



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I732748 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：105100553

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 08 日

(51)Int. Cl. : C07D417/14 (2006.01)

(30)優先權：2015/01/09 日本 2015-002964

(71)申請人：日商協和麒麟股份有限公司(日本) KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (JP)

日本國東京都千代田區大手町一丁目 9 番 2 號

(72)發明人：杉田昌 SUGITA, TAKAMASA (JP)；柳沢新 YANAGISAWA, ARATA (JP)；中條巖 CHUJO, IWAO (JP)；多賀將志 TAGA, MASASHI (JP)；三村明弘 MIMURA, AKIHIRO (JP)；多田敦史 TADA, ATSUSHI (JP)；青木匡 AOKI, MASASHI (JP)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

CN 102482272A

US 2007/0105919A1

BADACHIKAR, S.V.; TIKARE, R.K.; SPURANIK, G., "Antiinflammatory analgesic and antibacterial activities of 4 2' dialkyl or diarylamino 4' phenyl 5' thiazolylcarbonyl 3 arylsydnones", Indian Journal of Chemistry Section B Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 1986, 25(4): 444-446。

審查人員：官速貞

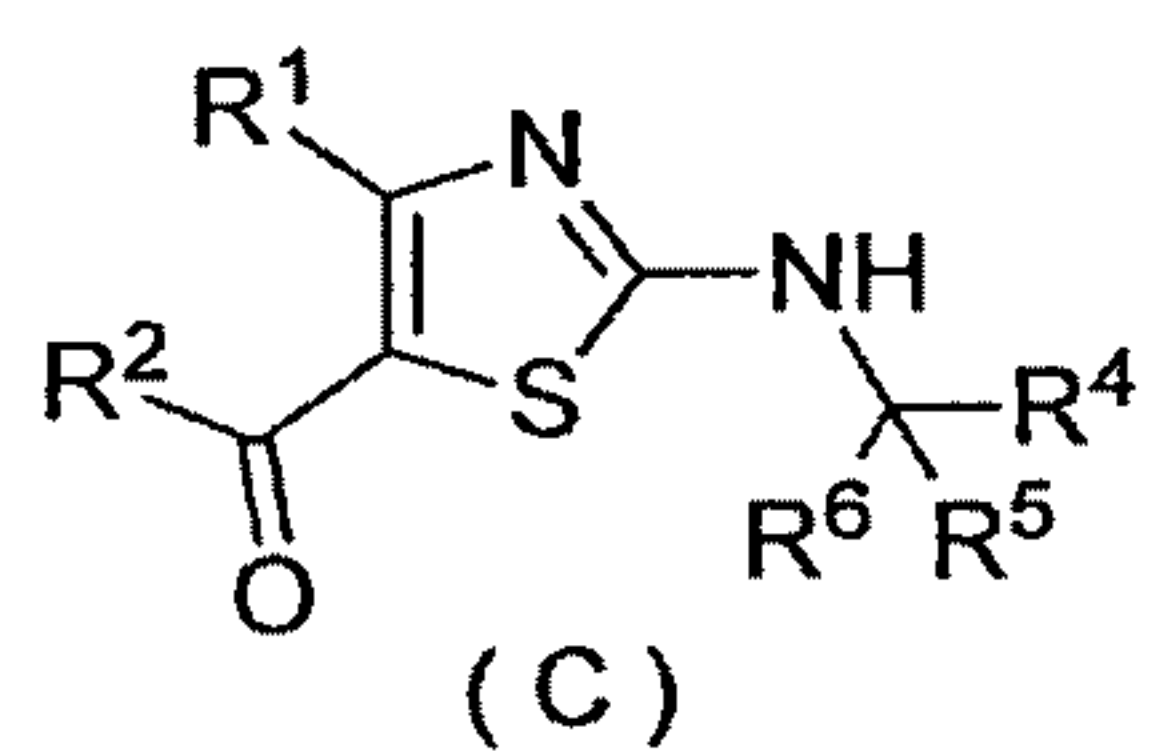
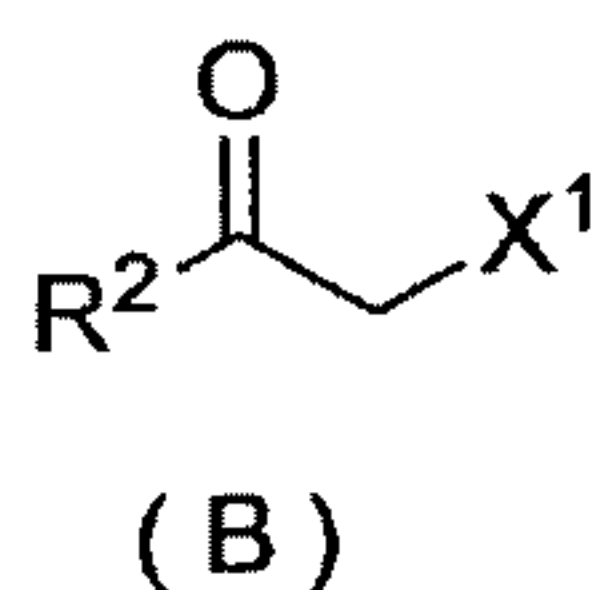
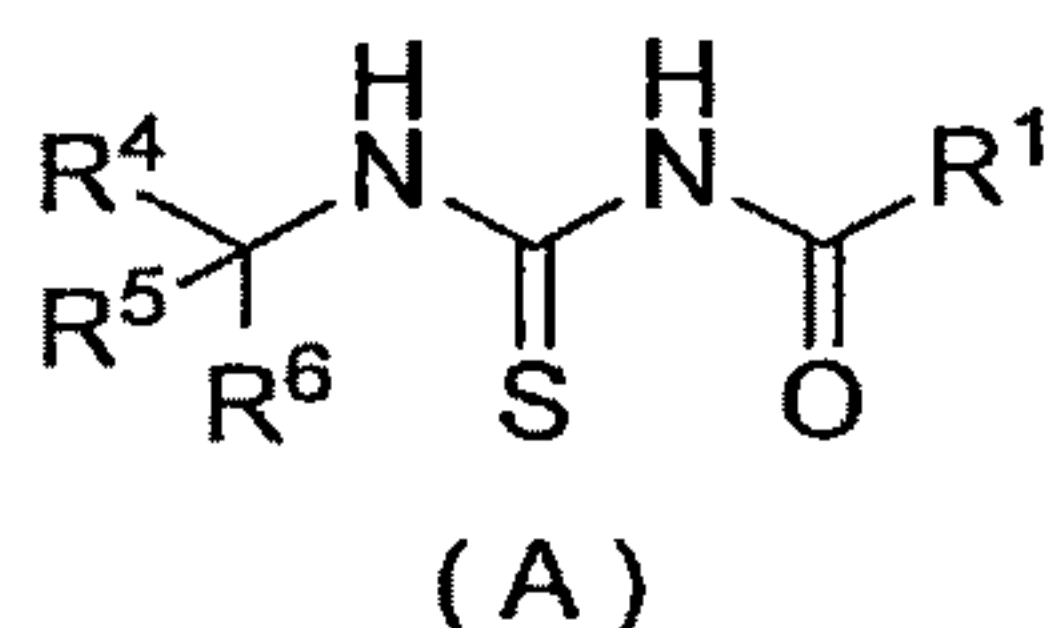
申請專利範圍項數：14 項 圖式數：3 共 49 頁

(54)名稱

噻唑衍生物的製造方法

(57)摘要

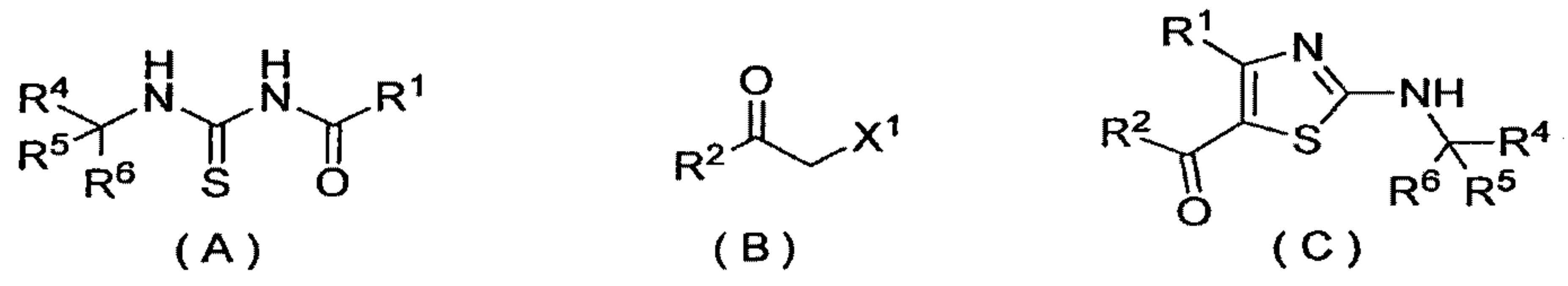
本發明提供一種以式(I)表示之噻唑衍生物的製造方法，該噻唑衍生物具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用且可用作例如帕金森氏症、睡眠障礙、對類鴉片之止痛抗性、偏頭痛、運動障礙、憂鬱、焦慮症等之治療劑。本發明亦提供以式(C)表示之化合物的製造方法，該方法包括(i)使以式(A)表示之化合物與以式(B)表示之化合物等反應的步驟：



(其中 R¹ 表示呋喃基，R⁴、R⁵ 及 R⁶ 係相同或不同且各表示低碳烷基或芳基，R² 表示吡啶基或四氫吡喃基，且 X¹ 表示鹵素)。

Provided is a production method of a thiazole derivative represented by the formula (I), which has an adenosine A_{2A} receptor antagonistic action and is useful as a therapeutic agent for, for example, Parkinson's disease, sleep disorder, analgesic resistance to opioid, migraine, movement disorder, depression, anxiety disorder and the like. Also provided is a production method of a compound represented by the formula (C),

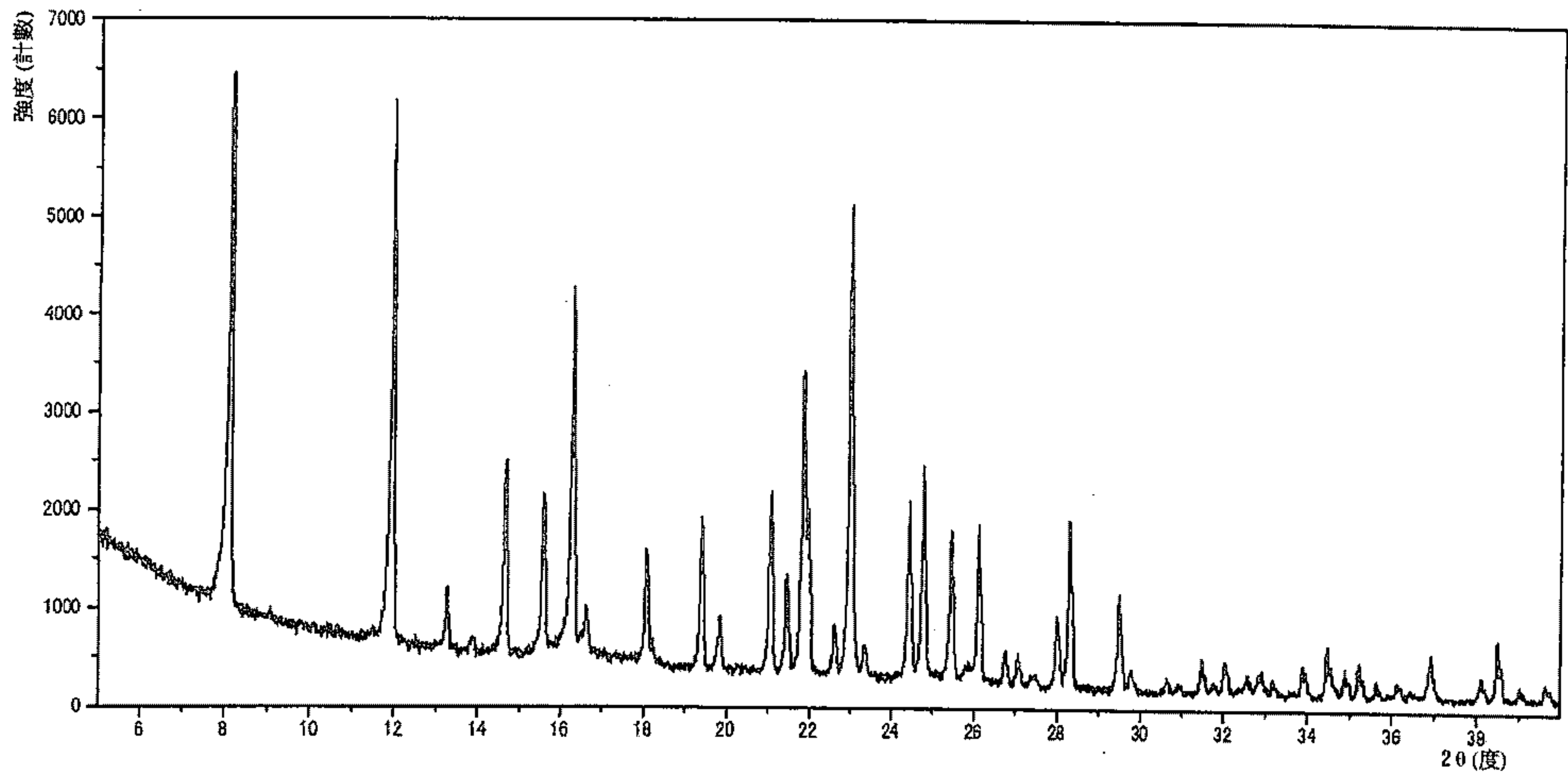
which contains (i) a step of reacting a compound represented by the formula (A) and a compound represented by the formula (B), and the like:



(wherein R¹ represents furyl, R⁴, R⁵ and R⁶ are the same or different and each represents lower alkyl or aryl, R² represents pyridyl or tetrahydropyranyl, and X¹ represents halogen).

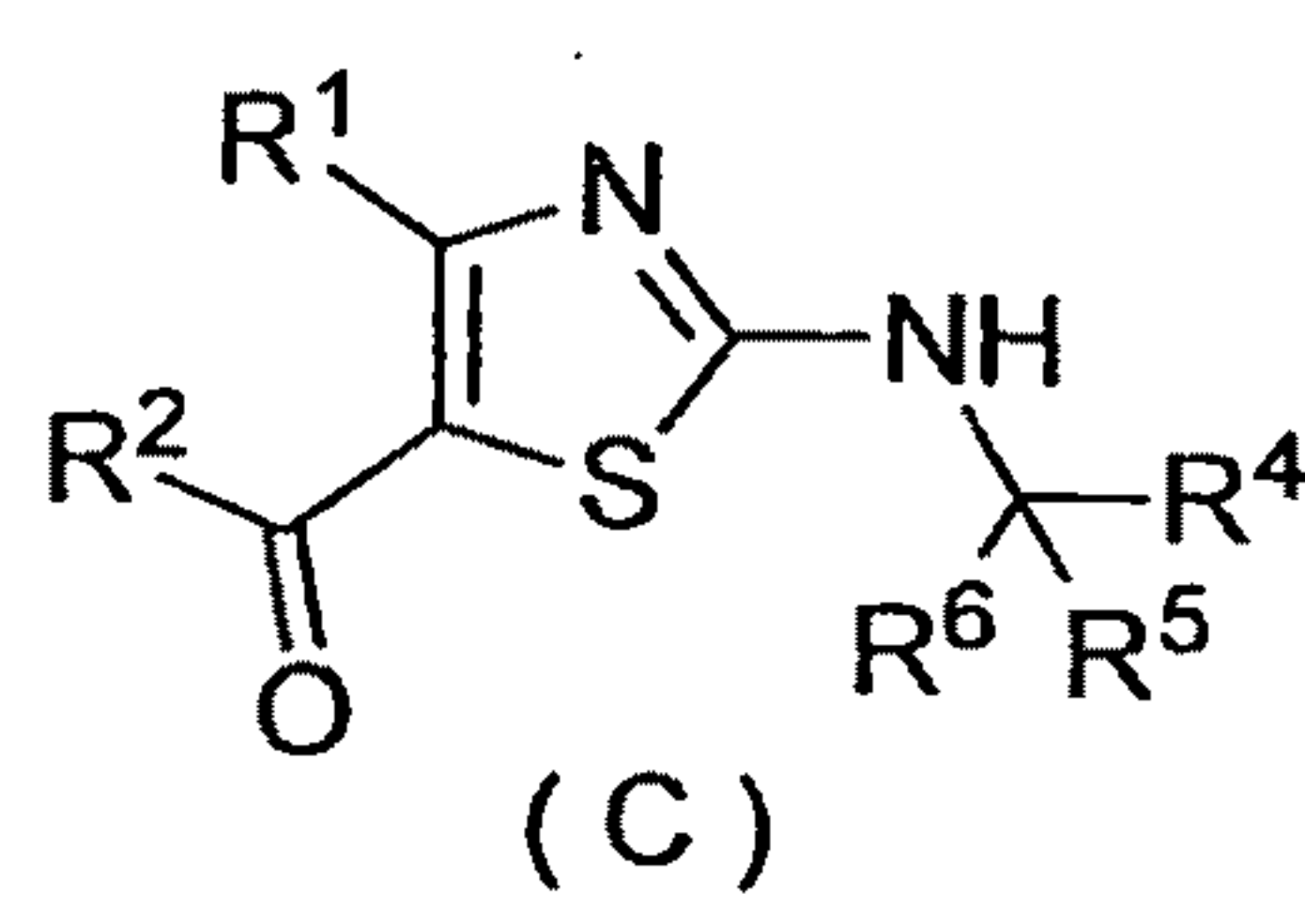
指定代表圖：

圖 1



特徵化學式：

式(C)



