



(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 I602819 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：102134983

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07D495/04 (2006.01)

C07D409/12 (2006.01)

C07D333/38 (2006.01)

(30)優先權：2012/09/28 日本

2012-217679

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：福岡孝一郎 FUKUOKA, KOICHIRO (JP)；三輪憲弘 MIWA, KAZUHIRO (JP)；佐木毅 SASAKI, TSUYOSHI (JP)；小村文也 KOMURA, FUMIYA (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

WO 00/56739A1

WO 2004/067535A1

Miwa et al. "Discovery of 1-{4-[1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl}-3-methoxyurea (TAK-385) as a potent, orally active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor", Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54(14), pp 4998-5012.

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：2 共 57 頁

(54)名稱

噻吩并嘧啶衍生物之製造方法

PRODUCTION METHOD OF THIENOPYRIMIDINE DERIVATIVE

(57)摘要

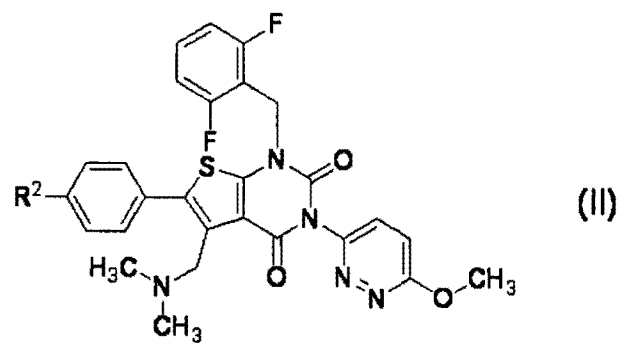
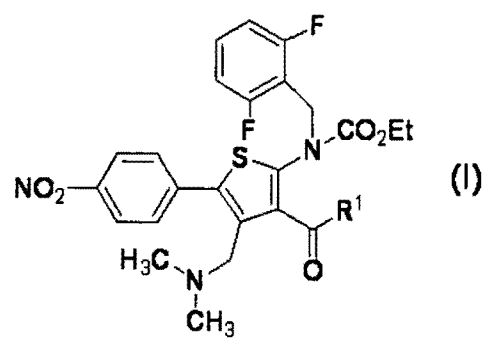
本發明提供具促性腺素釋放激素(GnRH)拮抗作用的噻吩并嘧啶衍生物或其鹽之高品質且高產量之製造方法。

本發明提供製造噻吩并嘧啶衍生物之方法，該方法包括使 6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗪并-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其鹽、1,1'-羰基二咪唑或其鹽與甲氧胺或其鹽等反應。

The present invention provides a production method of a thienopyrimidine derivative or a salt thereof which has a gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonistic action with high quality in high yield.

The present invention provides a method of producing a thienopyrimidine derivative, which comprises reacting 6-(4-aminophenyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-dimethylaminomethyl-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione or salt thereof, 1,1'-carbonyldiimidazole or a salt thereof and methoxyamine or a salt thereof, and the like.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：102134983

※ 申請日：102.9.27

※ I P C 分類：C07D495/04 (2006.01)
C07D409/12 (2006.01)
C07D333/38 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

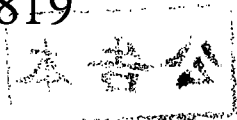
噻吩并嘧啶衍生物之製造方法

PRODUCTION METHOD OF THIENOPYRIMIDINE DERIVATIVE

【中文】

本發明提供具促性腺素釋放激素(GnRH)拮抗作用的噻吩并嘧啶衍生物或其鹽之高品質且高產量之製造方法。

本發明提供製造噻吩并嘧啶衍生物之方法，該方法包括使 6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其鹽、1,1'-羰基二咪唑或其鹽與甲氧胺或其鹽等反應。



【英文】

The present invention provides a production method of a thienopyrimidine derivative or a salt thereof which has a gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonistic action with high quality in high yield.

The present invention provides a method of producing a thienopyrimidine derivative, which comprises reacting 6-(4-aminophenyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-dimethylaminomethyl-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione or salt thereof, 1,1'-carbonyldiimidazole or a salt thereof and methoxyamine or a salt thereof, and the like.

【代表圖】

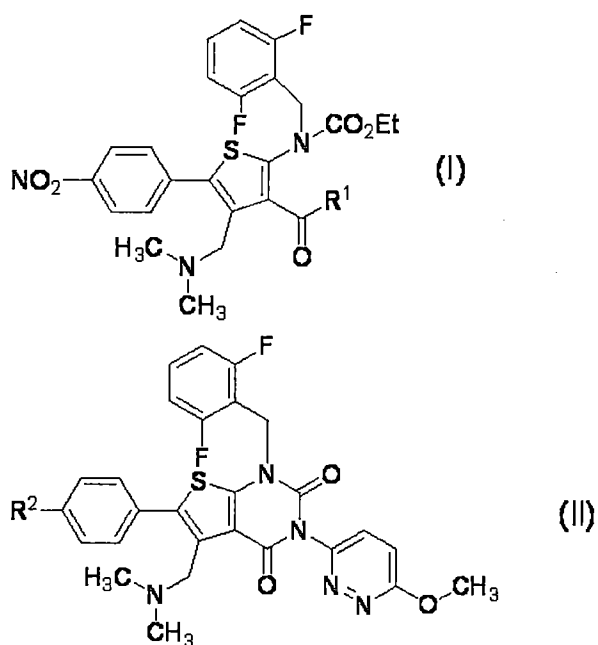
【本案指定代表圖】：第（ ）圖。無

【本代表圖之符號簡單說明】：

由於本案的圖為實驗數據，並非本案的代表圖。

故本案無指定代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



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)

噻吩并嘧啶衍生物之製造方法

PRODUCTION METHOD OF THIENOPYRIMIDINE DERIVATIVE

【技術領域】

【0001】本發明係有關具促性腺素釋放激素(GnRH)拮抗作用的噻吩并嘧啶衍生物之製造方法。

【先前技術】

【0002】腦垂體前葉激素之分泌受到各激素從標的器官分泌的周邊激素及得自腦垂體前葉上方中樞器官下視丘之分泌調控激素(於此說明書下文中，彼等激素統稱為“下視丘激素”)之回饋控制。目前，關於下視丘激素，包括例如促甲狀腺激素釋放激素(TRH)、與促性腺素釋放激素[GnRH，有時稱為 LH-RH (黃體成長激素釋放激素)]等九種激素之存在已被證實。促性腺素釋放激素之拮抗劑，利用防止 LH-RH 與腦垂體前葉腺中之 LH-RH 受體結合並抑制從腦垂體前葉腺分泌黃體成長激素(LH)與促濾泡成熟激素(FSH)，而控制 LH 與 FSH 對卵巢的作用，減少已知與子宮內膜異位及子宮纖維瘤形成相關聯之血液中雌激素之含量，被預期可改善彼等疾患之症狀。

關於具促性腺素釋放激素拮抗作用之噻吩并嘧啶衍生物及其製造方法，舉例而言，敘述於專利文件 1 與 2 及非專利文件 1 者為已知。

文件列表

專利文件

【0003】

專利文件 1：WO 00/56739

專利文件 2：WO 2004/067535

非專利文件

【0004】

非專利文件 1：J. Med. Chem., 2011, vol.54, pages 4998-5012

【發明內容】

發明欲解決之問題

【0005】 業界對於開發高品質(例如，高純度)高產量之具促性腺素釋放激素拮抗作用的噻吩并嘧啶衍生物或其鹽之安全製法有所需求。

解決問題之方式

【0006】 本發明人等進行精深研究試圖解決上述問題，結果發現使用本發明之製法可更安全地以高產量得到高品質之 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽，因而完成本發明。

因此，本發明係有關

[1] 一種製造 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之方法，該方法包括使 6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮或其鹽、1,1'-羰基二咪唑或其鹽與甲氧胺或其鹽反

應；

[2] 如上述[1]所述之方法，其中相對於 6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其鹽，係使用其量為 1.6 至 2.5 當量之 1,1'-羰基二咪唑或其鹽，及相對於 1,1'-羰基二咪唑或其鹽，係使用其量為 1.0 至 1.5 當量之甲氧胺或其鹽；

[2A] 一種製造 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之四氫呋喃溶劑合物晶體之方法，該方法包括使 6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其鹽、1,1'-羰基二咪唑或其鹽與甲氧胺或其鹽反應，及添加四氫呋喃至所得反應混合物(可為反應液)或從所得反應混合物單離出之 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽(可為反應液)中；

[3] 一種製造 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽的晶體之方法，該方法包括使用烷基醇及選自由二甲亞砜、二甲基甲醯胺(N,N'-二甲基甲醯胺，於本說明書中，亦稱為 DMF)與二甲基乙醯胺(N,N'-二甲基乙醯胺，於本說明書中，亦稱為 DMAc)所成組群之一溶劑，使 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之四氫呋喃溶劑合物之晶體再結晶；

[4] 一種製造(2,6-二氟苄基)-[4-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基胺甲醯基)-5-(4-硝苯基)噻吩-2-基]胺甲酸乙酯或其鹽之方法，該方法包括於丙基膦酸酐與鹼存在下，使 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸或其鹽與 3-胺基-6-甲氧嗒吡啶或其鹽反應；

[5] 一種製造 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之方法，該方法包括

於丙基膦酸酐與鹼存在下，使 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸或其鹽與 3-胺基-6-甲氧嗒吡啶或其鹽反應，

使所得之(2,6-二氟苄基)-[4-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基胺甲醯基)-5-(4-硝苯基)噻吩-2-基]胺甲酸乙酯或其鹽進行環化反應，

使所得之 1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-6-(4-硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其鹽進行還原反應，及

使所得之 6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其鹽、1,1'-羰基二咪唑或其鹽與甲氧胺或其鹽反應；

[6] 一種製造 4-溴甲基-2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯或其鹽之方法，該方法包括於 2,2'-偶氮雙(2,4-二甲基戊腈)與三氟甲基苯存在下，使 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯或其鹽與 N-溴琥珀醯亞

胺反應；

[7] 一種製造 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之方法，該方法包括

於 2,2'-偶氮雙(2,4-二甲基戊腈)與三氟甲基苯存在下，使 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯或其鹽與 N-溴琥珀醯亞胺反應，

使所得之 4-溴甲基-2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯或其鹽與二甲胺或其鹽反應，

使所得之 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯進行水解，

使所得之 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸或其鹽與 3-胺基-6-甲氧嗒吡或其鹽於丙基膦酸酐與鹼存在下進行反應，

使所得之(2,6-二氟苄基)-[4-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基胺甲醯基)-5-(4-硝苯基)噻吩-2-基]胺甲酸乙酯或其鹽進行環化反應，

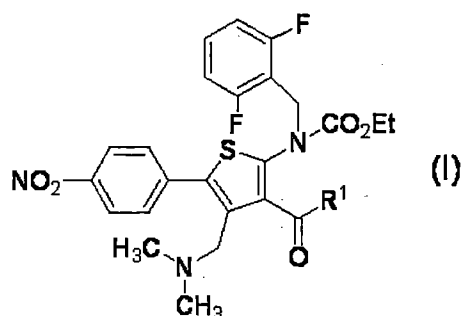
使所得之 1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-6-(4-硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其鹽進行還原反應，及

