

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：95140753

※ 申請日期：95.11.3

※IPC 分類：

C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

[4-(6-鹵代-7-取代-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲，以及與其相關的形式及方法

[4-(6-HALO-7-SUBSTITUTED-2,4-DIOXO-1,4-DIHYDRO-2H-QUINAZOLIN-3-YL)-PHENYL]-5-CHLORO-THIOPHEN-2-YL-SULFONYLUREAS AND FORMS AND METHODS RELATED THERETO

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

波特拉製藥股份有限公司 / PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中文/英文)

赫姆希 查理斯 / HOMCY, CHARLES

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州南舊金山市·東葛蘭德街 270 號 22 室

270 E. Grand Avenue, Suite 22, South San Francisco, CA 94080, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 6 人)

姓名：(中文/英文)

1. 史卡伯洛夫 羅伯特 M. / SCARBOROUGH, ROBERT M.

2. 黃沃林 / HUANG, WOLIN

3. 梅洛崔 穆庫德 / MEHROTRA, MUKUND

4. 張曉明 / ZHANG, XIAOMING

5. 坎儂 希拉利 / CANNON, HILARY

6. 葛蘭特 克萊 M. / GRANT, CRAIG M.

國籍：(中文/英文)

1.-4. 美國 / U.S.A.

5.6. 英國 / ENGLAND

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2005/11/03、 60/733,650

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係提供新穎式(I)磺醯脲化合物及其藥學上可接受衍生物與多晶形物與非晶形形式。呈各種形式之該等化合物為有效的血小板ADP受體抑制劑且可用於各種藥學組成物，且特別能有效用於預防及／或治療心血管疾病，尤其與血栓形成有關之疾病。本發明亦提供一種製備此種化合物及形式且用以預防或治療哺乳動物之血栓形成及與血栓形成有關之病症的方法，其包括投予治療上有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽或形式。

六、英文發明摘要：

The present invention provides novel sulfonylurea compounds of formula (1) and pharmaceutically acceptable derivatives and polymorph and amorphous forms thereof. The compounds in their various forms are effective platelet ADP receptor inhibitors and may be used in various pharmaceutical compositions, and are particularly effective for the prevention and/or treatment of cardiovascular diseases, particularly those diseases related to thrombosis. The invention also provides a method for preparing such compounds and forms and for preventing or treating thrombosis and thrombosis related conditions in a mammal comprising the step of administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or forms thereof.

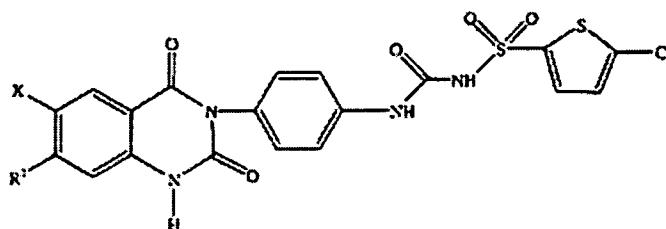
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (5) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

參考相關申請案

本申請案係主張2005年11月3日申請之美國專利申請
5 案第60/733,650號(其內容在此併入本案以為參考資料)的
權利。

本發明係有關於[4-(6-鹵代-7-取代-2,4-二側氧-1,4-二
氮-2H-嘧啶-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲，以及與
其相關的形式及方法。

10 【先前技術】

發明背景

血栓形成的併發症為工業化國家之主要死因。這些併
發症之實例包括急性心肌梗塞、不穩定型心絞痛、慢性穩
定型心絞痛、暫時性腦缺血、中風、末梢血管疾病、子癇
15 先症／子癇、深部靜脈血栓形成、栓塞、播散性血管內凝
固及血栓形成的血小板缺乏紫斑症。血栓形成性及再狹窄
性併發症亦在侵入性程序，例如血管造形術、頸動脈內膜
切除術、CABG(冠狀動脈繞道)手術後、血管移植手術、血
管支架置放及血管內裝置之插入、人工彌補術及與基因特
20 質或癌有關之高凝固性血液狀態後發生。一般認為血小板
凝集在這些事件中扮演重要角色。血小板，其通常可在血
管分佈內自由循環，會變得活化且凝集以自破裂的動脈
粥狀硬化病灶或藉侵入性療法(諸如血管造形術)所導致之
混亂血流形成血栓，其會導致血管阻塞。血小板活化可藉

各種藥劑(例如易受感染之內皮下的基質分子，諸如膠原)或藉在凝血連鎖反應中所形成之凝血酶而引發。

血小板活化及凝集之重要介體為ADP(腺苷-5'-二磷酸)，其係自血管分佈中之血小板藉各種藥劑，諸如膠原及
5 凝血酶，而活化所釋放及自受損血球、內皮或組織釋放。藉ADP而產生之活化會導致更多血小板之修復及現有血小板凝集之穩定。可藉ADP及一些其衍生物而活化血小板ADP受體媒介之凝集並藉ATP(腺苷-5'-三磷酸)及其一些衍生物而拮抗(Mills, D.C.B. (1996) Thromb. Hemost. 76:
10 835-856)。因此，血小板ADP受體為藉嘌呤及／或嘧啶核苷酸而活化之P₂受體族的成員(King, B.F., Townsend-Nicholson, A. & Burnstock, G. (1998) Trends Pharmacol. Sci. 19:506-514)。

使用選擇性拮抗劑之最近藥理學資料認為ADP依存性
15 血小板凝集需要活化至少兩種ADP受體(Kunapuli, S.P. (1998). Trends Pharmacol Sci. 19: 391-394; Kunapuli, S.P. & Daniel, J.L. (1998) Biochem. J. 336: 513-523; Jantzen, H.M. 等人(1999) Thromb. Hemost. 81: 111-117)。其中一種受體似乎與選殖的P₂Y₁受體相同，可媒介磷脂酶C活化作用及細胞
20 內鈣移動且為血小板形狀變化所需。對凝集作用具重要性之第二血小板ADP受體可媒介腺苷鹽基環化酶之抑制作用。基於其藥理及傳訊息性質，本受體業經暫時稱為P₂Y_{ADP}(Fredholm, B.B. 等人(1997) TIPS 18: 79-82)、P₂T_{AC}(Kunapuli, S.P. (1998), Trends Pharmacol. Sci. 19: 391-394)

或P2Y_{cyc} (Hechier, B. 等人(1998) Blood 92, 152-159)。最近，該受體之分子選殖(Hollopeter, G.等人(2001) Nature 409: 202-207)已顯示其係為G-蛋白質偶合族之新成員且係為噻吩并吡啶藥物，噻氯匹啶(ticlopidine)及氯吡格雷(clopidogrel)，之目標。該受體之命名為P2Y₁₂。

具有抗血栓活性之各種可直接或間接作用的ADP依存性血小板凝集之合成抑制劑業經報告。該具口服活性之抗血栓噻吩并吡啶，噻氯匹啶及氯吡格雷，很可能經由不穩定及不可逆作用之新陳代謝產物而間接地抑制經ADP誘發的血小板凝集、放射性標記的ADP受體促效劑，2-甲基硫腺苷-5'-二磷酸，與血小板之結合，及其它ADP依存性事件(Quinn, M.J. & Fitzgerald, D.J. (1999) Circulation 100: 1667-1667)。該內源性拮抗劑ATP之一些嘌呤衍生物，例如AR-C (以前稱為FPL或ARL) 67085MX及AR-C 69931MX，係為可抑制ADP依存性血小板凝集且在動物血栓形成模型中有效之選擇性血小板ADP受體拮抗劑(Humphries等人(1995), Trends Pharmacol. Sci. 16, 179; Ingall, A. H.等人(1999) J. Med. Chem. 42, 213-230)。作為P_{2T}-拮抗劑之新穎三唑并[4,5-d]嘧啶化合物業經揭示(WO 99/05144)。作為血小板ADP受體抑制劑之三環系化合物亦業經揭示在WO 99/36425中。這些抗血栓化合物之目標似乎是P2Y₁₂，其係為可媒介腺苷醯基環化酶之抑制作用的血小板ADP受體。

儘管有這些化合物，仍有需要更有效的血小板ADP受體抑制劑。更詳細地，有需要可用以預防及／或治療心血

管疾病(特別為與血栓形成有關之疾病)之具有抗血栓活性的血小板ADP受體抑制劑。

此外，雖然生物活性為有效藥物之必要條件，但是該化合物必需可大規模製造，且該化合物之物理性質可顯著影響所調配活性成份之效力及成本。酸性及鹼性化合物之鹽類可改變或改善母化合物之物理性質。然而這些鹽形成劑必要可藉藥學化學性質而依經驗鑑定，因為沒有能夠預測鹽種類對劑型內之母化合物性質的影響之可靠方法。遺憾的是缺乏潛在上可簡化該選用方法的篩選技術(G. W. Radebaugh and L.J. Ravin Preformulation. In, Remington: The Science and Practice of Pharmacy; A.R. Gennaro Ed.; Mack Publishing Co. Easton, Pa., 1995; pp 1456-1457)。

在藥學上有用的化合物中經常可發現非晶形及不同結晶狀固體／多晶形形式之鹽。多晶形性為任何元素或化合物可以以不只一種不同結晶狀種類晶化之能力。就相同化學化合物之不同形式而言，物理性質，其包括溶度、熔點／最大吸熱、密度、硬度、晶形及安定性，可完全不同。

可藉散射技術，例如X射線繞射粉末圖案，藉光譜方法，例如紅外線、固態 ^{13}C 及 ^{19}F 核磁共振光譜，及藉熱技術，例如差示掃描式量熱法或差示熱分析，而表示結晶狀固體及非晶形形式之特性。雖然一化合物的不同批之X射線粉末繞射圖案中之波峰強度可稍不同，但是該等波峰及波峰位置為特定結晶狀固體或非晶形形式之特徵。另外，紅外線、拉曼(Raman)及熱方法業經使用以分析並表示結晶狀固體

及非晶形式之特性。可藉得自根據本項技藝已知之程序所測定之X射線粉末繞射圖案的數據而表示固體及非晶形式之特性(見J. Haleblain, J. Pharm. Sci. 1975 64: 1269-1288, and J. Haleblain and W. McCrone, J. Pharm. Sci. 1969 58: 911-929)。雖然該等化合物之不同批的X射線粉末繞射圖案中的波峰強度可稍不同，該等波峰及波峰位置為特定結晶狀固體形式之特徵。

必需解決的問題為鑑定合適鹽及形式，其(i)於製程中具有合適化學安定性，(ii)能有效率地製成、純化並回收，(iii)在藥學上可接受溶劑中可得到合適的溶渡，(iv)在可忽略的分解作用或該化合物之物理及化學特性之變化下，容易操控(例如可流動性及粒度)及調配，(v)在該配方中具有合適的化學安定性。此外，最佳為含有高莫耳百分比該活性成份之鹽及形式，因為其可以使調配及投予以產生治療上有效劑量之材料的必要數量減至最少。這些經常互相矛盾的需求使合適鹽之鑑定成為高難度及重要的問題，其必需在可認真進行藥物研發前靠熟練的藥學科學家來解決。

因此，有需要本發明化合物及這些化合物之鹽及非晶形與結晶狀固體形式，及製備本發明該等化合物、該等化合物之鹽及結晶狀固體形式之有效方法。在化合物能有效用於血栓形成之例行治療前，需要有解決上述困難及缺點之方法。

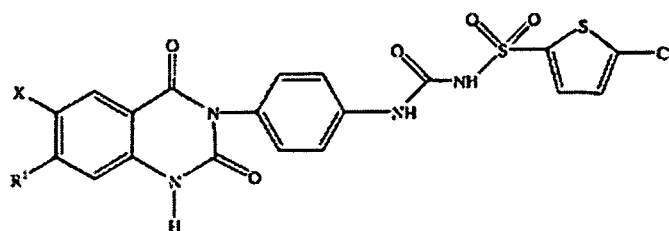
聚芳基化合物通常具高結晶狀、低水溶性及縮水性，因此很難使用以製備藥學配方，且產生與生體可用率有關

之問題。因此，已努力發現本發明化合物之其它形式並研究彼等之性質。已發現本發明化合物之鹽類的結晶狀固體形式。本發明可滿足上述需求，其係藉提供用以治療及預防血栓形成並可顯示較少副作用特性的多晶形物及方法。

5 【發明內容】

發明概要

本發明一方面係提供具有式(I)之化合物：



(I)

其中：

- 10 R¹係選自由H、鹵素-OH、-C₁₋₁₀-烷基及C₁₋₆-烷胺基所組成之群組；

且

X係選自由F及I所組成之群組。

- 15 本發明亦涵蓋式(I)化合物之所有藥學上可接受衍生物。

本發明另一方面係提供[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲之鉀及鈉鹽的結晶狀固體與非晶形形式。

- 20 本發明另一方面係提供用以預防或治療哺乳動物之血栓形成及與血栓形成有關之病症的藥學組成物。該等組成

物含有治療上有效量之一或多種式(I)化合物或其藥學上可接受鹽或藥學上可接受載劑或輔藥。本發明進一步提供一種預防或治療哺乳動物之血栓形成及與血栓形成有關之病症，其係藉投予治療上有效量式(I)化合物或其藥學上可接受鹽。

本發明又另一方面係提供製備式(I)化合物、彼等之結晶狀固體及非晶形形式的方法及用以預防或治療哺乳動物之血栓形成及與血栓形成有關之病症的藥學組成物。

圖式簡單說明

第1圖係提供[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀及／或鈉鹽。

第2a圖係表示結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的X射線繞射圖(XRPD)。第2b圖係表示結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物之可顯示波峰訊息的XRPD。

第3a圖係表示結晶狀固體形式B之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽的XRPD。第3b圖係表示結晶狀固體形式B之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽之可顯示波峰訊息的XRPD。

第4圖係表示非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽的XRPD。

5 第5圖係表示結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的傅立葉(Fourier)-變換紅外線光譜(FT-IR)。

10 第6圖係表示結晶狀固體形式B之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的傅立葉(Fourier)-變換紅外線(FT-IR)。

第7圖係表示非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽的FT-IR。

15 第8圖係表示結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的¹H-NMR。

20 第9圖係表示結晶狀固體形式B之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽的¹H-NMR。

第10圖係表示非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽的¹H-NMR。

第11圖係提供結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基

-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的重量蒸氣吸附(GVS)資料。

第12a圖係提供結晶狀固體形式B之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的重量蒸氣吸附(GVS)資料。於該GVS實驗完成後回收該試樣並經XRPD再檢查。結果(第12b圖)表示在該GVS實驗之過程中並未發生相變。於約 $5.4^{\circ}2\theta$ 之波峰的密度之變化為較佳定向效應。

第13圖係提供非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽的重量蒸氣吸附(GVS)資料。

第14圖係提供結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的差示掃描式量熱法(DSC)資料。

第15圖係提供結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的TGA資料。

第16圖係提供結晶狀固體形式B之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽的DSC資料。

第17圖係提供結晶狀固體形式B之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽的TGA資料。

第18圖係提供非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二

側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯
脲鈉鹽的DSC資料。

第19圖係提供非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二
側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯
5 脲鈉鹽的TGA資料。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明包括磺醯脲化合物及彼等之衍生物與結晶晶狀
固體及非晶形形式，及彼等之製造。該[4-(6-氟-7-甲胺基
10 -2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-
基-磺醯脲之鉀鹽具有優異結晶性、安定性及純度。本發明
該等化合物可用以治療及預防哺乳動物之非所欲血栓形成
及與血栓形成有關的病症。

I. 定義

15 根據本發明及如文中使用，除非另有明確指定，係以
下述意義定義以下名詞。

如文中使用，該名詞“一”實體係指一或多種該實體；例
如一化合物係指一或多種化合物或至少一種化合物。因此，
該等名詞“一”、“一或多種”，及“至少一種”在文中可交替使用。

20 如文中使用，該名詞“約”係指在不同儀器、試樣，及
試樣製法中所得之測定值可發現之變異。此變異可包括，
例如熱測定之依數性質。結晶狀固體形式之不同X射線繞射
儀及試樣製法中之典型變異為大約 $0.2^{\circ}2\theta$ 。拉曼及IR分光
計之典型變異約為該分光計之解析度的兩倍。所使用該分

光計之解析度為約 2厘米^{-1} 。

如文中使用，該名詞“溶劑化物”係指本發明化合物或其鹽，其進一步包括當根據本發明製造時可以以大於約0.3%之用量藉非共價分子間力而結合之化學計量或非化學計量的溶劑。

如文中使用，該名詞“水合物”係指本發明化合物或其鹽，其進一步包括可藉非共價分子間力而結合之化學計量或非化學計量的水。水合物係藉組合一或多個水分子及該等物質之一而形成，其中該水可保持其分子態(H_2O)，此組合可形成一或多種化合物。

如文中使用，該名詞“無水”係指常根據本發明製造時，含有小於約3重量%水或溶劑之本發明化合物或其鹽。

如文中使用，該名詞“乾燥”係指一種自本發明化合物移除溶劑及／或水之方法，其除非另有指定，可以在或不在加熱下，於常壓或減壓下進行，直到所含之溶劑及／或水達到合適含量為止。

如文中使用，該名詞“多晶形物”係指其中一化合物可以以不同結晶填充排列晶化之結晶結構，所有該等結構皆具有相同元素組成。不同的晶形通常具有不同的X射線繞射圖案、紅外線光譜、熔點／最高吸熱、密度硬度、結晶形狀、光學及電氣性質、安定性及溶度。再結晶溶劑、結晶速率、貯存溫度，及其它因素可以使一晶形成為最重要的晶形。

如文中使用，該名詞“固體形式”係指其中化合物可以

以不同填充排列晶化之結晶結構。固體形式包括如本發明所使用之此等名詞的多晶形物、水合物及溶劑。相同化合物之不同固體形式，其包括不同多晶形物，具有不同的X射線粉末繞射圖案及不同光譜，其包括紅外線、拉曼，及固態NMR。彼等之光學、電氣、安定性，及溶度性質亦可不同。

如文中使用，該名詞“表示…之特性”係指自分析測定法，諸如X射線粉末繞射法、紅外線光譜法、拉曼光譜法，及／或固態NMR，選擇數據以區別一固體形式之化合物與另外固體形式之化合物。

該名詞“哺乳動物”包括，且不限於：人類、家畜(例如狗或貓)、飼養場動物(牛、馬或豬)、猴子、兔子、老鼠，及實驗室動物。

該名詞“烷基”係指直鏈、分支鏈之飽和脂肪族基團，及具有特定碳原子數或若未指定數值，則具有至高約12個碳原子之環系基團。烷基之實例包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、第三-丁基、異丁基、第二-丁基、正-戊基、正-己基、正-庚基、正-辛基等。

該等名詞“烷氧基”、“烷胺基”及“烷基硫”(或硫烷氧基)使以彼等之習知意義使用，且係指此等分別經由氧原子、胺基或硫原子而與該分子之剩餘物連接之烷基。為簡要起見，該名詞C₁₋₆烷胺基意欲包括直鏈、分支鏈或環系烷基或彼等之組合，諸如甲基、乙基、2-甲基丙基、環丁基及環丙基甲基。

如文中使用，該名詞“C₁-C₆烷基胺基”或“C₁₋₆烷基胺基”係指一胺基分子團與該分子之剩餘物連接，其中該氮係經一或兩種如上文定義之C₁₋₆烷基取代基取代。

除非另有指定，該名詞“鹵”或“鹵素”本身或作為另一
 5 取代基之一部份，係指氟、氯、溴或碘原子。而且，名詞，諸如“鹵烷基”有意包括單鹵烷基及多鹵烷基。例如，該名詞“C₁₋₄鹵烷基”意欲包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

該名詞“藥學上可接受衍生物”意欲包括根據在文中所
 10 述之該等化合物上所發現之特定取代基，使用相當非毒性酸或鹼所製成之活性化合物的鹽。當本發明化合物含有相當酸性之官能性時，可藉使中性形式之此等化合物接觸純或在合適惰性溶劑中之足量所欲鹼而獲得鹼加成鹽。藥學上可接受鹼加成鹽之實例包括此等衍生自無機鹼，諸如鈉
 15 鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽等之鹼加成鹽。更特佳為鉀鹽及鈉鹽。衍生自藥學上可接受無機非毒性鹼之鹽包括以下之鹽類：一級胺、二級胺，及三級胺、經取代胺(其包括自然發生之經取代胺)、環系胺及鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、
 20 二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙胺基乙醇、三美莎寧(trimethamine)、二環己胺、賴胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因(procaine)、海巴敏(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡萄糖胺、甲基還原葡萄糖胺、可
 可鹼、嘌呤、哌啶、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺樹脂等。更

特佳之有機非毒性鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己胺、膽鹼，及咖啡因。當本發明化合物含有相當鹼性的官能官時，可藉使該中性形式之此等化合物接觸淨或在合適惰性溶劑中之足量所欲酸而獲得酸加成鹽。藥學上可接受酸加成鹽之實例包括此等衍生自無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸等之鹽及衍生自相當非毒性有機酸，諸如乙酸、丙酸、異丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、苯乙醇酸、酞酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸等之鹽。亦包括胺基酸鹽，諸如精胺酸鹽等，及有機酸鹽，例如葡萄糖醛酸鹽或半乳糖醛酸鹽(見，例如 Berge, S.M., 等人 “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19; Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs (Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1985))。本發明一些特定化合物兼含可以使該等化合物轉化成鹼或酸加成鹽之鹼性及酸性官能基。

可藉使該鹽與鹼或酸接觸並以習知方式離析該母化合物而再生該等中性形式之化合物。該等母形式之化合物在特定物理性質方面，諸如在極性溶劑中之溶度，與各種鹽形式不同，但是在其它方面，就本發明而言，該等鹽相當於該母形式之化合物。

除了鹽形式外，該名詞“藥學上可接受衍生物”意欲包括呈前藥形式之化合物。文中所述該等化合物之“前藥”為

於生理條件下容易進行化學變化以得到本發明該等化合物之化合物。另外，前藥在活體外環境內可藉化學或生化方法而轉化成本發明該等化合物。例如當放在具有合適酶或化學試劑之經皮貼劑貯器內時，前藥可緩慢轉化成本發明該等化合物(見 Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs (Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1985))。

“藥學上可接受酯”係指酯鍵一旦水解時，可保有羧酸或醇之生物效力及性質且不具生物學上或其它方面非所欲性質之酯。就作為前藥之藥學上可接受酯的說明而言，見上述 Bundgaard, H.。這些酯典型上係自該對應羧酸及醇所形成。一般而言，可藉習知合成技術而合成酯(見，例如 March Advanced Organic Chemistry，第3版，第1157頁(John Wiley & sons, New York 1985)及文中列舉之參考資料，與 Mark 等人，Encyclopedia of Chemical Technology, (1980) John Wiley & Sons, New York)。該酯之醇組份通常包含：(i) 可或可不含有一或多個雙鍵且可或可不含含有分支鏈碳之 C_2 - C_{12} 脂肪族醇；或(ii) C_7 - C_{12} 芳香族或雜芳香族醇。本發明亦涵蓋此等組成物，其係為如文中所述之這兩種酯且同時為彼等之藥學上可接受酸加成鹽，之用途。

“藥學上可接受醯胺”係指醯胺鍵一旦水解時，可保有羧酸或胺之生物效力及性質且不具生物學上或其它方面非所欲性質之醯胺。就作為前藥之藥學上可接受醯胺之說明而言，見上述 Bundgaard, H., ed.。這些醯胺典型上係自該對應羧酸及胺所形成。一般而言，可藉習知合成技術而形成

醯胺。見March等人，Advanced Organic Chemistry，第3版，第1152頁(John Wiley & Sons, New York 1985)，及Mark等人，Encyclopedia of Chemical Technology, (John Wiley & Sons, New York 1980)。本發明亦涵蓋此等組成物，其係為
5 如文中所述之這兩種醯胺且同時為彼等之藥學上可接受酸加成鹽，之用途。

該名詞“藥學上可接受衍生物”亦意欲包括可以呈非溶劑化形式及溶劑化形式，其包括水合形式，存在之本發明化合物。一般而言，該等溶劑化形式相當於未溶劑化形式
10 且計劃涵蓋在本發明範圍內。本發明特定化合物可以呈多晶形或非晶形形式存在。一般而言，就本發明所涵蓋之用途而言，所有物理形式皆相等，且計劃涵蓋在本發明範圍內。

本發明之特定化合物具有不對稱碳原子(光學中心)或
15 雙鍵；消旋物、非對映異構物、幾何異構物及個別異構物(例如個別的鏡像異構物)全部皆計劃涵蓋在本發明範圍內。

本發明該等化合物亦可以於構成此等化合物之一或多種原子處含有不正常比例的原子同位素。例如該等化合物可經放射性同位素，例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)
20 而放射性標記。本發明該等化合物之所有同位數變異物，不論是否具放射性，皆有意涵蓋在本發明範圍內。

文中之“生物活性”係指可藉本發明化合物而直間或間接進行之活體內效應物或抗原性功能或活性，且其通常藉活體外分析而表示。效應物功能包括受體或配位體結合作

用、任何酶活性或酶調節活性、任何載劑結合活性、任何
 激素活性、促進或抑制細胞與細胞外基質或細胞表面分子
 之黏連的任何活性，或任何結構角色。抗原性功能包括具
 有能夠與其對立之抗體進行反應之抗原決定部位或抗原部
 5 位。

如文中使用，該名詞“預防”係指需要治療之患者之預
 防性療法。可藉對處於罹患疾病之危險的患者提供合適劑
 量之治療劑，藉以實例上避免該疾病之發作而進行該預防
 性療法。

10 如文中使用，該名詞“治療”係指對罹患疾病之患者提
 供合適劑量之治療劑。

如文中使用，該名詞“治療上有效量”係指足以達成正
 罹患疾病之患者的治療之治療劑的數量。

15 如文中使用，該名詞“病症”係指欲使用本發明化合
 物、組成物及方法治療之疾病狀態。

如文中使用，該名詞“經ADP媒介之疾病或病症”等係
 指以小於或大於正常ADP活性為特徵之疾病或病症。經
 ADP媒介之疾病或病症為其中ADP之調節會對潛在的病症
 或疾病產生部份作用之疾病(例如ADP抑制劑或拮抗劑會
 20 改善至少部份患者之健康)。

如文中使用，該名詞“血液試樣”係指取血患者之全
 血，或任何部份之血，其包括血漿或血清。

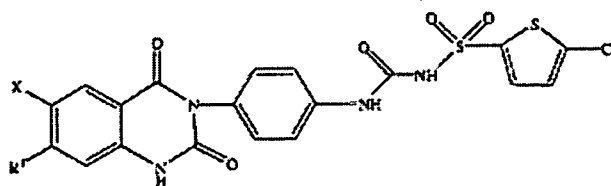
在本發明該等化合物中與4個不相同的取代基鍵結之
 碳原子具不對稱性。因此，該等化合物可以以非對映異構

