

發明專利說明書

(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： 96150915

C07D⁴⁰⁵/₁₄ (2006.01)

※ 申請日期： 96.12.28

※IPC 分類：

C07D⁴⁰⁹/₁₄ (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D⁴¹³/₁₄ (2006.01)

3-胺基四氫呋喃-3-羧酸衍生物之合成方法及其作為藥物之用途

PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF DERIVATIVES OF

3-AMINO-TETRAHYDROFURAN-3-CARBOXYLIC ACID AND USE

THEREOF AS MEDICAMENTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

2. 麥可 康特

KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街 173 號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 14 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 韓正樹
HAN, ZHENGXU
2. 凱 傑拉齊
GERLACH, KAI
3. 迪利普克瑪 克里斯納慕希
KRISHNAMURTHY, DHILEEPKUMAR
4. 柏克哈德 馬休斯
MATTHES, BURKHARD
5. 赫伯特 納爾
NAR, HERBERT
6. 羅蘭 普法
PFAU, ROLAND
7. 亨寧 普利珀柯
PRIEPKE, HENNING
8. 安妮特 史丘勒-梅茲
SCHULER-METZ, ANNETTE
9. 克利斯 H 瑟納納雅柯
SENANAYAKE, CHRIS H.
10. 彼德 席格
SIEGER, PETER
11. 唐文俊
TANG, WENJUN
12. 沃夫崗 維能
WIENEN, WOLFGANG
13. 徐一波
XU, YIBO
14. 南森 K 伊
YEE, NATHAN K.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 德國 GERMANY
3. 印度 INDIA
- 4-8.均 德國 GERMANY
9. 美國 U.S.A.
10. 德國 GERMANY
11. 中華人民共和國 P.R.C.
12. 德國 GERMANY
13. 中華人民共和國 P.R.C.
14. 美國 U.S.A.

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： 年 月 日。

☒ 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；2006 年 12 月 31 日；60/882,937

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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】

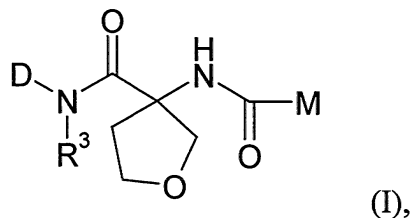
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製造呈高光學純度之通式(I)經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類及其先質之方法，

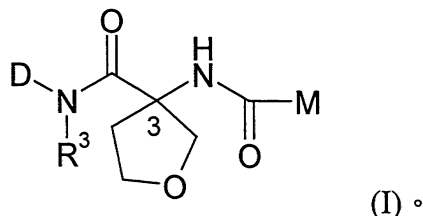


合成呈高光學純度之通式(I)經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類之先質，及呈高光學純度之通式(I)經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類之互變異構物、對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與無機或有機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽，其具有有價值之性質。

【發明內容】

因此，本發明係關於上文通式(I)化合物之立體選擇性製備。

在本發明之意義內，通式(I)經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類與此等通式(I)經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類之先質之高光學純度，係關於四氫呋喃環之位置3上之碳原子，其位置係藉由編號"3"描繪於下列結構式(I)中



在本發明之意義內，"高度地光學上純"係意謂對掌異構物過量大於96%，較佳為大於98%。

本發明亦關於醫藥組合物，其含有根據下文所定義具體

實施例與在實例中之上文通式(I)化合物或化合物之生理學上可接受鹽，視情況伴隨著一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

本發明亦關於根據下文所定義具體實施例與在實例中之化合物或化合物之生理學上可接受鹽於製備醫藥組合物上之用途，該醫藥組合物具有對Xa因子之抑制作用、對相關絲胺酸蛋白酶之抑制作用及/或抗血栓活性。

雖然根據本發明化合物之藥理學上有價值之性質係構成有效使用該化合物於醫藥組合物中之基本先決條件，但活性物質於任何情況中必須滿足其他要求條件，以被接受作為藥物使用。此等參數係主要與活性物質之物理化學性質連接。因此，仍然需要活性物質之結晶形式，其可合宜地經調配供投予病患，且其為純且高度地結晶性，以符合正確醫藥需要量與規格。

較佳情況是，此種化合物係容易地形成，且具有有利之整體特徵。有利整體特徵之實例一般為乾燥時間、過濾性、溶解度、本性溶解速率及安定性。

因活性物質之晶體變型對製劑之可再現活性物質含量很重要，故有需要儘可能釐清以結晶形式存在之活性物質之任何現有多晶型現象。若一種活性物質有不同多晶型變型，則必須小心以確保該物質之結晶性變型不會在稍後自其產生之醫藥製劑中改變。否則，這對藥物之可再現性功效可能具有有害作用。針對此背景，僅以輕微多晶型現象為特徵之活性物質係為較佳。

在晶格中降低含量之有機溶劑亦為有利，此係部份由於對接受者之潛在溶劑毒性作為溶劑之函數所致。

依配方之選擇或製造方法之選擇而定，在某些狀況下可具有異常重要性之另一種標準，係為活性物質之溶解度與溶解速率。若例如製備醫藥溶液(例如供灌注)，則活性物質必須應可充分溶於生理學上可接受之溶劑中。對於欲以經口方式服用之藥物，通常極重要的是，活性物質在適當pH範圍下應為充分可溶性，且生物可利用。

因此，在不受限制下，必須被控制參數之實例係為起始物質在各種環境條件下之安定性，在醫藥配方製造期間之安定性，及在藥物之最後組合物中之安定性。

因此，用以製備醫藥組合物之醫藥活性物質，應具有即使在所有種類之環境條件下亦經確保之大安定性。

本發明進一步提供醫藥活性物質，其不僅以高藥理學功效為特徵，而且滿足前文所提及高純度與高結晶度之物理化學要求條件，以儘可能符合正確醫藥需要量與規格。

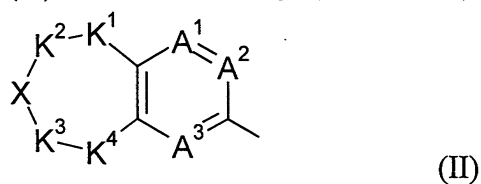
因此，本發明亦關於化合物之無水結晶形式，其可經由根據本發明之製造方法獲得，意即化合物(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺，其製造方法，及其在醫藥組合物上之用途。此化合物之結構係如實例2描繪於下文，呈自由態鹼形式。其無水結晶形式之表現特徵數據係進一步描述於下文實驗段落中。

本發明亦提供一種製造化合物(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基

胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-七元烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺之無水結晶形式之方法，其係進一步描述於下文實驗段落中。

發明詳述

本發明之第1項具體實施例包括通式(I)化合物，其中D表示D¹，式(II)經取代之雙環狀環系統，



其中

K¹與K⁴

各互相獨立表示-CH₂、-CHR^{7a}、-CR^{7b}R^{7c}或-C(O)基團，

且

R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}

各互相獨立表示氟原子、羥基、C₁₋₅-烷氧基、胺基、C₁₋₅-烷胺基、二-(C₁₋₅-烷基)-胺基、C₃₋₅-次環烷基亞胺基或C₁₋₅-烷羰基胺基，

C₁₋₅-烷基，其可被1-3個氟原子取代，

或

兩個基團R^{7b}/R^{7c}與環狀碳原子一起可形成3, 4, 5-, 6-或7-員飽和碳環族基團，

其中亞甲基可被1-2個C₁₋₃-烷基或CF₃-基團取代，及/或

其亞甲基，若其未結合至雜原子，則可被1-2個氟原子取代，

及

K²與K³

各互相獨立表示 $-\text{CH}_2$ 、 $-\text{CHR}^{8a}$ 、 $-\text{CR}^{8b}\text{R}^{8c}$ 或 $-\text{C(O)}-$ 基團，
且

$\text{R}^{8a}/\text{R}^{8b}/\text{R}^{8c}$

各互相獨立表示 C_{1-5} -烷基，其可被 1-3 個氟原子取代，
或兩個基團 $\text{R}^{8b}/\text{R}^{8c}$ 與環狀碳原子一起可形成 3, 4, 5-, 6- 或 7-
員飽和碳環族基團，且

總計，在式 (II) 中不應有超過四個選自 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{8a} , R^{8b}
及 R^{8c} 中之基團，而

X 表示 NR^1 基團，其中

R^1 表示氫原子或羥基、 C_{1-3} -烷氧基、胺基、 C_{1-3} -烷胺基、
二- $(\text{C}_{1-3}$ -烷基)-胺基、 C_{1-5} -烷基、 C_{2-5} -烯基 $-\text{CH}_2$ 、 C_{2-5} -炔基
 $-\text{CH}_2$ 或 C_{3-6} -環烷基，

其中存在於上文所提及基團中之亞甲基與甲基

可另外被 C_{1-3} -烷基、羧基、 C_{1-5} -烷氧羰基，或

被羥基、 C_{1-5} -烷氧基、胺基、 C_{1-5} -烷胺基、 C_{1-5} -二烷胺基
或 C_{4-7} -次環烷基亞胺基取代，

其條件是 O-C-O 或 O-C-N 或 N-C-N-鍵結係被排除在外，及 / 或
一至三個氫原子可被氟原子置換，其條件是亞甲基或甲基
未直接結合至氮原子，

且其中

A^1 表示無論是 N 或 CR^{10} ，

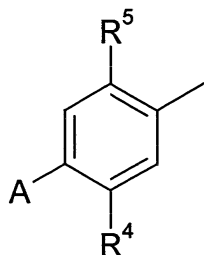
A^2 表示無論是 N 或 CR^{11} ，

A^3 表示無論是 N 或 CR^{12} ，

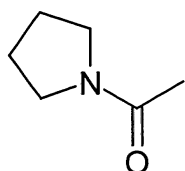
其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 各互相獨立表示

氫、氟、氯、溴或碘原子，或 C_{1-5} -烷基、 CF_3 、 C_{2-5} -烯基、 C_{2-5} -炔基、氰基、羧基、 C_{1-5} -烷氧羰基、羥基、 C_{1-3} -烷氧基、 CF_3O 、 CHF_2O 、 CH_2FO ，或

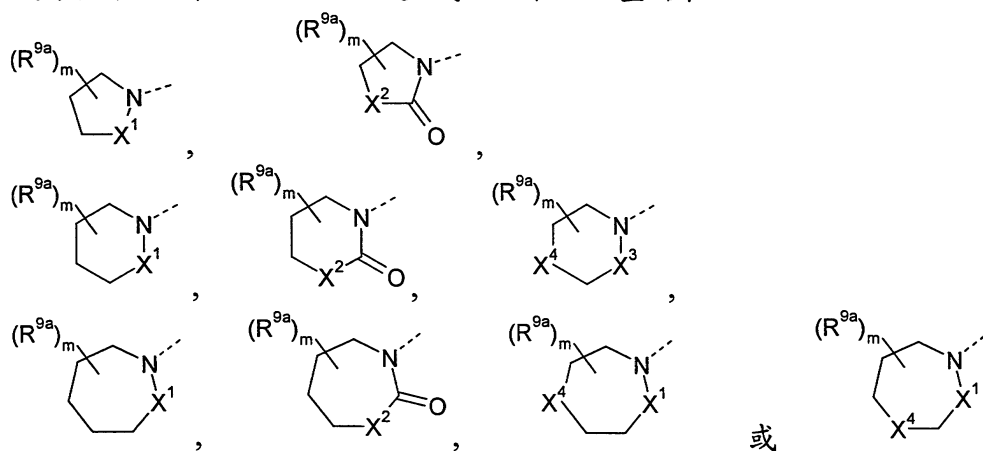
D 表示 D^2 ，通式如下之基團



其中 A 表示 A^4 ，以下基團



或其中 A 表示 A^5 ，通式如下之基團



其中

m 為數目 1 或 2，

X^1 表示羰基、硫代羰基、 $C=NR^{9c}$ 、 $C=N-OR^{9c}$ 、 $C=N-NO_2$ 、 $C=N-CN$ 或磺醯基，

X^2 表示氧原子或 $-NR^{9b}$ 基團，

X^3 表示羰基、硫代羰基、 $C=NR^{9c}$ 、 $C=N-OR^{9c}$ 、 $C=N-NO_2$ 、

$C=N-CN$ 或磺醯基，

X^4 表示氧或硫原子或 $-NR^{9c}$ 基團，

R^{9a} 於各情況中，互相獨立表示氫或鹵原子或 C_{1-5} -烷基、羥基、羥基- C_{1-5} -烷基、 C_{1-5} -烷氧基、 C_{1-5} -烷氧基- C_{1-5} -烷基、胺基、 C_{1-5} -烷胺基、二- $(C_{1-5}$ -烷基)-胺基、胺基- C_{1-5} -烷基、 C_{1-5} -烷胺基- C_{1-5} -烷基、二- $(C_{1-5}$ -烷基)-胺基- C_{1-5} -烷基、胺基羰基、 C_{1-5} -烷胺基羰基、二- $(C_{1-5}$ -烷基)-胺基羰基或 C_{1-5} -烷羰基胺基，然而

在先前所提及經取代之 5-至 7-員基團 A^5 中，視情況以作為取代基之 R^{9a} 引進之雜原子 F、Cl、Br、I、O 或 N，並未與選自 N、O、S 中之雜原子分隔達明確地一個碳原子，

R^{9b} 各互相獨立表示氫原子或 C_{1-5} -烷基，

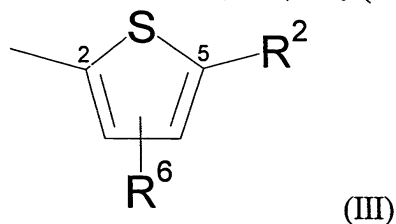
R^{9c} 各互相獨立表示氫原子、 C_{1-5} -烷基、 C_{1-5} -烷羰基、 C_{1-5} -烷氧羰基或 C_{1-5} -烷基磺醯基，

R^4 表示氫或鹵原子、 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基，然而 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基之氫原子可視情況全部或部份被氟原子、 C_{2-3} -烯基、 C_{2-3} -炔基、腈、硝基或胺基置換，

R^5 表示氫或鹵原子或 C_{1-3} -烷基，

R^3 表示氫原子或 C_{1-3} -烷基，且

M 表示根據式 (III) 之噻吩環，



其係經由 2-位置結合至式 (I) 中之羰基，且其係在 5-位置上被

R^2 及視情況另外被 R^6 取代，其中

R^2 表示

R^{2a} 氫、氟或碘原子，或

R^{2b} 甲氧基、 C_{1-2} -烷基、甲酯基、 NH_2CO ，或

R^{2c} 氯、溴原子或乙炔基，

R^6 表示氫、氟、氯、溴或碘原子或 C_{1-2} -烷基或胺基，

其中，除非另有述及，否則前文定義中所提及所謂"鹵原子"一詞係意謂選自氟、氯、溴及碘中之原子，

且其中被包含在先前所提及定義中具有超過兩個碳原子之烷基、烯基、炔基及烷氧基，除非另有述及，否則可為直鏈或分枝狀，而在先前所提及二烷基化基團(例如二烷胺基)中之烷基，可為相同或不同，

且被包含在前文定義中之甲基或乙基之氫原子，除非另有述及，否則可全部或部份被氟原子置換，

其互變異構物、對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

前文定義中所提及 C_{1-6} -烷基之實例為甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、正-丁基、第二-丁基、第三-丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、新-戊基、3-甲基-2-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,2-二甲基-3-丁基或2,3-二甲基-2-丁基。

前文定義中所提及 C_{1-5} -烷氧基之實例為甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、正-丁基氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、1-戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基或新-戊氧基。

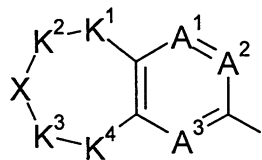
前文定義中所提及 C_{2-5} -烯基之實例為乙烯基、1-丙烯-1-

基、2-丙烯-1-基、1-丁烯-1-基、2-丁烯-1-基、3-丁烯-1-基、1-戊烯-1-基、2-戊烯-1-基、3-戊烯-1-基、4-戊烯-1-基、1-己烯-1-基、2-己烯-1-基、3-己烯-1-基、4-己烯-1-基、5-己烯-1-基、丁-1-烯-2-基、丁-2-烯-2-基、丁-1-烯-3-基、2-甲基-丙-2-烯-1-基、戊-1-烯-2-基、戊-2-烯-2-基、戊-3-烯-2-基、戊-4-烯-2-基、戊-1-烯-3-基、戊-2-烯-3-基、2-甲基-丁-1-烯-1-基、2-甲基-丁-2-烯-1-基、2-甲基-丁-3-烯-1-基或2-乙基-丙-2-烯-1-基。

前文定義中所提及 C_{2-5} -炔基之實例為乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔-1-基、1-丁炔-3-基、2-丁炔-1-基、3-丁炔-1-基、1-戊炔-1-基、1-戊炔-3-基、1-戊炔-4-基、2-戊炔-1-基、2-戊炔-3-基、3-戊炔-1-基、4-戊炔-1-基、2-甲基-1-丁炔-4-基、3-甲基-1-丁炔-1-基或3-甲基-1-丁炔-3-基。

本發明之第2項具體實施例包括通式(I)化合物，其中

D 表示式(II)經取代之雙環狀環系統，



(II)

其中

K^1 與 K^4

各互相獨立表示 $-CH_2$ 、 $-CHR^{7a}$ 或 $-CR^{7b}R^{7c}$ 基團，其中 $R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$

各互相獨立表示氟原子、羥基、甲氧基，或 C_{1-2} -烷基，其可被1-3個氟原子取代，

其中該兩個基團 R^{7b}/R^{7c} 不能夠兩者同時經由雜原子結合至環狀碳原子，除非若 $-C(R^{7b}R^{7c})-$ 係相應於 $-CF_2$ 基團，或

兩個基團 R^{7b}/R^{7c} 與環狀碳原子一起可形成 3-, 4- 或 5-員飽和碳環族基團，及

K^2 與 K^3

各互相獨立地表示 $-CH_2$ 、 $-CHR^{8a}$ 或 $-CR^{8b}R^{8c}$ 基團，且 $R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}$

各互相獨立表示 C_{1-2} -烷基，其可被 1-3 個氟原子取代，或兩個基團 R^{8b}/R^{8c} 與環狀碳原子一起可形成 3-, 4-, 5-員碳環族基團，且

總計，在式 (II) 中不應有超過四個選自 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{8a} , R^{8b} 及 R^{8c} 中之基團，而

X 表示 NR^1 基團，其中

R^1 表示氫原子或

C_{1-2} -烷基或 C_{3-4} -環烷基，

其中存在於上文所提及基團中之亞甲基與甲基可另外被甲基取代，

且其中

A^1 表示 CR^{10} ，

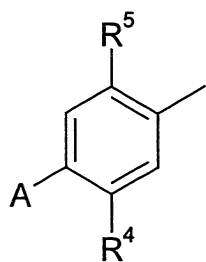
A^2 表示 CR^{11} ，

A^3 表示 CR^{12} ，

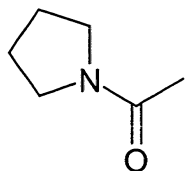
其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 各互相獨立表示

氫、氟、氯、溴原子或甲基、 CF_3 、氰基、甲氧基、 CF_3O 、 CHF_2O 、 CH_2FO -基團，或

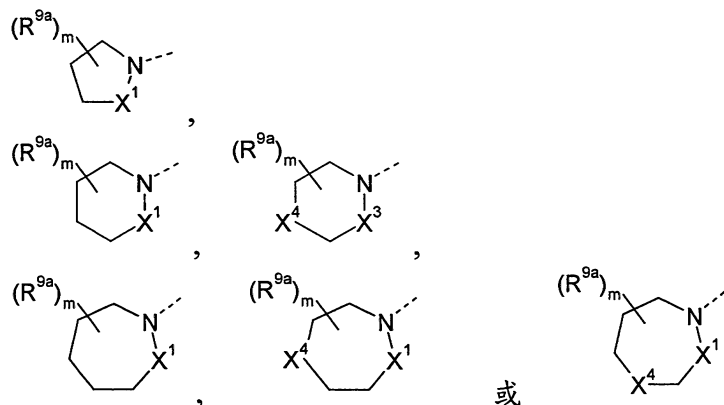
D 表示 D^2 ，通式如下之基團



其中 A 表示 A^4 ，以下基團



或其中 A 表示 A^5 ，通式如下之基團



其中

m 為數目 1 或 2，

X^1 表示羰基或 $C=N-CN$ 基團，

X^3 表示羰基或 $C=N-CN$ 基團，

X^4 表示氧原子，

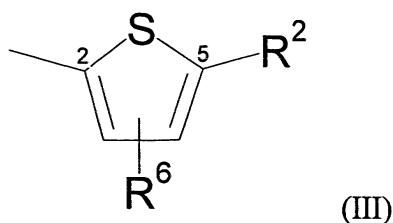
R^{9a} 於各情況中互相獨立表示氫原子或 C_{1-2} -烷基，然而

R^4 表示氫或氟、氯或溴原子，甲基或甲氧基，

R^5 表示氫、氟或氯原子或甲基，

R^3 表示氫原子，且

M 表示根據式 (III) 之噻吩環，



其係經由2-位置結合至式(I)中之羰基，且其係在5-位置上被 R^2 及視情況另外被 R^6 取代，其中

R^2 表示

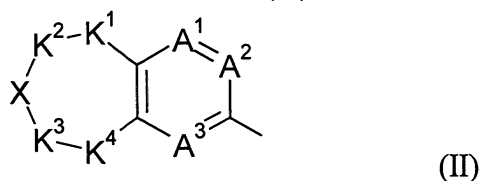
R^2 氯、溴原子或乙炔基，

R^6 表示氫原子，

其互變異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

本發明之第3項具體實施例包括第一項與第二項具體實施例之所有化合物，其中

D 表示式(II)經取代之雙環狀環系統，

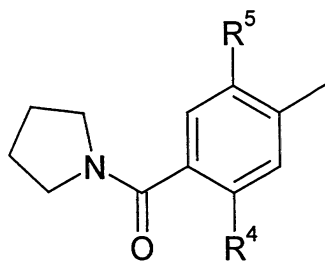


其中 K^1 , K^2 , K^3 , K^4 , X, A^1 , A^2 及 A^3 均如第1項或第2項具體實施例中之定義，

其互變異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

本發明之第4項具體實施例包括第一項與第二項具體實施例之所有化合物，其中

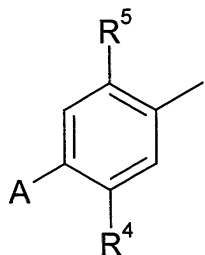
D 表示 D^2 ，通式如下之基團



其中 R4 與 R5 均如第 1 項或第 2 項具體實施例中之定義，其互變異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

本發明之第 5 項具體實施例包括第一項與第二項具體實施例之所有化合物，其中

D 表示 D²，通式如下之基團



或其中 A 表示 A⁵，其中 A⁵、R⁴ 及 R⁵ 均如第 1 項或第 2 項具體實施例中之定義，

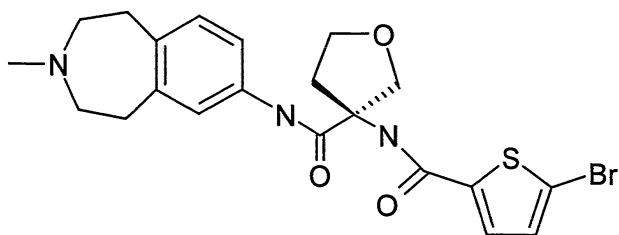
其互變異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

本發明之第 6 項具體實施例包括前述具體實施例之在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之所有化合物，其中胺基-四氫呋喃羧酸醯胺部份基團係具有 R-組態。

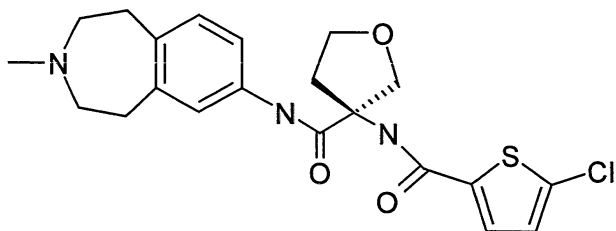
本發明之第 7 項具體實施例包括前述具體實施例之在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之所有化合物，其中胺基-四氫呋喃羧酸醯胺部份基團係具有 S-組態。

下列較佳通式 (I) 化合物係以舉例方式指出，兩者均以其互變異構物、混合物及鹽：

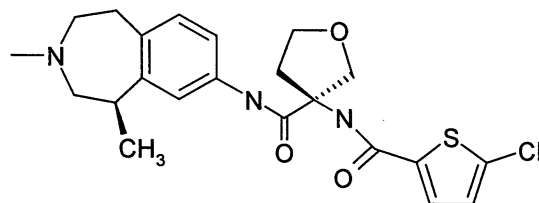
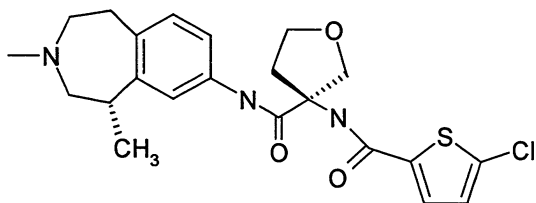
(S)-3-[(5-溴-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-七元烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺



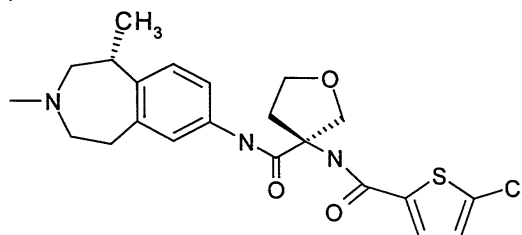
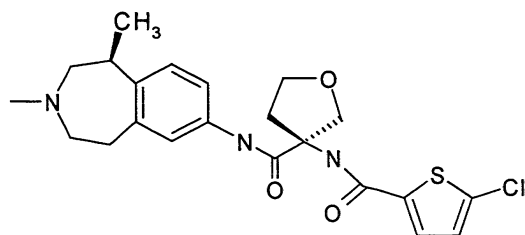
(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺



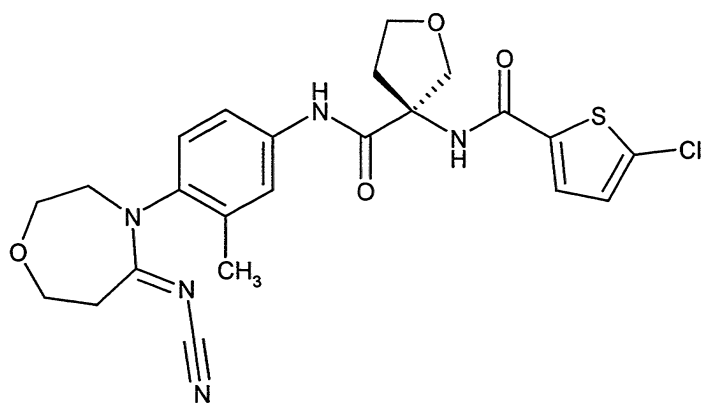
(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((5R)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺與
(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((5S)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺



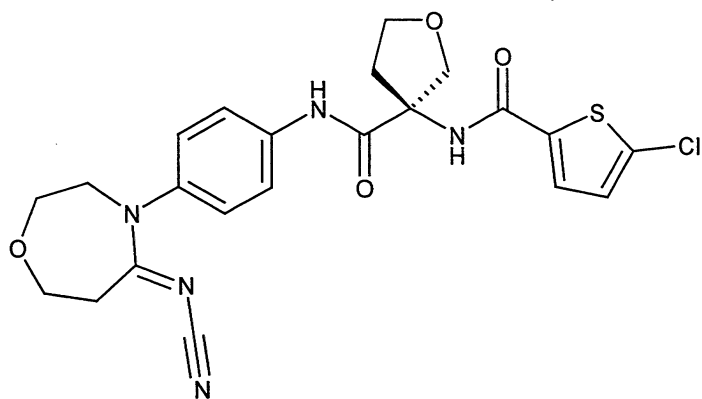
(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((1R)-1,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺與
(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((1S)-1,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺



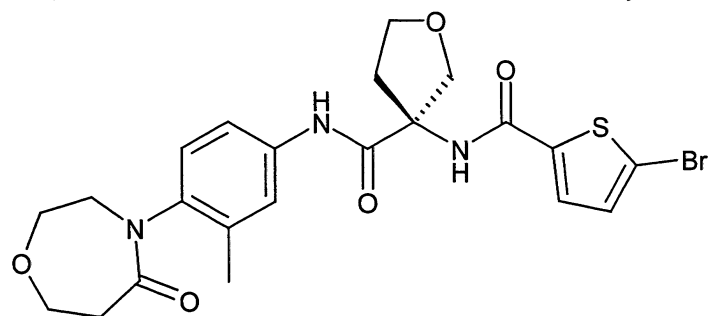
(S)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(5-氰基亞胺-[1,4]氧氮七園-4-基)-苯胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



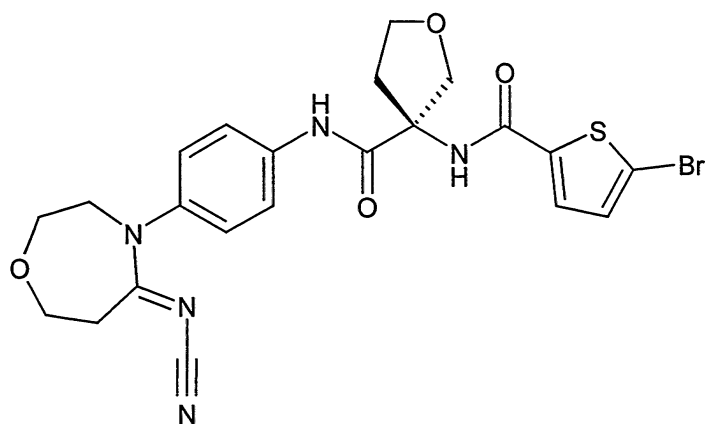
(S)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(5-氰基亞胺-[1,4]氧氮七圈-4-基)-
苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



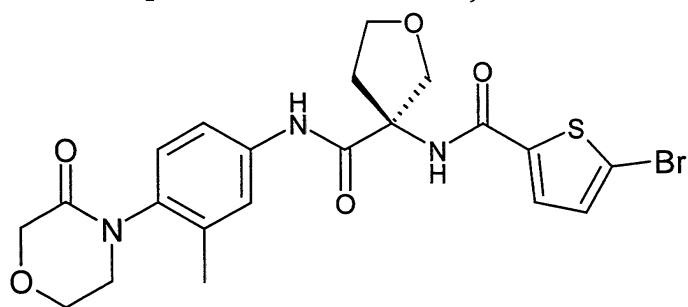
(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(5-酮基-[1,4]氧氮七圈-4-
基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



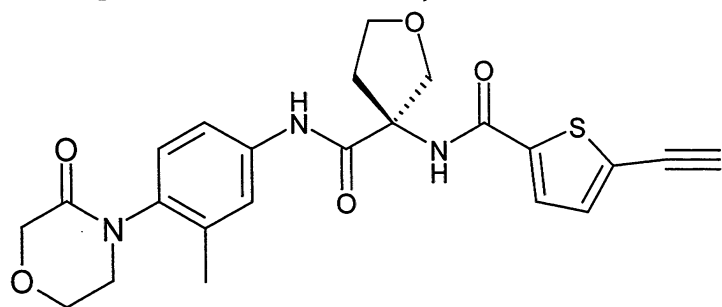
(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(5-氰基亞胺-[1,4]氧氮七圈-4-基)-
苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(3-酮基-嗎福啉-4-基)-苯胺
甲醯基]-四氫-噻吩-3-基}-醯胺

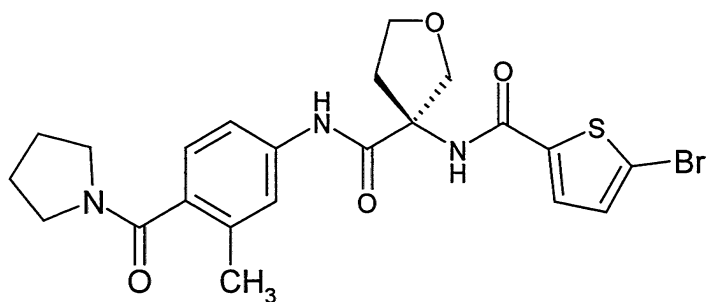


(S)-5-乙炔基-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(3-酮基-嗎福啉-4-基)-苯胺甲
醯基]-四氫-噻吩-3-基}-醯胺

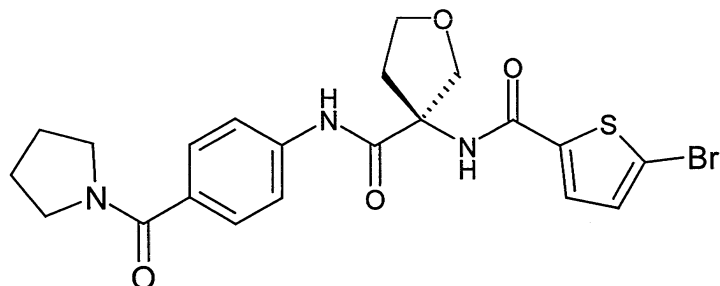


及

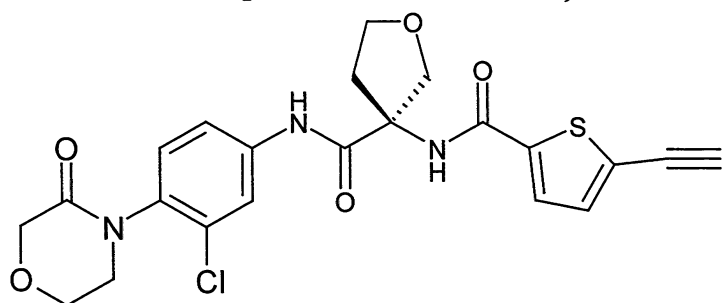
(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(四氫吡咯-1-基-羰基)-苯
胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



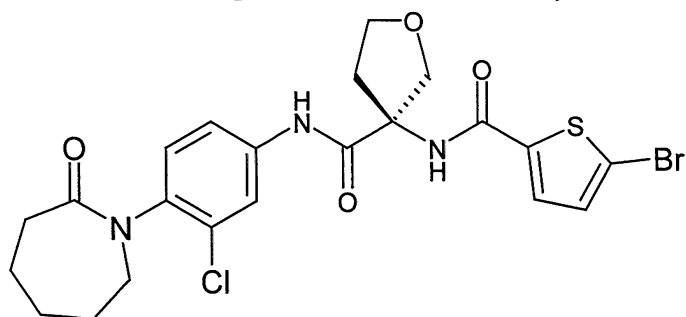
(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(四氫吡咯-1-基)-羰基]-苯胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



