



(21)申請案號：113140271

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D491/052(2006.01)

A61K31/4741(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/02/01

美國

63/305,520

2022/09/22

美國

63/409,060

(71)申請人：美商美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：阿蓋爾 德爾加多 阿隆索 喬瑟 ARGUELLES DELGADO, ALONSO JOSE

(PE)；可吉爾 道格拉斯 派頓 KJELL, DOUGLAS PATTON (US)；馬格努斯

尼可拉斯 安德魯 MAGNUS, NICHOLAS ANDREW (GB)；茲凱斯 寶麗斯 阿

諾多維奇 CZESKIS, BORIS ARNOLDVICH (US)；霍克 麥 坎 古元 HAWK,

MAI KHAN NGUYEN (US)；陸愈 LU, YU (CN)；雷米克 大衛 麥可 REMICK,

DAVID MICHAEL (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

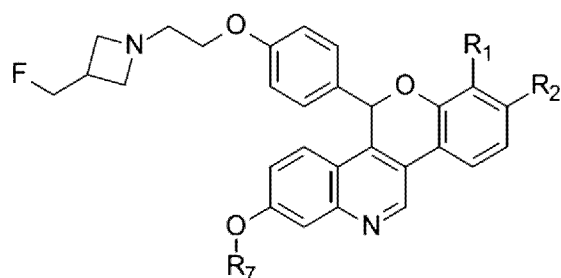
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：3 共 112 頁

(54)名稱

用於製備選擇性雌激素受體降解劑之方法

(57)摘要

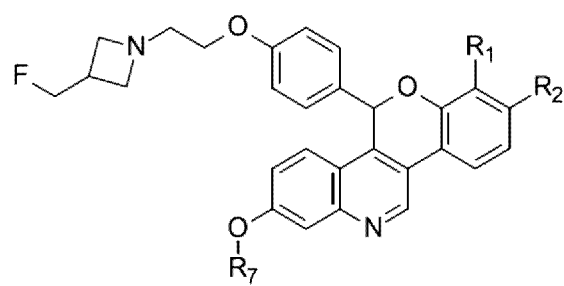
本發明揭示製備式 A 之選擇性雌激素受體降解劑(selective estrogen receptor degrader；SERD)、以及其中間物、包括醫藥學上可接受之鹽的其鹽及其醫藥組合物的方法：



A

其中 R_1 或 R_2 二者中之一者獨立地為 Cl、F、 $-CF_3$ 或 $-CH_3$ ，且另一者為 H；及 R_7 為 H 或 PG。

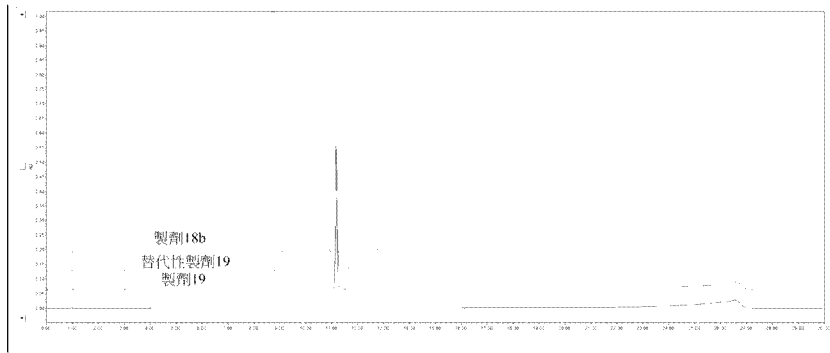
Disclosed are methods of making selective estrogen receptor degraders (SERDs) of Formula A, as well as intermediates thereof, salts thereof including a pharmaceutically acceptable salt, and pharmaceutical compositions thereof：



A

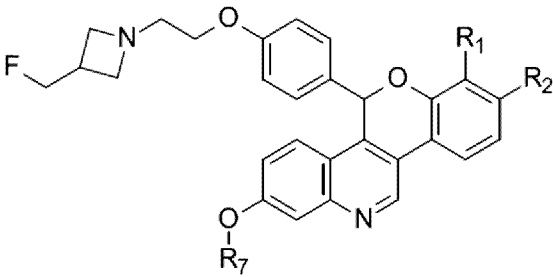
wherein either R₁ or R₂ is independently Cl, F, -CF₃, or -CH₃, and the other is H; and R₇ is H or PG.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



A

[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)]

用於製備選擇性雌激素受體降解劑之方法

[(英文發明名稱)]

PROCESSES FOR THE PREPARATION OF SELECTIVE
ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS

[(中文)]

本發明揭示製備式A之選擇性雌激素受體降解劑(selective estrogen receptor degrader; SERD)、以及其中間物、包括醫藥學上可接受之鹽的其鹽及其醫藥組合物的方法：

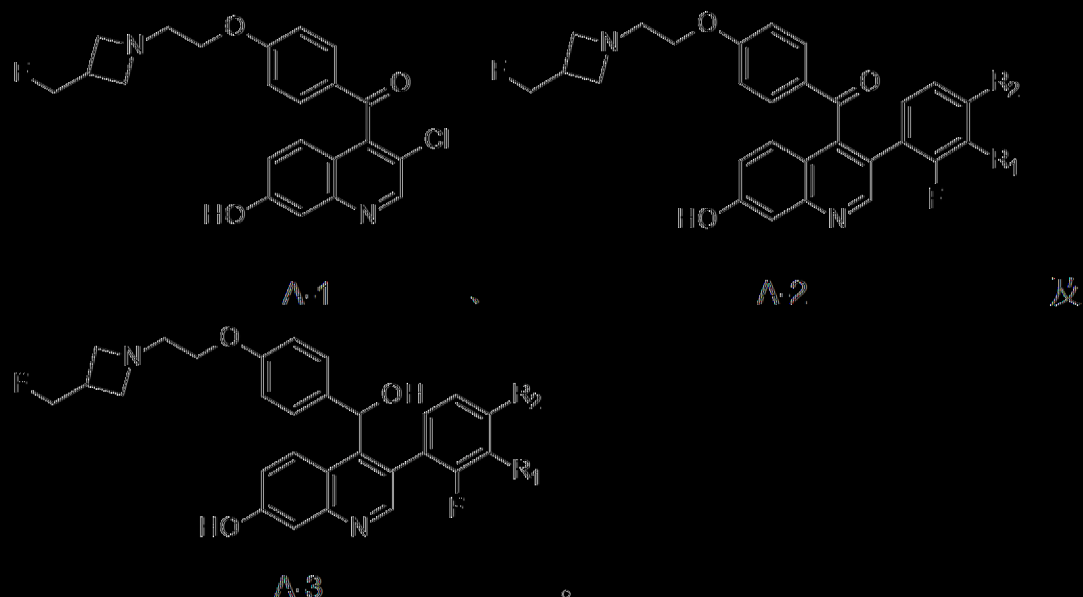


其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、F、-CH₃或-CCl₃，且另一者為H；及R₇為H或PG。

[(英文)]

Disclosed are methods of making selective estrogen receptor degraders (SERDs) of Formula A, as well as intermediates thereof, salts thereof including a pharmaceutically acceptable salt, and pharmaceutical compositions thereof :

[(0003)] '866專利描述使用以下中間物製備此等化合物之合成方法：



[(0004)] 其中 R_1 或 R_2 獨立地為Cl、F、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ ，且另一者為氫。此等中間物與雌激素受體(ER)結合且下調ER介導之轉錄活性，且因此為SERD活性中間物。由於此等中間物為SERD活性的，故其使用所需特定條件，諸如使用昂貴且數目有限之高密閉設施。

[(0005)] 本文揭示避免使用SERD活性中間物之新方法及中間物。此外，極大地降低SERD活性雜質之可能性，且不需要高密閉設施。此等新方法提供一種SERD活性化合物之有效、有成本效益且便利的合成，其使用生態學上友好試劑，允許最佳雜質控制且形成結晶材料。結晶材料允許對SERD活性化合物進行便利純化。

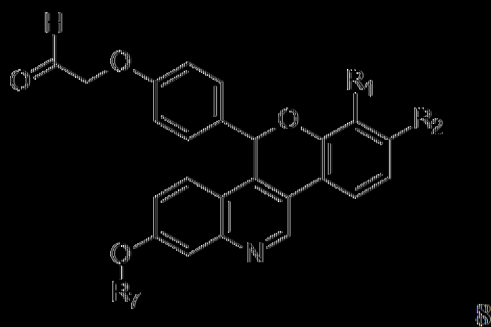
[(0006)] 此外，亦揭示適用於製備SERD活性化合物之新穎中間物，諸如式A (下文)之彼等者及其醫藥學上可接受之鹽。本文所揭示之方法使SERD活性中間物及雜質之存在降至最低，且因此亦使使用高效能/高密閉製造條件之需求降至最低。此極大地提高製備式A化合物之方法之效率及安全性，同時降低製造成本。

[發明內容]

[0007] 本文揭示用於製備式A化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法：



其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、F、-CF₃或-CCl₃，且另一者為H；及R₇為H或PG，其中該方法包含使結構8之化合物：



或其鹽，其中R₇為PG或H；其中PG為醇保護基，在溶劑中與結構9之胺



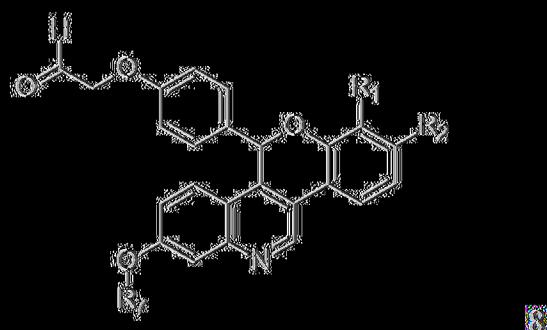
或其鹽及還原劑反應。合適的降低試劑在本申請案中別處揭示。

[0008] 本文亦揭示適用於製備式A化合物之中間物。

[0009] 本文揭示式A化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R_1 或 R_2 二者中之一者獨立地為Cl、F、 $-CF_3$ 或 $-CH_3$ ，且另一者為H；及 R_7 為H或PG，其可藉由使結構8之化合物：



或其鹽，在溶劑中與結構9之胺

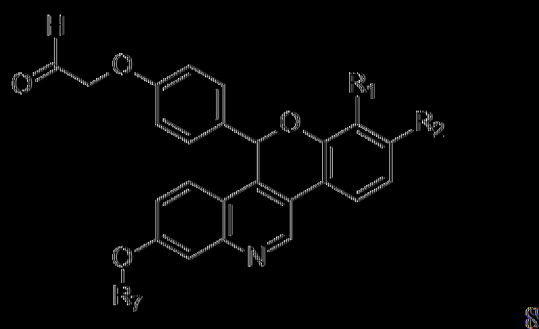


或其鹽及還原劑反應獲得。合適的降低試劑在本申請案中別處揭示。

[(0010)] 本文揭示式A化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R_1 或 R_2 二者中之一者獨立地為Cl、F、 $-CF_3$ 或 $-CH_3$ ，且另一者為H；及 R_7 為H或PG，其可藉由使結構8之化合物：

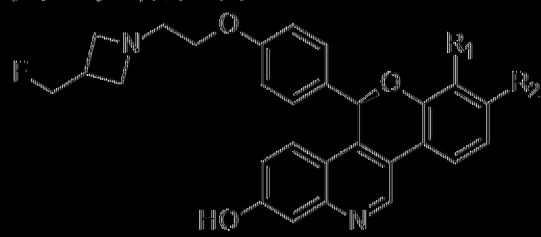


或其鹽，在溶劑中與結構9之胺



或其鹽及還原劑反應獲得，其中該式A化合物具有至少98%範圍之純度且含有小於1%範圍之一或多種下文定義之基於二氫喹啉或喹啉的雜質。

[(0015)] 本文揭示式B化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、F、-CF₃或-CH₃，且另一者為H；及R₃為H或PG，其具有至少98%範圍之純度，含有小於1%範圍之一或多種基於二氫喹啉或喹啉的雜質。

[(0016)] 本文亦揭示一種用於製備吡啶硼烷之方法，該方法包含：使吡啶鎂鹽及硼氫化鈉在溶劑中反應。

[(圖式簡單說明)]

[(0017)]

圖1為利用層析系統1之製劑18b、製劑19及替代性製劑19之層析重疊。

圖2為圖1之放大版本。

圖3為利用層析系統2之製劑18b、製劑19及替代性製劑19之層析重疊。

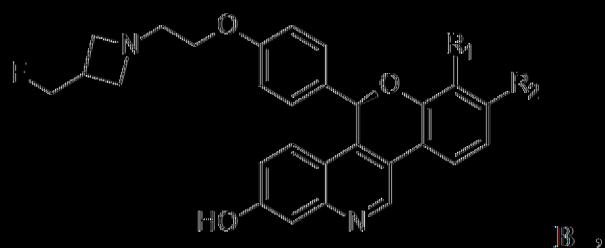
[(實施方式)]

[(0018)] 本申請案根據35 U.S.C. §119(c)主張2022年2月1日申請之

美國臨時申請案第63/305,520號及2022年9月22日申請之第63/409,060號之權益；其揭示內容以引用之方式併入本文中。

[(0019)] 本文描述製備式A化合物之若干方法。儘管此等方法改變將分子之基團或部分添加至喹啉核心或以其他方式操縱之次序，但各方法利用結構8與9之間的反應。如下文所描述，式A化合物含有對掌性中心，且本文所描述之方法可適用於製備鏡像異構物增濃材料。

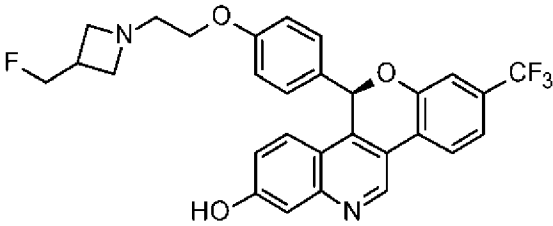
[(0020)] 式A化合物含有對掌性中心，且本文所描述之方法可用於製備外消旋式A或鏡像異構物增濃之式A，其主要包含R鏡像異構物或S鏡像異構物。式A所涵蓋之R及S鏡像異構物緊接著顯示於下。R-鏡像異構形式例示於式B中：



且S-鏡像異構形式例示於式C中：



[(0021)] 鏡像異構物增濃之式A化合物，亦即式B（其中式B之鏡像異構物比式C更多）及式C（其中式C之鏡像異構物比式B更多）之化合物，可藉由對掌性合成(如本文所描述)製備，或可使用此項技術中已知之方法(諸如對掌性解析)或藉由將外消旋式A轉化為非鏡像異構鹽，分離非鏡像異構鹽，將非鏡像異構鹽轉化為非鹽形式，及分離鏡像異構物增濃之化合物，解析外消旋式A以得到鏡像異構物增濃材料。儘管可如上文所描述解



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0025】 在一個實施例中，此化合物為游離胺。在另一實施例中，此化合物為甲苯磺酸鹽。在另一實施例中，根據本文所揭示之任一方法製備此化合物。

【0026】 本文中亦描述醫藥組合物，其包含如本文中所描述之式A、B及C的化合物或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑組合。可使用醫藥學上可接受之添加物製備本文中所描述之醫藥組合物。如本文所用，術語「醫藥學上可接受之添加物」係指一或多種與組合物或調配物之其他添加物相容且對患者無害的載劑、稀釋劑及賦形劑。本文所描述之式A、B及C之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可調配為藉由各種途徑(諸如口服或IV)投與之醫藥組合物。生物可利用性通常為癌症治療中之因素，且選擇投與方法及醫藥組合物來控制或最佳化活性成分之生物可利用性之能力為適用的。舉例而言，口服生物可利用SERD組合物將尤其適用。咸信如本文所描述之式A、B及C之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有口服生物可利用性。醫藥組合物及其製備方法之實例可見於「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」，編者L. V. Allen Jr,第22版, Mack Publishing Co., 2012中。醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑之非限制性實例包括以下：鹽水、水、澱粉、糖、甘露醇及二氧化矽衍生物；黏合劑，諸如羧甲基纖維素及其他纖維素衍生物、褐藻酸鹽、明膠及聚乙烯-吡咯啉酮；高嶺土及膨潤土；聚乙基二醇。

【0027】 根據本文中所描述之各種態樣及實施例，本文揭示製備式

A、B及C之化合物之新方法。可使用下文流程、製劑及實例中所說明之試劑及反應流程製備式A、B及C之化合物。所描述之各途徑之特定合成步驟可以不同方式組合，或結合來自不同程序之步驟，以製備如本文中所描述的式A、B及C之化合物或其鹽，包括醫藥學上可接受之鹽。

【0028】 產物可藉由此項技術中熟知之習知方法回收，包括萃取、蒸發、沈澱、層析、過濾、濕磨及結晶。試劑及起始材料對於一般熟習此項技術者而言為容易獲得的，諸如來自市售來源，或可使用熟習此項技術者已知之方法製造。

【0029】 在一些態樣中，本發明提供用於合成新穎中間物之方法以及適用於合成如本文所描述之式A、B及C之化合物的方法。在此類態樣中，本發明提供包含新穎中間化合物及其鹽之物質之組合物。另外，本文所描述之某些中間物可含有一或多個保護基。保護基可變化，且可在每次出現時視特定反應條件及待進行的特定轉化而定可相同或不同。典型保護及脫除保護基條件為熟習此項技術者已知的，且描述於文獻中(參見例如「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」,第四版, Peter G. M. Wuts及Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007)。

【0030】 個別異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物可由一般熟習此項技術者在合成如本文中所描述之式A、B及C之化合物中之任何便利時間點處，藉由諸如選擇性結晶技術或對掌性層析之方法來分離或解析(參見例如J. Jacques等人,「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」, John Wiley and Sons, Inc., 1981，以及E. L. Eliel及S. H. Wilen,「Stereochemistry of Organic Compounds」, Wiley-Interscience, 1994)。

【0031】 熟習此項技術者亦將瞭解，式A、B及C之化合物及其醫藥

學上可接受之鹽可氘化或氙化(其中至少一個氫經氘或氙置換)，且此類分子在本文所揭示之化合物之範疇內。氘化及氙化化合物之氘及/或氙增濃至超出自然界中可發現之含量的含量。

【0032】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中，至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃的化合物鏈，與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位素增濃之化合物」相比)至少20%。在一實施例中，至少兩個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少20%。在一實施例中，至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少20%。在另一實施例中，至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少20%。

【0033】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中，至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃之化合物鏈，與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位素增濃之化合物」相比)至少30%。在一實施例中，至少兩個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少30%。在一實施例中，至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少30%。在另一實施例中，至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少30%。

【0034】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中，至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃之化合物鏈，與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位素增濃之化合物」相比)至少40%。在一實施例中，至少兩個位置相對於

未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少40%。在一實施例中，至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少40%。在另一實施例中，至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少40%。

【0035】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中，至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃之化合物鏈，與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位素增濃之化合物」相比)至少50%。在一實施例中，至少兩個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少50%。在一實施例中，至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少50%。在另一實施例中，至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少50%。

【0036】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中，至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃之化合物鏈，與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位素增濃之化合物」相比)至少60%。在一實施例中，至少兩個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少60%。在一實施例中，至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少60%。在另一實施例中，至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少60%。

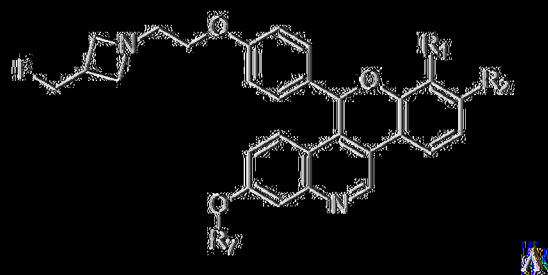
【0037】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中，至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃之化合物鏈，與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位

素增濃之化合物」相比)至少70%。在一實施例中，至少兩個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少70%。在一實施例中，至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少70%。在另一實施例中，至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少70%。

【0038】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中，至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃之化合物鏈，與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位素增濃之化合物」相比)至少80%。在一實施例中，至少兩個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少80%。在一實施例中，至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少80%。在另一實施例中，至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少80%。

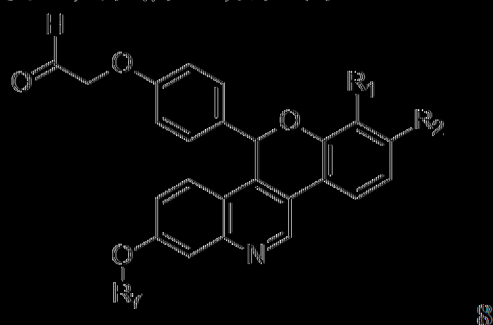
【0039】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中，至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃之化合物鏈，與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位素增濃之化合物」相比)至少90%。在一實施例中，至少兩個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少90%。在一實施例中，至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少90%。在另一實施例中，至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少90%。

【0040】 在一個態樣中，本文揭示一種用於製備式A化合物或其鹽之方法：



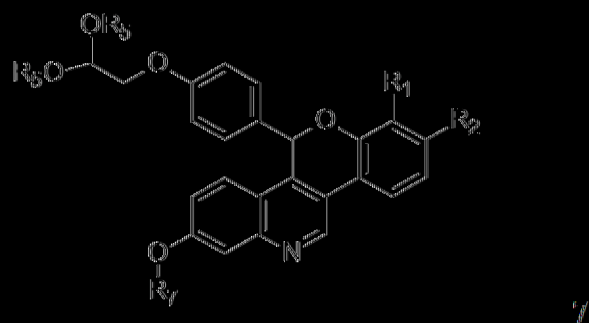
其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、F、-CH₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG，

其中該方法包含使以下結構之化合物：



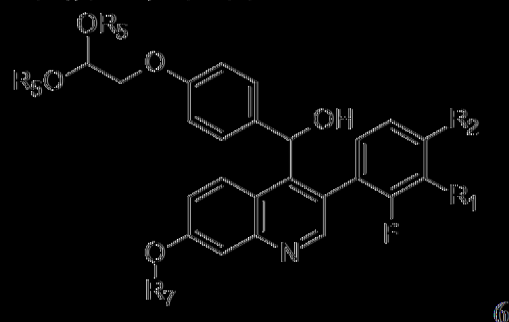
或其鹽，在溶劑中與結構9之胺或其鹽及還原劑反應。

〔0041〕 在一些實施例中，該方法可包含製備結構8之化合物或其鹽，該方法包含使以下結構之化合物



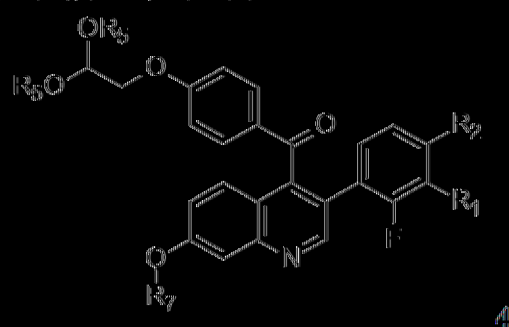
其中各R₅獨立地為C₁-C₆烷基，或所組合之兩個R₅基團為-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-，且R₇為PG或H；其中PG為醇保護基，在水解條件下在約6或更低之pH下反應。在一些實施例中，水解條件包含與酸之反應。在一個實施例中，R₇為H。在一個替代實施例中，R₇為保護基(protecting group；PG)。

[(0042)] 在一些實施例中，該方法可包含製備結構7之化合物或其鹽，該方法包含使以下結構之化合物

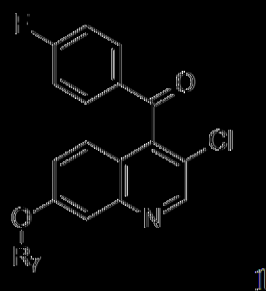


在有效地使羥基去質子化以使化合物環化之鹼性條件下反應。在一些實施例中，鹼性條件可包含：鹼，其選自Cs₂CO₃、NaOH、三級丁醇鈉、NaOH、LiOH、KOH；及醇鹽，諸如甲醇鹽、乙醇鹽、三級戊醇鈉或三級戊醇鉀，其中相對離子來源於I族或II族元素；或非親核鹼(諸如DBU)。在一個實施例中，鹼包含Cs₂CO₃、三級戊醇鈉或NaOH中之至少一者。

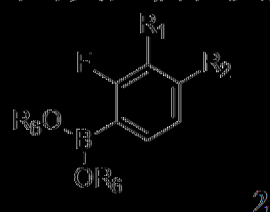
[(0043)] 在一些實施例中，該方法包含製備結構6之化合物或其鹽，該方法包含使以下結構之化合物



在有效還原酮以產生醇6之條件下反應。在酮4還原期間，一些二氫喹啉5亦可形成。二氫喹啉可使用至少一種氧化劑氧化成醇6。

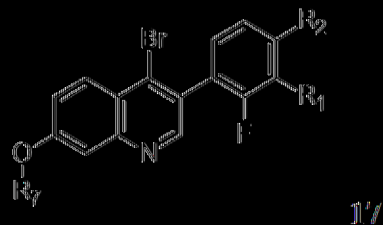


與以下結構之化合物之間的交叉偶合反應

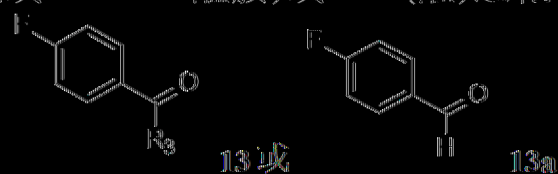


其中R₆可為氫或烷基，或其中兩個R₆基團藉由至少兩個碳接合之結構，該反應係在包含有效形成結構3之化合物之鋁或鎳催化劑之條件下，以形成二氧雜硼雜環戊烷或二氧雜硼雜環己烷。

〔0047〕 或者，在一些實施例中，該方法可製備結構3之化合物或其鹽，其藉由使結構1'之化合物



與結構13 (酰氯或Weinreb酰胺)或13a (醛)之化合物



其中R₃ = Cl或HN(OMe)R₄，且R₄ = C₁-C₄烷基，在標準Grignard或鋁化加成反應條件下反應。在使用13a之情況下，所得產物為醇，接著使用本文揭示之方法或此項技術中已知之方法將其氧化為酮。

〔0048〕 如本文所描述之式A、B及C之化合物、其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物可用於治療乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、

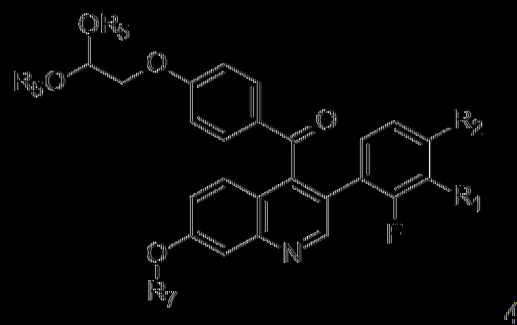
子宮癌、胃癌或肺癌。治療方法包括向有需要之患者投與治療有效量之如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用於治療乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌、胃癌及肺癌以及由於新出現的抗性所致之突變中。子宮內膜癌包括子宮內膜樣子宮內膜癌。

【0049】 式A、B及C之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用於製造用於治療乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌、胃癌或肺癌以及與細胞增殖相關之其他疾病及病症(尤其由ER轉錄驅動之不受調控的細胞增殖)的藥劑。

【0050】 此等及其他態樣及實施例在以下之描述中更詳細地提供。

【0051】 本文揭示製備充當SERD之四環化合物及其醫藥鹽之新穎方法。藉由本文中所描述之方法及製程製備之SERD提供對ER介導之轉錄之抑制，其將適用於治療癌症(諸如乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌、胃癌及肺癌)以及由於新出現的抗性所致之突變。子宮內膜癌包括子宮內膜樣子宮內膜癌。此等SERD可作為單一藥劑或與其他類別之藥物組合使用以治療激素受體陽性癌症(諸如乳癌、胃癌及/或肺癌)，該等藥物包括選擇性雌激素受體調節劑(selective estrogen receptor modulator；SERM)、芳香酶抑制劑、CDK4抑制劑、CDK6抑制劑、PI3K抑制劑及mTOR抑制劑。

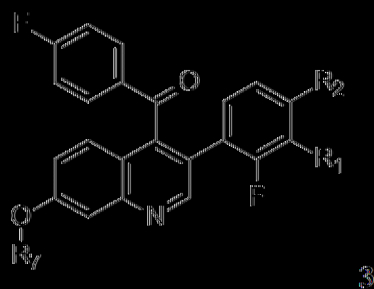
【0052】 在一態樣中，本發明提供一種用於製備式A化合物或其鹽之方法：



在有效將酮還原為醇之條件下反應。此類條件包含使用酮還原劑。酮還原劑之實例包括但不限於LiAlH₄、NaBH₄或硼烷-配位體，其中配位體為THF、Me₂S、兒茶酚或N,N'-二乙基苯胺。

[0057] 在一些實施例中，酮鏡像選擇性地還原，產生結構6B或6C之對應對掌性非外消旋醇。對掌性還原方案及/或藥劑之實例包括但不限於使用與對掌性配位體(諸如BINOL)配位之LiAlH₄、對掌性硼氫化物還原劑、對掌性烷基硼氫化物還原劑、Corey-Bakshi-Shibata (CBS)還原(包含硼吡啶試劑)、與金屬催化劑配位之對掌性配位體(諸如與BINAP配位之氫氣及鈦)、酶促還原以及與PyBOX配位之鎳。在一個實施例中，鏡像選擇性還原條件包含含有硼吡啶試劑之CBS還原。

[0058] 在一些實施例中，該方法可包含製備結構4之化合物或其鹽，該方法包含使以下結構之化合物



在有效氫基之S_NAr之條件下與受保護的醛-2-碳片段-醇化合物(諸如2,2,2-三乙氧基乙醇或2-經甲基-1,3-二氧雜環戊烷)反應，以形成4。烷基及環狀縮醛(諸如二甲基、二乙基縮醛或-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-)為醛保護基之非限制性實例。

