

發明專利說明書 200530256

(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：92138223

※申請日期：92.12.10

※IPC 分類：

C07D 517/06
A61K 31/55

一、發明名稱：(中文/英文)

用於製造噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻嗪型產物之方法

PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF A PRODUCT OF THE
THIAZOLO[3,4,5-de][4,1]BENZOTHIAZEPINE TYPE

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

阿凡提斯藥品法國公司

AVENTIS PHARMA S.A.

代表人：(中文/英文)

馬迦烈/LE PENNEC, MAGALI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國安東尼市雷蒙德亞諾街 20 號

20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY, France

國 籍：(中文/英文)

法國/FRANCE

三、發明人：(共4人)

姓 名：(中文/英文)

1. 穆芬尼/MUTTI, STEPHANE

2. 馬裘爾/MALPART, JOEL

3. 藍麥可/LAVIGNE, MICHEL

4. 薛麥克/CHEVE, MICHEL

國 籍：(中文/英文)

1~4. 均為法國/France

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：

法國；西元 2003 年 12 月 12 日；0314574

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用於製備唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻呋型化合物的方法，並且特別是 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻呋 6,6-二氧化物甲烷磺酸鹽及(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻呋 6-氧化物和其對映異構物及其藥理可接受鹽類。這些產物被敘述於專利申請書 WO 99/05147 中。這些產物為已知，並且特別用來治療及/或預防與抽搐及麩酸(glutamatergic)傳染相關聯的疾病。其特別用來治療及/或預防在大腦血管病變之後的局部缺血(如：病灶或總體性的局部缺血)，該病變如：血栓性及出血性中風、心臟停跳、動脈低血壓、心血管或肺部手術、或嚴重的低血糖症，用於治療由出生前後或溺水後之缺氧、高壓或大腦脊髓損害所導致的影響，用來治療或預防神經退化性疾病、舞蹈症、老人癡呆症及其他癡呆症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、或其他運動神經疾病、olivopontocerebella 萎縮及巴金森氏(Parkinson's)症的進展、對抗癲癇及/或抽搐表現，用來治療大腦或脊椎外傷、與內耳或視網膜退化相關聯的外傷、耳鳴、焦慮、憂鬱、精神分裂、杜萊德氏(Tourette's)症、肝病性之腦病變、睡眠失調、注意力缺乏之失調、荷爾蒙症狀失調(過度分泌 GH 或 LH、皮質酮分泌)，做為止痛劑、抗發炎劑、抗厭食劑、抗偏頭痛藥物、抗吐劑，並且用來治療由神經毒素之中毒及與病毒性疾病相關之神經失調，如：

腦膜炎及病毒性腦炎、AIDS、狂犬病、麻疹及破傷風。這些化合物是用來預防由戒除藥物及酒精之症狀的忍受力及依賴性、及抑制對鴉片類、巴比妥酸鹽類、安非他命及苯并二呋類的上癮及依賴。其也可用於治療與粒線體不正常相關聯之缺乏症，如：粒線體肌病、萊伯氏(Leber's)症、韋尼克氏(Wernicke's)腦病變、雷特氏(Rett's)症、同半胱胺酸血症(homocysteinemia)、高脯氨酸血症(hyperprolinemia)、羥基丁醯基-胺基酸尿症(aminoaciduria)、saturine 腦病變(慢性鉛中毒)及亞硫酸鹽氧化酶缺乏症。

本發明係關於合成與大規模生產相容之 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6,6-二氧化物甲烷磺酸鹽及(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物和其對映異構物(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物甲烷磺酸鹽及(R)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物甲烷磺酸鹽之方法的發展。

【先前技術】

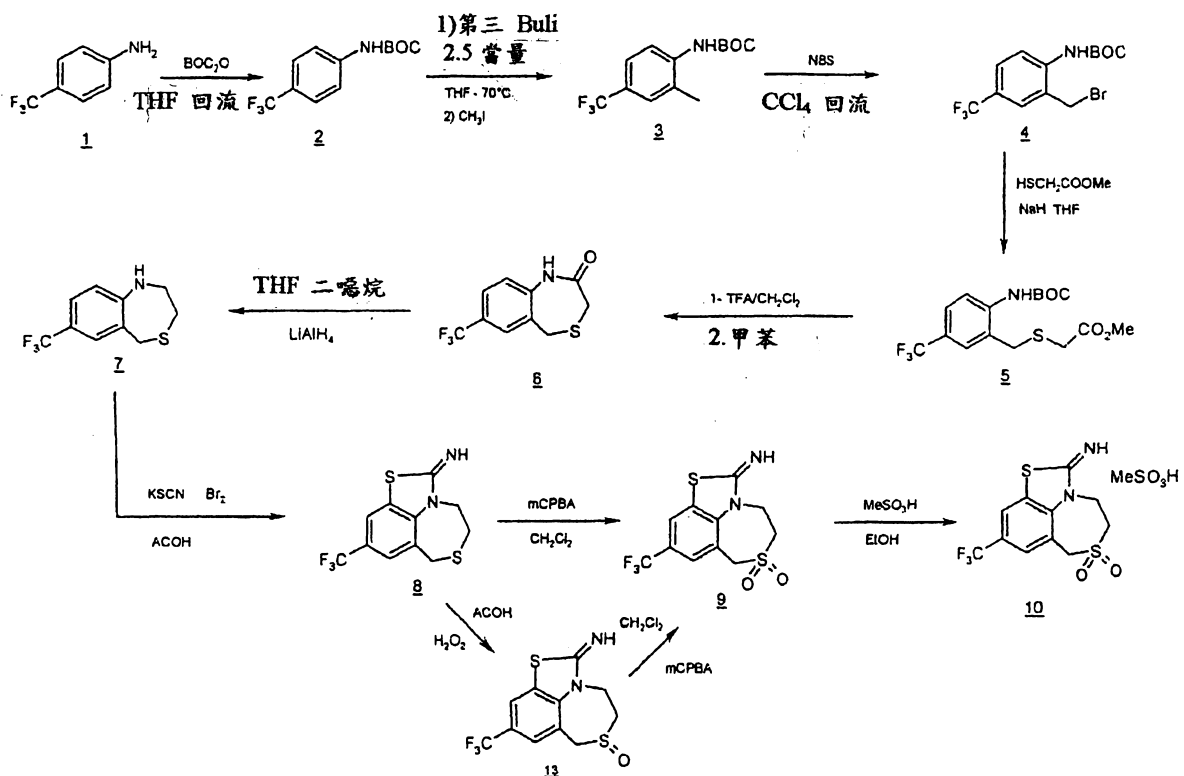
專利申請書 WO 99/05147 敘述合成的一般方法，其困難的是轉移成用來大量生產的工業規模。該合成敘述於專利申請書 WO 99/05147 中的實例 10、11 及 13，並且是敘述之製程部份中最通常的。