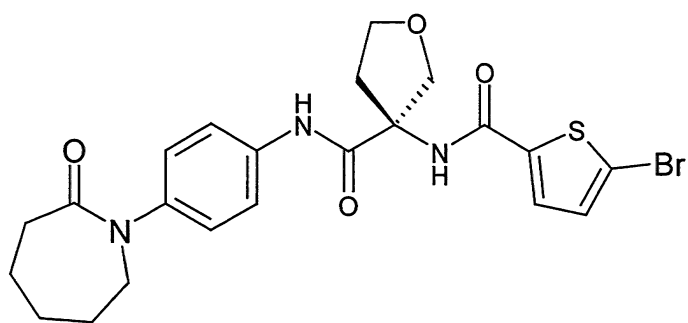
(S)-5-乙炔基-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-氯基-4-(3-酮基-嗎福啉-4-基)-苯胺甲醯基]-四氫-噻吩-3-基}-醯胺



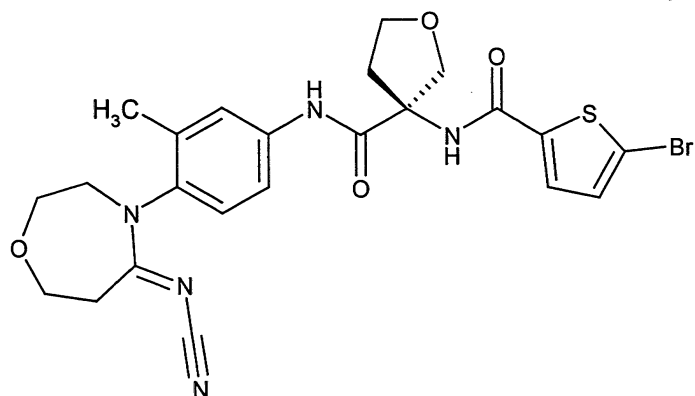
(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-氯基-4-(2-酮基-一氮七圓烷-1-基)-苯胺甲醯基]-四氫-噻吩-3-基}-醯胺



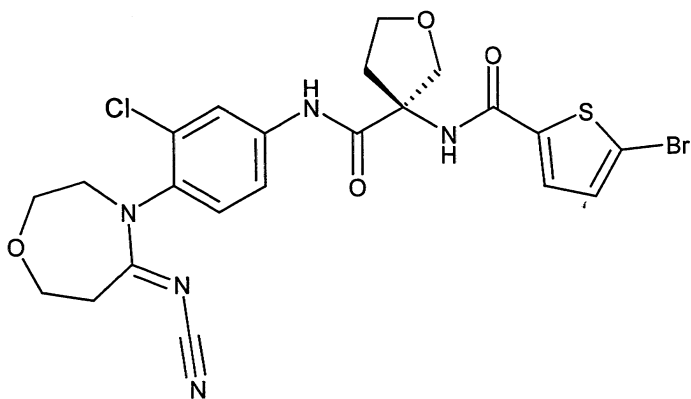
(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(2-酮基-一氮七圓烷-1-基)-苯胺甲醯基]-四氫-噻吩-3-基}-醯胺，



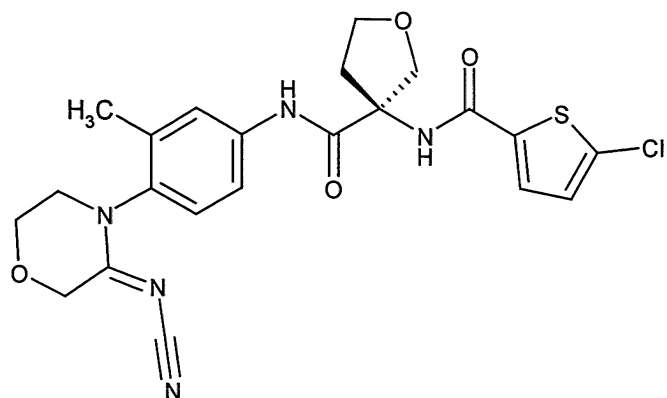
(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(5-氧基亞胺-[1.4]氧氮七環-4-基)-苯胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



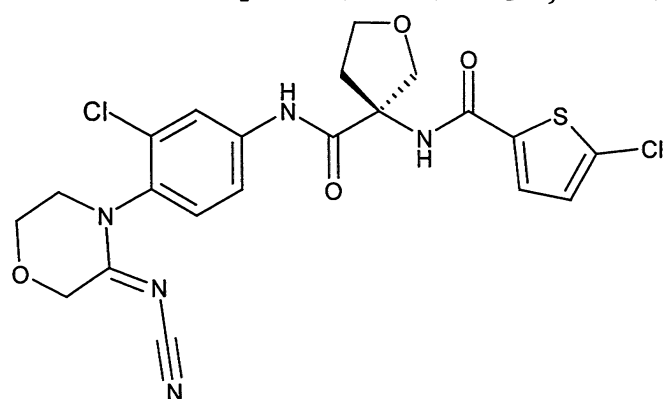
(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-氯基-4-(5-氧基亞胺-[1.4]氧氮七環-4-基)-苯胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



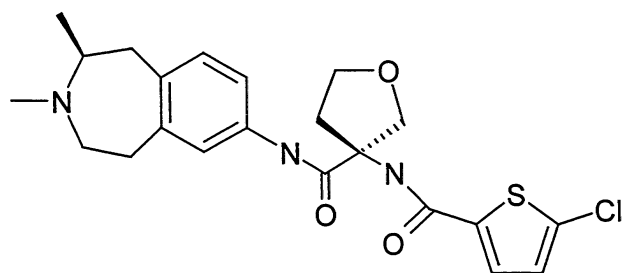
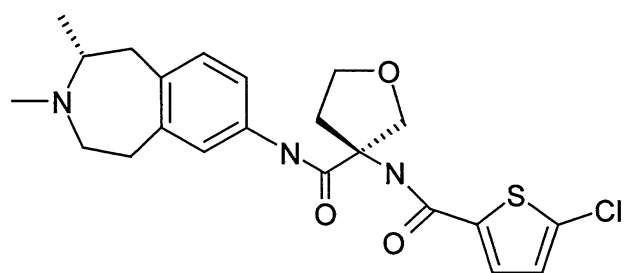
(S)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(3-氧基亞胺基-嗎福啉-4-基)-苯胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



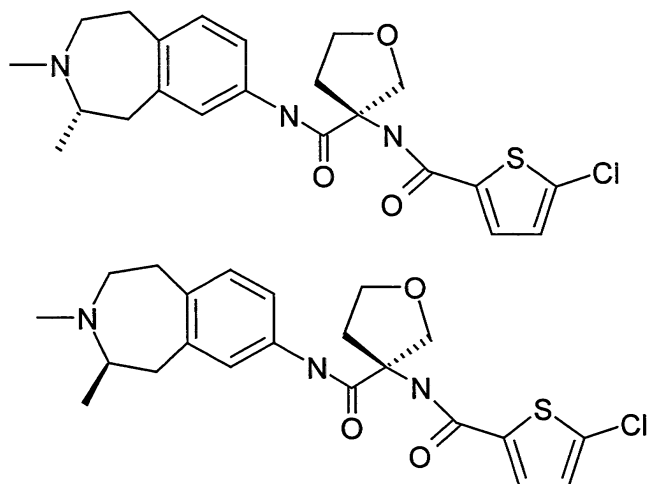
(S)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-氯-4-(3-氰基亞胺基-嗎福啉-4-基)-
苯胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



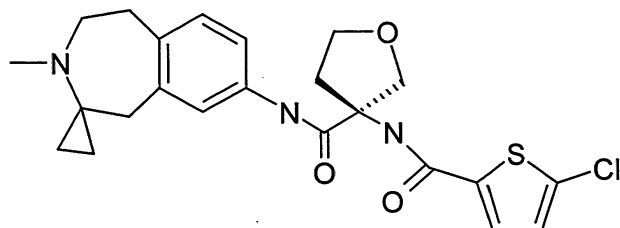
(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-((2S)-2,3-二甲基-2,3,4,5-四
氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺與
(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-((2R)-2,3-二甲基-2,3,4,5-四
氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺



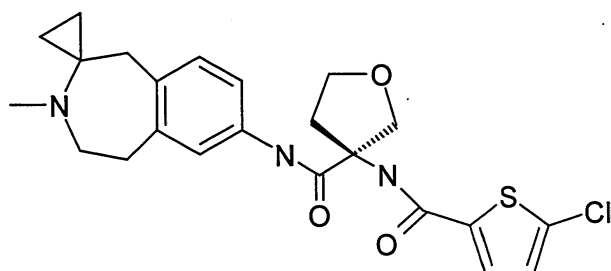
(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((4S)-3,4-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺與
(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((2R)-3,4-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺



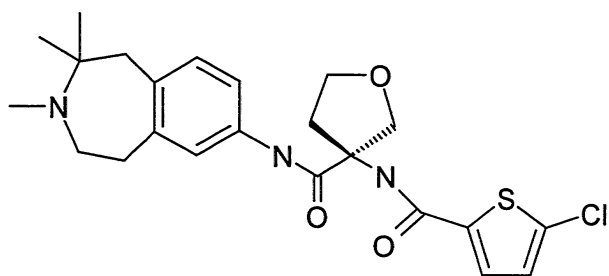
下列化合物



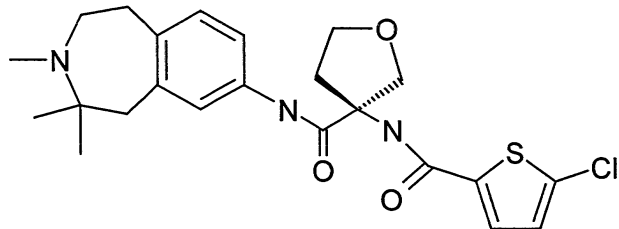
下列化合物



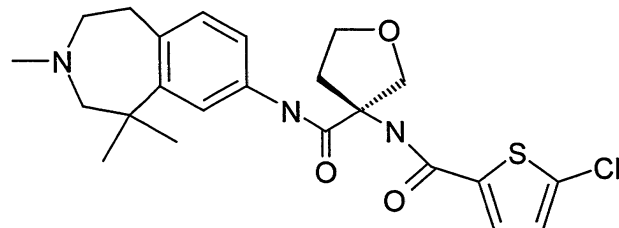
(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(2,2,3-三甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺



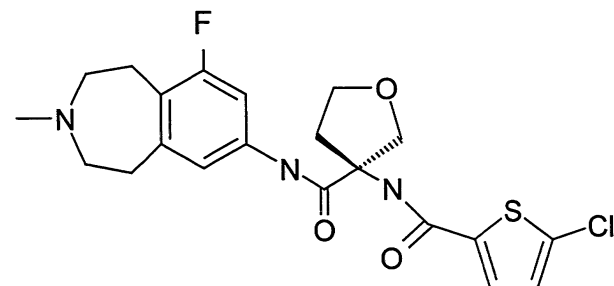
(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3,4,4-三甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]-氮七圆烯-7-基)-四氢呋喃-3-羧酸酯胺



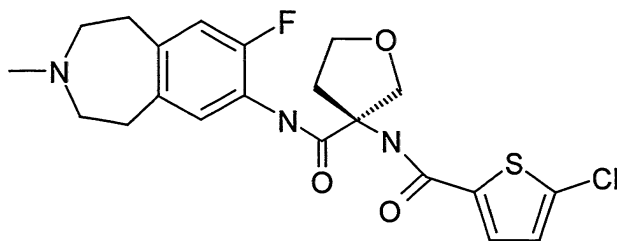
(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3,5,5-三甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]-氮七圆烯-7-基)-四氢呋喃-3-羧酸酯胺



(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-9-氟-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]-氮七圆烯-7-基)-四氢呋喃-3-羧酸酯胺



(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-8-氟-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]-氮七圆烯-7-基)-四氢呋喃-3-羧酸酯胺



以及

(R)-3-[(5-溴-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七圓烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺，

(R)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七圓烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺，

(3R)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-((5R)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七圓烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺與
(3R)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-((5S)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七圓烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺，

(R)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(5-氯基亞胺-[1,4]氧氮七圓-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-鹽胺，

(R)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(5-氯基亞胺-[1,4]氧氮七圓-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-鹽胺，

(R)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(5-酮基-[1,4]氧氮七圓-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-鹽胺，

(R)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(5-氯基亞胺-[1,4]氧氮七圓-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-鹽胺，

(R)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(3-酮基-嗎福啉-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫-噻吩-3-基}-鹽胺，

(R)-5-乙炔基-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(3-酮基-嗎福啉-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫-噻吩-3-基}-鹽胺，

(R)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(四氫吡咯-1-基-羰基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺，

(R)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(四氫吡咯-1-基-羰基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺，

(R)-5-乙炔基-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-氯基-4-(3-酮基-嗎福啉-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫-噻吩-3-基}-醯胺，

(R)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-氯基-4-(2-酮基-一氮七園烷-1-基)-苯胺甲鹽基]-四氫-噻吩-3-基}-醯胺，

(R)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(2-酮基-一氮七園烷-1-基)-苯胺甲鹽基]-四氫-噻吩-3-基}-醯胺，

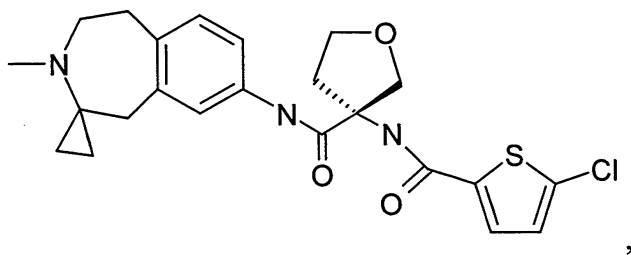
(R)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(5-氯基亞胺-[1.4]氧氮七園-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺，

(R)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-氯基-4-(5-氯基亞胺-[1.4]氧氮七園-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺，

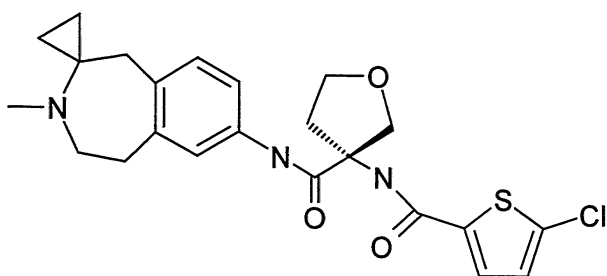
(R)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(3-氯基亞胺基-嗎福啉-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺，

(R)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-氯-4-(3-氯基亞胺基-嗎福啉-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺，

下列化合物



下列化合物



(R)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(2,2,3-三甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺，

(R)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3,4,4-三甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺，

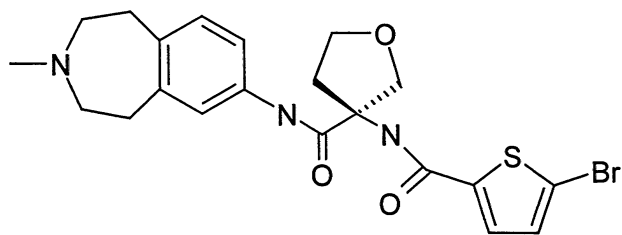
(R)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3,5,5-三甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺，

(R)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-9-氟-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺，及

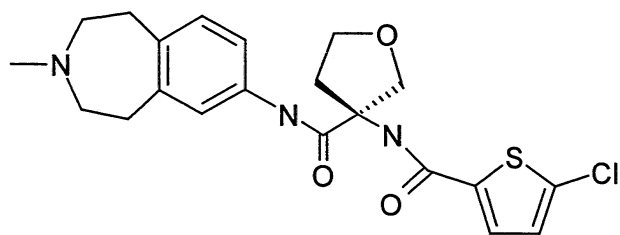
(R)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-8-氟-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺。

於一項較佳具體實施例中，下列化合物係為較佳：

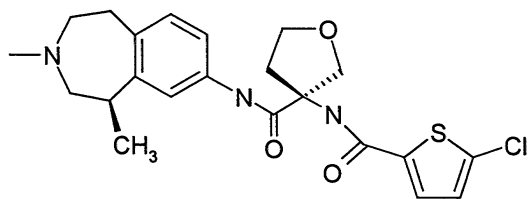
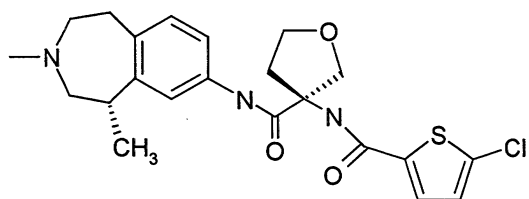
(S)-3-[(5-溴-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺



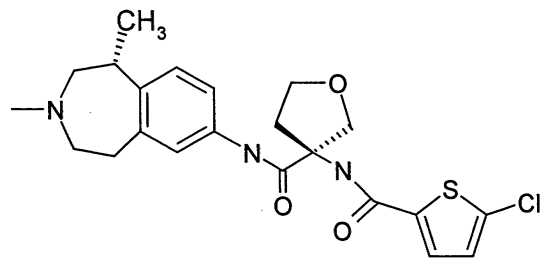
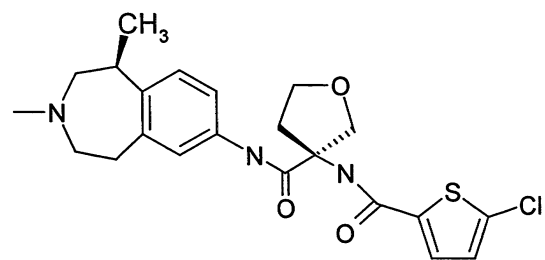
(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺



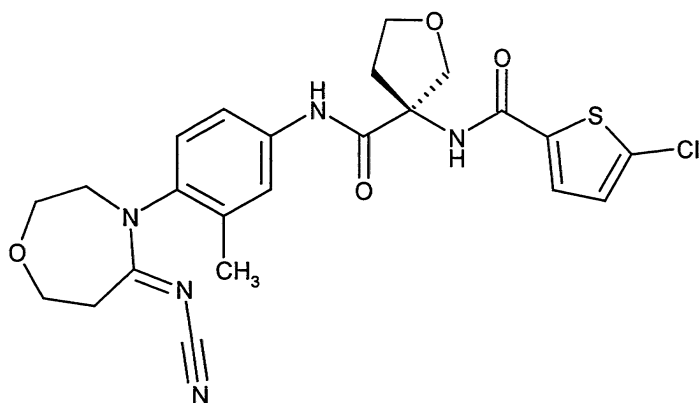
(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-((5R)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七圓烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺與
(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-((5S)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七圓烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺



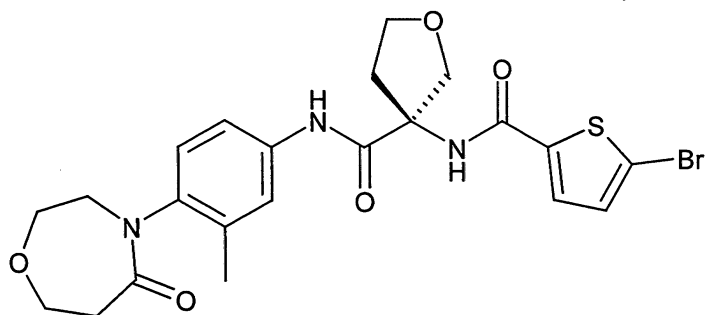
(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-((1R)-1,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七圓烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺與
(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-((1S)-1,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七圓烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺



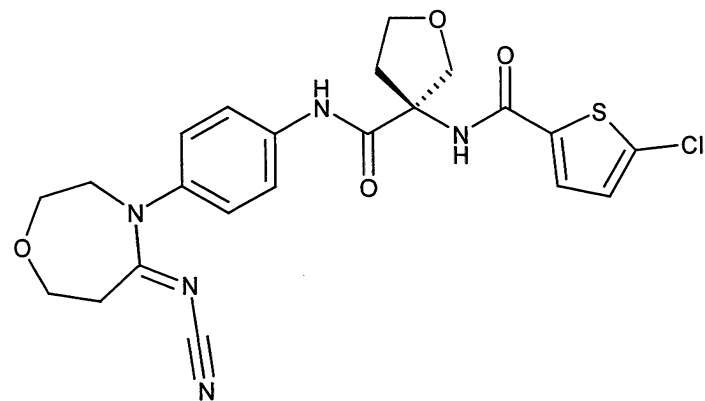
(S)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(5-氯基亞胺-[1.4]氧氮七圓-4-基)-苯胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



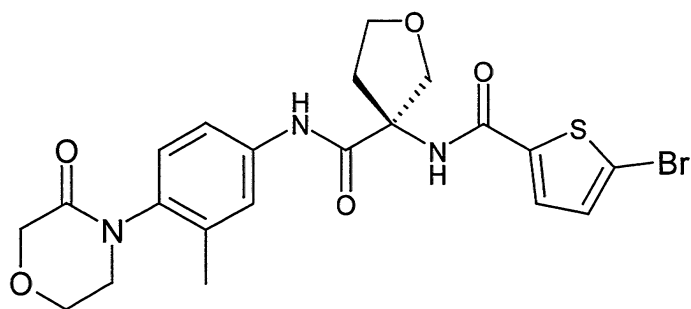
(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(5-酮基-[1,4]氧氮七圈-4-基)-苯胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



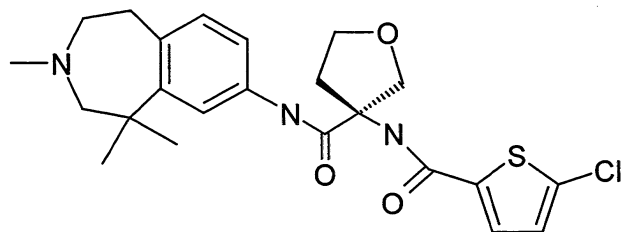
(S)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(5-氟基亞胺-[1,4]氧氮七圈-4-基)-苯胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(3-酮基-嗎福啉-4-基)-苯胺甲醯基]-四氫-噻吩-3-基}-醯胺



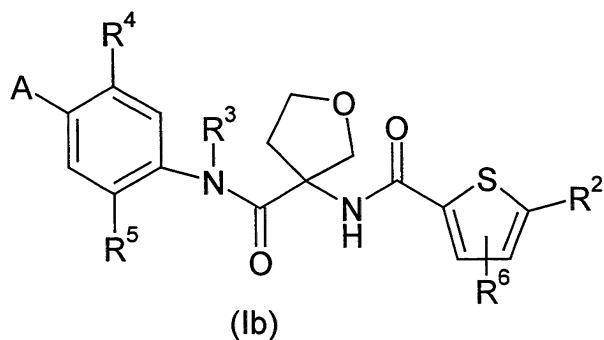
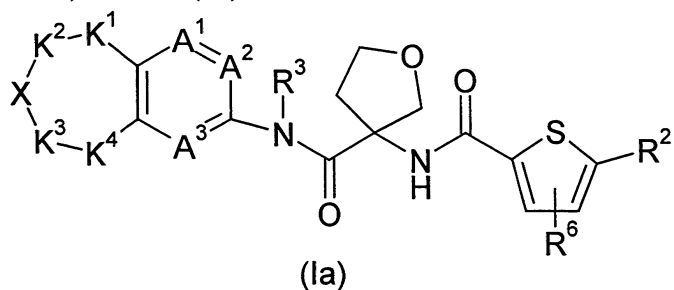
(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-(3,5,5-三甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-七元烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺



本發明亦關於根據上文所定義具體實施例與實例之化合物之生理學上可接受鹽。

本發明製造方法之說明

a) 通式 (Ia) 化合物之製備

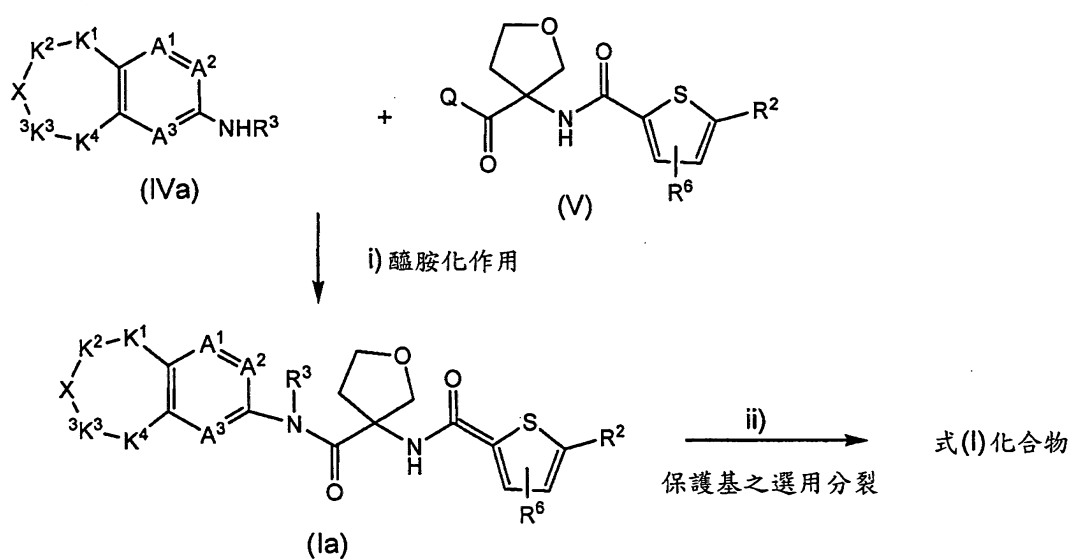


其中 A, A¹ 至 A³, K¹ 至 K⁴, X 及 R¹ 至 R⁶ 均如具體實施例 1 中所定義，且其可視情況於任何存在之胺基、羥基或羧基上，

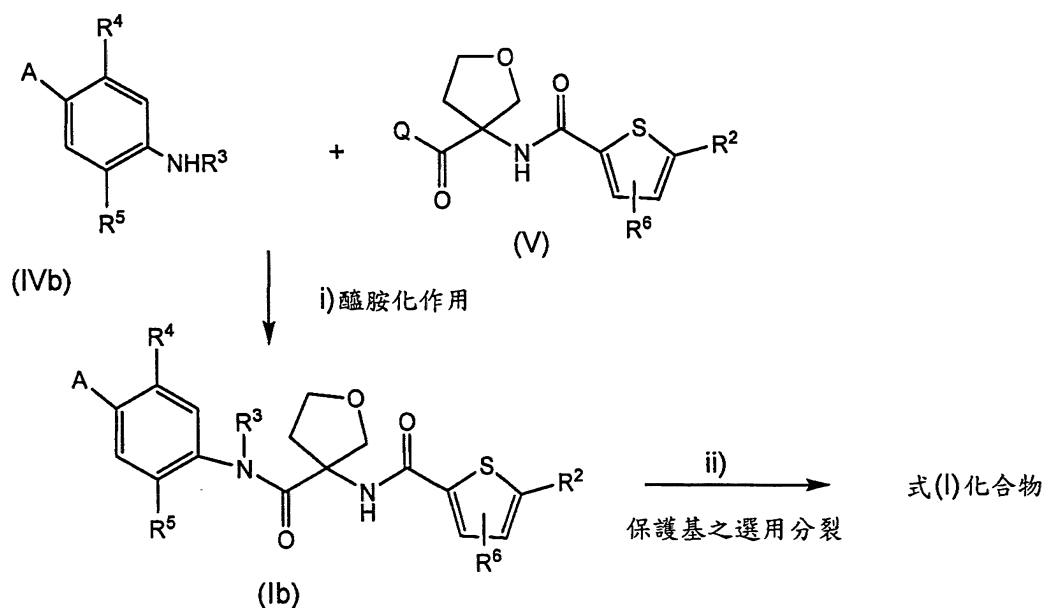
藉由常用保護基保護，例如在 T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "有機合成之保護基" 中所述者，且其保護基可以文獻上已知之方式分裂，

係被描述於舉例說明之具體實施例中，或可根據文獻上已知之程序進行，或可例如根據下文化學式圖式 1a 或 1b 或 2 之一進行：

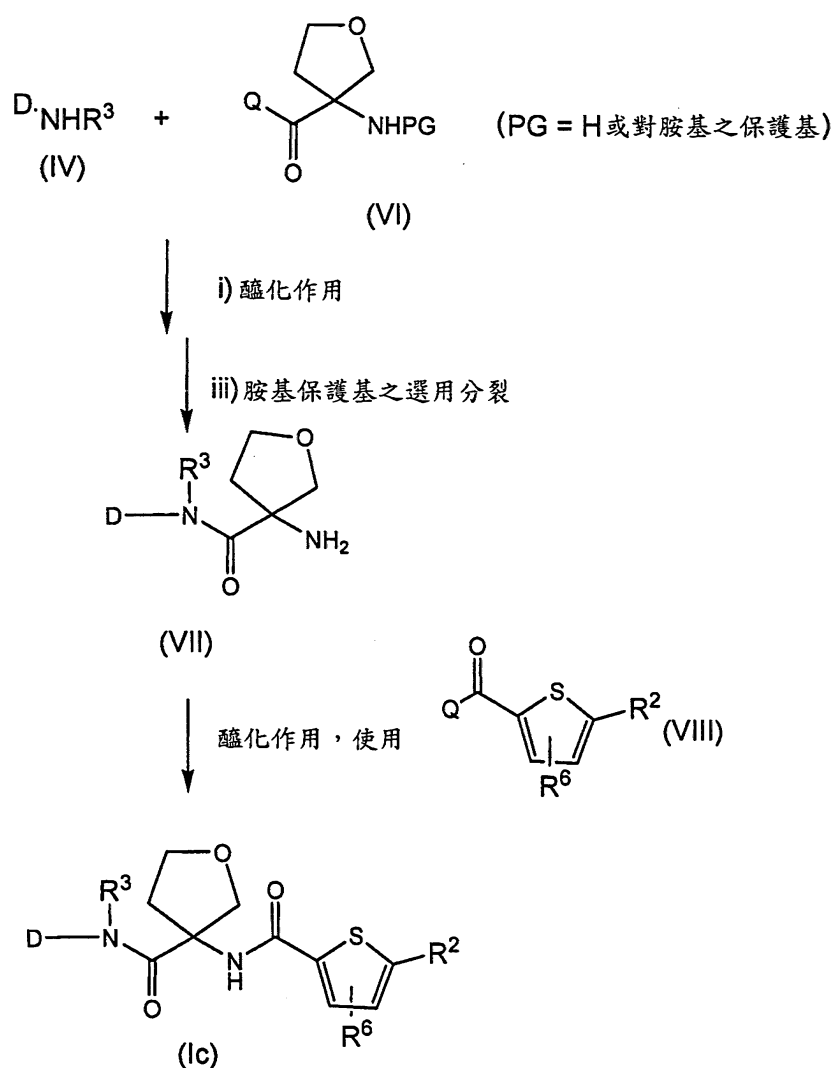
圖式 1a



圖式 1b



圖式 2



其中

Q 表示羥基或 C₁₋₄-烷氧基、鹵原子或 C₁₋₅-烷氧羰基氧基或
 醯氧基，且

PG 表示氫原子或文獻上已知對於胺官能基之保護基，例如
 第三-丁氧羰基、苄氧羰基、對-甲氧基苄氧羰基、烯丙氧基
 羰基、乙氧基羰基、異丙氧羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、
 甲氧基羰基、9-芴基甲基氧基羰基、2-三甲基矽烷基乙氧基
 羰基、苯基乙氧基羰基、乙醯基或三氟乙醯基。

對掌異構上純化合物 Ia、Ib 及 Ic 可無論是藉由外消旋 Ia、

Ib 或 Ic 之對掌性層析或化學解析獲得，或光學活性中間物 V、VI 或 VII 可被採用於圖式 1a、1b 及 2 中所述之合成步驟內。

因此，於進一步具體實施例中，本發明係包括一種製備在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之通式 (Ia) 經取代 3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺類之方法，其包括使通式 (IVa) 化合物與在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之通式 (V) 化合物反應，視情況進一步包括使保護基分裂，其中 K1, K2, K3, K4, X, A1, A2, A3, R2, R3 與 R6 及 Q 均如上文定義。通式 (V) 化合物與通式 (Ia) 3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺類之胺基-四氫呋喃羧酸鹽胺部份基團，可具有 R-組態或 S-組態。

於進一步具體實施例中，本發明亦包括一種製備在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之通式 (Ib) 經取代 3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺類之方法，其包括使通式 (IVb) 化合物與在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之通式 (V) 化合物反應，視情況進一步包括使保護基分裂，其中 A, R4, R5, R2, R3 與 R6 及 Q 均如上文定義。通式 (V) 化合物與通式 (Ib) 3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺類之胺基-四氫呋喃羧酸鹽胺部份基團，可具有 R-組態或 S-組態。

於進一步具體實施例中，本發明亦包括一種製備在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之通式 (Ic) 經取代 3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺類之方法，其包括以下步驟：a) 使式 (IV) 化合物與在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之通式 (VI) 化合物反應，以獲得在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高

光學純度之式(VII)化合物，視情況使胺基之保護基分裂；與b)使步驟a)之化合物(VII)與式(VIII)化合物反應，其中Q, PG, D, R₃, R₂及R₆均如上文定義。通式(VI)化合物與通式(Ic) 3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺類之胺基-四氫呋喃羧酸鹽胺部份基團，可具有R-組態或S-組態。

於圖式1與2中所述之反應步驟i) - iii)可例如按實例中所述，或在文獻上已知之條件下進行，例如按下述：

i) 胺(IV)或(VII)以視情況經活化羧酸(V)或(VI)或(VIII)之鹽化作用

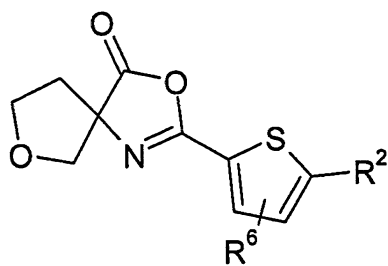
鹽化作用係權宜地以相應鹵化物或酐，在溶劑中，譬如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、醚、醋酸乙酯、四氫呋喃、二氧陸圓、苯、甲苯、乙腈、二甲基甲鹽胺、氫氧化鈉溶液或環丁砜，視情況於無機或有機鹼存在下，在-20與200℃間之溫度下，但較佳係在-10與160℃間之溫度下進行。