物、鏡像異構物或彼等之混合物存在。文中所述之該等合成法可使用消旋物、鏡像異構物或非對映異構物作為起始物質或中間物。得自此等合成法之非對映異構性產物可藉層析法或結晶法或藉本項技藝中已知之其它方法而分離。

- 5 同樣，可使用相同技術或藉本項技藝已知之其它方法而分離鏡像異構性產物混合物。各該等不對稱碳原子，當存在於本發明該等化合物內時，可以呈兩構型(R或S)中之一種存在，且這兩種構型皆在本發明範圍內。

II. 本發明之化合物實施例

- 10 以下式(I)化合物代表本發明之一實施例：



(I)

其中：

X係選自由F及I所組成之群組；

- 15 R¹係選自由H、鹵素、-OH、-C₁₋₁₀-烷基及C₁₋₆-烷胺基所組成之群組。

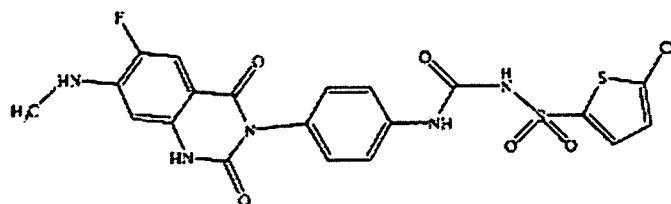
本發明亦涵蓋該等式 I 化合物之所有藥學上可接受衍生物。可使用至少一種無機或有機鹼，其包括但不限於：氫化鉀、氫氧化鉀、烷氧化鉀、氫化鈉、氫氧化鈉、烷氧化鈉等，以製備藥學上可接受鹽。

- 20 在以上說明文內，有許多較佳實施例。在一較佳實施例群組中，R¹為C₁₋₁₀-烷基或C₁₋₆-烷胺基。

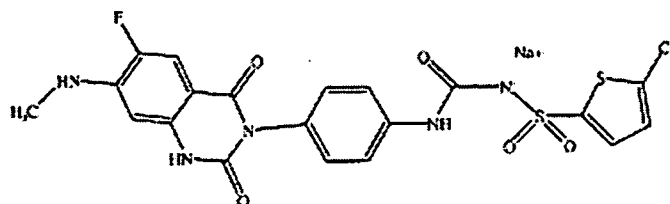
在另一較佳實施例群組中， R^1 為 C_{1-6} -烷胺基。在又另一較佳實施例群組中，X為F。

許多特定化合物為該等式 I 化合物之最佳實施例，且係提供在第1圖中及亦提供在下文。

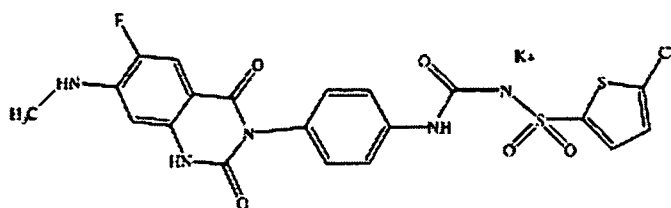
- 5 在本發明一較佳實施例中，式(I)化合物包括具有下式之化合物：



本發明之另一更特佳化合物群組具有下式：



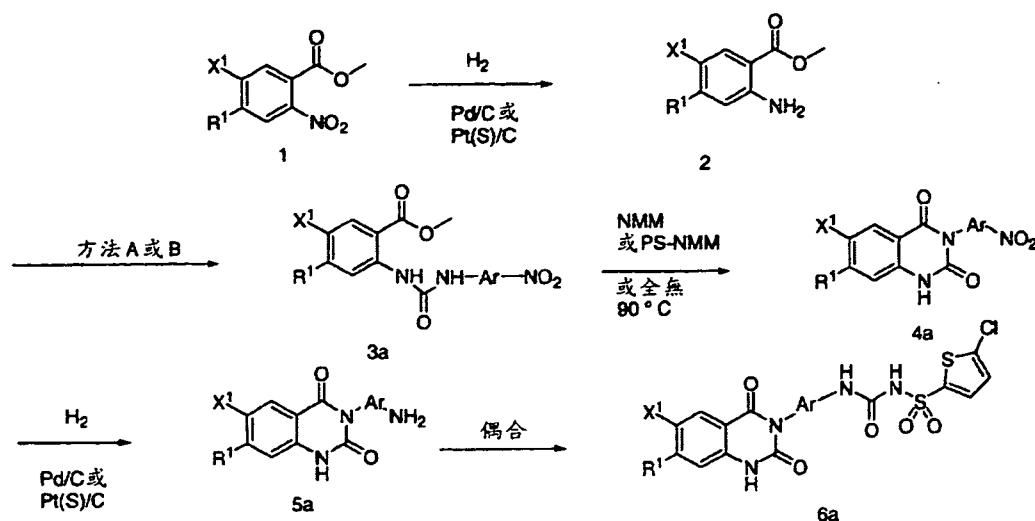
- 10 及／或



III. 本發明化合物之製法

圖解1係闡明一種製備式 I 特定化合物，其中Ar為伸苯基，而 R^1 及 X^1 係如上述，之方法。

圖解1

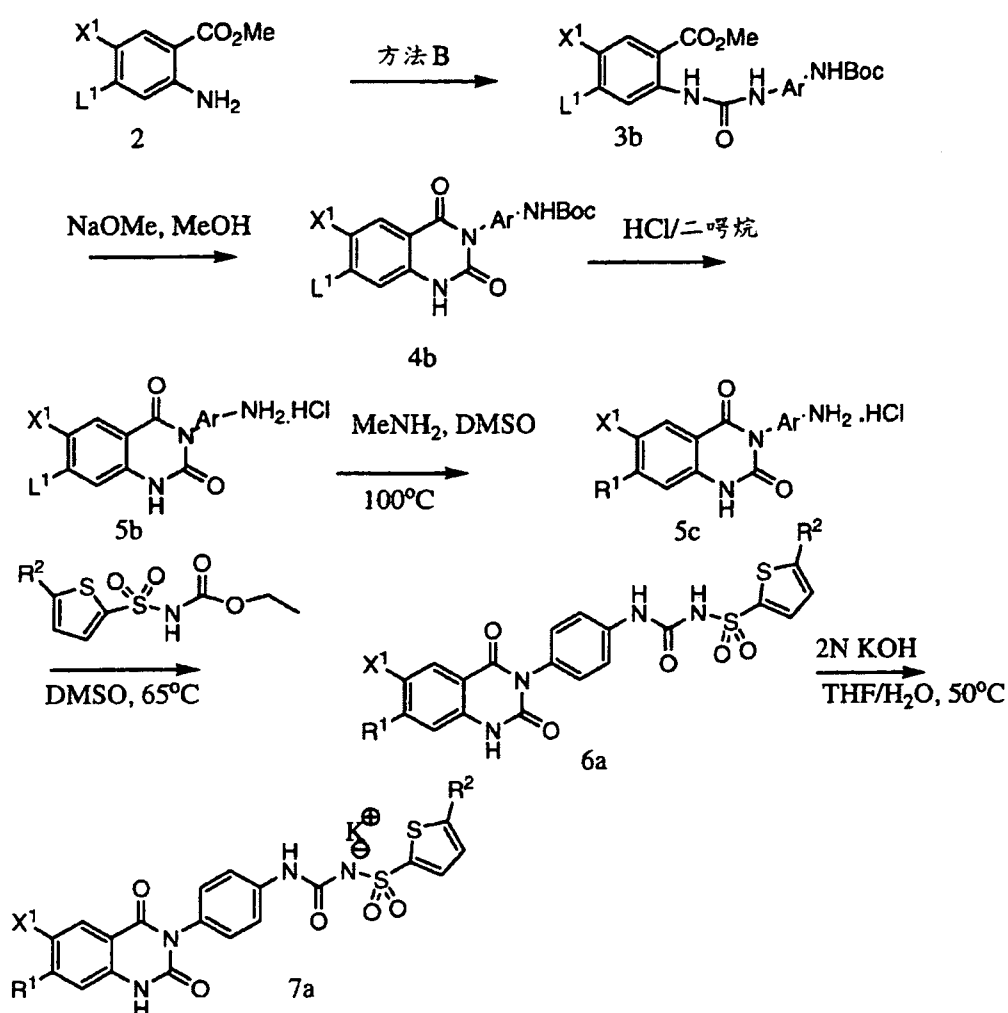


式 I 化合物之製法為藉熟悉本項技藝者已知之程序而還原2-硝基-苯甲酸甲酯化合物1以產生苯胺2。(亦見已公開之專利申請案US 2002/077486)。例如可藉氫化作用而進行硝基還原反應之方法。於室溫在氫下且在合適溶劑(典型上為醇)中使用合適觸媒(例如10% Pd/C或Pt(s)/C)進行該氫化作用。以經合適取代之異氰酸芳酯處理化合物2(方法A)可得到中間物尿素3a。或者，可以於合適溫度下，較佳於20 °C下，在鹼，諸如三乙胺或二異丙基乙胺，存在下在惰性溶劑，諸如THF、二氯甲烷及MeCN，中以三光氣處理化合物2，繼而經取代的苯胺處理(方法B)而形成尿素3a。藉方法A或方法B而製成之尿素3a典型上不需進一步純化即可進行經熱或鹼(諸如N-甲基嗎啉(NMM)或聚苯乙烯-NMM (PS-NMM))誘發之閉環反應以得到喹唑啉二酮4a。可藉熟悉本項技藝者已知之程序而還原化合物4a之硝基以產生游離態胺基。例如可以在合適溶劑(典型上為醇)中使用合適觸媒(例如10%碳載鈀)藉氫化作用而進行還原反應之方法。可

藉於室溫下在二氯甲烷中先後以經取代噻吩-2-磺醯胺、
N,N'-二琥珀醯亞胺基碳酸酯及四甲基胍在二氯甲烷中之預
混溶液，及TFA處理經還原之產物苯胺**5a**而形成磺醯尿鍵
合物以得到式 I 該磺醯脲。或者可藉在合適溶劑，其包括
5 但不限於：甲苯、乙腈、1,4-二噁烷及DMSO，中使苯胺**5a**
與5-氯-噻吩-2-磺醯基胺基甲酸乙酯進行反應而形成該磺
醯脲鍵合物。

圖解2係闡表製備式 I 化合物，其中R¹為，例如烷胺
基，且L¹為鹵素、磺酸烷酯、磺酸鹵烷酯及磺酸芳酯，之
10 另一種方法。

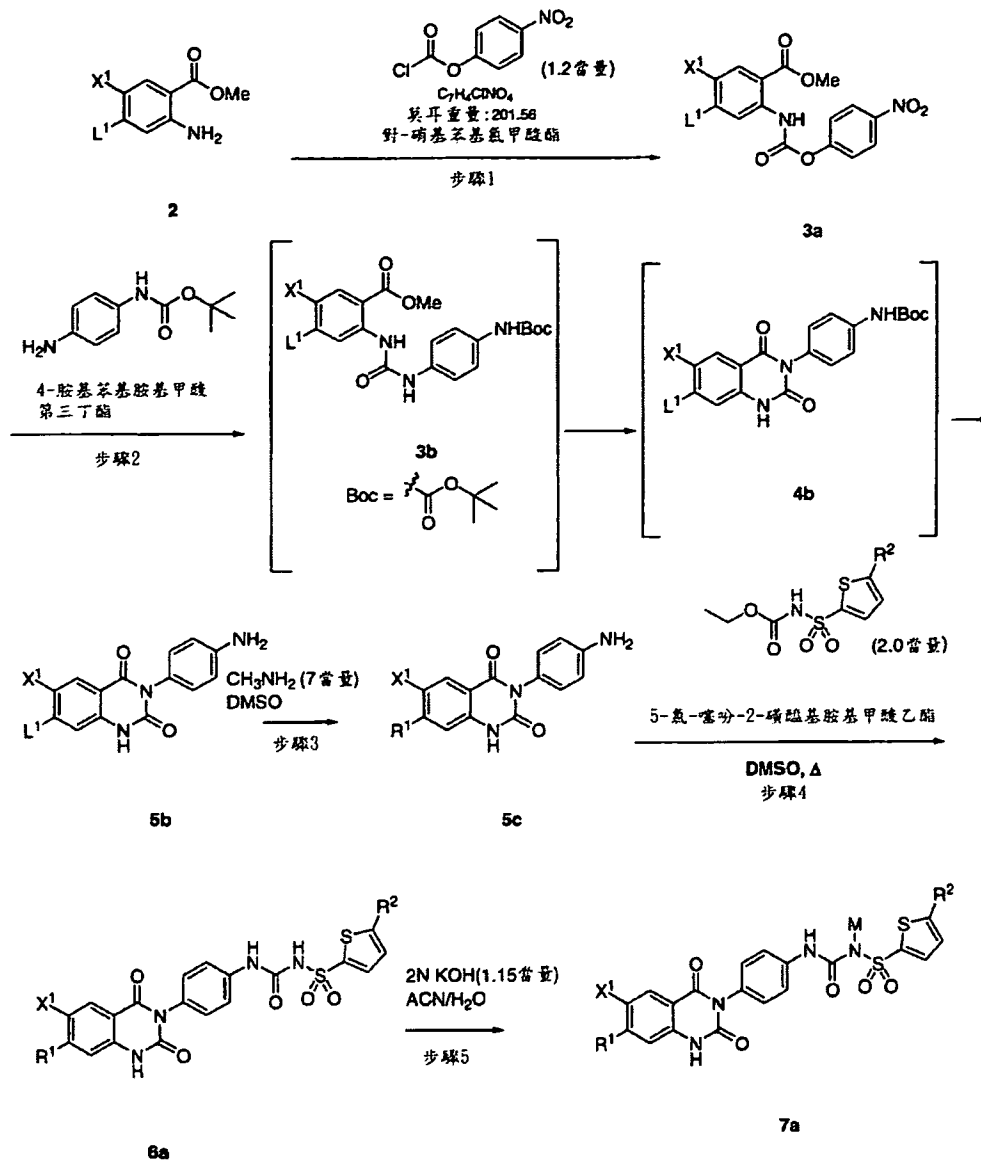
圖解2



尿素**3b**之製法為於合適溫度下，典型上於約20°C下，
 在鹼，諸如三乙胺及／或二異丙基乙胺，存在下，於惰性
 溶劑，諸如THF、二氯甲烷及／或MeCN，中以三光氣或對
 -硝基苯基氯甲酸酯處理化合物**2**，繼而以經合適保護之苯
 5 胺處理(方法B)。尿素**3b**，典型上不需進一步純化，可進行
 經鹼誘發之閉環反應以得到中間物喹唑啉二酮**4b**。可使用
 適於所使用保護基團之標準技術以移除化合物**4b**之該保護
 基團。例如可藉在二噁烷中以4N HCl處理化合物**4b**而移除
 BOC保護基團。然後藉於約120°C下在DMSO中經甲胺處理
 10 而取代化合物**5b**之C-7氟以得到苯胺**6a**。可藉在加熱下，於
 合適溶劑，諸如二甲基亞砷、二噁烷及／或乙腈，中以5-
 氯-噻吩-2-磺醯基胺基甲酸乙酯處理**6a**而製成該目標物磺
 醯脲**7a**。

圖解3係闡明製備式 I 化合物，其中R¹為，例如烷胺基
 15 且L¹為鹵素、磺酸烷酯、磺酸鹵烷酯及磺酸芳酯，而M為K，
 之另一種方法。

圖解3



可藉於合適溫度下，典型上於約 20°C 下，在惰性溶劑，諸如THF、二氯甲烷及／或MeCN，中以對-硝基苯基氯甲酸酯處理化合物2，繼而經合適保護之苯胺處理(方法B)而製成該尿素3a。根據本發明，式(I)化合物可進一步經處理以形成藥學上可接受鹽，例如7a。以酸或鹼處理本發明化合物可分別形成各如上文定義之藥學上可接受酸合成鹽及藥學上可接受鹼加成鹽。可使用本項技藝中已知之包括文

中所定義的各種無機及有機酸與鹼以進行轉化成該鹽之步驟。

可使用本項技藝已知之典型離析及純化技術，其包括，例如層析法及再結晶法，以離析式(I)化合物。

5 在本發明之式(I)化合物中，4種不相同的取代基所鍵結之 R^1 的碳原子具不對稱性。因此，式(I)化合物可以以鏡像異構物、非對映異構物或彼等之混合物存在。可藉層析法或結晶法或藉本項技藝已知之其它方法而分離該等鏡像異構物及非對映異構物。該不對稱碳原子，當存在於本發明式(I)化合物內時，可以呈兩種構型(R或S)中之一的形式
10 且這兩種構型皆在本發明之範圍內。在該最終純化產物中少量該對向鏡像異構物或非對映異構物之存在並不會影響此等化合物之治療或診斷應用。

根據本發明，式(I)化合物可進一步經處理以形成藥學
15 上可接受鹽。以酸或鹼處理本發明化合物可分別形成各如上文定義之藥學上可接受酸加成鹽及藥學上可接受鹼加成鹽。可使用本項技藝已知之包括文中所定義的各種無機及有機酸與鹼以進行轉化成該鹽之步驟。

本發明亦提供式(I)化合物之藥學上可接受異構物、水
20 合物，及溶劑化物。式(I)化合物亦可以以各種異構性及互變異構性形式存在，其包括此等異構物及互變異構物之藥學上可接受鹽、水合物及溶劑化物。例如雖然一些化合物在文中係以每一分子該式(I)化合物具有兩分子水之二水合物提供，但是本發明亦提供無水化合物、單水合物、三

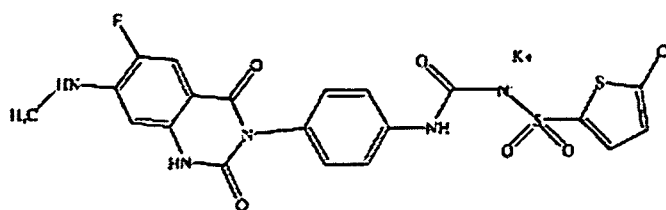
水合物、倍半水合物等。

本發明亦包括式(I)該等化合物之前藥衍生物。該名詞“前藥”係指在有機體內需要生物轉變(不論自發性或酶催化)才能釋放該活性藥物之母藥物分子的藥理學上不活性衍生物。前藥為具有於代謝條件下可切除之基團之本發明式(I)化合物的變異體或衍生物。當於生理條件下進行溶劑分解或進行酶催降解時，前藥可以成為在活體內具藥學活性之本發明該等化合物。根據在有機體內釋放該活性藥物所需之生物轉變步驟數，本發明之前藥化合物可稱為單一、雙、三前藥化合物等，且其係表示以前驅物類型之形式存在之官能基數。前藥形式通常可提供以下優點：溶度、組織相容性或在哺乳動物有機體內延遲釋放(Bundgaard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam (1985); Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif. (1992))。本項技藝中習知之前藥包括本行之醫師的熟知之酸衍生物，諸如藉該等母酸與合適醇進行反應而製成之酯，或藉該酸化合物與胺進行反應而製成之醃胺，或鹼性基團進行反應以形成醃化鹼衍生物，而且，本發明該等前藥衍生物可以與文中教示之其它特性組合以增強生體利用率。

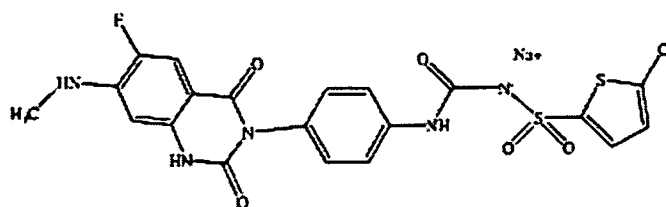
IV. 本發明之結晶狀固體與非晶形實施例及彼等之製法

本發明亦提供結晶狀固體及／或非晶形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯

基]-5-氯-噻吩-2-基-2-磺醯脲及彼等之製法與含這些形式之藥學組成物。該鉀鹽具有以下通式：



而該鈉鹽具有以下通式：



5

在研發製備活性藥學成份(API)之方法時，兩種因素具大重要：該化合物之雜質特性及結晶形態。得自該初離析及結晶操作之結果顯示99.6%純度之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-噻唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲的特性。該API之雜質較佳在0.2%以下，且呈最具熱力學安定性結晶狀固體形式。該離析及結晶操作顯示有至少兩種結晶狀固體形式之該[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-噻唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲之鉀鹽(稱為形式A及B)及一種非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-噻唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲。

可藉一或多種下述技術，其包括：X射線粉末繞射法、拉曼光譜法、IR光譜法，及熱方法，而描述本發明該等固

體形式。而且，可使用此等技術之組合以描述本發明。例如可使用一或多個X射線粉末繞射波峰與一或多個拉曼波峰以描述本發明之一或多種固體形式，其方式可區別其中任一種形式與其它固體形式。

- 5 雖然繞射波峰可表示一形式的特性，未必僅依賴整個繞射圖案或光譜以表示一固體形式之特性。一般藥學技術者瞭解可使用繞射圖案或光譜之亞群以表示一固體形式的特性，其限制條件為該亞群可區別欲表示特性之該固體形式及其它形式。因此，可僅使用一或多個X射線粉末繞射波峰以表示一固體形式之特性。同樣，可僅使用一或多個IR波峰或拉曼波峰以表示一固體形式之特性。可藉在該等形式之間比較X射線、拉曼及IR數據以測定特性波峰而進行此等特性描述法。

- 15 操作者亦可合併得自此特性描述法中之其它技術的數據。因此，操作者可依賴一或多個得自X射線繞射法之波峰及，例如拉曼或IR數據以表示一形式之特性。例如若一或多個X射線波峰可表示一形式之特性，操作者亦可考慮拉曼或IR數據以表示該形式之特性。例如在藥學配方中考慮拉曼數據有時很有幫助。

- 20 該等多晶形物係藉使用兩種不同的結晶條件而鑑定。
(1)使得自甲醇之粗濕濾餅進行結晶反應並乾燥該粗濕濾餅以移除溶劑而離析結晶狀形式A，及(2)自EtOH/H₂O之結晶作用或藉經甲醇濕磨而形成結晶狀固體形式B。

使該鉀鹽懸浮在甲醇中，然後加熱直到發現清澈溶液

為止。繼而冷卻並於室溫在減壓下離析並乾燥所形成結晶狀固體以得到形態上不同之結晶狀固體鉀鹽／形式A。第14圖及第2圖分別表示該結晶狀固體之DSC描圖及X射線粉末圖案。形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-
 5 噻唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽的差示掃描式量熱法(DSC)可以於238°C下定義去溶劑化物之熔體。記錄大分解波峰，開始溫度大約為300°C。在該DSC描圖中，於約246°C下該熔化完成之銳度即為其特性。

在該X射線粉末繞射圖案中，在約9.5及25.5之波峰為
 10 該圖案之主特徵(就X射線粉末繞射圖案之理論的討論而言，見“X-ray diffraction procedures” by H. P. Klug and L.E. Alexander, J. Wiley, New York (1974))。在約9.5° 2θ 及25.5° 2θ 之該等波峰可表示相對於形式B之形式A，因為形式B在這兩個形式A波峰之0.2° 2θ (其係兩倍於X射線粉末繞射波
 15 峰之近似精密度)內並沒有波峰。由於任何特定X射線粉末繞射圖案中之該典型變化數約0.2° 2θ，所以當選用波峰以表示一多晶形物之特性時，操作者必需選用至少兩倍於得自另一多晶形物之尖峰的值(亦即0.4° θ)之波峰。因此，在特定多晶形物X射線圖案中，與另一多晶形物之波峰相差至
 20 少0.4° θ 之波峰適於被視為可單獨或與另一波峰一起使用以表示該多晶形物之特性。表1及2可鑑定形式A及B之主波峰。自該表，操作者可知當取至小數點第一位時，在約25.5° 2θ 之波峰(表上登記為25.478° 2θ)係距離形式B中之任何波峰超過0.2° 2θ。因此可使用在約25.5° 2θ 之該波峰以區別形

式A及形式B。該在約 $9.5^{\circ}2\theta$ (表1中之 $9.522^{\circ}2\theta$)之波峰為第2圖之形式A的X射線繞射圖案中之最密集波峰，且距離形式B中之任何波峰超過 $0.2^{\circ}2\theta$ 。因此，該等在約 $9.5^{\circ}2\theta$ 及 $25.5^{\circ}2\theta$ 之形式A波峰可表示相對於形式B之形式A的特性。於該方法之此階段所離析的固體形式含有約2分子水比1分子鹽。

表1 自第2b圖之鉀鹽形式A XRPD波峰($^{\circ}2\theta$)及強度%列示數據所製成之表格。

強度(%)	角度($^{\circ}2-\theta$)	d值(Å)
100.0	9.522	9.28049
35.0	25.478	3.49317
24.2	28.764	3.10110
22.5	27.175	3.27877
20.1	19.090	4.64529
15.2	22.977	3.86744
14.4	24.630	3.61155
13.8	23.987	3.70680
12.3	15.530	5.70104
12.3	18.518	4.78751
12.1	18.146	4.88482
9.5	16.223	5.45912
8.9	13.219	6.69229
8.7	21.040	4.21883
6.8	16.929	5.23304
5.6	4.822	18.31110

表2 自第3b圖之鉀鹽形式B XRPD波峰($^{\circ}2\theta$)及強度%列示數據所製成之表格。

強度(%)	角度($^{\circ}2-\theta$)	d值(Å)
100.0	25.087	3.54667
70.4	20.328	4.36505
63.9	24.442	3.63878
52.9	5.339	16.53922
50.9	19.594	4.52687
34.7	26.155	3.40428
30.6	17.37	5.10115
28.6	21.373	4.15387
28.1	14.526	6.09284
27.6	22.53	3.94319
26.5	9.921	8.90794
26.5	21.729	4.08664
24.9	13.569	6.52011
23.6	15.346	5.76906
22.9	29.478	3.02760
18.9	10.655	8.29583

- 較佳的定向可影響XRPD圖案中之波峰強度而非波峰
- 5 位置。就該等鉀鹽而言，較佳定向對於較低角度之區域影響最大。較佳定向可以使該區域內之部份波峰減少(或增加)。該等固體形式間之晶癖並沒有明顯差異；各形式之各種晶癖，其包括針狀、葉片狀、片狀及不規則形狀之顆粒，業經觀察。