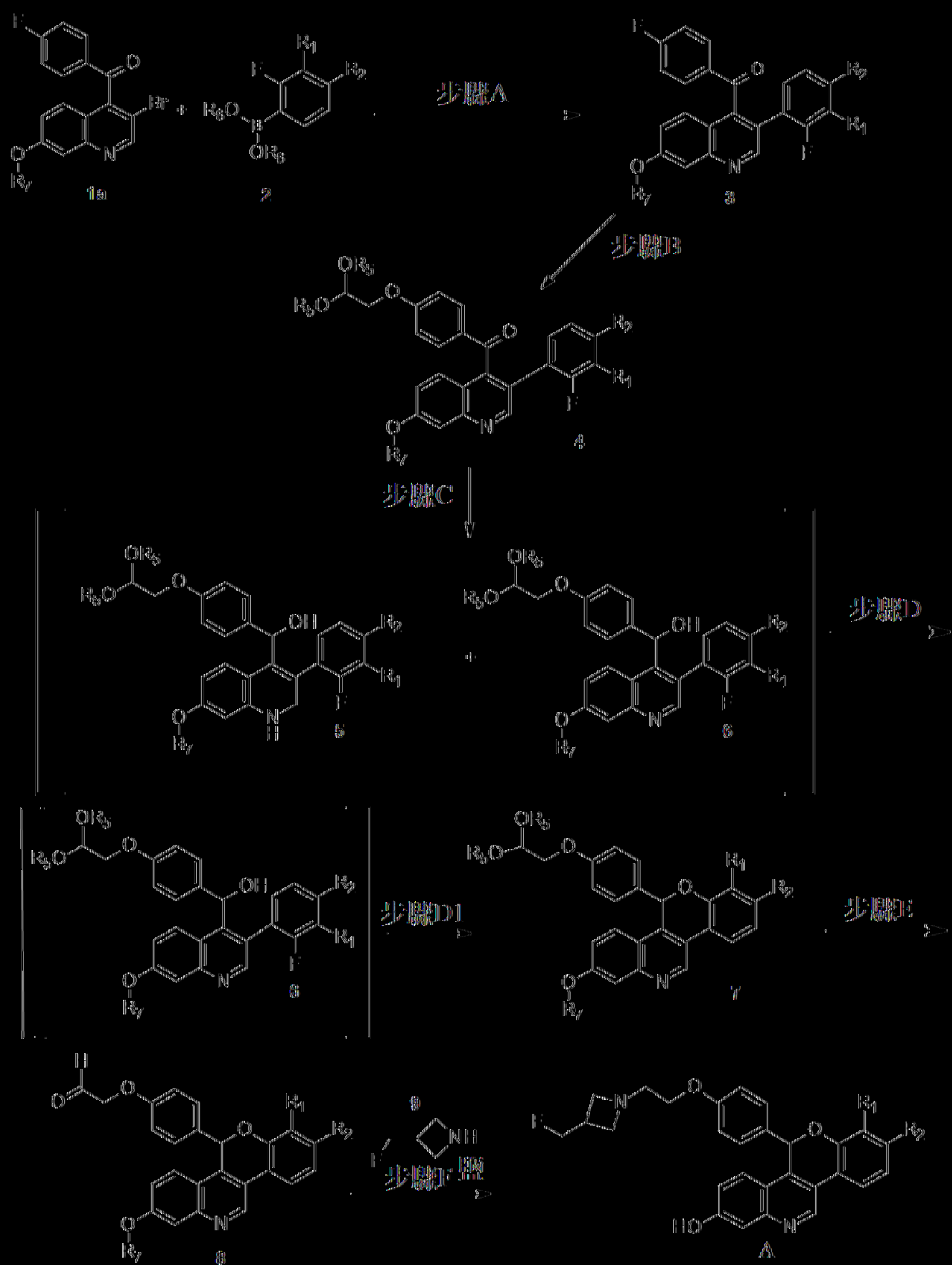
磺酸根(benzenesulfonate)；「cataCXium® A Pd G3」係指甲磺酸[(二(1-金剛烷基)-丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)；「DBU」係指1,8-二氮雜二環(5.4.0)十一碳-7-烯；「DCM」係指二氯甲烷或氯化甲烷；「DDQ」係指2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌；「DEA」係指二乙胺；「DIPEA」係指N,N-二異丙基乙胺；「DMAC」係指二甲基乙醯胺；「DMF」係指N,N-二甲基甲醯胺；「DMSO」係指二甲基亞砷；「ee」係指鏡像異構物過量且可使用對掌性氣相層析或對掌性液相層析來量測。「Era」係指雌激素受體 α ；「EtOAc」係指乙酸乙酯；「EtOH」係指乙醇(乙醇)或乙醇(ethyl alcohol)；「Ex」係指實例；「FLU」係指螢光單位；「G₃DenP-Ni」係指樹枝狀聚合物穩定化的鎳奈米粒子；「h」係指小時；「hER α 」係指人類雌激素受體 α ；「IC₅₀」係指既定反應(配位體結合、酶反應)降低50%之化合物之濃度；「IPA」係指異丙醇(isopropyl alcohol)或異丙醇(isopropanol)；「Me」係指甲基；「MeOH」係指甲醇(甲醇)或甲醇(methyl alcohol)；「2-MeTHF」係指2-甲基四氫呋喃；「甲磺酸根」係指CH₃SO₃-或甲基磺酸根；「min」係指分鐘；「MTBE」係指甲基三級丁基醚；「NiCl₂(dppf)」係指1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵二氯鎳(II)；「NCS」係指N-氯丁二醯亞胺；「NiCl₂(dppp)」係指二氯[1,3-雙(二苯膦基)丙烷]鎳；「NBP」係指N-丁基吡咯啉酮；「NMP」係指N-甲基-2-吡咯啉酮；「PBS」係指磷酸鹽緩衝鹽水；「PEPPSI™-IPr」係指吡啶增強型預催化劑製備穩定及起始-[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)二氯化鈀(II)；「Prep」係指製備；「PyBOX」係指雙(喹啉)配位體之吡啶連接子；「RNA酶(RNase)」係指一組降解核糖核酸(RNA)分子之水解酶；「RT」係指室溫；「STAB」係指三乙醯氧基硼

基、三乙基矽基、三級丁基二甲基矽基、三異丙基矽氧基甲基及三異丙基矽基、四氫吡喃基、四氫呋喃基及乙氧基乙基醚。在一個實施例中，PG為甲基。在另一實施例中，PG為苯甲醯基。

【0064】在流程1步驟A中，7-甲氧基-4-羥基喹啉(化合物**10**)在於DMF中加熱至約40°C之情況下用鹵化劑(諸如NCS)處理，得到化合物**11**。在步驟B中，化合物**11**可在加熱至約100°C之情況下在溶劑(諸如甲苯)中與P(O)Br₃反應，以使喹啉環4位置處溴化，從而置換羥基，得到步驟B之化合物**12**。或者，此轉化亦可在更溫和條件下，在溶劑(諸如DMF)中在約40°C下使用三溴化磷進行，得到化合物**12**。

【0065】在步驟C中，完成格林納(Grignard)反應。該反應涉及有機金屬反應，其中格林納試劑鹵化芳基鎂添加至羰基(諸如醛，化合物**13a**)，得到苯甲醇化合物**14**。接著化合物**14**使用氧化劑氧化為化合物**1**。氧化劑之實例包括KMnO₄、K₂Cr₂O₇、氯鉻酸吡啶、戴斯-馬丁(Dess-Martin)條件、Swern條件、Oppenauer條件、Fetizon條件及KBr/TEMPO，其中次氯酸鈉作為氧化劑。在一個實施例中，KBr/TEMPO與次氯酸鈉在包含EtOAc/水之雙相溶劑系統中使用。或者，在步驟D之後，步驟D之芳基甲基醚可在熟習此項技術者可認識之各種條件(諸如用BBr₃或HBr處理)下去甲基化(當PG為甲基時)。舉例而言，化合物**1**可在溶劑(諸如DCM)中用BBr₃緩慢處理，其可在提供化合物**1** (其中R₇為H)之脫除保護基產物的條件下攪拌及淬滅，或者在提供化合物**1** (其中R₇為H)之脫除保護基產物的條件下(例如在回流下)與HBr水溶液反應。

流程2



[0068] 在流程3步驟A中，可在鹼性條件下用化合物1及2進行鈴木反應(Suzuki reaction)。鈴木反應在此項技術中熟知為硼酸、硼酸酯或環狀硼酸酯與有機鹵化物或類鹵化物(諸如三氟甲磺酸酯(OTf))之間的交叉

偶合反應，其利用鈀(0)催化劑或鎳催化劑。 R_6 可為氫或烷基或其中兩個 R_6 基團藉由至少兩個碳接合之結構，以形成二氧雜硼雜環戊烷或二氧雜硼雜環己烷。多種條件可適用於促進此類交叉偶合反應。替代性交叉偶合反應包括Negishi、Hiyama、Kumada或Stille反應。合適的鈀試劑可包括XantPhos Pd G2、cataCXium® A Pd G3、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)與三環己基膦、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)氯化鈀(II)、四(三苯基膦)鈀或乙酸鈀(II)。合適的鎳催化劑可為 $NiCl_2(dppp)$ 、 $NiCl_2(dppf)$ 、 $G_3DenP-Ni$ 。該反應可為在低催化劑負載(例如1 mol%或更低)之情況下之高效高產率反應。舉例而言，利用如上催化劑(諸如Pd-Xphos-G2)及加熱至約65°C，4-鹵素取代之喹啉酮(化合物1，其中鹵素通常為Cl但可為Br或F)與經適當取代之硼酸或酯(化合物2)(諸如2-、3-及/或4-取代之苯基硼酸)在溶劑(諸如THF及水)中偶合，以形成化合物3及鹼，諸如 $NaHCO_3$ 、 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 。其他合適的溶劑可為甲苯、二噁烷或DMF，且溫度可在約室溫至約100°C之範圍內。在一些實施例中，在該反應中可使用Pd-XPhos-G2 Buchwald類催化劑。該反應使用低鈀含量，且因此鈀清除可降至最低或不需；然而必要時，可用矽硫醇(其為1-丙硫醇之矽鍵等效物)進行Pd清除。

【0069】在步驟B中，化合物3可在極性非質子溶劑及鹼中使用2,2-二乙氧基乙醇進行 S_NAr 反應，以形成受保護的醛。步驟B可在低於室溫之溫度(諸如約5°C)下進行。合適的鹼包括但不限於三級丁醇鈉、NaH、 Cs_2CO_3 、三級戊醇鈉、三級戊醇鉀及/或DBU。在一實施例中，由於溶劑包含THF，則鹼為三級丁醇鉀。各種縮醛(諸如二甲基、二乙基縮醛)、- CH_2CH_2 -或- $CH_2CH_2CH_2$ -可用於保護醛基。其他可能的極性非質子性溶劑

可為DMF、丙酮、ACN、DCM及EtOAc。該反應可具有高產率且可產生結晶產物。舉例而言，弱電子芳族環化合物(化合物3)與富電子物種(諸如2,2-二乙氧基乙醇)反應，形成化合物4。

【0070】 熟習此項技術者應認識到，步驟B中之分子間 S_NAr 反應可在步驟A之鈴木反應之前完成。此類重排序可能需要較少催化劑及硼酸/酯，此可產生更經濟的方法。參見下文流程4。

【0071】 在步驟C中，化合物4中之酮部分可以對掌性或非對掌性方式還原為醇。下文流程4描述酮之對掌性還原。酮可在標準還原條件下還原。合適的非對掌性還原劑包括但不限於 $NaBH_4$ 、 $LiBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_3CN$ 或STAB。所得外消旋醇可進行所需鏡像異構物之對掌性分離及分離。

【0072】 化合物4中酮部分之還原得到化合物5及6之混合物。不希望受理論所束縛，咸信化合物6至化合物5之過度還原係藉由來自步驟A之殘餘Pd的存在促進。化合物3及/或化合物4之Pd含量可使用矽硫醇或類似試劑降低。在一些實施例中，還原反應之淬滅可產生氫氣，此可能需要吸收器。較佳地，化合物5及6之混合物含有小於約20%或小於約15%或小於約10%，或小於約9%或小於約8%化合物5，藉由 1H NMR所測定。

【0073】 化合物5及6之混合物通常不分離。替代地，其經受氧化條件，此將化合物5轉化為化合物6。此氧化可使用各種氧化劑完成。氧化劑之實例包括於惰性載體(為了防止起火)中之氧氣以及 MnO_2 。 MnO_2 為廉價且充足但稠密的，且需要良好攪動以保持懸浮。可使用各種形式及粒徑之 MnO_2 。可使用填充管柱(在反應器外)以避免懸浮及反應器積垢問題。在一些實施例中，溶劑交換可藉由使用ACN作為溶劑來避免。在另一實施

例中，約5%氧氣/氮氣可用於將化合物5氧化為化合物6。

【0074】在步驟D之氧化反應之後，粗化合物6在步驟D1中環化，形成化合物7。環化條件包括用合適的鹼(諸如 Cs_2CO_3 、 NaH 、三級丁醇鈉、 LiOH 、 NaOH 、 KOH)、烷氧化物鹼(諸如甲醇鈉、鉀或鋰；乙醇鈉、鉀或鋰；三級戊醇鈉；或三級戊醇鉀)、非親核鹼(諸如DBU)或兩種或更多種此等之混合物處理化合物6。在一個實施例中，鹼包含 Cs_2CO_3 、三級戊醇鈉或 NaOH 中之至少一者。在另一實施例中，鹼包含 Cs_2CO_3 或三級戊醇鈉。在另一實施例中，鹼為 Cs_2CO_3 ，且環化反應係在約80-90°C或約85°C之溫度下進行。在另一實施例中，鹼為三級戊醇鈉。在一實施例中，鹼為三級戊醇鈉，且環化反應係在約20-30°C或約25°C之溫度下進行。

【0075】在一些實施例中，可藉由使用溶劑(諸如ACN、2-MeTHF及/或三級戊醇)來避免非所需溶劑(諸如二噁烷)。儘管此等三種溶劑為可接受的，但使用三級戊醇及/或2-MeTHF為較佳的。在一個實施例中，溶劑包含2-MeTHF。在另一實施例中，溶劑由2-MeTHF組成。在另一實施例中，溶劑包含三級戊醇或其由三級戊醇組成。

【0076】在步驟E中，化合物7可進行縮醛水解，形成醛化合物8。此反應可用酸(諸如 HCl 、 H_2SO_4 、*p*-TsOH、甲磺酸、三氟甲磺酸、乙酸或三氯乙酸)進行。在一較佳實施例中，用於水解之溶劑包含水及視情況選用之第二溶劑(諸如ACN)。在另一實施例中，*p*-TsOH為較佳的酸。在一較佳實施例中，使用至少一個以下水解系統：含 H_2SO_4 之濕潤丙酮、含 HCl 水溶液之ACN、含 HCl 水溶液之THF、含TsOH之水及乙腈，或亦可一起使用含TsOH之THF水溶液。舉例而言，化合物7可使用含 HCl 水溶液之ACN脫除保護基，且所得醛8形成沈澱。或者，化合物7可使用含TsOH

之水及乙腈脫除保護基。在一些實施例中，當反應混合物之pH控制在約6時，獲得醛以及一些半縮醛。在一些實施例中，醛以水合物(諸如單水合物或二水合物)形式分離。通常，水合物含有不超過約8%水，更通常小於6%水，且仍更佳小於4%水，使用Karl Fischer滴定測定。在另一實施例中，醛含有約3%水，藉由Karl Fischer滴定所測定。經由¹H NMR確認單水合物之存在。醛單水合物通常含有一些半縮醛。舉例而言，當R5為甲基或乙基時，則亦分別形成甲基或乙基縮醛。脫除保護基反應之準確pH將影響存在之水合物(單及/或二)及/或縮醛之量。在一些實施例中，製備醛之亞硫酸氫鹽加成物。醛之水合醛及半縮醛形式在溶解時(諸如對於步驟F之還原胺化反應)轉化為醛。

【0077】 在步驟F中，醛8在溶劑中使用還原劑進行還原胺化。合適的溶劑之實例包括極性溶劑。極性溶劑包括醇、醚、腈及一些鹵化烴。合適的醇溶劑之實例包括MeOH、EtOH及異丙醇。合適的醚包括THF、環戊基甲基醚、甲基三級丁基醚及2-甲基THF (2-MeTHF)。ACN為合適的腈溶劑之實例。合適的鹵化溶劑包括DCM、氯仿及1,2-二氯乙烷。可使用之其他溶劑包括二甲基甲醯胺(DMF)、NMP、NBP、DMSO及DMAC。可使用兩種或更多種溶劑之組合。在一實施例中，醇溶劑含有異丙醇、三級丁醇及/或三級戊醇。在另一實施例中，醇溶劑含有異丙醇。在一實施例中，醇溶劑含有三級丁醇。在又另一實施例中，醇溶劑含有三級戊醇。在另一實施例中，溶劑包含THF或2-MeTHF。在一些實施例中，溶劑為THF。在另一實施例中，THF為無水的。在其他實施例中，溶劑包含2-MeTHF。在另一實施例中，2-MeTHF為無水的。

【0078】 可使用之還原劑包括但不限於LiBH₄、NaBH₄、

NaBH_3CN 、吡啶硼烷、STAB或其他硼烷。在一實施例中，還原劑為STAB。在一替代實施例中，還原劑為吡啶硼烷。在另一實施例中，還原劑為 NaBH_3CN 。在一些實施例中，還原劑為STAB，且溶劑包含THF及/或2-MeTHF。在一些其他實施例中，還原劑為吡啶硼烷，且溶劑包含醇。

【0079】 在一實施例中，吡啶**9**為游離鹼。若使用吡啶**9**之鹽，則合適的鹽包括但不限於HCl鹽、甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一個實施例中，吡啶鹽為HCl鹽。在另一實施例中，吡啶鹽為甲苯磺酸鹽。當使用吡啶**9**之鹽時，可將外部鹼添加至還原胺化反應混合物中，以便將吡啶鹽至少部分地轉化為游離鹼。可使用各種鹼，包括有機鹼及無機鹼。有機鹼之實例包括但不限於TEA、DIPEA及吡啶。

【0080】 在一個實施例中，醇溶劑含有EtOH，使用吡啶鹽**9**，還原劑為STAB，且外部鹼為TEA或DIPEA。在另一實施例中，醇溶劑含有異丙醇、三級丁醇及/或三級戊醇，且還原劑含有吡啶硼烷。在另一實施例中，醇溶劑含有異丙醇、三級丁醇及/或三級戊醇，且還原劑含有 NaBH_3CN 。在一實施例中，醇溶劑含有三級戊醇，且還原劑含有吡啶硼烷。在另一實施例中，溶劑含有三級戊醇，還原劑含有吡啶硼烷，且使用吡啶**9**之HCl鹽。在不同實施例中，溶劑含有三級丁醇，還原劑含有吡啶硼烷，且使用吡啶**9**之HCl鹽。在又另一實施例中，溶劑含有異丙醇，還原劑含有吡啶硼烷，且使用吡啶**9**之HCl鹽。在另一實施例中，溶劑含有三級戊醇，還原劑含有吡啶硼烷，且使用吡啶**9**之甲苯磺酸鹽。在不同實施例中，溶劑含有三級丁醇，還原劑含有吡啶硼烷，且使用吡啶**9**之甲苯磺酸鹽。在又另一實施例中，溶劑含有異丙醇，還原劑含有吡啶硼烷，且

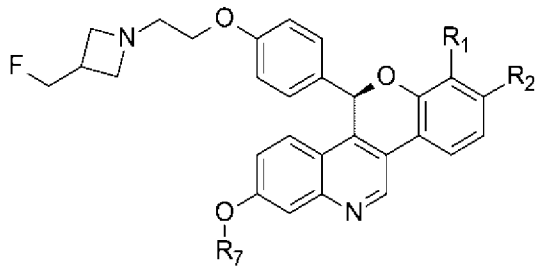
使用吡啶**9**之甲苯磺酸鹽。

【0081】 PG基團之移除可在式A、B及C之化合物合成期間之任何時間點進行。在一個實施例中，其係在化合物**8**與**9**之間的反應之前移除。當PG基團為甲基時，可使用 BBr_3 來將其移除。

【0082】 一般而言，式A、B及C之化合物之醫藥學上可接受之鹽可在合適的溶劑中藉由用醫藥學上可接受之酸處理式A、B及C之游離鹼形成。可分離式A、B及C，且在不同步驟中形成之鹽或鹽形式可在不分離式A、B及C之中性材料之情況下分離。醫藥學上可接受之鹽的形成為熟知的。參見例如P. Stahl等人，HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002)；Gould, P. L., 「Salt selection for basic drugs」, International Journal of Pharmaceutics, 33: 201-217 (1986)；Bastin, R. J.等人，「Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities」, Organic Process Research and Development, 4: 427-435 (2000)；及Berge, S. M.等人，「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, (1977)。一般熟習此項技術者應瞭解，如本文所描述之式A、B及C之化合物容易轉化為醫藥學上可接受之鹽且可以醫藥學上可接受之鹽形式分離。適用鹽之實例包括但不限於HCl鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonic acid salt/besylate)、4-甲基苯磺酸鹽(methybenzenesulfonic acid salt/tosylate)或甲基磺酸鹽(methylsulfonic acid salt/mesylate)。在一個實施例中，醫藥學上可接受之鹽為苯磺酸鹽。在另一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為甲苯磺酸鹽。在再一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為甲磺酸鹽。在另一實施例中，醫藥學上可接受

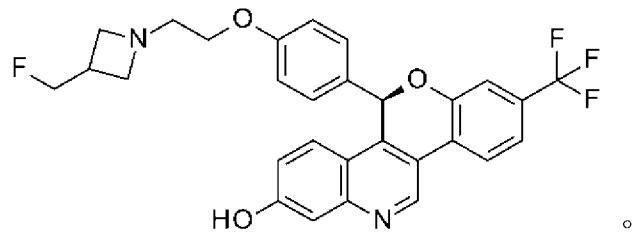
之鹽為HCl鹽。

【0083】 在一實施例中，式A化合物或其醫藥學上可接受之鹽為式B化合物



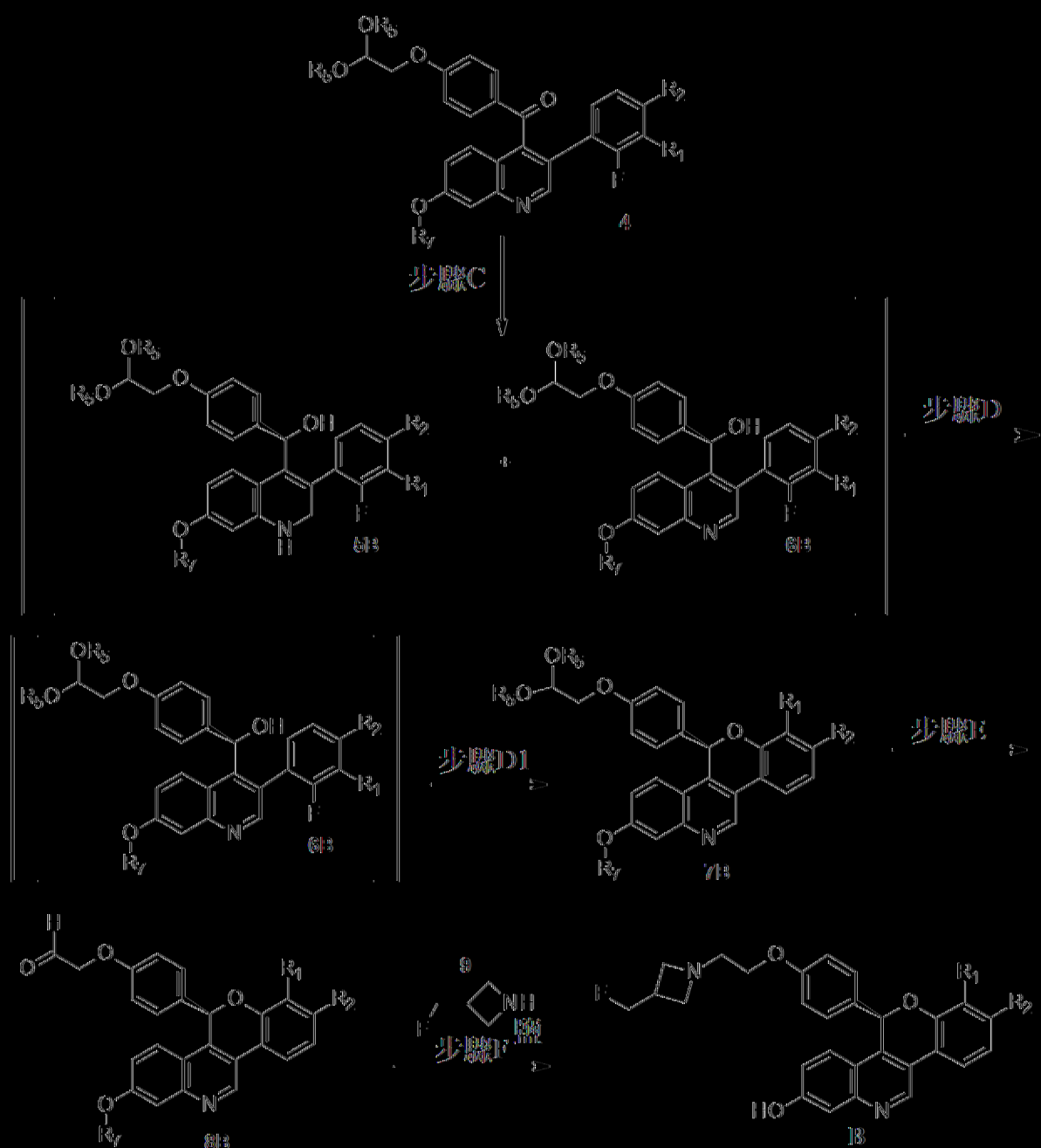
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、F、-CF₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG。

【0084】 在一較佳實施例中，形式B之化合物為



【0085】 流程4說明鏡像異構物B之對掌性合成。

流程4



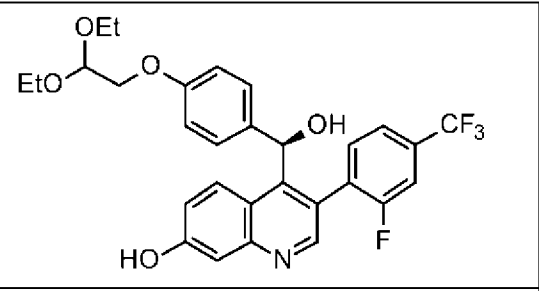
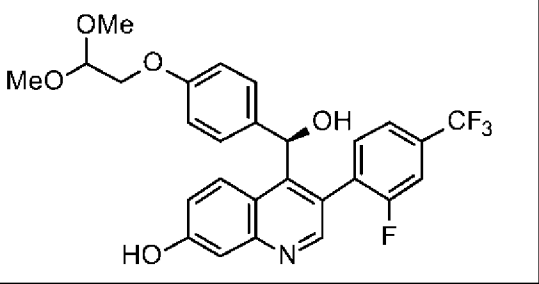
〔0086〕 流程4說明鏡像異構物B之對掌性合成。製備對掌性化合物中之關鍵步驟為設定步驟C中之醇之對掌性，此係由於在步驟D、D1、E及F中保持此對掌性。

〔0087〕 在步驟C中，前對掌性化合物4進行對掌性還原以選擇性地形成對掌性醇6B。在還原期間，亦形成二氫喹啉5B。不希望受理論所束縛，咸信化合物4中之殘餘Pd（來自鈴木偶合）引起化合物6B之過度還原，形成化合物5B。如流程3中所提及，二氫喹啉5B可使用至少一種氧化劑氧

化為喹啉**6B**。合適的氧化劑之實例包括但不限於MnO₂、DDQ及氧氣。在一些實施例中，氧化劑為MnO₂。在另一實施例中，氧化劑為含氧氣之惰性氣體。儘管可使用各種氧氣濃度，但期望使用較低濃度，因為此將有助於使任何火災降至最低。在一實施例中，氧化劑為含約5%氧氣之氮氣。**5B**及**6B**之混合物通常不在氧化反應之前分離。

【0088】 在一個實施例中，可使用之對掌性還原方案為CBS對掌性酮還原。CBS還原利用硼吡啶試劑，諸如硼酸三甲酯與對掌性胺基化合物(諸如二苯基-[(2R)-吡咯啉-2-基]甲醇)及基於硼之還原劑(諸如BH₃-Me₂S)組合。可使用之其他硼吡啶試劑包括硼酸三乙酯、硼酸三異丙酯、硼酸三-三級丁酯或三丁基硼烷。可使用之其他基於硼之還原劑包括硼烷N,N-二乙基苯胺、BH₃-THF或其他硼烷源。可使用其他還原方案，諸如酶促或催化氫化。

【0089】 可使用本文所揭示之方法製備之化合物**5B**及**6B**之實例包括但不限於：

(R)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(經基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇	
4-[(R)-[4-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯基]-經基-甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]喹啉-7-醇	

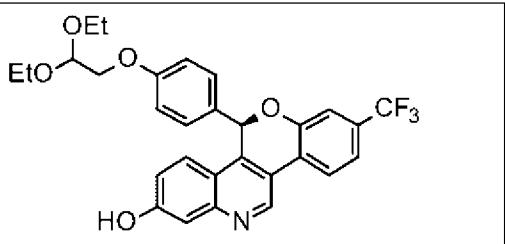
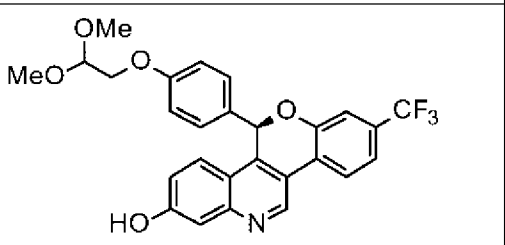
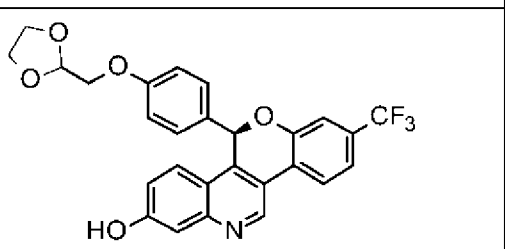
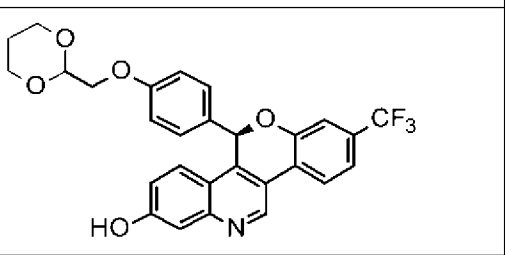
4-[(R)-[4-(1,3-二氧雜環戊-2-基甲氧基)苯基]-羥基-甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]喹啉-7-醇	
4-[(R)-[4-(1,3-二噁烷-2-基甲氧基)苯基]-羥基-甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]喹啉-7-醇	
4-[(R)-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-羥基-甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氫喹啉-7-醇	
4-[(R)-[4-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯基]-羥基-甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氫喹啉-7-醇	
4-[(R)-[4-(1,3-二氧雜環戊-2-基甲氧基)苯基]-羥基-甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氫喹啉-7-醇	
4-[(R)-[4-(1,3-二噁烷-2-基甲氧基)苯基]-羥基-甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氫喹啉-7-醇	