但是，鹽化作用亦可以自由態酸進行，視情況於酸活化劑或脫水劑存在下，例如於氯甲酸異丁酯、二氯化亞硫鹽、三甲基氯基矽烷、氯化氫、硫酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸、三氯化磷、1-丙基膦酸環酐、五氧化二磷、2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、N,N'-二環己基碳化二亞胺、N,N'-二環己基碳化二亞胺/樟腦磺酸、N,N'-二環己基碳化二亞胺/N-羥基琥珀鹽亞胺或1-羥基-苯并三唑、N,N'-羰基二咪唑、四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基-鎂/N-甲基嗎福啉、四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂/N-乙基二異丙基胺、六氟磷酸O-五氟苯基-N,N,N',N'-四甲基鎂/三乙

胺、N,N'-亞硫鹽基二咪唑或三苯膦/四氯化碳存在下，在-20與200°C間之溫度下，但較佳係在-10與160°C間之溫度下。

鹽化作用亦可以羧酸酯(V)或(VI)與胺(IV)，藉由以三甲基鋁之活化作用進行。

但是，通式(IV)化合物之鹽化作用亦可以通式(R-或S-IX)反應性羧酸衍生物進行



(R-或 S-IX),

其中R⁶與R²均如具體實施例1中所定義。然後，鹽化作用係合宜地在溶劑中，例如甲苯、四氫呋喃或二甲基甲醯胺，並添加酸，譬如醋酸或樟腦磺酸，或視情況於路易士酸存在下，譬如氯化鋅或氯化銅(II)，並視情況藉由添加胺鹼，例如二異丙基乙胺、三乙胺或N-甲基嗎福啉，在-10與100°C間之溫度下進行，例如使用微波爐，或按P. Wipf等人，Helvetica Chimica Acta, 69, 1986, 1153中所述。

通式(IX)化合物可製自通式(V)化合物，權宜地在溶劑或溶劑混合物中，譬如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、苯、氯苯、甲苯、二甲苯、六甲基二矽氧烷、醚、四氫呋喃、二氧陸園、乙腈、吡啶，視情況於N,N'-二環己基碳化二亞胺、N,N'-二環己基碳化二亞胺/N-羥基琥珀鹽亞胺或1-羥基-苯并三唑、N,N'-羰基二咪唑、四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂/N-甲基嗎福啉、四氟硼酸O-(苯并三唑

-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄/N-乙基二異丙基胺存在下，或於醋酸酐中，在-20與200°C間之溫度下，但較佳係在-10與100°C間之溫度下。

其他醯胺偶合方法係描述於例如 P.D. Bailey, I.D. Collier, K.M. Morgan "綜合官能基互變", 第5卷, 第257頁及其後文, Pergamon 1995, 或在關於 Houben-Weyl, Thieme Verlag, 2003 之補充第22卷中, 及其中引述之文獻中。

ii) 或 iii) 使保護基分裂

所使用任何保護基之選用後續分裂係以水解方式進行，例如在水性溶劑中，例如在水、異丙醇/水、四氫呋喃/水或二氧陸園/水中，於酸存在下，譬如三氟醋酸、鹽酸或硫酸，或於鹼金屬鹼存在下，譬如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，或藉由醚分裂，例如於碘基三甲基矽烷存在下，在0與100°C間之溫度下，較佳係在10與50°C間之溫度下。

但是，苄基、甲氧苄基或苄氧羰基可以氫解方式分裂，例如使用氫，於觸媒譬如鈀/炭存在下，在溶劑中，譬如甲醇、乙醇、醋酸乙酯、二甲基甲醯胺、二甲基甲醯胺/丙酮或冰醋酸，視情況添加酸，譬如鹽酸，於0與50°C間之溫度下，但較佳係於室溫下，且在1至7巴之氫壓力下，但較佳為1至5巴。

但是，保護基亦可藉 T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "有機合成之保護基" 中所述之方法分裂。

(b) 通式 IV (包括 IVa 與 IVb) 之成份

D-NH-R3 (IV),

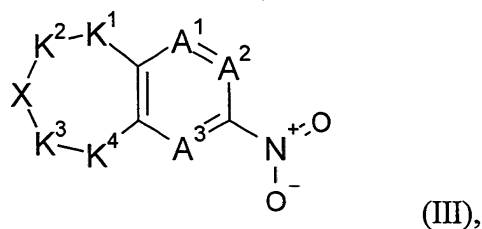
其中D與R³均如具體實施例1中所定義，

且其可視情況於任何存在之胺基、羥基或羧基上，藉由常用保護基保護，例如在T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "有機合成之保護基"中所述者，且其保護基可在合成順序之過程中，以文獻上已知之方式分裂，以形成式(I)化合物，

係為文獻上已知，或其合成係被描述於舉例說明之具體實施例中，或其可例如使用文獻上已知之合成方法或類似文獻上已知之合成方法製備，例如在DE4429079, US4490369, DE3515864, US5175157, DE1921861, WO85/00808，或G. Bobowski等人, J. Heterocyclic Chem. 16, 1525, 1979，或P.D. Johnson等人, Bioorg. Med. Chem. Letter 2003, 4197，或WO04/46138, WO05/111014, WO05/111029或WO06/34822中所述者。

如式II-1或II-2中所示一氮七園烯部份基團中之經橋接片段，可例如以類似J.W. Coe等人, J. Med. Chem., 2005, 48, 3474或J.W. Coe等人，美國專利申請案US2005/0020616, WO05/111014, WO05/111029或WO06/34822之方式製備。

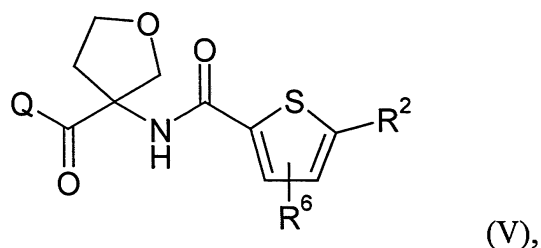
例如，通式(IV)化合物，其中R³表示氫原子，且A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4及X均如具體實施例1中所定義，可藉由通式(III)化合物之硝基之還原作用製成



其中A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4及X均如具體實施例1中所定義，如下述。

硝基之還原作用係例如合宜地在溶劑或溶劑混合物中進行，譬如水、氯化銨水溶液、鹽酸、硫酸、磷酸、甲酸、醋酸、醋酸酐，使用鹼性金屬，譬如鐵、鋅、錫或硫化化合物，譬如硫化銨、硫化鈉或二亞硫酸鈉，或使用氫藉催化性氫化作用，例如在 0.5 與 100 巴間之壓力下，但較佳係在 1 與 50 巴之間，或使用胼作為還原劑，合宜地於觸媒存在下，例如阮尼鎳、鈹炭、氧化鉑、於礦物纖維上之鉑，或銻，或使用複合氫化物，譬如氫化鋰鋁、硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、氫化二異丁基鋁，合宜地在溶劑或溶劑混合物中，譬如水、甲醇、乙醇、異丙醇、戊烷、己烷、環己烷、庚烷、苯、甲苯、二甲苯、醋酸乙酯、丙酸甲酯、二醇、二醇二甲基醚、二乙二醇二甲基醚、二氧陸圓、四氫呋喃、N-甲基四氫吡咯酮或 N-乙基-二異丙基胺、N-C₁₋₅-烷基嗎福啉、N-C₁₋₅-烷基六氫吡啶、N-C₁₋₅-烷基四氫吡咯、三乙胺、吡啶，例如在 -30 與 250°C 間之溫度下，但較佳係在 0 與 150°C 之間。

(c) 通式如下之成份

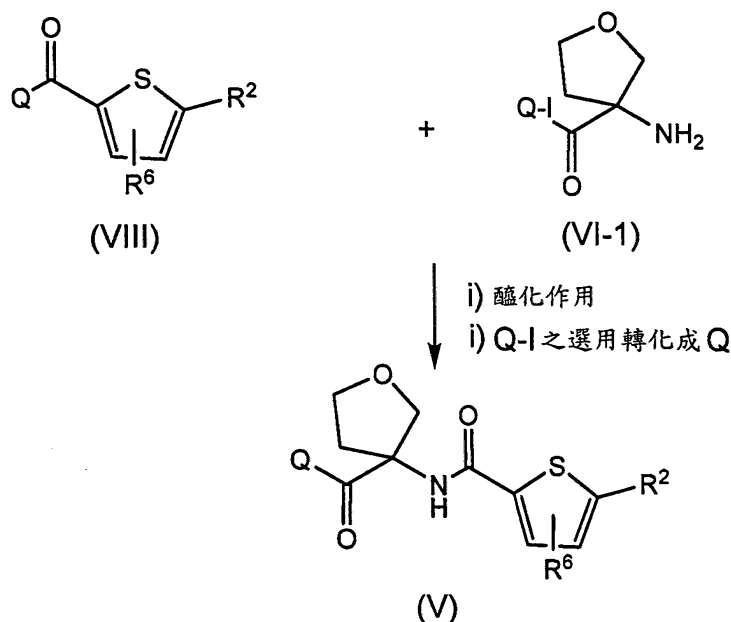


其中 R⁴, R⁵, R⁶ 及 R² 均如具體實施例 1 中所定義，且其中 Q 表示羥基或 C₁₋₄-烷氧基、鹵原子或 C₁₋₅-烷氧羰基氧基或鹽氧基，

其可視情況於任何存在之胺基、羥基、羧基或硫醇基上，

藉由常用保護基保護，例如在 T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "有機合成之保護基" 中所述者，且其保護基可在合成順序之過程中，以文獻上已知之方式分裂，以形成式 (I) 化合物，係為文獻上已知，或其合成係被描述於舉例說明之具體實施例中，或其可例如使用文獻上已知之合成方法或類似文獻上已知之合成方法製備，例如在 WO04/46138, WO05/111014, WO05/111029 或 WO06/34822 中所述者。

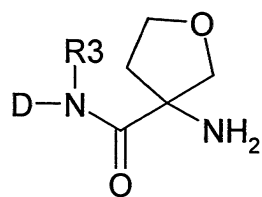
圖式 3



例如其亦可根據圖式 3，經由使化合物 (VIII) 與胺 (VI-1) 反應而製成，其中 Q 表示羥基或 C₁₋₄-烷氧基、鹵原子或烷氧羰基氧基或鹽氧基，且 Q-I 表示羥基或 C₁₋₄-烷氧基，其可於醃化作用步驟後，藉由如上述之皂化作用與活化作用，視情況被轉化成 Q。醃化作用可根據上述醃化作用條件進行。

胺基酸衍生物 (VI-1) 係為文獻上已知，或可按實例中所述，以類似文獻上已知之方法製備，例如製自市購可得之胺基酸衍生物。

d) 通式 V 或下式之成份

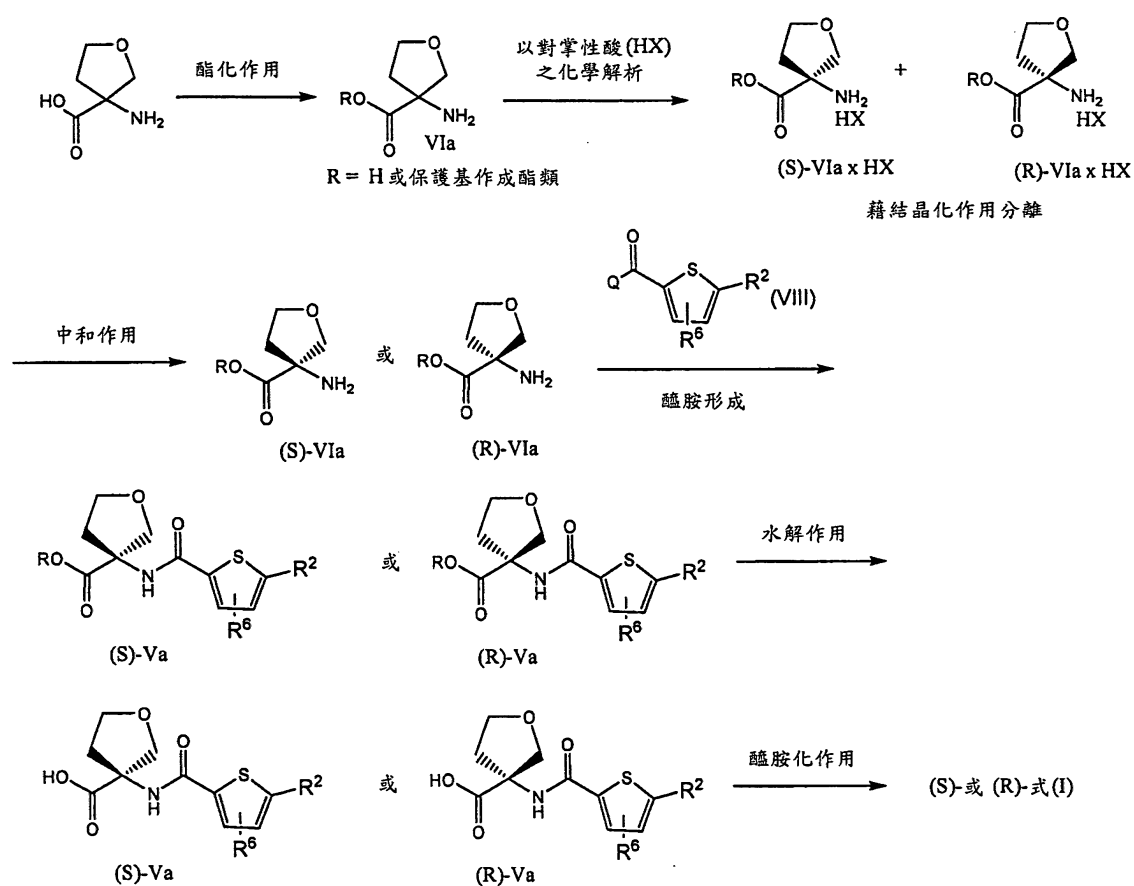


(VII),

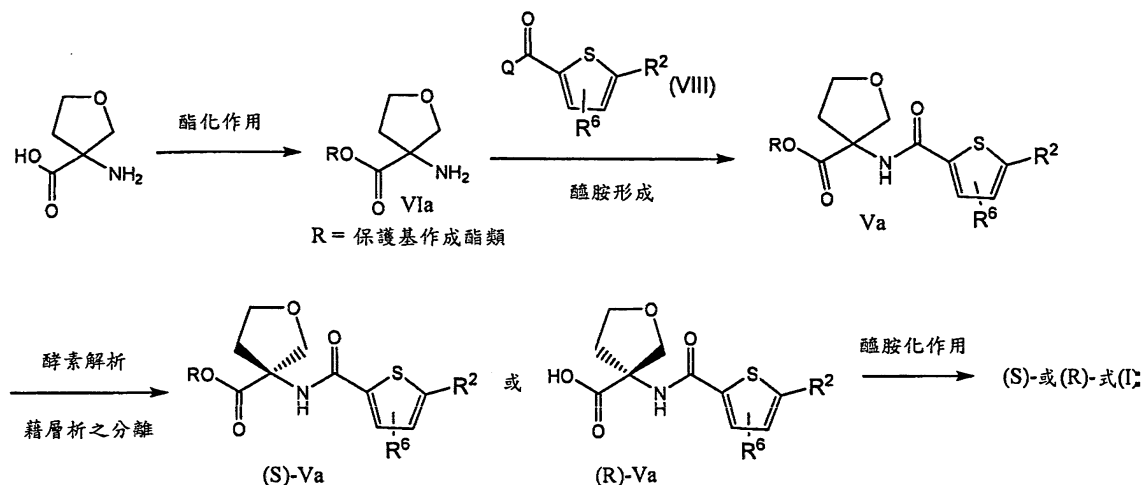
其中 D 與 R^3 均如具體實施例 1 中所定義，

可按舉例說明之具體實施例中所述合成，或其可例如使用文獻上已知之合成方法製備，或其可根據圖式 4 製成。

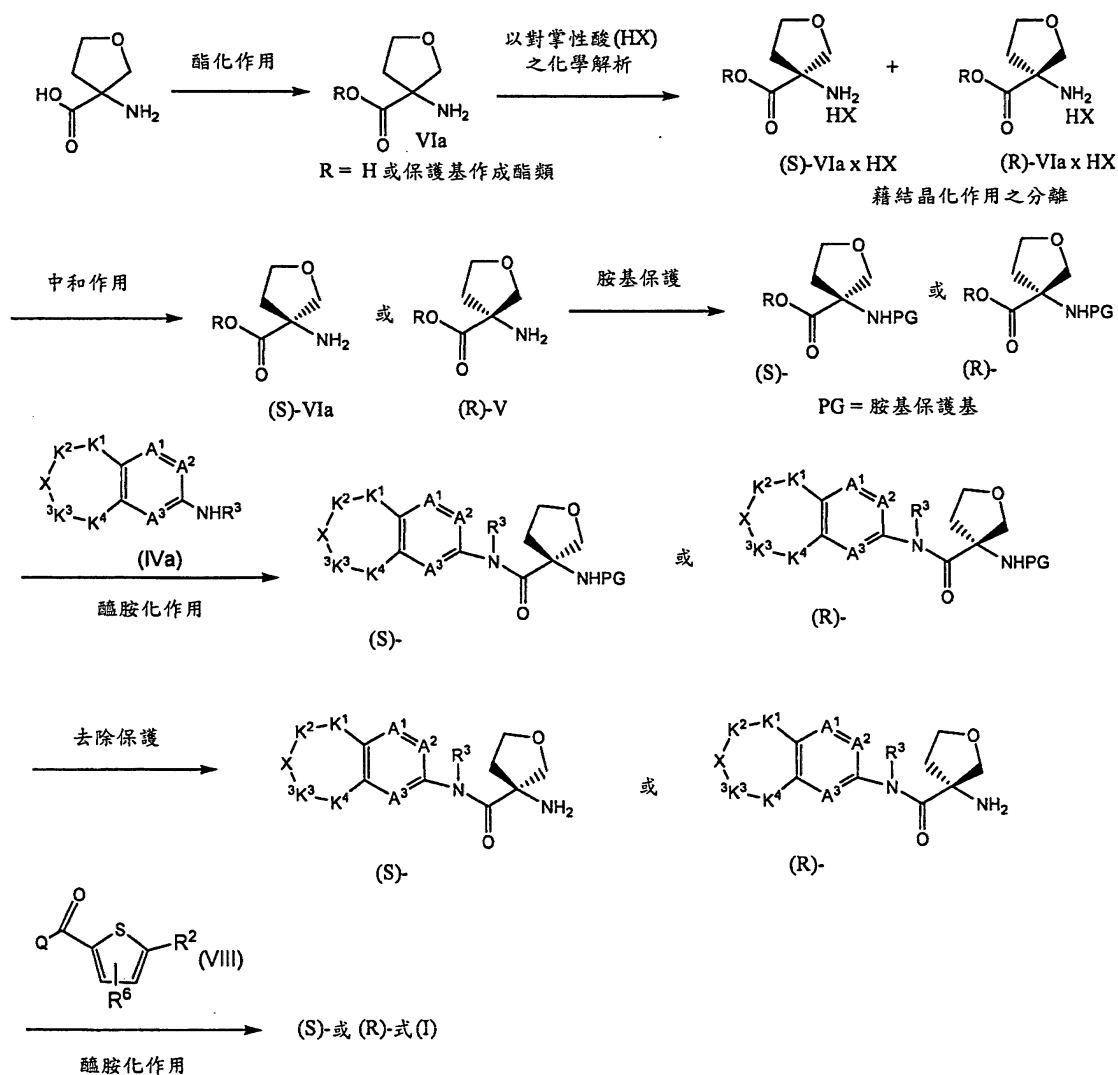
圖式 4



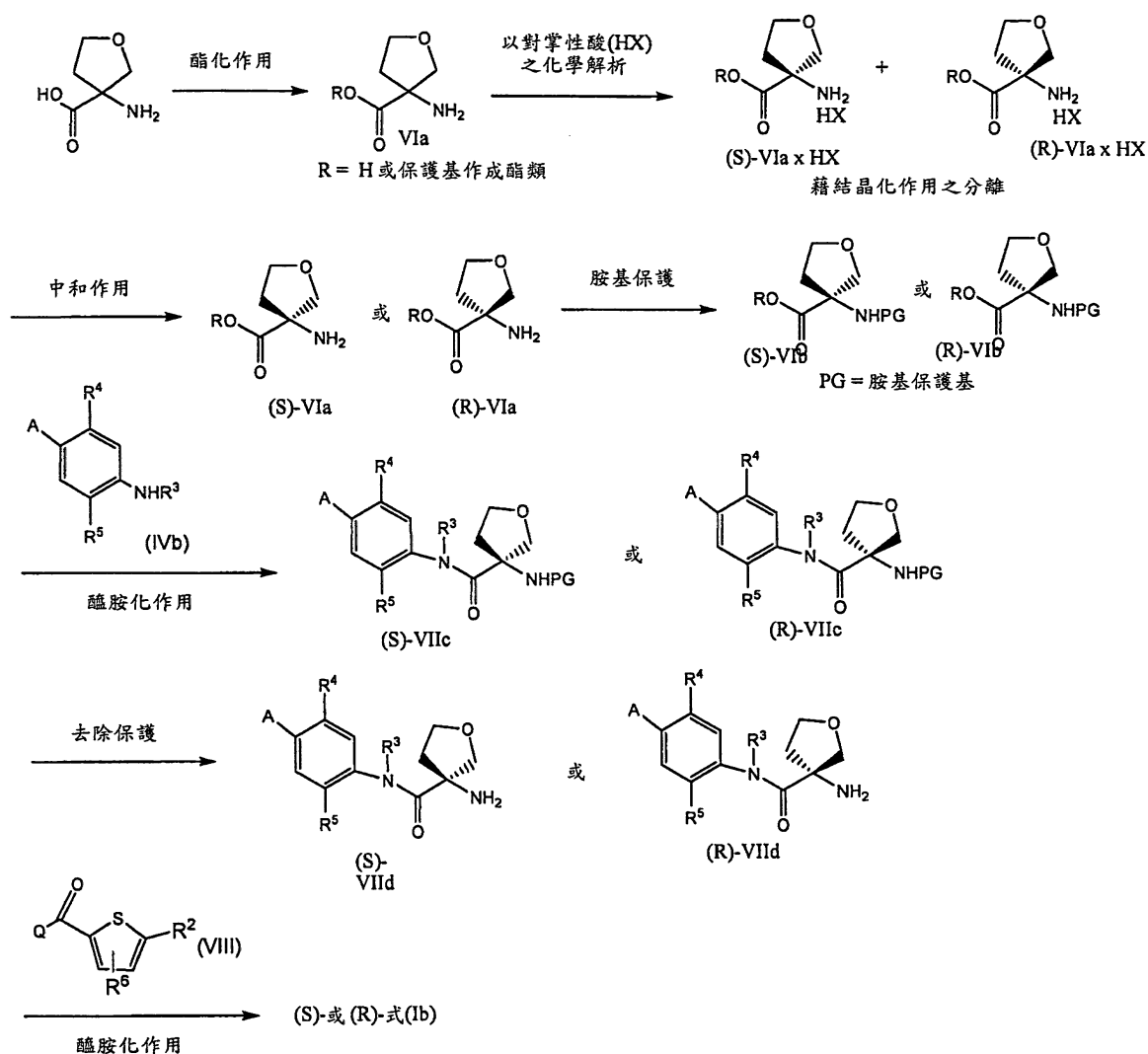
圖式 5



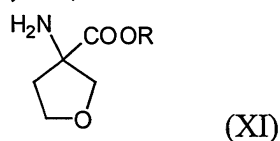
圖式 5(a)



圖式 5(b)



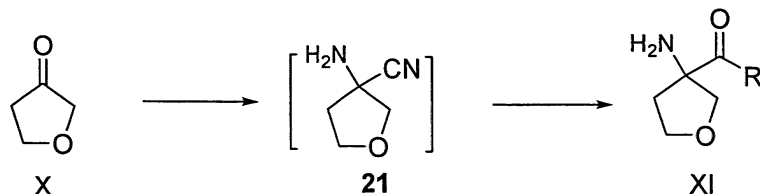
e) 通式 (XI) 化合物之製備



其中 R 為 C_1 - C_{12} -烷基、芳基或芳基- C_1 - C_{12} -烷基或雜環，例如 R 為 C_1 - C_4 -烷基、芳基或芳基- C_1 - C_4 -烷基，或者， R 為甲基、正-丁基或異丁基、苄基、苯乙基。

於一項具體實施例中，本發明係關於一種製備式 (XI) 化合物之方法。在此方法中，係將 Strecker 反應使用於"單鍋"方法中，接著為酯之當場形成，以避免中間產物 21 自反應混

合物之單離。例如，此新穎方法係顯示如下：



於一項具體實施例中，此方法係使用酮(X)作為起始物質，在與氮來源(例如醋酸銨或氨)之反應中，在醇(例如甲醇或乙醇)與氰化物來源(例如氰化物鹽，譬如氰化鈉或鉀鈉)中。反應係例如於環境溫度下進行。這會造成中間物21之產生。典型上，中間物21並未被單離，且於酸(例如HCl)存在下，直接以醇R-OH處理，以產生所要之酯。此方法通常係在溫和條件下操作，並使用易於取得之起始物質。

通式(XI)化合物之光學上純衍生物可藉由下文所述之解析方法獲得，包括化學解析，例如使用L-苯乙醇酸，或酵素解析，例如使用阿卡酶(alcalase)。

因此，在進一步具體實施例中，本發明係關於呈高光學純度之通式(XI)化合物。於一方面，呈高光學純度之通式(XI)化合物係呈R-組態或呈S-組態。

在前文所述之反應中，任何存在之反應性基團，譬如羥基、羧基、胺基、烷胺基或亞胺基，可在反應期間藉習用保護基保護，其係於反應後再一次被分裂。

例如，羥基之保護基可為甲氧基、苄氧基、三甲基矽烷基、乙醯基、苯甲醯基、第三-丁基、三苯甲基、苄基或四氫吡喃基。

羧基之保護基可為三甲基矽烷基、甲基、乙基、第三-

丁基、苄基或四氫呋喃基。

胺基、烷胺基或亞胺基之保護基可為乙醯基、三氟乙醯基、苯甲醯基、乙氧羰基、第三-丁氧羰基、苄氧羰基、苄基、甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基，且此外，對該胺基為鄰苯二甲醯基。

例如，乙炔基之保護基可為三甲基矽烷基、二苯甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基或1-羥基-1-甲基-乙基。

可使用之其他保護基及其移除係描述於 T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "有機合成之保護基", Wiley, 1991 與 1999 中。

所使用之任何保護基係視情況接著被分裂，例如藉由水解作用，在水性溶劑中，例如在水、異丙醇/水、四氫呋喃/水或二氧陸圓/水中，於酸存在下，譬如三氟醋酸、鹽酸或硫酸，或於鹼金屬鹼存在下，譬如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，或藉由醚分裂，例如於碘基三甲基矽烷存在下，在 0 與 100°C 間之溫度下，較佳係在 10 與 50°C 間之溫度下。

但是，苄基、甲氧基苄基或苄氧羰基係藉由氫解作用分裂，例如使用氫，於觸媒存在下，譬如鈀/炭，在溶劑中，譬如甲醇、乙醇、醋酸乙酯、二甲基甲醯胺、二甲基甲醯胺/丙酮或冰醋酸，視情況添加酸，譬如鹽酸，於 0 與 50°C 間之溫度下，但較佳係於室溫下，且在 1 至 7 巴之氫壓力下，但較佳為 1 至 5 巴。

甲氧基苄基亦可於氧化劑譬如硝酸銻(IV)鉍存在下分裂，在溶劑中，譬如二氯甲烷、乙腈或乙腈/水，於 0 與 50°C 間之溫度下，但較佳係於室溫下。

甲氧基係合宜地於三溴化硼存在下分裂，在溶劑中，譬如二氯甲烷，於-35與-25°C間之溫度下。

但是，2,4-二甲氧基苄基較佳係於甲苯醚存在下，在三氟醋酸中分裂。

第三-丁基或第三-丁氧羰基較佳係以酸處理而分裂，譬如三氟醋酸或鹽酸，視情況使用溶劑，譬如二氯甲烷、二氧陸圓或醚。

鄰苯二甲醯基較佳係於胼或一級胺譬如甲胺、乙胺或正-丁基胺存在下，在溶劑中，譬如甲醇、乙醇、異丙醇、甲苯/水或二氧陸圓，於20與50°C間之溫度下分裂。

烯丙氧基羰基係經由以催化量之肆-(三苯膦)-鈹(0)處理而分裂，較佳係在溶劑中，譬如四氫呋喃，且較佳係於過量鹼存在下，譬如嗎福啉或1,3-雙甲酮，於0與100°C間之溫度下，較佳係於室溫下，且在惰性氣體下，或經由以催化量之參-(三苯膦)-氯化銦(I)，在溶劑譬如乙醇水溶液中處理，及視情況於鹼存在下，譬如1,4-二氮雙環并[2,2,2]辛烷，在20與70°C間之溫度下。

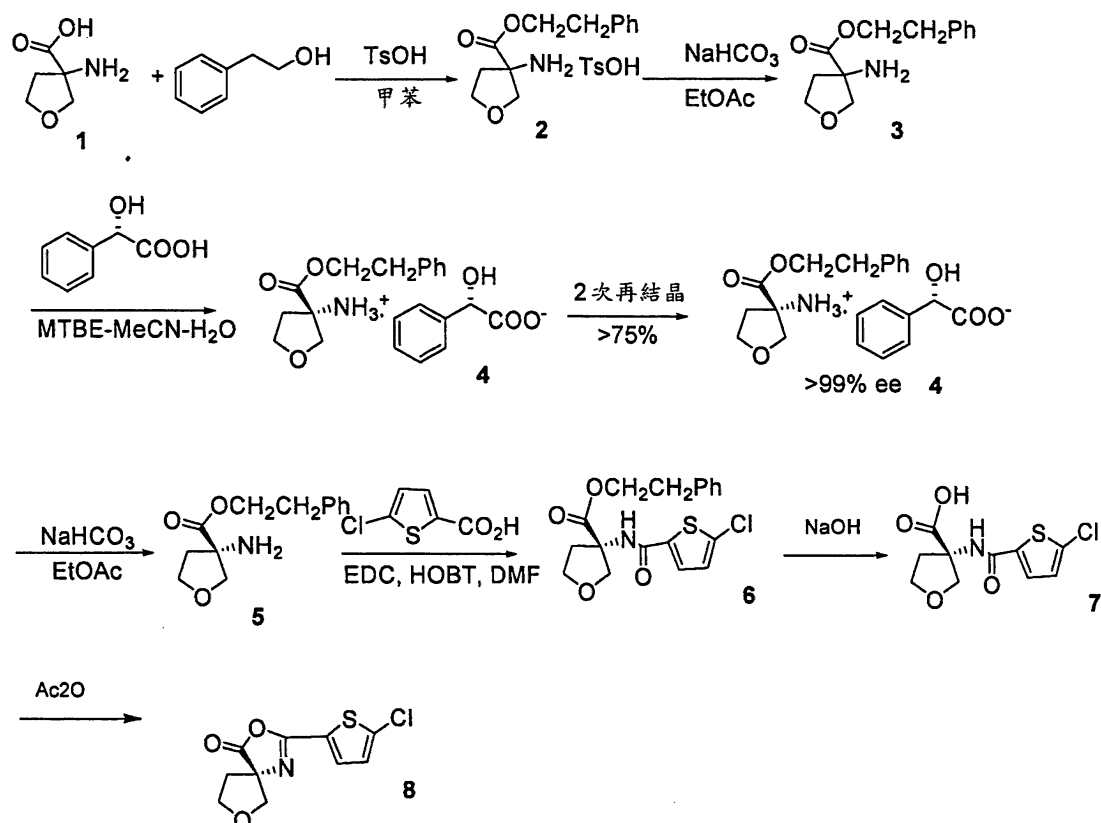
再者，所獲得之式(I)化合物可以無機或有機酸類轉化成其鹽，特別是供醫藥用途，成為生理學上可接受之鹽。可供此項目的使用之酸類包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、甲烷磺酸、磷酸、反丁烯二酸、琥珀酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸或順丁烯二酸。

再者，若新穎式(I)化合物含有羧基，則其若需要可接著以無機或有機鹼轉化成其鹽，特別是供醫藥用途，成為其

生理學上可接受之鹽。供此項目的使用之適當鹼包括例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、環己胺、乙醇胺、二乙醇胺及三乙醇胺。

根據本發明，3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸之光學上純衍生物，例如 I, V, VI, VII 或 IX，可例如以類似下述方法獲得：

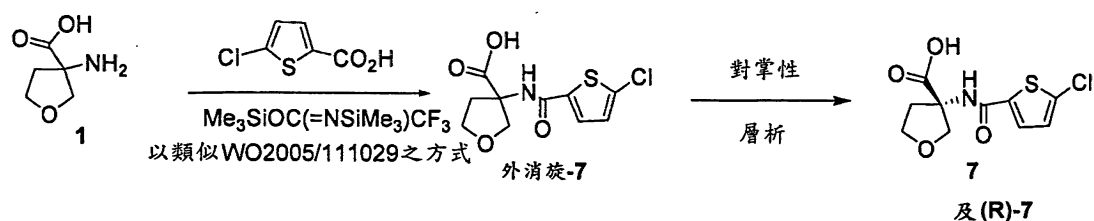
方法 I：使用苯乙醇酸之化學解析



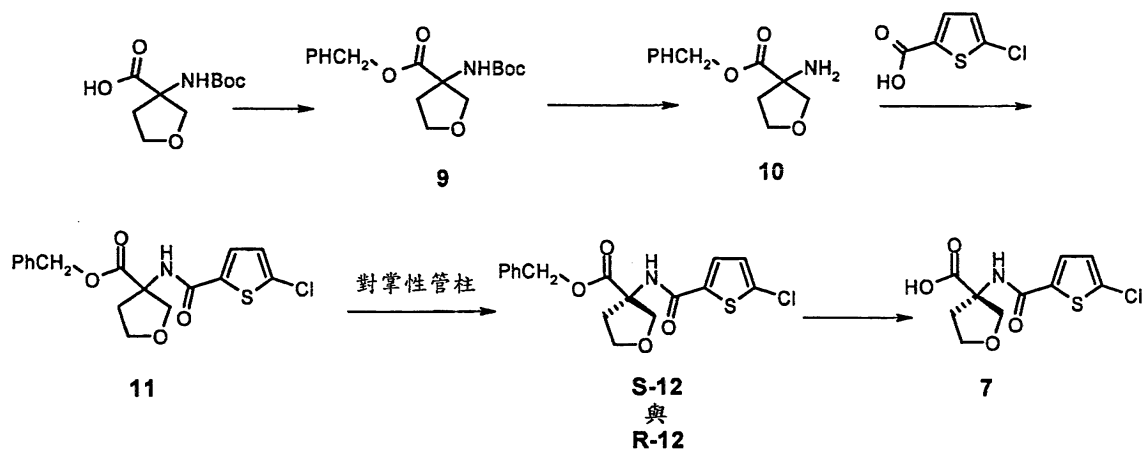
方法 II：對掌異構物經由對掌性層析之分離

分離可於各種 DAICEL 管柱上進行，例如 AD-H、OD-H、AS-H、OJ-H、IA、IB 及 Kromasil DMB、TBB。特別可使用者為 DAICEL AD-H、OJ-H 及 IA 管柱。