因此在一實施例中，本發明係提供稱為形式A及形式B之新結晶狀形式的[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽。

因此在一實施例中，本發明係提供文中稱為形式A的結晶狀固體形式(其包括實質上純形式)之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，其可得到以下中至少一種：

- (i) 實質上根據第5圖之紅外線光譜；
- (ii) 實質上根據第2圖之X射線粉末繞射圖案；及
- (iii) 實質上根據第14圖之DSC掃描圖。

在另一實施例中，本發明係提供文中稱為形式A的結晶狀固體形式(其包括實質上純形式)之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，其可得到以下中至少一種：

- (i) 含有吸收峰於約3559、3389、3324、1698、1623、1563、1510、1448、1431、1403、1383、1308、1269、1206、1174、1123、1091、1072、1030、987、939、909、871、842、787、780、769、747、718、701、690及667厘米⁻¹之紅外線光譜；
- (ii) 含有波峰於約9.5及約25.5° 2θ之X射線粉末繞射圖案及
- (iii) 於約246°C之DSC最高吸熱峰。

在另一實施例中，本發明係提供文中稱為形式A的結晶狀多晶形物之式(其包括實質上純形式)之[4-(6-氟-7-甲胺

基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，其可得到含有吸收峰於約3559、3389、3324、1698、1623、1563、1510、1448、1431、1403、1383、1308、1269、1206、1174、1123、1091、1072、1030、987、939、909、871、842、787、780、769、747、718、701、690及667厘米⁻¹之紅外線光譜。

因此在一實施例中，本發明係提供文中稱為形式A的結晶狀固體形式(其包括實質上純形式)之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，其可得含有波峰於約9.5至約25.5°2θ之X射線粉末繞射圖案。

因此在一實施例中，本發明係提供文中稱為形式A的結晶狀固體形式(其包括實質上純形式)之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，其可得約246°C之DSC最高吸熱峰。

在另一實施例中，本發明係提供文中稱為形式A的結晶狀多晶形物之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，其可得到含有至少一個但是低於上述波峰群組之光譜。

第16及3圖分別表示另一種結晶狀固體之DSC描圖及X射線粉末圖案。當移除剩下的水時可發現這些結果。在該DSC描圖中，於約293°C下之躍遷很顯著，因為於246°C下，形式A會熔化。在該X射線粉末繞射圖案中之約20.3°2θ及25.1°2θ的該等波峰亦可表示相對於形式A之形式B的特

性，因為形式A在這兩個特性形式B波峰之 $0.2^{\circ}2\theta$ (其係為X射線粉末繞射波峰之近似精密度)內並沒有波峰(見表1及2)。自該群組，操作者可發現當取至小數點後第一位時，該等在約 $20.3^{\circ}2\theta$ 及 $25.1^{\circ}2\theta$ (表2內分別列示為 $20.328^{\circ}2\theta$ 及 $25.087^{\circ}2\theta$)之波峰距離形式A中之任何波峰超過 $0.2^{\circ}2\theta$ 。因此，在約 $20.3^{\circ}2\theta$ 及 $25.1^{\circ}2\theta$ 之該等波峰可用以區別形式B及形式A。

因此在一實施例中，本發明係提供文中稱為形式B的結晶狀固體形式(其包括實質上純形式)之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，其可得到以下中至少一種：

- (i) 實質上根據第6圖之紅外線光譜；
- (ii) 實質上根據第3圖之X射線粉末繞射圖案；及
- (iii) 實質上根據第16圖之DSC掃描圖。

在另一實施例中，本發明係提供文中稱為形式B的結晶狀固體形式(其包括實質上純形式)之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，其可得到(i)含有吸收峰於約3584、3327、3189、2935、2257、2067、1979、1903、1703、1654、1630、1590、1557、1512、1444、1429、1406、1375、1317、1346、1317、1288、1276、1243、1217、1182、1133、1182、1133、1093、1072、1033、987、943、907、883、845、831、805、776、727、694及674厘米⁻¹之紅外線光譜；(ii)含有波峰於約 $20.3^{\circ}2\theta$ 及約 $25.1^{\circ}2\theta$ 之X射線繞射圖案；及(iii)於約293

°C之DSC最高吸熱峰。

在另一實施例中，本發明係提供文中稱為形式B的結晶狀固體形式(其包括實質上純形式)之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，其中該化合物可提供含有波峰於約 $20.3^{\circ}2\theta$ 及 $25.1^{\circ}2\theta$ 之X射線粉末繞射圖案。

在另一實施例中，本發明係提供非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽。

10 在一實施例中，本發明係提供文中被稱為非晶形形式的[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽形式，其可得到以下中至少一種：

- (i) 實質上根據第7圖之在油分散液中之紅外線光譜；
- 15 (ii) 實質上根據第4圖之X射線粉末繞射圖案；及
- (iii) 實質上根據第18圖之DSC掃描圖。

在一實施例中，本發明係提供文中被稱為非晶形形式的[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽形式，其可得到含有
20 吸收峰於約3560、1711、1632、1556、1512、1445、1407、1375、1309、1280、1227、1133、1092、1032、987、905、781、770及691厘米⁻¹之紅外線光譜。

在另一實施例中，本發明係提供結晶狀多晶形物之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-

苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鹽，其可得到含有至少一個但是少於所指定形式之上述波峰群組的光譜。

結晶狀形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-噻唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽為二水合物，其於25°C在15%相對濕度(RH)下具安定性，但是於25°C在20% RH下可再水合。多晶形物A之該鉀鹽業經發現具有與該非晶形式之鈉鹽同等之安定性。當於高溫(40°C)及高相對濕度(75% RH)下在加速安定性試驗中經一週後發現任一種鹽形式之化學純度並無改變。該鉀結晶狀形式A之優點在其吸濕性低於可以在40% RH下獲得>15% w/w之該非晶形式的鈉鹽。形式A及B皆具安定性。形式B之該鉀鹽係無水，且非吸濕性(很難形去水合物形式)形式B之該鉀鹽經過較長時間後仍可保持較佳物理外觀及處理性質。藥物劑型之物理外觀的改善可增強醫生及患者的接受性並可增加該療法成功的可能性。

本發明之另外實施例包括不同結晶狀固體形式，與該非晶形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-噻唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲及其鹽之混合物。此等混合物包括含選自形式A、形式B及該非晶形式之至少一種固體形式或至少兩種固體形式。可使用任一種文中所述之分析技術以檢測該等固體形式在此等組成物中之存在。可如熟悉固態分析技藝者所使用及瞭解之定性、定量或半定量方式進行檢測。

就這些分析而言，可使用包括參考標準之標準分析技

術。而且，此等方法可包括使用，諸如淨最小平方法之技術，連同繞射性或光譜分析技術。這些技術亦可用於本發明藥學組成物中。

V. 本發明之結晶狀固體及非晶形形式的製法

- 5 此外，本發明係有關於製備結晶狀固體及非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽及鈉鹽的方法。

可藉如下述各種方法而製成結晶狀固體及非晶形形式之本發明該等化合物。可使用其它皆已熟知之結晶程序及
10 上述程序之改良法。

本發明之另一實施例係提供結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，其係藉以下方法中之至少一種而獲得：

- 15 (i) 自至少一種選自由乙醇、甲醇，及彼等之組合所組成之群組的溶劑晶化[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽並乾燥，以致使該結晶含有少量溶劑；及

- (ii) 在至少一種選自由乙醇、甲醇，及彼等之組合所
20 組成之群組的溶劑中加熱[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽；於自約50°C至-10°C之溫度下進行結晶反應並乾燥直到該等結晶含有至少約0.05%溶劑為止。

本發明之另一實施例係提供結晶狀固體形式B之[4-(6-

氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，其係藉以下方法中之至少一種而獲得：

(i) 在乙醇及水之溶劑組合中加熱[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，於自約50°C至-10°C之溫度下進行結晶反應並乾燥直到該等結晶含有小於0.05%溶劑為止；及

(ii) 自乙醇及水之溶劑組合晶化[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，並乾燥以致使該結晶含有小於0.05%溶劑。

本發明另一實施例係提供藉在異丙醇中濕磨並乾燥而獲得之無定形結晶狀形式的[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽。

本發明另一實施例係提供無定形結晶狀形式的[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，其係藉以下方法中之至少一種而獲得：

(i) 在至少一種選自由異丙醇、乙腈、乙醇及彼等之組合所組成之群組的溶劑中加熱[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽；並於自約50°C至-10°C之溫度下進行結晶反應；

(ii) 自至少一種選自由異丙醇、乙腈、乙醇及彼等之組合所組成之群組的溶劑晶化[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側

氧-1,4-二氫-2H-噻唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲
鈉鹽；及

(iii) 加熱高濕度之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-
二氫-2H-噻唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽。

5 此外，本發明係有關於用以製備結晶狀固體及非晶形
形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-噻唑啉
-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽及鈉鹽的上述方
法。

可藉如以下實例中進一步描述之各種方法而製成結晶
10 狀固體或非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-
二氫-2H-噻唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲。該等
實例係闡明而非限制本發明之範圍。可使用本項技藝已知
之典型離析法及純化技術，其包括，例如層析法、再結晶
法及其它結晶法與上述方法之改良，以離析結晶狀固體或
15 非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-
噻唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲。

VI. 藥學組成物

可將根據本發明之式(I)化合物調製成藥學組成物。因
此，本發明亦提供一種用以預防或治療哺乳動物之血栓形
20 成，特別為包含血小板凝集之疾病症狀，的藥學組成物，
其含有治療上有效量之各如上述的式(I)化合物或其藥學
上可接受鹽，及藥學上可接受載劑或藥劑。本發明之藥學
組成物較佳含有式(I)化合物或其鹽，其含量能有效抑制哺
乳動物，特別為人，之血小板凝集，更佳ADP-依存性凝集。

藥學上可接受載劑或藥劑包括本項技藝已知之載劑或藥劑且係描述在下文。

可藉混合式(I)化合物及生理上可接受載劑或藥劑而製成本發明之藥學組成物。本發明之藥學組成物可進一步
5 包括輔藥、安定劑、稀釋劑等，且可以以持續釋放或定時釋放配方提供。適於治療用途之可接受載劑、藥劑、輔藥、安定劑、稀釋劑等係在藥學領域中皆已熟知，且係描述在，例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., ed. A. R. Gennaro (1985)。於所使用之劑量及濃度下，
10 此等物質不會危害接受者，且包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽及其它有機酸鹽；抗氧化劑，諸如抗壞血酸、低分子量(小於約10個殘基)肽，諸如聚精胺酸；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙炔吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩胺酸、天冬胺酸或精胺酸；單醣類；雙醣類；及其它碳水化合物，
15 其包括纖維素或其衍生物、葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖醇，諸如甘露醇或山梨糖醇；抗衡離子，諸如鈉；及／或非離子表面活化劑，諸如TWEEN或聚乙二醇。

20 本發明之另外實施例包括[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-苯基]-5-氟-噻吩-2-基-磺醯脲、其鹽及形式(其包括治療上有效量之形式A、形式B，及該非晶形形式)之藥學組成物。該等形式中之至少一種的含量可或可不具治療上有效量。此等藥學組成物可以呈固體

口服組成物之形式，諸如錠劑或膠囊，或適於吸入之乾散劑。

VII. 治療／投藥之方法

A. 預防及治療以非所欲血栓形成為特徵之病症

- 5 本發明用以預防或治療哺乳動物之血栓形成的方法包括對哺乳動物，特別為人，僅投予治療上有效量之式(I)化合物或使其作為如上述之本發明藥學組成物的一部份。
 - 10 式(I)化合物及含本發明式(I)化合物之本發明藥學組成物適於單獨使用或作為用以預防或治療心血管疾病，特別為與血栓形成有關之疾病，之多組份療法的一部份。例如本發明之化合物或藥學組成物可作為用於任何血栓形成之藥物或治療劑，此等血栓形成，特別為血小板依存性之血栓形成病徵，其包括但不限於：急性心肌梗塞、不穩定型心絞痛、慢性穩定型心絞痛、暫時性腦缺血、中風、末稍
 - 15 血管疾病、子癇先症／子癇、深部靜脈血栓形成、栓塞、播散性血管內凝固及血栓形成的血小板缺乏紫斑症、血栓形成性及再狹窄性併發症亦在侵入性程序，例如血管造形術、頸動脈內膜切除術、CABG(冠狀動脈繞道)手術後、血管移植手術、血管支架置放及血管內裝置之插入、人工彌
 - 20 補術及與基因特質或癌有關之高凝固性血液狀態後發生。
- 在其它實施例群組中，該病徵係選自以下所組成之群組：
- 經皮冠狀動脈介入術(PCI)，其包括血管造形術／血管支架；急性心肌梗塞(AMI)；不穩定型心絞痛(USA)；冠狀動脈疾病(CAD)；暫時性腦缺血(TIA)；中風；末稍血管疾病

(PVD)；冠狀動脈繞道手術；頸動脈內膜切除術。

本發明化合物及藥學組成物亦可作為與其它治療或診斷劑併用以預防或治療哺乳動物之血栓形成的多組份療法之一部份。在特定較佳實施例中，根據普遍可接受之醫療實務，本發明化合物或藥學組成物可連同典型上為這些病症開出之其它化合物處方共投予，該等其它化合物處方為，諸如抗凝血劑、溶解血栓之藥劑或其它抗血栓劑，其包括血小板凝集抑制劑、組織血纖維蛋白溶酶原激活劑、尿激酶、尿激素原、鏈球菌激酶、肝素、阿斯匹靈或沃發靈(warfarin)或消炎劑(非類固醇消炎劑、環氧化酶 II 抑制劑)。共投予亦可減少該等抗血小板藥劑及溶解血栓之藥劑的施用，因此可以使潛在的出血性副作用減至最低。本發明化合物及藥學組成物亦可以以協同方式作用以預防成功的溶解血栓治療後之再阻塞及／或減少再灌注之時間。

本發明該等化合物及藥學組成物通常可活體內使用在哺乳動物中，諸如靈長類動物(例如人類)、羊、馬、牛、豬、狗、貓、大鼠及小鼠，或可活體外使用。本發明化合物或藥學組成物之如上文定義的生物性質可藉本項技藝中皆已熟知之方法，諸如評估抗血栓有效性及對止血性及血液學參數之影響的活體內研究，而容易地表示。

本發明化合物及藥學組成物可以呈溶液或懸浮液形式。在處理血栓形成病症時，本發明化合物或藥學組成物亦可呈，諸如適於口服之錠劑、膠囊或酏劑、塞劑、無菌溶液或懸浮液或可注射投藥等之形式或可併入成形物件之

形式。可對需要使用本發明該等化合物或藥學組成物治療之患者(典型上為哺乳動物)投予能得到最佳療效之劑量。該劑量及投藥方法可根據不同患者而改變且可取決於，諸如欲治療之哺乳動物類型、其性別、體重、日常飽食、同時進行的藥物治療、總臨床症狀、所使用特定式(I)化合物、欲使用該化合物或藥學組成物之特定用途，及熟悉本醫療技藝者瞭解之其它因素。

B. 治療上有效量

式(I)化合物或含有欲用於治療性投藥之本發明化合物的藥學組成物之劑量配方必需具無菌性。很容易藉經由無菌薄膜(諸如0.2微米薄膜)過濾或其它習知方法而進行消毒。配方典型上係以固體形式，較佳以凍乾形式貯存。雖然較佳之投藥方法為口服，但是本發明之式(I)化合物或藥學組成物之該等劑量配方亦可藉注射、靜脈方式(大量注射及／或輸液)、皮下方式、肌內方式、結腸方式、直腸方式、鼻方式、經皮方式或腹膜內方式而投藥。亦可使用各種劑型，其包括但不限於：塞劑、植入性小丸或小圓柱體、氣溶膠、口服配方及局部用配方，諸如軟膏、滴劑及皮膚貼劑。亦可將本發明式(I)化合物及藥學組成物併入特定形狀物及物件(諸如可使用惰性物質，諸如生物可降解聚合物或合成聚矽氧，例如SILASTIC、聚矽氧橡膠，或市售其它聚合物)內。亦可以以脂質體遞送系統之形式，諸如單層小脂質體、單層大脂質體及多層脂質體，投予本發明該等化合物及藥學組成物。可自多種脂質，諸如膽固醇、硬脂胺或

磷脂醯膽鹼，形成脂質體。

可藉活體外或活體內之方法而測定治療上有效劑量。就本發明各特定化合物或藥學組成物而言，可進行個別測定法以決定所需最佳劑量。治療上有效劑量之範圍可受投藥方式、患者之治療目標及其症狀而影響。就藉皮下用針之注射而言，可假定該劑量係遞送入體液內。就其它投藥方式而言，可藉藥理學中皆已熟知之方法而個別測定各化合物之吸收效率。因此，治療師必需可滴定該劑量並修飾獲得最佳治療效所需之投藥方式。可藉熟悉本項技藝者容易地測定有效劑量，亦即獲得所欲結果所需之劑量。典型上，係先使用較低劑量之化合物，然後增加劑量直到獲得所欲效果為止。

可藉熟悉本項技藝者容易地測定有效劑量，亦即獲得所欲結果之劑量，亦即血小板ADP受體抑制作用。典型上係先使用較低劑量之本發明化合物或藥學組成物，然後增加劑量直到獲得所欲效果為止。可以以口服方式投予本發明該等化合物及組成物，在每日單一或分數次劑量之方法中，有效量在約0.01至1000毫克／公斤之劑量範圍內。若藥學上可接受載劑用於本發明藥學組成物時，典型上係使約5至500毫克式(I)化合物與符合可接受藥學實務之要求的藥學上可接受載劑混合，該等載劑包括但不限於：生理上可接受媒劑、載劑、輔藥、結合劑、防腐劑、安定劑、染料、香料等。這些組成物中活性成份之含量為可獲得所需範圍之合適劑量的含量。

C. 投藥

通常將治療化合物液體配方放入具有無菌存取口之容器(例如靜脈注射液袋或具有可藉皮下用注射針而刺穿之塞子的小玻璃瓶)內。

- 5 可併入錠劑、膠囊、含片等內之典型佐劑為結合劑，諸如阿拉伯樹膠、玉米澱粉或明膠；輔藥，諸如微晶狀纖維素；分解劑，諸如玉米澱粉或藻酸；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；甜化劑，諸如蔗糖或乳糖；或調味劑。當劑型為膠囊時，除了上述物質水，其亦可含有液體載劑，諸如水、
- 10 鹽液或脂肪油。其它各種類型之物質可作為塗膜或該劑量單位之物理形式的改質劑。可根據習知藥學實務調製用於注射之無菌組成物。例如較佳為該活性化合物在媒劑，諸如油或合成脂肪媒劑(諸如油酸乙酯)，內或在脂質體內之溶解液或懸浮液。根據合適之藥學實務可併入緩衝劑、防腐
- 15 劑、抗氧化劑等。

D. 合併療法

- 本發明該等化合物亦可以與其它治療或診斷劑一起使用。在特定較佳實施例中，根據普遍接受的醫療實務，本發明該等化合物可以連同典型上為這些病症開出之其它化
- 20 合物處方共投予，該等其它化合物處方為，諸如抗凝血劑、溶解血栓之藥劑或其它抗血栓劑，其包括血小板凝集抑制劑、組織血纖維蛋白溶酶原激活劑、尿激酶、尿激酶原、鏈球菌激酶、肝素、阿斯匹靈或沃發靈。本發明該等化合物可以以協同方式作用以預防成功的溶解血栓治療後之再

阻塞及／或減少再灌注之時間。這些化合物亦可減少欲使用溶解血栓之藥劑的劑量，因此可以使潛在出血性副作用減少最低。本發明該等化合物通常可活體內使用在哺乳動物中，諸如靈長類動物(例如人類)、羊、馬、牛、豬、狗、

5 貓、大鼠及小鼠，或可活體外使用。

應瞭解前述討論、實施例及實例僅提供特定較佳實施例之詳細說明。一般技術者可知只要不違背本發明之精神及申請專利範圍，可以有各種修飾及同等物。所討論或上文列舉之所有專利、期刊論文及其它文件皆在此併入本案

10 以為參考資料。

以下製法及實例係提供以使熟悉本項技藝者更清楚瞭解及實踐本發明。其不應被視為對本發明申請專利範圍之限制，而係僅作為闡明用及其代表。

VIII. 實例

15 一般方法

用以製備這些化合物之起始物質及試劑通常係得自商業供應商，諸如Aldrich Chemical Co.,或藉熟悉本項技藝者已知之方法遵照以下參考資料中所述之程序而製成：諸如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley &

20 Sons: New York, 1967-2004, Volumes 1-22; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplementals; and Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 2005, Volumes 1-65。以下合成反應圖解僅闡明可合成本發明該等化合物

之一些方法，且在已參考本申請案之揭示文容後，熟悉本項技藝者可想到各種修飾這些合成反應圖解之方法。

若必要可使用習知技術，其包括但不限於：過濾、蒸餾、結晶、層析等，以離析並純化該等合成反應圖案之起始物質及中間物。可使用習知方法，其包括物理常數及光譜數據，以表示此等物質之特性。

除了另有指定，文中所述之反應較佳於自約-78°C至約150°C(更佳自約0°C至約125°C)範圍內之反應溫度下且最佳並最好於約室溫(或環境溫度)下，例如約20°C至約75°C範圍內之溫度下，於常壓在惰性氣壓下進行。

參考以下實例，係使用文中所述之方法或本項技藝中皆已熟知之方法以合成本發明化合物。

可藉使用具有2695 Separation Module (Milford, Mass.)之Waters Alliance chromatography系統的高效液相層析法(HPLC)而表示該等化合物及／或中間物之特性。該等分析柱為得自Merck KgaA (Darmstadt, Germany)之C-18 SpeedROD RP-18E Columns。或者，使用具有Waters Acquity UPLC BEH C-18 2.1毫米×15毫米柱之Waters Unity (UPLC)系統進行特性分析。使用梯度溶析法，典型上先使用5%乙腈／95%水開始，並進展至95%乙腈，就Alliance系統而言，歷時5分鐘而就Acquity系統而言，歷時1分鐘。所有溶劑皆含有0.1%三氟乙酸(TFA)。藉於220或254奈米處紫外線(UV)之吸收而檢測化合物。HPLC溶劑係得自EMD Chemicals, Inc (Gibbstown, NJ)。在某些情況下係藉使用玻璃襯矽凝膠

片，諸如EMD Silica Gel 60 2.5厘米×7.5厘米片，之薄層層析法(TLC)而評估純度。很容易在紫外線下目視檢測或藉使用皆已熟知之碘蒸氣及其它各種染色技術而檢測TLC結果。

- 5 在使用乙腈／水作為流動相之兩種Agilent 1100系列LCMS儀器中之一種上進行質譜分析。其中一系統係使用TFA作為改質劑並以正離子模式測定[以 MH^+ 、 $(M+1)$ 或 $(M+H)^+$ 表示]，而另一系統係使用甲酸或乙酸銨且以正離子模式[以 MH^+ 、 $(M+1)$ 或 $(M+H)^+$ 表示]及負離子模式[以 M^- 、
10 $(M-1)$ 或 $(M-H)^-$ 表示]測定。

使用Varian 400 MHz NMR(Palo Alto, Calif.)在部份該等化合物上進行核磁共振(NMR)。該光譜參考物為TMS或該溶劑之已知化學位移。

- 一些本發明化合物之純度係藉元素分析法(Robertson
15 Microlit, Madison NJ.)而評估。

在Laboratory Devices Mel-Temp裝置(Holliston, Mass)上測定熔點。

- 使用預封裝矽凝膠柱之Sq 16×或Sg 100c層析系統(全
皆購自Teledyne Isco, Lincoln, NE)進行製備性分離。或者，
20 藉使用矽凝膠(230-400網目)填料之驟沸塔層析法或藉使用C-18逆相柱之HPLC而純化該等化合物及中間物。用於該等Isco系統及驟沸塔層析法之典型溶劑為二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯、己烷、丙酮、水性羥胺及三乙胺。用於該逆相HPLC之典型溶劑為具有0.1%三氟乙酸之各種濃度的乙腈及水。

用於固體形式之儀器分析

1. FT紅外線光譜法(FTIR)

在配備 Universal ATR 取樣附件及最新的 Spectrum V5.0.1 軟體之 Perkin-Elmer Spectrum One 上研究試樣，將解析度設定在 4厘米^{-1} 並在 4000厘米^{-1} 至 400厘米^{-1} 之範圍內收集 16 次掃描。控制及分析軟體：Spectrum V5.0.1。

2. 差示掃描式量熱法(DSC)

在配備 50 位置自動取樣器之 TA 儀器 Q 1000 上收集 DSC 資料(熱譜圖)。該能量及溫度校準標準為鈾。以 $10^{\circ}\text{C} / \text{分鐘}$ 之速率自 10°C 至 250°C 進行試樣之加熱。在該試樣上維持 30 毫升 / 分鐘之氮滌洗。

除非另有指定，使用介於 1 與 3 毫克間之試樣，且將所有試樣密封在蓋子上具有一針孔之鋁盤內。控制軟體：Advantage for Q 系列 V2.2.0.248, Thermal Advantage Release 4.2.1。分析軟體：Universal Analysis 2000 V4.1D Build 4.1.0.16。

3. 熱重分析(TGA)

在配備 16 位置自動取樣機之 TA Instrument Q500 TGA 上收集 TGA 資料(熱譜圖)。以 $10^{\circ}\text{C} / \text{分鐘}$ 之速率進行試樣之加熱。在該試樣上維持 100 毫升 / 分鐘之氮滌洗。

典型上係將 5 至 20 毫克試樣裝在已確定皮重之開式鋁開盤上。控制軟體：Advantage for Q 系列 V2.2.0.248, Thermal Advantage Release 4.2.1。分析軟體：Universal Analysis 2000 V4.1D Build 4.1.0.16。

4. XRPD (X射線粉末繞射法)

Bruker AXS C2 GADDS 繞射儀

在使用 Cu K α 輻射(40kV, 40mA)、自動化XYZ載物台、用於自動試樣定位之雷射影像顯微鏡及HiStar 2-維面積
5 檢測器之Bruker AXS C2 GADDS繞射儀上獲得X射線粉末繞射圖案。X射線光學組件係由經0.3毫米針孔準直儀耦合之單一Göbel多層鏡所組成。

射束發射，亦即X射線射束在該試樣上之有效大小，為約4毫米。在距離檢測器20厘米之試樣下，使用 θ - θ 連續
10 掃描模式可得到3.2°至29.8°之有效 2θ 範圍。試樣之典型暴露時間為120秒。