【0090】 以上化合物亦為式B化合物中之潛在雜質，其中R₇為H，

R₁為H，且R₂為CF₃。

【0091】 流程4中之步驟D、E及F可如流程3中所描述完成。較佳地，氧化、脫除保護基、環化及偶合反應維持起始材料之立體化學完整性，亦即幾乎無立體化學純度損失(若存在)。舉例而言，若化合物**6B**為95 ± 5% 單一鏡像異構物(藉由對掌性HPLC或對掌性氣相層析(gas chromatography；GC)所測定)，則所得產物化合物**7B**為95 ± 5% 單一鏡像異構物(藉由對掌性HPLC或對掌性GC所測定)。同樣，當化合物**7B**或**8B**為97% 單一鏡像異構物時，則化合物**8B**及**8A**亦為97% 單一鏡像異構物。

【0092】 可使用本文所揭示之方法製備之式**7B**化合物之實例包括但不限於

(R)-5-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(1,3-二氧雜環戊-2-基甲氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(1,3-二噁烷-2-基甲氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	

【0093】 以上化合物亦為式B化合物中之潛在雜質，其中R₇為H，

R₁為H，且R₂為CF₃。

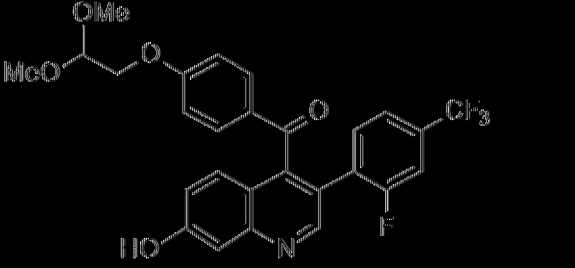
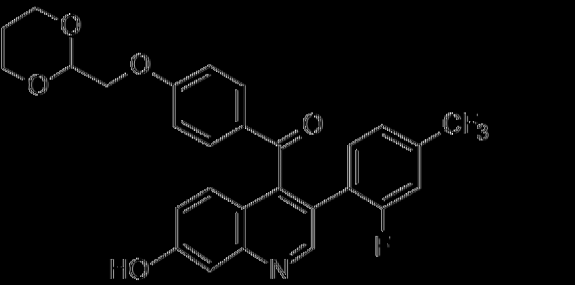
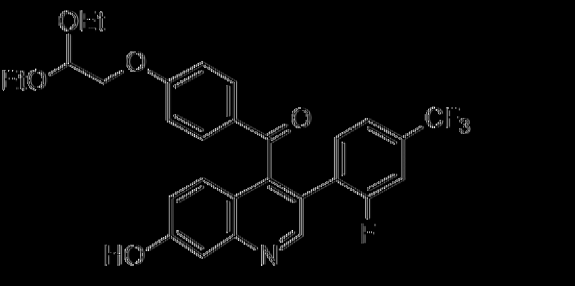
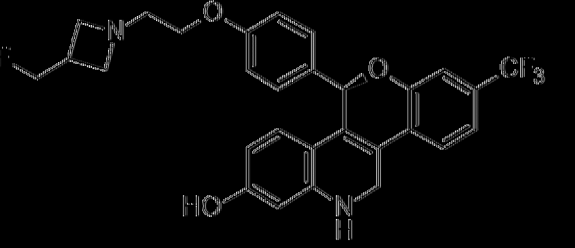
【0094】 此外，式B化合物(其中R₇及R₁為H，且R₂為CF₃)中之潛在雜質包括以下：

(5R)-5-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-11,12-二氫-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-11,12-二氫-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(1,3-二氧雜環戊-2-基甲氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-11,12-二氫-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(1,3-二噁烷-2-基甲氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-11,12-二氫-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
2-[4-[(5R)-2-羟基-8-(三氟甲基)-11,12-二氫-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-5-基]苯氧基]乙醛	

【0095】 以上二氫喹啉化合物衍生自未氧化為化合物**6B**之化合物**5B**。

【0096】 另外，式B化合物(其中R₇及R₁為H，且R₂為CF₃)中之潛在雜質包括以下：

(R)-2-(4-(2-羟基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛	
2-[4-[2-羟基-8-(三氟甲基)-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-5-基]苯氧基]乙酸	
(5R)-5-[4-[2-[[2-(氯甲基)-3-氟-丙基]胺基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-[2-[[2-(氯甲基)-3-氟-丙基]胺基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-11,12-二氢-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(2-羟基乙氧基)环己-2,4-二烯-1-基]-8-(三氟甲基)-11,12-二氢-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
[4-(1,3-二氧杂环戊-2-基甲氧基)苯基]-[3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-羟基-4-喹啉基]甲酮	

[4-(2,2-((2-甲氧基乙氧基)苯基)-13-12-氟-4-(3-氟甲基)苯基)-7-羟基-4-喹啉基]甲酮	
[4-(1,3-((四氢-2-基)甲氧基)苯基)-13-12-氟-4-(3-氟甲基)苯基]-7-羟基-4-喹啉基]甲酮	
(4-(2,2-((2-乙氧基乙氧基)苯基)-13-12-氟-4-(3-氟甲基)苯基)-7-羟基喹啉-4-基)甲酮	
(5R)-5-[4-[13-(氟甲基)吡唑-1-基]乙氧基]苯基]-8-(3-氟甲基)-11,12-二氟-5H-苯并嘧喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	

〔0097〕 流程5說明用於製備化合物4之替代方法。在流程5中，化合物1與 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}_5)_2$ 合成子反應，形成化合物15，其接著進行鈴木偶合，形成化合物4。

流程5



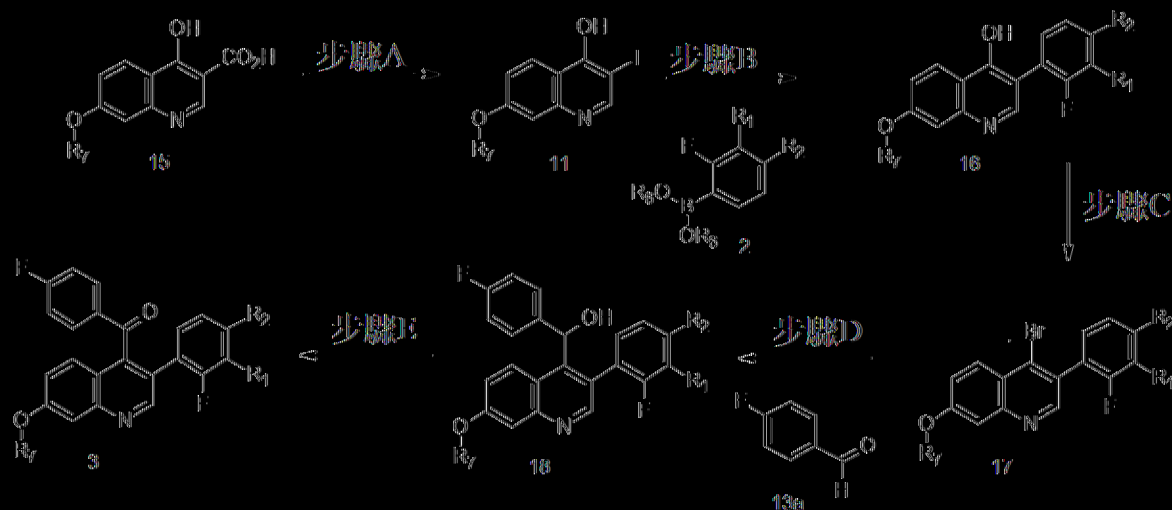
〔0098〕 在流程5中，步驟A可如流程3之步驟B中所描述進行，且

第 42 頁(發明說明書)

流程5 步驟B可如流程3之步驟A中所描述進行。此類重排序可能需要較少催化劑及硼酸，此可產生更經濟的方法。重排序反應可提供類似品質及產率。

〔0099〕 用於製備化合物3之替代方法在流程6中說明。

流程6



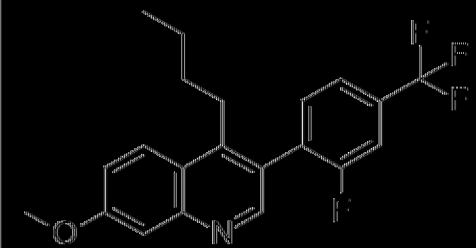
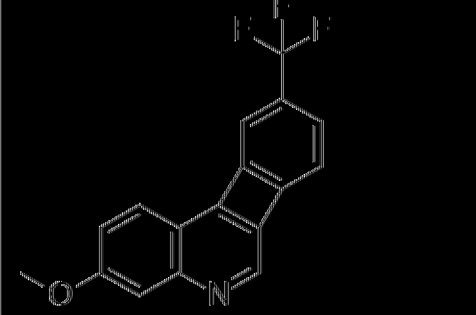
〔0100〕 在流程6中， R_7 為保護基，或其為H。步驟A為去羧基碘化，其係藉由在加熱至約50°C之情況下，使7-甲氧基-4-經基喹啉(化合物15)在ACN中與 I_2 及 K_3PO_4 反應進行。接著使所得產物3-碘-7-甲氧基喹啉-4-醇(化合物11)與化合物2在步驟B中交叉偶合。此交叉偶合步驟可如流程3之步驟A中所描述進行。儘管可使用各種條件(參見流程3之步驟A)，但合適的條件集合涉及使用PEPPSI™-HPr或(Amphos) $_2PdCl_2$ 作為催化劑， K_2CO_3 作為鹼，以及三級戊醇/ACN/水或二噁烷/水作為溶劑。

〔0101〕 步驟C中之溴化可如流程1之步驟B中所描述進行。以上化合物17顯示為溴化物。儘管流程6中未顯示，但可使用此項技術中已知之氯化或碘化方法用氯化物或碘化物置換溴化物。儘管溴化步驟中可使用三溴化磷或氧溴化磷，但在一個實施例中，氧溴化磷為較佳的。在一替代實施例中，步驟C中之溴化可在步驟B中之交叉偶合之前完成。在步驟D中，

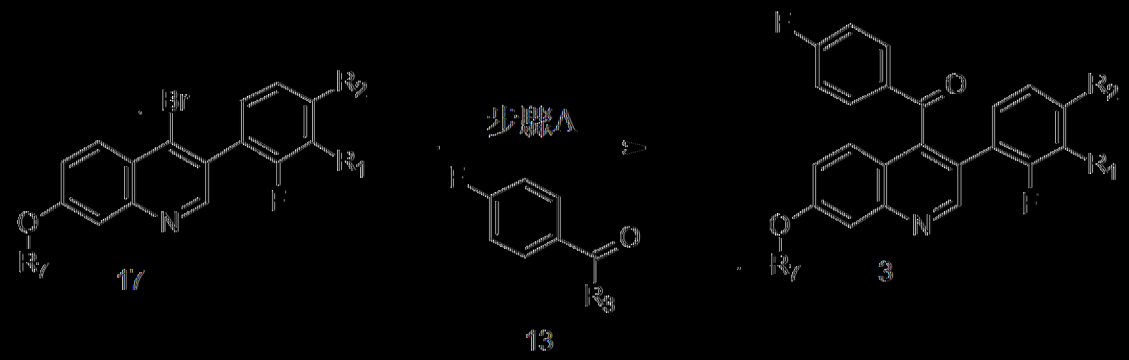
格林納加成可如流程1步驟C中所描述完成。

[0102] 或者，化合物17可用強鹼處理，藉此產生陰離子，其可與醛13a反應，得到化合物18。強鹼之實例包括t-BuLi及n-BuLi。當n-BuLi用作強鹼時，可形成4-丁基-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲氧基-喹啉及3-甲氧基-9-(三氟甲基)苯并[3,4]環丁[1,2-c]喹啉作為雜質(參見下表中之結構)。

[0103] 化合物18之苯甲醇之氧化(步驟E)可如流程1之步驟D中所描述完成。化合物3之羰基之脫除保護基可在合成中之任何步驟處用合適的試劑進行，舉例而言，當PG為甲基時，合適的試劑為BBr₃。

4-丁基-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲氧基-喹啉	
3-甲氧基-9-(三氟甲基)苯并[3,4]環丁[1,2-c]喹啉	

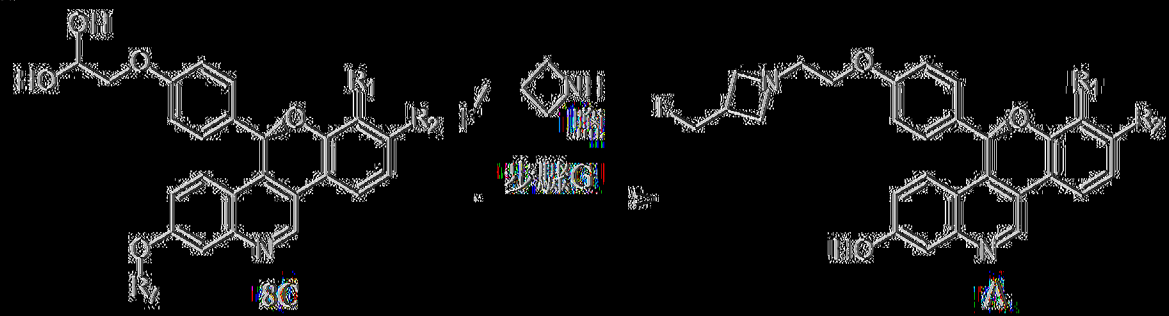
流程7



[0104] 流程7說明製備化合物3之替代方法。在流程7中，化合物17與化合物13反應，其中R₃為Cl或N(OMe)R₄，其中R₄為C₁-C₄烷基，且

R₇為保護基或H。此反應在無醇中間性之情況下得到酮3。

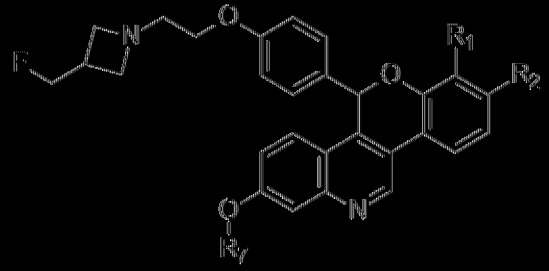
流程8



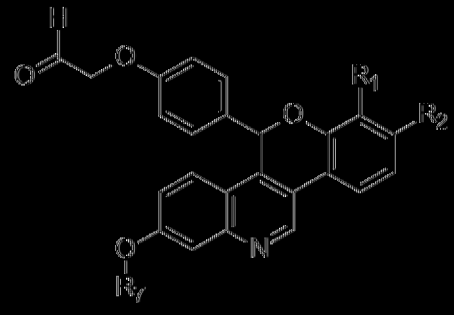
[0105] 流程8說明製備化合物A之替代方法。在流程8步驟G中，R₇為保護基，或其為H。在步驟G中，醛水合物可如流程3步驟E中所概述以類似方式與胺反應，得到化合物A。

[0106] 在另一實施例中，式A、式B或式C之化合物之純度為至少98.1%範圍、98.2%範圍、98.3%範圍、98.4%範圍、98.5%範圍、98.6%範圍、98.7%範圍、98.8%範圍、98.9%範圍、99.0%範圍、99.1%範圍、99.2%範圍、99.3%範圍、99.4%範圍、99.5%範圍或99.6%範圍。

[0107] 在另一實施例中，本文揭示式A化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁為H，R₂為-CH₃，且R₇為H，其可藉由使結構8之化合物：



8



9,

或其鹽及還原劑反應獲得，其中式A、B及C之化合物具有至少約92%之鏡像異構物過量。合適的還原劑在本申請案中別處揭示。

〔0112〕 在一實施例中，本文揭示式A化合物



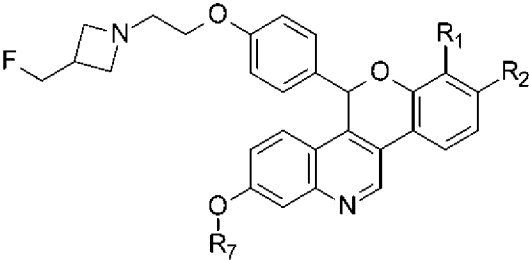
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、H、-CF₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG，其含有C₃-C₇醇。使用本文所揭示之方法製備式A化合物。使用氣相層析測定C₃-C₇醇之存在及量。

〔0113〕 在一些實施例中，C₃-C₇醇為C₃-C₄醇或C₃-C₅醇或C₃-C₆醇；或C₄-C₅醇、或C₄-C₆醇、或C₄-C₇醇；或C₅-C₆醇、或C₅-C₇醇、或C₆-C₇醇。在一額外實施例中，C₃-C₇醇為C₃醇，或其為C₄醇，或其為C₅醇，或其為C₆醇，或其為C₇醇。C₃醇為異丙醇；C₄醇為三級丁醇，且C₅醇為三級戊醇。在一個實施例中，C₃-C₇醇包含異丙醇、三級丁醇及/或三級戊醇。在一實施例中，式A化合物含有異丙醇。在一實施例中，式A化合物含有三級丁醇。在一實施例中，式A化合物含有三級戊醇。

〔0114〕 當式A、B及C之化合物含有C₃-C₇醇時，C₃-C₇醇之存在量不超過1重量%、或小於或不超過0.9重量%、或不超過0.8重量%、或小於或不超過0.7重量%、或不超過0.6重量%、或小於或不超過0.5重量%、或不超過0.4重量%、或小於或不超過0.3重量%、或不超過0.2重量%、或小

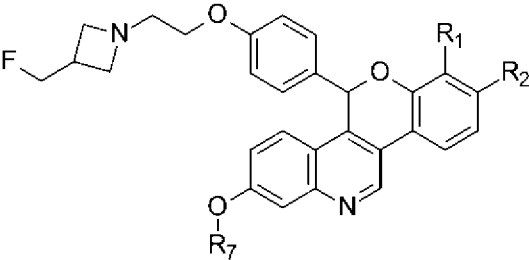
或其鹽及還原劑反應獲得，其中式A化合物含有(5R)-5-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇。當存在時，(5R)-5-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇以約0.5%或約0.4%或約0.3%或更低之含量存在，藉由HPLC所量測。

【0117】 本文揭示一種式A化合物

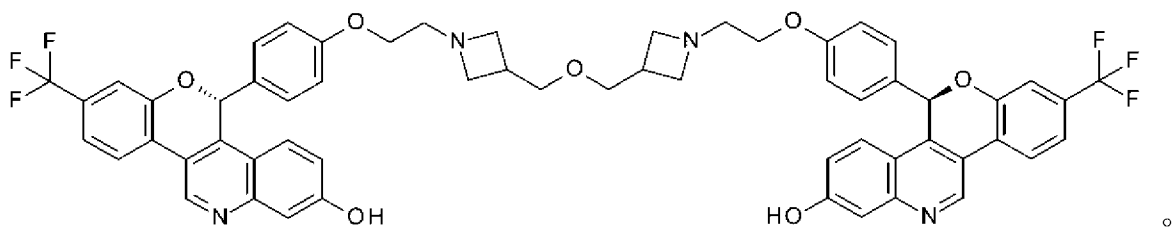


或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁為H，R₂為-CF₃，且R₇為H，其含有(5R)-5-[4-[2-[3-(氯甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇。式A化合物可使用本文所揭示之方法製備。當存在時，(5R)-5-[4-[2-[3-(氯甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇以0.05%至0.5%之含量存在，使用HPLC所測定。

【0118】 本文揭示一種式A化合物

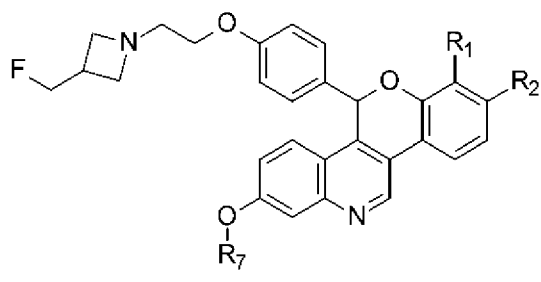


或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁為H，R₂為-CF₃，且R₇為H，其可藉由使結構8之化合物：

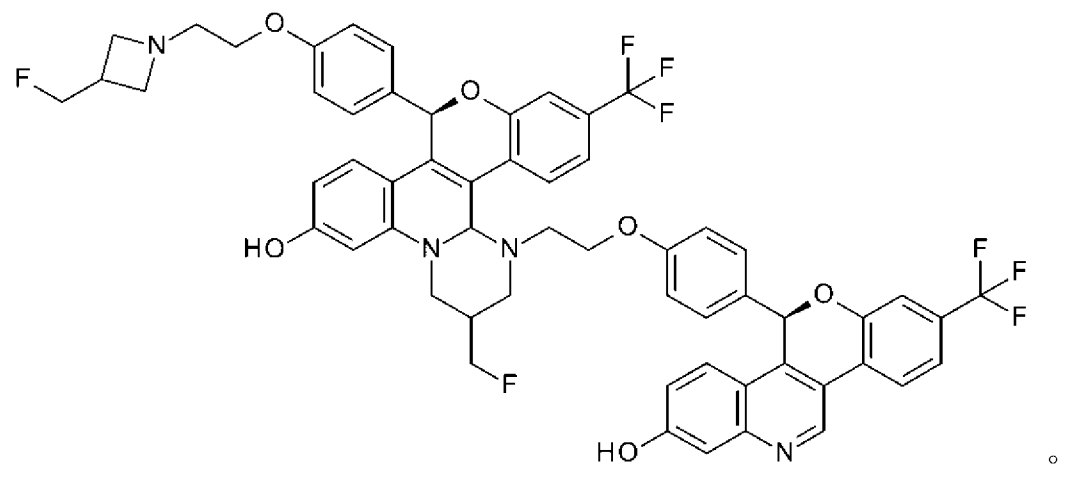


【0122】 式A化合物可使用本文所揭示之方法製備。當存在時，二聚體以約0.01%至約0.5%之含量存在，使用HPLC所測定。二聚體可在式A化合物之噴射研磨期間形成，亦即二聚體在分離式A化合物之後形成。

【0123】 本文亦揭示一種式A化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁為H，R₂為-CF₃，且R₇為H，其含有二聚體2：

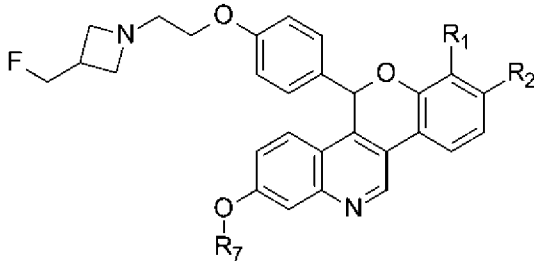


【0124】 式A化合物可使用本文所揭示之方法製備。當存在時，二聚體2以約0.01%至約0.5%之含量存在，使用HPLC所測定。二聚體2可在式A化合物之噴射研磨期間形成，亦即二聚體在分離式A化合物之後形成。

【0125】 在一些實施例中，式A化合物可含有二聚體、二聚體2或其

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R_1 為H且 R_2 為 $-CF_3$ ，且 R_7 為H，其含有小於約0.5%之量的3-甲氧基-9-(三氟甲基)苯并[3,4]環丁[1,2-c]喹啉，使用HPLC所測定。

【0130】 本文揭示一種式A化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R_1 為H且 R_2 為 $-CF_3$ ，且 R_7 為H，其含有小於約0.5%之量的4-丁基-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲氧基-喹啉，使用HPLC所測定。

【0131】 本文所揭示之所有方法製備鏡像異構性增濃之式A化合物。較佳地，當製備鏡像異構性增濃之式A化合物，得到式B及式C之化合物時，式B及式C之化合物具有至少約90%之鏡像異構物過量。鏡像異構物過量可使用對掌性層析(諸如對掌性HPLC)或此項技術中已知之其他方法測定。更佳地，該化合物具有至少約91%或至少約92%或至少約93%或至少約94%或至少約95%或至少約96%或至少約97%或至少約97.5%或至少約98%或至少約98.5%或至少約99%或至少約99.1%之鏡像異構物過量。

【0132】 在一實施例中，在先前所揭示之任一式A化合物中， R_7 為H。

【0133】 在另一實施例中，先前所揭示之所有式A化合物均具有R-鏡像異構形式。

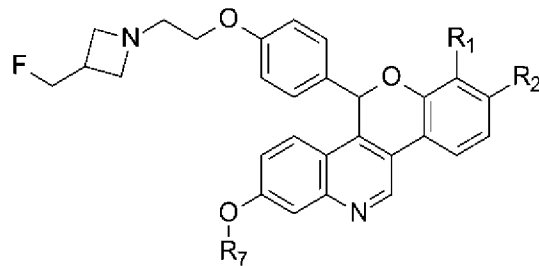
【0134】 在又另一實施例中，在先前所揭示之任一式A化合物中，

R^1 為 H。

【0135】 在再又另一實施例中，在先前所揭示之任一式A化合物中， R^2 為 CF_3 。

【0136】 在一實施例中，在先前所揭示之任一式A化合物中， R_7 為 PG。在一些情況下，PG 為甲基。

【0137】 在一實施例中，在先前所揭示之任一式A化合物中，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R_1 或 R_2 二者中之一者獨立地為Cl、F、 $-CF_3$ 或 $-CH_3$ ，且另一者為H；及 R_7 為H或PG，其含有小於0.15%範圍之一或多種基於二氫喹啉或喹啉之雜質。基於二氫喹啉或喹啉之雜質為含有用於製備式A化合物之二氫喹啉及/或喹啉環系統之化合物。在使用本文所揭示之方法合成式A化合物期間用於製備/製造之中間物為基於二氫喹啉及喹啉之雜質的實例，其為衍生自中間物之雜質。在一些實施例中，二氫喹啉或喹啉雜質之總存在量小於1.0%範圍、或小於0.9%範圍、小於0.8%範圍、或小於0.7%範圍、1.0%範圍、或小於0.9%範圍、小於0.8%範圍、或小於0.7%範圍、小於0.6%範圍、或小於0.5%範圍、小於0.4%範圍、或小於0.3%範圍、或小於0.2%範圍或小於0.15%範圍或小於0.1%範圍。

【0138】 在一實施例中，化合物4中酮基之對掌性還原係使用CBS方案進行，其包含使用二苯基-[(2R)-吡咯啉-2-基]甲醇、硼酸三甲酯及硼烷N,N-二乙基苯胺。在另一實施例中，對掌性還原係在包含THF及2-MeTHF中之至少一者之溶劑中進行。較佳地，所得對掌性醇為至少95%

ee，使用對掌性層析所量測。

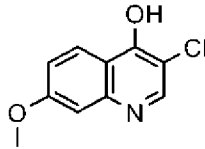
【0139】 本文亦揭示製備吡啶硼烷之方法，該方法包含：使吡啶鎊鹽及硼氫化鈉在溶劑中反應。儘管可使用各種吡啶鎊鹽，但在一個實施例中，對甲苯磺酸吡啶鎊為較佳的。可用於製備吡啶硼烷中之溶劑包括非質子性溶劑。非質子性溶劑之實例包括但不限於醚。較佳的醚包括四氫呋喃及2-甲基四氫呋喃。吡啶硼烷之形成通常係在約15-30°C或19-25°C之溫度下進行。在一實施例中，在室溫(其為約19至約21°C)下進行該反應。反應時間可變化，但通常為約1至約24小時。在一些實施例中，反應時間為約2至約12小時。一旦完成，反應物可經由過濾劑(諸如矽藻土)過濾。產物可未經純化即使用，或其可使用此項技術中已知之方法純化。

【0140】 以下製劑及實例進一步說明本發明。參考標準物及¹H NMR可用於測定純度。1,3,5-三甲氧基苯可用作¹H NMR參考內部標準物。

【0141】

製劑1

3-氯-7-甲氧基喹啉-4-醇



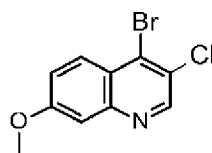
流程1，步驟A：添加DMF (1240 L，8.0 L/kg)及7-甲氧基喹啉-4-醇 (155.04 kg，885.03 mol)在一起。在27.5°C下攪拌30 min。將溫度調整至30°C。逐份添加NCS (118.18 kg，885.03 mol)，將反應溫度維持在45°C下。將溫度調整至40°C。攪拌24 h。冷卻至15°C。添加水(4651 L，30 L/kg)。在25°C下混合1 h，接著過濾及用水(775 L，5 L/kg)洗滌產物。在

65°C 下減壓乾燥，得到呈淡棕色固體狀之標題化合物(153.34 kg，82.6% 產率)。

【0142】

製劑2

4-溴-3-氯-7-甲氧基喹啉



流程1，步驟B：將3-氯-7-甲氧基喹啉-4-醇(154.32 kg，736.2 mol)及甲苯(1543 L，10 L/kg)合併。在27.5°C 下攪拌30 min。添加P(O)Br₃ (253.3 kg，883.39 mol)，將溫度維持在40°C 下。加熱至100°C 持續3 h。冷卻至5°C，接著添加NaOH (104.94 kg，2623.6 mol)於水(1312 L，8.5 L/kg)中之溶液。減壓濃縮至8.5 L/kg，同時將溫度保持低於70°C。添加水(308.6 L，2.0 L/kg)。在低於70°C 減壓濃縮至8.5 L/kg。添加水(308.6 L，2.0 L/kg)。在低於70°C 減壓濃縮至8.5 L/kg。冷卻至27.5°C。添加水(1543 L，10 L/kg)。冷卻至5°C。過濾且用水(308.6 L，2.0 L/kg)洗滌產物。添加NaOH (15.43 kg，385.8 mol)於水(771.6 L，5.0 L/kg)中之溶液，且在30°C 下攪拌5 min。過濾且用水(463.0 L，3.0 L/kg)洗滌固體。在65°C 下減壓乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(174.20 kg，86.8%產率)。

【0143】

替代性製劑2

4-溴-3-氯-7-甲氧基喹啉

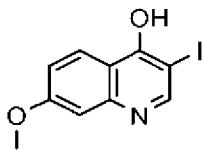
流程1，步驟B：添加3-氯-7-甲氧基喹啉-4-醇(25.0 g，119 mmol)及DMF (225 mL，9 mL/g)在一起。冷卻至0°C。添加PBr₃，將溫度維持在低