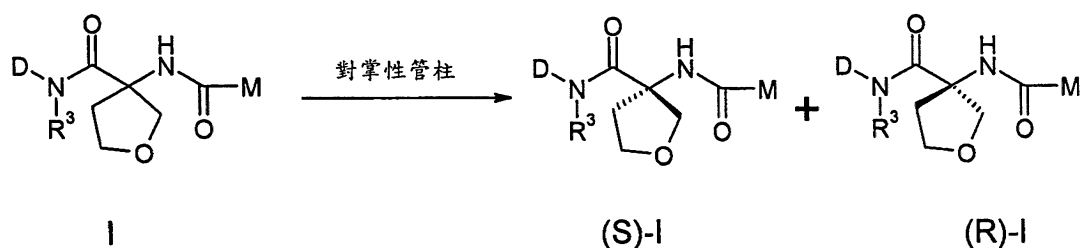
對掌性層析可用以將外消旋 **7** 分離成其 S-與 R-對掌異構物



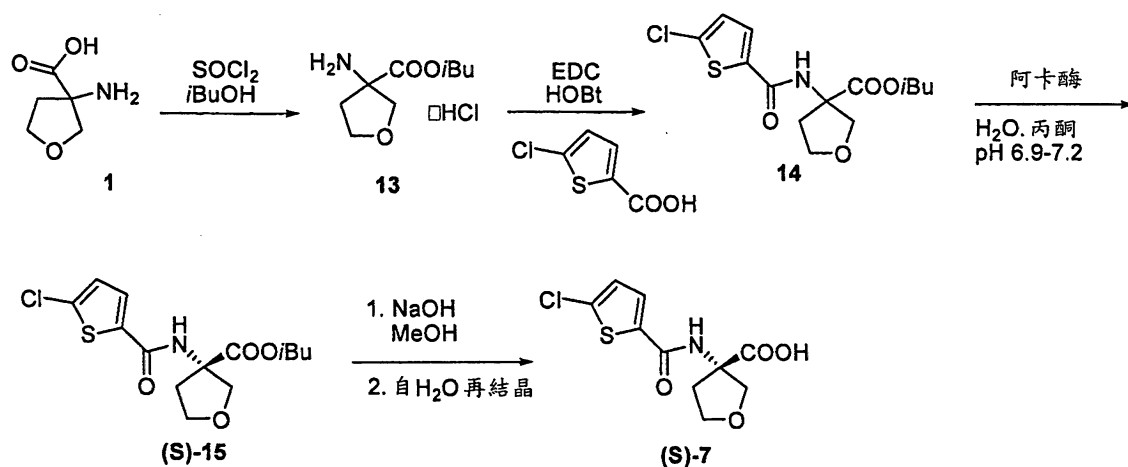
或 b) 分離外消旋衍生物 11，例如



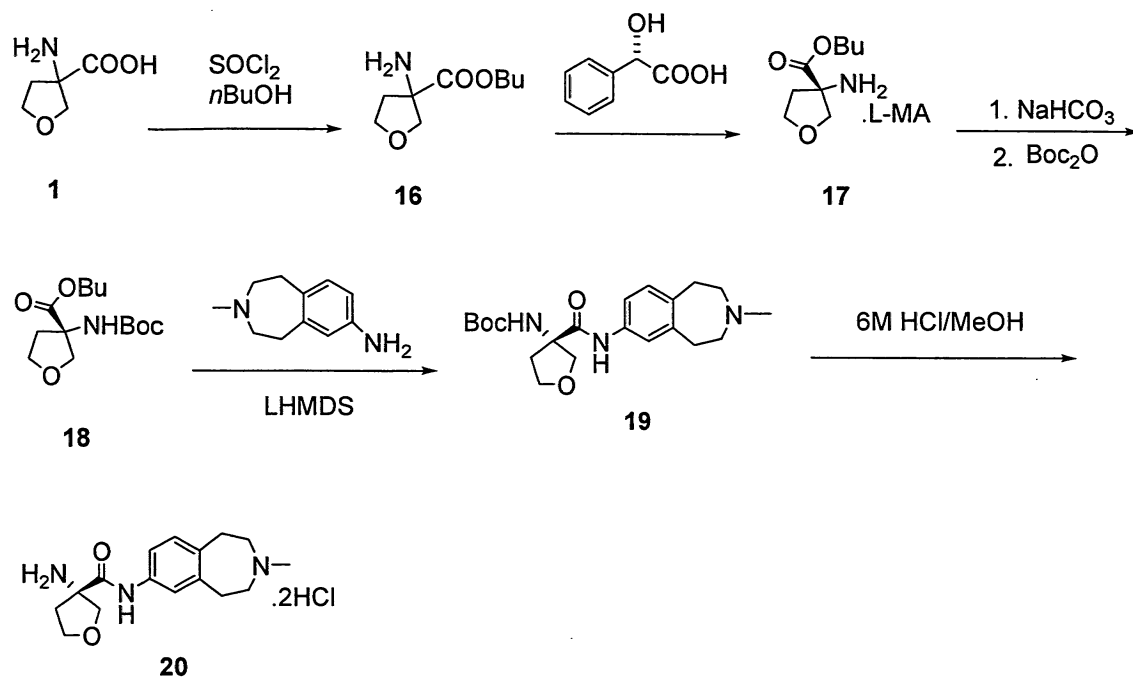
或 c) 分離 I 之外消旋混合物



方法 III：酵素解析



方法 IV：使用苯乙醇酸之替代化學解析



因此，於進一步具體實施例中，本發明係包括一種製備在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之式(V)化合物之方法，其方式是酵素解析該式(V)化合物之外消旋混合物，較佳係使用阿卡酶(alcalase)，其中R2與R6均如上文定義，且其中Q為直鏈或經取代之 C_{1-12} -烷氧基、烯丙氧基或經取代之烯丙氧基、 C_{1-12} -烷氧羰基氧基或鹽氧基，Q較佳為直鏈或經取代之 C_{1-4} -烷氧基。

於另一項具體實施例中，本發明係包括在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之式(V)化合物，其中R2與R6均如上文定義，且其中Q為羥基或經取代之 C_{1-12} -烷氧基、鹵原子或 C_{1-12} -烷氧羰基氧基或鹽氧基或經取代之烯丙氧基，Q較佳為經取代之 C_{1-12} -烷氧基或經取代之烯丙氧基。於本發明之一方面，在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之通式(V)化合物之胺基-四氫呋喃羧酸鹽胺部份基團係具有S-組態。於另一方面，在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純

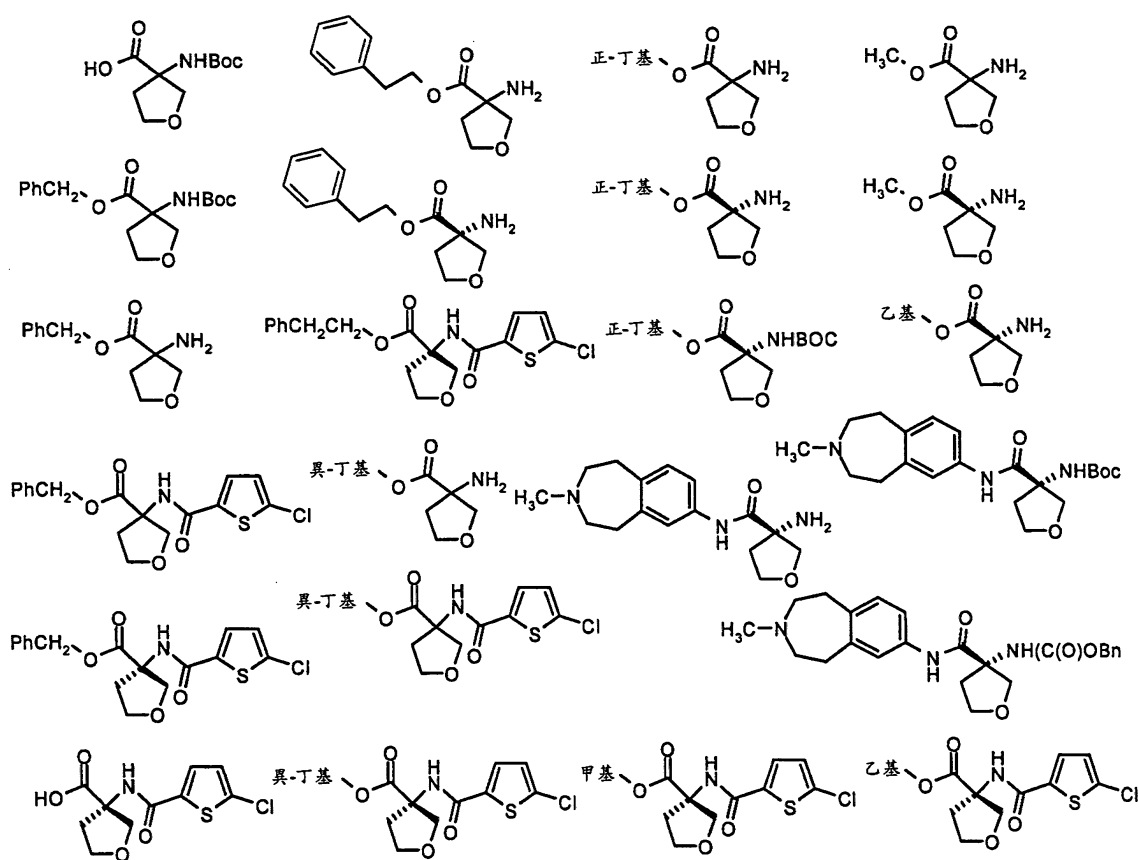
度之通式(V)化合物可藉上述方法獲得。

於進一步具體實施例中，本發明包括一種製備在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之式(VI)化合物之方法，其方式是酵素解析該式(VI)化合物之外消旋混合物，較佳係使用阿卡酶(alcalase)，其中Q為直鏈或經取代之 C_{1-12} -烷氧基或 C_{1-12} -烷氧羰基氧基或鹽氧基或經取代之烯丙氧基，Q較佳為經取代之 C_{1-4} -烷氧基，且PG為氫原子或如前文定義之胺官能基之保護基。

於另一項具體實施例中，本發明係包括在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之式(VI)化合物，其中Q為羥基或直鏈或經取代之 C_{1-12} -烷氧基、鹵原子或 C_{1-12} -烷氧羰基氧基或鹽氧基或經取代之烯丙氧基，Q較佳為直鏈或經取代之 C_{1-4} -烷氧基，且PG為氫原子或如前文定義之胺官能基之保護基。於本發明之一方面，在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之通式(VI)化合物之胺基-四氫呋喃羧酸鹽胺部份基團係具有S-組態。於另一方面，在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之通式(VI)化合物可藉上述方法獲得。於另一項具體實施例中，本發明係包括一種製備在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之式(VII)化合物之方法，其方式是化學解析該式(VII)化合物之外消旋混合物，使用對掌性酸，較佳係使用L-苯乙醇酸，其中D與R3均如上文定義。於另一項具體實施例中，本發明係包括在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之式(VII)化合物，其中D與R3均如上文定義。於本發明之一方面，在四氫呋喃環位置3之碳上呈

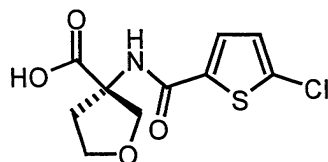
高光學純度之通式(VII)化合物之胺基-四氫呋喃羧酸鹽胺部份基團係具有S-組態。於另一方面，在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之通式(VII)化合物可藉上述方法獲得。

關於製造通式(I)經取代之3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺類之特別可使用3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸先質係為下列化合物：



絕對立體化學之測定

化合物之絕對組態可藉由X-射線結晶學測定，其係在關於(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸7之實驗部份中舉例說明：



化合物之醫藥有用性質之說明

正如前文已述及者，通式(I)化合物及其互變異構物、對掌異構物、非對映異構物及生理學上可接受之鹽，具有有價值之藥理學性質，特別是抗血栓活性，其較佳係以對於凝血酶或Xa因子之作用為基礎，例如對抑制凝血酶或抑制Xa因子活性，對aPTT時間之延長作用，及對相關聯絲胺酸蛋白酶之抑制作用，譬如尿激酶、VIIa因子、IX因子、XI因子及XII因子。

實驗段落中所列示之化合物係經研究關於其對於抑制Xa因子之作用，如下述：

方法：

使用色原質受質之酵素動力學度量。藉由人類Xa因子自無色色原質受質釋出之對-硝基苯胺(pNA)之量，係以光度計方式在405毫微米下測定。其係與所使用酵素之活性成正比。酵素活性藉由試驗物質之抑制(相關於溶劑對照組)，係在試驗物質之不同濃度下測定，且自其計算 IC_{50} ，作為會抑制所使用Xa因子達50%之濃度。

物料：

參(羥甲基)-胺基甲烷緩衝劑(100 mM)與氯化鈉(150 mM)，pH 8.0，加上1毫克/毫升人類白蛋白離份V，不含蛋白酶Xa因子(Calbiochem)，比活性：217 IU/毫克，最後濃度：7 IU/毫升，對各反應混合物

受質S 2765 (Chromogenix)，最後濃度：0.3 mM/升(1 KM)，對各反應混合物

試驗物質：最後濃度 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001 $\mu\text{M}/\text{升}$

程序：

使試驗物質之 10 微升 23.5 倍濃度起始溶液或溶劑(對照組)、175 微升 TRIS/HSA 緩衝劑及 25 微升 65.8 U/升 Xa 因子工作溶液在 37°C 下培養 10 分鐘。於添加 25 微升 S 2765 工作溶液 (2.82 mM/升) 後，將試樣在光度計 (SpectraMax 250) 中，於 405 毫微米下，在 37°C 下度量 600 秒。

評估：

1. 測定涵蓋 21 個度量點之最高增加 ($\Delta \text{OD}/\text{分鐘}$)。
2. 測定 % 抑制，以溶劑對照組為基準。
3. 繪製劑量/活性曲線 (% 抑制對物質濃度)。
4. 測定 IC_{50} ，其方式是將劑量/活性曲線之 X-值 (物質濃度) 內插在 $Y = 50\%$ 抑制作用下。

所有經測試之化合物均具有低於 10 $\mu\text{M}/\text{升}$ 之 IC_{50} 值。令人驚訝的是，對於在胺基-四氫呋喃羧酸鹽胺部份基團上具有 S-組態之化合物，係於 FXa 檢測中發現較高功效。

例如：

(S)-3-[(5-溴-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺顯示 IC_{50} 在大約 9 倍較低血漿濃度下，與 (R)-對掌異構物作比較，

(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺顯示 IC_{50} 在大約 8 倍較低血漿濃度下，與 (R)-對掌異構物作比較，

(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((5R)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺顯示 IC_{50} 在大約 10 倍較低血漿濃度下，與其相應之 (3R,5R)-非對映異構物作比較，及

(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((5S)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺顯示 IC_{50} 在大約 7 倍較低血漿濃度下，與其相應之 (3R,5S)-非對映異構物作比較，

(S)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(5-氟基亞胺-[1,4]氧氮七園-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-鹽胺顯示 IC_{50} 在大約 17 倍較低血漿濃度下，與 (R)-對掌異構物作比較，

(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(5-酮基-[1,4]氧氮七園-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-鹽胺顯示 IC_{50} 在大約 16 倍較低血漿濃度下，與 (R)-對掌異構物作比較，

(S)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(5-氟基亞胺-[1,4]氧氮七園-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-鹽胺顯示 IC_{50} 在大約 15 倍較低血漿濃度下，與 (R)-對掌異構物作比較，及

(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(3-酮基-嗎福啉-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫-噻吩-3-基}-鹽胺顯示 IC_{50} 在大約 15 倍較低血漿濃度下，與 (R)-對掌異構物作比較。

鑒於此新穎化合物及其生理學上可接受鹽之藥理學性質，其係適用於預防與治療靜脈與動脈血栓形成疾病，例如預防與治療深腳靜脈血栓形成、血栓性靜脈炎，預防分流手術或血管造形術 (PT(C)A) 後之再閉塞，及在末梢動脈疾

病中之閉塞，且用於預防與治療肺插塞、散佈性血管內凝聚及嚴重敗血病，預防與治療患有更為惡化COPD病患中之DVT，治療潰瘍性結腸炎，預防與治療冠狀動脈血栓形成，預防與心房纖維顫動有關聯之血栓性插塞事件，例如中風與旁路堵塞。

此外，根據本發明之化合物係適用於溶解血栓治療中之抗血栓支援，例如伴隨著阿帖普酶(alteplase)、瑞替普酶(reteplase)、腱激酶、葡萄球菌激酶或鏈激酶，以預防PT(C)A後之長期再狹窄，預防與治療患有所有冠狀心臟疾病形式之病患中之絕血事件，預防腫瘤與炎性過程之轉移與生長，例如在肺纖維變性或肺動脈高血壓之治療中，預防與治療風濕性關節炎，預防與治療纖維蛋白依賴性組織黏連及/或傷疤組織之形成，及促進傷口癒合過程。

化合物亦可具有利用性，作為關於全血液製備、儲存分級分離或使用之抗凝血劑；及在侵入裝置之塗層中，該裝置譬如假器、人造瓣膜及導管，以降低血栓形成之危險。

鑒於此新穎化合物及其生理學上可接受鹽之藥理學性質，其亦適用於治療阿耳滋海默氏與巴金森氏病。關於此之一種解釋係源自於例如下述發現，可自其推斷的是，凝血酶抑制劑或Xa因子抑制劑，藉由抑制凝血酶形成或凝血酶活性，可為治療阿耳滋海默氏與巴金森氏病之有價值藥物。臨床與實驗研究顯示神經毒性機制，例如發炎，其係與凝血級聯之蛋白酶活化作用有關聯，係涉及腦部傷害後神經元之垂死。各種研究指出凝血酶涉及神經變性過程，

例如在中風、重複分流手術或外傷性腦部傷害之後。例如，於末梢神經傷害後若干天，增加之凝血酶活性已被証實。亦已証實凝血酶會造成神經突回縮，以及神經膠質增生，及在神經元與神經胚細胞瘤細胞之初期培養物中之細胞凋零(關於摘述可參閱：*Neurobiol. Aging* 2004, 25(6), 783-793)。再者，關於患有阿耳滋海默氏病之病患腦部之各種活體外研究，顯示凝血酶在此疾病之發病中係扮演一項角色(*Neurosci. Lett.* 1992, 146, 152-54)。免疫反應性凝血酶之濃度已在阿耳滋海默氏病患腦部中之神經突斑內被檢出。已於活體外証實凝血酶亦在"澱粉狀蛋白先質蛋白質"(APP)生產之調節與刺激中，以及在APP分裂成片段中，扮演一項角色，該片段可在阿耳滋海默氏病患之腦部中被檢出。再者，已証實凝血酶所引致之微神經膠質活化作用會於活體內導致黑質多巴胺能神經元之退化。此等發現導致吾人推斷藉由內源物質譬如凝血酶所觸發之微神經膠質活化作用，係涉及發生在患有巴金森氏病之病患中類型之多巴胺能神經元細胞死亡之神經病理學過程(*J. Neurosci.* 2003, 23, 5877-86)。

該新穎化合物及其生理學上可接受之鹽亦適用於預防與治療動脈血管疾病，以組合療法，伴隨著脂質降低劑，譬如HMG-CoA還原酶抑制劑；與血管擴張劑，特別是ACE抑制劑、血管收縮素II拮抗劑、腎造素抑制劑、 β -受體拮抗劑、 α -受體拮抗劑、利尿劑、Ca-通道阻斷劑或可溶性鳥嘌呤核苷酸環化酶之刺激劑。

藉由增加抗血栓功效，該新穎化合物及其生理學上可接

受之鹽亦適用於組合療法，伴隨著其他抗凝血劑，例如未分餾肝素、低分子肝素或風達巴林斯(fondaparinux)，或直接凝血酶抑制劑，例如重組水蛭素或小分子合成抑制劑。

同樣地，該化合物及其生理學上可接受之鹽亦適用於預防與治療動脈血管疾病，以組合療法，伴隨著血小板聚集抑制劑，例如阿斯匹靈、克羅匹多葛瑞(clopidogrel)或糖蛋白-IIb/IIIa拮抗劑，或凝血酶受體拮抗劑。

為達成此種作用所需要之劑量，藉由靜脈內途徑，係適當地為0.001至3毫克/公斤體重，較佳為0.003至1.0毫克/公斤體重，而藉口腔途徑，為0.003至30毫克/公斤體重，較佳為0.01至10毫克/公斤體重，於各情況中，一天投予1至4次。

對此項目的而言，根據本發明製成之式(I)化合物可經調配，視情況伴隨著其他活性物質，使用一或多種惰性習用載劑及/或稀釋劑，例如使用玉米澱粉、乳糖、葡萄糖、微晶性纖維素、硬脂酸鎂、聚乙烷基四氫吡咯酮、檸檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/花楸醇、水/聚乙二醇、丙二醇、鯨蠟基硬脂基醇、羧甲基纖維素，或脂肪物質，譬如硬質脂肪，或其適當混合物，以製造習用蓋倫製劑，譬如平素或經塗層之片劑、膠囊、粉末、懸浮液或栓劑。

該新穎化合物及其生理學上可接受之鹽可於治療上併用乙醯柳酸，使用血小板聚集之抑制劑，譬如血纖維蛋白原受體拮抗劑(例如亞伯西瑪伯(abciximab)、約伯提菲巴太(eptifibatide)、提洛飛邦(tirofiban)、洛克西飛邦(roxifiban))，使

用生理學活化劑與凝血系統之抑制劑及其重組類似物(例如蛋白質C、TFPI、抗凝血酶)，使用ADP所引致聚集之抑制劑(例如克羅匹多葛瑞(clopidogrel)、替克羅匹定(ticlopidine))，使用P₂T受體拮抗劑(例如肯葛瑞樂(cangrelor))，或使用合併之前列凝素受體拮抗劑/合成酶抑制劑(例如特玻葛瑞(terbogrel))，或使用凝血酶受體拮抗劑(例如SCH-530348)。

【實施方式】

實驗段落

下文實例係意欲說明本發明，而非限制其範圍。

一般而言，已對所製成之化合物獲得熔點及/或IR、UV、¹H-NMR及/或質譜。除非另有述及，否則R_f值係使用現成矽膠60 F₂₅₄ TLC板(E. Merck, Darmstadt, 項目編號1.05714)測定，未使用展開槽飽和。於導向Alox下所予之R_f值係使用現成氧化鋁60 F₂₅₄ TLC板(E. Merck, Darmstadt, 項目編號1.05713)測定，未使用展開槽飽和。於導向逆相-8 (RP-8)下所予之R_f值係使用現成RP-8 F_{254s} TLC板(E. Merck, Darmstadt, 項目編號1.15684)測定，未使用展開槽飽和。關於溶離劑所予之比例，係指討論中溶劑之體積比單位。關於層析純化，係使用由Messrs Millipore (MATREXTM, 35-70微米)所製造之矽膠。除非關於組態提供更詳細資訊，否則並不明瞭產物是否為純立體異構物，或對掌異構物與非對映異構物之混合物。

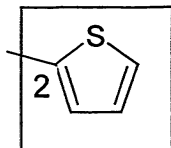
下列縮寫係被使用於試驗說明中：

BOC	第三-丁氧羰基
DIPEA	N-乙基-二異丙基胺

DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDC	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙)碳化二亞胺
EtOAc	醋酸乙酯
sat.	飽和
h	小時
HATU	六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽
HOBt	1-羥基-苯并三唑
LiHMDS	六甲基二矽氮化鋰
NaHMDS	六甲基二矽氮化鈉
i. vac.	在真空中
conc.	濃
min	分鐘
MTBE	甲基第三丁基醚
Me-THF	2-甲基-四氫呋喃
NMM	N-甲基-嗎福啉
R _f	滯留因數
R _t	滯留時間
rt	室溫
TBTU	四氟硼酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽
TEA	三乙胺
TFA	三氟醋酸
THF	四氫呋喃
TsCl	氯化對-甲苯磺醯

TsOH 對-甲苯磺酸。

"硫苯-2-基"或"噻吩-2-基"術語表示方塊中所示之基團：



HPLC-MS 數據係於下述條件下獲得：

方法 A

所使用之流動相為：

A：水，具有 0.15% HCOOH

B：乙腈

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.00	95	5	1.00
2.00	95	5	1.00
9.00	2	98	1.00

所使用之固定相為 Zorbax StableBond C18 管柱；8 微米；50 毫米 x 90 毫米

A) 化合物 7 之絕對立體化學之測定：

化合物 7 之晶體結構係藉由直接法測定。絕對組態係藉由 Flack 參數 (Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881) 之精製測定。

晶體數據

$C_{10}H_{10}ClNO_4S$

$V = 1100.7 (4) \text{ \AA}^3$

$M_r = 275.70$

$Z = 4$

$D_x = 1.664 \text{ Mg m}^{-3}$

$a = 7.8200 (16) \text{ \AA}$

Cu $K\alpha$

$b = 8.7700 (18) \text{ \AA}$

$\mu = 4.91 \text{ 毫米}^{-1}$

$$c = 16.050 (3) \text{ \AA}$$

$$T = 100 (2) \text{ K}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

結晶柱，無色

$$\beta = 90^\circ$$

0.1 x 0.1 x 0.2 毫米

$$\gamma = 90^\circ$$

數據收集

Saturn 944 CCD，被裝載於AFC11K繞射計上

1627獨立反射

振盪掃描

1610反射，使用 $I > 2\sigma(I)$

吸收修正：實驗(使用強度度量法)

$$R_{\text{int}} = 0.052$$

3840度量之反射

$$\theta_{\text{極大值}} = 63.7^\circ$$

精製

在F2上之精製

$$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0388P)^2 + 0.2397P]$$

其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.030 \quad (\Delta/\sigma)_{\text{極大值}} = 0.001$$

$$wR(F^2) = 0.072$$

$$\Delta \rho_{\text{極大值}} = 0.27 \text{ e \AA}^{-3}$$

$$S = 1.08$$

$$\Delta \rho_{\text{極小值}} = -0.27 \text{ e \AA}^{-3}$$

1627反射

消光校正：無

158參數

H原子，藉由獨立且強制精製之混合物處理

Flack參數：0.009 (17)

數據收集：Saturn 944 CCD，被裝載於AFC11K/RU200旋轉陽極

發生器上；細胞精製：D*trek；數據減少：D*trek；用以解析

結構之程式：用以精製結構之SHELXS97程式：SHELXL97分子

圖解：XP。

對掌性碳原子之組態為S。此結構係示於圖4中。

B) 3-胺基-四氫-呋喃-3-羧酸所衍生中間物之製備：

外消旋-3-胺基-四氫-呋喃-3-羧酸苯乙酯 x 對-甲苯磺酸(2)之製備：

於3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸1 (100克，163毫莫耳)在2-苯基乙醇(456毫升)與甲苯(400毫升)中之溶液內，在氮氣下添加TsOH.H₂O (174克，916毫莫耳)，並將混合物加熱至回流，同時經由Dean-Strak集氣瓶收集水。於完成反應時，使反應混合物濃縮至其原先體積之1/3，並冷卻至環境溫度。添加MTBE (1000毫升)，並將混合物攪拌1小時。過濾漿液，並將濕濾餅以MTBE洗滌兩次，及乾燥，獲得所要之產物2 (284克)，92%產率。

¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 8.60 (br s, 3H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20-7.50 (m, 5H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.44 (dt, J = 6.6, 1.1 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.84 (m, 3H), 2.97 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (m, 1H)

外消旋-3-胺基-四氫-呋喃-3-羧酸苯乙酯(3)之製備：

於1.5升5% NaHCO₃水溶液中，添加2 (283克)與1.5升醋酸乙酯，並將所形成之混合物於環境溫度下攪拌30分鐘。移除有機相，並將水相以1.5升醋酸乙酯萃取一次。使合併之有機相脫水乾燥，及濃縮至乾涸，產生157克3，97%產率。

(S)-3-胺基-四氫-呋喃-3-羧酸苯乙酯 x L-苯乙醇酸(4)之製備：

將3 (157克)、MTBE (0.94升)、MeCN (0.94升)、水 (0.094升)

及 L-苯乙醇酸 (152.2 克) 之混合物加熱至 50-52°C，歷經 30 分鐘。在 1 小時內，使混合物冷卻至 41-43°C，並添加 1.29 克晶種。於攪拌 30 分鐘後，使混合物冷卻至 0°C，並攪拌 3 小時。過濾漿液，並將濕濾餅以 MTBE (75 毫升) 洗滌兩次，及乾燥，獲得粗製 4 (113.5 克)，43.9% 產率與 87% de。

使上述之鹽自 MTBE (908 毫升)、CH₃CN (908 毫升) 及水 (54.5 毫升) 之混合物再結晶，獲得 102.0 克產物，89.9% 產率與 98.2% de。自 MTBE (816 毫升)、CH₃CN (816 毫升) 及水 (48.9 毫升) 之再一次結晶係獲得 94.3 克 4，92.5% 產率 (35.0% 總產率) 與 99.7% de。對掌異構上純度係藉由對掌性 HPLC 分析，使用 Chiralpak AD-H 管柱，250 公分 x 4.6 毫米；5 微米；2 毫升/分鐘，220 毫微米；95% 庚烷/5% IPA； r_t = 9.3 分鐘 ((S)-異構物)； r_t = 10.1 分鐘 ((R)-異構物)。

(S)-3-胺基-四氫-呋喃-3-羧酸苯乙酯 5 之製備：

於 4 (94.3 克) 在 750 毫升 EtOAc 中之懸浮液內，添加 750 毫升 5% NaHCO₃ 溶液，並將混合物攪拌 30 分鐘。於移除有機相後，將水相以 EtOAc (750 毫升) 萃取一次。使合併之有機相脫水乾燥，及濃縮至乾涸，獲得 57.6 克 5，>99% 產率。

(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸苯乙酯 (6) 之製備：

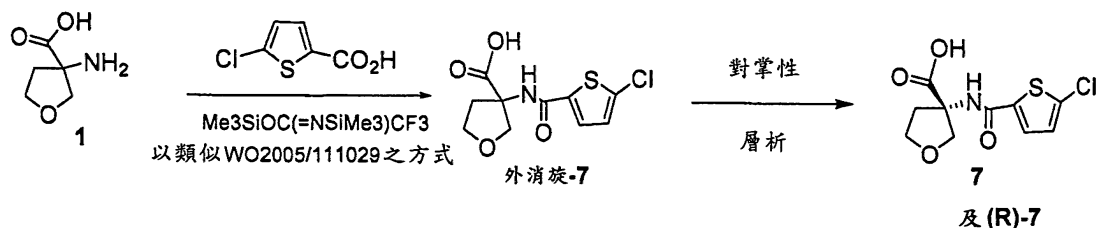
使 5 (20 克，85.1 毫莫耳)、5-氯-噻吩-2-羧酸 (14.5 克，89.4 毫莫耳)、HOBT.H₂O (13.8 克，102 毫莫耳)、EDC.HCl (19.6 克，102.1 毫莫耳) 及 DMF (200 毫升) 之混合物冷卻至 10-15°C。接著添加 TEA (17.8 毫升)，歷經 5 分鐘，並使混合物溫熱至環境溫度，

且攪拌2小時。將EtOAc (200 毫升) 與水 (200 毫升) 添加至混合物中，並攪拌20分鐘。移除有機相，並將水相以EtOAc (200 毫升) 萃取一次。將合併之有機相以200 毫升5% NaCl 溶液洗滌，並脫水乾燥，及濃縮，而得6 (29 克)，90% 產率。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.15-7.30 (m, 6H), 6.89 (br s, 1H), 4.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.90-4.12 (m, 4H), 2.96 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.29 (m, 1H).

