

發明專利分割說明書



(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：97143>>3

CO7D 405/04 (2006.01)

※ 申請日期：90.6.28

※IPC 分類：

原申請案號：090115773

一、發明名稱：(中文/英文)

製備經取代喹啉呋喃醛之方法

PROCESS FOR PREPARING SUBSTITUTED QUINAZOLINYL
FURANALDEHYDE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

英商葛蘭素集團有限公司

GLAXO GROUP LIMITED

代表人：(中文/英文)

大衛 J. 藍威

DAVID J. LEVY

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國米德賽克斯郡格林福德市柏克力大道葛蘭素大廈

GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE, GREENFORD,
MIDDLESEX UB6 0NN, ENGLAND

國 籍：(中文/英文)

英國 U.K.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 邁可 史考特 邁留
MICHAEL SCOTT MCCLURE
2. 馬丁 霍華 奧斯奧
MARTIN HOWARD OSTERHOUT
3. 法蘭克 羅斯全格
FRANK ROSCHANGAR
4. 馬克 喬瑟夫 薩西提
MARK JOSEPH SACCHETTI

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 德國 GERMANY
4. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.美國；2000年06月30日；60/215,508

2.美國；2001年02月27日；60/271,845

☐ 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】

本發明是有關喹唑啉化合物，其無水化物及水合物二甲苯磺酸鹽，以及彼之用法及製法。特言之，本發明是有關4-喹唑啉胺類之二甲苯磺酸鹽。這些化合物為erbB族之各種蛋白質酪胺酸激酶(PTKs)之抑制劑，因此可用於治療由異常之此激酶活性所調介之失調症。

【先前技術】

PTKs可催化涉及於細胞生長及分化調控作用中各種蛋白質中特異酪胺酸鹽基殘基之磷鹽化作用。(A.F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111; S.A. Courtneidge, Dev. Suppl., 1993, 57-64; J.A. Cooper, Semin, Cell Biol., 1994, 5(6), 377-387; R.F. Paulson, Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan, Curr, Opin. Immunol., 1996, 8(3), 394-401)。已示出許多PTKs不適當或未受控之活化作用，即異常的PTK活性，如過度表現或突變作用，可造成未受控之細胞生長。

異常的蛋白質酪胺酸激酶(PTK)活性涉及於各樣的失調症中，包括牛皮癬，類風濕性關節炎，支氣管炎以及癌症。此類失調症有效治療之發展是醫學界不斷且永續的企圖。PTKs之erbB族，包括c-erbB-2，EGFr及erbB-4，為PTKs之一組在充作治療標的上已吸引了注目。目前最被感興趣的是erbB族PTKs在過度增殖失調症，特別是人類惡性腫瘤上之角色。例如，提高的EGFr活性已涉及於非小細胞

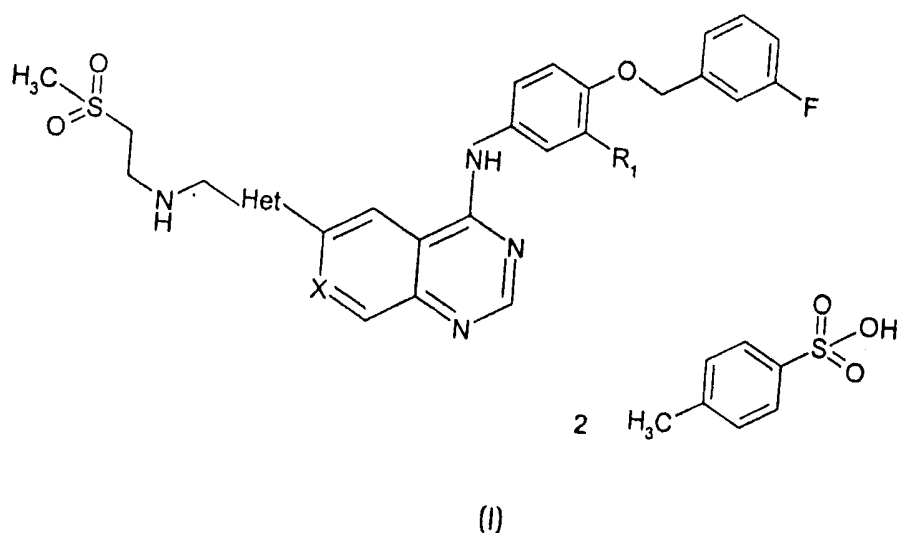
肺，膀胱，及頭及頸部癌症。再者，增加的c-erbB-2活性涉及於乳房，卵巢，胃及胰臟癌症。因此，erbB族PTKs之抑制作用應可對特徵為異常erbB族PTK活性之失調症提供治療。erbB族PTKs之生物學角色及其在各種疾病狀態中之涉入，已述於如U.S. Pat. 5,773,476；Int. Pat. Appl. WO 99/35146；M.C. Hung et al., Seminars in Oncology, 26：4, Suppl. 12 (August) 1999, 51-59；Ullrich et al., Cell 61：203-212, April, 20, 1990；Modjtahedi et al., Int'l. J. Of Oncology, 13：335-342, 1998；及J. R. Woodburn, Pharmacol. Ther., 82：2-3, 241-250, 1999。

國際案PCT/EP99/00048，公告於1999年1月8日，及以WO 99/35146，發表於1999年7月15日，討論包括erbB族PTKs在內之PTKs。此已發表之案件中揭示二雜環芳族化合物，包括N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲烷磺醯基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹啉胺；4-(3-氟-苄氧基)-3-氯苯基)-(6-(2-((2-甲烷磺醯基-乙胺基)-甲基)-噻唑-4-基)喹啉-4-基)-胺；及(4-(3-氟-苄氧基)-3-溴苯基)-(6-(5-((2-甲烷磺醯基-乙胺基)-甲基)-呋喃-2-基)喹啉-4-基)-胺，以及其鹽酸鹽。這些化合物顯示對抗erbB族PTKs之抑制活性。然而，以二鹽酸鹽時存在有問題，即其在其可能曝露(如20-75%相對濕度(RH))之濕度下可吸收大量水份，此指若利用於藥物中時。結果，化合物充作藥物時之適當性會有所危害，除非有特殊的處理及貯存步驟建立起來。

本發明目前已鑑定出4-喹唑啉胺類新穎的二甲苯磺酸鹽，其適合充作erbB族PTKs抑制劑。這些二甲苯磺酸鹽具有優於技藝中所揭示之4-喹唑啉胺類二鹽酸鹽之水汽吸收特性。再者，化合物可製成晶型，且因此有加強之物理穩定性。即，本發明之二甲苯磺酸鹽當曝露於大的濕氣範圍下可吸收較少量的水，且可製成物理上穩定的晶型，因此在充作藥物上可加強其適用性。

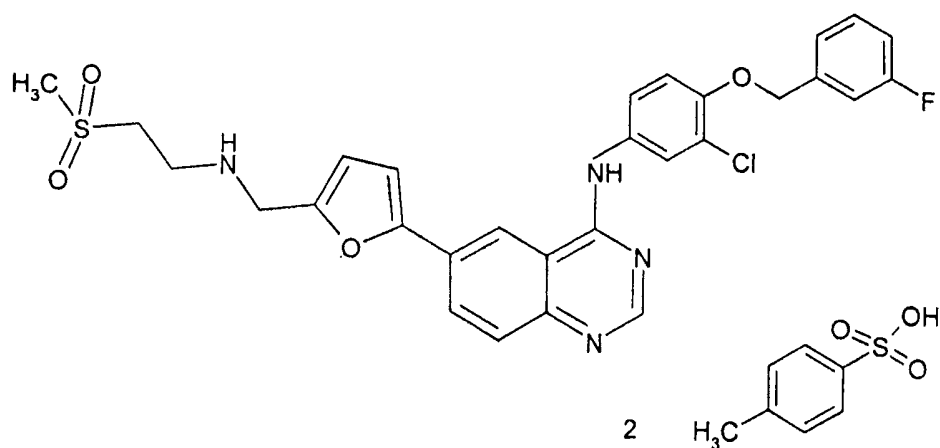
【發明內容】

在本發明的第一方面，在此提出式(I)化合物：



及其無水化合物或水合物型式，其中 R_1 是 Cl 或 Br；X 是 CH，N 或 CF；且 Het 是噻唑或呋喃。

在本發明的第二方面，在此提出式(II)化合物



(II)

及其無水化合物或水合物型式。

在本發明的第三方面，提出一種藥學組合物，其中包括治療有效劑量之式I化合物及其無水化合物或水合物型式。

在本發明的第四方面，提出一種藥學組合物，其中包括治療有效劑量之式(II)化合物及其無水化合物或其水合物型式。

在本發明的第五方面，提出治療哺乳動物失調症之方法，此失調症之特徵在於至少一個 erbB 族 PTK 之異常活性，包括：對該哺乳動物投予治療有效劑量之式(I)化合物，或其無水化合物或水合物型式。

在本發明的第六方面，在此提出治療哺乳動物中，由異常蛋白質酪胺酸激酶活性所調介之疾病之方法，此方法包括對該哺乳動物投予可有效抑制至少一種 erbB 族蛋白質之式(I)化合物或其無水化合物或水合物型式。

在本發明的第七方面，提出可用於治療之式(I)化合物，

或其無水化合物或水合物型式。

在本發明的第八方面，提出可製成藥物之式(I)化合物，及其無水化合物或水合物型式之用法，以用於治療特徵為異常的erbB族PTK活性之失調症。

【實施方式】

如此中所用的，所謂"有效劑量"表示可誘生出組織，系統，動物或人類生物學或醫學反應之藥物或藥學作用物之劑量，且其係研究者或醫師所尋求的。再者，所謂"治療有效劑量"表示與未接受此劑量之相當個體比較下，在疾病或失調症進展速率上可造成疾病，失調症或副作用改進的治療，癒合，預防或舒緩之任何劑量。此術語在其範圍內包括有效加強正常生理功能之劑量。

如此中所用的，"烷基"指具有一至十二個碳原子之直或分支鏈碳水化合物。"烷基"實例如此中所用的包括：甲基，乙基，異丙基，正丙基，正丁基，正戊基，異丁基等，但不限於此。

應了解以下具體實例指在式(I)及式(II)，(III)或(IV)範圍內之化合物，如此中所定義除非由各化式定義特異地限制或另外特異限制。也應了解，本發明具體實例，包括用法，組合物，及製法，並參考式(I)化合物所述，可應用至式(II)，(III)及(IV)化合物。

如上文所示，本發明化合物包括式(I)化合物或其無水化合物或水合物，其中R₁是Cl或Br；X是CH，N或CF；且Het是呋喃或噻唑。

式(I)化合物之側鏈 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ 可鏈結至Het基之任何適合位置。類似地，喹唑啉核心之苯基可鏈結至Het基任何適合位置。

在一個具體實例中， R_1 是Cl；X是CH；且Het是呋喃；較好式(II)化合物及其無水化合物或水合物型式。

式(II)化合物具有化學名N-{3-氯-4-[(3-呋喃苄基)氧基]苄基}-6-[5-([2-(甲磺基)乙基]胺基)甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸鹽。

在一個具體實例中，化合物是式II化合物之一水合物。在一個具體實例中，一水合物型式具有1.5至3.0之水含量，較好1.7至2.5，又較好1.8-2.2%按重計。

在另一具體實例中，化合物是式(II)化合物之無水型式。在一個具體實例中，無水化合物型式具有少於1.5之水含量，較好少於1.0，又較好少於0.5%按重計。

在進一步具體實例中，化合物是式(II)化合物特徵為包括有表1各峰之粉末X-射線繞射型式。

表 I

二個 θ (度)*	d-空間(Å)
4.8	18
8.7	10
18.0	4.9
18.9	4.7
21.0	4.2
22.3	4.0

*依Cu K α 放射作用為準。K α 2在峰定位前移去。

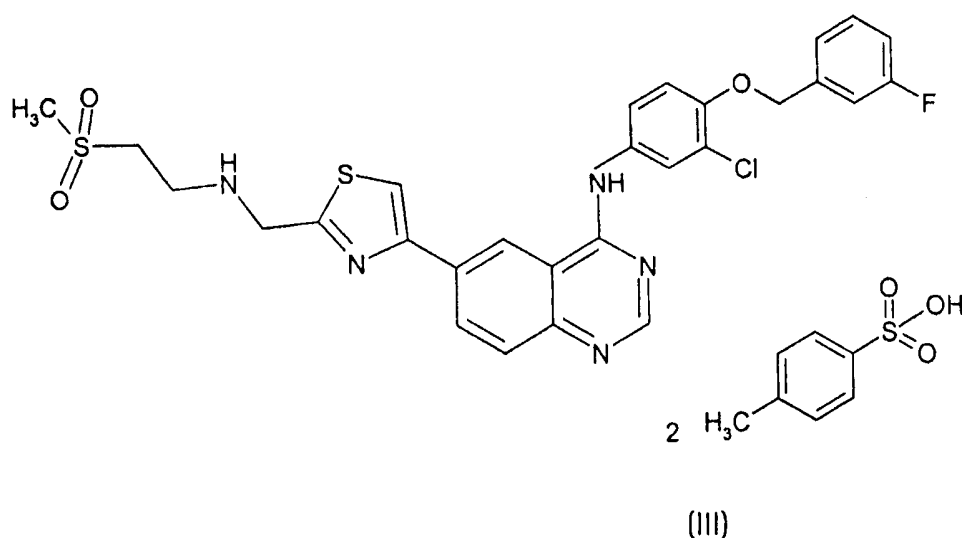
在另一具體實例中，化合物是式(II)化合物，特徵為包括表II各峰之粉末X-射線繞射型式。

表II

二個 θ (度)*	d-空間(Å)
6.6	13
8.3	10
11.5	7.7
18.1	4.9
21.1	4.2

*依Cu K α 放射作用為準。K α 2在峰定位前移去。

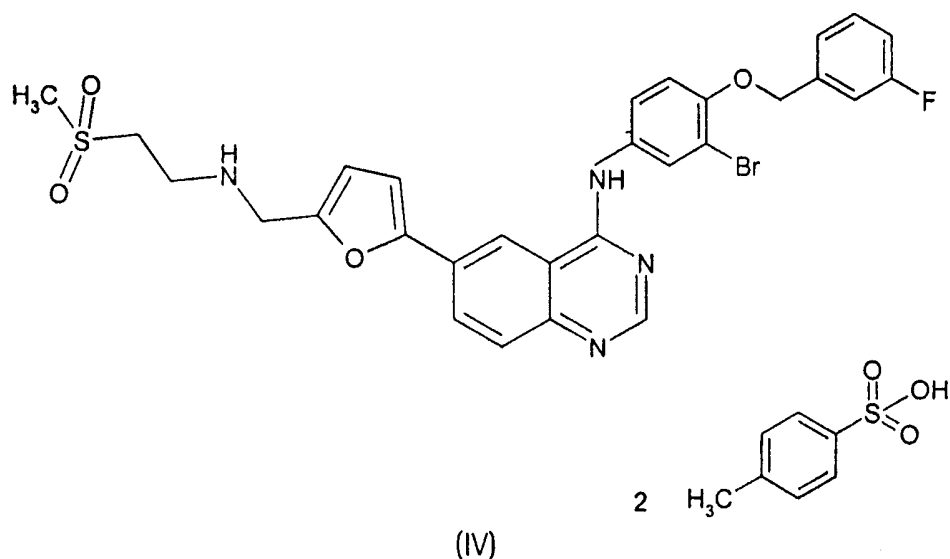
在另一具體實例中，R₁是Cl；X是CH；且Het是噻唑；較好式(III)化合物及其無水化合物或其水合型式。