於10℃。加熱至47.5℃。攪拌3 h。冷卻至25℃。添加20 w/w% Na₂CO₃溶液(250 mL)。過濾且用水(125 mL)洗滌固體。減壓乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(29.0 g，89%產率)。

【0144】

製劑3

3-碘-7-甲氧基喹啉-4-醇

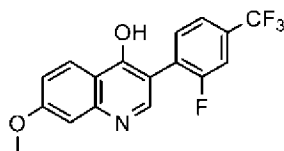


流程6，步驟A：添加4-羥基-7-甲氧基喹啉-3-甲酸(10.00 g，43.34 mmol)、K₃PO₄ (11.3 g，52.2 mmol)及ACN (100 mL)在一起。添加碘(22.0 g，86.7 mmol)，且加熱至50℃持續16 h。過濾產物，用ACN洗滌且在40℃下減壓乾燥，得到標題化合物(9.70 g，72.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 8.48 - 8.35 (m, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 172.97, 162.36, 144.76, 141.78, 127.89, 117.41, 114.75, 99.55, 81.11, 55.98。

【0145】

製劑4

3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-7-甲氧基喹啉-4-醇



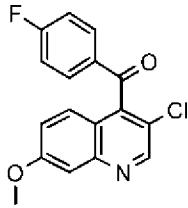
流程6，步驟B：添加3-碘-7-甲氧基-喹啉-4-醇(5.00 g，16.6 mmol)、2-氟-4-(三氟甲基)苯基硼酸(7.27 g，33.2 mmol)、[1,3-雙(2,6-二

異丙基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)二氯化鈣(II)(0.289 g, 0.416 mmol)、碳酸鉀(4.87 g, 34.9 mmol)。用氮氣脫氣，接著添加三級戊醇(50 mL)及水(10 mL)。加熱至70°C持續3 h，接著添加額外2-氟-4-(三氟甲基)苯基硼酸(1.82 g, 8.32 mmol)、[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)二氯化鈣(II)(0.058 g, 0.083 mmol)，且攪拌1 h。冷卻至22°C，接著過濾且用1:5水:三級戊醇，接著水洗滌。在45°C下減壓乾燥，得到標題化合物(4.26 g, 66.2%產率)。

【0146】

製劑5

(3-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮



流程1，步驟D：在-25°C下向4-溴-3-氯-7-甲氧基喹啉(100 g, 367 mmol)於THF (1.5 L)中之攪拌溶液中緩慢添加含2.0 M異丙基氯化鎂之THF (239 mL, 477 mmol)，將溫度維持在低於-20°C。在-25°C下攪拌1 h。緩慢添加4-氟苯甲醛(54.65 g, 440 mmol)，將溫度維持在低於-5°C。在-10°C下攪拌2 h。添加水(500 mL)及EtOAc (500 mL)。在27.5°C下攪拌30 min。添加1 M HCl水溶液(500 mL)。在27.5°C下攪拌30 min。分離有機層，且用5% NaCl水溶液(500 mL)及5% NaHCO₃水溶液(500 mL)洗滌。在低於50°C減壓蒸餾直至殘留4.5 mL/g。添加EtOAc (500 mL)且在低於50°C減壓蒸餾直至殘留5.5 mL/g。添加EtOAc (1200 mL)。在27.5°C下30 min之後，添加水(500 mL)及KBr (8.73 g, 0.073 mol)，隨後添加TEMPO (2.81 g, 0.18 mol)。在27.5°C下30 min之後，冷卻至-2.5°C，且添加次氯

酸鈉水溶液，該次氯酸鈉水溶液藉由將次氯酸鈉(500 mL，74.44 mmol)與NaHCO₃溶液(25.0 g於500 mL水中)混合製備。在-2.5℃下攪拌混合物1 h，將溶液溫熱至27.5℃，分離有機層且用EtOAc (500 mL)萃取水層。用水(2×500 mL)洗滌經合併之有機物，用活化中性炭(PF-33N級，5 g，0.05 w/w)處理且經由Hyflo床過濾。在低於50℃減壓蒸餾直至殘留4.5 mL/g。藉由添加EtOH (500 mL)將溶劑交換為EtOH，且蒸餾直至殘留4.5 mL/g (重複共蒸餾/濃縮1×)。加熱至75℃且攪拌30 min。緩慢冷卻至12.5℃。攪拌30 min，過濾且用EtOH (100 mL)洗滌固體。在42.5℃下減壓乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(78 g，67.8%產率)。

【0147】

替代性製劑5

(3-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮

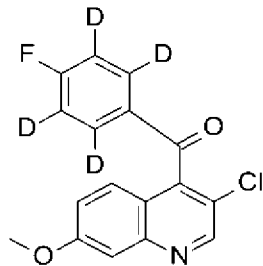
流程2步驟C：在-25℃下，向4-溴-3-氯-7-甲氧基喹啉(50 g，0.183 mol)於THF (750 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含2.0 M異丙基氯化鎂之THF (119 mL，0.238 mol)，將溫度維持在低於-15℃。在-22.5℃下攪拌2 h。添加雙[2-(N,N-二甲基胺基)乙基]醚(35.28 g，0.220 mol)且攪拌30 min。緩慢添加4-氟苯甲醯氯(34.8 g，0.220 mol)，將溫度維持在低於-5℃。在-7.5℃下攪拌1 h。經由矽藻土過濾且用EtOAc (250 mL)洗滌。用1 M HCl水溶液(250 mL)，隨後5% NaCl水溶液(250 mL)洗滌經合併之濾液。用活化中性炭(PF-33N級，5 g，0.05 w/w)處理且經由矽藻土過濾。在低於50℃減壓蒸餾直至殘留4.5 mL/g。藉由添加EtOH (500 mL)將溶劑交換為EtOH，且蒸餾直至殘留4.5 mL/g (重複共蒸餾/濃縮1×)。加熱至75℃且攪拌30 min。緩慢冷卻至12.5℃且攪拌30 min，過濾，且用EtOH

(100 mL)洗滌固體。在42.5℃下減壓乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(38 g，66%產率)。

【0148】

製劑6

(3-氯-7-甲氧基-4-喹啉基)-(2,3,5,6-四氘-4-氟-苯基)甲酮

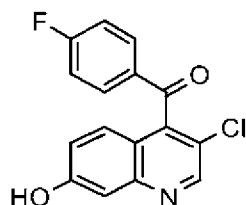


在-40℃下向4-溴-3-氯-7-甲氧基-喹啉(0.74 g，2.7 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中添加含2 M異丙基氯化鎂之THF (2.8 mL，5.6 mmol)，且攪拌1 h。添加2,3,5,6-四氘-4-氟-苯甲醯氯(0.97 g，5.97 mmol)於THF (1.5 mL)中之溶液，且在-40℃下攪拌混合物30 min，且接著升溫至室溫持續30 min。向反應物中添加水與飽和NH₄Cl之2:1混合物(3 mL)。用水(40 mL)稀釋混合物，且用DCM (3×20 mL)萃取。合併有機層，且用飽和鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液濃縮至矽膠(8 g)上，且藉由用10至30% EtOAc於己烷中之梯度溶離的矽膠層析純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.48 g，55%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)。

【0149】

製劑7

(3-氯-7-羟基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮



使甲基醚裂解：在15°C下向(3-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮(47.0 g, 0.15 mol)於DCM (494 mL)中之攪拌溶液中添加含1 M BBr₃之DCM (112.0 g, 0.45 mol)，將溫度維持在低於30°C。升溫至35°C且攪拌50-68 h。用水(47 mL)淬滅反應物，且使用2 M NaOH (aq)將pH調整至11-12。分離各層，且使用2 M HCl (aq)將水層之pH調整至7-8以用於產物沈澱。過濾固體且用水及DCM洗滌，接著減壓乾燥，得到標題化合物(39.4 g, 85.4%產率)。

【0150】

替代性製劑7

(3-氯-7-羥基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮

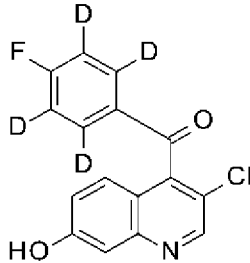
使甲基醚裂解：添加(3-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮(80 g, 0.25 mol)、HBr 48% (800 mL)及乙酸(400 mL)。在30°C下攪拌30 min。加熱至110°C持續48 h。冷卻至90°C，且在低於100°C減壓蒸餾直至殘留7.5 mL/g。冷卻至5°C，且添加水(800 mL)，將溫度維持在低於25°C。在5°C下攪拌2 h，接著過濾且用水(80 mL)洗滌。在25°C下用NaHCO₃ (aq) (24 g, 0.30 w/w於1200 mL中，15 mL/g水)處理固體30 min。過濾且用水(160 mL)洗滌固體。在60°C下減壓乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(72 g, 94.2%產率，98.92%純度，藉由以下分析條件所測定：Shimadzu LC-20A HPLC系統，Agilent Bonus RP管柱(75 mm*4.6 mm, 3.5 mm)，管柱溫度30°C，用75% A (0.05% TFA於水中)/25% B (0.05% TFA於AcCN中)至40% A/60% B之梯度溶離20 min，

接著5% A/95% B 2 min，流速為1.5 mL/min，UV 245 nm)。

【0151】

製劑8

(3-氯-7-羥基-4-喹啉基)-(2,3,5,6-四氘-4-氟-苯基)甲酮

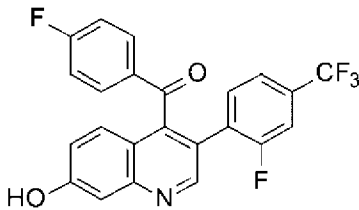


向(3-氯-7-甲氧基-4-喹啉基)-(2,3,5,6-四氘-4-氟-苯基)甲酮(0.96 g，3.0 mmol)於DCM (24 mL)中之溶液中添加含1 M三溴化硼之DCM (10 mL，10 mmol，3.3當量)，且在35℃下加熱24 h。添加第二等分試樣之含1 M三溴化硼之DCM (10 mL，10 mmol)，且在35℃下加熱兩天。冷卻至室溫，倒入飽和碳酸氫鈉(60 mL)中且用DCM (2×60 mL)萃取。使經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮至矽膠上。藉由用0至8% MeOH於DCM中之梯度溶離之矽膠層析純化，得到呈茶色固體狀之標題化合物(0.84 g，92%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H)。

【0152】

製劑9

(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-7-羥基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮

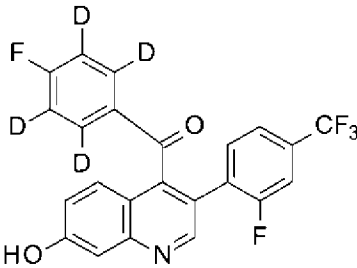


流程3，步驟A：在氮氣氛圍下，將(3-氯-7-羥基-4-喹啉基)-(4-氟苯基)甲酮(500.0 g，1.66 mol)、2-氟4-(三氟甲基)苯基硼酸(447.9 g，2.15 mol)、NaHCO₃ (210.0 g，2.49 mol)、THF (3 L)及水(750 mL)合併。混合物用氮氣脫氣，且添加Pd-XPhos-G2 (13.0 g，16.6 mmol)，隨後在65℃下加熱反應混合物18.0 h。將混合物冷卻至20-30℃，經由矽藻土(~50 g)過濾，且用EtOAc (1.5 L)沖洗濾餅。分離經合併之有機層且濃縮，同時添加EtOAc (3×1.5 L)，得到EtOAc溶液(2.5 L)；用7% NaHCO₃水溶液(2 L)及25% NaCl水溶液(2 L)洗滌。在55℃下，有機層用矽硫醇(50 g)處理2 h。經由矽藻土(~50 g)過濾混合物，用EtOAc (1.5 L)洗滌，濃縮至1.5 L，冷卻至25℃，且歷經2 h添加正庚烷(7.5 L)。將所得混合物冷卻至5℃，攪拌1 h，過濾，用正庚烷(1.5 L)洗滌，且在45℃下乾燥18.0 h，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(660.0 g，88.0%產率，94.9%純度，藉由替代性製劑7中描述之分析所測定)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 3H), 7.59 - 7.44 (m, 4H), 7.29 - 7.20 (m, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, d₆-DMSO) δ 193.97, 165.61 (d, J = 255.4 Hz), 159.66, 159.01 (d, J = 247.8 Hz), 150.91, 149.34, 143.11, 133.40 (d, J = 2.8 Hz), 132.78 (d, J = 2.6 Hz), 132.33 (d, J = 9.9 Hz), 130.91 (qd, J = 33.1, 8.1 Hz), 128.39 (d, J = 16.0 Hz), 126.62, 123.08 (qd, J = 272.1, 2.4 Hz), 121.97, 121.35 (m), 121.10 (d, J = 2.9 Hz), 117.63, 116.27 (d, J = 22.3 Hz), 113.22 (dq, J = 25.8, 3.8 Hz), 110.70。

【0153】

製劑10

[3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-羥基-4-喹啉基]-(2,3,5,6-四氘-4-氟-苯基)甲酮

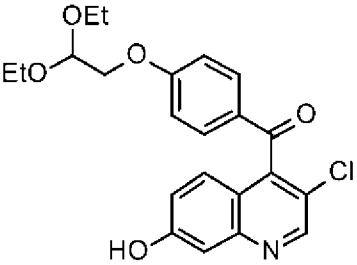


真空脫氣，且用氮氣(3×)回填(3-氯-7-羥基-4-喹啉基)-(2,3,5,6-四氘-4-氟-苯基)甲酮(0.83 g, 2.6 mmol)、[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(0.82 g, 3.9 mmol)、XPhos Pd G2 (82 mg, 4 mol%)、碳酸鉀(1.08 g, 7.8 mmol)、水(5 mL)及三級戊醇(15 mL)之溶液。在80°C下加熱1 h，冷卻至室溫，用水(40 mL)稀釋且用EtOAc (2×40 mL)萃取。合併有機層且用飽和鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。將殘餘物溶解於DCM中且濃縮於矽膠上。在用20至25% EtOAc於己烷中之梯度溶離之矽膠層析上純化，得到呈固體狀之標題化合物(0.96 g, 85%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.59 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 10.0, 1.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61.30 (s), -103.61 (s), -111.80 (m)。

【0154】

製劑11

(3-氯-7-羥基喹啉-4-基)(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)甲酮



流程5，步驟A：在氮氣氛圍下，在5°C下歷經40 min向2,2-二乙氧基

乙醇(11.56 g, 86.2 mmol)及THF (60 mL)之溶液中添加含20%三級丁醇鉀之THF溶液(92.98 g, 165.7 mmol), 且攪拌0.5 h。向另一反應器中添加(3-氯-7-羥基-4-喹啉基)-(4-氟苯基)甲酮(20 g, 66.3 mmol)及THF (160 mL), 且在5°C下將所得溶液添加至三級丁醇鉀/2,2-二乙氧基乙醇/THF混合物中。在16.0 h之後, 將20%檸檬酸水溶液(60 mL)及20% NaCl水溶液(60 mL)添加至反應物中, 分離有機相且在25°C下經由活性炭(1.5 g)循環0.5 h。濃縮有機相, 同時添加MTBE (3×100 mL), 得到MTBE (160 mL)溶液, 且用20% NaCl水溶液(60 mL)洗滌。濃縮所得有機層至60mL, 加熱至40°C, 且歷經1 h添加正庚烷(80 mL)。在40°C下攪拌所得漿液1 h, 歷經2 h冷卻至5°C, 且再攪拌16.0 h。過濾固體, 用正庚烷(40 mL)洗滌, 且在45°C下乾燥, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物(21.0 g, 76.2%產率)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 10.55 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64 (dq, J = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 3.53 (dq, J = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 6H)

【0155】

替代性製劑11

(3-氯-7-羥基喹啉-4-基)(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)甲酮

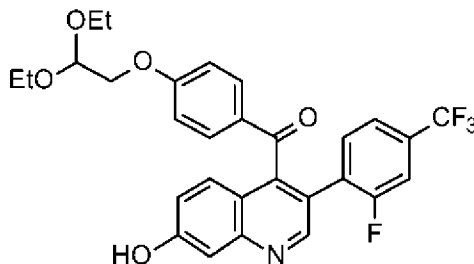
流程5, 步驟A: 向反應器中添加(3-氯-7-羥基喹啉-4-基)(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)甲酮(992.7 g, 2.39 mol)、(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(650 g, 3.10 mol)、NaHCO₃ (304 g, 3.58 mol)、THF (6.0 L)、水(1.5 L)。溶液用氮氣脫氣。添加PdXPHos G2 (14.40 g, 17.9 mmol)。在

65°C 下攪拌 16 h。冷卻至 30°C 且添加水(1.0 L)。經由矽藻土過濾且用 THF(3.0 L)洗滌。添加水(2.0 L)及庚烷(2.0 L)。分離有機層，用 CUNO (活性碳過濾介質)處理，且用庚烷結晶，得到標題產物(1177 g，89.54% 產率，98.54% 純度，使用以下 HPLC 條件所測定：Shimadzu LC-20A HPLC 系統，Agilent Bonus RP 管柱(75 mm*4.6 mm；3.5 mm)，管柱溫度 30°C，用 75% A (0.05% TFA 於水中)/25% B (0.05% TFA 於 AcCN 中)至 40% A/60% B 之梯度溶離 20 min，且接著至 5% A/95% B 2 min，流速為 1.5 mL/min，UV 245 nm)。

【0156】

製劑 12

(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-7-羥基喹啉-4-基)甲酮



流程 3，步驟 B：在氮氣氛圍下，在 5°C 下歷經 1.0 h 向 2,2-二乙氧基乙醇(20.3 g，0.15 mol)於 THF (150 mL)中的溶液中添加含 1 M 三級丁醇鉀之 THF (291 mL，0.29 mol)。在單獨反應器中，將(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-7-羥基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮(50.0 g，0.12 mol)溶解於 THF (200 mL)中，且歷經 40 min 在 5°C 下將所得溶液添加至三級丁醇鉀/2,2-二乙氧基乙醇/THF 混合物中。在 16.0 h 之後，將 20% 檸檬酸(150 mL)添加至反應混合物中，且用 25% NaCl 水溶液(150 mL)洗滌有機相。在 25°C 下經由活性炭(1.5 g)循環有機層 2.0 h，且接著濃縮以移除 THF，同時添加

MTBE (2×250 mL)，得到最終體積為400 mL之MTBE溶液。MTBE溶液用20%鹽水(150 mL)洗滌，濃縮至150 mL最終體積，加熱至40℃，且歷經2.0 h添加正庚烷(400 mL)。在40℃下攪拌所得漿液1.0 h，歷經3.0 h冷卻至5℃，且攪拌16.0 h。過濾固體，用正庚烷(100 mL)洗滌，且在55℃下乾燥16.0 h，得到呈黃色固體狀之標題化合物(51.1 g，80.7%產率，94.3%純度，使用以下HPLC條件測定：Shimadzu LC-20A HPLC系統，Agilent Bonus RP管柱(75 mm*4.6 mm；3.5 mm)，管柱溫度30℃，用65% A (0.05% TFA於水中)/35% B (0.05% TFA於AcCN:MeOH=70:30 (v/v)中)至25% A/75%B之梯度溶離20 min，且接著至5% A/95% B 5 min，流速為1.5 mL/min，UV 245 nm。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 4H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 4.77 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64 (dq, J = 9.6, 7.0 Hz, 2H), 3.52 (dq, J = 9.6, 7.0 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, d₆-DMSO) δ 193.48, 163.20, 159.70, 159.04 (d, J = 248.5 Hz), 150.77, 149.02, 144.13, 133.38 (d, J = 3.0 Hz), 131.71, 131.36 - 130.31 (m), 129.18, 128.50 (d, J = 16.0 Hz), 126.78, 123.06 (qd, J = 272.5, 2.3 Hz), 121.43 - 121.14 (m), 121.03, 120.92, 117.90, 114.97, 113.25 (dq, J = 25.4, 3.6 Hz), 110.44, 99.65, 68.31, 62.02, 15.19. HRMS (ESI) m/z : C₂₉H₂₆F₄NO₅ 之 [M+ H]⁺ 計算值 : 544.1681，實驗值 544.1669。

【0157】

替代性製劑12

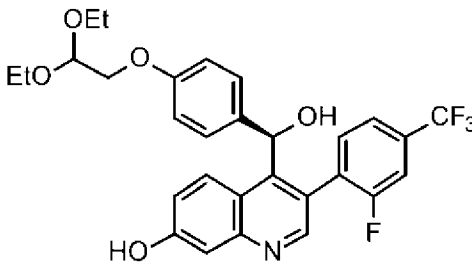
(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-7-羟基喹啉-4-基)甲酮

流程5，步驟B：在氮氣氛圍下，將(3-氯-7-羟基喹啉-4-基)(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)甲酮(10.0 g，24.1 mmol)與[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(6.5 g，31.3 mmol)、NaHCO₃ (3.0 g，36.1 mmol)、THF (60 mL)及水(15 mL)合併。所得混合物用氮氣脫氣，添加PdXPhos-G2 (0.2 g，0.24 mmol)，且加熱至65°C持續16.0 h。將混合物冷卻至25°C，經由矽藻土(10 g)過濾且用EtOAc(30 mL)沖洗。將經合併之有機流濃縮，同時添加EtOAc (3×50 mL)，得到50 mL EtOAc溶液，接著用7% NaHCO₃水溶液(30 mL)及25% NaCl水溶液(40 mL)洗滌。在60°C下，有機層用矽硫醇(1 g，5-10% w/w)處理16.0 h。將混合物冷卻至25°C，經由矽藻土(10 g)過濾且用EtOAc(30 mL)沖洗。將有機流合併且濃縮，同時添加MTBE (2×50 mL)，得到30 mL MTBE溶液。在40°C下歷經0.5 h添加正庚烷(80 mL)，形成漿液，冷卻至5°C且攪拌1.0 h。過濾固體，用正庚烷(20 mL)洗滌，且在50°C下乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(11.0 g，84%產率)。

【0158】

製劑13

(R)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(羟基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇



流程4，步驟C：在氮氣氛圍下，將(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-7-羥基喹啉-4-基)甲酮(100.0 g，0.18 mol)、二苯基-[(2R)-吡咯啉-2-基]甲醇(14.0 g，55 mmol)、硼酸三甲酯(6.7 g，64.0 mmol)及THF (1.0 L)合併。在25℃下攪拌所得混合物1.0 h。向混合物中添加10 M $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ 溶液(56.0 g，0.74 mol)，接著升溫至45℃持續2.0 h。在冷卻至25℃之後，歷經0.5 h添加MeOH (100 mL)，接著添加乙醇胺(23.5 g，0.37 mol)，且加熱至70℃持續16.0 h。將混合物濃縮至500mL，添加MTBE (500 mL)，且混合物用25% NaCl水溶液(2×300 mL)洗滌。在40℃下真空濃縮有機層，同時添加THF (3×300 mL)，得到1.0 L THF溶液。將 MnO_2 (32.0 g，0.36 mol)添加至THF溶液，且加熱至60℃持續16.0 h。藉由經由矽藻土(20 g)過濾移出固體，且用THF (500 mL)沖洗濾餅。在25℃下經由活性炭(1.5 g)循環經合併之有機溶液2 h。在50℃下真空濃縮所得溶液，同時添加ACN (3×300 mL)，得到呈ACN溶液之標題化合物(含有96.0 g標題化合物之332.5 g ACN溶液，96%產率，97.3% ee)。對掌性分析條件：Agilent 1260 HPLC系統，Chiralpak IG (250 mm* 4.6 mm，5 μm)，管柱溫度45℃，在40℃下用55%水及45% ACN溶離25 min，流速為1.0 mL/min，UV 230 nm， $t_{\text{(R)}}$ 16.2 min。在100℃下收集NMR資料，產生更聚結的滯轉異構物共振： ^1H NMR (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 100 °C) δ 8.63 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 3H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.77 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 2H), 3.83 - 3.45 (m, 4H), 1.32 - 0.83 (m, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 100 °C) δ 159.62 (d, J = 247.3 Hz), 158.41, 157.30,

150.93, 150.62, 146.46, 136.15, 133.78, 130.81 (qd, $J = 33.1, 7.7$ Hz), 130.36 (d, $J = 16.8$ Hz), 128.96, 126.67, 123.58, 123.32 (qd, $J = 272.4, 2.7$ Hz), 121.43 - 120.60 (m), 119.62, 118.80, 114.48, 113.03 (dd, $J = 26.0, 3.9$ Hz), 110.84, 100.24, 70.30, 68.93, 61.93, 15.12. MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 546.2。

【0159】

替代性製劑13

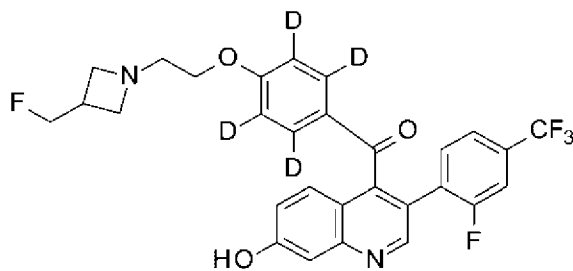
(*R*)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(羥基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇

流程4，步驟C：添加二苯基-[(2*R*)-吡咯啉-2-基]甲醇(47 mg，0.186 mmol)、THF (10 mL)、硼酸三甲酯(1.26 mL，11.1 mmol)。加熱至35℃持續1 h。冷卻至25℃且添加硼烷N,N-二乙基苯胺(2.70 mL，14.7 mmol)。添加[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-[3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-羥基-4-喹啉基]甲酮(2.00 g，3.68 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。加熱至55℃持續80 min。冷卻至0℃，接著添加MeOH (3.00 mL)。加熱至60℃以用於去錯合。獲得98.22% ee之標題化合物。對掌性分析條件：Chiralpak IG (250 mm x 4.6 mm，5 μ m)，管柱溫度45℃，在40℃下用63%至60%水於ACN中之梯度溶離55 min，流速為1.0 mL/min，UV 230 nm， $t_{(R)}$ 37.76 min。

【0160】

製劑14

[3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-羥基-4-喹啉基]-[2,3,5,6-四氘-4-[2-[3-(氟甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]甲酮

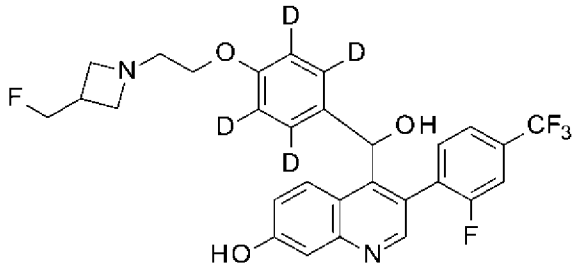


向2-[3-(氟甲基)吡啶-1-基]乙醇.HCl (1.15 g, 6.7 mmol, 3.3當量)於MeOH (10 mL)中之懸浮液中添加TEA (1.8 mL, 12.9 mmol), 且攪拌15 min, 接著用THF (20 mL)稀釋。減壓濃縮混合物。將殘餘物懸浮於THF (20 mL)中, 過濾, 且用THF (5 mL)洗滌固體。減壓濃縮濾液。用THF(25 mL)稀釋殘餘物且經由纖維素針筒過濾器過濾。用三級丁醇鉀(1.55 g, 13.8 mmol)處理濾液且攪拌10 min。添加[3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-羥基-4-喹啉基]-(2,3,5,6-四氫-4-氟-苯基)甲酮(0.88 g, 2.0 mmol)於THF (15 mL)中之溶液, 且在室溫下攪拌混合物隔夜。用DCM (100 mL)稀釋反應物, 且用半飽和氯化銨(50 mL)洗滌。用DCM (2×25 mL)萃取水性洗滌液。用飽和鹽水(25 mL)洗滌經合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且濃縮於矽膠上。在矽膠上純化, 用0至6% MeOH於DCM中之梯度溶離, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.66 g, 60%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 10.1, 1.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.28 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 2.97 (dd, *J* = 7.3, 5.9 Hz, 2H), 2.78 - 2.62 (m, 3H), ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ 17.28 (m), -61.24(s), -111.93 (t, *J* = 8.6 Hz)。

【0161】

製劑15

3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-[氘基-[2,3,5,6-四氘-4-[2-[3-(氟甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]甲基]喹啉-7-醇



向[3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-氘基-4-喹啉基]-[2,3,5,6-四氘-4-[2-[3-(氟甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]甲酮(0.28 g , 0.51 mmol)於THF與2-丙醇之一比一混合物(24 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.20 g , 5.2 mmol)。在24 h (0.20 g , 5.2 mmol)及72 h (0.20 g , 5.2 mmol)之後添加額外硼氫化鈉。在六天之後，用1 M HCl (20 mL)及DCM (50 mL)稀釋反應物，接著攪拌10 min。用飽和碳酸氫鈉(50 mL)稀釋混合物。分離各層且用DCM (2×50 mL)萃取水層。合併有機層且減壓濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (20 mL)中，添加12 M HCl (2 mL)且在60℃下加熱2 h。使混合物冷卻，用飽和碳酸氫鈉(50 mL)將pH調整至鹼性且用DCM (3×50 mL)萃取。使經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮至矽膠上。在矽膠上純化，用3至8% MeOH於DCM中之梯度溶離，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.17 g , 63%)。

【0162】

製劑16

(R)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(氘基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇·HCl

位置可略微變化。舉例而言，峰位置可能由於分析樣本時之溫度變化、樣本移位或是否存在內部標準物而偏移。在本發明之情況下，假定 $\pm 0.2^\circ$ 之峰位置變化以考慮此等潛在變化而不妨礙明確鑑別指定結晶形式。可基於區分峰之任何獨特組合進行結晶形式之確認。

【0164】 所製備之(R)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(羥基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇·HCl形式樣本之特徵在於如下使用CuK α 輻射的XRPD圖，其具有如表1中所描述之繞射峰(2 θ 值)，且尤其在5.6處具有峰以及選自由11.1、20.2及22.2組成之群的峰中之一或多者。

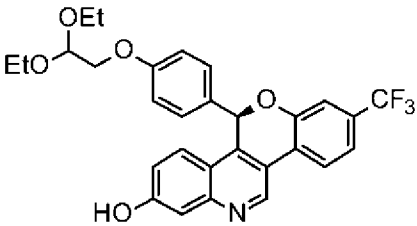
表1.結晶(R)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(羥基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇·HCl形式之XRPD峰

峰	角($^\circ$ 2 θ) $\pm 0.2^\circ$	相對強度(最強峰之%)
1	5.6	100.0%
2	11.1	25.6%
3	13.3	9.7%
4	14.2	13.4%
5	20.2	26.3%
6	20.7	24.4%
7	21.3	21.4%
8	22.2	31.5%
9	25.4	23.6%
10	26.7	16.4%