(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基氨基]-四氫-呋喃-3-羧酸(7)之製備：

使6 (40 克) 在MeOH (200 毫升) 中之溶液冷卻至10-15°C，接著添加1N NaOH (200 毫升)，歷經5分鐘。使混合物溫熱至環境溫度，並攪拌30分鐘。濃縮混合物，以移除大部份MeOH，並添加MTBE (200 毫升)，且將混合物攪拌10分鐘。移除有機相，並將水相以200 毫升MTBE洗滌一次。使水層冷卻至0°C，並添加3N HCl 溶液，至pH = 2-3。然後添加200 毫升Me-THF 與18 克NaCl，並將混合物攪拌10分鐘。將水相以100 毫升Me-THF 萃取一次。濃縮合併之有機相，並添加100 毫升庚烷。過濾漿液，並將濕濾餅以庚烷(50 毫升 x 2) 洗滌，及乾燥，獲得7 (23.3 克)，99% 產率。

外消旋化合物7亦可按照關於實例1e所述之程序製成：



關於外消旋化合物之分離成其個別對掌異構物，已使用具有DAICEL AD-H 250 毫米 x 4.6 毫米對掌性管柱之習用分析

HPLC 系統，以作為液相之己烷(80%)/EtOH (20%) 中之 0.1% 醋酸溶離。在 1 毫升/分鐘之流率下，對掌異構物之滯留時間為 9.2 分鐘與 12.5 分鐘。

或者，此外消旋物之分離可於 HPLC 上達成，使用 DAICEL OJ-H 對掌性管柱，以己烷(80%)/EtOH (20%) 中之 0.1% 醋酸溶離。在 1 毫升/分鐘之流率下，對掌異構物之滯留時間個別為 6.05 分鐘與 8.07 分鐘。

(S)-2-(5-氯-噻吩-2-基)-3,7-二氧-1-氮-螺[4.4]壬-1-烯-4-酮(8)之製備

將 50 毫克(0.18 毫莫耳) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸 7 於 45 毫升醋酸酐中，在 85°C 下攪拌 2 小時。在真空中蒸乾反應混合物，使殘留物溶於甲苯與二氯甲烷中各兩次，並藉蒸發完全濃縮。使粗製標題化合物直接反應，未進行任何進一步純化。

3-第三-丁氧羰基胺基-四氫-呋喃-3-羧酸苄酯(9)之製備：

將 7.0 克 3-第三-丁氧羰基胺基-四氫-呋喃-3-羧酸、80 毫升 DMF 及 4.6 克 K_2CO_3 之混合物攪拌 15 分鐘，接著逐滴添加 3.6 毫升溴化苄，並將其攪拌 3 天。過濾混合物，並在真空中濃縮液相。以 CH_2Cl_2 稀釋殘留物，並以水與飽和 NaCl-溶液洗滌混合物。使有機相以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，產生標題化合物，58% 產率。

3-胺基-四氫-呋喃-3-羧酸苄酯(10)之製備：

將 5.2 克 3-第三-丁氧羰基胺基-四氫-呋喃-3-羧酸苄酯、200 毫升 CH_2Cl_2 及 20 毫升 TFA 之混合物攪拌 3 小時，及在真空中濃縮，以定量產率產生標題化合物。

3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸苄酯 11 之製備與對掌異構物 (S-12 與 R-12) 之分離：

使 1.59 克 (9.8 毫莫耳) 5-氯-噻吩-2-羧酸溶於 30 毫升 DMF 中，並與 3.61 克 (10.7 毫莫耳) 3-胺基-四氫-呋喃-3-羧酸苄酯及 3.46 克 (10.8 毫莫耳) TBTU 和 4.3 毫升 (39 毫莫耳) NMM 在室溫下一起攪拌 20 小時。接著，使混合物蒸乾，並於矽膠上藉層析純化 (溶離劑：二氯甲烷/乙醇，100：0 至 94：6)。

產量：定量

R_f 值：0.59 (矽膠；二氯甲烷/乙醇 = 9：1)

C₁₇H₁₆ClNO₄S (365.83)

質譜：(M+H)⁺ = 366/368 (氯同位素)

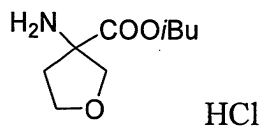
關於外消旋混合物之分離成其個別對掌異構物 (S-12 與 R-12)：已使用具有 DAICEL IA 250 毫米 x 4.6 毫米對掌性管柱之習用 HPLC 系統，以 EtOH (2%)/CHCl₃ (20%)/己烷 (68%) 溶離。在 1 毫升/分鐘之流率下，對掌異構物之滯留時間為 12.3 分鐘與 20.7 分鐘。

或者，此外消旋物之分離可於超臨界流體層析上達成，使用 DAICEL IA 對掌性管柱，以 EtOH (15%)/CHCl₃ (10%)/超臨界 CO₂ (75%) 溶離。在 70 毫升/分鐘之流率下，對掌異構物之滯留時間個別為 3.57 分鐘與 5.13 分鐘。

(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸 (7) 之製備：

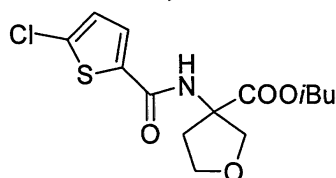
於 (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸苄酯 S-12 (5.8 克) 在乙醇 (100 毫升) 中之溶液內，添加 1N NaOH (63

毫升)。將混合物攪拌 90 分鐘，並在真空中濃縮混合物。添加冷 1N HCl，並將混合物攪拌過夜。過濾沉澱物，並乾燥，而得標題化合物，99% 產率。



外消旋-3-胺基-四氫-呋喃-3-羧酸異丁酯氯化氫(13)之製備：

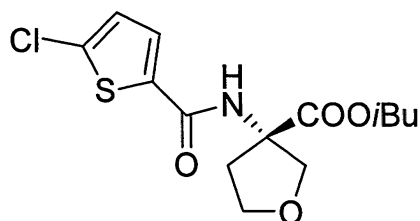
於胺基酸 1 (190.5 克，1.45 莫耳) 在 2-甲基-1-丙醇 (1.9 升) 中之混合物內，在 0°C 下逐滴添加二氯化亞硫鹽 (211.6 毫升，2.0 當量)，歷經 20 分鐘。將混合物加熱至 89°C，並於 89°C 下保持 0.5 小時，接著加熱至 108°C，且在此溫度下攪拌 1.5 小時。使混合物冷卻至室溫，及濃縮，以移除大部份 2-甲基-1-丙醇。將殘留物以第三-丁基甲基醚 (1 升) 處理，以形成懸浮液，並在室溫下攪拌 0.5 小時。過濾混合物，並將濾餅以第三-丁基甲基醚 (0.2 升 x 2) 洗滌兩次，提供所要之鹽 13 (287 克，1.28 莫耳，88%)，為白色固體。



外消旋-3-[(5-氯-噻吩-2-羰基)-胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸異丁酯 (14) 之製備：

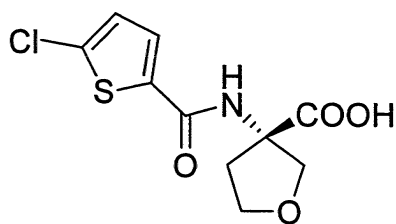
於鹽 13 (287 克，1.28 莫耳)、5-氯基噻吩-2-羧酸 (219 克，1.35 莫耳，1.05 當量)、HOBT.H₂O (208 克，1.54 莫耳，1.2 當量) 及 EDC.HCl (295 克，1.54 莫耳，1.2 當量) 在無水 DMF 中之混合物內，在 0°C 下添加三乙胺，歷經 10 分鐘。使混合物溫熱至室溫，並攪拌 3 小時。添加 EtOAc (2 升) 與水 (2 升)，並移除水

層。以水(2升)與5% NaCl 溶液(2升)進一步洗滌 EtOAc 層，及濃縮。使殘留物通過短矽膠填充柱(溶離劑：己烷/EtOAc，4：1→1：1)，而得所要之醯胺 **14** (335 克，1.01 莫耳，82%)，為油狀物。**14**： ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.90-4.08 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 0.90 (d, 4.04 (m, J = 6.8 Hz, 6H)； ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 172.1, 163.5, 161.6, 136.7, 136.0, 128.3, 127.1, 76.2, 72.0, 67.9, 66.0, 60.5, 37.4, 27.7, 19.0；ESI-MS： m/z 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 685 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.



(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羰基)-胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸異丁酯 (**15**) 之製備：

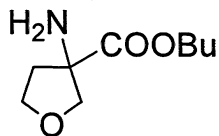
於 0.1M 磷酸鹽緩衝溶液 ($\text{pH} = 6.7$ ， $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ：100.5 克， Na_2HPO_4 ：80.8 克， H_2O ：6.55 升) 中，在室溫下添加阿卡酶 (alcalase) (564 毫升， >0.75 U/毫升，2 U/莫耳) 與丙酮 (3.275 升) 中之外消旋酯 **14** (70 克，0.211 莫耳)。所形成混合物之 pH 值為約 7.30。將混合物在室溫下攪拌，直到其餘酯之 ee 藉對掌性 HPLC 達到 93% 為止 (約 30 小時)。添加 EtOAc (2 升)，並將水層以 EtOAc (1 升) 進一步萃取。使合併之 EtOAc 層濃縮，通過矽膠填充柱 (己烷：EtOAc = 1：1)，獲得光學富含酯 **15** (28 克，25%，93% ee)。



(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-羰基)-胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸 [(S)-7] 之製備：

使光學上富含之酯 15 (43.5 克，0.131 莫耳) 溶於 MeOH (400 毫升) 中。於溶液中，在 0°C 下添加 1N NaOH 溶液 (400 毫升)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌 0.5 小時。接著濃縮混合物，以移除大部份甲醇。將所形成之水溶液以第三-丁基甲基醚 (200 毫升) 洗滌一次，然後，在 0°C 下以 3N HCl 中和至 pH = 1-2。使混合物藉由添加固體 NaCl 而達飽和，並以 Me-THF (500 毫升) 萃取。使 Me-THF 層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮，而得粗製酸 (S)-7，為白色固體。接著，使固體自水 (40 毫升熱水/克) 再結晶三次，獲得所要之酸，99.5% ee (21 克，48%)。

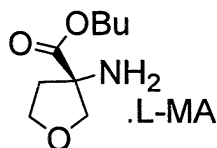
(S)-7: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ = 12.75 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (m, 2H).



外消旋-3-胺基-四氫-呋喃-3-羧酸丁酯 (16) 之製備：

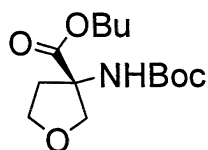
於胺基酸 1 (10 克，76 毫莫耳) 與正-丁醇 (100 毫升) 之混合物中，在 0°C 下添加 SOCl₂ (18.2 克，153 毫莫耳，2 當量)，歷經 10 分鐘。將混合物加熱至 110°C，歷經 10 分鐘，並在此溫度下攪拌 4 小時。於冷卻至室溫後，使混合物濃縮，以移除

正-丁醇，並添加 Me-THF (100 毫升)。於混合物中小心添加飽和 NaHCO_3 (100 毫升)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。分離有機層，並以 Me-THF (50 毫升) 洗滌水層。以 3% NaCl 溶液 (50 毫升) 洗滌合併之有機相，並濃縮，而得粗製丁酯 16，為油狀物 (14.3 克，99.4%)。



(S)-3-胺基-四氫-呋喃-3-羧酸丁酯 (S)-苯乙醇酸 (17) 之製備：

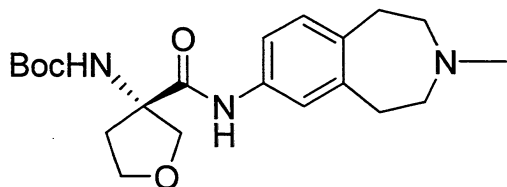
於 250 毫升反應器中，使丁酯 (16，10 克，0.053 莫耳) 與 50 毫升 MeCN 溶解。添加 (S)-苯乙醇酸 (4.88 克，0.032 莫耳，0.6 當量)，接著添加另外 60 毫升之 MeCN。將混合物加熱至 70°C ，然後，使透明溶液冷卻至 20°C ，歷經 12 小時，並在 20°C 下保持 1 小時。過濾漿液，並將母液再充填返回反應器中以供洗滌。以 MTBE (20 毫升 x 2) 洗滌濾餅，及在真空下乾燥，獲得 7.8 克鹽，具有 90% de (43%)。將 7.5 克鹽 (90% de) 加入 250 毫升反應器中，接著為 MeCN (90 毫升) 與 H_2O (0.9 毫升)。將混合物加熱至 70°C ，然後，使透明溶液冷卻至 0°C ，歷經 12 小時，並在 0°C 下保持 1 小時。過濾漿液，並將濕濾餅以冷 MTBE (20 毫升 x 2， $0-5^\circ\text{C}$) 洗滌，及在真空下乾燥，獲得 17，為白色結晶 (6.5 克，99.0% ee，87%)。



(S)-3-第三-丁氧羰基胺基-四氫-呋喃-3-羧酸丁酯 (18) 之製備：

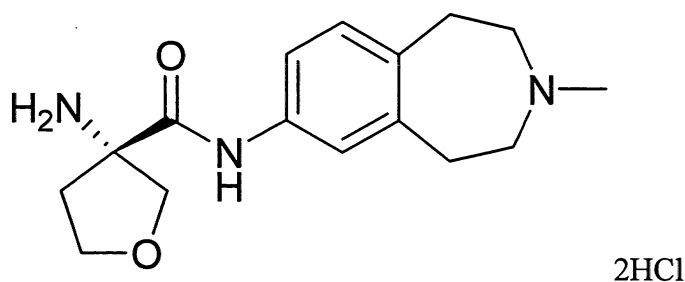
使鹽 17 (33.9 克，100 毫莫耳) 溶於 Me-THF (150 毫升) 與 H_2O

(150 毫升) 中。於混合物中，在室溫下分次添加固體 NaHCO_3 (12.6 克，150 毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌，直到無氣體產生為止。分離有機相，並以 Me-THF (50 毫升) 洗滌水層。以 3% NaCl (100 毫升) 洗滌合併之 Me-THF，及濃縮至 100 毫升。於混合物中，以一份添加 Boc_2O (21.8 克，10 毫莫耳)。將混合物加熱至 50°C ，並在此溫度下攪拌 2 小時。於冷卻至室溫後，將混合物以飽和 NaHCO_3 (100 毫升) 與鹽水 (100 毫升) 洗滌，及濃縮，而得粗製 18，為油狀物 (27.3 克，95%)。



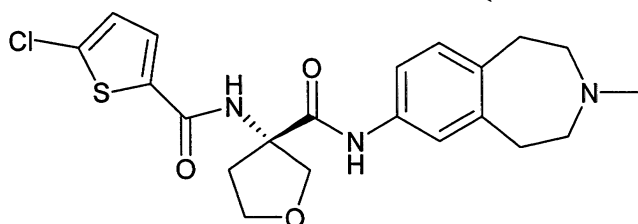
[(S)-3-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七圓烯-7-基胺甲醯基)-四氫-咪喃-3-基]-胺甲基酸第三-丁酯 (19) 之製備：

於 18 (6.1 克，34.8 毫莫耳) 與 3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七圓烯-7-基胺 (10 克，34.8 毫莫耳) 在 THF (100 毫升) 中之溶液內，在 -10°C 下，逐滴添加 LHMDs (87 毫升，1.0M，在 THF 中，2.5 當量)，歷經 10 分鐘。使混合物溫熱至 0°C ，歷經 1 小時，並藉 HPLC 分析監測。於 $\sim 0^\circ\text{C}$ 下添加飽和 NH_4Cl (50 毫升) 以使反應淬滅，並將混合物以 EtOAc (100 毫升) 進一步稀釋。分離水層，並以 EtOAc (50 毫升) 萃取一次。以鹽水 (50 毫升) 洗滌合併之有機相，及濃縮。使淡黃色固體於 0°C 下自 IPA (85 毫升) 再結晶，獲得 19，為白色固體 (11.5 克，85%，98.3 A% 純度)。

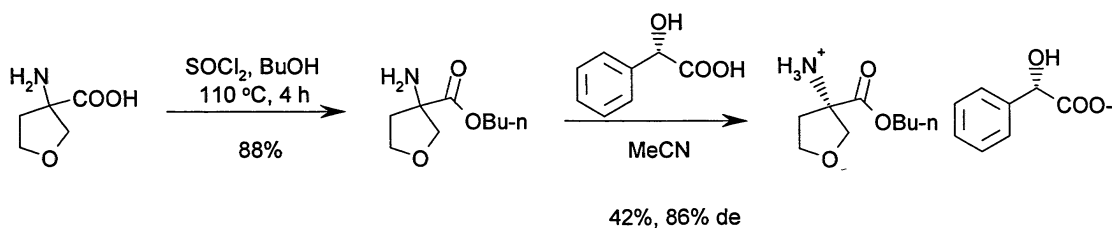


(S)-3-氨基-四氫-呋喃-3-羧酸(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-醯胺氯化氫(20)之製備：

於 19 (2.00 克) 在 MeOH (10 毫升) 中之溶液內，在環境溫度下添加 HCl/MeOH (~9N, 10 毫升)。將所形成之透明溶液於環境溫度下攪拌 1 小時，然後濃縮，而得白色固體。添加 MeOH (5 毫升) 與 MTBE (30 毫升)，並將此漿液於室溫下攪拌 0.5 小時。過濾漿液，以 MTBE (5 毫升) 洗滌，並於減壓下乾燥，獲得鹽 20，為白色固體(1.8 克，96%，>99% 純度)。



經由以 L-苯乙醇酸之化學解析製備 (S)-3-氨基-四氫呋喃-3-羧酸正-丁酯



將 3-氨基四氫-呋喃-3-羧酸(75 克，0.572 莫耳)與 750 毫升正-丁醇合併至 2 升反應燒瓶中。使所形成之懸浮液冷卻，同時攪拌至約 3°C。將 SOCl₂ (131.6 克，1.144 莫耳) 小心添加至經攪拌懸浮液中(放熱)，歷經 25 分鐘。於添加完成後，將所形成之混合物加熱至 110°C，歷經 1 小時。於加熱過程期間，

產生 HCl 氣體，而當溫度接近超過 100°C 時，氣體激烈產生。
將反應混合物於 110°C 下攪拌 4 小時。

當反應完成時，如由 LC/MS 所顯示，使混合物冷卻至 ~70 °C。使反應混合物蒸餾至最小體積 (~200 毫升)，同時將溫度控制於 70-75°C 下，在 95-100 毫巴下。收集約 460 克溶劑 /SOCl₂。使經濃縮之反應混合物冷卻至室溫，並添加 2-甲基-四氫呋喃 (Me-THF) (600 毫升)。小心分次添加 8% NaHCO₃ (750 毫升)，同時激烈攪拌。於添加期間內，產生 CO₂。將所形成之混合物攪拌 15 分鐘，然後，使液相靜置 15 分鐘。分離液相，接著，將水相與另外 400 毫升之 Me-THF 一起攪拌 15 分鐘。於靜置 15 分鐘後，分離有機層，並與最初有機萃液合併。將 3% NaCl (375 毫升) 添加至合併之有機萃液中，並將混合物攪拌 15 分鐘，然後，使其靜置 15 分鐘。移除水層 (~1055 克)。使有機溶液蒸餾至最小體積 (~250 毫升)。以一份添加 MeCN (1000 毫升)，並使所形成之溶液蒸餾至最小體積 (~250 毫升)。收集約 800 克溶劑。經濃縮產物之 NMR 檢測顯示係獲得 94.0 克所要之外消旋正-丁酯 (88%)。

化學解析

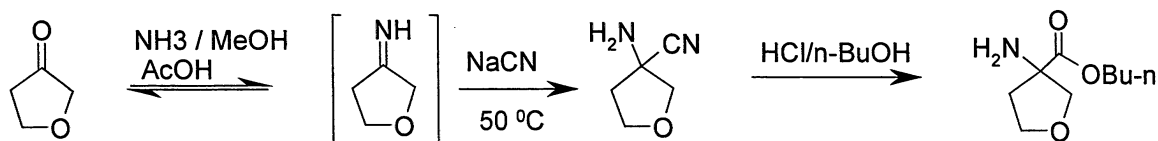
將 MeCN (1125 毫升) 添加至經濃縮之外消旋正-丁酯中。GC 分析應在此階段下進行，且 Me-THF 之含量應被控制為 <5%。若 Me-THF 量為 >5%，則應重複溶劑之蒸餾與 1125 毫升 MeCN 之添加。將 L-苯乙醇酸 (60.9 克，0.4 莫耳) 以一份添加至酯溶液中，同時攪拌，造成白色固體形成。將混合物加熱至 70 °C，並在該溫度下保持 30 分鐘，造成透明溶液。使溶液冷

卻至 20°C，歷經 12 小時，接著於 20°C 下保持 1 小時。過濾所形成之漿液。將母液添加返回反應燒瓶中，以洗滌燒瓶。將濾餅以 MTBE (200 毫升 x 2) 洗滌兩次，並使所形成之固體於 ~50°C 下，在罩框真空下乾燥 3 小時。獲得 (S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸正-丁酯 L-苯乙醇酸鹽 (82.0 克，42%)，為白色固體，86% de。

富含程序

將 86% de 酯 (82 克) 在 N₂ 下置於 2 升燒瓶中，並懸浮於 980 毫升 CH₃CN 與 19.7 毫升水中。將混合物加熱至約 70°C，以使鹽溶解，造成透明溶液。將溶液在 70°C 下保持 30 分鐘，接著冷卻至 20°C 到 23°C，歷經 12 小時。過濾所形成之漿液，並將濕濾餅以 150 毫升 MTBE 洗滌兩次。使產物於 50°C 下，在減壓下乾燥，造成 66 克 (81% 產率) (S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸正-丁酯 L-苯乙醇酸鹽，99% de。

經由以 L-苯乙醇酸之化學解析製備 (S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸正-丁酯



於二氫呋喃-3-酮 (10.0 克，116.2 毫莫耳) 在 MeOH (50 毫升) 中之溶液內，在環境溫度下添加 7N NH₃/MeOH 溶液 (33 毫升)。使混合物冷卻至 0°C，並添加 7.66 克 AcOH，歷經 5 分鐘，同時保持溫度低於 25°C。將混合物於環境溫度下攪拌 10 分鐘，並以一份添加 5.64 克 NaCN。將混合物加熱至 50°C，攪拌 2 小時，然後濃縮，以移除 MeOH 與氨。將 EtOAc (40 毫升)

添加至經濃縮之混合物中，接著攪拌15分鐘。過濾漿液，並將濕濾餅以20毫升EtOAc洗滌兩次。使所合併之含有所要3-胺基-四氫呋喃-3-甲腈之濾液濃縮，並於殘留物中添加20毫升n-BuOH。使所形成之混合物冷卻至0°C，然後添加n-BuOH中之100毫升5.5N HCl。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌12小時。

使混合物冷卻至0°C，並添加20毫升水。然後濃縮混合物，以移除大部份n-BuOH。將飽和NaHCO₃添加至殘留物中，至pH>7，並將所形成之混合物以200毫升2-甲基四氫呋喃萃取兩次。將有機萃液以鹽水(80毫升)洗滌一次，接著濃縮，獲得18.3克標題化合物(85%總產率)。¹H NMR (CDCl₃, ppm): 2.02 (s, 2H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 3.75-3.78 (d, J = 9.04, 1H), 3.98-4.08 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, ppm) 40.80, 54.03, 67.51, 78.72, 122.63.

化學解析

將MeCN(1125毫升)添加至經濃縮之外消旋正-丁酯中。GC分析應在此階段下進行，且Me-THF之含量應被控制為<5%。若Me-THF量為>5%，則應重複溶劑之蒸餾與1125毫升MeCN之添加。將L-苯乙醇酸(60.9克，0.4莫耳)以一份添加至酯溶液中，同時攪拌，造成白色固體形成。將混合物加熱至70°C，並在該溫度下保持30分鐘，造成透明溶液。使溶液冷卻至20°C，歷經12小時，接著於20°C下保持1小時。過濾所形成之漿液。將母液添加返回反應燒瓶中，以洗滌燒瓶。將濾餅以MTBE(200毫升x 2)洗滌兩次，並使所形成之固體

於 $\sim 50^{\circ}\text{C}$ 下，在單框真空下乾燥 3 小時。獲得 (S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸正-丁酯 L-苯乙醇酸鹽 (82.0 克，42%)，為白色固體 86% de。

富含程序

將 86% de 酯 (82 克) 在 N_2 下置於 2 升燒瓶中，並懸浮於 980 毫升 CH_3CN 與 19.7 毫升水中。將混合物加熱至約 70°C ，以使鹽溶解，造成透明溶液。將溶液在 70°C 下保持 30 分鐘，接著冷卻至 20°C 到 23°C ，歷經 12 小時。過濾所形成之漿液，並將濕濾餅以 150 毫升 MTBE 洗滌兩次。使產物於 50°C 下，在減壓下乾燥，造成 66 克 (81% 產率) (S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸正-丁酯 L-苯乙醇酸鹽，99% de。

或者，各種醇類 (ROH) 係按下表中所示使用。

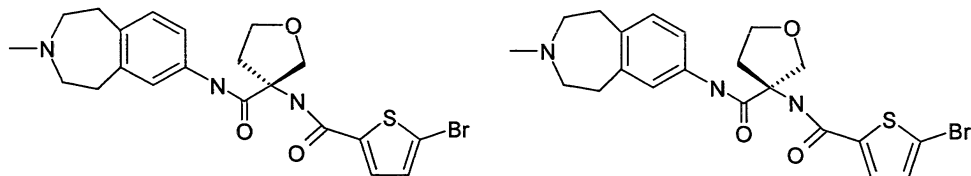
登錄號	醇 (ROH)	條件	酯類之產率
1	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H_2SO_4 , 90°C , 6 小時	10%
2	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H_2SO_4 , CuI, 90°C , 6 小時	9%
3	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	TsOH, 90°C , 6 小時	$\sim 39\%$
4	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	TsOH, CuI, 90°C , 6 小時	$\sim 39\%$
5	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	濃 HCl, 75°C , 3 小時	15%
6	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2N HCl, 室溫, 18 小時	微量
7	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	6N HCl, 室溫, 2 小時	$\sim 30\%$
8	MeOH	9N HCl, 室溫, 18 小時	產物於 LC 上，產率 N/A
9	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\sim 7\text{N}$ HCl, 室溫, 18 小時	$\sim 33\%$
10	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\sim 6\text{N}$ HCl, 室溫, 18 小時	$\sim 9\%$
11	nBuOH	$\sim 2\text{N}$ HCl, 50°C , 2 小時	$\sim 15\%$
12	nBuOH	$\sim 9\text{N}$ HCl, 室溫, 18 小時	$\sim 70\%$

13	nBuOH	~9N HCl, 室溫, 18 小時	~73%
14	Iso-BuOH	~9N HCl, 室溫, 18 小時	~69%

C) 實例：

實例 1

(R)- 與 (S)-3-[(5-溴-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺



(a) 7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d][一氮七園烯

在氮大氣下，使 8.4 克 (29.0 毫莫耳) 3-三氟乙醯基-7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯懸浮於 80 毫升甲醇中，並與 5 毫升 NaOH 溶液 (50%) 合併，且在 70°C 下攪拌 2 小時。

將甲醇使用迴轉式蒸發器蒸餾出，將殘留物與水合併，並以第三-丁基乙醚萃取。以 NaOH 溶液 (50%) 與飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，於硫酸鈉上脫水乾燥，並在真空中蒸發至乾涸。

產量：5.1 克 (91%)

R_f 值：0.28 (氧化鋁；二氯甲烷/乙醇 = 95：5)

C₁₀H₁₂N₂O₂ (192.22)

質譜：(M+H)⁺ = 193

(b) 3-甲基-7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯

於室溫下，將 5.0 克 (26.0 毫莫耳) 7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯在 9.8 毫升甲酸中，與 15.5 毫升福馬林水溶液 (37%) 混合，並在 70°C 下攪拌過夜。以 NaOH 溶液 (50%) 使反應

混合物呈鹼性，同時以冰浴冷卻，並以第三-丁基甲基醚萃取。使有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，並在真空中蒸發至乾涸。

產量：4.8 克 (90%)

R_f 值：0.65 (氧化鋁；二氯甲烷/乙醇 = 95：5)

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206.24)

質譜：(M+H)⁺ = 207

(c) 3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯-7-基胺

使 4.8 克 (23.2 毫莫耳) 3-甲基-7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯溶於 45 毫升甲醇中，並與 400 毫克 Pd/C 10% 合併。使混合物於帕爾裝置中，在室溫下，於 3 巴氫壓力下氫化 5 小時。接著濾出觸媒，並在真空中蒸乾濾液。

產量：3.9 克 (96%)

R_f 值：0.36 (氧化鋁；二氯甲烷/乙醇 = 98：2)

$C_{11}H_{16}N_2$ (176.26)

質譜：(M+H)⁺ = 177

(d) 3-胺基-四氫-呋喃-3-羧酸-鹽酸鹽

使 3.5 克 (15.1 毫莫耳) 3-第三-丁氧羰基胺基-四氫-呋喃-3-羧酸溶於 150 毫升 1-莫耳濃度鹽酸中，並在室溫下攪拌 1 小時。然後，使反應混合物凍乾。

產量：2.5 克 (100%)

$C_5H_9NO_3 \cdot HCl$ (167.59)

質譜：(M+H)⁺ = 132

(e) 3-[(5-溴-噻吩-2-基)-羰基胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸

將 50 毫升二氯甲烷中之 3.1 克 (14.9 毫莫耳) 5-溴-噻吩-2-羧酸與 5.4 毫升 (74.6 毫莫耳) 二氯化亞硫醯合併，並在室溫下攪拌，且於回流溫度下攪拌 3.5 小時。接著，使反應混合物蒸發至乾涸。

使 2.5 克 (14.9 毫莫耳) 3-胺基-四氫-呋喃-3-羧酸-鹽酸鹽溶於 2.0 毫升 (14.9 毫莫耳) TEA 與 150 毫升乙腈中，且與 5.9 毫升 (22.4 毫莫耳) N,O-雙-(三甲基矽烷基)-三氟-乙醯胺合併，並攪拌，及回流 4 小時，且攪拌。將反應混合物與 4.1 毫升 (29.8 毫莫耳) TEA 及所製成氯化醯在 50 毫升乙腈中之溶液合併，於回流溫度下攪拌 15 分鐘，然後慢慢冷卻至室溫。接著，使混合物在真空中蒸發至乾涸，將殘留物與水及 2 莫耳濃度碳酸鈉溶液合併，並以乙醚洗滌。將水相以 20 毫升濃鹽酸調整至 pH 1，將沉澱物抽氣過濾，並於 50°C 下，在真空乾燥櫃中乾燥。

產量：3.6 克 (75%)

$C_{10}H_{10}BrNO_4S$ (320.16)

質譜：(M-H)⁻ = 318/320 (溴同位素)

(f) 3-[(5-溴-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺

將 700.0 毫克 (2.19 毫莫耳) 3-[(5-溴-噻吩-2-基)-羰基胺基]-四氫呋喃-3-羧酸與 890.0 毫克 (2.34 毫莫耳) HATU 及 10 毫升 DMF 中之 601.0 微升 (5.47 毫莫耳) NMM 合併，並在室溫下攪拌，且攪拌 10 分鐘。然後添加 385.0 毫克 (2.19 毫莫耳) 3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯-7-基胺，並將混合物於 65

℃下攪拌過夜。將反應混合物與水及飽和碳酸氫鈉溶液合併。濾出沉澱物，並於氧化鋁上藉層析純化(溶離劑：二氯甲烷/乙醇，100：0至98：2)。

產量：850.0毫克(81%)

R_f值：0.62(氧化鋁；二氯甲烷/乙醇=95：5)

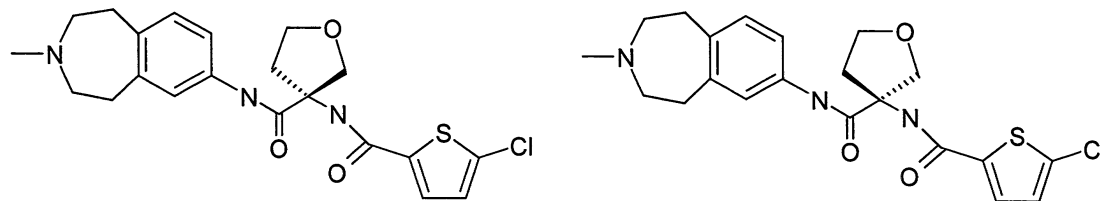
C₂₁H₂₄BrN₃O₃S(478.40)

質譜：(M+H)⁺ = 478/480(溴同位素)

關於外消旋混合物之分離成其個別對掌異構物，已使用具有DAICEL AD-H 250毫米x 4.6毫米對掌性管柱之習用HPLC系統，以作為液相之(0.2%二乙胺在己烷中)/異丙醇70/30溶離。在1毫升/分鐘之流率下，對掌異構物之滯留時間為13.6分鐘與16.4分鐘。

實例2

(R)-與(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺



(a) 3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸苄酯

使1.59克(9.8毫莫耳)5-氯-噻吩-2-羧酸溶於30毫升DMF中，並與3.61克(10.7毫莫耳)3-胺基-四氫-呋喃-3-羧酸苄酯及3.46克(10.8毫莫耳)TBTU和4.3毫升(39毫莫耳)NMM在室溫下一起攪拌20小時。然後蒸乾混合物，並於矽膠上藉層析純化(溶離劑：二氯甲烷/乙醇，100：0至94：6)。

產量：定量

R_f 值：0.59 (矽膠；二氯甲烷/乙醇 = 9:1)

$C_{17}H_{16}ClNO_4S$ (365.83)

質譜： $(M+H)^+$ = 366/368 (氯同位素)

(b) 3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸

使 3.6 克 (9.8 毫莫耳) 3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸苄酯溶於 60 毫升乙醇中，且與 39.1 毫升 (39.1 毫莫耳) 1 莫耳濃度氫氧化鈉水溶液合併，並在室溫下攪拌 6 小時。在真空中蒸發後，將殘留物與 1 莫耳濃度鹽酸水溶液合併，同時以冰浴冷卻，將沉澱物抽氣過濾，並於 60°C 下，在真空乾燥櫃中乾燥。

產量：2.5 克 (91%)

R_f 值：0.13 (矽膠；二氯甲烷/乙醇，9:1)

$C_{10}H_{10}ClNO_4S$ (275.71)

質譜： $(M-H)^-$ = 274/276 (氯同位素)

(c) 3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺

類似實例 2(a)，製自 3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸與 3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基胺，使用 THF 中之 TBTU 與 TEA，在室溫下，並以氧化鋁，藉層析後續純化 (溶離劑：二氯甲烷/乙醇，100:0 至 97:3)。

產率：67%

R_f 值：0.63 (氧化鋁；二氯甲烷/乙醇 = 95:5)

$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$ (433.95)

質譜： $(M+H)^+$ = 434/436 (氯同位素)

關於外消旋混合物之分離成其個別對掌異構物，已使用具有 DAICEL IA 250 毫米 x 4.6 毫米對掌性管柱之習用分析 HPLC 系統，以作為液相之 EtOH 溶離。在 0.5 毫升/分鐘之流率下，對掌異構物之滯留時間為 13.10 分鐘與 16.30 分鐘。

