



(21) 申請案號：105126338

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 18 日

(51) Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

(30) 優先權：2015/08/21 歐洲專利局 15182043.8

(71) 申請人：拜耳製藥股份有限公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國

(72) 發明人：普拉策克 喬翰斯 PLATZEK, JOHANNES (DE)

(74) 代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 64 頁

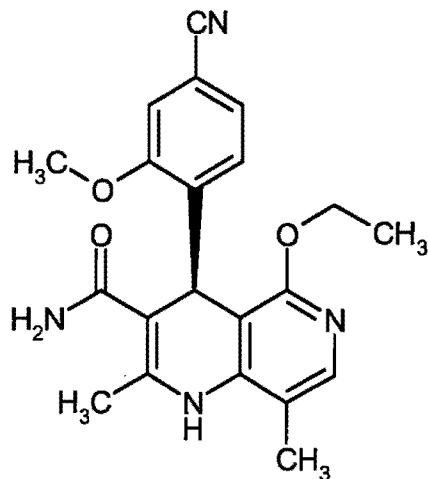
(54) 名稱

製備 (4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺之方法及其純化用於作為醫藥活性成分

PROCESS FOR PREPARING (4S)-4-(4-CYANO-2-METHOXYPHENYL)-5-ETHOXY-2,8-DIMETHYL-1,4-DIHYDRO-1,6-NAPHTHYRIDINE-3-CARBOXAMIDE AND PURIFICATION THEREOF FOR USE AS A PHARMACEUTICAL ACTIVE INGREDIENT

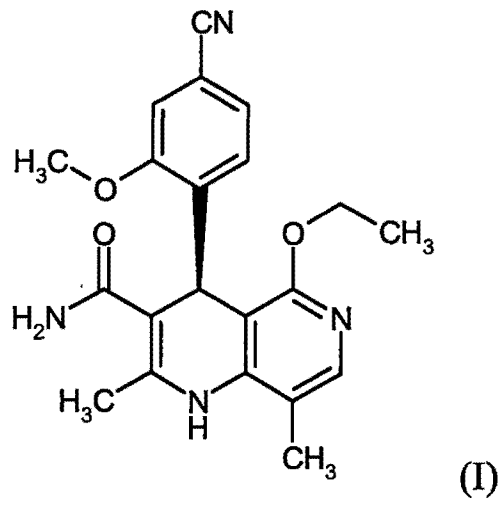
(57) 摘要

本發明係關於一種製備式(I)之(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺之新穎且改良方法



(I)

The present invention relates to a novel and improved process for preparing (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide of the formula (I)



※ 申請案號：105126338

※ 申請日：※IPC 分類： C07D 471/04 (2006.01)

105/08/18

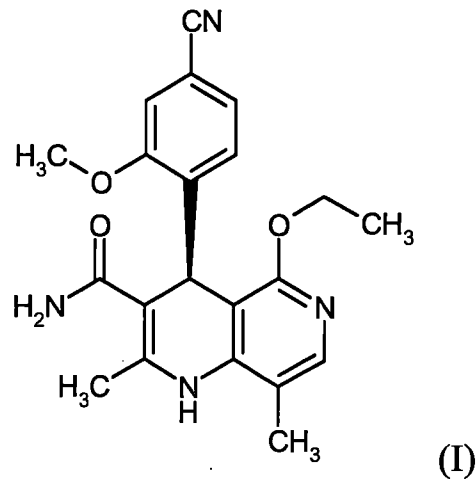
【發明名稱】(中文/英文)

製備(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺之方法及其純化用於作為醫藥活性成分

PROCESS FOR PREPARING (4S)-4-(4-CYANO-2-METHOXYPHENYL)-5-ETHOXY-2,8-DIMETHYL-1,4-DIHYDRO-1,6-NAPHTHYRIDINE-3-CARB OXAMIDE AND PURIFICATION THEREOF FOR USE AS A PHARMACEUTICAL ACTIVE INGREDIENT

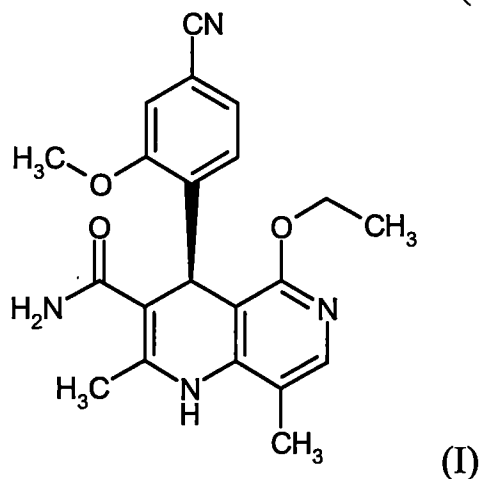
【中文】

本發明係關於一種製備式(I)之(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺之新穎且改良方法



【英文】

The present invention relates to a novel and improved process for preparing (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide of the formula (I)

**【代表圖】**

【本案指定代表圖】：第（ 無 ）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】：

無

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)

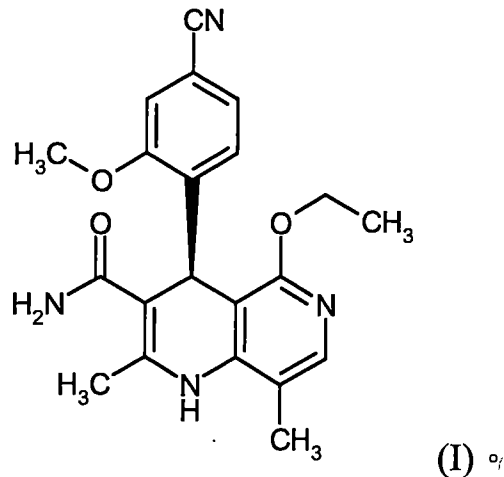
製備(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺之方法及其純化用於作為醫藥活性成分

PROCESS FOR PREPARING

(4S)-4-(4-CYANO-2-METHOXYPHENYL)-5-ETHOXY-2,8-DIMETHYL-1,4-DIHYDRO-1,6-NAPHTHYRIDINE-3-CARBOXAMIDE AND PURIFICATION THEREOF FOR USE AS A PHARMACEUTICAL ACTIVE INGREDIENT

【技術領域】

本發明係關於一種製備式(I)之(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺的新穎且改良之方法



式(I)化合物可充當礦物性皮質激素受體之非類固醇拮抗劑，並可用作為用於預防及/或治療心血管和腎臟病症諸如心臟衰竭和糖尿病性腎病之藥劑。

【先前技術】

式(I)化合物及其製備方法係描述於 WO 2008/104306 及 ChemMedChem 2012, 7, 1385 中，兩刊物揭示研究合成之詳細討論。其中所述合成之一缺點為：此合成不適合於進一步之大規模方法，因為許多步驟在非常高的稀釋下進行、使用非常高過量的試劑且因此提供較低總產率。此外，需要許多中間物層析純化，其在技術上通常非常費力且需要大量消耗溶劑，為相當昂貴的且因此希望盡可能避免。由於安全及製程技術困難，所以一些階段很難以工業規模方法達成。

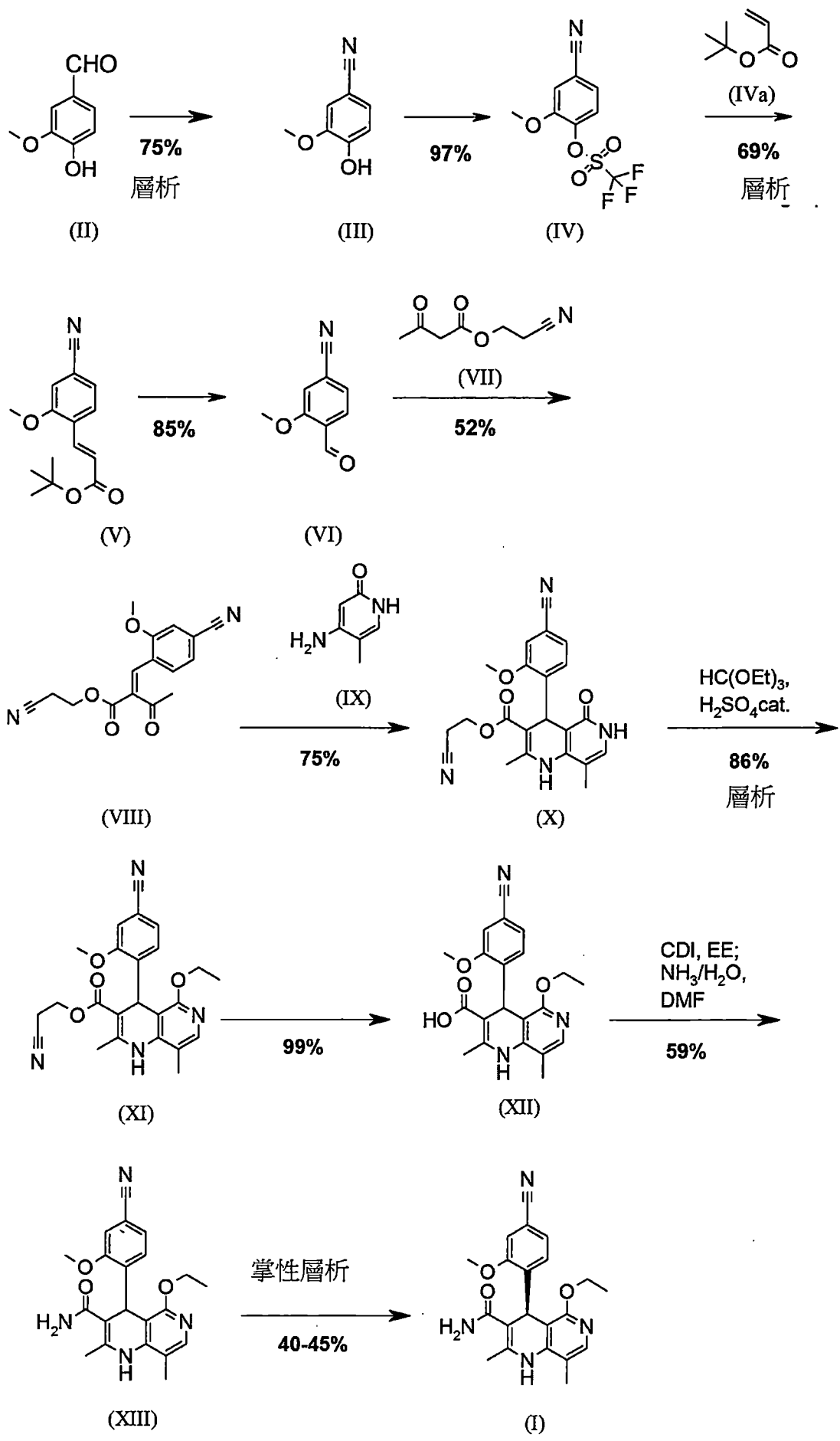
因此，需要存在工業上可行的合成，其以高總產率、低生產成本和高純度的可再現方式提供式(I)化合物並符合所有法規要求，以便提供臨床試驗之活性成分和用於新藥註冊(regulatory submission)。

【發明內容】

就本發明而言，已發現一種允許符合上述要求之非常有效的合成。

在 ChemMedChem 2012, 7, 1385 刊物中，其揭示式(I)化合物之研究規模合成，式(I)化合物係以 10 個階段從開始香草醛(vanillin)製備，具理論之 3.76%的總產率。式(I)化合物係藉由蒸發層析部分為固體而得；迄今尚未有供用於多晶形調整之最後階段的確定結晶方法被描述。

下列流程圖 1 顯示製備式(I)化合物之已知方法。

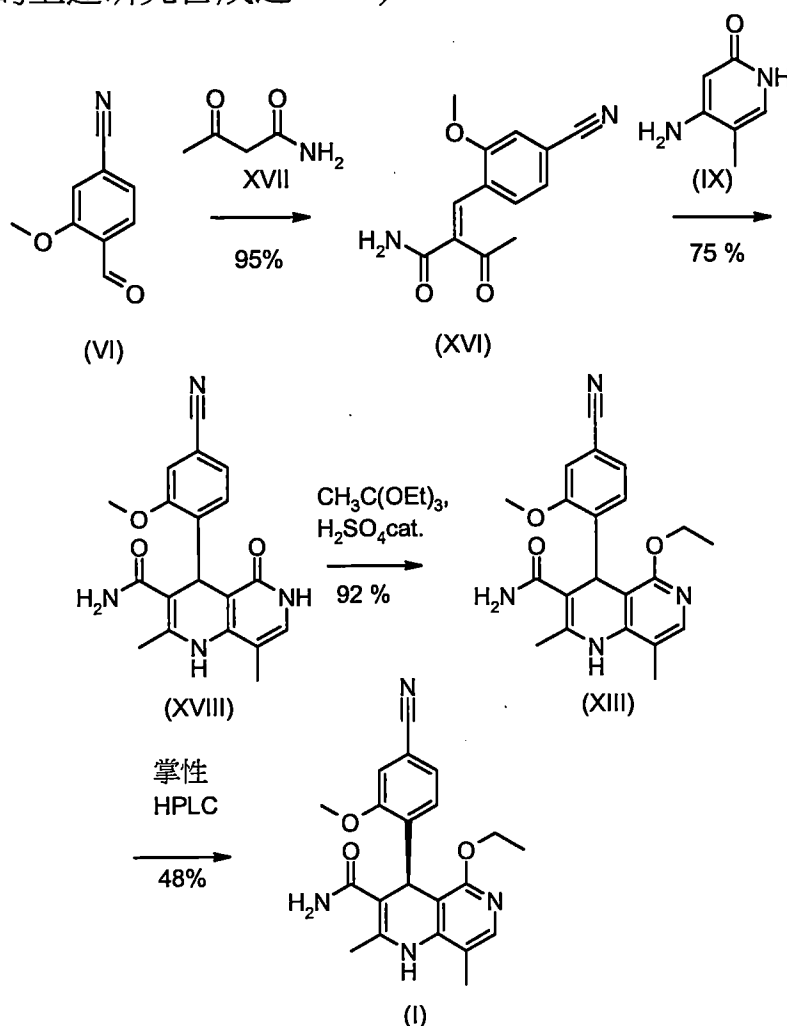


流程圖 1：式(I)化合物之研究規模合成

利用三層析純化以及用於分離式(XIII)之外消旋物的鏡像異構物之掌性層析階段。一些階段以非常高之稀釋並使用非常大量之試劑進行。

例如，腈-醛中間物(VI)(特別地，其在此合成步驟中呈現重要作用)的製備順序就原子經濟(atom economy)而言無法接受。

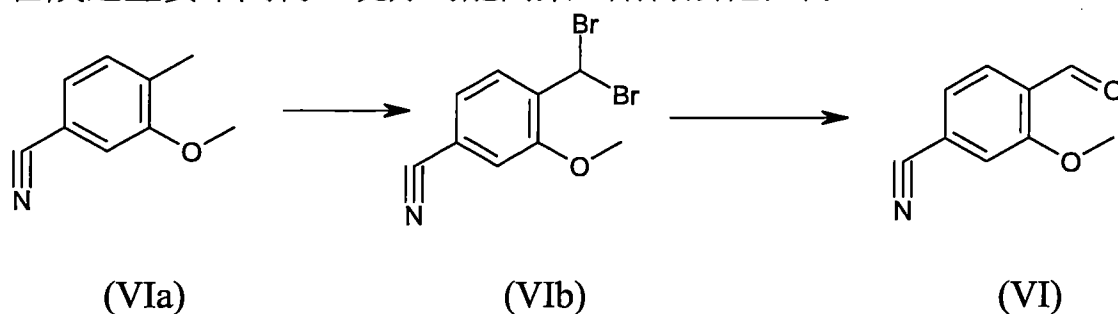
流程圖 2 說明根據本發明之新穎方法，其從腈醛(VI)開始進行，以 4 階段提供式(I)化合物而未經中間物層析純化，總產率為理論的 31.5% (從醛開始進行的上述研究合成之 8.8%)。



