

公告本

申請日期	88.3.30
案 號	8870505/
類 別	C07D ²³³ / ₂₈ , C07C ²¹³ / _{00, 213/02, 215/42}

A4
C4

458975

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	苯並噻吩羧酸醯胺衍生物的製造方法
	英 文	METHOD FOR PREPARING BENZOTHIOPHENECARBOXYLIC ACID AMIDE DERIVATIVES
二、發明 人	姓 名	(1)本摩恒利 (4)柿沼誠 (2)平松義春 (3)岡田哲夫
	國 籍	日 本
	住、居所	(1)日本國奈良縣生駒市青山台117-42 (2)日本國大阪府東大阪市水走1-4-13 (3)日本國大阪府堺市赤坂台4-6-6 (4)日本國大阪府貝塚市半田316-5
三、申請人	姓 名 (名稱)	日本商·鹽野義製藥股份有限公司
	國 籍	日 本
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪市中央區道修町三丁目1番8號
	代 表 人 姓 名	鹽野芳彥

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

458975

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

日本國(地區) 申請專利, 申請日期: 1998,3,31 案號: 特願平10-087311, 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

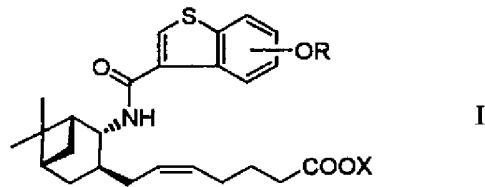
五、發明說明(1)

技術領域

本發明係有關於做為前列腺素 D₂ (以下稱 PGD₂) 拮抗劑之有用的苯並噻吩羧酸醯胺衍生物之製造方法。

技術背景

以一般式(I)：



(式中，R 代表氫或羥基保護基，X 為氫或烷基，而雙鍵為 E 構型或 Z 構型) 所表示之苯並噻吩羧酸醯胺衍生物為對 PGD₂ 受體具有特異性之 PGD₂ 拮抗劑；並有用於做為因 PGD₂ 產生過量而引起之肥胖細胞機能不全的關連性疾病之治療劑 (WO 97/00853, PCT/JP 97/04527(WO 98/25919))。其結果為，可以使用上述結構式所表示之化合物做為全身性肥胖細胞症和全身性肥胖細胞活化性障害之治療劑、抗支氣管收縮劑、抗氣喘劑、抗過敏性鼻炎劑、抗過敏性結膜炎劑、抗蕁麻疹劑、局部缺血再灌流障礙治療劑、抗發炎劑，以及抗異位性皮膚炎劑。其中，OR 為 5-羥基，X 為氫，而雙鍵為 Z 構型之化合物 (稱之為化合物 A)，其 PGD₂ 拮抗活性高，在臨床上的有用性已被期待，特別是由其所顯現之鼻塞抑制作用，而有希望做為鼻塞症治療劑。

發明說明

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

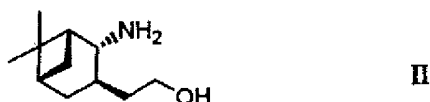
訂

五、發明說明(2)

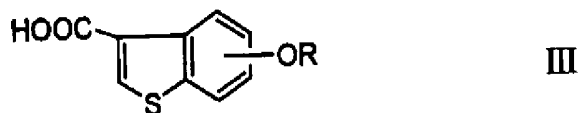
化合物(I)，包括其製造方法的文獻均為已知者(例如，WO 97/00853, PCT/JP 97/04527(WO 98/25919))。然而，該等已知的方法由於有以下所例示之理由，在生產效率、作業員和環境面的安全性，以及資源之有效利用的點上，化合物(I)卻不一定適合於工業生產。

- 1) 實施不適合於大量合成之矽膠層析精製。
- 2) 收率低且耗時。
- 3) 反應生成物之分離和精製步驟複雜。
- 4) 產生有害氣體、臭氣和有害廢水等。
- 5) 亦含有溶劑，而使用於反應中之原料、試劑不但有害，同時其取得亦困難。

本發明為解決上述課題，乃提供既有效率且安全性高，並且適於工業生產之化合物(I)的製造方法。亦即，本發明係提供特徵在於令式(II)：



所表示之胺基醇或其鹽類與式(III)：



(式中，R代表氫或羥基保護基)

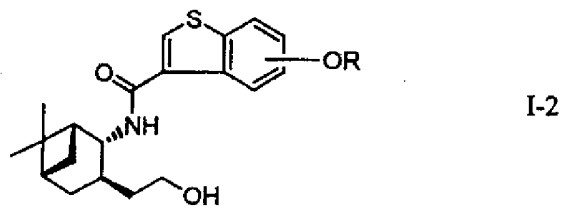
所表示之化合物或者其反應性衍生物反應，以製得式(I-2)：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

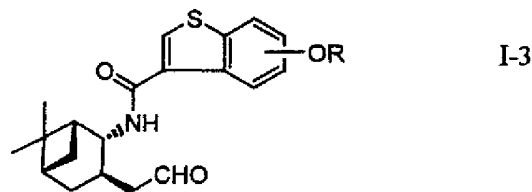
裝

訂

五、發明說明(3)

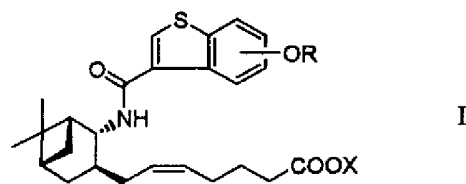


所表示之化合物；並藉由將該化合物(I-2)於2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧基類的存在下，用鹵氧酸(halogen oxo acid)予以氧化而獲得式(I-3)：



(式中，R之定義同上)

所表示之化合物；使該化合物(I-3)於維特(Witting)反應的條件下與內鎗化合物(ylide)反應，並依據預期而脫去保護之式(I)：

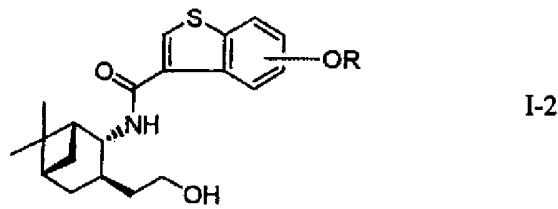


(式中，R之定義同上，X代表氫或烷基，雙鍵為E構型或Z構型)所表示的化合物或者其製藥上可容許鹽類，或者其等之水和物的製造方法。

實施發明之最佳態樣

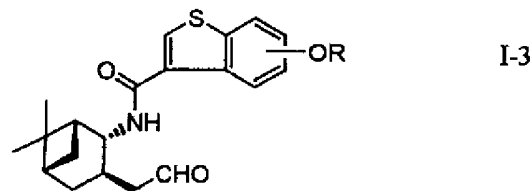
本發明之較佳實施態樣係將式(I-2)：

五、發明說明(4)



(式中，R之定義同上)

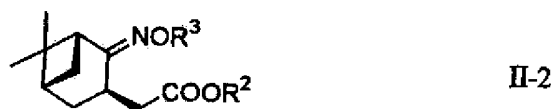
所表示之化合物於2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧基類的存在下，用鹵氧酸(halogen oxo acid)予以氧化而獲得式(I-3)：



(式中，R之定義同上)

所表示之化合物。

另，其他較佳實施態樣係藉由將式(II-2)：



(式中，R²代表烷基，R³代表氫或烷基)

所表示之化合物以還原劑—路易斯酸系予以還原而獲得以式(II)所表示之胺基醇或其鹽類。

還原劑以選擇自鹼金屬取代之硼氫化物(alkali metal substituted boron hydride)，或者鹼土金屬取代之硼氫化物(alkaline earth metal substituted boron hydride)；而路易斯酸則以選擇自錫、鋁、鈦、硼、鋯、鎳之鹵化物或者其等之醚類複合體者為佳。

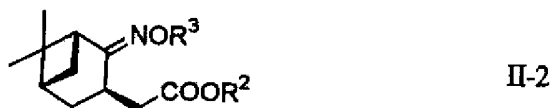
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

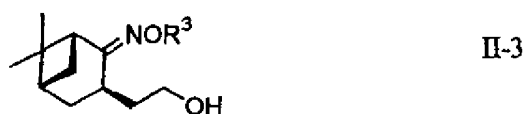
五、發明說明(5)

更進一步之其他較佳實施態樣係將式(II-2)：



(式中，R²和R³之定義同上所述)

所表示之化合物變換成式(II-3)：



(R³從上所述定義)

所表示之醇型後，藉由以金屬鈉-醇或者還原劑-路易斯酸系予以還原，而獲得式(II)所表示之胺基醇或其鹽類。

本發明中所使用之術語，其定義示釋如下。

「羥基保護基」可舉例如烷基(alkyl)、烷氧基烷基(alkoxyalkyl)、醯基(acyl)、芳烷基(aralkyl)、烷基磺醯基(alkylsulfonyl)、芳基磺醯基(arylsulfonyl)、烷基取代之矽烷基(alkyl substituted silyl)、烷氧羰基(alkoxycarbonyl)、芳氧羰基(aryloxycarbonyl)、芳烷氧羰基(aralkyloxycarbonyl)或四氫吡喃基(tetra-hydropyranyl)。