【發明內容】

本發明就步驟數量及產率而言，使得最佳化的合成為可能，因此容許大規模生產，其為使用在專利申請書 WO 99/05147 中之資料及操作條件所不能想像的。

當然，合成之新穎方法使得減少被單離之中間體的數量減少為可能，並且減少在氧化矽上以色層分析純化。

在專利申請書 WO 99/05147 中所發展之合成方法的構成為在步驟 9 中、從 4-三氟甲基苯胺獲得 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H, 7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6,6-二氧化物甲烷磺酸鹽，並且是根據下列反應流程(I)：

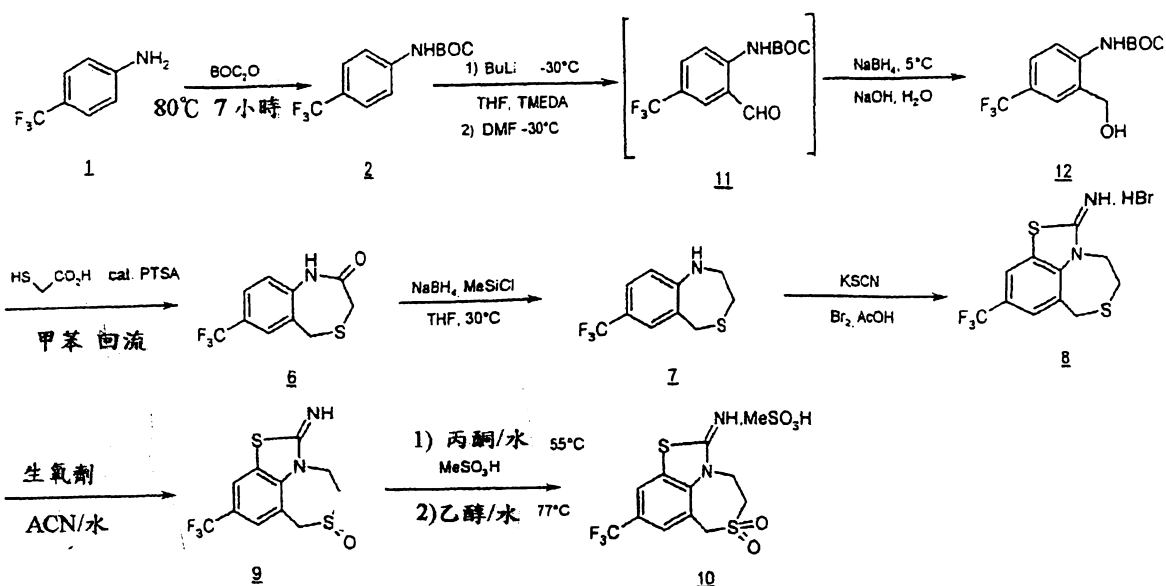


流程(I)

產物 1 根據習用方法以 BOC 基團保護，以在 THF 中的二碳酸二-第三-丁酯、回流下，獲得產物 2。產物 2 以高度不穩定之第三-丁基鋰轉化成產物 3。甲基官能基團以 N-溴基丁二亞醯胺溴化，獲得產物 4。含硫鏈以硫基甘醇酸甲酯、在氫化鈉的存在下導入，獲得中間體 5。此中間體 5 在三氟醋酸存在下被環化。中間體 6：7-三氟甲基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并噻吩-2-酮之醯胺官能基團，在四氫鋁酸鋰之存在下還原成胺，獲得中間體 7：7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫-[4,1]苯并噻吩。第三環在硫基氰酸鉀及溴的存在下、在醋酸中被導入。然後，關鍵中間體 8：2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩以 7 個步驟獲得。

中間體 8 使得獲得最終產物 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6,6-二氧化物甲烷磺酸鹽、及(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物和其對映異構物為可能。

本發明根據反應流程(II)，使得最佳化這些步驟的每一個為可能，並且特別是減少其合成步驟的數量，並使用其他合成中間體、工業試劑，且進行在一個步驟中直接環化第 2 個環，此排除以色層分析純化。



流程(II)

製備產物 10 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6,6-二氧化物甲烷磺酸鹽之方法的特徵在於：

- 4-三氟甲基苯胺 1 在單氯基苯中、碳酸二-第三-丁酯存在下、回流下被保護，並且然後
- 在前述步驟中單離之 4-三氟甲基苯基胺甲酸第三-丁酯 2，被轉化成 2-羥基甲基-4-三氟甲基苯基胺甲酸酯 12，不單離該中間體 2-甲磺基-4-三氟甲基苯基胺甲酸酯 11，並且然後
- 在前述步驟中單離之 2-羥基甲基-4-三氟甲基苯基胺甲酸酯 12，在硫基甘醇酸及催化份量之對-甲苯磺酸的存在下，直接被轉化成 7-三氟甲基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并噻吩-2-酮 6，並且然後
- 在前述步驟中單離之 7-三氟甲基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯

并噻呼-2-酮 6 被還原，產生 7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫-[4,1]苯并噻呼 7，並且然後

- e) 在前述步驟中單離之 7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫-[4,1]苯并噻呼，在溴、硫基氰酸鉀的存在下、在醋酸中，被轉化成 8 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻呼氫溴酸鹽，並且然後
- f) 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻呼氫溴酸鹽被氧化成 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻呼 6,6-二氧化物 9，並且然後在甲烷磺酸的存在下，被轉化成 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻呼 6,6-二氧化物甲烷磺酸鹽 10。

第一步驟的構成是在單氯基苯中、78 及 82°C 之間回流 7 小時、並且較佳為 80°C，以二碳酸二-第三-丁酯保護 4-三氟甲基苯胺 1 的胺基官能基團。該產物從甲基環己烷中結晶。產物 2 以 88% 產率獲得。

第一步驟與第三組合，因為中間體產物 11 不被單離。產物 2 被溶解於無水四氫呋喃(THF)中，並且溶液被冷卻到 -32 及 -28°C 之間，且較佳為 -30°C。添加 N,N,N',N'-四甲基乙烯二胺(TMEDA)及正-丁基鋰。在 -30°C、4 小時 30 分鐘之後，添加 DMF(二甲基甲醯胺)。該處理是將 6 當量濃度鹽酸倒入來進行，並且整體在 20°C 下被加熱 30 分鐘。水相被移除，並且有機相以水洗滌。因此產物 11 被儲存於冷的

THF 中，並且直接用於下一步。對在 5°C 下、THF 中的產物 11 溶液，添加在 5°C 下、0.1 當量濃度氫氧化鈉及 NaBH₄ 的混合物。在 5°C 下、3 小時之後，添加 6 當量濃度 HCl 溶液到該介質中，並且整體被加熱到 18 及 22°C 之間的溫度，並且較佳為 20°C。在傾析及以水洗滌之後，溶劑被蒸發，並且產物在甲基環己烷的存在下沉澱。產物 12 在 2 步驟中以 69% 產率獲得。

第四步驟以中間體 12 開始，是以形成第二含硫環及獲得產物 6 所構成。在甲苯中之硫基甘醇酸溶液的中間體 12，在回流下被添加到甲苯及對-甲苯磺酸的溶液中。整體被保持在回流下。在反應期間使用 Dean-Stark 將水移除。在反應之末，該混合物被冷卻到 9 及 11°C 之間的溫度，並且較佳為 10°C，且添加水及水性氨。該反應混合物被處理，並且沉澱以水洗滌，且然後乾燥，以產率 84% 獲得產物 6。

第五步驟以中間體 6 開始，是以還原醯胺官能基團成胺所構成。產物 6 被溶解於 THF 中，並且添加 NaBH₄。整體被加熱到 28 及 32°C 之間，且較佳為 30°C，並且添加氯基三甲基矽烷。在 30°C 下、2 小時之後，該介質被冷卻到 15°C。添加水/THF 混合物，並且然後在 30 分鐘內添加 30% 的氫氧化鈉到 pH 12。在傾析之後，有機相以水及 NaCl 溶液洗滌。產物 7 在甲醇存在下沉澱，被單離並乾燥。產物 7 以 92% 產率獲得。

第六步驟以中間體 7 開始，是以形成第三環並且獲得產物 8 所構成。中間體 7 在硫基氰酸鉀的存在下，被溶解

於醋酸中。整體被加熱到 29 及 31°C 之間，且較佳為 30°C，並且在 2 小時內倒入在醋酸中的溴溶液氯基三甲基矽烷。在 30°C 下、2 小時之後，該介質以添加水被水解，並且然後冷卻到 19 及 21°C 之間，且較佳為 20°C。產物被過濾、以醋酸洗滌、然後排水。然後濾餅被懸浮於水-甲醇混合物中，並且然後在回流下加熱 2 小時。在以 L3S 黑處理之後，濾液在真空下濃縮，以移除甲醇。該介質被冷卻到 4 及 6°C 之間，且較佳為 5°C，並且在過濾之前攪拌 30 分鐘、洗滌並且在烘箱中乾燥。產物 8 以 57.1% 產率獲得。