流程圖 2：製備式(I)化合物之根據本發明的方法。

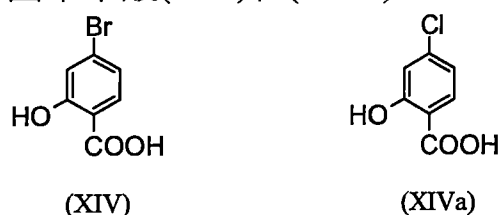
製備級掌性 HPLC 方法(例如，SMB Technology，Varicol)係用於鏡像異構物分離。

醛(VI)係從文獻(J. Med. Chem. 2007, 50, 2468-2485)中得知，且構成此合成之重要中間物。現亦可能商業上購得該化合物。

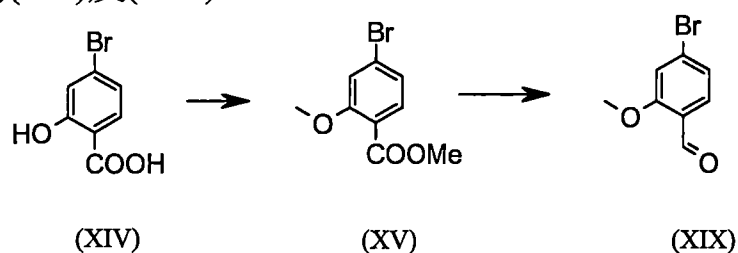


從 4-氰基-2-甲氧基甲苯(VIa)開始，二溴化物(VIb)係以 NBS 製備，其係在乙醇中與 2.46 eq.之硝酸銀(在水中)反應以產生目標醛(VI)。此文獻中所述之合成及研究規模合成中所述之方法完全不適合於擴大至多噸規模 (multi-tonne scale)，致使非常需存在新穎的更有效率且經濟上更可行之合成。

鹵苯甲酸(XIV)和(XIVa)



係以較大量商業上購得。已開發一種非常有效率且更便宜之方法，其中中間物(XV)及(XIX)



未經分離，而是溶解於溶液中來進一步反應。此是唯一的可能，因為各反應之產率及純度極高(>理論的 95%)。甲醚酯(XV)係從文獻(Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol.35, p.734-740)得知，且藉由與非常易揮發的有害健康且昂貴之碘甲烷反應而製備。

可能顯示：可類似地使用非揮發性的較便宜之硫酸二甲酯。從酸(XIV)開始，該酸係在溶劑諸如丙酮、2-丁酮、THF、2-甲基-THF、DMF、DMA、或 NMP 中與硫酸二甲酯且借助於輔助鹼如諸如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鈣、碳酸鋰、N-甲基咪唑、三乙胺、吡啶、或 2,6-二甲基吡啶(2,6-lutidine)在 50-100°C 之溫度下進行反應，以產生甲醚酯(XV)。此為熟習該項技術者已知用於酸之酯化及酚之醚化的方法(Tetrahedron, 2013, vol. 69, p. 2807 - 2815, Journal of the American Chemical Society, 2013, vol. 135, p. 5656 - 5668)。已發現在回流(56°C)下在丙酮中使用硫酸二甲酯及碳酸鉀之反應為特佳。於此情況下，硫酸二甲酯係經 4 小時加至沸騰反應混合物中。將丙酮餾出並以甲苯取代(再蒸餾)。對於後處理，加水(分解過多之硫酸二甲酯)，分離甲苯相並以水及氯化鈉飽和溶液洗滌，及隨後將甲苯溶液餾出至特定體積(作為共沸乾燥(azeotropic drying)，即移除水以進行後續階段)。溶液含量之測定顯示幾乎完全轉化(>理論的 96%)。替代溴化合物，可類似地使用氯化物，其所達成之轉化與溴化合物相等。

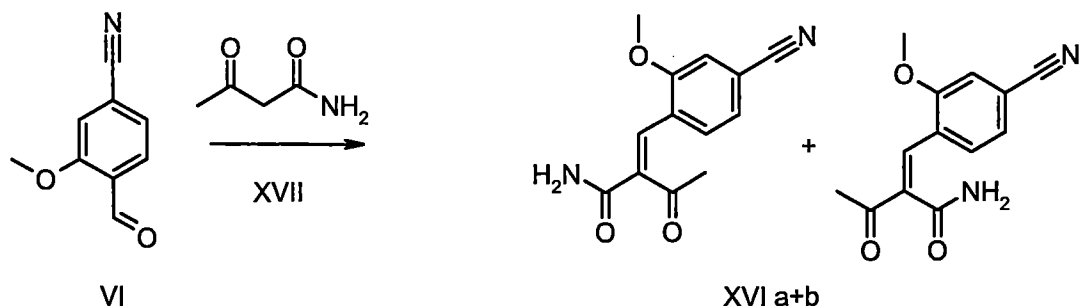
醛(XIX)的製備係描述於文獻中，例如列舉下列：Glaxo Group Limited US2008/312209 A1, 2008, European Journal of Medicinal Chemistry, 1986, vol. 21, p. 397-402、Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, p. 734-740、Journal of Materials Chemistry, 2011, vol. 21, p. 9523-9531。然而，反應中所使用之起始材料非常昂貴且無法大量取得，因此開發一種從甲醚酯(XV)開始的新方法。可能使用在甲苯中之 REDAL (雙(2-甲氧基乙氧基)鋁二氫化鈉))藉由添加 N-甲基哌啶而將(XV)轉化成醛(XIX)。此方法係描述於文獻(Synthesis 2003, No. 6, 823-828 and Tetrahedron 57 (2001) 2701-2710)中。若反應係以類似於文獻中所述之化學計量進行，則除了醛以外，混合物中發現另外的化合物。顯示：此為對應苯甲醇，其由高逵

10%之過度還原(overreduction)而形成。其顯示將 REDAL 及 N-甲基哌啶之化學計量準確地調整至 1.21 當量之 REDAL+1.28 當量之 N-甲基哌啶是重要的；在該情況下，可能減少此副產物之程度下降至<1%，該副產物破壞後續結晶階段。為此目的，於 0-5°C 下進料在甲苯中之 65% REDAL 之溶液(較佳地 1.21 當量)並計量添加 1.28 當量之 N-甲基哌啶。經約 30 分鐘期間將所得含 N-甲基哌啶之 REDAL 溶液加至進料至甲苯中之溴甲酯溶液(XIV)，且隨後將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。將反應溶液於水/酸(較佳為硫酸水溶液)中淬滅(quenched)，及將甲苯相分離，並以水及飽和氯化鈉溶液洗滌。餾出甲苯，並於 DMF (用於後續階段之溶劑)中再蒸餾。反應產率通常>理論的 94%。類似地進行與氯化化合物之對應反應，且產率相等。將該 DMF 溶液直接使用於後續反應中。

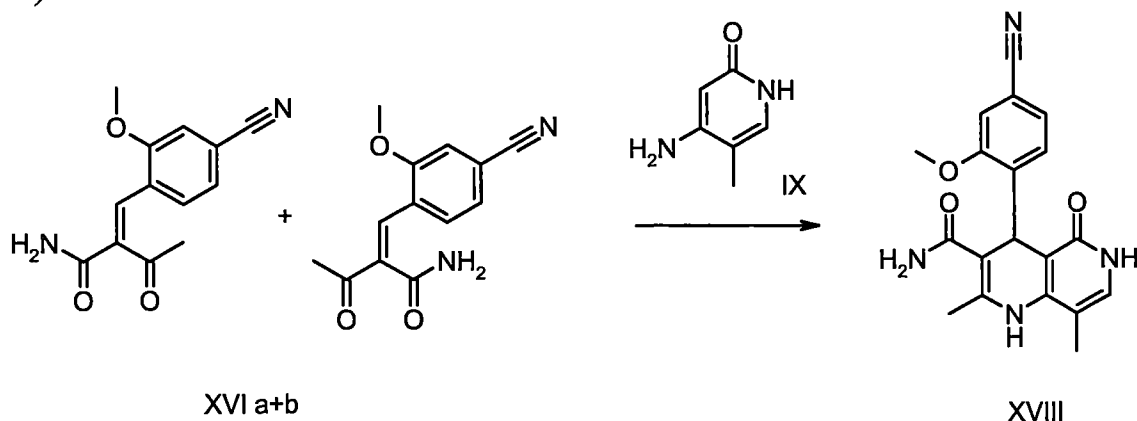
稍後在合成中，以本身為熟習該項技術者所熟悉的方法之方式(Synth. Commun. 1994, 887-890, Angew. Chemie 2003, 1700-1703, Tetrahedron Lett. 2007, 2555-2557, Tetrahedron Lett. 2004, 1441-1444, JACS 2003, 125, 2890-2891, Journal of Organometallic Chemistry 689 (2004), 4576-4583)將溴醛(XIX)轉化成腈；此提供腈醛(VI)。已證實在溴化合物與六氰鐵酸鉀 * 3 H₂O 作為氰化物源進行鈹催化之反應的情況是特別有利的(Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090)。為此目的，將溴醛(XVI)最初進料於 DMF (8-10 倍量)中，最初進料 0.22 eq.之六氰鐵酸鉀*3 H₂O 與 1 eq.之碳酸鈉，及接著添加 0.005 eq.之乙酸鈹。將混合物加熱至 120°C 經 3 小時。將溶液冷卻至 20°C，接著添加水及乙酸乙酯。分離出乙酸乙酯相，將水相再次以乙酸乙酯洗滌，及合併之乙酸乙酯接著在異丙醇中再蒸餾。產物藉由於沸點之水沉澱而沉澱。分離後，將產物在真空下乾燥。在一些情況下，產物藉由加水而從 DMF 中直接沉澱出，及在分離與乾燥後直接使用於後續階段

中。此反應之產率通常為>理論的 85%。乙酸鈮並不適合於氯化物之轉化，在此已發現使用熟習該項技術者熟悉之鈮觸媒是有利的，如 *Tetrahedron Lett.* 48 (2007), 1087-1090 中所述，產率略低於溴化物的情況，通常為理論的 80-85%。

桂皮醯胺(XVI a,b)係從式(VI)醛開始，在與酮醯胺(XVII)之克諾(Knoevenagel)反應中以 E/Z 混合物獲得：



該反應較佳在水分離器上藉由添加 5-20 mol%之哌啶(較佳 10 mol%)以及 5-20 mol%之冰醋酸(較佳 5-10 mol%)而於沸騰二氯甲烷(10 倍量)中進行。反應時間為 4-12 h，但較佳為 5-6 h，特佳為 6 h。添加 1.0-1.5 eq.，但較佳 1.1 至 1.35 eq.，特佳為 1.1 eq.之酮醯胺(XVII)。酮醯胺(XVII)的製備為已知且描述於 *Tetrahedron Letters*, 1993, vol. 34, 6141-6142，但其亦為市售的。反應完成後，將反應冷卻至 20°C 並將有機相以水洗滌二次。有機洗滌液在 2-丁醇中再蒸餾，及將 E/Z 桂皮醯胺混合物(XVI a+b)在沒有分離中間物下而直接使用於後續與雜環(IX)的反應，以產生二氫吡啶(XVIII)：

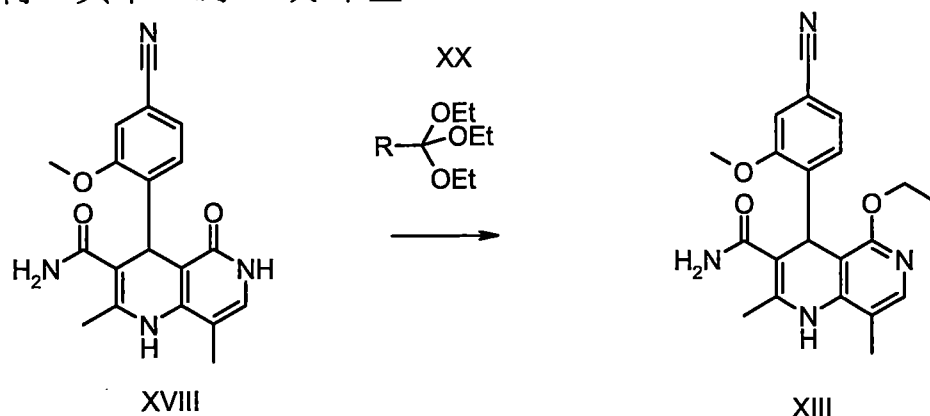


已發現該反應較佳可在醇諸如乙醇、異丙醇、異丁醇(2-丁醇)、2-戊醇或環己醇中,在 80-160°C 之溫度下,於大氣壓力下進行,且於高壓釜(2-10 巴)中進行,反應時間 8-40 h,但較佳在異丙醇中於高壓釜(100°C-130°C, 2-10 巴,較佳 3-5 巴, 8-24 h)或在乙醇中(90-130°C, 3-10 巴, 3-24 h),在 2-丁醇中(100°C-130°C, 2-10 巴,較佳 3-5 巴, 8-24 h)進行。對於後續處理,將混合物冷卻至 0°C 至 20°C,將晶體濾出並以異丙醇洗滌,及接著乾燥(在真空中, 60°C)。

若為了環境經濟理由考量應省略使用二氯甲烷,目前已證實於異丙醇中製備桂皮醯胺(XVI a,b)為有利的,在該情況下醛(VI)進料至異丙醇(3-9 倍量,較佳 5-7 倍量)及添加 5-20 mol%之哌啶(較佳 5-10 mol%、10 mol%)和 5-20 mol%之冰醋酸(較佳 5-10 mol%或 10 mol%)。在 30°C 下,在 3 小時的過程中計量添加 1.0-1.5 當量,較佳 1.1-1.35 當量,特佳 1.1 當量之酮醯胺(XVII),視需要地解溶於少量異丙醇中,且將混合物在 30°C 下攪拌 1 小時。桂皮醯胺(XVI a,b)在反應期間結晶出來。隨後將產物濾出,在冷卻(較佳在 0°C 下)之後,以少量異丙醇(冷卻至 0°C)洗滌,並濕潤地使用於後續反應中,如上所述。產率為>理論的 95%。後續反應較佳在 10-15 倍量(相對於醛(VI),較佳為 10-12 倍量)之 2-丁醇或異丙醇中在壓力下於 100°C 進行 20-24 小時。反應終止並冷卻之後,藉由過濾或離心將產物分離出來。產物隨後在真空中於 40-90°C 乾燥。因為轉化至桂皮醯胺(XVI a,b)幾乎定量進行,後續階段之方法可容易地標準化,而不需調整各情況下之雜環(IX)量,由於產物可以具有異丙醇之濕潤物使用。產率為>理論的 75%。雜環(IX)可以文獻上已知之方法製備,諸如描述於例如 *Synthesis* 1984, 765-766 中。

從二氫吡啶(XVIII)開始,乙醚(XIII)係藉由在酸催化下與原酸酯(XX)