使所得之 6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其鹽、1,1'-羰基二咪唑或其鹽與甲氧胺或其鹽反應。

[8] 一種下式(I)所示之化合物或其鹽(於本說明書中，亦稱為化合

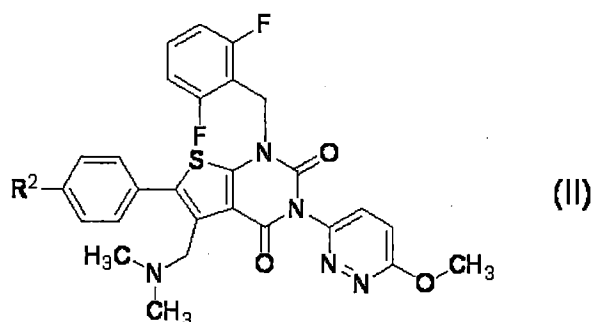
物(I))：

【0007】



【0008】 其中 R^1 為羥基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧-噻吩基胺基；
[9]一種下式(II)所示之化合物或其鹽(於本說明書中，亦稱為化合物(II))：

【0009】



【0010】 其中 R^2 為硝基或胺基。

發明之功效

【0011】 根據本發明，可以高產量安全地製造具高品質之 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧噻吩-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽。此外，可容易且效率高地製造 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧噻吩-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之晶體。

化合物(I)與(II)可用於作為製造 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧噻吩-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并

[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之原料化合物。

【圖式簡單說明】

【0012】

第 1 圖顯示 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫嘧吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲之四氫呋喃溶劑合物晶體之粉末 X 射線繞射圖。

第 2 圖顯示 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫嘧吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲晶體之粉末 X 射線繞射圖。

【實施方式】

【0013】於下文詳細說明本發明所用術語之界定。

【0014】於本說明書中，“C₁₋₆烷氧(基)”意指，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、己氧基等。R¹ 所示之 C₁₋₆烷氧基較佳為乙氧基。

R¹ 所示之“C₁₋₆烷氧-嗒啉基胺基”意指經 1 至 3 個(較佳為 1 個) C₁₋₆烷氧基取代之嗒啉基胺基。R¹ 所示之“C₁₋₆烷氧-嗒啉基胺基”較佳為 6-C₁₋₆烷氧-3-嗒啉基胺基，特佳為 6-甲氧-3-嗒啉基胺基。

【0015】本說明書中之“1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫嘧吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲”與專利文件 2 中所述之 N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲胺基)甲基)-3-(6-甲氧-3-嗒啉基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫嘧吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧脲相同。

【0016】接著，說明本發明之製法。

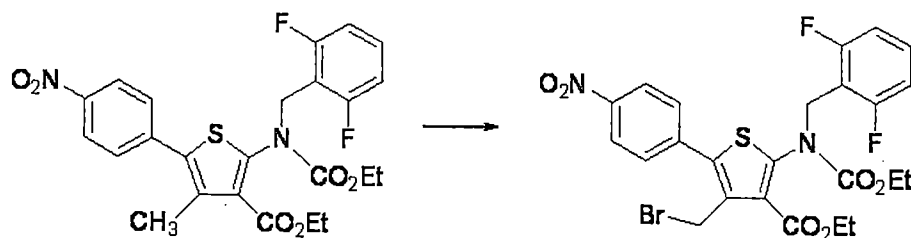
下文中，“室溫”通常意指 1 至 30℃。

於下述反應中，原料化合物、製備中間體及目標化合物可為鹽型。化合物(I)與化合物(II)之此類鹽之實例包括與無機酸之鹽、與有機酸之鹽、及與酸性胺基酸之鹽。與無機酸之鹽之較佳實例包括與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸或磷酸形成之鹽。與有機酸之鹽之較佳實例包括與甲酸、乙酸、三氟乙酸、鄰苯二甲酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸或對甲苯磺酸形成之鹽。與酸性胺基酸之鹽之較佳實例包括與天冬胺酸或麩胺酸形成之鹽。其中，以製藥上可接受之鹽較佳。

各步驟中獲得之化合物可呈反應混合物或呈粗產物直接用於下一反應，或亦可根據習知方法從反應混合物中單離，亦可根據分離手法(例如，再結晶、蒸餾、層析法等)容易地予以純化。當反應流程中之化合物為市售可得產品時，其亦可直接使用。

【0017】(步驟 1)

【0018】



【0019】4-溴甲基-2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯或其鹽(下文亦稱為 BNTC)可於 2,2'-偶氮雙(2,4-二甲基戊腈)與三氟甲基苯存在下，使 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯或其鹽(下文亦稱為

FNTC)與 N-溴琥珀醯亞胺反應予以製造。此反應亦可於溶劑中進行。

相對於 FNTC，所用 N-溴琥珀醯亞胺之量通常為 1.0 至 1.5 當量，較佳為 1.1 至 1.4 當量，更佳為 1.2 至 1.3 當量。

相對於 FNTC，所用 2,2'-偶氮雙(2,4-二甲基戊腈)之量通常為 0.01 至 0.2 當量，較佳為 0.05 至 0.15 當量。

對每 1 毫莫耳(mmol)FNTC，所用三氟甲基苯之量通常為 0.1 至 1.0 mL，較佳為 0.2 至 0.6 mL。

只要反應可進行，溶劑並無特定限制；其實例包括乙酸乙酯、四氯化碳、二氯甲烷、二氯乙烷、氯苯、乙腈等；較佳為乙酸乙酯。此外，三氟甲基苯或三氟甲基苯與酯(例如，乙酸乙酯等)之混合溶劑亦可作為溶劑用。於混合溶劑之情形下，混合溶劑中，三氟甲基苯：酯(例如，乙酸乙酯等)之比率(容積比)較佳為 1:0 至 1:50，更佳為 1:3 至 1:30。

反應溫度通常為 50 至 80°C，較佳為 60 至 80°C，更佳為 65 至 75°C。

反應時間通常為 0.1 至 5 小時，較佳為 0.5 至 1 小時。

於此步驟中，相較於專利文件 1 或非專利文件 1 中敘述之反應，藉由使用比 2,2'-偶氮雙異丁腈具更低毒性之 2,2'-偶氮雙(2,4-二甲基戊腈)作為自由基引發劑，可安全地進行溴化反應。此外，相較於專利文件 1 或非專利文件 1 中敘述之反應，藉由使用具較低毒性之三氟甲基苯與酯(例如，乙酸乙酯等)作為溶劑，溴化反應可迅速進行；因此，可抑制雜質之產生。

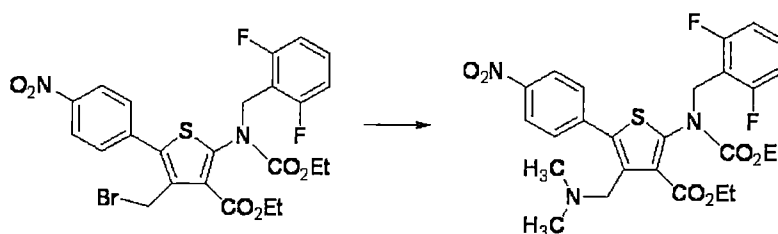
於另一具體實例中，反應亦可於無三氟甲基苯存在下進行。

即使於無三氟甲基苯存在下進行，亦可如根據上文敘述之方法或其類似方法製造 BNTC。

FNTC 可根據專利文件 1 中敘述之方法或其類似方法製造。

【0020】(步驟 2)

【0021】



【0022】2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯或其鹽(下文亦稱為 ANTC)可利用 BNTC 與二甲胺或其鹽反應予以製造。此反應亦可於溶劑中進行。ANTC 係其中 R¹ 為乙氧基之化合物(I)。

相對於 BNTC，所用二甲胺或其鹽(較佳為二甲胺鹽酸鹽)之量通常為 1.0 至 3.0 當量，較佳為 1.2 至 1.8 當量。

可使用鹼使反應進行得更好。鹼之實例包括三乙胺、二異丙基乙胺等。相對於 BNTC，所用鹼之量通常為 1.0 至 5.0 當量，較佳為 2.0 至 3.0 當量。

只要反應可進行，溶劑並無特定限制；其實例包括二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺(DMAc)、四氫呋喃等；較佳為 DMF。對每 1 毫莫耳 BNTC，所用溶劑之量通常為 0.5 至 10mL，較佳為 2.0 至 4.0mL。

反應溫度通常為 0 至 30℃，較佳為 10 至 20℃。

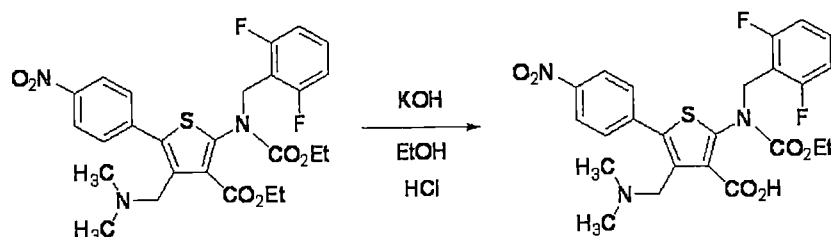
反應時間通常為 0.5 至 24 小時，較佳為 1 至 2 小時。

其中 R¹ 為 C₁₋₆ 烷氧基之化合物(I)可根據步驟 2 中敘述之方法

或其類似方法製造。

【0023】(步驟 3)

【0024】



【0025】2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸或其鹽(下文亦稱為 NTCA)可使 ANTC 進行水解予以製造。此反應亦可於溶劑中進行。ANTC 係其中 R^1 為乙氧基之化合物(I)；NTCA 係其中 R^1 為羥基之化合物(I)。

水解係使用鹼進行；此鹼並無特定限制，可使用原本已知之鹼。鹼之實例包括氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰；其中，以氫氧化鉀較佳。相對於 ANTC，所用鹼之量通常為 1 至 2 當量，較佳為 1.2 至 1.8 當量。

水解通常於水溶性有機溶劑中進行。只要反應可進行，水溶性有機溶劑並無特定限制；其實例包括乙醇、甲醇、四氫呋喃等。每 1 毫莫耳 ANTC，所用溶劑之量通常為 1 至 10mL，較佳為 4 至 6 mL。

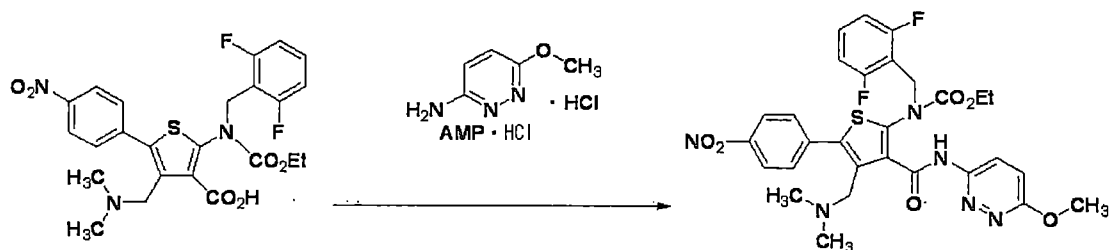
反應溫度通常為 0 至 80°C，較佳為 55 至 65°C。

反應時間通常為 1 至 24 小時，較佳為 3 至 6 小時。

其中 R^1 為 C_{1-6} 烷氧基之化合物(I)可根據步驟 2 中敘述之方法或其類似方法製造。

【0026】(步驟 4)

