



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201041871 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：099112893

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 23 日

(51)Int. Cl.:

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/10 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/23

美國

61/171,994

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：波登曼 凱 艾利森 BOARDMAN, KAY ALISON (GB)；庫尼翰 奧立弗 羅柏

特 CUNNINGHAM, OLIVER ROBERT (GB)；拉法 大衛 迪爾莫特 派崔克

LAFFAN, DAVID DERMOT PATRICK (GB)；高德利 威廉 GOUNDRY, WILLIAM

(GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：4 共 61 頁

(54)名稱

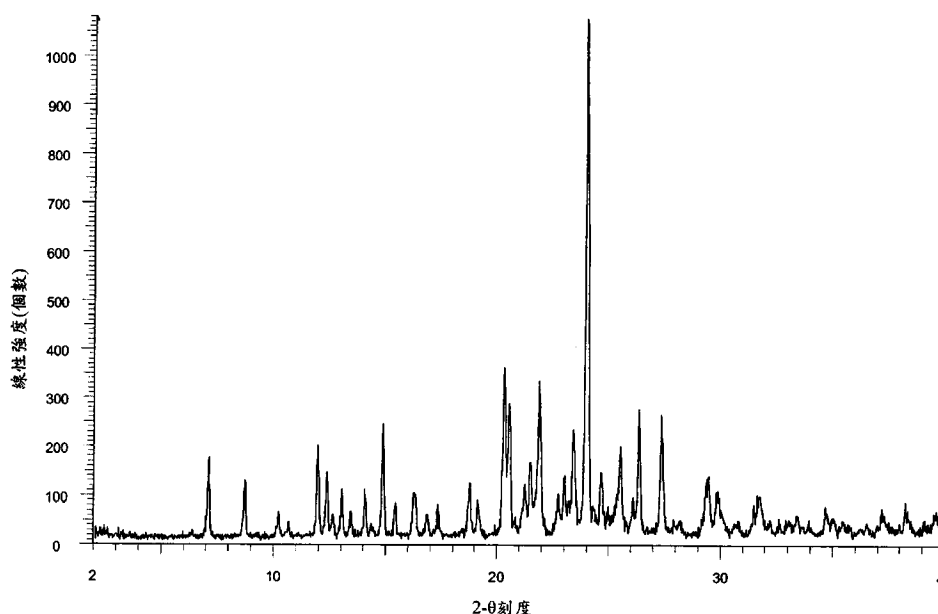
方法

PROCESS 738

(57)摘要

本發明係關於一種製備 4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-{[1-(N-甲基胺甲醯基甲基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉、其鹽之方法，及該方法中所使用之中間體。

化合物(I)富馬酸氫鹽形式A之粉末X-射線繞射圖





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201041871 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：099112893

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 23 日

(51)Int. Cl.: C07D401/12 (2006.01) C07D401/10 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/23 美國 61/171,994

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：波登曼 凱 艾利森 BOARDMAN, KAY ALISON (GB)；庫尼翰 奧立弗 羅柏特 CUNNINGHAM, OLIVER ROBERT (GB)；拉法 大衛 迪爾莫特 派崔克 LAFFAN, DAVID DERMOT PATRICK (GB)；高德利 威廉 GOUNDRY, WILLIAM (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：4 共 61 頁

(54)名稱

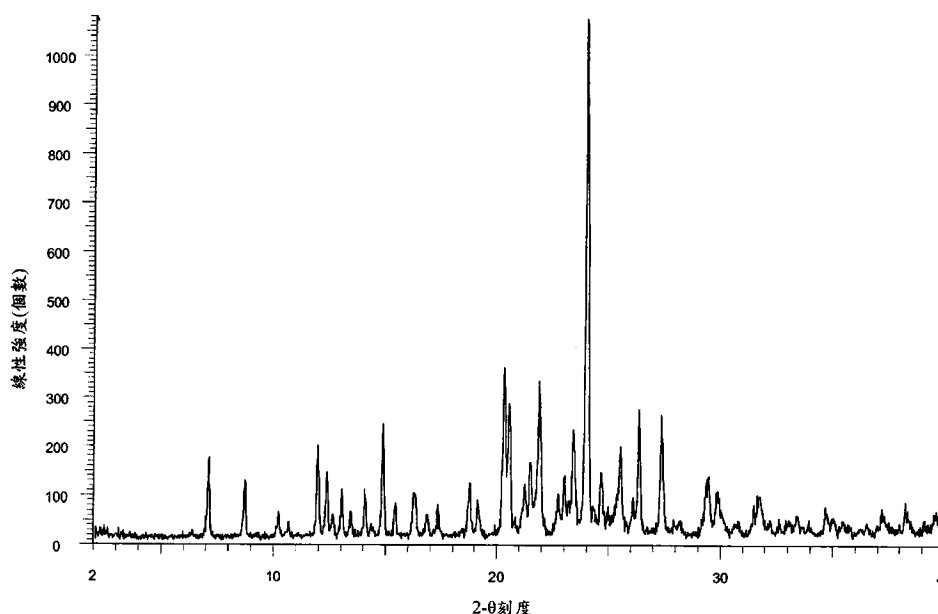
方法

PROCESS 738

(57)摘要

本發明係關於一種製備 4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-{[1-(N-甲基胺甲醯基甲基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉、其鹽之方法，及該方法中所使用之中間體。

化合物(I)富馬酸氫鹽形式A之粉末X-射線繞射圖



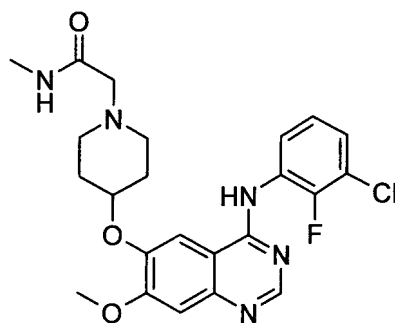
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製備4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基胺甲醯基甲基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉、或其鹽(下文稱為「化合物(I)」)之方法，本發明亦係關於用於製備化合物(I)之中間物。

【先前技術】

化合物(I)係揭示於國際專利申請公開案第WO 2005/028469號如其中實例1中，且具有結構式：



化合物(I)

化合物(I)為erbB受體酪胺酸激酶抑制劑，特定言之，化合物(I)為EGFR及erbB2受體酪胺酸激酶之強力抑制劑。化合物(I)亦透過抑制erbB3之磷酸化作用及隨後之經配體激發之EGFR/erbB3及/或erbB2/erbB3雜二聚化而抑制由erbB3介導之信號轉導。化合物(I)被認為可適用於治療諸如癌症之過度增生性疾病。

WO 03/082831揭示各種4-(3-氯-2-氟苯胺基)喹唑啉之製法。然而，化合物(I)並未揭示於其中。

WO 2005/028469在文中如實例1揭示化合物(I)之製法，

其如下：

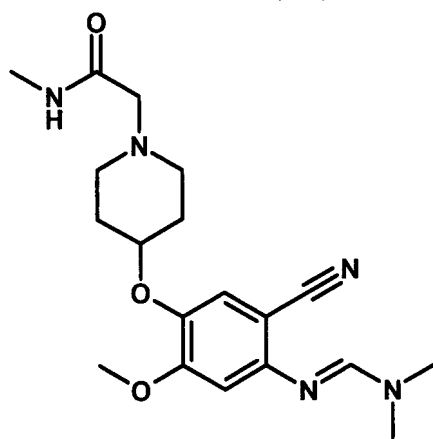
將2-氯-N-甲基乙醯胺(32 mg, 0.3 mmol)添加至含於乙腈(5 ml)中之4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉(120 mg, 0.3 mmol)、碘化鉀(16 mg, 0.1 mmol)、及碳酸鉀(50 mg, 0.36 mmol)的混合物中。該混合物加熱回流達1小時。在於真空下蒸發溶劑之後，將殘質溶解於二氯甲烷。利用水及鹽水洗滌有機溶液，經過硫酸鎂乾燥。在於真空下蒸發溶劑之後，藉由矽膠層析純化殘質(溶離液：1%至2%之含於二氯甲烷中之7 N甲醇銨)，以產生化合物(I)。

【發明內容】

吾人業已發現一種製備化合物(I)之替代性方法，其以較少方法步驟即可提供具有高產量及最少量雜質的化合物(I)。該方法因此適用於大規模製造化合物(I)。

本發明一個實施例係提供一種製備4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-{[1-(N-甲基胺甲醯基甲基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉、或其鹽之方法，該方法包括：

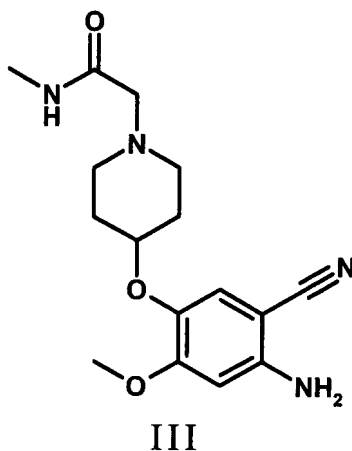
(a)在適宜酸存在下，將通式(II)化合物：



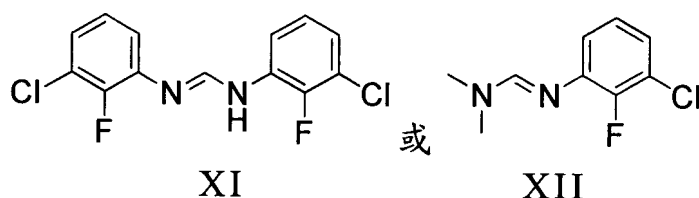
II

與3-氯-2-氟苯胺反應；或

(b)在適宜酸存在下，將通式(III)化合物：



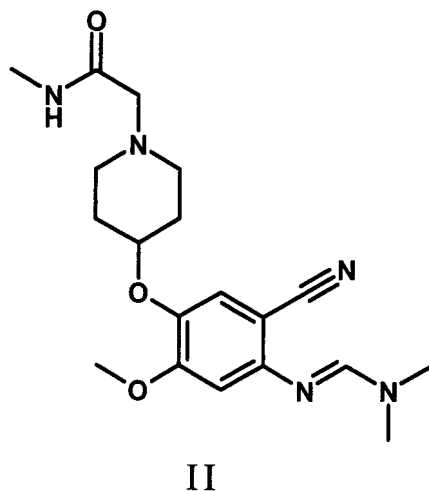
與通式(XI)或通式(XII)化合物反應：



【實施方式】

本發明一個實施例係提供一種製備4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-{[1-(N-甲基胺甲醯基甲基)哌啶-4-基]氧基}喹啉、或其鹽之方法，該方法包括：

(a)在適宜酸存在下，將通式(II)化合物：



與3-氯-2-氟苯胺反應。

該反應適宜在適宜的酸存在下進行，適宜的酸為諸如一或多種選自乙酸、丁二酸、丙酸、琥珀酸、富馬酸及檸檬酸、或其混合物。在本發明一個實施例中，該酸為乙酸。

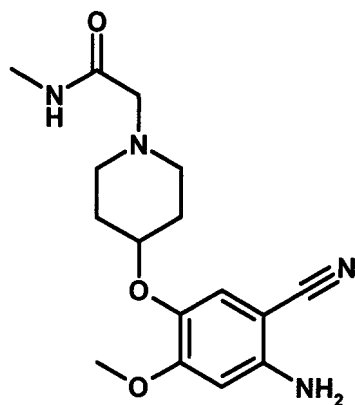
該反應適宜在惰性溶劑存在下進行，惰性溶劑為例如環己烷、諸如甲苯、甲氧基苯或二甲苯之芳香族烴類溶劑；諸如乙腈之腈類溶劑；諸如2-甲基四氫呋喃之醚類；或諸如乙酸異丙基酯之酯類。在本發明一個實施例中，該溶劑係選自：甲苯、環己烷、甲氧基苯、二甲苯、乙腈、2-甲基四氫呋喃及乙酸異丙基酯。在另一個實施例中，該溶劑係選自甲苯、環己烷、甲氧基苯及二甲苯。在另一個實施例中，該溶劑為甲氧基苯。

該反應適宜在高溫下進行，例如約80至約120°C，例如約90至120°C，且宜為約90°C。

宜使用相對於通式(II)化合物為等莫耳量或莫耳量過剩之3-氯-2-氟苯胺。例如3-氯-2-氟苯胺對通式化合物(II)之莫耳比為約1:1至約1:2，宜為約1:1。

在另一個實施例中，可利用常用方法分離出化合物(I)。例如，如實例所述，化合物(I)可萃取至水中，且自溶液中結晶析出。若需要，可藉由在溶液中接種化合物(I)晶體而引發自溶液中結晶析出化合物(I)。隨後，可利用常用方法(例如藉由過濾作用)及乾燥化合物(I)收集所得固體。

根據本發明之另一態樣，係提供一種製備通式(II)化合物之方法，其包括將通式(III)化合物：



III

與N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛反應。

該反應適宜在酸性條件下進行。例如，該反應適宜在乙酸存在下進行。

該反應通常係在適宜溶劑中進行，適宜的溶劑為諸如醚類(例如2-甲基四氫呋喃)，或諸如甲苯之芳香族烴。該反應適宜在高溫下進行，例如約70至105°C，宜為約76°C。

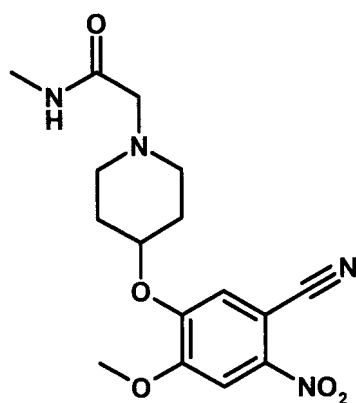
在另一個實施例中，可藉由將通式(III)化合物與N,N'-雙(3-氯-2-氟苯基)醯亞胺甲醯胺(化合物(XI))反應，直接自通式(III)化合物製得化合物(I)。該反應適宜在酸性條件下進行。該反應適宜在適宜酸存在下進行，適宜酸為諸如一或多種選自乙酸、丁二酸、丙酸、琥珀酸、富馬酸及檸檬酸、或其混合物。在本發明一個實施例中，該酸為富馬酸。

該反應通常在諸如醚(例如2-甲基四氫呋喃)之適宜溶劑存在下進行。該反應適宜在高溫下進行，例如約70至105°C，宜為約90°C。

在另一個實施例中，可藉由將通式(III)化合物與N'-(3-氯-2-氟-苯基)-N,N-二甲基-甲脒(化合物(XII))反應，直接

自通式(III)化合物製得化合物(I)。該反應適宜在酸性條件下進行。該反應適宜在適宜酸存在下進行，適宜酸為諸如一或多種選自乙酸、丁二酸、丙酸、琥珀酸、富馬酸及檸檬酸、或其混合物。在本發明一個實施例中，該酸為富馬酸。

藉由一種包括將通式(IV)化合物：



IV

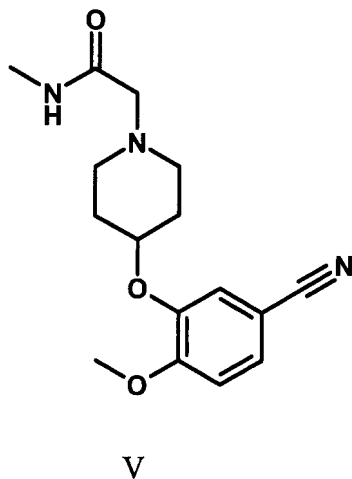
進行還原作用之方法可製得通式(III)化合物。

用於將硝基還原成胺之適宜還原反應是已知的。例如，可在適宜還原劑(諸如二硫亞磺酸鈉)存在下，藉由還原反應將通式(IV)化合物還原。該反應適宜在水性溶劑(例如甲醇水溶液)存在下進行。該反應通常係在例如40至60℃之高溫下進行。