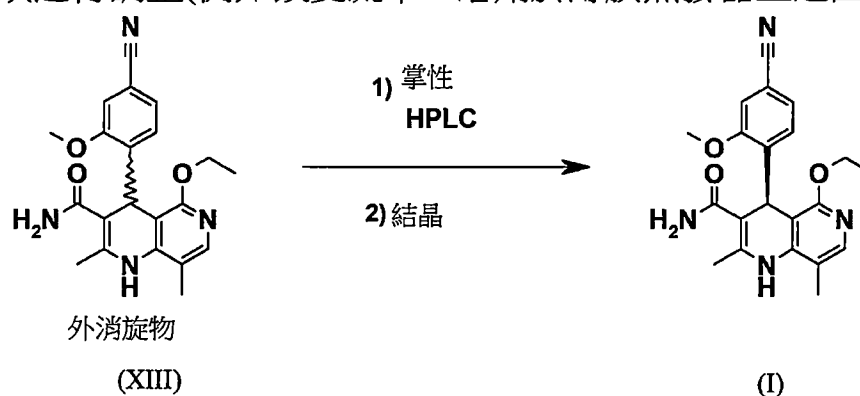
之反應獲得，其中 R 為 -H 或 -甲基：



令人驚訝地，已發現該反應可藉由添加 4-10 重量% (較佳 6-8 重量%) 之濃硫酸而以非常濃縮之方式(每 1 g 反應物至多 1.5 g 溶劑)在溶劑如二甲基乙醯胺、NMP (1-甲基-2-吡咯啉酮)或 DMF (二甲基甲醯胺)中進行。該反應則令人驚訝地以 2.5-5 eq.之原酸酯(XX) (R= H 或 Me)酯進行。已發現將對應原乙酸三乙酯使用在反應中是更方便的，一方面是因為其反應更為乾淨，且更不易燃燒，使其特別適用於技術流程中。反應較佳係在 DMA (二甲基乙醯胺)及/或 NMP (1-甲基-2-吡咯啉酮)中，於溫度 100-120°C (較佳 115°C)下進行。在實際反應開始之前，已證實在高溫(在真空下 100-120°C)下蒸餾出一些溶劑(DMA 及/或 NMP)，以從前驅物移除所存在的殘餘異丙醇，否則會出現不希望之副產物。然後將反應混合物攪拌 1.5-3 小時，較佳 2 小時。對於後續處理，將水直接加至混合物中，其中產物結晶出來。為了具有特別穩定且可再現之方法，先添加一部分水(如 1/3)，然後添加種晶，且添加剩餘量之水。此程序保證總是可獲得相同晶體多晶形，其顯示有最佳之分離特性。將產物以水洗滌並乾燥。產率為>理論的 92%。純度通常為> 99% (HPLC，100%方法)。

為了獲得式(I)化合物，醯胺(XIII)之外消旋混合物必須分離為對掌體。在已公佈之研究規模合成中，為此目的使用特異性合成掌性相(內部製備)，其包含 N-(二環丙基甲基)-N²-甲基丙烯醯基-D-亮胺醯胺作為不對稱選擇

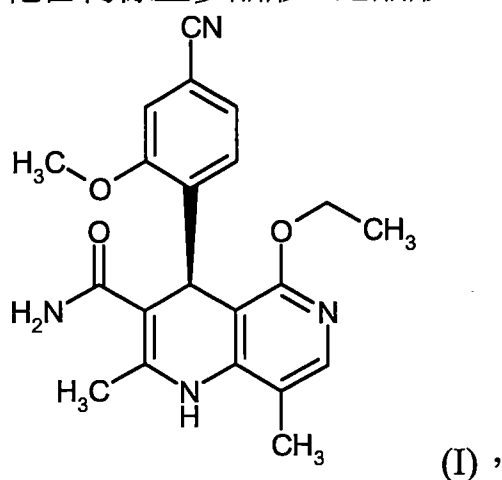
劑。此選擇劑係以多階段方法製備，然後在特殊矽膠上進行聚合。甲醇/乙酸乙酯作為溶析液。此方法之主要缺點為非常低的裝載，在 500*63mm 層析管柱上每次分離 30 毫克，以致非常需要尋找一種有效的分離方法，其盡可能允許以多噸範圍進行對掌體的分離。令人驚訝地，已發現：該分離也可以市場上可容易買到的相進行。此為相 Chiralpak AS-V 之形式，20 μ m。所使用之溶析液為甲醇/乙腈 60：40 之混合物。此混合物之主要優點為在具有相同的組成(60：40，對應於共沸物)之蒸餾處理後，其可回收為溶析液。以此方式可達成非常有效的方法，其中分離之產率為>理論的 47% (50%理論上是可能的)。光學純度在此為>93% e.e.，但較佳>98.5% e.e.。在此情況下，層析法可於習知層析管柱中進行，但較佳使用熟習該項技術者已知之技術諸如 SMB 或 Varicol (Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901)。例如，約 500 kg 之外消旋醯胺(XIII)係使用 SMB 系統分離，其中可達到 48%之產率。獲得產物為於甲醇/乙腈 60：40 之混合物中的 3-8%，較佳 5-7%溶液，並可直接使用於"最終處理"中。亦可接受乙腈對甲醇之其他溶劑混合物比(90：10 至 10：90)。或者，然而，其它溶劑混合物亦可使用於 SMB 分離中，諸如於 10：90 至 90：10 混合物比例之乙腈/乙醇。特定溶劑比部分地取決於 SMB 系統的技術性質，且如果合適的話，必須進行調整(例如改變流率、溶劑於薄膜蒸發器上之回收)。



因為式(I)化合物已發展為錠劑形式，所以非常需要分離之式(I)化合物以可再現方式分離為確保可再現之生物可用度的定義結晶形式。令人驚訝地，已發現式(I)化合物可從甲醇、乙醇、THF、乙腈，及其與水之混合物中結晶出來，其中僅有一種多晶形 I 可再現地形成，其具有 252°C 的定義熔點。以有利的方式，使用乙醇或變性乙醇。

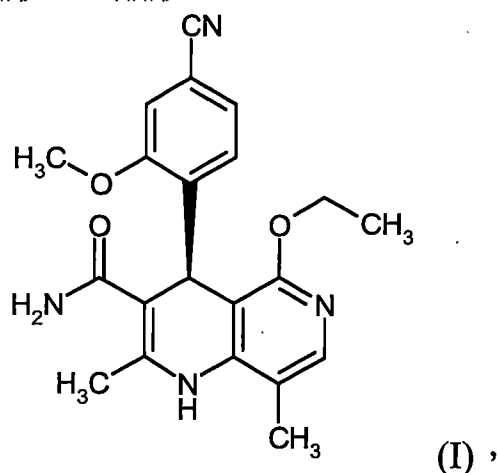
最終結晶方法：為此目的，源自層析法之在甲醇/乙腈 60 : 40 中之約 5-7% 產物溶液(或，若使用乙醇/乙腈，約乙醇/乙腈 50 : 50 之 3-4% 溶液)，首先為了 GMP 技術理由進行顆粒過濾及隨後以乙醇進行溶劑交換，較佳使用以甲苯變性之乙醇。為此目的，溶液可重複地再蒸餾、濃縮且每次添加新鮮的乙醇。交換之後，添加很多的乙醇，直至於沸點下通過溶液相，及接著在大氣壓力下或在稍微減壓下濃縮至約 3 至 4 倍體積，在此過程中產物結晶出來。此冷卻至 0°C 及接著分離晶體，並於 40-50°C 下真空乾燥。產量通常為>理論的 90%。可達之化學純度為>99.8% 及含量~100%，對應於根據 ICH 指南之商業產物標準。在乙醇之情況下，殘餘溶劑為<0.02%。光學純度為>>99% e.e。

結晶之後，式(I)化合物係呈多晶形 I 之晶形



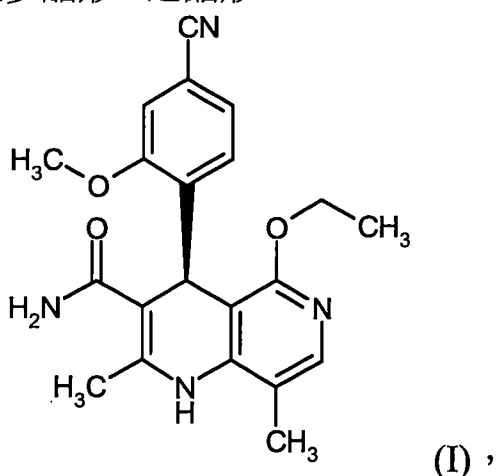
其特徵在於該化合物之 x-光繞射圖呈現於 8.5、14.1、17.2、19.0、20.5、25.6、26.5 之 2θ 角的峰最大值。

式(I)化合物係呈多晶形 I 之晶形



其特徵在於該化合物之 IR 光譜(IR-ATR)呈現於 3475、2230、1681、1658、1606、1572、1485、1255、1136 和 1031 cm^{-1} 之帶最大值。

式(I)化合物係呈多晶形 I 之晶形



其特徵在於該化合物之拉曼光譜呈現於 3074、2920、2231、1601、1577、1443、1327、1267、827 和 155 cm^{-1} 之帶最大值。

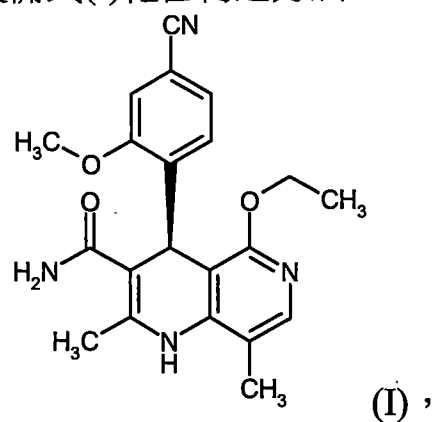
式(I)化合物通常經微米化且醫藥上配製為錠劑。已發現呈多晶形 I 之晶形的式(I)化合物具有非常好的穩定性性質(即使是於高大氣濕度下)且可無任何問題地儲存>2 年。

使用根據本發明之合成，可能以非常有效的方式製備式(I)化合物。

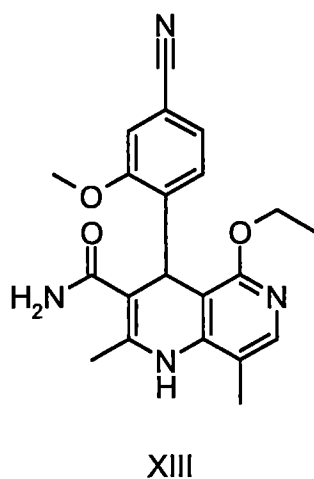
關於可擴展性和技術性能，與先前技術相較，本發明提供相當大的優點。與公佈之數據相較，總產率明顯較高，且亦可達到活性成分之極佳純

度。該新穎方法使呈多晶形 I 之晶形的定義式(I)化合物能夠可再現性地經濟製備，其存在於先前技術中並未沒有描述。

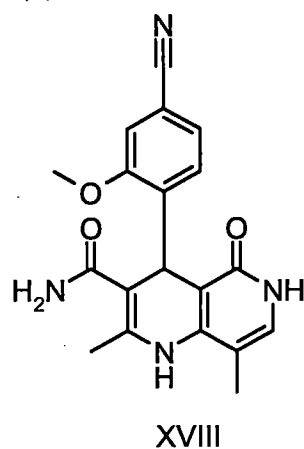
本發明提供一種製備式(I)化合物之方法



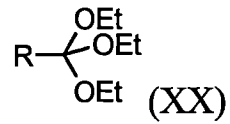
其特徵在於將式(XIII)的外消旋化合物分離成其鏡像異構物，及式(XIII)化合物



係藉由使式(XVIII)化合物

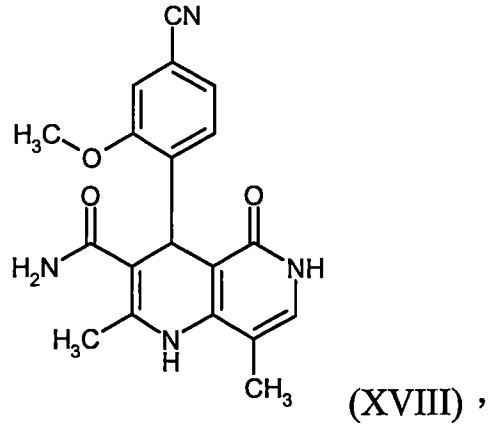


與原酸酯(XX)反應而製備，

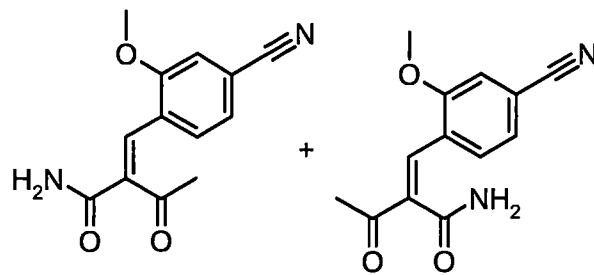


其中 R 可為 H 或甲基，及

式(XVIII)化合物

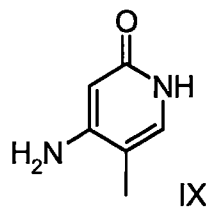


係藉由使式(XVI a,b)化合物



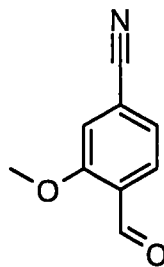
XVI a+b

與式(IX)化合物反應而製備，



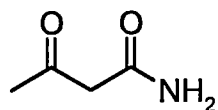
及

式(XVI a,b)化合物係藉由使式(VI)化合物



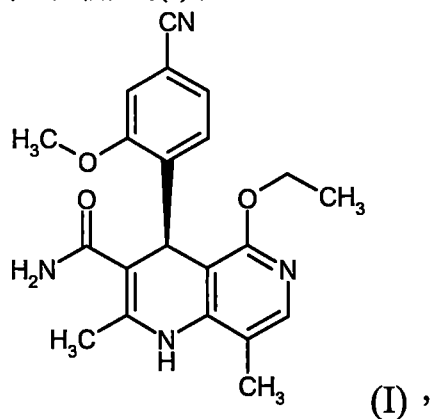
VI

與式(XVII)化合物反應而製備，



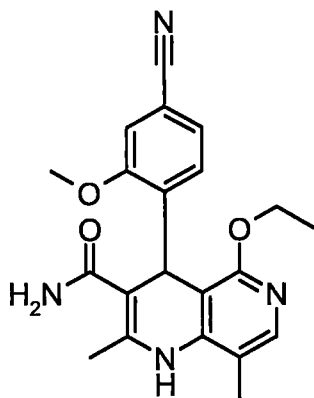
(XVII)