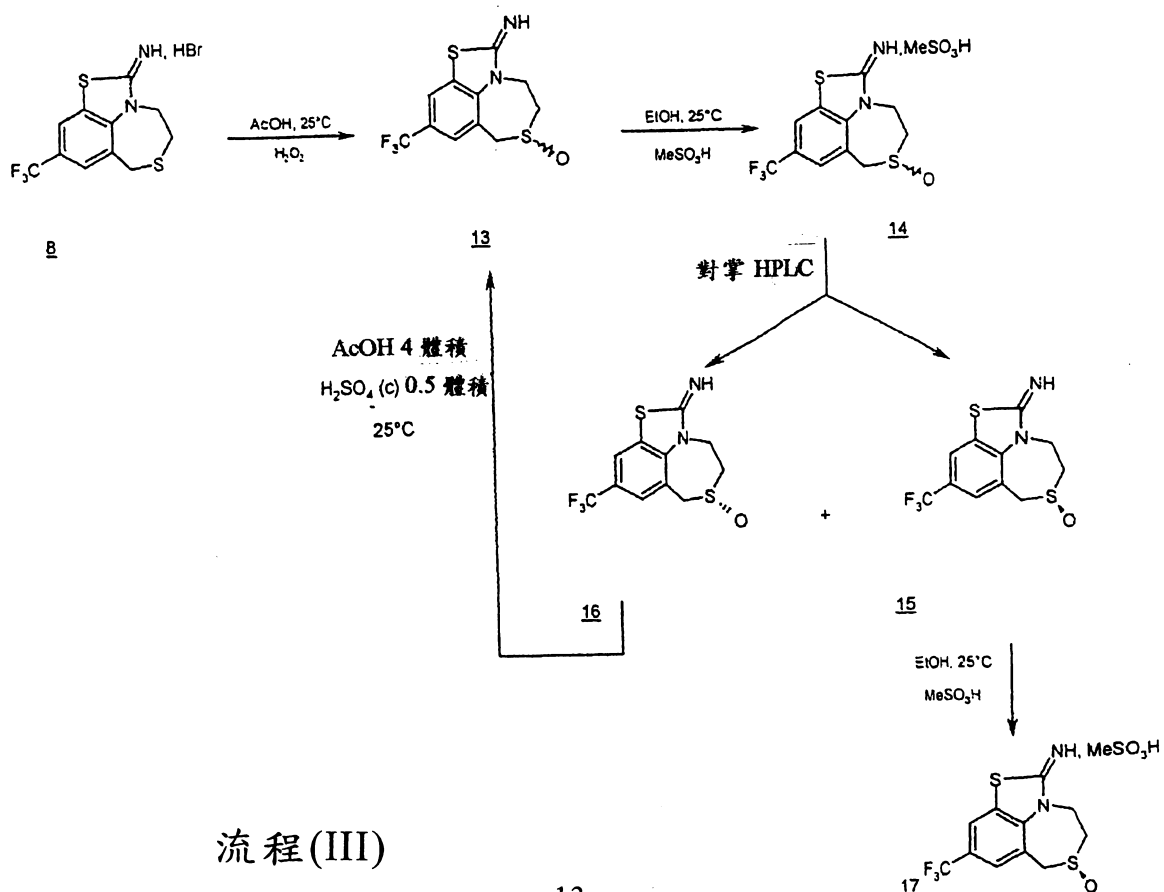
第七步驟以氧化硫：中間體 8 成為碲所構成。產物 8 被懸浮於水及乙腈的混合物中(比例 12/88)。下一步，在 30 分鐘內以小部份添加生氧劑，同時溫度被維持低於 23 及 27°C 之間，且較佳為 25°C。在添加終止的 10 分鐘後，硫氧化成亞碲中間體完成，並且攪拌 3 小時之後，該亞碲中間體被氧化成所預期的碲。過量的生氧劑以添加 5% 水性亞硫酸鈉溶液破壞，並且然後酸性介質以添加 2 當量濃度氫氧化鈉而被中和到 pH 9。淤漿在 58 及 62°C 之間，且較佳為 60°C 下被真空濃縮，驅趕乙腈，所獲得之水性懸浮液在 43 及 47°C 之間、且較佳為 45°C 的溫度下過濾，濾餅以水洗滌並且乾燥，以 92% 產率獲得碲 9。

第八步驟以滿足產物 9、並且再結晶所獲得之鹽而構成。碲 9 被懸浮於水及丙酮的混合物中，該懸浮液被加熱到 55°C，然後甲烷磺酸在 10 分鐘內被倒入，該介質通過溶液，添加 3S 黑並且所得之懸浮液在 clarcel 上過濾。濾液以

添加丙酮稀釋，並且該介質被結晶，溫度被容許回到 25°C，然後該介質被冷卻到 10°C，淤漿被過濾，濾餅以丙酮洗滌且在真空中乾燥。以含有 0.2 莫耳/莫耳丙酮之溶劑化物形式、以 75%產率獲得粗製產物 10。

粗製鹽 10 在乙醇中的懸浮液被加熱到 77°C，並且然後快速地添加水，該介質添加到溶液中，並且然後再結晶。在維持於 75°C 下 15 分鐘之後，溫度被容許回到 25°C，並且然後該介質被冷卻到 10°C，產物 10 被單離且乾燥。產物 10 以再結晶產率 75%、或步驟 8 整體產率 56% 獲得。

(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物和其對映異構物，可根據敘述於流程(III)中所敘述的兩個步驟、從中間體 8 獲得。



製備(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物 16之製程的特徵在於：

- 5 i) 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩氫溴酸鹽 8以消旋的形式，被單氧化成為(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物 13，並且然後
- 10 ii) (R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物，被轉化成(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物甲烷磺酸鹽 14的鹽類，並且然後
- 15 iii) (R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物甲烷磺酸鹽，以對掌色層分析分離成(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物 15及(R)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H, 7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物 16，並且然後
- 20 (iv) (S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物被轉化成(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物甲烷磺酸鹽 17，
- (v) 從步驟 iii)衍生之(R)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物 16，被回收得到消旋(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫

-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物，其再次被分離成(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物及(R)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物。

(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物 13 的合成，是以 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩氫溴酸鹽 8 開始進行。

通過從產物 8 到產物 13 的氧化步驟，是由化學氧化亞硫酸鹽官能基團成為消旋的亞砷而構成。該氧化以過氧化氫、在醋酸中、30°C 下進行。亞硫酸鈉的還原處理，續以將水性氫倒入，將 pH 帶到 8.5。然後產物被過濾、以水、乙醇洗滌幾次，並且然後在 40°C 烘箱中、噴射真空下乾燥。消旋的(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物 13 的合成，是以 94.4% 產率獲得(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物(13)。

下一步是由轉化(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物轉化成(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物的甲烷磺酸鹽 14 所構成。對(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物 13 在乙醇中的溶液，在

25°C 下添加甲烷磺酸。在保持此溫度一小時之後，產物被過濾、以絕對乙醇洗滌，並且然後在 40°C 烘箱中乾燥。(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物甲烷磺酸鹽 14，以 97.7% 產率獲得。