「烷基」意指 C₁~C₂₀ 之直鏈狀或分枝狀的烷基，具體而言，可為甲基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、n-戊基、異戊基、新戊基(neopentyl)、tert-戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基以及二十烷基；以 C₁~C₆ 烷基為佳。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

「烷氧基」意指 $C_1 \sim C_6$ 之直鏈狀或分枝狀的烷氧基，具體而言為甲氧基、乙氧基、n-丙氧基、i-丙氧基、n-丁氧基、i-丁氧基、s-丁氧基、t-丁氧基、n-戊氧基、i-戊氧基、新戊氧基、s-戊氧基、t-戊氧基、n-己氧基、新己氧基、i-己氧基、s-己氧基、t-己氧基等；以 $C_1 \sim C_3$ 烷氧基為佳。

「烷氧烷基」係於烷基上取代有烷氧基者，如甲氧甲基、乙氧甲基、甲氧乙氧甲基、乙氧基乙基、甲氧基丙基等。

「醯基」意指來自脂肪族羧酸或芳香族羧酸之 $C_1 \sim C_{11}$ 醯基；來自脂肪族羧酸的醯基可舉例如，乙醯基、氯乙醯基、三氯乙醯基、丙醯基、丁醯基、戊醯基等；來自芳香族羧酸的醯基可舉例如苯醯基、對-硝基苯醯基、對-甲氧基苯醯基、對-溴基苯醯基、甲苯醯基、萘醯基等。

「芳基」可舉例如苯基、萘基或者多環芳香族烴基等。又芳基以下列之取代基取代者亦可。

取代基可為烷基（例如，甲基、乙基、n-丙基、異丙基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、n-戊基、異戊基、新戊基，或 tert-戊基），低級烷氧基（例如，甲氧基或乙氧基），鹵素（例如，氟、氯、溴或碘），硝基，羥基，羧基，氰基，磺醯基，氨基，低級烷胺基（例如，甲胺基、二甲胺基、乙基甲胺基或二乙胺基）等。取代基可以在所有可能的位置上有 1 個或 1 個以上的取代。芳基具體而言為，2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

—乙基苯基、3—乙基苯基、4—乙基苯基、4—戊基苯基、4—羧基苯基、4—乙醯基苯基、4—(N,N—二甲胺)苯基、4—硝基苯基、4—羥基苯基、4—甲氧基苯基、4—氟苯基、4—氯苯基，或4—碘苯基等。

以下所說明之「芳烷基」、「芳基磺醯基」、「芳氧羰基」或「芳烷氧羰基」的芳基亦可具有和上述相同的取代基。

「芳烷基」為烷基上取代有芳基者；可舉例如苄基、甲苄基、4—甲氧苄基、3,4—二甲氧苄基、萘甲基，或苯乙基等。

「烷基磺醯基」為磺醯基上取代有烷基者；可舉例如甲磺醯基、乙磺醯基等。

「芳基磺醯基」為磺醯基上取代有芳基者；可舉例如苯磺醯基、對—甲苯磺醯基等。

「烷基取代甲矽烷基」意指單一、雙—，或三—烷基取代甲矽烷基；可舉例如甲基甲矽烷基、二甲基甲矽烷基、三甲基甲矽烷基、t—丁基甲基甲矽烷基等。

「烷氧羰基」可舉例如甲氧羰基、異丙氧羰基、t—丁氧羰基等。

「芳氧羰基」可舉例如苯氧羰基等。

「芳烷氧羰基」可舉例如苄氧羰基等。

前述之式中，R 所表示之羥基保護基係以所記載之烷基、烷氧基烷基、醯基、芳烷基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、烷基取代之矽烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(8)

基或四氫吡喃基為佳，而以芳基磺醯基為更佳。

一般式(I)之化合物的鹽類可舉例如鹼金屬鹽(例如，鋰鹽、鈉鹽，或鉀鹽等)，鹼土金屬鹽類(例如，鈣鹽等)，銨鹽，和鹼性有機物的鹽類(例如，和托美胺(tromethamine，亦即 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol)、三甲胺、三乙胺、2-氨基丁烷、tert-丁胺、二異丙基乙胺、n-丁基甲胺、n-丁基二甲胺、三-n-丁胺、環己胺、二環己基胺、N-異丙基環己胺、糠胺(furfurylamine)、苄胺、甲基苄胺、二苄胺、N,N-二甲苄胺、2-氯苄胺、4-甲氧基苄胺、1-萘甲胺、二苯基替苄胺(diphenyl benzyl-amine)、三苯胺、1-萘胺、1-氨基萘、2-氨基萘、脫氫二乙胺、N-甲替嗎啉，或吡啶之鹽)，或氨基酸鹽(例如，賴氨酸(lysine)或精氨酸鹽)。

式(II)之胺基醇的鹽類可舉例如其和有機酸(例如安息香酸等)、無機酸(例如鹽酸、硫酸等)之鹽。

本發明之目的化合物係以前述之一般式(I)所表示者，伸烯基(alkenylene)側鏈(5-伸庚烯基鏈(5-heptenylene))之雙鍵可為E構型或Z構型之任一者。

以下將詳細說明本發明之發法。又，當有會構成反應障害之取代基存在時，可以適當地予以保護，並可於所欲的階段將該保護基脫除保護。此種保護以及脫除保護之方法，可藉該技術領域中已知之方法而實施。

I. 化合物(I)之製造

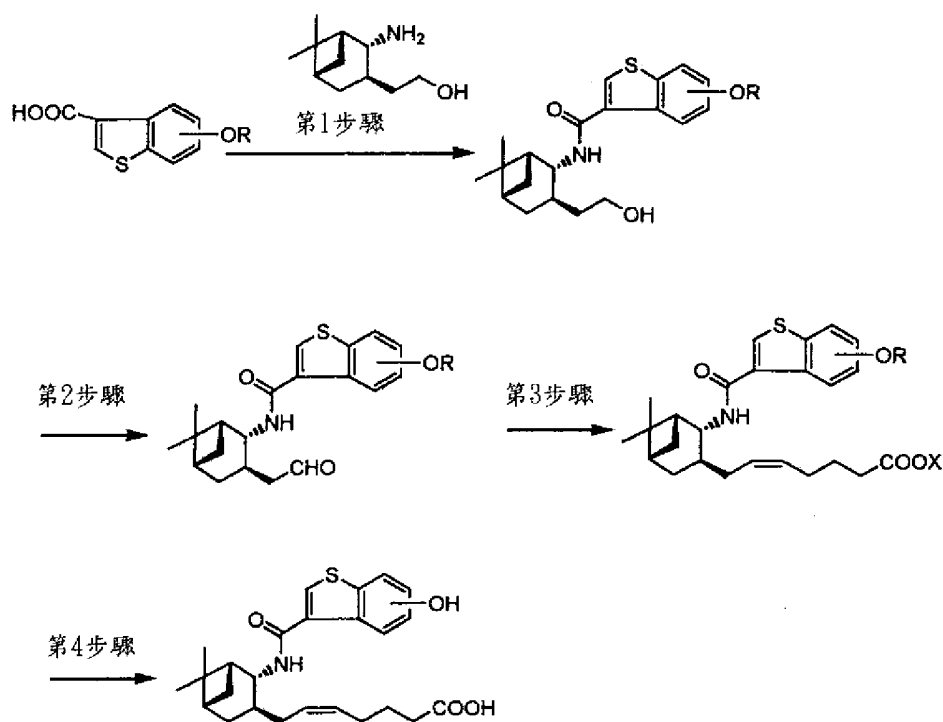
步驟式 I

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)



(式中，R 以及 X 從上述之定義)

第 1 步驟

此步驟係以羧酸(III)或其反應性衍生物將胺基醇(II)醃化，以生成醃胺化合物(I-2)之步驟。

於此醃化作用中所使用之羧酸(化合物 III)可以依照文獻已知之方法[例如，日本化學雜誌 88 卷，7 號，758-763(1967)；日本化學雜誌 86 卷，10 號，1067-1072 (1965)；J. Chem. Soc. (C). 1899-1905(1967)；J. Heterocycle. Chem. Vol. 10, 679-681(1973)]而合成。該羧酸(III)之反應性衍生物意指對應的鹵化物(例如，氯化物、溴化物、碘化物)，酸酐(例如，甲酸或與醋酸的混合酸酐)，活性酯(例如，琥珀醃亞胺酸酯(スクシンイミドエステル))等；通常，包含有在鹵基的醃化中所使用之醃化劑。例如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(10)

，當其為醯基鹵化物時，係使羧酸依照鹵化亞硫醯（例如，氯化亞硫醯）、鹵化磷（例如，三氯化磷、五氯化磷）、鹵化乙二醯（例如，乙二醯氯(oxalyl chloride)）等和公知的方法[例如，新實驗化學講座 14 卷 1787 頁(1987)；Synthesis 852-854(1986)；新實驗化學講座 22 卷 115 頁(1992)]而反應。