式III化合物是(4-(3-氟-苄氧基)-3-氯苯基)-(6-(2-((2-甲磺酰基-乙胺基)-甲基)-噻唑-4-基)-喹啉-4-基)胺二甲苯磺酸鹽。

在進一步另一具體實例中，R₁是Br；X是CH；且Het是

呋喃；較好，式(IV)化合物及其無水化合物或水合物。



式(IV)化合物是(4-(3-氟-苄氧基)-3-溴苯基)-(6-(5-((2-甲磺酰基-乙胺基)-甲基)-呋喃-2-基)喹啉-4-基)-胺二甲苯磺酸鹽。

式(I)化合物，包括式(II)，(III)及(IV)化合物，包括在其範圍內實質上純的無水化合物或水合物型式，以及水合物及無水化合物之混合物。也要了解，此化合物包括晶型或無晶型及晶型及無晶型之混合物。

在治療應用上，雖然治療有效劑量之式(I)化合物，以及其無水化合物或水合物型式，可以原料化學物質般投予，也可呈藥學組合物之活性組份型式。因此，本發明進一步提出藥學組合物，其中包括治療有效劑量之式(I)化合物及其無水化合物或水合物，及一種以上藥學上可接受之載劑，稀釋劑或賦形劑。式(I)化合物及其無水化合物或水合物型式，如上文所述。載劑，稀釋劑或賦形劑就可與調和物中其他組份相容而言必須是可被接受的，且不危害到其

受者。依據本發明另一方面，也提出製備藥學調和物之方法，包括摻和式(I)化合物，或其無水化合物或水合物，以一種以上藥學上可接受之載劑，稀釋劑或賦形劑。

式(I)化合物及其無水化合物或水合物可予以調和以經由任何路徑投藥，且適合的路徑依欲治療之疾病以及欲治療的個體而定。適合的藥學調和物包括可供口服，經肛門，經鼻，局部(包括頸頰，舌下，及穿皮)，經陰道或腸外方式(包括肌內，皮下，靜脈內及直接施加至受害組織)投藥，或呈適於吸入或吹入之投藥型式。當適當時，調和物可合宜地呈不連續劑量單位型式，且可以藥學技藝熟知之任何方法製備。

適合口服之藥學調和物可呈不連續單位型式，如膠囊劑或錠劑；散劑或顆粒劑；溶液劑或懸液劑於水性或非水性液體中；可含之泡沫劑或起泡劑；或油水液體乳劑或水油液體乳劑。

例如，呈錠劑或膠囊劑型式投予時，活性藥物組份可混合以口服，無毒性藥學上可接受之惰性載劑，如乙醇，甘油，水等。散劑之製備是將化合物粉碎至適合之細小尺寸，並混合以類似磨碎之藥用載劑，如可食之碳水化合物，如澱粉或甘露醇。也可存在有芳香劑，保藏劑，分散劑及著色劑。

膠囊劑之製備可先備妥如上述之粉末混合物，並充填已成型的明膠殼。在充填操作之前，可在粉末混合物中加入助流劑及潤滑劑，如膠態矽石，滑石，硬脂酸鎂，硬脂酸

鈣或固體聚乙二醇。也可加入崩散劑或助溶溶解劑，如瓊脂-瓊脂，碳酸鈣或碳酸鈉，當膠囊被吞服時可改進藥物之可運用性。

再者，當欲求或必要時，適合的黏合劑，潤滑劑，崩散劑及著色劑也可納入混合物中。適合的黏合劑包括澱粉，明膠，天然糖類如葡萄糖或 β -乳糖，玉米甜味劑，天然及合成的膠質，如阿拉伯膠，西黃耆膠或藻酸鈉，羧甲基纖維素，聚乙二醇，蠟質等。用於這些劑型之潤滑劑包括油酸鈉，硬脂酸鈉，硬脂酸鎂，苯甲酸鈉，醋酸鈉，氯化鈉等。崩散劑在不受限下包括如澱粉，甲基纖維素，瓊脂，皂土，蒼黃膠等。錠劑之調和是先製成粉末混合物，製粒或擊塊，添加潤滑劑及崩散劑，並壓製成錠。粉末混合物之製備係混合化合物，適度碾磨，加上稀釋劑或鹼基如上述，並視所需加上黏合劑如羧甲基纖維素，藻酸鹽，明膠或聚乙炔吡咯啉酮，溶液阻滯劑如石蠟，再吸收促進劑如四級鹽及/或吸收劑如皂土，高嶺土或磷酸二鈣。粉末混合物可以黏合劑沾濕而製粒，如糖漿，澱粉糊，阿拉伯黏膠，或纖維質或聚合物質之溶液，及強迫過篩。至於另一製粒法，粉末混合物可經由製粒機運作，且結果是不適當地形成淤漿並打破成顆粒。顆粒可加以潤滑，以避免沾黏至製錠模，此可利用硬脂酸，硬脂酸鹽，滑石或礦油而成。經潤滑的混合物再壓製成錠。本發明化合物也可混合以自由流動之惰性載劑，並直接壓製成錠，而不經由製粒或擊塊步驟。澄清或不透明之保護性衣劑，包括蟲膠

之密封衣劑，糖或聚合物質之衣劑及蠟質之粉光衣劑。在這些衣劑中也可加入染料以區別不同的單位劑量。

口服流體，如溶液劑，糖漿劑及酏劑可製成劑量單位型式，如此特定劑量下可含有預定量之化合物。糖漿劑之製備可將化合物溶於經適當芳香化之水性溶液中，同時經由無毒性醇性溶媒之使用而製成酏劑。懸液劑之調和是將化合物分散在無毒性之溶媒中。也可加入助溶溶解劑及乳化劑，如乙氧化之異硬脂基醇及聚氧乙烯山梨醇醚，保藏劑，芳香添加物如薄荷油或天然的甜味劑或糖精或其他人工甘味劑，等。

當適當時，供口服之單位劑量調和物可予以微包膠。調和物也可製成可延長或持續釋出，例如塗佈或包埋粒子物質於聚合物，蠟質等中間。

式(I)化合物，及其無水化合物或水合物型式，也可以脂質體遞送系統型式投予，如小的單層囊，大的單層囊及多層囊。脂質體可自各樣磷脂中形成，如膽固醇，硬脂基胺或磷脂醯基膽鹼。

式(I)化合物及其無水化合物及水合物型式，可以單株抗體之使用而遞送，其呈個別載劑型式且其上偶合有化合物分子。化合物也可偶合以可溶性聚合物為可對準目標之藥物載劑。此聚合物可包括聚乙烯吡咯啉酮，吡喃共聚物，聚羥丙基異丁烯基醯胺-酚，聚羥乙基天冬醯胺酚，或以棕櫚醯基殘基取代之聚乙烯氧聚賴胺酸。再者，化合物可偶合至可生物降解之聚合物上，以達到藥物之控制性釋

出，如聚乳酸，聚己內醯胺，聚羥基丁酸，聚原酸酯，聚縮醛，聚二氫吡喃，聚氰基丙烯酸酯及交聯的或親兩性的水凝膠成塊共聚物。

適於穿皮投藥之藥學調和物可呈不連續貼劑型式，以與受者之表皮保持緊密接觸長時期。例如，活性組份可經由離子電滲法自貼劑中釋送，如 Pharmaceutical Research 3(6), 318 (1986)中所述。

適於局部投予之藥學調和物可調和成油膏，乳劑，懸液劑，洗劑，散劑，溶液劑，糊劑，凝膠劑，噴霧劑，氣霧劑或油劑。

在處理眼或其他外在組織時，如口及皮膚，調和物較好以局部油膏或乳劑型式運用。當調和成油膏，活性組份可配合以石蠟或水-可相溶混之油膏基劑。另外，活性組份可調和成有油水乳劑基劑或水油基劑之乳劑型式。

適合局部投予至眼部之藥學調和物，包括點眼劑，其中活性組份溶解或懸浮在適合的載劑中，尤其是水性溶劑。

適合局部投予於口之藥學調和物包括糖錠，軟錠劑及漱口水。

適合供肛門投藥之藥學調和物，可呈栓劑或灌腸劑型式。

適合以鼻投藥之藥學調和物，其中載劑是固體包括粗粒粉末，具有範圍在20-500微米之粒子大小，其投藥方式是採以鼻聞方式，即快速吸入，經由鼻通道由粉末容器靠近鼻部方式。其中載劑是液體之適合的調和物，如呈鼻噴霧

劑或鼻滴劑型式投予，包括活性組份之水性或油性溶液劑。

適合經吸入投予之藥學調和物，包括細碎粒子之粉塵或霧劑，其產生是利用各種計量，劑量加壓之氣霧劑，噴霧器或吹入器。

適合經陰道投藥之藥學調和物，可呈陰道栓劑，棉球，乳劑，凝膠，糊劑，泡沫劑或噴霧調和物型式。

適合腸外投藥之藥學調和物，包括水性及非水性無菌注射溶液劑，其可含有抗氧化劑，緩衝物質，制菌劑及溶質，使調和物與受者之血液呈等滲；及水性及非水性無菌懸液劑，其可包括有助懸劑及稠厚劑。調和劑可在單位一劑量或多重-劑量容器中，如密封之安瓿劑及小瓶，且可在冷凍乾燥狀況下貯存，只需加入無菌液體載劑，如注射用水，在使用前才加入。暫時的注射溶液劑及懸液劑可由無菌散劑，顆粒劑及錠劑中製備。

應了解，除了上文特別描述之組份，調和物可含有其他技藝中傳統之作用物，就討論中之調和物型式而言，如適合口服者可包括有芳香劑。

在本發明中也提出治療哺乳動物中特徵為至少一種erbB族PTK異常活性之失調症之方法，此方法包括對哺乳動物投予治療上有效劑量之式(I)化合物，及其無水化合物或水合物。式(I)化合物及其無水化合物或水合物型式如上文所述。

異常的PTK活性在此是指於特定哺乳動物個體中預期的

正常erbB族蛋白質激酶活性中偏出之任何的erbB族PTK活性。異常的erbB族PTK活性，可呈如在活性上之不正常增加，或PTK活性在時效及/或控制上之異常。此異常活性可肇始自如蛋白質激酶之過度表現或突變，造成不適當或未可控制之活化作用。再者，也要了解非欲求之PTK活性可駐留在不正常來源，如惡性腫瘤。即，PTK活性水平未必是不正常時才視為異常，反而可能是由不正常來源衍生之活性。

式(I)化合物及其無水化合物或水合物型式，為一種以上erbB族PTKs之抑制劑，且如此其在哺乳動物失調症之治療上有利用價值，此特徵在於異常之PTK活性，特別指在人類。在本發明的一個具體實例中，接受治療之失調症特徵為選自EGFr，c-erb-B2及c-erb-B4之至少一種erbB族PTK，呈現出異常活性。在另一具體實例中，接受治療之失調症特徵在於，選自EGFr，c-erb-B2及c-erb-B4的至少二種erbB族PTKs，呈現出異常活性。在治療方法的一個具體實例中，式(I)化合物或其無水化合物或水合物型式，可抑制選自EGFr，c-erb-B2及c-erb-B4中至少一種erbB族PTK。在治療方法的另一個具體實例中，式I化合物或其無水化合物或水合物可抑制選自EGFr，c-erb-B2及c-erb-B4中至少二種erbB族PTKs。

因此，在此也提出治療在哺乳動物中由異常蛋白質酪氨酸激酶活性所調介之失調症之方法，此方法包括：對該哺乳動物投予某劑量之式(I)化合物或其無水化合物或水合物

型式，足以有效抑制至少一種erbB族蛋白質。在一個具體實例中，本方法包括投予某劑量之式(I)化合物或其無水化合物或水合物型，足以有效抑制至少二種erbB族蛋白質。

失調症指特徵為異常PTK活性之任何失調症。如上文所示，此失調症包括癌症及牛皮癬，但不限於此。在一個較佳具體實例中，失調症是癌症。在又較佳具體實例中，癌症是非小細胞肺，膀胱，前列腺，腦，頭及頸部，乳房，卵巢，胃，結腸肛門，或胰臟癌。

式(I)化合物及其無水化合物或水合物型式，其治療有效劑量依許多因素而定，包括哺乳動物之年齡及體重，需要治療之精確失調症及其嚴重度，調和物之本質，及投藥路徑，且最終在於主治醫師或獸醫師之判斷。典型而言，式(I)化合物及其無水化合物或水合物型式，可投予以治療之範圍為每天每公斤受者體重0.1至100毫克(哺乳動物)，且通常在每天每公斤體重1至10毫克。可接受的每天劑量，可在每天由約0.1至約1000毫克，且較佳是每天由約0.1至約100毫克。

上述之式(I)化合物及其無水化合物或水合物型式，可用於治療及製成藥物以治療哺乳動物之失調症，其特徵為至少一種erbB族PTK之異常活性。在本發明的一個具體實例中，製成之藥物可用於治療特徵為選自EGFr，c-erb-B2及c-erb-B4之至少一種erbB族PTK呈現異常活性之失調症。在另一具體實例中，所製成之藥物可用於治療特徵在於選自EGFr，c-erb-B2及c-erb-B4至少二種erbB族PTK呈現異常

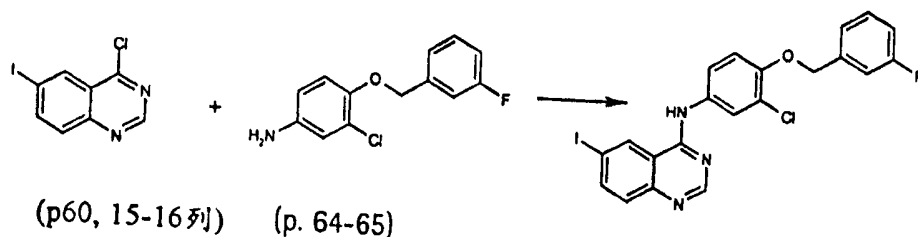
活性之失調症。在用法的一個具體實例中，式(I)化合物或其無水化合物或水合物型式，其可用於形成藥物，抑制選自EGFr，c-erb-B2及c-erb-B4至少一種erbB族PTK。在用法另一具體實例中，式(I)化合物或其無水化合物或水合物，可用來形成藥物，抑制選自EGFr，c-erb-B2及c-erb-B4至少二種erbB族PTKs。

所治療之失調症如上文所述。

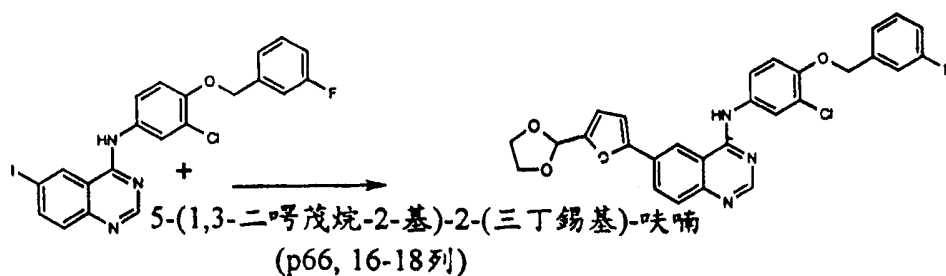
式(I)，(II)，(III)及(IV)化合物之自由態鹼及HCl鹽，可依國際專利案No. PCT/EP99/00048(公告於1999年1月8日)及以WO 99/35146發表於1999年7月15日之步驟而製備。此步驟之圖示列於下流程A中。所示出之特殊頁數參考指的是WO 99/35146。式II化合物之自由態鹼基可充作一般流程之實例使用。

流程A

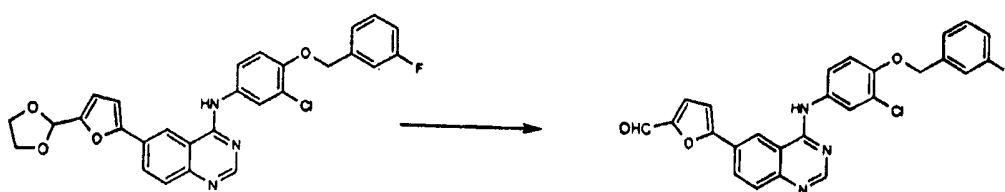
步驟A-反應胺與含有4-氯嘧啶環之二環類(p. 55，21-33列，p. 69，30-34列，p. 74，35列-p. 74，4列)。