【0027】



【0028】(2,6-二氟苄基)-[4-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基胺甲醯基)-5-(4-硝苯基)噻吩-2-基]胺甲酸乙酯或其鹽(下文亦稱為 NNTC)可於丙基膦酸酐與鹼存在下，使 NTCA 與 3-胺基-6-甲氧嗒吡或其鹽(較佳為 3-胺基-6-甲氧嗒吡鹽酸鹽)反應予以製造。此反應亦可於溶劑中進行。

NTCA 係其中 R^1 為羥基之化合物(I)。NNTC 係其中 R^1 為 6-甲氧-3-嗒吡基胺基之化合物(I)。

相對於 NTCA，所用 3-胺基-6-甲氧嗒吡或其鹽之量通常為 1.0 至 3.0 當量，較佳為 1.1 至 1.5 當量。

相對於 NTCA，所用丙基膦酸酐之量通常為 1.0 至 3.0 當量，較佳為 1.1 至 1.5 當量。

鹼之實例包括二異丙基乙胺、三乙胺等。相對於 NTCA，所用鹼之量通常為 1 至 4 當量，較佳為 2 至 3 當量。

只要反應可進行，溶劑並無特定限制；其實例包括二甲基乙醯胺(DMAc)、二甲基甲醯胺、二甲亞砷、四氫呋喃、乙腈、乙酸乙酯等。每 1 毫莫耳 NTCA，所用溶劑之量通常為 1 至 10mL，較佳為 2 至 4mL。

反應溫度通常為 0 至 80℃，較佳為 50 至 60℃。

反應時間通常為 1 至 24 小時，較佳為 1 至 3 小時。

其中 R^1 為 C_{1-6} 烷氧-嗒吡基之化合物(I)可根據步驟 4 中敘述之方法或其類似方法製造。

3-氨基-6-甲氧嗒啉或其鹽(下文亦稱為 AMP)可使用市售可得產品，或亦可，例如，根據下述方法製造。

【0029】 (步驟 4')

【0030】



【0031】 AMP 可使 3-氨基-6-氯嗒啉(下文亦稱為 ACP)與甲醇鈉反應予以製造；此反應亦可於溶劑中進行。

相對於 ACP，所用甲醇鈉之量通常為 1.0 至 2.5 當量，較佳為 1.1 至 1.5 當量。

只要反應可進行，溶劑並無特定限制；其實例包括甲醇、乙醇、甲苯等。每 1 毫莫耳 ACP，所用溶劑之量通常為 0.1 至 10 mL，較佳為 0.5 至 1 mL。

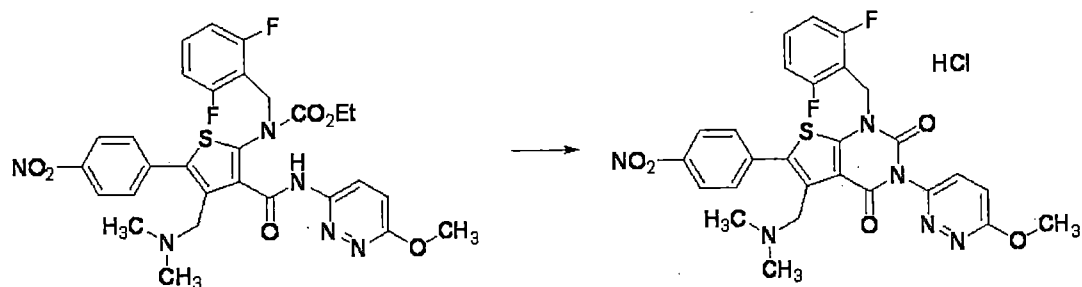
反應亦可於高壓下進行。反應容器之內壓通常為 0.6 至 0.9 MPa，較佳為 0.65 至 0.75 MPa。

反應溫度通常為 110 至 140°C，較佳為 120 至 135°C。

反應時間通常為 6 至 24 小時，較佳為 7 至 9 小時。

【0032】 (步驟 5)

【0033】



【0034】 1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)

-6-(4-硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其鹽(下文亦稱為 NNTP)可利用 NNTC 進行環化反應予以製造；此反應係於溶劑中進行。NNTC 係其中 R^1 為 6-甲氧-3-噻吩基胺基之化合物(I)；NNTP 係其中 R^2 為硝基之化合物(II)。

環化反應可於鹼存在下進行，此鹼並無特定限制，可使用本質上已知之鹼；其實例包括甲醇鈉、乙醇鈉。相對於 NNTC，所用鹼之量通常為 0.01 至 2 當量，較佳為 0.02 至 0.1 當量。

於另一具體例中，相對於 NNTC，所用鹼之量通常為 0.05 至 2 當量，較佳為 0.1 至 1.0 當量。

只要反應可進行，溶劑並無特定限制；其實例包括甲醇、乙醇、四氫呋喃、乙腈、及其混合溶劑。每 1 毫莫耳 NNTC，所用溶劑之量通常為 2 至 30 mL，較佳為 3 至 5 mL。

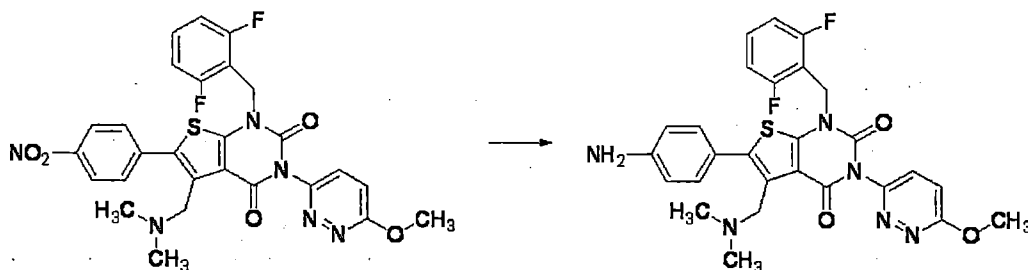
於另一具體例中，每 1 毫莫耳 NNTC，所用溶劑之量通常為 5 至 30 mL，較佳為 10 至 20 mL。

反應溫度通常為 0 至 80°C，較佳為 20 至 65°C。

反應時間通常為 0.5 至 24 小時，較佳為 1 至 2 小時。

【0035】(步驟 6)

【0036】



【0037】 6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧噻吩-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其鹽(下文亦稱

為 NATP)可利用 NNTP 進行還原反應予以製造。NATP 係其中 R^2 為胺基之化合物(II)；NNTP 係其中 R^2 為硝基之化合物(II)。

還原反應可於觸媒存在下進行；只要可用於催化還原反應，觸媒並無特定限制；其實例包括鈀碳、氫氧化鈀碳、鉑碳。每 1 克 NNTP，所用觸媒之量通常為 0.01 至 0.2 g，較佳為 0.05 至 0.2 g。

可添加酸於反應系中，使反應進行得更好。該酸之較佳實例包括鹽酸、氯化氫/甲醇溶液、甲酸、乙酸等。

於催化還原反應之情形下，氫壓通常為 0.05 至 0.4 MPa，較佳為 0.1 至 0.3 MPa。

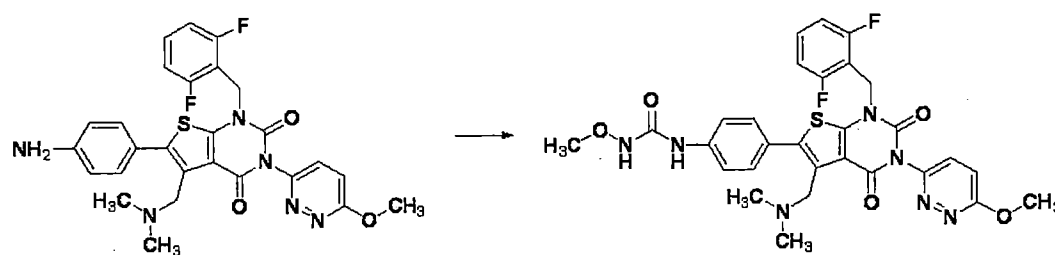
還原反應亦可於溶劑中進行。只要反應可進行，溶劑並無特定限制；其實例包括甲醇、乙醇、四氫呋喃等。每 1 毫莫耳 NNTP，所用溶劑之量通常為 1 至 10 mL，較佳為 4 至 6 mL。

反應溫度通常為 10 至 40°C，較佳為 20 至 30°C。

反應時間通常為 1 至 24 小時，較佳為 3 至 5 小時。

【0038】(步驟 7)

【0039】



【0040】1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽可利用 NATP 與 1,1'-羰基二咪唑或其鹽及甲氧胺或其鹽反應予以製造。NATP 係其中 R^2 為胺基之化合物(II)。

相對於 NATP，所用 1,1'-羰基二咪唑或其鹽之量通常為 1.0

至 3.0 當量；相對於 NATP，其下限較佳為 1.5 當量，更佳為 1.6 當量，相對於 NATP，其上限為 3.0 當量，更佳為 2.5 當量；相對於 NATP，其較佳範圍為 1.6 至 2.5 當量，更佳為 1.6 至 1.8 當量。

相對於 1,1'-羰基二咪唑或其鹽，所用甲氧胺或其鹽(較佳為甲氧胺鹽酸鹽)之量通常為 1.0 至 3.0 當量；相對於 1,1'-羰基二咪唑或其鹽，其下限較佳為 1.05 當量，更佳為 1.1 當量；相對於 1,1'-羰基二咪唑或其鹽，其上限為 2.0 當量，更佳為 1.5 當量；相對於 1,1'-羰基二咪唑或其鹽，其較佳範圍為 1.1 至 1.7 當量，更佳為 1.1 至 1.5 當量。

藉由使用上述下限或更多量之 1,1'-羰基二咪唑或其鹽與甲氧胺或其鹽，可抑制相關物質之生成與殘留，因此，可以較高純度及較高產率獲得 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽。

此外，藉由使用上述上限或更少量之 1,1'-羰基二咪唑或其鹽與甲氧胺或其鹽，反應可經濟地進行。

可使用鹼使反應進行得更好，該鹼並無特定限制，可使用原本已知之鹼；其實例包括三乙胺、二異丙基乙胺。相對於 NATP，所用鹼之量通常為 0.5 至 3.0 當量，較佳為 0.8 至 0.9 當量。

反應亦可於溶劑中進行。只要反應可進行，溶劑並無特定限制；其實例包括乙腈、二甲基甲醯胺、二甲亞砜，二氯甲烷等。

每 1 毫莫耳 NATP，所用溶劑之量通常為 1 至 10 mL，較佳為 2 至 3 mL。

反應溫度通常為 20 至 60°C，較佳為 45 至 55°C。

反應時間通常為 1 至 24 小時，較佳為 1 至 2 小時。

【0041】(步驟 8)

(1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之純化)

(步驟 8-1)