使用未經研磨之粉末將於環境條件下操作之試樣製成扁平片狀試樣。在玻片上輕輕地壓約1至2毫克該試樣以獲得平表面。控制軟體：GADDS for WNT V4.1.16。分析軟體：Diffrac Plus Release 3 EVA V9.0.0.2。
15

5. 重量蒸氣吸附(GVS)研究

在Hiden IGASorp濕度吸附分析器最近之CFRSorp軟體上收集等溫線。試樣大小典型上為約10毫克。如下述進行水分吸附／去吸附等溫線。於室內濕度及室溫(約40%
20 RH, 25°C)下裝載及卸載該等試樣。該標準等溫線操作係於40% RH下開始單一循環。該濕度之步進如下：40、50、60、70、80、90、85、75、65、55、45、35、25、15、5、0、10、20、30、40。控制及分析軟體：IGASorp Controller V1.10, IGASorp Systems Software V3.00.23。

6. ¹H NMR

在配備自動取樣機之Bruker 400 MHz上收集光譜。製備以d₆-DMSO表示之試樣。

7. 純度分析

5 在配備二極體陣列檢測器之Agilent HP 1100系統上進行純度分析。

方法：梯度

柱詳述：Betabasic C18，5微米，150×4.6毫米

柱溫：25°C

10 注射體積：5微升

流率(毫升／分鐘)：0.8毫升／分鐘

檢測波長：325奈米

相A：0.1% v/v水性甲酸

相B：具有0.1% v/v甲酸之乙腈：水90:10

15

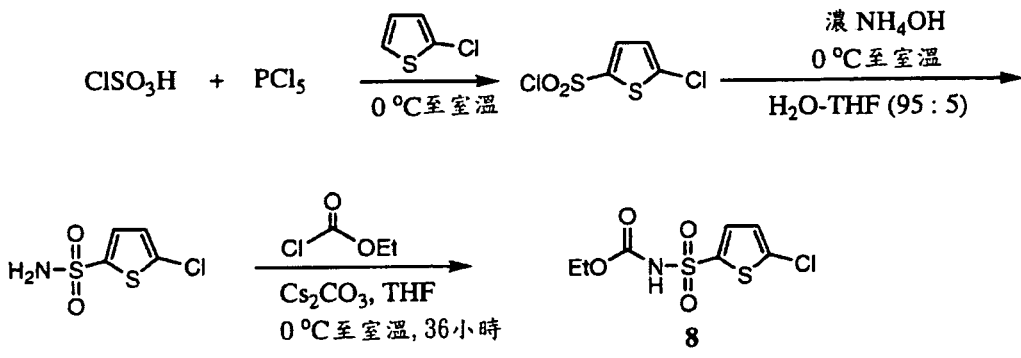
表3：流動相時間表。

時間／分鐘	%A	%B
0	90	10
2	90	10
17	10	90
21	10	90
21.3	90	10
25	90	10

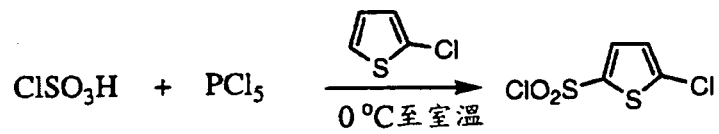
表 4：

	鉀鹽	鈉鹽
純度	99.4% (a/a)	99.4% (a/a)
雜質		
各波峰≥0.1% (a/a)	% (a/a)	% (a/a)
RRT=0.57	0.14	0.11
RRT=1.08	0.15	0.18
波峰之總數<0.1% (a/a)	0.3	0.3

實例 1：中間物磺醯脲胺基甲酸酯(8)之合成法



5 步驟 1 - 5-氯噻吩-2-磺醯氯之製法：



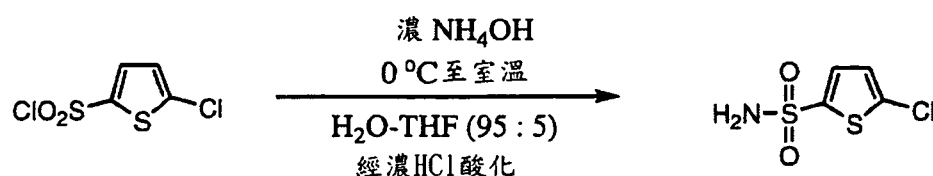
以下程序係改編自 C.A. Hunt, 等人. J. Med. Chem. 1994, 37, 240-247。將氯磺酸(240毫升，3.594莫耳)裝入配備機械攪拌器、空氣冷凝器、滴液漏斗，及防潮管之3頸R. B. 燒瓶內。在攪拌下以約45分鐘一份一份地添加PCl₅ (300克，1.44莫耳，0.40當量)。在添加期間，會激烈地放出大量HCl氣體，但是該混合物之溫度並未顯著上升(<40°C)。

當所有 PCl_5 業經添加時，可形成幾乎透明之淺黃色溶液，僅少許固體 PCl_5 碎片浮在懸浮液中。攪拌該懸浮液直到排氣停止為止(0.5小時)。

然後在冰內冷卻該反應容器，並以1.0小時藉滴液漏斗
5 添加2-氯-噻吩(66.0毫升，0.715莫耳)。隨著前數滴2-氯-噻吩之添加，該混合物變成暗紫色，且當所有噻吩業經添加時，形成暗紫色溶液。於添加期間， HCl 氣體持續以慢速率釋放。然後於室溫下攪拌該反應混合物，費時一夜。

接著以0.5小時一滴滴添加該混合物，暗紫色透明溶
10 液，至碎冰(3升)內。在添加至冰時，紫色即時消失；於室溫下以機械攪拌該無色薄乳液，費時約15小時。然後以 CH_2Cl_2 (3×300毫升)萃取該混合物。以水(1×200毫升)、飽和 NaHCO_3 (1×250毫升)、鹽水(1×100毫升)清洗該合併 CH_2Cl_2 -
15 萃取物，在 Na_2SO_4 上乾燥並在旋轉蒸發器上濃縮以得到如淺黃色膠之粗產物，其顯示易於固化之傾向，因此可產生半固體物料。然後使其經高真空蒸餾(沸點110至112°/12毫米)純化以得到135.20克(88%)如無色/淺黃色半固體之標題化合物。

步驟2 - 5-氯噻吩-2-磺醯胺：



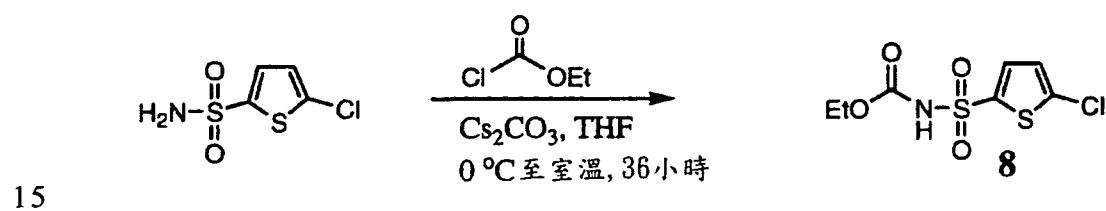
20

以下程序係改編自 C. A. Hunt, 等人. J. Med. Chem. 1994, 37, 240-247。將濃 NH_4OH (500毫升，148.50克 NH_3 ，

8.735莫耳 NH_3 ，13.07當量 NH_3)放入配備機械攪拌器之3頸R. B.燒瓶內。在冰內冷卻該燒瓶並以0.5小時一份一份地添加5-氯噻吩-2-磺醯氯(145.0克，0.668莫耳)(其係為低熔點固體，且係藉溫熱而熔化，然後最好經由寬口徑聚乙烯吸管
5 添加)。該磺醯氯可在反應燒瓶內立即固化。所有磺醯氯業經添加後，以THF(25毫升)沖洗含該磺醯氯之燒瓶，並將其轉移至反應容器內。接著於室溫下攪拌該濃懸浮液，費時約20小時。於攪拌時間結束時，該反應混合物仍然是懸浮液，但是具有不同質地。

10 然後在冰內冷卻該混合物，經 H_2O (1.5升)稀釋，並經濃HCl酸化至約pH 3。使用布赫納(Buchner)漏斗藉過濾而收集固體產物，經冷水沖洗，並風乾以得到103.0克(78%)如無色固體之標題化合物。MS(M-H): 196.0; 198.0。

步驟3 - 5-氯噻吩-2-基磺醯基胺基甲酸乙酯：



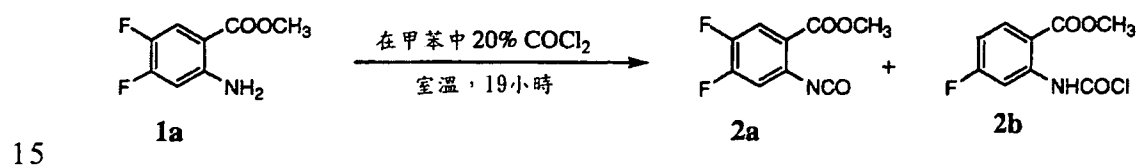
將磺醯胺(60.0克，303.79毫莫耳)，及 Cs_2CO_3 (200克，613.83毫莫耳，2.02當量)在THF(900毫升)中之溶液裝入配備機械攪拌器及滴液漏斗之2升3頸R.B.燒瓶內。在冰內冷卻該透明溶液，並以約30分鐘添加氯甲酸乙酯(70.0毫升，734.70毫莫耳，2.418當量)。然後於室溫下攪拌該濃懸浮液，費時約36小時。

接著使該混合物經水(200毫升)稀釋以得到透明無色溶

液，使其在旋轉蒸發器上濃縮至其體積之三分之一。接著
經EtOAc (250毫升)稀釋，在冰中冷卻，並經6N HCl酸化至
約pH 1。將該雙相混合物轉移至分液漏斗，分離各層，並
再以2×75毫升EtOAc萃取水性層。以水／鹽水(2×50毫升)、
5 鹽水(1×50毫升)清洗該合併有機萃取物，在Na₂SO₄上乾
燥，並濃縮以得到如淺色油之標題化合物。經由矽凝膠管
塞藉過濾而純化該化合物。施加該粗產物至EtOAc中之燒結
漏斗上的矽凝膠管塞內，然後經EtOAc (1升)溶析。該EtOAc
濾液之濃度可得到71.28克(87%)如無色固體之標題化合物
10 8。

MS(M-H): 268.0 : 270.0。 ¹H-NMR(DMSO): δ 7.62(d, 1H)、7.25(d, 1H)、4.10(q, 2H)、1.16(t, 3H)。

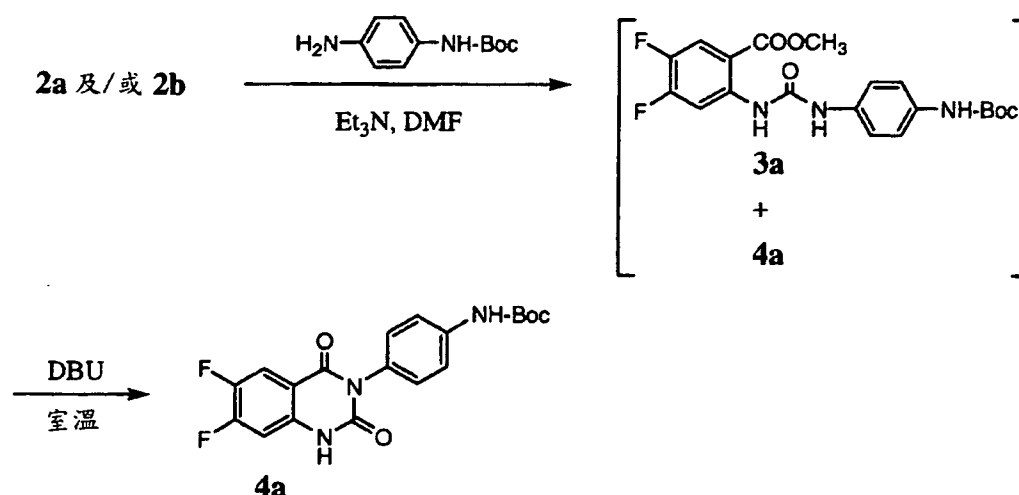
實例2: [4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹啉
-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲(7a)之合成



步驟1

將苯胺1 (¹H NMR(DMSO): δ 7.58(dd, 1H)、6.72(dd, 1H)、3.77(s, 3H); 6.0克, 32.085毫莫耳)放在500毫升圓底
燒瓶內，並添加20%光氣在甲苯(175毫升, 332.50毫莫耳，
20 10.36當量)中之溶液。然後於室溫下機械性攪拌所形成微黏
性懸浮液，費時一夜以形成透明、無色溶液。移除一整份，
經氫吹乾，經MeOH中止反應，並藉RP-HPLC/MS分析顯示

無未經反應之苯胺**1**及純異氰酸酯**2a**及／或當分析時呈胺基甲酸甲酯形式之胺甲鹽氯**2b**。先後藉旋轉蒸發及高真空而濃縮該混合物以得到6.76克(99%產率)異氰酸酯**2a**及／或呈自由流動性無色固體形式之胺甲鹽氯**2b**。



5

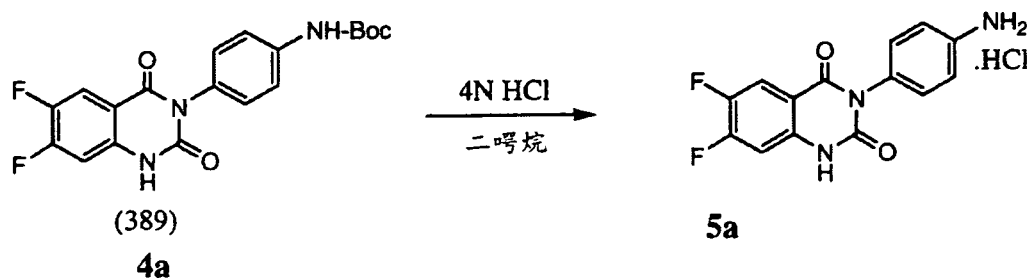
步驟2

將N-Boc-1,4-苯二胺(6.22克, 29.866毫莫耳, 1.20當量)在DMF(100毫升)中之溶液放入500毫升R.B.燒瓶內。將三乙胺(5.30毫升, 38.025毫莫耳, 1.52當量)注入。然後以15分鐘使用異氰酸酯**2a**(5.30克, 24.88毫莫耳)及／或胺甲鹽氯**2b**在DMF(50毫升)中之溶液一滴滴處理該透明、暗褐色溶液。添加完成後, 得到微混濁性混合物, 於室溫下攪拌該混合物, 費時一夜。經MeOH中止反應後, 分析一整份顯示無未經反應之異氰酸酯及該純尿素, **3a**, 及喹唑啉-1,3-二酮, **4a**, 其比率為約2.5:1。MS(M-H): 388.0。

15

然後以5分鐘一滴滴注入DBU(3.75毫升, 25.07毫莫耳, 約1.0當量)以形成透明暗褐色溶液。於室溫下攪拌該溶液, 費時3.0小時以形成混濁性混合物。HPLC分析顯示無

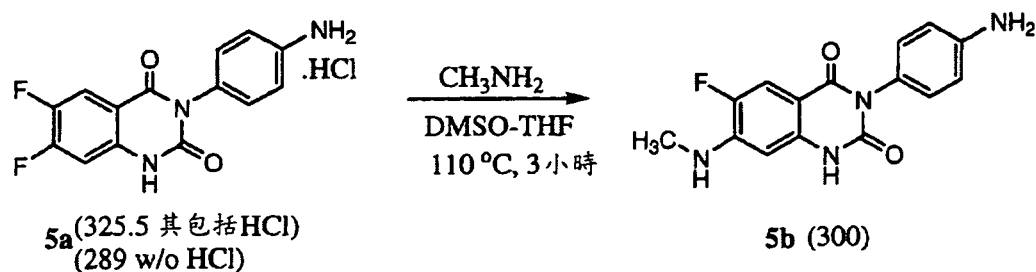
尿素**3a**及該純喹唑啉-1,3-二酮**4a**。在旋轉蒸發器上濃縮該反應混合物以得到如固體之粗產物。於高真空下乾燥該粗產物，然後經CH₂Cl₂/H₂O(5:1)濕磨以得到8.40克如幾乎無色之固體的**4a**(87%產率)。¹H NMR(DMSO): δ 9.39(s, 1H)、7.68(dd, 1H)、7.45(d, 2H)、7.03(m, 2H)、6.98(dd, 1H)、1.48(s, 9H)。



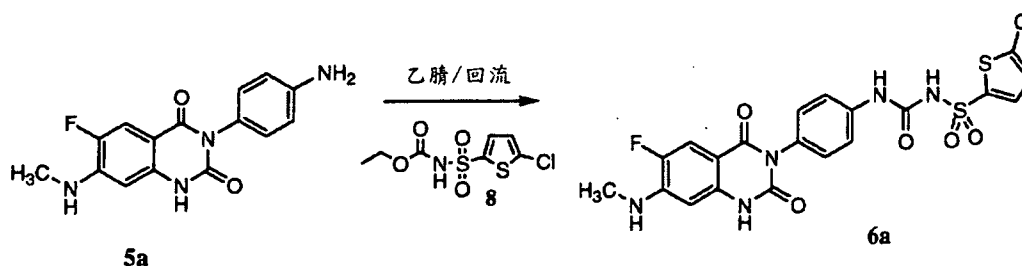
步驟3

將N-Boc-苯胺**4a**(4.0克，10.28毫莫耳)裝入圓底燒瓶內，並添加4N HCl在二噁烷(50.0毫升，200毫莫耳，19.40當量)中之溶液。於室溫下攪拌該厚、微溶劑化懸浮液，費時5.0小時。HPLC顯示無起始物質及該純苯胺**5a**。然後在旋轉蒸發器上濃縮該混合物以得到粗產物。使如此獲得之固體經CH₂Cl₂濕磨以得到3.22克如幾乎無色之固體的純**5a**(96%產率)。MS(M-H): 290.3。¹H NMR(DMSO): δ 11.75(s, 1H)、7.88(dd, 1H)、7.32(m, 4H)、7.21(dd, 1H)。

步驟4



- 將該二氟化合物，**5a**(1.0克，3.072毫莫耳)裝入經螺旋帽密封之試管內。先後添加DMSO(20毫升)及甲胺(在THF中2.0M)(15.0毫升，30毫莫耳，9.76當量)以形成透明溶液。然後在油浴中將該溶液加熱至110℃，費時3小時。HPLC顯示無未經反應之**5a**及純**5b**。然後將該混合物冷卻至室溫，蒸發所有Me NH₂及THF，且使殘留物經100毫升水稀釋以沉澱**5b**。於室溫下攪拌約2小時後，經由布赫納漏斗藉過濾而收集無色固體，並經H₂O(100毫升)沖洗，然後風乾。該固體之HPLC分析顯示其很純且無任何DBU。進一步先後以Et₂O及如先前用於苯胺之CH₂Cl₂濕磨該固體以得到875毫克標題化合物(95%產率)。MS(M+1) 301.2。¹H NMR (DMSO): δ 11.10(s, 1H)、7.36(d, 1H)、6.78(d, 2H)、6.75(m, 1H)、6.56(d, 2H)、6.20(d, 1H)、5.18(d, 2H)、2.76(d, 3H)。
- 步驟5 - 1-(5-氯噻吩-2-基磺醯基)-3-(4-(6-氟-7-(甲胺基)-2,4-二側氧-1,2-二氫喹唑啉-3(4H)-基)苯基)脲(7a)之合成：



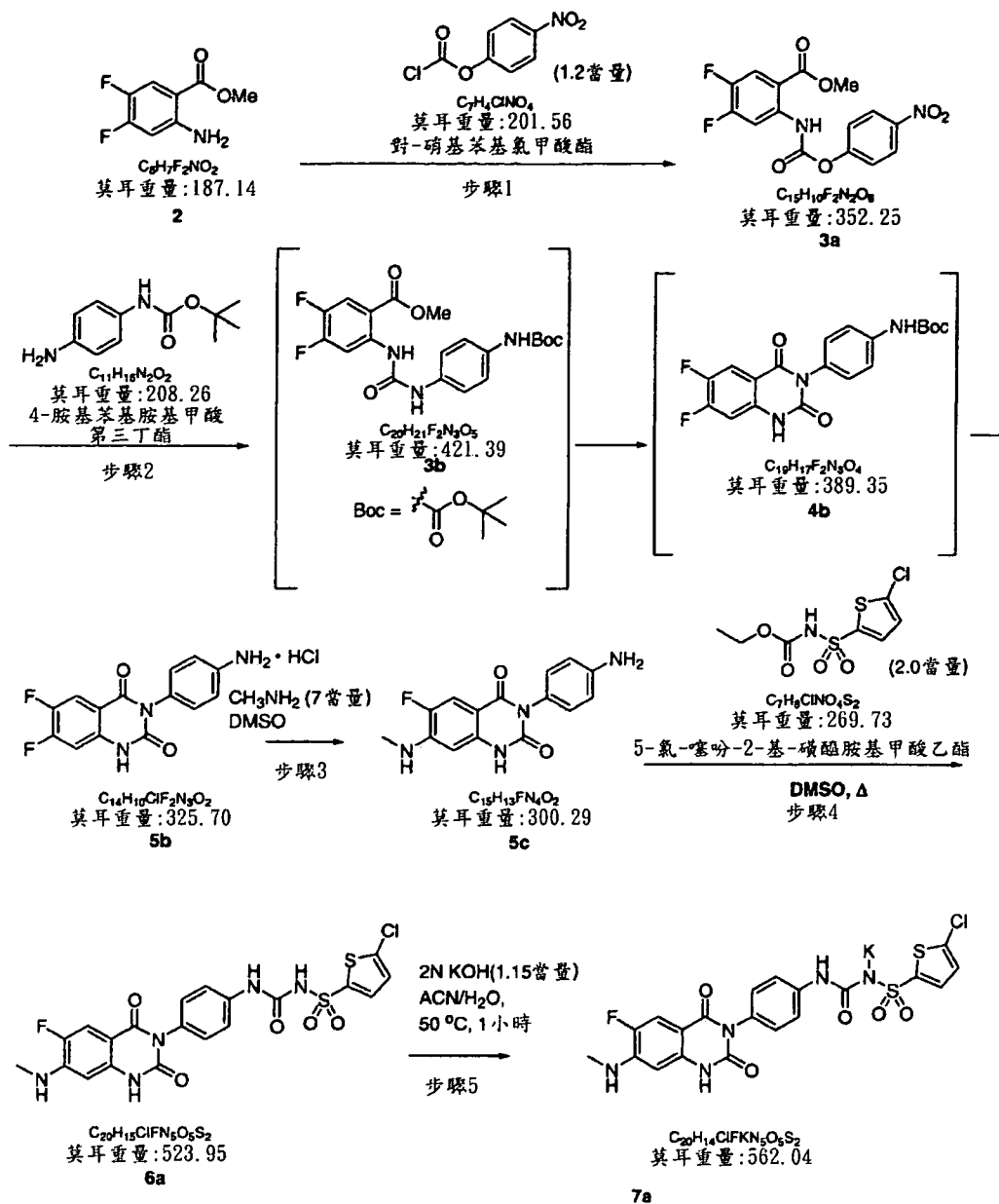
- 將含該苯胺(16.0克，53.33毫莫耳)及磺醯基胺基甲酸乙酯(28.77克，106.66毫莫耳，2.0當量)在CH₃CN(1300毫升)內之溶液的反應混合物加熱至回流，費時36小時。於期間，該反應混合物可維持厚懸浮液型式。HPLC分析顯示徹底的

反應及<1%未經反應之苯胺。將該厚懸浮液冷卻至室溫並經由布赫納漏斗過濾。進一步以CH₃CN(3×40毫升)沖洗該無色固體產物。該濾液之HPLC顯示僅微量所欲產物存在，大部份該濾液為過量胺基甲酸酯。然後以CH₂Cl₂(400毫升)濕磨粗產物，並經由布赫納漏斗藉過濾而收集該幾乎無色之固體產物：產率25.69克(92%)。MS(M+1)：524.0；526.0。¹H NMR(DMSO)：δ 11.20(s, 1H)、9.15(s, 1H)、7.68(d, 1H)、7.42(d, 2H)、7.36(d, 1H)、7.26(m, 1H)、7.16(d, 2H)、6.78(m, 1H)、6.24(d, 1H)、2.78(d, 3H)。

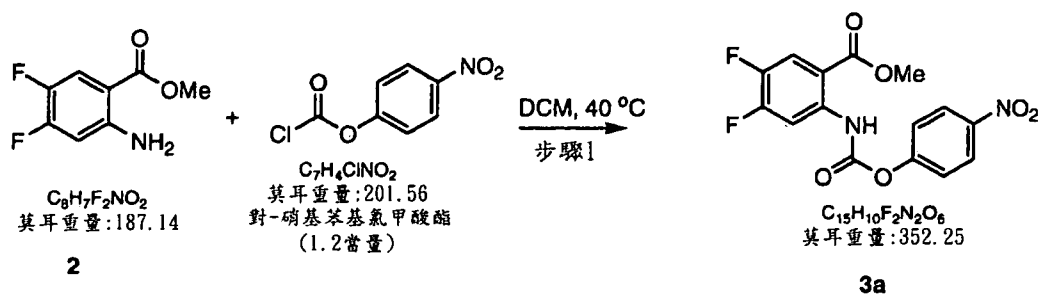
10 實例3：[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氟-噻吩-2-基-磺醯脲(6b)

除了先以藉使用Pt(S)C進行2-硝基-5-氟-4-氟苯甲酸酯之還原反應而合成之2-胺基-5-氟-4-氟苯甲酸甲酯開始反應不同外，如實例2(步驟1至5)所述合成實例3之化合物。

15 實例4：[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氟-噻吩-2-基-磺醯脲(6a)及鹽(7a)之合成