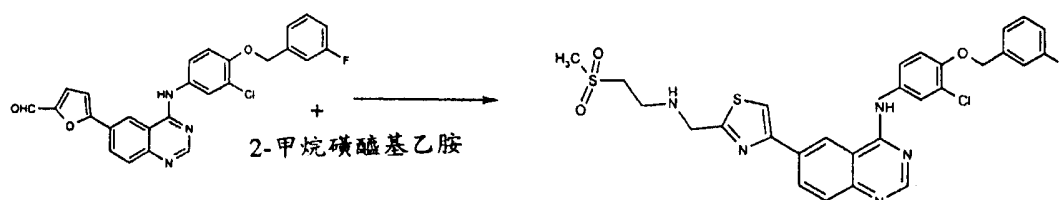
步驟B-反應步驟A產物與雜芳基錫試劑(p. 55，33列-p. 56，9列)。



步驟C-移去1,3-二噁茂烷-2-基保護基以釋出醛(p. 56, 11-18列)



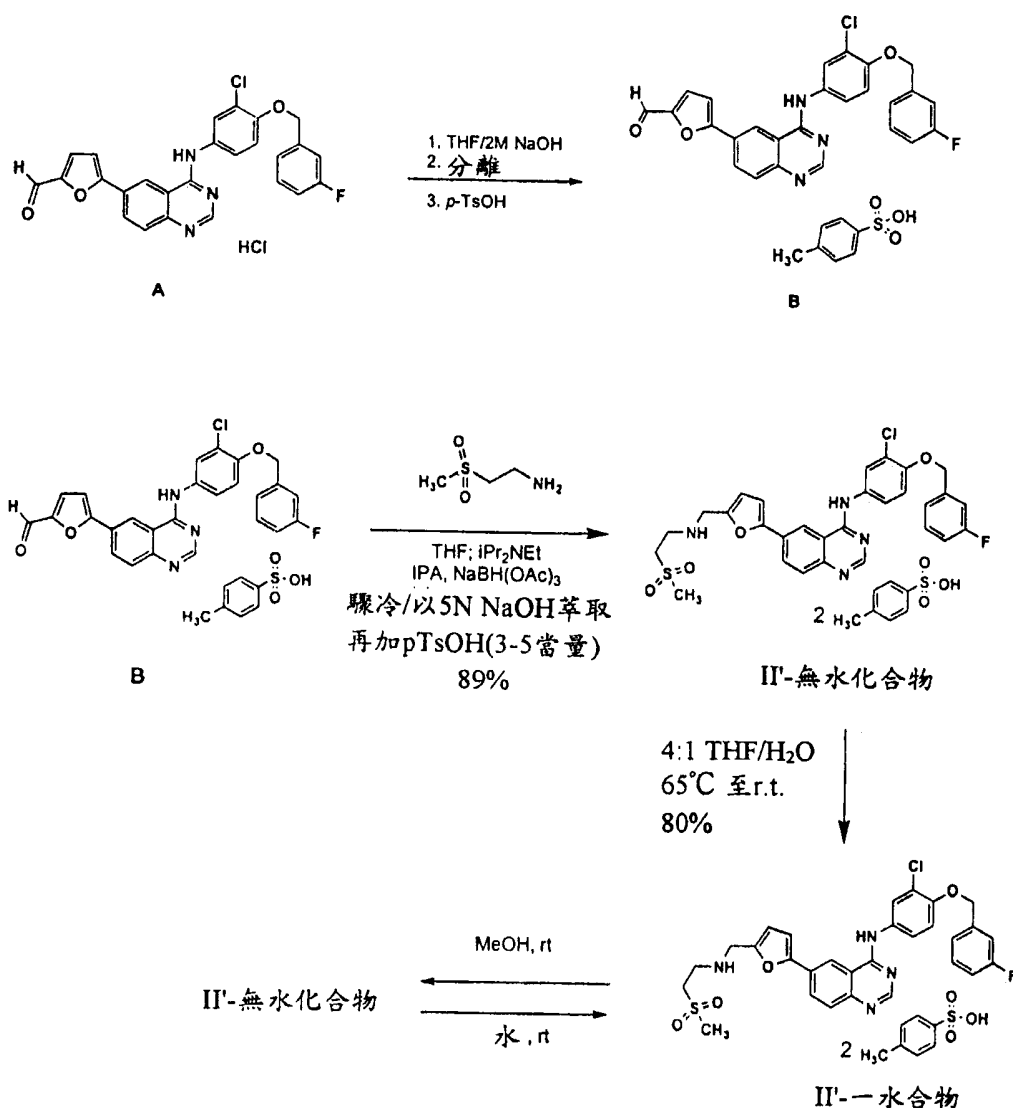
步驟D-反應醛與胺，利用還原胺化作用(p. 56, 20-32列，實例29-p. 100, 18-29列)



式(II)化合物，及N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[2-(甲烷磺醯基)乙基]胺基]甲基]-2-喹啉基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸鹽，據報告有二種不同型式，無水化合物型式(流程B中之式II')及一水合物型式(流程B中之式II'')。這些型式之相互關係於下流程B中說明。N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[2-(甲烷磺醯基)乙基]胺基]甲基]-2-喹啉基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸鹽之無水化合物型式之製

備。係由(a)反應5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯胺基]-6-喹啉基)-呋喃-2-醛(流程B中之式B)之甲苯磺酸鹽與2-(甲基磺)乙胺，於四氫呋喃中並有二異丙基乙胺之存在，繼以(b)將此溶液引入三乙醯氧基硼氫化鈉於四氫呋喃之淤漿中，於室溫下，(c)加入5N氫氧化鈉以調整pH值在10-11範圍內，(d)分出有機四氫呋喃相，再(e)加對位-甲苯磺酸-水合物至有機相以生成二甲苯磺酸鹽無水化合物。本發明化合物交互轉換成一水合物並再回至二甲苯磺酸鹽無水化合物，可如流程B所示。5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯胺基]-6-喹啉基)-呋喃-2-醛之甲苯磺酸鹽，製備自醛之HCl鹽(流程B之式A)。N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[[2-(甲磺基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹啉胺二甲苯磺酸鹽及其無水化合物及-水合物型式之製備，利用充作實例。如精藝者所確認的，式I其他化合物及其無水化合物及水合物型式，均可以類似方法製備。

流程 B

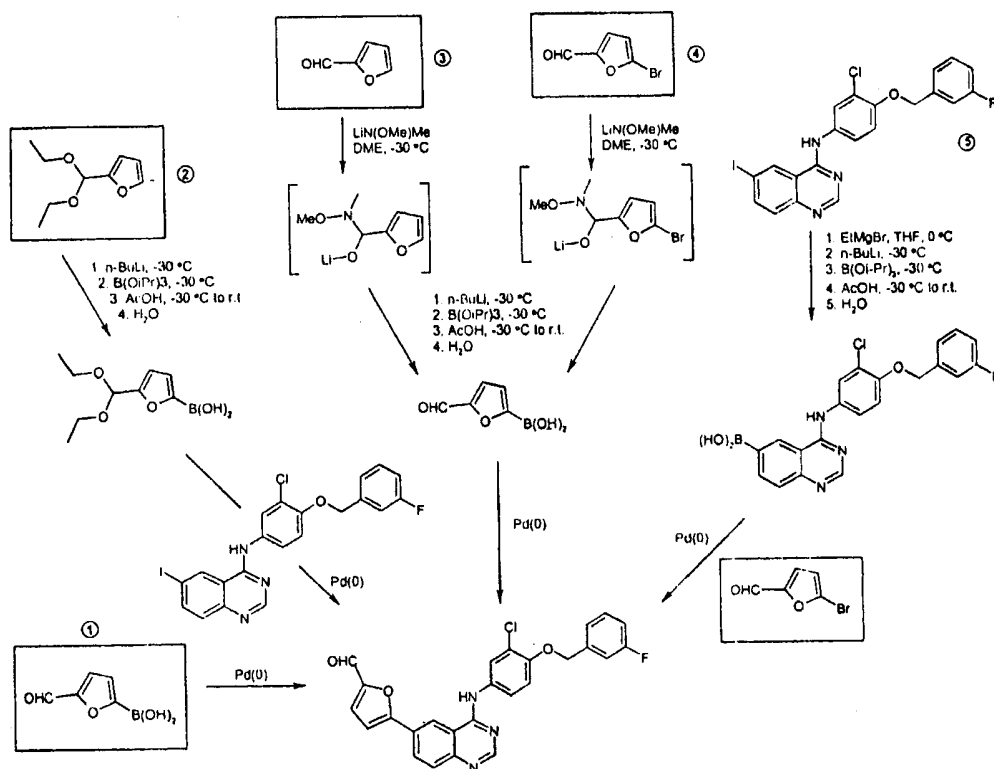


流程B之化合物A可由上文流程A所示策略以外之各種合成策略製備，利用鈀(0)調介之喹啉及經取代之呋喃中間物之偶合作用。

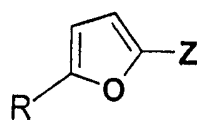
流程C示出五種由鈀(0)調介之偶合策略，以合成流程B之A化合物。合成(1)，先前技藝方法，涉及在Suzuki反應中使用商品化之5-甲醯基-2-呋喃基硼酸。合成(2)至(5)代表本發明各種具體實例，其中包括：(2)產生5-(二乙氧基

甲基)-2-呋喃基硼酸，及其在Suzuki偶合中之原位用法，(3)自2-糠醛，經由甲醯基部份與N,O-二甲基羥胺之在原位保護作用，生成5-甲醯基-2-呋喃基硼酸，及其在Suzuki偶合中之在原位之用法，(4)自5-溴-2-糠醛經由甲醯基與N,O-二甲基羥胺之在原位保護作用產生5-甲醯基-2-呋喃基硼酸，及其在Suzuki偶合中之原位用法，及最後(5)逆向Suzuki偶合以在原位產生4-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基}-6-喹唑啉硼酸(製備自N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-碘-4-喹唑啉胺與5-溴-2-糠醛)。

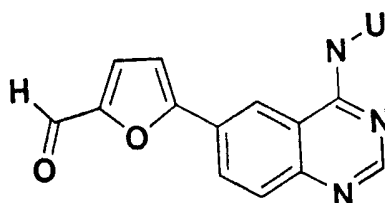
流程 C



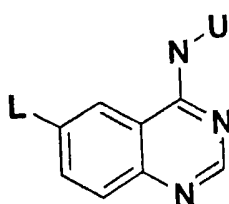
流程 C 反應，係依式 (C)，(A) 及 (B) 之參考而述。



(A)



(C)



(B)

在流程C之(1)中，商品化之5-甲醛基-2-呋喃基硼酸，及式(A)化合物，其中R是 $-C(O)H$ 且Z是 $-B(OH)_2$ (Frontier Scientific, Inc.; Logan UT)，進行催化之鈹(0)-調介的偶合作用(Pur. Appl. Chem. 1994, 66, 213; Synth, Commun. 1981, 11, 513)，以高產率產生式(C)欲求化合物。特言之，式(C)化合物之製備是混合以式(B)化合物，其中L是碘或溴，較好碘及U是如此中所述之有機基團，與1.0-1.5莫耳濃度當量的5-甲醯基-2-呋喃基硼酸，於乙醚溶劑中，如二乙醚，四氫呋喃，二噁烷，乙二醇二乙醚(也稱之為1,2-二乙氧基乙烷)及乙二醇二甲醚(也稱之為1,2-二甲氧基乙烷或DME)，但不限於此。再加入鈹催化劑，選自下列包括：醋酸鈹(II)，氯化鈹(II)，鈹/炭，二氯[1,1'-雙(二苯

磷基)二茂鐵]鈀(II)，肆(三苯磷)鈀(0)，叁(二苄叉基丙酮)二鈀(0)，反式-二氯雙(三苯磷)鈀(II)。較佳的催化劑是鈀/炭。反應再加熱至25℃及120℃之間，歷1-24小時，再冷卻至環境溫度並過濾。溶液再以無機酸或有機酸處理，如對位-甲苯磺酸-水合物，再以高產率分離式(C)化合物，呈其無機酸鹽或對位-甲苯磺酸鹽型式。

至於式(C)化合物的另一途徑是應用式(A)化合物之粗製溶液，其中Z是 $B(OH)_2$ 且R是 $-C(Q)(T)W$ ，其中Q及T是O-烷基，其中烷基如此中所定義且較好是乙基，且W是氫，在鈀(0)調介之聯芳基偶合中(Suzuki交叉偶合以在位產生之硼酸(如J. Org. Chem. 1996, 61, 9556及此中之參考文獻所述)，與式(B)化合物，其中L是碘或溴且U是有機基團，利用"配體-較少"之異質Pd/C催化作用。"配體-較少"的鈀之此種用法述於Org. Lett., 1999, 1, 965; Org. Process Res. Dev. 1999, 3, 248; 及Tetrahedron Lett. 1994, 35, 3277)。此途徑的較佳具體實例，部份示於流程C之(2)中，可生成：(i)原位產生呋喃基鋰化物，式(A)化合物，其中Z是Li且R是 $C(Q)(T)W$ ，其中Q及T為O-烷基，較好是乙氧基，且W是氫，(ii)接下來產生相當的硼酸，其中Z是 $B(OH)_2$ ，且R是 $-C(Q)(T)W$ ，其中Q及T是O-烷基，較好是乙氧基，且W是氫，及(iii)鈀(0)催化的聯芳基偶合以構築欲求的式(C)化合物。方法中利用醚化物溶劑。這些醚溶劑包括下列：二乙醚，四氫呋喃，二噁烷，1,2-二乙氧基乙烷及DME，但不限於此。較佳的溶劑是DME。此較佳的

溶劑經觀察可提供較已發表步驟更為顯著之改進(Synth. Commun. 1998, 28, 1013)由二乙醇縮2-糠醛合成5-甲醯基-2-呋喃基硼酸。對原位產生5-甲醯基-2-呋喃基硼酸之另一適合的前驅體包括2-(2-呋喃基)-1,3-二噁茂烷。此方法的優點包括式(A)化合物之去質子化作用，其中Z是氫且R是-C(Q)(T)W，其中Q及T是O-烷基，較好是乙氧基，且W是氫，利用烷基鋰，較好是正-丁基鋰，在較高溫度下(-20°C於DME，與-40°C在四氫呋喃中比較)。接下來式(A)化合物之處理，其中Z是Li且R是-C(Q)(T)W，其中Q及T是O-烷基，較好是乙氧基，且W是氫，利用硼酸三烷基酯，較好是硼酸三異丙基酯，於DME，對於轉化成式(A)化合物之硼酸酯可提供較高之產率，其中Z是B(O-異丙基)₃Li且R是-C(Q)(T)W，其中Q及T是O-烷基，較好是乙氧基，且W是氫。在製備接下來的Suzuki偶合作用中，在位產生之硼酸酯水解成式(A)化合物之硼酸，其中Z是B(OH)₂且R是-C(Q)(T)W，其中Q及T是O-烷基，其中烷基如此中所定義，較好是乙基，且W是氫，係先與醋酸處理再於室溫下以該特殊次序加水。也可觀察到，使用DME可有絕佳之過程改進，此與四氫呋喃比較，延伸至鈮(0)-調介之聯芳基與硼酸中間物之偶合，生成式(C)化合物。此過程之改進包括較一致的產率，較短的反應時間及加強之純度概況。

在另一具體實例中，式(C)化合物可自式(A)化合物，5-甲醯基-2-呋喃基硼酸，其中Z是-B(OH)₂，於原位產生，與式(B)化合物，其中L是碘或溴且U是有機基團，之鈮(0)

