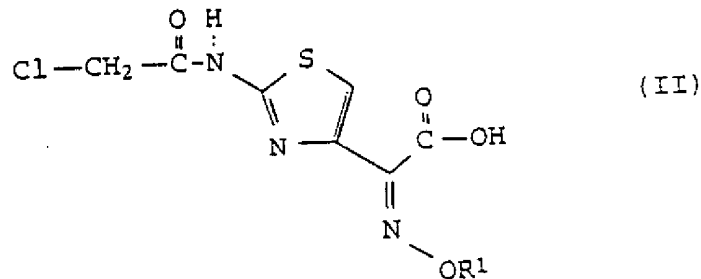
wherein R<sup>1</sup> is a protection group for the hydroxyl group, with a chloroacetylating agent in the presence of an acid-trapping agent being an organic compound capable of forming a complex or occurring an addition reaction with the acid produced by the reaction between said aminothiazoleacetic acid derivative and the chloroacetylating agent.

訂

線

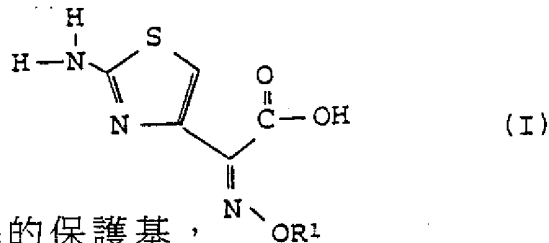
## 六、申請專利範圍

1. 一種製備下式 (II) 所表示之氯乙酸胺基噻唑乙酸衍生物之方法



式中 R 1 為羥基的保護基，

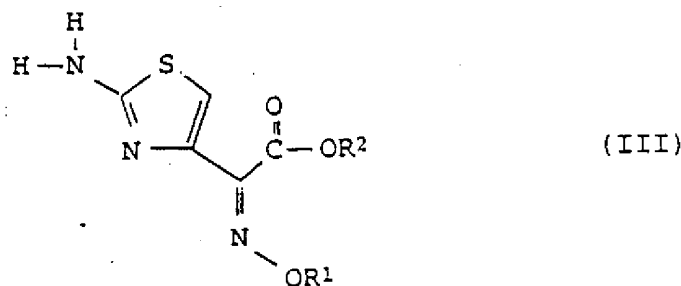
該方法包括用下式 (I) 所表示之胺基噻唑乙酸衍生物



式中 R 1 為羥基的保護基，

與氯乙醯化劑在至少一選自包括非質子性醯胺及含環氧乙烷環化化合物的化合物存在下反應。

2. 如申請專利範圍第 1 項之製備氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物之方法，其中該通式 (I) 所表胺基噻唑乙酸衍生物係經由下面式 (III) 所表胺基噻唑乙酸衍生物酯轉換而成者



式中 R 1 為羥基保護基且 R 2 為羧基保護基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之製備氯乙醯胺基噻唑乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 六、申請專利範圍

酸衍生物之方法，其中該非質子性醯胺及／或含環氧乙烷環化合物的化合物的用量為相對於反應所副產的酸之不小於 1.0 當量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

一

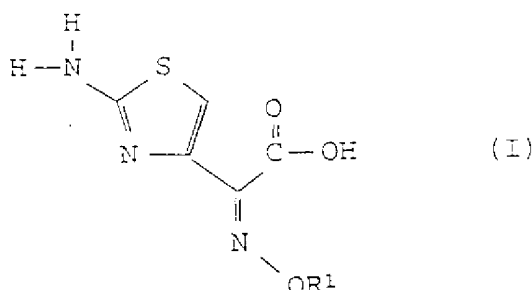
## 五、發明說明( / )

(技術領域)

本發明係有關新穎的用以有利地製備特殊氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物之方法，其係經由用胺基噻唑乙酸衍生物與氯乙酸化劑以工業化規模進行反應。

(背景技藝)

下面式(I)所表的胺基噻唑乙酸衍生物



式中  $R^1$  為經基的保護基，

為可作為製備醫藥品所用中間體之化合物，且可作為形成抗生素如 cephem 類者所具側鏈之重要化合物。

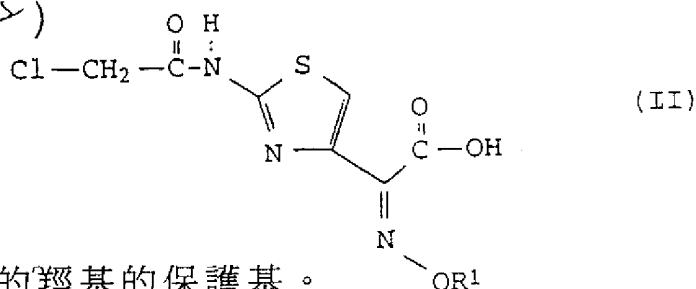
上述化合物係經由醯胺—形成性反應鍵結到  $\beta$ -內醯胺化合物例如 7-胺基頭孢菌素酸 (7-aminocephalospranic acid) 衍生物，由是形成抗生素的基本骨架。