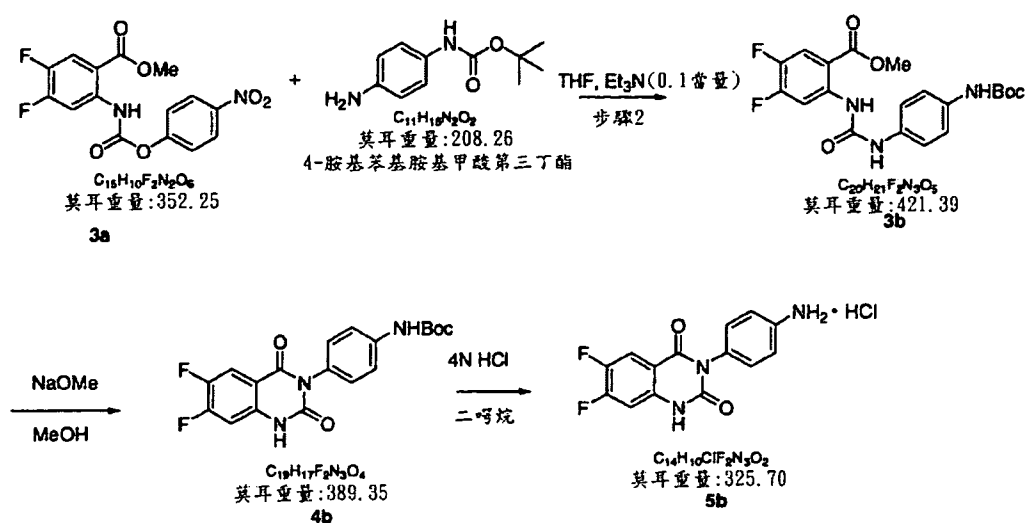
步驟1：



將2-胺基-4,5-二氟苯甲酸甲酯[2](38千克，1.0當量)及
 5 二氯甲烷(560千克，8X，ACS > 99.5%)裝入PP1-R1000反應

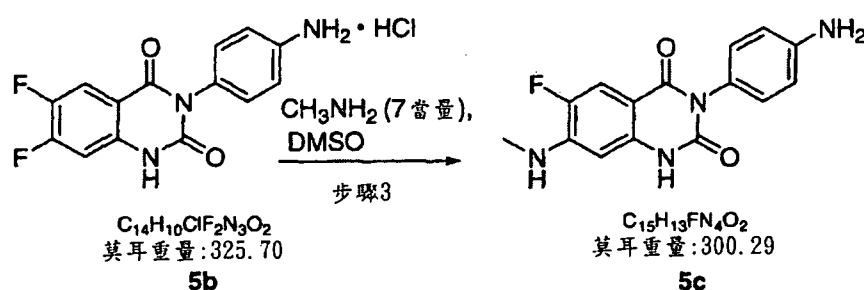
- 器(2000升GL反應器)內。攪拌該反應混合物，費時5分鐘。
- 先後將4-硝基苯基氯甲酸酯(49.1千克，1.2當量)及二氯甲烷(185千克)裝入PP1-R2000反應器(200升)內並攪拌該等內容物，費時5分鐘。將該200升反應器加壓後，將該4-硝基苯基氯甲酸酯溶液移入含[2]之二氯甲烷溶液的該2000升反應器內。在氮氣滌洗下，將該反應混合物加熱至 $40\pm5^{\circ}\text{C}$ (回流)，費時3小時。代表性TLC分析確認反應完全(製程中(in-process)之TLC，無殘留化合物2；99:1 $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$)。使該溶液冷卻至 30°C 並在真空下蒸餾出460千克二氯甲烷。
- 將520千克己烷裝入該2000升反應器內並將反應器之內容物冷卻至 $0\pm5^{\circ}\text{C}$ ，然後攪拌4小時。經由與一片T-515 LF Tygar濾器及一片Mel-Tuf 1149-12濾紙排成一系列之GF Nutsche濾器而過濾所獲得固體。以20千克己烷清洗濾餅並於 35°C 下真空乾燥，直到獲得恆重為止。排出該乾產物(70.15千克，98%產率)。藉 ^1H NMR及TLC分析而確認該產物。

步驟2. 3-(4-胺基苯基)-6,7-二氟喹唑啉-2,4(1H, 3H)-二酮鹽酸鹽，化合物**5b**，之合成



將**3a** (64.4 千克, 1.0 當量)、無水四氫呋喃(557 千克)及三乙胺(2.2 千克, 0.1 當量)裝入該 PP1-R1000(2000 升 GL 反應器)反應器內。以四氫呋喃(10 千克)沖洗該 2000 升 GL 反應器之進料管路。攪拌反應器之內容物, 費時 25 分鐘, 於期間
5 獲得完全溶液。將 N-Boc-對-苯二胺(38 千克, 1.0 當量)、四氫呋喃(89 千克)裝入該 PP1-R2000(200 升 HP 反應器)反應器內並攪拌 30 分鐘, 直到獲得完全溶液為止。將該 200 升 HP 反應器之內容物移至含化合物 **3a** 之該 2000 升 GL 反應器內, 然後於 $65 \pm 5^\circ\text{C}$ 下加熱 2 小時。藉 HPLC 監測, 在確認起
10 始物質 **3a** (製程中之檢驗規格 $< 1\%$) 消失後, 認為該反應已完成。將 2000 升 GL 反應器之內容物冷卻至 $20 \pm 5^\circ\text{C}$, 然後以 20 分鐘裝填甲氧化鈉(在甲醇中 25% 溶液, 41.5 千克, 1.05 當量)並維持該溫度在 30°C 以下。以四氫呋喃(10 千克)沖洗進料管路。於 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 下攪拌該等內容物, 費時 4 小時。製程
15 中之 HPLC 分析當反應混合物內化合物 **3b** 之殘留量 $< 1\%$ 時可確認該反應已完成。添加經過濾之製程水(500 千克)至該反應混合物內並在真空下將該 2000 升 GL 反應器內容物蒸餾入乾淨的 200 升 GL 接收器內, 直到蒸餾 300 千克溶劑為止。使用 GL Nutsche 濾器過濾所獲得固體並經製程過濾水
20 清洗, 直到該固體, 化合物 **4b**, 之顏色為白色至淺灰色為止。將濕化合物 **4b** 濾餅、二噁烷(340 千克)裝入該 2000 升 GL 反應器內並攪拌該等內容物, 費時 1 小時。經由具有一片 T-515 LF Typar 濾紙之 GL Nutsche 濾器過濾所獲得之可過濾固體。吹乾該固體濾餅, 費時 2 小時, 然後將二噁烷(200 千

- 克)裝入該2000升GL反應器內。攪拌該等內容物，費時10分鐘，然後以3小時裝填4N HCl在二噁烷(914千克)中之溶液，並維持內部溫度在30°C以下。以另外的二噁烷(10千克)沖洗該進料管路並於25±5°C下攪拌反應器之內容物，費時6小時。藉HPLC監測化合物**4b**轉化成化合物**5b**之反應的完成(在該反應混合物內之製程中的對照物化合物4<1%)。使反應器之內容物冷卻至5±5°C，費時2小時，並經由GL Nutsche濾器過濾所獲得固體，繼而經二噁烷(50千克)清洗。以8±7 psig氮吹乾該濾餅，費時30分鐘，並藉HPLC而分析純度。
- 於45°C下在真空烘箱內將該經過濾固體乾燥至恆重，費時48小時。排出該化合物**5b**(65.8千克，實際產率110.6%)並藉¹H NMR及HPLC分析法而進行分析。¹H NMR(DMSO): δ 11.75(s, 1H)、7.88(dd, 1H)、7.32(m, 4H)、7.21(dd, 1H)。
- 步驟3. 3-(4-胺基苯基)-6-氟-7-(甲胺基)喹唑啉-2,4(1H, 3H)-二酮，化合物**5c**，之合成



- 將化合物**5b**(18千克，1.0當量)裝入該PP1-R2000(200升HP反應器)內，並經100±5psig氮加壓。經由常壓排氣管路自該反應器排出氮，然後打開冷凝器閥，接著在氫氣層下將二甲基亞碲(>99.7%，105千克)裝入反應器內。於22°C(19至25°C)下攪拌該反應器內容物，費時15分鐘，然後在該200

升HP反應器上抽出最大可獲得之真空並關閉所有閥。在確定的真空下將甲胺(在無水乙醇中33%重量%，37.2千克)裝入該200升HP反應器內，其裝填速率可維持內部溫度於 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下並於裝填期間可在該試劑溶液上維持氮氣壓。以二甲

5 基亞砷(5千克)沖洗該進料管路後，關閉該200升HP反應器冷凝器閥並將反應器內容物加熱至 $110\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。於 $110\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應器之內容物，費時至少5小時。經5小時又40分鐘後進行製程中之HPLC分析，顯示化合物**5b**之含量為0.09%，其表示反應完成(製程中之檢驗規格 $\leq 1\%$)。將該200

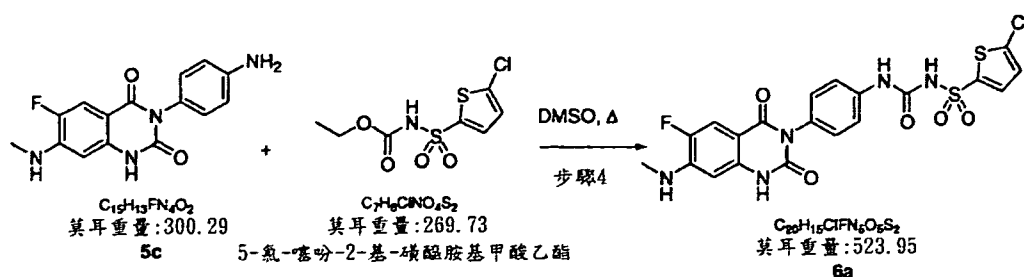
10 升HP反應器之內容物冷卻至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。在進行該200升反應器之冷卻時，關閉PP1-R1000反應器(2000升GL反應器)之所有閥並裝填製程過濾水(550千克)。以15分鐘將該200升HP反應器之內容物移至2000升GL反應器內，繼而以製程過濾水(50千克)沖洗該進料管路。於 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌該2000升GL反應

15 器之內容物，費時2小時。於真空下在配備Mel-Tuf 1149-12濾紙之PPF200 (GL nutsche濾器)上過濾所獲得之可過濾固體。排出濕濾餅並移入具有杜邦(Dupont)氟碳膜(Kind 100A)之預襯真空盤內。將特殊的烘箱用紙(KAVON 992)壓在含該濕化合物6之真空盤上並移至真空烘箱盤式乾燥器內。將

20 烘箱溫度設定於 55°C 並將化合物6乾燥至恆重，費時12小時。排出該產物**5c** (12.70千克，產率76.5%(預期產率為85至95%))。HPLC顯示98.96%純度，且 ^1H NMR確認化合物**5c**之結構。 ^1H NMR(DMSO)： δ 11.10(s, 1H)、7.36(d, 1H)、6.78(d, 2H)、6.75(m, 1H)、6.56(d, 2H)、6.20(d, 1H)、5.18(d,

2H)、2.76(d, 3H)。

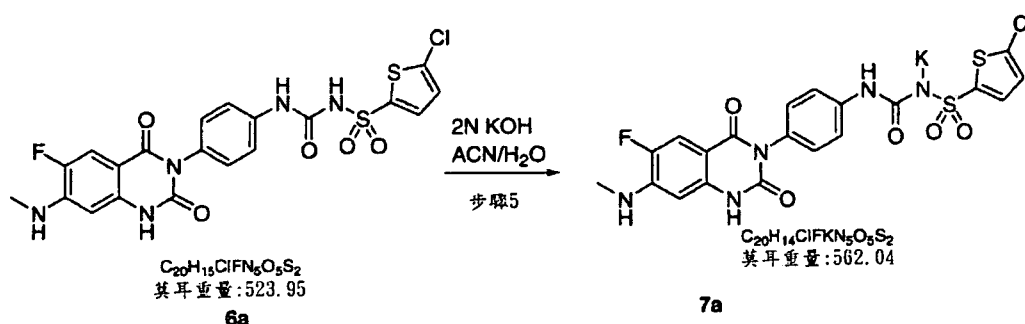
步驟4 5-氯-N-(4-(6-氯-7-(甲胺基)-2,4-二側氧-1,2-二氫噻唑啉-3(4H)-基)苯基胺甲醯基)噻吩-2-磺醯胺



- 5 將化合物**6** (20.7 千克, 1.0 當量)、5-氯噻吩-2-基磺醯基胺基甲酸乙酯(37.5 千克, 2.0 當量, > 95%)、二甲基亞碲(> 99%, 75 千克)裝入該 PP1-R2000 (200 升 HP 反應器內, 並攪拌 15 分鐘。在抽出最大可獲得之真空時, 於 65±5°C 下加熱該 200 升 HP 反應器(編號 PPI-R2000), 費時 15 小時。自該反應器取出
- 10 代表性試樣以進行 HPLC 分析, 製程中之 HPLC 顯示該反應混合物中之化合物**5c**殘留量 < 0.9%(就反應完成而言, 製程中之標準為化合物**6** < 1%)。將製程過濾水(650 千克)裝入該 800 升反應器(編號 PP5-R1000)內, 然後將 200 升 HP 內容物移至該 800 升反應器內並維持內部溫度在 25°C 以下。以二甲基
- 15 亞碲(15 千克)沖洗該 200 升 HP 反應器並移至該 800 升反應器內, 然後於 5±5°C 下攪拌 2 小時。在真空下經由濾器 PP-F2000 過濾所形成固體並加入 200 升 GL 反應器內, 然後以製程過濾水(60 千克)沖洗濾餅。取出該濕餅之代表性試樣進行 HPLC 分析, 其中該化合物**6a**之純度 < 95%(製程中之對照物
- 20 < 95%, 需要二氯甲烷濕磨)。將所有濕化合物**6a**、二氯甲烷(315 千克)裝入該 800 升 GL 反應器內並攪拌該等內容物,

費時3小時。於真空下經由與一片T515 LF TYPAR濾紙排成一列之GL nutsche濾器過濾該固體。以二氯甲烷(50千克)清洗該濾餅並以 8 ± 7 psig氮吹乾該濾餅，費時15分鐘。將該濾餅移入具有杜邦氟碳膜(kind 100A)之預襯真空盤內，然後移入設定於 60°C 下之真空烘箱盤式乾燥機內，費時12小時。經HPLC離析該乾燥化合物**6a** (33.6千克，93%產率)，其純度為93.5%且含4.3%磺醯胺。 ^1H NMR確認化合物**7**之結構。 ^1H NMR(DMSO): δ 11.20(s, 1H)、9.15(s, 1H)、7.68(d, 1H)、7.42(d, 2H)、7.36(d, 1H)、7.26(m, 1H)、7.16(d, 2H)、6.78(m, 1H)、6.24(d, 1H)、2.78(d, 3H)。

步驟5. (5-氯噻吩-2-基磺醯基)(4-(6-氟-7-(甲胺基)-2,4-二側氧-1,2-二氫喹唑啉-3(4H)-基)苯基胺甲磺基)胺化鉀，**7a**



將乙腈(134千克)、WFI品質水(156千克)裝入該800升GL反應器(編號PP5-R1000)內，並攪拌該內容物，費時5分鐘。然後添加化合物**6a** (33.6千克，1.0當量)於其中，此時該反應混合物為懸浮液。將氫氧化鉀(4.14千克，1.15當量， $>85\%$)之水溶液(WFI水，35千克)裝入該懸浮液內，其裝填速率可維持內部溫度在 30°C 以下，以WFI品質水(2千克)沖洗裝填管路，繼而將該800升GL反應器內容物加熱至 50 ± 5

°C，費時一小時，然後經袋式濾器熱過濾該等內容物，接著經由7濾筒0.2微米拋光濾器過濾以清潔HDPE筒。在該過濾法進行中維持該熱過濾系統，因此物質不會自該溶液離開。將該800升GL反應器套管加熱至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，然後進行反應器沖洗。以乙腈(8.5千克)及WFI品質水(10千克)之預混溶液沖洗該800升GL反應器，並經由該濾器系統以7a熱過濾化合物進入該等筒內。使用該加壓容器，先後以WFI品質水(20千克)及丙酮(20千克)沖洗該800升GL反應器，然後經氮(3+2 psig)吹乾。關閉該800GL反應器底閥並抽出20+10英寸Hg之真空，然後驟減該真空並將該等筒之內容物(標記為7a熱過濾化合物)裝入反應器內。將該800升GL反應器(編號PP5-R1000)內容物冷卻至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，然後使用拋光濾器(PP-PF09)，將甲醇(373千克， $> 99\%$)裝入該反應器內，並維持內部溫度在 30°C 以下。將該800GL反應器(編號PP5-R1000)之內容物冷卻至 $15\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，繼而於該溫度下攪拌該等內容物，費時12小時。期間經由乾淨的濾器裝置(PP-F1000)過濾而進入乾淨的200升GL接受器(PPR-04)內，繼而加壓該反應器，在該濾器／接受器上抽出20+10英寸Hg真空，並過濾該等內容物。以甲醇(30千克)清洗濾餅並經8+7 psig氮吹乾，費時10分鐘。將該真空烘箱盤式乾燥器之溫度設定於 80°C ，然後裝載7a濕濾餅。將該濕濾餅移入具有杜邦氟碳膜(Kind 100A)之預襯真空盤內，並將特殊烘箱用紙(Kavon Mel Tuf紙)壓在含有該產物濕7a之真空盤上並移至該真空烘箱盤式乾燥器內。將該烘箱溫度設定

於80°C，並將濕7a乾燥至恆重(恆重之定義為間隔至少一小時之盤讀數具有在+50克內之相同重量)。分析該代表性試樣之殘餘溶劑(API之殘餘溶劑檢驗規格)且其符合該等檢驗規格。在一盤WFI品質水的存在下，使該最終API經水(5至6%)平衡，費時12小時，然後徹底轉動並使其再靜置12小時，最後進行KF分析(5.5%水含量)。將該7-鉀(21.80千克，60.6%產率)移至雙強力塑料袋內並貯存在二次污染中。進行HPLC分析，顯示7a之純度為99.7%，且¹H NMR確認該7a之結構。¹H NMR(DMSO)：δ 11.14(s, 1H)、8.60(s, 1H)、7.48(m, 2H)、7.35(d, 1H)、7.22(d, 1H)、6.95(m, 3H)、6.75(m, 1H)、6.22(d, 1H)、2.78(d, 3H)。

實例5：藥理分析

根據本發明之各該化合物的藥理活性係藉以下活體外分析而測定：

15 I. 經ADP媒介之血小板凝集的活體外抑制作用

1.

在96井微量滴定分析(一般而言，見Jantzen, H.M.等人(1999)在Thromb. Hemost. 81: 111-117中所述之程序)或使用富含人類血小板之血漿(PRP)或人類經洗滌的血小板之標準光析管光透射凝集度測定法中，評估根據本發明該化合物對經ADP誘發之人類血小板凝集的影響。

就用於凝集分析之富含人類血小板的血漿製劑而言，將得自健康的無藥物志願者之靜脈血液收集在0.38%檸檬酸鈉(0.013M，最終pH 7.0)內。於室溫下，藉以160×g進行

全血之離心處理，費時20分鐘而製成富含血小板之血漿 (PRP)。移除PRP層，移至新試管內，且若必要，使用血小板不足之血漿 (PPP) 調整血小板計數以獲得 $\sim 3 \times 10^8$ 個血小板／毫升之血小板濃度。PPP係藉以800×g進行其餘血試樣 (移除PRP後) 之離心處理，費時20分鐘而製成。可接著在96井盤或標準光析管凝集度測定法中使用該PRP製劑以進行凝集分析。

就經洗滌之血小板製劑而言，將得自健康的無藥物志願者之靜脈血液收集在含 PGI_2 (1.25毫升含最終濃度0.2微莫耳濃度(μM) PGI_2 之ACD； PGI_2 係得自Sigma, St. Louis, Mo.) ACD (85毫莫耳濃度(mM)檸檬酸鈉、111mM葡萄糖、71.4mM檸檬酸)內。富含血小板之血漿 (PRP) 係於室溫下以160×g進行離心處理，費時20分鐘而製成。可藉以730g離心處理PRP，費時10分鐘，並使該血小板顆粒懸浮在含有1單位／毫升(U/ml)腺苷三磷酸雙磷酸酶(V等級，Sigma, St. Louis, Mo.) 之CGS (13mM檸檬酸鈉、30mM葡萄糖，120mM NaCl；2毫升CGS／10毫升原有血液量)內。於37°C下培育15分鐘後，藉以730g進行離心處理，費時10分鐘而收集該等血小板，並以 3×10^8 個血小板／毫升之濃度懸浮在含有0.1%牛血清白蛋白、1mM CaCl_2 及1mM MgCl_2 之希波斯-泰羅德氏緩衝劑(Hepes-Tyrode's buffer)(10mM hepes, 138mM NaCl, 5.5mM葡萄糖，2.9mM KCl, 12mM NaHCO_3 , pH 7.4)中。於37°C下維持該血小板懸浮液，費時>45分鐘，然後用於凝集分析。

2.

就光析管光透射凝集分析而言，在96井V底盤(該光析管內之最終DMSO濃度為0.6%)內之100% DMSO中製成試驗化合物的連續稀釋液(1:3)。使該試驗化合物(在DMSO中之3微升連續稀釋液)經PRP預培育30至45秒，然後開始凝集反應，其係於37°C下添加促效劑(5或10 μ M ADP)至490微升PRP內而在ChronoLog凝集度測定計中進行。在某些情況下，係於37°C下使用490微升經洗滌之血小板(如前述所製成)進行光透射凝集度測定，並藉添加5 μ M ADP及0.5毫克／毫升人類血纖維蛋白原(American Diagnostics, Inc., Greenwich, Conn.)而起發凝集作用。記錄該凝集反應，費時~5分鐘，並藉與於5分鐘該分析期間發生之最大凝聚作用比較，於基線之凝集程度的差異而測定最大凝集程度。比較在抑制劑存在下所發現之最大凝集作用與無抑制劑所發現之抑制作用而計算凝集作用之抑制作用。藉非線性回歸分析，利用Prism軟體(GraphPad, San Diego, CA)而導出IC₅₀。

3.

亦在96井平底微量滴定盤內使用微量滴定盤搖動器及微量滴定盤讀數器以類似Frantantoni等人在Am. J. Clin. Pathol. 94, 613 (1990)中所述的程序測定ADP依存性凝集之抑制作用。於室溫下進行所有步驟。就使用富含血小板之血漿的96井盤凝集而言，0.2毫升／井之總反應量包括180微升PRP(~3 $\times$ 10⁸個血小板／毫升，見上文)、6微升之試驗化合物在20% DMSO中之連續稀釋液或緩衝劑(就對照井而

言)，及10微升20X ADP促效劑溶液(100 μ M)。然後於450奈米下，使用可得到0分鐘讀數之微量滴定盤讀數器(Softmax, Molecular Devices, Menlo Park, Calif.)以測定該等試樣之OD。在微量滴定盤搖動器上攪拌該盤，費時5分鐘，並在該盤讀數器中獲得該5分鐘讀數。自與t=0分鐘比較之於t=5分鐘在450奈米下OD之降低計算凝集作用且以改正該等未凝集對照試樣中之變化後該等ADP對照物試樣之降低值%表示。IC₅₀係藉非線性回歸分析而導出。

就使用經洗滌之血小板的96井盤凝集而言，該0.2毫升／井之總反應量包括在希波斯-泰羅德氏緩衝劑／0.1% BSA中之 4.5×10^7 個經腺苷三磷酸雙磷酸酶洗滌之血小板、0.5毫克／毫升人類血纖維蛋白原(American Diagnostica, Inc., Greenwich, Conn.)、試驗化合物在0.6% DMSO中之連續稀釋液(就對照井而言，係為緩衝劑)。於室溫下預培育~5分鐘後，添加ADP以達2 μ M之最終濃度，其可誘發次最大凝集作用。添加緩衝劑(而非ADP)至一組對照井(ADP-對照組)內。然後於450奈米下使用可得到該0分鐘讀數之微量滴定盤讀數器(Softmax, Molecular Devices, Menlo Park, Calif.)以測定該等試樣之OD。然後在微量滴定盤搖動器上攪拌該盤，費時5分鐘，並在該盤讀數器中獲得該5分鐘讀數。自與t=0分鐘比較之於t=5分鐘在450奈米下OD之降低計算凝集作用且以改正該等未凝集對照試樣中之變化後該等ADP對照物試樣之降低值%表示。IC₅₀係藉非線性回歸分析而導出。

II. [³H]2-MeS-ADP與血小板結合之抑制作用

1. 使用放射性配位體結合性分析以測定適合物分子抑制

[³H]2-MeS-ADP與血小板上之P2Y₁₂受體結合之能力

使用該分析可測定此等化合物之有關於
 5 [³H]2-MeS-ADP與全血小板結合之抑制效力。於下文II(3)
 中所述之條件下，[³H]2-MeS-ADP之結合作用僅係得自該配
 位體與P2Y₁₂受體之交互作用，其原因為在本分析中所測得
 之全有特定結合作用係與P2Y₁₂拮抗劑競爭(亦即藉與過量
 P2Y₁₂拮抗劑競爭而使該特定結合作用減至背景值，且當
 10 P2Y₁拮抗劑係經該血小板製劑預培育時，並無結合作用之
 競爭性)。[³H]2-MeS-ADP結合作用實驗通常係使用經由標
 準程序於醫院血庫所收集之過期人類血小板而進行。經腺
 苷三磷酸雙磷酸酶洗滌之過期血小板之製法如下(除非另
 有指定，所有步驟係於室溫下進行)：

15 以1容積之CGS稀釋過期的血小板懸浮液並以1900×g
 藉離心處理，費時45分鐘而使血小板粒化。以3至6×10⁹個
 血小板／毫升之速率使血小板顆粒再懸浮於含1單位／毫
 升腺苷三磷酸雙磷酸酶(V級，Sigma, St. Louis, Mo.)之CGS
 中，並於37℃下培育15分鐘。以730×g離心處理20分鐘後，
 20 以6.66×10⁸個血小板／毫升之濃度使該等顆粒再懸浮於含
 0.1% BSA(Sigma, St. Louis, Mo.)之希波斯-泰羅德氏緩衝劑
 內。該等血小板靜止>45分鐘後進行結合性實驗。

2.

或者，使用除了血小板係以6.66×10⁸個血小板／密耳

(mil)之濃度再懸浮於含0.1% BSA (Sigma, St. Louis, Mo.)之希波斯-泰羅德氏緩衝劑內不同外，如第 I 節(經ADP媒介之血小板凝集的活體外抑制作用)中所述方法製成之新的人類血小板進行結合性實驗。使用新及過時的血小板可獲得類似的結果。

3.