或者，關於外消旋混合物之分離成其個別對掌異構物，已使用具有 DAICEL AD-H 250 毫米 x 4.6 毫米對掌性管柱之習用 HPLC 系統，以(在己烷中之 0.2% 環己胺)/異丙醇 70/30 作為液相之溶離。在 1 毫升/分鐘之流率下，對掌異構物之滯留時間為 12.8 分鐘與 15.2 分鐘。

d) (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸亦根據下述程序製成：

於 1.08 克 (6.13 毫莫耳) 7 與 1.86 克 (6.75 毫莫耳) 3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基胺在 50 毫升 THF 中之混合物內，添加 2.98 毫升 TEA 與 4.7 毫升 1-丙基膦酸環酐 (50%，在 EtOAc 中)。使混合物回流 2 小時，在真空中移除溶劑，並使粗製混合物藉層析純化(方法 A)，產生標題化合物，89%。或下述程序：

於 5-氯-噻吩-2-羧酸在 MeCN (0.1 克，0.615 毫莫耳) 中之溶液內，以一份添加 TsCl (0.106 克，0.554 毫莫耳)。於使混合物冷卻至 0°C 後，慢慢添加 NMM (0.38 毫升，310 毫克，3.08 毫莫耳，5 當量)，並使混合物溫熱至室溫，且攪拌 3 小時，然後加熱至 50°C，歷經 0.5 小時。反應係藉 HPLC 監測 TsCl 之消失(面

積<1%)。添加鹽20(0.141克, 0.388毫莫耳, KF~1%), 並將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時, 然後濃縮, 以移除MeCN.EtOAc(50毫升), 且添加飽和NaHCO₃(50毫升), 及將混合物在室溫下攪拌15分鐘。分離有機相, 以飽和NaHCO₃溶液(50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌, 及濃縮, 而得所要之實例(S)-2, 為白色固體(75%, 以HPLC檢測為基礎)。

化合物(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺及其無水結晶形式之下列溶解度與固態特徵係與本發明有關聯。化合物(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺之溶解性質

於水性媒質中之溶解度與溶解速率

下表係顯示化合物(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺於不同水性媒質中之溶解度值。

媒質	溶解度[毫克/毫升]	飽和溶液之pH值
水	0.28	8.6
0.1N HCl	> 10	1.0
pH 2.2	> 10	2.4
pH 4.0	> 10	4.3
pH 6.0	> 10	6.3
pH 7.4	1.8	7.5
0.01N NaOH	0.046	11.8

下表係顯示化合物(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-

甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺於水性媒質中之本性溶解速率之數值。本性溶解速率係在涵蓋 pH 1.1 - 7.4 範圍之水性媒質中測定，使用保持恒定表面積之旋轉圓盤方法。將 5 毫克藥物壓縮以形成圓盤，在 356.1 N 下歷經 60 秒。將此等圓盤裝載至安裝於 Sotax 溶解測試器中之經特殊設計試樣保持器。將溶解媒質 (37°C) 於 200 rpm 下攪拌。試樣係自動地每第二分鐘自溶解容器取出，並經由 UV 分光光度測定法檢測。以微克/平方公分/分鐘表示之本性溶解速率，係使用濃度對時間圖之斜率，並自溶解曲線斜率之線性部份、溶解媒質之體積 (35 毫升) 及外露圓盤之面積 (直徑：2 毫米) 計算而得。

水性媒質之 pH 值	溶解速率 [微克/平方公分/分鐘]
1.1	8220
2.3	4520
3.2	4000
4.1	3110
5.1	4015
6.0	4140
7.4	240

自上述結果，可推斷化合物 (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺具有於水性媒質中之 pH 依存性溶解度分佈形態，具有在酸性媒質中之優越溶解度，及在中性與鹼性媒質中之降低溶解度，此係由於自由態鹼之較低溶解度所致。再者，化合物係顯示達到 pH 6.0 之極快速溶解速率，及

在 pH 7.4 下之更可接受溶解速率。

化合物 (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺之固態性質

在固態中，化合物 (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺係以白色微晶性粉末呈現。

化合物 (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺之無水結晶形式之製造方法

化合物 (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺之無水結晶形式，可經由在溫度高於 130°C 下，使化合物 (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺之製備物乾燥而製成，並將其保持於乾燥大氣下。

化合物 (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺之無水結晶形式之固態性質(結晶度與多晶型現象)

化合物 (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺係為高度結晶性。X-射線粉末繞射圖係示於圖 1 中。

X-射線粉末反射與強度(經標準化)係示於下表中。

2 θ [°]	d-値 [Å]	強度 I/I ₀ [%]
5.17	17.07	39
8.39	10.54	85
11.48	7.70	10
12.29	7.19	11
12.93	6.84	23
14.93	5.93	11
15.56	5.69	6
16.23	5.46	26
16.81	5.27	8
17.28	5.13	28
18.85	4.70	85
19.11	4.64	100
19.72	4.50	8
20.26	4.38	13
20.46	4.34	30
20.75	4.28	4
21.06	4.22	4
21.79	4.08	5
21.97	4.04	6
22.43	3.96	12
22.82	3.89	13
23.09	3.85	7
24.02	3.70	20
24.69	3.60	15
25.54	3.49	9
26.01	3.42	5
26.59	3.35	32
27.52	3.24	3
27.78	3.21	3
28.89	3.09	25

29.31	3.05	9
30.13	2.96	9
30.95	2.89	6

於上表中，數值 " $2\theta [^\circ]$ " 係以度數表示繞射角，而數值 " $d_{hkl}[\text{\AA}]$ " 表示在晶格平面間之所指定距離，以 $\text{\AA}$ 表示。

根據上表中所示之發現，本發明係進一步關於 (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺之結晶性無水形式，其特徵在於 x-射線粉末圖中特別具有特徵值 $d = 3.35 \text{\AA}$, $4.34 \text{\AA}$, $4.64 \text{\AA}$, $4.70 \text{\AA}$, $10.54 \text{\AA}$ 及 $17.07 \text{\AA}$ (在圖中之大部份主吸收峰)。

此物質係以棒狀晶體形成結晶，並傾向於以較大聚集體黏聚，如圖 2 中所示。

根據本發明 (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺之結晶性無水形式之熱分析，如圖 3 (DSC/TG 圖) 中所示，係顯示 $T_{fus} = 185 \pm 3^\circ\text{C}$ (DSC: $10 \text{ K} \cdot \text{分鐘}^{-1}$ 加熱速率)，呈強吸熱峰形式。較近注視 TG-軌跡 (藉由 TG-IR 聯結實驗確認)，係顯示重量損失為約 1.0-2.0%，達到大約 180°C 。此重量損失可顯示被吸收之水存在於微晶性物質之表面上。熱分解在高於 240°C 下開始，顯示在 185°C 下之一致熔解過程。

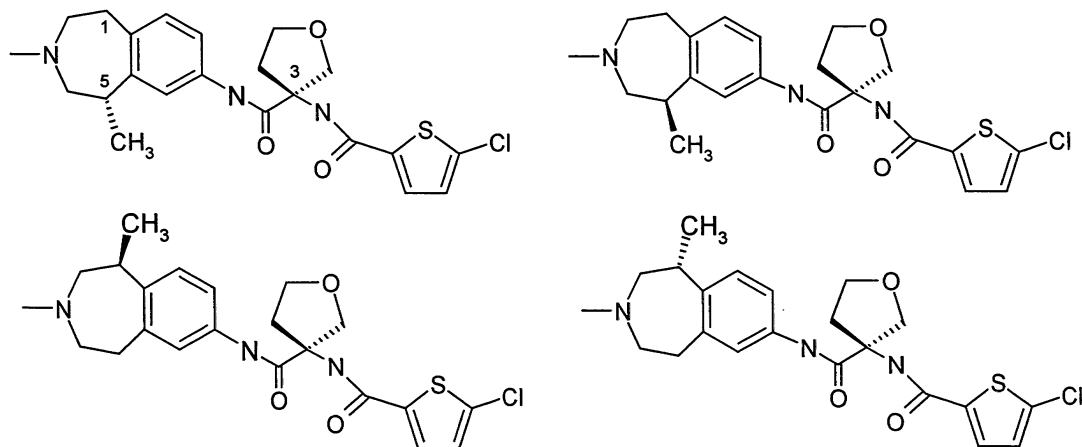
因此，本發明進一步關於 (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺之結晶性無水形式，其特徵為熔點 $T_{m.p.} = 185 \pm 3^\circ\text{C}$ (藉 DSC 測定；使用最高吸收峰評估；加熱速率： $10^\circ\text{C} /$

分鐘)。

自上文數據，可推斷化合物(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺之特徵為其在酸性媒質中之高溶解度及其高結晶度。此結晶性多晶形式之特徵為無水形式，以單一安定多晶形式存在。

實例 3

(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((5R)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺與(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((5S)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺及(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((1R)-1,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺與(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((1S)-1,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺



(a) 1-甲基-2-酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯

將 8.0 克 (37 毫莫耳) 2-氯-N-(2-苯基乙基)-丙鹽胺與 15 克 (112 毫莫耳) 三氯化鋁於 90°C 下小心混合，並加熱至 150°C，歷經

6小時。以水與甲醇稀釋混合物，並以EtOAc萃取。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，濃縮，及藉層析純化(方法A)，而得標題化合物。

(b) 1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯

將2.7克(15毫莫耳) 1-甲基-2-酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯添加至46毫升1M $\text{BH}_3\text{-THF}$ 複合物溶液中，並在室溫及氮大氣下攪拌過夜。小心添加50毫升甲醇，接著為30毫升2M HCl 。以EtOAc萃取混合物，使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，濃縮，並藉層析純化(方法A)，而得標題化合物，為甲酸鹽。

(c) 1,3-二甲基-7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯與
1,3-二甲基-8-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯

按照關於實例1b之程序，使1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯甲基化，獲得1,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯。

於 -5°C 下，將1.79克(10毫莫耳) 1,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯與3.7毫升濃 H_2SO_4 及0.71毫升65% HNO_3 混合，並經由 -5°C 至 0°C 攪拌1小時。將混合物倒入100毫升冰冷水中，並添加10M NaOH 。以EtOAc萃取混合物，使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，濃縮，並於矽膠上藉層析純化(溶離劑：二氯甲烷：95%乙醇/5%氮，99：1至95：5)，獲得標題化合物之混合物。

(d) 3,5-二甲基-7-胺基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯與
3,5-二甲基-8-胺基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯

將 1,3-二甲基-7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯與 1,3-二甲基-8-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯之 1.4 克 (6.3 毫莫耳) 混合物、20 毫升甲醇及 0.20 克 10% 鈹 / 炭於氫大氣 (50 psi) 下攪拌 5.5 小時。將其過濾，濃縮，並使混合物於矽膠上藉層析純化 (溶離劑：二氯甲烷：95% 乙醇 / 5% 氬，99：1 至 80：20)，獲得 0.45 克區域異構物 B：外消旋-7-胺基-1,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯

R_f 值：0.75 (矽膠；二氯甲烷 / 乙醇 / 氬 = 80：20：2)

$C_{12}H_{18}N_2$ (190.28)

質譜： $(M+H)^+ = 191$

與 0.55 克區域異構物 A：外消旋-7-胺基-3,5-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯

R_f 值：0.70 (矽膠；二氯甲烷 / 乙醇 / 氬 = 80：20：2)

$C_{12}H_{18}N_2$ (190.28)

質譜： $(M+H)^+ = 191$

e) 根據實例 2d 中所述之程序，使區域異構物 A 與 S-組態之羧酸 7 偶合，獲得 3S-非對映異構物之混合物。

R_f 值：0.75 (矽膠；二氯甲烷 / 乙醇 / 氬 = 80：20：2)

$C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$ (447.979)

質譜： $(M+H)^+ = 448/450$ 氯基同位素。

關於非對映異構物混合物之分離成純單一立體異構物 (3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((5R)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺與 (3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((5S)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四

氮-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺，已使用具有 DAICEL AD-H 250 毫米 x 4.6 毫米對掌性管柱之習用 HPLC 系統，以作為液相之己烷(80%)/EtOH (20%) 中之 0.2% 環己胺溶離。在 1 毫升/分鐘之流率下，立體異構物之滯留時間為 10.75 分鐘與 16.5 分鐘。

各非對映異構物係顯示下列

質譜： $(M+H)^+$ = 448/450 氯基同位素。

或者，非對映異構物混合物之分離可藉由超臨界流體層析達成，使用 DAICEL AD-H 對掌性管柱，以 EtOH (45%)/超臨界 CO₂ (65%) 中之 0.2% 環己胺溶離。在 5 毫升/分鐘之流率下，立體異構物之滯留時間個別為 3.94 分鐘與 4.08 分鐘。

f) 區域異構物與 S-組態之羧酸 7 可根據上述程序偶合，獲得區域異構物之非對映異構混合物。(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((1R)-1,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺與 (3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((1S)-1,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺。非對映異構物可藉由對掌性層析 (DAICEL AS-H 250 x 4.6 毫米，溶離劑：甲醇與 45% 二乙胺) 分離。在 5 毫升/分鐘之流率下，立體異構物之滯留時間為 6.5 分鐘與 8.5 分鐘。

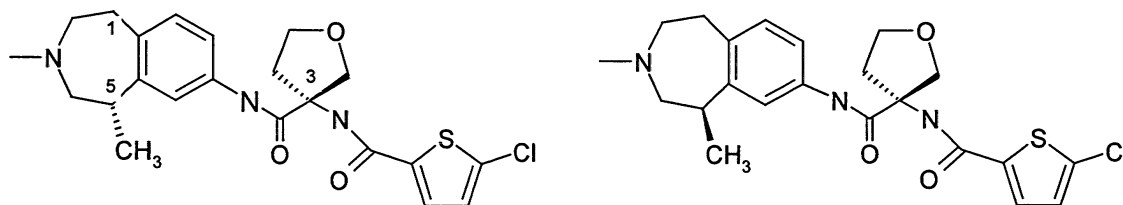
各非對映異構物係顯示下列

質譜： $(M+H)^+$ = 448/450 氯基同位素。

實例 3-A

(3R)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((5R)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四

氮-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺與
(3R)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-((5S)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四
氮-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺



按照關於實例3之程序，區域異構物A可與羧酸7之R-組
態對掌異構物個別偶合，獲得3R-非對映異構物。

兩種非對映異構物係顯示下列特性

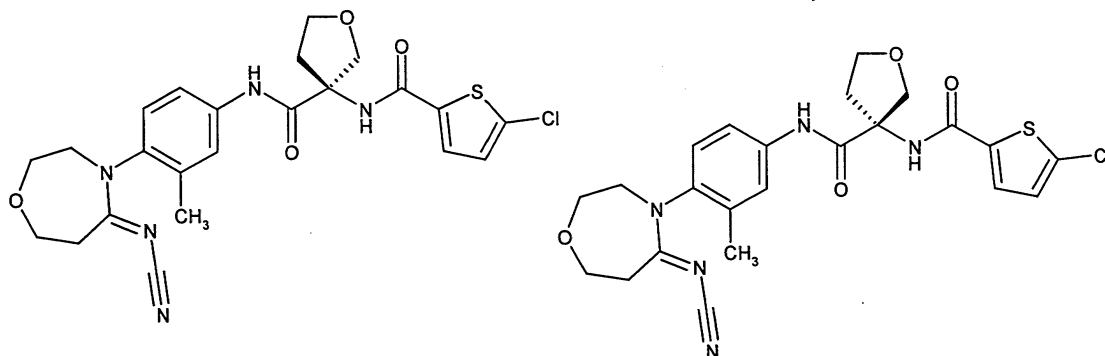
R_f 值：0.6 (矽膠；二氯甲烷/乙醇/氨 = 80：20：2)

$C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$ (447.979)

質譜： $(M+H)^+$ = 448/450 氯基同位素。

實例4

(R)-與(S)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(5-氰基亞胺-[1.4]氮
七園-4-基)-苯胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



將500毫克(1.9毫莫耳)2-(5-氯-噻吩-2-基)-3,7-二氧-1-氮-螺
[4.4]壬-1-烯-4-酮與0.45克(1.8毫莫耳)3-甲基-4-(5-酮基-[1.4]氮
七園-4-基)-苯胺在具有5.0毫升DMF與500微升冰醋酸之
4.5毫升甲苯中，於80°C下一起攪拌5小時。然後，使反應混

合物濃縮，倒入100毫升半飽和碳酸氫鈉/100毫升EtOAc中。在以EtOAc萃取後，使合併之有機相以硫酸鎂脫水乾燥，並在真空中蒸乾。將外消旋混合物分離成對掌異構物，利用對掌性層析管柱(500 x 50毫米DAICEL AD-管柱，溶離劑：乙醇30毫升/分鐘)：

對掌異構物1： $R_t = 86$ 分鐘

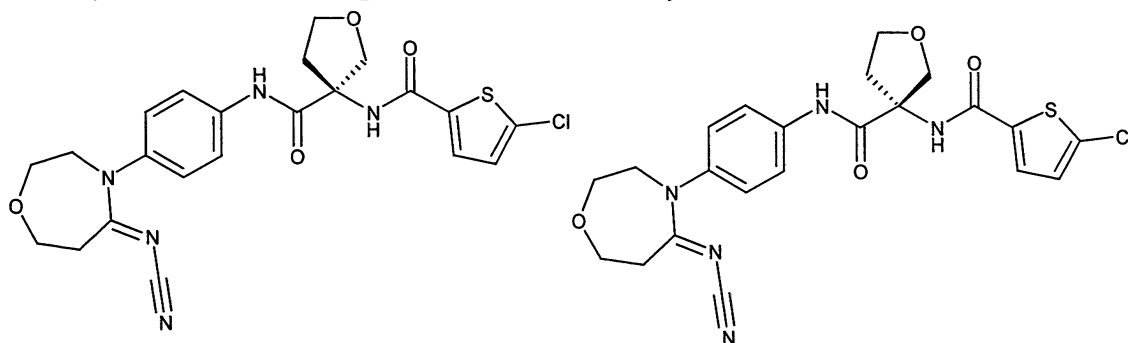
質譜： $(M+H)^+ = 502/504$ (氯同位素)

對掌異構物2： $R_t = 136$ 分鐘

質譜： $(M+H)^+ = 502/504$ (氯同位素)。

實例5

(R)-與(S)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(5-氰基亞胺-[1.4]氧氮七園-4-基)-苯胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



(S)-對掌異構物係藉由按照關於實例4之程序，並使用(S)-2-(5-氯-噻吩-2-基)-3,7-二氧-1-氮-螺[4.4]壬-1-烯-4-酮8與3-甲基-4-(5-酮基-[1.4]氧氮七園-4-基)-苯胺而獲得。

$C_{22}H_{22}ClN_5O_4S$ (487.96)

質譜： $(M+H)^+ = 488/490$ (氯同位素)

(R)-對掌異構物係藉由按照相同程序，使用(R)-2-(5-氯-噻吩-2-基)-3,7-二氧-1-氮-螺[4.4]壬-1-烯-4-酮與3-甲基-4-(5-酮基-[1.4]

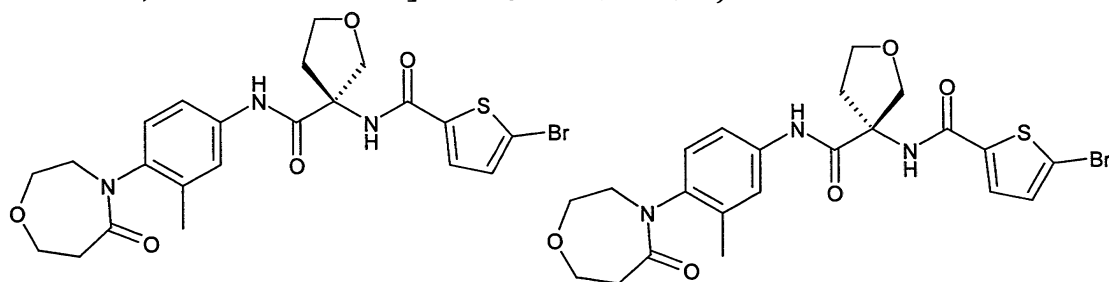
氧氮七園-4-基)-苯胺獲得。

$C_{22}H_{22}ClN_5O_4S$ (487.96)

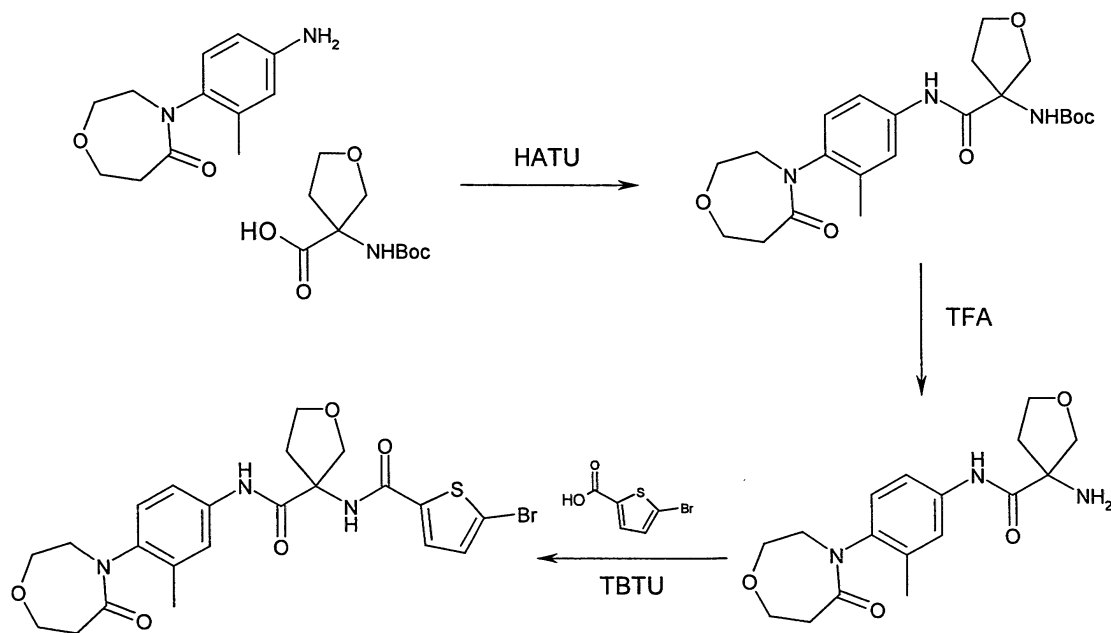
質譜： $(M+H)^+$ = 488/490 (氯同位素)

實例 6

(R)- 與 (S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(5-酮基-[1,4]氧氮七園-4-基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



外消旋混合物係根據下列圖式，按 WO2005111029 中所述製成：



關於外消旋混合物之分離成其個別對掌異構物，已使用具有 DAICEL AD-H 250 毫米 x 4.6 毫米對掌性管柱之習用分析 HPLC 系統，以作為液相之己烷(80%)/IPA (20%) 中之 0.2% 環己胺溶離。在 1 毫升/分鐘之流率下，對掌異構物之滯留時間

為 23.70 分鐘與 28.40 分鐘。

對掌異構物 1： $R_t = 23.70$ 分鐘

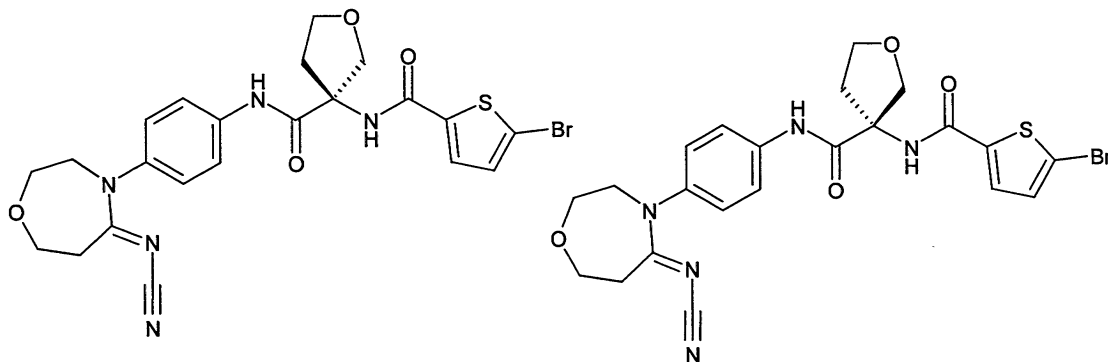
質譜： $(M+H)^+ = 520/522$ (溴同位素)

對掌異構物 2： $R_t = 28.40$ 分鐘

質譜： $(M+H)^+ = 520/522$ (溴同位素)。

實例 7

(R)- 與 (S)-5-溴 -噻吩 -2-羧酸 -N-{3-[4-(5-氰基亞胺-[1,4]氧氮七圓-4-基)-苯胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



外消旋混合物係類似程序 4，製自外消旋-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸外消旋-7 與 4-(5-氰基亞胺基-[1,4]氧氮七圓-4-基)苯胺(類似 WO2005/111029 中所述之程序製成)。

$C_{22}H_{22}BrN_5O_4S$ (532.411)

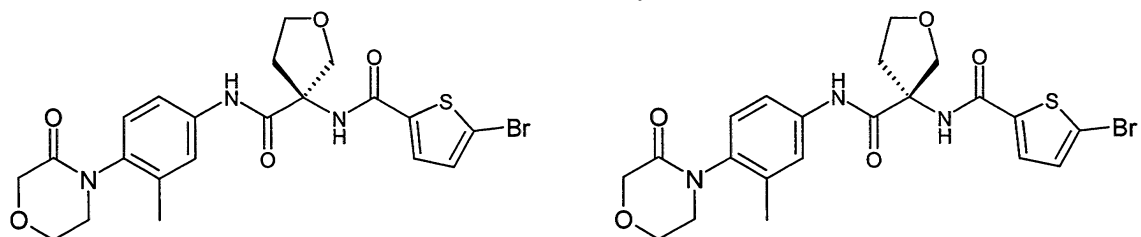
質譜： $(M+H)^+ = 532/534$ (溴同位素)

關於外消旋化合物之分離成其個別對掌異構物，已使用具有 DAICEL AD-H 250 毫米 x 4.6 毫米對掌性管柱之習用分析 HPLC 系統，以作為液相之己烷(80%)/EtOH (20%)中之 0.2% 醋酸溶離。在 1 毫升/分鐘之流率下，對掌異構物之滯留時間為 9 分鐘與 12.2 分鐘。

或者，此外消旋物之分離可於HPLC上達成，使用DAICEL OJ-H對掌性管柱，以作為液相之己烷(80%)/EtOH (20%)中之0.2%醋酸溶離。在1毫升/分鐘之流率下，對掌異構物之滯留時間個別為6.10分鐘與8.10分鐘。

實例 8

(R)-與(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(3-酮基-嗎福啉-4-基)-苯胺甲酯基]-四氫-噻吩-3-基}-醯胺



外消旋混合物係按WO2005/111029中所述製成。

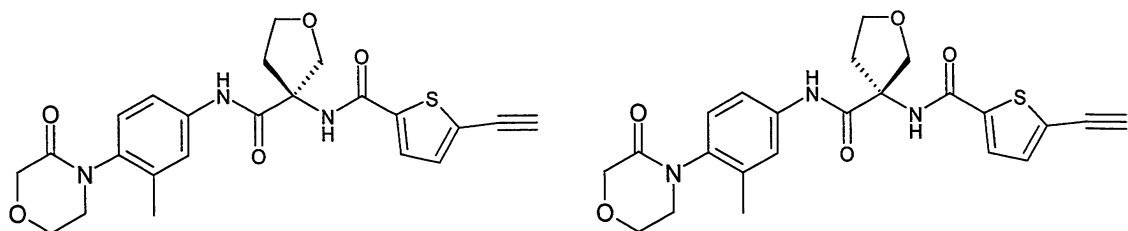
關於外消旋混合物之分離成其個別對掌異構物，已使用具有DAICEL OD 250毫米x 20毫米對掌性管柱之習用HPLC系統，首先以己烷溶離，及在第一個吸收峰已被溶離後，使用己烷/乙醇55/45作為液相。

$C_{21}H_{22}BrN_3O_5S$ (508.39)

質譜： $(M+H)^+$ = 508/510 (溴同位素)，關於各對掌異構物。

實例 9

(R)-與(S)-5-乙炔基-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(3-酮基-嗎福啉-4-基)-苯胺甲酯基]-四氫-噻吩-3-基}-醯胺

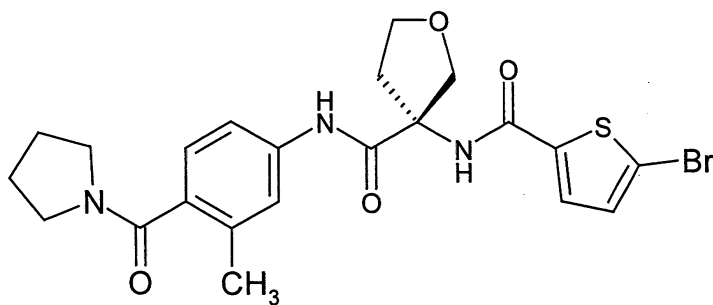
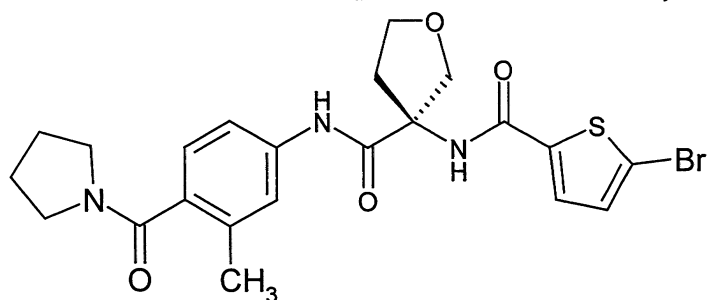


外消旋混合物係按 WO2006/034822 中所述製成。

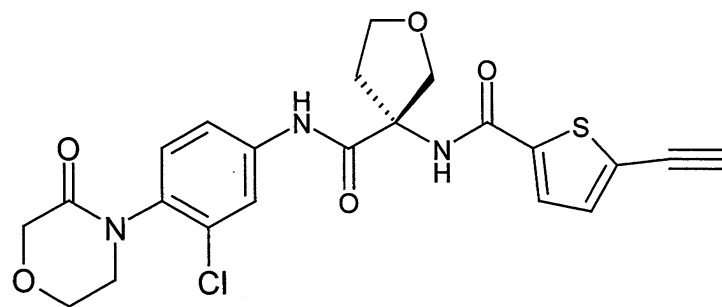
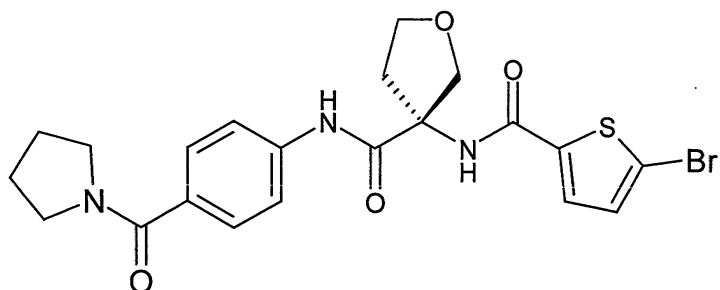
關於外消旋化合物之分離成其個別對掌異構物，已使用具有 DAICEL AD-H 250 毫米 x 4.6 毫米對掌性管柱之習用分析 HPLC 系統，以作為液相之己烷/乙醇 1/1 溶離。對掌異構物之滯留時間為 13.9 分鐘與 22.2 分鐘。關於預備分離，已使用 DAICEL AD-H 500 毫米 x 50 毫米對掌性管柱，以作為液相之乙醇溶離。

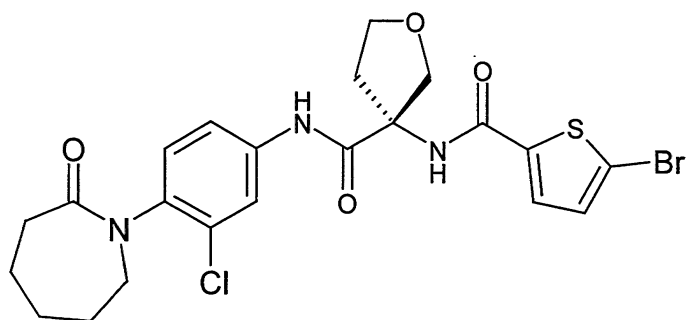
下列外消旋化合物可以對掌異構上純式，類似上文實例中所述之方法或藉由文獻上已知之合成途徑製成：

A (S)- 與 (R)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(四氫吡咯-1-基-羰基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

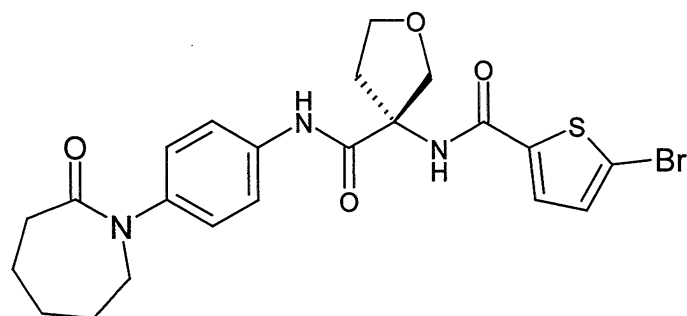
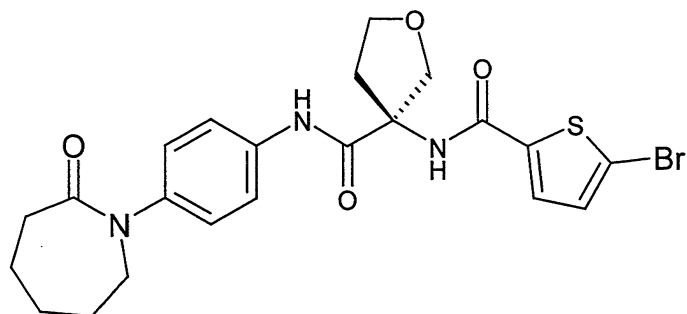


B (S)- 與 (R)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(四氫吡咯-1-基-羰基)-苯胺甲鹽基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