(1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之四氫呋喃溶劑合物晶體之製造)

1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之四氫呋喃溶劑合物晶體可使 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽於四氫呋喃中再結晶予以製造。

替代地，四氫呋喃溶劑合物之上述晶體亦可於完成步驟 7 後，添加四氫呋喃至反應混合物中予以製造。

每 1 克(g)1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽，所用四氫呋喃之量通常為 1 至 20 mL，較佳為 2 至 10 mL。

用於製造四氫呋喃溶劑合物晶體(下文亦稱為結晶化)之溶液或懸浮液通常於 20 至 80℃，較佳為於 40 至 80℃，更佳為於 30 至 50℃ 攪拌。

於另一具體實例中，用於製造四氫呋喃溶劑合物晶體(下文亦稱為結晶化)之溶液通常於 40 至 80℃，較佳為於 55 至 65℃ 攪拌。

用於結晶化之溶液或懸浮液可含有水，相對於粗晶體，水含量通常為大於 0 % 及 50 % 或更少，較佳為 4 至 6%。

結晶化時間通常為 1 至 24 小時，較佳為 1 至 2 小時。

根據本質上已知之方法將所得晶體乾燥，則可獲得 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之四氫呋喃溶劑合物晶體；乾燥可於減壓下或於大氣中進行；乾燥溫度較佳為 70℃ 或更低，更佳為 40 至 60℃。

【0042】(步驟 8-2)

(1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之晶體之製造)

1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之晶體可使用烷基醇及選自由二甲亞砷、二甲基甲醯胺與二甲基乙醯胺所成組群之一溶劑，使 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之四氫呋喃溶劑合物之晶體再結晶而製造；以例如四氫呋喃等溶劑洗滌所得晶體，亦可以較高純度製造晶體。

每 1 克 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧

脲或其鹽之四氫呋喃溶劑合物晶體，所用二甲亞砜、二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺之量通常為 1 至 5 mL，較佳為 2 至 3 mL。

烷基醇之實例包括 C₁₋₆ 烷基醇(例如，乙醇、甲醇、異丙醇)等；較佳為乙醇。

每 1 克 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之四氫呋喃溶劑合物晶體，所用烷基醇之量通常為 13 至 18 mL，較佳為 14 至 16 mL。

於另一具體實例中，每 1 克 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之四氫呋喃溶劑合物晶體，所用烷基醇之量通常為 15 至 20 mL，較佳為 16 至 18 mL。

烷基醇及選自由二甲亞砜、二甲基甲醯胺與二甲基乙醯胺所成組群之一溶劑之組合實例包括二甲亞砜與乙醇之組合、二甲基甲醯胺與乙醇之組合、二甲基乙醯胺與乙醇之組合等；較佳為二甲亞砜與乙醇之組合。

進行再結晶之結晶化溶液或懸浮液通常於 10 至 50°C，較佳為於 15 至 40°C 攪拌。

於另一具體實例中，結晶化溶液通常於 20 至 50°C，較佳為於 30 至 40°C 攪拌。

結晶化時間通常為 1 至 72 小時，較佳為 24 至 72 小時。

於另一具體實例中，結晶化時間通常為 1 至 64 小時，較佳為 12 至 24 小時。

根據本質上已知之方法將所得晶體乾燥，則可獲得 1-{4-[1-

(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之晶體；乾燥可於減壓下或於大氣中進行；乾燥溫度較佳為 70°C 或更低，更佳為 40 至 60°C。

由 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽製造 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之四氫呋喃溶劑合物晶體，然後使用上述特定溶劑使所得之四氫呋喃溶劑合物晶體再結晶，可減少下述實施例所述相關物質 1 至 3 之含量，因此，可以較高純度獲得 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽。

【0043】1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲之鹽並無特定限制，只要為可接受之藥劑即可；其實例包括與無機酸(例如，鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等)之鹽，及與有機酸(例如，甲酸、乙酸、三氟乙酸、反丁烯二酸、草酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲磺酸等)之鹽。

1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽係有用於預防或治療由促性腺素釋放激素引起之疾病(例如，子宮內膜異位、子宮纖維瘤與前列腺癌)，可根據 WO 00/56739

中敘述之方法用於預防或治療上述疾病。

實施例

【0044】於下文參照參考例、實施例及實驗例詳細說明本發明，彼等僅供例示而不擬構成侷限，本發明可於本發明範圍內有所變化。於下述實施例中，“室溫”通常意指約 10°C 至約 35°C。除非另行說明，否則混合溶劑所示比率為容積混合比率。除非另行說明，否則%意指 wt%。

於下述實施例中，質子核磁共振譜(^1H NMR)係以 Varian Mercury-300 型核磁共振裝置(300 MHz)測定，使用四甲基矽烷作為內標準。關於分裂模式(splitting patterns)，單峰、雙重峰、三重峰與多重峰分別縮寫為 s、d、t 與 m。元素分析結果在計算值 $\pm 0.4\%$ 之內。粉末 X 射線利用 D8 ADVANCE (Bruker AXS)測定。高效液相層析法(HPLC)係於各參考例及實施例所述條件下進行測定。

【0045】參考例 1 (3-胺基-6-甲氧嗒吡鹽酸鹽之製造)

裝填甲醇(400 mL)、3-胺基-6-氯嗒吡(64.0 g, 0.494 mol)與 28% 甲醇鈉之甲醇溶液(114.5 g, 0.593 mol, 1.2 eq)於高壓反應器中，於內溫 130°C 下，使混合物反應 8 小時(內壓：約 0.7 MPa)。冷卻反應混合物，在溫度不超過 40°C 下，於其內逐滴添加濃鹽酸(12.8 mL)，攪拌此混合物 20 分鐘。接著，在溫度不超過 40°C 下，於其內逐滴添加 25% 氨水溶液(14.9 mL)。減壓濃縮反應混合物至約 150 mL，於其內添加異丙醇(350 mL)。再次，減壓濃縮此混合物至約 150 mL，於其內添加異丙醇(350 mL)，攪拌此混合物 30 分鐘。過濾去除沉澱之鹽，在溫度不超過 40°C 下，於濾液中逐滴添加濃鹽酸(38.2 mL)。減壓濃縮此混合物至約 200 mL，於其內添加異丙醇

(300 mL)。再次，減壓濃縮此混合物至約 200 mL，於其內添加異丙醇(300 mL)，攪拌此混合物 30 分鐘。過濾收集沉澱之晶體，以異丙醇(50 mL)洗滌，於 50℃ 減壓乾燥至達到恒重，得到 3-胺基-6-甲氧嗒吡鹽酸鹽晶體(66.9 g，產率：83.8%，HPLC 面積百分比：100%)。

【0046】 <HPLC 條件>

檢測器：紫外線吸光計(測定波長 254 nm)

管柱：YMC-Pack ODS-A A-302，4.6mm i.d.×150

移動相：0.05M KH₂PO₄/CH₃CN=8/2 (v/v)

流速：1.0 mL/分鐘

測定時間：30 分鐘

分析溫度：25℃

滯留時間：3-胺基-6-甲氧嗒吡(1.9 分鐘)，3-胺基-6-氯嗒吡(2.6 分鐘)

【0047】 參考例 2 (2-胺基-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯之製造)

攪拌下，加熱甲苯(200 mL)、4-硝苯基乙酸(100.0 g，0.552 mol)與 N,N'-二甲基甲醯胺(0.42 mL)；內溫 45±5℃ 下，於其內逐滴添加亞硫醯氯(78.8 g，0.662 mol，1.2 eq)。內溫 45±5℃ 下，攪拌混合物 1 小時，減壓濃縮至約 238 mL，得到醯基氯溶液。另外，於內溫 65±5℃ 下，攪拌甲苯(500 mL)、二乙醇鎂(75.8 g，0.662 mol，1.2 eq)與丙二酸二乙酯(106.1 g，0.662 mol，1.2 eq) 0.5 小時，冷卻此混合物至內溫為 40℃ 或更低。內溫 35±5℃ 下，於此溶液中逐滴添加全量先前製備之醯基氯溶液，相同溫度下，攪拌此混合物 0.5

小時，冷卻至內溫為 30℃ 或更低，內溫 25±5℃ 下，於其內逐滴添加 2N 鹽酸(413 g)。靜置此混合物，分離有機層，以 10%鹽水(400 g)洗滌，減壓濃縮至約 250 mL。於殘留物中添加乙酸(176.0 g)、水(112 mL)與濃硫酸(39.0 g)，蒸發揮發物之同時，回流加熱該混合物 4 小時。冷卻混合物至內溫為 15±5℃，於其內添加乙酸乙酯(450 mL)，內溫 10 至 30℃ 下，以 5N 氫氧化鈉水溶液將混合物之 pH 調至 7.0。使混合物靜置，分離有機層，以 10%鹽水(100 mL)洗滌，減壓濃縮至約 150 mL。於殘留物中添加乙醇(240 mL)、氰乙酸乙酯(68.7 g, 0.607 mol, 1.1 eq)與硫(19.5 g, 0.607 mol, 1.1 eq)，接著於內溫 20 至 45℃ 下，於其內逐滴添加正丁胺(20.2 g, 0.276 mol, 0.5 eq)。內溫 45±5℃ 下，攪拌此混合物 2 小時，冷卻至內溫為 25±5℃，相同溫度下，攪拌 1 小時。過濾收集晶體，以乙醇(200 mL)洗滌，於 50℃ 或更低溫度減壓乾燥，得到呈紅色晶體之 2-胺基-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(134.9 g，產率：79.8%，HPLC 面積百分比：99.2%)。

【0048】 <HPLC 條件>

檢測器：紫外線吸光計(測定波長 254 nm)

管柱：YMC ODS-A A-302，4.6mm i.d.×150mm

移動相：0.05M KH₂PO₄/CH₃CN=3/7 (v/v)

流速：1.0 mL/分鐘

測定時間：45 分鐘

分析溫度：25℃

滯留時間：2-胺基-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(5.9 分鐘)

【0049】參考例 3 (2-乙氧羰胺基-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯)之製造

使 2-胺基-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(130.0 g, 0.424 mol)懸浮於甲苯(390 mL)中，回流加熱下，於其內逐滴添加氯甲酸乙酯(92.1 g, 0.849 mol, 2.0 eq)；回流加熱下，攪拌此混合物 2 小時。冷卻混合物至內溫為 $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，相同溫度下，於其內逐滴添加乙醇(1170 mL)，冷卻此混合物至內溫為 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，相同溫度下，攪拌 1 小時。過濾收集晶體，以乙醇(260 mL)洗滌，於 45°C 減壓乾燥，得到呈黃色晶體之 2-乙氧羰胺基-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(154.2 g，產率：96.1%，HPLC 面積百分比：99.9%)。

【0050】<HPLC 條件>

檢測器：紫外線吸光計(測定波長 254 nm)

管柱：YMC ODS-A A-302，4.6mm i.d.×150mm

移動相：0.05M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{CH}_3\text{CN}=3/7$ (v/v)

流速：1.0 mL/分鐘

測定時間：45 分鐘

分析溫度： 25°C

滯留時間：2-胺基-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(5.9 分鐘)，2-乙氧羰胺基-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(16.5 分鐘)