本發明另外提供一種製備式(I)化合物之方法，



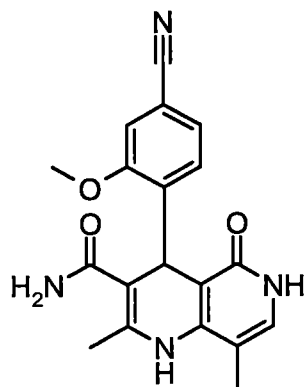
(I) ,

其特徵在於將式(XIII)的外消旋化合物分離成其鏡像異構物，其中式(XIII)
化合物



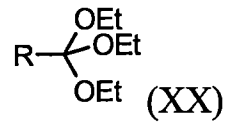
XIII

係藉由使式(XVIII)化合物



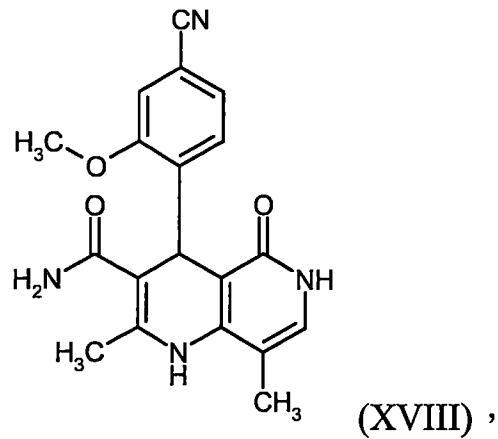
XVIII

與原酸酯(XX)反應而製備，

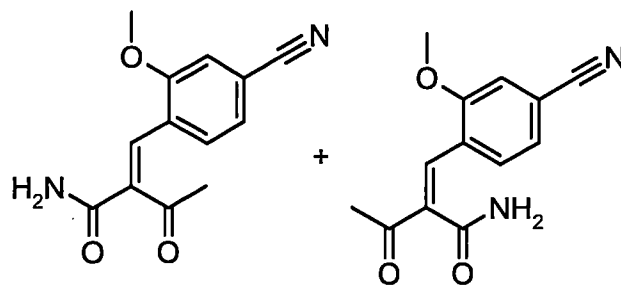


其中 R 可為 H 或甲基，及

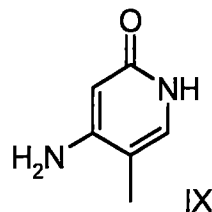
式(XVIII)化合物



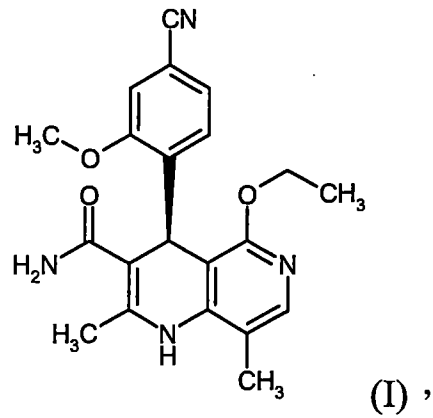
係藉由使式(XVI a,b)化合物



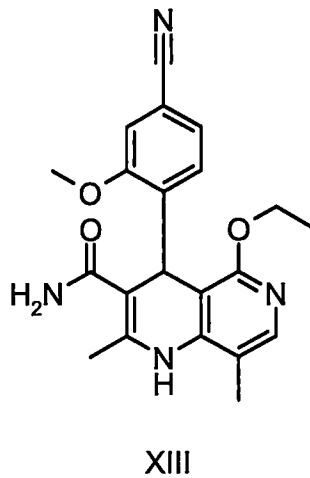
與式(IX)化合物反應而製備，



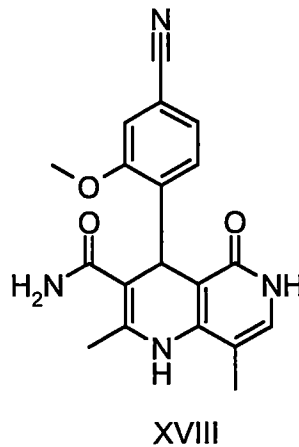
本發明另外提供一種製備式(I)化合物之方法，



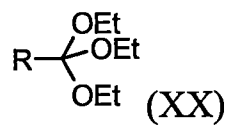
其特徵在於將式(XIII)的外消旋化合物分離成其鏡像異構物，其中式(XIII)化合物



係藉由使式(XVIII)化合物

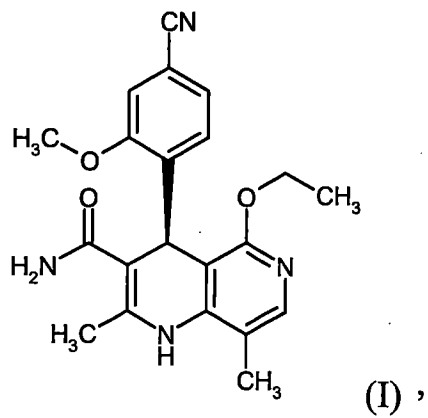


與原酸酯(XX)反應而製備，

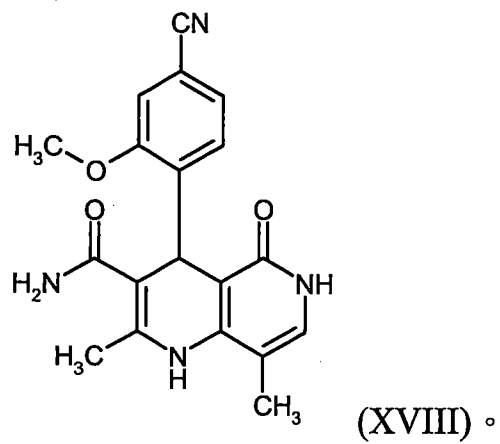


其中 R 可為 H 或甲基。

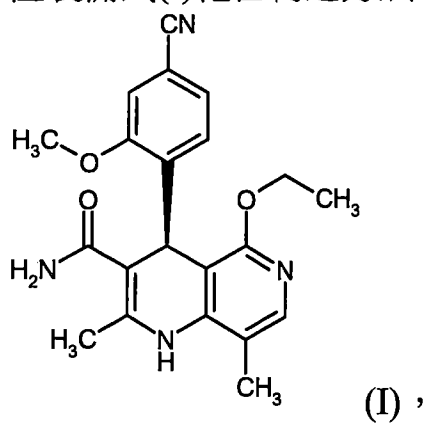
本發明另外提供一種製備式(I)化合物之方法，



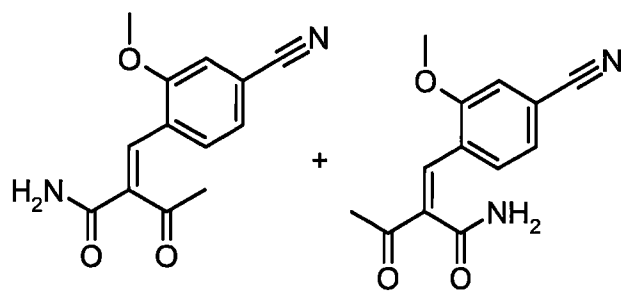
其係使用式(XVIII)化合物



本發明另外提供一種製備式(I)化合物之方法，

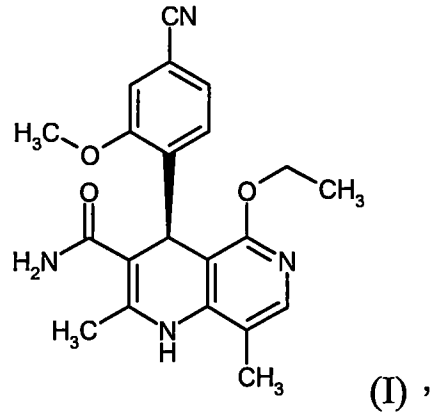


其係使用式(XVI a,b)化合物

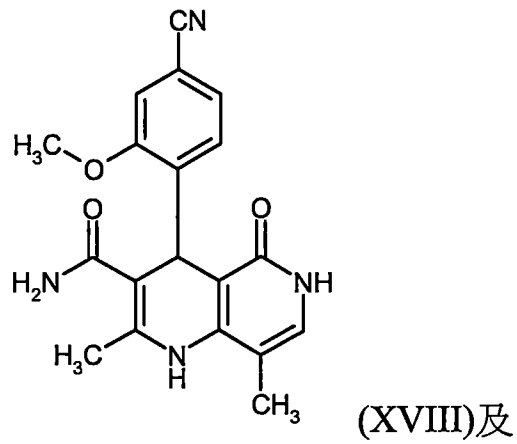


XVI a+b

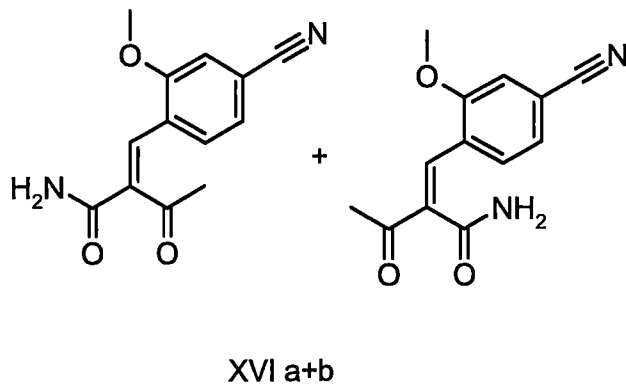
本發明另外提供一種製備式(I)化合物之方法，



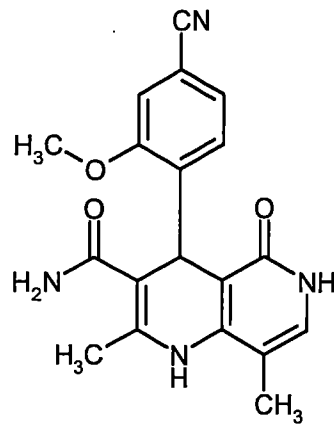
其係使用式(XVIII)化合物



式(XVI a,b)化合物



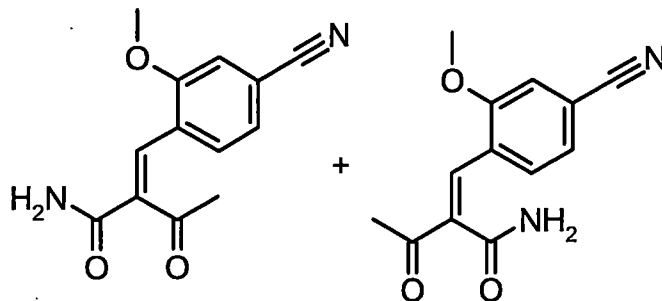
本發明另外提供一種下式之化合物，



(XVIII),

及其鹽、溶劑合物、及鹽之溶劑合物。

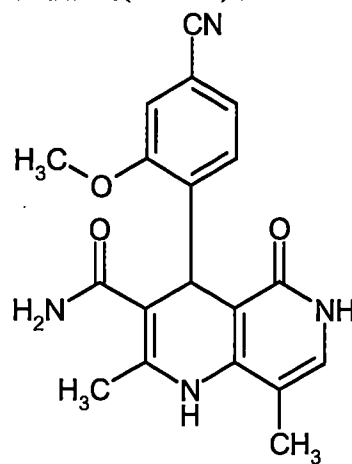
本發明另外提供一種呈 E/Z 混合物之下式化合物。



XVI a+b

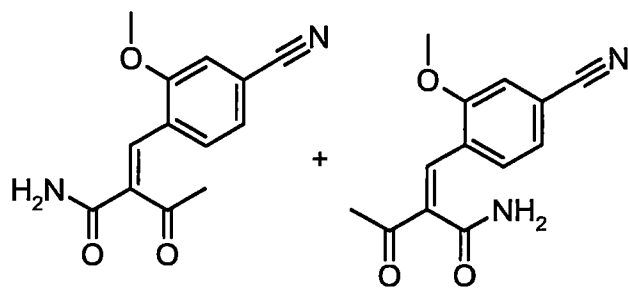
及其鹽、溶劑合物、及鹽之溶劑合物。

本發明另外提供一種製備式(XVIII)化合物之方法，



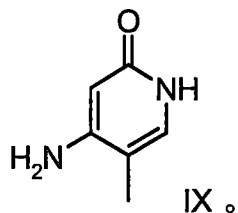
(XVIII),

其特徵在於式(XVI a,b)化合物



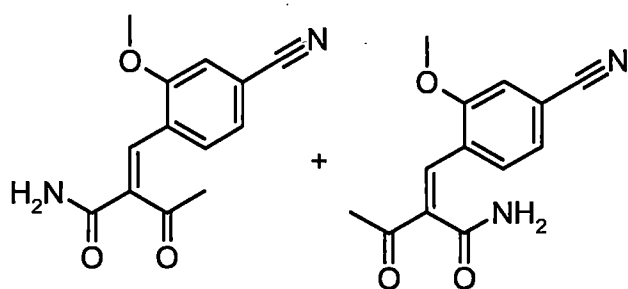
XVI a+b

係與式(IX)化合物反應，



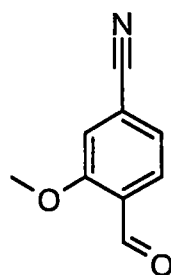
IX。

本發明另外提供一種製備式(XVI a,b)化合物之方法，



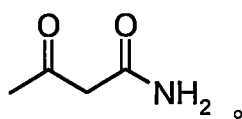
XVI a+b

其特徵在於式(VI)化合物



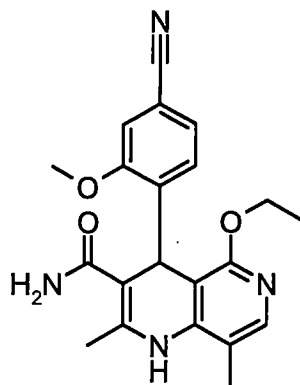
VI

係與式(XVII)化合物反應，



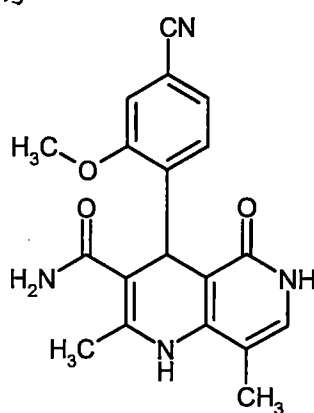
(XVII)

本發明另外提供一種製備化合物(XIII)的方法，



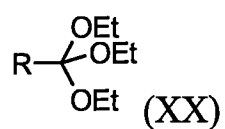
XIII

其特徵在於式(XVIII)化合物



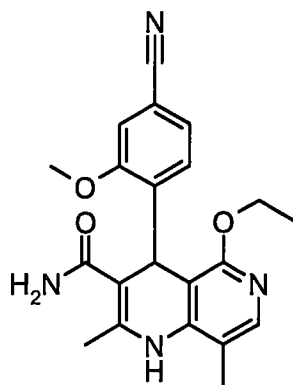
(XVIII)，

係與原酸酯(XX)反應，



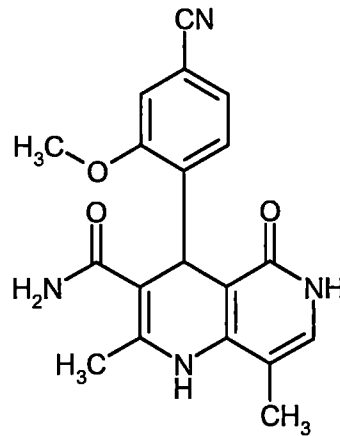
其中 R 可為 H 或甲基。

本發明另外提供一種製備式(XIII)化合物之方法，



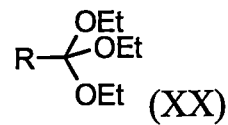
XIII

其特徵在於式(XVIII)化合物



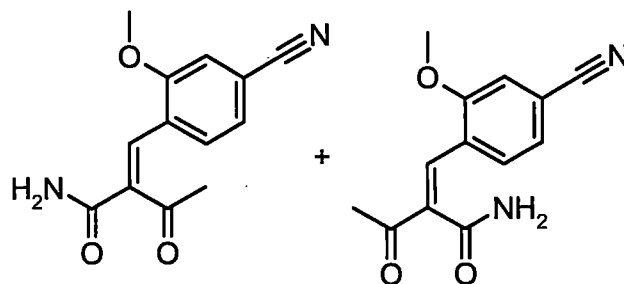
(XVIII),

係與原酸酯(XX)反應，



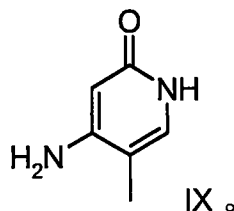
其中 R 可為 H 或甲基，及

其特徵在於式(XVIII)化合物係藉由使式(XVI a,b)化合物



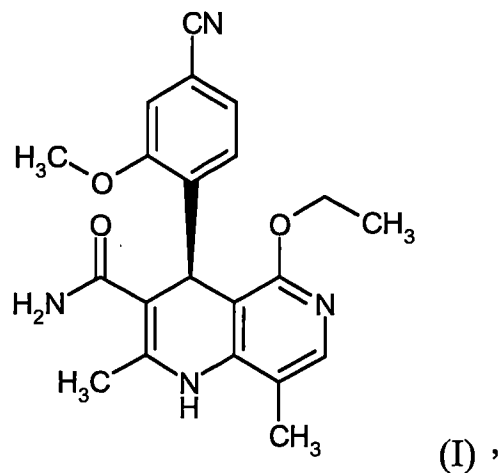
XVI a+b

與式(IX)化合物反應而製備，



IX。

所揭示之另一標的為一種製備於結晶多晶形(crystalline polymorph) I 的根據上述製備式(I)化合物之方法之式(I)化合物之方法，



其特徵在於以一或多種多晶形或以在惰性溶劑中的溶劑合物存在之式(I)化合物係在 20°C - 120°C 下攪拌並將式(I)化合物分離為結晶多晶形 I。

根據本發明之化合物，式(I)化合物和呈多晶形 I 之晶形的式(I)化合物(下文稱為根據本發明之化合物)充當礦物質皮質激素受體之拮抗劑且呈現不可預見的藥理學活性之有效範圍光譜。彼等因此適合於用作為治療及/或預防人類和動物疾病的藥物。