發明摘要

※申請案號：105100553

※申請日：105 年 01 月 08 日

※IPC 分類：

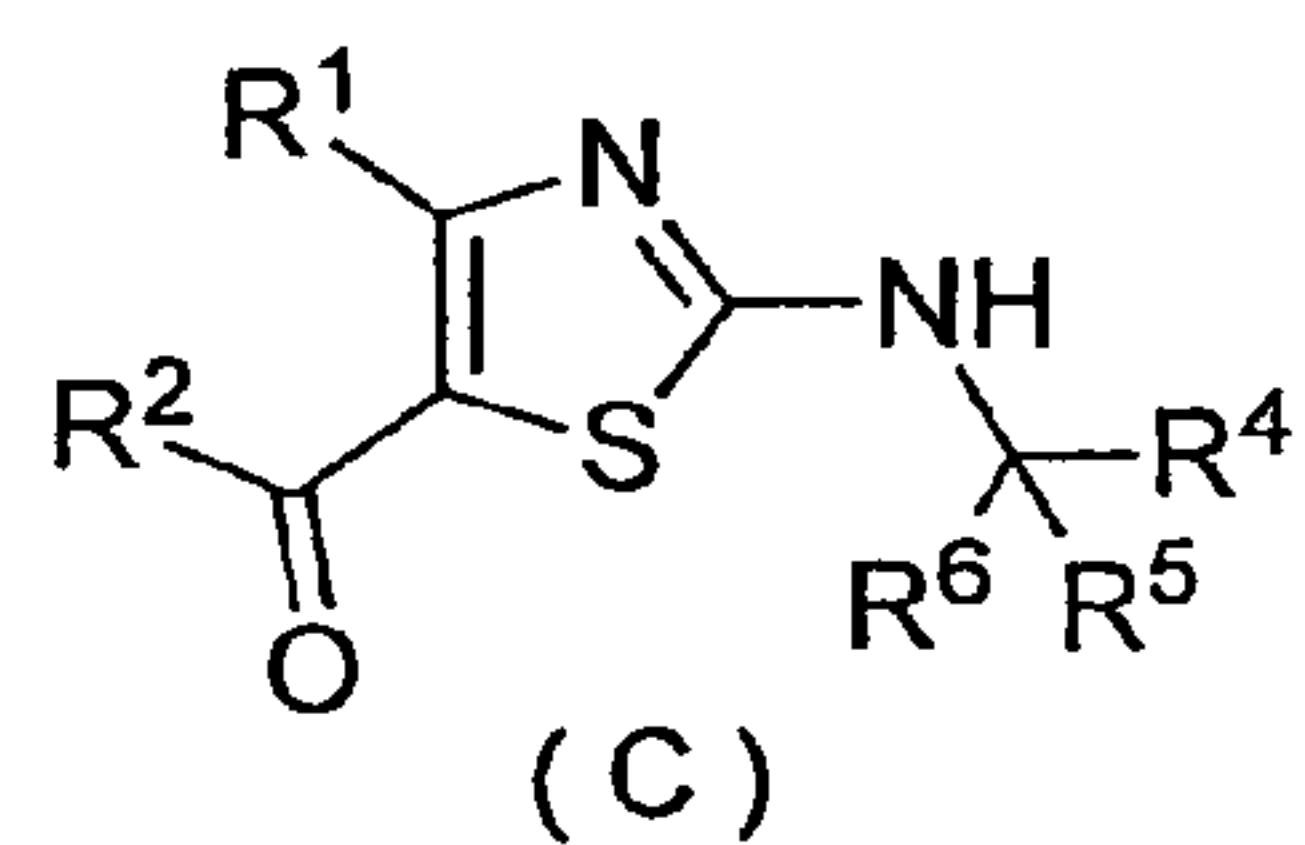
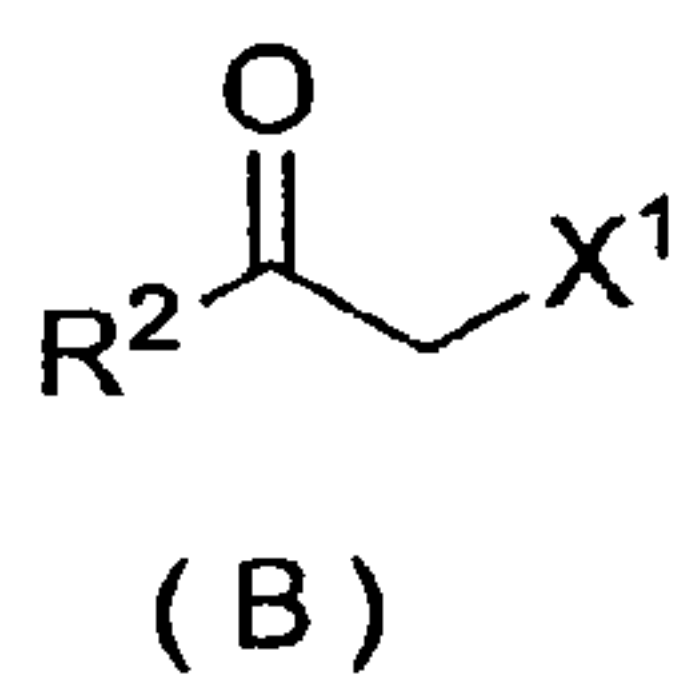
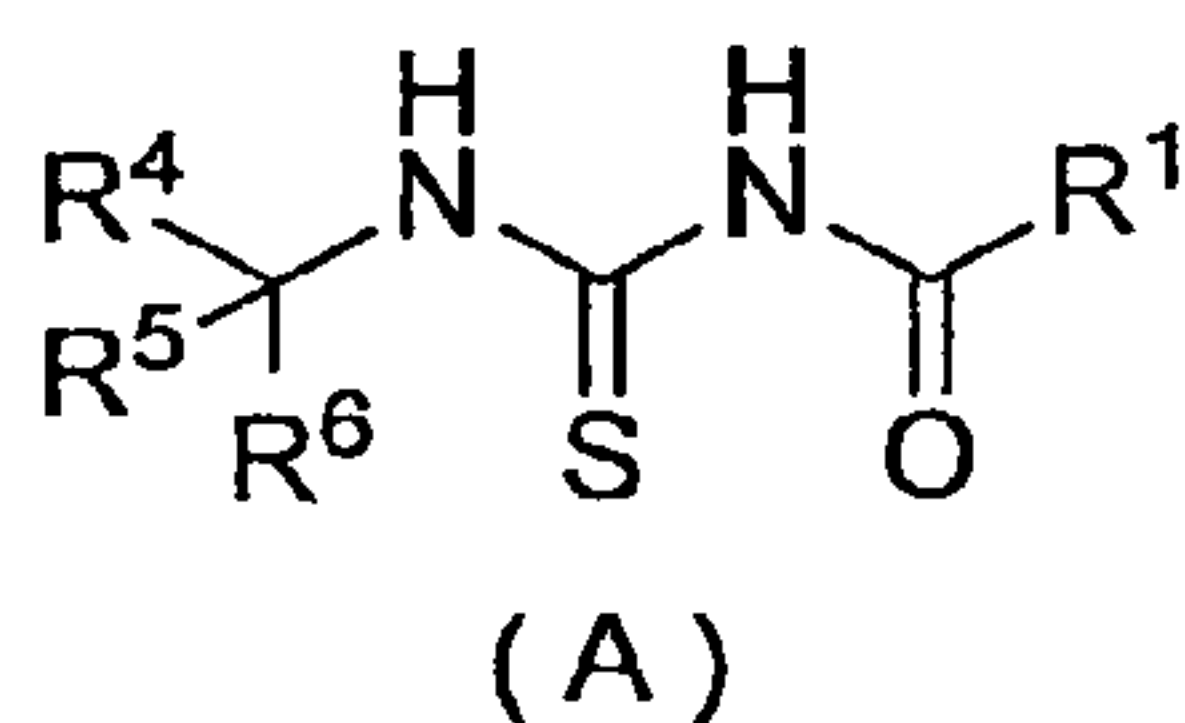
【發明名稱】(中文/英文)

噻唑衍生物的製造方法

Production method of thiazole derivative

【中文】

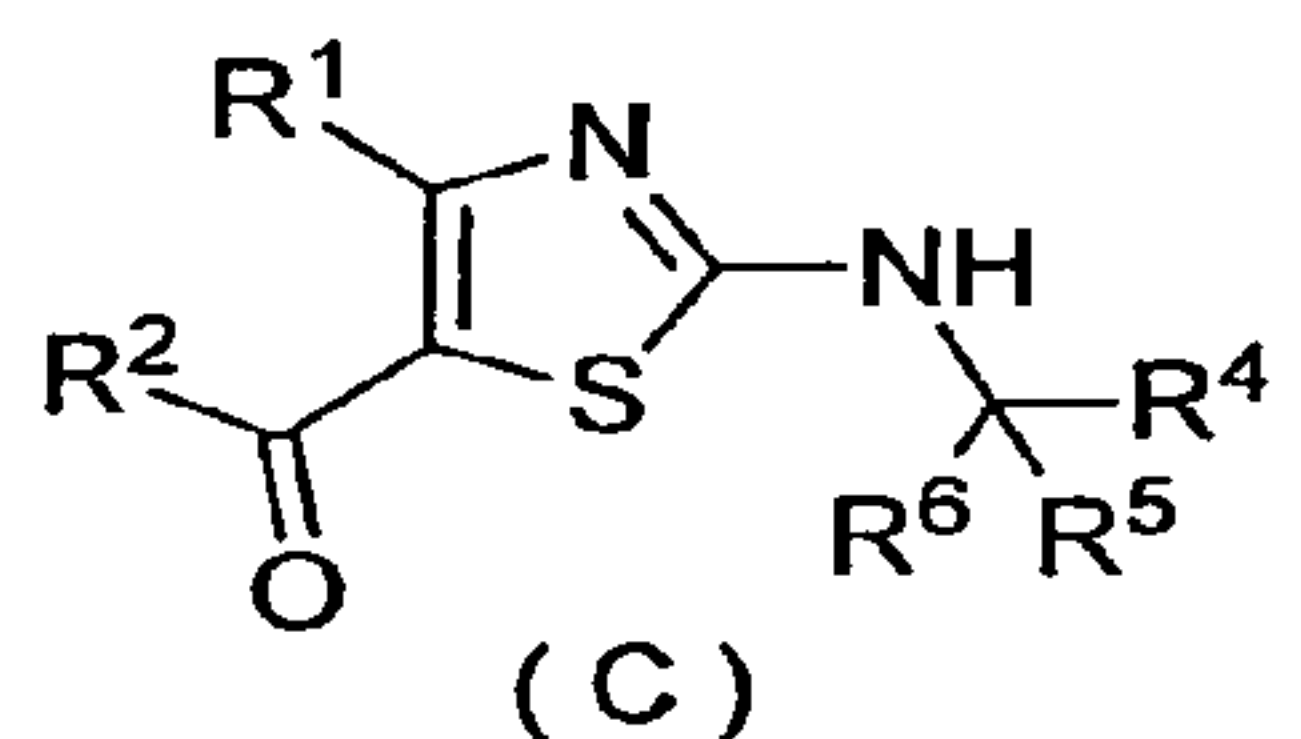
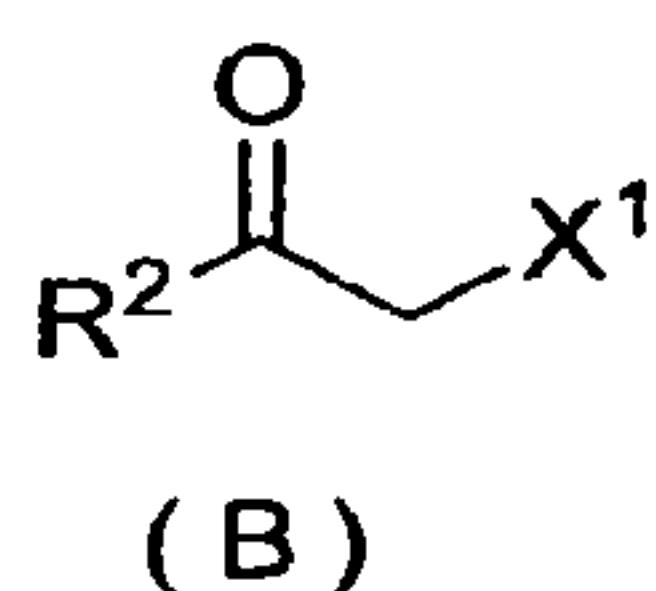
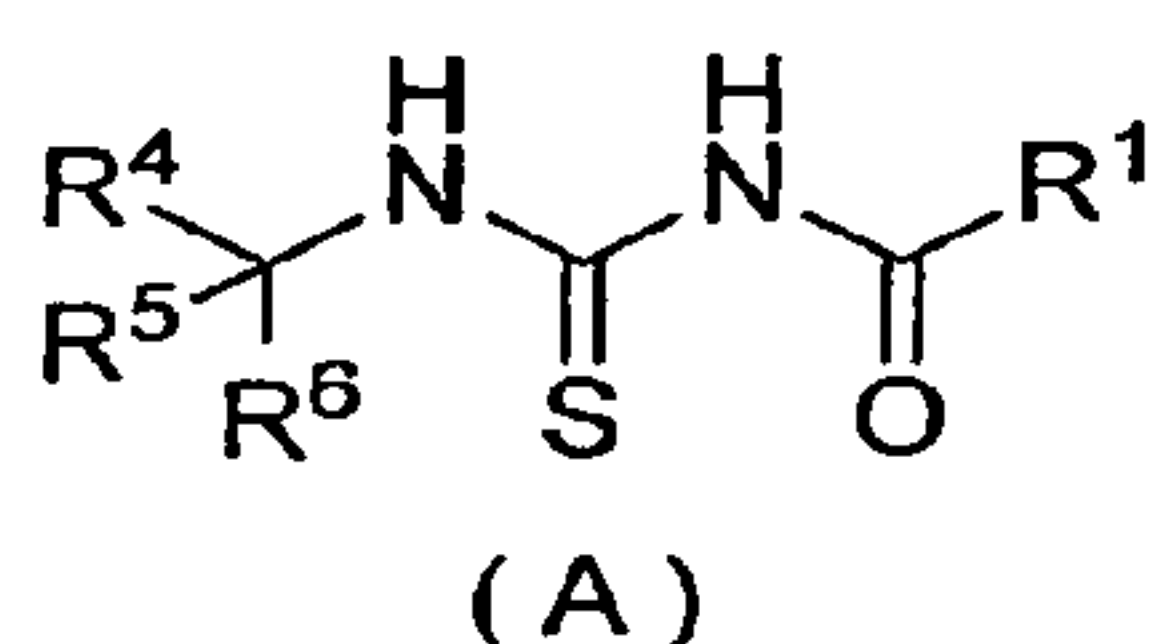
本發明提供一種以式 (I) 表示之噻唑衍生物的製造方法，該噻唑衍生物具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用且可用作例如帕金森氏症、睡眠障礙、對類鴉片之止痛抗性、偏頭痛、運動障礙、憂鬱、焦慮症等之治療劑。本發明亦提供以式 (C) 表示之化合物的製造方法，該方法包括 (i) 使以式 (A) 表示之化合物與以式 (B) 表示之化合物等反應的步驟：



(其中 R¹ 表示呋喃基，R⁴、R⁵ 及 R⁶ 係相同或不同且各表示低碳烷基或芳基，R² 表示吡啶基或四氫吡喃基，且 X¹ 表示鹵素)。

【英文】

Provided is a production method of a thiazole derivative represented by the formula (I), which has an adenosine A_{2A} receptor antagonistic action and is useful as a therapeutic agent for, for example, Parkinson's disease, sleep disorder, analgesic resistance to opioid, migraine, movement disorder, depression, anxiety disorder and the like. Also provided is a production method of a compound represented by the formula (C), which contains (i) a step of reacting a compound represented by the formula (A) and a compound represented by the formula (B), and the like:



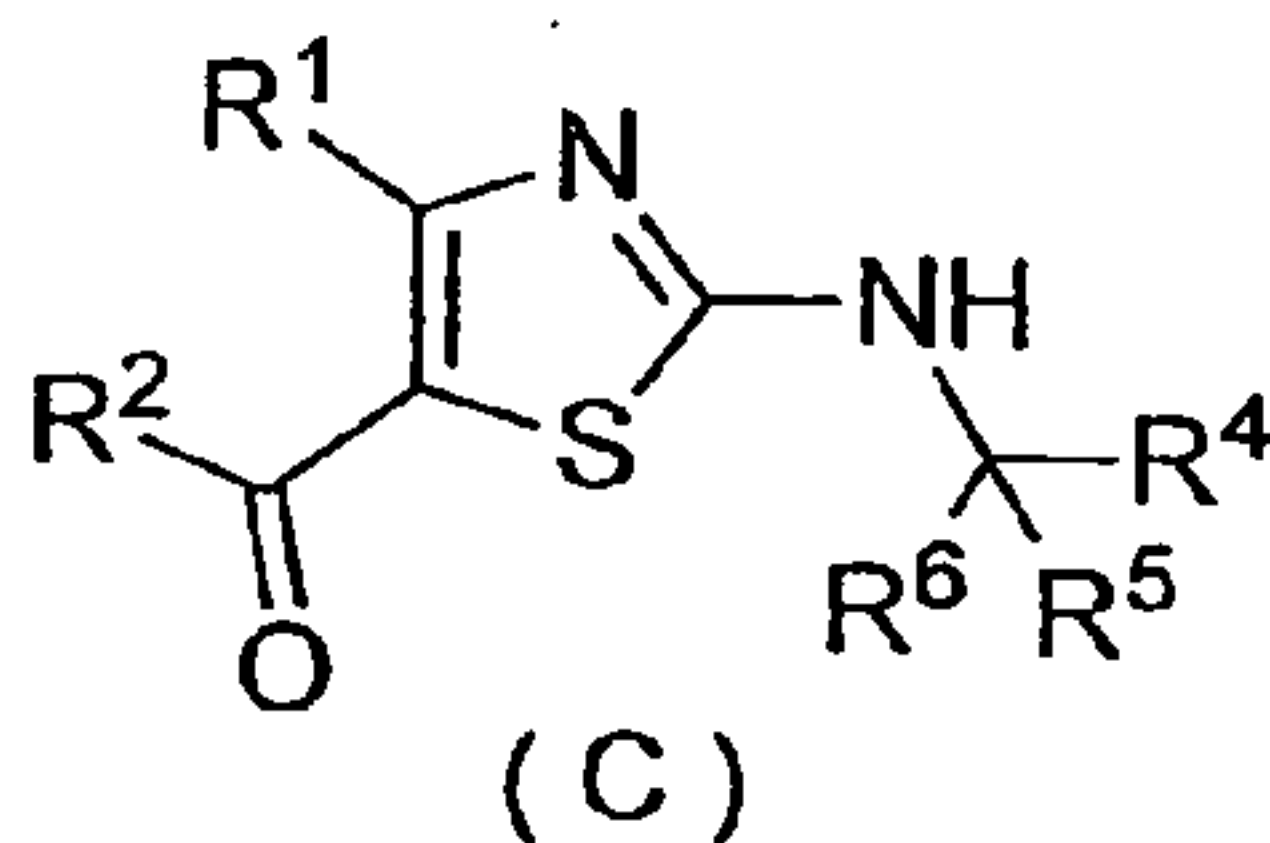
(wherein R¹ represents furyl, R⁴, R⁵ and R⁶ are the same or different and each represents lower alkyl or aryl, R² represents pyridyl or tetrahydropyranyl, and X¹ represents halogen).

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式(C)



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

噻唑衍生物的製造方法

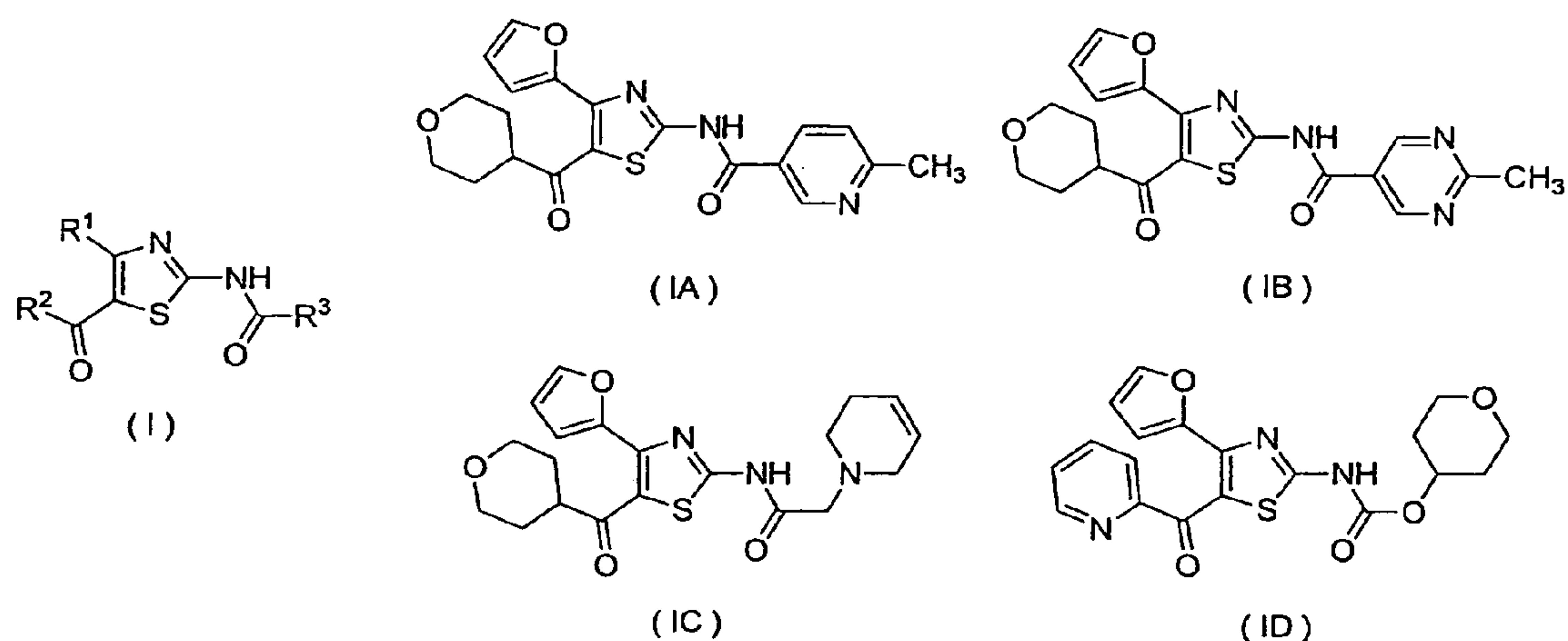
Production method of thiazole derivative

【技術領域】

本發明關於可用作腺苷 A_{2A} 受體拮抗劑之噻唑衍生物、該噻唑衍生物或其一水合物之晶體等的製造方法。

【先前技術】

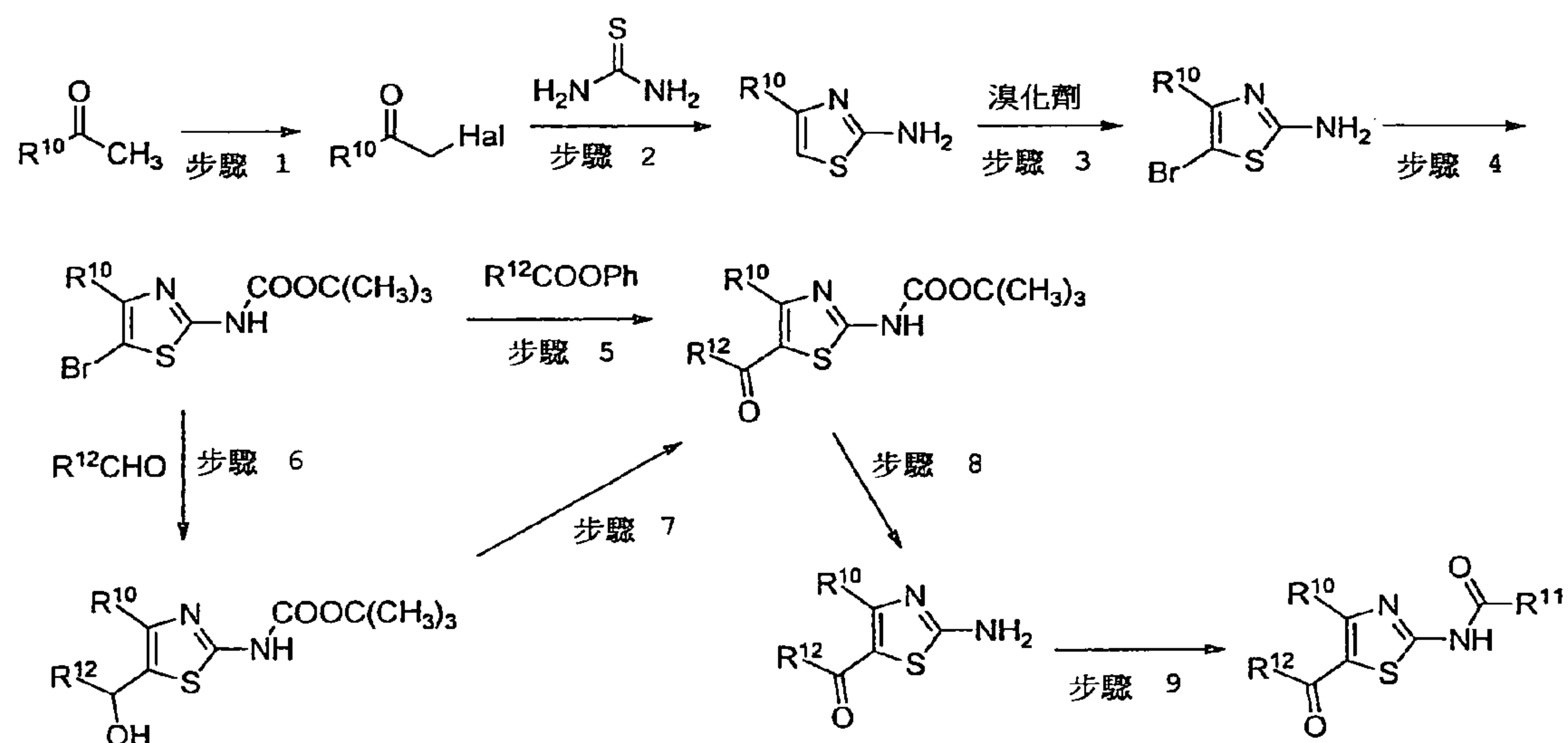
已知以下式 (I) 表示之噻唑衍生物或其藥學上可接受之鹽具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用，且可用作例如帕金森氏症的治療藥物（見專利文件 1 及 2）。此外，已知可用作睡眠障礙、對類鴉片之止痛抗性、偏頭痛、運動障礙、憂鬱、焦慮症等之治療劑的噻唑衍生物（見專利文件 3、4、5、6、7 及 8）。作為該等噻唑衍生物，尤其已知以下式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID) 等表示之化合物（見專利文件 1、3、4、5、6、7 及 8）。