醯化反應可以依照一般的氨基之醯化反應條件而進行。當使用羧酸之鹵化物時，一般係根據廣泛使用做為蕭一鮑曼(Schotten-Baumann)反應的方法而進行。亦即，將在鹼性水溶液中醯化之胺予以冷卻攪拌下，通常，使羧酸鹵化物滴下而反應，所產生之酸則以鹼除去。另，在不使羧酸和反應性衍生物反應，而直接在遊離情況下使用時，係於胺與羧酸之縮合反應中所使用的縮合劑（例如，雙環己基碳化二亞胺，dicyclohexyl carbodiimide (DCC)）之存在，和一般的方法同樣地進行。

第 2 步驟

此步驟係使醇(I-2)氧化成醛(I-3)的步驟。習知之此種反應係以鉻酸系之氧化劑，例如瓊斯試劑（ジョンズ試藥；J. Org. Chem., 40, 1664-1665 (1975)）、柯林試劑（コリンズ試藥；J. C. S. Chem. Comm., 1972, 1126）、吡啶·氯化鉻酸鹽(pyridinium chlorochromate) (Tetrahedron Lett., 2647-2650 (1975)) 做為氧化劑而進行者。其他，如使用二氧化錳(Hev. Chim. Acta., 39, 858-862 (1956))和二甲亞砷之斯翁氧化（スワン氧化，J. Org. Chem., 43,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(11)

2480-2482 (1978)) 亦為已知。然而，此等習知方法中有以下的問題點。亦即，由於鉻酸類為對人體有害之金屬，因此使用後必須施以無害化的處理。而使用二甲亞砷-乙二醯氯之斯翁氧化則除了對作業員而言，會產生有害的一氧化碳和來自硫磺的臭氣之外，由於必須在例如 -50°C $\sim -78^{\circ}\text{C}$ 的低溫進行，因此不適於大量合成。

在本發明方法中，由於醇(I-2)係於 2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧基(TEMPO)類的存在下，依照文獻記載之方法(例如，J. Org. Chem., 52, 2559-2562 (1987))，而適用使用鹵氧酸等之氧化劑的氧化法。因此可以解決習知方法的問題點，並可以大體上定量的獲得醛(I-3)。所使用之 TEMPO 類有例如 2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧基、4-甲氧基-2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧基、4-乙醯胺基-2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧基、4-苯甲酸基-2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧基、4-氰基-2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧基等。所使用之鹵氧酸有例如次氯酸鈉、次溴酸鈉、亞溴酸鈉，和高度漂白粉等。又，將氧化劑之溶液以碳酸氫鈉、鹽酸、硫酸等無機酸調整成例如 pH 8.5~9.5，或者在碳酸氫鈉的存在下加入氧化劑的溶液亦可。在乙酸乙酯、乙腈、二氯甲烷中，自冰冷下在室溫以數分鐘至數十分鐘使之成為溶劑。

本發明之新穎的氧化法具有以下之優點。

1. 反應產率高，反應時間短，且由於不須在低溫下進行使得反應操作簡化並縮短時間。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

袋

訂

五、發明說明 (12)

2. 由於反應溶劑係以水與乙酸乙酯系進行，因此具有安全性。

3. 反應生成物之分離、精製僅施以萃取操作即可。

4. 氧化中所使用之次氯酸鈉價格便宜，而且做為觸媒之 TEMPO 相對於原料的醇(I-2)之使用量僅為 1~0.2% 莫耳當量之極少量即可。

5. 與斯翁氧化相較，不會產生一氧化碳和臭氣。又，所使用之次氯酸鈉在氧化後成為食鹽，而無須再施以無害化處理，對於作業員而言，可以在良好的環境中作業。

第 3 步驟

此步驟係使醛(I-3)與內鎊化合物 ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$) 反應以生成雙鍵之步驟。生成雙鍵之反應可依照維特(Witting)反應之一般方法進行。反應中所使用之內鎊化合物係於鹼的存在下，處理以三苯膦(triphenylphosphine)以及具有待縮合烷基之鹵化烷基，例如，5-溴化戊酸，所合成之鎊鹽而合成者。可例舉之鹼有 sodium dimsyl、kalium dimsyl、氫化鈉、n-丁基鋰、3-丁醇鉀鹽，或二異丙醯胺鋰鹽等。本發明係使用例如醚、四氫呋喃、n-己烷、1,2-二甲氧基乙烷，或二甲亞砜，在室溫中以數小時完成者。

第 4 步驟

本發明係於 R 為羥基保護基時，將化合物(I)之羥基保護基除去，並進一步導入化合物(I-1)的步驟。此反應可按照一般的方法進行。使用鹽酸、硫酸、氫氧化鈉、氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(13)

氧化鉀，或氫氧化鋇等做為觸媒。溶劑係藉由在甲醇—水、乙醇—水、丙酮—水、乙腈—水，最好在二甲亞砜—水中，加溫數十分鐘至數小時而完成。再者，OR 為 4、5、6、7 位中之任一者皆可，而以 5 位為佳。

II. 化合物(II)之製造

本發明方法之起始物質為胺基醇(II)，其可藉已知的方法而製造。例如以(-)-桃金娘烯醇(myrtenol)做為起始物質，由前驅物質—甲基肟酯(methoxime ester)型(式(II-2)之 R^3 為甲基的化合物)，以在異丙醇中之金屬鈉還原法而合成對應之胺基醇(II)係為已知(萩下等, Chem. Pharm. Bull., 37(6), 1524-1533 (1989))。可是，此方法之收率(39.6%)低，而且有缺乏立體選擇性之問題。

在酯類之還原成醇當中所使用的還原劑有硼氫化鈉(J. Org. Chem., 28, 3261 (1982))、氫化鋁鋰(Org. Syn., 63, 140)、硼氫化鋰(J. Org. Chem., 47, 4702 (1982))等。又，肟類之還原成胺的還原法已知者有接觸還原法(Syn. Comm., 27, 817 (1997))，以及藉乙硼烷(J. Org. Chem., 30, 2877 (1965))、硼氫化鈉(J. Org. Chem., 48, 3142 (1983))、氫化鋁鋰(Tetrahedron, 51, 8363 (1995))、硼氫化鈉—氯化鈦(IV)(Synthesis, 1980 695)、硼氫化鈉—氯化鎳(II)(Chem. Ber., 117, 856 (1984))等還原劑之方法。然而，在此等文獻中並未記載如式(II-2)所表示之化合物般地，對於同一分子內具有酯部分與肟部分之化合物，可以同時地將其等以高收率而且高立體選擇性地予以還原之方法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

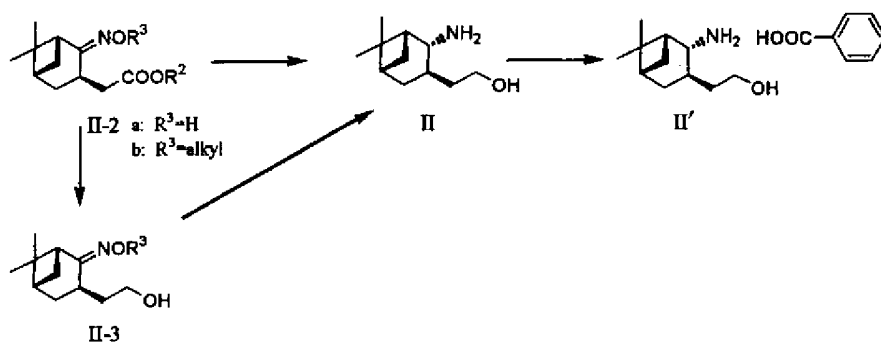
裝

訂

五、發明說明(14)

本發明人等以如下所示之步驟式，藉由將脞酯(オキシムエステル)(II-2)以還原劑—路易士酸系(特別是硼氫化鈉—路易士酸)還原，而成功地獲得高收率而且高立體選擇性之目的物—胺基醇。

步驟式 II



(式中， R^2 以及 R^3 之定義同上)

此步驟係將脞酯(II-2)直接，或者將脞酯(II-2)變換成醇型(II-3)以後，再還原成胺基醇(II)的步驟。於上述反應中所使用之還原劑可舉例如鹼金屬取代之氫化硼，或鹼土金屬取代之氫化硼(硼氫化鈉、硼氫化鋰、硼氫化鈣等)。

路易士酸可舉例如錫、鋁、鈦、硼、鎢、鎳等之鹵化合物(例如氯化亞錫、氯化錫、氯化鋁、四氯化鈦、三氯化硼、四氯化鎢、二氯化鎳等)，或者其等之醚類複合體(例如，氫化二(2-甲氧乙氧基)鋁鈉等)。

做為溶劑者可舉例如醚類(例如乙醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、二噁烷、甘醇二甲醚(diethylene glycol dimethyl ether)等)，烴類(例如甲苯、二甲苯等)，或者

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (15)

醚類與烴類之混合溶劑。又，將醇型(II-3)還原成胺基醇(II)或基鹽類之反應，除了如上所示之以還原劑—路易士酸予以還原外，尚有以金屬鈉—醇予以還原的方法。可例舉之醇有甲醇、乙醇、n—丙醇、i—丙醇等。做為溶劑者則有烴類（例如甲苯、二甲苯等）。