使用氙效能之促效劑配位體 [^3H]2-MeS-ADP (Jantzen, H. M.等人(1999) *Thromb. Hemost.* 81: 111-117)之血小板ADP受體結合性分析(ARB)業經修飾成該96井微量滴定盤格式。在0.2毫升具有0.1% BSA及0.6% DMSO之希波斯-泰羅德氏緩衝劑之分析量中，係在96井平底微量滴定盤內使 1×10^8 個經腺苷三磷酸雙磷酸酶洗滌之血小板經試驗化合物之連續稀釋液預培育，費時5分鐘，然後添加1毫微莫耳濃度(nM)[^3H]2-MeS-ADP([^3H]2-甲基硫腺苷-5'-二磷酸，銨鹽；比活性20至50居里(Ci)/毫莫耳，其係藉習用合成法而得自Amersham Life Science, Inc., Arlington Heights, Ill.,或NEN Life Science Products, Boston, Mass.)。在無試驗化合物存在下測定總結合性。用於非特定結合性之試樣可含有 10^{-6}M 未經標記之2-MeS-ADP(RBI, Natick, Mass.)。於室溫下培育15分鐘後，藉快速過濾而分離未結合之放射性配位體且使用96井細胞採集器(Minidics 96, Skatron Instruments Sterling, Va.)及 8×12 GF/C玻璃纖維濾墊(Printed Filtermat A, for 1450 Microbeta, Wallac Inc., Gaithersburg, Md.)以冷(4至 8°C)結合性清洗緩衝劑(10 mM Hepes pH7.4, 138mM NaCl)

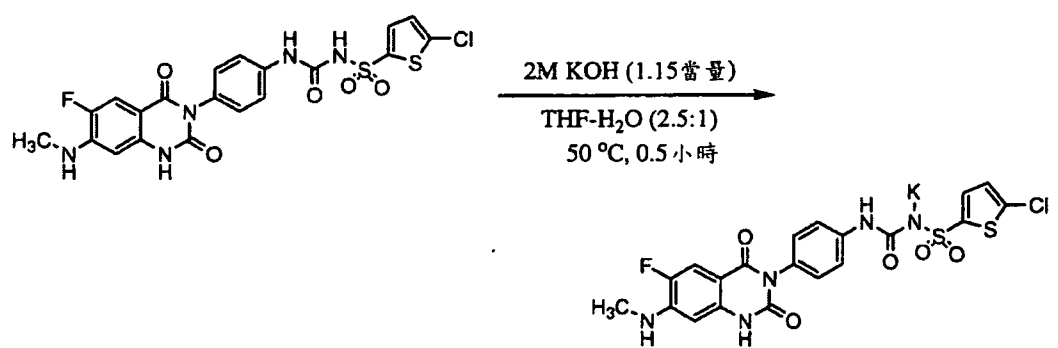
清洗兩次。以閃爍計數器 (Microbeta 1450, Wallac Inc, Gaithersburg, Md.)測定該等濾墊上之血小板結合放射性。藉自總結合性減掉非特定結合性而測定特定結合性，且在試驗化合物存在下之特定結合性係以在無試驗化合物稀釋液存在下之特定結合性%表示。Ic₅₀係藉非線性回歸分析而導出。

在下表中，該PRP分析中之活性提供如下：+++，IC₅₀ < 10μM；++，10μM < IC₅₀ < 30μM。該ARB中之活性係如下提供：+++，IC₅₀ < 0.05μM；++，0.05μM < IC₅₀ < 0.5μM。

10 表5：

實例號數	ARB結合性	PRP活性
實例2	+++	+++
實例3	++	++

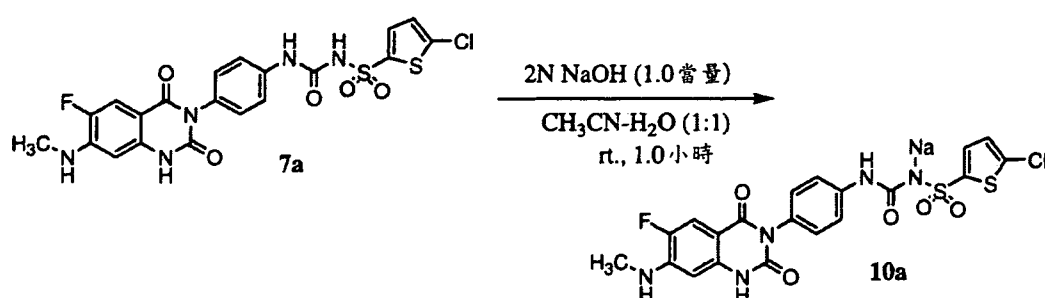
實例6：[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽(9a)之合成(非晶形式)



使該游離態酸，磺醯脲(7.0克，13.365毫莫耳)懸浮在THF／H₂O (55：22毫升，約2.5：1)內，並以約5分鐘經2M

KOH(7.70毫升，15.40毫莫耳，1.15當量)一滴滴地處理。直到添加完成時，形成透明溶液。但是不久後(<5分鐘)，固體沉澱且反應混合物變成厚懸浮液。在油浴中將該懸浮液加熱至50°C，並保持所形成透明黏性淺褐色溶液，費時0.5
 5 小時。藉將其冷卻室溫，該標題化合物沉澱。以i-PrOH(250毫升，3×原有反應物體積)稀釋該混合物，於室溫下攪拌3小時，然後經由布赫納漏斗過濾以得到如無色固體之該標題化合物。於80°C下使其在真空烘箱內乾燥以得到7.20克(96%)非晶形固體。MS(負掃描)：521.7；523.7。

10 實例7：該磺醯脲(7a)轉化成其鈉鹽(10a)之方法



使1-(5-氯噻吩-2-基磺醯基)-3-(4-(6-氟-7-(甲胺基)-2,4-二側氧-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)苯基)脲(3.0克，5.728毫莫耳)7a懸浮在CH₃CN/H₂O (1：1；70毫升)中並在約15分鐘
 15 內經2N NaOH (2.90毫升，5.80毫莫耳)一滴滴地處理，形成透明溶液。攪拌1.0小時後，將該淺褐色溶液凍乾以得到如非晶形固體10a之粗產物。MS(負掃描)：522.0；524.0。

實例8：非晶形式之該鉀鹽的製法

使鈉鹽10b懸浮在異丙醇(100毫升)中並回流約45分
 20 鐘，然後進行熱過濾以得到黃褐色固體，經HPLC分析，其

主要為標題化合物。使該黃褐色固體懸浮在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{EtOH}$ (1:2)(100毫升)中並回流45分鐘，然後熱過濾以得到2.54克如黃褐色固體之該標題化合物(藉分析性HPLC(長柱)分析，純度為99.6887%)。以EtOH稀釋該濾液直到ACN:EtOH之比率成為(1:3)為止，然後於室溫下靜置一夜，當該標題化合物沉澱時，可得到210毫克該標題化合物(藉分析性HPLC(長柱)分析，純度為99.6685%)。

實例9：藉再結晶反應而製備多晶形式A之鉀鹽

再結晶：可以自MeOH或MeOH/EtOH再晶化該粗產物，其係首先藉加熱至回流以溶解，然後冷卻室溫以沉澱。

自MeOH進行再結晶：使1.0克該鉀鹽懸浮在MeOH (150毫升)中並加熱至回流，費時0.5小時以形成幾乎透明之溶液。然後經由布赫納而熱過濾。於室溫下一旦靜置時，該透明濾液可沉積無色固體。將其攪拌一夜，然後經由布赫納漏斗過濾而收集。以EtOH(2×4.0毫升)沖洗該固體產物並於80°C下在真空烘箱內乾燥，費時20小時以得到740毫克無色固體。一旦濃縮至原有體積之約三分之一時，該母液可得到更多標題化合物。

自EtOH/MeOH再晶化：使1.0克該鉀鹽懸浮在溶劑混合物，EtOH/MeOH (1:3)(200毫升)中，並加熱至回流，費時0.5小時以得到幾乎透明之溶液。然後使其經由布赫納漏斗而熱過濾。於室溫下一旦靜置時，該透明濾液可沉積無色固體。經由布赫納漏斗過濾而收集該固體。以EtOH沖洗該固體產物並於80°C下在真空烘箱內乾燥，費時20小時以

得到無色固體。一旦濃縮至原有體積之約三分之一，該母液可產生更多標題化合物。

實例10：藉再結晶反應而製備多晶形式B之鉀鹽

再結晶：該粗產物可以自EtOH/H₂O(91:9)或小體積之
5 MeOH再晶化，其係藉首先加熱至回流以溶解，然後冷卻至室溫以沉澱。

自EtOH/H₂O再晶化：使1.0克該鉀鹽懸浮在EtOH(190
毫升)內並加熱至回流。一滴滴添加H₂O(18.0毫升)至該厚懸
浮液以得到透明無色溶液。經由布赫納漏斗過濾而收集該
10 固體，並經EtOH(2×4.0毫升)沖洗。於80°C下使其在真空烘箱內乾燥，費時20小時以得到650毫克無色固體。一旦濃縮至原有體積之約三分之一，該母液可得到更多標題化合物。

自小體積之MeOH進行大規模再結晶反應：使6.6克該
鉀鹽懸浮在MeOH(30毫升)中並加熱至回流，費時5小時，
15 該固體並未完全溶解在少量甲醇中。冷卻後，過濾該固體並經iPrOH沖洗。於80°C下使其在真空烘箱內乾燥，費時20小時以得到6.2克被稱為形式B之無色固體。

為了更清楚瞭解，雖然藉闡明及實例之部份詳述前述
本發明，熟悉本項技藝者可知只要不違背附加申請專利範
20 圍可以實踐特定變化及修飾。此外，文中提供之各參考資料之全文在此併入本案以為參考資料，其併入程度如同各參考資料個別併入本文以為參考資料般。

【圖式簡單說明】

第1圖係提供[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫

-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀及／或鈉鹽。

第2a圖係表示結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的X射線繞射圖(XRPD)。第2b圖係表示結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物之可顯示波峰訊息的XRPD。

第3a圖係表示結晶狀固體形式B之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽的XRPD。第3b圖係表示結晶狀固體形式B之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽之可顯示波峰訊息的XRPD。

第4圖係表示非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽的XRPD。

第5圖係表示結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的傅立葉(Fourier)-變換紅外線光譜(FT-IR)。

第6圖係表示結晶狀固體形式B之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的傅立葉(Fourier)-變換紅外線

(FT-IR)。

第7圖係表示非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽的FT-IR。

5 第8圖係表示結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的¹H-NMR。

第9圖係表示結晶狀固體形式B之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽的¹H-NMR。
10

第10圖係表示非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽的¹H-NMR。

第11圖係提供結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的重量蒸氣吸附(GVS)資料。
15

第12a圖係提供結晶狀固體形式B之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的重量蒸氣吸附(GVS)資料。於該
20 GVS實驗完成後回收該試樣並經XRPD再檢查。結果(第12b圖)表示在該GVS實驗之過程中並未發生相變。於約 $5.4^{\circ} 2\theta$ 之波峰的密度之變化為較佳定向效應。

第13圖係提供非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯

脲鈉鹽的重量蒸氣吸附(GVS)資料。

第14圖係提供結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的差示掃描式量熱法(DSC)資料。

5 第15圖係提供結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽二水合物的TGA資料。

第16圖係提供結晶狀固體形式B之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-
10 基-磺醯脲鉀鹽的DSC資料。

第17圖係提供結晶狀固體形式B之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽的TGA資料。

第18圖係提供非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二
15 側氧-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽的DSC資料。

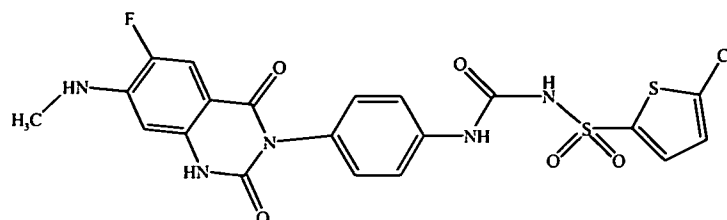
第19圖係提供非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽的TGA資料。

20 【主要元件符號說明】

(無)

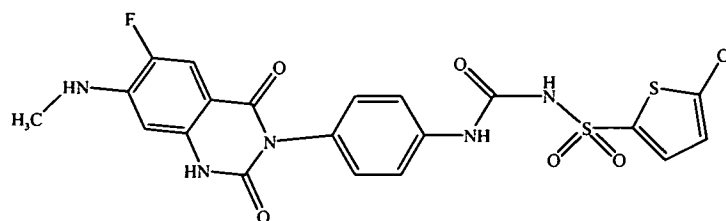
十、申請專利範圍：

1. 一種具有下式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲化合物：

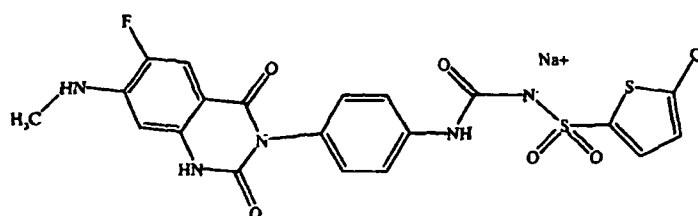


或其藥學上可接受的鹽或水合物。

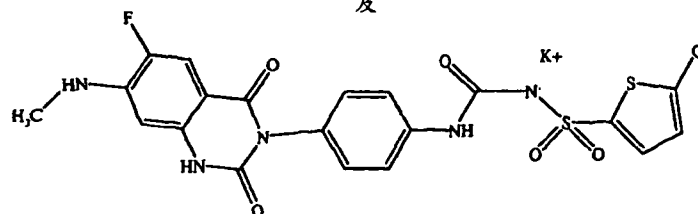
2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有下式：



3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該藥學上可接受的鹽或水合物係選自以下所組成之群組：

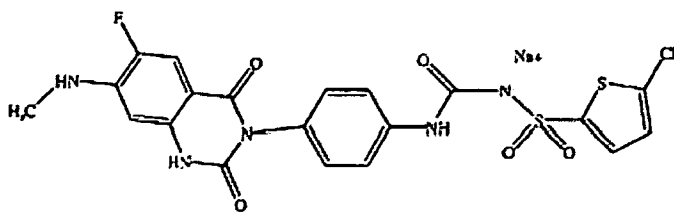


及



4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係呈經離析並經純化形式。
5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為具有下式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑

啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽：



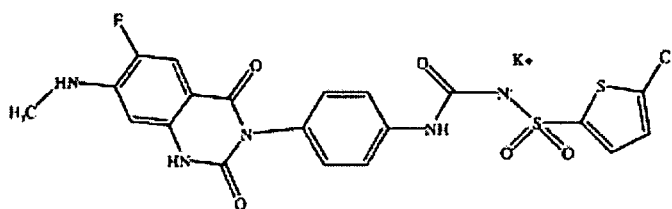
6. 如申請專利範圍第5項之化合物，其具有非晶形形式，且可得到以下特性中至少一種：
 - (i) 實質上根據第7圖之紅外線光譜；
 - (ii) 實質上根據第4圖之X射線粉末繞射圖案；及
 - (iii) 實質上根據第18圖之DSC掃描圖。
7. 如申請專利範圍第6項之化合物，其係呈經離析且經純化形式。
8. 如申請專利範圍第5項之化合物，其具有非晶形形式，且其特徵為具有含有吸收峰於約3560、1711、1632、1556、1512、1445、1407、1375、1309、1280、1227、1133、1092、1032、987、905、781、770及691厘米⁻¹之紅外線光譜。
9. 如申請專利範圍第5項之化合物，其具有非晶形形式，且可得到實質上根據第4圖之X射線粉末繞射圖案。
10. 如申請專利範圍第5項之化合物，其具有非晶形形式，且其特徵為具有含有寬波峰實質上介於約15與約30°2θ間之X射線粉末繞射圖案。
11. 如申請專利範圍第5項之化合物，其具有非晶形形式，且係藉以下步驟中至少一種而獲得：
 - (i) 在至少一種選自由異丙醇、乙腈、乙醇及其等

之組合所組成之群組的溶劑中加熱[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽；並於自約50°C至-10°C之溫度下進行結晶反應；

(ii) 自至少一種選自由異丙醇、乙腈、乙醇及其等之組合所組成之群組的溶劑晶化[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽；及

(iii) 在高濕度下加熱[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽。

12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為具有下式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽：



13. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式A，且其特徵為具有以下中至少一種：

- (i) 實質上根據第5圖之紅外線光譜；
- (ii) 實質上根據第2圖之X射線粉末繞射圖案；及
- (iii) 實質上根據第14圖之DSC掃描圖。

14. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式A，且其特徵為具有實質上根據第5圖之紅外線光譜。

15. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式A，且其特徵為具有以下中至少一種：

(i) 含有吸收峰於約3559、3389、3324、1698、1623、1563、1510、1448、1431、1403、1383、1308、1269、1206、1174、1123、1091、1072、1030、987、939、909、871、842、787、780、769、747、718、701、690及667厘米⁻¹之紅外線光譜；

(ii) 含有波峰於約9.5及約25.5°2θ之X射線粉末繞射圖案；及

(iii) 於約246°C之DSC最高吸熱峰。

16. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式A，且其特徵為具有含有吸收峰於約3559、3389、3324、1698、1623、1563、1510、1448、1431、1403、1383、1308、1269、1206、1174、1123、1091、1072、1030、987、939、909、871、842、787、780、769、747、718、701、690及667厘米⁻¹之紅外線光譜。

17. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式A，且其特徵為具有含有波峰於約3389厘米⁻¹及約1698厘米⁻¹之紅外線光譜。

18. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式A，且其特徵為具有含有波峰於約9.5及約25.5°2θ之X射線粉末繞射圖案。

19. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式A，且其特徵為具有含有波峰於約9.5及約25.5°2θ之

X射線粉末繞射圖案及含有至少一個選自約 3389厘米^{-1} 及約 1698厘米^{-1} 之波峰的紅外線光譜。

20. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式A，且其特徵為具有於約 246°C 之DSC最大吸熱峰。

21. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式B，且其特徵為具有以下中至少一種：

(i) 實質上根據第6圖之紅外線光譜；

(ii) 實質上根據第3圖之X射線粉末繞射圖案；及

(iii) 實質上根據第16圖之DSC掃描圖。

22. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式B，且其特徵為具有實質上根據第6圖之紅外線光譜。

23. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式B，且其特徵為具有以下中至少一種：

(i) 含有吸收峰於約 3584 、 3327 、 3189 、 2935 、 2257 、 2067 、 1979 、 1903 、 1703 、 1654 、 1630 、 1590 、 1557 、 1512 、 1444 、 1429 、 1406 、 1375 、 1317 、 1346 、 1317 、 1288 、 1276 、 1243 、 1217 、 1182 、 1133 、 1182 、 1133 、 1093 、 1072 、 1033 、 987 、 943 、 907 、 883 、 845 、 831 、 805 、 776 、 727 、 694 及 674厘米^{-1} 之紅外線光譜；

(ii) 含有波峰於約 $20.3^{\circ}2\theta$ 及約 $25.1^{\circ}2\theta$ 之X射線粉末繞射圖案；及

(iii) 於約 293°C 之DSC最高吸熱峰。

24. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式B，且其特徵為具有含有吸收峰於約 3584 、 3327 、

3189、2935、2257、2067、1979、1903、1703、1654、1630、1590、1557、1512、1444、1429、1406、1375、1317、1346、1317、1288、1276、1243、1217、1182、1133、1182、1133、1093、1072、1033、987、943、907、883、845、831、805、776、727、694及674厘米⁻¹之紅外線光譜。

25. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式B，且其特徵為具有含有波峰於約3327厘米⁻¹及約1630厘米⁻¹之紅外線光譜。

26. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式B，且其特徵為具有含有波峰於約20.3°2θ及約25.1°2θ的X射線粉末繞射圖案。

27. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式B，且其特徵為具有含有波峰於約20.3°2θ及約25.1°2θ的X射線粉末繞射圖案及含有至少一個選自約3327厘米⁻¹及約1630厘米⁻¹之波峰的紅外線光譜。

28. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式B，且其特徵為具有於約293°C之DSC最高吸熱峰。

29. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式A，且其係藉以下步驟中至少一種而獲得：

(i) 在至少一種選自由乙醇、甲醇，及其等之組合所組成之群組的溶劑中晶化[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽並乾燥，以致使該結晶含有少量溶劑；及

(ii) 在至少一種選自由乙醇、甲醇，及其等之組合所組成之群組的溶劑中加熱[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽；於自約50°C至-10°C之溫度下進行結晶反應並乾燥直到該等結晶含有至少約0.05%溶劑為止。

30. 如申請專利範圍第12項之化合物，其係呈結晶狀固體形式B，且其係藉以下步驟中至少一種而獲得：

(i) 自乙醇及水之溶劑組合中加熱[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，於自約50°C至-10°C之溫度下進行結晶反應並乾燥直到該等結晶含有小於0.05%溶劑為止；及

(ii) 自乙醇及水之溶劑組合晶化[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，並乾燥以致使該結晶含有小於0.05%溶劑。

31. 如申請專利範圍第13或21項之化合物，其係呈經離析且經純化形式。

32. 一種藥學組成物，其包含治療上有效量之如申請專利範圍第1項之化合物，及藥學上可接受媒劑或載劑。

33. 如申請專利範圍第32項之藥學組成物，其中該組成物中之化合物或其藥學上可接受的鹽或水合物係呈至少一種固體形式。

34. 如申請專利範圍第32項之藥學組成物，其中該固體形式

- 係選自由[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽形式A、[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽形式B，及[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽該非晶形式所組成之群組。
35. 如申請專利範圍第34項之藥學組成物，其中該組成物包含治療上有效量之形式A化合物。
36. 如申請專利範圍第32項之藥學組成物，其中[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽形式A、[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽形式B，及[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽該非晶形式中至少一種係以治療上有效量存在。
37. 如申請專利範圍第34或36項之藥學組成物，其中該組成物係選自由固體口服組成物、錠劑、膠囊，及用於吸入之乾散劑所組成之群組。
38. 如申請專利範圍第37項之藥學組成物，其中該固體口服組成物為錠劑或膠囊。
39. 如申請專利範圍第32項之藥學組成物，其中該治療上有效量為能有效抑制哺乳動物之血小板凝集的量。

40. 如申請專利範圍第39項之藥學組成物，其中該血小板凝集為血小板ADP-依存性凝集。
41. 如申請專利範圍第40項之藥學組成物，其中該哺乳動物為人。
42. 如申請專利範圍第32項之藥學組成物，其中該化合物為與血小板ADP受體結合之 $[^3\text{H}]2\text{-MeS-ADP}$ 的有效抑制劑。
43. 如申請專利範圍第32項之藥學組成物，其中該組成物為固體口服組成物。
44. 如申請專利範圍第32項之藥學組成物，其中該組成物為錠劑或膠囊。
45. 如申請專利範圍第32項之藥學組成物，其中該組成物為氣溶膠或用於吸入之乾散劑。
46. 如申請專利範圍第32項之藥學組成物，其中該組成物係呈適合用於靜脈內投藥之形式。
47. 一種藥學組成物，其包含治療上有效量之如申請專利範圍第1項的化合物，及另一種治療劑。
48. 如申請專利範圍第47項之藥學組成物，其中該另一種治療劑可用以治療選自以下所組成之群組之疾病或病症：血栓形成、急性心肌梗塞、不穩定型心絞痛、慢性穩定型心絞痛、暫時性腦缺血、中風、末梢血管疾病、子癇先症／子癇、深部靜脈血栓、栓塞、播散性血管內凝固及血栓形成的血小板缺乏紫斑症、在侵入性程序之血管造形術、頸動脈內膜切除術、CABG(冠狀動脈繞道)

手術後、血管移植手術、血管支架置換及血管內裝置之插入、人工彌補術，及與基因特質或癌有關之高凝固性血液狀態後所產生之血栓形成性及再狹窄性併發症。

49. 一種製備結晶狀固體形式A之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽的方法，其包括以下步驟中至少一種：

(i) 自至少一種選自由乙醇、甲醇，及其等之組合所組成之群組的溶劑晶化[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽並乾燥，以致使該結晶含有少量溶劑；及

(ii) 在至少一種選自由乙醇、甲醇，及其等之組合所組成之群組的溶劑中加熱[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽；於自約50°C至-10°C之溫度下進行結晶反應並乾燥直到該等結晶含有至少約0.05%溶劑為止。

50. 一種製備結晶狀固體形式B之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽的方法，其包括以下步驟中至少一種：

(i) 在乙醇及水之溶劑組合中加熱[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，於自約50°C至-10°C之溫度下進行結晶反應並乾燥直到該等結晶含有小於0.05%溶劑為止；及

(ii) 自乙醇及水之溶劑組合晶化[4-(6-氟-7-甲胺基

-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鉀鹽，並乾燥以致使該結晶含有小於0.05%溶劑。

51. 一種製備非晶形形式之[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽的方法，其包括以下步驟中至少一種：

(i) 在至少一種選自由異丙醇、乙腈、乙醇及其等之組合所組成之群組的溶劑中加熱[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽；並於自約50°C至-10°C之溫度下進行結晶反應；

(ii) 自至少一種選自由異丙醇、乙腈、乙醇及其等之組合所組成之群組的溶劑晶化[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽；及

(iii) 在高濕度下加熱[4-(6-氟-7-甲胺基-2,4-二側氧-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-苯基]-5-氯-噻吩-2-基-磺醯脲鈉鹽。

52. 一種如申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受鹽於製造一藥物之用途，該藥物係用於預防或治療哺乳動物之血栓形成及與血栓形成有關之病症。

53. 如申請專利範圍第52項之用途，其中該藥物係以口服、非經腸道或局部投予。

54. 如申請專利範圍第52項之用途，其中該藥物係與另一種

治療劑一起投予。

55. 如申請專利範圍第54項之用途，其中該患者為人。

56. 如申請專利範圍第54項之用途，其中該另一種治療劑可用以治療選自以下所組成之群組之疾病或病症：急性心肌梗塞、不穩定型心絞痛、慢性穩定型心絞痛、c暫時性腦缺血、中風、末梢血管疾病、子癇先症／子癇、深部靜脈血栓、栓塞、播散性血管內凝固及血栓形成的血小板缺乏紫斑症、在侵入性程序之血管造形術、頸動脈內膜切除術、CABG(冠狀動脈繞道)手術後、血管移植手術、血管支架置換及血管內裝置之插入、人工彌補術，及與基因特質或癌有關之高凝固性血液狀態後所產生之血栓形成性及再狹窄性併發症。

57. 如申請專利範圍第54項之用途，其中該藥物係與另一種治療劑一起投予，該另一種治療劑係選自以下所組成之群組：抗血小板化合物、抗凝血劑、纖維蛋白分解劑、消炎化合物、降膽固醇劑、質子泵抑制劑、降血壓劑、5-羥基色胺阻斷劑，及硝酸鹽(亦即硝基甘油)。