或者，可藉由氫化作用將通式(IV)化合物還原，例如，利用諸如碳載鈀催化劑(例如碳載10%鈀催化劑)或鉑/鈳催化劑(例如碳載1%鉑+2%鈳催化劑)之適宜催化劑進行催化氫化作用。該氫化作用通常係在適當的溶劑(諸如甲醇或乙腈)中進行。在其他實施例中，亦可使用替代性的溶劑

(諸如甲醇、異丙醇，或以1:1比例混合之甲醇/異丙醇混合物)。

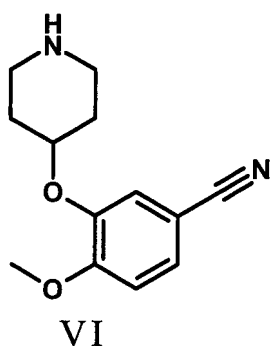
藉由包括將通式(V)化合物：



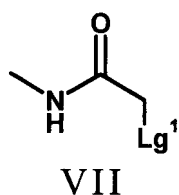
進行硝化作用之方法可製得通式(IV)化合物。

利用所熟知用以將芳香環進行硝化作用之方法，例如，如文中實例所述，藉由採用所熟知用於該等反應之條件，在硫酸存在下，以硝酸處理通式(V)化合物，可進行通式(V)化合物之硝化作用。

藉由包括將通式(VI)化合物：



與其中 Lg^1 為適宜的脫離基團之通式(VII)化合物：



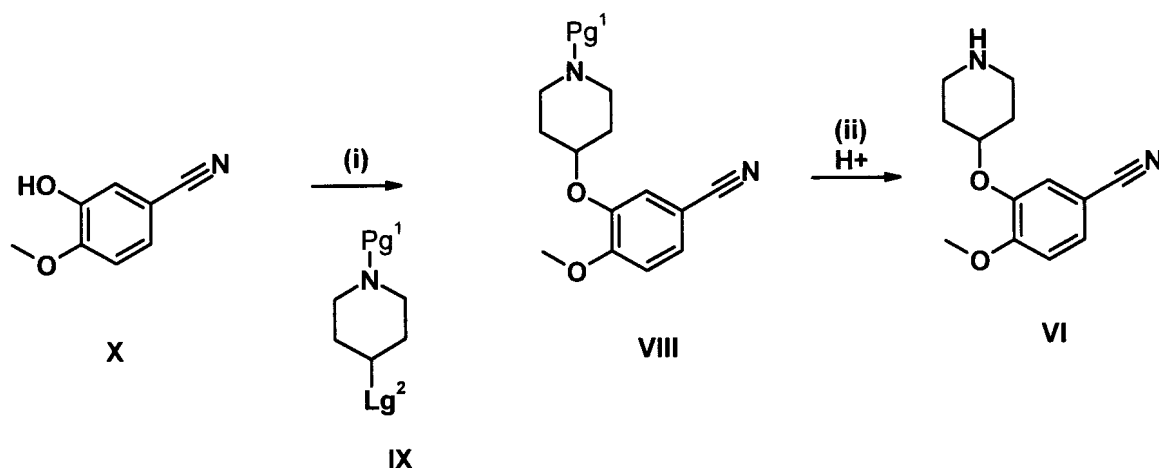
進行反應的方法，可製得通式(V)化合物。

由 Lg^1 表示之適當脫離基團包括例如鹵素，諸如氯。

該反應適宜在適宜鹼存在下進行，適宜的鹼為諸如碳酸鹽、有機胺或烷氧化物。特定之鹼包括(例如)碳酸鉀或三乙醇胺。

該反應通常在惰性溶劑(諸如乙腈或諸如乙醇之醇類)存在下進行。該反應適宜在高溫下，通常在溶劑之回流溫度下進行。

通式(VI)化合物可藉由例如反應圖1中所述製得：



反應圖 1

反應圖 1 注釋：

步驟(i)： Lg^2 為適當的脫離基團，例如鹵素、烷磺醯基氧基或芳基磺醯基氧基，例如氯、溴、甲磺醯基氧基、4-硝基苯磺醯基氧基或甲苯-4-磺醯基氧基。適宜的 Lg^2 為甲磺醯基氧基、4-硝基苯磺醯基氧基或甲苯-4-磺醯基氧基，例如 Lg^2 為甲磺醯基氧基。

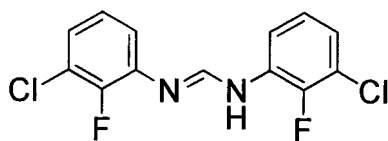
Pg^1 為適當的胺保護基團。此等基團是熟知的，且其係

例如闡述於眾多有關該主題一般文獻中其中之一，諸如 Theodora Green 之「Protective Groups in Organic Synthesis」(出版人：John Wiley & Sons)。胺基保護基團實例包括醯基(例如，諸如乙醯基之烷醯基)；烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或第三丁氧基羰基)；芳基甲氧基羰基(例如苯甲基氧基羰基)；或芳醯基(例如苯甲醯基)。—Pg¹ 之特定實例為第三丁氧基羰基。

該反應適宜在鹼(例如，諸如碳酸鉀之碳酸鹽)存在下進行。該反應通常係在適宜惰性溶劑(例如，諸如異丙醇之醇類)存在下進行。該反應適宜在高溫下進行，通常係在該溶劑之回流溫度下進行。

步驟(ii)：利用常用方法移除該保護基團Pg¹。例如，當Pg¹為第三丁氧基羰基時，可藉由適當的酸(諸如氫氟酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸)加以處理而移除。

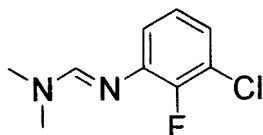
在另一個實施例中，藉由將通式(III)化合物與通式(XI)化合物：



XI

反應，而直接自通式(III)化合物製得化合物(I)。

通式(XI)化合物亦稱為N,N'-雙(3-氯-2-氟苯基)醯亞胺甲醯胺。在另一個實施例中，藉由將通式(III)化合物與通式(XII)化合物：



XII

反應，而直接自通式(III)化合物製得化合物(I)。

通式(XII)化合物稱為 N'-(3-氯-2-氟-苯基)-N,N-二甲基-甲脒。該等反應中任一個反應均適宜在酸性條件下進行。例如，該反應適宜在乙酸、丁二酸、富馬酸、或丙酸存在下進行。

該反應通常係在適宜溶劑存在下進行，適宜的溶劑為諸如醚(例如 2-甲基四氫呋喃)；或醇(例如乙醇或第三丁醇)。該反應適宜在例如約 70 至 105°C 之高溫下進行。在一些實施例中，該反應係在約 80°C 或 90°C 下進行。

藉由將 3-氯-2-氟苯胺與原甲酸三乙酯反應可製得通式(XI)化合物。該反應適宜在酸性條件下進行。例如，該反應適宜在乙酸存在下進行。

該反應通常係在適宜溶劑(諸如環己烷)存在下進行。該反應適宜在高溫下進行，例如約 40 至 60°C，宜為約 50°C。

因此，透由上述任一途徑可自通式(III)化合物製得化合物(I)。

根據本發明另一態樣，提供一種製備化合物(I)、或其醫藥上可接受鹽之方法，包括如下步驟：

2a) 在適當酸存在下，將通式(II)化合物與 3-氯-2-氟苯胺反應；且

1) 分離出化合物(I)。

用於步驟1至2之適當條件係如前文所定義。

在另一態樣中，上述方法可進一步包括如下步驟：

3a) 將如前文所定義之通式(III)化合物與N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛反應，產生如前文所定義之通式(II)化合物。

根據本發明另一態樣，提供一種製備化合物(I)、或其醫藥上可接受鹽之方法，包括如下步驟：

2b) 將如前文所定義之通式(III)化合物與如前文所定義之通式(XI)化合物反應；且

1) 分離出化合物(I)。

在另一態樣中，上述方法可進一步包括如下步驟：

3b) 將3-氯-2-氟苯胺與原甲酸三乙酯反應，產生通式(XI)化合物。

替代性地，在本發明另一態樣中，提供一種製備化合物(I)、或其醫藥上可接受鹽之方法，包括如下步驟：

2c) 將如前文所定義之通式(III)化合物與如前文所定義之通式(XII)化合物反應；且

1) 分離出化合物(I)。

上述方法可進一步包括如下步驟：

3c) 將3-氯-2-氟苯胺與N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛反應，產生通式(XII)化合物。

在另一態樣中，任一上述方法可進一步包括如下步驟：

4) 還原如前文所定義之通式(IV)化合物，產生如前文所定義之通式(III)化合物。

在另一態樣中，任一上述方法可進一步包括如下步驟：

5) 將如前文所定義之通式(V)化合物進行硝化作用，產生如前文所定義之通式(IV)化合物。

在另一態樣中，任一上述方法可進一步包括如下步驟：

6) 將如前文所定義之通式(VI)化合物與如前文所定義之通式(VII)化合物反應，產生如前文所定義之通式(V)化合物。

在另一態樣中，上述方法可進一步包括如下步驟：

7) 脫除通式(VIII)化合物之保護基團，產生如前文所定義之通式(VI)化合物。

在另一態樣中，任一上述方法可進一步包括如下步驟：

8) 將如前文所定義之通式(X)化合物與如前文所定義之通式(IX)化合物反應，產生如前文所定義之通式(VIII)化合物。

根據本發明另一態樣，提供一種製備化合物(I)、或其醫藥上可接受鹽之方法，包括如下步驟：

3a) 將如前文所定義之通式(III)化合物與N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛反應，產生如前文所定義之通式(II)化合物；

2a) 在適當酸存在下，將通式(II)化合物與3-氯-2-氟苯胺反應；且

1) 分離出化合物(I)。

用於步驟1至3之適宜條件為如前文所定義。

根據本發明另一態樣，提供一種製備化合物(I)、或其醫

藥上可接受鹽之方法，包括如下步驟：

4) 還原如前文所定義之通式(IV)化合物，產生如前文所定義之通式(III)化合物；

3a) 將通式(III)化合物與N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛反應，產生如前文所定義之通式(II)化合物；

2a) 在適當酸存在下，將通式(II)化合物與3-氯-2-氟苯胺反應；且

1) 分離出化合物(I)。

用於步驟1至4之適宜條件為如前文所定義。

根據本發明另一態樣，提供一種製備化合物(I)、或其醫藥上可接受鹽之方法，包括如下步驟：

5) 將如前文所定義之通式(V)化合物硝基化，產生如前文所定義之通式(IV)化合物；

4) 將通式(IV)化合物還原，產生如前文所定義之通式(III)化合物；

3a) 將通式(III)化合物與N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛反應，產生如前文所定義之通式(II)化合物；

2a) 在適當酸存在下，將通式(II)化合物與3-氯-2-氟苯胺反應；且

1) 分離出化合物(I)。

用於步驟1至5之適宜條件為如前文所定義。

根據本發明另一態樣，提供一種製備化合物(I)、或其醫藥上可接受鹽之方法，包括如下步驟：

6) 將如前文所定義之通式(VI)化合物與如前文所定義之通

式(VII)化合物反應，產生如前文所定義之通式(V)化合物；

5) 將通式(V)化合物進行硝化作用，產生如前文所定義之通式(IV)化合物；

4) 還原通式(IV)化合物，產生如前文所定義之通式(III)化合物；

3a) 將通式(III)化合物與N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛反應，產生如前文所定義之通式(II)化合物；

2a) 在適當酸存在下，將通式(II)化合物與3-氯-2-氟苯胺反應；且

1) 分離出化合物(I)。

用於步驟1至6之適宜條件為如前文所定義。

根據本發明另一態樣，提供一種製備化合物(I)、或其醫藥上可接受鹽之方法，包括如下步驟：

8) 將如前文所定義之通式(X)化合物與如前文所定義之通式(IX)化合物反應，產生如前文所定義之通式(VIII)化合物；

7) 脫除通式(VIII)化合物之保護基團，產生如前文所定義之通式(VI)化合物；

6) 將通式(VI)化合物與如前文所定義之通式(VII)化合物反應，產生如前文所定義之通式(V)化合物；

5) 將通式(V)化合物進行硝化作用，產生如前文所定義之通式(IV)化合物；

4) 將通式(IV)化合物還原，產生如前文所定義之通式(III)

化合物；

3a) 將通式(III)化合物與N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛反應，產生如前文所定義之通式(II)化合物；

2a) 在適當酸存在下，將通式(II)化合物與3-氯-2-氟苯胺反應；且

1) 分離出化合物(I)。

用於步驟1至8之適宜條件為如前文所定義。

任一上述方法中，步驟2a)及3a)可以如下步驟2b)及3b)置換：

2b) 將如前文所定義之通式(III)化合物與如前文所定義之通式(XI)或(XII)化合物反應；及/或

3b) 將3-氯-2-氟苯胺與原甲酸三乙酯反應，產生通式(XI)化合物。

在任一上述方法中，步驟2a)及3a)亦可以如下步驟2c)及3c)置換：

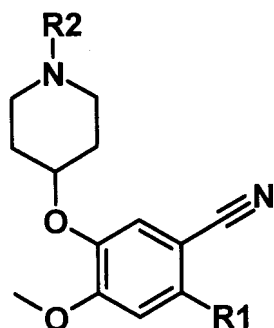
2c) 將如前文所定義之通式(III)化合物與如前文所定義之通式(XII)化合物反應；及/或

3c) 將3-氯-2-氟苯胺與N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛反應，產生通式(XII)化合物。

若需要，則可將化合物(I)轉化成醫藥上可接受之鹽。WO 2005/028469闡述化合物(I)之鹽之實例，諸如化合物(I)與諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、三氟乙酸、檸檬酸或馬來酸等無機酸或有機酸之酸加成鹽。一種特定之鹽為如實例中所述之化合物(I)之富馬酸氫鹽。

用於根據本發明方法中的某些中間體是新穎的，且形成本發明另一態樣。

本發明文中所提供之中間體或其鹽可具有如下結構：



XIII

其中：

R1為H、-NH₂、-NO₂、或 $\text{—N}=\text{CH—N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R2為H、N-甲基胺甲醯基甲基、或Pg¹，且

Pg¹為胺基保護基團；

其限制條件為：當R2為H或胺基保護基團時，R1為H。

因此，本發明另一態樣係提供選自通式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、及(VIII)化合物其中之任一種、或其鹽的化合物。本發明另一態樣係提供通式(XI)化合物、或其鹽。本發明另一態樣係提供通式(XII)化合物、或其鹽。

在一個實施例中，係提供其中Pg¹為第三丁氧基羰基之化合物，例如在通式(VIII)化合物中。

文中所述之化合物(包括通式(II)、(XI)及(XII)化合物)可具有幾何異構中心，且可呈E-及Z-異構體存在。應瞭解，本發明涵蓋所有該等幾何異構體及其混合物。在本發明一個實施例中，通式(II)化合物大體上係呈E-異構體存在。