根據本發明之化合物適合於預防及/或治療各種病症與疾病相關病況，尤其是其特徵為血漿中醛固酮濃度增加，或醛固酮血漿濃度相對於腎素血漿濃度的改變，或與這些改變相關。實例包括：特發性原發性高醛固酮症、與腎上腺增生、腎上腺皮質腺瘤及/或腎上腺癌有關之高醛固酮症、與肝硬化有關的高醛固酮症、與心臟衰竭有關的高醛固酮症、以及與原發性高血壓有關的(相對)高醛固酮症。

根據本發明之化合物，因為其作用機制，也適合於預防死於心源性猝死之高風險病患之心源性猝死。特別地，患有例如下列病症中任一者之病患：原發性和繼發性高血壓、有或無充血性心臟衰竭之高血壓性心臟疾病、難治性高血壓、急性和慢性心臟衰竭、冠狀動脈心臟疾病、穩定型和不穩定型心絞痛、心肌缺血、心肌梗塞、擴張型心肌病、遺傳性原發性心肌病例如 Brugada 症候群、南美錐蟲病造成之心肌症、休克、動脈硬化、房性

和室性心律失常、短暫性和缺血性發作、中風、發炎性心血管疾病、末梢和心臟血管病症、末梢血流障礙、動脈阻塞性病變諸如間歇性跛行、無症狀心肌病左心室功能不全、心肌炎、心臟肥厚性變化、肺高血壓、冠狀動脈與末梢動脈痙攣、血栓形成、血栓栓塞性病變、及脈管炎。

根據本發明之化合物亦可用於預防及/或治療水腫形成，例如肺水腫、腎水腫或與心臟衰竭有關的水腫，以及諸如溶栓療法、經皮腔內血管成形術(PTA)和經皮腔內冠狀動脈成形術(PTCA)、心臟移植和血管繞道手術後之再狹窄。

根據本發明之化合物另外適合於用作為保鉀利尿劑，以及用於電解質紊亂，如高鈣血症、高鈉血症或低鉀血症。

根據本發明之化合物同樣適合於治療腎病，諸如急性和慢性腎功能衰竭、高血壓性腎病、動脈硬化性腎炎(慢性和間質性)、腎硬化、慢性腎功能不全和囊性腎疾病，用於預防腎損害，其可例如在器官移植之情況由免疫抑制劑如環孢菌素 A 引起，以及腎癌。

根據本發明之化合物另外可用於預防及/或治療糖尿病及糖尿病後遺症，例如神經病變及腎病變。

根據本發明之化合物也可用於預防及/或治療微量白蛋白尿(例如由糖尿病或高血壓所引起)及蛋白尿。

根據本發明之化合物亦適合於預防及/或治療與血漿中葡萄糖皮質激素濃度增加，或與組織(例如心臟)中葡萄糖皮質激素濃度局部增加有關的病變。實例包括：導致葡萄糖皮質激素過度製造之腎上腺功能障礙(庫欣症候群)、具有造成葡萄糖皮質激素過度製造之腎上腺皮質腫瘤，以及自主製造 ACTH (腎上腺皮質激素)且因此導致腎上腺皮質增生並產生庫欣氏病(Cushing's disease)的腦垂體腫瘤。

根據本發明之化合物可額外地用於預防及/或治療肥胖、代謝症候群及阻塞型睡眠呼吸中止症。

根據本發明之化合物亦可使用於預防及/或治療例如由病毒、螺旋體、真菌、細菌或分枝桿菌引起的發炎性病症，以及病因不明之發炎性病症如多發性關節炎、紅斑狼瘡、末梢或多發性動脈炎、皮膚炎、硬皮病與類肉瘤病。

根據本發明之化合物另外可用於治療中樞神經病症，諸如憂鬱、焦慮狀態及慢性疼痛，尤其是偏頭痛，及用於治療神經退化病症，諸如阿茲海默症及帕金森氏症候群。

根據本發明之化合物亦適合於預防及/或治療例如程序諸如經皮冠狀動脈成形術(PTCA)、支架植入、冠狀動脈血管鏡檢查之後的血管損傷、繞道手術之後再閉塞或再狹窄，以及內皮功能障礙、雷諾氏症(Raynaud's disease)、血栓閉塞性脈管炎(伯格氏症(Buerger's syndrome))和耳鳴症候群。

本發明另外揭示根據本發明之化合物用於治療及/或預防病症(尤其是前述病症)之用途。

本發明另外揭示根據本發明之化合物用於製造供治療及/或預防病症(尤其是前述病症)之藥劑的用途。

本發明另外揭示一種治療及/或預防病症(尤其是前述病症)之方法，其係使用有效量之至少一種本發明化合物。

根據本發明之化合物可單獨使用或若有需要的話，可與其他活性化合物組合使用。發明另外揭示包含至少一種根據本發明之化合物及一或多種其他活性化合物之藥物，尤其是用於治療及/或預防上述病症。適合於組合之活性成分的較佳實例包括：

- 可降低血壓之活性成分，例如且較佳選自下列之群組：鈣拮抗劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、內皮素拮抗劑、腎素抑制劑、 α -受體阻斷劑、 β -受體阻斷劑和 Rho 激酶抑制劑；
- 利尿劑，尤其是亨氏環利尿劑(loop diuretics)、及噻嗪類(thiazide)和似噻嗪利尿劑；
- 降低血壓之活性，例如且較佳選自下列之群組：鈣拮抗劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、內皮素拮抗劑、腎素抑制劑、 α -受體阻斷劑、 β -受體阻斷劑和 Rho 激酶抑制劑；
- 抗血栓劑，例如且較佳選自下列之群組：血小板聚集抑制劑、抗凝血劑或纖溶酶原物質(profibrinolytic substances)；
- 改變脂質代謝之活性成分，例如且較佳選自下列之群組：甲狀腺受體促效劑、膽固醇合成抑制劑(較佳實例為 HMG-CoA 還原酶抑制劑或角鯊烯合成抑制劑)、ACAT 抑制劑、CETP 抑制劑、MTP 抑制劑、PPAR- α 、PPAR- γ ，及/或 PPAR- δ 促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂肪酶抑制劑、聚合膽酸吸附劑、膽酸再吸收抑制劑和脂蛋白(a)拮抗劑；
- 有機硝酸鹽和 NO 供體，例如硝普鈉、硝化甘油、異山梨醇單硝酸鹽、異山梨醇二硝酸鹽、嗎多明(molsidomine)或 SIN-1，和吸入性 NO；
- 具有正影響肌收縮力作用之化合物，例如強心配糖體(cardiac glycosides)(地谷新(digoxin))、 β 腎上腺素和多巴胺促效劑諸如異丙基腎上腺素(isoproterenol)、腎上腺素(adrenalin)、去甲腎上腺素(noradrenalin)、多巴胺(dopamine)或多巴酚丁胺(dobutamine)；
- 抑制環單磷酸鳥苷(cGMP)及/或環單磷酸腺苷(cAMP)降解之化合物，例如磷酸二酯酶(PDE)1、2、3、4 及/或 5 之抑制劑，尤其是 PDE 5 抑制劑諸如西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)和他達拉非(tadalafil)，及

PDE3 抑制劑諸如氨力農 (amrinone)和米力農(milrinone)；

- 利尿鈉肽，例如心房利鈉肽(ANP，阿那立肽(anaritide))、B-型利鈉肽或腦利鈉肽(BNP，奈西立肽(nesiritide))、C-型利鈉肽(CNP)或腎利尿素(urodilatin)；

- 鈣敏化劑，較佳實例為左西孟旦(levosimendan)；

- 鳥苷酸環化酶刺之 NO-獨立性但血紅素-依賴性激劑，諸如尤其是 WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301 與 WO 03/095451 中所述之化合物；

- 鳥苷酸環化酶之 NO-與血紅素-獨立性活化劑，諸如尤其是 WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462 和 WO 02/070510 中所述之化合物；

- 人類中性粒細胞彈性蛋白酶(HNE)的抑制劑，例如西維來司(sivelestat)或 DX-890 (Reltran)；

- 抑制訊息傳遞級聯之化合物，例如酪胺酸激酶抑制劑，尤其是索拉非尼(sorafenib)、伊馬替尼(imatinib)、吉非替尼(gefitinib)和厄洛替尼(erlotinib)；及/或

- 影響心臟能量代謝之化合物，較佳實例為依托莫司(etomoxir)、二氯乙酸酯、雷諾嗪(ranolazine)或曲美他嗪(trimetazidine)。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與利尿劑(例如且較佳為呋塞米(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、托拉塞米(torseamide)、苄氟噻嗪(bendroflumethiazide)、氯噻嗪(chlorthiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorthiazide)、氫氟噻嗪(hydroflumethiazide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide)、泊利噻嗪(polythiazide)、三氯噻嗪(trichlormethiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、吲達帕胺(indapamide)、美托拉宗(metolazone)、噻

乙唑酮(quinethazone)、乙醯唑胺(acetazolamide)、二氯磺胺(dichlorophenamide)、甲醋唑胺(methazolamide)、甘油、異山梨醇(isosorbide)、甘露醇、阿米洛利(amiloride)或氨苯喋啶(triamterene)組合投藥。

降血壓之藥劑較佳理解為意指選自下列群組之化合物：鈣拮抗劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、內皮素拮抗劑、腎素抑制劑、 α -受體阻斷劑、 β -受體阻斷劑、Rho 激酶抑制劑、及利尿劑。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與鈣拮抗劑(例如且較佳為硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、維拉帕米(verapamil)或地爾硫卓(diltiazem))組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與血管緊縮素 AII 拮抗劑(較佳實例為洛沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、巰沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)或恩布沙坦(embusartan))組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與 ACE 抑制劑(例如且較佳為依拉普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、賴諾普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)、地拉普利(delapril)、福辛普利(fosinopril)、喹那普利(quinopril)、培哚普利(perindopril)或群多普利(trandopril))組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與內皮素拮抗劑(例如且較佳為波生坦(bosentan)、達盧生坦(darusentan)、安倍生坦(ambrisentan)或司他生坦(sitaxsentan))組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與腎素抑制劑(例如且較佳為阿利克崙(aliskiren)、SPP-600、SPP-635、SPP-676、SPP-800 或 SPP-1148)組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與 α -1 受體阻斷劑(例如且較佳為哌唑嗪(prazosin))組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與 β -受體阻斷劑(例如且較佳為普萘洛爾(propranolol)、阿替洛爾(atenolol)、噻嗎洛爾(timolol)、吲哚洛爾(pindolol)、阿普洛爾(alprenolol)、氧烯洛爾(oxprenolol)、噴布洛爾(penbutolol)、布拉洛爾(bupranolol)、美替洛爾(metipranolol)、納多洛爾(nadolol)、甲吲洛爾(mepindolol)、卡唑洛爾(carazolol)、索他洛爾(sotalol)、美托洛爾(metoprolol)、倍他洛爾(betaxolol)、塞利洛爾(celiprolol)、比索洛爾(bisoprolol)、卡替洛爾(carteolol)、艾司洛爾(esmolol)、拉貝洛爾(labetalol)、卡維地洛(carvedilol)、阿達洛爾(adaprolol)、蘭地洛爾(landiolol)、奈必洛爾(nebivolol)、依泮洛爾(epanolol)或布新洛爾(bucindolol))組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與 rho 激酶抑制劑(例如且較佳為法舒地爾(fasudil)、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095 或 BA-1049)組合投藥。

抗血栓劑較佳係理解為意指選自下列群組之化合物：血小板凝聚抑制劑、抗凝血劑或纖溶酶原物質。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與血小板凝集抑制劑(例如且較佳為阿斯匹靈、氯吡多(clopidogrel)、氯吡噻啞啉(ticlopidine)或雙嘧達莫(dipyridamol))組合投藥。

在本發明之一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與凝血酶抑制劑(例如且較佳為希美加曲(ximelagatran)、美拉加群(melagatran)、比伐盧定(bivalirudin)或克賽(clexane))組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與 GPIIb/IIIa 拮抗劑(例如且較佳為替羅非班(tirofiban)或阿昔單抗(abciximab))組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與因子 Xa 抑制劑(以舉例的方式且較佳為利伐沙班(rivaroxaban)(BAY 59-7939)、DU-176b、阿哌

沙班(apixaban)、奧米沙班(otamixaban)、非德沙班(fidexaban)、雷扎沙班(razaxaban)、磺達肝素(fondaparinux)、抑達肝素(idraparinux)、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512 或 SSR-128428)組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與肝素或低分子量(LMW)肝素衍生物組合投藥組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與維生素 K 拮抗劑(例如且較佳為香豆素)組合投藥。

脂質代謝調節劑較佳理解為意指選自下列群組之化合物：CETP 抑制劑、甲狀腺受體促效劑、膽固醇合成抑制劑諸如 HMG-CoA 還原酶抑制劑或角鯊烯合成抑制劑、ACAT 抑制劑、MTP 抑制劑、PPAR- α 、PPAR- γ 及/或 PPAR- δ 促效劑、膽固醇吸收抑制劑、聚合膽汁酸吸收劑、膽汁酸再吸收抑制劑、脂肪酶抑制劑及脂蛋白(a)拮抗劑。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與 CETP 抑制劑(例如且較佳為托西曲濱(torcetrapib)(CP-529 414)、JJT-705、BAY 60-5521、BAY 78-7499 或 CETP 疫苗(Avant))組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與甲狀腺受體促效劑(例如且較佳為 D-甲狀腺素、3,5,3'-三碘甲腺胺酸(T3)、CGS 23425 或阿昔替羅(axitirome)(CGS 26214))組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與選自他汀類(statins)之 HMG-CoA-還原酶抑制劑(例如且較佳為洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、羅蘇伐他汀(rosuvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)或匹伐他汀(pitavastatin))組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與角鯊烯合成抑制劑(例如且較佳為 BMS-188494 或 TAK-475 組合)投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與 ACAT 抑制劑(例如且較佳為阿伐麥布(avasimibe)、甲亞油醯胺(melinamide)、帕替麥布(pactimibe)、依魯麥布(eflucimibe)或 SMP-797)組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與 MTP 抑制劑(例如且較佳為英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757 或 JTT-130)組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與 PPAR- γ 促效劑(例如且較佳為吡格列酮(pioglitazone)或羅格列酮(rosiglitazone)組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與 PPAR- δ 促效劑(例如且較佳為 GW 501516 或 BAY 68-5042)組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與膽固醇吸收抑制劑(例如且較佳依澤替米貝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕馬昔(pamaqueside))組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與脂質酶抑制劑(例如且較佳為奧利司他(orlistat))組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與聚合性膽酸吸收劑(例如且較佳為消膽胺(cholestyramine)、考來替泊(colestipol)、考來維侖(colesolvam)、考來維他膠(CholestaGel)或考來替麥(colestimide))組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與膽酸再吸收抑制劑(例如且較佳為 ASBT (= IBAT)抑制劑，例如 AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435 或 SC-635)組合投藥。