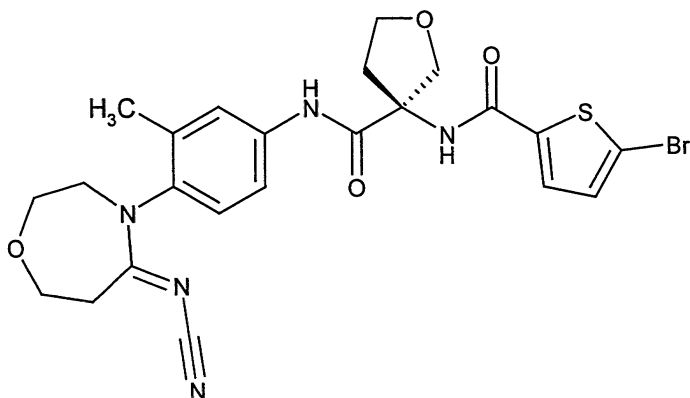
O=C1CCCCCN1c2cc(Cl)ccc2NC(=O)[C@H]3CCOC3NC(=O)c4cc(Br)cs4

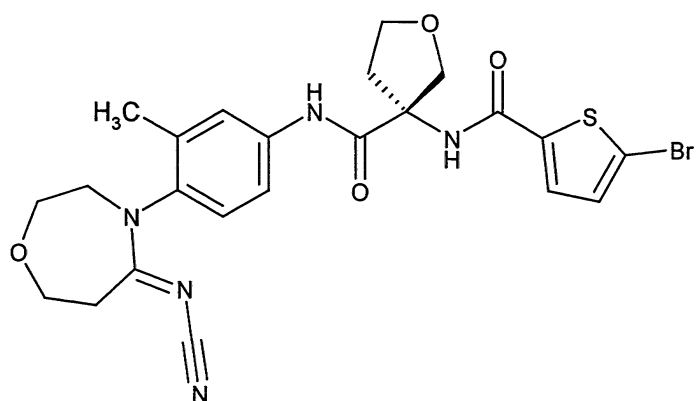


E(S)- 與 (R)-5-溴 -噻吩 -2-羧酸 -N-{3-[4-(2-酮基 -一 氮 七 環 烷 -1-基)-
苯 胺 甲 醯 基]-四 氫 -噻 吩 -3-基 }-醯 胺

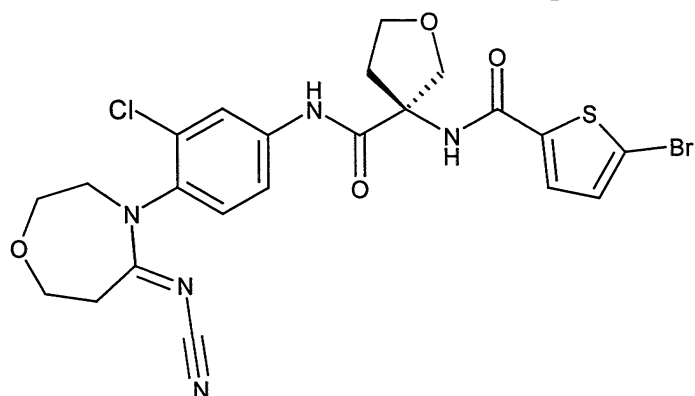


F(S)- 與 (R)-5-溴 -噻吩 -2-羧酸 -N-{3-[3-甲 基 -4-(5-氰 基 亞 胺 -[1.4]氧
氮 七 環 -4-基)-苯 胺 甲 醯 基]-四 氫 呋 喃 -3-基 }-醯 胺

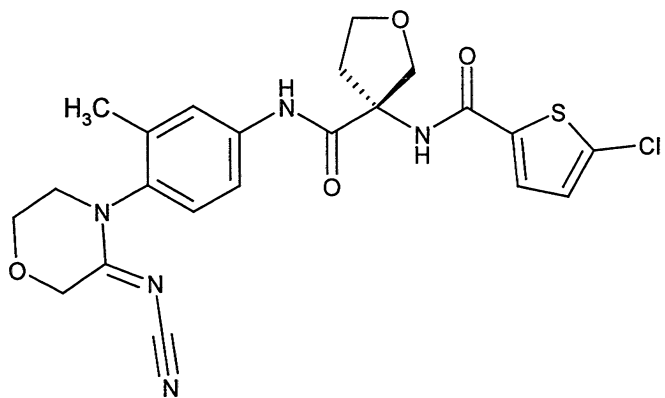
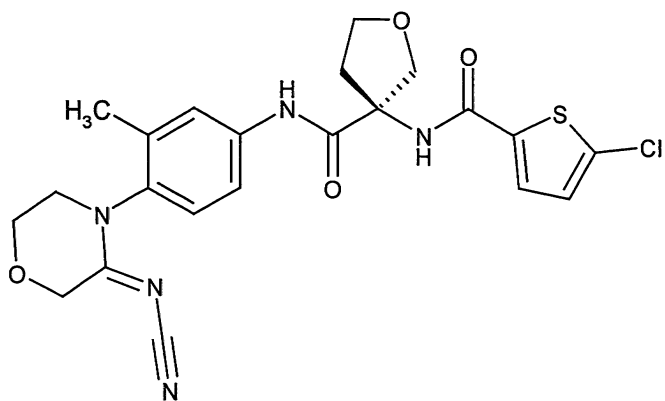




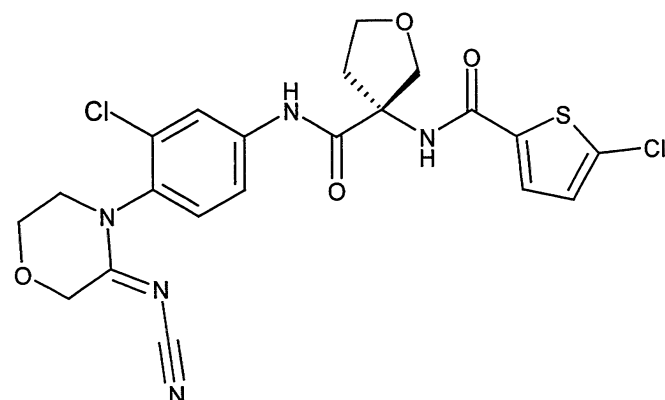
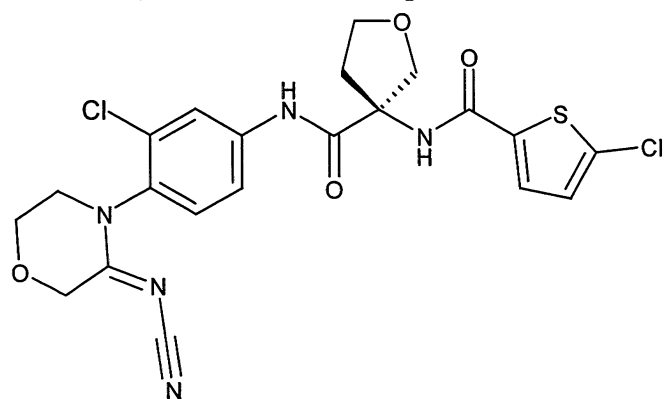
G (S)- 與 (R)-5-溴 -噻吩 -2-羧酸 -N-{3-[3-氯 -4-(5-氰基亞胺 -[1.4] 氧氮七圓 -4-基)-苯胺甲醯基]-四氫呋喃 -3-基}-醯胺



H (S)- 與 (R)-5-氯 -噻吩 -2-羧酸 -N-{3-[3-甲 基 -4-(3-氰基亞胺基 - 嗎福啉 -4-基)-苯胺甲醯基]-四氫呋喃 -3-基}-醯胺

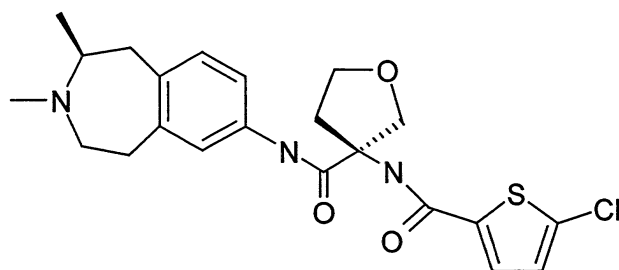
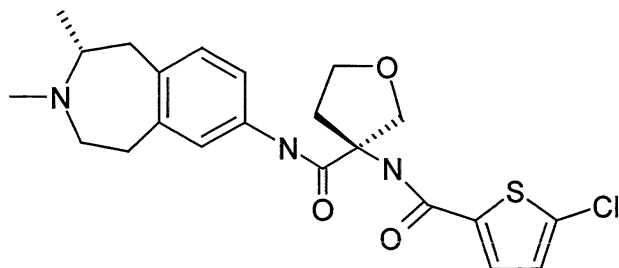


I (S)- 與 (R)-5-氯 -噻吩 -2-羧酸 -N-{3-[3-氯 -4-(3-氰基亞胺基 -嗎福
啉 -4-基)-苯胺甲醯基]-四氫呋喃 -3-基}-醯胺

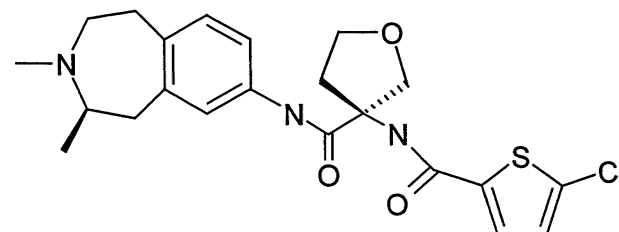
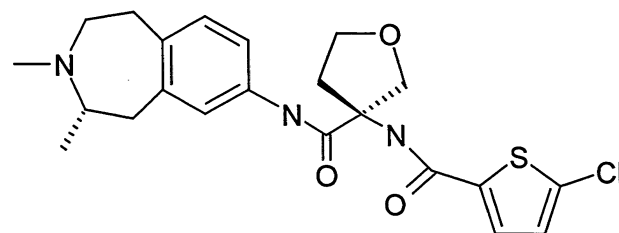


J (S)-3-[(5-氯 -噻吩 -2-基)-羧基胺基]-N-((2S)-2,3-二甲基 -2,3,4,5-四

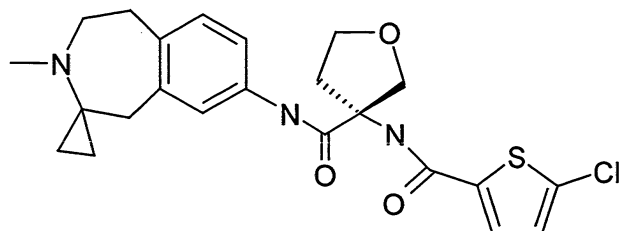
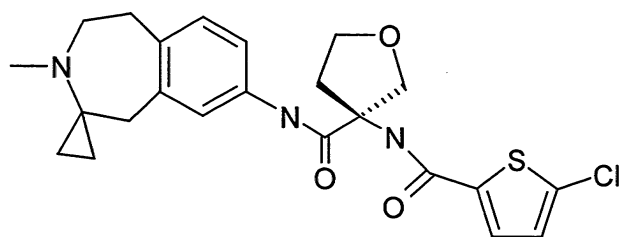
氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧醯胺與(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((2R)-2,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺



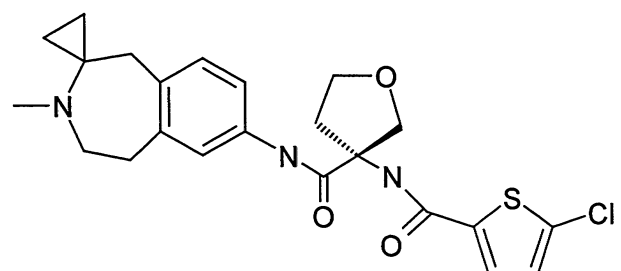
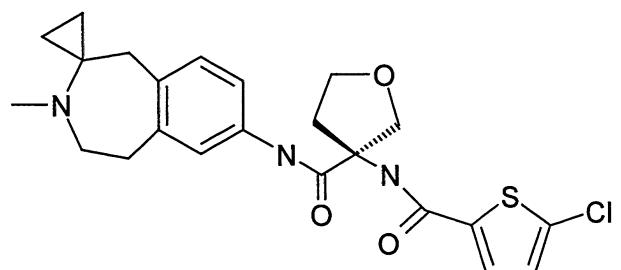
K (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((4S)-3,4-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺與(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((4R)-3,4-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺



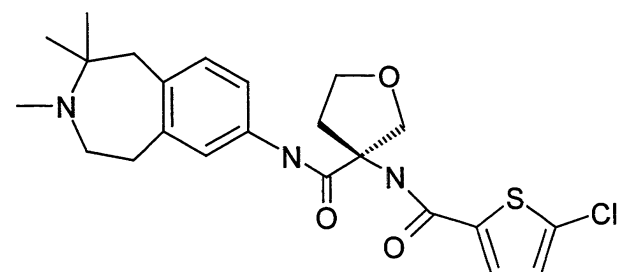
L

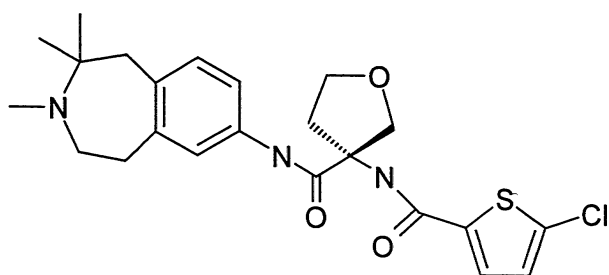


M

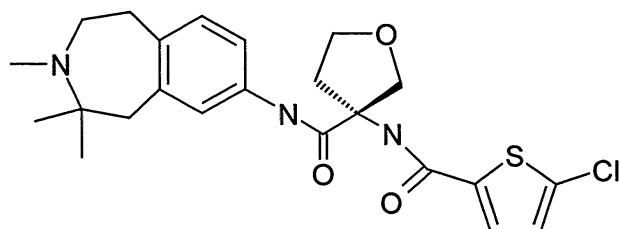
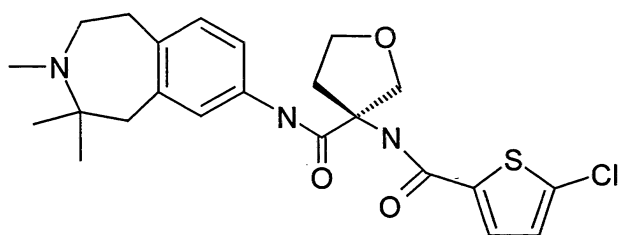


N (S)- 與 (R)-3-[(5-氯 -噻 吩 -2-基)-羰 基 胺 基]-N-(2,2,3-三 甲 基
-2,3,4,5-四 氫 -1H-苯 并 [d]一 氮 七 圓 烯 -7-基)-四 氫 呋 喃 -3-羧 酸 鹽 胺

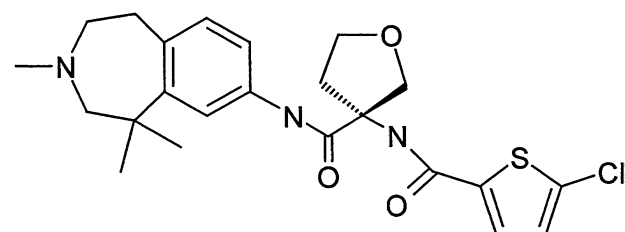
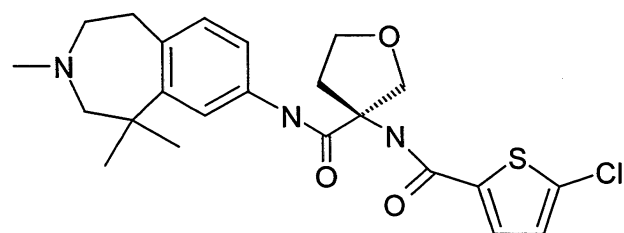




O (S)- 與 (R)-3-[(5-氯 - 噻 吩 -2-基)-羧 基 胺 基]-N-(3,4,4-三 甲 基 -2,3,4,5-四 氫 -1H-苯 并 [d]一 氮 七 圓 烯 -7-基)-四 氫 呋 喃 -3-羧 酸 醯 胺



P(S)- 與 (R)-3-[(5-氯 - 噻 吩 -2-基)-羧 基 胺 基]-N-(3,5,5-三 甲 基 -2,3,4,5-四 氫 -1H-苯 并 [d]一 氮 七 圓 烯 -7-基)-四 氫 呋 喃 -3-羧 酸 醯 胺



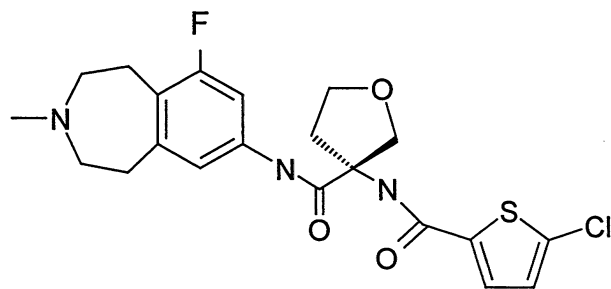
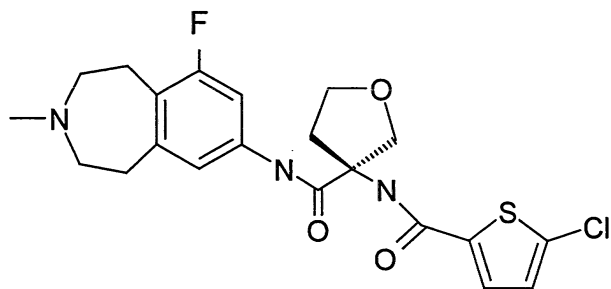
(S)-3-[(5-氯 - 噻 吩 -2-基)-羧 基 胺 基]-N-(3,5,5-三 甲 基 -2,3,4,5-四 氫 -1H-苯 并 [d]一 氮 七 圓 烯 -7-基)-四 氫 呋 喃 -3-羧 酸 醯 胺 係 類 似 上 述 程 序 製 成 。

R_f 值：0.38 (RP-8；甲 醇 / 5% NaCl-溶 液 = 6：4)

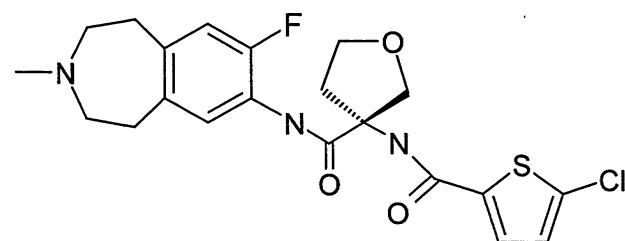
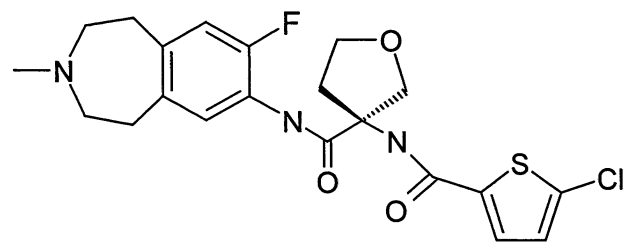
$C_{23}H_{28}ClN_3O_3S$ (462.01)

質 譜： $(M+H)^+$ = 462/464 (氯 同 位 素)

Q (S)- 與 (R)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-(3-甲基-9-氟-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺

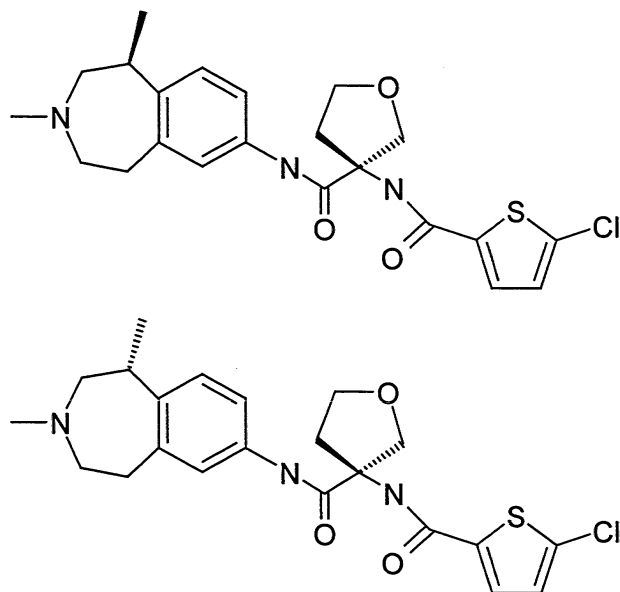


R (S)- 與 (R)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-(3-甲基-8-氟-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺



S (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-((1S)-1,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺與 (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-((1R)-1,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-

苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺



下文實例係描述醫藥配方之製備，其含有任何所要之通式I化合物作為活性物質。

實例A - 乾燥安瓿瓶，每10毫升含有75毫克活性物質

組合物：

活性物質 75.0 毫克

甘露醇 50.0 毫克

注射用水 至 10.0 毫升

製備：

使活性物質與甘露醇溶於水中。於包裝後，使溶液凍乾。

為製造立即供使用於注射之溶液，使產物溶於水中。

實例B - 乾燥安瓿瓶，每2毫升含有35毫克活性物質

組合物：

活性物質 35.0 毫克

甘露醇 100.0 毫克

注射用水 至 2.0 毫升

製備：

使活性物質與甘露醇溶於水中。於包裝後，使溶液凍乾。

為製造立即供使用於注射之溶液，使產物溶於水中。

實例 C - 片劑，含有 50 毫克活性物質

組合物：

(1) 活性物質	50.0 毫克
(2) 乳糖	98.0 毫克
(3) 玉米澱粉	50.0 毫克
(4) 聚乙烷基四氫吡咯酮	15.0 毫克
(5) 硬脂酸鎂	2.0 毫克
	215.0 毫克

製備：

將 (1)、(2) 及 (3) 混合在一起，並以 (4) 之水溶液造粒。將 (5) 添加至已乾燥粒化之物質中。片劑係壓製自此混合物，雙平面狀，在兩個側面上有切割面，並在一個側面上具有分隔凹口。片劑之直徑：9 毫米。

實例 D - 片劑，含有 350 毫克活性物質

組合物：

(1) 活性物質	350.0 毫克
(2) 乳糖	136.0 毫克
(3) 玉米澱粉	80.0 毫克
(4) 聚乙烷基四氫吡咯酮	30.0 毫克
(5) 硬脂酸鎂	4.0 毫克
	600.0 毫克

製備：

將(1)、(2)及(3)混合在一起，並以(4)之水溶液造粒。將(5)添加至已乾燥粒化之物質中。片劑係壓製自此混合物，雙平面狀，在兩個側面上有切割面，並在一個側面上具有分隔凹口。片劑之直徑：12毫米。

實例E-膠囊，含有50毫克活性物質

組合物：

(1) 活性物質	50.0 毫克
(2) 乾燥玉米澱粉	58.0 毫克
(3) 粉末狀乳糖	50.0 毫克
(4) 硬脂酸鎂	2.0 毫克
	160.0 毫克

製備：

將(1)以(3)研製。將此研製物添加至(2)與(4)之混合物中，並激烈混合。

在膠囊裝填機中，將此粉末混合物裝填至3號硬明膠膠囊內。

實例F-膠囊，含有350毫克活性物質

組合物：

(1) 活性物質	350.0 毫克
(2) 乾燥玉米澱粉	46.0 毫克
(3) 粉末狀乳糖	30.0 毫克
(4) 硬脂酸鎂	4.0 毫克
	430.0 毫克

製備：

將(1)以(3)研製。將此研製物添加至(2)與(4)之混合物中，並激烈混合。

在膠囊裝填機中，將此粉末混合物裝填至0號硬明膠膠囊內。

實例 G - 栓劑，含有 100 毫克活性物質

1 個栓劑含有：

活性物質	100.0 毫克
聚乙二醇 (M.W. 1500)	600.0 毫克
聚乙二醇 (M.W. 6000)	460.0 毫克
聚乙烯單硬脂酸花楸聚糖酯	840.0 毫克
	2,000.0 毫克

製備：

使聚乙二醇與聚乙烯單硬脂酸花楸聚糖酯一起熔解。於 40°C 下，使經磨碎之活性物質均勻地分散於熔體中。使其冷卻至 38°C，並倒入稍微經冷卻之栓劑模具中。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示化合物 (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-七元烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺之無水結晶形式之 X-射線粉末繞射圖，使用裝有位置敏感性偵測器 (OED) 與作為 X-射線源之 Cu 陽極及鍺單色儀 (CuK α 1 輻射， $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA) 之 STOE Stadi P-繞射計記錄。

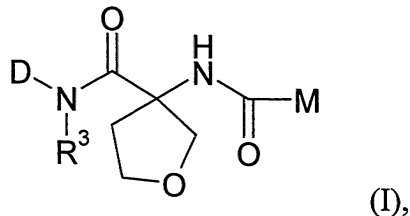
圖 2 顯示化合物 (S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基

-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺之無水結晶形式晶體之光學顯微術照片。

圖3顯示化合物(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺之無水結晶形式之熔點與乾燥失重之熱分析與測定(DSC/TG)，使用DSC與TG記錄，並藉由吸收峰開始(加熱速率：10°C / 分鐘)評估關於熔點，及藉由在室溫與180°C間之重量損失步驟評估關於乾燥失重。所獲得之數值係使用DSC 821e與TGA/STDA 851e測定，兩者均由Mettler Toledo所製造。

五、中文發明摘要：

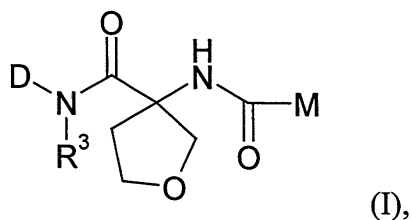
本發明係關於一種製造呈高光學純度之通式(I)經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類及其先質之方法，



合成呈高光學純度之通式(I)經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類之先質，及呈高光學純度之通式(I)經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類之互變異構物、對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與無機或有機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽，其具有有價值之性質。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a process for the manufacturing of substituted 3-amino-tetrahydrofuran-3-carboxylic acid amides of general formula (I) and their precursors in high optical purity

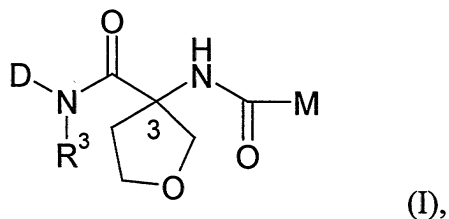


to the precursors of the synthesis of substituted 3-Amino-tetrahydrofuran-3-carboxylic acid amides of general formula (I) in high optical purity, and to the tautomers, enantiomers, diastereomers, mixtures and salts of substituted 3-amino-tetrahydrofuran-3-carboxylic acid amides of general formula (I) in high optical purity, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids or bases, which have valuable properties.

十、申請專利範圍：

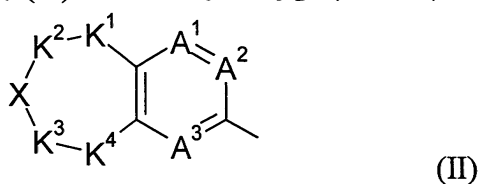
1. 一種在四氫呋喃環位置3之碳原子上呈高光學純度之通式

(I) 經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺類



其中

D 表示 D^1 ，式(II)經取代之雙環狀環系統，



其中

K^1 與 K^4

各互相獨立表示 $-CH_2$ 、 $-CHR^{7a}$ 、 $-CR^{7b}R^{7c}$ 或 $-C(O)$ 基團，

且

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$

各互相獨立表示氟原子、羥基、 C_{1-5} -烷氧基、胺基、 C_{1-5} -
 烷胺基、二- $(C_{1-5}$ -烷基)-胺基、 C_{3-5} -次環烷基亞胺基或 C_{1-5} -
 烷羰基胺基，

C_{1-5} -烷基，其可被 1-3 個氟原子取代，

或

兩個基團 R^{7b}/R^{7c} 與環狀碳原子一起可形成 3, 4, 5-, 6- 或 7-員
 飽和碳環族基團，

其中其亞甲基可被 1-2 個 C_{1-3} -烷基或 CF_3 -基團取代，及 / 或

其亞甲基，若其未結合至雜原子則可被 1-2 個氟原子取

代，及

K^2 與 K^3

各互相獨立表示 $-\text{CH}_2$ 、 $-\text{CHR}^{8a}$ 、 $-\text{CR}^{8b}\text{R}^{8c}$ 或 $-\text{C}(\text{O})$ - 基團，
且

$\text{R}^{8a}/\text{R}^{8b}/\text{R}^{8c}$

各互相獨立表示 C_{1-5} -烷基，其可被 1-3 個氟原子取代，
或兩個基團 $\text{R}^{8b}/\text{R}^{8c}$ 與環狀碳原子一起可形成 3, 4, 5-, 6- 或 7-
員飽和碳環族基團，且

總計，在式 (II) 中不應有超過四個選自 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{8a} , R^{8b}
及 R^{8c} 中之基團，而

X 表示 NR^1 基團，其中

R^1 表示氫原子或羥基、 C_{1-3} -烷氧基、胺基、 C_{1-3} -烷胺基、
二- $(\text{C}_{1-3}$ -烷基)-胺基、 C_{1-5} -烷基、 C_{2-5} -烯基- CH_2 、 C_{2-5} -炔基- CH_2 或 C_{3-6} -環烷基，

其中存在於上文所提及基團中之亞甲基與甲基

可另外被 C_{1-3} -烷基、羧基、 C_{1-5} -烷氧羰基，或

被羥基、 C_{1-5} -烷氧基、胺基、 C_{1-5} -烷胺基、 C_{1-5} -二烷胺基
或 C_{4-7} -次環烷基亞胺基取代，

其條件是 O-C-O 或 O-C-N 或 N-C-N-鍵結係被排除在外，及/或
一至三個氫原子可被氟原子置換，其條件是亞甲基或甲基
未直接結合至氮原子，

且其中

A^1 表示無論是 N 或 CR^{10} ，

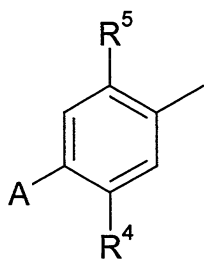
A^2 表示無論是 N 或 CR^{11} ，

A^3 表示無論是N或 CR^{12} ，

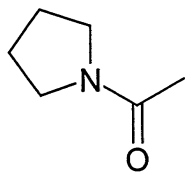
其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 各互相獨立表示

氫、氟、氯、溴或碘原子或 C_{1-5} -烷基、 CF_3 、 C_{2-5} -烯基、 C_{2-5} -炔基、氰基、羧基、 C_{1-5} -烷氧羰基、羥基、 C_{1-3} -烷氧基、 CF_3O 、 CHF_2O 、 CH_2FO ，或

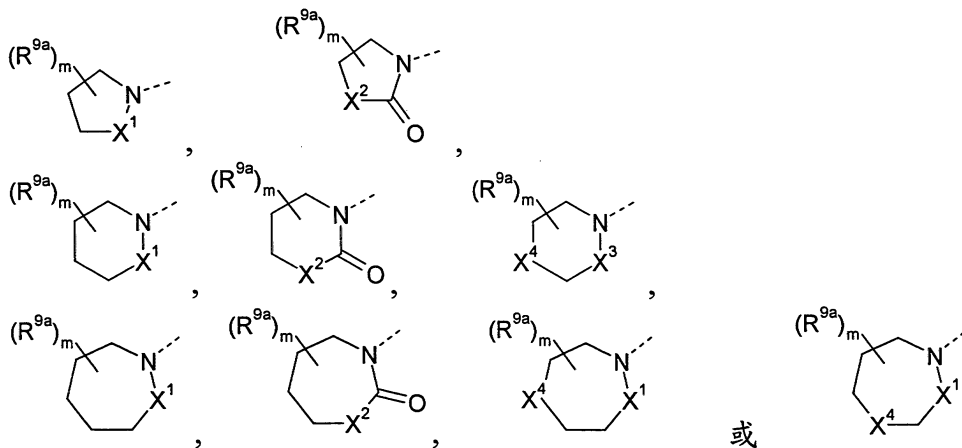
D 表示 D^2 ，通式如下之基團



其中A表示 A^4 ，以下基團



或其中A表示 A^5 ，通式如下之基團



其中

m 為數目1或2，

X^1 表示羰基、硫代羰基、 $C=NR^{9c}$ 、 $C=N-OR^{9c}$ 、 $C=N-NO_2$ 、

$C=N-CN$ 或磺鹽基，

X^2 表示氧原子或 $-NR^{9b}$ 基團，

X^3 表示羰基、硫代羰基、 $C=NR^{9c}$ 、 $C=N-OR^{9c}$ 、 $C=N-NO_2$ 、 $C=N-CN$ 或磺醯基，

X^4 表示氧或硫原子或 $-NR^{9c}$ 基團，

R^{9a} 於各情況中，互相獨立表示氫或鹵原子或 C_{1-5} -烷基、羥基、羥基- C_{1-5} -烷基、 C_{1-5} -烷氧基、 C_{1-5} -烷氧基- C_{1-5} -烷基、胺基、 C_{1-5} -烷胺基、二- $(C_{1-5}$ -烷基)-胺基、胺基- C_{1-5} -烷基、 C_{1-5} -烷胺基- C_{1-5} -烷基、二- $(C_{1-5}$ -烷基)-胺基- C_{1-5} -烷基、胺基羰基、 C_{1-5} -烷胺基羰基、二- $(C_{1-5}$ -烷基)-胺基羰基或 C_{1-5} -烷羰基胺基，然而

在先前所提及經取代之 5-至 7-員基團 A^5 中，視情況以作為取代基之 R^{9a} 引進之雜原子 F、Cl、Br、I、O 或 N，並未與選自 N、O、S 中之雜原子分隔達明確地一個碳原子，

R^{9b} 各互相獨立表示氫原子或 C_{1-5} -烷基，

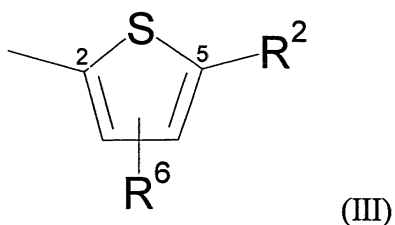
R^{9c} 各互相獨立表示氫原子、 C_{1-5} -烷基、 C_{1-5} -烷羰基、 C_{1-5} -烷氧羰基或 C_{1-5} -烷基磺醯基，

R^4 表示氫或鹵原子、 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基，然而 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基之氫原子可視情況全部或部份被氟原子、 C_{2-3} -烯基、 C_{2-3} -炔基、腈、硝基或胺基置換，