下一步是由以在 Whelk® OI, SS 型對掌固定相的色層分析分離(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物甲烷磺酸鹽 14，成為 15:(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物及 16：(R)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物所構成。色層分析的沖提液是以在 25°C 下、以良好訂定比例之水、乙醇及三乙基胺混合而製備。沖刷沖提液是以在 25°C 下、以良好訂定比例之水、乙醇、二甲基甲醯胺及三乙基胺混合而製備。(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物甲烷磺酸鹽被溶解於沖提液中並且被注入管柱中。含產物的部份在真空中濃縮。在分離之末，沖提被反向，以回收另一個對映異構物 16 (R)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物。產物 15 (S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物以 45%產率獲得。

分離也可以中間體(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物游離鹼

開始，以包含三氟醋酸的沖提液、在 Chiralpack® AD 相進行。在這些條件下，(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物的三氟醋酸鹽被單離。在以水性氨回到游離鹼之後，然後製備甲烷磺酸鹽。

以 15 (S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物開始的下一步，是由製備甲烷磺酸鹽所構成。對(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物在乙醇中的溶液，在 25°C 下添加甲烷磺酸。在維持此溫度一小時之後，產物被過濾、以絕對乙醇洗滌，並且然後在 40°C 烘箱中乾燥。(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物甲烷磺酸鹽 17，以 80% 產率獲得。

中間體 16 (R)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物，藉著消旋被回收在酸性介質中的 13 (R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物。產物在硫酸存在、25°C 下被溶解於醋酸中。在處理之後，產物(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物以 90% 產率獲得。

【實施方式】

本發明在以下的合成實例說明。

2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6,6-二氧化物甲烷磺酸鹽的合成

步驟 1：

5 在一個 5 升反應器中負載於單氯基苯中 60.6%的 1.6 公斤 4-三氟甲基苯胺 1 及 1.625 公斤二碳酸二-第三-丁酯。該反應介質被加熱到 $80\pm 2^{\circ}\text{C}$ 1 小時 30 分鐘，並且然後保持在此溫度下 6 小時。2.909 升的甲基環己烷在 30 分鐘內被添加，並且然後該介質在 30 分鐘內被冷卻到 60°C 。在此溫度下，添加 1 克的引發劑 2，並且然後該介質在 2 小時內被冷卻到 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。在以 $10^{\circ}\text{C}/\text{小時}$ 的速率冷卻到 $-5\pm 1^{\circ}\text{C}$ 之後，該介質被保持 1 小時，並且然後過濾。濾餅以 970 毫升的甲基環己烷洗滌並且然後在真空烘箱(5 毫巴)中、 $30\text{-}35^{\circ}\text{C}$ 下乾燥到恆重。

15 因此 1.385 公斤的中間體 2 以白色結晶形式、88%產率獲得。

步驟 2：

20 在一個 1.5 升反應器中連續在室溫下負載 400 毫升的四氫呋喃及 50 克的中間體 2。該反應介質被冷卻到 $-30\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。當溫度達到 -20°C 時，負載 56.16 克的 N,N,N',N'-四甲基乙烯二胺，同時連續冷卻。當溫度達到 -30°C 時，倒入在正-己烷中之 2.5 莫耳/升的 161.81 克正-丁基鋰溶液。該介質在 $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 4 小時 30 分鐘，並且然後添加 31.09

克的二甲基甲醯胺，同時溫度被保持在 $-30\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。在反應 30 分鐘之後，預先冷卻之 6 當量濃度鹽酸 295 毫升在 -30°C 被倒入。然後該介質在 1 小時內被冷卻到 20°C ，並且然後在加以傾析之前，於此溫度下攪拌 30 分鐘。在移除水相之後，有機相以 125 毫升的脫礦水洗滌。然後有機相被儲存在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 。

因此以 90.4%產率，獲得 11.47%重量/重量之 436.2 克中間體 11 的四氫呋喃溶液。

步驟 3：

對一個 100 毫升錐型燒瓶、於室溫下負載 24.2 毫升的 0.1 當量濃度氫氧化鈉。在冷卻到 $5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 之後，添加 4.43 克硼氫化鈉。此溶液在 1 小時 30 分鐘內、 $5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下，被倒入包含含有 1.47%重量/重量中間體 11 之 436.2 克四氫呋喃溶液的 2 升反應器中。該介質然後被保持在此溫度下 3 小時。介質的 pH 藉著在 5°C 下倒入 21.5 毫升的 6 當量濃度鹽酸而被帶到 pH=4。在攪拌 15 分鐘之後，該介質被加熱到 $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，並且然後各相以傾析分離。以傾析分離之有機相然後以 70 毫升的水洗滌。然後有機相在 80 毫巴、不超過 35°C 下濃縮。然後添加 200 毫升的甲基環己烷到濃縮物，並且然後在減壓下繼續蒸餾。然後該介質被冷卻到 $5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 之後，並且然後過濾。濾餅以 19 毫升的基環己烷洗滌兩次，並且然後排水並且在 30°C 真空烘箱(5 毫巴)中、 30°C 下乾燥。

因此以 69%產率(以 2 步驟計算)，獲得白色結晶形式之 38.5 克的產物 12。

步驟 4：

5 在一個 2 升反應器中連續在室溫下負載 400 毫升的甲苯及 53.31 克的對-甲苯磺酸。該介質在回流下加熱，並且由 600 毫升甲苯、200 克的中間體 12 及 96.82 克的硫基甘醇酸組成的溶液，在 2 小時內被倒入。在反應中產生的水藉著 Dean-Stark 移除。然後反應質量被冷卻到 10+/-1°C，
10 並且添加 300 毫升水。73 毫升的 20%水性氨被倒入，將 pH 帶到 8。在冷卻到 5°C 時，該介質被過濾、以 320 毫升的水、及然後 320 毫升的甲苯洗滌。產物在 40°C 真空烘箱、40°C 下乾燥。

因此以 84.2%產率，單離灰白色粉末形式之 143.03 克的產物 6：7-三氟甲基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并噻吩-2-酮。
15