在本發明另一實施例中，通式(II)化合物大體上係呈Z-異構體存在。在本發明一個實施例中，通式(XI)化合物大體上係呈E-異構體存在。在本發明另一實施例中，通式(XI)化合物大體上係呈Z-異構體存在。在本發明一個實施例中，通式(XII)化合物大體上係呈E-異構體存在。在本發明另一實施例中，通式(XII)化合物大體上係呈Z-異構體存在。

可使用呈游離鹼或呈適宜酸之形式的中間體。該等鹽包括醫藥上可接受的鹽及醫藥上不可接受的鹽。根據本發明方法中可適宜使用呈醫藥上不可接受的鹽的形式的中間體。例如，該等鹽可適用於分離或純化該等中間體。若要求，則該等中間體可以常用技術改質，以產生該化合物之醫藥上可接受的鹽。熟習此項技術者熟知該等技術，且其包括例如在醫藥上可接受之抗衡離子存在下的離子交換技術或使該化合物再沉澱。因此，應瞭解，本發明意欲涵蓋中間體及其鹽。

化合物(I)及其鹽(諸如富馬酸氫鹽)適宜以例如錠劑、膠囊或顆粒調配物之適宜醫藥組合物的形式以口服方式投與患者。

例如，化合物(I)富馬酸氫鹽利用下列賦形劑適宜調配成錠劑：

錠劑核心：

化合物(I)富馬酸氫鹽(例如A形式)；

乳糖；

微結晶纖維素；

克洛帕維酮(crospovidone)；

帕維酮(polyvidone(PVP))；及

硬脂酸鎂。

該錠劑核心可以諸如以HPMC為底質之膜包被物的膜-包被物包被，該包被物視需要可含有一或多種著色劑及/或光保護劑。

該等錠劑可利用常用方法及如實例中所述製得。

用於與一或多種賦形劑組合而製備出單一劑型的活性成分含量必需取決於計畫治療之宿主及特定投與方式而變化。例如，意欲經口投與人類之調配物通常含有例如0.5 mg至0.5 g(更適宜0.5至200 mg，例如，1至100 mg)之活性藥劑，其與適宜且常用含量之賦形劑複合，該賦形劑量占總組合物重量約5至約98重量%。

用於治療或預防目的之化合物(I)及其鹽(諸如富馬酸氫鹽)劑量大小當然將根據所熟知之醫藥物準則，根據病症之性質及嚴重程度、動物或患者之年齡及性別、及投與途徑而變化。在一個實施例中，用於治療諸如乳癌之癌症的化合物(I)之適宜劑量為每日兩次40、80、100、160、200或240 mg。

據信，化合物(I)所具有諸如抗-癌症特性之抗-增生特性係源自彼等之erbB家族受體酪胺酸激酶抑制劑活性，且特定言之，是混合的erbB2/EGF及/或erbB3/EGF特性。

因此，本發明化合物被認為適用於治療僅由或部份由

erbB受體酪胺酸激酶所介導之疾病或醫學病症。因此，本發明化合物被認為適用於藉由提供抗-增生作用而可治療牛皮癬、良性前列腺肥大(BPH)、動脈粥狀硬化及再狹窄症及/或癌症，特定言之，適用於治療erbB受體酪胺酸激酶敏感性癌症。該等良性或惡性腫瘤可發生於任何組織，且包括非實體腫瘤(諸如白血病、多發性骨髓瘤或淋巴瘤)；且亦包括實體腫瘤(例如膽管癌、骨癌、膀胱癌、腦/CNS癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、胃癌、及頭與頸癌、肝癌、肺癌、神經元癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、腎臟癌、皮膚癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌及陰道癌)。特定言之，化合物(I)被認為適用於治療乳癌。

化合物(I)及其鹽(諸如富馬酸氫鹽)可併用有效量芳香環轉化酶抑制劑(諸如，阿那曲唑(anastrozole))，用於治療雌激素及/或黃體激素為陽性的乳癌。該組合可特別適用於治療先前未接受過內分泌療法(諸如，例如選擇性雌激素受體調節劑，諸如他莫昔芬(tamoxifen)；芳香環轉化酶抑制劑，諸如阿那曲唑；或雌激素受體負調節劑)治療之患者。

化合物(I)及其鹽(諸如富馬酸氫鹽)亦可併與諸如紫杉醇(paclitaxel)或多烯紫杉醇(docetaxel)之紫杉烷(taxane)使用。該組合可適用於治療乳癌。例如，適用於治療低程度過度表現erbB2之乳癌。術語「低程度過度表現erbB2」係指腫瘤之Her2螢光原位雜交(fluorescent in-situ

hybridization)(FISH)呈陰性。

「低程度過度表現erbB2」之特定腫瘤為：

- (i)以免疫組織化學(IHC)測得為Her2+者；及/或
- (ii)以IHC測得為Her2++，而Her2螢光原位雜交(FISH)呈陰性者。

實例

藉由以下實例進一步闡述本發明，該等實例意欲闡述本發明一些實施例。該等實例無意於且不應視作限制本發明之範圍。應明瞭，可依不同於文中所特定闡述之方式實施本發明。鑒於文中教示，本發明許多修飾與變化是可能的，且因此該等修飾及變化是屬於本發明範圍內。

在實例中，除非另外指出，否則：

- (i)產率僅係用以闡述，且並非一定為可獲得之最大值；
- (ii)採用 Mettler DSC820e 儀器，藉由 DSC 分析測定熔點；精稱 1-2 mg 樣本，並於排氣式擠出機樣本盤中分析；以 10°C /分鐘之速度，從 25°C 加熱至 325°C；除非另外指出，否則文中之熔點係指由 DSC 測得之熔融放熱之起始溫度；
- (iii)利用直接暴露探針，於化學離子化(CI)模式下，採用 70 電子伏特之電子能，進行質譜分析；其中所指之離子化係藉由電子碰撞(EI)、快速原子轟擊(FAB)、或電噴霧(ESP)實現；產出 m/z 值；通常僅記錄說明源體質量之離子；且除非另外指出，否則所引用之質量離子為 $(M+H)^+$ ，其係指質子化之質量離子；關於 M^+ 係指因失去一個電子所

產生之質量離子；且 $(M-H)^-$ 係指因失去一個質子所產生之質量離子；

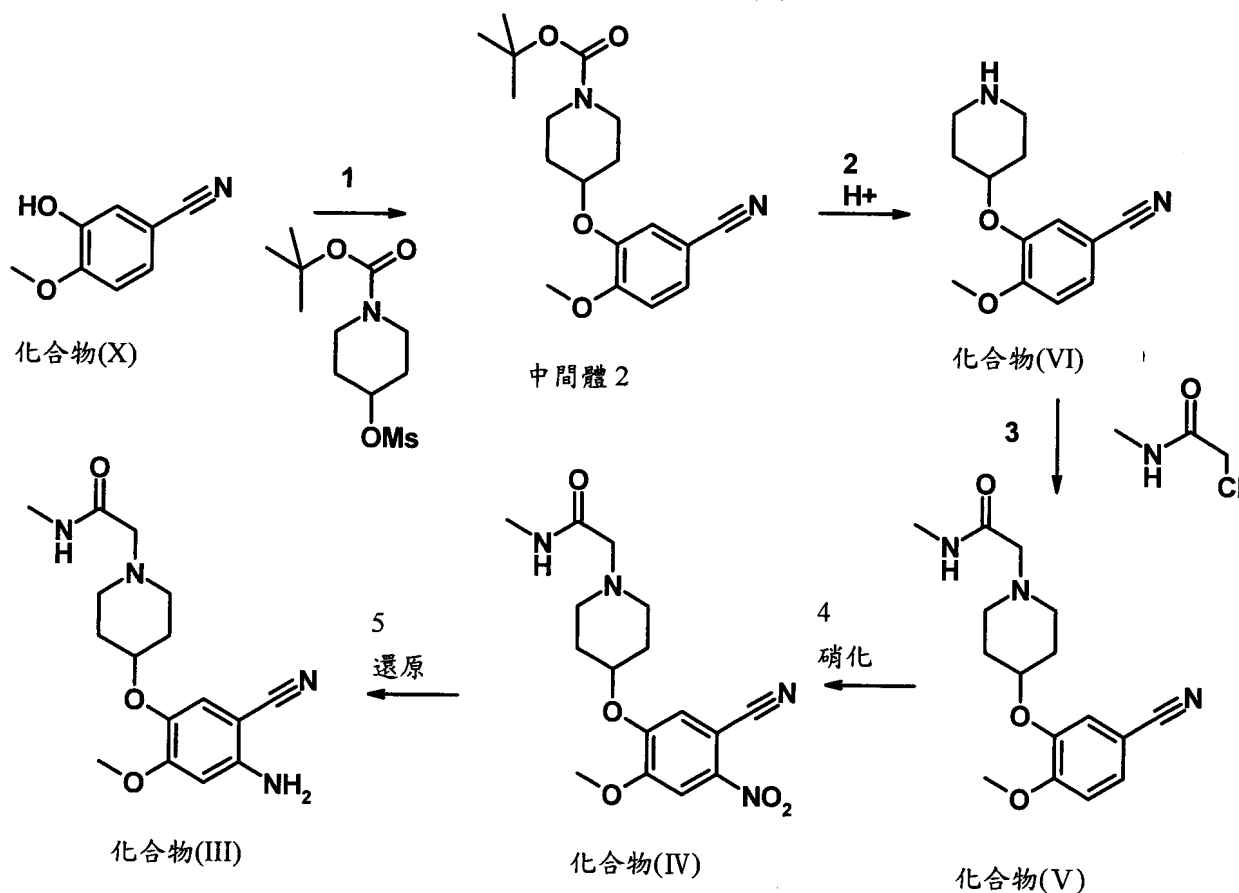
(iv) 當出示時，主要判斷質子之 NMR 數據係呈相對於作為內部標準之四甲基矽烷 (TMS) 的 δ 值之形式，單位為每百萬分之一 (ppm)，除非另外指出，否則係採用全氘化二甲基亞砜 ($DMSO-d_6$) 作為溶劑，於 500 MHz 下測定；使用以下縮寫：s，單峰；d 雙峰；t，三個峰；q，四個峰；m，多個峰；br，寬峰；

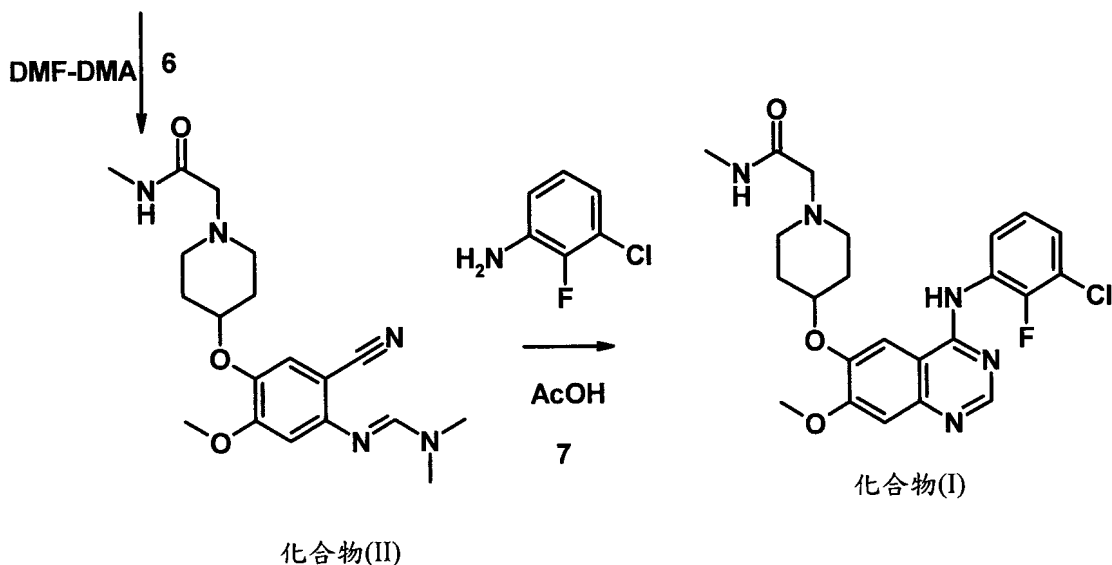
(v) 化學符號具有其通常之含意；使用 SI 單位及符號；

(vi) 溶劑比例係以體積：體積 (v/v) 形式表示；

實例 1：製備 4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-{[1-(N-甲基胺甲醯基甲基)哌啶-4-基]氧基}喹啉 (化合物 (I))

根據如下所示之反應圖製得化合物 (I)：





步驟1. 製備4-(5-氯基-2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體2)。將3-羥基-4-甲氧基苯甲腈(化合物(X)，6.00 g，39.62 mmol)、(4-甲烷磺醯基氧基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(16.6 g，59.44 mmol)(Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, 49(7), 822-829)、及碳酸鉀(6.71 g，47.55 mmol)懸浮於異丙醇(78.98 g)中，且在攪拌下，加熱回流該混合物。額外添加(4-甲烷磺醯基氧基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(2.08 g，7.43 mmol)，促使反應完成。隨後，藉由添加水(100.47 g)使混合物冷卻並終止反應。種下中間體2晶種，隨後冷卻至0℃，產生晶體產物，藉由過濾將其分離出。先用水(8.86 g)及異丙醇(6.97 g)混合物、及後用水(23.64 g)洗滌濾餅，隨後乾燥，以產生中間體2(10.75 g，產率80%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 1.48 (m, 2 H) 1.88 (m, 2 H) 3.13 (m, 2 H) 3.67 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.56 (tt, J=8.1, 3.8 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=1.9 Hz, 1 H)；質譜：m/z(M+H)⁺ 333.1。

步驟2. 製備 4-甲氧基-3-(哌啶-4-基氧基)苯甲腈(化合物(VI))。將中間體 2(39.31 g, 118.26 mmol)懸浮於乙醇(155.53 g)中，並加熱至 40℃。向該漿液緩慢添加 HCl(46.61 g, 573.04 mmol)。將混合物加熱至 60℃，並持續 3 小時。將反應混合物冷卻至 20℃，放入晶種開始進行結晶作用。於 0℃ 下，藉由過濾分離出所得固體，以乙醇(62.21 g)洗滌兩次，且隨後乾燥，以產生化合物(VI)氫氯酸鹽(29.84 g, 產率 77%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84 (m, 2 H) 2.09 (m, 2 H) 3.02 (ddd, J=12.7, 8.9, 3.4 Hz, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.63 (tt, J=7.7, 3.6 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.45 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 9.16 (br. s, 2 H)；質譜：m/z (M+H)⁺ 233.2。

步驟3. 製備 2-[4-(5-氰基-2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙醯胺(化合物(V))。將化合物(VI)(28.36 g, 95.82 mmol)、2-氯-N-甲基乙醯胺(12.37 g, 114.98 mmol)及碳酸鉀(33.11 g, 239.55 mmol)懸浮於乙腈(161.36 g)中。加熱回流反應混合物 3 小時。將反應混合物冷卻至 20℃，並添加水(386.26 g)。將反應物加熱至 75℃，並以蒸餾作用減少體積。在冷卻時，發生結晶。藉由過濾分離出所得固體，以水(77.25 g 及 128.75 g)洗滌兩次，且隨後乾燥，以產生化合物(V)(27.95 g, 產率 94%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.68 (m, 2 H) 1.91 (m, 2 H) 2.29 (m, 2 H) 2.61 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 2.67 (m, 2 H) 2.88 (s, 2 H) 3.83 (s,