(其中 R^1 表示呋喃基， R^2 表示吡啶基或四氫吡喃基， R^3 表示芳基、芳烷基、芳族雜環基、芳族雜環烷基、脂族雜環基、或四氫吡喃氧基，或者經 1 至 3 個選自由下列所組成之群組的取代基取代的該等基團：鹵素；隨意地經低碳烷氧基或嗎啉基取代的低碳烷基；低碳烷氧基；低碳烷醯基；及乙烯基)。

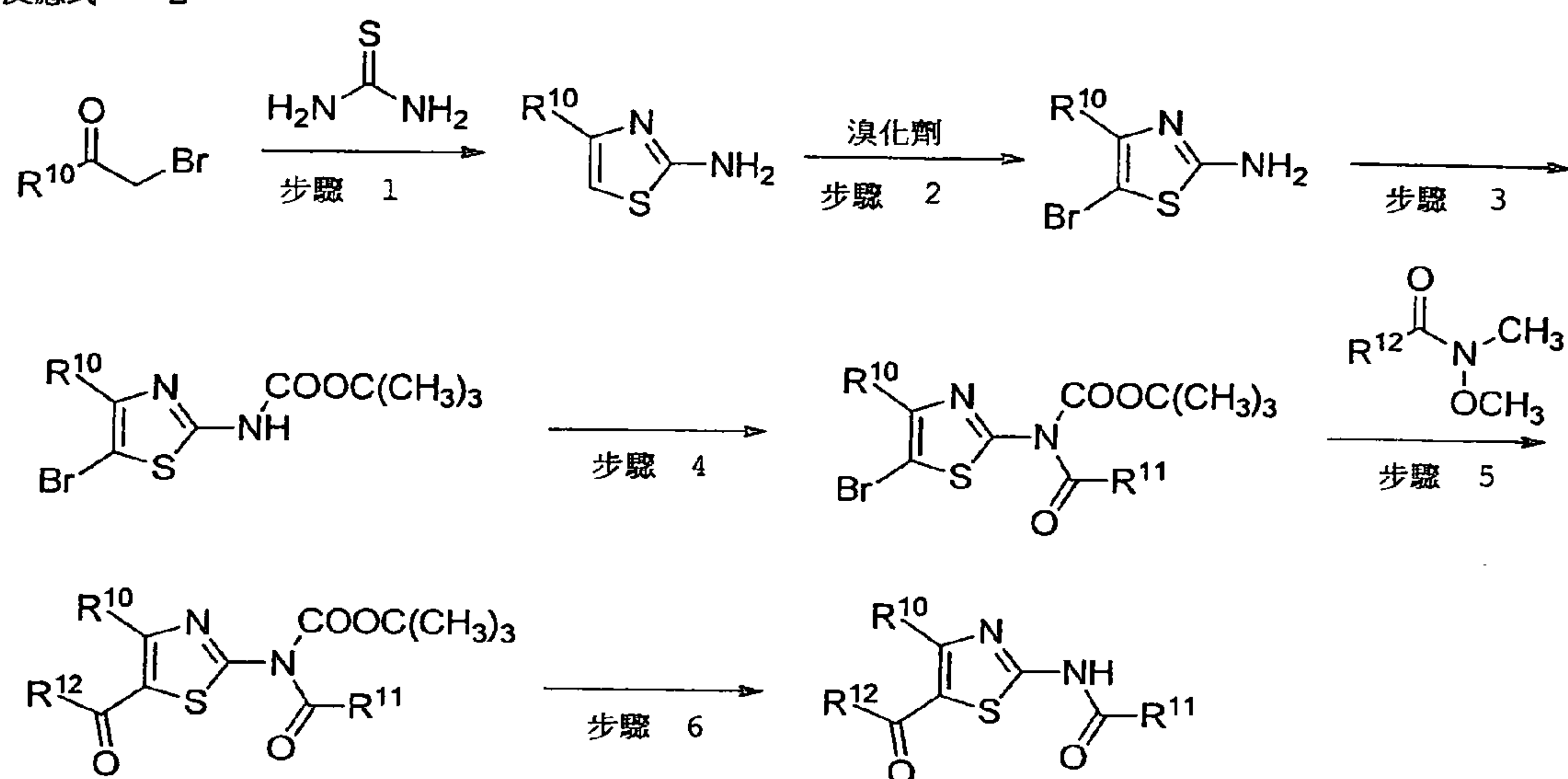
作為該等噻唑衍生物之製造方法，已知下列三種製造方法（反應式 1 至 3）（見專利文件 1）。

反應式 1



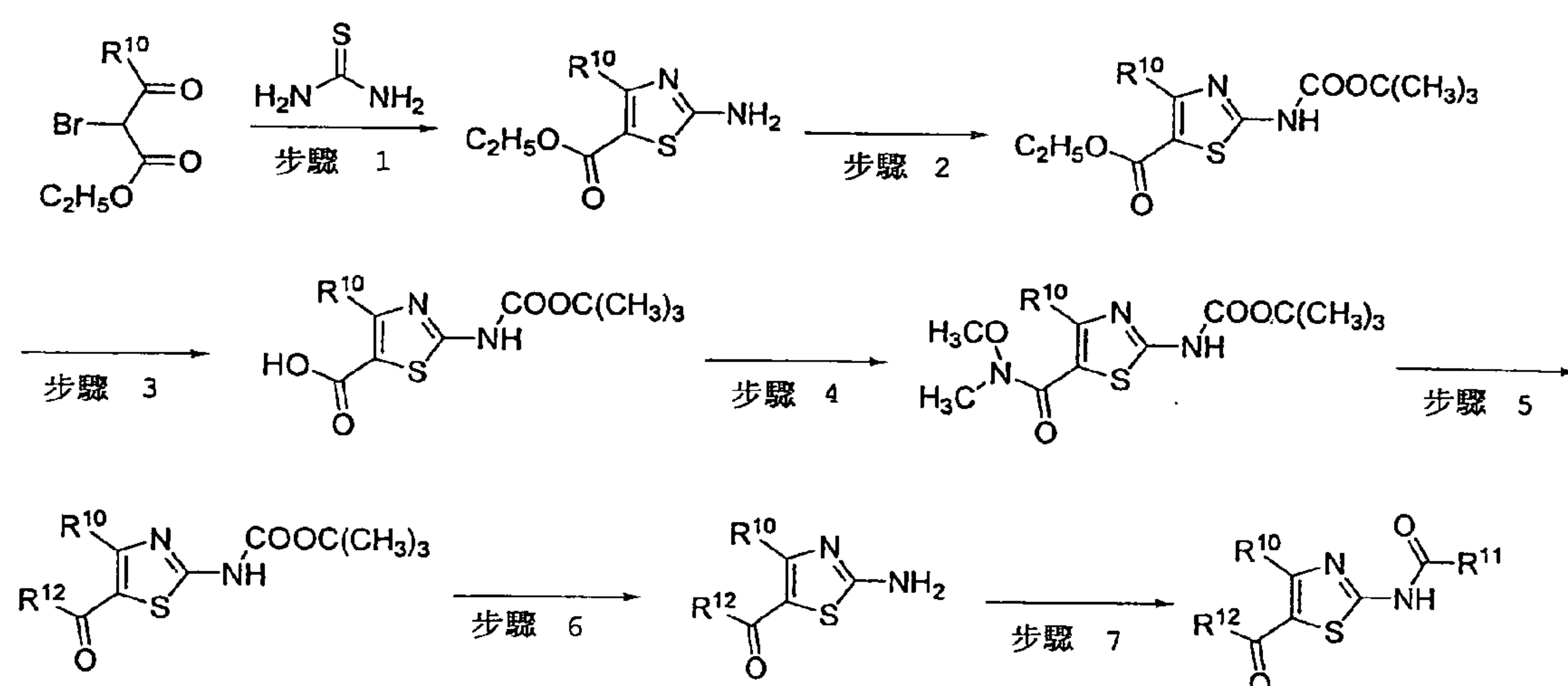
(其中 R^{10} 表示呋喃基等, Hal 表示鹵素, Ph 表示苯基, R^{12} 表示如前文之 R^2 的定義等, 及 R^{11} 表如前文之 R^3 的定義等)。

反應式 2



(其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 各如前文定義)。

反應式 3



(其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 各如前文定義)。

除上述之外, 亦已知, 例如, 包括令 α -鹵甲基酮和

N-（胺基亞甲基）硫脲衍生物反應之方法（見非專利文件 1 至 4）、包括令 α -鹵甲基酮和 N-醯基-硫脲衍生物反應之方法（見非專利文件 3 至 6）等。

更特別的是，以上述之式（IA）、（IB）、（IC）及（ID）表示的化合物係描述於專利文件 1 中作為實施例 504、508、557 及 253。

文件列表

專利文件

專利文件 1：WO 2005/063743

專利文件 2：WO 2006/137527

專利文件 3：WO 2007/015528

專利文件 4：WO 2009/145289

專利文件 5：WO 2010/010908

專利文件 6：WO 2010/126082

專利文件 7：WO 2011/027805

專利文件 8：WO 2011/027806

非專利文件

非專利文件 1：Indian Journal of Chemistry，1970，第 8 卷，第 1145 頁

非專利文件 2：Indian Journal of Chemistry，1978，第 16B 卷，第 749 頁

非專利文件 3：Journal of Chemical Society，Perkin Transactions I，1979，第 1762 頁

非專利文件 4：Journal of Chemical Society，Perkin

Transactions I, 1987, 第 1153 頁

非專利文件 5: Zeitschrift für Chemie, 1974, 第 14 卷, 第 470 頁

非專利文件 6: Indian Journal of Chemistry, 1986, 第 25B 卷, 第 446 頁

【發明內容】

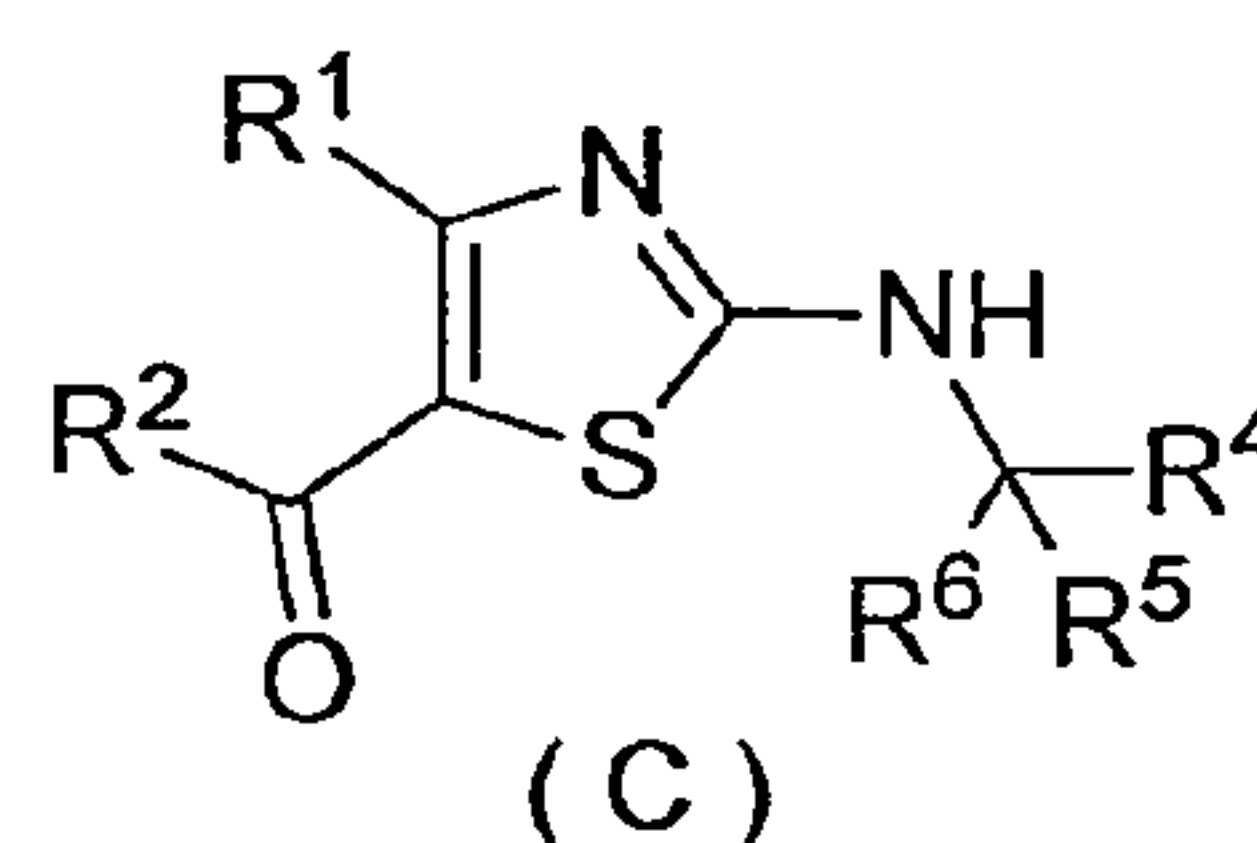
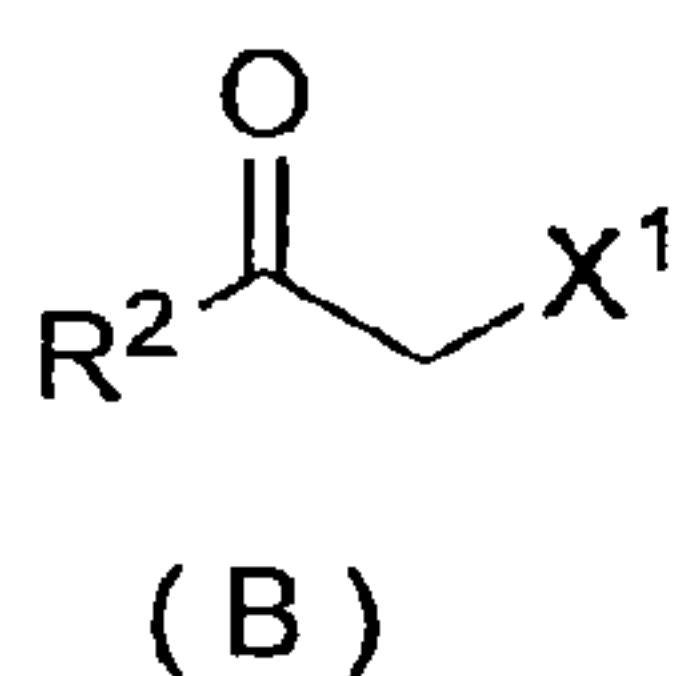
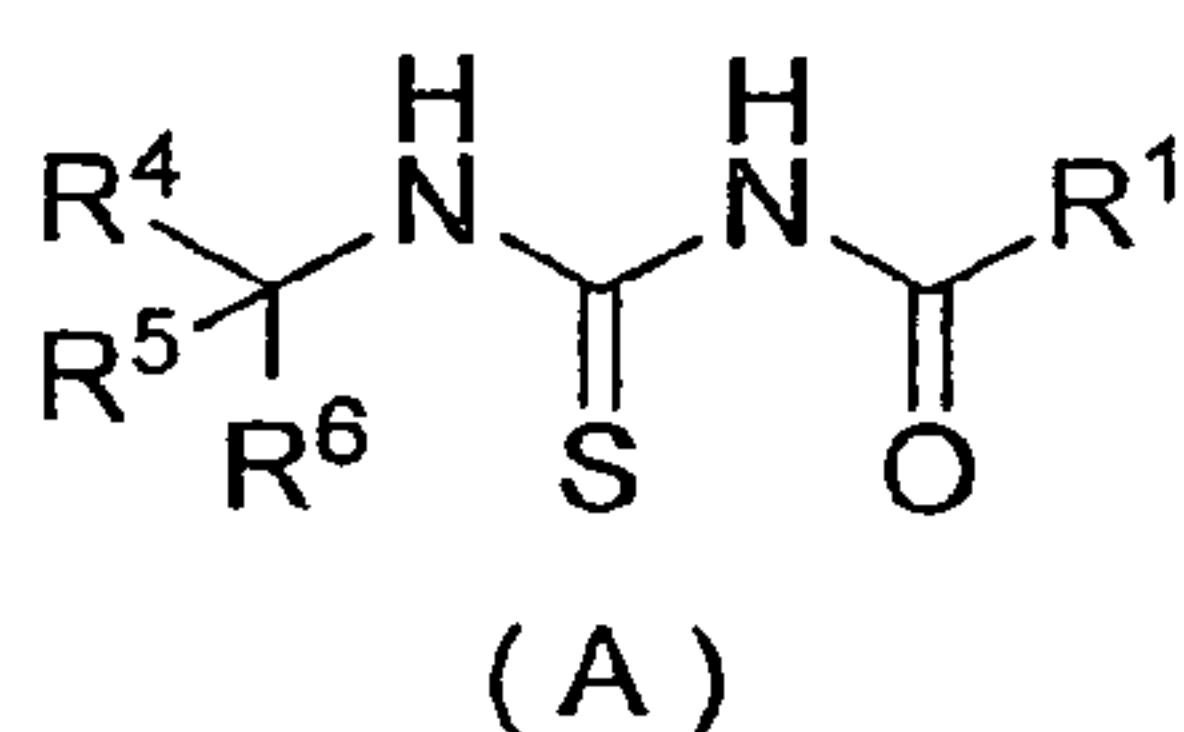
本發明欲解決之問題

本發明目的係提供以式 (I) 表示之化合物的工業製造方法, 該化合物具有腺苷 A_{2A} 且可用作例如帕金森氏症、睡眠障礙、對類鴉片之止痛抗性、偏頭痛、運動障礙、憂鬱、焦慮症等之治療劑。又, 該目的包括提供以式 (IA) 表示之化合物或其一水合物的晶體, 及其製造方法等。

解決問題之方法

本發明關於下列 (1) 至 (31)。

(1) 一種以式 (C) 表示之化合物的製造方法, 其包括 (i) 使以式 (A) 表示之化合物與以式 (B) 表示之化合物反應的步驟:



(其中 R^1 表示呋喃基, R^4 、 R^5 及 R^6 係相同或不同且 S

各表示低碳烷基或芳基， R^2 表示吡啶基或四氫吡喃基，且 X^1 表示鹵素）。

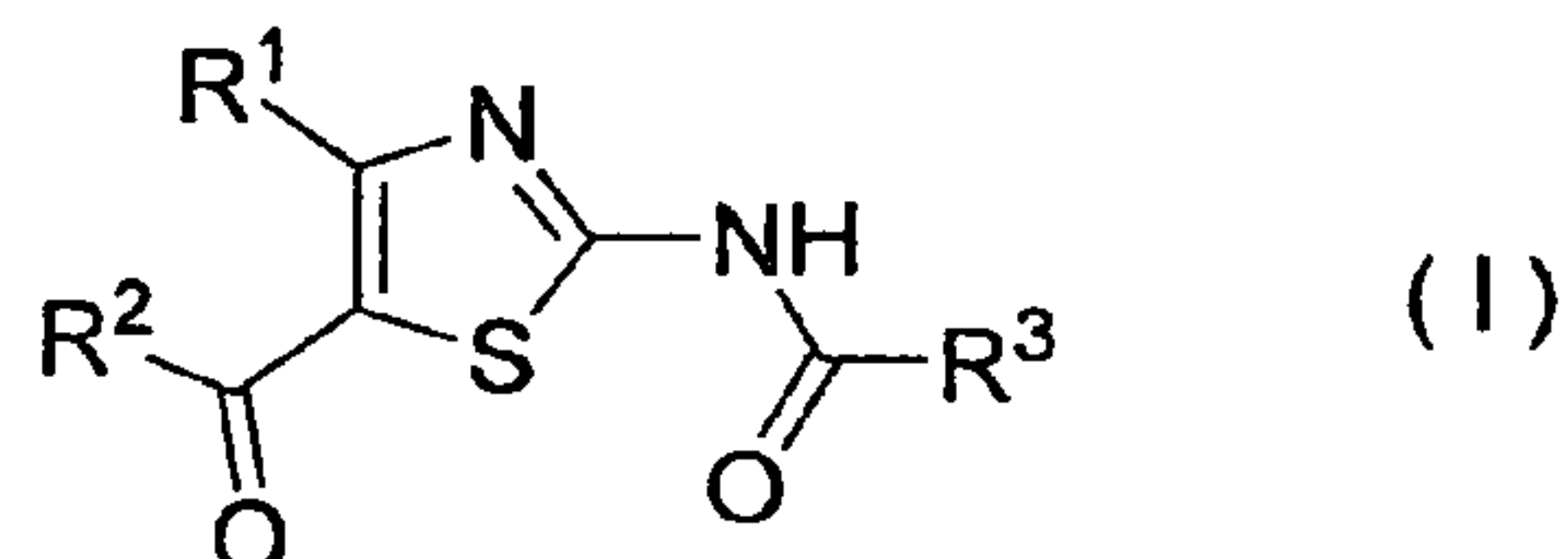
（2）如（1）之製造方法，其中 X^1 為氯原子、溴原子或碘原子。

（3）如（1）之製造方法，其中 X^1 為溴原子。

（4）如（1）至（3）中任一者之製造方法，其中 R^4 、 R^5 及 R^6 各為甲基。

（5）如（1）至（4）中任一者之製造方法，其中 R^1 為 2-呋喃基。

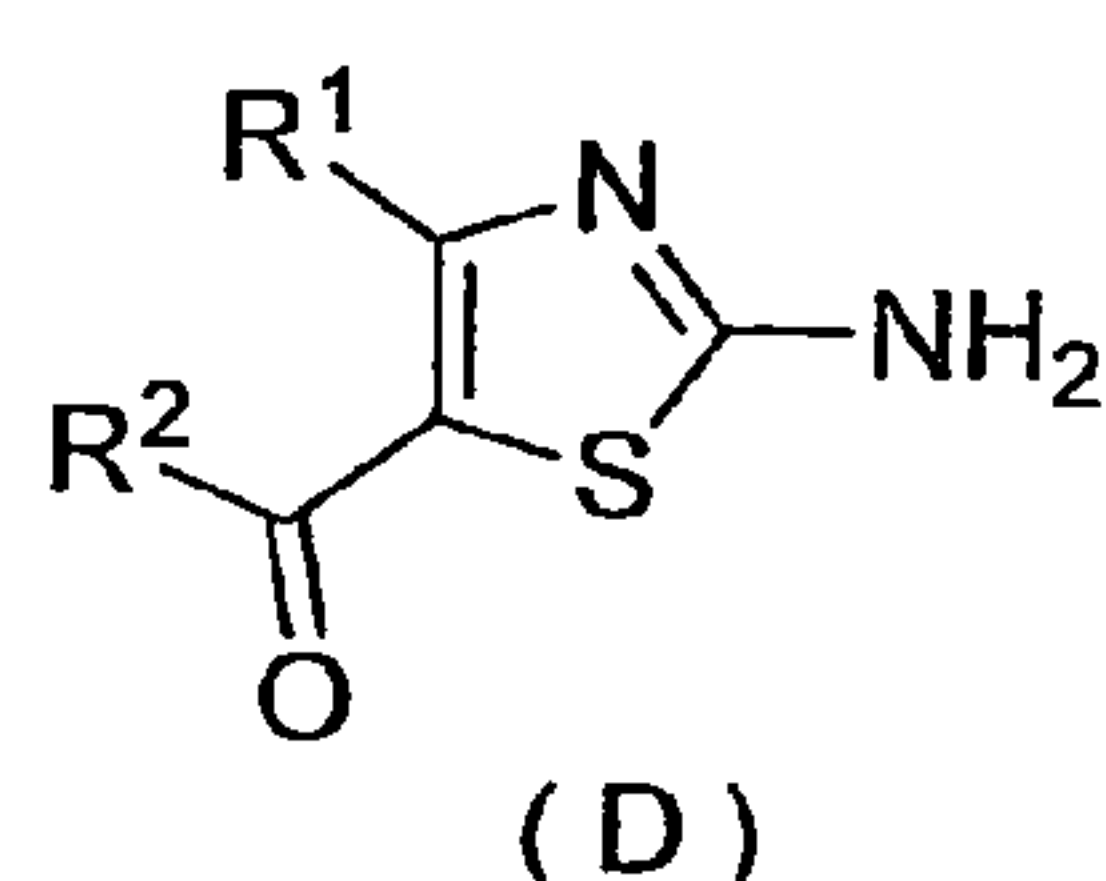
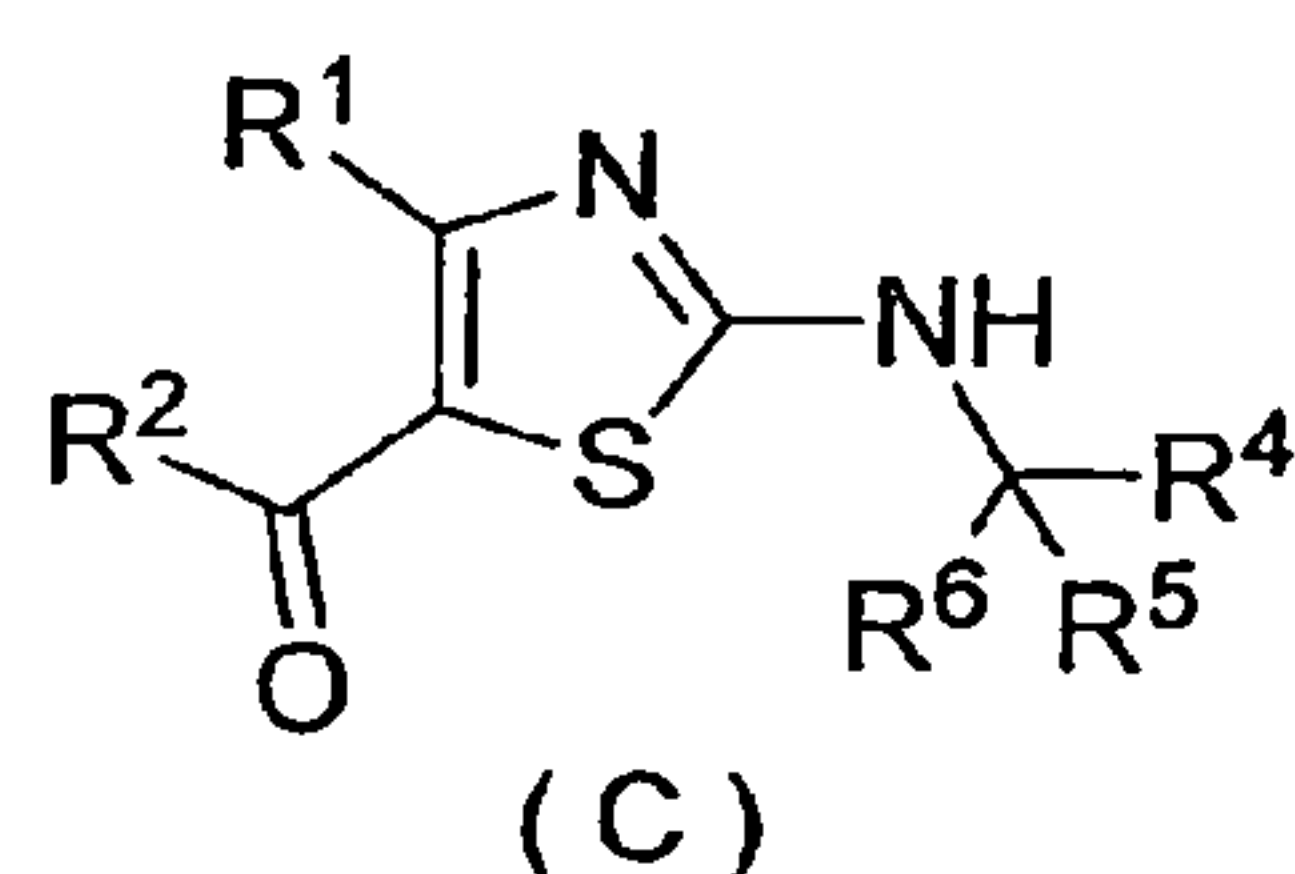
（6）一種以式（I）表示之化合物的製造方法，其包括如（1）至（5）中任一者之步驟：



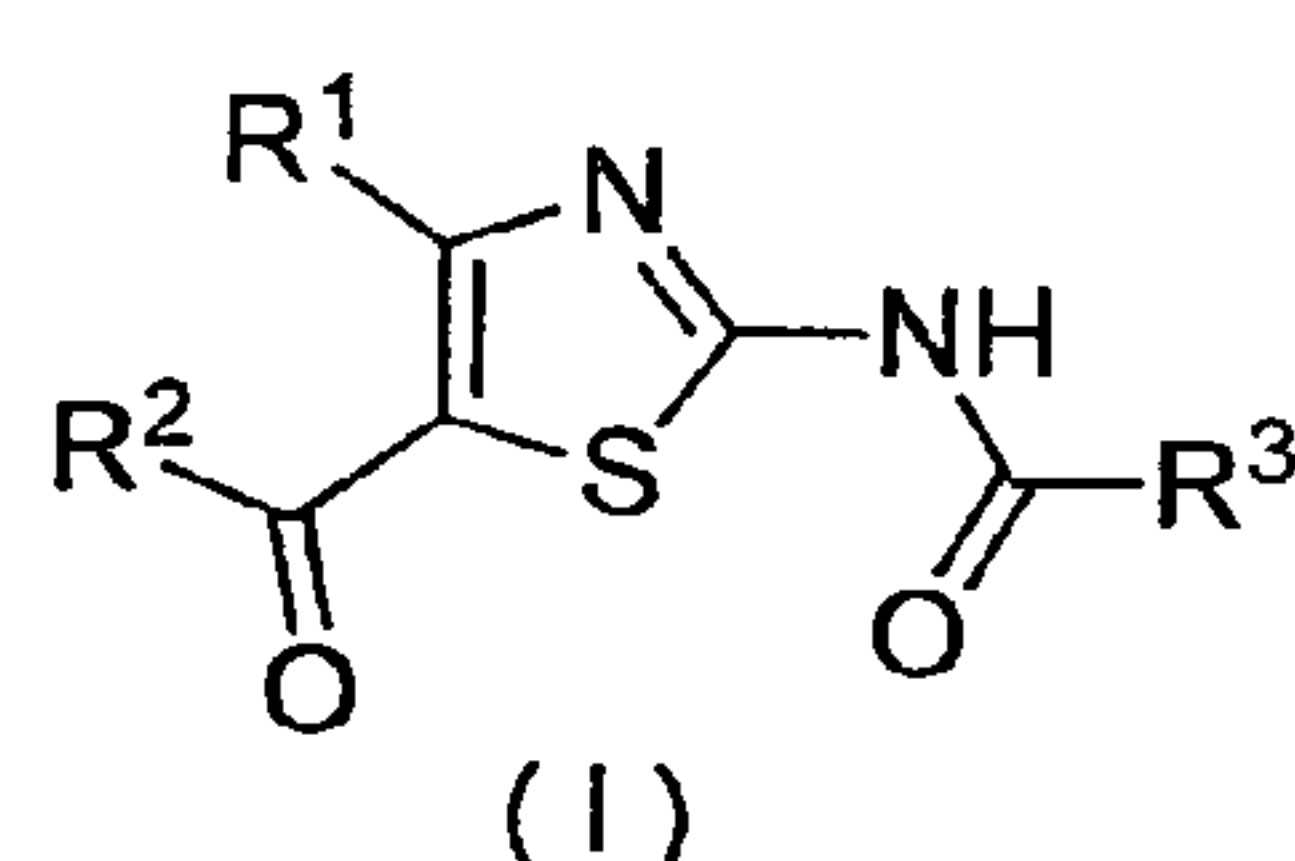
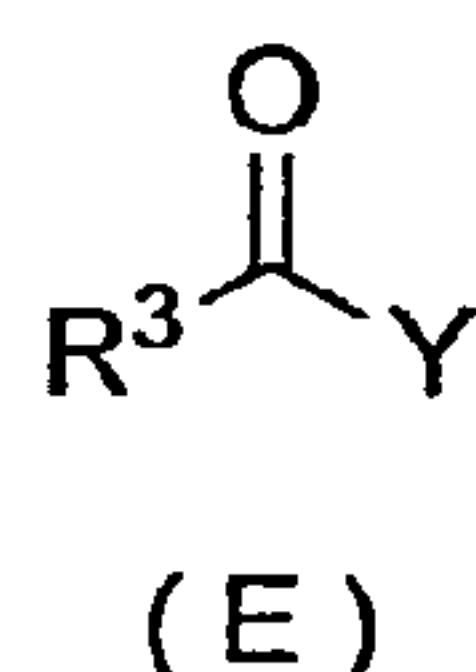
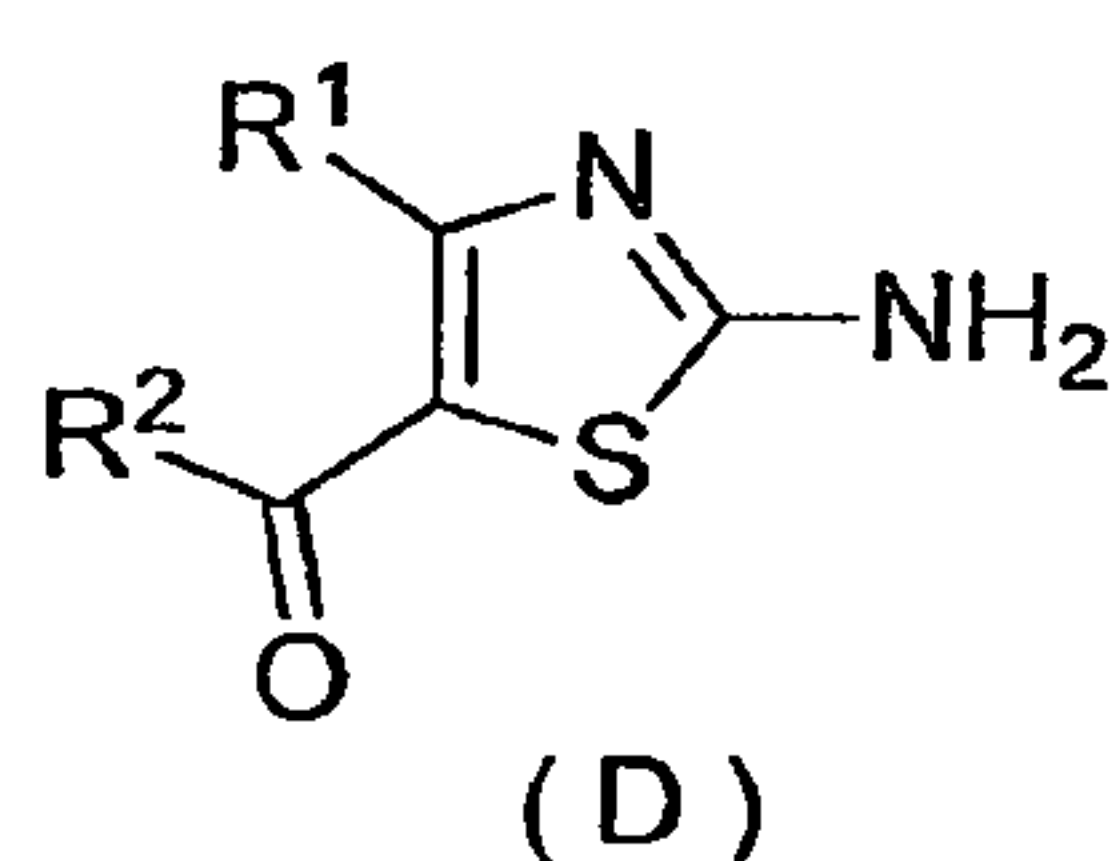
（其中 R^1 及 R^2 各如前文定義， R^3 表示芳基、芳烷基、芳族雜環基、芳族雜環烷基、脂族雜環基、或四氫吡喃氧基，或者經 1 至 3 個選自由下列所組成之群組的取代基取代的該等基團：鹵素；隨意地經低碳烷氧基或嗎啉基取代的低碳烷基；低碳烷氧基；低碳烷醯基；及乙烯基）。

（7）如（6）之製造方法，其另外包括

（ii）藉由使用酸處理以式（C）表示之化合物而獲得以式（D）表示之化合物的步驟：



(其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各如前文定義)，以及
(iii) 藉由使以式 (D) 表示之化合物與以式 (E) 表示之化合物反應而獲得以式 (I) 表示之化合物的步驟：



(其中 Y 表示鹵素或羥基，且 R^1 、 R^2 及 R^3 各如前文定義)。

(8) 如 (7) 之製造方法，其中步驟 (ii) 中之該酸為氫氯酸或三氟乙酸。

(9) 如 (7) 或 (8) 之製造方法，其中 Y 為羥基。

(10) 如 (9) 之製造方法，其中步驟 (iii) 中之該反應係在 1,3-二環己基碳二亞胺 (DCC)、1-乙基-3-(3-二甲胺丙基) 碳二亞胺鹽酸鹽 (EDC)、1,1'-羰基二咪唑 (CDI) 或丙基膦酸酐 (T3P) 之存在下進行。

(11) 如 (9) 之製造方法，其中步驟 (iii) 中之該反應係在 CDI 之存在下進行。

(12) 如 (1) 至 (11) 中任一者之製造方法，其中

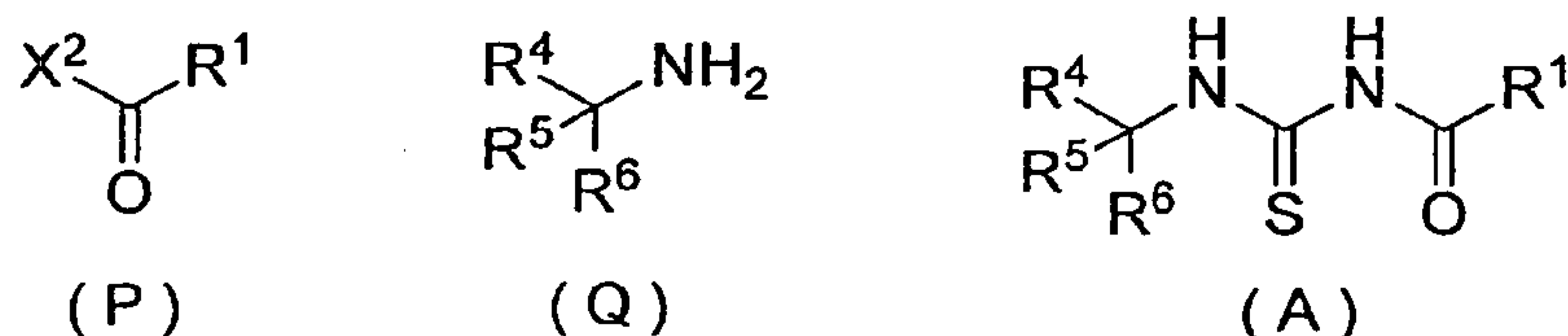
R^2 為 4-四氫哌喃基。

(13) 如 (6) 至 (12) 中任一者之製造方法，其中 R^3 為 2-甲基吡啶-5-基、2-甲基嘧啶-5-基、5,6-二氫-2H-吡啶基甲基或 4-四氫哌喃氧基。