步驟 5：

在一個 2 升反應器中連續在室溫下負載 997 毫升的四氫呋喃、100 克的中間體 6 及 32.68 克的硼氫化鈉。該混合物被加熱到 30+/-2°C，並且在 1 小時 30 分鐘內倒入 93.88
20 克的氯基三甲基矽烷。在保持此溫度 2 小時之後，該介質被冷卻到 15°C。在 2 小時 30 分鐘內添加 500 毫升水-四氫呋喃混合物(65/35 體積/體積)，而不超過最大溫度 20°C。pH 在 30 分鐘內被逐漸帶到 12，是藉著在 20°C 下倒入約 60 毫

升的 30% 氫氧化鈉。在保持此溫度 30 分鐘之後，該介質以傾析分離。有機相以 37 毫升的氯化鈉及 180 毫升水洗滌兩次。有機相在真空、超過 30°C 的溫度下濃縮。在濃縮之末，倒入 220 毫升的甲醇，並且該介質被再次濃縮。然後在 15 分鐘內、20°C 下倒入 207 毫升的水，並且然後該介質被冷卻到 0°C。在保持此溫度 30 分鐘之後，該介質被過濾，濾餅以 72 毫升的水洗滌並且然後在真空烘箱中、40°C 下乾燥。

因此以 91.9% 產率，獲得 87.67 克的產物 7：7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫-[4,1]苯并噻吩。

步驟 6：

在一個 2.5 升反應器中連續負載 600 毫升的醋酸、100 克的中間體 7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫-[4,1]苯并噻吩及 94.46 克的硫基氰酸鉀。整體在 2 小時內被加熱到 30+/-1°C。在 2 小時內、30+/-1°C 下，倒入由在 184.4 毫升醋酸中之 77.28 克溴所組成的溶液。在 30°C 下保持 2 小時之後，添加 100 毫升的脫礦水，並且該介質在 30 分鐘內被冷卻到 20+/-1°C。在保持此溫度 30 分鐘之後，該介質被過濾，濾餅以 2 × 100 毫升的醋酸洗滌。在排水之後，253.6 克的粗製產物 8 從 2.6 升的水-甲醇(20/80 體積/體積)混合物中再結晶。在回流下加熱 2 小時之後，添加 10 克 L3S 黑及 50 毫升水-甲醇(20/80 體積/體積)混合物，並且繼續回流再 2 小時。該介質在熱固性濾器上過濾，並且濾餅以 2 × 100 毫升的水-甲醇(20/80 體積/體積)混合物洗滌兩次。然後過濾汁液再負載於

2.5 升反應器中，並且在 15 毫巴、45°C 下濃縮。當甲醇含量低於 5% 重量/重量時，該介質在 1 小時內被冷卻到 5+/-1 °C。在 5°C 下保持 30 分鐘之後，該介質被過濾，並且濾餅在 5°C 下、以 100 毫升的水-甲醇(60/40 體積/體積)混合物連續洗滌，並且然後以 2 × 100 毫升的醋酸洗滌兩次。然後產物在 40°C 真空烘箱中乾燥。

因此以 57.1% 產率，獲得 88.8 克之白色固體形式的產物 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩。

步驟 7：

對一個 6 升三頸燒瓶負載 9.3 克的 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩(氫溴酸鹽形式) 8、164 毫升的乙腈及 22 毫升的水(88/12)。對所得之懸浮物在 30 分鐘內、以小部份添加 24.6 克的生氧劑，同時溫度被保持 < 25±2°C (水浴在 10°C)。在添加期間，懸浮物變稠，並且從白變黃。

在添加終止之後，HPLC 進行 10 分鐘，顯示所有的 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩被氧化成亞砷中間體。在攪拌 3 小時之後，該亞砷中間體被氧化成預期的砷：2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6,6-二氧化物 9。

過量的生氧劑以添加 50 毫升的 5%(重量/體積)亞硫酸鈉水溶液而破壞，直到所有的過氧化物測試為負面的。只

要氧化劑被破壞，淤漿的顏色從黃變白。然後酸性懸浮液以添加 150 毫升 2 當量濃度氫氧化鈉而被中和到 $\text{Ph}=9$ 。

懸浮液在 $60\pm 2^\circ\text{C}$ 、40 毫米汞柱下被濃縮，以趕走乙腈。所得之水性懸浮液在 $45\pm 2^\circ\text{C}$ 下、經燒結玻璃上過濾，濾餅在濾器上以 100 毫升蒸餾水洗滌 3 次、完全排水並且在 $35\pm 2^\circ\text{C}$ 、50 毫米汞柱下乾燥。

因此以 92% 產率，獲得 7.4 克之 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6,6-二氧化物 9。

步驟 8：

對一個攪拌的 6 升三頸燒瓶負載 308.5 克的 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6,6-二氧化物 9、926 毫升的丙酮及 926 毫升的蒸餾水，所得之懸浮物被加熱到 $55\pm 2^\circ\text{C}$ ；在此溫度下，在 10 分鐘內倒入 65.9 毫升的甲烷磺酸，該介質通過溶液，然後添加 3 克 L3S 黑，並且該介質在熱狀態下、經燒結玻璃上過濾。對保持熱狀態之濾液快速添加 2778 毫升丙酮。添加一開始，該介質就結晶，介質的溫度被容許回到 $25\pm 2^\circ\text{C}$ ，並且然後以冰浴輔助冷卻到 $10\pm 2^\circ\text{C}$ 。該介質在經燒結玻璃上過濾，經排水之濾餅在濾器上以 400 毫升的丙酮洗滌 3 次，完全排水並且在 40°C 、20 毫米汞柱的潮溼水氣下乾燥 56 小時。

302 克的粗製 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-

噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6,6-二氧化物甲烷磺酸鹽，以 0.2 莫耳/莫耳丙酮溶劑化，以 75%產率獲得。