3 H) 4.41 (tt, $J=8.3, 4.0$ Hz, 1 H) 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.40 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) 7.68 (q, $J=4.7$ Hz, 1 H); 質譜: m/z (M+H)⁺ 304.2。

步驟4. 製備 2-[4-(5-氟基-2-甲氧基-4-硝基苯氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙醯胺(化合物(IV))。將化合物(V)(8.78 g, 26.11 mmol)懸浮於乙酸(22.82 g, 364.87 mmol)中, 並將所得反應混合物冷卻至 5°C。向其添加硫酸(23.64 g, 234.95 mmol), 同時將反應物溫度維持在低於 30°C。向所得溶液添加硝酸(2.40 g, 26.63 mmol)。隨後將反應混合物加熱至 35°C, 並持續 3 小時。添加額外的硝酸(117 mg, 1.31 mmol)及硫酸(1.31 g, 13.1 mmol), 並在 35°C 下加熱反應混合物 30 分鐘。將溶液冷卻至 20°C, 並利用氨水(92.45 g, 1.36 mol)終止反應, 導致溫度增加至 50°C。向所得漿液添加丙腈(61.58 g, 1.12 mol)及水(19 g)。將反應混合物加熱至 80°C, 產生清澈溶液, 將該溶液靜置會產生兩層。移除下層。將反應混合物冷卻至 20°C, 產生濃稠漿液。藉由過濾分離出固體, 以丙腈(6.16 g, 112.0 mmol)洗滌, 並乾燥, 以產生化合物(IV)(7.44 g, 產率 82%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.72 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 2.35 (m, 2 H) 2.61 (d, $J=4.7$ Hz, 3 H) 2.66 (m, 2 H) 2.90 (s, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 4.73 (tt, $J=8.4, 4.0$ Hz, 1 H) 7.71 (q, $J=4.7$ Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H)。質譜: m/z (M+H)⁺ 349.2。

步驟5. 製備 2-[4-(4-胺基-5-氟基-2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-

基]-N-甲基乙醯胺(化合物(III))。將化合物(IV)(7.42 g, 19.38 mmol)懸浮於水(44.52 g)及甲醇(5.35 g)中。向其添加二硫亞磺酸鈉(11.91 g, 58.15 mmol)，並將反應混合物加熱至60℃。向該反應混合物添加氫氯酸(46.98 g, 463.89 mmol)，產生溶液，使其保持處於60℃下3小時。隨後讓反應混合物冷卻至20℃。添加氫氧化鈉水溶液(15.51 g, 182.2 mmol)，且隨後添加2-甲基四氫呋喃(58.0 g)。將反應混合物加熱至60℃，混合物靜置會產生兩層，丟棄下層水溶液層。藉由真空蒸餾做用使反應混合物體積減少，並添加甲基第三丁基醚(18.54 g)，產生漿液，將其冷卻至10℃，且隨後藉由過濾收集固體。以2-甲基四氫呋喃(5.8 g)洗滌固體，並乾燥，產生化合物(III)(5.4 g，產率78%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.62 (m, 2 H) 1.82 (m, 2 H) 2.20 (m, 2 H) 2.60 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 2.65 (m, 2 H) 2.86 (s, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.00 (tt, J=8.3, 4.0 Hz, 1 H) 5.66 (br. s, 2 H) 6.39 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.65 (q, J=4.7 Hz, 1 H)。質譜：m/z (M+H)⁺ 319.2。

步驟6. 製備製備2-[4-(5-氟基-4-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺基}-2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙醯胺(化合物(II))。將化合物(III)(18.21 g, 52.05 mmol)懸浮於2-甲基四氫呋喃(99.62 g)中。向其添加乙酸(162.79 mg)、及N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(DMA)(8.63 g, 70.27 mmol)，隨後將所得反應混合物加熱至76℃，並保持16小時。向反應混合物添加額外N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(639.41 mg，

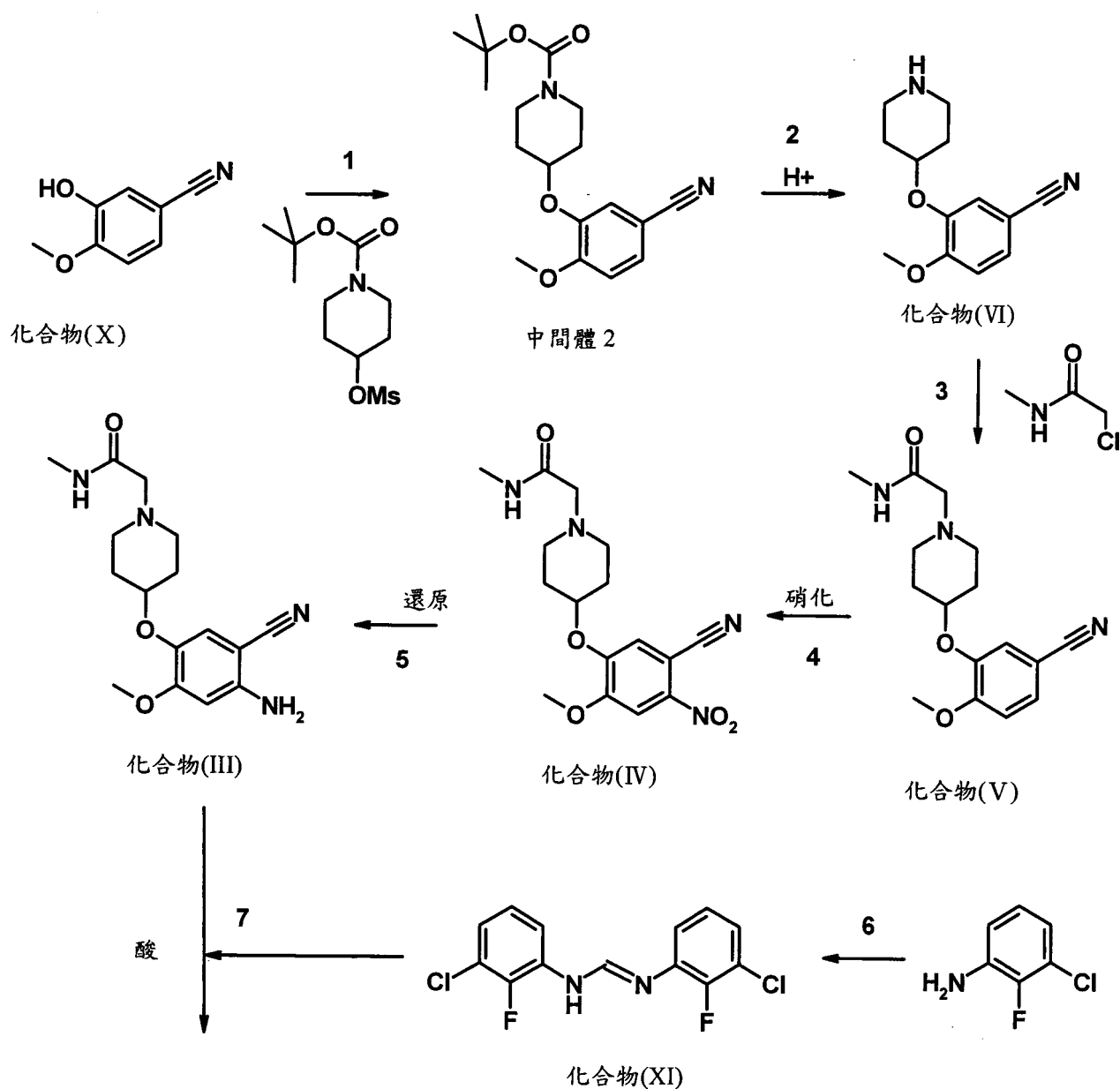
5.20 mmol)，以確保反應完全。將反應混合物冷卻至 30 °C，在此期間會發生結晶作用。藉由過濾分離出所得固體，以 2-甲基四氫呋喃(14.23 g)洗滌，並乾燥，產生化合物(II)(19.53 g，產率 97%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65 (m, 2 H) 1.86 (m, 2 H) 2.24 (m, 2 H) 2.60 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 2.66 (m, 2 H) 2.87 (s, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.19 (tt, J=8.2, 3.8 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.67 (q, J=4.7 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H)；質譜：m/z (M+H)⁺ 374.2。

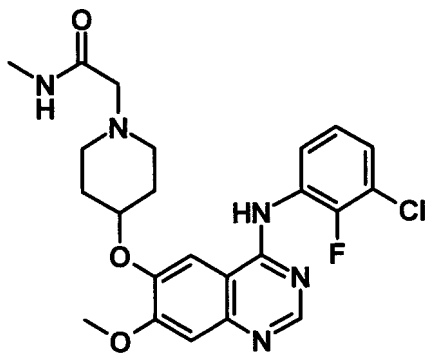
步驟 7. 製備化合物(I)。將 2-[4-(5-氯基-4-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺基}-2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙醯胺(化合物(II)，7.00 g，17.71 mmol)懸浮於甲氧基苯(35.8 g)中。添加乙酸(16.6 g)，並向所得溶液添加 3-氯-2-氟苯胺(2.71 g，18.07 mmol)。於 90 °C 下加熱反應混合物 20 小時，且隨後冷卻至 20 °C。向反應混合物添加水(37.04 g)，並丟棄有機層。向所得水性混合物添加異丙醇(39.00 g)，隨後添加氨水(20.79 g，25%)。將反應混合物加熱至 30 °C，並種下誘發結晶之化合物(I)晶種。隨後將反應物冷卻至 0 °C，並藉由過濾分離出產物。以水(7.28 g)及異丙醇(4.68 g)混合物洗滌濾餅兩次，隨後乾燥，產生化合物(I)(5.65 g，55%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.79 (m, 2 H) 2.04 (m, 2 H) 2.38 (m, 2 H) 2.62 (d, J=4.5 Hz, 3 H) 2.74 (m, 2 H) 2.94 (s, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.56 (tt, J=8.1, 3.8 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.28 (m, 1 H) 7.50 (m, 2 H) 7.73

(q, $J=4.5$ Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.56(br.s, 1 H); 質譜: $m/z(M+H)^+$ 474.2、476.2。

實例 2: 製備 4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-{[1-(N-甲
基胺甲醯基甲基)哌啶-4-基]氧基}喹啉(化合物(I))。

根據如下所示之反應圖製得化合物(I):





化合物(I)

步驟1、2、3及4如實例1中所示。

步驟5(候補1)。製備化合物(III)。將2-[4-(5-氟基-2-甲氧基-4-硝基苯氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙醯胺(化合物(IV)，15.00 g，42.50 mmol)懸浮於水(90.00 g)及甲醇(59.38 g)中。向其添加二硫亞磺酸鈉(30.47 g，148.75 mmol)及水(90.00 g)，將所得反應混合物加熱至30℃，並保持2小時。向反應混合物添加氫氯酸(27.98 g，276.25 mmol)，產生溶液，將其保持處於60℃下2小時。添加氫氧化鈉水溶液(30.60 g，382.49 mmol)，且隨後慢慢添加洗滌水(30.00 g)。將反應混合物冷卻至25℃，產生漿液，藉由過濾收集固態物。以水(30.00 g)洗滌固體，並乾燥，產生化合物(III)(13.50 g，產率82%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.62 (m, 2 H) 1.82 (m, 2 H) 2.20 (m, 2 H) 2.60 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 2.65 (m, 2 H) 2.86 (s, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.00 (tt, J=8.3, 4.0 Hz, 1 H) 5.66 (br. s, 2 H) 6.39 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.65 (q, J=4.7 Hz, 1 H)。質譜：m/z (M+H)⁺ 319.2。

步驟5(候補2)。製備化合物(III)。將化合物(IV)(8.00

g, 22.67 mmol)及碳載1%鉑+2%鈳催化劑(1.23 g, 0.023 mmol)懸浮於乙腈(94.00 g)中。於3 Bar G壓力下, 及於35 °C之溫度下, 使反應混合物進行氫化作用3小時。一旦完成反應, 過濾反應混合物, 以移除催化劑, 並以乙腈(31.33 g)洗滌。藉由真空蒸餾作用使反應混合物體積減少, 以產生漿液, 將該漿液冷卻至0°C, 且隨後藉由過濾收集固體。以乙腈(12.53 g)洗滌固體, 並乾燥, 產生化合物(III)(5.88 g, 78%產率); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.62 (m, 2 H) 1.82 (m, 2 H) 2.20 (m, 2 H) 2.60 (d, $J=4.7$ Hz, 3 H) 2.65 (m, 2 H) 2.86 (s, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.00 (tt, $J=8.3, 4.0$ Hz, 1 H) 5.66 (br. s, 2 H) 6.39 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.65 (q, $J=4.7$ Hz, 1 H)。質譜: m/z ($M+H$) $^+$ 319.2。

步驟6. 製備N,N'-雙(3-氯-2-氟苯基)醯亞胺甲醯胺(化合物(XI))。將3-氯-2-氟苯胺(51.21 g, 341.22 mmol)懸浮於環己烷(87.07 g)中。向其添加原甲酸三乙酯(22.28 g, 150.32 mmol)及乙酸(0.94 g, 15.03 mmol)。在攪拌下, 將所得反應混合物加熱至48°C達12小時。隨後, 將反應混合物冷卻至20°C超過12小時, 並藉由過濾分離出固體產物。以環己烷(26.12 g)洗滌濾餅, 並於40°C下, 在真空中乾燥, 產生化合物(XI)白色晶體產物(33.95 g, 產率93%); ^1H NMR譜(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.14 (t, 2 H) 7.22 (m, 2 H) 8.14 (s, 1 H) 9.98 (s, 1 H); 質譜(由GC-MS EI測得): m/z (M^+) 300.0。

步驟7(候補1)：製備化合物(I)。將2-[4-(4-胺基-5-氟基-2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙醯胺(化合物(III))(10 g, 29.84 mmol)及N,N'-雙(3-氟-2-氟苯基)醯亞胺甲醯胺(化合物(XI))(11.46 g, 37.3 mmol)懸浮於2-甲基四氫呋喃(30.4 ml)中，並加熱至80℃。向該黃色懸浮液添加乙酸(7.6 ml, 127.33 mmol)，並將所得溶液加熱至92℃達6小時。添加2-甲基四氫呋喃(66.5 ml)及水(28.5 ml)，並使混合物冷卻至55℃，隨後添加50%重量比之氫氧化鈉(7 ml, 131.29 mmol)，此導致溫度上升至63℃。使溫度進一步升高至69℃，且在靜置後，丟棄水溶液相。以水(3×20 ml)洗滌有機相，且均在靜置後丟棄各水溶液相。添加2-甲基四氫呋喃(100 ml, 997 mmol)，並藉由蒸餾作用使體積減少。添加晶種，誘發結晶作用，並使所得混合物冷卻至15℃。首先在所述實驗之自發性結晶作用之後獲得晶型。藉由過濾分離出所得固體，以2-甲基四氫呋喃(19 ml)洗滌兩次，並在40℃下，於真空中乾燥，產生化合物(I)白色固體(12.14 g, 95%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 (d, J=6Hz, 1.3H), 1.26-1.36 (m, 0.4H), 1.75-1.97 (m, 3.3H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.64 (d, J=4.7Hz, 3H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.52-3.59 (m, 0.4H), 3.72-3.87 (m, 0.86H), 3.95 (s, 3H), 4.53-4.63 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (dt J=1Hz J=8Hz, 1H), 7.51 (dt J=7.4Hz, J=18Hz, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)。質譜：m/z(M+H)⁺ 474.0。以上