調介之聯芳基聯合而形成。(見流程C之(3))。此方法中應用醛官能基以胺醛鋰化物型式之原位保護作用(Synlett, 1992, 615), 如同2-糠醛與二級胺之鋰陰離子之反應, 而此二級胺可選自: 嗎福啉, N,O-二甲基羥胺, 1-甲基六氫吡啶或 N^1, N^1, N^2 -三甲基-1,2-乙烷二胺。在此過程中較佳的胺是N,O-二甲基羥胺。胺鋰化物之形成可以烷基鋰試劑處理胺而成, 較好是正丁基鋰, 於醚性溶劑中, 如四氫呋喃或DME, 在低溫下。胺鋰陰離子之溶液再混合以2-糠醛以在原位形成胺醛鋰化物, 式(A)化合物, 其中Z是氫, R是 $-C(Q)(T)W$, 其中Q是 $NR'R''$, 其中R'是O-烷基, 較好是甲氧基且R''是如此中定義之烷基, 較好是甲基或R'及R''是獨立的烷基, 如此中所定義; T是O-Li且W是H。此溶液再以額外莫耳濃度當量之烷基鋰處理, 較好是正丁基鋰, 在低溫下以形成呋喃鋰化物, 式(A)化合物, 其中Z是Li且R是 $-C(Q)(T)W$, 其中Q是 $NR'R''$, 其中R'是O-烷基, 較好是甲氧基, 且R''是烷基, 較好是甲基或R'及R''是獨立的烷基, 如此中所定義, T是O-Li且W是H。此溶液再於低溫下以三烷基硼酸酯處理, 較好是三異丙基硼酸酯, 以形成式(A)化合物, 其中Z是 $B(O\text{-異丙基})_3Li$, R是 $-C(Q)(T)W$, 其中Q是 NRR' , 其中R'可為O-烷基, 較好是甲氧基, 且R''是烷基如此中所定義, 較好是甲基或R'及R''是獨立的烷基, 如此中所定義; T是O-Li且W是氫, 水解成5-甲醛基-2-呋喃基硼酸, 在溶液中係加入無機或有機酸, 如醋酸。此在原位產生之5-甲醯基-2-呋喃基硼酸可容易地進行鈹(0)-調介之

聯芳基偶合，以形成式(C)化合物。

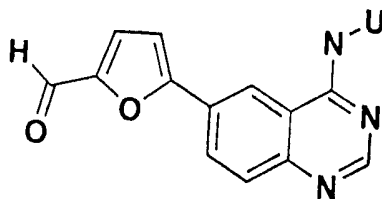
在前段所述之方法中所得之式(C)化合物，當應用鹵(Z是溴或碘)取代之2-糠醛衍生物時，較好是5-溴-2-甲醯基呋喃，也可被應用。即，式(A)化合物，其中Z是溴且R是-C(O)H(見流程C之(4))。

另外，式(C)化合物另一合成策略可構築自N-雜芳基硼酸，如式(B)化合物，其中L是B(OH)₂且U是有機基團，與5-鹵-2-甲醯基呋喃衍生物，即式(A)化合物，其中Z是溴或碘，且R是-C(O)H，之鈹(0)調介之聯芳基偶合作用(見流程C之(5))。製備式(B)N-雜芳基硼酸中間物之方法涉及式(B)化合物，其中L是碘且U是有機基團，與烷基鎂化鹵試劑之處理，較好是乙基鎂化溴。反應在醚性溶劑中進行，如四氫呋喃或DME，在低溫下。此混合物再以三烷基硼酸酯處理，較好是三異丙基硼酸酯，繼之緩緩加入烷基鋰，較好是正丁基鋰，同時反應維持在低溫下。之後此再加入無機酸或有機酸，較好是醋酸。此可生成式(B)之N-雜芳基硼酸中間物，其中L是B(OH)₂且U是有機基團於溶液中。在此中再加入5-鹵-2-糠醛(鹵是溴或碘)，較好是5-溴-2-糠醛，潛溶劑如N,N-二甲替乙醯胺，水性鹼基如碳酸鈉及鈹催化劑，如二氯[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物。此溶液再加熱至充份溫度，以可轉化成式(C)欲求的化合物。

構築式(C)化合物的不同的合成策略是使用Heck-型反應(Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46, 1220; Heterocycles 1990,

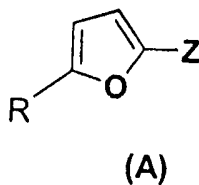
31, 1951; Synthesis, 1984, 488; J. Org. Chem., 1985, 50, 5272)以偶合2-糠醛，一種式(A)化合物，其中Z是氫且R是-C(O)H，以區域選擇方式偶合以式B之中間物，其中L是鋰或溴，且U是有機基團。2-糠醛之區域選擇性鈰催化的芳基化作用，在5-位置上於化學文獻上是未有前例的。在此方法中，2-糠醛其他適合的取代物包括2-糠醛二乙基縮醛，2-(2-呋喃基)-1,3-二噁茂烷，2-呋喃酸及其酯，如2-呋喃酸甲酯或2-呋喃酸乙酯。應用此策略之式(C)化合物之合成法，需將適合的溶劑，如N,N-二甲替甲醯胺，N-甲基吡咯啉酮，甲苯，二甲替乙醯胺，水，乙腈或其混合物，較好是N,N-二甲替甲醯胺，混合以有機胺鹼，如三乙胺，及二異丙基乙胺或鹼金屬羧化物鹼，如碳酸鈉，碳酸鉀，碳酸鈾，碳酸鈣，醋酸鈉及醋酸鉀，較好是醋酸鉀，及2-糠醛。之後再加入三烷基-或三芳基膦，如三-鄰位-甲基膦，三苯膦，三-第三丁基膦，三-2-呋喃基膦，三環己基膦，較好是三環己基膦。加入之鈰催化劑選自下列包括：醋酸鈰(II)，氯化鈰(II)，鈰/碳，二氯[(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈰(II)，肆(三苯基膦)鈰(0)，肆(二苄叉基丙酮)二鈰(0)，反式-二氯雙(三苯基膦)鈰(II)，較好是氯化鈰(II)。此混合物再加熱，並緩緩加入式(B)化合物，其中L是碘或溴，較好是碘，之溶液。此反應混合物再加熱10-20小時，此時反應混合物冷卻至環境溫度並過濾。加入無機酸或有機酸，如對位-甲苯磺酸，可生成呈鹽型式之式(C)經分離化合物。

在本發明的一個具體實例中，提出製備式(C)化合物之方法，

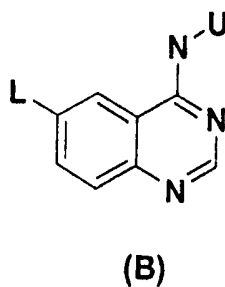


此方法包括：

反應式(A)化合物



與式(B)化合物



以形成式(C)化合物，

其中U是有機基團；且

式(A)化合物在原位產生，且

L是碘或溴；

R是 -C(Q)(T)W，其中Q及T獨立選自 -OCH₃，或

-OCH₂CH₃，且W是氫；且

Z是 B(OH)₂；或

式(A)化合物於原位產生，且

L是碘或溴；

R是 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ，且

Z是 $\text{B}(\text{OH})_2$ ；或

式(B)化合物於原位產生，且

L是 $\text{B}(\text{OH})_2$ ；

R是 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ；且

Z是溴；或

式(B)化合物與式(A)化合物反應，區域選擇性的，其中式(A)或(B)化合物均未在原位產生，及

L是碘或溴；

R是 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ；且

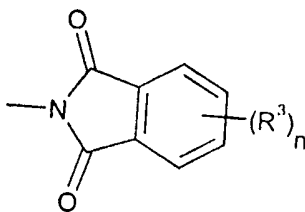
Z是氫。

如上示，U可為任何適合的有機基團。在一個具體實例中，U代表苯基，吡啶基，3H-咪唑基，吲哚基，異吲哚基，吲哚啉基，異吲哚啉基，1H-噻唑基，2,3-二氫-1H-噻唑基，1H-苯並咪唑基，2,3-二氫-1H-苯並咪唑基或1H-苯並三唑基，為 R^2 取代，及視所需為至少一個獨立選出之 R^4 基所取代。

R^2 選自下列包括：苄基，鹵-，二鹵-及三鹵苄基，苄醯基，吡啶基甲基，吡啶基甲氧基，苯氧基，苄氧基，鹵-，二鹵-及三鹵苄氧基及苯磺醯基；

或 R^2 代表三鹵甲基苄基或三鹵甲基苄氧基；

或 R^2 代表下式基團



其中各 R^3 獨立選自氫， C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；且 n 是0至3。

在較佳具體實例中， U 代表苯基，吡啶基或1H-噻唑基，為 R^2 所取代且視所需為至少一個獨立選擇之 R^4 基所取代。

在較佳具體實例中， U 代表苯基或1H-吡啶基，為 R^2 基所取代，且視所需為至少一個獨立選擇之 R^4 基所取代。

R^4 選自下列：羥基，鹵， C_{1-4} 烷基， C_{2-4} 烯基， C_{2-4} 炔基， C_{1-4} 烷氧基，胺基， C_{1-4} 烷胺基，二[C_{1-4} 烷基]胺基， C_{1-4} 烷硫基， C_{1-4} 烷基亞磺醯基， C_{1-4} 烷基磺醯基， C_{1-4} 烷基羰基，羧基，胺甲醯基， C_{1-4} 烷氧羰基， C_{1-4} 烷醯基胺基， N -(C_{1-4} 烷基)胺甲醯基， N,N -二(C_{1-4} 烷基)胺甲醯基，氰基，硝基及三氟甲基。

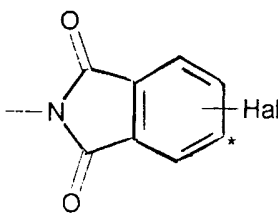
在一個較佳具體實例中，其中 U 代表苯基，且 R^2 基相較於 U 鏈結至NH基之鏈結係位於對位上。

在進一步較佳具體實例中，其中 U 代表1H-噻唑基，且 R^2 基在噻唑基之1-位置。

在較佳具體實例中， R^2 代表苄基，吡啶基甲基，苯氧基，苄氧基，鹵，二鹵-及三鹵苄氧基及苯磺醯基。

又在進一步較佳具體實例中， R^2 代表三鹵甲基苄氧基。

又在進一步較佳具體實例中， R^2 代表下式化合物



，其中Hal是Br或Cl，特別是Cl，較特別是其中Hal取代基在圖上環中標以星號之位置。

在較佳具體實例中， R^2 代表苄氧基，氟苄氧基(尤其是3-氟苄氧基)，苄基，苯氧基及苯磺醯基。

在進一步較佳具體實例中， R^2 代表溴苄氧基(尤其是3-溴苄氧基)及三氟甲基苄氧基。

在進一步較佳具體實例中，環U不為 R^4 基所取代；在一個尤其佳之具體實例中，U是苯基或嗒唑基不為 R^4 基所取代。

在進一步較佳具體實例中，環U為 R^4 所取代，選自鹵或 C_{1-4} 烷氧基；尤其是氯，氟或甲氧基。

在較佳具體實例中，環U為 R^4 基所取代，其中 R^4 代表鹵，尤其是3-氟。

在尤佳之具體實例中，U加上 R^4 代表甲氧苯基，氟苯基，三氟甲基苯基或氯苯基。

在尤更佳具體實例中，U加上 R^4 代表甲氧苯基或氟苯基。

在尤佳之具體實例中，U基加上 R^2 及 R^4 取代基代表苄氧苯基，(氟苄氧基)苯基，(苯磺醯基)苯基，苄基嗒唑基或

苯氧苯基。

在尤佳之具體實例中，U基加上取代基 R^2 及 R^4 代表苄氧苯基，(3-氟苄氧基)苯基，(苯磺醯基)苯基或苄基嗒唑基。

在另一尤佳具體實例中，U基加上取代基 R^2 及 R^4 代表(3-溴苄氧基)苯基，(3-三氟甲基苄氧基)苯基，或(3-氟苄氧基)-3-甲氧基苯基。

在另一又較佳具體實例中，U基加上取代基 R^2 及 R^4 代表3-氟苄氧基-3-氟苯基，苄氧基-3-氟苯基，苄氧基-3-三氟甲基苯基，(苄氧基)-3-氟苯基，(3-氟苄氧基)-3-氟苯基或(3-氟苄基)嗒唑基。

在最佳具體實例中，U基加上取代基 R^2 及 R^4 代表苄氧苯基或(3-氟苄氧基)苯基。

鹵如：氟，氯，溴或碘；較好是氟，氯或溴，更好是氟或氯。

C_{1-4} 烷基如：甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基或第三丁基；較好是甲基，乙基，丙基，異丙基或丁基，較好是甲基。

C_{2-4} 烯基是如：乙烯基，丙-1-烯基或丙-2-烯基；較好是乙烯基。

C_{2-4} 炔基如乙炔基，丙-1-炔基或丙-2-炔基；較好是乙炔基。

C_{1-4} 烷氧基，如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基或第三丁氧基；較

好是甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基或丁氧基；較好是甲氧基。

C_{1-4} 烷胺基是如：甲胺基，乙胺基或丙胺基；較好是甲胺基。

二[C_{1-4} 烷基]胺基是如：二甲胺基，二乙胺基，N-甲基-N-乙胺基或二丙胺基；較好是二甲胺基。

C_{1-4} 烷硫基是如甲硫基，乙硫基，丙硫基或異丙硫基，較好是甲硫基。

C_{1-4} 烷基亞磺醯基是如甲基亞磺醯基，乙基亞磺醯基，丙基亞磺醯基或異丙基亞磺醯基，較好是甲基亞磺醯基。

C_{1-4} 烷基磺醯基是如甲磺醯基，乙基磺醯基，丙基磺醯基，或異丙基磺醯基，較好是甲磺醯基。

C_{1-4} 烷基羰基是如甲基羰基，乙基羰基或丙基羰基。

C_{1-4} 烷氧基羰基是如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，丁氧羰基或第三丁氧羰基。

C_{1-4} 烷醯胺基(其中碳原子數目包括CO官能基)，如甲醯胺基，乙醯胺基，丙醯胺基或丁醯胺基。

N-(C_{1-4} 烷基)胺甲醯基是如N-甲基胺甲醯基或N-乙基胺甲醯基。

N,N-二(C_{1-4} 烷基)胺甲醯基是如N,N-二甲基胺甲醯基，N-甲基-N-乙基胺甲醯基或N,N-二乙基胺甲醯基。

以下實例僅用以說明，且不欲限制本發明任一方面。示範化合物之物理數據與這些化合物之指定結構符合。

實例

如此中所用的，在這些方法，流程及實例中所用的符號及習慣符合科學文獻中所用的，如 the Journal of the American Chemical Society 或 the Journal of Biological Chemistry。標準的單字母或三字母縮寫通常用來指定胺基酸殘基，除非另有所示其係呈L-構型。除非另有所示，所有起始物質得自商業供應商且勿需純化即可使用。特言之，以下縮寫可用於實例及整個說明書中：

g(克)；	mg(毫克)；
L(升)；	mL(毫升)；
μ L(微升)；	psi(每平方吋之磅數)；
M(莫耳濃度)；	mM(毫莫耳濃度)；
N(莫耳當量)；	Kg(公斤)；
i.v.(靜脈內)；	Hz(赫)；
MHz(百萬赫)；	mol(莫耳)；
mmol(毫莫耳)；	RT(室溫)；
min(分)；	h(小時)；
mp(熔點)；	TLC(薄層層析)；
Tr(滯留時間)；	RP(逆相)；
THF(四氫呋喃)；	PMSO(二甲亞砜)；
EtOAc(乙酸乙酯)；	DME(1,2-二甲氧乙烷)；
DCM(二氯甲烷)；	DCE(二氯乙烷)；
DMF(N,N-二甲替甲醯胺) HOAc(醋酸)；	
TMSE(2-(三甲基矽烷基)乙基)TMS(三甲基矽烷基)	
TIPS(三異丙基矽烷基)； TBS(第三丁基二甲基矽烷基)；	

HPLC(高壓液相層析)；

除非另有所示，所有溫度均以℃表示(攝氏度數)。所有反應在惰性大氣，室溫下進行，除非另有所示。

¹H NMR光譜在 Varian VXR-300，Varian Unity-300，Varian Unity-400儀器上，或 General Electric QE-300上記錄。化學位移以每百萬之部份(ppm，δ單位)表示。偶合常數是赫單位(Hz)。分裂型式是描述表現的多重性，且設計為s(單峰)，d(雙峰)，t(三峰)，q(四峰)，m(多峰)，br(寬峰)。