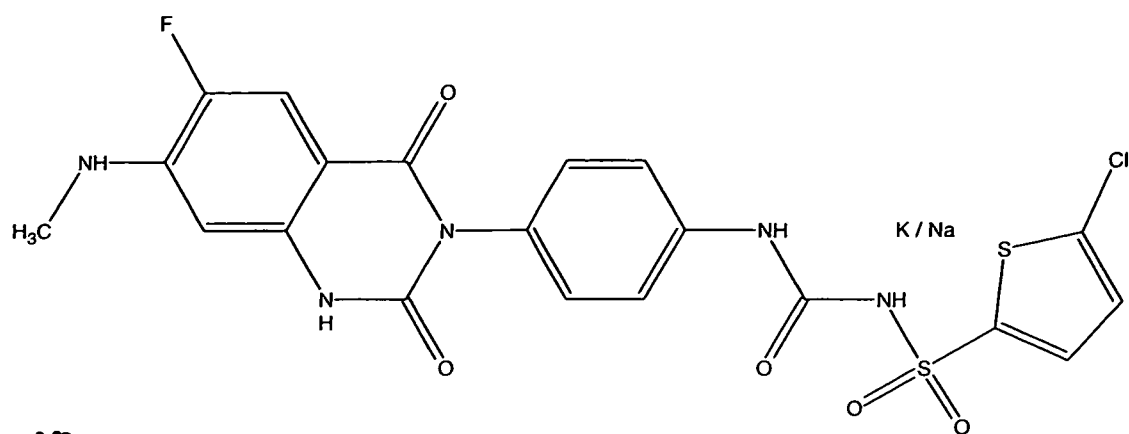
58. 如申請專利範圍第57項之用途，其中該另一種治療劑為選自以下所組成之群組之抗血小板化合物：GPIIB-IIIa拮抗劑、阿斯匹靈、磷酸二酯酶III抑制劑及類前列凝素(thromboxane)A₂受體拮抗劑。

59. 如申請專利範圍第57項之用途，其中該另一種治療劑為選自以下所組成之群組之抗凝血劑：凝血酶抑制劑、科瑪丁(coumadin)及肝素，與fXa抑制劑。

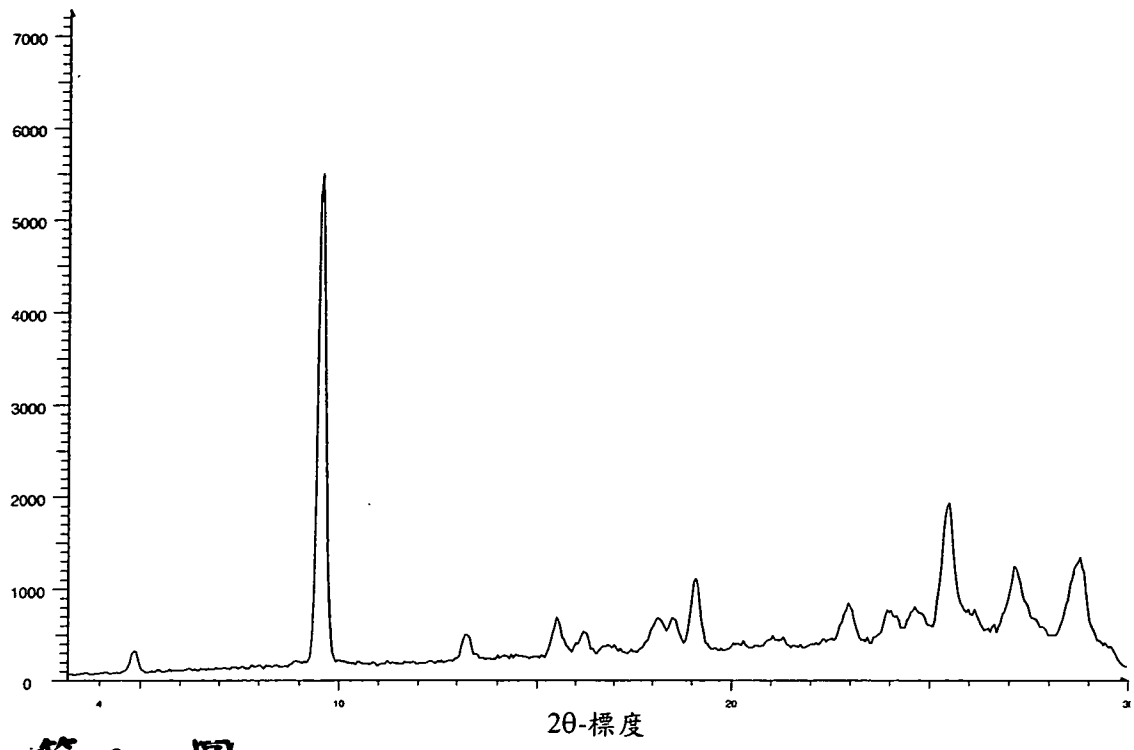
60. 如申請專利範圍第57項之用途，其中該另一種治療劑為選自以下所組成之群組之消炎化合物：非類固醇消炎劑、環氧化酶-2抑制劑及抗風濕性關節炎藥劑。
61. 一種如申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受鹽於製造一藥物之用途，該藥物係用於預防或治療哺乳動物之至少部份經ADP誘發之血小板凝集而媒介的疾病或病症。
62. 如申請專利範圍第61之用途，其中該哺乳動物易患或罹患心血管疾病。
63. 如申請專利範圍第62項之用途，其中該心血管疾病為至少一種選自由以下所組成之群組之病症：急性心肌梗塞、不穩定型心絞痛、慢性穩定型心絞痛、暫時性腦缺血、中風、末梢血管疾病、子癇先症／子癇、深部靜脈血栓、栓塞、播散性血管內凝固及血栓形成的血小板缺乏紫斑症、在侵入性程序之血管造形術、頸動脈內膜切除術、CABG(冠狀動脈繞道)手術後、血管移植手術、血管支架、血管支架內血栓形成、及血管內裝置之插入、人工彌補術，及與基因特質或癌有關之高凝固性血液狀態後所產生之血栓形成性及再狹窄性併發症。
64. 一種如申請專利範圍第1項之化合物於製造一藥物之用途，該藥物係包含藥學上可接受之載劑，且該藥物係用於預防第二次缺血性事件復發，且係對罹患第一次缺血性事件之患者投予。
65. 如申請專利範圍第64項之用途，其中該第一次及／或第

二次缺血性事件係選自以下所組成之群組：心肌梗塞、穩定型或不穩定型心絞痛、經皮冠狀動脈介入術及／或血管支架置放、血管再狹窄術、末稍血管氣球血管造形術及／或血管支架置放後之急性再阻塞、血栓性中風、暫時性腦缺血、可恢復型缺血神經性不足及間歇性跛行。

66. 如申請專利範圍第64項之用途，其中該第一次及／或第二次缺血性事件係選自以下所組成之群組：經皮冠狀動脈介入術(PCI)(其包括血管造形術及／或血管支架置放)、急性心肌梗塞(AMI)、不穩定型心絞痛(USA)、冠狀動脈疾病(CAD)、暫時性腦缺血(TIA)、中風、末稍血管疾病(PVD)、冠狀動脈繞道手術、頸動脈內膜切除術。
67. 一種製備藥學組成物之方法，其包括混合治療上有效量之申請專利範圍第1項之化合物，及藥學上可接受媒劑或載劑。