NMR數據包括以0.43莫耳當量存在之2-甲基四氫呋喃溶劑的信號。屬於該溶劑的信號位於 δ ppm位移為1.12, 1.26-1.36, 3.52-3.59及3.72-3.87 ppm處。位於1.75-1.93之峰簇包含溶劑及母化合物之信號。該化合物之XRPD顯示於圖2。

步驟7(候補2)。製備化合物(I)。將化合物(III)(15 g, 44.76 mmol)及化合物(XI)(17.19 g, 55.95 mmol)懸浮於2-甲基四氫呋喃(45.6 ml)中，並加熱至83℃。向該黃色懸浮液添加乙酸(11.4 ml, 190.99 mmol)，並使所得溶液加熱至92℃達3½小時。添加2-甲基四氫呋喃(105 ml)及水(50 ml)，並將混合物冷卻至49℃，隨後添加50%重量比氫氧化鈉(10.74 ml, 201.4 mmol)，導致溫度上升至62℃。溫度維持在62℃，且在靜置後丟棄水溶液相。以水(3×30 ml)洗滌有機相，且均在靜置後丟棄各水溶液相。將混合物冷卻至15℃，並添加晶種誘發結晶作用。晶型開始在所述實驗之自發性結晶後獲得。藉由過濾分離出所得固體，以2-甲基四氫呋喃(21 ml)洗滌兩次，並在40℃下，於真空中乾燥，產生化合物(I)白色固體(20.12 g, 95%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.75-1.86 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.64 (d, J=4.7Hz, 3H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.53-4.63 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (dt J=1Hz J=8Hz, 1H), 7.51 (dt J=7.4Hz, J=18Hz, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)。質譜：m/z (M+H)⁺ 474.0。該化合物之XRPD

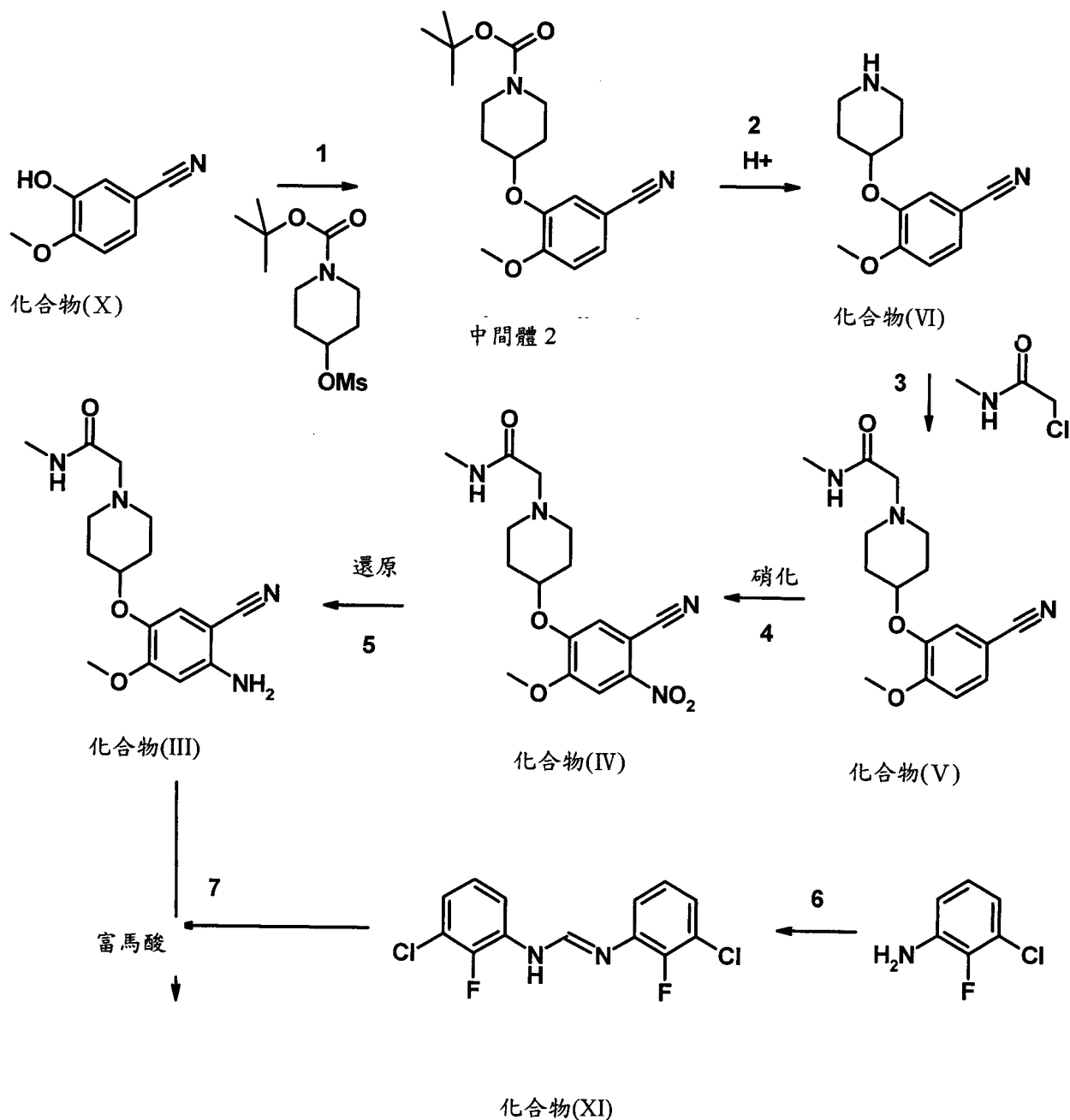
示於圖3。

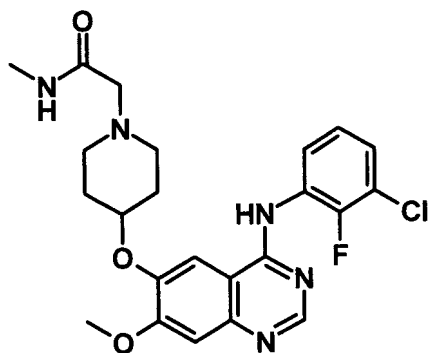
步驟7(候補3)。製備化合物(I)。將化合物(III)(15.1 g, 45.06 mmol)及化合物(XI)(17.31 g, 56.32 mmol)懸浮於2-甲基四氫呋喃(46 ml)中，並加熱至80℃。向該黃色懸浮液添加乙酸(12 ml, 458 mmol)，並將所得溶液加熱至92℃達7小時。添加2-甲基四氫呋喃(100 ml)及水(43 ml)，並使混合物冷卻至59℃，隨後添加50%重量比氫氧化鈉(11 ml, 207 mmol)，此導致溫度上升至71.5℃。將溫度調整至69℃，並在靜置後丟棄水溶液相。以水(2×43 ml)洗滌有機相，且均在靜置後丟棄各水溶液相。藉由於大氣壓下之蒸餾作用移除2-甲基四氫呋喃(72 ml)，並添加異丙醇(72 ml)取代之。藉由於大氣壓下之蒸餾作用再次移除72 ml溶劑，並以異丙醇(72 ml)取代之。添加晶種，誘發結晶作用，且將所得混合物冷卻至15℃。藉由過濾分離出固體，以異丙醇(32 ml)洗滌兩次，並於40℃下，真空中乾燥，產生化合物(I)白色固體(20.86 g, 87%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm 1.04 (d, J=6Hz, 6H), 1.75-1.88 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.64 (d, J=4.7Hz, 3H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.34 (d, J =4.2Hz, 1H), 4.53-4.63 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (dt J=1Hz J=8Hz, 1H), 7.51 (dt J=7Hz, J=18Hz, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)。質譜：m/z (M+H)⁺ 474.0。該NMR數據包括所存在1莫耳當量異丙醇的信號。該化合物之XRPD示於圖

4。

實例 3：製備 4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-{[1-(N-甲基胺甲醯基甲基)哌啶-4-基]氧基}喹啉 二-[(2E)-丁-2-烯二酸酯](化合物(I)富馬酸氫鹽)。

根據以下所示之反應圖製得化合物(I)富馬酸氫鹽：





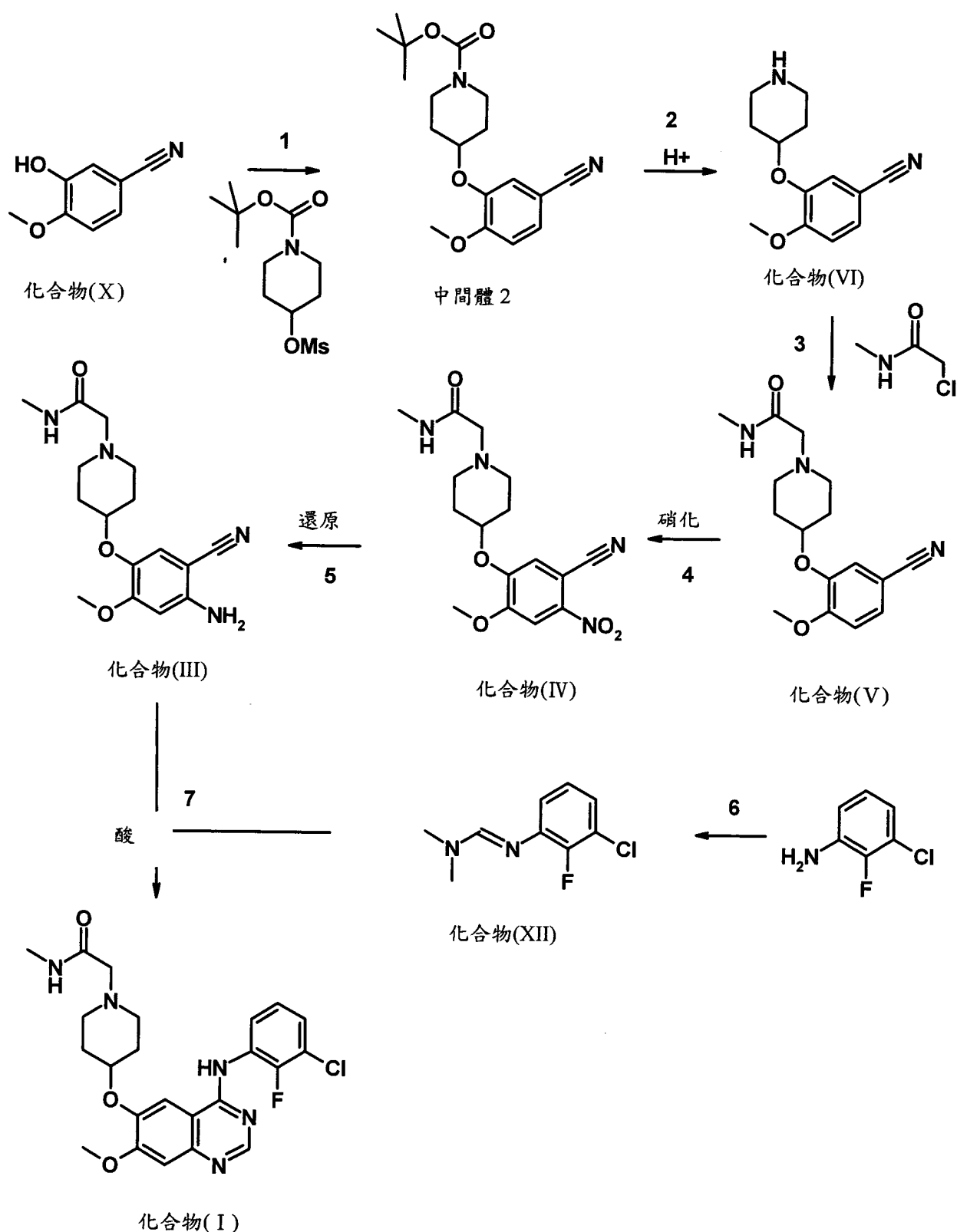
化合物(I)富馬酸氫鹽

如實例2中所示進行步驟1、2、3、4、5及6。

步驟7.製備化合物(I)富馬酸氫鹽。將化合物(III)(17.90 mmol)及N,N'-雙(3-氯-2-氟苯基)醯亞胺甲醯胺(化合物(XI))(7.04 g, 23.27 mmol)懸浮於第三丁醇(88.95 g)中。向該懸浮液添加富馬酸(10.39 g, 89.52 mmol)，並在攪拌下，將混合物加熱至80℃達2.5小時。添加水(11.40 g, 632.80 mmol)，並使反應繼續進行21.5小時。使反應物冷卻至20℃超過12小時，在此期間會發生結晶作用。藉由過濾分離出所得固體，並以水(1.00)及第三丁醇(7.80 g)混合物洗滌，隨後以水(0.50 g)及第三丁醇(7.30 g)混合物洗滌。於40℃下，在真空中乾燥固體，產生化合物(I)富馬酸氫鹽(8.17 g, 61.40%)芥子樣黃色粉末；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.83 (m, 2 H, 寬峰) 2.07 (m, 2 H, 寬峰) 2.64 (d, J=5.0 Hz, 3 H) 2.80 (m, 2 H, 寬峰) 3.03 (s, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 4.58 (m, 1 H) 6.63 (s, 4 H) 7.22 (s, 1 H) 7.29 (td, J=8.5, 1.0 Hz, 1 H) 7.51 (m, 2 H) 7.82 (m, 2 H) 8.37 (s, 1 H)；質譜：m/z (M+H)⁺ 474.0。

實例4：製備4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-{[1-(N-甲基胺甲醯基甲基)哌啶-4-基]氧基}喹啉(化合物(I))。

根據如下所示之反應圖製得化合物(I)：



如實例2中所示進行步驟1、2、3、4及5。

步驟6。製備 N'-(3-氯-2-氟-苯基)-N,N-二甲基-甲脒(化合

物(XII))。將3-氯-2-氟苯胺(5.30 g, 35.29 mmol)溶解於2-甲基四氫呋喃(52.94 g)中。向其添加N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(6.07 g, 49.41 mmol)及乙酸(0.11 g, 1.76 mmol)。在攪拌下，所得反應混合物加熱至76°C達3小時。隨後，在40°C下，於真空中移除溶劑，產生化合物(XII)黃色油(6.60 g, 產率93%)；¹H NMR譜(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.74 (s, 0.29H), 2.89 (s, 0.31H), 2.94 (s, 2.75H), 3.03 (s, 2.66H), 3.34 (br s, 0.70H), 5.48 (s, 0.06H) 6.91-7.10 (m, 3H), 7.79 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H)。以上NMR數據包括以0.06莫耳當量存在之N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛的信號。屬於N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛之信號位於3.75, 及6.90-6.95 δ ppm處。δ ppm 3.35處之信號係由於殘留水。質譜(由LCMS EI測得)：m/z (M+H)⁺ 201.2。