以下將說明具體的反應方法。將原料之肟酯（或者烷基取代肟型）(II-2a 或 b) 溶解於 2 倍量以上的溶劑中。於此溶液中，在 0°C 至 150°C 下加入 2 莫耳當量以上的還原劑，並進一步加入相對於還原劑為 0.1 至 0.4 莫耳當量的路易士酸。此時亦可加入預先混合於溶劑中之路易士酸。又，原料肟酯、還原劑、路易士酸之添加順序不同亦可。其次則將反應混合物在 0°C 至 150°C 下進行數分鐘至數小時的反應。後處理係於反應液中加入水、稀無機酸（例如稀鹽酸）並攪拌之，以分解過剩的還原劑。另，將反應液注入稀無機酸中亦可。

其次，以鹼（例如氫氧化鈉）中和之，再以有機溶劑（例如乙酸乙酯）萃取之。餾除溶劑之後可獲得胺基醇(II)。若有更進一步精製的必要時，亦可以用適當的酸類（例如安息香酸）精製做為結晶性鹽(II')之後，以鹼中和以獲得胺基醇(II)。

若根據上述之本發明方法，則可以高收率(約 89%)而且高立體選擇性(99%以上)地獲得目的物之胺基醇(II)。

步驟式 II 所示之化合物(II)的製造方法為新穎，不僅其本身、做為化合物(II)之製造方法為有用，而且藉著與

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

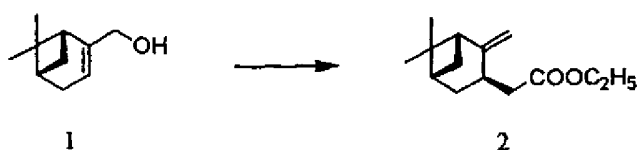
五、發明說明(16)

最終目的物質(I)之製造方法的組合，更能進一步地促進化合物(I)之安全且有效率的生產。

以下例舉實施例以為本發明方法之詳細說明，惟其等並非用以限定本發明者。在本實施例中之縮寫的意義如下所示。

Ph：苯基；Ac：乙醯基；TEMPO：2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧基

參考例 1 [(1R, 3R, 5S)-2-亞甲基-10-二環庚烷-3-基]乙酸乙酯(2)之製造



將(-)-桃金娘烯醇(1) (6.44g, 42.3mmol)、原乙酸三乙酯 (triethyl orthoacetate)(23ml, 126mmol) 以及對苯二酚 (hydroquinone)(27mg)之混合物於 165°C 2 小時，185°C 2 小時，195°C 25 小時，加熱攪拌，並餾除所生成之乙醇。以矽膠層析 (己烷：甲苯=10：0~1：1) 精製所獲得之油狀物而製得標題化合物(2)7.66g。收率 81.4%。

IR(Film)；3070, 2980, 2921, 2869, 1737, 1638 cm^{-1}

^1H NMR δ (CDCl_3), 300MHz; 0.76 and 1.24 (each, 3H, each, s), 1.20(1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 1.27(3H, t $J=7.2\text{Hz}$), 1.52(1H, m), 2.00(1H, m), 2.23-2.50(3H, m), 2.66(1H, dd, $J=5.1$ and 15.3Hz), 3.03(1H, m), 4.14(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.71(2H, d, 11.4Hz)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (17)

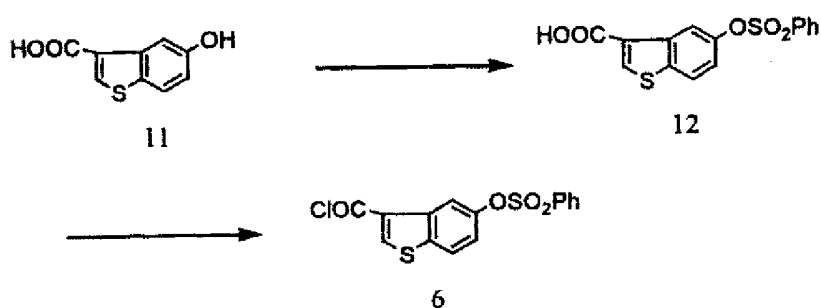
元素分析 (C₁₄H₂₂O₂)

計算值 (%) : C, 75.63; H 9.97

實測值 (%) : C, 75.61; H 9.99

[α]_D²⁴ +29.1° (c=1.05, CH₃OH)

參考例 2 5-苯磺醯氧基苯並[b]噻吩-3-羧基氯化物(6)
之製造



將 5-羥基苯並[b]噻吩-3-羧酸(11) (M. Martin-Smith et al. J. Chem. Soc (C), 1899-1905 (1967) 8.63g (44.4mmol)) 溶解於 80%之含水四氫呋喃(160ml)與 1N 氫氧化鈉(44ml)中，在冰冷攪拌下將 0.56N 氫氧化鈉 (87ml) 和 苯磺醯氯化物(6.2ml, 48.4mmol)保持於 pH11-12 而同時滴下。反應完成後，以水稀釋，並調成鹼性以洗淨甲苯。將水層於攪拌下加入濃鹽酸調成弱酸性並將析出的晶體過濾，水洗，乾燥，而獲得 14.33g 之 5-苯磺醯氧基苯並[b]噻吩-3-羧酸(12)。

mp 202-203°C

NMR δ (CDCl₃), 300MHz : 7.16(1H, dd, J=2.7 and 9.0Hz), 7.55-7.61(2H, m), 7.73(1H, m), 7.81(1H, d, J=9.0Hz), 7.90-7.94(2H, m), 8.16(1H, d, J=2.7Hz), 8.60(1H, s).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家

訂

五、發明說明 (18)

IR(Nujol) ; 3102, 2925, 2854, 2744, 2640, 2577, 1672, 1599, 1558, 1500, 1460, 1451 cm^{-1}

元素分析 ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{S}_2$)

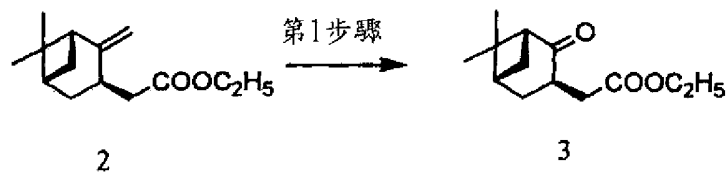
計算值 (%) : C, 53.88; H 3.01; S, 19.18

實測值 (%) : C, 53.83; H 3.03; S, 19.04

於前述中所獲得之 5-苯磺醯氧基苯並[b]噻吩-3-羧酸(12)(5.582g, 50mmol)和二甲基甲醯胺(1滴)、氯化亞硫醯(thionyl chloride)(3.57ml, 50mmol)、甲苯(22ml)一起回流 1.5 小時後，將溶劑減壓濃縮而獲得 5.89g 之目的化合物(6)。

實施例 1 胺基醇之製造

(1)第 1 步驟 [(1R, 3R, 5S)-2-氧基-10-二環庚烷-3-基]乙酸乙酯(3)之製造



將利用參考例 1 所調製成的化合物(2) (333.5g, 1.5mol) 溶解於二氯甲烷(3.34L)以及甲醇(660ml)中，冷卻至 $-70 \sim -73^\circ\text{C}$ 並導入臭氧氣體 4 小時。於導入氯氣 1 小時後，加入亞磷酸三甲酯(265ml, 2.26mol)，並使之回復至室溫。於反應混合物中加入冰水以及 10% 的硫酸(300g)而將之分液。有機層依序以水(1.2L)、2% 亞硫酸鈉(1.2 Kg)，以及水(1.2L)洗淨。水層以乙酸乙酯(1.11L)萃取。將有機層

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

製

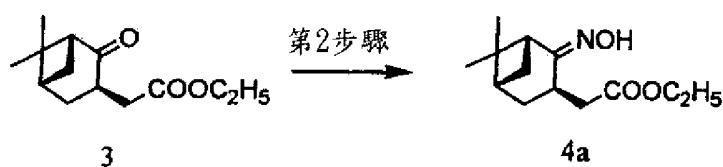
訂

五、發明說明（19）

合併，在減壓下餾除溶劑而獲得 456.51g 之油狀物。將之溶解於四氫呋喃中，加入冷卻的 14% 氨水(106.8g)，於室溫下將所生成之淡黃色溶液攪拌 1 小時。反應混合物以冰水(750ml)稀釋，加入乙酸乙酯攪拌後，將之分液。再施以一次相同的操作，水層再以乙酸乙酯萃取。合併有機層，以 10% 食鹽水(750ml)洗淨之，再以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下將溶劑餾除。將所獲得之油狀物溶解於甲苯(500ml)中，在減壓下將溶劑餾除而獲得 347.96g 之油狀物。粗收率為 103.4%。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3), 300MHz; 0.95 and 1.34(each 3H, each s), 1.27(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.40(1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 1.67(1H, m), 2.25(1H, m), 2.33–2.42(2H, m), 2.56–2.65(2H, m), 2.86–3.02(2H, m), 4.14–4.21(2H, m)