在一較佳具體實例中，根據本發明之化合物係與脂蛋白(a)拮抗劑(例如且較佳為吉卡本鈣(Gemcabene calcium)(CI-1027)或菸鹼酸)組合投藥。

本發明另外揭示藥物，其包含至少一種根據本發明之化合物，通常與一種或多種惰性、非毒性、醫藥上適當之賦形劑一起，及其用於上述目的上之用途。

根據本發明之化合物可系統性及/或局部性地作用。為於此目的，彼等可以適當方式，例如藉由口服、胃腸外、肺部、鼻腔、舌下、舌、口腔、直腸、皮膚、經皮、經結膜、耳部途徑或以植人物或支架投藥。

根據本發明之化合物可以適合於此等投藥途徑之投藥形式投藥。

適合於口服投藥之投藥形式為彼等根據先前技術工作並迅速及/或以改良方式釋出根據本發明之化合物且其含有結晶及/或非晶形及/或溶解形式之根據本發明化合物者，例如，錠劑(未經塗布或經塗布之錠劑，例如具有控制釋放本發明化合物之抗胃液或延緩溶解或不溶性塗層)、在口腔中迅速崩解之錠劑或薄膜/扁圓片(oblade)、薄膜/凍乾產物或膠囊(例如硬或軟明膠膠囊)、糖衣錠、粒劑、丸劑、粉劑、乳劑、懸浮劑、氣溶膠或溶液。

胃腸外投藥可避開吸收步驟(例如藉由靜脈內、動脈內、心內、脊柱內或腔內(intralumbal)途徑)或包括吸收(例如藉由肌肉內、皮下、皮內、經皮或腹膜內途徑)而完成。適合於胃腸外投藥之投藥形式包括溶液、懸浮液、乳液、凍乾產物或無菌粉劑之形式的注射及灌注用製劑。

關於其他投藥途徑，適當實例為可吸入藥物形式(包括粉末吸入器、噴霧器)、滴鼻劑、溶液或噴霧劑、用於舌、舌下或口腔投藥之錠劑、薄膜/扁圓片(oblade)或膠囊、栓劑、耳或眼製劑、陰道膠囊、水性懸浮劑(洗劑、震盪混合物)、親脂性懸浮劑、軟膏、乳膏、經皮治療系統(例如貼布)、

乳劑、糊劑、泡沫、撒粉、植入物或支架。

口服或胃腸外投藥為較佳，尤其是口服及靜脈內投藥。

根據本發明之化合物可轉化成所述投藥形式。此可以本身已知的方式藉由與惰性無毒的醫藥上適當賦形劑混合來完成。此等賦形劑包括載體(例如微晶纖維素、乳糖、甘露糖醇)、溶劑(例如液態聚乙二醇)、乳化劑及分散劑或潤濕劑(例如十二烷基硫酸鈉、聚氧基山梨糖醇酐油酸酯)、黏合劑(例如聚乙烯吡咯啉酮)、合成和天然聚合物(例如白蛋白)、穩定劑(例如抗氧化劑，例如抗壞血酸)、著色劑(例如無機顏料，例如氧化鐵)和香料及/或氣味矯飾劑。

通常，已發現：在胃腸外投藥之情形中投予約 0.001 至 1 mg/kg 體重，較佳約 0.01 至 0.5 mg/kg 體重的量，對於達到有效的結果是有利的。在口服投藥之情形中，該劑量為約 0.01 至 100 mg/kg，較佳約 0.01 至 20 mg/kg，且最佳為 0.1 至 10 mg/kg 之體重。

然而在一些情況下可能需要特別根據體重、投藥途徑、對活性化合物之個別反應、製劑性質及進行投藥之時間或間隔，需要偏離所述量。因此在一些情況下，以低於前述最小量即足以控管，而於其他情況中則必須超過所述上限。在較大量投藥的情況下，可建議將其分成幾個單獨劑量於一天內投藥。

下列工作例說明本發明。本發明並不侷限於該等實施例。

除非另有說明，否則在下列測試及實施例中之百分比為重量百分比；份為重量份。液體/液體溶液之溶劑比、稀釋比及濃度數據在各情況下係以體積為基準計。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】**實驗**

縮寫及簡稱：

MS：來自質譜之質量

HPLC：高效液相層析

DMF：二甲基甲醯胺

在甲苯中之 Red-Al 溶液：在甲苯中之雙(2-甲氧基乙氧基)鋁二氫化鈉

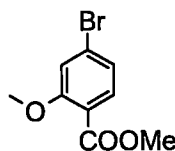
THF：四氫呋喃

Aqu.HCl：鹽酸水溶液

DMAP：4-(二甲胺基)吡啶

實施例**實施例 1**

4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(XV)



(XV)

將 3.06 kg(22.12 mol)的碳酸鉀最初進料於 3.6 l 之丙酮中並加熱至回流。將懸浮於 7.8 l 之丙酮的 1.2 kg 之 4-溴-2-羥基苯甲酸(5.53 mol)加至此懸浮液，且以 0.6 l 之丙酮洗滌。懸浮液在回流下加熱 1 小時(劇烈放出氣體!)。接著經 4 小時添加 2.65 kg(21.01 mol)的硫酸二甲酯同時沸騰。隨後將混合物在回流下攪拌 2.5 小時。將溶劑大量蒸餾出來(至可攪拌點)並添加 12 l 之甲苯，且接著在 110°C 下蒸餾出殘餘之丙酮。將約 3 l 之餾出物蒸餾出來，此係藉以添加另外 3 l 之甲苯補充至混合物。使混合物冷卻至 20°C，並添加 10.8 l 之水且劇烈攪拌。分離出有機相，並以 6.1 l 之甲

苯再次萃取水相。將合併之有機相以 3 l 之飽和氯化鈉溶液洗滌，並將甲苯相濃縮至約 4 l。藉由蒸發一部分的含量之測定產生 1.306 kg(理論值 96.4%)之轉化產率。將溶液直接用於後續階段。

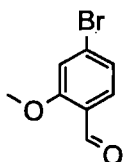
HPLC 方法 A : RT 約 11.9 min。

MS (EIpos) : $m/z = 245 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 3.84$ (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.62 (d, 1H)。

實施例 2

4-溴-2-甲氧基苯甲醛(XIX)



(XIX)

在 -5°C 下將 1.936 kg(6.22 mol) 的在甲苯中之 65% Red-Al 溶液進料 1.25 l 之甲苯。將 0.66 kg(6.59 mol) 的 1-甲基哌啶加至此溶液，其係以 150 ml 之甲苯洗滌，且溫度維持於 -7 與 -5°C 之間。然後使混合物留置以在 0°C 下攪拌 30 分鐘。然後將此溶液加至 1.261 kg(5.147 mol) 的 4-溴-2-甲氧基甲酸甲酯(XV) 溶解在 4 l 之甲苯中的溶液，溫度維持於 -8 與 0°C 之間。以 0.7 l 之甲苯洗滌二次之後，接著將混合物在 0°C 下攪拌 1.5 小時。為了後續處理，將溶液在 0°C 下加至冷硫酸水溶液(12.5 l 之水+1.4 kg 之濃硫酸)。溫度最大應增加至 10°C (緩慢增加)。視需要，藉由添加另外的硫酸將 pH 調整至 pH 1。將有機相分離，並以 7.6 l 之甲苯萃取水相。合併之有機相係以 5.1 l 之水洗滌，然後實質濃縮，並以 10 l 之 DMF 溶解殘餘物。將溶液再次濃縮至約 5 l 之體積。藉由蒸發一部分的含量之測定產生 1.041 kg (理論的 94.1%) 之轉化產率。溶液直接用於後續階段。

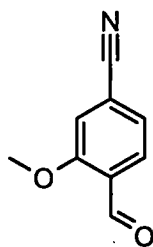
HPLC 方法 A : RT 約 12.1 min。

MS (EIpos) : $m/z = 162 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 3.93$ (3H, s), 7.17 (2H, m), 7.68 (1H, d), 10.40 (1H, s)

實施例 3

4-甲醯基-3-甲氧基苯甲腈(VI)



VI

將 719 克(3.34 mol)的 4-溴-2-甲氧基苯甲醛(XVI)以在 4.5 l 之 DMF 中的溶液進料 313 克(0.74 mol)的六氰鐵酸鉀($\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$)和 354 克(3.34 mol)的碳酸鈉，及添加另外 1.2 l 之 DMF 和 3.8 克(0.017 mol)的乙酸鈣。將混合物在 120°C 下攪拌 3 小時。留置混合物以冷卻至 20°C ，並將 5.7 l 之水加至混合物。以 17 l 之乙酸乙酯萃取混合物，並以 17 l 之乙酸乙酯洗滌水相。合併有機相並實質上濃縮，溶解於 5 l 之異丙醇中，並濃縮至約 2 l。將混合物加熱至沸騰並滴加 2 l 之水。使混合物冷卻至 50°C ，並添加另 2 l 之水。將混合物冷卻至 3°C ，及於此溫度下攪拌 1 小時。將產物濾出，並水洗滌(2 x 1.2 l)。將產物在真空下於 40°C 乾燥。

產量：469 g (理論的 87%)的米黃色固體。

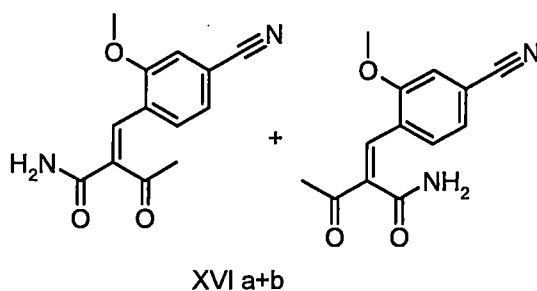
HPLC 方法 A : RT 約 8.3 min。

MS (EIpos) : $m/z = 162 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 3.98$ (s, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 10.37 (s, 1H)。

實施例 4

(2E/2Z)-2-(4-氰基-2-甲氧基苯亞甲基)-3-側氧丁醯胺(XVI a,b)



將 1000 g (6204.95 mmol)的 4-甲醯基-3-甲氧基苯甲腈(VI)、721.5 g (7135.7 mmol)的 3-側氧丁醯胺(XVII)、53 g (620 mmol)的吡啶和 37.3 g (620 mmol)的冰醋酸在 15 l 的二氯甲烷中在水分離器上於回流下加熱 4 小時。隨後，蒸餾出約 10 l 的二氯甲烷並將混合物留置以冷卻至室溫，將混合物冷卻至 0°C 及留置以攪拌 4 小時，並將產物濾出及用每次 1000ml 的冷二氯甲烷洗滌兩次。將產物在夾帶氣體之真空下於 40°C 乾燥。

產量：1439.8 g (95.0% 理論的)的黃色固體。

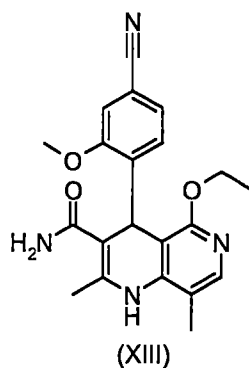
HPLC 方法 A：RT 約 3.55 min。

MS (EIpos)：m/z = 245 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.35 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.45 (d, 1H), 7,7 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 8.85 (d, 1H)

實施例 5

4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-2,8-二甲基-5-側氧-1,4,5,6-四氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺(XVIII)



將 2.128 kg (8.712 mol) 的 (2E/2Z)-2-(4-氰基-2-甲氧基苯亞甲基)-3-側氧丁醯胺(XVI a,b) 用 29 l 的 2-丁醇溶解，添加 1.277 kg (7.92 mol) 的 4-胺基-5-甲基吡啶酮，及接著將混合物在密閉攪拌槽中在高壓下於 120°C 之內部溫度加熱 12 h。然後經過 5 h 利用梯度將混合物冷卻至 0°C 且接著在 0°C 下攪拌 3 小時。然後濾出產物並以 2.1 l 的冷異丙醇洗滌。將產物在真空下於 60°C 乾燥。

產量：2.081 kg (根據 4-胺基-5-甲基吡啶酮之理論的 75%，因為該組分以化學計量的方式使用) 的淡黃色固體。

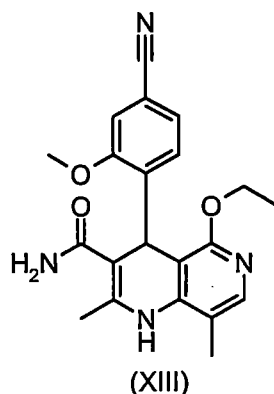
HPLC 方法 A：RT 約 3.64 min。

MS (EIpos)：m/z = 351 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)：δ = 2.00 (s, 3H)，2.10 (s, 3H)，3.78 (s, 3H)，5.22 (s, 1H)，6.65 (s(broad)，1H)，6.85 (s(broad)，1H)，6.91 (s, 1H)，7.11 (d, 1H)，7.28 (d, 1H)，7.35 (s, 1H)，7.52 (s, 1H)，10.61 (s, 1H)

實施例 5

4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺 (XIII)



將 1.857 kg (5.3 mol) 的 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-2,8-二甲基-5-側氧-1,4,5,6-四氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺(XVIII) 和 4.70 kg (29 mol) 的原乙酸三乙酯溶解在 12.15 l 的二甲基乙醯胺中，並添加 157.5g 濃硫酸。將混合物在 115°C

下加熱 1.5 小時，然後冷卻至 50°C。在 50°C 下，經 30 分鐘滴加 12.15 升的水。添加完成之後，以 10g 標題化合物(XI)將混合物種晶，及在 50°C 下經 30 分鐘滴加另外 12.15 升的水。將混合物冷卻至 0°C(梯度，2 小時)且然後在 0°C 下攪拌 2 小時。濾出產物，每次用 7.7 l 水洗滌兩次，並在真空下於 50°C 乾燥。

產量：1.845 kg (理論的 92.0%)的淡黃色固體。

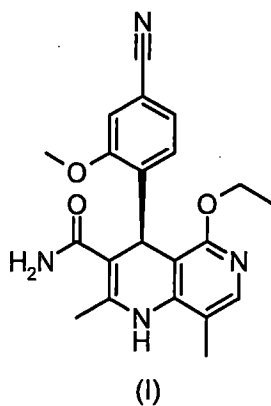
HPLC 方法 B：RT 約 10.2 min。

MS (EIpos)：m/z = 433 [M+H]⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：δ = 1.11 (t, 3H)，2.16 (s, 3H)，2.42 (s, 3H)，2.78 (m, 2H)，3.77 (s, 3H)，4.01-4.13 (m, 4H)，5.37 (s, 1H)，7.25 (d, 1H)，7.28-7.33 (m, 2H)，7.60 (s, 1H)，8.35 (s, 1H)。

實施例 6

(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺(I)呈在 40：60 乙腈/甲醇中之溶液



在 SMB 系統上之鏡像異構物分離

進料溶液為對應於由 50 g 之外消旋 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺(XIII)溶解於 1 升之甲醇/乙腈 60：40 混合物中所組成的濃度之溶液。

溶液係利用 SMB 系統在固定相上進行層析：Chiralpak AS-V，20μm。

壓力為 30 巴，並使用甲醇/乙腈 60 : 40 之混合物作為溶析液。

將 9.00 kg 的 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺(XIII)溶解在 180 l 的由甲醇/乙腈 60 : 40 組成之混合物中並利用 SMB 進行層析。在濃縮含產物部分之後，獲得 69.68 升的 6.2% 溶液(對應於 4.32 kg 的(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺(I))，呈在乙腈/甲醇 40 : 60 中之溶液。