步驟7：製備化合物(I)。將2-[4-(4-胺基-5-氟基-2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙醯胺(化合物(III))(0.50 g, 1.45 mmol)及N'-(3-氯-2-氟-苯基)-N,N-二甲基-甲脒(化合物(XII))(0.32 g, 1.52 mmol)懸浮於甲氧基苯(3.1 ml)中。向該黃色懸浮液添加乙酸(1.52 ml, 25.51 mmol)，並將所得溶液加熱至90°C達14小時。將反應混合物冷卻至20°C，並添加水(2.58 mL)。移除有機層，並以甲氧基苯(1.4 mL)洗滌水溶液層。向水溶液層添加乙醇(2.45 mL)及氨水(1.94 ml, 25.55 mmol)。使所得溶液加熱至90°C，因蒸發會導致損失一些乙醇。將溶液冷卻至40°C。添加晶種，誘發結晶做用，並將所得混合物冷卻至20°C。藉由過濾分離

出固體，產生化合物(I)白色固體(0.61 g，產率73%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.75-1.87 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.64 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.35 (s, 5.4H), 3.75 (s, 1.3H), 3.95 (s, 3H), 4.58 (hept., J=4.0Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 1.3H), 7.23 (s, 1.8H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.45-7.58 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)。以上NMR數據包括以0.40 mol當量存在之甲氧基苯溶劑的信號。屬於該溶劑之信號位於3.75、及6.90-6.95之δ ppm位移處。位於7.26-7.34之峰簇包含溶劑及母化合物之信號。位於δ ppm 3.35處之信號係由於殘留水。質譜：m/z (M+H)⁺ 474.0、476.0。

實例5：製備富馬酸氫鹽A形式-2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙醯胺二-[(2E)-丁-2-烯二酸酯]A形式。將含富馬酸(2.7 g, 23.22 mmol)之甲醇(95 ml)溶液添加至2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙醯胺(化合物(I))(5.62 g, 89% w/w, 10.55 mmol)及異丙醇(100 ml)混合物中，同時溫度維持在>65℃。澄清前加熱回流混合物1小時。將反應混合物冷卻至30℃超過90分鐘，並保持在該溫度下30分鐘，以開始結晶做用。將反應物冷卻至0℃超過2小時，並保持1小時，隨後藉由過濾分離。以冷的異丙醇(2×10 ml)洗滌濾餅兩次，並在50℃下，於真空中乾燥，產生標題化合物白色固體(5.84 g，

78%); ^1H NMR 譜 : (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (寬的四峰, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)。

實例 6：製備化合物(I)富馬酸氫鹽 A 形式：2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙醯胺 二-[(2E)-丁-2-烯二酸酯]A 形式。將含富馬酸(1.4 kg, 12.1 mol)之甲醇(26.6 kg)溶液添加至 2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙醯胺(2.93 kg, 84.8% w/w, 5.24 mol)及異丙醇(39 kg)混合物中，同時維持溫度 $>65^\circ\text{C}$ 。慢慢添加洗滌甲醇(3.6 kg)。澄清前，加熱回流該混合物 1 小時，隨後，慢慢添加洗滌之甲醇(7 kg)。於大氣壓下蒸餾反應混合物，移除 47 kg 餾出物。添加異丙醇(15.8 kg)，並蒸餾反應混合物，以移除 15.6 kg 餾出物。在蒸餾期間會發生結晶作用。添加異丙醇(21 kg)，並經過 8 小時使反應物冷卻至 0°C 達 1 小時，隨後藉由過濾加以分離。以冷的 50:50 之異丙醇: MeOH(4 kg)及隨後之冷的異丙醇(4 kg)洗滌濾餅，並在 50°C 下，於真空中乾燥，產生標題化合物白色固體(3.64 kg, 98%); ^1H NMR 譜 : (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (寬的四峰,

1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)。

實例 7：製備化合物(I)富馬酸氫鹽 A 形式：2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙醯胺 二-[(2E)-丁-2-烯二酸酯]A 形式。將 2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙醯胺(化合物(I))(60.19 g, 88% w/w, 111.8 mmol)溶解於乙酸乙酯(1550 ml)中。藉由過濾作用使溶液澄清，並以乙酸乙酯(53 ml)洗滌濾膜。將溶液冷卻至 40°C。隨後經過 1 小時添加含富馬酸(26.60 g, 257.0 mmol)之異丙醇(408 ml)使溶液澄清。隨後以異丙醇(37 ml)洗滌用於使富馬酸溶液澄清之濾膜。於 40°C 下靜置 1 小時後，使反應物冷卻至 20°C 超過 1 小時。使反應混合物靜置 13.5 小時，隨後藉由過濾分離產物。以乙酸乙酯(82 ml)：異丙醇(24 ml)兩次洗滌濾餅，隨後於 40°C 下，在真空中乾燥，產生標題化合物白色固體(72.32 g, 90%)；¹H NMR 譜：(DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (寬的四峰, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)。

實例 8：製備化合物(I)富馬酸氫鹽 A 形式：2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙醯胺 二-[(2E)-丁-2-烯二酸酯]A 形式。將 2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌

啉-1-基]-N-甲基乙醯胺(化合物(I))(2.75 g, 假定為100% w/w, 5.80 mmol)溶解於乙酸乙酯(94 ml)及異丙醇(14 ml)中。蒸餾該溶液, 如此可收集25.2 ml餾出物。將溶液冷卻至40°C。隨後, 於1小時時間中添加溶於異丙醇(21 ml)之富馬酸(1.38 g, 11.90 mmol)澄清溶液。添加化合物(I)富馬酸氫鹽A形式晶種(3.7 mg, 5.3 μmol)。隨後, 以異丙醇(2 ml)洗滌用於使富馬酸溶液澄清之濾膜。在40°C下靜置1小時後, 將反應物冷卻至20°C超過2小時。使反應混合物靜置15小時, 隨後藉由過濾分離出產物。以乙酸乙酯(4.3 ml): 異丙醇(1.2 ml)洗滌濾餅兩次, 隨後於40°C下, 在真空中乾燥, 產生標題化合物白色固體(72.32 g, 90%); ¹H NMR譜: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (寬的四峰, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)。

實例9: 製備化合物(I)富馬酸氫鹽A形式: 2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啉-1-基]-N-甲基乙醯胺 二-[(2E)-丁-2-烯二酸酯]A形式。將2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啉-1-基]-N-甲基乙醯胺(化合物(I))(1 g, 1.86 mmol)及富馬酸(0.44 g, 3.81 mmol)懸浮於水(4.4 g)中, 並加熱至85°C。以1°C/分鐘之速率, 使反應混合物冷卻至60°C, 且當溫度為77°C時, 添加化合物(I)A形式晶種。藉由過濾分

離出所得固體，以丙酮洗滌兩次(每次洗滌0.70 g)，並於40℃下，在真空中乾燥，產生標題化合物(0.89 g，產率68%)，¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84 (m, 2 H) 2.08 (m, 2 H) 2.55 (m, 2 H) 2.63 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 2.86 (m, 2 H) 3.12 (s, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.59 (tt, J=7.8, 3.7 Hz, 1 H) 6.62 (s, 4 H) 7.21 (s, 1 H) 7.27(td, J=8.1, 1.3 Hz, 1 H) 7.49 (m, 2 H) 7.86 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 9.63(寬的單峰, 1 H)。

化合物(I)富馬酸氫鹽A形式為自由流動之粉末。化合物(I)富馬酸氫鹽之X-射線粉末繞射圖(圖1)顯示該物質為晶體。利用配備閃爍物檢測器之Siemens D5000粉末X-射線繞射儀進行X-射線粉末繞射分析；X-射線源為Cu K_α，其所產生之波長為1.54 Å；以每秒鐘增加0.02°之2-θ為增量，在2-θ為2-40°之範圍內採集數據，並歸類於由下表所定義之類別中：

%相對密度*	定義
25-100	vs(非常硬)
10-25	s(硬)
3-10	m(中等)
1-3	w(弱)

*相對密度係獲自利用固定狹縫所測得之繞射圖。

熟習X-射線粉末繞射術者咸瞭解，峰之相對密度會受(例如)尺寸大於30微米之晶粒及可影響樣本分析之非單一化態樣比例的影響。熟習此項技術者亦咸瞭解，反射位置會受樣本在繞射儀中所處之精確高度、及繞射儀之零刻度

之影響。樣本之表面平整度亦會產生小影響。因此，所示繞射圖樣數據並非為絕對值(參見 Jenkins, R & Snyder, R.L. 「Introduction to X-Ray Powder Diffractometry」 John Wiley & Sons, 1996, for further information)。

實例 10：化合物(I)富馬酸氫鹽錠劑調配物。將粉末化的成分添加至混合機中，並經混合而產生均勻分布之藥品物質。製備黏合劑溶液，並將其添加至粉末中，並進一步攪拌，直至形成適宜之濕團塊。將濕團塊通過篩選機，並將所得顆粒乾燥至適宜水分含量。使經乾燥顆粒通過適宜尺寸之篩選機，並與硬脂酸鎂摻合，隨後採用常用打錠設備壓錠成錠劑核心。採用常用帶孔鼓塗布機(perforated drum coater)，以膜包被組分之水性懸浮液包被該等經壓錠之核心。

下表 1 闡述以上述製法製得之含化合物(I)富馬酸氫鹽 A 形式之被膜錠劑，其相當於 2.5、10、40 及 100 mg 之化合物(I)：

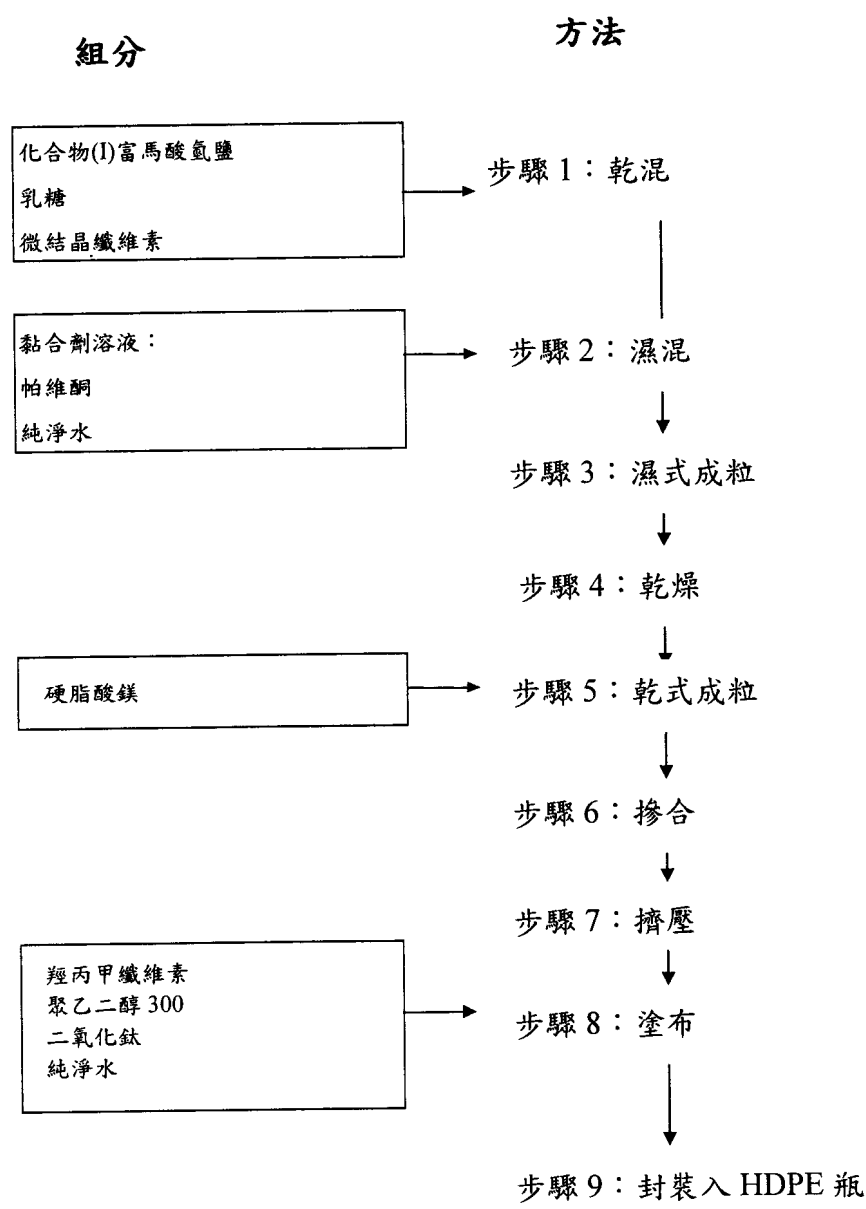
表 1

錠劑強度 ¹	2.5 mg	10 mg	40 mg	100 mg
成分	g/批次	g/批次	g/批次	g/批次
錠劑核心				
化合物(I)富馬酸氫鹽A形式 ²	37.25	149.0	448.1	448.1
乳糖(450 篩目)	782.75	671.0	371.9	371.9
微結晶纖維素(PH101)	100.0	100.0	100.0	100.0
克洛帕維酮	50.0	50.0	50.0	50.0
帕維酮	20.0	20.0	20.0	20.0
硬脂酸鎂	10.0	10.0	10.0	10.0

錠劑強度 ¹	2.5 mg	10 mg	40 mg	100 mg
成分	g/批次	g/批次	g/批次	g/批次
核心錠劑重量	100 mg	100 mg	133 mg	333 mg
錠劑包被物				
Opadry White (03B28460)	23.0	23.0	23.3	23.0
羥丙甲纖維素 ³	15.0	15.0	15.0	15.0
二氧化鈦 ³	5.0	5.0	5.3	5.0
聚乙二醇300 ³	3.0	3.0	3.0	3.0
純淨水 ⁴	177.0	177.0	176.7	177.0
標稱經包被錠劑之重量	102.1 mg	102.1 mg	136.1 mg	140.6 mg

1. 錠劑強度係指存在於錠劑中化合物(I)游離鹼之當量數。
2. 化合物(I)富馬酸氫鹽在調配前係經微粒化，以產生平均粒徑小於約 5 μm 的顆粒。
3. 羥丙甲纖維素、聚乙二醇300及二氧化鈦係包括在如由 Colorcon所提供之 Opadry White(03B28460)內。
4. 於膜-包被期間，純水係作為溶劑/載體流體，並在包被製程期間被移除。

一種用於製備錠劑之適宜製造方法如下：



熟習此項技術者瞭解，文中所述化合物係以游離、非鹽形式或以鹽形式存在，且術語「化合物」之用途涵蓋該化合物之游離形式、及該化合物鹽。

熟習此項技術者咸瞭解，為任一及所有目的，特定言之為提供文字闡述，文中所揭示所有範圍亦涵蓋任一及所有可能之子範圍及其組合、以及組成該範圍之各數值，特定言之整數。任一所列範圍很容易視作已充分闡述並能夠使

同一範圍分解成至少兩份、三份、四份、五份、十份等。作為一個非限制性實例，文中所述之各範圍可很容易分解成前三分之一、中三分之一及後三分之一等。如熟習此項技術者亦瞭解，諸如「至高」、「至少」、「超過」、「低於」、「高於」、「或更高」，等等之所有語言包括所引用之數字，且係指可如上述再拆解成子範圍之範圍。同理，文中所揭示之所有比例亦包括所有屬於該較寬泛比例之所有子比例。