【0051】參考例 4 (2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯之製造)

使 2-乙氧羰胺基-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(150.0 g, 0.396 mol)懸浮於 N,N'-二甲基乙醯胺(450 mL)中，於其內添加

碳酸鉀(60.3 g, 0.436 mol, 1.1 eq)與 35% 2,6-二氟苄基溴/乙腈溶液(257.9 g, 0.436 mol, 1.1 eq)。於內溫 $85\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，攪拌下，加熱此混合物 2 小時，冷卻至內溫為 $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，於其內添加乙酸乙酯(1200 mL)與水(750 mL)。靜置此混合物，分離有機層，以水(750 mL)洗滌，減壓濃縮至約 420 mL。於殘留物中添加庚烷(945 mL)，內溫 $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下，攪拌此混合物 1 小時，接著於內溫 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 攪拌 1 小時。過濾收集晶體，以 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 之乙酸乙酯/庚烷(1/3, 300 mL)洗滌，於 $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ 減壓乾燥，得到呈淡黃色晶體之 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(190.7 g，產率：95.5%，HPLC 面積百分比：99.9%)。

【0052】 <HPLC 條件>

檢測器：紫外線吸光計(測定波長 254 nm)

管柱：YMC ODS-A A-302，4.6mm i.d.×150mm

移動相：0.05M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{CH}_3\text{CN}=3/7$ (v/v)

流速：1.0 mL/分鐘

測定時間：30 分鐘

分析溫度： 25°C

滯留時間：2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(10.7 分鐘)，2-乙氧羰胺基-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(16.4 分鐘)

【0053】 實施例 1 (4-溴甲基-2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯之製造)

使 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(1100.0g, 2.180 mol)懸浮於乙酸乙酯(8.8 L)與三氟甲基苯

(880 mL)之混合溶劑中，於其內添加 N-溴琥珀醯亞胺(NBS，485.1 g，2.725 mol，1.25 eq)與 2,2'-偶氮雙(2,4-二甲基戊腈)(V-65，54.2 g，0.218 mol，0.1 eq)。攪拌下，於 65 至 75°C 加熱反應混合物 40 分鐘。冷卻反應混合物至 25±5°C，以自來水(city water)(4.3 L)洗滌兩次。減壓濃縮乙酸乙酯層至約 4 L。於其內添加乙醇(3 L)，減壓濃縮此混合物至約 4 L。再次，於其內添加乙醇(3 L)，減壓濃縮此混合物至約 4 L。於其內添加庚烷(1.76 L)，此混合物於 25±5°C 攪拌 30 分鐘。再次，於其內添加庚烷(1.32 L)，此混合物於 5±5°C 攪拌 1 小時。過濾收集晶體，以乙醇/庚烷(1/2，1.76 L)洗滌，於 45±5°C 減壓乾燥，得到呈淡黃色晶體之 4-溴甲基-2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(1171 g，產率：92.1%，HPLC 面積百分比：92.9%)。

【0054】<HPLC 條件>

檢測器：紫外線吸光計(測定波長 254 nm)

管柱：YMC ODS-A A-302，4.6mm i.d.×150mm

移動相：0.05M KH₂PO₄/CH₃CN=3/7 (v/v)

流速：1.0 mL/分鐘

測定時間：30 分鐘

分析溫度：25°C

滯留時間：2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(11.0 分鐘)，4-溴甲基-2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(12.3 分鐘)

【0055】實施例 2 (2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯之製造)

使二甲胺鹽酸鹽(2.10g, 25.71 mmol, 1.5 eq)懸浮於 N,N'-二甲基甲醯胺(DMF, 55mL)中, 於其內添加三乙胺(4.51g, 44.57 mmol, 2.6 eq), 此混合物於 25±5°C 攪拌 30 分鐘。冷卻混合物至 5±5°C, 於其內添加 4-溴甲基-2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(10 g, 17.14mmol), 以 DMF(5 mL)洗滌用於該化合物之容器。於 15±5°C 攪拌反應混合物 1 小時。20±10°C 下, 於其內添加乙醇(20mL), 加溫此混合物至內溫為 40±5°C。內溫 40±5°C 下, 於其內添加自來水(25 mL), 相同溫度下, 攪拌此混合物 1 小時, 接著於 25±5°C 攪拌 1 小時。過濾收集晶體, 以乙醇/自來水(4/1, 15 mL)洗滌, 於 50±5°C 減壓乾燥, 得到呈黃色晶體之 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(8.41 g, 產率: 89.6%, HPLC 面積百分比: 99.6%)。

【0056】 <HPLC 條件>

檢測器: 紫外線吸光計(測定波長 254 nm)

管柱: YMC ODS-A A-302, 4.6mm i.d.×150mm

移動相: 0.05M KH₂PO₄/CH₃CN=3/7 (v/v)

流速: 1.0 mL/分鐘

測定時間: 30 分鐘

分析溫度: 25°C

滯留時間: 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(2.3 分鐘), 4-溴甲基-2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(13.1 分鐘)

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.10 至 1.30 (3H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.07 (6H, s), 3.51 (2H, s), 4.10 至 4.30 (2H, m), 4.23 (2H, q, J = 7.2

Hz), 5.02 (2H, s), 6.85 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.24 (2H, d, $J = 9.0$ Hz)。

【0057】實施例 3 (2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸之製造)

使 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(8.0 g, 14.61 mmol)懸浮於乙醇(72 mL)與自來水(20.8 mL)之混合溶劑中，於其內添加 48%氫氧化鉀水溶液(2.56 g, 21.92 mmol, 1.5 eq)，此混合物於 $60 \pm 5^\circ\text{C}$ 攪拌 5 小時。冷卻反應混合物至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ ，以 6N 鹽酸將混合物之 pH 調至 6.0 至 7.0。於 50°C 或更低溫度，減壓濃縮混合物至約 28 mL，內溫 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 下，於其內添加乙醇(4 mL)與乙酸乙酯(4 mL)。接著，相同溫度下，於其內添加自來水(48 mL)，此混合物於相同溫度攪拌 1 小時。冷卻混合物至內溫為 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ ，相同溫度下，攪拌 3 小時。過濾收集晶體，相繼以乙醇/自來水(1/9, 24 mL)及冷卻之乙酸乙酯(24 mL)洗滌，於 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 減壓乾燥，得到呈黃色晶體之 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸(6.82 g, 產率：89.9%，HPLC 面積百分比：98.7%)。

【0058】<HPLC 條件>

檢測器：紫外線吸光計(測定波長 254 nm)

管柱：YMC ODS-A A-302, 4.6mm i.d.×150mm

移動相：0.05M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{CH}_3\text{CN}=6/4$ (v/v)

流速：1.0 mL/分鐘

測定時間：30 分鐘

分析溫度： 25°C

滯留時間：2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸(8.4 分鐘)，2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(14.8 分鐘)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.10 至 1.40 (3H, m), 2.37 (6H, s), 3.72 (2H, s), 4.10 至 4.35 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.84 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.15 至 7.30 (1H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.29 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)。

【0059】實施例 4 ((2,6-二氟苄基)-[4-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基胺甲醯基)-5-(4-硝苯基)噻吩-2-基]胺甲酸乙酯之製造)

氮氣氛圍下，添加 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸(6.5g, 12.51mmol)與 3-胺基-6-甲氧嗒吡鹽酸鹽(2.43g, 15.01mmol, 1.2eq)於 $\text{N,N}'$ -二甲基乙醯胺(DMAc, 29.25 mL)，接著在 $25 \pm 15^\circ\text{C}$ 下，於其內添加乙基二異丙胺(4.03 g, 31.28 mmol, 2.5 eq)。加溫此混合物至內溫為 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ ，攪拌 30 分鐘。內溫 60°C 或更低溫度下，於其內逐滴添加 50.5%丙基膦酸酐(T3P)乙酸乙酯溶液(9.55 g, 15.01 mmol, 1.2 eq)，以 DMAc (3.25 mL)洗滌用於該試劑之容器。內溫 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 下，攪拌此混合物 1 小時。冷卻反應混合物至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ ，相同溫度下，於其內逐滴添加自來水(48.75 mL)。接著，於 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ ，激烈攪拌下，於其內添加 8N 氫氧化鈉水溶液，將混合物之 pH 調至 7.5 至 8.5，於 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 攪拌此混合物 30 分鐘。過濾收集晶體，以甲醇(26 mL)洗滌，於 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 減壓乾燥至達到恒重，得到呈黃色晶體之(2,6-二氟苄基)-[4-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基胺甲醯基)-5-(4-硝苯基)噻吩-2-基]胺甲酸乙酯(7.61 g, 產率：97.0%，HPLC 面積百分比：98.5%)。

【0060】<HPLC 條件>

檢測器：紫外線吸光計(測定波長 254 nm)

管柱：YMC ODS-A A-302，4.6mm i.d.×150mm

移動相：0.02M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{CH}_3\text{CN}=4/6$ (v/v)

流速：1.0 mL/分鐘

測定時間：40 分鐘

分析溫度：25°C

滯留時間：3-胺基-6-甲氧嗒啉(1.7 分鐘)，2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸(2.5 分鐘)，(2,6-二氟苄基)-[4-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基胺甲醯基)-5-(4-硝苯基)噻吩-2-基]胺甲酸乙酯(15.0 分鐘)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.10 至 1.40 (3H, m), 2.20 (6H, s), 3.51 (2H, s), 4.10 (3H, m), 4.20 至 4.35 (2H, m), 5.03 (2H, s), 6.70 至 6.80 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.10 至 7.20 (1H, m), 7.45 至 7.55 (2H, m), 8.25 至 8.35 (2H, m), 8.54 (1H, d, $J = 9.5$ Hz)。

【0061】實施例 5 (1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-6-(4-硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽之製造)

於 $60\pm 5^\circ\text{C}$ ，攪拌(2,6-二氟苄基)-[4-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基胺甲醯基)-5-(4-硝苯基)噻吩-2-基]胺甲酸乙酯(7.5 g，11.97 mmol)、甲醇(187.5 mL，25 v/w)、四氫呋喃(12.75 mL，1.7 v/w)與 28% 甲醇鈉甲醇溶液(0.46 g，2.39 mmol，0.2 eq) 1 小時。冷卻混合物至 $25\pm 5^\circ\text{C}$ ，於其內逐滴添加濃鹽酸(2.87 g，28.73 mmol，2.4 eq)，攪拌此混合物 20 分鐘。於其內添加異丙醇(75 mL)，此混合物於 $25\pm 5^\circ\text{C}$ 攪拌 20 分鐘，接著於 $5\pm 5^\circ\text{C}$ 攪拌 40 分鐘。過濾收集晶體，

以冷卻之甲醇/異丙醇(1/1, 22.5 mL)洗滌，於內溫 60°C 或更低溫度(外溫 55±5°C)減壓乾燥，得到呈黃色晶體之 1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-6-(4-硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽(7.24 g, 產率：98.0%，HPLC 面積百分比：99.9%)。

【0062】 <HPLC 條件>

檢測器：紫外線吸光計(測定波長 254 nm)

管柱：YMC ODS-A A-302, 4.6mm i.d.×150mm

移動相：0.02M KH₂PO₄/CH₃CN=4/6 (v/v)