於此情況中，上面式(I)所表的胺基噻唑乙酸衍生物所具胺基必須用某種保護基保護住以防止自縮合反應。有關胺基所用保護基，有許多種保護基可以使用，例如氯乙醯基，三苯基甲基，烷氧羰基及類似基。其中，從可容易地脫除掉保護基及其經濟性的觀點來看，其胺基被氯乙醯基保護住的式(II)表氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物具有高度重要性

(請先閱讀背面之注意事項再填為本頁)

裝 · 訂 · 線

## 五、發明說明(一)



式中 R<sub>1</sub> 的羥基的保護基。

到目前為止，氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物可經由下列予以製備：

(A) 一種方法，其中係使用胺基噻唑乙酸酯作為起始物，其係經由與氯乙醯化劑反應形成氯乙醯胺基噻唑乙酸酯後，將其酯基轉換成羧基（日本公開專利公報第 125188/1997, 101393/1978, 103493/1978, 2809/1995 號）；及

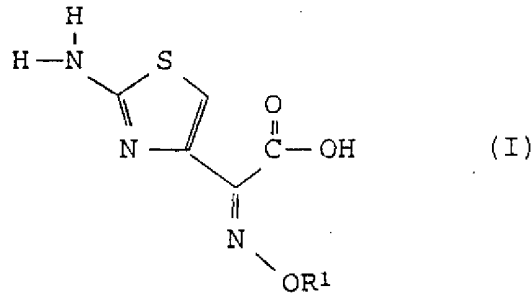
(B) 一種方法，其中係將胺基噻唑乙酸酯水解後與氯乙醯化劑在中和劑，例如 N-甲基嗎啉，吡啶，三烷基胺等存在中反應（GB1580622）。

不過，根據方法 (A)，在為了將酯基轉化羧基而進行水解時，會產生副產物，其為氯乙醯基中的氯原子被其他官能基取代所得之化合物，因而使所欲化合物的產率減低。此外，此種副產物具有類似於所欲化合物所具性質，且即使用精細操作例如結晶也不能從主體產物容易地去除掉，因而難以得到高純度形式的所欲產物。

再者，為了酯基轉化成羧基而用氫氣實施還原反應時，需要用到特殊的反應設備及累贅的操作例如脫除掉觸媒。

另一方面，根據方法 (B) 係在氯化醯基化之前實施水解而供一壓抑源自水解的產物形成之優點。不過，該文

## 五、發明說明(4)



式中  $R^1$  為羥基的保護基，  
與氯乙醯化劑在酸捕捉劑存在中反應。

(發明之詳說明)

於本發明中，上述式 (I) 中的  $R^1$  為羥基的保護基。於氯乙醯化反應中沒有任何特別限制地使用能夠保護羥基的能。亦即，當  $R^1$  為氫原子時，會發明與氯乙醯化劑的副反應，且此外，該亞胺基會容易地發生異構化。所以， $R^1$  必須為氫原子以外且仍具有上述功能之基。

$R^1$  所表羥基保護基的較佳例子包括烷基例如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第三丁基，正戊基和正己基，芳烷基例如苄基，二苯基甲基和三苯基甲基；及烯基例如烯丙基，乙烯基等。

可以有利地用於本發明中的上述式 (I) 所表化合物之具體例如子包括：

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 甲氧基亞胺基乙酸

；

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 乙氧基亞胺基乙酸

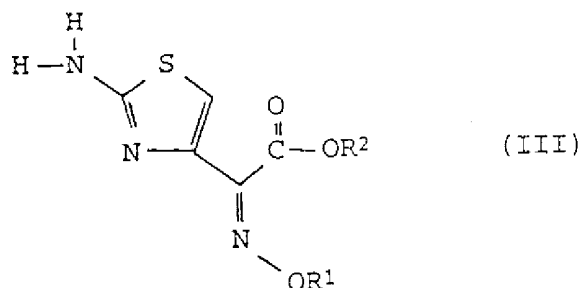
；

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 丙氧基亞胺基乙酸

；

。

## 五、發明說明 (b)



式中 R<sub>1</sub> 為羥基保護基，且 R<sub>2</sub> 為羧基的保護基，來衍生該等衍生物以期得到高純度形式的化合物。

於上面通式 (III) 的表胺基噻唑乙酸酯中，R<sub>2</sub> 所表羧基保護基可以沒有任何限制地使用通常在胺基酸的偶合反應或類似的反應中作為羧基保護基所用之任何基。上述基的具體例子包括鏈狀烷基例如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，和三丁基；芳烷基例如苄基和二苄基甲基；及環烷基例如環戊基和環己基。其中，從保護基脫除後容易精製的觀點來看，合意者為使用有 1 至 4 個碳原子的烷基，例如甲基，乙基，異丙基和第三丁基；或芳烷基例如苄基。