R^5 表示氫或鹵原子或 C_{1-3} -烷基，

R^3 表示氫原子或 C_{1-3} -烷基，且

M 表示根據式 (III) 之噻吩環，



其係經由2-位置結合至式(I)中之羰基，且其係在5-位置上被 R^2 及視情況另外被 R^6 取代，其中

R^2 表示

R^{2a} 氫、氟或碘原子，或

R^{2b} 甲氧基、 C_{1-2} -烷基、甲酯基、 NH_2CO ，或

R^{2c} 氯、溴或乙炔基，

R^6 表示氫、氟、氯、溴或碘原子或 C_{1-2} -烷基或胺基，

其中，除非另有述及，否則前文定義中所提及所謂"鹵原子"一詞係意謂選自氟、氯、溴及碘中之原子，

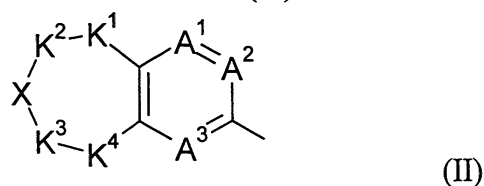
且其中被包含在先前所提及定義中具有超過兩個碳原子之烷基、烯基、炔基及烷氧基，除非另有述及，否則可為直鏈或分枝狀，而先前所提及二烷基化基團(例如二烷胺基)中之烷基，可為相同或不同，

且被包含在前文定義中之甲基或乙基之氫原子，除非另有述及，否則可全部或部份被氟原子置換，

其互變異構物、對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

2. 如請求項1之在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之通式(I)經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸酯胺類，其中

D 表示式(II)經取代之雙環狀環系統，



其中

K^1 與 K^4

各互相獨立表示 $-\text{CH}_2$ 、 $-\text{CHR}^{7a}$ 或 $-\text{CR}^{7b}\text{R}^{7c}$ 基團，其中 $\text{R}^{7a}/\text{R}^{7b}/\text{R}^{7c}$

各互相獨立表示氟原子、羥基、甲氧基，或 C_{1-2} -烷基，其可被 1-3 個氟原子取代，其中該兩個基團 $\text{R}^{7b}/\text{R}^{7c}$ 不能夠兩者同時經由雜原子結合至環狀碳原子，除非若 $-\text{C}(\text{R}^{7b}\text{R}^{7c})$ - 係相應於 $-\text{CF}_2$ 基團時，或

兩個基團 $\text{R}^{7b}/\text{R}^{7c}$ 與環狀碳原子一起可形成 3-, 4- 或 5-員飽和碳環族基團，及

K^2 與 K^3

各互相獨立地表示 $-\text{CH}_2$ 、 $-\text{CHR}^{8a}$ 或 $-\text{CR}^{8b}\text{R}^{8c}$ 基團，且 $\text{R}^{8a}/\text{R}^{8b}/\text{R}^{8c}$

各互相獨立表示 C_{1-2} -烷基，其可被 1-3 個氟原子取代，或兩個基團 $\text{R}^{8b}/\text{R}^{8c}$ 與環狀碳原子一起可形成 3-, 4-, 5-員碳環族基團，且

總計，在式 (II) 中不應有超過四個選自 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{8a} , R^{8b} 及 R^{8c} 中之基團，而

X 表示 NR^1 基團，其中

R^1 表示氫原子，或

C_{1-2} -烷基或 C_{3-4} -環烷基，

其中存在於上文所提及基團中之亞甲基與甲基可另外被甲基取代，

且其中

A^1 表示 CR^{10} ,

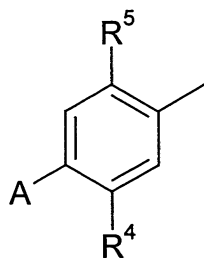
A^2 表示 CR^{11} ,

A^3 表示 CR^{12} ,

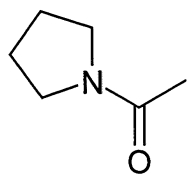
其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 各互相獨立表示

氫、氟、氯、溴原子或甲基、 CF_3 、氰基、甲氧基、 CF_3O 、 CHF_2O 、 CH_2FO -基團，或

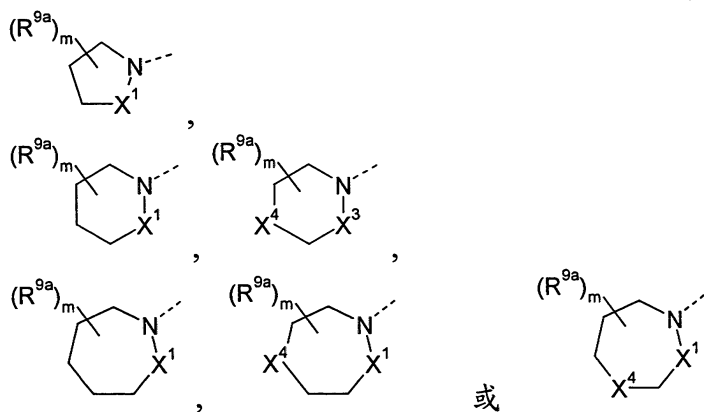
D 表示 D^2 ，通式如下之基團



其中 A 表示 A^4 ，以下基團



或其中 A 表示 A^5 ，通式如下之基團



其中

m 為數目 1 或 2，

X^1 表示羰基或 $C=N-CN$ 基團，

X^3 表示羰基或 $C=N-CN$ 基團，

X^4 表示氧原子，

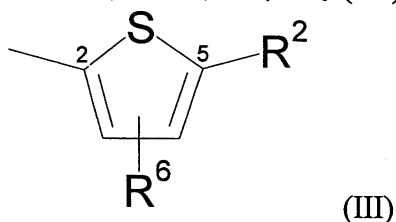
R^{9a} 於各情況中，互相獨立表示氫原子或 C_{1-2} -烷基，然而

R^4 表示氫或氟、氯或溴原子、甲基或甲氧基，

R^5 表示氫、氟或氯原子或甲基，

R^3 表示氫原子，且

M 表示根據式 (III) 之噻吩環，



其係經由 2-位置結合至式 (I) 中之羰基，且其係在 5-位置上被 R^2 及視情況另外被 R^6 取代，其中

R^2 表示

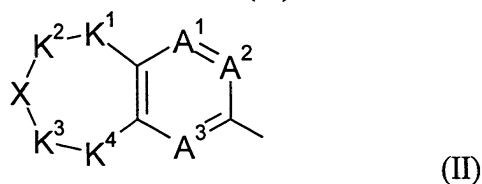
R^{2c} 氯、溴原子或乙炔基，

R^6 表示氫原子，

其互變異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

3. 如請求項 1 或 2 之在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之通式 (I) 經取代 3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺類，其中

D 表示式 (II) 經取代之雙環狀環系統，

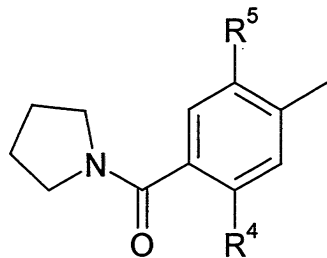


其中 K^1 , K^2 , K^3 , K^4 , X, A^1 , A^2 及 A^3 均如請求項 1 或 2 中之定義，

其互變異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

4. 如請求項 1 或 2 之在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純

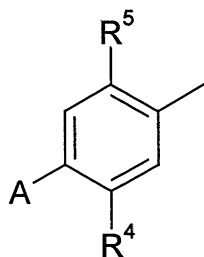
度之通式(I)經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類，其中
D 表示 D^2 ，通式如下之基團



其中 R^4 與 R^5 均如請求項1或2中之定義，

其互變異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

5. 如請求項1或2之在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之通式(I)經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類，其中
D 表示 D^2 ，通式如下之基團



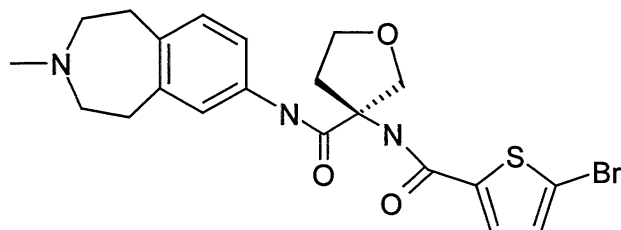
或其中 A 表示 A^5 ，其中 A^5 、 R^4 及 R^5 均如請求項1或2中之定義，

其互變異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

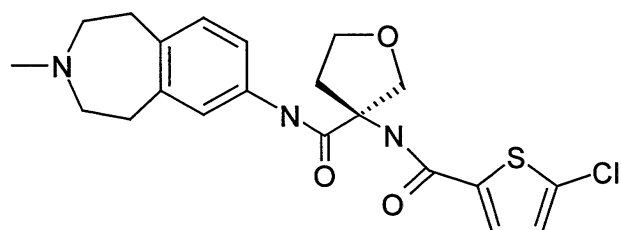
6. 如請求項1或2之在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之通式(I)經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類，其中胺基-四氫呋喃羧酸醯胺部份基團係具有R-組態。
7. 如請求項1或2之在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之通式(I)經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類，其中胺基-四氫呋喃羧酸醯胺部份基團係具有S-組態。
8. 如請求項1或2之通式(I)經取代之3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸

鹽胺類，其係選自下列化合物與混合物及其鹽之清單：

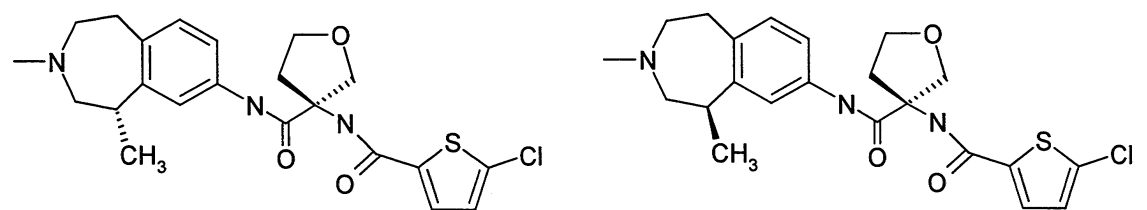
(S)-3-[(5-溴-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺



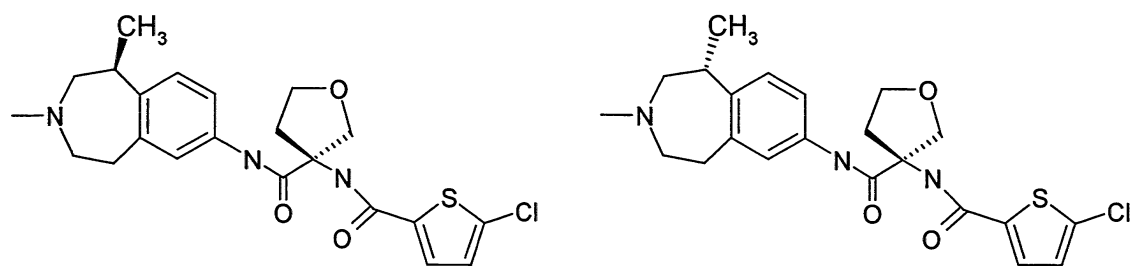
(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺



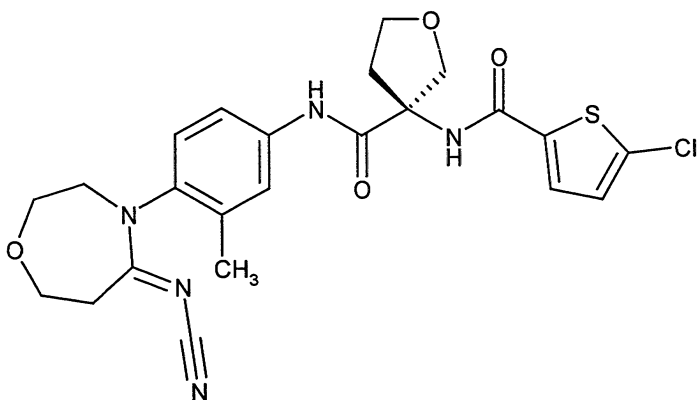
(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((5R)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺與
(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((5S)-3,5-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺



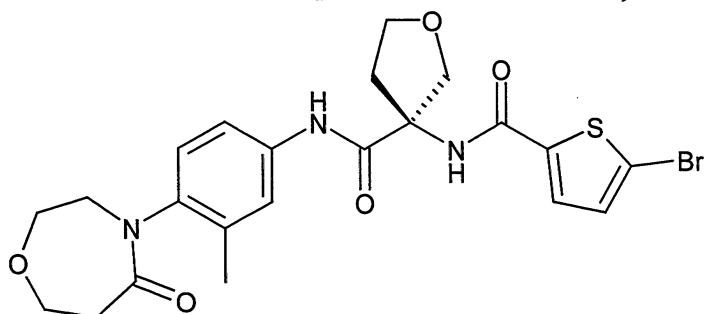
(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((1R)-1,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺與
(3S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-((1S)-1,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺



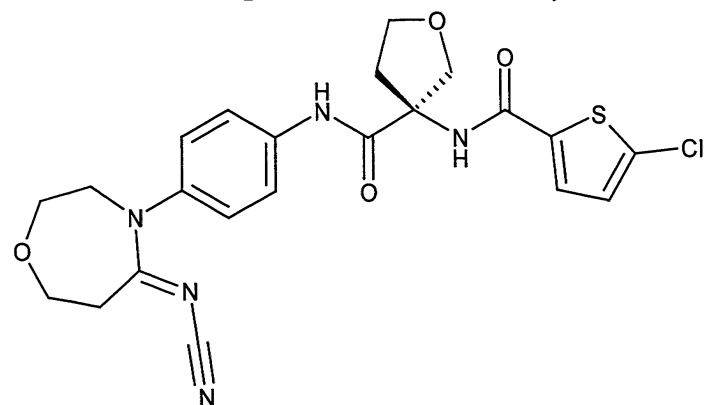
(S)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(5-氯基亞胺-[1,4]氧氮七
圖-4-基)-苯胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



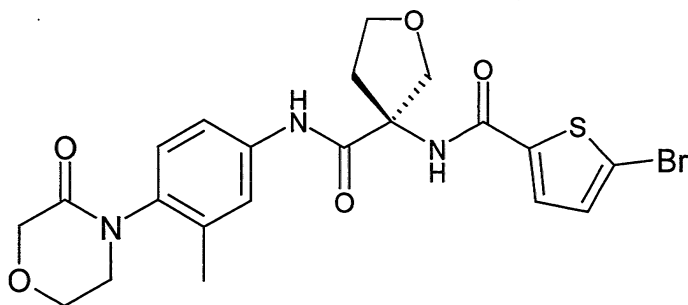
(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(5-酮基-[1,4]氧氮七圖-4-
基)-苯胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



(S)-5-氯-噻吩-2-羧酸-N-{3-[4-(5-氯基亞胺-[1,4]氧氮七圖-4-基)-
苯胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

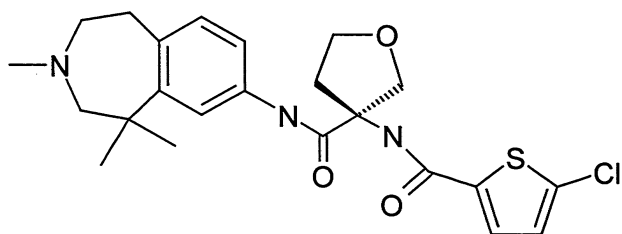


(S)-5-溴-噻吩-2-羧酸-N-{3-[3-甲基-4-(3-酮基-嗎福啉-4-基)-苯
胺甲鹽基]-四氫-噻吩-3-基}-醯胺

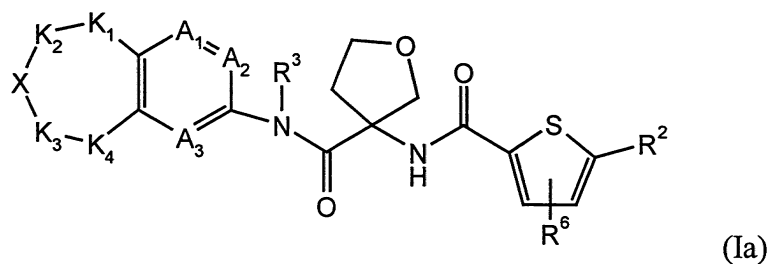


及

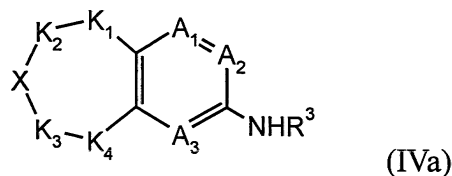
(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羧基胺基]-N-(3,5,5-三甲基-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[d]一氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸醯胺



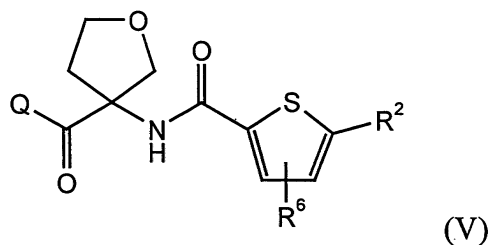
9. 一種製備如請求項1至8中任一項在四氫呋喃環位置3之
碳上呈高光學純度之通式(I)經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧
酸醯胺類之方法，其中對掌異構物係經由對掌性管柱層析
分離。
10. 如請求項9之方法，其中用於對掌性層析分離之管柱係選
自包括 DAICEL 管柱 AD-H、OD-H、AS-H、OJ-H、IA、IB 及
Kromasil DMB、TBB。
11. 如請求項9之方法，其中用於對掌性層析分離之管柱係選
自包括 DAICEL AD-H、OJ-H 及 IA 管柱。
12. 一種製備在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之通式
(Ia) 經取代3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類之方法，



其包括使通式 (IVa) 化合物



與在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之通式 (V) 化合物反應，



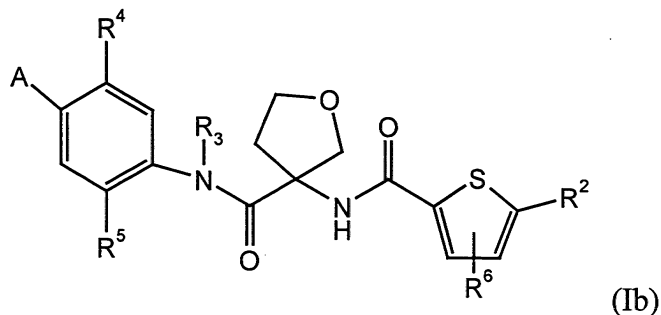
視情況進一步包括使保護基分裂，

其中 K1, K2, K3, K4, X, A1, A2, A3, R2, R3 及 R6 均如請求項 1 或 2 中之定義，且

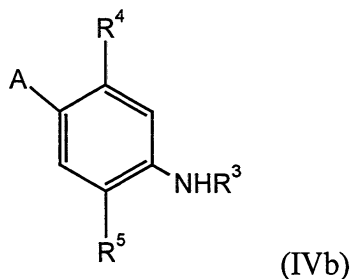
其中 Q 為羥基或 C₁₋₄-烷氧基、鹵原子或 C₁₋₅-烷氧羰基氧基或鹽氧基。

13. 如請求項 12 之方法，其中通式 (V) 化合物與通式 (Ia) 3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺類之胺基-四氫呋喃羧酸鹽胺部份基團係具有 R-組態。
14. 如請求項 12 之方法，其中通式 (V) 化合物與通式 (Ia) 3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺類之胺基-四氫呋喃羧酸鹽胺部份基團係具有 S-組態。
15. 一種製備在四氫呋喃環位置3之碳上呈高光學純度之通式

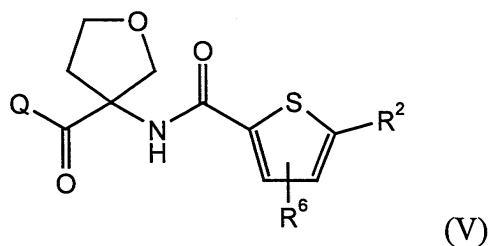
(Ib) 經取代 3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類之方法，



其包括使通式 (IVb) 化合物



與在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之通式 (V) 化合物反應



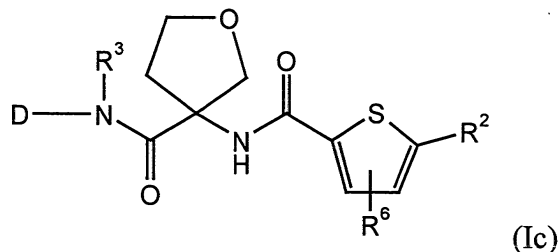
視情況進一步包括使保護基分裂，

其中 R₄, R₅, R₂, R₃ 及 R₆ 均如請求項 1 或 2 中之定義，且
其中 Q 為羥基或 C₁₋₄-烷氧基、鹵原子或 C₁₋₅-烷氧羰基氧基或醯氧基。

16. 如請求項 15 之方法，其中通式 (V) 化合物與通式 (Ib) 3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類之胺基-四氫呋喃羧酸醯胺部份基團係具有 R-組態。
17. 如請求項 15 之方法，其中通式 (V) 化合物與通式 (Ib) 3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類之胺基-四氫呋喃羧酸醯胺部份基

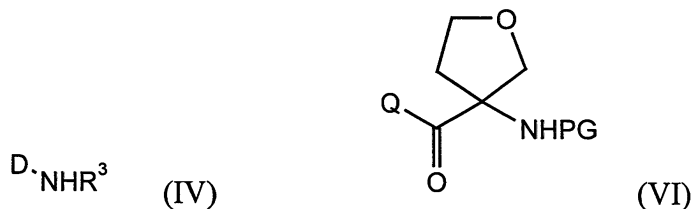
團係具有 S-組態。

18. 一種製備在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之通式 (Ic) 經取代 3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺類之方法，

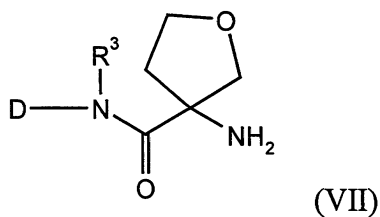


其包括以下步驟：

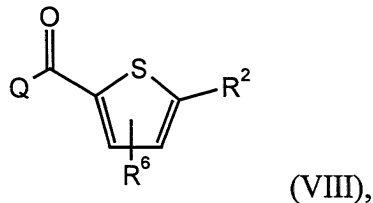
- a) 使式 (IV) 化合物與在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之式 (VI) 化合物反應，



且接著使保護基 PG 分裂，以獲得在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之式 (VII) 化合物；與



- b) 使步驟 a) 之化合物 (VII) 與式 (VIII) 化合物反應，



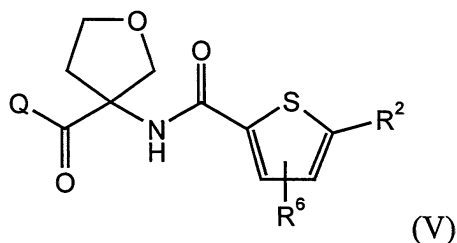
其中

Q 為羥基或 C₁₋₄-烷氧基、鹵原子或 C₁₋₅-烷氧羰基氧基或鹽氧基，

PG 為氫原子或對胺官能基之保護基，且

D, R3, R2 及 R6 均如請求項 1 或 2 中之定義。

19. 如請求項 18 之方法，其中通式 (VI) 化合物與通式 (Ic) 3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類之胺基-四氫呋喃羧酸醯胺部份基團係具有 R-組態。
20. 如請求項 18 之方法，其中通式 (VI) 化合物與通式 (Ic) 3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸醯胺類之胺基-四氫呋喃羧酸醯胺部份基團係具有 S-組態。
21. 一種製備在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之式 (V) 化合物之方法，

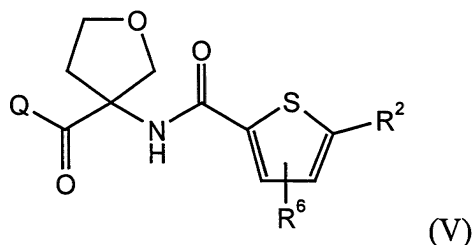


其方式是酵素解析該式 (V) 化合物之外消旋混合物，

其中 R2 與 R6 均如請求項 1 或 2 中之定義，且

其中 Q 為直鏈或經取代之 C₁₋₁₂-烷氧基或烯丙氧基或經取代之烯丙氧基或 C₁₋₁₂-烷氧羰基氧基或醯氧基。

22. 一種在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之式 (V) 化合物

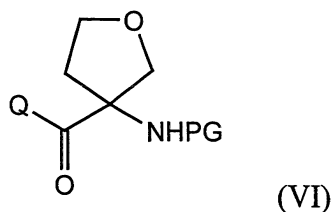


其中 R2 與 R6 均如請求項 1 或 2 中之定義，且

其中 Q 為羥基或 C₁₋₁₂-烷氧基或烯丙氧基或經取代之烯丙氧基或鹵原子或 C₁₋₁₂-烷氧羰基氧基或醯氧基。

23. 如請求項 22 之在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之式 (V) 化合物，其中該通式 (V) 化合物之胺基-四氫呋喃羧酸鹽胺部份基團係具有 S-組態。

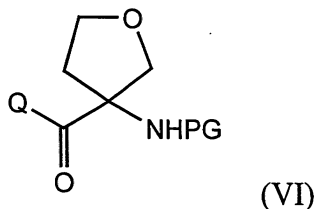
24. 一種製備在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之式 (VI) 化合物之方法，



其方式是酵素解析該式 (VI) 化合物之外消旋混合物，

其中 Q 為羥基或 C₁₋₁₂-烷氧基或烯丙氧基或經取代之烯丙氧基、鹵原子或 C₁₋₁₂-烷氧羰基氧基或鹽氧基，且 PG 為氫原子或對胺官能基之保護基。

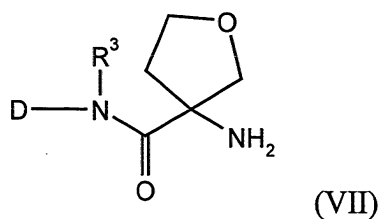
25. 一種在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之式 (VI) 化合物



其中 Q 為羥基或直鏈或經取代之 C₁₋₁₂-烷氧基、烯丙氧基或經取代之烯丙氧基、鹵原子或 C₁₋₁₂-烷氧羰基氧基或鹽氧基，且 PG 為氫原子或對胺官能基之保護基。

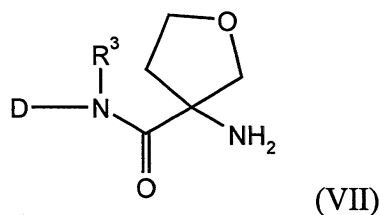
26. 如請求項 25 之在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之式 (VI) 化合物，其中該通式 (VI) 化合物之胺基-四氫呋喃羧酸鹽胺部份基團係具有 S-組態。

27. 一種製備在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之式 (VII) 化合物之方法，



其方式是使用對掌性酸化學解析該式 (VII) 化合物之外消旋混合物，其中 D 與 R₃ 均如請求項 1 或 2 中之定義。

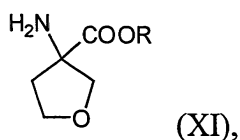
28. 一種在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之式 (VII) 化合物



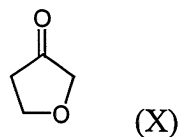
其中 D 與 R₃ 均如請求項 1 或 2 中之定義。

29. 如請求項 28 之在四氫呋喃環位置 3 之碳上呈高光學純度之式 (VII) 化合物，其中該通式 (VII) 化合物之胺基-四氫呋喃羧酸醯胺部份基團係具有 S-組態。

30. 一種製備通式 (XI) 化合物之方法，



其包括使式 (X) 酮



在醇中與氮來源及氰化物來源反應，及於酸存在下，以 R-OH 處理中間物，

其中 R 為 C₁-C₁₂-烷基、芳基、芳基-C₁-C₁₂-烷基或雜環。

31. 如請求項 30 之方法，其中：

a) 該氮來源為醋酸銨或氨；

- b) 該醇為甲醇或乙醇；
- c) 該氰化物來源為氰化物鹽；或
- d) 該酸為 HCl。

十一、圖式：

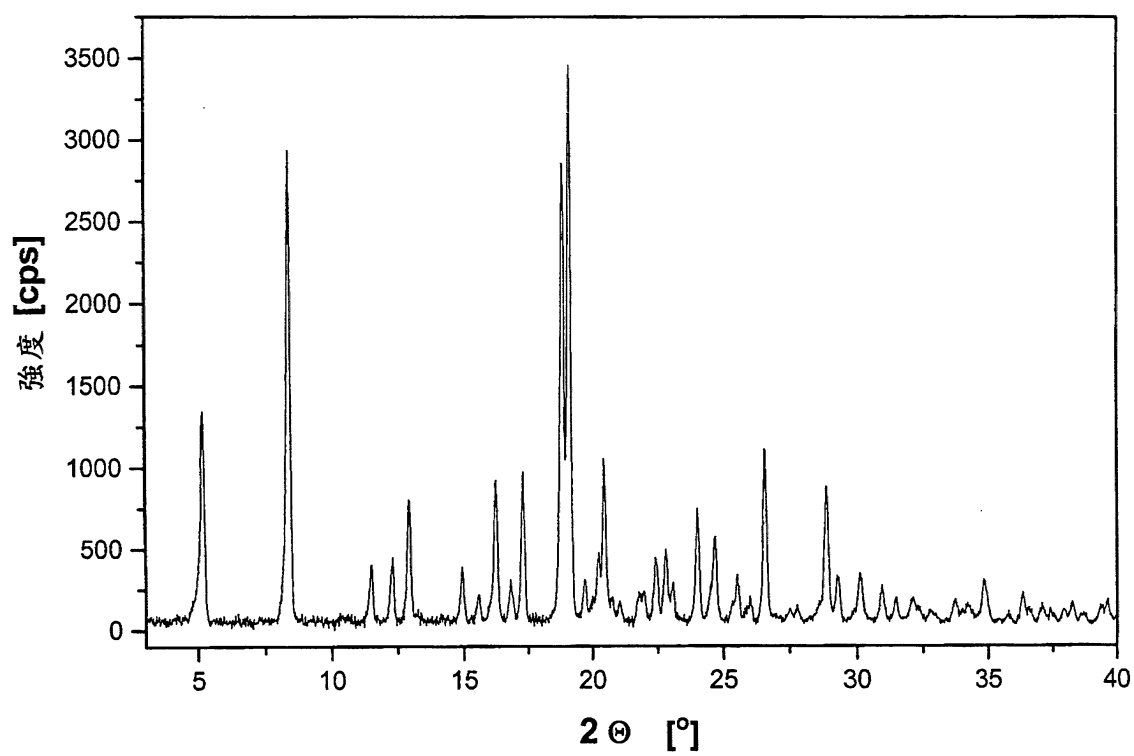


圖1

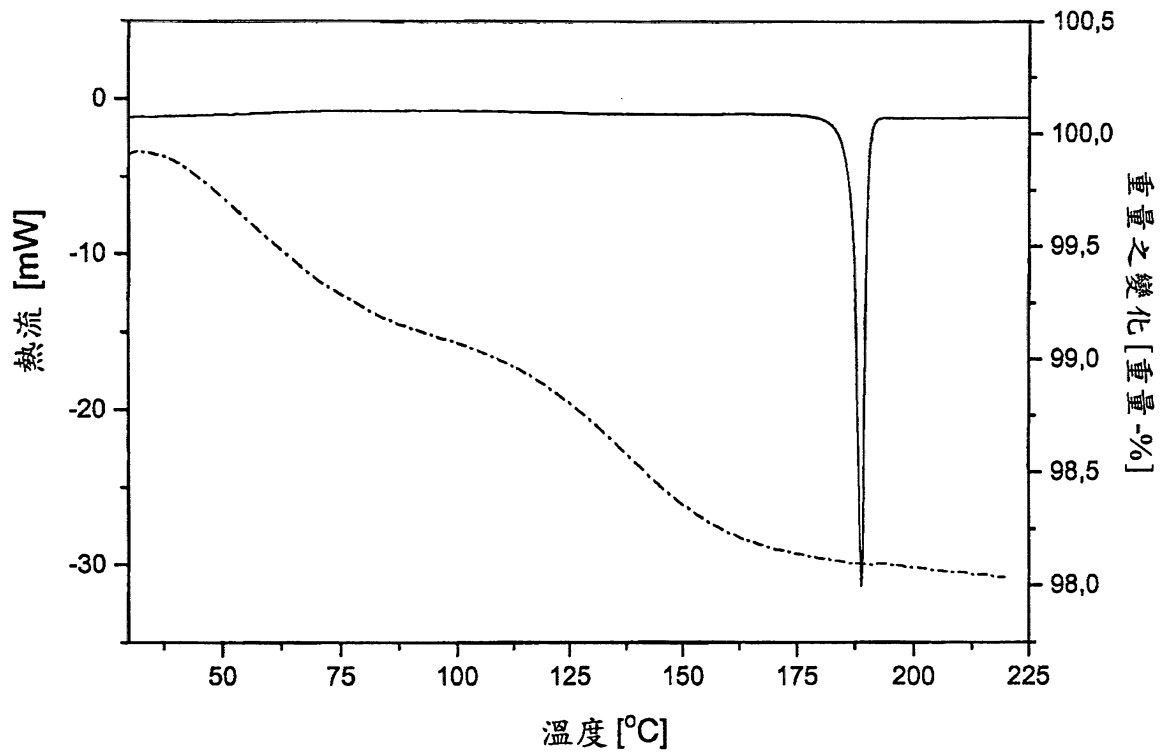


圖3

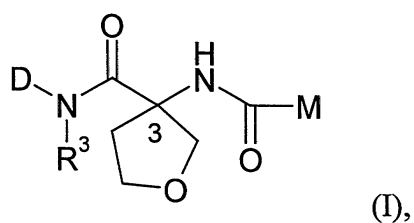
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽
胺之無水結晶形式晶體之光學顯微術照片。

圖3顯示化合物(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-N-(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]-氮七園烯-7-基)-四氫呋喃-3-羧酸鹽胺之無水結晶形式之熔點與乾燥失重之熱分析與測定(DSC/TG)，使用DSC與TG記錄，並藉由吸收峰開始(加熱速率：10°C/分鐘)評估關於熔點，及藉由在室溫與180°C間之重量損失步驟評估關於乾燥失重。所獲得之數值係使用DSC 821e與TGA/STDA 851e測定，兩者均由Mettler Toledo所製造。

圖4顯示(S)-3-[(5-氯-噻吩-2-基)-羰基胺基]-四氫呋喃-3-羧酸(化合物7)之結構。