流速：1.0 mL/分鐘

測定時間：40 分鐘

分析溫度：25°C

滯留時間：(2,6-二氟苄基)-[4-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)胺甲醯基]-5-(4-硝苯基)噻吩-2-基]胺甲酸乙酯(15.0 分鐘)，1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-6-(4-硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.5 分鐘)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.20 (6H, s), 3.72 (2H, s), 4.19 (3H, s), 5.38 (2H, brs), 6.95 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 至 7.35 (1H, m), 7.42 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.8 Hz)。

【0063】 實施例 6 (6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(於本說明書中，亦稱為 RS-2 (相關物質 2))之製造)

於 1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-6-(4-

硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽(80.0 g, 129.66 mmol)中，添加甲醇(640 mL)與濃鹽酸(10.8 g, 103.68 mmol, 0.8 eq)。氮氣氛圍下，於其內添加 10% Pd-C NX 型(8.0 g, 含 50%水)，氫壓 0.2 ± 0.1 MPa 下，於 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 攪拌此混合物 4 小時。 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 下，以三乙胺將混合物之 pH 調至 6.5 ± 0.5 。於其內添加活性碳(Shirasagi A, 4.0 g)，攪拌此混合物 20 至 60 分鐘。過濾去除活性碳及觸媒，以甲醇(160 mL)洗滌。加溫濾液至 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ ，以三乙胺將混合物之 pH 調至 8.0 至 8.5。於 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 攪拌約 30 分鐘，使混合物熟成(aged)，冷卻至 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ ，攪拌約 2 小時，使其熟成。過濾收集晶體，以甲醇(160 mL)洗滌，於 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 減壓乾燥至達到恒重，得到 6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之幾乎白色之晶體(60.06 g, 產率：84.1%，HPLC 面積百分比：99%)。

【0064】<HPLC 條件>

檢測器：紫外線吸光計(測定波長 254 nm)

管柱：YMC ODS-A A-302, 4.6mm i.d.×150mm

移動相：0.05M KH_2PO_4 (pH7.0 by 10% KOH)/ CH_3CN =55/45 (v/v)

流速：1.0 mL/分鐘

測定時間：30 分鐘

分析溫度： 25°C

滯留時間：6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(4.0 分鐘)，1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-6-(4-硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(16 分鐘)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.09 (6H, s), 3.40 至 3.70 (2H, br), 3.78 (2H, s), 4.14 (3H, s), 5.31 (2H, brs), 6.66 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.88 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.15 至 7.25 (1H, m), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 9.2$ Hz)。

【0065】實施例 7 (1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲之四氫呋喃溶劑合物晶體之製造)

裝填乙腈(30mL)與 1,1'-羰基二咪唑(CDI, 5.01 g, 30.90 mmol, 1.7 eq)至反應器中，攪拌此混合物。攪拌下，於其內添加三乙胺(1.56 g, 15.42 mmol, 0.85 eq)，冷卻至內溫為 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 。於內溫 30°C 或更低溫度，攪拌下，分數次於其內添加甲氧胺鹽酸鹽(2.90 g, 34.72 mmol, 1.91 eq)，以乙腈(5 mL)洗滌用於該試劑之容器。於內溫 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 攪拌此混合物，確定混合物溶解後，再攪拌此溶液 10 分鐘或更久。接著，攪拌下，於其內添加 6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(10.00 g, 18.16 mmol)，以乙腈(5 mL)洗滌用於該試劑之容器。加溫反應混合物至內溫為 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ ，相同溫度下，攪拌 2 小時，得到反應混合物(下文中稱為反應混合物 A)。內溫 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ ，攪拌下，於其內添加三乙胺(2.35 g, 23.22 mmol, 1.28 eq)。內溫 40 至 55°C 下，於其內逐滴添加自來水(40 mL)，攪拌此混合物 1 小時，內溫 40 至 55°C 下，再於其內逐滴添加自來水(100 mL)。內溫 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 下，攪拌 1 小時或更久，使混合物熟成。過濾收集晶體，以自來水(16 mL)與乙腈(4 mL)混合溶劑洗滌，得到潮濕晶體。添加四氫呋喃(50 mL)於該潮濕晶體，加溫此混合物至內溫為

60±5℃，相同溫度下，攪拌約 1 小時。冷卻混合物至內溫為 5±5℃，相同溫度下，攪拌約 2 小時使其熟成。過濾收集晶體，以四氫呋喃(10 mL)洗滌，於外溫 50±10℃減壓乾燥，得到 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲之四氫呋喃溶劑合物晶體(11.49 g，產率 90.9%)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.80 至 1.90 (4H, m), 2.13 (6H, s), 3.60 至 3.80 (6H, m), 3.82 (3H, s), 4.18 (3H, s), 5.35 (2H, brs), 6.92 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 至 7.60 (7H, m), 7.65 (1H, s)。

C₃₃H₃₅F₂N₇O₆S 之分析計算值: C, 56.97; H, 5.07; N, 14.09。

實測值: C, 56.81; H, 5.17; N, 13.92。

【0066】上述 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲四氫呋喃溶劑合物晶體之粉末 X 射線繞射圖示於第 1 圖。

【0067】<粉末 X 射線繞射之測量條件>

管電壓: 40 kV

管電流: 40 mA

開時間: 0.2 秒/步(step)

步寬: 0.02°

掃描場: 2θ = 3-40°

【0068】此外，粉末 X 射線繞射圖之特徵峰示於表 1。

【0069】表 1

$2\theta (^{\circ})$	d 值($\text{\AA}$)	相對強度(%)
7.285	12.125	85.9
8.302	10.642	40.2
10.597	8.342	72.4
13.605	6.504	41.1
15.292	5.790	100.0
18.792	4.718	44.9
23.059	3.854	31.7
25.144	3.539	20.4
29.294	3.047	18.1

【0070】實施例 8 (1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲晶體之製造)

裝填二甲亞砜(DMSO, 20mL)與 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲(8.93 g)之四氫呋喃溶劑合物晶體至反應器中，加溫至內溫為 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，使混合物溶解。確定混合物溶解後，內溫 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下，於其內添加乙醇(20 mL)。通過除塵濾器過濾此混合物，以乙醇(8mL)洗滌。內溫為 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下，於濾液中添加乙醇(112mL)，於內溫 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下，攪拌此混合物 1 小時或更久，冷卻至內溫為 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，相同溫度下，再攪拌 12 小時或更久。過濾收集晶體，以乙醇(16 mL)洗滌，於外溫 $50\pm 10^{\circ}\text{C}$ 減壓乾燥，得到呈白色晶體之 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲(7.33 g，產率 91.6%)。

【0071】上述白色晶體之粉末 X 射線繞射圖示於第 2 圖。

【0072】<粉末 X 射線繞射之測量條件>

管電壓：40 kV

管電流：40 mA

開時間：0.2 秒/步

步寬：0.02°

掃描場： $2\theta = 3$ 至 40°

【0073】此外，粉末 X 射線繞射圖之特徵峰示於表 2。

【0074】表 2

$2\theta (^\circ)$	d 值($\text{\AA}$)	相對強度(%)
7.384	11.963	29.1
8.932	9.893	82.6
9.933	8.898	40.9
12.076	7.323	48.8
16.607	5.334	100.0
17.328	5.114	55.8
22.202	4.001	41.5
22.761	3.904	37.2
27.422	3.245	18.4

【0075】實施例 9

以如實施例 7 之相同方式進行實驗，惟改變 1,1'-羰基二咪唑(CDI)與甲氧胺鹽酸鹽之當量數(eq)。上述實驗所得反應混合物 A 中之 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲(於表中，稱為“化合物 A”)與 RS-2 之含量示於表 4。表中，CDI 之當量意指相對於 NATP 者，甲氧胺鹽酸鹽之當量意指相對於 CDI 者。

【0076】實施例 9 及實驗例 1 中之 HPLC 測定條件示於下文。

<HPLC 條件>

檢測器：紫外線吸光計(測定波長 230 nm)

管柱：Sunfire C18 S-3.5 μ m，4.6mm i.d.×10cm (Waters 製造)

移動相：(A) 0.05 mol/L 磷酸鹽緩衝液(pH2.0)/乙腈(31:9 (容積比))之混合溶劑

(B) 0.05 mol/L 磷酸鹽緩衝液(pH2.0)/乙腈(12:13 (容積比))之混合溶劑

【0077】 梯度程序(線性)

【0078】 表 3

時間(分鐘)	A 溶液(%)	B 溶液(%)
0 (注入)	100	0
20	100	0
55	0	100
55.1	100	0
65	100	0

【0079】 流速：1.0 mL/分鐘

測定時間：60 分鐘

分析溫度：40℃

滯留時間：6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(7.3 分鐘)，
1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲(15.5 分鐘)

【0080】表 4

NATP	CDI	甲氧胺鹽酸鹽	化合物 A	RS-2
			HPLC 面積百分比 (%)	
1eq	1.5eq	1.127eq	93.38%	4.45%
1eq	1.6eq	1.125eq	96.70%	0.25%
1eq	1.7eq	1.125eq	95.15%	0.20%
1eq	1.8eq	1.125eq	93.89%	0.22%
1eq	2.0eq	1.125eq	92.56%	0.23%
1eq	2.5eq	1.124eq	90.28%	0.20%

【0081】如表 4 所示，可發現實施例 7 所示之製造中，相對於 NATP 使用 1.6 至 2.5 當量之 CDI 及相對於 CDI 使用 1.1 至 1.5 當量甲氧胺鹽酸鹽，可獲得具高品質且低 RS-2 含量之 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲。

【0082】實驗例 1

測定實施例 7 與 8 所得各晶體中之 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲(於表中，稱為“化合物 A”)及相關物質(具體而言為 RS-1、RS-2 與 RS-3)之含量；結果示於表 5。

【0083】表 5

試樣	HPLC 面積百分比(%)			
	RS-1	RS-2	化合物 A	RS-3
實施例 7 之濕晶體	0.10	0.16	99.37	0.08
實施例 7 之四氫呋喃溶劑合物晶體	0.04	0.07	99.75	0.02
實施例 8 之白色晶體	0.02	0.05	99.81	<0.02

【0084】於表 5 中可看出，相較於實施例 7 所得濕晶體，實

施例 7 所得四氫呋喃溶劑合物晶體及實施例 8 所得白色晶體中之 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲含量很高。由此證據發現，利用實施例 7 與實施例 8 中敘述之方法，可獲得具高品質且相關物質含量低之 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲。

【0085】實施例 10 (1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-2,4-二側氧-3-(6-側氧-1,6-二氫嗒啉-3-基)-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲(於本說明書中，亦稱為 RS-1 (相關物質 1))之製造)