對一個攪拌的 500 毫升三頸燒瓶負載 16 克的 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6,6-二氧化物甲烷磺酸鹽(以 0.2 莫耳/莫耳丙酮溶劑化)及 160 毫升的乙醇。該懸浮物被加熱到 $77\pm 2^{\circ}\text{C}$ (沸騰的範圍)，並且一次添加所有的 24 毫升蒸餾水。該介質通過溶液，然後立刻再結晶，其在 $75\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下被攪拌 15 分鐘，並且其被容許有攪拌地回到室溫。淤漿被冷卻到 $10\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，其在經燒結玻璃上過濾，並且完全排水之濾餅在 $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、20 毫米汞柱下乾燥 20 小時。

12 克的 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6,6-二氧化物甲烷磺酸鹽 10，以 75% 在結晶產率獲得，也就是說步驟 8 的整體產率為 56%。

(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物 13 和其對映異構物的合成，根據下述的條件進行。

對一個 8 升反應器中連續負載 2.8 升的醋酸、282.27 克的中間體 8。該介質被加熱到 $30\pm 1^{\circ}\text{C}$ ，並且在 1 小時內添加 126.7 克的過氧化氫。在此溫度保持 3 小時之後，溫度被帶到 $20\pm 1^{\circ}\text{C}$ 。緩慢地添加 14.67 克的亞硫酸鈉，並且在此溫度保持 30 分鐘之後，倒入 4.55 升的水性氨。在此溫度保持一小時之後，該介質被過濾。濾餅以 282.3 毫升的水及然後 5.5 毫升的絕對乙醇連續洗滌，產物在 40°C 真空烘箱

中乾燥。

以 94.4%產率，獲得為白色粉末形式之 224.37 克之產物 13：2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物 13。

5 對一個 2.5 升反應器在 25°C 下負載 1012 毫升的絕對乙醇及 101.17 克的中間體 13：(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H, 7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物。然後在 30 分鐘內倒入 34.01 克的甲烷磺酸，同時保持溫度 25+/-1 °C。在攪拌一小時之後，檢查 pH 值，並且該介質被過濾。
10 濾餅以 50.6 毫升的絕對乙醇洗滌，並且然後在 40°C 真空烘箱中乾燥。129.64 克的產物 14：(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物甲烷磺酸鹽以 97.7%產率、白色粉末形式被單離。

90 克的中間體 14：消旋(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物甲烷
15 磺酸鹽，被溶解於由 1.2 升水及 1.2 升乙醇混合物所組成之沖提液中。在分部份注入管柱之前，該溶液被過濾。LC80 管柱在 25°C 下以在 1.8 升絕對乙醇中之 1.2 公斤 Whelk®-01 (S,S)固定相裝填。沖提以由 18.7 升水、28.1 升絕對乙醇及
20 94 毫升三乙基胺構成的混合物進行。另外，沖提以由比例 20/80/0.1 之水、絕對乙醇及三乙基胺構成的混合物進行。含預期產物(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物 15的部份被組合，並且在真空下濃縮。沉澱被過濾，並且在 30°C 真空烘箱中乾燥

之前，以水洗滌。以約 45%產率，單離為白色結晶形式的 30.1 克產物(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物 15。

另一個對映異構物(R)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物，可以反向沖提來回收，並且以由 0.47 升水、7.9 升絕對乙醇；0.94 升二甲基甲醯胺及 18.7 毫升三乙基胺構成的混合物沖提。

對一個 2.5 升反應器，在 25°C 下負載 2494 毫升的絕對乙醇及 83.13 克的中間體(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物。然後在 30 分鐘內倒入 28.98 克的甲烷磺酸，同時保持溫度 25+/-1°C。在攪拌 30 分鐘之後，溶液在 Millipore 上過濾，並且然後以純的中間體(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物種晶。攪拌在 25°C 下維持一小時，並且然後該介質被緩慢地在 2 小時內冷卻為 10°C。然後該介質在真空下部分濃縮，直到達到可被攪拌的最小量。在 1 小時內冷卻到 5°C 之後，沉澱被過濾。濾餅以 90 毫升的絕對乙醇洗滌，並且然後在 40°C 真空烘箱中乾燥。產物在 0.630 毫米的篩子上過篩。

87.43 克的產物(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物甲烷磺酸鹽以 80%產率、白色粉末形式被單離。

另一個對映異構物(R)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物 16，可藉著

5 5 將其 在 25℃、硫酸存在下溶解於醋酸中，而被回收成 (R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de][4,1] 苯并噻吩 6-氧化物。在處理中和該介質的酸性之後，產物 (R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de][4,1] 苯并噻吩 6-氧化物以 90% 產率被單離，其再被分離成 (S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de][4,1] 苯并噻吩 6-氧化物及 (R)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de][4,1] 苯并噻吩 6-氧化物。

10 分離兩個對映異構物的另外方法示範如下：

15 分離也可以不同色層分析系統進行，以中間體 (R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de][4,1] 苯并噻吩 6-氧化物 13 在 Chiralpack® AD 固定相上、含有三氟醋酸的沖提液開始。含預期產物的部份被組合，並且在真空下濃縮。產物以三氟醋酸鹽的形式被單離。

20 分離也可以不同色層分析系統進行，以中間體 13 (R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de][4,1] 苯并噻吩 6-氧化物游離鹼在 Chiralpack® AD 固定相上、含有三氟醋酸的沖提液開始。含預期產物 (S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de][4,1] 苯并噻吩 6-氧化物的部份被組合，並且在真空下濃縮。產物 (S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de][4,1] 苯并噻吩 6-氧化物以三氟醋酸鹽的形式被單離。

五、中文發明摘要：

用於製備唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻嗪型化合物之新穎方法，並且特別是 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻嗪 6,6-二氧化物甲烷磺酸鹽及 (R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻嗪 6-氧化物和其對映異構物及其藥理可接受鹽類。

10

六、英文發明摘要：

Novel processes for the preparation of a compound of the thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepine type and in particular of 2-imino-9-trifluoromethyl-4,5-dihydro-2H,7H -thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepine 6,6-dioxide methanesulfonate and (R,S)-2-imino-9-trifluoromethyl-4,5- dihydro-2H,7H-thiazolo [3,4,5-de][4,1] benzothiazepine 6-oxide and its enantiomers and their pharmaceutically acceptable salts.