低解析質譜儀(MS)記錄在 JOEL JMS-AX505HA 上，JOEL SX-102或SCIEX-Apliii分光計；高解析MS利用 JOEL SX-102A分光計獲得。所有的質量光譜在電子噴灑離子化作用(ESI)，化學離子化作用(CI)，電子撞擊(EI)或快速原子撞擊(FAB)法下取得。紅外(IR)光譜在 Nicolet 510 FT-IR 分光計上利用1毫米之NaCl池獲得。所有反應均以薄層層析在0.25毫米E. Merck矽膠板(60F-254)上追蹤，以UV燈具象化，5%乙醇性磷鉬酸或對位一茴香醛溶液。在矽膠(230-400孔篩，Merck)上進行快速管柱層析。利用 Perkin Elmer Model 241 Polarimeter獲得旋光度。熔點則利用 Mel-Temp II裝置決定，且未予以校正。

實例 1

製備 5-[4-[3-氯-4-[(3-氯苄氧基)苯胺基]-6-噻唑啉基]-呋喃-2-醛

在反應容器中加入 N-{3-氯-4-[(3-氯苄基)氧基]苯基}-6-

碘-4-噻唑啉胺(100毫克；0.198毫莫耳)，2-甲醯基呋喃-5-硼酸(Frontier Scientific，42毫克；0.297毫莫耳)，10% Pd/C(5毫克；0.05 wt)，DME(2.0毫升)，MeOH(1.0毫升)及三乙胺(83微升)。在50℃下加熱14小時後，HPLC顯示98.5%清楚的轉化。¹H NMR (d₆-DMSO) δ：11.44 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H, J=8及4 Hz), 7.89 (d, 1H, J=12 Hz), 7.84 (d, 1H, J=4 Hz), 7.60 (dd, 1H, J=8及4Hz), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.44 (AA'BB', 2H, J_{AB}=8 Hz), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.24 (d, 1H, J=4 Hz), 7.16 (dt, 1H, J=8及4 Hz), 7.06 (AA'BB', 2H, J_{AB}=8 Hz), 6.84 (d, 1H, J=4 Hz), 5.27 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.23 (s, 6H)。

實例2

製備5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯胺基]-6-噻唑啉基)-呋喃-2-醛

(i) 原位製備2-二乙基縮醛-呋喃-5-硼酸

在20升反應容器中加入6.7體積之DME及0.67 wt(740克，410毫升，4.35莫耳)二乙醇縮2-糠醛，並在反應/內容物控制下冷卻至-40℃。以約40分鐘，利用含有陶瓷頭部之ChemTech CP120計量泵加入正丁基鋰，1.32 wt(2.5M於己烷，1.45公斤，5.22莫耳)。內部溫度上升至-31℃。反應混合物轉至極暗，但是均質的。一旦反應完全，管線以約0.17體積之己烷，直接加至反應容器中沖洗之。當內部溫度下降至-40℃，反應混合物再攪拌2.5小時。2.5小時

後，經計量泵以20分鐘加入1.1倍體積(0.89 wt, 982克, 5.22莫耳)三異丙基硼酸酯。在加入一半時可觀察到有略放熱現象，其可上升至約-31°C。再以額外的0.15倍體積的己烷沖洗泵管線直接至反應槽內。2小時後(在-40°C下30分鐘)，反應溫度加溫至25°C歷60分鐘。當內部溫度上升至25°C，移去1份1毫升以進行檢查。[樣品製備：二滴反應混合物以1毫升CH₃CN及100微升1N HCl稀釋，再接受LC，於280 nM下]。硼酸/2-糠醛比率為119：1。在此點下，加入0.29倍體積之醋酸，且反應混合物攪拌30分鐘。30分鐘後加0.36倍體積之水。此反應混合物可直接用於下一步驟。

(ii)製備5-(4-[3-氯-4-[(3-氟苄氧基)-苯胺基]-6-噻唑啉基)-呋喃-2-醛4-甲基苯磺酸鹽，利用在原地製備之2-二乙基縮醛-5-硼酸

對來自上文之反應混合物，以5分鐘期間經由真空之加入加上3.4倍體積(3.7升)乙醇。加入三乙胺，0.69倍體積(760毫升，5.45莫耳)，再加1 wt(1100克，2.18莫耳)N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-碘-4-噻唑啉胺，及3 wt% 10%Pd/C[鈀，10 wt%(乾重計)在活化碳上，50%水，Wet Degussa Type E101NE/W]。反應器，在反應器控制模式下，定在62°C。可觀察到內部溫度在2小時內上升至58°C。在約14小時後，取出一份檢查。[樣品製備：15微升以1毫升MeOH及250微升1N HCl稀釋，再接受Fast LC，220 nM下]。在此時，反應槽冷卻至25°C。暗色反應混合

物轉移至第二反應槽，利用鐵氟隆-安裝之不銹鋼套層轉移管，其裝備有連線的5.0微米濾膜筒(Pall part No. R1f050, lot No. EJ0807)及連線的0.45微米濾膜(Meisner CLMF 0.4-662, lot No. 4087-R-#F)。第一反應槽以0.5倍體積DME潤洗，並通過轉移管以洗滌經由過濾筒之固體粒子。對位-甲苯磺酸單水合物，1.55 wt(1700克，8.72莫耳)溶於2.27倍體積去離子水，溶液再加至反應混合物中歷5分鐘。在25°C下攪拌1小時後，產物收集在陶瓷濾器中，其裝置有中級濾膜。反應器及濾塊以0.9倍體積的1:1 DME/水溶液潤洗。吸乾達4小時後，黃色濾塊轉移至二個玻璃殘盤中，再置於家用真空(18汞柱)下之乾燥烘箱中(50-55°C)，其中並充有氮氣。移出烘箱內二個玻璃淺盤，令其冷卻至室溫再依此取樣。標題化合物之分離產率為1230克(1.12 wt, 87%理論值；1410克理論值)，其呈微黃固體。¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 11.44 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H, J=8及4 Hz), 7.89 (d, 1H, J=12 Hz), 7.84 (d, 1H, J=4 Hz), 7.60 (dd, 1H, J=8及4 Hz), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.44 (AA'BB', 2H, J_{AB}=8 Hz), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.24 (d, 1H, J=4 Hz), 7.16 (dt, 1H, J=8及4 Hz), 7.06 (AA'BB', 2H, J_{AB}=8 Hz), 6.84 (d, 1H, J=4 Hz), 5.27 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.23 (s, 6H)。

實例 3

製備 5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯胺基]-6-喹啉基)-呋喃-

2-糠醛，利用在 原位保護之 2-糠醛

N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(629毫克；6.32毫莫耳)懸浮於THF中(19毫升；40體積)，在燒瓶冷卻至 -40°C (低溫冷卻-控制之異丙醇浴)。正丁基鋰(2.5M於己烷之溶液；5.3毫升；13.2毫莫耳)以逐滴速率加入，且內部溫度上升至 -12°C 。然而，混合物快速再冷卻至 -40°C 。在 -40°C 下30分鐘後，2-糠醛(481微升；5.74毫莫耳)快速加至混合物中，並使內部溫度上升至 -28°C 。再次，溫度快速下降至 -40°C 。以逐滴方式加入正丁基鋰(2.5M於己烷之溶液；2.8毫升；6.89毫莫耳)，同時內部溫度維持在 -35°C 下。在加入過程中，混合物可回轉至黃。一旦完全加完後，令混合物在 -40°C 攪拌1小時。以逐滴速率加入三異丙基硼酸酯(2.0毫升；8.62毫莫耳)，同時內部溫度維持在 -35°C 下。一旦完全加完後，停止冷卻。HPLC顯示欲求的硼酸有86.7%，起始物6.2%。當內部溫度到達 -20°C 時，混合物加醋酸(462微升；8.04毫莫耳)驟冷，並令其加溫至環境溫度。物質勿需純化或分離，可直接到達Suzuki偶合反應。

在含有粗製硼酸之反應容器中，加入N,N-二甲基乙醯胺(13毫升)，1.16M Na_2CO_3 水溶液(7.3毫升；7.38毫莫耳) N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯}-6-碘-4-喹啉胺(1.87克；3.69毫莫耳)及二氯[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]鈦(II)二氯甲烷加合物(15毫克；0.0185毫莫耳)。一旦加入鹼，內部溫度可上升至約 28°C 。反應混合物加熱至 50°C (內部溫度)，利用油浴。反應混合物經由塞里之壓縮盤過濾，再以THF

洗滌固體粒子。分離之溶液再以乙酸乙酯稀釋，再加入鹽酸水溶液。分層且水層中和再以乙酸乙酯稀釋。分層且有機層在硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空下濃縮以生成標題化合物。標題化合物之LC滯留時間為4.9分鐘。

實例 4

製備 5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基]-6-喹唑啉基)-呋喃-2-醛鹽酸鹽，利用在原位保護之 5-溴-2-糠醛

N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(3.04克；30.49毫莫耳)懸浮在 THF(40毫升)，且燒瓶冷卻至 -78°C (乾冰-丙酮浴)。正丁基鋰(2.5M於己烷之溶液；24.4毫升；60.98毫莫耳)逐滴加至此冷的懸液中，其變得均質。丙酮/ CO_2 浴以水/冰浴(0°C)取代，且混合物回轉至淺黃色。在 0°C 下攪拌15分鐘後，溶液再回冷至 -78°C ，並以逐滴方式加入 5-溴-2-糠醛(5.00克溶於10毫升 THF；27.72毫莫耳)。加完後約15分鐘，令反應混合物在水/冰浴中加溫至 0°C ，之後15分鐘，再回冷至 -78°C 。10分鐘後，加三異丙基硼酸酯(18.8毫升，83.16毫莫耳)至冷的混合物中，以一次份加入，再逐滴加入正丁基鋰(2.5M溶液於己烷；27.7毫升；69.30毫莫耳)。在 -78°C 下30分鐘後，在冷的反應混合物中加入醋酸(6.5毫升；102.6毫莫耳)，再令其加溫至環境溫度。物質勿需純化或分離可直接至 Suzuki 偶合反應。

在含有粗製硼酸之反應容器中加入 N,N-二甲替乙醯胺(54毫升)，水(11毫升)，N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-碘-4-喹唑啉胺(10.78克，21.32毫莫耳)，固體

Na_2CO_3 (6.85克, 63.97毫莫耳)及二氯[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(174毫克; 0.21毫莫耳)以生成橘色反應混合物。反應混合物加熱至 80°C , 並無顏色的變化。在共28.5小時之反應時間後, 令反應混合物冷卻至環境溫度。混合物以THF稀釋(54毫升), 以100孔篩之Darco® G-60 Activated Carbon(696毫克), Hyflo Super Cel® (348毫克)處理, 並在環境溫度下攪拌>2小時。沉澱物以吸空過濾經由多孔漏斗移去, 其填加有Hyflo Super Cel®, 並以THF(5×22 毫升)洗滌, 直到THF溶劑無更多顏色呈現為止。濾液以濃的HCl水溶液處理(7.1毫升, 85.3毫莫耳)再加水(80毫升)令其在環境溫度下攪拌2小時。沉澱物經多孔漏斗過濾, 以33%異丙醇/水(54毫升), 水(54毫升)及33%異丙醇/水(54毫升)潤洗, 再令其風乾2小時。微黃棕色固體轉移至真空乾燥器, 再令其於真空下乾燥一夜。反應可得9.01克標題化合物(83%產率), 呈灰褐-棕色粉末。標題化合物之LC滯留時間為4.9分鐘。

實例 5

製備5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基]-6-喹唑啉基)-呋喃-2-醛, 利用在位產生之4-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基}-6-喹唑啉基硼酸

N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-碘-4-喹唑啉胺(200毫克; 0.395毫莫耳)溶於THF(2.0毫升), 可生成微黃溶液。混合物冷卻至 0°C (水/冰浴)再以乙基鎂化溴處理(1.0m溶液於THF; 475微升; 0.475毫莫耳)可生成均質的亮黃色

溶液，其再冷卻至 -78°C 。快速加入三異丙基硼酸酯(373微升，1.582毫莫耳)，再緩緩加入正丁基鋰(2.5M於己烷之溶液，395微升，0.989毫莫耳)。當反應以HPLC證實已完全時，加醋酸(84微升，1.463毫莫耳)以驟冷反應。在硼酸於THF之粗製黃色淤漿中，加入5-溴-2-糠醛(107毫克；0.593毫莫耳)，再加N,N-二甲替乙醯胺(2.0毫升)，可造成混合物變得均質，再加1.016N Na_2CO_3 水溶液(1.2毫升；1.185毫莫耳)及最後的二氯[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]鈾(II)二氯甲烷加合物(16毫克；0.020毫莫耳)。混合物在 80°C 下加熱。15小時後以HPLC檢查顯示95%清楚地轉化成標題化合物。LC滯留時間=t：4.9分鐘。

實例6

區域選擇性製備5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基]-6-喹啉基)-呋喃-2-醛-4-甲基苯磺酸鹽

2-糠醛(5.7毫升，69毫莫耳)，醋酸鉀(1.4克，14毫莫耳)及氯化鈾(II)(61毫克，0.35毫莫耳)於35毫升DMF之混合物，經由將 N_2 劇烈沸騰至混合物並攪拌而脫氣10分鐘。催化劑混合物再加溫至 110°C 。N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-碘-4-喹啉胺(3.5克，6.9毫莫耳)於55毫升DMF之溶液，以類似方式脫氣，再加入催化劑混合物，經由注射泵歷10小時。一旦完全加完後，反應混合物維持在 110°C 下再2小時。一旦冷卻至室溫，混合物倒入125毫升水中。沉澱物收集在粗濾膜上，並以水洗(約7毫升)。固體再溶於溫的(50°C)DMF中。在此溶液中加入(2.0克；10.4毫莫

耳)對位-甲苯磺酸一水合物。溫度下降至35℃，且混合物在此溫度下攪拌一夜。加水(60毫升)以誘生進一步的沉澱。產物收集在粗濾紙上，再以30-40毫升DME/水(1:1)洗滌。濾塊在50℃及家用真空下乾燥一夜，以生成2.5克(55%)標題化合物。¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 11.44 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H, J=8及4 Hz), 7.89 (d, 1H, J=12 Hz), 7.84 (d, 1H, J=4 Hz), 7.60 (dd, 1H, J=8及4 Hz), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.44 (AA'BB', 2H, J_{AB}=8 Hz), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.24 (d, 1H, J=4 Hz), 7.16 (dt, 1H, J=8及4 Hz), 7.06 (AA'BB', 2H, J_{AB}=8 Hz), 6.84 (d, 1H, J=4 Hz), 5.27 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.23 (s, 6H)。

實例 7

製備 5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基]-6-喹唑啉基)-呋喃-2-醛-4-甲基苯磺酸鹽

在裝置有機械攪拌子之2升，3頸圓底燒瓶中，加入74.95克5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基]-6-喹唑啉基)-呋喃-2-醛之HCl鹽(依WO 99/35146製備C p56製備；見上流程A，步驟C)及749.5毫升THF。對此淤漿中加入84.45毫升的2M NaOH，且反應物攪拌30分鐘。分層，且有機層以160毫升H₂O洗滌。有機層以3.75克Darco G60淤漿之並經由Celite過濾。濾液收集，並在快速攪拌下，緩緩加至33.54克甲苯磺酸-水合物中。在環境溫度下，固體粒子可緩緩沉澱出來。混合物冷卻至0℃，並攪拌10分鐘。混合

物過濾並以橡皮閘拖乾，再於50℃之真空下乾燥一夜。5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯胺基]-6-喹啉基)-呋喃-2-醛-4-甲基苯磺酸鹽之產率是84.25克。(88.8%)。

實例8

製備 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[2-(甲磺基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹啉胺二甲苯磺酸鹽無水化合物(式II化合物之無水型式)