(14) 如 (6) 至 (12) 中任一者之製造方法，其中 R^3 為 2-甲基吡啶-5-基。

(15) 如 (6) 至 (11) 中任一者之製造方法，其中 R^1 為 2-呋喃基， R^2 為 4-四氫哌喃基，且 R^3 為 2-甲基吡啶-5-基。

(16) 一種以式 (A) 表示之化合物的製造方法，其包括使以式 (P) 表示之化合物、以式 (Q) 表示之化合物及硫氰酸鹽反應的步驟：



(其中 X^2 表示鹵素，且 R^1 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各如前文定義)。

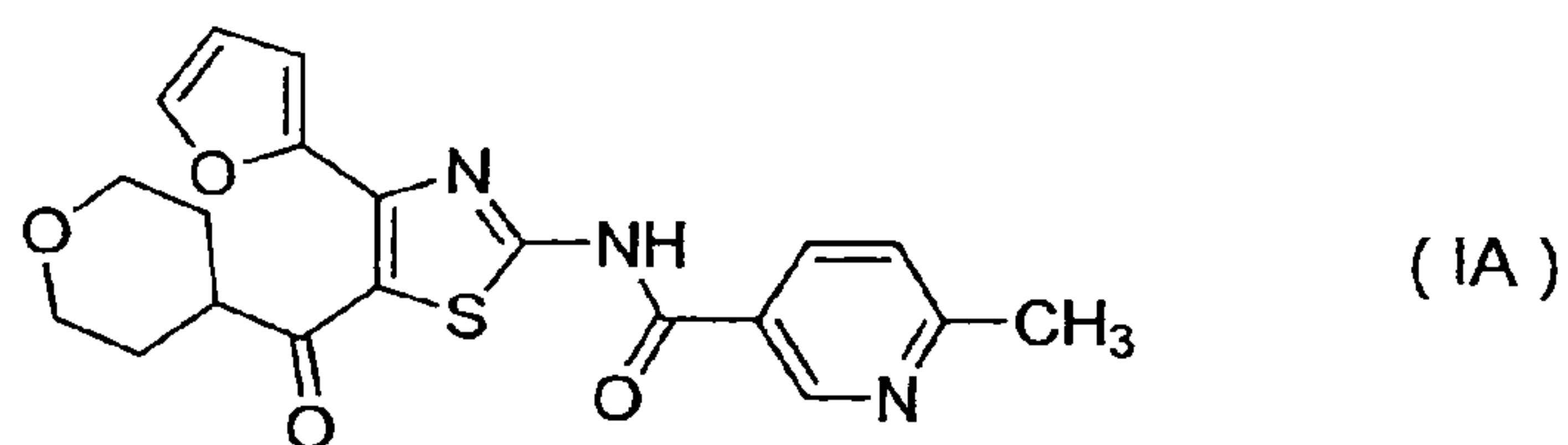
(17) 如 (16) 之製造方法，其中該硫氰酸鹽為硫氰酸鈉或硫氰酸鉀。

(18) 如 (16) 或 (17) 之製造方法，其中 R^1 為 2-呋喃基，且 R^4 、 R^5 及 R^6 各為甲基。

(19) 如 (16) 至 (18) 中任一者之製造方法，其中該反應係在四氫呋喃 (THF) 中進行。

(20) 一種以式 (IA) 表示之化合物的晶體，其中該

化合物為一水合物：

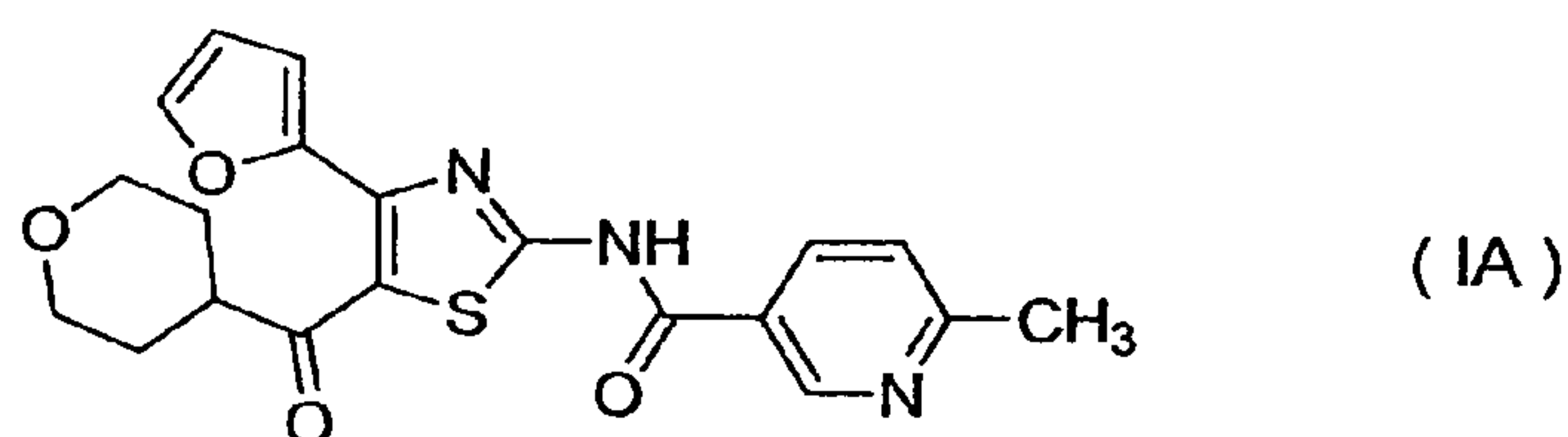


(21) 如 (20) 之晶體，藉由粉末 X 射線繞射測定時其峰在繞射角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 為 8.1° 及 12.0° 處。

(22) 如 (20) 或 (21) 之晶體，藉由粉末 X 射線繞射測定時其峰在繞射角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 為 16.3° 、 21.8° 及 23.0° 處。

(23) 如 (20) - (22) 中任一者之晶體，藉由粉末 X 射線繞射測定時其峰在繞射角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 為 14.7° 、 21.1° 、 24.4° 、 24.7° 及 28.3° 處。

(24) 一種以式 (IA) 表示之化合物的晶體，其中該化合物為酞：



(25) 如 (24) 之晶體，藉由粉末 X 射線繞射測定時其峰在繞射角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 為 8.3° 及 19.1° 處。

(26) 如 (24) 或 (25) 之晶體，藉由粉末 X 射線繞射測定時其峰在繞射角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 為 21.2° 、 23.8° 及 27.0° 處。

(27) 如 (24) - (26) 中任一者之晶體，藉由粉末 X

X 射線繞射測定時其峰在繞射角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 為 12.6° 、 16.5° 、 19.5° 、 20.8° 及 22.4° 處。

(28) 一種如 (20) 至 (23) 中任一者之晶體的製造方法，其包括從丙酮-水結晶以式 (IA) 表示之化合物的步驟。

(29) 一種如 (24) 至 (27) 中任一者之晶體的製造方法，其包括從異丁醇結晶以式 (IA) 表示之化合物的步驟。

(30) 如 (28) 或 (29) 之製造方法，其中待用作起始材料之該以式 (IA) 表示的化合物為一水合物。

(31) 如 (28) 至 (30) 中任一者之製造方法，其中待用作起始材料之該以式 (IA) 表示的化合物為藉由如 (6) 至 (15) 中任一者之製造方法獲得的化合物。

發明效果

根據本發明，提供一種以式 (I) 表示之化合物的製造方法，該化合物具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用且可用作例如帕金森氏症、睡眠障礙、對類鴉片之止痛抗性、偏頭痛、運動障礙、憂鬱、焦慮症等之治療劑；及以式 (C) 表示之化合物的製造方法，該化合物可用作式 (I) 表示之化合物的製造中間物；以式 (IA) 表示之化合物或其一水合物的晶體，及其製造方法等。本發明之製造可用作藥學產品之藥物物質的工業製造方法。此外，本發明之以式 (IA) 表示之化合物或其一水合物的晶體可用作藥學產品

之藥物物質。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示化合物 IA 一水合物之晶體（HA 晶體）的粉末 X 射線繞射圖案，其中該垂直軸顯示繞射強度（計數/秒），且該水平軸顯示繞射角（ 2θ ，°）。

圖 2 顯示化合物 IA 酞之晶體（A 晶體）的粉末 X 射線繞射圖案，其中該垂直軸顯示繞射強度（計數/秒），且該水平軸顯示繞射角（ 2θ ，°）。

圖 3 顯示化合物 IA 的 0.5 乙醇化物（ethanolate）之晶體（EA 晶體）的粉末 X 射線繞射圖案，其中該垂直軸顯示繞射強度（計數/秒），且該水平軸顯示繞射角（ 2θ ，°）。

【實施方式】

下文中，以式（I）表示之化合物係稱為化合物 I。此亦適用於其他式編號之化合物。

在該式（I）、（A）、（B）、（C）、（E）、（P）及（Q）中各基團之定義：

較低碳烷基、以及較低碳烷氧基及較低碳醯基之較低碳烷基部分的實例包括具有 1 至 10 個碳原子之直鏈或支鏈烷基，且其更特別實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。

芳烷基之實例包括具有 7 至 16 個碳原子之芳烷基，且其更特別實例包括苯甲基、苯乙基、苯丙基、苯丁基、苯戊基、苯己基、苯庚基、苯辛基、苯壬基、苯癸基、萘甲基、萘乙基、萘丙基、萘丁基、萘戊基、萘己基、蒽甲基、蒽乙基等。

芳基之實例包括具有 6 至 14 個碳原子之芳基，且其更特別實例包括苯基、萘基、薹基、蔥基等。

芳族雜環基之實例包括含有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 5 員或 6 員單環芳族雜環基；含有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的稠合 3 員至 8 員環之雙環或三環稠合芳族雜環基等，且其更特別實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、異吲哚基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、呋喃基、喹啉基、喹噁啉基、喹啉基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶基、7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶基、7,8-二氫-5H-噻喃并[4,3-b]吡啶基等。

芳族雜環烷基之實例包括芳族雜環基係鍵結至伸烷基的基團。芳族雜環基之實例包括上述之芳族雜環基的實例

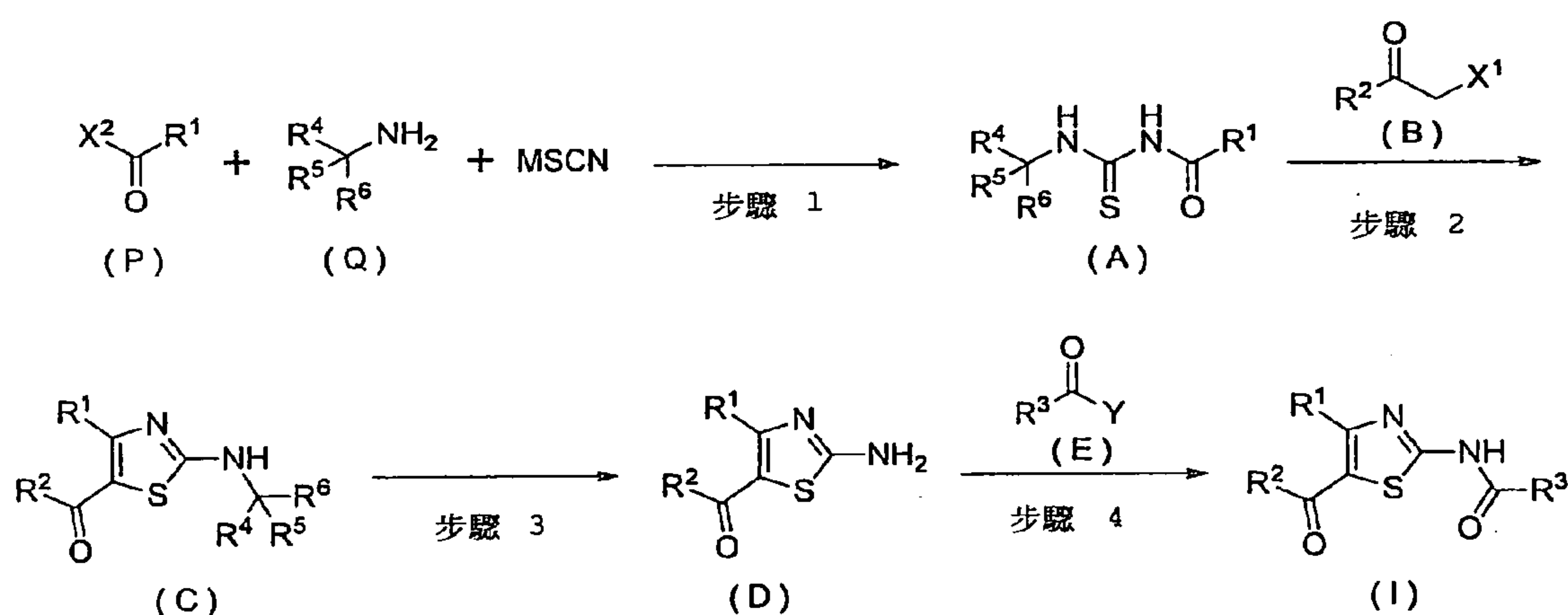
所引用的基團，伸烷基之實例包括具有 1 至 10 個碳原子之伸烷基，且其更特別實例包括亞甲基、伸乙基、三亞甲基、伸丙基、四亞甲基、五亞甲基、六亞甲基、七亞甲基、八亞甲基、九亞甲基、十亞甲基等。芳族雜環烷基之更特別實例包括吡咯基甲基、吡咯基乙基、噻唑基甲基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、嘧啶基甲基、嘧啶基乙基、吡啶基甲基、苯并咪唑基甲基等。

脂族雜環烷基之實例包括脂族雜環基係鍵結至伸烷基的基團。脂族雜環基之實例包括含有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 5 員或 6 員單環脂族雜環基；含有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的稠合 3 員至 8 員環之雙環或三環稠合脂族雜環基等，且其更特定實例包括氮呋基、氮呋基、吡咯啉基、N-六氫吡啶基、哌啶基、氮吡基、1,2,5,6-四氫吡啶基、咪唑啉基、吡啶基、哌嗪基、高哌嗪基（homopiperaziny1）、吡啶基、氧呋基、四氫呋喃基、四氫-2H-哌喃基、5,6-二氫-2H-哌喃基、5,6-二氫-2H-吡啶基、噁唑啉基、N-嗎啉基、嗎啉基、硫代噁唑啉基（thioxazolidiny1）、硫代嗎啉基、2H-噁唑基、2H-硫代噁唑基、二氫吡啶基、二氫異吡啶基、二氫苯并呋喃基、苯并咪唑啉基、二氫苯并噁唑基、二氫苯并硫代噁唑基、苯并二氧雜環戊基（benzodioxoliny1）、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、二氫-2H-吡基、二氫-1H-吡基、二氫-2H-硫吡基、二氫-1H-硫吡基、四氫喹噁啉基、四氫喹唑啉基、二氫苯并二噁吡基

等。伸烷基之實例包括具有 1 至 10 個碳原子之伸烷基，且其更特別實例包括亞甲基、伸乙基、三亞甲基、伸丙基、四亞甲基、五亞甲基、六亞甲基、七亞甲基、八亞甲基、九亞甲基、十亞甲基等。脂族雜環烷基之更特別實例包括 5,6-二氫-2H-吡啶基甲基、5,6-二氫-2H-吡啶基乙基、四氫-2H-哌喃基甲基、5,6-二氫-2H-哌喃基甲基、5,6-二氫-2H-哌喃基乙基、N-嗎啉基甲基、N-嗎啉基乙基、哌啶基甲基、噁唑啶基甲基等。

鹵素意指氟、氯、溴、碘之各原子。

下文茲特別解釋化合物 I 之製造方法（下述之反應式）。



（其中 M 表示金屬原子，諸如鈉、鉀等，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X^1 、 X^2 及 Y 各如前文定義）。

步驟 1

化合物 A 可藉由使化合物 P、化合物 Q 及硫氰酸鹽在適當溶劑中反應而獲得。這三種試劑（化合物 P、化合物

Q 及硫氰酸鹽) 可同時反應，或個別試劑亦可以適當順序依序反應。較佳地，根據例如 J.C.S. Perkin I, 1153 (1987) 等中所述之方法，化合物 A 可藉由在適當溶劑中反應硫氰酸鹽及化合物 P，然後添加化合物 Q 至所獲得之反應混合物以使之反應而獲得。

雖然待使用之試劑的量並無特別限制，但其例如，較佳為 0.8 至 1.5 當量，更佳為 0.9 至 1.2 當量之化合物 Q，及較佳為 0.8 至 1.5 當量，更佳為 0.9 至 1.2 當量之硫氰酸鹽，二者均相對於化合物 P。

該硫氰酸鹽之實例包括硫氰酸鈉、硫氰酸鉀等，較佳為硫氰酸鈉。

雖然該溶劑無特別限制，但可為例如脂族烴，諸如戊烷、己烷、庚烷、環己烷等；芳族烴，諸如甲苯、二甲苯等；鹵化烴，諸如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷等；極性溶劑，諸如乙腈、二甲亞砜 (DMSO)、N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、N,N-二甲基乙醯胺 (DMA)、N-甲基-2-吡咯啉酮 (NMP)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (DMI) 等；醚，諸如二噁烷、THF、二乙醚、環戊基甲醚、1,2-二甲氧基乙烷 (DME)、乙二醇二甲醚等；酯，諸如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯等。此等可單獨使用或作為其混合物使用。較佳為 THF 等。待使用之溶劑的量並無特別限制，且使用例如相對於化合物 P 為 1 至 50 體積/重量 (v/w)。

該反應係在較佳介於 -10°C 與 150°C 之間，更佳為介於

0°C 與 100°C 之間的溫度通常進行 5 分鐘至 72 小時。

化合物 P 及化合物 Q 可作為市售產物獲得。

步驟 2

化合物 C 可藉由使化合物 A 與化合物 B 反應而獲得。

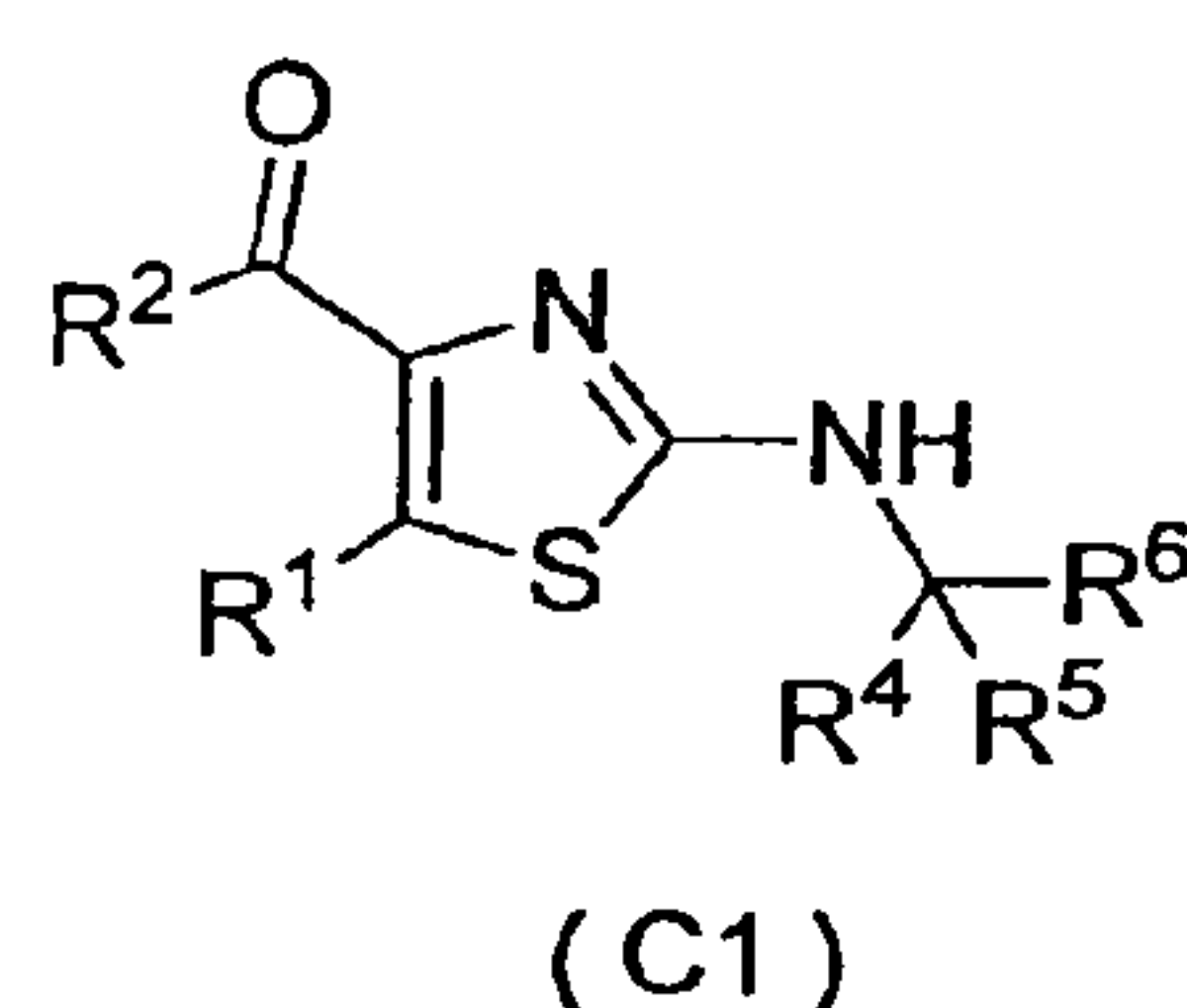
化合物 B 之用量係相對於化合物 A 較佳為 0.1 至 5 當量，更佳為 0.5 至 2 當量，又更佳為 0.9 至 1.3 當量。

雖然該反應亦可在無溶劑下進行，但較佳係在溶劑中進行。該溶劑之實例包括脂族烴，諸如戊烷、己烷、庚烷、環己烷等；芳族烴，諸如甲苯、二甲苯等；鹵化烴，諸如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷等；極性溶劑，諸如乙腈、DMSO、DMF、DMA、NMP、DMI 等；醚，諸如二噁烷、THF、二乙醚、環戊基甲醚、DME、乙二醇二甲醚等；酯，諸如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯等；醇，諸如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇等；水等。此等可單獨使用或作為其混合物使用。較佳為極性溶劑，諸如 DMF、DMA、NMP、DMI 等。雖然待使用之溶劑的量並無特別限制，例如，用量相對於化合物 A 為 0.5 至 20 v/w。

該反應係在較佳介於 -50°C 與待使用之溶劑的沸點之間的溫度，更佳為介於 10°C 與 70°C 之間的溫度，又更佳為介於 30°C 與 50°C 之間的溫度通常進行 5 分鐘至 100 小時。

在該步驟中，當存在位阻基團（例如，第三丁基、

1,1-二甲基丙基、1-甲基-1-苯乙基、三苯甲基等) 作為化合物 A 之一氮原子上的取代基 $-CR^4R^5R^6$ 時，可以選擇性產生所希望的噻唑環（選擇性獲得化合物 C 而非以下式 C1 所表示的化合物）：



（其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各如前文定義）。

又，當使用適用極性溶劑（諸如 DMF、DMA、NMP、DMI 等）時，在該反應完成之後，藉由將水添加至反應混合物，所產生之化合物 C 可作為固體沉澱，從而可藉由便利操作獲得化合物 C。

此外，有時獲得呈含有 X 之鹽形式的化合物 C。尤其是，例如當 X 為氯原子時，可獲得鹽酸鹽，及當 X 為溴原子時，可獲得溴酸鹽等。

化合物 B 可作為市售產物，或根據已知方法（例如，Organic Synthesis, IV, 193（1988）等）獲得。當使用化合物 B 之市售產品時，必要時在純化之後使用。

步驟 3

化合物 D 可藉由在無溶劑下或在溶劑中以酸處理化合物 C 而獲得。該處理較佳係在介於 -80°C 與待使用之酸或溶劑的沸點之間的溫度，更佳為在介於 10°C 與 100°C 之間