熟習此項技術者亦很容易瞭解，當數字依常見方式(諸如馬庫西群組(Markush group))成組放置時，本發明不僅涵蓋整體所列之整個群組，其亦涵蓋各組之各數字及該主群組之所有可能子群。此外，為了所有目的，本發明不僅涵蓋該主群組，亦涵蓋缺失一或多個群組成員之主群組。本發明亦希望在本主張專利權之發明中明確排除一或多個任一群組成員。

如熟習此項技術者咸瞭解，彼等表現成分含量、性質(諸如分子量)、反應條件等之語言均係大約，且在所有實例中，應理解為以術語「約」修飾。可由彼等熟習此項技術者，採用本發明之教示，根據計畫獲得之所需性質改變該等數值。亦應瞭解，該等數值內在地包含由彼等各自之測試測量法中存在之標準偏差所導致之不可避免的可變性。

文中所揭示之所有參照案明確言之係以引用的方式併入文中。

如前文所述，在申請案中所稱之「步驟」或「步驟」之編號僅係用於一般目的，且並非用以歸類、限定或限制本發明。

雖然業已說明及闡述具體實施例，但應瞭解，該等實施例非用於限制本發明範圍，並且在不偏離如以下申請專利範圍所定義之更寬泛態樣之本發明下，可根據相關技術中一般技術進行改變及修改。

【圖式簡單說明】

圖1顯示化合物(I)富馬酸氫鹽A形式的X射線粉末繞射圖(XRPD)。X-軸顯示 $2-\theta$ 值，而y-軸為數值；

圖2顯示呈2-甲基四氫呋喃溶劑合物形式之化合物(I)的X射線粉末繞射圖(XRPD)。X-軸顯示 $2-\theta$ 值，而y-軸為數值；

圖3顯示呈水合物形式之化合物(I)的X射線粉末繞射圖(XRPD)。X-軸顯示 $2-\theta$ 值，而y-軸為數值；及

圖4顯示呈異丙醇溶劑合物形式之化合物(I)的X射線粉末繞射圖(XRPD)。X-軸顯示 $2-\theta$ 值，而y-軸為數值。

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：99112893

※申請日：99.4.23

※IPC 分類：C07D ^{401/12}

2006.01.10

一、發明名稱：(中文/英文)

方法

PROCESS 738

C07D ^{401/10} 2006.01.10

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種製備 4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-
{[1-(N-甲基胺甲醯基甲基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉、其鹽
之方法，及該方法中所使用之中間體。

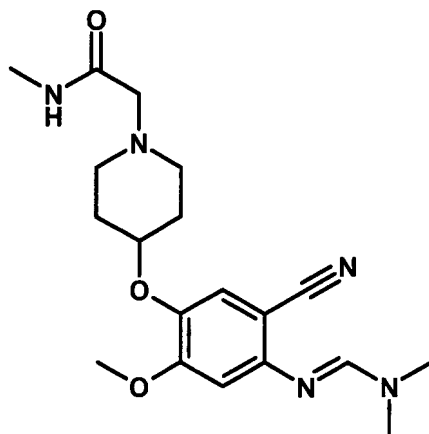
三、英文發明摘要：

Processes for the preparation of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-
{[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}
quinazoline, salts thereof, and the intermediates used in the process are
described.

七、申請專利範圍：

1. 一種製備 4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-{[1-(N-甲基胺甲醯基甲基)哌啶-4-基]氧基}喹啉或其鹽之方法，其包括：

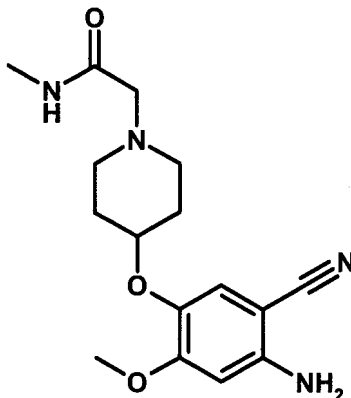
(a) 在適宜酸存在下，將通式(II)化合物：



II

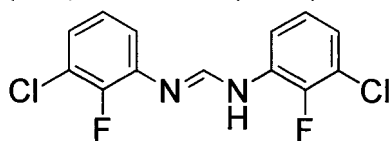
與 3-氯-2-氟苯胺反應；或

(b) 在適宜酸存在下，將通式(III)化合物：

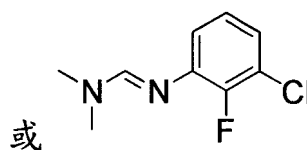


III

與通式(XI)或通式(XII)化合物：



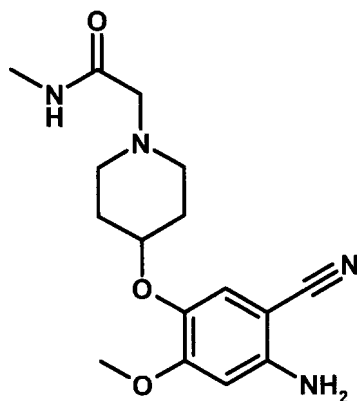
XI



XII

反應。

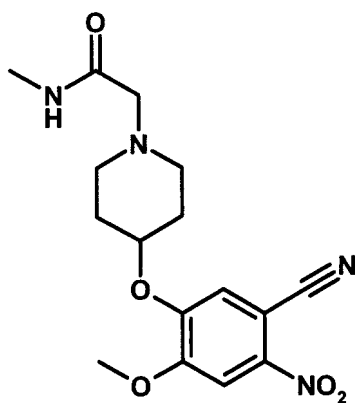
2. 如請求項1之方法，其中該酸為乙酸、丁二酸、富馬酸或丙酸。
3. 如請求項1之方法，其中該通式(II)化合物係由包括將通式(III)化合物：



III

與N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛反應之方法製得。

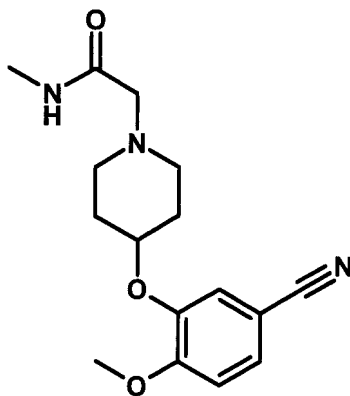
4. 如請求項1或3之方法，其中該通式(III)化合物係由包括還原通式(IV)化合物：



IV

之方法製得。

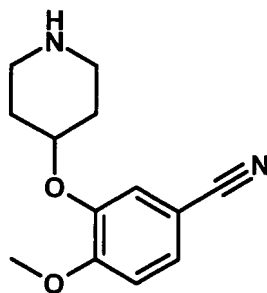
5. 如請求項4之方法，其中該通式(IV)化合物係由包括將通式(V)化合物：



V

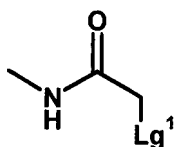
進行硝化作用之方法製得。

6. 如請求項5之方法，其中該通式(V)化合物係由包括將通式(VI)化合物：



VI

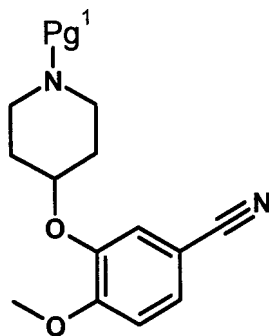
與通式(VII)化合物：



VII

反應之方法製得，其中 Lg^1 為適當的脫離基團。

7. 如請求項6之方法，其中該通式(VI)化合物係由包括將通式(VIII)化合物：

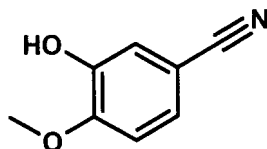


VIII

去除保護基團的方法製得，

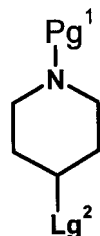
其中 Pg^1 為適當的胺基保護基團。

8. 如請求項7之方法，其中該通式(VIII)化合物係由包括將通式(X)化合物：



X

與通式(IX)化合物：



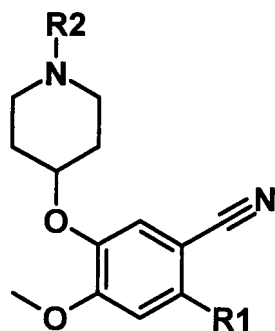
IX

反應之方法製得，

其中 Lg^2 為適當的脫離基團；且

Pg^1 為適當的胺基保護基團。

9. 一種通式(XIII)化合物或其鹽：



XIII

其中：

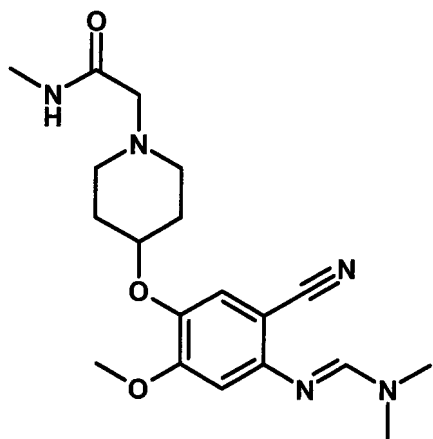
R1為H、-NH₂、-NO₂、或 $\text{—N=CH—N(CH}_3)_2$ ；

R2為H、N-甲基胺甲鹽基甲基、或Pg¹，且

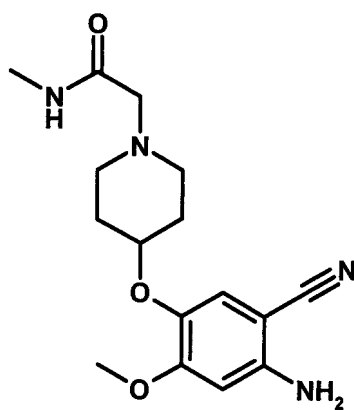
Pg¹為胺基保護基團；

其限制條件為當R2為H或胺基保護基團時，R1為H。

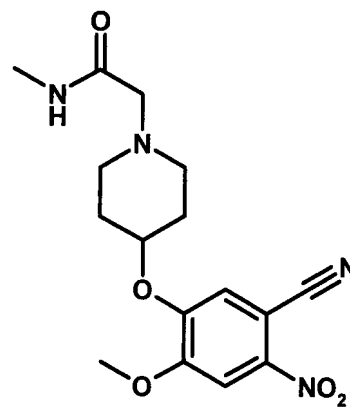
10. 如請求項9之化合物，其係選自通式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、及(VIII)化合物中之任一種：



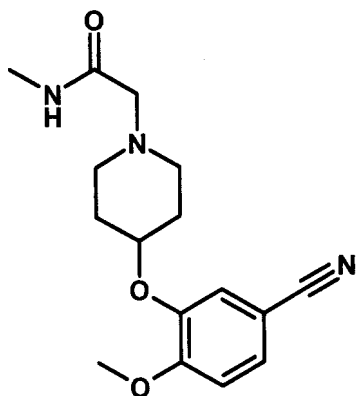
II



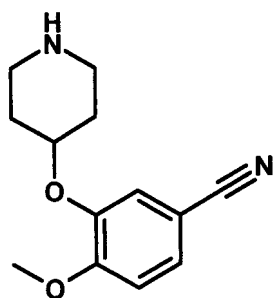
III



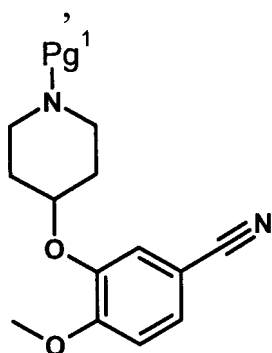
IV



V

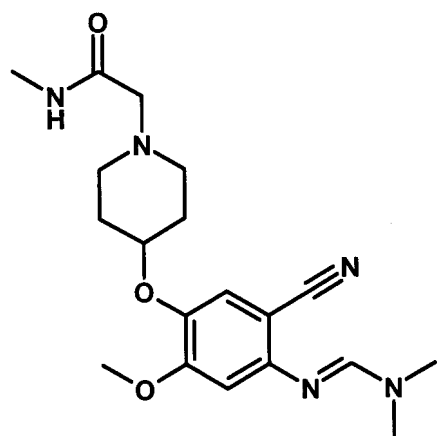


VI

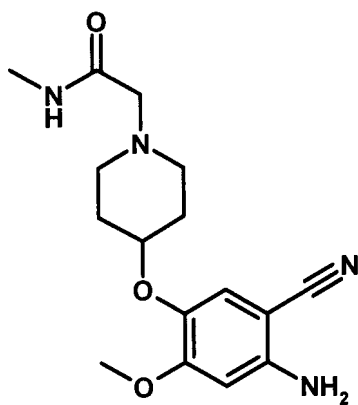


VIII

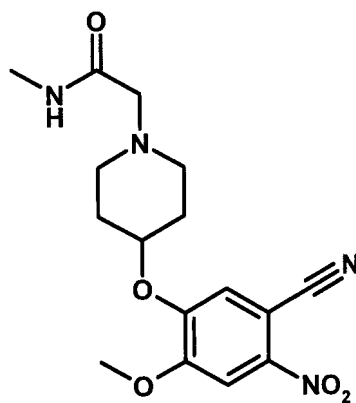
11. 如請求項9之化合物之鹽，其係選自通式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、及(VIII)化合物中任一種化合物的鹽：