上述通式 (III) 所表胺基噻唑乙酸的衍生物的酯之例子包括：

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 甲氧基亞胺基乙酸  
甲基酯；

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 甲氧基亞胺基乙酸  
乙基酯；

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 甲氧基亞胺基乙酸  
異丙基酯；

2 - (2 - 胺基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 甲氧基亞胺基乙酸  
第三丁基酯；

## 五、發明說明(10)

化成上述式(I)所表胺基噻唑乙酸衍生物。於此情況中所用酸的代表性例子包括無機酸例如鹽酸，硝酸，硫酸和磷酸；及有機酸例如甲酸，乙酸，檸檬酸，三氟乙酸和對一甲苯磺酸。其中，從反應後的容易處性觀點來看，有利者係使用鹽酸和硫酸。

中和反應所用的酸係以足以中和反應系統中所含鹼的量使用。不過，當酸的量太大時，所形成的產物會分解。所以，合宜者，該酸的添加量為使中和酸的反應溶液pH值變得0.1至6且，較佳者，變成1至4。

對於中和反應所用的溶劑沒有特別的限制。可以直接使用水解反應所用的溶劑或使用任何其他溶劑。

對於實施中和反應所用的溫度沒有特別的限制。不過，當溫度太低時，溶液會固化。相反地，當溫度太高時，所形成的產物會分解或異構化。所以，通常中和反應係在溶液的固化點到100°C，且較佳者，從溶液的固化點到50°C的溫度下實施。

再者，當上述式(III)所表胺基噻唑乙酸之酯衍生物所含R<sub>2</sub>可以經由還原而容易地脫除掉時，係使用以基於使用還原劑進行還原為基礎取得胺基噻唑乙酸衍生物之方法。

對於此種情況所用的還原方法沒有特別的限制。不過，若為舉例說明時，可以採用經由使用氫氣體且使用鈀/碳，雷氏鎳或氧化鉑作為觸媒之方法。

對於這些還原觸媒的用量沒有特別的限制。不過，一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

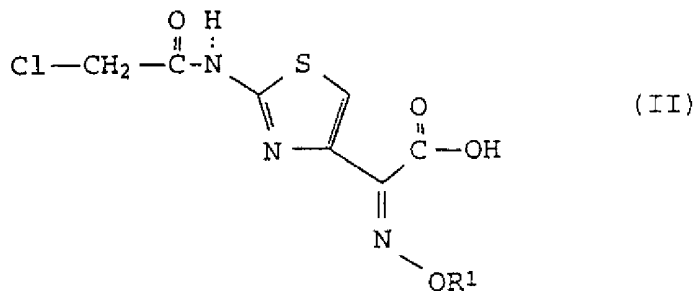
訂

線

## 四、中文發明摘要(發明之名稱: )

製備氯化乙醯胺基噻唑乙酸衍生物的方法

本發明係有關可作為製備頭孢菌素類抗生素所用的中間體 2-胺基噻唑乙酸衍生物之簡單製備方法。製備下面式(II)所表氯乙酸胺基噻唑乙酸衍生物的方法

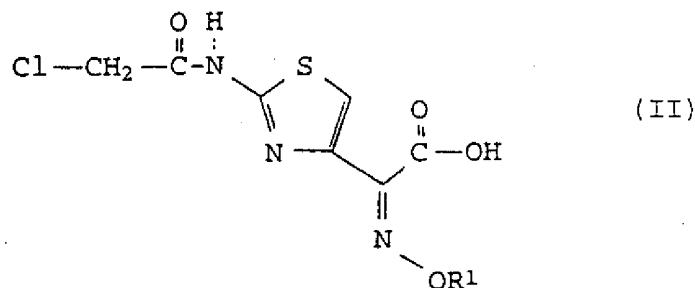


式中 R<sup>1</sup> 為羥基的保護基，  
包括用下面式(I)所表的胺基噻唑乙酸衍生物

## 英文發明摘要(發明之名稱: )

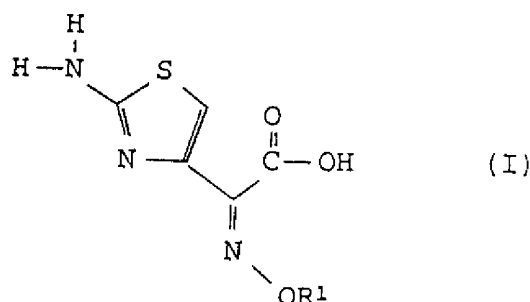
PROCESS FOR PRODUCING CHLOROACETYLAMINOTHIAZOLEACETIC ACID DERIVATIVES

The present invention relates to a simple process for producing 2-aminothiazoleacetic acid derivatives useful as intermediates for producing cephalosporin-type antibiotics. The process for producing chloroacetylaminothiazoleacetic acid derivatives represented by the following formula (II)