【0165】

製劑17

(R)-5-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇



流程4，步驟D：在氮氣氛圍下，將(R)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)

苯基)(羥基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇(332.5 g總重量= 96.0 g製劑13化合物；94.6% ee；176.0 mmol，約400 mL)與Cs₂CO₃ (230.0 g，706.0 mmol)及ACN (560 mL)之ACN溶液，且所得混合物用氮氣脫氣。在85℃下攪拌反應混合物3 h且冷卻至25℃，經由矽藻土(40 g)過濾，且用ACN (300 mL)沖洗濾餅。合併濾液，沖洗且在20℃下經由活性炭(1.5 g)循環2.0 h。濃縮混合物，且在濃縮期間添加2-MeTHF (3×500 mL)，得到2-MeTHF溶液(800 mL最終體積)。用1 M KHSO₄ (2×500 mL)及10% NaCl水溶液(300 mL)洗滌。濃縮所得有機層至200 mL最終體積，且將所得混合物升溫至40℃。將正庚烷(100 mL)逐滴添加至混合物中且攪拌1 h，接著緩慢添加額外正庚烷(1.4 L)。歷經3 h將所得漿液冷卻至5℃且攪拌18 h。過濾固體且用正庚烷(300 mL)洗滌，隨後在45℃下真空乾燥24.0 h，得到呈黃色固體狀之標題化合物(102.3 g，95.2% ee；86.6%產率，78.3 w/w%純度)。使用以下HPLC條件測定純度：Shimadzu LC-20A HPLC系統，Agilent Bonus RP管柱(75 mm*4.6mm，3.5 mM)，管柱溫度30℃，用65% A (0.05% TFA於H₂O中)/35% B (0.05% TFA於MeOH中)至5% A/95% B之梯度溶離30 min，流速為1.5 mL/min，UV 260 nm。對掌性分析條件：Shimadzu LC-20A HPLC系統，Chiralpak IG (250 mm*4.6 mm，5 μm)，管柱溫度45℃，用55-75% ACN於水中之梯度溶離23 min，流速為1.2 mL/min，UV 268 nm，得到標題化合物，*t*_(R) 15.9 min，¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 3H), 7.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 4.70 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.58 (dq, J = 9.5, 7.0

Hz, 2H), 3.47 (dq, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 2H), 1.05 (td, $J = 7.0, 0.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 161.88, 159.18, 151.76, 144.86, 143.32, 141.77, 130.92 (q, $J = 32.3$ Hz), 129.83, 129.68, 126.75, 125.13 (d, $J = 2.7$ Hz), 123.60, 122.56, 119.34, 118.79, 118.44, 115.21, 107.11, 100.21, 74.12, 68.38, 62.21, 15.63. HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_5$ 之 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 計算值526.1763; 實驗值526.1777。

【0166】

替代性製劑17

(*R*)-5-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-*c*]喹啉-2-醇

將(*R*)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(羥基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇(2 g)及三級戊醇合併。添加三級戊醇鈉(0.85 g)，且將溫度維持在20-30°C下19 h。添加額外三級戊醇鈉(0.2 g)，且在20-30°C下攪拌4 h，得到粗標題化合物。

【0167】

替代性製劑17a

(*R*)-5-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-*c*]喹啉-2-醇

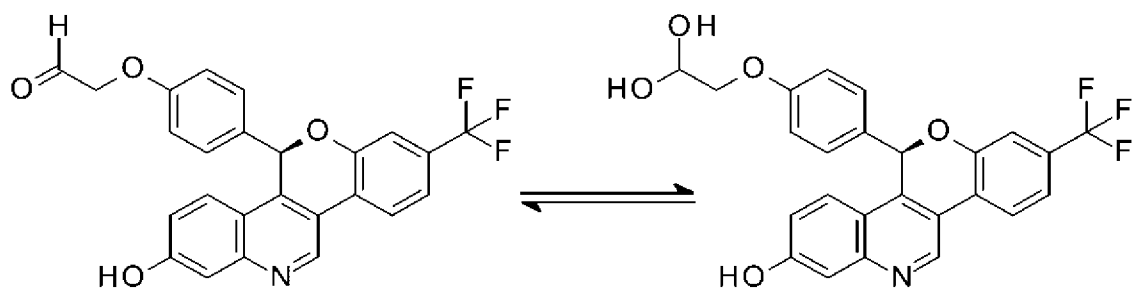
在25°C下，向(*R*)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(羥基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇(18.4 g, 34.8 mmol, 96.3% ee)及三級戊醇鈉(11.3 g, 102.6 mmol)於2-MeTHF (100 mL)中之溶液中鼓泡通入氮氣約30 min至1 h。在25°C下攪拌16 h。用 NaHSO_4 (1 M, 60 mL)，隨後7% NaHCO_3 (60 mL)及接著水(60 mL)洗滌。將溶液濃縮至約60 mL，且

藉由添加庚烷使材料結晶。過濾沈澱出之固體，用2-MeTHF/庚烷溶液洗滌，且真空乾燥，得到標題化合物(14.1 g，77%產率，95.6% ee)。標題化合物及起始材料之對掌性分析條件分別來自製劑17及製劑13。

【0168】

製劑18

(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛及(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙烷-1,1-二醇



流程4，步驟E：應注意，醛形式可與水合醛形式處於平衡中，如上所說明。

【0169】 在氮氣氛圍下，將(R)-5-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇(248.1 g，80.6%純度=200.0 g；92.4% ee；381.0 mmol；純度分析條件如製劑17中所描述)與ACN (1.0 L)及1 N HCl水溶液(350 mL)合併。在60℃下攪拌所得混合物2 h，冷卻至25℃，且經由活性炭(1.5 g)循環1.0 h。歷經1.0 h添加7% NaHCO₃水溶液(350 mL)以將pH調整至3，同時將溫度維持在20至30℃之間。在35至45℃下真空濃縮所得混合物至1.4 L。歷經3.0 h添加水(2 L)，且在25℃下用7% NaHCO₃ (140 mL)將pH調整至5.9。在25℃下攪拌混合物2 h，且接著在5℃下攪拌48 h。過濾所得固體，用水(400 mL)洗滌，將固體懸浮，且在45℃下添加ACN (600 mL)持續2.0 h，接著在5℃下攪拌

2.0 h。過濾所得固體，用ACN (400 mL)洗滌，且在50℃下真空乾燥16 h，得到呈黃色固體狀之標題化合物(157.8 g；99.6% ee；87.2%純度；80.1%產率)。純度分析條件：Shimadzu LC-20A HPLC系統，Waters Cortecs C18+管柱(100 mm*4.6 mm；2.7 mM)，管柱溫度45℃，用80% A (0.1% TFA於H₂O中)/20% B (0.1% TFA於AcCN中)至30% A/70% B之梯度溶離17 min，接著至5% A/95% B 2 min，流速為1.0 mL/min，UV 270 nm。對掌性分析條件：Agilent 1290 UPLC系統，Chiralpak IG (250 mm*4.6 mm，5 μm)，管柱溫度45℃，用25-55% ACN (0.1% TFA)於水 (0.1% TFA)中之梯度溶離30 min，流速為0.3 mL/min，UV 270 nm，*t*_(R) 24.2 min。醛形式：(~50% mol於d₆-DMSO溶液中)：¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 9.19, 7.00 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.62 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 6.48, 1.81 Hz, 1H), 7.21 (dt, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.9, 7.3 Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, d₆-DMSO) δ 198.76, 159.38, 157.97, 151.41, 149.09, 145.83, 136.80, 130.22, 129.80 (*J* = 31.8 Hz), 129.19, 125.53, 124.24, 123.98, 123.7 (q, *J* = 272.8 Hz), 120.52, 118.73 (m), 117.51, 117.13, 114.71, 114.6 (m), 110.70, 73.61, 72.40. HRMS (ESI) *m/z* : C₂₅H₁₇F₃NO₄之[M+ H]⁺計算值452.1031；實驗值452.1025。

【0170】來自d₆-DMSO之水合醛形式：(~50% mol於d₆-DMSO溶液中)：¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 9.19, 7.00 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.62 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 6.48, 1.81 Hz, 1H), 7.21

(dt, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.9, 7.3$ Hz, 2H), 6.81 (dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 2H), 6.03 (br, 1H), 5.00 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 5.1, 1.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 159.38, 158.85, 151.43, 149.09, 145.83, 136.88, 130.22, 129.80 ($J = 31.8$ Hz), 129.19, 125.53, 124.24, 123.98, 123.7 (q, $J = 272.8$ Hz), 120.52, 118.73 (m), 117.51, 117.13, 114.71, 114.6 (m), 110.70, 87.97, 73.73, 71.58. HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5$ 之 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 計算值469.40932; 實驗值470.1288。

【0171】

替代性製劑18

(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛

將(R)-5-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇(0.99 g, 1.9 mmol)及甲酸(4 mL)合併。在室溫下攪拌隔夜。歷經5 min添加28質量%氫氧化銨(2 mL, 14 mmol)於水(15 mL)中之溶液。過濾溶液，用ACN (2 mL)洗滌，且在40℃真空烘箱中乾燥，得到標題化合物(0.79 g, 92%產率)。

【0172】

替代性製劑18a

(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛

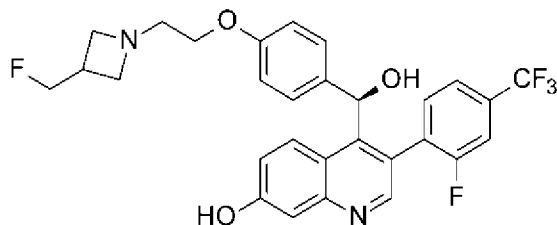
將(R)-5-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇(5 g, 9.5 mmol)、ACN (15 mL)、水(10 mL)及水合TsOH (2.2 g, 11.4 mol)合併。加熱溶液至70℃持續5 h，冷卻至室溫。用

7% NaHCO₃ (aq, 3.4 mL)將pH調整至5.0-5.5，且在約25°C下攪拌30 min，在約10 min內形成沈澱。過濾所得沈澱，用水洗滌且真空乾燥，得到標題化合物(4.29 g，98.2%純度，99.7% ee，87%產率)。此產物之純度分析條件在製劑18中描述。

【0173】

製劑18b

4-[(R)-(4-{2-[3-(氟甲基)吡啶-1-基]乙氧基}苯基)(羥基)甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]喹啉-7-醇

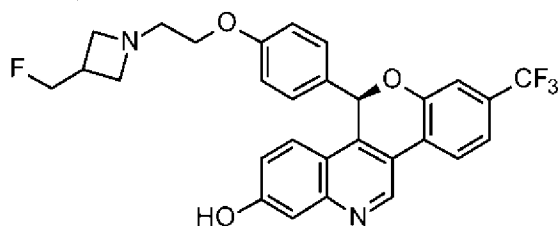


如美國專利第10,654,866號關於外消旋化合物中所描述製備標題化合物，且如異構物1針對所描述純化化合物，得到標題化合物。

【0174】

製劑19

(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇



流程4，步驟F：在氮氣氛圍下，將3-(氟甲基)吡啶甲磺酸鹽(37.6 g，143.9 mmol)與絕對EtOH (250 mL)及TEA (11.2 g，110.7 mmol)合併。在室溫下攪拌所得混合物，得到澄清溶液。在單獨反應器中，使(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙

醛(57.5 g, 87%純度, 110.8 mmol; 純度分析條件在製劑18中描述)及絕對EtOH (250 mL)之混合物冷卻至0-10°C, 且添加STAB (47.0 g, 221.5 mmol)。在0-10°C下, 歷經1 h將3-(氟甲基)吡咄混合物、TEA及EtOH溶液添加至(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛混合物中, 且在5-15°C下攪拌混合物1 h。在繼續攪拌下, 將10% NH₄Cl水溶液(250 mL)添加至反應混合物中, 隨後濃縮至約375 mL最終體積。將DCM (500 mL)添加至所得混合物中, 且分離有機相。用10% Na₂CO₃水溶液(250 mL)及10% NaCl水溶液(250 mL)洗滌有機層, 且經由活性炭(1.5 g)循環30 min, 得到呈於DCM (500 mL)中之溶液的標題化合物(58.7 g於DCM溶液中, 99.5% ee, 100%產率)。對掌性分析條件: Shimadzu LC-20A HPLC系統, Chiralpak IC (250 mm*4.6 mm, 5 μm), 管柱溫度40°C, 用90%己烷(0.1% DEA)/10% EtOH溶離30 min, 流速為1.0 mL/min, UV 270 nm, *t*_(R) 14.2 min。

【0175】

固態NMR

【0176】

(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡咄-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇

在具有Bruker Ultrashield 400WB Plus磁體, 在100.6 MHz頻率下操作之Bruker Avance III HD上獲得固態NMR。所採用探針為Bruker MAS 4 BL CP BB DVT N-P/H。採集參數如下: 7776掃描, 34 ms採集時間, 8.5 s脈衝間延遲, 10 kHz MAS頻率, 1.5 ms接觸時間, 及SPINAL64解耦流程。資料外部參考了29.5 ppm下之金剛烷。¹³C固態NMR (101 MHz)

δ 161.2, 159.0, 153.2, 151.3, 146.5, 135.1, 132.0, 130.8, 130.0, 125.2, 123.7, 122.6, 118.8, 117.9, 117.2, 114.7, 111.3, 84.9, 83.2, 74.8, 62.8, 57.8, 56.0, 53.3, 28.0。

【0177】

替代性製劑19

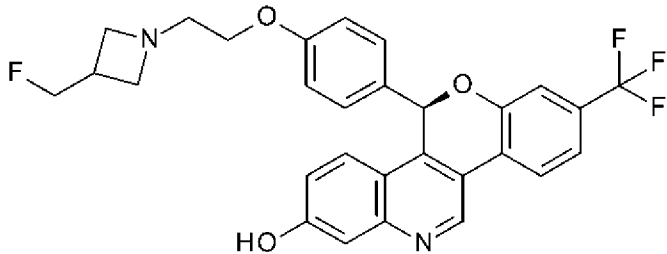
(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇

如美國專利第10,654,866號中所描述製備標題化合物，且分離鏡像異構物，得到異構物2，其為製劑19之標題化合物。

【0178】

替代性製劑19a

(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇



向100 mL燒瓶中裝入(R)-2-(4-(2-羟基-8-(三氟甲基)-5H-苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙烷-1,1-二醇(10 g，20.2 mmol)。假定此中間物具有95%效能且含有5 wt%水。將攪拌棒及THF (50 mL)添加至燒瓶中，且燒瓶裝配有隔片，且反應物用氮氣覆蓋。添加水(135 mL)以將水含量調整至10 wt%。在室溫下攪拌反應物2 h，得到澄清橙棕色溶液。

【0179】 向配備有機械攪拌及正陽性氮氣氛圍之單獨250 mL夾套反應器中裝入3-(氟甲基)吡啶甲苯磺酸鹽(5.6 g，21.3 mmol)、THF (48 mL)

及三乙胺(1.4 mL)。夾套溫度設定為0°C，且在0°C下攪拌反應物30 min。一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(8.15 g，38.5 mmol)。將所製備之(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙烷-1,1-二醇之THF溶液添加至注射泵中，且歷經2 h逐滴添加至夾套反應器中，將反應溫度維持在0°C。添加完成後，在0°C下再攪拌反應物2 h。分析反應之完成。若相對於(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)呋喃-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇，1,1-二醇之量<1%，則反應完成。若1,1-二醇之量高於1%，則在0°C下再攪拌反應物2至8 h直至完成。

【0180】 在0°C下，完成的反應物用15% KHCO₃水溶液(57 mL)處理>10 min。反應物上之夾套溫度升至20°C至30°C，且攪拌反應物>2 h。終止攪拌，且使反應物沈降>1 h。排出水層，且向反應物中再次裝入15% KHCO₃水溶液(57 mL)。夾套溫度升至40°C至50°C，且在該溫度下攪拌反應物2 h。終止攪拌，且使反應物在20°C至30°C下沈降。分析反應之完成。若相對於(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)呋喃-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇，甲苯磺酸鹽峰>1%，則繼續如所描述用15% KHCO₃水溶液洗滌直至甲苯磺酸鹽峰<1%。

【0181】 排出水層，且反應物用庚烷(4.5 mL)及水(38 mL)處理。在20°C至30°C下攪拌反應物>30 min，且終止攪拌，且使反應物靜置>1 h，並排出水層。

【0182】 在低於70°C之浴溫度下在稍微真空(-0.05 MPa目標)下，將反應物濃縮至60 mL至100 mL之間的總體積。添加THF (95 mL)，且在低於70°C之浴溫度下在稍微真空(-0.05 MPa目標)下將反應物濃縮至30 mL至

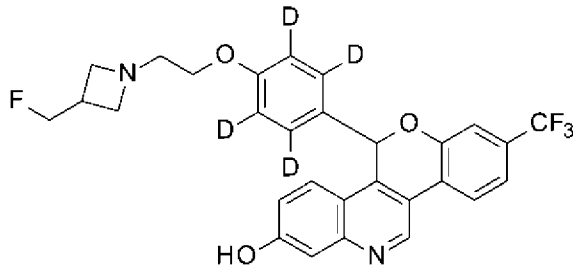
50 mL之間的總體積。若藉由KF分析，反應物含有超過1%水，則重複上文蒸餾步驟。

【0183】 用THF將反應物之溶劑體積調整至60 mL，且在40°C下攪拌1 h。在40°C下歷經1 h經由注射泵添加MeCN，且接著向反應物中接種(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇(70 mg)，且在40°C下攪拌反應物4 h。歷經2 h經由注射泵添加MeCN (38 mL)，且在40°C下再攪拌2 h。歷經3 h經由注射泵添加MeCN (57 mL)，且在40°C下再攪拌1 h。歷經3 h將溫度調整至0°C至10°C，且在0°C下再攪拌2 h。藉由過濾移出固體，且用MeCN/THF (29 mL之2:1溶液)沖洗。在30°C下真空乾燥固體5 h且在45°C下真空乾燥11 h，得到標題化合物(7.7 g，70%)。

【0184】

製劑20

5-[2,3,5,6-四氘-4-[2-[3-(氟甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇



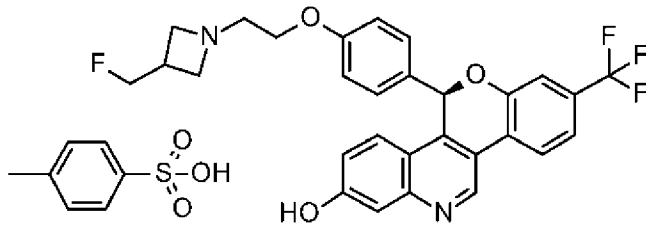
向3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-[羥基-[2,3,5,6-四氘-4-[2-[3-(氟甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]甲基]喹啉-7-醇(0.17 g，0.31 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中添加NaH於礦物油中之60%分散液(0.10 g，2.5 mmol)，且在50-60°C下加熱隔夜。將反應物冷卻至室溫，且用飽和氯化銨(10 mL)及飽和碳酸氫鈉(20 mL)依序稀釋。用DCM (2×50 mL)萃取混合物，且用

飽和鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮至矽膠上。在矽膠上純化，用3至8% MeOH於DCM中之梯度溶離，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.09 g，55%)。將基本上相同製備之兩個批次合併於MeOH及DCM中，且真空乾燥隔夜，得到最終材料。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.46 - 8.26 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 8.1, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.25 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ 17.40 (td, *J* = 47.6, 46.8, 18.1 Hz), -61.16 (s). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 159.62, 151.93, 150.03, 146.57, 136.91, 129.85, 125.94, 124.85, 124.39, 120.78, 117.89, 117.49, 111.54, 85.90, 84.28, 74.12, 66.70, 57.61, 56.50, 56.42, 40.66, 40.45, 40.24, 40.03, 39.82, 39.61, 39.40, 31.25, 31.06。

【0185】

實例1

(*R*)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-*c*]喹啉-2-醇, 4-甲基苯磺酸



將(*R*)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-*c*]喹啉-2-醇(100 mg，0.19 mmol)合併於MeOH (2 mL)

中，且加熱至50℃，得到深黃色溶液。將4-甲基苯磺酸(0.39 mg，0.58 mmol)溶解於MeOH (1 mL)中。合併2個溶液且移開熱源。在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾所得沈澱，用MeOH (1 mL)洗滌且真空風乾20 min，得到標題化合物(0.81 g，61%)。

【0186】

替代性實例1

(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇, 4-甲基苯磺酸

流程4，步驟F：添加3-(氟甲基)吡啶甲磺酸鹽(0.79 g，0.300 mmol)及IPA (5 mL)，且攪拌混合物。將吡啶硼烷(200 µL，2.0 mmol)添加至混合物中。在單獨容器中，添加含(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛(1.00 g，2.21 mmol)之DMSO (2.5 mL)，且歷經約5 min逐滴添加至甲磺酸鹽混合物中。攪拌3 h。逐滴添加IPA (15 mL)。過濾所得固體，用IPA (2×5 mL)洗滌濕濾餅，且在真空烘箱中乾燥固體，得到標題化合物(1.09 g，68%產率)。使用DMAC作為溶劑完成基本上相同的程序，得到標題化合物(1.06 g，66%產率)。

【0187】

替代性實例1a

(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇, 4-甲基苯磺酸

流程4，步驟F：將吡啶鎢對甲磺酸鹽(0.5021 g，2.0 mmol)、硼氫化鈉(76.0 mg，2.01 mmol)及THF (10 mL)合併。攪拌3 h且經由矽藻土過

濾。添加含3-(氟甲基)吡啶甲磺酸鹽(766.1 mg, 2.9 mmol)之三級戊醇(15 mL)，且攪拌混合物1 h。經由注射泵歷經2 h添加(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛(1.01 g, 2.2 mmol)於THF (5 mL)中之溶液，且攪拌混合物隔夜。過濾混合物，用IPA (1.5 mL)洗滌濕濾餅，且在40℃真空烘箱乾燥中，得到標題化合物(1.16 g, 68%產率)。¹H NMR (600 MHz, ACN-d₃/D₂O, 25℃) δ 9.31 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 4H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 4.48 (dd, *J* = 47.0, 3.8 Hz, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)。

【0188】

替代性實例1b

(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇, 4-甲基苯磺酸

流程4，步驟F：將(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛(2.0 g, 4.3 mmol)及THF (20 mL)合併。攪拌30 min。在單獨容器中，將三乙醯氧基硼氫化鈉(2.0 g, 9.5 mmol)、THF (20 mL)及3-(氟甲基)吡啶甲磺酸鹽(1.2 g, 2.3 mmol)合併。歷經1 h逐滴添加(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛之THF溶液。再攪拌1 h。用10% KHSO₄水溶液(10 mL)淬火且攪拌30 min。過濾且用10% NaHCO₃水溶液(10 mL)及飽和NaCl洗滌有機層。濃縮有機層，自THF/ACN使殘餘物結晶，過濾沈澱出之固

體，且在真空烘箱中乾燥固體，得到標題化合物(1.02 g，41%產率)。

【0189】

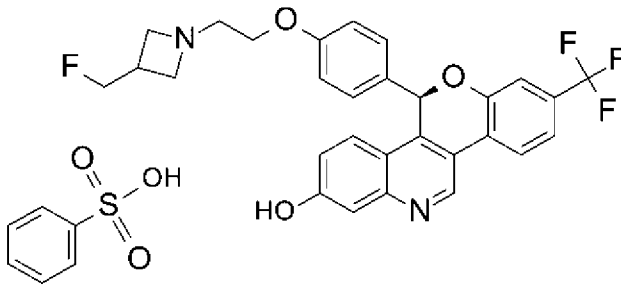
固態NMR，實例1b

如製劑19中獲取固態NMR，其中7.5 s脈衝間延遲，¹³C固態NMR (101 MHz) δ 162.0, 158.6, 152.2, 148.9, 143.6, 143.1, 141.7, 139.0, 138.5, 131.1, 129.1, 128.1, 126.9, 125.3, 123.3, 121.8, 121.0, 118.6, 117.9, 116.9, 116.2, 110.1, 108.4, 84.2, 82.6, 81.1, 72.2, 61.4, 57.4, 55.6, 54.8, 30.9, 29.0, 20.9。

【0190】

實例2

(*R*)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-*c*]喹啉-2-醇, 苯磺酸



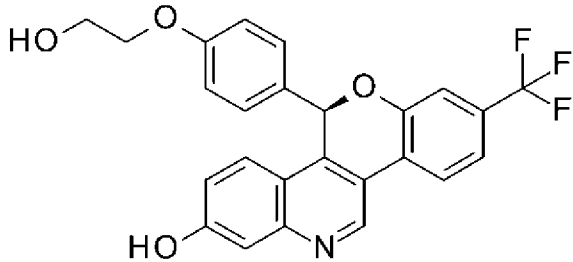
將含(*R*)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-*c*]喹啉-2-醇(293 mg，0.56 mmol)之ACN (6 mL)及水(0.3 mL)合併，在攪拌下加熱至50℃，得到黃色溶液。將苯磺酸(0.108 mg，0.68 mmol)溶解於ACN (1 mL)中，且添加至(*R*)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-*c*]喹啉-2-醇溶液中，得到亮黃色溶液。在50℃下攪拌2 h且接著冷卻至室溫。真空過濾所得沈澱，且在不在真空之情況下風乾過週末，得到標題化合物(0.157 g，41%)。如製劑19中獲取固態NMR，其中8.0 s脈衝間延遲，¹³C固態

NMR (101 MHz) δ 161.9, 159.1, 158.4, 151.8, 149.1, 146.8, 146.4, 142.8, 138.0, 131.5, 130.4, 129.7, 128.2, 127.5, 126.6, 125.1, 122.9, 122.3, 121.5, 120.8, 118.5, 117.8, 117.0, 116.3, 110.4, 109.2, 108.5, 84.2, 83.0, 82.5, 81.4, 71.9, 65.0, 64.3, 62.0, 61.7, 61.0, 60.4, 60.0, 58.2, 57.9, 57.2, 56.8, 56.4, 55.2, 54.5, 54.0, 53.6, 52.6, 31.6, 31.0, 30.3, 29.6。

【0191】

實例3

(5R)-5-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并呾喃并[4,3-c]喹啉-2-醇



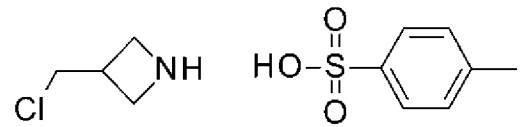
對於控制最終化合物之純度而言，(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)呾-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并呾喃并[4,3-c]喹啉-2-醇，4-甲基苯磺酸之合成中之最終鍵形成步驟，亦即還原胺化。最重要態樣為，在還原胺化中使用三乙胺將(5R)-5-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并呾喃并[4,3-c]喹啉-2-醇之形成限制至0.3%或更低，藉由HPLC所量測。¹H NMR (500 MHz, DMF-d₇Rt, 25°C) δ 10.72 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.89 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 5.4, 4.6 Hz, 2H), 3.78 (td, J = 5.7, 4.5 Hz, 2H). MS ES+ *m/z* 454 [M+H]⁺. 純度分析條件：Agilent 1260 HPLC系統，Waters Cortecs C18+管柱(100 mm x

4.6 mm , 2.7 mm) , 管柱溫度 45°C , 用 75% A (0.1% TFA 於水:ACN:MeOH=90:2:8 , v/v/v 中)/25% B (ACN:MeOH=20:80 , v/v) 至 10% A/90% B 之梯度溶離 30 min , 流速為 0.8 mL/min , UV 270 nm 。 Rt = 14.661 min 。

【0192】

實例4

3-(氯甲基)吡啶, 4-甲基苯磺酸

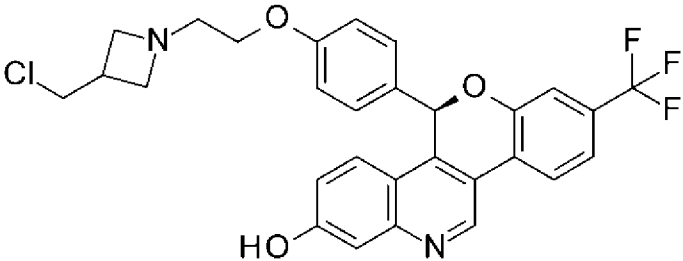


3-(氯甲基)吡啶4-甲基苯磺酸為3-(氯甲基)吡啶4-甲基苯磺酸中可存在之雜質。當存在時，其通常在0.05%至0.5%之間，使用HPLC所測定。
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 相對離子), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 相對離子), 4.05 (dd, 2H), 3.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (dd, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.33 (s, 3H, 相對離子)。

【0193】

實例5

(5R)-5-[4-[2-[3-(氯甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并嘔喃并[4,3-c]喹啉-2-醇



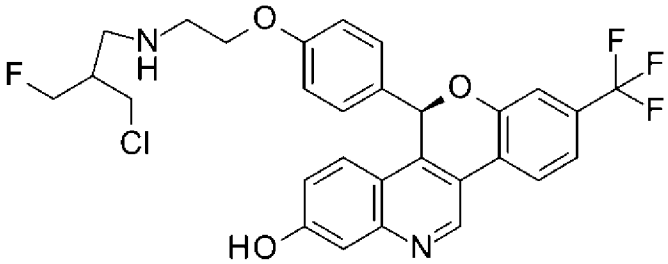
若3-(氯甲基)吡啶4-甲基苯磺酸在伊姆斯坦特(implunestrant)合成期間存在，則可形成上文標題化合物。此化合物可以0.05%至0.5%之含量存

在。MS ES+ m/z 541 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (d, 8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, 8.8 Hz, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.71 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.26 (dd, J = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (dd, J = 7.4, 6.2 Hz, 2H), 2.63 (dd, J = 7.4, 5.7 Hz, 2H), 2.63 (m, 1H)。純度分析條件：Agilent 1260 HPLC系統，Waters Cortecs C18+管柱(100 mm x 4.6 mm，2.7 mm)，管柱溫度45℃，用75% A (0.1% TFA於水:ACN:MeOH=90:2:8，v/v/v中)/25% B (ACN:MeOH=20:80，v/v)至10% A/90% B之梯度溶離30 min，流速為0.8 mL/min，UV 270 nm。

【0194】

實例6

(5R)-5-[4-[2-[[2-(氯甲基)-3-氟-丙基]胺基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇



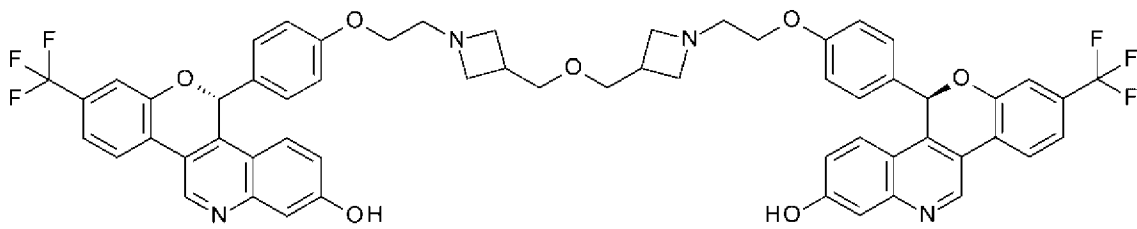
上文化合物作為(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇，4-甲基苯磺酸樣本中發現之雜質存在。咸信，當存在之任何游離氯離子與環丁基反應時，形成此化合物。MS ES+ m/z 561 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H),

7.40 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, 8.8 Hz, 2H), 4.49 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 11.2 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H)

【0195】

實例7

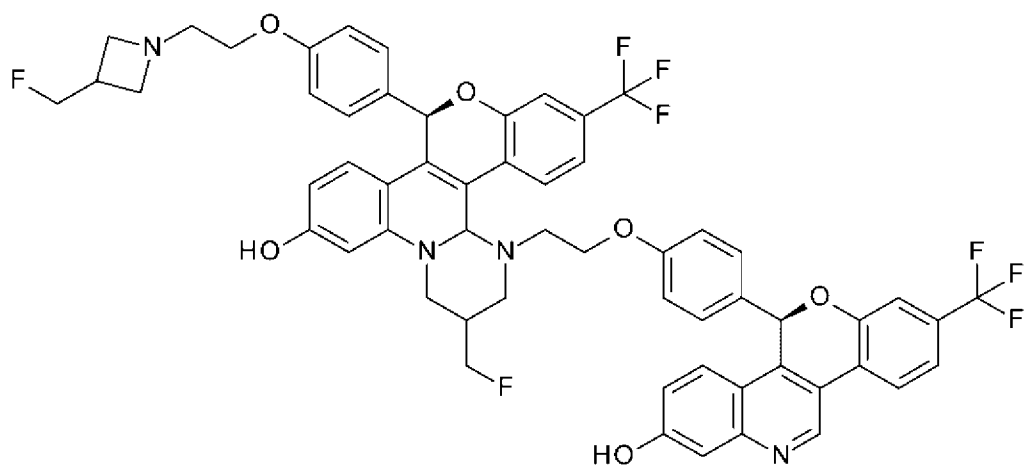
(5R)-5-[4-[2-[3-[[1-[2-[4-[(5R)-2- 羥基 -8-(三 氟 甲 基)-5H- 苯 并 哌 喃 并 [4,3-c]喹 啉-5-基]苯 氧 基]乙 基]吡 啶-3-基]甲 氧 基 甲 基]吡 啶-1-基]乙 氧 基] 苯 基]-8-(三 氟 甲 基)-5H- 苯 并 哌 喃 并 [4,3-c]喹 啉-2-醇



【0196】

實例8

(5R)-13-(氟 甲 基)-5-(4-(2-(3-(氟 甲 基)吡 啶-1-基)乙 氧 基)苯 基)-11-(2-(4- ((R)-2-羥 基-8-(三 氟 甲 基)-5H- 苯 并 哌 喃 并 [4,3-c]喹 啉-5-基)苯 氧 基)乙 基)- 8-(三 氟 甲 基)-5,10c,11,12,13,14- 六 氫 苯 并 哌 喃 并 [4,3-c]嘧 啶 並 [1,2-a]喹 啉-2-醇



MS ES+ m/z 1050 $[M+H]^+$ 。

【0197】

層析方法

使用下文描述之兩種不同層析方案：HPLC方法1及HPLC方法2，來比較製劑18b、製劑19及替代性製劑19之化合物。

【0198】 HPLC方法1利用以下條件：具有在245 nm下之UV偵測器與Agilent Bonus RP 4.6 x 75 mm、3.5 μ m管柱之Agilent 1260 HPLC系統，管柱溫度為30°C，流速為1.0 mL/min，且注射器體積為5 μ l。移動相A由0.05% TFA於水中組成，且移動相B由0.05% TFA於ACN中組成。用在20 min 10% B/50% B至在25 min 95% B之梯度溶離樣本。對於系統1，藉由溶解40 mg樣本且用60 ACN/40水稀釋劑稀釋至50 mL製備0.8 mg/mL之標準溶液。

【0199】 HPLC方法2利用以下條件：具有在270 nm下之UV偵測器與Waters Cortecs C18+、4.6 x 100 mm，2.7 μ m管柱的Agilent 1260 HPLC系統，管柱溫度為45°C，流速為0.8 mL/min，且注射器體積為2 μ l。移動相A由0.1% TFA於水:ACN:MeOH=90:2:8，v/v/v中組成，實例為混合水(1800 mL)及移動相B (200 mL)。精確轉移TFA (2.0 mL)且充分混合。移動相B由ACN:MeOH=20:80，v/v組成，實例為充分混合ACN (400 mL)及MeOH (1600 mL)且藉由超音波處理脫氣。用75% A及25% B至10% A及90% B之梯度溶離樣本30 min。對於系統2，藉由溶解50 mg樣本且用ACN/水之1/1溶液稀釋至100 mL來製備呈0.5 mg/mL溶液之化合物。

【0200】 HPLC方法1及HPLC方法2可用於測定式A、式B或式C之

化合物以及基於二氫喹啉或喹啉之雜質的百分比範圍(範圍%)。如本文所用，「範圍%」係指使用HPLC方法1或HPLC方法2或兩者獲得之百分比範圍。為避免疑問，式A化合物之範圍%加任何污染物或雜質之範圍%始終小於或等於100範圍%；式B化合物之範圍%加任何污染物或雜質之範圍%始終小於或等於100範圍%；及式C化合物之範圍%加任何污染物或雜質之範圍%始終小於或等於100範圍%。

【0201】 圖1及圖2顯示利用層析系統1，製劑18b之在約8.8 min處的峰，且其亦在替代性製劑19中。此峰為製劑18b反應之主要產物。在約8.8 min處之峰在製劑19樣本中不可見。替代性製劑19中在8.8 min處之峰之範圍%為0.23%。

【0202】 圖3顯示利用層析系統2，製劑18b之在約5.2 min處之峰，且在製劑19中幾乎不可見。在約5.2 min處之峰之範圍在製劑19樣本中不可見。對於本文所描述之方法，替代性製劑19中在5.2 min處之峰之範圍%為<0.05範圍%，其低於定量極限。不同系統之範圍%之差異可藉由系統1中之UV 245 nm與系統2中之UV 270 nm之化合物的反應因子的差異來闡述。

【0203】 製劑19用於合成若干批次之(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基喹啉啉(fluoromethquinolinedin)-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3喹啉(quinolinelin)-2-醇，其具有以下純度(範圍%)。

批次編號	純度(範圍%)
1	99.7%
2	98.8%
3	99.3%
4	99.2%
5	99.5%

【0204】 在一個實施例中，式B化合物或其醫藥學上可接受之鹽為

至少98.5範圍%、至少98.6範圍%、至少98.7範圍%、至少98.8範圍%、至少98.9範圍%、至少99.0範圍%、至少99.1範圍%、至少99.2範圍%、至少99.3範圍%、至少99.4範圍%、至少99.5範圍%、至少99.6範圍%、至少99.7範圍%或至少99.8範圍%。在一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為甲苯磺酸鹽。

【0205】

生物分析

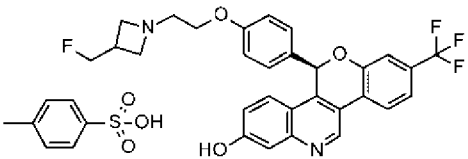
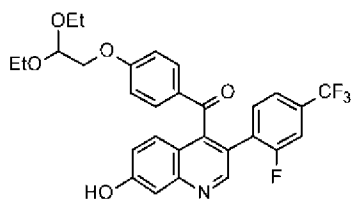
【0206】

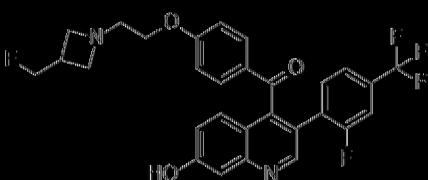
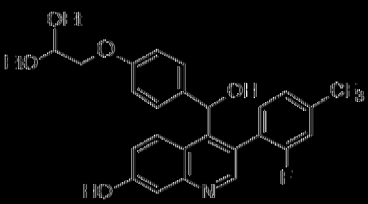
MCF7細胞中之ER α 降解高含量成像分析

藉由在室溫下添加14%多聚甲醛(10 μ L)固定細胞30 min。細胞用PBS (20 μ L)洗滌一次，且與含有0.5% (v/v) TWEEN® 20之PBS (每孔20 μ L)一起培育1 h。細胞用含有0.05% TWEEN® 20之PBS (2 $\times$)洗滌，且在室溫下用含3% BSA之PBS (含有0.05% TWEEN® 20及0.1% TRITON™ X-100) (20 μ L/孔)阻斷1 h。添加一級抗體(20 μ L) (ER α (殖株SP1)單株兔抗體#RM-9101-S，Thermo Scientific)於含1% BSA之PBS (含有0.05% TWEEN® 20)中之1:500稀釋液，將培養盤密封且在4°C下培育隔夜。第二天，細胞用含有0.05% TWEEN® 20之PBS (2 $\times$)洗滌，且在室溫下與含二級抗體(20 μ L/孔) (1:1000稀釋液，山羊抗兔IgM ALEXA FLUOR™ 488)在含1% BSA之PBS中一起培育105 min。在培育之後，培養盤用PBS (2 $\times$ 20 μ L)洗滌，且每孔添加含有RNA酶(Sigma) (50 μ g/mL)及1:1000碘化丙錠稀釋液之PBS (20 μ L)。將培養盤密封且在室溫下培育1 h (避光保存)。用ACUMEN EXPLORER™ [由TTP LABTECH LTD製造之雷射掃描螢光微量盤細胞計數器]掃描培養盤以量測ER α 。影像分析係基於用於鑑

別陽性細胞之細胞螢光訊號。藉由平均強度鑑別雌激素受體陽性細胞。使用碘化丙錠/DNA之575-640 nm下的總強度來鑑別個別細胞。分析輸出為雌激素受體陽性細胞%。藉由使用GENE DATA™，曲線擬合於各輸出之四參數邏輯斯蒂來測定IC₅₀。經由GENEDATA SCREENER®工具將原始資料(FLU)繪製為非線性回歸。使用4參數非線性邏輯斯蒂方程(四參數邏輯斯蒂濃度反應曲線)分析資料： $Y = bot + [(top-bot)/(1+(x/IC_{50})^{斜率})]$ ，其中Y =抑制%，x=產生y%抑制之濃度，Bottom =按照曲線獲得之y的最小值，Top = 按照曲線獲得之y的最大值，且斜率=在IC₅₀處曲線之斜度。 $Inh\% = [(中值最大值-x/中值最大值-中值最小值)] \times 100$ 。表2中顯示之合成式A之SERD污染物及類似化合物之結果指示，式A之方法中之中間物在所測試濃度下不為活性SERD化合物。在表2中，相對IC₅₀ >2.00 μM之化合物為非活性的。

表2 在ERα降解高含量成像分析中，MCF7 ESR1野生型細胞中之相對IC₅₀值

MCF7細胞中之hERα降解細胞分析	
化合物	相對IC ₅₀ (μM)
實例1 	0.00321 ± 0.00138, n=9*
製劑12 	>2.00, n=2

A-1  A-2, 其中R₁:-H, R₂:-Cl₃  製劑13, 外消旋  製劑15, 外消旋  製劑17, 外消旋  製劑18, 外消旋 	0.126±0.0442, n: 4 0.00216±0.00096, n: 15 >2.00, n: 2 0.278±0.126, n: 5 >2.00, n: 2 >2.00, n: 2
---	--

*非鹽化合物之相對IC₅₀ (μM)在US 10,654,866中報導為0.003088±0.001523, n: 19。

[(0207)]

其他實施例

自前述說明，顯而易見的是，可對本文中所描述之發明作出變化及修改以根據不同用途及條件對其進行調整。此類實施例亦在以下申請專利範圍之範疇內。

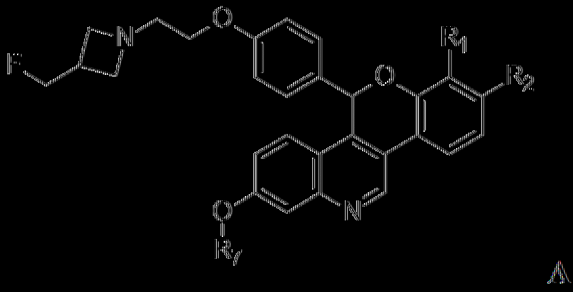
【0208】 在本文中之變量之任何定義中敘述要素清單包括將彼變量作為所列要素之任何單個要素或組合(或子組合)之定義。本文實施例之敘述包括該實施例作為任何單一實施例或與任何其他實施例或其一部分的組合。

【0209】 本說明書中所提及之所有公開及公開案均以引用之方式併入本文中，其程度如同各獨立專利及公開案特定地且單獨地指示為以引用之方式併入一般。

[(發明申請專利範圍)]

[(請求項1)]

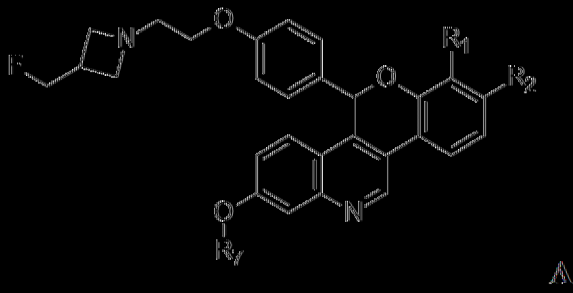
一種式A化合物



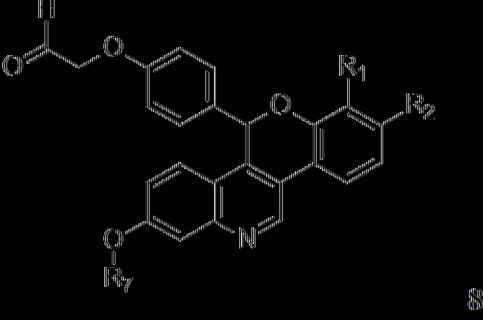
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、H、-CH₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG，其中該式A化合物為至少98%範圍且含有小於1%範圍之一或多種基於二氫喹啉或喹啉之雜質。

[(請求項2)]

一種式A化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、H、-CH₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG，其可藉由使結構8之化合物：



或其鹽，在溶劑中與結構9之胺

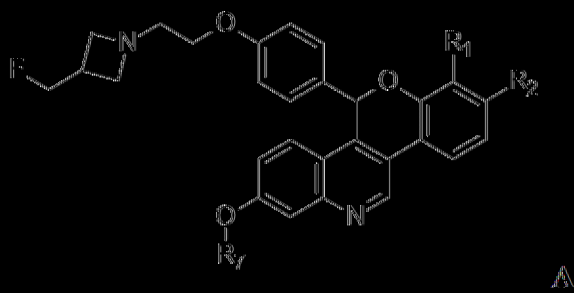


9，

或其鹽及還原劑反應獲得，其中該式A化合物具有至少約92%之鏡像異構物過量。

[(請求項3)]

一種式A化合物



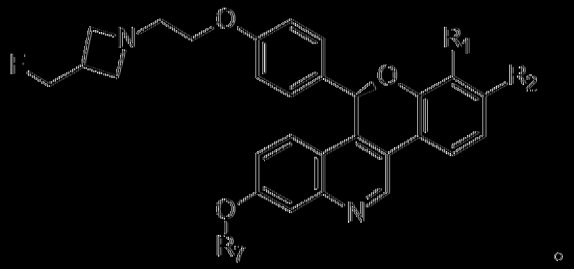
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、F、-CF₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG，其含有C₃-C₇醇。

[(請求項4)]

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式A化合物具有R-鏡像異構形式。

[(請求項5)]

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該R-鏡像異構形式為



[(請求項6)]

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹

為H。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為CF₃。

【請求項8】

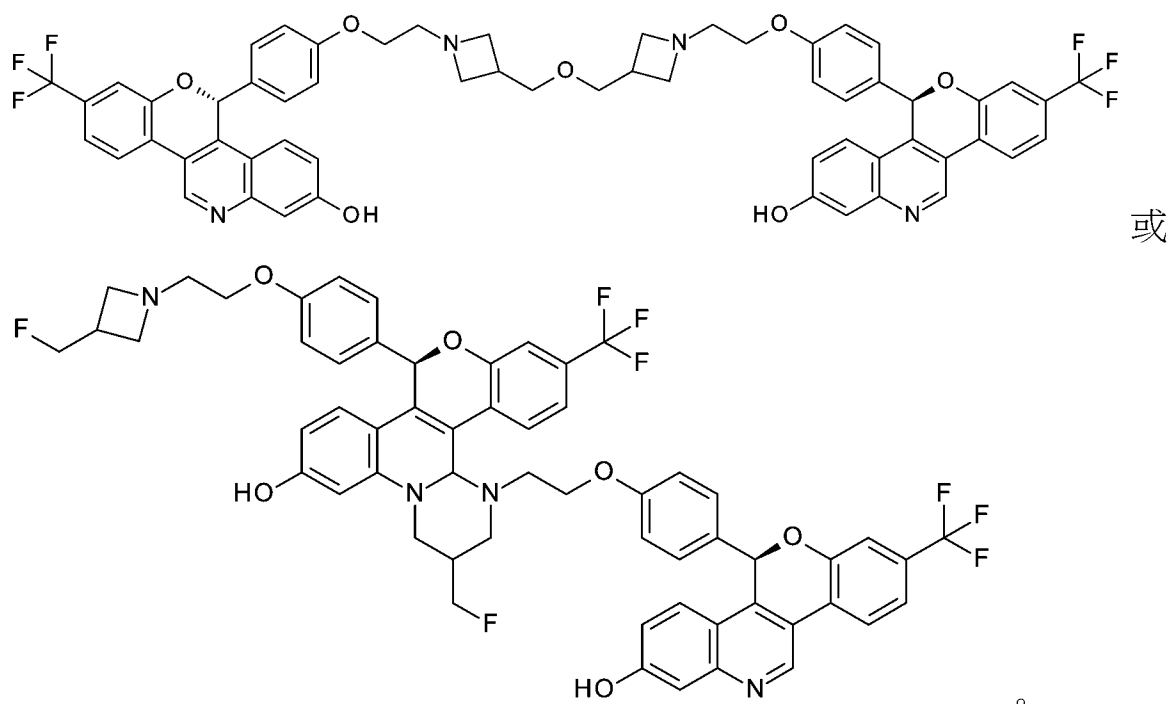
如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₇為PG。

【請求項9】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中PG為甲基。

【請求項10】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其含有使用HPLC所測定小於約0.5%之含量之以下二聚體：



【請求項11】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物含有使用HPLC所測定小於約0.5%之含量之

(5R)-5-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并嘔喃并[4,3-c]喹啉-2-醇；

(5R)-5-[4-[2-[3-(氫甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并嘔喃并[4,3-c]喹啉-2-醇；

(5R)-5-[4-[2-[2-(氫甲基)-3-氟-丙基]胺基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并嘔喃并[4,3-c]喹啉-2-醇；

4-甲基-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲氧基-喹啉；或

3-甲氧基-9-(三氟甲基)苯并[3,4-環丁][1,2-c]喹啉。

[(請求項12)]

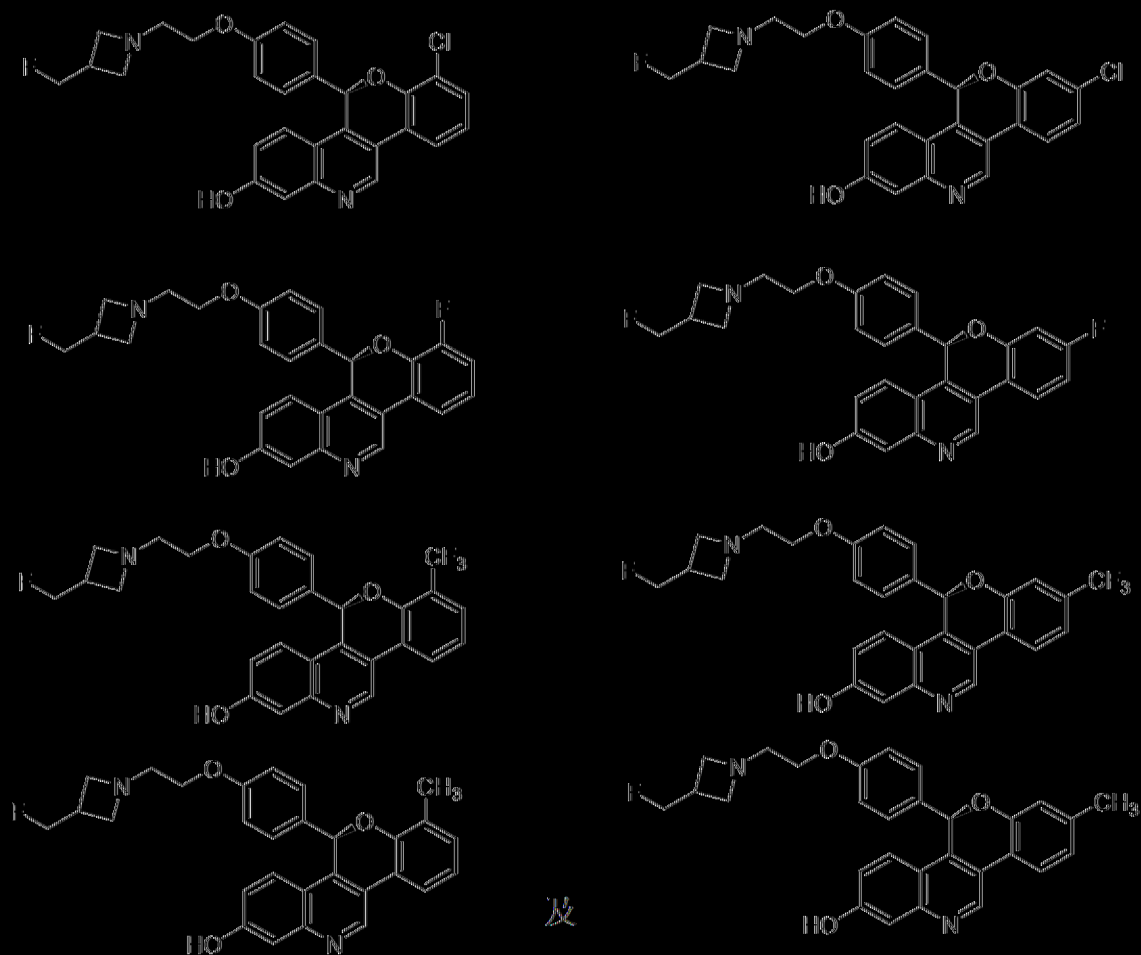
一種式B化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其為至少98.5%範圍。

[(請求項13)]

如請求項12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自：



及

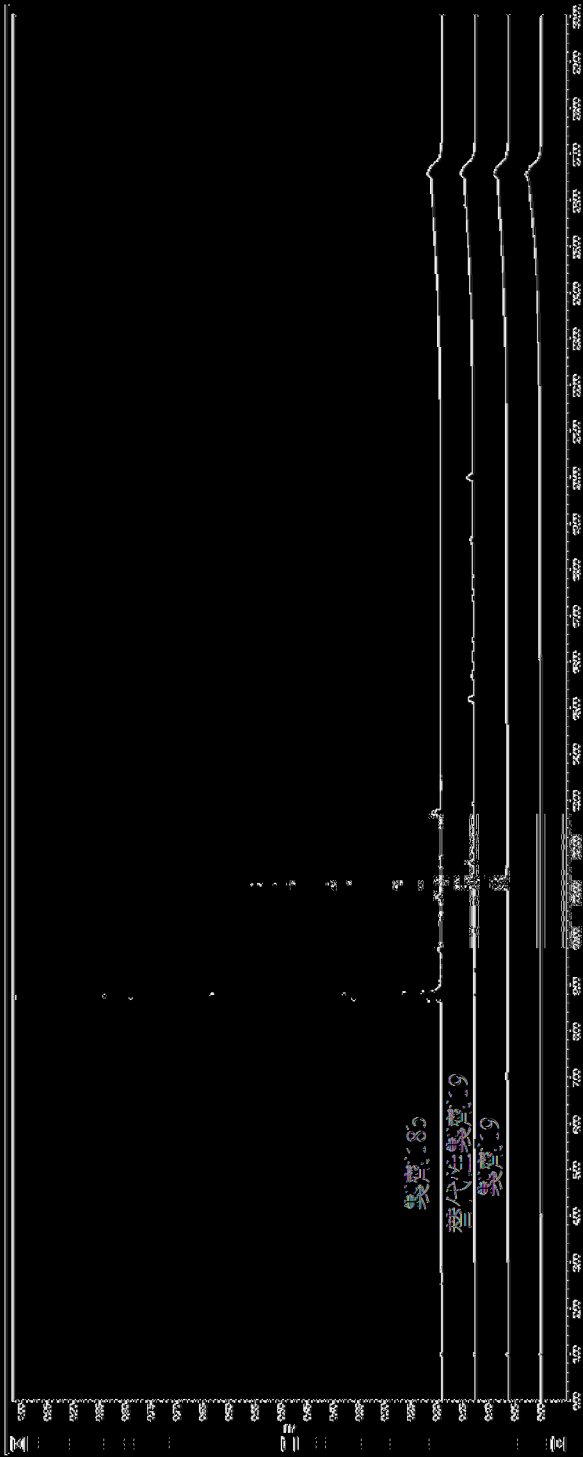
。

[(請求項14)]

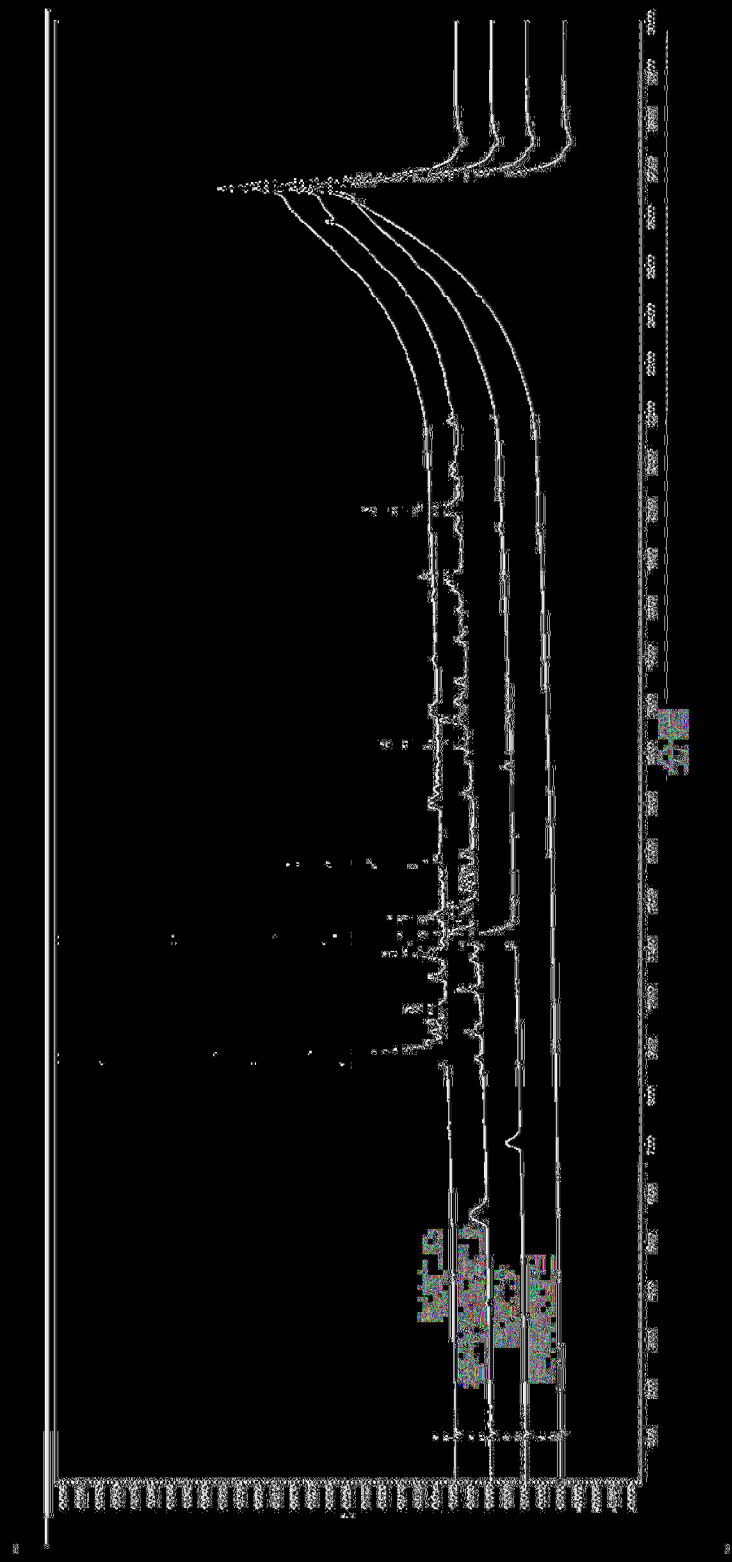
如請求項12或13之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該醫藥學上可接受之鹽為甲苯磺酸鹽。

[(請求項15)]