在20升反應器中加入13.3倍體積的THF，再加0.62倍重量(2.93莫耳)NaBH(OAc)₃。20升反應器定溫使內容物維持在20℃。第二個20升反應器中加入1000克(1.55莫耳)5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基]-6-喹啉基)-呋喃-2-醛-4-甲基苯磺酸鹽，依實例7之步驟製備，及6.7倍體積的THF。在5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基]-6-喹啉基)-呋喃-2-醛-4-甲基苯磺酸鹽之THF溶液中，加入0.325倍體積(1.86莫耳)二異丙基乙胺，及0.32重量比之2-(甲基磺)乙胺(321克，2.6莫耳)及0.15倍體積之IPA。1小時後，預形成的亞胺/THF溶液以真空轉移至NaBH(OAc)₃攪拌懸液於第一個20升反應器中，歷10分鐘。90分鐘中，以40分鐘經由泵加入4倍體積的5N NaOH。令此溶液攪拌15分鐘，之後關掉攪拌器，再令其分層。水層自反應器底部排空，有機層再轉移至空的20升反應器內，經由鐵弗隆-安裝之不銹鋼套層轉移管，其裝配有連線的0.45微米濾膜。在此溶液中加入2倍體積之4重量比(1180克，6.2莫耳)對位-甲苯磺酸一水合物之THF溶液，歷5分鐘。可觀察到微黃沉澱物自溶

液中析出，令其在室溫下攪拌12小時。反應自反應器底部瀝乾，並經有安裝濾紙之陶瓷濾器過濾。黃色濾塊以1倍體積之95：5 THF/水溶液洗滌，並令其風乾一夜。在吸空乾燥12小時後，黃色濾塊轉移至二個玻璃淺盆上，並置乾燥烘箱中(42℃)及家用真空中(18汞柱)及充有氮氣下。自烘箱中移出二個玻璃淺盤，令其冷卻至室溫再因此取樣。N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[2-(甲磺基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸鹽(無水化合物)，為1264克(1.3 wt, 88%; 1443克理論值)且呈黃色固體。

約50毫克產物轉移至Karl Fisher計量濕氣裝置中(機型DL35, Mettler, Hightstown, NJ)，其依廠商操作指示進行。無水化合物之水含量為0.31%。

實例9

無水化合物二甲苯磺酸鹽之X-射線繞射

依實例8製備的無水化合物二甲苯磺酸鹽樣品，撒在Scintag XDS 2000繞射光度計之無矽背景盤上。在以下條件下可得到以下樣品之粉末X-射線繞射型式。

幾何學： θ/θ

Asset： 0038018

Seifert高電壓ID 3000發電機，S/N 90 67 1422

X-射繞射管塔：Seifert V4型，60 kV max, 40 mA max，

X-射繞試管：AEG FK-60-10銅陽極管，60 kV max, 2 kW max，正常焦距(1×10毫米)

Scintag Peltier cooled Si(Li) Solid State Detector Model
B3A

測向器半徑：250毫米

操作條件：

X-射線管電壓：45 kV

X-射線管電流：40 mA

掃描條件：

切碎機：0.02度

連續的掃描模式

掃描率：0.1度2 θ /分

樣品 spinner：開(1轉/秒)

DS：1毫米；SS(i)=2毫米

SS(d)=0.5毫米；RS=0.3毫米

DS=發散的縫(入射光束)

SS(i)=散射的縫(入射的)

SS(d)=散射的縫(繞射的)

RS=接收縫

數據利用 DMSNT v. 1.37 軟體獲得及分析，可得自 Scintag, Inc.。所得之 X-射線繞射型式示於圖 1 中。

實例 10

製備 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[2-(甲烷磺
鹽基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸
鹽一水合物(式 II 化合物之一水合物型式)

20 升反應器中加入 1 wt(930 克，1.0 莫耳)，利用實例 8 步

驟製備之 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[2-(甲
 烷磺醯基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯
 磺酸鹽無水化合物。在此中加入10倍體積預先混合的8:2
 THF:去離子水溶液,且反應器加熱至65°C。在50°C時可
 觀察到完全的溶解。澄清的反應混合物轉移至另一個20升
 反應器中,經由鐵弗隆-安裝之不銹鋼套層轉移管,其裝
 配有連線的5.0微米過濾管。空的20升反應器及過濾管線
 以0.2倍體積之預先混合的8:2 THF:去離子水溶液洗
 滌。使用再1倍體積之預先混合的8:2 THF:去離子水溶
 液來洗滌至反應混合物中之物質。20升反應器加熱至約80
 °C。反應溫度再2小時下降至55°C,再以10小時至45°C。
 10小時後,溫度調整至25°C,並令其在室溫下攪拌45分
 鐘。黃色沉澱物自20升反應器底部瀝至裝配有濾紙之陶瓷
 濾器上。流動十分快速及平順,且過濾速率極佳。黃色濾
 塊以0.6倍體積之預先混合的8:2 THF:去離子水溶液洗
 滌,且黃色固體風乾4小時,再置玻璃盤上。玻璃盤置真
 空烘箱中,於家用真空(~18汞柱),60°C及充入氮氣二
 天。移去烘箱後,物質再因此採樣。產率為743克(0.8
 wt, 0.8%, 930克理論值)呈亮黃色,晶狀固體。

約50毫克產物轉移至Karl Fisher計量濕氣裝置(機型DL
 35, Mettler, Hightstown, NJ),其依廠商操作指示進行。
 一水合物之水含量決定為1.99%,此與1.92%之理論值符
 合。

實例 11

一水合物二甲苯磺酸鹽之X-射線繞射

依實例10製備之一水合物二甲苯磺酸鹽樣品，撒粉至Scintag XDS 2000繞射分光計之無矽背景盤上。在以下條件下可得樣品之粉末X-射線繞射型式。

幾何學： θ/θ

Asset：0038018

Seifert高電壓ID 3000發電機，S/N 90 67 1422

X-射管塔：Seifert V4型，60 kV max, 40 mA max，

X-射線繞射管：AEG FK-60-10銅陽極管，60 kV max, 2 kW max，正常焦距(1×10毫米)

Scintag Peltier cooled Si(Li) Solid State Detector Model B3A

測向器半徑：250毫米

操作條件：

X射線管電壓：45 kV

X射線管電流：40 mA

掃描條件：

切碎機：0.02度

連續的掃描模式

掃描率：0.25度2 θ /分

樣品spinner：開(1轉/秒)

DS：1毫米；SS(i)=2毫米

SS(d)=0.5毫米；RS=0.3毫米

DS=發散的縫(入射光束)

SS(i)=散射的縫(入射的)

SS(d)=散射的縫(繞射的)

RS=接收縫

所得數據利用 DMSNT v. 1.37 軟體獲得及分析，此可得自 Scintag, Inc.。所得之 X-射線繞射型式示於圖 2。

實例 12

製備(4-(3-氟-苄氧基)-3-溴苯基)-6-(5-((2-甲烷磺醯基乙胺基)-甲基)-呋喃-2-基)喹唑啉-4-基)胺二甲苯磺酸鹽(式 IV) 化合物

5-(4-[3-溴-4-(3-氟苄氧基)-苯胺基]-6-喹唑啉基)-呋喃-2-醛之 HCl 鹽(依 WO 99/35146, p56 之步驟 c 製備)依實例 7 之步驟轉化成甲苯磺酸鹽。生成之呋喃-2-醛甲苯磺酸鹽產物，可用來依實例 8 之步驟製備(4-(3-氟-苄氧基)-3-溴苯基)-(6-(5-((2-甲烷磺醯基-乙胺基)-甲基)-呋喃-2-基)喹唑啉-4-基)胺二甲苯磺酸鹽。

實例 13

製備(4-(3-氟-苄氧基)-3-氯苯基)-(6-(2-((2-甲烷磺醯基乙胺基)-甲基)-噻唑-4-基)喹唑啉-4-基)-胺二甲苯磺酸鹽(式 III 化合物)

(4-(3-氟-苄氧基)-3-氯苯基)-(6-(2-((2-甲烷磺醯基-乙胺基)-甲基)-噻唑-4-基)喹唑啉-4-基)-胺之 HCl 鹽，依 WO 99/35146, p57-59 之步驟 F 製備，再依實例 7 之步驟轉化成(4-(3-氟-苄氧基)-3-氯苯基)-(6-(2-((2-甲烷磺醯基乙胺基)-甲基)-噻唑-4-基)喹唑啉-4-基)-胺二甲苯磺酸鹽。

實例 14

N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[2-(甲磺酰基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸鹽一水合物轉化成無水物

依實例 10 步驟製備的 50 毫克 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[2-(甲磺酰基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸鹽一水合物，稱重至 1 英錢的小瓶內，此中則已加入 1 毫升的 MeOH 或 2-甲氧基乙醇。淤漿在 25°C 之水浴中攪拌 4 天，之後以過濾分出固體，再於 40°C 之家用真空下乾燥一天。來自 MeOH 及 2-甲氧基乙醇之乾燥固體，其 x-射線繞射型式與 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[2-(甲磺酰基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸鹽無水物的符合。

實例 15

轉化 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[2-(甲磺酰基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸鹽無水化合物成一水合物

對 1 升裝置有架空攪拌器之三頸圓底燒瓶，加入 77.0 克 (0.08 莫耳) N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[2-(甲磺酰基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸鹽無水合物，此依實例 12 之步驟製備。對黃色固體中加入去離子水 (10 倍體積)，且淤漿在 RT 下攪拌。在 1 小時時間點時，移出少量，經由布氏漏斗過濾，並在 60°C 之真空烘箱中乾燥 12 小時。各樣品接受 XRD 分析 [t=45 分鐘，無

水合物； $t=2.5$ 小時，無水化合物； $t=3.5$ 小時，無水化合物/一水合物之混合物； $t\geq 12$ 小時，一水合物]。反應淤漿置室溫下36小時。淺黃物質再經布氏漏斗過濾，並風乾一夜。物質置 55°C 之真空乾燥烘箱中，並充以氮氣歷96小時。分離產率為74克(96%理論值)。樣品接受XRD，其顯示此是N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[2-(甲烷磺醯基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹啉胺二甲苯磺酸鹽無水合物一水合物。

實例 16

N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[2-(甲烷磺醯基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹啉胺二甲苯磺酸鹽一水合物鹽之水份吸著測試

依實例10製備之約12毫克的N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[2-(甲烷磺醯基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹啉胺二甲苯磺酸鹽一水合物，稱重至水份吸著裝置之樣品盤中(模式SGA-100，由VTI製作)。樣品在 60°C 及氮蒸汽下乾燥，直到重量之喪失在5分鐘內少0.015%為止。在各步驟，相對濕度(RH)再增加(吸附)至5，15，25，35，45，55，65，75，85及95%-平衡的定義是重量變化在5分鐘內少於0.015%。利用相同的平衡條件，相對濕度可減低(解析)至90，80，70，60，50，40，30及20%。吸著曲線(y-軸：重量-%變化對x-軸：%RH)示於圖3(a)。

實例 17

N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-[[2-(甲烷磺醯基)

乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二鹽酸鹽之水份吸著測試

約15毫克之N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲烷磺醯基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二鹽酸鹽，稱重至水份吸著裝置之樣品盤(模式SGA-100，由VTI製造)。樣品在60℃及氮蒸汽下乾燥，直到5分鐘內重量之流失少於0.015%為止。再於各步驟下，將相對濕度增加(吸附作用)至5，15，25，35，45，55，65，75，85及95%，平衡定義為在5分鐘內重量變化少於0.015%。再以相同的平衡條件，將相對濕度減低(解析)至90，80，70，60，50，40，30及20%。吸著曲線(y-軸：重量-%變化對x-軸：%RH)示於圖3(b)。

實例18

N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲烷磺醯基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸鹽無水化合物及一水合物晶型之相對物理穩定性

使用淤漿平衡方法，以決定N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲烷磺醯基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸鹽無水化合物及一水合物晶型之相對物理穩定性。方法涉及製備已知水活性之有機/水性淤漿，含有無水化合物及單水合物型式之混合物。淤漿平衡至最低自由能量型式，由此相對物理穩定性經決定知為相對濕度之函數關係。

甲醇(MeOH)/H₂O混合物依體積製備，且組成物利用分

子量及室溫密度(0.787克/毫升於 MeOH及 1.00克/毫升於 H₂O)轉化成莫耳部份(X_w)。水活性(a_w)估計如下：

$$a_w = 0.0056 + 1.398X_w - 0.647X_w^2 - 0.153X_w^3 + 0.0845X_w^4$$

(Zhu, H., Yuen, C., Grant, D.J.W., 1996, Influence of water activity in organic solvent+water mixtures on the nature of the crystallizing drug phase. 1. Theophylline. Int. J. Pharm. 135, 151-160)。

二種晶型以 1：1 比例加至小瓶內，並以 MeOH/H₂O 混合物重組。在最初混合後，取出一份並分裝以利用粉末 X-射線繞射分析(PADV機型，Scintag, Cupertino, CA)以確保二晶型之高峰均是可測及的。樣品再攪拌，並在 25℃ 水浴中平衡。

表 III 的結果說明晶型之轉化型式，為經估計之水活性/RH 之函數關係。轉形速率極快，可由粉末 X-射線繞射(pXRD)觀察到，由 1 天之時間點開始算起並無變化。pXRD 型式示於圖 5。上圖示出無水化合物及一水合物純晶型之結果。中圖說明 1：1 混合物在液相轉化成無水化合物，水活性相當於 7%RH。另外，下圖說明一水合物在相當於 15%RH 水活性下是穩定型式。表 III 之要點說明大體上一水合物可在 7-15%RH 間成為熱力學上穩定型式，且在高達 100%RH 仍可保持穩定。

表 III

水體積 (%)	水莫耳 分數	RH(%)	平衡型式
0	0.00	0	無水化合物
2	0.04	7	無水化合物
5	0.11	15	一水合物
10	0.20	26	一水合物
20	0.36	43	一水合物
40	0.60	66	一水合物
60	0.77	80	一水合物
80	0.90	91	一水合物
90	0.95	95	一水合物
100	1.00	100	一水合物

生物學數據

本發明化合物在受質磷醯化作用分析法及細胞增殖分析法中，進行erbB族蛋白質酪胺酸激酶抑制活性之測試。

受質磷醯化作用分析

受質磷醯化作用分析係使用 c-erbB-2 及 c-erbB-4 細胞內部份之以桿病毒表現之重組構體，其是原構上具活性的，以及由已溶解之 A431 細胞膜中分離之 EGFr。方法中是偵測經分離酵素，其將 ATP 中之 γ -磷酸基轉移至經生物素化合成肽中之酪胺酸殘基之催化能力（此肽為：生物素-GluGluGluGluTyrPheGluLeuVal）。依循以下二步驟中任一者可偵測受質之磷醯化作用。

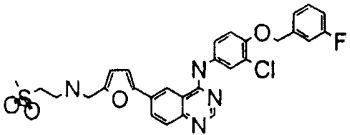
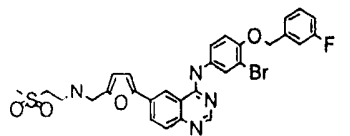
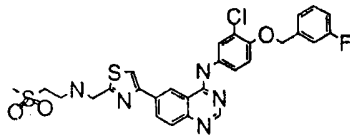
a) c-erbB-2，c-erbB4 或 EGFr 在室溫下與 10 mM MnCl_2 ，10 mM ATP，5 mM 肽，及受試化合物（自 5 mM 於 DMSO 之

貯液中稀釋，最終之DMSO濃度為2%)於40 mM HEPES緩衝溶液，pH 7.4下共培育30分鐘。反應由EDTA (終濃度0.15 mM)之加入而停止，樣品再轉移至塗佈有鏈抗生物素蛋白之96孔洞盤上。盤洗滌，在肽上之磷酸酪胺酸水平再利用標記有鎢之抗磷酸酪胺酸抗體決定，並以時間-解析之螢光技術定量。

b) ErbB2在室溫下與15 mM MnCl_2 ，2 mM ATP，0.25 mCi[g- ^{32}P]ATP/孔洞，5 mM肽受質，及受試化合物(自10 mM於DMSO之貯液中稀釋，最終之DMSO濃度為2%)於50 mM MOPS，pH 7.2中共培育50分鐘。反應由200毫升PBS之加入而中止，其中含有2.5毫克/毫升塗佈有鏈抗生物素蛋白之SPA珠粒(Amersham Inc.)，50 mM ATP，10 mM EDTA及0.1% TX-100。微滴定盤封好，且令SPA珠粒沉降至少6小時。SPA訊號利用Packard Topcount 96-孔洞盤閃爍計數器(Packard Instrument Co., Meriden, CT)偵測。