20

十、申請專利範圍：

1. 一種製備 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6,6-二氧化物甲烷磺酸鹽的方法，其中：

- 5 a) 4-三氟甲基苯胺在二碳酸二-第三-丁酯存在下、單氯基苯中、回流下被保護，並且然後
- b) 在前述步驟中單離之 4-三氟甲基苯基胺甲酸第三-丁酯，被轉化成 2-羥基甲基-4-三氟甲基苯基胺甲酸酯，不單離該中間體 2-甲醯基-4-三氟甲基苯基胺甲酸酯，並且然後
- 10 c) 在前述步驟中單離之 2-羥基甲基-4-三氟甲基苯基胺甲酸酯，在硫基甘醇酸及催化份量之對-甲苯磺酸的存在下，直接被轉化成 7-三氟甲基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并噻吩-2-酮，並且然後
- 15 d) 在前述步驟中單離之 7-三氟甲基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并噻吩-2-酮被還原，產生 7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫-[4,1]苯并噻吩，並且然後
- e) 在前述步驟中單離之 7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫-[4,1]苯并噻吩，在溴、硫基氰酸鉀的存在下，在醋酸中被轉化成 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩氫溴酸鹽，並且然後
- 20 f) 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并

[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩氫溴酸鹽被氧化成 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6,6-二氧化物，並且然後在甲磺酸的存在下，被轉化成 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6,6-二氧化物甲磺酸鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項中的方法，其中 4-三氟甲基苯基胺甲酸第三-丁酯是從甲基環乙烷中結晶而得。
3. 如申請專利範圍第 1 項中的方法，其中 2-羥基甲基-4-三氟甲基苯基胺甲酸酯是從 2-甲醯基-4-三氟甲基苯基胺甲酸酯獲得，而後者是由正-丁基鋰在 4-三氟甲基苯基胺甲酸第三-丁酯上反應而獲得，不從反應介質中分離。
4. 一種合成 7-三氟甲基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并噻吩-2-酮的方法，其是從 2-羥基甲基-4-三氟甲基苯基胺甲酸酯、硫基甘醇酸及催化份量之對-甲苯磺酸、在甲苯中、回流下獲得。
5. 如申請專利範圍第 1 項中的方法，其中 7-三氟甲基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并噻吩-2-酮在 NaBH_4 及氯基三甲基矽烷存在下被還原。
6. 如申請專利範圍第 1 項中的方法，其中 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6,6-二氧化物是從 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩氫溴酸鹽、在生

氧劑存在下、乙腈及水中獲得。

7. 一種製備(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H, 7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物的方法，其中：

i) 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩氫溴酸鹽以消旋的形式，被單氧化成為(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物，並且然後

ii) (R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物，被轉化成(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物甲烷磺酸鹽的鹽類，並且然後

iii) (R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物甲烷磺酸鹽，以對掌色層分析分離成(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物及(R)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物，並且然後

(iv) (S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物被轉化成(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物甲烷磺酸鹽，

(v) 從步驟 iii) 衍生之(R)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物，被回收得到消旋(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物，其再次被分離成(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物及(R)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物。

8. 如申請專利範圍第 7 項中的方法，其中預期產物(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物 15 在對掌色層分析期間，以由比例 39/59/2 之水、絕對乙醇及三乙基胺構成的混合物沖提。

9. 如申請專利範圍第 7 項中的方法，其中預期產物(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物 15 在步驟 iii) 中、對掌色層分析期間，以由比例 20/80/0.1 之水、絕對乙醇及三乙基胺構成的混合物沖提。

10. 如申請專利範圍第 7 項中的方法，其中步驟 v) 的回收是將(R)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物在硫酸存在下、溶解於醋酸中而進行。

11. 如申請專利範圍第 7 項中的方法，其中步驟 i) 的氧化是以過氧化氫在醋酸中進行。

12. 一種合成 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩氫溴酸鹽的方法，其特徵在於：

a) 4-三氟甲基苯胺在二碳酸二-第三-丁酯存在下、單
5 氯基苯中、回流下被保護，並且然後

b) 在前述步驟中單離之 4-三氟甲基苯基胺甲酸第三-
丁酯，被轉化成 2-羥基甲基-4-三氟甲基苯基胺甲
酸酯，不單離該中間體 2-甲醯基-4-三氟甲基苯基
胺甲酸酯，並且然後

c) 在前述步驟中單離之 2-羥基甲基-4-三氟甲基苯基
胺甲酸酯，在硫基甘醇酸及催化份量之對-甲苯磺
酸的存在下，直接被轉化成 7-三氟甲基-1,5-二氫
-3H-[4,1]苯并噻吩-2-酮，並且然後

d) 在前述步驟中單離之 7-三氟甲基-1,5-二氫
-3H-[4,1]苯并噻吩-2-酮被還原，產生 7-三氟甲基
-1,2,3,5-四氫-[4,1]苯并噻吩 7，並且然後

e) 在前述步驟中單離之 7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫
-[4,1]苯并噻吩，在溴、硫基氰酸鉀的存在下，在
醋酸中被轉化成 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫
-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩氫溴酸鹽。

13. 一種中間體產物，其為 2-羥基甲基-4-三氟甲基苯基胺
甲酸第三-丁酯。

14. 一種中間體產物，其為 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫
-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩氫溴酸鹽。

15. 一種中間體產物，其為(S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吩 6-氧化物的三氟醋酸鹽。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

10

15

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

20

25