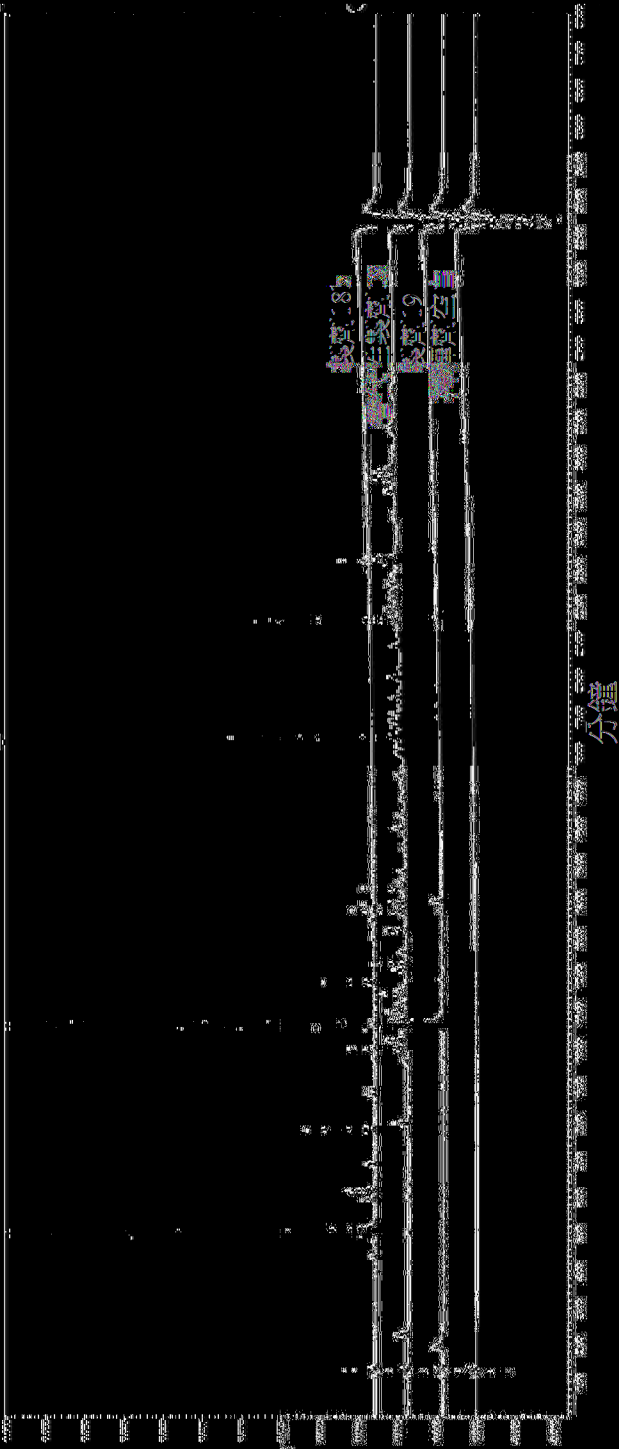
一種醫藥組合物，其包含如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。



【圖1】



[12]



分鐘

圖 32

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於製備選擇性雌激素受體降解劑之方法

【英文發明名稱】

PROCESSES FOR THE PREPARATION OF SELECTIVE
ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS

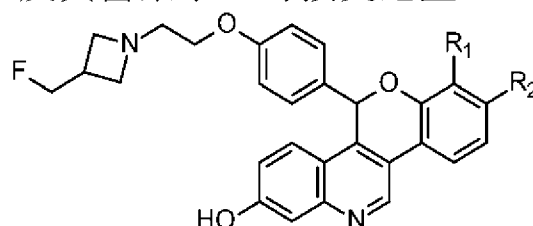
【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於製備選擇性雌激素受體降解劑之方法。

【先前技術】

【0002】 選擇性雌激素受體降解劑(Selective estrogen receptor degrader; SERD)與雌激素受體(estrogen receptor; ER)結合且下調ER介導之轉錄活性。由SERD引起之降解及下調可適用於治療各種增殖性免疫介導之病症、細胞增殖病症(包括癌症，諸如乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌、胃癌及肺癌)以及由於新出現的抗性所致之突變。SERD之一些小分子實例已揭示於文獻中(參見例如WO2005073204、WO2014205136及WO2016097071)。儘管如此，需要新的SERD來治療ER陽性癌症，諸如乳癌、胃癌及/或肺癌。

【0003】 如美國專利第10,654,866 ('866專利)號中所描述，已發現下式之一系列SERD以及其醫藥學上可接受之鹽：



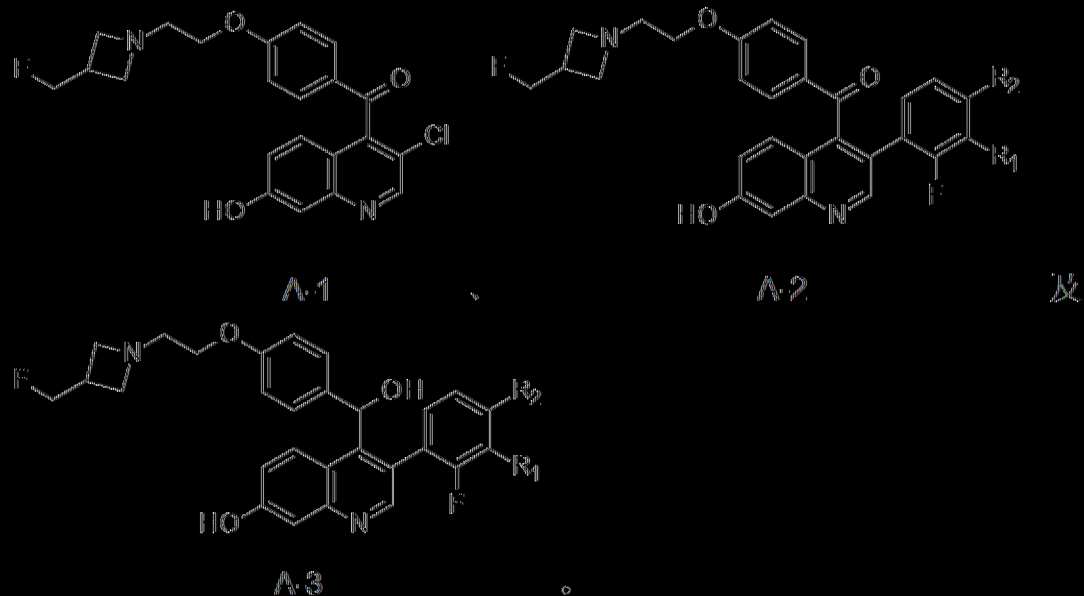
其中R₁及R₂中之一者獨立地為Cl、F、-CF₃或-CH₃，且另一者為H。

此等SERD為細胞增殖之有效抑制劑，且相對於其他已知及表徵之SERD

第 1 頁(發明說明書)

一般展現更佳之藥物動力學(PK)及藥效學(PD)特性。

[(0004)] '866專利描述使用以下中間物製備此等化合物之合成方法：



[(0005)] 其中 R_1 或 R_2 獨立地為Cl、F、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ ，且另一者為氫。此等中間物與雌激素受體(ER)結合且下調ER介導之轉錄活性，且因此為SERD活性中間物。由於此等中間物為SERD活性的，故其使用所需特定條件，諸如使用昂貴且數目有限之高密閉設施。

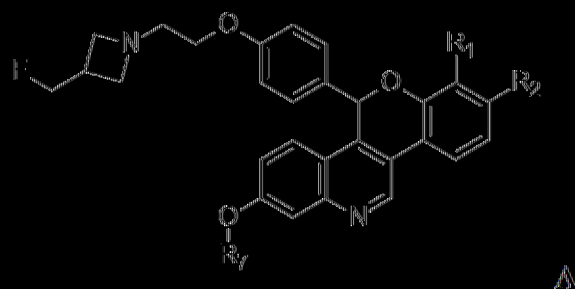
[(0006)] 本文揭示避免使用SERD活性中間物之新方法及中間物。此外，極大地降低SERD活性雜質之可能性，且不需要高密閉設施。此等新方法提供一種SERD活性化合物之有效、有成本效益且便利的合成，其使用生態學上友好試劑，允許最佳雜質控制且形成結晶材料。結晶材料允許對SERD活性化合物進行便利純化。

[(0007)] 此外，亦揭示適用於製備SERD活性化合物之新穎中間物，諸如式A (下文)之彼等者及其醫藥學上可接受之鹽。本文所揭示之方法使SERD活性中間物及雜質之存在降至最低，且因此亦使使用高效能/高密閉製造條件之需求降至最低。此極大地提高製備式A化合物之方法之效

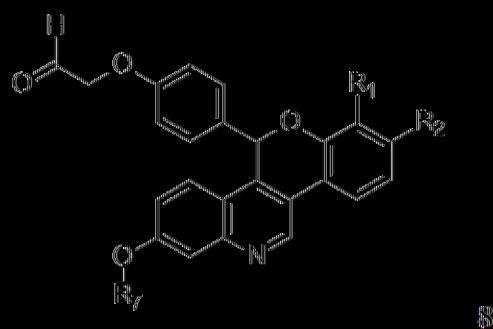
率及安全性，同時降低製造成本。

〔發明內容〕

〔0008〕 本文揭示用於製備式A化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法：



其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、F、-CH₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG，其中該方法包含使結構8之化合物：



或其鹽，其中R₇為PG或H；其中PG為醇保護基，在溶劑中與結構9之胺



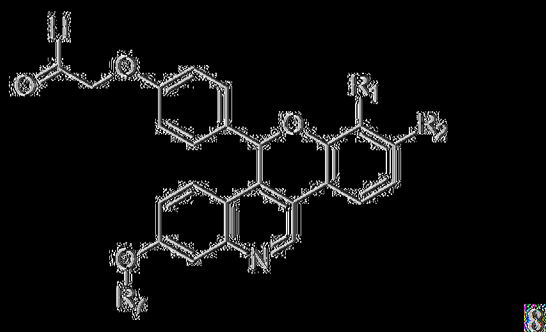
或其鹽及還原劑反應。合適的降低試劑在本申請案中別處揭示。

〔0009〕 本文亦揭示適用於製備式A化合物之中間物。

〔0010〕 本文揭示式A化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、H、-CH₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG，其可藉由使結構8之化合物：



或其鹽，在溶劑中與結構9之胺



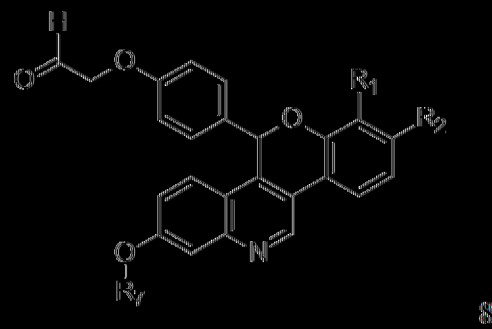
9，

或其鹽及還原劑反應獲得。合適的降低試劑在本申請案中別處揭示。

[(0011)] 本文揭示式A化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、H、-CH₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG，其可藉由使結構8之化合物：



或其鹽，在溶劑中與結構9之胺



9，

或其鹽及還原劑反應獲得，其中該式A化合物含有C₃-C₇醇。

[(0014)] 本文揭示式A化合物，

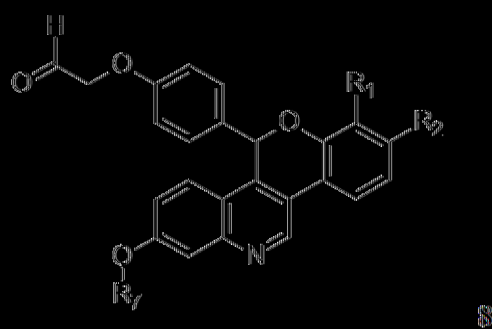


或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、F、-CF₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG，其具有至少98%範圍之純度，且含有小於1%範圍之一或多種下文定義之基於二氫喹啉或喹啉的雜質。式A化合物可使用本文所揭示之方法製備。

[(0015)] 本文揭示式A化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、F、-CF₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG，其可藉由使結構8之化合物：



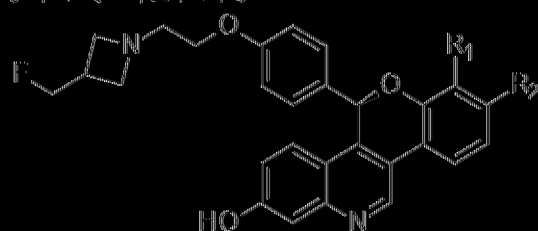
或其鹽，在溶劑中與結構9之胺



9，

或其鹽及還原劑反應獲得，其中該式A化合物具有至少98%範圍之純度且含有小於1%範圍之一或多種下文定義之基於二氫喹啉或喹啉的雜質。

[(0016)] 本文揭示式B化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、F、-CF₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG，其具有至少98%範圍之純度，含有小於1%範圍之一或多種基於二氫喹啉或喹啉的雜質。

[(0017)] 本文亦揭示一種用於製備吡啶硼烷之方法，該方法包含：使吡啶鎔鹽及硼氫化鈉在溶劑中反應。

[(同式簡單說明)]

[(0018)]

圖1為利用層析系統1之製劑18b、製劑19及替代性製劑19之層析重疊。

圖2為圖1之放大版本。

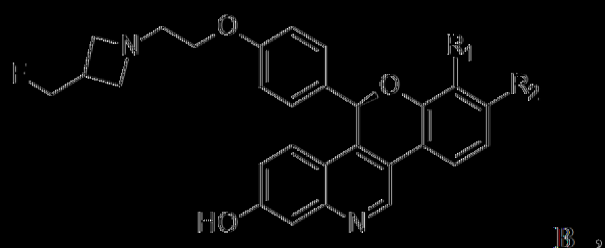
圖3為利用析析系統2之製劑18b、製劑19及替代性製劑19之析析重量。

〔實施方式〕

〔0019〕 本申請案根據35 U.S.C. §119(c)主張2022年2月1日申請之美國臨時申請案第63/305,520號及2022年9月22日申請之第63/409,060號之權益；其揭示內容以引用之方式併入本文中。

〔0020〕 本文描述製備式A化合物之若干方法。儘管此等方法改變將分子之基團或部分添加至喹啉核心或以其他方式操縱之次序，但各方法利用結構8與9之間的反應。如下文所描述，式A化合物含有對掌性中心，且本文所描述之方法可適用於製備鏡像異構物增濃材料。

〔0021〕 式A化合物含有對掌性中心，且本文所描述之方法可用於製備外消旋式A或鏡像異構物增濃之式A，其主要包含R鏡像異構物或S鏡像異構物。式A所涵蓋之R及S鏡像異構物緊接著顯示於下。R-鏡像異構形式例示於式B中：



且S-鏡像異構形式例示於式C中：

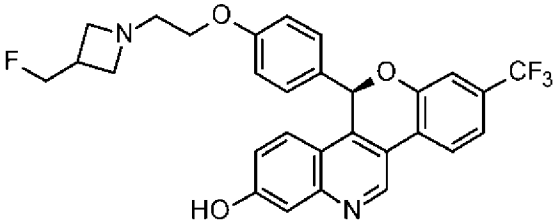


〔0022〕 鏡像異構物增濃之式A化合物，亦即式B（其中式B之鏡像異構物比式C更多）及式C（其中式C之鏡像異構物比式B更多）之化合物，可

C-7	H	CH ₃	S
C-8	CH ₃	H	S

【0024】 在一實施例中，式A化合物具有R-鏡像異構形式，亦即其為式B。

【0025】 在一尤其較佳實施例中，式B化合物為



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0026】 在一個實施例中，此化合物為游離胺。在另一實施例中，此化合物為甲苯磺酸鹽。在另一實施例中，根據本文所揭示之任一方法製備此化合物。

【0027】 本文中亦描述醫藥組合物，其包含如本文中所描述之式A、B及C的化合物或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑組合。可使用醫藥學上可接受之添加物製備本文中所描述之醫藥組合物。如本文所用，術語「醫藥學上可接受之添加物」係指一或多種與組合物或調配物之其他添加物相容且對患者無害的載劑、稀釋劑及賦形劑。本文所描述之式A、B及C之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可調配為藉由各種途徑(諸如口服或IV)投與之醫藥組合物。生物可利用性通常為癌症治療中之因素，且選擇投與方法及醫藥組合物來控制或最佳化活性成分之生物可利用性之能力為適用的。舉例而言，口服生物可利用SERD組合物將尤其適用。咸信如本文所描述之式A、B及C之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有口服生物可利用性。醫藥組合物及其製備方法之實例可見於「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」, 編者L. V. Allen Jr,第22版, Mack Publishing Co., 2012中。醫藥學上可接受之載劑、稀釋

第 10 頁(發明說明書)

劑及賦形劑之非限制性實例包括以下：鹽水、水、澱粉、糖、甘露醇及二氧化矽衍生物；黏合劑，諸如羧甲基纖維素及其他纖維素衍生物、褐藻酸鹽、明膠及聚乙烯-吡咯啉酮；高嶺土及膨潤土；聚乙基二醇。

【0028】 根據本文中所描述之各種態樣及實施例，本文揭示製備式A、B及C之化合物之新方法。可使用下文流程、製劑及實例中所說明之試劑及反應流程製備式A、B及C之化合物。所描述之各途徑之特定合成步驟可以不同方式組合，或結合來自不同程序之步驟，以製備如本文中所描述的式A、B及C之化合物或其鹽，包括醫藥學上可接受之鹽。

【0029】 產物可藉由此項技術中熟知之習知方法回收，包括萃取、蒸發、沈澱、層析、過濾、濕磨及結晶。試劑及起始材料對於一般熟習此項技術者而言為容易獲得的，諸如來自市售來源，或可使用熟習此項技術者已知之方法製造。

【0030】 在一些態樣中，本發明提供用於合成新穎中間物之方法以及適用於合成如本文所描述之式A、B及C之化合物的方法。在此類態樣中，本發明提供包含新穎中間化合物及其鹽之物質之組合物。另外，本文所描述之某些中間物可含有一或多個保護基。保護基可變化，且可在每次出現時視特定反應條件及待進行的特定轉化而定可相同或不同。典型保護及脫除保護基條件為熟習此項技術者已知的，且描述於文獻中(參見例如「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」,第四版, Peter G. M. Wuts及Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007)。

【0031】 個別異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物可由一般熟習此項技術者在合成如本文中所描述之式A、B及C之化合物中之任何便利時間點處，藉由諸如選擇性結晶技術或對掌性層析之方法來分離或解析(參見

例如J. Jacques等人, 「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」, John Wiley and Sons, Inc., 1981, 以及 E. L. Eliel 及 S. H. Wilen, 「Stereochemistry of Organic Compounds」, Wiley-Interscience, 1994)。

【0032】 熟習此項技術者亦將瞭解, 式A、B及C之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可氘化或氙化(其中至少一個氫經氘或氙置換), 且此類分子在本文所揭示之化合物之範疇內。氘化及氙化化合物之氘及/或氙增濃至超出自然界中可發現之含量的含量。

【0033】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中, 至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃的化合物鏈, 與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位素增濃之化合物」相比)至少20%。在一實施例中, 至少兩個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少20%。在一實施例中, 至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少20%。在另一實施例中, 至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少20%。

【0034】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中, 至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃之化合物鏈, 與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位素增濃之化合物」相比)至少30%。在一實施例中, 至少兩個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少30%。在一實施例中, 至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少30%。在另一實施例中, 至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少30%。

【0035】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中，至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃之化合物鏈，與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位素增濃之化合物」相比)至少40%。在一實施例中，至少兩個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少40%。在一實施例中，至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少40%。在另一實施例中，至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少40%。

【0036】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中，至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃之化合物鏈，與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位素增濃之化合物」相比)至少50%。在一實施例中，至少兩個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少50%。在一實施例中，至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少50%。在另一實施例中，至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少50%。

【0037】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中，至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃之化合物鏈，與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位素增濃之化合物」相比)至少60%。在一實施例中，至少兩個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少60%。在一實施例中，至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少60%。在另一實施例中，至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少

60%。

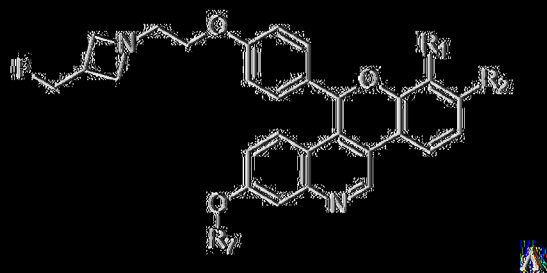
【0038】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中，至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃之化合物鏈，與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位素增濃之化合物」相比)至少70%。在一實施例中，至少兩個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少70%。在一實施例中，至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少70%。在另一實施例中，至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少70%。

【0039】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中，至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃之化合物鏈，與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位素增濃之化合物」相比)至少80%。在一實施例中，至少兩個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少80%。在一實施例中，至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少80%。在另一實施例中，至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少80%。

【0040】 在本文揭示之氘化化合物(包括中間物)中，至少一個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃(同位素增濃之化合物鏈，與其中各種同位素之百分比與天然存在之百分比實質上相同之「未經同位素增濃之化合物」相比)至少90%。在一實施例中，至少兩個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少90%。在一實施例中，至少三個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少90%。在另一實

施例中，至少四個位置相對於未經同位素增濃之化合物經同位素增濃至少90%。

〔0041〕 在一個態樣中，本文揭示一種用於製備式A化合物或其鹽之方法：



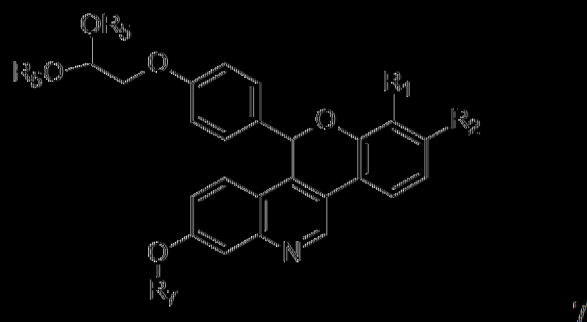
其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、F、-CH₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG，

其中該方法包含使以下結構之化合物：

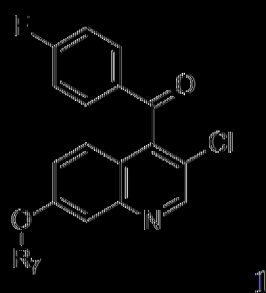


或其鹽，在溶劑中與結構9之胺或其鹽及還原劑反應。

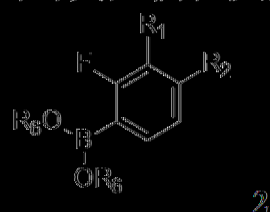
〔0042〕 在一個實施例中，該方法可包含製備結構8之化合物或其鹽，該方法包含使以下結構之化合物



其中各R₅獨立地為C₁-C₆烷基，或所組合之兩個R₅基團為-CH₂CH₂-

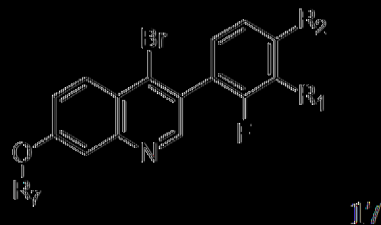


與以下結構之化合物之間的交叉偶合反應

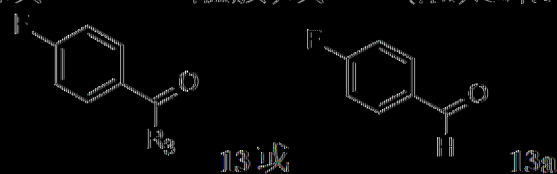


其中R₆可為氫或烷基，或其中兩個R₆基團藉由至少兩個碳接合之結構，該反應係在包含有效形成結構3之化合物之鋁或鎳催化劑之條件下，以形成二氧雜硼雜環戊烷或二氧雜硼雜環己烷。

〔0048〕或者，在一些實施例中，該方法可製備結構3之化合物或其鹽，其藉由使結構1'之化合物



與結構13 (酰氯或Weinreb酰胺)或13a (醛)之化合物



其中R₃ = Cl或HN(OMe)R₄，且R₄ = C₁-C₄烷基，在標準Grignard或鋁化加成反應條件下反應。在使用13a之情況下，所得產物為醇，接著使用本文揭示之方法或此項技術中已知之方法將其氧化為酮。

〔0049〕如本文所描述之式A、B及C之化合物、其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物可用於治療乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、

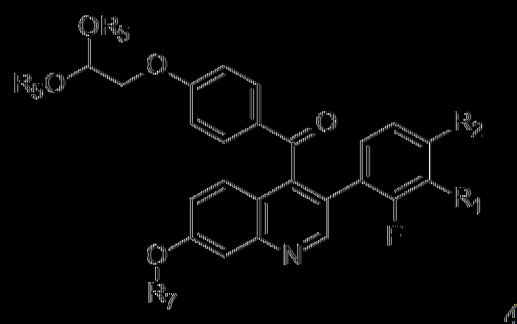
子宮癌、胃癌或肺癌。治療方法包括向有需要之患者投與治療有效量之如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用於治療乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌、胃癌及肺癌以及由於新出現的抗性所致之突變中。子宮內膜癌包括子宮內膜樣子宮內膜癌。

【0050】 式A、B及C之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用於製造用於治療乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌、胃癌或肺癌以及與細胞增殖相關之其他疾病及病症(尤其由ER轉錄驅動之不受調控的細胞增殖)的藥劑。

【0051】 此等及其他態樣及實施例在以下之描述中更詳細地提供。

【0052】 本文揭示製備充當SERD之四環化合物及其醫藥鹽之新穎方法。藉由本文中所描述之方法及製程製備之SERD提供對ER介導之轉錄之抑制，其將適用於治療癌症(諸如乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌、胃癌及肺癌)以及由於新出現的抗性所致之突變。子宮內膜癌包括子宮內膜樣子宮內膜癌。此等SERD可作為單一藥劑或與其他類別之藥物組合使用以治療激素受體陽性癌症(諸如乳癌、胃癌及/或肺癌)，該等藥物包括選擇性雌激素受體調節劑(selective estrogen receptor modulator；SERM)、芳香酶抑制劑、CDK4抑制劑、CDK6抑制劑、PI3K抑制劑及mTOR抑制劑。

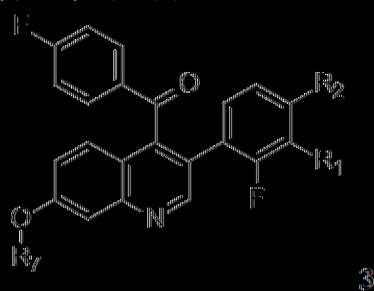
【0053】 在一態樣中，本發明提供一種用於製備式A化合物或其鹽之方法：



在有效將酮還原為醇之條件下反應。此類條件包含使用酮還原劑。酮還原劑之實例包括但不限於LiAlH₄、NaBH₄或硼烷-配位體，其中配位體為THF、Me₂S、兒茶酚或N,N'-二乙基苯胺。

[0058] 在一些實施例中，酮鏡像選擇性地還原，產生結構6B或6C之對應對掌性非外消旋醇。對掌性還原方案及/或藥劑之實例包括但不限於使用與對掌性配位體(諸如BINOL)配位之LiAlH₄、對掌性硼氫化物還原劑、對掌性烷基硼氫化物還原劑、Corey-Bakshi-Shibata (CBS)還原(包含硼吡啶試劑)、與金屬催化劑配位之對掌性配位體(諸如與BINAP配位之氫氣及鈦)、酶促還原以及與PyBOX配位之鎳。在一個實施例中，鏡像選擇性還原條件包含含有硼吡啶試劑之CBS還原。

[0059] 在一些實施例中，該方法可包含製備結構4之化合物或其鹽，該方法包含使以下結構之化合物



在有效氫基之S_NAr之條件下與受保護的醛-2-碳片段-醇化合物(諸如2,2,2-三乙氧基乙醇或2-經甲基-1,3-二氧雜環戊烷)反應，以形成4。烷基及環狀縮醛(諸如二甲基、二乙基縮醛或-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-)為醛保護基之非限制性實例。

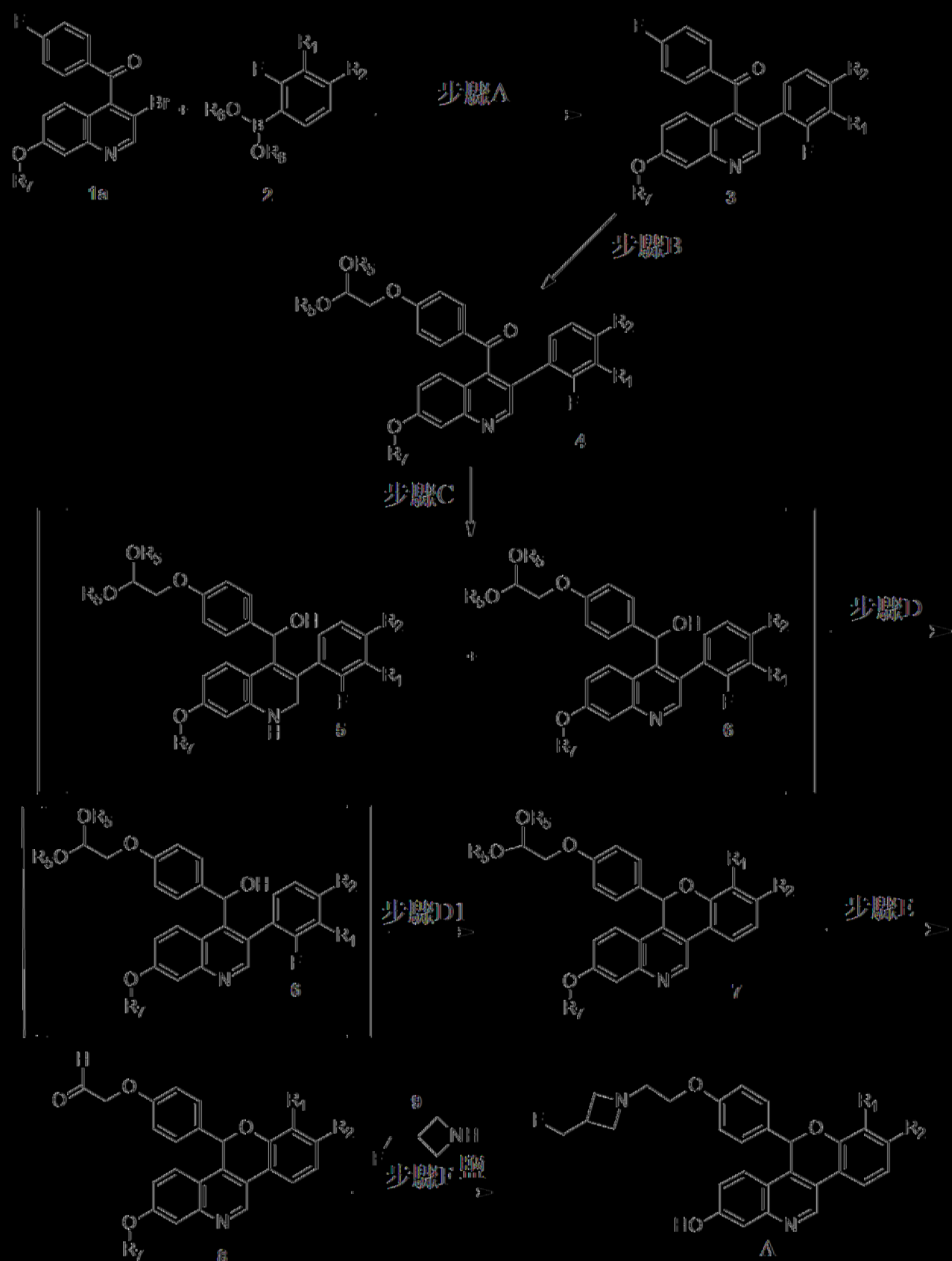
磺酸根(benzenesulfonate)；「cataCXium® A Pd G3」係指甲磺酸[(二(1-金剛烷基)-丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)；「DBU」係指1,8-二氮雜二環(5.4.0)十一碳-7-烯；「DCM」係指二氯甲烷或氯化甲烷；「DDQ」係指2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌；「DEA」係指二乙胺；「DIPEA」係指N,N-二異丙基乙胺；「DMAC」係指二甲基乙醯胺；「DMF」係指N,N-二甲基甲醯胺；「DMSO」係指二甲基亞砷；「ee」係指鏡像異構物過量且可使用對掌性氣相層析或對掌性液相層析來量測。「Era」係指雌激素受體 α ；「EtOAc」係指乙酸乙酯；「EtOH」係指乙醇(乙醇)或乙醇(ethyl alcohol)；「Ex」係指實例；「FLU」係指螢光單位；「G₃DenP-Ni」係指樹枝狀聚合物穩定化的鎳奈米粒子；「h」係指小時；「hER α 」係指人類雌激素受體 α ；「IC₅₀」係指既定反應(配位體結合、酶反應)降低50%之化合物之濃度；「IPA」係指異丙醇(isopropyl alcohol)或異丙醇(isopropanol)；「Me」係指甲基；「MeOH」係指甲醇(甲醇)或甲醇(methyl alcohol)；「2-MeTHF」係指2-甲基四氫呋喃；「甲磺酸根」係指CH₃SO₃-或甲基磺酸根；「min」係指分鐘；「MTBE」係指甲基三級丁基醚；「NiCl₂(dppf)」係指1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵二氯鎳(II)；「NCS」係指N-氯丁二醯亞胺；「NiCl₂(dppp)」係指二氯[1,3-雙(二苯膦基)丙烷]鎳；「NBP」係指N-丁基吡咯啉酮；「NMP」係指N-甲基-2-吡咯啉酮；「PBS」係指磷酸鹽緩衝鹽水；「PEPPSI™-IPr」係指吡啶增強型預催化劑製備穩定及起始-[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)二氯化鈀(II)；「Prep」係指製備；「PyBOX」係指雙(喹啉)配位體之吡啶連接子；「RNA酶(RNase)」係指一組降解核糖核酸(RNA)分子之水解酶；「RT」係指室溫；「STAB」係指三乙醯氧基硼