受試的化合物為實例8，12及13之產物，於所示之緩衝溶液中。代表性結果示於表IV，為針對EGFR，erbB2及erbB4酪胺酸激酶抑制作用而言。同時，也示出實例8，12及13鹽之自由態鹼基之結構。

表 IV

實例#	結構	EGFR	ErbB2	ErbB4
8		+++	+++	++
12		+++	+++	++
13		+++	+++	+

IC ₅₀ 值	符號
<0.10 μ M	+++
0.10-1.0 μ M	++
1.0-10.0 μ M	+
>10.0 μ M	-
未決定	ND

細胞分析法：甲基藍生長抑制分析法

人類乳房 (BT474)，頭及頸 (HN5) 及胃腫瘤 (N87) 細胞株及人類包皮 (HFF) 纖維母細胞，培育在含有 10% 胚牛血清 (FBS) 之低葡萄糖 DMEM 中 (Life Technologies 12320-032)，於潮濕之 10% CO₂，90% 空氣培育箱中。SV40 轉形之人類乳房上皮細胞株 HB4a，以人類 H-ras cDNA (HB4a r4.2) 或人類 c-erbB2 cDNA (HB4a c5.2) 任一者轉感。HB4a

純系培養在含有10% FBS，胰島素(5微克/毫升)，氫可體松(hydrocortisone)(5微克/毫升)之RPMI中，其中並添加所選擇之作用物潮霉素B(hygromycin B)(50微克/毫升)。細胞利用胰蛋白酶/EDTA回收，以血球計數器計數，並塗佈在100毫升適合的培養基上，以下列密度塗佈在96-孔洞之培養盤(Falcon 3075)：BT 474 10,000細胞/孔洞，HN5 3,000細胞/孔洞，N87 10,000細胞/孔洞，HB4a c5.2 3,000細胞/孔洞，HB4a r4.2 3,000細胞/孔洞，HFF 2,500細胞/孔洞。

次日，化合物稀釋於含有100毫克/毫升健大霉素之DMEM中，為最終所需濃度之二倍，取自於DMSO之10 mM貯液。這些稀釋液以100毫升/孔洞加至平鋪於細胞盤內之100毫升培養基中。含有0.6% DMSO之培養基則加至控制孔洞內。稀釋於DMEM之化合物加至所有的細胞株中，包括HB4a r4.2及HB4a c5.2細胞株，在所有孔洞中，DMSO之終濃度均為0.3%。細胞培育在37°C，10% CO₂中3天。再以吸取方式移出培養基。細胞生物團之估計係以每孔洞100微升之甲基藍(Sigma M9140，0.5%於50：50乙醇：水中)染細胞，再於室溫下培育至少30分鐘。移去染料，且盤在緩和之水蒸汽下潤洗再風乾。為釋出細胞中之染料，加入100微升助溶溶解溶液(1% N-月桂鹽基肌胺酸，鈉鹽，Sigma L5125，於PBS)，盤子再緩和震盪約30分鐘。在620 nm下之光密度於微量盤計讀器上偵測。再相較於溶媒處理之對照孔洞，估計出細胞生長之抑制率。將細胞生長之抑制達50%所需之化合物濃度(IC₅₀)利用非線性回歸內

插而得 (Levenberg-Marquardt)，且方程式： $y = V_{\max} * (1 - (x / (K + x))) + Y_2$ ，其中 "K" 相當於 IC_{50} 值。

表 V 說明本發明化合物之抑制活性，係相對於腫瘤細胞株範圍下按 μM 計之 IC_{50} 值。利用 HFF 為代表性之人類正常細胞株，對於胞毒性之數值則記以微莫耳濃度下之 IC_{50} 值。也示出在正常及腫瘤株間選擇性之測度。

表 V

實例#	N87 IC_{50} μM 細胞	BT474 IC_{50} μM 細胞	HN5 IC_{50} μM 細胞
8	+++	+++	+++
12	+++	+++	+++
13	+++	+++	+++

IC_{50} 值	符號
<5 μM	+++
5-25 μM	++
25-50 μM	+
>50 μM	-
未決定	ND

【圖式簡單說明】

圖 1 示出 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺基)乙基]胺基)甲基)-2-呋喃基]-4-喹啉胺二甲苯磺酸鹽無水化合物之粉末 X-射線繞射型式。

圖 2 示出 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺基)乙基]胺基)甲基)-2-呋喃基]-4-喹啉胺二甲苯磺酸鹽-水合物之粉末 X-射線繞射型式。

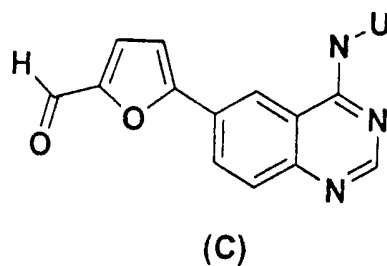
圖 3(a)及(b)示出 (a)N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲烷磺醯基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹啉胺-水合物二甲苯磺酸鹽及(b)N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲烷磺醯基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹啉胺二-HCl鹽之水份吸著曲線。

圖 4 示出 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲烷磺醯基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹啉胺-水合物二甲苯磺酸鹽及二-HCl鹽之水份吸著曲線比較。

圖 5 示出 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲烷磺醯基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹啉胺無水化合物及一水合物晶型，在穩定性測試前及後之粉末X-射線繞射型式。上圖示出純的結晶型式。中圖示出水活性相當於7% RH之淤漿之最初及1天結果。下圖示出水活性相當於15% RH之淤漿之最初及1天結果。

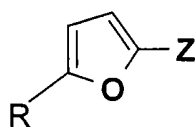
五、中文發明摘要：

一種製備式(C)化合物之方法，

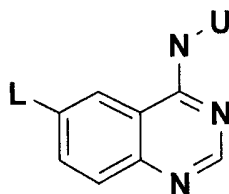


其包括以下步驟：

反應具下式之化合物



與具下式之化合物

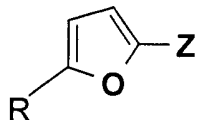


以形成式(C)化合物，

其中U代表苯基或1H-吡唑基，其為R²基所取代，且視所需為至少一個獨立選擇之R⁴基所取代；其中R²選自由下列組成之群：苄基、鹵-、二鹵-及三鹵苄基、苄醯基、吡啶基甲基、吡啶基甲氧基、苯氧基、苄氧基、鹵-、二鹵-及三鹵苄氧基及苯磺醯基；且各R⁴選自由下列組成之群：羥基、鹵、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、胺基、C₁₋₄烷胺基、二[C₁₋₄烷基]胺基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷基亞磺醯基、C₁₋₄烷基磺醯基、C₁₋₄烷基羰基、羧基、胺甲醯基、C₁₋₄烷氧羰基、C₁₋₄烷醯基胺基，N-(C₁₋₄烷基)胺甲醯

基、N,N-二(C₁₋₄烷基)胺甲鹽基、氰基、硝基及三氟甲基；

且下式化合物



係於原位產生；且

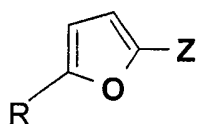
L是碘或溴；

R是 -C(Q)(T)W，其中 Q及 T獨立選自 -OCH₃ 或

-OCH₂CH₃，且 W是氫；且

Z是 B(OH)₂；

或下式化合物



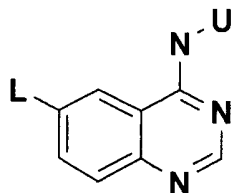
係於原位產生；且

L是碘或溴；

R是 -C(O)H；且

Z是 B(OH)₂；

或下式化合物



係於原位產生；且

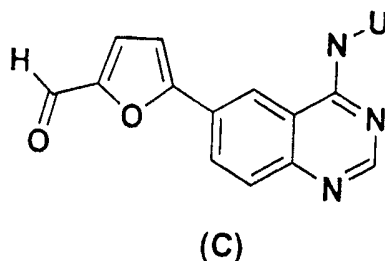
L是 B(OH)₂；

R是 -C(O)H；且

Z是溴。

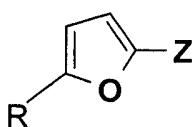
六、英文發明摘要：

A process for preparing a compound of formula (C),

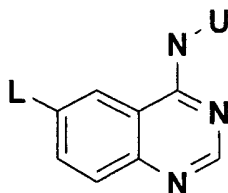


comprising the steps of:

reacting a compound having the following formula:



with a compound having the following formula:

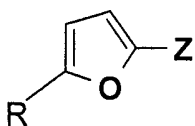


to form the compound of formula (C),

wherein U represents a phenyl or 1H-indazolyl group substituted by an R² group and optionally substituted by at least one independently selected R⁴ group; wherein R² is selected from a group comprising benzyl, halo-, dihalo- and trihalobenzyl, benzoyl, pyridylmethyl, pyridylmethoxy, phenoxy, benzyloxy, halo-, dihalo- and trihalobenzyloxy and benzenesulphonyl; and each R⁴ is selected from the group hydroxy, halo, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl,

C₂₋₄ alkynyl, C₁₋₄ alkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino, di[C₁₋₄ alkyl]amino, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylsulphinyl, C₁₋₄ alkylsulphonyl, C₁₋₄ alkylcarbonyl, carboxy, carbamoyl, C₁₋₄ alkoxy carbonyl, C₁₋₄ alkanoylamino, N-(C₁₋₄ alkyl)carbamoyl, N,N-di(C₁₋₄ alkyl)carbamoyl, cyano, nitro and trifluoromethyl

and the compound of formula:



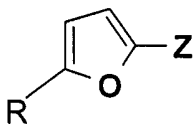
is generated in situ; and

L is iodine or bromine;

R is $-C(Q)(T)W$ where Q and T are independently selected from $-OCH_3$ or $-OCH_2CH_3$ and W is hydrogen; and

Z is $B(OH)_2$;

or the compound of formula:



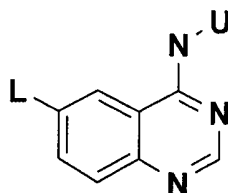
is generated in situ; and

L is iodine or bromine;

R is $-C(O)H$; and

Z is $B(OH)_2$;

or the compound of formula



is generated in situ; and

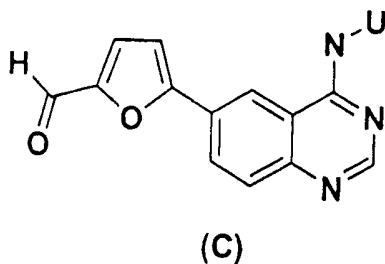
L is $\text{B}(\text{OH})_2$;

R is $-\text{C}(\text{O})\text{H}$; and

Z is bromine.

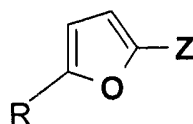
十、申請專利範圍：

1. 一種製備式(C)化合物之方法，

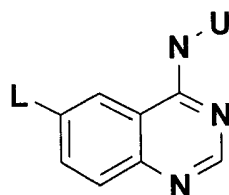


其包括以下步驟：

反應具下式之化合物



與具下式之化合物

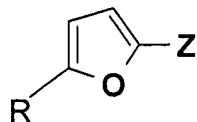


以形成式(C)化合物，

其中U代表苯基或1H-吡唑基，其為R²基所取代，且視所需為至少一個獨立選擇之R⁴基所取代；其中R²選自由下列組成之群：苄基、鹵-、二鹵-及三鹵苄基、苄醯基、吡啶基甲基、吡啶基甲氧基、苯氧基、苄氧基、鹵-、二鹵-及三鹵苄氧基及苯磺醯基；且各R⁴選自由下列組成之群：羥基、鹵、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、胺基、C₁₋₄烷胺基、二[C₁₋₄烷基]胺基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷基亞磺醯基、C₁₋₄烷基磺醯基、C₁₋₄烷基羰基、羧基、胺甲醯基、C₁₋₄烷氧羰基、C₁₋₄烷醯基胺基，

N-(C₁₋₄烷基)胺甲鹽基、N,N-二(C₁₋₄烷基)胺甲鹽基、氟基、硝基及三氟甲基；

且下式化合物



係於原位產生；且

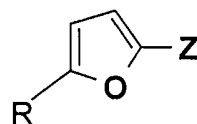
L是碘或溴；

R是 -C(Q)(T)W，其中 Q及 T獨立選自 -OCH₃ 或

-OCH₂CH₃，且 W是氫；且

Z是 B(OH)₂；

或下式化合物



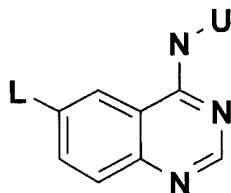
係於原位產生；且

L是碘或溴；

R是 -C(O)H；且

Z是 B(OH)₂；

或下式化合物



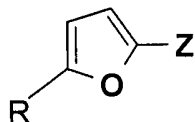
係於原位產生；且

L是 B(OH)₂；

R是 -C(O)H；且

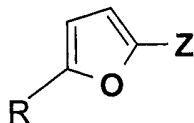
Z是溴。

2. 如請求項1之方法，其中 R^2 代表3-氟苄氧基。
3. 如請求項1之方法，其中U之苯基或1H-吡唑基係經 R^4 基團取代，其中 R^4 代表鹵素。
4. 如請求項1至3中任一項之方法，其中U選自由以下組成之群：3-氟苄氧基-3-氯苯基、苄氧基-3-氯苯基、苄氧基-3-三氟甲基苯基、(苄氧基)-3-氯苯基、(3-氟苄氧基)-3-氯苯基或(3-氟苄基)吡唑基。
5. 如請求項1至3中任一項之方法，其中下式化合物



係於原位產生；L是碘或溴；且Z為 $B(OH)_2$ 。

6. 如請求項1至3中任一項之方法，其中下式化合物



係於原位產生；L是碘；且Z為 $B(OH)_2$ 。

7. 如請求項1至3中任一項之方法，其中式(C)化合物為5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯胺基]-6-噻唑啉基)-呋喃-2-甲醛。

十一、圖式：

檔案：MS042600B GW016AA R5181-145-3, ID :
 日期：04/26/00 21:46 STEP: 0.020° CNT時間: 12,000秒
 範圍：1.00-50.00(度), 連續掃描速率: 0.10度/分鐘