wherein R<sup>1</sup> is a protection group for the hydroxyl group,

## 四、中文發明摘要 (發明之名稱: )



式中 R<sup>1</sup> 為羥基的保護基

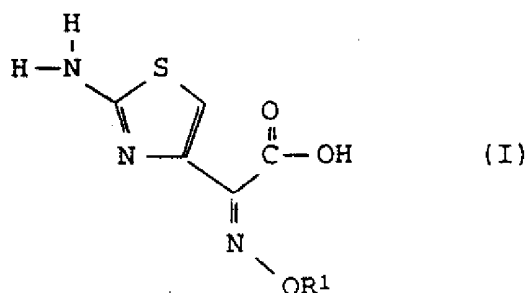
與氯乙醯化劑在酸捕捉劑存在中反應，該酸捕捉劑為能與酸形成複合物或發生加成反應的有機化合物，該酸係由胺基噻唑乙酸衍生物與氯乙醯化劑之間的反應所產生。

(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: )

comprises reacting aminothiazoleacetic acid derivatives represented by the following formula (I)



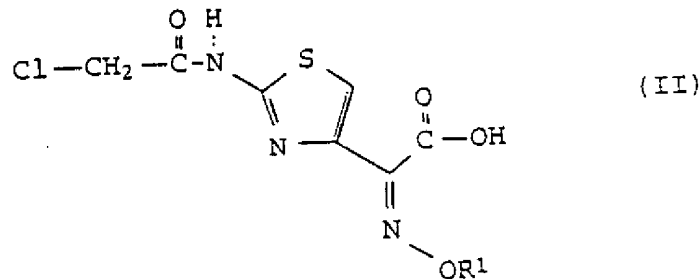
wherein R<sup>1</sup> is a protection group for the hydroxyl group, with a chloroacetylating agent in the presence of an acid-trapping agent being an organic compound capable of forming a complex or occurring an addition reaction with the acid produced by the reaction between said aminothiazoleacetic acid derivative and the chloroacetylating agent.

訂

線

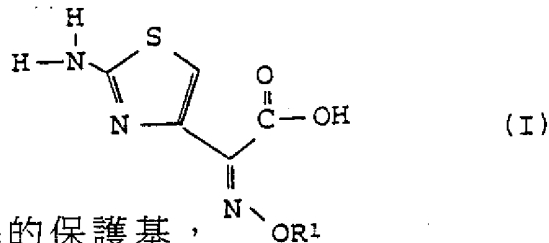
## 六、申請專利範圍

1. 一種製備下式 (II) 所表示之氯乙酸胺基噻唑乙酸衍生物之方法



式中 R 1 為羥基的保護基，

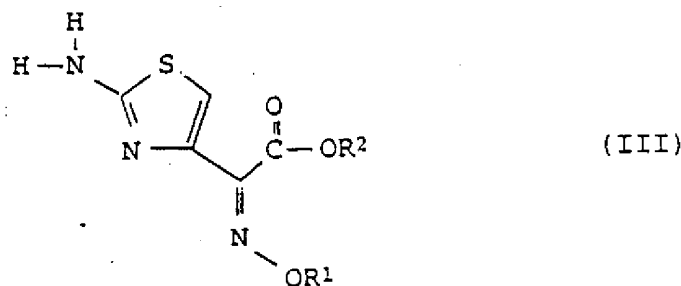
該方法包括用下式 (I) 所表示之胺基噻唑乙酸衍生物



式中 R 1 為羥基的保護基，

與氯乙醯化劑在至少一選自包括非質子性醯胺及含環氧乙烷環化化合物的化合物存在下反應。

2. 如申請專利範圍第 1 項之製備氯乙醯胺基噻唑乙酸衍生物之方法，其中該通式 (I) 所表胺基噻唑乙酸衍生物係經由下面式 (III) 所表胺基噻唑乙酸衍生物酯轉換而成者



式中 R 1 為羥基保護基且 R 2 為羧基保護基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之製備氯乙醯胺基噻唑乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線