(2) 第 2 步驟



1) [(1R, 3R, 5S)–2–肟基–10–二環庚烷–3–基] 乙酸乙酯(4a)之製造

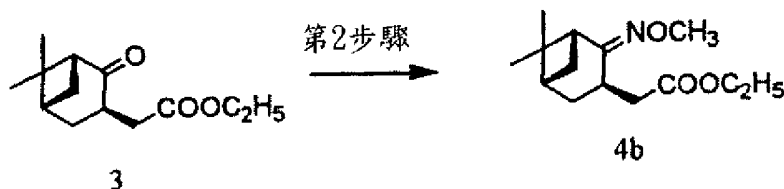
將化合物(3)(10.05g, 44.9mmol)溶解於乙醇(45 ml)中，加入鹽酸羥胺(hydroxylamine hydrochloride) (4.99g, 71.9mmol)吡啶(4.7ml, 58.1mmol)，於 60°C 加溫攪拌 2.5 小時。將反應混合物減壓濃縮並以水稀釋再以鹽酸調成酸性後，以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、碳酸氫鈉水溶液

五、發明說明(20)

，以及水依序洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑而獲得 10.72g 之無色油狀的標題化合物(4a)。粗收率為 100%。

$[\alpha]_D^{24} +55.3^\circ$ (c=1.01, CH₃OH)

2) [(1R, 3R, 5S)-2-甲氧基亞氨基-10-二環庚烷-3-基]乙酸乙酯(4b)之製造



將化合物(3) (107.0g, 477mmol)溶解於乙醇(500 ml)中，加入 o-甲基羥基氯化銨(50.1g, 600mmol)與吡啶(47.5g, 600mmol)，並攪拌回流 3 小時。將反應混合物在減壓下濃縮溶劑，並以水稀釋再以鹽酸調成酸性後，以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、碳酸氫鈉水溶液，以及水依序洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑。將所獲得之無色油狀物減壓蒸餾。獲得 106.1g 之沸點為 118-123 °C (減壓 1.2mmHg) 的標題化合物(4b)。收率 87.8%。

IR(Film): 1738, 1630 cm⁻¹

元素分析 (C₁₄H₂₃NO₃)

計算值 (%): C, 66.37; H, 9.15; N, 5.53

實測值 (%): C, 66.92; H, 9.13; N, 5.60

$[\alpha]_D^{24} +69.5^\circ$ (c=1.00%, CH₃OH)

(3)第 3 步驟[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-氨基-10-二環

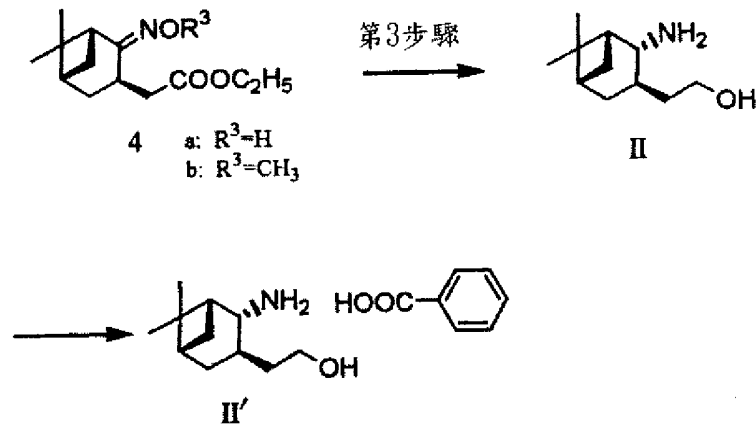
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (21)

庚烷-3-基]乙醇 安息香酸鹽(II')之製造



1) 自化合物(4b)的製造

將硼氫化鈉(799mg, 21.1mmol)懸浮於 1,2-二甲氧基乙烷(5ml)中，於冰冷攪拌下加入氯化鋁(507 mg, 3.8mmol)之 1,2-二甲氧基乙烷(5ml)懸浮液。接著加入化合物(4b)(1.07g, 4.2mmol)之 1,2-二甲氧基乙烷(3ml)懸浮液，以 70°C 之水浴溫度加溫 3 小時。於反應液中，在冰冷攪拌下依序入加水(4ml)、2 當量鹽酸(8ml)，以及濃鹽酸(1ml)，並於室溫攪拌 40 分鐘。反應液以醚洗淨後，用氫氧化鈉予以中和，並以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑而獲得 789mg 之無色油狀的標題化合物(II)。將此生成物溶解於乙醚(5ml)中，並加入安息香酸(516mg, 4.2mmol)之醚(5ml)溶液而攪拌之。過濾所析出之結晶並以醚洗淨，乾燥後獲得 1.146g 之無色胺基醇-安息香酸鹽(II')。收率 89% (純度 99.2%)，mp 183-185°C。胺基醇-安息香酸鹽(II')之純度係在四氫呋喃中，使用如二環己基碳化二亞胺(dicyclohexyl carbodiimide,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (22)

DDC)和 1-羥基苯並三唑(1-hydroxybenztriazole, HOBT)之類
的縮合劑予以縮合，並使用高速液相色譜法進行定量以
測定所獲得之安息香酸醯胺的純度。

IR (KBr): 3420, 2600(br), 1621, 1523, 1386 cm^{-1}

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3): 300MHz; 0.71(1H, d, $J=9.9\text{Hz}$),
1.06 and 1.13(each 3H, each s), 1.40(1H, m), 1.56-1.92(3H,
m), 2.12-2.36(4H, m), 3.29(1H, m), 3.62(1H, m), 3.78(1H,
m), 7.32-7.47(3H, m), 7.97-8.04(2H, m).

元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$)

計算值 (%): C, 70.79; H, 8.91; N, 4.59.

實測值 (%): C, 70.54; H, 8.93; N, 4.56.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +27.6^\circ$ ($c=1.00\%$, CH_3OH)

文獻值 mp 180-183 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +27.1^\circ$ (Chem. Pharm.
Bull., 37, 1524 (1989))

[HPLC 條件] 測定機種; LC-6A 型 (島津); カラム
: YMC-pack ODS-AMAM-302(4.6mm ϕ X 150mm); 流量
: 1.0ml/min; 檢測: UV 254nm; 移動層: 乙腈/水=1:1
; 保持時間: 5.23 分

2) 自化合物(4a)之製造 (其 1)

將硼氫化鈉(1.55g, 41.0mmol)懸浮於二甘醇二甲醚
(diethylene glycol dimethyl ether)(13ml)中，於冰冷攪拌下
用 10 分鐘加入三氟化硼·醯鹵化合物(boron trifluoride·
etheride)(1.71ml, 13.5mmol)，並在室溫下攪拌 20 分鐘。
接著加入化合物(4a)(1.015g, 4.1mmol)之二甘醇二甲醚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

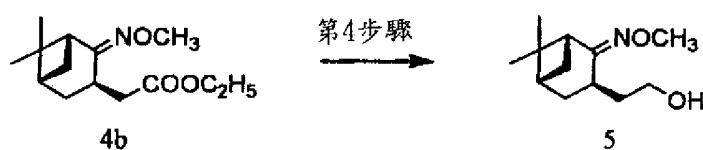
五、發明說明(23)

(8ml)溶液，在室溫下 20 分鐘，進一步在浴溫 110°C 下 2 小時加溫攪拌之。和上述之 1) 同樣地處理之即可獲得 741mg 之胺基醇—安息香酸鹽(II')。收率 59%(純度 99.2%)、mp 178-180°C。

3) 自化合物(4a)之製造(其 2)

將硼氫化鈉(1.00g, 26.4mmol)懸浮於 1,2-二甲氧基乙烷(10ml)，於冰冷攪拌下加入化合物(4a)(1.00g, 4.03mmol)以及四氯化鈦—1,2-二甲氧基乙烷複合體(1:1)(700mg, 2.51mmol)。在室溫下 30 分鐘，進一步在浴溫 70°C 下 3 小時，加溫攪拌之。和上述之 1) 同樣地處理之即可獲得 750mg 之胺基醇—安息香酸鹽(II')。收率 61%(純度 94.2%) mp 176-180°C。

(4) 第 4 步驟 [(1R, 3R, 5S)-2-甲氧基亞氨基-10-二環庚烷-3-基]乙醇(5)之製造



將化合物(4b)(23.8g, 94mmol)溶解於甲苯(111ml)中，在 25°C 以下用 20 分鐘將 70% 二(2-甲氧基乙氧基)鋁氫化鈉(ナトリウム水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウム)、甲苯溶液(34.4g, 119mmol)加入，並於相同溫度繼續攪拌 30 分鐘。將丙酮(7g)加入反應混合物中以分解試劑，再加入水(30ml)，接著加入 48% 氫氧化鈉(43.8g)。將所產生的 2 層予以分液；水層以甲苯(111ml)萃取。合併