產量：4.32 kg (理論的 48%)，呈溶解在 69.68 升的乙腈/甲醇 40 : 60 中之無色部分。

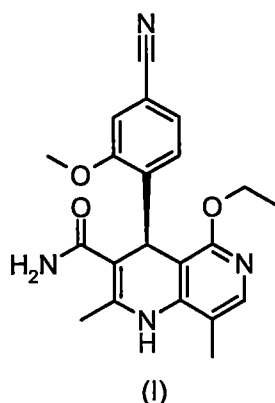
鏡像異構物純度：> 98.5% e.e. (HPLC，方法 D)

在真空下濃縮樣品且產生：MS (EIpos) : $m/z = 379 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.05$ (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60-6.84 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H)。

實施例 7

(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺(I)



結晶及多晶形調整

將 64.52 升來自實施例 6 之在乙腈/甲醇 40 : 60 混合物中之 6.2% 溶液 (對應於 4.00 kg 之化合物 1) 通過濾芯(1.2 μm)過濾，且隨後在 250 毫巴下

充分濃縮，以使溶液仍可攪拌。添加 48 l 的經甲苯變性之乙醇，並再次在 250 毫巴下蒸餾至可攪拌性之極限(於乙醇中再蒸餾)。添加另外 48 l 的經甲苯變性之乙醇，且然後在大氣壓下蒸餾降至總體積約 14 l (夾套溫度 98°C)。將混合物經由梯度(4 小時)冷卻至 0°C，在 0°C 下攪拌 2 小時、及濾出產物。產物以每次 4 l 之冷乙醇洗滌二次，且接著在真空下於 50°C 乾燥。

產量：3.64 kg (理論的 91%)的無色結晶性粉末。

鏡像異構物純度： $\gg 99\%$ e.e. (HPLC 方法 D)；滯留時間/RRT：(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺(I)約 11 min。RRT:1.00；(4R)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺(I)約 9 min。RRT：0.82

純度： $> 99.8\%$ (HPLC 方法 B)，RT：約 6.7 min。

含量：99.9% (相對於外標準品)

比旋光度(氯仿，589 nm，19.7°C， $c=0.38600$ g/100 ml)：-148.8°。

MS (EIpos)： $m/z = 379$ [M+H]⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 1.05$ (t, 3H)，2.12 (s, 3H)，2.18 (s, 3H)，3.82 (s, 3H)，3.99-4.07 (m, 2H)，5.37 (s, 1H)，6.60-6.84 (m, 2H)，7.14 (d, 1H)，7.28 (dd, 1H)，7.37 (d, 1H)，7.55 (s, 1H)，7.69 (s, 1H)。

熔點：252°C (呈多晶形 I 之晶形的式(I)化合物)

呈多晶形 I 之晶形的式(I)化合物之物化示性

呈多晶形 I 之晶形的式(I)化合物於 252°C 熔融， $\Delta H=95-113$ Jg⁻¹ (加熱速率 20K min⁻¹)。

觀察到熔點之抑制，其係取決於加熱速率。

熔點以較低加熱速率(如 2 Kmin⁻¹)減少，因為發生分解。

未觀察到其他相轉移。觀察到於至多175°C之溫度的約0.1%之質量損失。

穩定性和吸濕性

將呈多晶形 I 之晶形的式(I)化合物之樣品儲存於 85%及 97%相對濕度 (25°C)。在 12 個月之後以 DSC、TGA、及 XRPD 評估樣品。在 12 個月之後，在二情況中觀察到<0.1%之質量變化。此意指呈多晶形 I 之晶形的式(I)化合物顯示在該些儲存條件下無明顯吸水。根據 DSC、TGA、及 XRPD，呈多晶形 I 之晶形的式(I)化合物中不存在差異。

HPLC 條件/方法

方法 A

YMC Hydrosphere C18

150*4.6 mm，3.0 μm

25°C，1 ml/min，270 nm，4 nm

0'：70% TFA 0.1%*；30% 乙腈

17'：20% TFA 0.1%*；80% 乙腈

18'：70% TFA 0.1%*；30% 乙腈

*：在水中之 TFA

方法 B

YMC Hydrosphere C18

150*4.6 mm，3.0 μm

25°C，1 ml/min，255 nm，6 nm

0'：90% TFA 0.1%*；10% 乙腈

20'：10% TFA 0.1%*；90% 乙腈

18'：10% TFA 0.1%*；90% 乙腈

方法 C

Nucleodur Gravity C18

150*2 mm , 3.0 μ m

35°C, 0.22 ml/min , 255 nm , 6 nm

溶液 A : 0.58 g 的磷酸氫銨和 0.66 g 的酸二氫銨在 1 l 的水中(磷酸氫銨緩衝液 pH 7.2)

溶液 B : 乙腈

0' : 30% B ; 70% A

15' : 80% B ; 20% A

25' : 80% B ; 20% A

方法 D

管柱長度 : 25 cm

內徑 : 4.6 mm

填料 : Chiralpak IA , 5 μ m

試劑 : 1. 乙腈 , HPLC 級

2. 甲基三級丁基醚(MTBE) , p.a.

測試溶液 : 樣品係以 1.0 mg/ml 之濃度溶解於乙腈中。

(例如約 25 mg 的樣品 , 精確稱重 , 溶解於乙腈中 , 至 25.0 ml)。

溶析液 A. 乙腈

B. 甲基三級丁基醚(MTBE) , p.a.

流率 : 0.8 ml/min

管柱烘箱溫度 : 25°C

檢測量測波長 : 255 nm

帶寬 : 6 nm

注射體積 5 μ l

以 90 : 10 之體積比混合溶析液 A 與 B 的組成物

層析運行時間 30 min

滯留時間/RRT :

(4S)- 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺(1)約 11 min。RRT : 1.00

(4R)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-萘啶-3-羧醯胺(1)約 9 min。RRT : 0.82

用於呈多晶形 I 之晶形的式(I)化合物之分析的 X 射線繞射測定法之測量參數

數據集名稱	2429-08a r2
掃描軸	2 θ - ω
起始位置[$^{\circ}$ 2 θ .]	2.0000
結束位置[$^{\circ}$ 2 θ .]	37.9900
發散狹縫的類型	固定
發散狹縫的尺寸[$^{\circ}$]	1.0000
測量溫度[$^{\circ}$ C]	25
陽極材料	Cu
K- α [\AA]	1.54060
產生器設定	35 mA , 45 kV
繞射計類型	透射繞射計
測角器半徑[mm]	240.00
焦點發散狹縫間隙[mm]	91.00
主光束單色器	是
樣品旋轉	是

峰最大值 [2 θ]
多晶形 I
8.5
11.4
11.9
13.4
14.1
14.8
15.0
15.4
16.0
17.2
18.5
19.0
19.8
20.5
20.8
22.1
22.7
23.0
23.1
23.6
23.9
24.6
24.9
25.2
25.6
26.0
26.5
27.1
27.3
28.3
28.5
28.8
29.6
30.1
30.6
31.5
31.9
32.4
32.9
33.1
33.4

峰最大值 [2 θ]
多晶形 I
33.7
34.5
34.7
35.0
35.8
36.2
36.5
37.2
37.4

用於測量呈多晶形 I 之晶形的式(I)化合物之 IR 和拉曼光譜的測量條件：

IR：

儀器 Perkin Elmer Spectrum One

掃描次數 32

解析 4 cm^{-1}

技術 鑽石 ATR 單元

拉曼：

儀器 Bruker Raman RFS 100/S

掃描次數 64

解析 $2\text{-}4\text{ cm}^{-1}$

雷射功率 350 mW

雷射波長 1064 nm

帶最大值 [cm^{-1}]	
IR-ATR 多晶形 I	拉曼 多晶形 1
3475	3074
3416	2997
3366	2970
3074	2941
2992	2920
2952	2836

帶最大值 [cm ⁻¹]	
IR-ATR 多晶形 I	拉曼 多晶形 1
2835	2231
2230	1659
1681	1641
1658	1623
1606	1601
1572	1577
1485	1487
1464	1443
1454	1383
1431	1362
1420	1327
1407	1303
1381	1267
1355	1230
1341	1191
1325	1161
1303	1123
1285	1093
1267	1032
1255	991
1229	883
1222	827
1161	810
1136	759
1097	734
1031	708
991	671
976	613
967	528
924	505
909	471
875	442
847	346
827	320
810	297
776	186
758	155
746	114
733	
723	
706	

帶最大值 [cm ⁻¹]	
IR-ATR 多晶形 I	拉曼 多晶形 1
697 670	

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

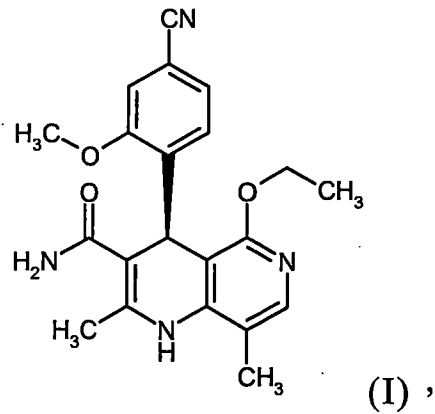
國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

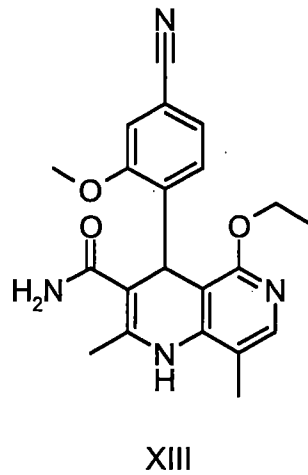
【序列表】 (請換頁單獨記載) 無

申請專利範圍

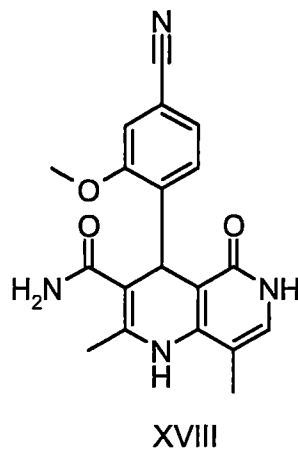
1. 一種製備式(I)化合物之方法，



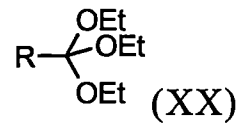
其特徵在於將式(XIII)的外消旋化合物分離成其鏡像異構物，及式(XIII)化合物



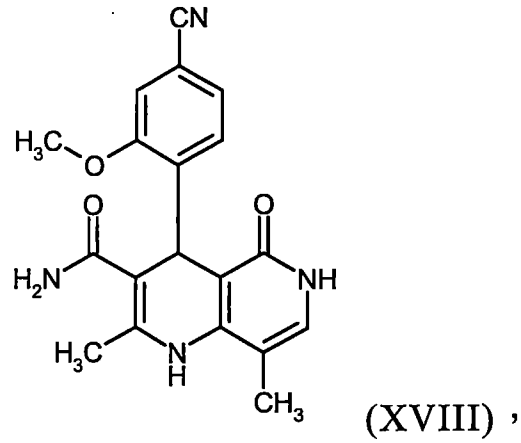
係藉由使式(XVIII)化合物



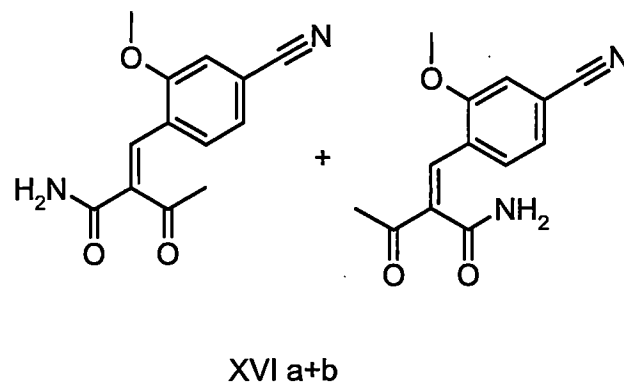
與原酸酯(XX)反應而製備，



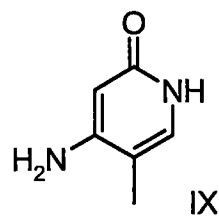
其中 R 可為 H 或甲基，及
式(XVIII)化合物



係藉由使式(XVI a,b)化合物

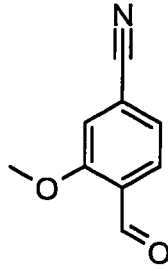


與式(IX)化合物反應而製備，



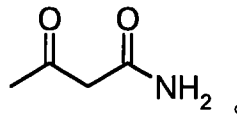
及

式(XVI a,b)的化合物係藉由使式(VI)化合物



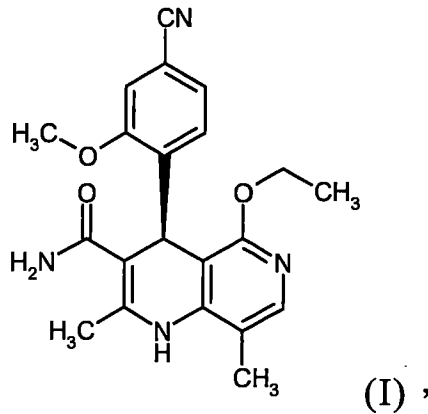
VI

與式(XVII)化合物反應而製備，



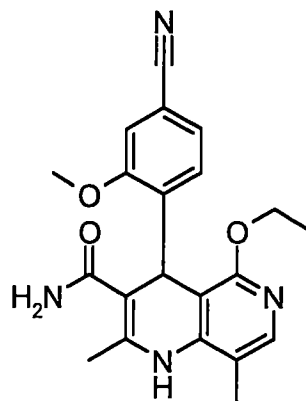
(XVII)

2. 一種製備式(I)化合物之方法，



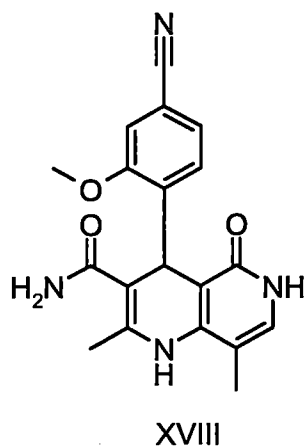
(I)