使 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲(0.50g, 0.80mmol)溶解於 DMSO(1.5 mL)中，於其內添加濃鹽酸(0.32g, 3.2mmol)。此反應混合物於 80°C 攪拌 2 小時。室溫下，於其內添加碳酸氫鈉水溶液(0.27 g, 3.2 mmol)與水(3 mL)，過濾收集沉澱，以水(30mL)洗滌，於 50°C 減壓乾燥，得到 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-2,4-二側氧-3-(6-側氧-1,6-二氫嗒啉-3-基)-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲(0.19 g, 39%)之晶體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.06 (6H, s), ca.3.54 (1H, m), ca.3.63 (1H, m), 3.65 (3H, s), ca.5.18 (1H, m), ca.5.40 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), ca.7.14 (1H, m), ca.7.47 (1H, m), ca.7.51 (1H, m), ca.7.52 (2H, m), ca.7.72 (2H, m), 9.08 (1H, s), 9.63 (1H, s), 13.29 (1H, s)。

IR (KBr): 1719, 1676, 1591, 1528, 1470, 1410, 1331, 1034 cm^{-1} 。

ESI-MS m/z : 610.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 608.15 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ 之分析計算值: C, 58.71; H, 4.42; N, 15.21。

實測值: C, 58.43; H, 4.39; N, 15.19。

【0086】實施例 11 (N-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-N,N'-二甲氧-縮二脲(N,N'-dimethoxy dicarbonimidic diamide)(於本說明書中，亦稱為 RS-3 (相關物質 3))之製造)

利用 HPLC 從粗 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲中單離出 RS-3，由下述光譜數據確定其結構。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05 (6H, s), ca.3.54 (1H, m), ca.3.67 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.10 (3H, s), ca.5.22 (1H, m), ca.5.39 (1H, m), ca.7.14 (2H, m), ca.7.46 (1H, m), ca.7.47 (1H, m), ca.7.62 (2H, m), ca.7.64 (2H, m), ca.7.76 (1H, m), 10.30 (1H, s), 11.34 (1H, s)。

IR (KBr): 1714, 1674, 1591, 1528, 1460, 1410, 1306, 1036 cm^{-1} 。

ESI-MS m/z : 697.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 719.18 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

$\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_7\text{S} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 之分析計算值: C, 52.10; H, 4.51; N, 15.68。

實測值: C, 52.17; H, 4.52; N, 15.78。

【0087】實施例 12 (4-溴甲基-2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯之製造)

使 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(50 g, 99.11 mmol)懸浮於乙酸乙酯(300 mL)與三氟甲基苯(40 mL)之混合溶劑中，此混合物以氮氣吹洗。內溫 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 下，

於其內添加 N-溴琥珀醯亞胺(NBS, 22.05 g, 123.89 mmol, 1.25 eq) 與 2,2'-偶氮雙(2,4-二甲基戊腈) (V-65, 1.97 g, 7.93 mmol, 0.08 eq) 於乙酸乙酯(90 mL)之懸浮液, 以乙酸乙酯(10 mL)洗滌用於該懸浮液之容器。

於 65 至 75°C, 攪拌下, 加熱反應混合物 40 分鐘。冷卻反應混合物至 25±5°C, 以自來水(195 mL)洗滌兩次。減壓濃縮乙酸乙酯層至約 165 mL。於其內添加乙醇(135 mL), 減壓濃縮此混合物至約 155 mL。再於其內添加乙醇(135 mL), 接著於其內添加庚烷(130 mL), 此混合物於 25±5°C 攪拌 30 分鐘。再於其內添加庚烷(100 mL), 此混合物於 5±5°C 攪拌 1 小時。過濾收集晶體, 以乙醇/庚烷(1/2, 80 mL)洗滌, 於 45±5°C 減壓乾燥, 得到呈淡黃色晶體之 4-溴甲基-2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(50.4 g, 產率: 92.1%, HPLC 面積百分比: 94.3%)。

【0088】<HPLC 條件>

檢測器: 紫外線吸光計(測定波長 254 nm)

管柱: YMC ODS-A A-302, 4.6mm i.d.×150mm

移動相: 0.05M KH₂PO₄/CH₃CN=3/7 (v/v)

流速: 1.0 mL/分鐘

測定時間: 40 分鐘

分析溫度: 25°C

滯留時間: 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(11.5 分鐘), 4-溴甲基-2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯(13 分鐘)

【0089】實施例 13 (1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲

氧嗒吡-3-基)-6-(4-硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽之製造)

使(2,6-二氟苄基)-[4-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基胺甲酯基)-5-(4-硝苯基)噻吩-2-基]胺甲酸乙酯(30.0 g, 47.88 mmol)懸浮於乙腈(210 mL)中，內溫 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下，於其內添加 28% 甲醇鈉之甲醇溶液(0.46 g, 2.39 mmol, 0.05 eq)，以甲醇(0.3 mL)洗滌用於該試劑之容器。內溫 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下，攪拌此混合物 1 小時，過濾收集晶體，以乙腈(60 mL)洗滌，得到 1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-6-(4-硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

裝填甲醇(90 mL)、異丙醇(150 mL)及濃鹽酸(5.49 g, 52.66 mmol, 1.1 eq)至反應器中，內溫 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下，於其內添加全量之 1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-6-(4-硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮，以異丙醇(30 mL)洗滌用於該化合物之容器。內溫 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下，攪拌此混合物 0.5 小時，冷卻至內溫為 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，相同溫度下，攪拌 1 小時。過濾收集晶體，以甲醇/異丙醇(1/2, 60 mL, 冷卻至 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$)洗滌，於 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 減壓乾燥，得到呈黃色晶體之 1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-6-(4-硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽(29.3 g, 產率：99.2%，HPLC 面積百分比：99.8%)。

【0090】<HPLC 條件>

檢測器：紫外線吸光計(測定波長 254 nm)

管柱：YMC ODS-A A-302, 4.6 mm i.d.×150 mm

移動相：0.02M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{CH}_3\text{CN}=4/6$ (v/v)

流速：1.0 mL/分鐘

測定時間：40 分鐘

分析溫度：25°C

滯留時間：(2,6-二氟苄基)-[4-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基-胺甲鹽基)-5-(4-硝苯基)噻吩-2-基]胺甲酸乙酯(10.5 分鐘)，1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-6-(4-硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.9 分鐘)

【0091】實施例 14 (6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(於本說明書中，亦稱為 RS-2 (相關物質 2))之製造)

於 1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-6-(4-硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽(9.0 g，14.59 mmol)中，添加甲醇(72 mL)與濃鹽酸(1.22 g，11.67 mmol，0.8 eq)。氮氣氛圍下，於其內添加 10% Pd-C NX 型(0.9 g，含 50%水)，氫壓 0.2 ± 0.1 MPa 下，於 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 攪拌此混合物 4 小時。 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 下，以三乙胺將反應混合物之 pH 調至 6.5 ± 0.5 。於其內添加活性碳(Shirasagi A，0.45 g)，攪拌此混合物 20 至 60 分鐘。過濾去除活性碳及觸媒，以甲醇(18 mL)洗滌。加溫濾液至 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ ，以三乙胺將混合物之 pH 調至 8.0 至 8.5。於 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 攪拌約 30 分鐘使混合物熟成，冷卻至 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ ，攪拌 1 小時使其熟成。過濾收集晶體，以甲醇(18 mL)洗滌，於 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 減壓乾燥至達到恒重，得到幾乎白色之晶體 6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(6.93 g，產率：86.3%，HPLC 面積百分比：99.5%)。

【0092】<HPLC 條件>

檢測器：紫外線吸光計(測定波長 254 nm)

管柱：YMC ODS-A A-302，4.6mm i.d.×150mm

移動相：0.05M KH₂PO₄(pH7.0 by 10% KOH)/CH₃CN=55/45 (v/v)

流速：1.0 mL/分鐘

測定時間：30 分鐘

分析溫度：25℃

滯留時間：6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(4.8 分鐘)，
1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-6-(4-硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(16 分鐘)

【0093】實施例 15 (1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲四氫呋喃溶劑合物晶體之製造)

裝填乙腈(60 mL)與 1,1'-羰基二咪唑(CDI，10.01 g，61.75 mmol，1.7 eq)至反應器中，攪拌此混合物。攪拌下，於其內添加三乙胺(3.12g，30.88 mmol，0.85 eq)，冷卻混合物至內溫為 10±5℃。內溫 30℃ 或更低溫，攪拌下，分數次於其內添加甲氧胺鹽酸鹽(5.79 g，69.38 mmol，1.91 eq)，以乙腈(10 mL)洗滌用於該試劑之容器。內溫 25±5℃ 下，攪拌此混合物，確定混合物溶解後，再攪拌溶液 10 分鐘或更久。攪拌下，於其內添加 6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(20.00 g，36.33 mmol)，以乙腈(10 mL)洗滌用於該試劑之容器。加溫反應混合物至內溫為 50±5℃，相同溫度下，攪拌 1 小時，得到反應混合物。再次，於內溫 50±5℃，攪拌下，於

其內添加三乙胺(4.70 g, 46.50 mmol, 1.28 eq)。內溫 40 至 55°C 下，於其內逐滴添加自來水(80 mL)，攪拌此混合物 1 小時，內溫 40 至 55°C 下，於其內逐滴添加自來水(200 mL)。內溫 25±5°C 下，攪拌 1 小時或更久使混合物熟成。過濾收集晶體，以自來水(32 mL)與乙腈(8 mL)之混合溶劑洗滌，於 50±10°C 減壓乾燥，得到粗晶體(21.92 g)。使該粗晶體(21.0 g)懸浮於四氫呋喃(100 mL)中，於其內加水，使水含量相對於粗晶體為 5%。加溫此混合物至內溫為 40±5°C，相同溫度下，攪拌約 1 小時。冷卻混合物至內溫為 5±5°C，相同溫度下，攪拌 1 小時。過濾收集晶體，以四氫呋喃(40 mL)洗滌，於外溫 50±10°C 減壓乾燥，得到 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲之四氫呋喃溶劑合物晶體(22.56 g，產率 93.2%，HPLC 面積百分比：99.8%)。

【0094】實施例 16 (1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲晶體之製造)

裝填二甲亞碲(20 mL)與 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒啉-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲之四氫呋喃溶劑合物晶體(11.16 g)至反應器中，加溫至內溫為 35±5°C，使混合物溶解。確定混合物溶解後，通過除塵濾器過濾混合物，以二甲亞碲(5 mL)洗滌。內溫 35±5°C 下，於其內添加乙醇(55 mL)，然後於其內添加參考例 5 製得之種晶(10 mg)，內溫 35±5°C 下，攪拌此混合物 17 小時。內溫 35±5°C 下，於其內逐滴添加乙醇(120 mL)，冷卻此混合物至內溫為 15±5°C，相

同溫度下，攪拌約 31 小時。過濾收集晶體，以乙醇(20 mL，冷卻至 $15\pm 5^{\circ}\text{C}$)洗滌，於外溫 $50\pm 10^{\circ}\text{C}$ 減壓乾燥，得到呈白色晶體之 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲(9.04 g，產率 90.4%，HPLC 面積百分比：99.8%)。

【0095】實施例 15 及實施例 16 中之 HPLC 測定條件示於下文。

<HPLC 條件>

檢測器：紫外線吸光計(測定波長 230 nm)

管柱：Sunfire C18 S- $3.5\ \mu\text{m}$ ，4.6mm i.d.×10cm (Waters 製造)