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

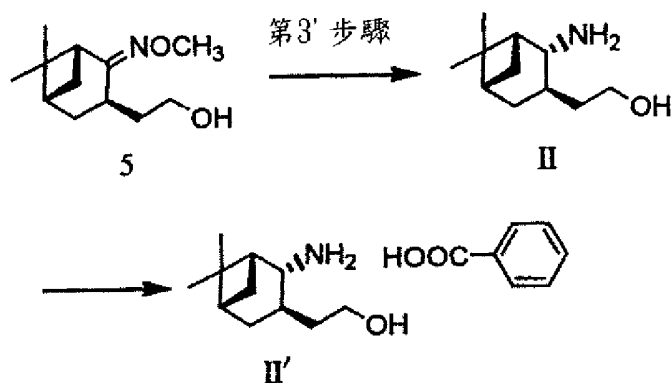
五、發明說明(24)

有機層後以水(30ml)洗淨3次。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑而獲得18.9g之無色油狀的標題化合物(5)。收率95.1%。不經精製即使用於以下的反應中。

IR(CHCl₃): 3619, 3502, 3020, 2974, 2937, 2872, 2818, 1623, 1460 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{23.5} +86.4^\circ$ (c=1.00%, CH₃OH)

(5)第3'步驟 [(1R, 2R, 3R, 5S)-2-氨基-10-二環庚烷-3-基]乙醇 安息香酸鹽(II')之製造



將(4)中所製成之化合物(5)(9.63g, 45.58mmol)溶解於甲苯(33ml)以及n-丙醇(72ml)中，在回流下用25分鐘將金屬鈉(7.47g, 325mmol)分批加入。1小時後，再加入金屬鈉(1.15g, 50mmol)持續回流攪拌1小時。反應混合物冷卻後，加入冰水(39ml)和甲苯(95ml)使之分液為2層。又層以甲苯(95ml)萃取。有機層合併後以食鹽水(95ml)洗淨3次，並以無水硫酸鎂將有機層予以乾燥後，在減壓下餾除溶劑而獲得8.4g之無色油狀的標題化合物(II)。將此

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明（25）

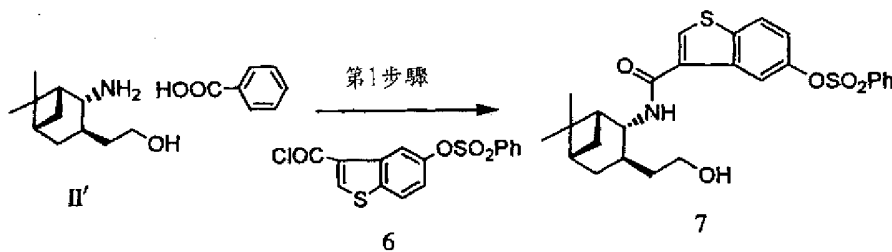
化合物(II) 8.4g (45.8mmol) 溶解於甲苯(33.3ml)和丙酮(111ml)中，加溫至 50℃，再加入安息香酸(4.82g, 39.47mmol)之丙酮(22.2ml)溶液，以相同的溫度攪拌 1 小時。過濾所析出之結晶，並以冷卻之丙酮(33.3ml)洗淨乾燥而得 9.155g 無色之胺基醇安息香酸鹽(II')。收率 65.8%。

IR(Nujol): 3428, 2999, 2921, 2864, 2727, 2633, 2596, 2107, 1633, 1623, 1592, 1555, 1523, 1456, 1444 cm^{-1}

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.5} +27.1^{\circ}$ (c=1.01%, CH_3OH) mp 181-183°C。

實施例 2

(1) 第 1 步驟 苯磺酸[3-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3-(2-羥乙基)-10-二環庚烷-2-基]氨基甲醯苯並[b]噻吩-5-基]酯(7)之製造



以實施例 1 製得之(+)-2-[[[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-氨基-10-二環庚烷-3-基]乙醇 安息香酸鹽(II'), 5.1g, 16.7mmol)懸浮於水(10ml)中，加入 1 當量鹽酸(17ml)，並以乙酸乙酯將析出之安息香酸萃取除去。有機層以水(10ml)洗淨。合併水層，於冰冷下加入 4 當量氫氧化鈉(9.2ml, 36.8mmol)，接著將參考例 2 中所製得之 5-苯磺醯氧基苯並[b]噻吩-3-羧基氯化物(6) (5.89g, 16.7mmol)之四氫

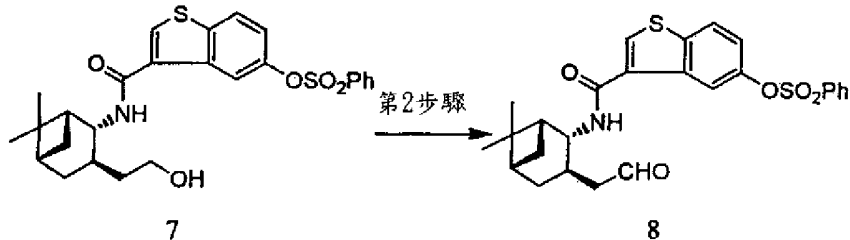
五、發明說明(26)

呋喃溶液(36ml)於攪拌下，以 15 分鐘滴下。繼續在相同溫度攪拌 1 小時後，加入 1 當量鹽酸(4ml)，並以乙酸乙酯萃取。有機層經過水洗並以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑。獲得 8.00g(95.6%)之無色非晶狀之標題化合物(7)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3), 300MHz; 0.96(1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 1.12 and 1.26(each 3H, each s), 1.50-2.42(9H, m), 3.69-3.82(2H, m), 4.30(1H, m), 6.21(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.06(1H, dd, $J=2.4$ and 8.7Hz), 7.51-7.56(2H, m), 7.67(1H, m), 7.73(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.85-7.88(2H, m), 7.88(1H, s), 8.06(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +35.7^\circ$ ($c=1.00\%$, CH_3OH)

(2)第 2 步驟 苯磺酸[3-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3-甲醯甲基-10-二環庚烷-2-基]氨基甲醯苯並[b]噻吩-5-基]酯(8)之製造



將化合物(7)(9.72g, 18.3mmol)溶解於乙酸乙酯(70ml)中，加入 TEMPO(2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧基 14.3mg, 0.005 當量)和溴化鉀(218mg, 0.1 當量)，將內溫保持於-1 $^\circ\text{C}$ ~6 $^\circ\text{C}$ ，以 3 分鐘的時間將 0.41 當量次亞氯酸鈉水溶液(以碳酸氫鈉調製成 pH9.5 之溶液 45ml, 1 當量)於攪拌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(27)

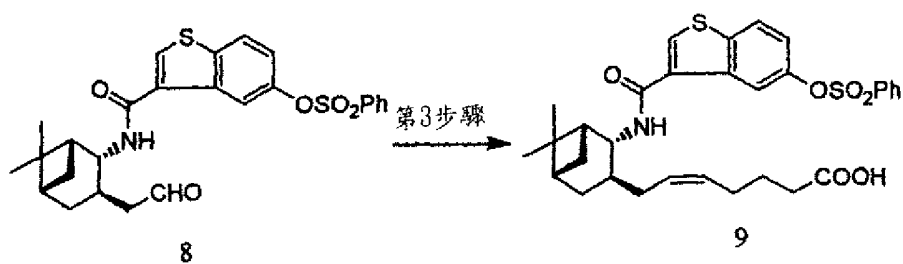
下滴入。在相同溫度 10 分鐘後，將該 2 層分液，水層以乙酸乙酯萃取。有機層經水洗，並以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑。獲得 9.10g(100%)之無色非晶狀的標題化合物(8)。

IR(CHCl₃): 3443, 3093, 3066, 3030, 3016, 2925, 2871, 2828, 2729, 1720, 1655, 1599, 1558, 1513, 1377 cm⁻¹

¹H NMR δ (CDCl₃), 300MHz; 0.97(1H, d, J=10.2Hz), 1.17 and 1.28(each 3H, each s), 1.46(1H, m), 2.03(1H, m), 2.22(1H, m), 2.36-2.60(3H, m), 2.69(1H, ddd, J=1.2, 8.7 and 17.4Hz), 3.14(1H, dd, J=4.5 and 17.4 Hz), 4.28(1H, m), 6.18(1H, d, J=8.1Hz), 7.09(1H, dd, J=2.4 and 8.7Hz), 7.50-7.55(2H, m), 7.67(1H, m), 7.75(1H, d, J=8.7Hz), 7.85-7.89(2H, m), 7.89(1H, s), 8.03(1H, d, J=2.4Hz), 9.80(1H, d, J=1.2Hz)

$[\alpha]_D^{23} +31.8^\circ$ (c=1.00%, CH₃OH)

(3)第 3 步驟 (5Z)-7-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-(5-苯磺醯氧基苯並[b]噻吩-3-基羰基氨基)-10-二環庚烷-3-基]-5-庚烯酸(9)之製造



將 4-羧丁基三苯基磷溴化物(12.17g, 27.5mmol)和 t-丁醇鉀鹽(Kalium t-butoxide)(7.19g, 64.1mmol)懸浮於四氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

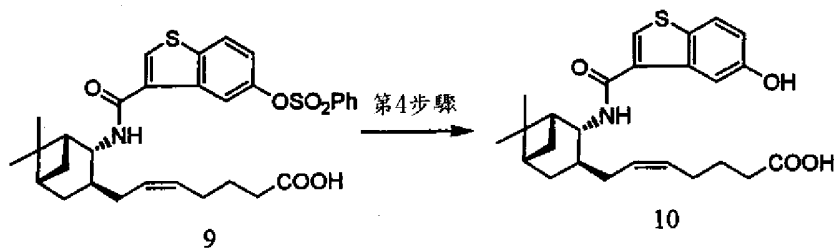
裝

訂

五、發明說明(28)