其特徵在於將式(XIII)的外消旋化合物分離成其鏡像異構物，其中式(XIII)化合物

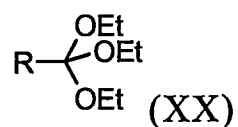


XIII

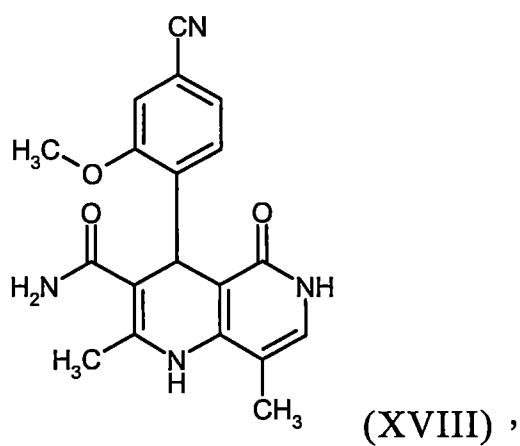
係藉由使式(XVIII)化合物



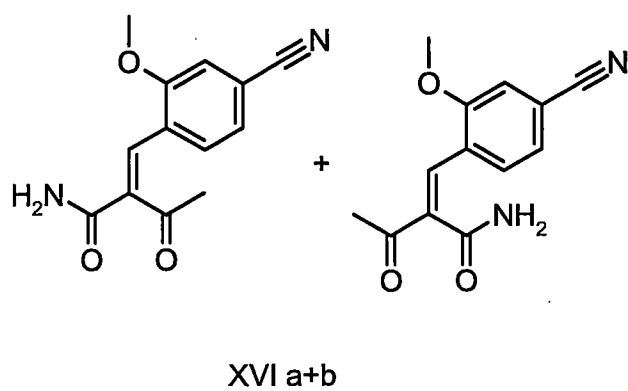
與原酸酯(XX)反應而製備，



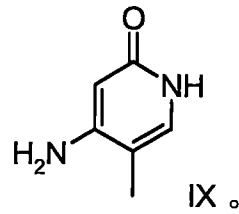
其中 R 可為 H 或甲基，及
式(XVIII)化合物



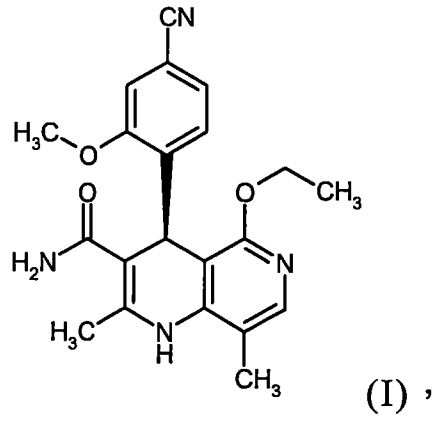
係藉由使式(XVI a,b)化合物



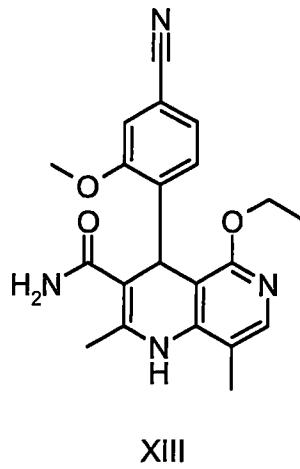
與式(IX)化合物反應而製備，



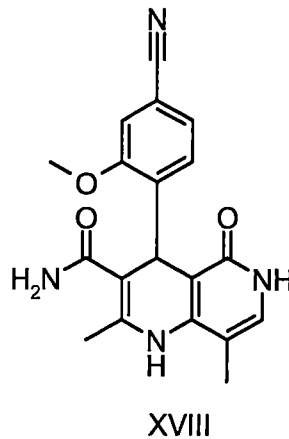
3. 一種製備式(I)化合物之方法，



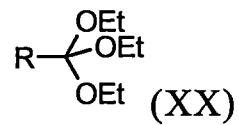
其特徵在於將式(XIII)的外消旋化合物分離成其鏡像異構物，其中式(XIII)化合物



係藉由使式(XVIII)化合物

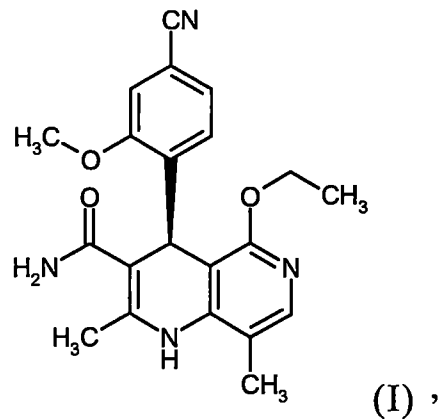


與原酸酯(XX)反應而製備，

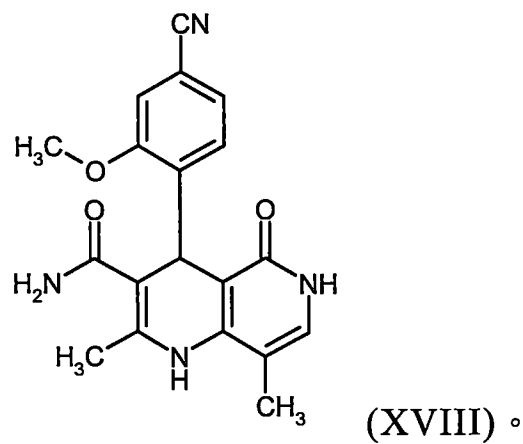


其中 R 可為 H 或甲基。

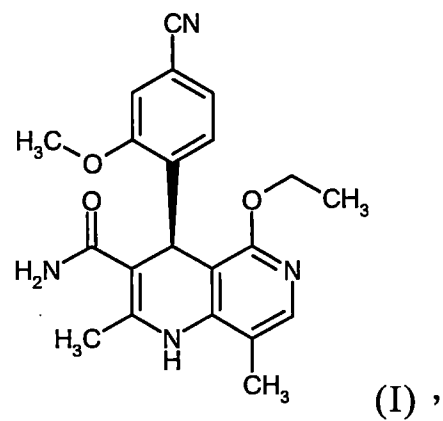
4. 一種製備式(I)化合物之方法，



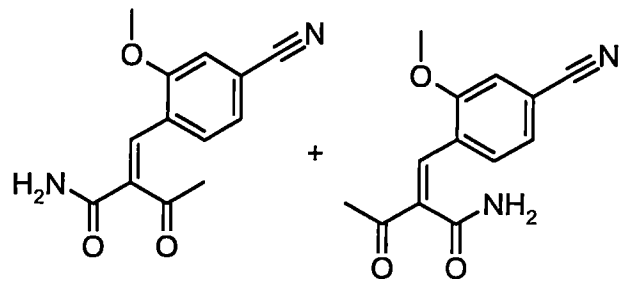
其係使用式(XVIII)化合物



5. 一種製備式(I)化合物之方法，

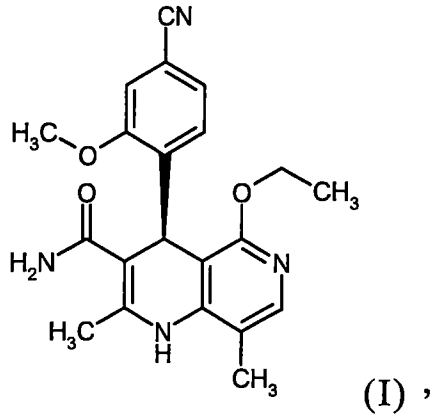


其係使用式(XVI a,b)化合物



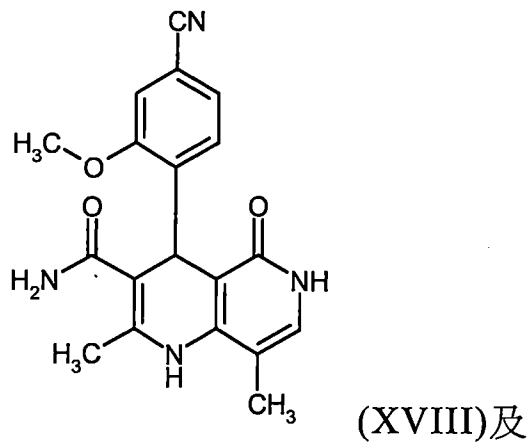
XVI a+b

6. 一種製備式(I)化合物之方法，



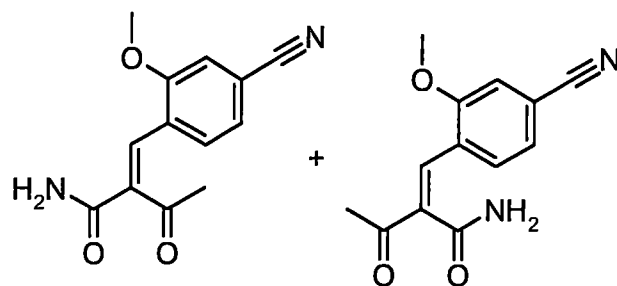
(I) ,

其係使用式(XVIII)化合物



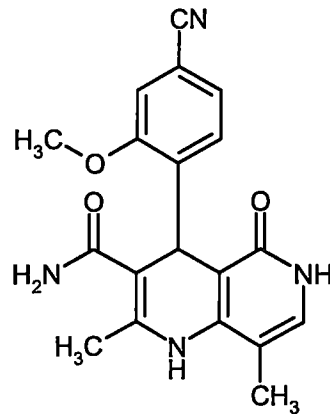
(XVIII)及

式(XVI a,b)化合物



XVI a+b

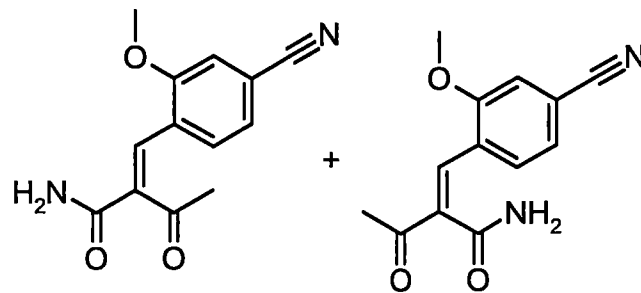
7. 一種下式之化合物，



(XVIII)，

及其鹽、溶劑合物、及鹽之溶劑合物。

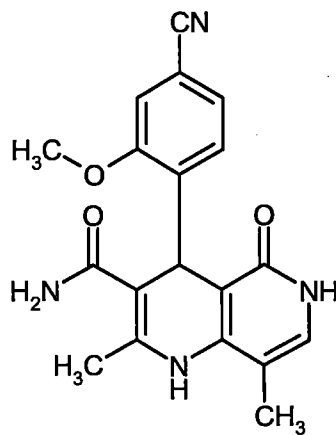
8. 一種呈 E/Z 混合物之下式化合物，



XVI a+b

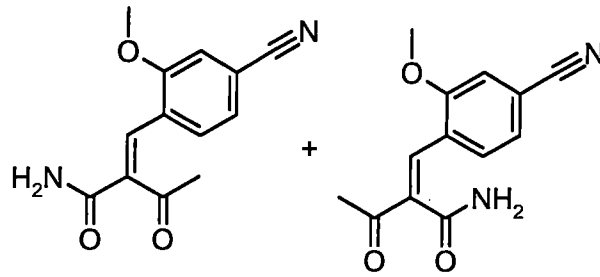
及其鹽、溶劑合物、及鹽之溶劑合物。

9. 一種製備式(XVIII)化合物之方法，



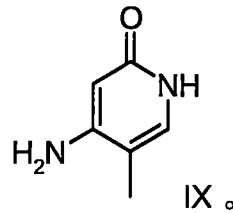
(XVIII)，

其特徵在於式(XVI a,b)化合物



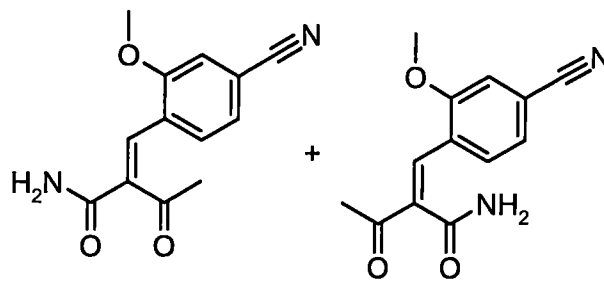
XVI a+b

係與式(IX)化合物反應，



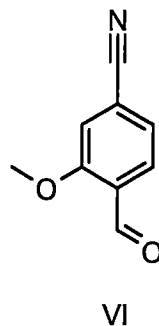
IX。

10. 一種製備式(XVI a,b)化合物之方法，



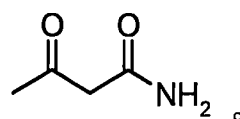
XVI a+b

其特徵在於式(VI)化合物



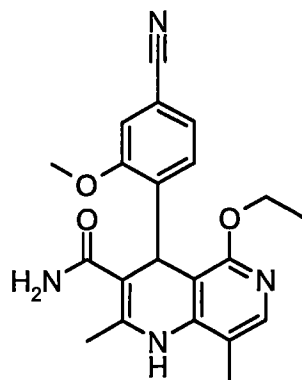
VI

係與式(XVII)化合物反應，



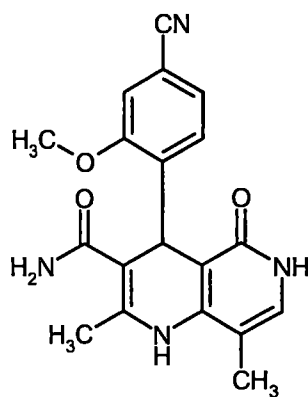
(XVII)

11. 一種製備化合物(XIII)之方法，



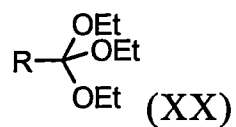
XIII

其特徵在於式(XVIII)化合物



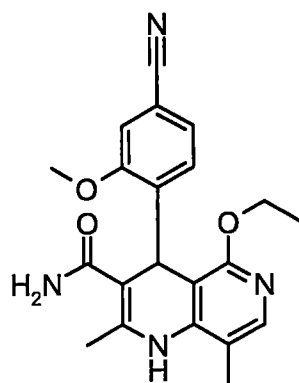
(XVIII)，

係與原酸酯(XX)反應，



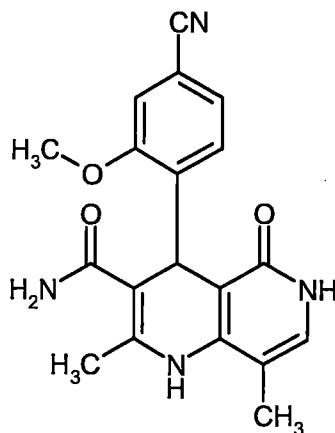
其中 R 可為 H 或甲基。

12. 一種製備式(XIII)化合物之方法，



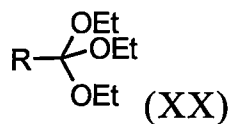
XIII

其特徵在於式(XVIII)化合物



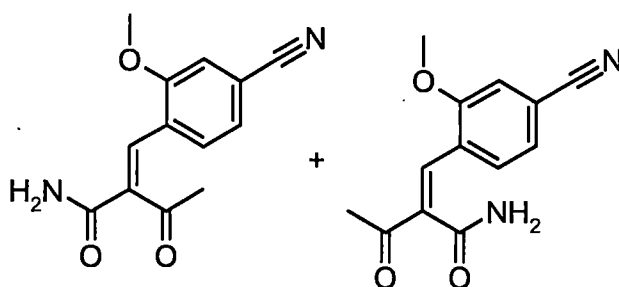
(XVIII) ,

係與原酸酯(XX)反應，



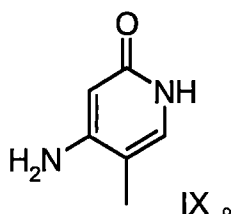
其中 R 可為 H 或甲基，及

其特徵在於式(XVIII)化合物係藉由使式(XVI a,b)化合物



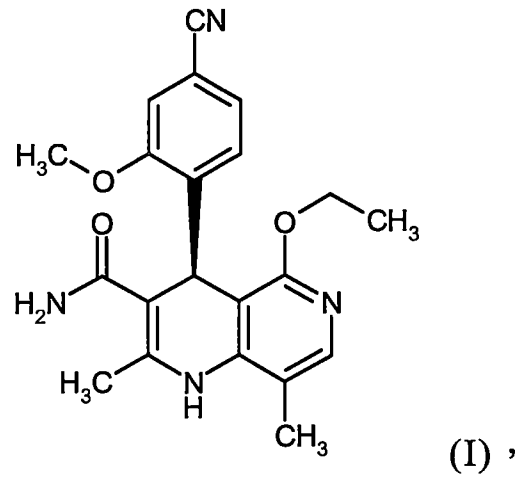
XVI a+b

與式(IX)化合物反應而製備，



IX。

13. 一種製備呈結晶多晶形 I 的根據申請專利範圍第 1 至 6 項之式 (I) 化合物之方法，



其特徵在於將以一或多種多晶形存在或以在惰性溶劑中的溶劑
合物存在的式(I)化合物在 20°C-120°C之溫度下攪拌且將式(I)化
合物分離成結晶多晶形 I。