的溫度，通常進行 1 分鐘至 100 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。必要時，添加陽離子清除劑，諸如苯基甲基醚。陽離子清除劑之用量相對於化合物 C 較佳為 0.5 當量至大量過量，更佳為 1 至 50 當量。

該酸之實例包括氫鹵化物，諸如氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸等；磺酸，諸如甲磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等；羧酸，諸如乙酸、丙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、苯甲酸、甲基苯甲酸、三氯苯甲酸、三氟苯甲酸、五氟苯甲酸等；硫酸；硝酸等，較佳為氫氯酸、三氟乙酸等，且其用量相對於化合物 C 較佳為 0.5 至 200 當量，更佳為 1 至 50 當量。

該溶劑之實例包括脂族烴，諸如戊烷、己烷、庚烷、環己烷等；芳族烴，諸如甲苯、二甲苯等；鹵化烴，諸如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷等；極性溶劑，諸如乙腈、DMSO、DMF、DMA、NMP、DMI 等；醚，諸如二噁烷、THF、二乙醚、環戊基甲醚、DME、乙二醇二甲醚等；酯，諸如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯等；醇，諸如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇等；水等，較佳為甲苯、二噁烷、水等。此等係單獨使用或作為其混合物使用。雖然待使用之溶劑的量並無特別限制，例如，用量係相對於化合物 A 為 0.5 至 20 v/w。

更佳地，例如，藉由在 3 至 12 mol/L 溫度於介於 50 °C 與 100 °C 之間的氫氯酸中處理化合物 C，可便利地獲得高產率化合物 D。

在上述處理之後，化合物 D 可藉由例如以適用之鹼（諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉等）中和該反應混合物而容易地從該反應混合物獲得。化合物 D 亦可藉由進行該處理同時藉由使用 Dean-Stark 阱等蒸發低沸點化合物副產物、酸等而容易地獲得。為了蒸發該低沸點化合物副產物、酸等，亦可在減壓下進行該反應。

步驟 4

化合物 I 可藉由使化合物 D 與化合物 E 反應而獲得。

（1）當化合物 E 中之 Y 為羥基時，化合物 I 可藉由使化合物 D 與化合物 E 在溶劑中，於縮合劑存在下，及必要時，在添加劑存在下反應而獲得。

化合物 E 較佳用量相對於化合物 D 為 0.8 至 5 當量，更佳為 1 至 2 當量。

該縮合劑之實例包括 1,3-二環己基碳二亞胺（DCC）、1-乙基-3-（3-二甲胺丙基）碳二亞胺鹽酸鹽（EDC）、1,1'-羰基二咪唑（CDI）、丙基膦酸酐（T3P）等，且該縮合劑之用量相對於化合物 D 較佳為 0.1 至 10 當量，更佳為 1 至 2 當量。

該添加劑之實例包括 1-羥基苯并三唑一水合物（HOBt $\cdot$ H₂O）、N-羥基琥珀醯亞胺（HOSu）等，且該添加劑之用量相對於化合物 D 較佳為 0.1 至 10 當量，更佳為 1 至 2 當量。

該溶劑之實例包括醇，諸如甲醇、乙醇等；鹵化烴，諸如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等；芳族烴，諸如甲苯、二甲苯等；酯，諸如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯等；醚，諸如二噁烷、THF、二乙醚、環戊基甲醚、DME、乙二醇二甲醚等；極性溶劑，諸如乙腈、DMSO、DMF、DMA、NMP、DMI 等；吡啶；水等，較佳係諸如 DMF、DMA、NMP、DMI 等的極性溶劑。此等係單獨使用或作為其混合物使用。雖然待使用之溶劑的量並無特別限制，例如，用量相對於化合物 D 為 0.5 至 20 v/w。

該反應係在介於 0°C 與待使用之溶劑的沸點之間的溫度，更佳為介於 20°C 與 100°C 之間，通常進行 5 分鐘至 100 小時。

化合物 E 可作為市售產物獲得。

(2) 當化合物 E 中之 Y 為鹵素時，化合物 I 可藉由在無溶劑下或在溶劑中，必要時於適用之鹼存在下反應化合物 D 及化合物 E 而獲得。

化合物 E 較佳用量相對於化合物 D 為 1 至 10 當量，更佳為 1 至 2 當量。

該鹼之實例包括碳酸鉀、氫氧化鉀、氫氧化鈉、第三丁氧化鉀、三乙胺、二異丙基乙胺、N-甲基嗎啉、吡啶、1,8-二氮雙環[5.4.0]-7-十一烯 (DBU)、4-二甲胺基吡啶 (DMAP) 等，且該鹼之用量相對於化合物 D 較佳為 1 至 10 當量，更佳為 1 至 2 當量。

該溶劑之實例包括醇，諸如甲醇、乙醇等；鹵化烴，

諸如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等；芳族烴，諸如甲苯、二甲苯等；酯，諸如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯等；醚，諸如二噁烷、THF、二乙醚、環戊基甲醚、DME、乙二醇二甲醚等；極性溶劑，諸如乙腈、DMSO、DMF、DMA、NMP、DMI 等；吡啶；水等，較佳係甲醇、乙醇、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、甲苯、乙酸乙酯、乙腈、二乙醚、THF、DME、二噁烷、DMF、DMA、NMP、DMI、吡啶、水等。此等係單獨使用或作為其混合物使用。雖然待使用之溶劑的量並無特別限制，例如，用量相對於化合物 D 為 0.5 至 20 v/w。

該反應係在較佳介於 -30°C 與 150°C 之間，更佳為介於室溫與 100°C 之間的溫度通常進行 5 分鐘至 100 小時。

化合物 E 可作為市售產物，或根據有關有機合成化學領域中慣用的醯氯合成的已知方法獲得。

在上述之 (1) 及 (2) 中，當使用諸如 DMF、DMA、NMP、DMI 等極性溶劑時，化合物 I 可藉由將水添加至反應混合物而從該反應溶液沉澱，從而可藉由便利操作獲得呈固體的化合物 I。

可藉由經歷有機合成化學領域中慣用的分離及純化方法，例如過濾、萃取、清洗、乾燥、濃縮、再結晶、各種層析術等，將上述之步驟各者中的所得之產物及中間物單離。各步驟中之所得產物及中間物亦可在無特別純化下經歷接下來的反應。

各步驟中所獲得之中間物及所得產物中的一些可含有

立體異構物，諸如幾何異構物、光學異構物等、互變異構物等。本發明中之中間物及所得產物包括所有可能的異構物及其混合物，包括上述者。

又，各步驟中待使用之起始材料化合物及所獲得之中間物及所得產物可呈鹽或溶劑合物形式。

當需要各步驟中獲得之中間物或所得產物的鹽且各步驟中獲得之中間物或所得產物呈鹽形式時，其可直接純化。當各步驟中獲得之中間物或所得產物係以游離形式之形式的形式獲得時，將其溶解或懸浮於適當溶劑中，添加酸或鹼以形成鹽，且單離該鹽並純化之。

各步驟中待使用之起始材料化合物、各步驟中獲得之中間物或所得產物的鹽包括例如酸加成鹽、金屬鹽、銨鹽、有機胺加成鹽、胺基酸加成鹽等。該酸加成鹽之實例包括無機酸鹽，諸如鹽酸鹽、溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等；有機酸鹽，諸如乙酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽等等；該金屬鹽之實例包括鹼金屬鹽，諸如鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽，諸如鎂鹽、鈣鹽等、鋁鹽、鋅鹽等；該銨鹽之實例包括銨、四甲銨等之鹽；該有機胺加成鹽之實例包括嗎啉、哌啶等之加成鹽；及該胺基酸加成鹽之實例包括離胺酸、甘胺酸、苯丙胺酸、天冬胺酸、麩胺酸等。

當需要各步驟中待使用之起始材料化合物、所獲得之中間物及所得產物的溶劑合物時，彼等可藉由上述之製造方法等直接獲得。彼等亦可藉由將各步驟中待使用之起始

材料化合物、所獲得之中間物或所得產物與各溶劑混合以形成溶劑合物，且使其經歷單離及純化而獲得。

根據上述之製造方法化合物 I 可藉由比已知方法（例如，WO2005/063743）短之步驟而便利地獲得。又，該製造方法可在具有特定水準之品質及具有良好重現性下有效率產生化合物 I，且較佳係作為工業製造方法。

如上述，除了游離形式之外，化合物 I 可作為其鹽或其溶劑合物存在，且彼等可以晶體形式存在。化合物 I 或其鹽或其溶劑合物之晶體可含有多形性及晶體習性。例如，化合物 I 包括化合物 I 之晶體、化合物 I 之鹽的晶體、化合物 I 之溶劑合物的晶體、化合物 I 之鹽的溶劑合物之晶體、及其多形性、其各種晶體習性等。其更特別實例包括化合物 IA 之酞晶體（A 晶體）、化合物 IA 之一水合物晶體（HA 晶體）、化合物 IA 之 0.5 乙醇化物晶體（EA 晶體）等，其係顯示於下述實施例及參考實例中。該等晶體形式可例如藉由測量粉末 X 射線繞射來識別，本說明中所述之粉末 X 射線繞射的測量值可藉由滲透法獲得。粉末 X 射線繞射之測量值（ 2θ ）有時會在 $\pm 0.2^\circ$ 範圍內變動。

雖然上述之化合物 IA 或其一水合物的晶體有時係藉由例如上述之方法（步驟 4）獲得，但其可以下列方法製造。

在化合物 IA 之酞晶體（A 晶體）之情況下，化合物 IA 係溶解於溫度介於 50°C 與 108°C （異丁醇之沸點）之

間，較佳係介於 70℃ 與 100℃ 之間的異丁醇中，且以攪拌將該混合物冷卻至介於 -5℃ 與室溫之溫度，從而可以高產率及良好重現性獲得 A 晶體。

異丁醇之用量相對於化合物 IA 為例如 10 至 50 v/w，較佳為 20 至 40 v/w，更佳為 20 至 30 v/w。作為起始材料之化合物 IA 可在上述之步驟 4 中獲得的化合物，或例如在 WO 2005/063743 中獲得之化合物，且無特別限制。然而，為了維持藥學產品的品質，較佳係使用具有高純度的化合物。更佳地，例如，可使用藉由下述實施例 12 等之方法獲得的化合物 IA 之一水合物。又，在冷卻期間可視需要添加另外製造之晶種（A 晶體）。

上述晶種（A 晶體）可藉由將根據上述之步驟 4 或 WO 2005/063743 等所獲得的化合物 IA 溶解於溫度介於 50℃ 與 108℃ 之間，較佳係介於 70℃ 與 100℃ 之間的異丁醇中，必要時以攪拌將該混合物冷卻至介於 -5℃ 與室溫之溫度而獲得。更佳地，藉由噴射磨機等將所獲得之晶體粉碎所獲得的晶體可用作晶種。

此外，在化合物 IA 之一水合物晶體（HA 晶體）的情況下，將化合物 IA 溶解於例如較佳溫度係介於室溫與待使用之溶劑的沸點之實質上含有水的溶劑（例如，DMF-水、乙醇-水、丙酮-水等）中，且以攪拌將該混合物冷卻至 -5℃ 至室溫，從而可以高產率及良好重現性獲得 HA 晶體。為了獲得高純度之晶體，結晶作用更佳係從丙酮-水之混合溶劑進行。

該實質上含有水的溶劑之用量相對於化合物 IA 為例如 10 至 50 v/w，較佳為 20 至 40 v/w，更佳為 20 至 30 v/w，其視待使用之溶劑種類而變化。視需要，另外製造之晶種（HA 晶體）亦可在冷卻期間添加。

上述晶種（HA 晶體）可藉由將根據上述之步驟 4 或 WO 2005/063743 等所獲得的化合物 IA 溶解於溫度介於 50℃ 與 100℃ 之間，較佳係介於 70℃ 與 90℃ 之間的乙醇-水中，視需要以攪拌將該混合物冷卻至介於 -5℃ 與室溫之溫度而獲得。更佳地，藉由噴射磨機等將所獲得之晶體粉碎所獲得的晶體可用作晶種。

藉由上述方法，可在具有特定水準之品質及具有良好重現性下有效率產生化合物 IA 或其一水合物之晶體。

如上述，化合物 IA 含有酞、一水合物、乙醇化物等之晶體形式。從生產穩定供應所需之藥學產品角度來看，即使在嚴苛條件，例如，高溫、高濕度下，不會轉變成其他形式之晶體特別優良。此外，需要口服吸收性優良的晶體作為口服藥學製劑之藥物物質。

例如，在化合物 IA 之情況下，根據 WO 2005/063743 之實施例 504 所獲得的化合物 IA 為 0.5 乙醇化物（EA 晶體）（參考實例 3），且藉由控制化合物 IA 之結晶條件可以良好重現性獲得一水合物、酞等之晶體。其中，A 晶體及 HA 晶體尤其可藉由實施例 13 至 14 中所述方法以良好重現性獲得。其中，A 晶體之安定性優良（見實驗實例 1），且長期以特定品質保存。

此等 A 晶體及 HA 晶體顯示優良口服吸收性（見實驗實例 2），且適於作為藥學產品之藥物物質。

化合物 IA 或其一水合物之晶體視需要藉由粉碎粒化，且可用作藥學製劑，例如治療及/或預防諸如帕金森氏症、睡眠障礙、對類鴉片之止痛抗性、偏頭痛、運動障礙、憂鬱、焦慮症等疾病的藥劑之活性成分。

雖然化合物 IA 或其一水合物之晶體可以原樣投服，但通常希望作為各種藥學製劑提供。此等藥學製劑係用於動物或人類。

該等藥學製劑可單獨含有化合物 IA 或其一水合物之晶體，或作為與用於治療的任何其他活性成分之混合物作為活性成分。此等藥學製劑係藉由將該活性成分與一或多種藥學上可接受之載體（例如，稀釋劑、溶劑、賦形劑等）混合，且根據藥物調配研究技術領域中之任何方法所製造。

作為投服途徑，希望使用該治療的最有效途徑，其可為口服，或例如非經腸，諸如靜脈內投服等。

投服形式之實施例包括錠劑、外用製劑、注射劑等。

例如，適於口服投服之錠劑等可使用諸如乳糖等賦形劑、諸如澱粉等崩解劑、諸如硬脂酸鎂等潤滑劑、諸如羥丙基纖維素等黏合劑等製造。

適於非經腸投服之外用製劑等的實施例包括油膏、霜劑、擦劑、乳液、敷糊劑、硬膏劑、膠布等。例如，油膏、霜劑等可藉由將活性成分溶解或混合分散於諸如白石

蠟脂等之基質中而製造。又，例如，注射劑等可使用諸如鹽溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液之混合物等的稀釋劑、溶劑等製造。

化合物 IA 或其一水合物之晶體的劑量及投服頻率視投服形式、病患年齡、體重、待治療症狀的性質或嚴重度而變化。就口服投服而言，通常每個成人每天分一至數分投服 0.01 至 1000 mg，較佳為 0.05 至 100 mg。就非經腸（諸如靜脈內投服）而言，通常每個成人每天分一至數次投服 0.001 至 1000 mg，較佳為 0.01 至 100 mg。然而，該等劑量及投服頻率視上述各種條件而變化。

在下文中藉由參考實施例及參考實例更特別解釋本發明，該等實施例及參考實例不應視為限制。

實施例及參考實例中所使用之質子核磁共振譜（ ^1H NMR）係在 270 MHz 或 300 MHz 下測量，且視化合物及測量條件而定，可能無法清楚觀察到交換質子。為了表示信號多重性，使用一般使用者，其中 br 意指明顯廣信號。

粉末 X 射線繞射（滲透法）係藉由在研鉢中粉碎樣本，將其適當量置於樣本盤上，且藉由將繞射角 2θ 從 5° 改變至 40° 來測量繞射峰而測量。所使用之照射 X 射線為銅 $\text{K}\alpha$ 射線（ $\text{CuK}\alpha$ 射線），且管電壓設為 5 kV，管電流設為 40 mA，步進角設為 0.017° ，且計數時間設為 $0.56^\circ/\text{sec}$ 。熱分析係藉由將約 2 mg 之樣本置於鋁單元上，且以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 之溫度升高速率測量微差掃描熱量

(DSC) 來進行。

[實施例 1]製造 4-(呋喃-2-基)-2-第三丁胺基噻唑-5-基=吡啶-2-基=酮 (化合物 C-1)

將在參考實例 1 中所獲得之化合物 A-1 (228 mg, 1.0 mmol) 及 2-(溴乙醯基)吡啶溴酸鹽 (281 mg, 1.0 mmol) 溶解於 DMF (2.8 mL) 中, 並在 40°C 攪拌該混合物 9 小時。於該混合物中添加水 (4.0 mL), 且以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係以飽和鹽水清洗, 在無水硫酸鎂上乾燥, 且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析術 (正己烷: 乙酸乙酯=9:1) 純化殘留物, 產生化合物 C-1 (271 mg, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H), 6.03 (brs, 1H), 6.51 (dd, $J = 3.5 \text{ Hz}, 1.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.42 (ddd, $J = 7.9 \text{ Hz}, 4.9 \text{ Hz}, 1.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.44 (dd, $J = 1.8 \text{ Hz}, 0.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.79 (dd, $J = 3.5 \text{ Hz}, 0.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.86 (td, $J = 7.9 \text{ Hz}, 1.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 8.13 (ddd, $J = 7.9 \text{ Hz}, 1.0 \text{ Hz}, 0.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 8.63 (ddd, $J = 4.9 \text{ Hz}, 1.8 \text{ Hz}, 0.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$)。LC/MS ESI (+) m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[實施例 2]製造 4-(呋喃-2-基)-2-第三丁胺基噻唑-5-基=吡啶-3-基=酮 (化合物 C-2)

將在參考實例 1 中所獲得之化合物 A-1 (218 mg, 0.96 mmol) 及 3-(溴乙醯基)吡啶溴酸鹽 (278 mg, 1.0

mmol) 溶解於 DMF (2.0 mL) 中，並在 40°C 攪拌該混合物 10 小時。於該混合物中添加水 (4.0 mL)，且以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係以飽和鹽水清洗，在無水硫酸鎂上乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析術 (正己烷：乙酸乙酯=7:3) 純化殘留物，產生化合物 C-2 (207 mg, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 6.19 (brs, 1H), 6.31 (dd, $J = 3.5 \text{ Hz}, 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.87 (dd, $J = 3.5 \text{ Hz}, 0.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J = 1.8 \text{ Hz}, 0.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.1 \text{ Hz}, 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.92 (ddd, $J = 8.1 \text{ Hz}, 2.2 \text{ Hz}, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.62 (dd, $J = 5.0 \text{ Hz}, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.82 (dd, $J = 2.2 \text{ Hz}, 0.7 \text{ Hz}$, 1H)。LC/MS ESI (+) m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[實施例 3]製造 4-(呋喃-2-基)-2-第三丁胺基噻唑-5-基=四氫吡喃-4-基=酮 (化合物 C-3)

將在參考實例 1 中所獲得之化合物 A-1 (30 mg, 0.13 mmol) 及 4-溴乙醯基四氫吡喃 (25 mg, 0.12 mmol) 溶解於 DMF (0.5 mL) 中，並在 40°C 攪拌該混合物 8.5 小時。於該混合物中添加水 (0.5 mL)，且藉由過濾收集沉澱固體。所獲得固體係以水 (0.5 mL) 清洗，且在減壓下乾燥以產生化合物 C-3 (37 mg, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.60-1.95 (m, 4H), 3.06 (tt, $J = 11.1 \text{ Hz}, 3.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.40

(dt, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 2.2 Hz , 2H) , 4.02 (ddd, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 4.2 Hz , 2.2 Hz , 2H) , 5.81 (brs, 1H) , 6.55 (dd, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1.8 Hz , 1H) , 7.48 (dd, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 0.7 Hz , 1H) , 7.54 (dd, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 0.7 Hz , 1H) 。 LC/MS ESI (+) m/z 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[實施例 4]製造 4- (呋喃-2-基) -2- (1-甲基-1 苯乙基) 胺基噻唑-5-基=四氫呋喃-4-基=酮 (化合物 C-4)

將在參考實例 2 中所獲得之化合物 A-2 (580 mg , 2.0 mmol) 及 4-溴乙醯基四氫呋喃 (416 mg , 2.0 mmol) 溶解於 DMF (2.0 mL) 中，並在 40°C 攪拌該混合物 8 小時。在冰冷卻下，以飽和水性碳酸氫鈉溶液中和該混合物，且以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係以飽和鹽水清洗，在無水硫酸鎂上乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析術 (正己烷：乙酸乙酯=4:1 至 1:1) 純化殘留物，產生化合物 C-4 (690 mg , 87%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ $1.53\text{-}1.83$ (m, 4H) , 1.76 (s, 6H) , 2.79 (tt, $J = 12.9 \text{ Hz}$, 3.7 Hz , 1H) , 3.29 (dt, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 2.3 Hz , 2H) , 3.94 (ddd, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 3.6 Hz , 2.3 Hz , 2H) , 6.54 (dd, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1.7 Hz , 1H) , 6.76 (brs, 1H) , $7.28\text{-}7.42$ (m, 3H) , $7.44\text{-}7.51$ (m, 3H) , 7.54 (dd, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 0.8 Hz , 1H) 。