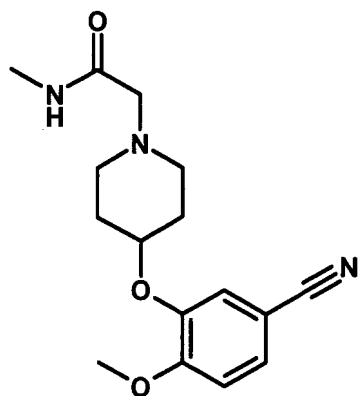
II



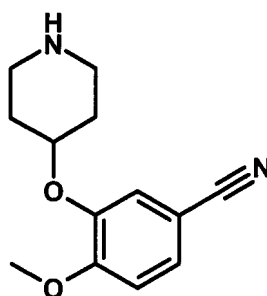
III



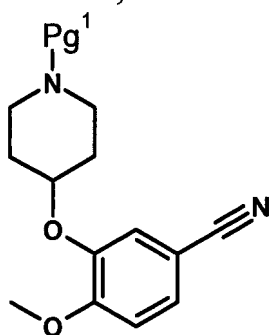
IV



V

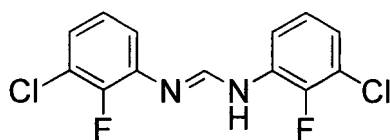


VI

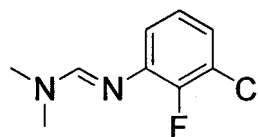


VIII

12. 一種通式(XI)化合物、通式(XII)化合物或其鹽：



XI



XII

八、圖式：

化合物(I)富馬酸氫鹽形式A之粉末X-射線繞射圖

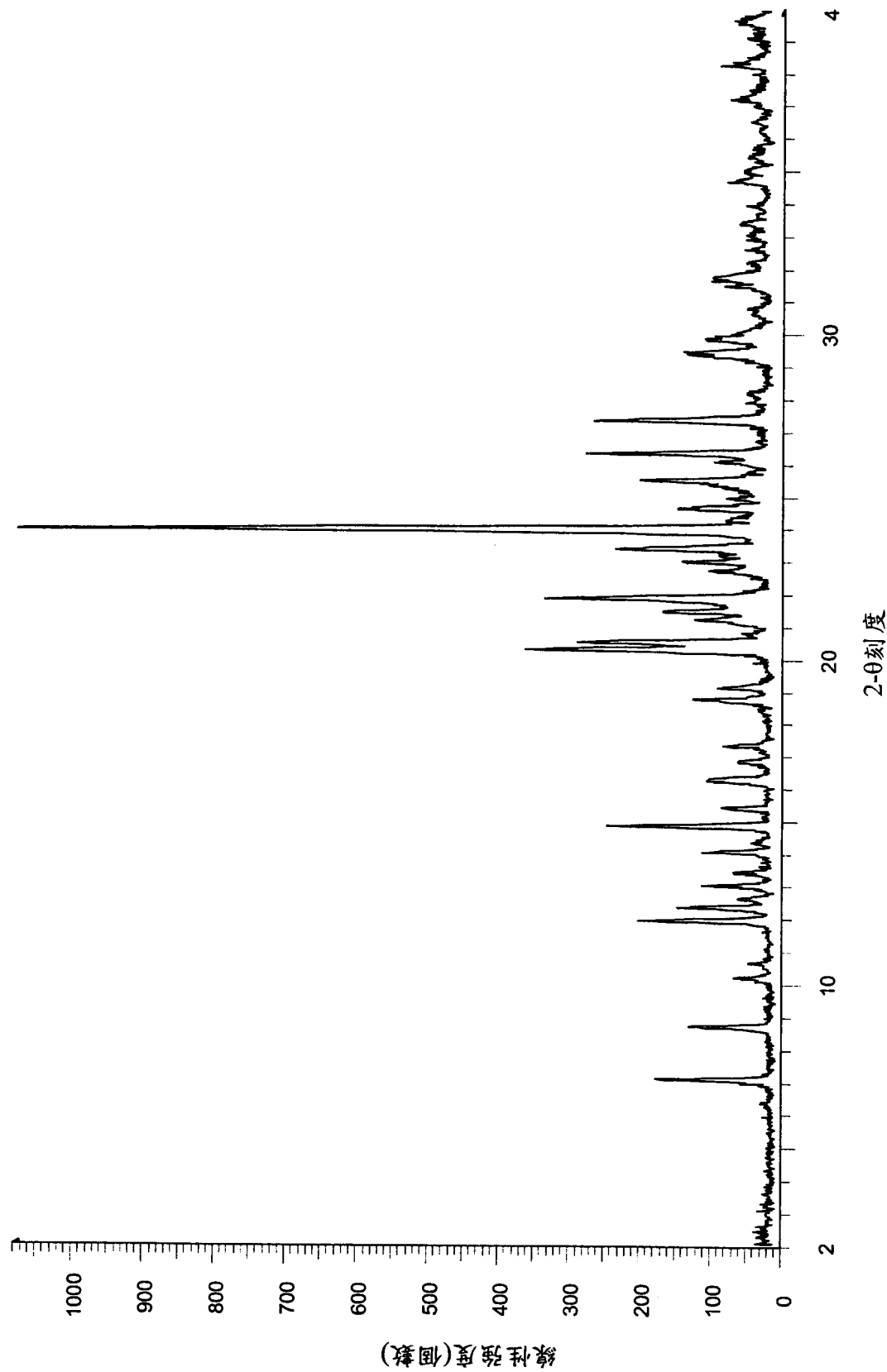
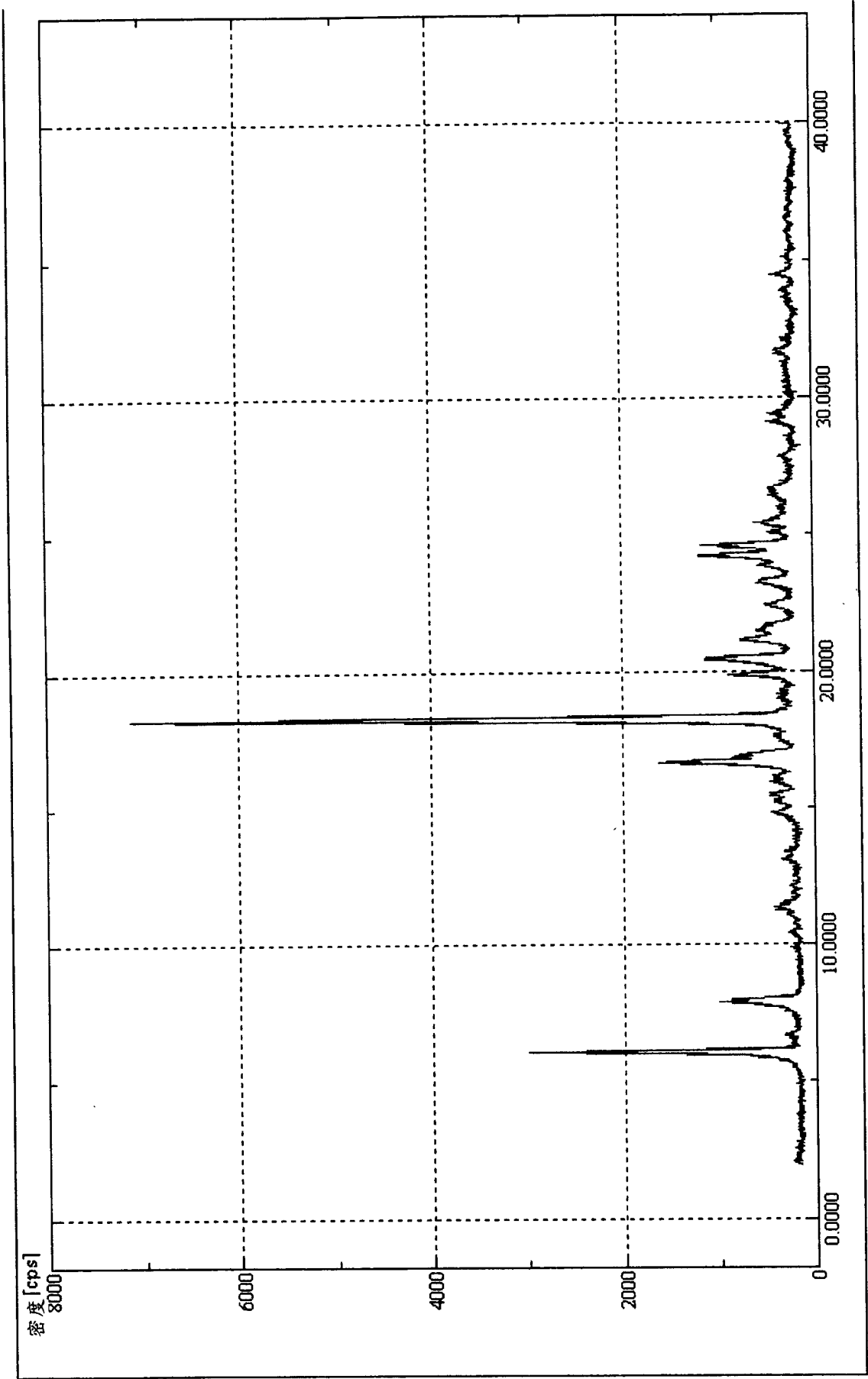


圖 1

呈2-甲基四氫呋喃溶劑形式之化合物(I)的粉末X-射線繞射圖



2θ/θ [度數]

圖 2

呈水合物形式之化合物(I)的粉末X-射線繞射圖

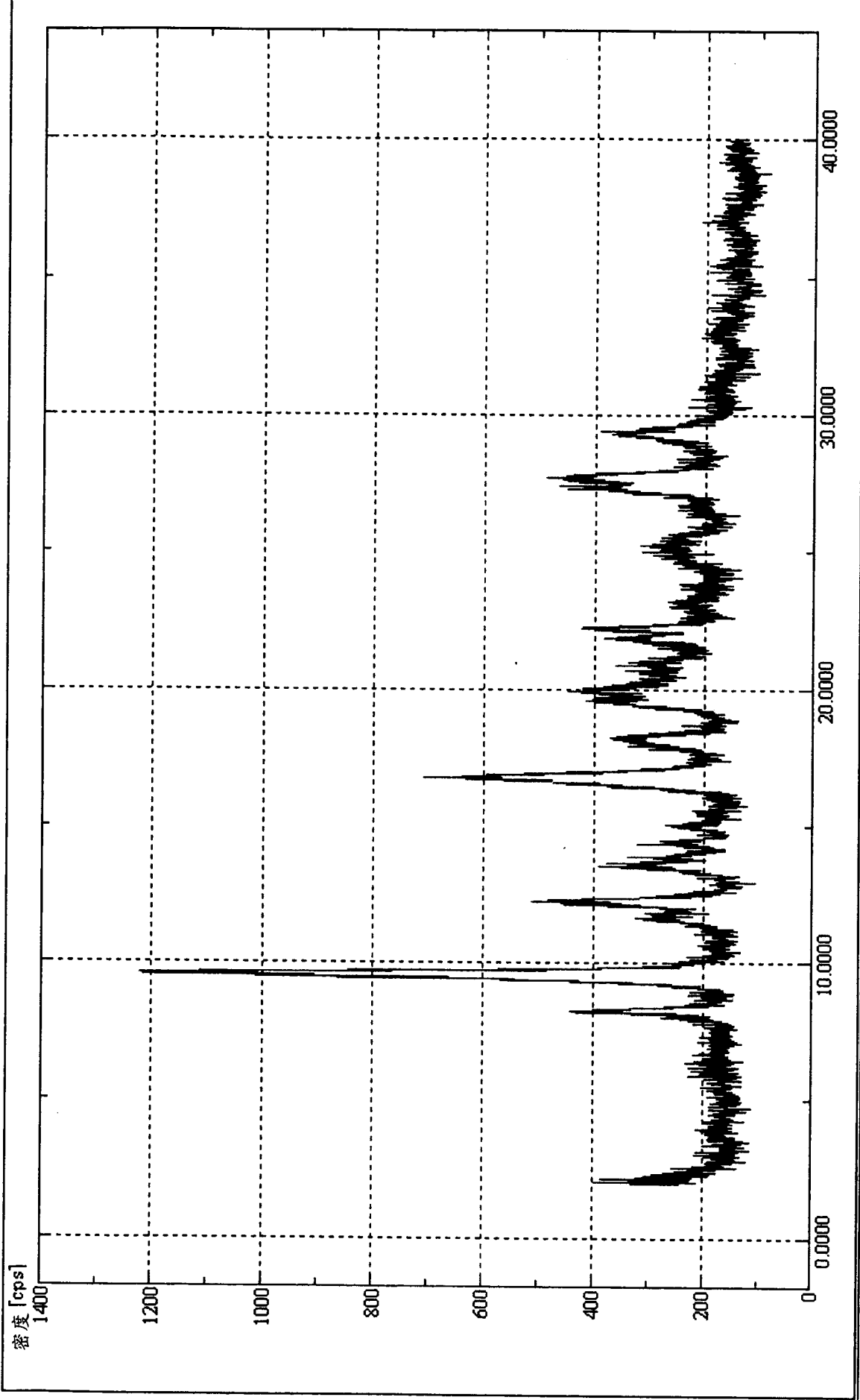
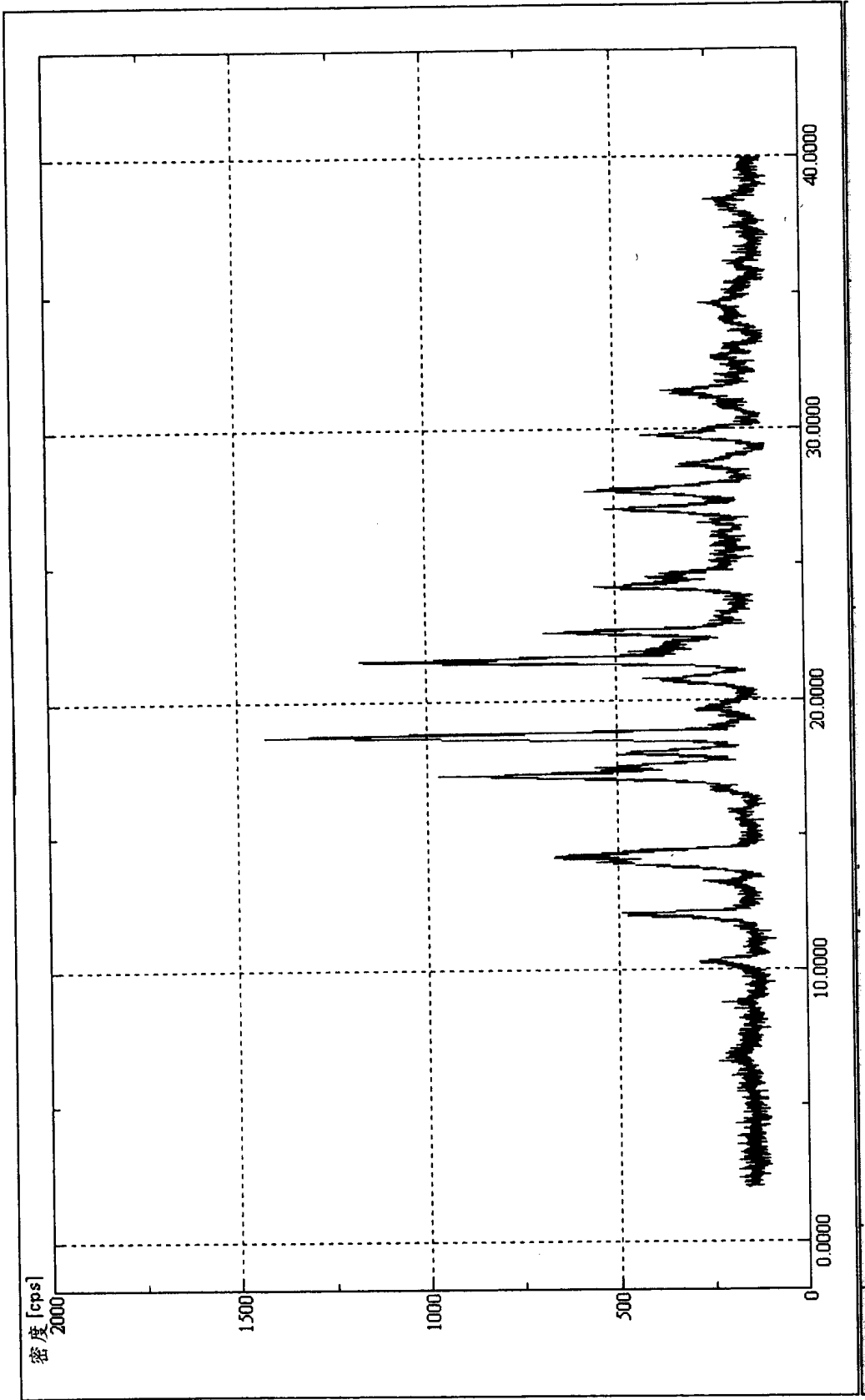


圖 3

呈異丙醇溶解物形式之化合物(I)的粉末X-射線繞射圖



2θ/θ [度數]

圖 4

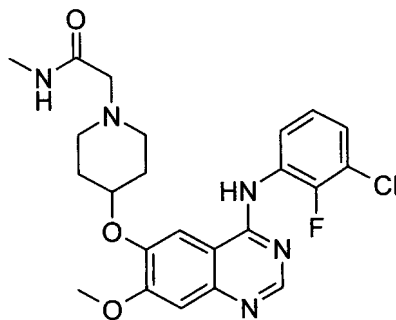
四、指定代表圖：

(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)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



化合物(I)