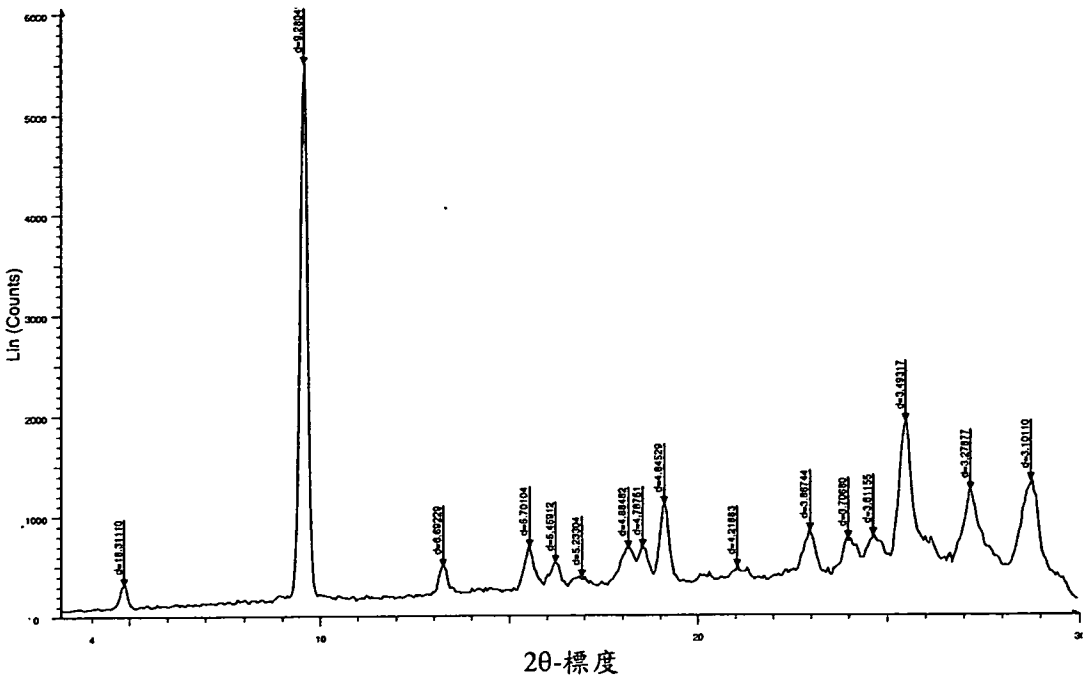


第 1 圖

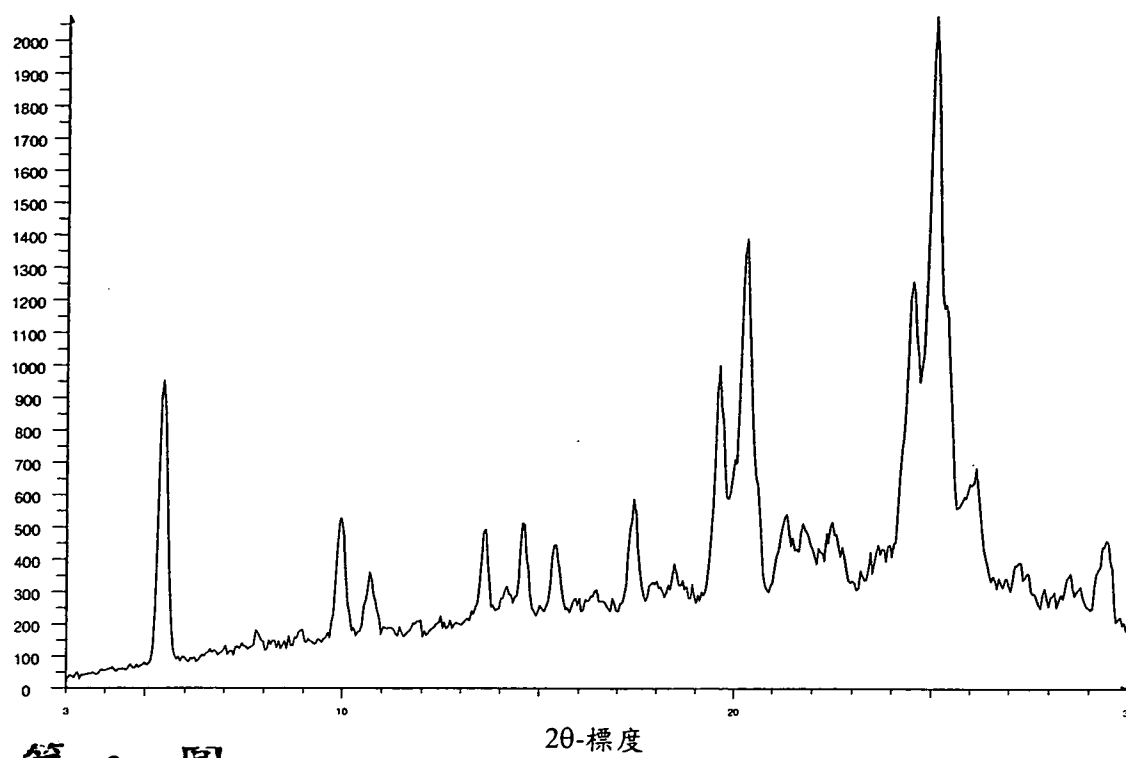


第 2a 圖

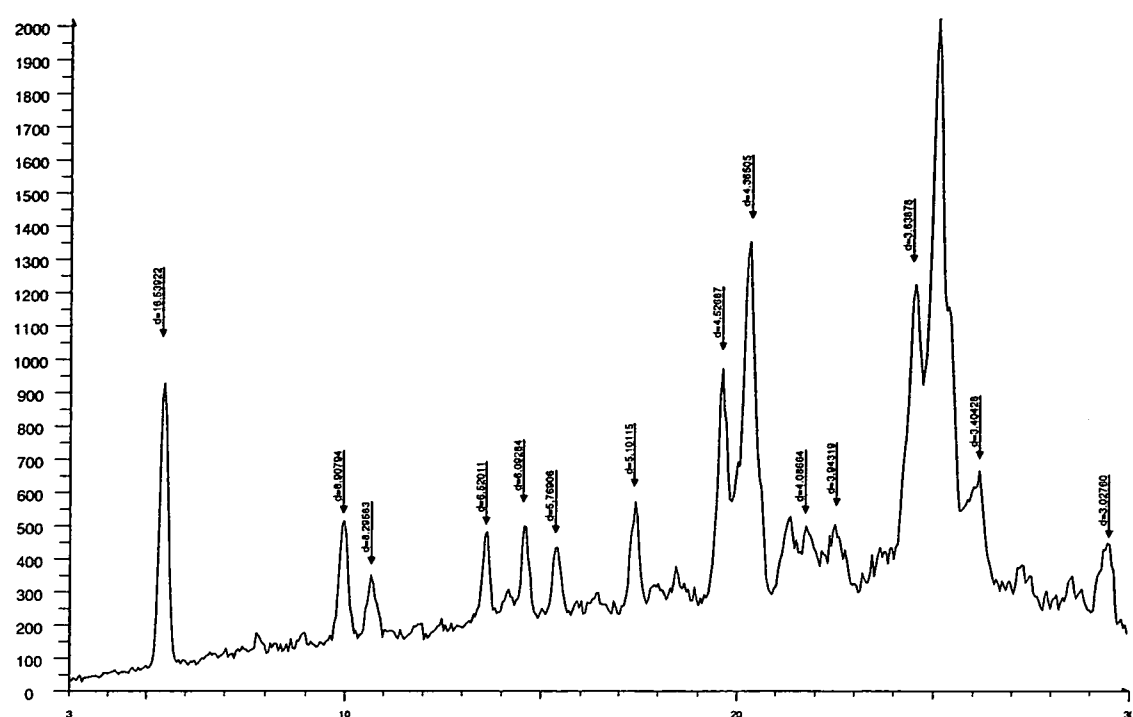
年 月 日修正替換頁



第 2b 圖

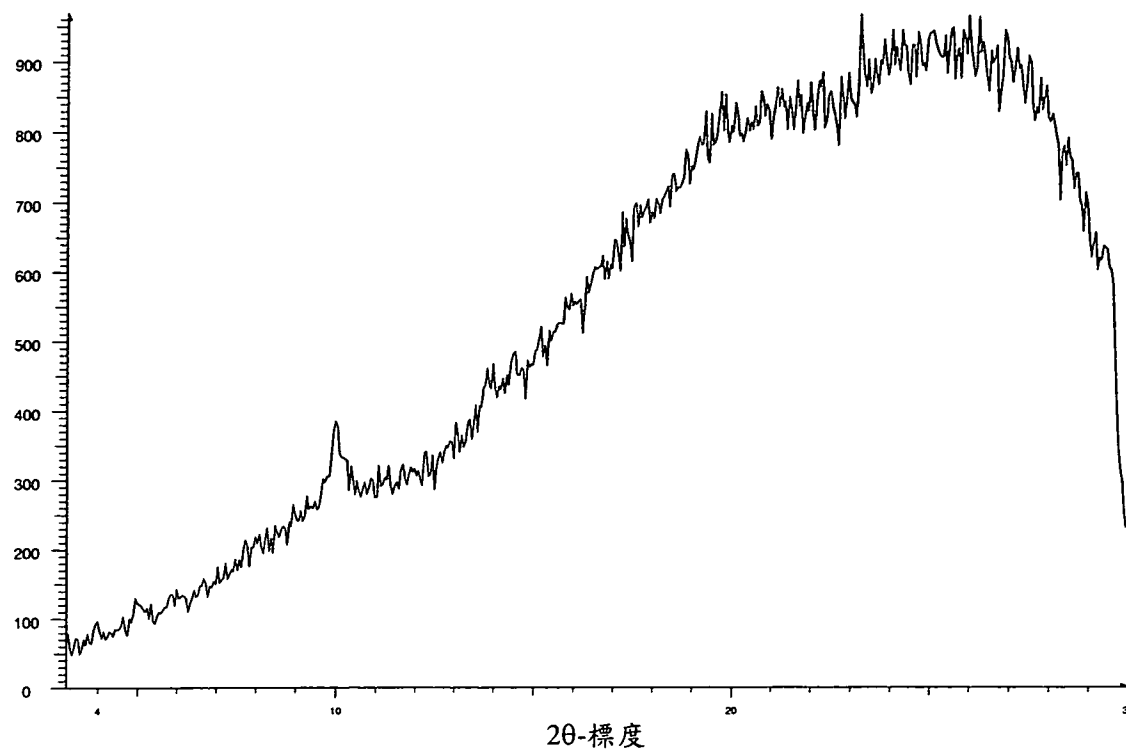


第 3a 圖

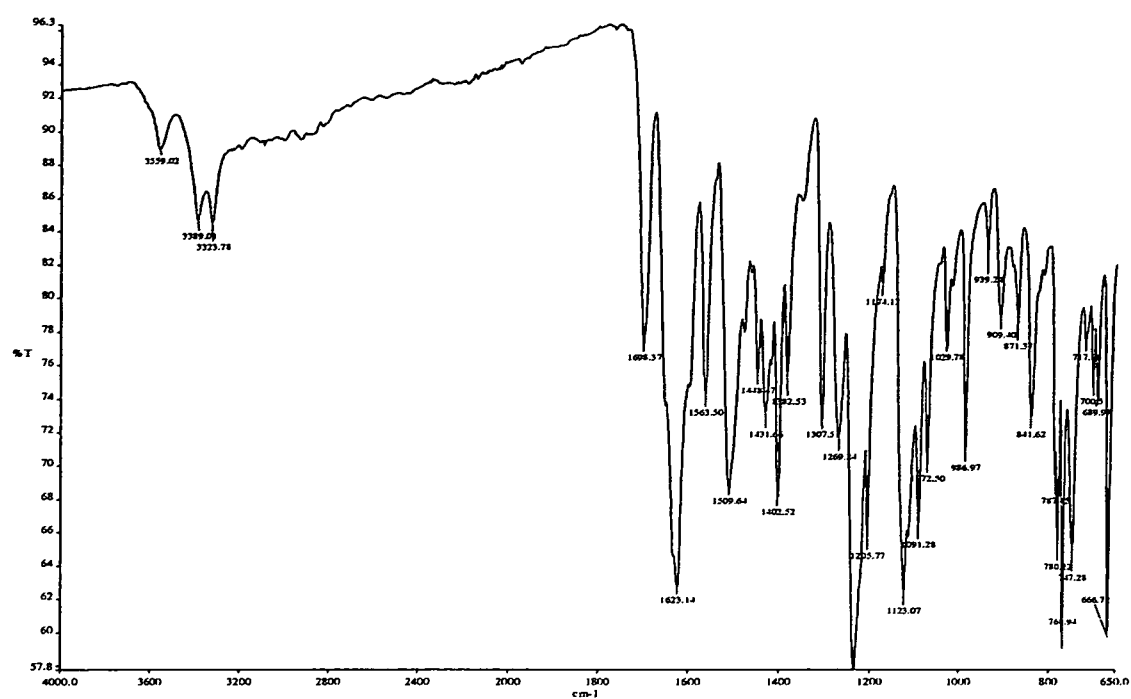


第 3b 圖

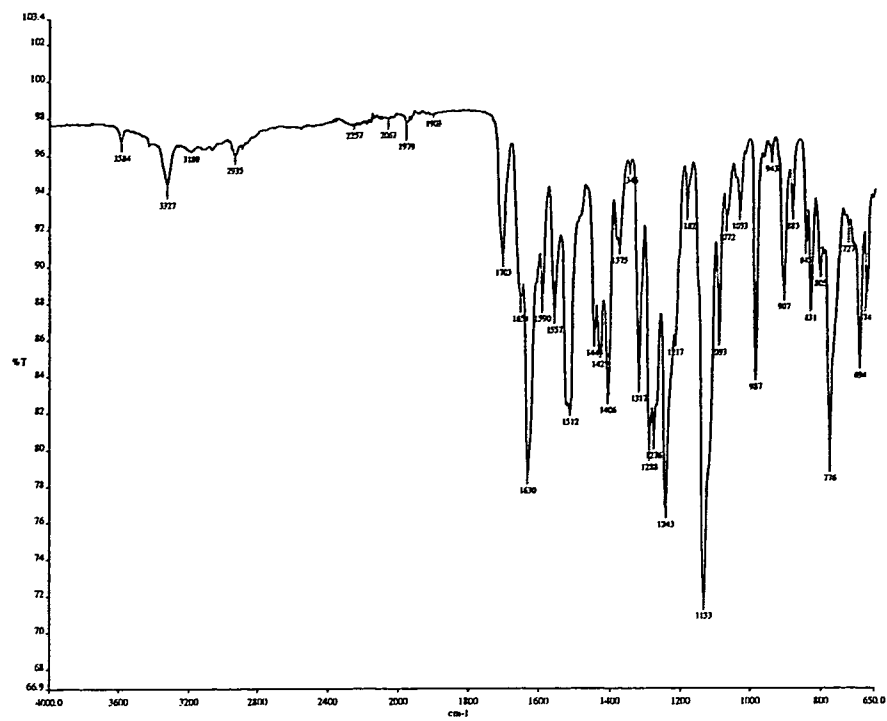
2θ-標度



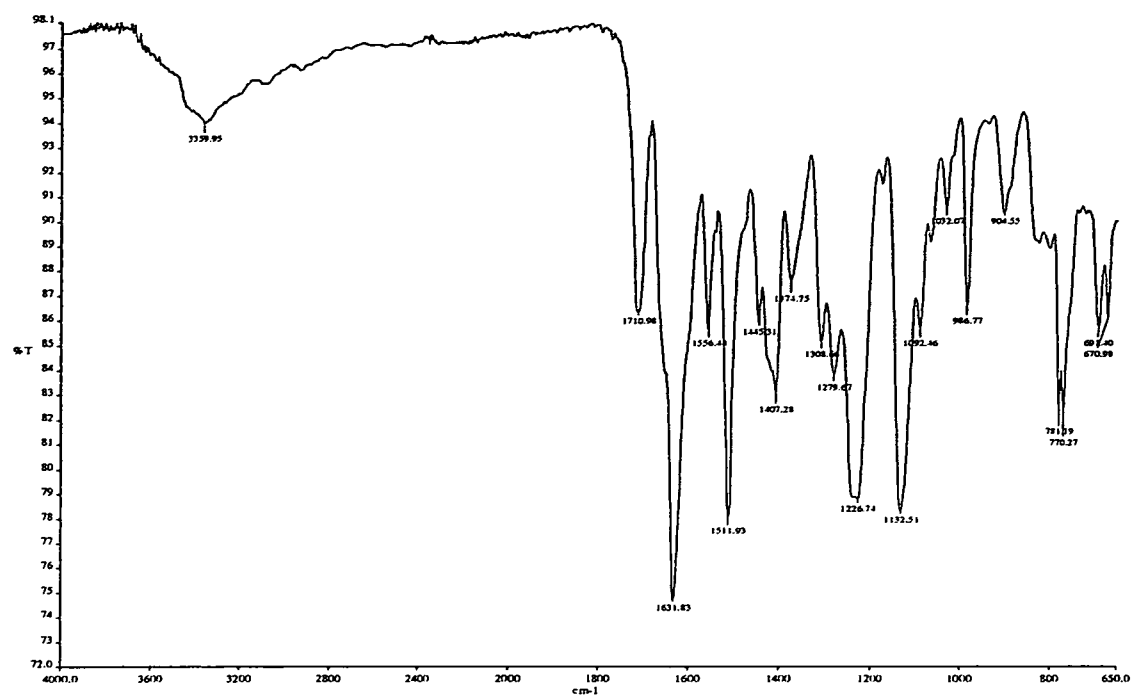
第 4 圖



第 5 圖

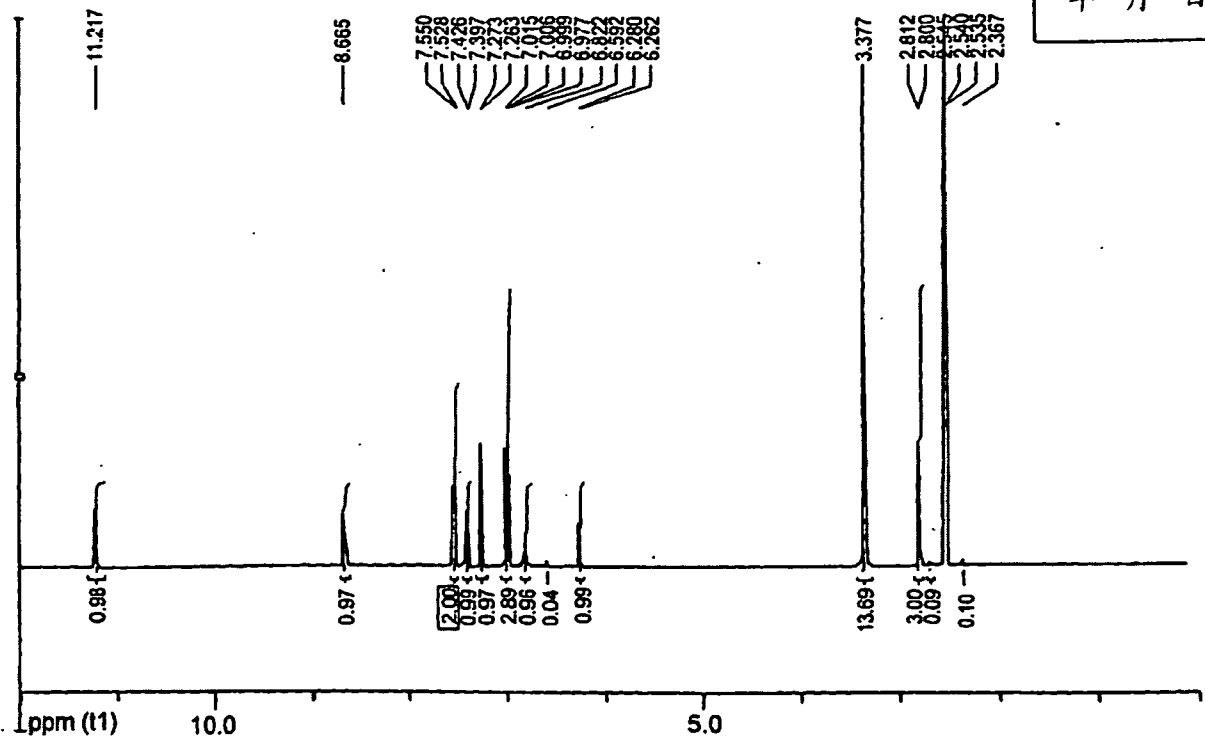


第 6 圖



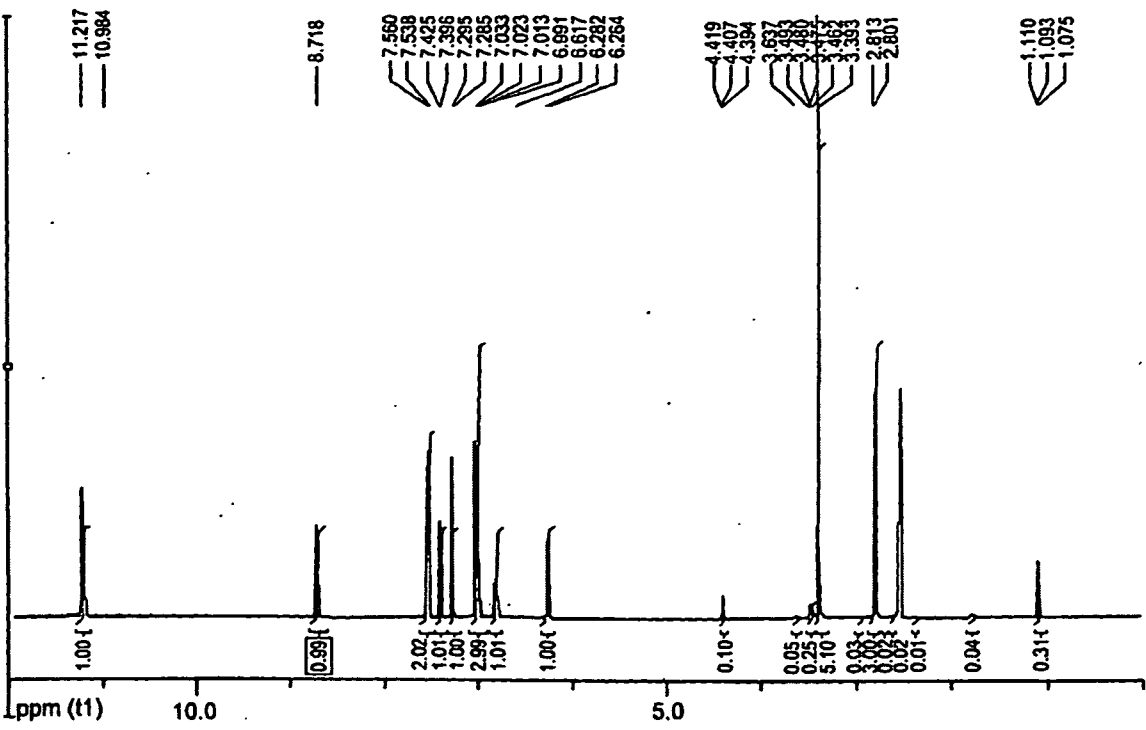
第 7 圖

年 月 日修正替換頁

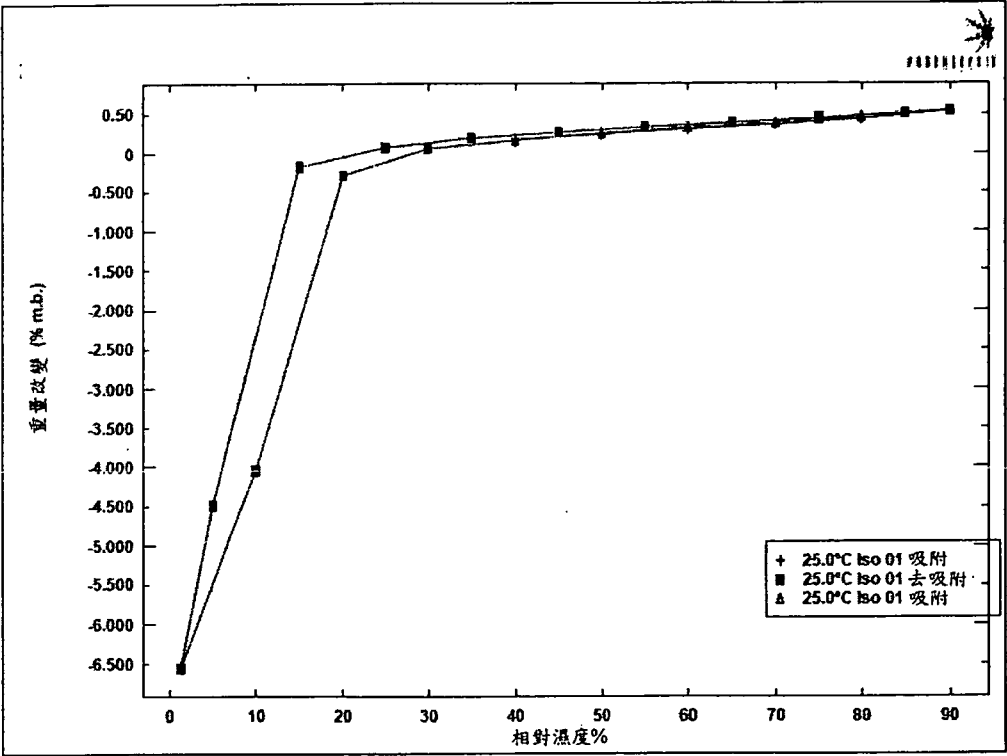


第 8 圖

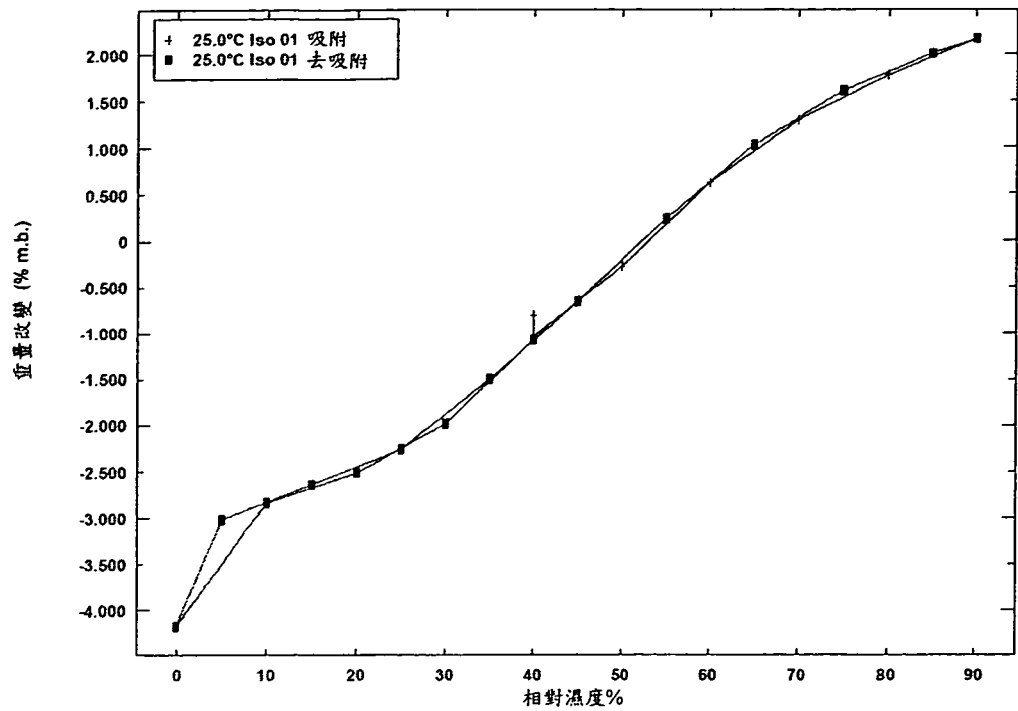
第 9 圖



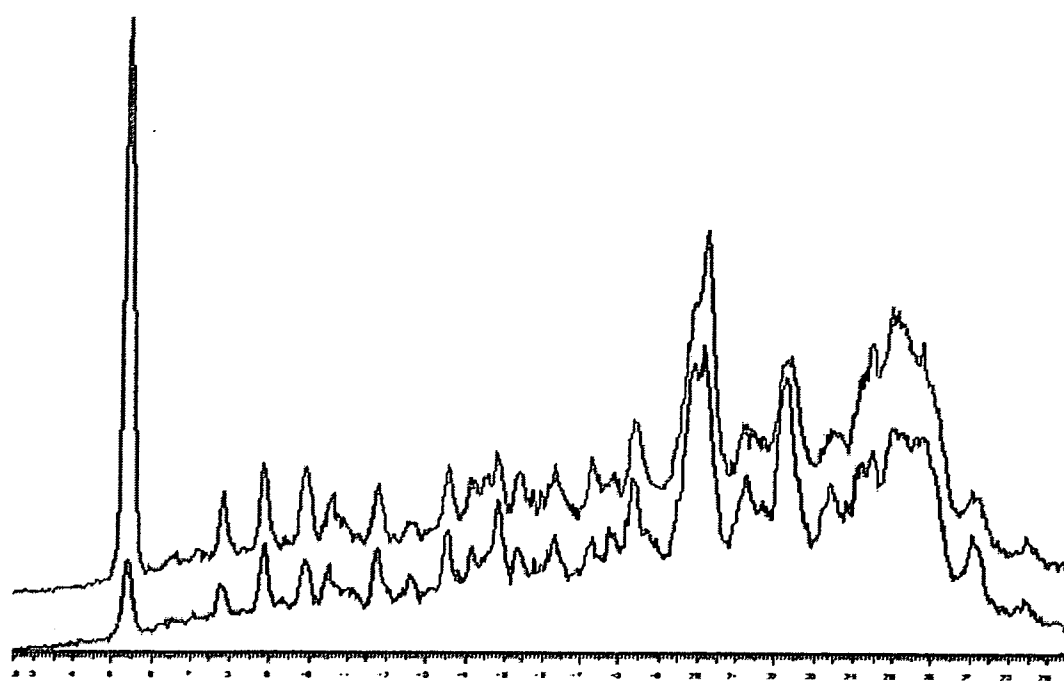
第 10 圖



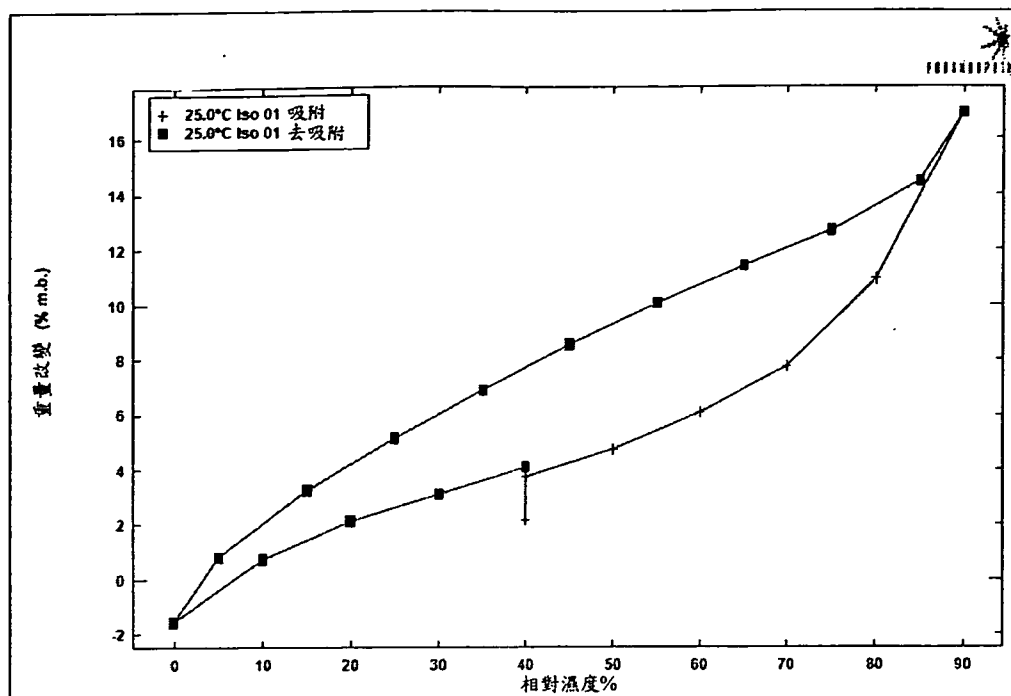
第 11 圖



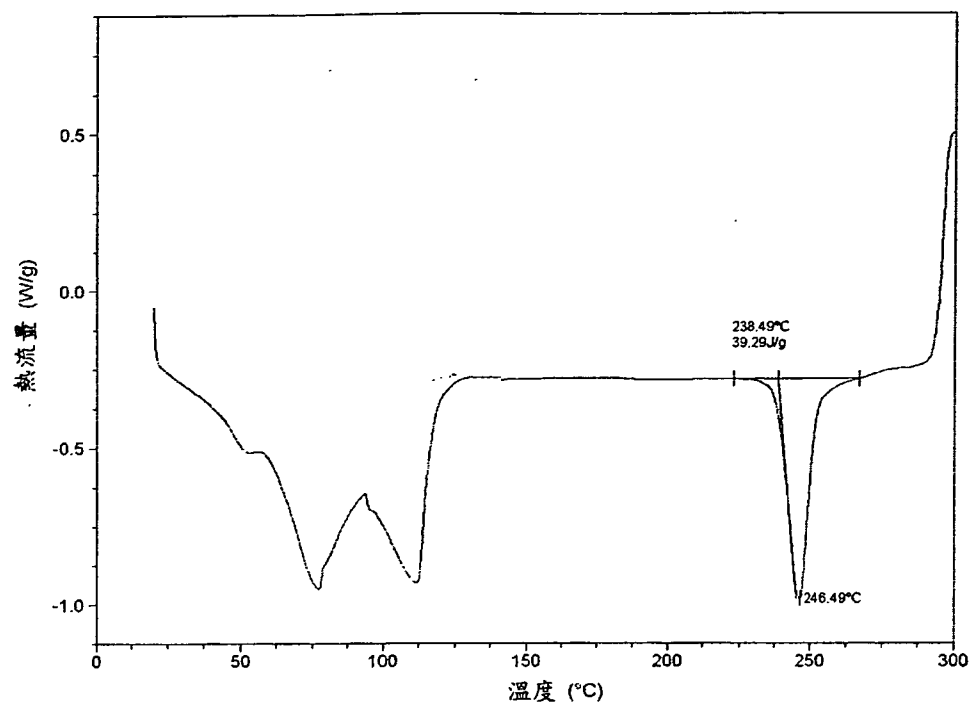
第 12a 圖



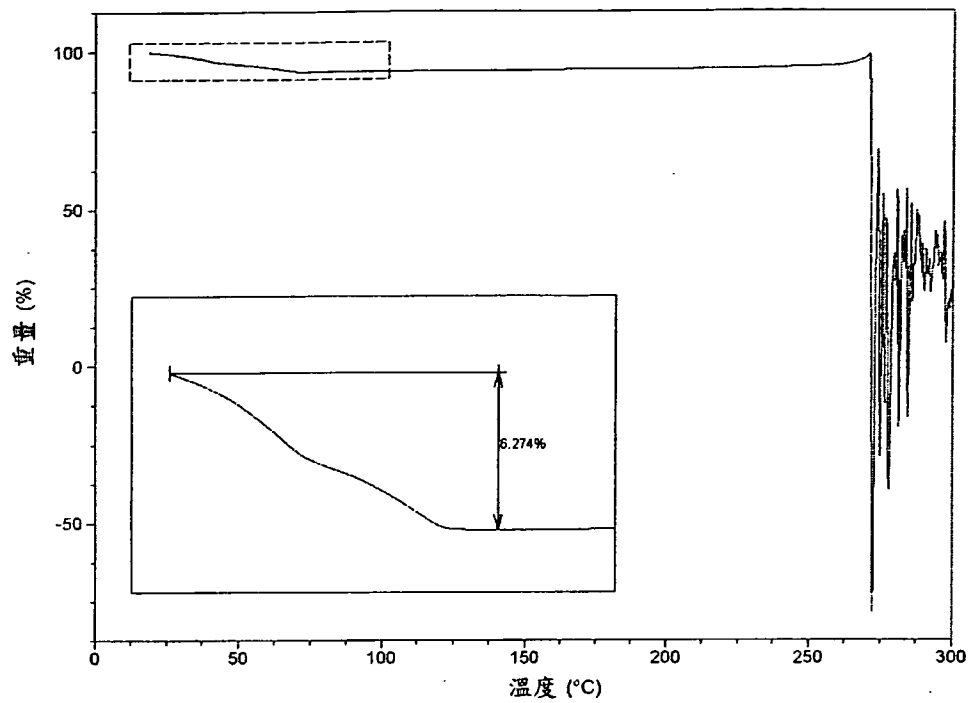
第 12b 圖



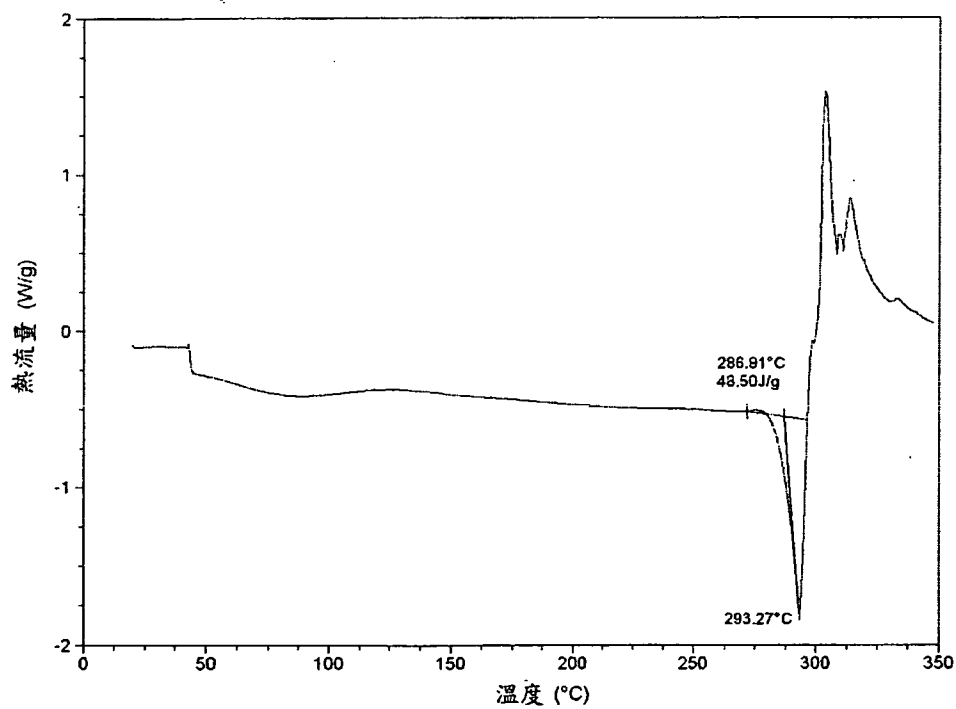
第 13 圖



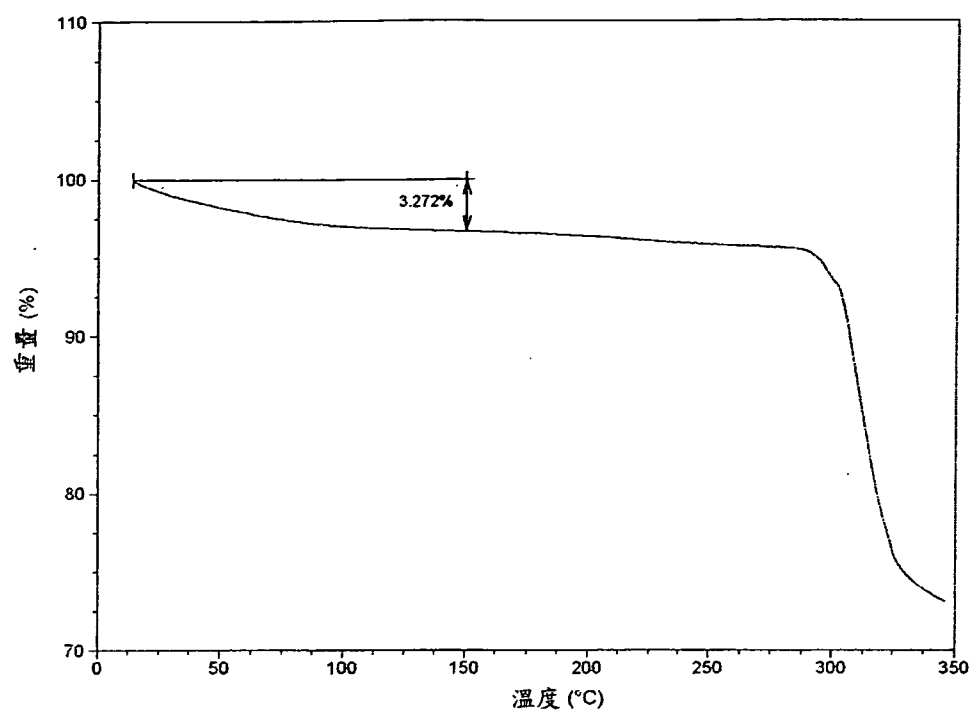
第 14 圖



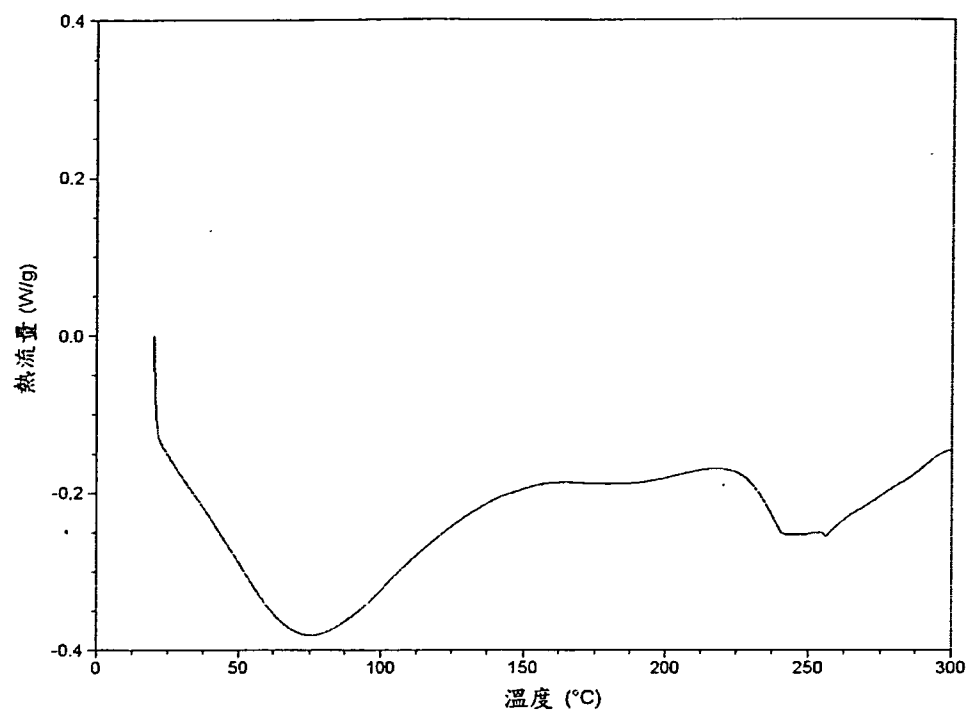
第 15 圖



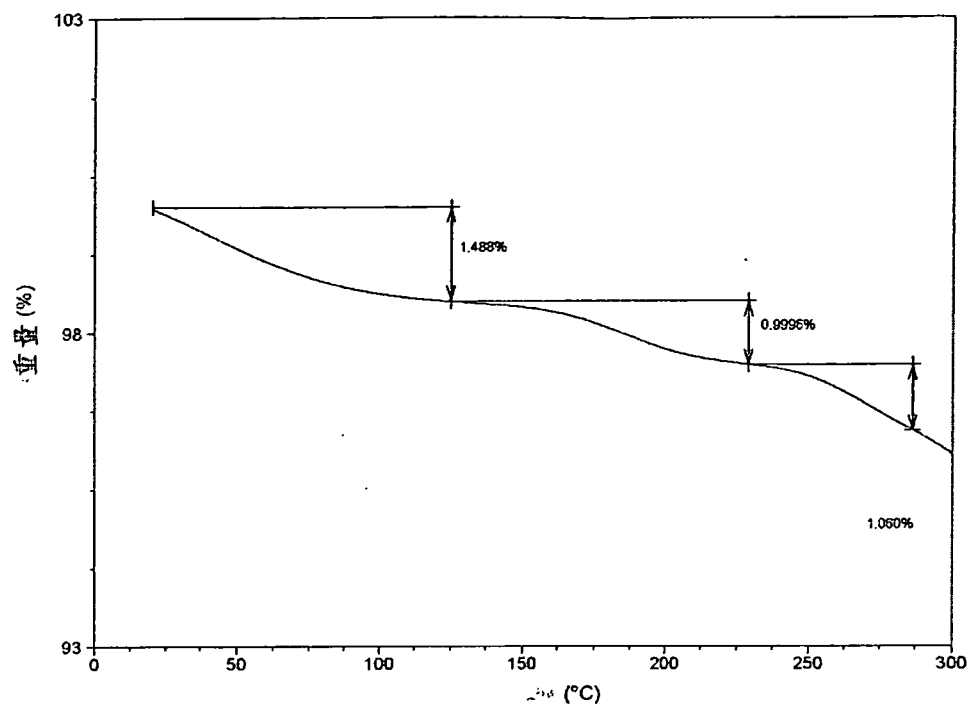
第 16 圖



第 17 圖



第 18 圖



第 19 圖