[實施例 5]製造 2-胺基-4- (呋喃-2-基) 噻唑-5-基=吡啶-2-

基=酮（化合物 D-1）

將實施例 1 中所獲得之化合物 C-1（263 mg，0.80 mmol）溶解於濃縮氫氯酸（2.6 mL）中，且在 80°C 攪拌該混合物 3.5 小時。在冰冷卻下，以飽和水性碳酸氫鈉溶液中和該混合物，且藉由過濾收集沉澱固體。所獲得固體係以水（6.0 mL）清洗，且在減壓下乾燥以產生化合物 D-1（140 mg，64%）。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ 6.56（dd, $J = 3.5$ Hz, 1.7 Hz, 1H），7.44（dd, $J = 3.5$ Hz, 0.7 Hz, 1H），7.53-7.61（m, 2H），7.94-8.08（m, 2H），8.05（brs, 2H），8.57（ddd, $J = 5.0$ Hz, 1.7 Hz, 0.9 Hz, 1H）。LC/MS ESI（+） m/z 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[實施例 6]製造 2-胺基-4-（呋喃-2-基）噻唑-5-基=吡啶-3-基=酮（化合物 D-2）

將實施例 2 中所獲得之化合物 C-2（207 mg，0.63 mmol）溶解於濃縮氫氯酸（2.0 mL）中，且在 80°C 攪拌該混合物 3.5 小時。在冰冷卻下，以飽和水性碳酸氫鈉溶液中和該混合物，且藉由過濾收集沉澱固體。所獲得固體係以水（3.0 mL）清洗，且在減壓下乾燥以產生化合物 D-2（127 mg，74%）。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ 6.40（dd, $J = 3.5$ Hz, 1.8 Hz, 1H），6.80（dd, $J = 3.5$ Hz, 0.4 Hz, 1H），7.28（dd, $J = 1.8$ Hz, 0.4 Hz, 1H），7.35（ddd, $J = 8.0$ Hz,

4.9 Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.85 (ddd, $J = 8.0$ Hz, 2.2 Hz, 1.8 Hz, 1H), 8.15 (brs, 2H), 8.60 (dd, $J = 4.9$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 8.63 (dd, $J = 2.2$ Hz, 0.6 Hz, 1H)。LC/MS ESI (+) m/z 272 $[M+H]^+$ 。

[實施例 7]製造 2-胺基-4-(呋喃-2-基)噻唑-5-基=四氫呋喃-4-基=酮(化合物 D-3)-(1)

將實施例 3 中所獲得之化合物 C-3 (30 mg, 0.09 mmol) 溶解於濃縮氫氯酸 (1.0 mL) 中，且在 80°C 攪拌該混合物 1.5 小時。在冰冷卻下，以飽和水性碳酸氫鈉溶液中和該混合物，且藉由過濾收集沉澱固體。所獲得固體係以水 (0.5 mL) 清洗，且在減壓下乾燥以產生化合物 D-3 (22 mg, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.68-1.95 (m, 4H), 2.99 (tt, $J = 11.0$ Hz, 3.9 Hz, 1H), 3.40 (dt, $J = 11.6$ Hz, 2.4 Hz, 2H), 4.02 (ddd, $J = 11.6$ Hz, 4.0 Hz, 2.4 Hz, 2H), 5.58 (brs, 2H), 6.56 (dd, $J = 3.5$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)。LC/MS ESI (+) m/z 279 $[M+H]^+$ 。

[實施例 8]製造化合物 D-3-(2)

將實施例 3 中所獲得之化合物 C-3 (80 g, 0.24 mol)、濃縮氫氯酸 (200 mL) 及水 (200 mL) 的混合物在 95 至 108°C 攪拌 4 小時，同時蒸發低沸點物質。在 95

℃ 於該混合物中滴加 90℃ 之溫水 (80 mL)，且在相同溫度下攪拌該混合物 30 分鐘，然後在 85℃ 攪拌 30 分鐘，並冷卻至 50℃。滴加甲醇 (240 mL)。該混合物係以水性氫氧化鈉溶液 (8 mol/L) 調整至 pH 9.5，冷卻至 5℃，且藉由過濾收集沉澱固體。所獲得固體係以冷的 10% 水性甲醇溶液清洗，且在減壓下乾燥以產生化合物 D-3 (61 g, 92%)。

[實施例 9]製造化合物 D-3- (3)

將實施例 4 中所獲得之化合物 C-4 (50 mg, 0.13 mmol) 溶解於濃縮三氟乙酸 (0.5 mL) 中，且在 40℃ 攪拌該混合物 3 小時。在冰冷卻下，以飽和水性碳酸氫鈉溶液中和該混合物，且以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係以飽和鹽水清洗，在無水硫酸鎂上乾燥，且在減壓下濃縮。藉由薄層矽膠管柱層析術 (正己烷：乙酸乙酯=1:1) 純化殘留物，產生化合物 D-3 (21 mg, 59%)。

[實施例 10]製造 N-[4- (呋喃-2-基) -5- (四氫呋喃-4-羰基) 噻唑-2-基]-6-甲基吡啶-3-甲醯胺 (化合物 IA) 一水合物

將實施例 7 中所獲得之化合物 D-3 (500 g, 1.80 mol)、活性碳 (C2, 25 g) 及 DMF (1.3 L) 的混合物在 60℃ 攪拌 1 小時。在相同溫度下濾除該活性碳，在室溫下於該濾液中添加 6-甲基菸鹼酸 (419 g, 3.06 mol)、CDI

(495 g, 3.06 mol) 及 DMF (875 mL)，且於 90°C 攪拌該混合物 3 小時。將該混合物冷卻至 60°C，添加活性碳 (C2, 50 g) 及 DMF (250 mL)，且於相同溫度攪拌該混合物 1 小時。在相同溫度濾除該活性碳，且在相同溫度下以 DMF (500 mL) 清洗。將該濾液冷卻至 40°C，於相同溫度在 30 分鐘內伴隨攪拌滴加水 (1.5 L)，且於相同溫度攪拌該混合物 30 分鐘。進一步滴加水 (1.5 L)。將該混合物冷卻至 5°C，攪拌 6 小時，且藉由過濾收集沉澱固體。所獲得固體係以冷的 50% 水性甲醇溶液 (1.0 L) 清洗，且在減壓下乾燥以產生化合物 IA 一水合物 (619 g, 產率 84%)。

[實施例 11] 製造化合物 IA 一水合物晶體 (HA 晶體)

將實施例 10 中所獲得之化合物 IA 一水合物 (80 g, 0.19 mol) 溶解於 55°C 之水 (0.56 L) 及丙酮 (2.24 L) 的混合溶劑中，添加活性碳 (C2, 8 g) 且攪拌該混合物 30 分鐘。在相同溫度濾除該活性碳，且以 80% 溫水性丙酮溶液 (0.16 L) 清洗。在 40°C 攪拌該濾液時，添加實施例 13 中所獲得之 HA 晶體 (0.40 g) 作為晶種，且在 3 小時期間將該混合物冷卻至 0°C，且在相同溫度攪拌 15 小時。藉由過濾收集沉澱固體，所獲得固體係以冷的 50% 水性丙酮溶液 (0.10 L) 清洗，且在減壓下於 45°C 乾燥 48 小時，產生化合物 IA HA 晶體 (72 g, 產率 90%)。粉末 X 射線繞射測量結果：峰在以下繞射角 (2θ) = 8.1、

12.0、14.7、16.3、21.1、21.8、23.0、24.4、24.7、28.3°
(見圖 1)。

熱分析 (DSC) 測量結果：吸熱峰在約 133°C 與約 209°C。

[實施例 12]製造化合物 IA 酞晶體 (A 晶體)

將實施例 10 所獲得之化合物 IA 一水合物 (300 g, 0.72 mol) 溶解於 80°C 之異丁醇 (8.1 L) 中，添加活性碳 (C2, 30 g)，且攪拌該混合物 30 分鐘。在相同溫度濾除該活性碳，且以溫異丁醇 (0.6 L) 清洗。在 70°C 攪拌該濾液的同時，將實施例 14 所獲得之 A 晶體 (1.5 g) 作為晶種添加至該濾液。該混合物在相同溫度進一步攪拌 1 小時，在 6 小時期間冷卻至 5°C，且在相同溫度進一步攪拌 18 小時。藉由過濾收集沉澱固體，所獲得之固體係以冷異丁醇 (0.60 L) 清洗，且在減壓下於 50°C 溫度乾燥，產生 A 晶體 (262 g, 產率 93%)。粉末 X 射線繞射測量結果：峰在以下繞射角 (2θ) = 8.3、12.6、16.5、19.1、19.5、20.8、21.2、22.4、23.8、27.0° (見圖 2)。

熱分析 (DSC) 測量結果：吸熱峰在約 210°C。

[實施例 13]製造 HA 晶體之晶種

將實施例 10 所獲得之化合物 IA 一水合物 (550 g, 1.38 mol) 溶解於 80°C 之水 (1.1 L) 及乙醇 (9.9 L) 的混合溶劑中。在 20 分鐘期間將該溶液滴加水 (1.1 L)

中，且在 20℃ 攪拌該混合物 1.5 小時，且進一步於 0℃ 攪拌 2.5 小時。藉由過濾收集沉澱固體，所獲得之固體係以冷水（320 mL）及冷乙醇（80 mL）之混合溶劑（400 mL）清洗，且在減壓下於 55℃ 乾燥，產生 HA 晶體（525 g，產率 95%）。

藉由噴射磨機粉碎該 HA 晶體（515 g），且將粉碎之晶體用作晶種。

粉末 X 射線繞射測量結果：峰在以下繞射角（ 2θ ）
= 8.1、12.0、14.7、16.3、21.1、21.8、23.0、24.4、
24.7、28.3°。

[實施例 14]製造 A 晶體之晶種

將實施例 10 中所獲得之化合物 IA 一水合物（40 g，96 mmol）溶解於 80℃ 之異丁醇（1.2 L）中，且在 8 小時期間將該溶液冷卻至 5℃。該溶液進一步在相同溫度攪拌 16 小時，藉由過濾收集沉澱固體，所獲得之固體係以冷異丁醇（80 mL），且在減壓下於 50℃ 溫度乾燥，產生 A 晶體（37 g，產率 95%）。噴射磨機粉碎該 A 晶體（34 g）。將粉碎之晶體用作晶種。

粉末 X 射線繞射測量結果：峰在以下繞射角（ 2θ ）
= 8.3、12.6、16.5、19.1、19.5、20.8、21.2、22.4、
23.8、27.0°。

（參考實例 1）製造 1-第三丁基-3-（呋喃-2-基）羰基硫

脲（化合物 A-1）

將硫氰酸鈉（0.91 g，11 mmol）懸浮於 THF（5.0 mL）中，於 40 °C 添加 2-呋喃甲醯氯（1.0 mL，10 mmol），且攪拌該混合物 10 分鐘。在冰冷之後，將第三丁胺（1.1 mL，11 mmol）添加至該混合物，且在 40 °C 攪拌該混合物 30 分鐘。將水（10.0 mL）添加至該混合物，且在室溫攪拌該混合物 30 分鐘。藉由過濾收集沉澱固體，以水（5.0 mL）清洗，且在減壓下乾燥以產生化合物 A-1（1.86 g，81%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ 1.59（s, 9H），6.59（dd, $J = 3.6$ Hz, 1.7 Hz, 1H），7.29（dd, $J = 3.6$ Hz, 0.8 Hz, 1H），7.57（dd, $J = 1.7$ Hz, 0.8 Hz, 1H），8.86（brs, 1H），10.62（brs, 1H）。LC/MS（ESI（+）） m/z 227 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

（參考實例 2）製造 1-（1-甲基-1-苯乙基）-3-（呋喃-2-基）羰基硫脲（化合物 A-2）

將硫氰酸鈉（922 mg，11 mmol）懸浮於 THF（5.0 mL）中，於 40 °C 下添加 2-呋喃甲醯氯（1.0 mL，10 mmol），且攪拌該混合物 10 分鐘。在冰冷之後，將 1-甲基-1-苯乙胺（1.5 mL，11 mmol）添加至該混合物，且在室溫攪拌該混合物 1.5 小時。將水（10.0 mL）添加至該混合物，且以乙酸乙酯萃取該混合物。有機層係以飽和鹽水清洗，在無水硫酸鎂上乾燥，且在減壓下濃縮。將乙醇

(3.0 mL) 添加至所獲得之殘留物並攪拌該混合物，且藉由過濾收集沉澱固體，且在減壓下乾燥以產生化合物 A-2 (1.85 g , 63%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.90 (s, 6H) , 6.60 (dd, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1.7 Hz , 1H) , 7.20-7.42 (m, 5H) , 7.33 (dd, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 0.8 Hz , 1H) , 7.57 (dd, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 0.8 Hz , 1H) , 8.91 (brs, 1H) , 11.05 (brs, 1H) 。

(參考實例 3) 藉由 WO2005/063743 中所述之方法製造化合物 IA (製造化合物 IA 0.5 乙醇化物 (EA 晶體))

以與 WO 2005/063743 之實施例 504 相同方式，獲得為淺棕色固體的化合物 IA。從各種光譜資料 (^1H NMR 譜、粉末 X 射線繞射、熱分析、元素分析等) 確認所獲得固體為化合物 IA 0.5 乙醇化物晶體 (EA 晶體) 。

粉末 X 射線繞射測量結果：峰在以下繞射角 (2θ) = 7.4、9.0、10.0、12.7、16.3、17.7、19.3、19.8、23.9、27.2° (見圖 3) 。

熱分析 (DSC) 測量結果：吸熱峰在約 154°C、約 198°C 與約 208°C 。

實驗實例 1：安定性試驗

實施例 12 中所獲得之 A 晶體在 40°C / 75% RH (相對濕度) 及 40°C / 90% RH (相對濕度) 之條件下各保存 6 個月，且測量粉末 X 射線繞射。當與保存開始時之繞射圖案

相比時，在二者條件下該繞射圖案未顯示任何改變。確認 A 晶體即使在 40℃ /75% RH（相對濕度）及 40℃ /90% RH（相對濕度）之潮濕條件下長期保存時仍安定。

實施例 11 中所獲得之 HA 晶體係在 60℃ 下保存 2 週，然後測量粉末 X 射線繞射。當與保存開始時之繞射圖案相比時，確認在保存之後的繞射圖案顯示 A 晶體之繞射峰特徵。即，認為一部分 HA 晶體在 60℃ 下發生晶體轉變成 A 晶體。

實驗實例 2：吸收性試驗

將實施例 11 及 12 中所獲得之 HA 晶體及 A 晶體分別口服投與雄性大鼠，且評估化合物 IA 之血漿動力學。結果示於表 1 及表 2。

[表 1]
表1：HA晶體之血漿動力學

劑量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0→∞} (ng·h/mL)	BA (%)
1 mg/kg	1.33±0.58	1500±100	2.08±0.13	5930	59.5
10 mg/kg	2.00±0.00	10900±800	3.43±1.14	56600	56.8

[表 2]
表2：A晶體之血漿動力學

劑量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0→∞} (ng·h/mL)	BA (%)
1 mg/kg	1.00±0.00	1410±270	2.26±0.26	5350	53.7
10 mg/kg	1.67±0.58	11400±1400	1.77±0.09	51000	51.2

結果，HA 晶體及 A 晶體二者顯示良好生物利用率，且確認其具有作為藥學產品的優良性質。

A 晶體比 HA 晶體之血漿濃度更迅速提高。

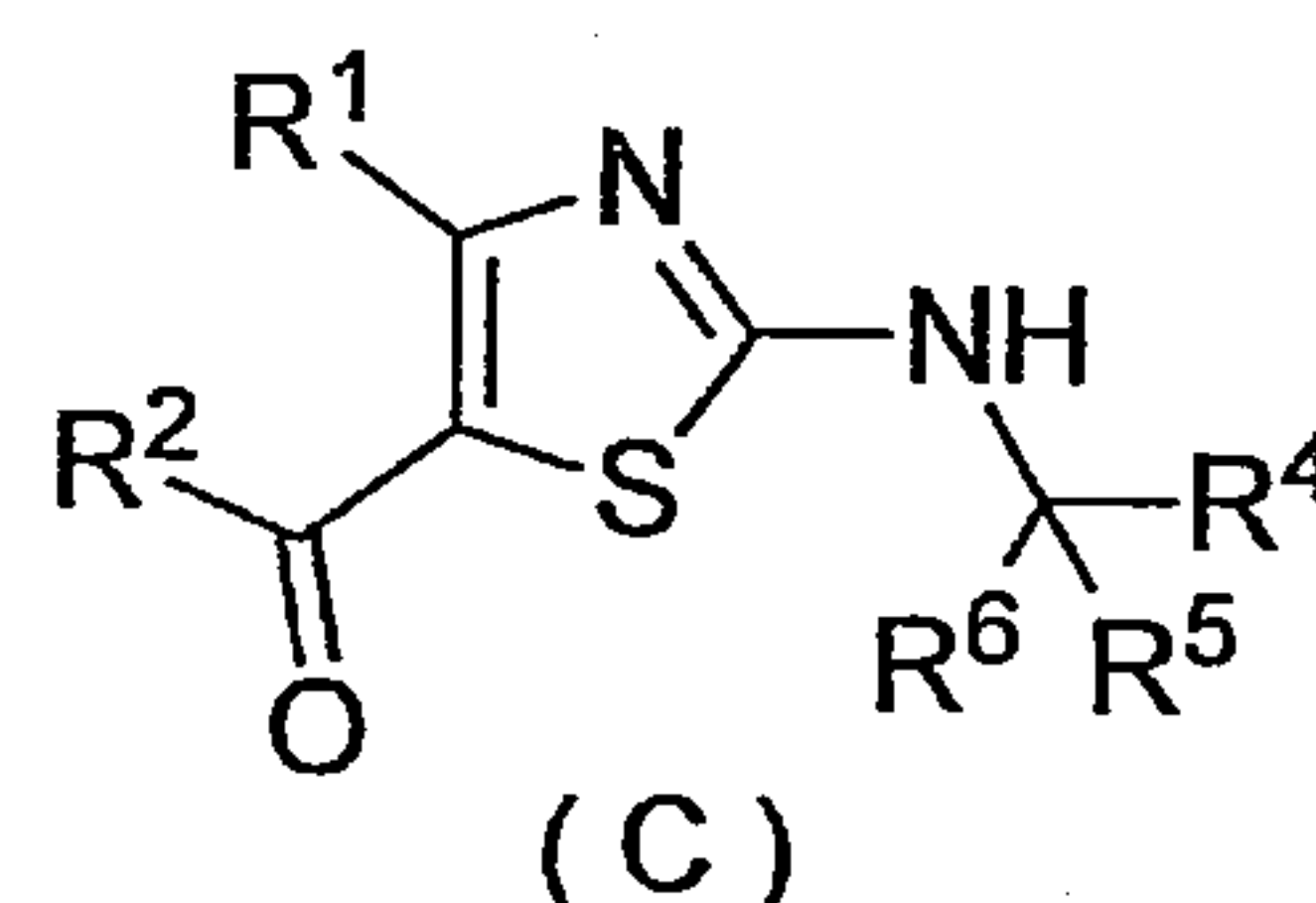
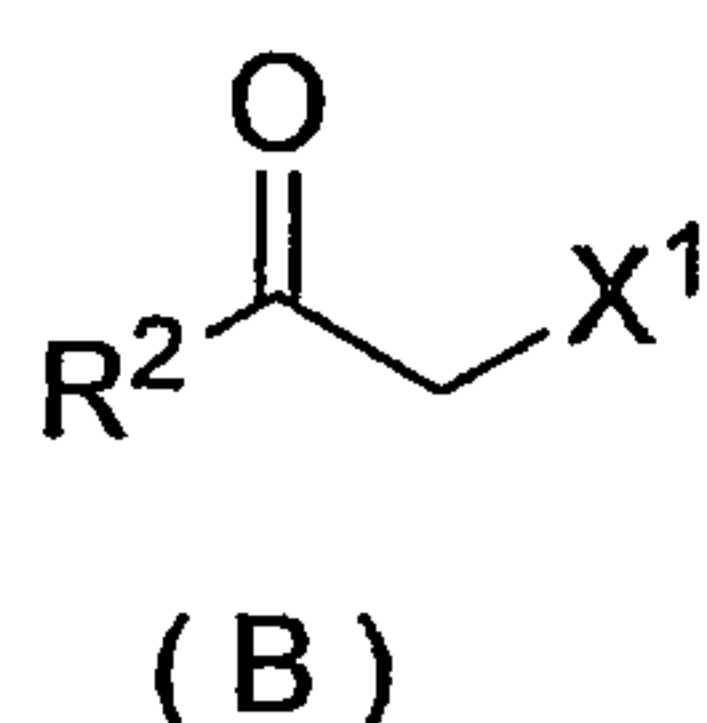
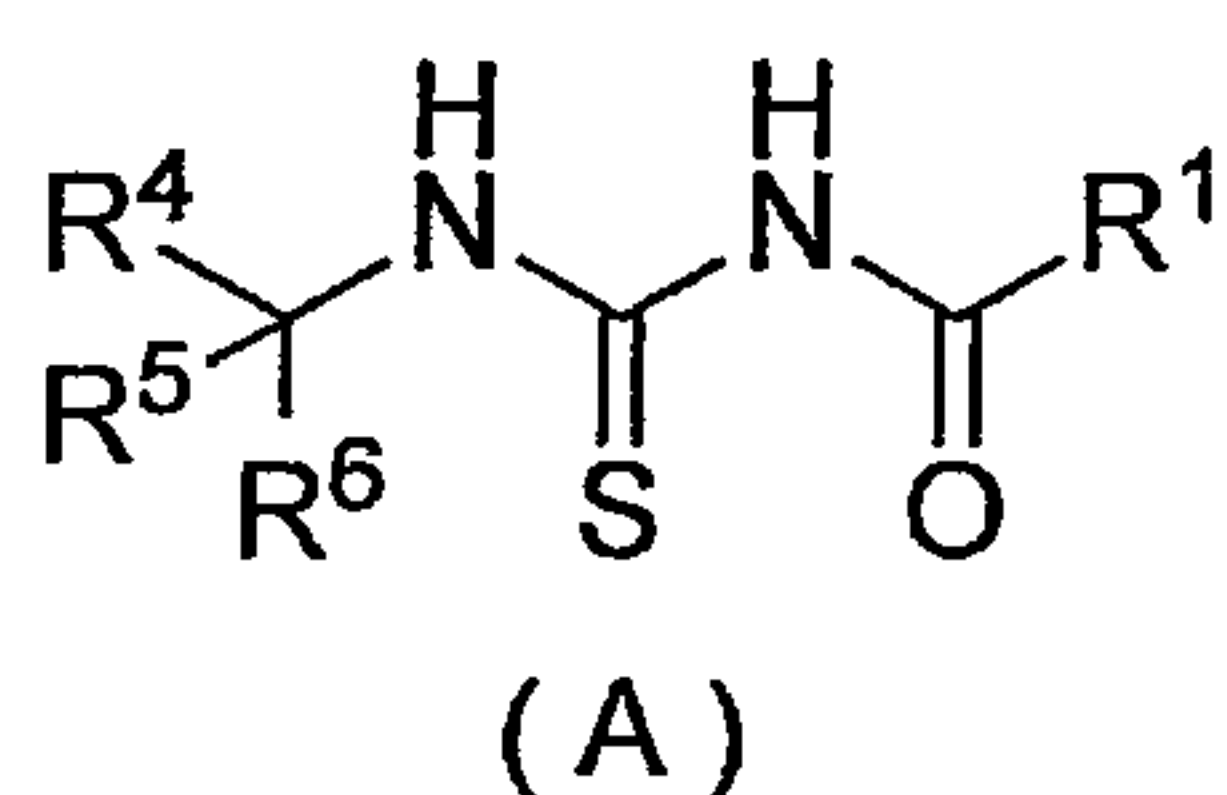
產業應用性