移動相：(A) 0.05 mol/L 磷酸鹽緩衝液(pH2.0)/乙腈(31:9 (容積比))之混合溶劑

(B) 0.05 mol/L 磷酸鹽緩衝液(pH2.0)/乙腈(12:13 (容積比))之混合溶劑

【0096】梯度程序(線性)

【0097】表 6

時間(分鐘)	A 溶液(%)	B 溶液(%)
0 (注入)	100	0
20	100	0
55	0	100
55.1	100	0
65	100	0

【0098】流速：1.0 mL/分鐘

測定時間：60 分鐘

分析溫度： 40°C

滯留時間：6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(7.7 分鐘)，1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲(14.5 分鐘)

【0099】參考例 5 (1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲種晶之製造)

裝填二甲亞砷(25 mL)與 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲(10.00 g)至反應器中，加溫至內溫為 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ 使混合物溶解。確定混合物溶解後，內溫 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下，於其內添加乙醇(35 mL)，此混合物於內溫 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ 攪拌 5 天。確定沉澱之晶體顯示與第 2 圖所示相同之粉末 X 射線繞射圖後，內溫 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下，於其內逐滴添加乙醇(140 mL)，冷卻此混合物至內溫為 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，相同溫度下，攪拌 3 天。過濾收集晶體，以乙醇(20 mL，冷卻至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$)洗滌，於外溫 $50\pm 10^{\circ}\text{C}$ 減壓乾燥，得到呈白色晶體之 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲之種晶(8.24 g，產率 82.4%)。

【0100】 <HPLC 條件>

檢測器：紫外線吸光計(測定波長 230 nm)

管柱：Sunfire C18 S-3.5 μm , 4.6mm i.d.×10cm (Waters 製造)

移動相：(A) 0.05 mol/L 磷酸鹽緩衝液(pH2.0)/乙腈(31:9 (容積

比))之混合溶劑

(B) 0.05 mol/L 磷酸鹽緩衝液(pH2.0)/乙腈(12:13 (容積比))之混合溶劑

【0101】 梯度程序(線性)

【0102】 表 7

時間(分鐘)	A 溶液(%)	B 溶液(%)
0 (注入)	100	0
20	100	0
55	0	100
55.1	100	0
65	100	0

【0103】 流速：1.0 mL/分鐘

測定時間：60 分鐘

分析溫度：40°C

滯留時間：6-(4-胺苄基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(7.7 分鐘)，
1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苄基}-3-甲氧脲(14.5 分鐘)

產業利用性

【0104】 根據本發明，可以高產量安全地製造具高品質之 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苄基}-3-甲氧脲或其鹽。此外，可容易且效率高地製造 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]

嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之晶體。

化合物(I)與(II)可用於作為製造 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嘧啶-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫嚟吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之原料化合物。

【0105】 本申請案係根據在日本提出申請之專利申請案 No. 217679/2012，其內容併入本文以資參考。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種製造 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苄基}-3-甲氧脲或其鹽之方法，該方法包括使 6-(4-胺苄基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其鹽、1,1'-羰基二咪唑或其鹽與甲氧胺或其鹽反應。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中相對於 6-(4-胺苄基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其鹽，係使用其量為 1.6 至 2.5 當量之 1,1'-羰基二咪唑或其鹽，及相對於 1,1'-羰基二咪唑或其鹽，係使用其量為 1.0 至 1.5 當量之甲氧胺或其鹽。
3. 一種製造(2,6-二氟苄基)-[4-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基胺甲醯基)-5-(4-硝苄基)噻吩-2-基]胺甲酸乙酯或其鹽之方法，該方法包括於丙基膦酸酐與鹼存在下，使 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苄基)噻吩-3-羧酸或其鹽與 3-胺基-6-甲氧嗒吡啶或其鹽反應。
4. 一種製造 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苄基}-3-甲氧脲或其鹽之方法，該方法包括

於丙基膦酸酐與鹼存在下，使 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苄基)噻吩-3-羧酸或其鹽與 3-胺基-6-甲氧嗒吡啶或其鹽反應，

使所得之(2,6-二氟苄基)-[4-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡啶-3-

基胺甲醯基)-5-(4-硝苯基)噻吩-2-基]胺甲酸乙酯或其鹽進行環化反應，

使所得之 1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-6-(4-硝苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其鹽進行還原反應，及

使所得之 6-(4-胺苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其鹽、1,1'-羰基二咪唑或其鹽與甲氧胺或其鹽反應。

5. 一種製造 1-{4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基)-2,4-二側氧-1,2,3,4-四氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基}-3-甲氧脲或其鹽之方法，該方法包括

於 2,2'-偶氮雙(2,4-二甲基戊腈)與三氟甲基苯存在下，使 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯或其鹽與 N-溴琥珀醯亞胺反應，

使所得之 4-溴甲基-2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯或其鹽與二甲胺或其鹽反應，

使所得之 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸乙酯進行水解，

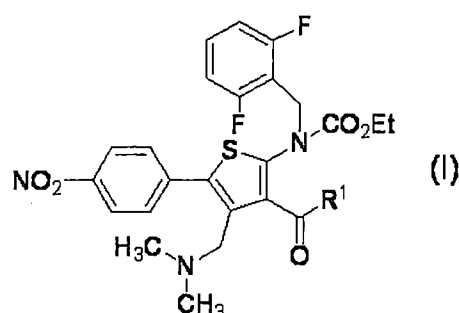
使所得之 2-[(2,6-二氟苄基)乙氧羰胺基]-4-二甲胺甲基-5-(4-硝苯基)噻吩-3-羧酸或其鹽與 3-胺基-6-甲氧嗒吡或其鹽於丙基膦酸酐與鹼存在下進行反應，

使所得之(2,6-二氟苄基)-[4-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒吡-3-基胺甲醯基)-5-(4-硝苯基)噻吩-2-基]胺甲酸乙酯或其鹽進行環化反應，

使所得之 1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-(6-甲氧嗒
吡啶-3-基)-6-(4-硝基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其
鹽進行還原反應，及

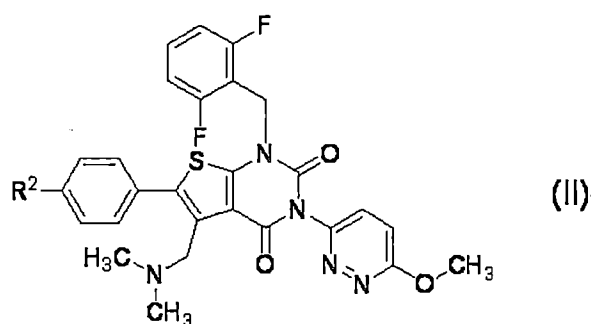
使所得之 6-(4-胺苄基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-二甲胺甲基-3-
(6-甲氧嗒吡啶-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或其鹽、
1,1'-羰基二咪唑或其鹽與甲氧胺或其鹽反應。

6. 一種下式(I)所示之化合物或其鹽：



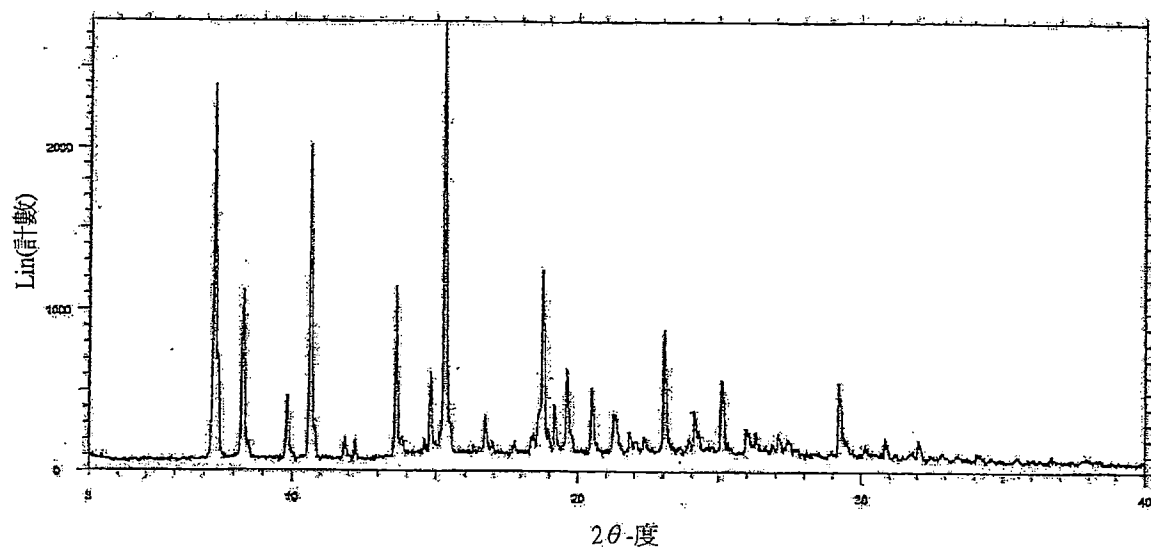
其中 R¹ 為羥基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₆ 烷氧-嗒吡基胺基。

7. 一種下式(II)所示之化合物或其鹽：

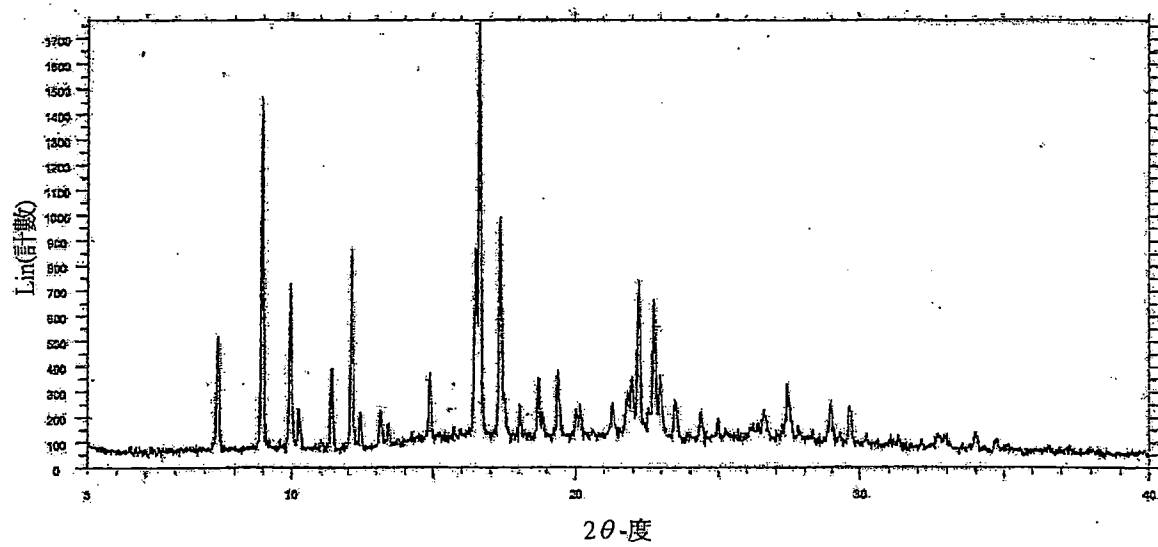


其中 R² 為硝基或胺基。

圖式



第1圖



第2圖