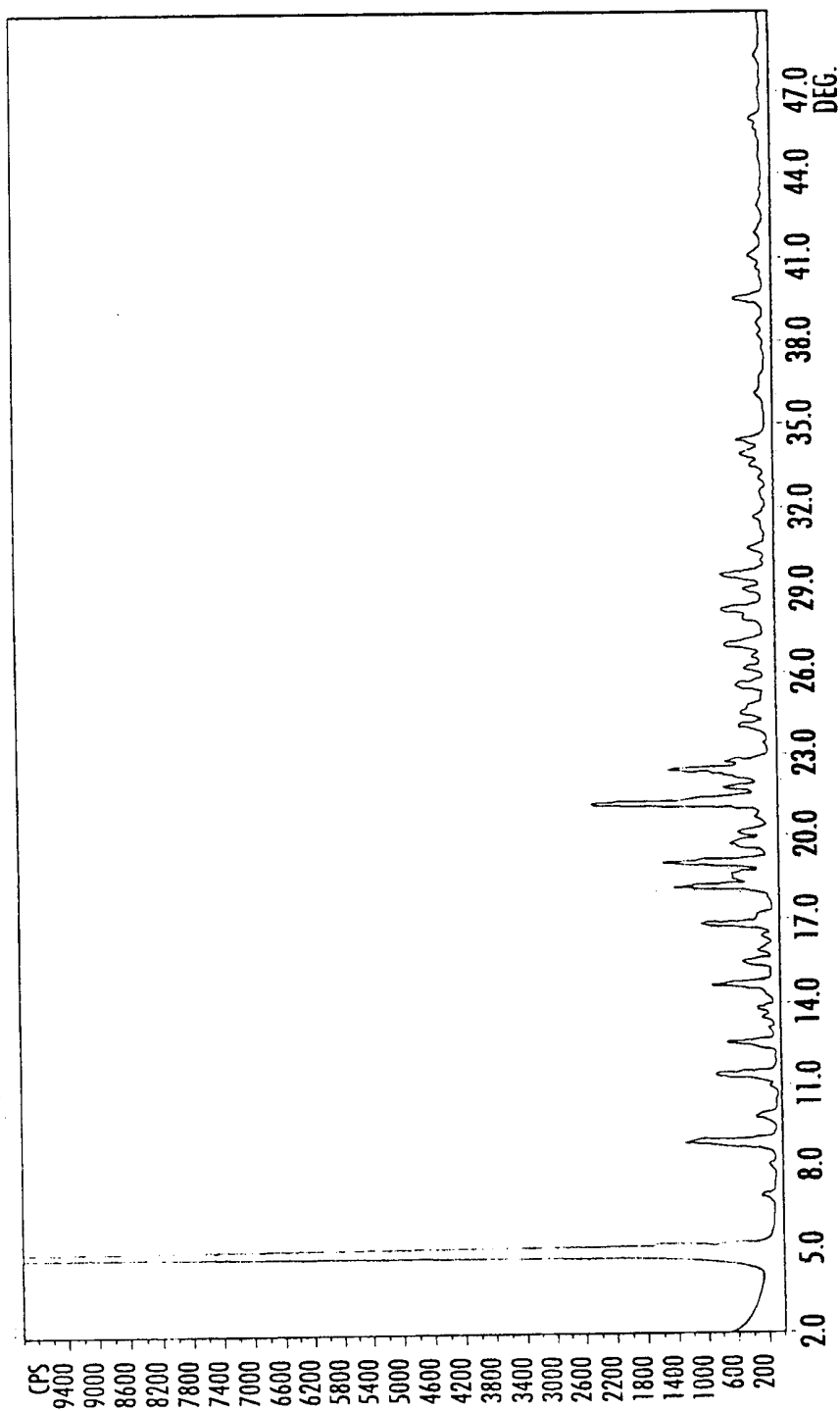


圖 1

檔案 : MS042600A GW016F U16053-12-1, ID :
日期 : 04/26/00 12 : 36 STEP : 0.020° CNT時間 : 4,800秒
範圍 : 1.00-50.00(度), 連續掃描速率 : 0.25度/分鐘

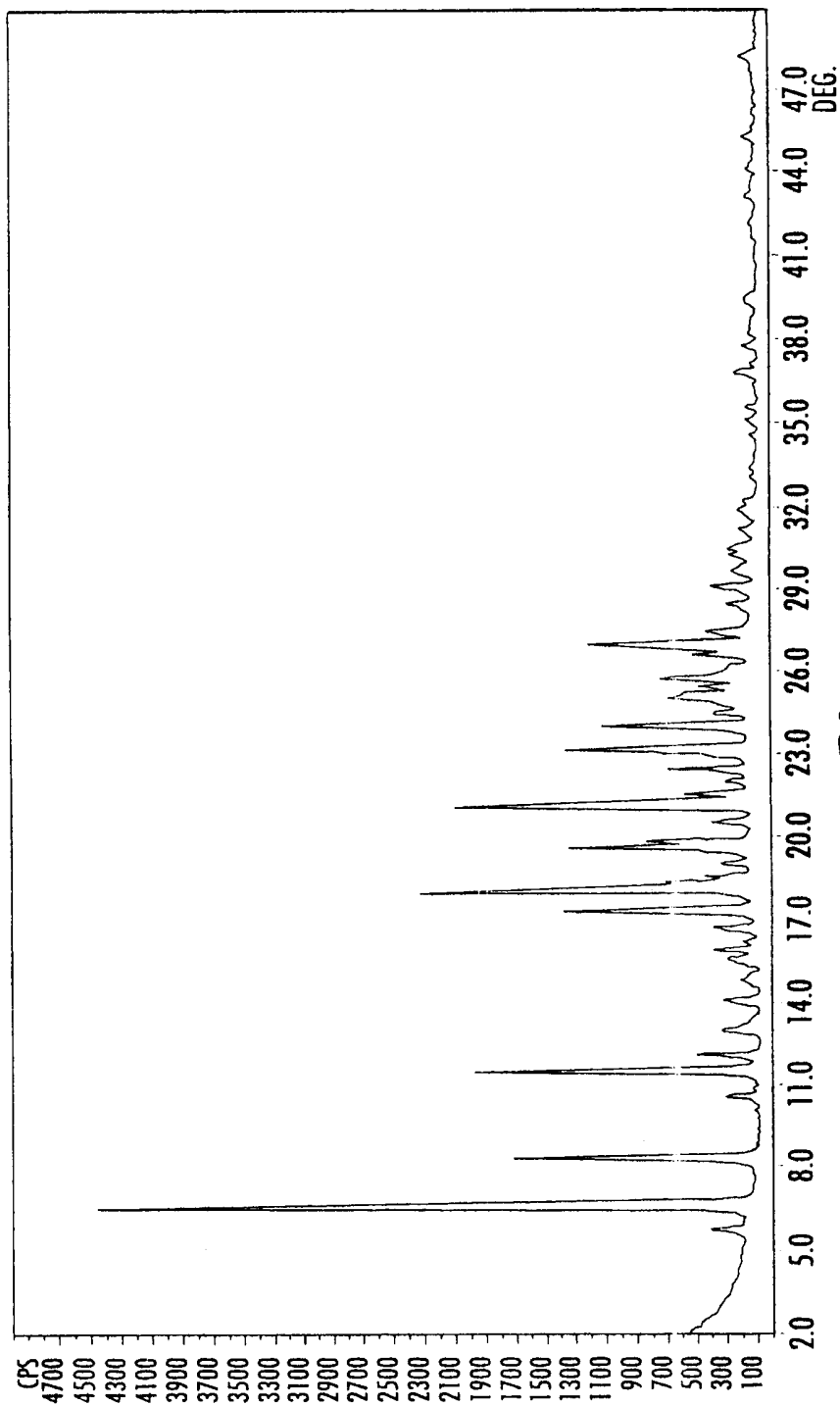


圖 2

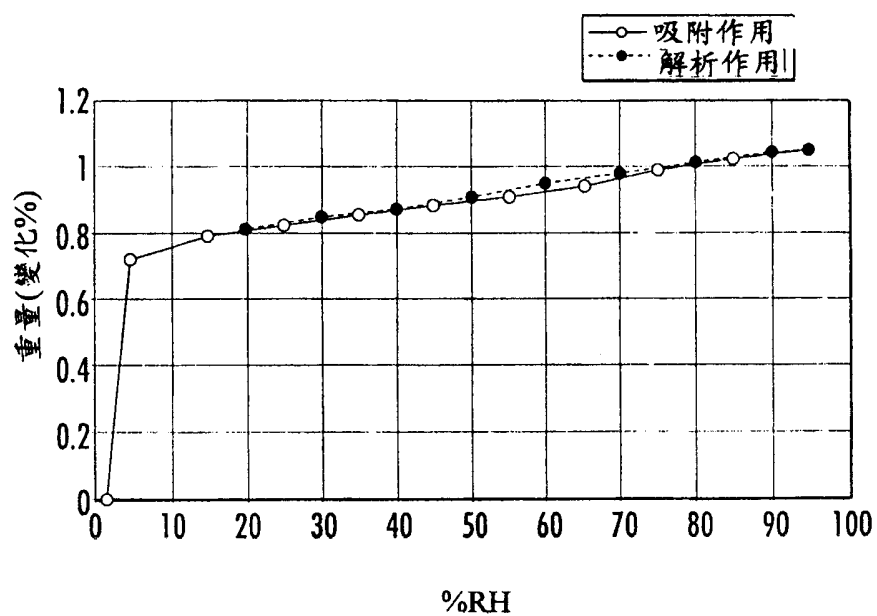


圖3a

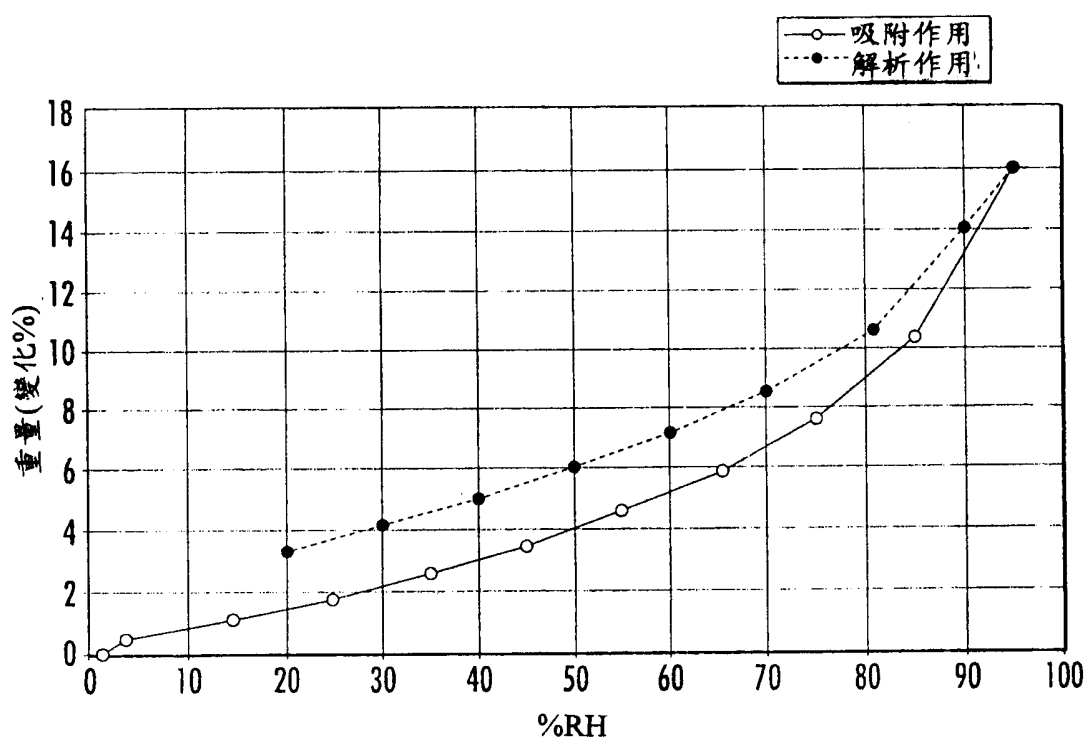


圖3b

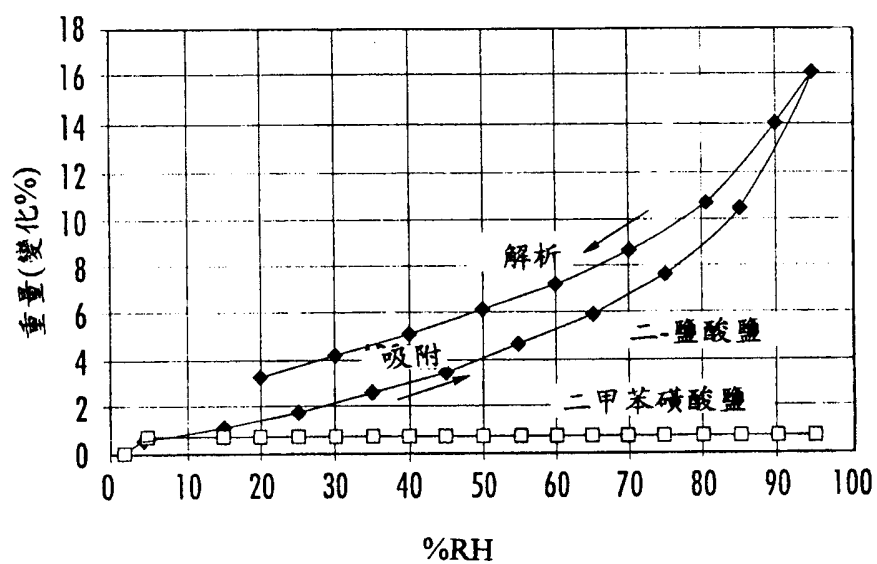


圖4

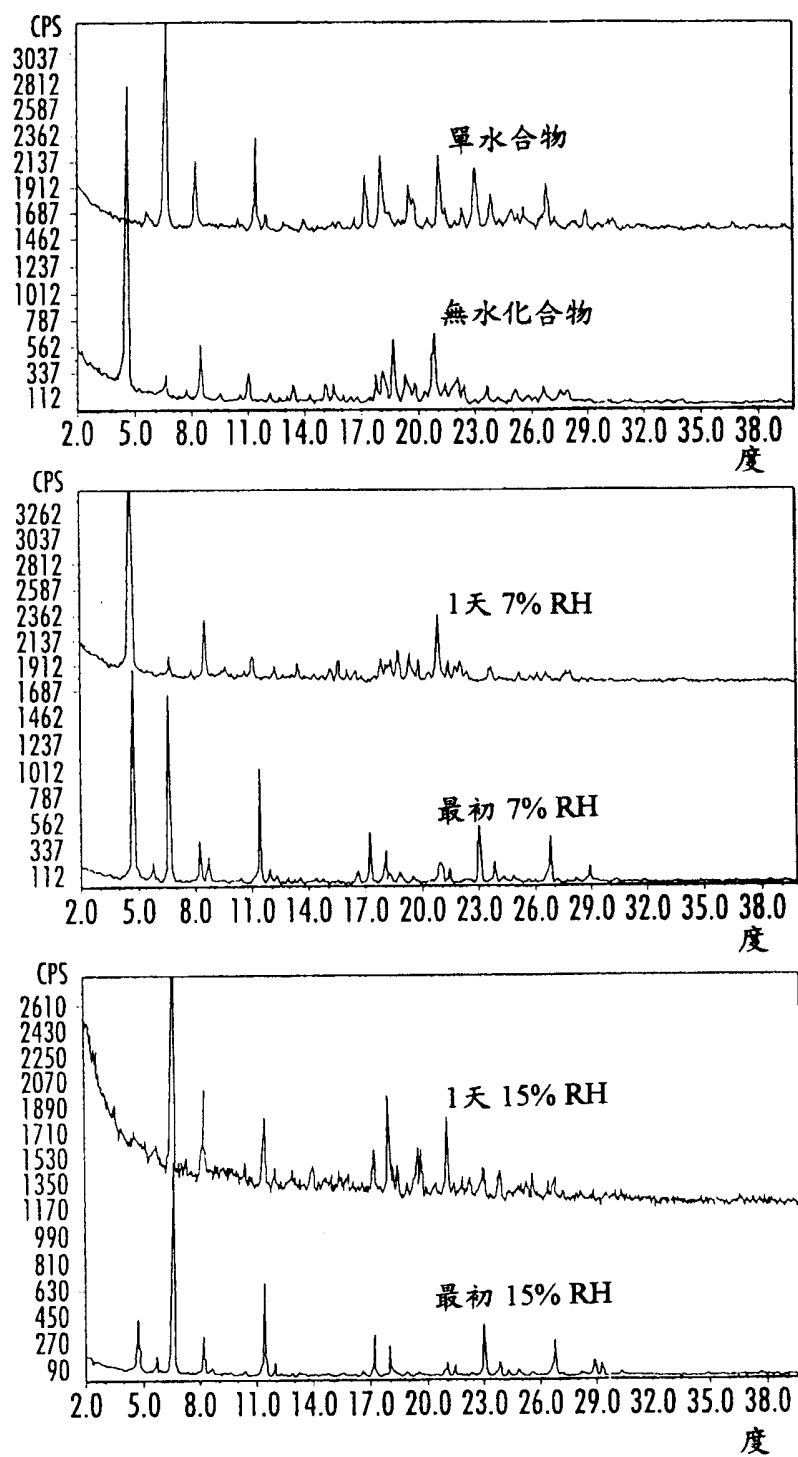


圖5

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