根據本發明，可提供一種以式（I）表示之化合物的製造方法，該化合物具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用且可用作例如帕金森氏症、睡眠障礙、對類鴉片之止痛抗性、偏頭痛、運動障礙、憂鬱、焦慮症等之治療劑、以式（IA）表示之化合物或其一水合物的晶體，及其製造方法等。本發明之製造可用作藥學產品之藥物物質的工業製造方法。又，本發明之以式（IA）表示之化合物或其一水合物的晶體形式可用作藥學產品之藥物物質。

本申請案係根據於日本提出申請案之專利申請案 2015-2964 號，該案係以全文引用方式併入本文中。

申請專利範圍

1. 一種以式 (C) 表示的化合物之製造方法，其包括 (i) 使以式 (A) 表示之化合物與以式 (B) 表示之化合物反應的步驟：



(其中 R^1 表示呋喃基， R^4 、 R^5 及 R^6 係相同或不同且各表示具有 1 至 10 個碳原子之直鏈或支鏈烷基或具有 6 至 14 個碳原子之芳基， R^2 表示吡啶基或四氫吡喃基，且 X^1 表示鹵素)。

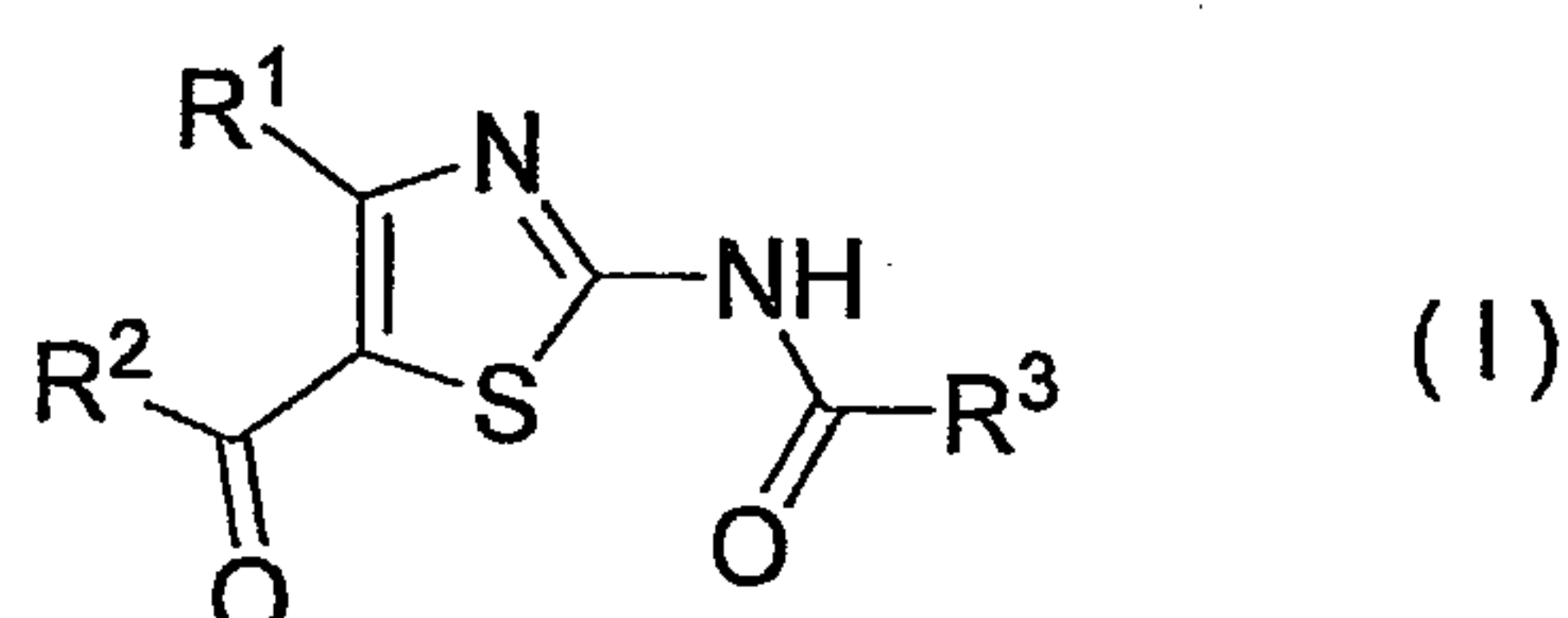
2. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中 X^1 為氯原子、溴原子或碘原子。

3. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中 X^1 為溴原子。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之製造方法，其中 R^4 、 R^5 及 R^6 各為甲基。

5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之製造方法，其中 R^1 為 2-呋喃基。

6. 一種以式 (I) 表示的化合物之製造方法：



(其中 R^1 及 R^2 各如前文定義， R^3 表示具有 6 至 14 個碳原子之芳基、具有 7 至 16 個碳原子之芳烷基、芳族雜環基、芳族雜環烷基、脂族雜環烷基、或四氫吡喃氧基，或者經 1 至 3 個選自由下列所組成之群組的取代基取代的該等基團：鹵素；隨意地經烷基部分具有 1 至 10 個碳原子之烷氧基或嗎啉基取代的具有 1 至 10 個碳原子之直鏈或支鏈烷基；烷基部分具有 1 至 10 個碳原子之烷氧基；烷基部分具有 1 至 10 個碳原子之烷醯基；及乙烯基)，

其中該芳族雜環基為

1) 含有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 5 員或 6 員單環芳族雜環基，或 2) 含有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的稠合 3 員至 8 員環之雙環或三環稠合芳族雜環基，

其中該芳族雜環烷基為

芳族雜環基鍵結至具有 1 至 10 個碳原子之伸烷基的基團，

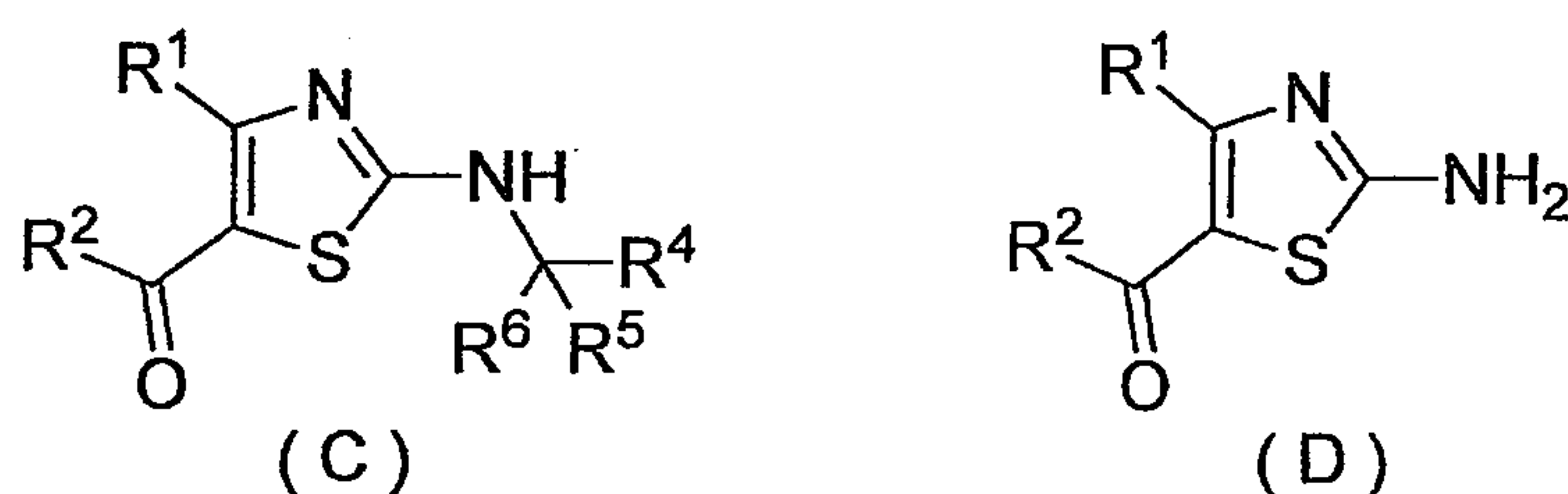
其中該芳族雜環基為 1) 含有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 5 員或 6 員單環芳族雜環基，或 2) 含有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的稠合 3 員至 8 員環之雙環或三環稠合芳族雜環基，

其中該脂族雜環烷基為

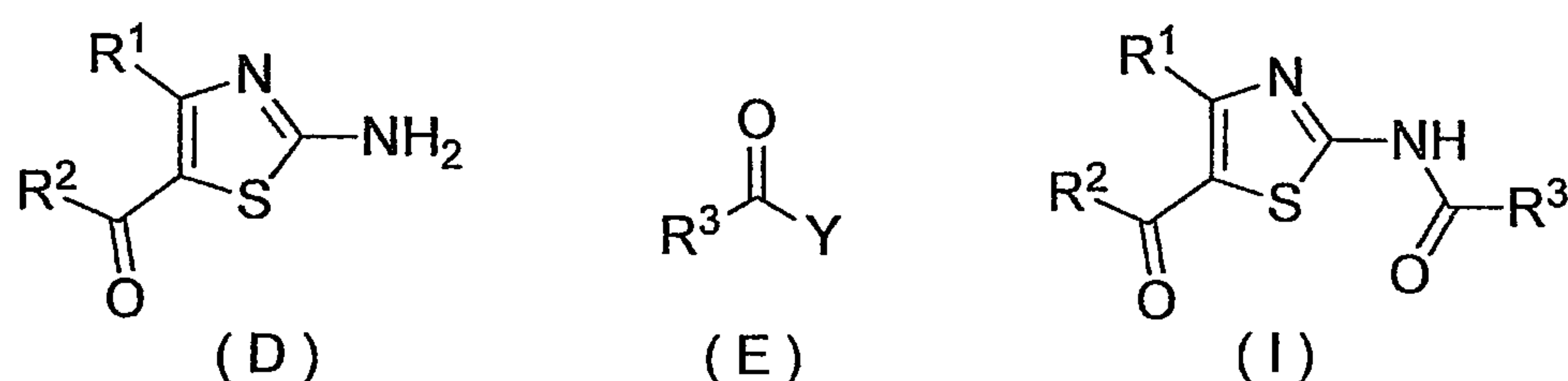
脂族雜環基鍵結至具有 1 至 10 個碳原子之伸烷基的基團，

其中該脂族雜環基為 1) 含有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 5 員或 6 員單環脂族雜環基，或 2) 含有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的稠合 3 員至 8 員環之雙環或三環稠合脂族雜環基，
包含

- (i) 如請求項 1 至 5 中任一項所述之步驟，
(ii) 藉由使用酸處理以式 (C) 表示之化合物而獲得以式 (D) 表示之化合物的步驟：



- (其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各如前文定義)，以及
(iii) 藉由使以式 (D) 表示之化合物與以式 (E) 表示之化合物反應而獲得以式 (I) 表示的化合物之步驟：



(其中 Y 表示鹵素或羥基，且 R^1 、 R^2 及 R^3 各如前文定義)。

7. 如申請專利範圍第 6 項之製造方法，其中步驟 (ii) 中之該酸為氫氯酸或三氟乙酸。

8. 如申請專利範圍第 6 或 7 項之製造方法，其中 Y

為羥基。

9. 如申請專利範圍第 8 項之製造方法，其中步驟 (iii) 中之該反應係在 1,3-二環己基碳二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺丙基) 碳二亞胺鹽酸鹽、1,1'-羰基二咪唑 (CDI) 或丙基膦酸酐之存在下進行。

10. 如申請專利範圍第 8 項之製造方法，其中步驟 (iii) 中之該反應係在 CDI 之存在下進行。

11. 如申請專利範圍第 1 或 6 項之製造方法，其中 R^2 為 4-四氫吡喃基。

12. 如申請專利範圍第 6 至 7 項中任一項之製造方法，其中 R^3 為 2-甲基吡啶-5-基、2-甲基嘧啶-5-基、5,6-二氫-2H-吡啶基甲基或 4-四氫吡喃氧基。

13. 如申請專利範圍第 6 至 7 項中任一項之製造方法，其中 R^3 為 2-甲基吡啶-5-基。

14. 如申請專利範圍第 6 至 7 項中任一項之製造方法，其中 R^1 為 2-呋喃基， R^2 為 4-四氫吡喃基，且 R^3 為 2-甲基吡啶-5-基。

圖 1

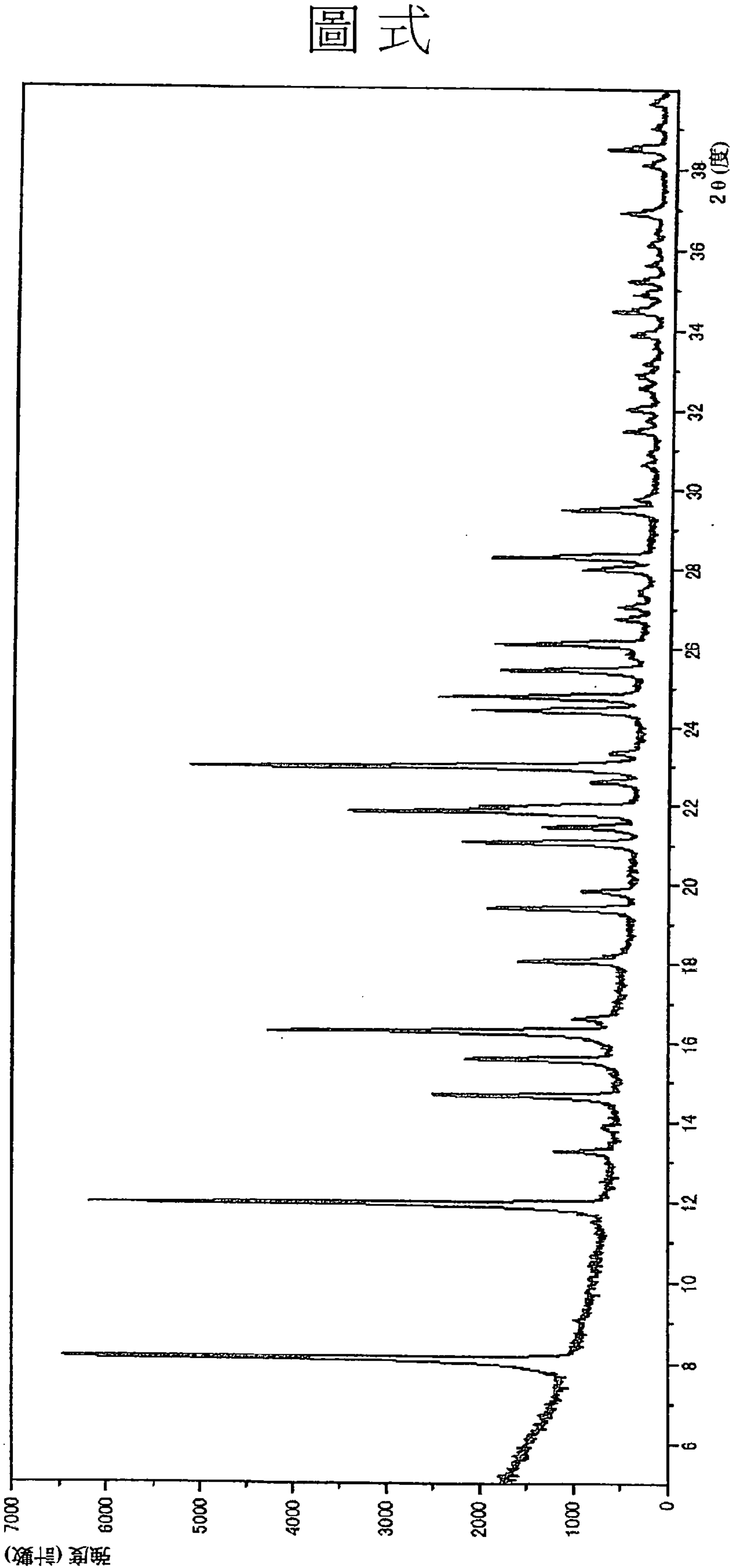


圖 2

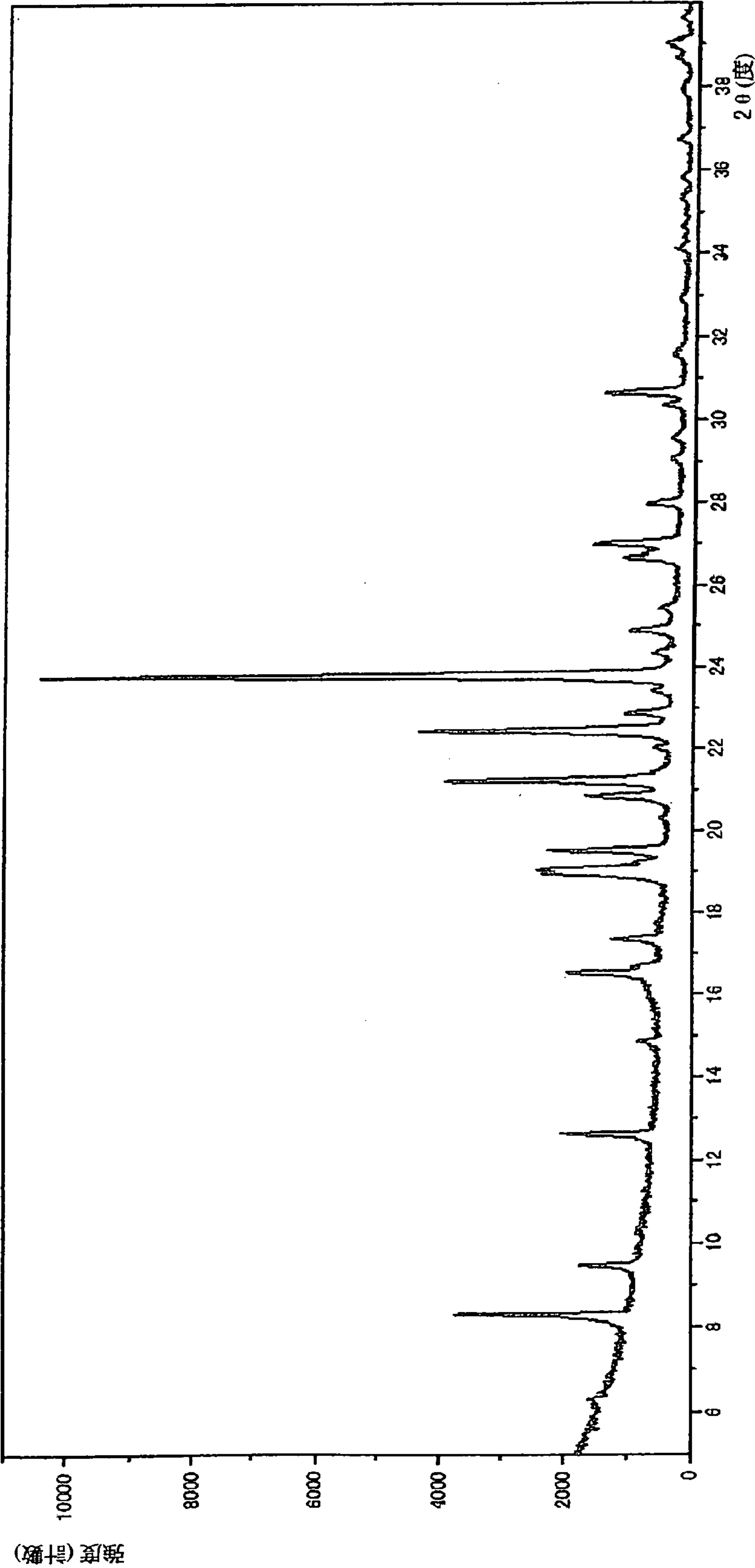


圖 3