呋喃(64ml)中，於冰冷下攪拌 1 小時。於該反應混合物中用 15 分鐘將上述(2)所製得之化合物(8)(9.11g, 18.3mmol)之四氫呋喃(27ml)溶液用 15 分鐘加入，在相同溫度持續攪拌 2 小時。反應物以水稀釋，並以甲苯(105ml)清洗 2 次。水層以 5 當量鹽酸調整成 pH8.1 之後，將無水氯化鈣(8.1g, 73mmol)溶於水(16ml)中加入，接著以乙酸乙酯(100ml)萃取 2 次。於有機層中加入水(100ml)，並以 5 當量鹽酸將水層調整至 pH2 以下，再以乙酸乙酯萃取。有機層經水洗，並以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑，而獲得 11.06g 之化合物(9)。不加精製而直接使用於接下來的反應中。

(4)第 4 步驟 (5Z)-7-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-(5-羥基苯並[b]噻吩-3-基羰基氨基)-10-二環庚烷-3-基]-5-庚烯酸(10(化合物 A))之製造



將上述(3)所製得之化合物(9)(11.06g, 18.3mmol)溶解於二甲亞砷(22ml)中，加入 4 當量氫氧化鈉(27.5 ml)於 55 °C 加溫攪拌 2 小時。反應物以水(130ml)稀釋，再以甲苯(65ml)清洗 2 次。水層以 5 當量鹽酸調成酸性後，以乙酸乙酯萃取。有機層經水洗，並以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑。獲得 8.26g 之粗製的目的化合物(10)。將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (29)

之溶解於甲醇(40ml)以及水(16ml)後，加入晶核並在攪拌下徐徐地將之冷卻。過濾析出之結晶，以水：甲醇(2：5)清洗而獲得 6.35g 之目的化合物(10)、收率 78.6%。將此結晶溶解於甲醇(40ml)後，以 7 分鐘的時間在攪拌下加水(7ml)，接著加入晶核在 25°C 下持續攪拌 1 小時。再進一步加水(7ml)於 25°C 下攪拌 1.5 小時。過濾析出的結晶，並以水：甲醇(3：5)(8ml)洗淨而獲得 6.14g 之幾乎無色的目的化合物(10)。收率 76.0%，mp 145-146°C。

IR(Nujol)；3313, 3096, 3059, 3001, 1717, 1627, 1603, 1548, 1469, 1440 cm^{-1}

^1H NMR δ (CDCl_3), 300MHz; 1.02(1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 1.12 and 1.24(each 3H, each s), 1.56-2.55(14H, m), 4.29(1H, m), 5.32-5.51(2H, m), 6.20(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.01(1H, dd, $J=2.4$ and 9.0Hz), 7.66(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.69(1H, s), 8.03(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)

$[\alpha]_D^{24} +50.7^\circ$ (c=1.01, CH_3OH)

元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S}$)

計算值 (%)：C, 68.00; H, 7.08; N, 3.17; S, 7.26

實測值 (%)：C, 67.84; H, 7.08; N, 3.24; S, 7.31

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 苯並噻吩羧酸醯胺衍生物的製造方法)

具有PGD₂拮抗作用之式 I 化合物，或者其製藥上容許之鹽類，或者其等之水和物的製造方法，其特徵在於係使式 II 之胺基醇或者其鹽類，與式 III 之化合物或者其反應性衍生物反應，並於將生成物以鹵氧酸予以氧化後，於維特(Witting)反應的條件下使之和內鎊化合物反應，並依據期望而脫去保護者。

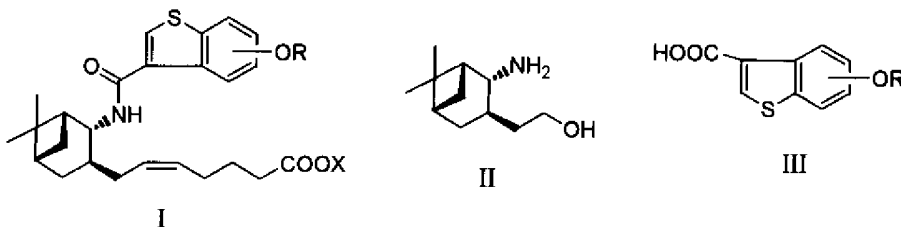
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱： METHOD FOR PREPARING BENZOTHIOPHENECARBOXYLIC ACID AMIDE DERIVATIVES)

A method for preparing a compound of the formula I having PGD₂ antagonistic activity, or a pharmaceutically acceptable salt or a hydrate thereof, which comprises reacting an amino alcohol II or its salt with a compound III or its reactive derivative, oxidizing the resultant product with an oxonic acid hydrochloride in the presence of a 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl, reacting with an ylide under the Wittig reaction conditions and optionally deprotecting the product.

tetramethylpiperidine



訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

90年06月07日 修正
補充

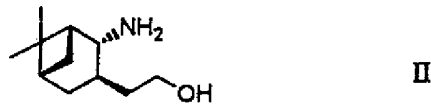
六、申請專利範圍

第88105051號專利申請案 申請專利範圍修正本

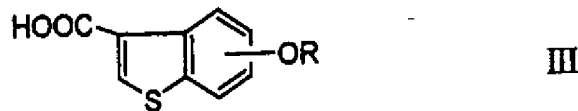
修正日期：90年06月

1. 一種苯並噻吩羧酸醯胺衍生物的製造方法，其特徵在於：

藉由使式(II)：



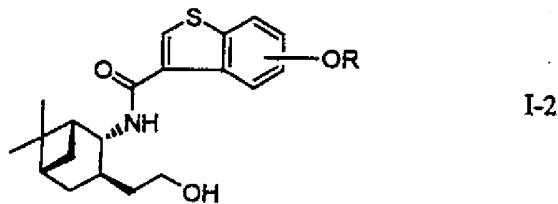
所示之胺基醇或其鹽類和式(III)



(式中，R代表氫或羥基保護基)

所示之化合物或其反應性衍生物反應以製成式(I-2)

：



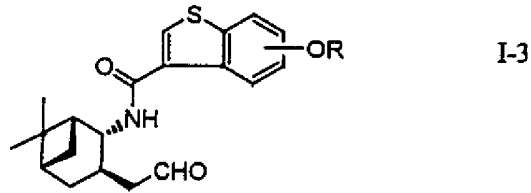
(式中，R之定義同上)

所示之化合物；將該化合物(I-2)在2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧基類的存在下，用鹵氧酸予以氧化，而獲得式(I-3)：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

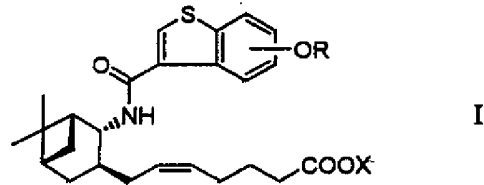
訂線

六、申請專利範圍



(式中，R之定義同上)

所示之化合物；使該化合物(I-3)在維持反應的條件下和內鎊化合物反應，脫去保護而製得式(I)：



所示之化合物(式中，R為氫或羥基保護基，X代表氫或烷基，雙鍵表示Z構型)，或藥理上可容許鹽類，或其等之水合物。

2. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中之羥基保護基為 $C_1\sim C_{20}$ 之直鏈狀或分支狀烷基； $C_1\sim C_6$ 烷氧基 $C_1\sim C_{20}$ 烷基；脂肪族或芳香族 $C_1\sim C_{11}$ 醯基；可分別經 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、鹵素、硝基、羥基、羧基、氰基、磺醯基、胺基或 $C_1\sim C_6$ 烷胺基取代之經苯基或萘基取代之 $C_1\sim C_{20}$ 烷基；直鏈狀或分支狀 $C_1\sim C_{20}$ 烷基磺醯基；可分別經 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、鹵素、硝基、羥基、羧基、氰基、磺醯基、胺基或 $C_1\sim C_6$ 烷胺基取代之苯磺醯基或萘磺醯基；利用直鏈狀或分支狀之 $C_1\sim C_{20}$ 烷基以單一、雙一、或三一取代之矽烷基； $C_1\sim C_6$ 之烷氧羰基；可分別經 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、鹵素、

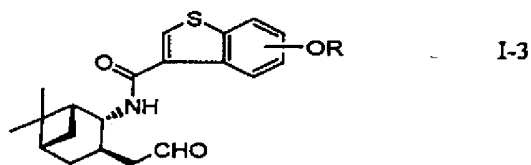
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表
訂
線

六、申請專利範圍

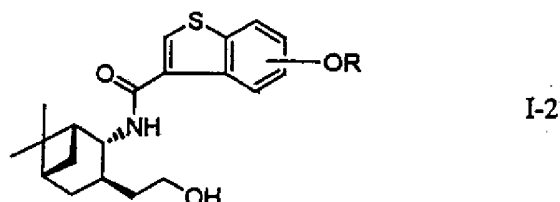
硝基、羥基、羧基、氨基、磺醯基、胺基或 $C_1\sim C_6$ 烷胺基取代之苯氧羰基或萘氧羰基；可分別經 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、鹵素、硝基、羥基、羧基、氨基、磺醯基、胺基或 $C_1\sim C_6$ 烷胺基取代之經苯基或萘基取代的 $C_1\sim C_{20}$ 芳烷氧羰基；或四氫吡喃基。

3. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中之羥基保護基為芳基磺醯基。
4. 一種式(I-3)所示化合物之製造方法，



(式中，R代表氫或羥基保護基)

係藉由將式(I-2)：



(式中，R之定義同上)

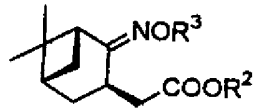
所示化合物在2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧基類的存在下，用鹵氧酸予以氧化，而製得式(I-3)所示之化合物。

5. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其包括藉由將式(II-2)：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

線

六、申請專利範圍

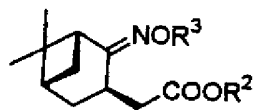


II-2

(式中， R^2 代表烷基， R^3 代表氫或烷基)

所示之化合物以還原劑—路易士酸予以還原，以製得式(II)所示之胺基醇或其鹽類的步驟。

6. 如申請專利範圍第5項之製造方法，其中之還原劑為鹼金屬取代之硼氫化物，或者鹼土金屬取代之硼氫化物；而路易士酸則選擇自錫、鋁、鈦、硼、鋯、鎳之鹵化物或者其等之醚類複合體。
7. 一種式(II)所示之胺基醇或其鹽類的製造方法，係藉由將式(II-2)：

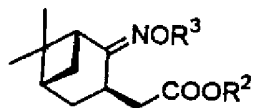


II-2

(式中， R^2 代表烷基， R^3 代表氫或烷基)

所示化合物以還原劑—路易士酸予以還原而製成。

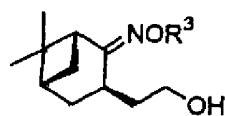
8. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其包括藉由將式(II-2)：



II-2

(式中， R^2 代表烷基， R^3 代表氫或烷基)

所示之化合物變換成式(II-3)：



II-3

(式中， R^3 之定義同上)

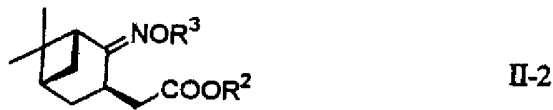
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

六、申請專利範圍

所示之醇型後，再以金屬鈉一醇，或者還原劑一路易士酸系統加以還原，以製得式(II)所示之胺基醇或其鹽類。

9. 一種式(II)所示之胺基醇或其鹽類的製造方法，係藉由將式(II-2)：



(式中，R²及R³之定義同上)

所示之化合物變換成式(II-3)：

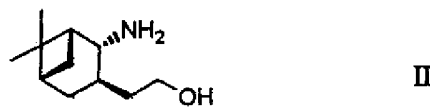


(式中，R³之定義同上)

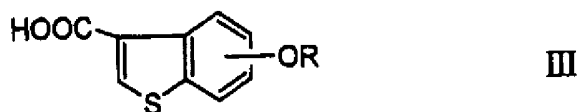
所示之醇型後，再以金屬鈉一醇，或者還原劑一路易士酸系統加以還原，以製得式(II)所示之胺基醇或其鹽類。

10. 一種苯並噻吩羧酸醯胺衍生物的製造方法，其特徵在於：

藉由使式(II)：



所示之胺基醇或其鹽類和式(III)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

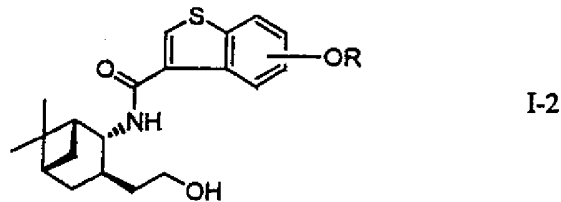
裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

六、申請專利範圍

(式中，R代表氫或羥基保護基)

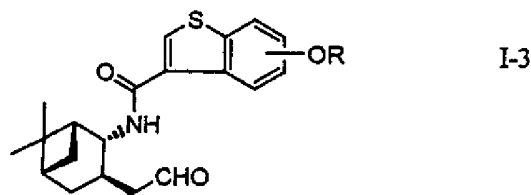
所示之化合物或其反應性衍生物反應以製成式(I-2)

:



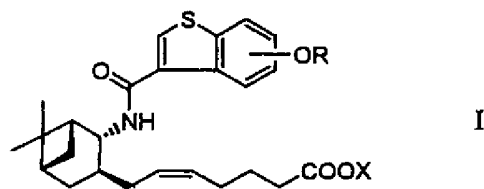
(式中，R之定義同上)

所示之化合物；將該化合物(I-2)在2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧基類的存在下，用鹵氧酸予以氧化，而獲得式(I-3)：



(式中，R之定義同上)

所示之化合物；使該化合物(I-3)在維持反應的條件下和內鎔化合物反應，脫去保護而製得式(I)：



所示之化合物(式中，R為氫或羥基保護基，X代表氫或烷基，雙鍵表示Z構型，但是R或X中至少一者為氫)，或藥理上可容許鹽類，或其等之水合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

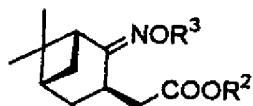
訂 線

六、申請專利範圍

11. 如申請專利範圍第10項之製造方法，其中之羥基保護基為C₁~C₂₀之直鏈狀或分支狀烷基；C₁~C₆烷氧基C₁~C₂₀烷基；脂肪族或芳香族C₁~C₁₁醯基；可分別經C₁~C₂₀烷基、C₁~C₆烷氧基、鹵素、硝基、羥基、羧基、氰基、磺醯基、胺基或C₁~C₆烷胺基取代之經苯基或萘基取代之C₁~C₂₀烷基；直鏈狀或分支狀C₁~C₂₀烷基磺醯基；可分別經C₁~C₂₀烷基、C₁~C₆烷氧基、鹵素、硝基、羥基、羧基、氰基、磺醯基、胺基或C₁~C₆烷胺基取代之苯磺醯基或萘磺醯基；利用直鏈狀或分支狀之C₁~C₂₀烷基以單一、雙一、或三一取代之矽烷基；C₁~C₆之烷氧羰基；可分別經C₁~C₂₀烷基、C₁~C₆烷氧基、鹵素、硝基、羥基、羧基、氰基、磺醯基、胺基或C₁~C₆烷胺基取代之苯氧羰基或萘氧羰基；可分別經C₁~C₂₀烷基、C₁~C₆烷氧基、鹵素、硝基、羥基、羧基、氰基、磺醯基、胺基或C₁~C₆烷胺基取代之經苯基或萘基取代的C₁~C₂₀芳烷氧羰基；或四氫吡喃基。

12. 如申請專利範圍第10項之製造方法，其中之羥基保護基為芳基磺醯基。

13. 如申請專利範圍第10項之製造方法，其包括藉由將式(II-2)：



II-2

(式中，R²代表烷基，R³代表氫或烷基)

所示之化合物以還原劑—路易士酸予以還原，以製得式

六、申請專利範圍

(II)所示之胺基醇或其鹽類的步驟。

14. 如申請專利範圍第10項之製造方法，其包括藉由將式(II-2)：



(式中，R²代表烷基，R³代表氫或烷基)

所示之化合物變換成式(II-3)：



(式中，R³之定義同上)

所示之醇型後，再以金屬鈉-醇，或者還原劑-路易斯酸系統加以還原，以製得式(II)所示之胺基醇或其鹽類。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

90年06月07日 修正
補充

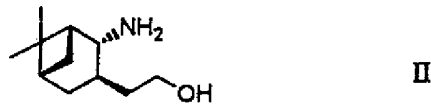
六、申請專利範圍

第88105051號專利申請案 申請專利範圍修正本

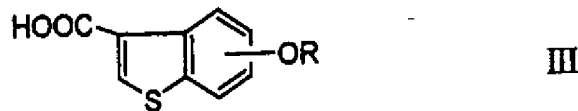
修正日期：90年06月

1. 一種苯並噻吩羧酸醯胺衍生物的製造方法，其特徵在於：

藉由使式(II)：



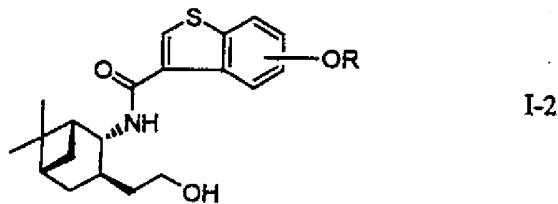
所示之胺基醇或其鹽類和式(III)



(式中，R代表氫或羥基保護基)

所示之化合物或其反應性衍生物反應以製成式(I-2)

：



(式中，R之定義同上)

所示之化合物；將該化合物(I-2)在2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧基類的存在下，用鹵氧酸予以氧化，而獲得式(I-3)：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線