基、三乙基矽基、三級丁基二甲基矽基、三異丙基矽氧基甲基及三異丙基矽基、四氫吡喃基、四氫呋喃基及乙氧基乙基醚。在一個實施例中，PG為甲基。在另一實施例中，PG為苯甲醯基。

【0065】在流程1步驟A中，7-甲氧基-4-羥基喹啉(化合物**10**)在於DMF中加熱至約40°C之情況下用鹵化劑(諸如NCS)處理，得到化合物**11**。在步驟B中，化合物**11**可在加熱至約100°C之情況下在溶劑(諸如甲苯)中與P(O)Br₃反應，以使喹啉環4位置處溴化，從而置換羥基，得到步驟B之化合物**12**。或者，此轉化亦可在更溫和條件下，在溶劑(諸如DMF)中在約40°C下使用三溴化磷進行，得到化合物**12**。

【0066】在步驟C中，完成格林納(Grignard)反應。該反應涉及有機金屬反應，其中格林納試劑鹵化芳基鎂添加至羰基(諸如醛，化合物**13a**)，得到苯甲醇化合物**14**。接著化合物**14**使用氧化劑氧化為化合物**1**。氧化劑之實例包括KMnO₄、K₂Cr₂O₇、氯鉻酸吡啶、戴斯-馬丁(Dess-Martin)條件、Swern條件、Oppenauer條件、Fetizon條件及KBr/TEMPO，其中次氯酸鈉作為氧化劑。在一個實施例中，KBr/TEMPO與次氯酸鈉在包含EtOAc/水之雙相溶劑系統中使用。或者，在步驟D之後，步驟D之芳基甲基醚可在熟習此項技術者可認識之各種條件(諸如用BBr₃或HBr處理)下去甲基化(當PG為甲基時)。舉例而言，化合物**1**可在溶劑(諸如DCM)中用BBr₃緩慢處理，其可在提供化合物**1** (其中R₇為H)之脫除保護基產物的條件下攪拌及淬滅，或者在提供化合物**1** (其中R₇為H)之脫除保護基產物的條件下(例如在回流下)與HBr水溶液反應。

流程2



〔0069〕 在流程3步驟A中，可在鹼性條件下用化合物1及2進行鈴木反應(Suzuki reaction)。鈴木反應在此項技術中熟知為硼酸、硼酸酯或環狀硼酸酯與有機鹵化物或類鹵化物(諸如三氟甲磺酸酯(OTf))之間的交叉

偶合反應，其利用鈀(0)催化劑或鎳催化劑。 R_6 可為氫或烷基或其中兩個 R_6 基團藉由至少兩個碳接合之結構，以形成二氧雜硼雜環戊烷或二氧雜硼雜環己烷。多種條件可適用於促進此類交叉偶合反應。替代性交叉偶合反應包括Negishi、Hiyama、Kumada或Stille反應。合適的鈀試劑可包括XantPhos Pd G2、cataCXium® A Pd G3、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)與三環己基膦、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)氯化鈀(II)、四(三苯基膦)鈀或乙酸鈀(II)。合適的鎳催化劑可為 $NiCl_2(dppp)$ 、 $NiCl_2(dppf)$ 、 $G_3DenP-Ni$ 。該反應可為在低催化劑負載(例如1 mol%或更低)之情況下之高效高產率反應。舉例而言，利用如上催化劑(諸如Pd-Xphos-G2)及加熱至約65°C，4-鹵素取代之喹啉酮(化合物1，其中鹵素通常為Cl但可為Br或F)與經適當取代之硼酸或酯(化合物2)(諸如2-、3-及/或4-取代之苯基硼酸)在溶劑(諸如THF及水)中偶合，以形成化合物3及鹼，諸如 $NaHCO_3$ 、 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 。其他合適的溶劑可為甲苯、二噁烷或DMF，且溫度可在約室溫至約100°C之範圍內。在一些實施例中，在該反應中可使用Pd-XPhos-G2 Buchwald類催化劑。該反應使用低鈀含量，且因此鈀清除可降至最低或不需；然而必要時，可用矽硫醇(其為1-丙硫醇之矽鍵等效物)進行Pd清除。

【0070】在步驟B中，化合物3可在極性非質子溶劑及鹼中使用2,2-二乙氧基乙醇進行 S_NAr 反應，以形成受保護的醛。步驟B可在低於室溫之溫度(諸如約5°C)下進行。合適的鹼包括但不限於三級丁醇鈉、NaH、 Cs_2CO_3 、三級戊醇鈉、三級戊醇鉀及/或DBU。在一實施例中，由於溶劑包含THF，則鹼為三級丁醇鉀。各種縮醛(諸如二甲基、二乙基縮醛)、- CH_2CH_2 -或- $CH_2CH_2CH_2$ -可用於保護醛基。其他可能的極性非質子性溶劑

可為DMF、丙酮、ACN、DCM及EtOAc。該反應可具有高產率且可產生結晶產物。舉例而言，弱電子芳族環化合物(化合物3)與富電子物種(諸如2,2-二乙氧基乙醇)反應，形成化合物4。

【0071】 熟習此項技術者應認識到，步驟B中之分子間 S_NAr 反應可在步驟A之鈴木反應之前完成。此類重排序可能需要較少催化劑及硼酸/酯，此可產生更經濟的方法。參見下文流程4。

【0072】 在步驟C中，化合物4中之酮部分可以對掌性或非對掌性方式還原為醇。下文流程4描述酮之對掌性還原。酮可在標準還原條件下還原。合適的非對掌性還原劑包括但不限於 $NaBH_4$ 、 $LiBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_3CN$ 或STAB。所得外消旋醇可進行所需鏡像異構物之對掌性分離及分離。

【0073】 化合物4中酮部分之還原得到化合物5及6之混合物。不希望受理論所束縛，咸信化合物6至化合物5之過度還原係藉由來自步驟A之殘餘Pd的存在促進。化合物3及/或化合物4之Pd含量可使用矽硫醇或類似試劑降低。在一些實施例中，還原反應之淬滅可產生氫氣，此可能需要吸收器。較佳地，化合物5及6之混合物含有小於約20%或小於約15%或小於約10%，或小於約9%或小於約8%化合物5，藉由 1H NMR所測定。

【0074】 化合物5及6之混合物通常不分離。替代地，其經受氧化條件，此將化合物5轉化為化合物6。此氧化可使用各種氧化劑完成。氧化劑之實例包括於惰性載體(為了防止起火)中之氧氣以及 MnO_2 。 MnO_2 為廉價且充足但稠密的，且需要良好攪動以保持懸浮。可使用各種形式及粒徑之 MnO_2 。可使用填充管柱(在反應器外)以避免懸浮及反應器積垢問題。在一些實施例中，溶劑交換可藉由使用ACN作為溶劑來避免。在另一實施

例中，約5%氧氣/氮氣可用於將化合物5氧化為化合物6。

【0075】在步驟D之氧化反應之後，粗化合物6在步驟D1中環化，形成化合物7。環化條件包括用合適的鹼(諸如 Cs_2CO_3 、 NaH 、三級丁醇鈉、 LiOH 、 NaOH 、 KOH)、烷氧化物鹼(諸如甲醇鈉、鉀或鋰；乙醇鈉、鉀或鋰；三級戊醇鈉；或三級戊醇鉀)、非親核鹼(諸如DBU)或兩種或更多種此等之混合物處理化合物6。在一個實施例中，鹼包含 Cs_2CO_3 、三級戊醇鈉或 NaOH 中之至少一者。在另一實施例中，鹼包含 Cs_2CO_3 或三級戊醇鈉。在另一實施例中，鹼為 Cs_2CO_3 ，且環化反應係在約80-90°C或約85°C之溫度下進行。在另一實施例中，鹼為三級戊醇鈉。在一實施例中，鹼為三級戊醇鈉，且環化反應係在約20-30°C或約25°C之溫度下進行。

【0076】在一些實施例中，可藉由使用溶劑(諸如ACN、2-MeTHF及/或三級戊醇)來避免非所需溶劑(諸如二噁烷)。儘管此等三種溶劑為可接受的，但使用三級戊醇及/或2-MeTHF為較佳的。在一個實施例中，溶劑包含2-MeTHF。在另一實施例中，溶劑由2-MeTHF組成。在另一實施例中，溶劑包含三級戊醇或其由三級戊醇組成。

【0077】在步驟E中，化合物7可進行縮醛水解，形成醛化合物8。此反應可用酸(諸如 HCl 、 H_2SO_4 、*p*-TsOH、甲磺酸、三氟甲磺酸、乙酸或三氯乙酸)進行。在一較佳實施例中，用於水解之溶劑包含水及視情況選用之第二溶劑(諸如ACN)。在另一實施例中，*p*-TsOH為較佳的酸。在一較佳實施例中，使用至少一個以下水解系統：含 H_2SO_4 之濕潤丙酮、含 HCl 水溶液之ACN、含 HCl 水溶液之THF、含TsOH之水及乙腈，或亦可一起使用含TsOH之THF水溶液。舉例而言，化合物7可使用含 HCl 水溶液之ACN脫除保護基，且所得醛8形成沈澱。或者，化合物7可使用含TsOH

之水及乙腈脫除保護基。在一些實施例中，當反應混合物之pH控制在約6時，獲得醛以及一些半縮醛。在一些實施例中，醛以水合物(諸如單水合物或二水合物)形式分離。通常，水合物含有不超過約8%水，更通常小於6%水，且仍更佳小於4%水，使用Karl Fischer滴定測定。在另一實施例中，醛含有約3%水，藉由Karl Fischer滴定所測定。經由¹H NMR確認單水合物之存在。醛單水合物通常含有一些半縮醛。舉例而言，當R₅為甲基或乙基時，則亦分別形成甲基或乙基縮醛。脫除保護基反應之準確pH將影響存在之水合物(單及/或二)及/或縮醛之量。在一些實施例中，製備醛之亞硫酸氫鹽加成物。醛之水合醛及半縮醛形式在溶解時(諸如對於步驟F之還原胺化反應)轉化為醛。

【0078】在步驟F中，醛8在溶劑中使用還原劑進行還原胺化。合適的溶劑之實例包括極性溶劑。極性溶劑包括醇、醚、腈及一些鹵化烴。合適的醇溶劑之實例包括MeOH、EtOH及異丙醇。合適的醚包括THF、環戊基甲基醚、甲基三級丁基醚及2-甲基THF (2-MeTHF)。ACN為合適的腈溶劑之實例。合適的鹵化溶劑包括DCM、氯仿及1,2-二氯乙烷。可使用之其他溶劑包括二甲基甲醯胺(DMF)、NMP、NBP、DMSO及DMAC。可使用兩種或更多種溶劑之組合。在一實施例中，醇溶劑含有異丙醇、三級丁醇及/或三級戊醇。在另一實施例中，醇溶劑含有異丙醇。在一實施例中，醇溶劑含有三級丁醇。在又另一實施例中，醇溶劑含有三級戊醇。在另一實施例中，溶劑包含THF或2-MeTHF。在一些實施例中，溶劑為THF。在另一實施例中，THF為無水的。在其他實施例中，溶劑包含2-MeTHF。在另一實施例中，2-MeTHF為無水的。

【0079】可使用之還原劑包括但不限於LiBH₄、NaBH₄、

NaBH₃CN、吡啶硼烷、STAB或其他硼烷。在一實施例中，還原劑為STAB。在一替代實施例中，還原劑為吡啶硼烷。在另一實施例中，還原劑為NaBH₃CN。在一些實施例中，還原劑為STAB，且溶劑包含THF及/或2-MeTHF。在一些其他實施例中，還原劑為吡啶硼烷，且溶劑包含醇。

【0080】 在一實施例中，吡啶**9**為游離鹼。若使用吡啶**9**之鹽，則合適的鹽包括但不限於HCl鹽、甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽或苯磺酸鹽。在一個實施例中，吡啶鹽為HCl鹽。在另一實施例中，吡啶鹽為甲苯磺酸鹽。當使用吡啶**9**之鹽時，可將外部鹼添加至還原胺化反應混合物中，以便將吡啶鹽至少部分地轉化為游離鹼。可使用各種鹼，包括有機鹼及無機鹼。有機鹼之實例包括但不限於TEA、DIPEA及吡啶。

【0081】 在一個實施例中，醇溶劑含有EtOH，使用吡啶鹽**9**，還原劑為STAB，且外部鹼為TEA或DIPEA。在另一實施例中，醇溶劑含有異丙醇、三級丁醇及/或三級戊醇，且還原劑含有吡啶硼烷。在另一實施例中，醇溶劑含有異丙醇、三級丁醇及/或三級戊醇，且還原劑含有NaBH₃CN。在一實施例中，醇溶劑含有三級戊醇，且還原劑含有吡啶硼烷。在另一實施例中，溶劑含有三級戊醇，還原劑含有吡啶硼烷，且使用吡啶**9**之HCl鹽。在不同實施例中，溶劑含有三級丁醇，還原劑含有吡啶硼烷，且使用吡啶**9**之HCl鹽。在又另一實施例中，溶劑含有異丙醇，還原劑含有吡啶硼烷，且使用吡啶**9**之HCl鹽。在另一實施例中，溶劑含有三級戊醇，還原劑含有吡啶硼烷，且使用吡啶**9**之甲苯磺酸鹽。在不同實施例中，溶劑含有三級丁醇，還原劑含有吡啶硼烷，且使用吡啶**9**之甲苯磺酸鹽。在又另一實施例中，溶劑含有異丙醇，還原劑含有吡啶硼烷，且

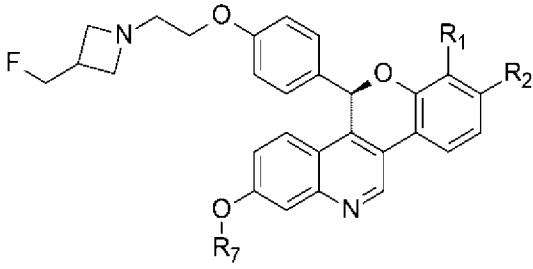
使用吡啶**9**之甲苯磺酸鹽。

【0082】 PG基團之移除可在式A、B及C之化合物合成期間之任何時間點進行。在一個實施例中，其係在化合物**8**與**9**之間的反應之前移除。當PG基團為甲基時，可使用BBr₃來將其移除。

【0083】 一般而言，式A、B及C之化合物之醫藥學上可接受之鹽可在合適的溶劑中藉由用醫藥學上可接受之酸處理式A、B及C之游離鹼形成。可分離式A、B及C，且在不同步驟中形成之鹽或鹽形式可在不分離式A、B及C之中性材料之情況下分離。醫藥學上可接受之鹽的形成為熟知的。參見例如P. Stahl等人，HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002)；Gould, P. L., 「Salt selection for basic drugs」, International Journal of Pharmaceutics, 33: 201-217 (1986)；Bastin, R. J.等人，「Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities」, Organic Process Research and Development, 4: 427-435 (2000)；及Berge, S. M.等人，「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, (1977)。一般熟習此項技術者應瞭解，如本文所描述之式A、B及C之化合物容易轉化為醫藥學上可接受之鹽且可以醫藥學上可接受之鹽形式分離。適用鹽之實例包括但不限於HCl鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonic acid salt/besylate)、4-甲基苯磺酸鹽(methybenzenesulfonic acid salt/tosylate)或甲基磺酸鹽(methylsulfonic acid salt/mesylate)。在一個實施例中，醫藥學上可接受之鹽為苯磺酸鹽。在另一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為甲苯磺酸鹽。在再一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為甲磺酸鹽。在另一實施例中，醫藥學上可接受

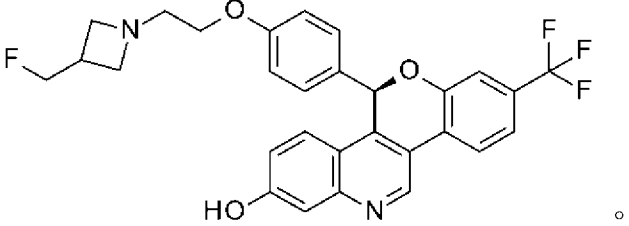
之鹽為HCl鹽。

【0084】 在一實施例中，式A化合物或其醫藥學上可接受之鹽為式B化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、F、-CF₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG。

【0085】 在一較佳實施例中，形式B之化合物為



【0086】 流程4說明鏡像異構物B之對掌性合成。

流程4



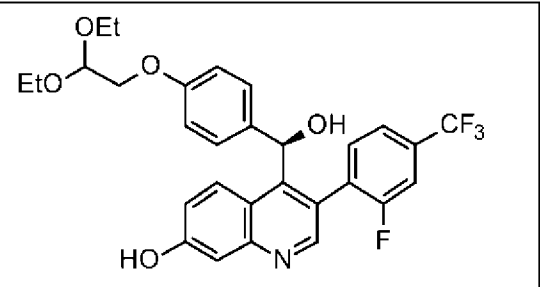
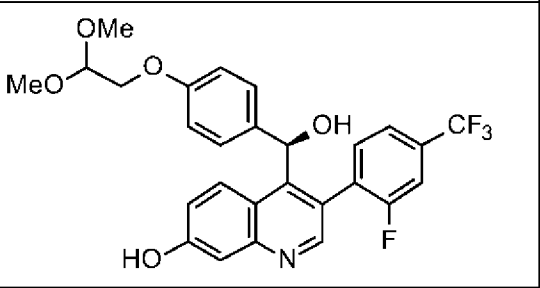
〔0087〕 流程4說明鏡像異構物B之對掌性合成。製備對掌性化合物中之關鍵步驟為設定步驟C中之醇之對掌性，此係由於在步驟D、D1、E及F中保持此對掌性。

〔0088〕 在步驟C中，前對掌性化合物4進行對掌性還原以選擇性地形成對掌性醇6B。在還原期間，亦形成二氫喹啉5B。不希望受理論所束縛，咸信化合物4中之殘餘Pd（來自鈴木偶合）引起化合物6B之過度還原，形成化合物5B。如流程3中所提及，二氫喹啉5B可使用至少一種氧化劑氧

化為喹啉**6B**。合適的氧化劑之實例包括但不限於MnO₂、DDQ及氧氣。在一些實施例中，氧化劑為MnO₂。在另一實施例中，氧化劑為含氧氣之惰性氣體。儘管可使用各種氧氣濃度，但期望使用較低濃度，因為此將有助於使任何火災降至最低。在一實施例中，氧化劑為含約5%氧氣之氮氣。**5B**及**6B**之混合物通常不在氧化反應之前分離。

【0089】 在一個實施例中，可使用之對掌性還原方案為CBS對掌性酮還原。CBS還原利用硼吡啶試劑，諸如硼酸三甲酯與對掌性胺基化合物(諸如二苯基-[(2R)-吡咯啉-2-基]甲醇)及基於硼之還原劑(諸如BH₃-Me₂S)組合。可使用之其他硼吡啶試劑包括硼酸三乙酯、硼酸三異丙酯、硼酸三-三級丁酯或三丁基硼烷。可使用之其他基於硼之還原劑包括硼烷N,N-二乙基苯胺、BH₃-THF或其他硼烷源。可使用其他還原方案，諸如酶促或催化氫化。

【0090】 可使用本文所揭示之方法製備之化合物**5B**及**6B**之實例包括但不限於：

(R)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(羥基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇	
4-[(R)-[4-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯基]-羥基-甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]喹啉-7-醇	

4-[(R)-[4-(1,3-二氧雜環戊-2-基甲氧基)苯基]-羥基-甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]喹啉-7-醇	
4-[(R)-[4-(1,3-二噁烷-2-基甲氧基)苯基]-羥基-甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]喹啉-7-醇	
4-[(R)-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-羥基-甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氫喹啉-7-醇	
4-[(R)-[4-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯基]-羥基-甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氫喹啉-7-醇	
4-[(R)-[4-(1,3-二氧雜環戊-2-基甲氧基)苯基]-羥基-甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氫喹啉-7-醇	
4-[(R)-[4-(1,3-二噁烷-2-基甲氧基)苯基]-羥基-甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氫喹啉-7-醇	

【0091】 以上化合物亦為式B化合物中之潛在雜質，其中R₇為H，

R₁為H，且R₂為CF₃。

【0092】 流程4中之步驟D、E及F可如流程3中所描述完成。較佳地，氧化、脫除保護基、環化及偶合反應維持起始材料之立體化學完整性，亦即幾乎無立體化學純度損失(若存在)。舉例而言，若化合物**6B**為95 ± 5% 單一鏡像異構物(藉由對掌性HPLC或對掌性氣相層析(gas chromatography；GC)所測定)，則所得產物化合物**7B**為95 ± 5%單一鏡像異構物(藉由對掌性HPLC或對掌性GC所測定)。同樣，當化合物**7B**或**8B**為97%單一鏡像異構物時，則化合物**8B**及**8A**亦為97%單一鏡像異構物。

【0093】 可使用本文所揭示之方法製備之式**7B**化合物之實例包括但不限於

(R)-5-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(1,3-二氧雜環戊-2-基甲氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(1,3-二噁烷-2-基甲氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	

【0094】 以上化合物亦為式B化合物中之潛在雜質，其中R₇為H，

R₁為H，且R₂為CF₃。

【0095】 此外，式B化合物(其中R₇及R₁為H，且R₂為CF₃)中之潛在雜質包括以下：

(5R)-5-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-11,12-二氫-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-11,12-二氫-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(1,3-二氧雜環戊-2-基甲氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-11,12-二氫-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(1,3-二噁烷-2-基甲氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-11,12-二氫-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
2-[4-[(5R)-2-羟基-8-(三氟甲基)-11,12-二氫-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-5-基]苯氧基]乙醛	

【0096】 以上二氫喹啉化合物衍生自未氧化為化合物**6B**之化合物**5B**。

【0097】 另外，式B化合物(其中R₇及R₁為H，且R₂為CF₃)中之潛在雜質包括以下：

(R)-2-(4-(2-羟基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛	
2-[4-[2-羟基-8-(三氟甲基)-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-5-基]苯氧基]乙酸	
(5R)-5-[4-[2-[[2-(氯甲基)-3-氟-丙基]胺基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-[2-[[2-(氯甲基)-3-氟-丙基]胺基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-11,12-二氢-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
(5R)-5-[4-(2-羟基乙氧基)环己-2,4-二烯-1-基]-8-(三氟甲基)-11,12-二氢-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇	
[4-(1,3-二氧杂环戊-2-基甲氧基)苯基]-[3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-羟基-4-喹啉基]甲酮	

[4-(2,2-二(甲氧基乙氧基)苯基)(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-7-羟基-4-唑啶基)甲酮]	
[4-(1,3-二噁烷-2-基甲氧基)苯基)(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-7-羟基-4-唑啶基)甲酮]	
[(4-(2,2-二(乙氧基乙氧基)苯基)(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-7-羟基-4-唑啶基)甲酮]	
[(5R)-5-[4-(2-[3-(氟甲基)呋喃-1-基]乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-11,12-二氟-5H-苯并嘧喃并[4,3-c]唑啶-2-醇]	

〔0098〕 流程5說明用於製備化合物4之替代方法。在流程5中，化合物1與 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}_5)_2$ 合成子反應，形成化合物15，其接著進行鈴木偶合，形成化合物4。

流程5



〔0099〕 在流程5中，步驟A可如流程3之步驟B中所描述進行，且

第 42 頁(發明說明書)

流程5 步驟B可如流程3之步驟A中所描述進行。此類重排序可能需要較少催化劑及硼酸，此可產生更經濟的方法。重排序反應可提供類似品質及產率。

[0100] 用於製備化合物3之替代方法在流程6中說明。

流程6



[0101] 在流程6中， R_7 為保護基，或其為H。步驟A為去羧基碘化，其係藉由在加熱至約50°C之情況下，使7-甲氧基-4-經基喹啉(化合物15)在ACN中與 I_2 及 K_3PO_4 反應進行。接著使所得產物3-碘-7-甲氧基喹啉-4-醇(化合物11)與化合物2在步驟B中交叉偶合。此交叉偶合步驟可如流程3之步驟A中所描述進行。儘管可使用各種條件(參見流程3之步驟A)，但合適的條件集合涉及使用PEPPSI™-HPr或(Amphos) $_2PdCl_2$ 作為催化劑， K_2CO_3 作為鹼，以及三級戊醇/ACN/水或二噁烷/水作為溶劑。

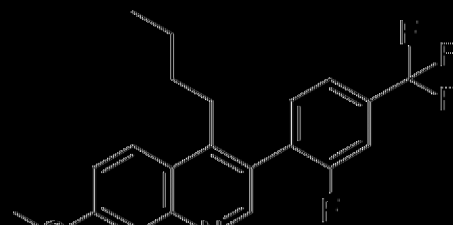
[0102] 步驟C中之溴化可如流程1之步驟B中所描述進行。以上化合物17顯示為溴化物。儘管流程6中未顯示，但可使用此項技術中已知之氯化或碘化方法用氯化物或碘化物置換溴化物。儘管溴化步驟中可使用三溴化磷或氧溴化磷，但在一個實施例中，氧溴化磷為較佳的。在一替代實施例中，步驟C中之溴化可在步驟B中之交叉偶合之前完成。在步驟D中，

格林納加成可如流程1步驟C中所描述完成。

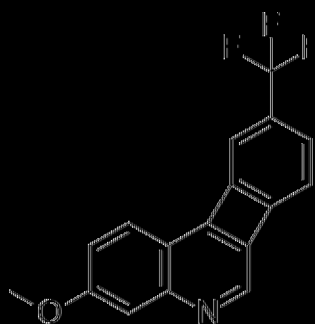
[0103] 或者，化合物17可用強鹼處理，藉此產生陰離子，其可與醛13a反應，得到化合物18。強鹼之實例包括 t -BuLi及 n -BuLi。當 n -BuLi用作強鹼時，可形成4-丁基-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲氧基-喹啉及3-甲氧基-9-(三氟甲基)苯并[3,4]環丁[1,2-c]喹啉作為雜質(參見下表中之結構)。

[0104] 化合物18之苯甲醇之氧化(步驟E)可如流程1之步驟D中所描述完成。化合物3之羰基之脫除保護基可在合成中之任何步驟處用合適的試劑進行，舉例而言，當PG為甲基時，合適的試劑為 BBr_3 。

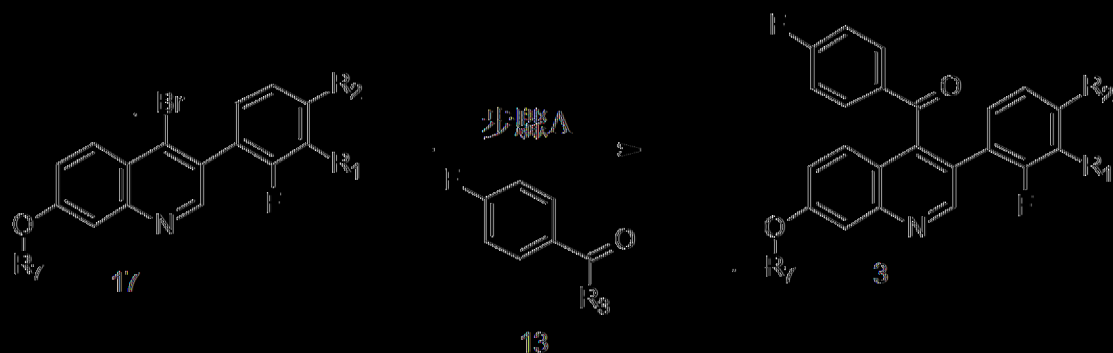
4-丁基-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲氧基-喹啉



3-甲氧基-9-(三氟甲基)苯并[3,4]環丁[1,2-c]喹啉



流程7

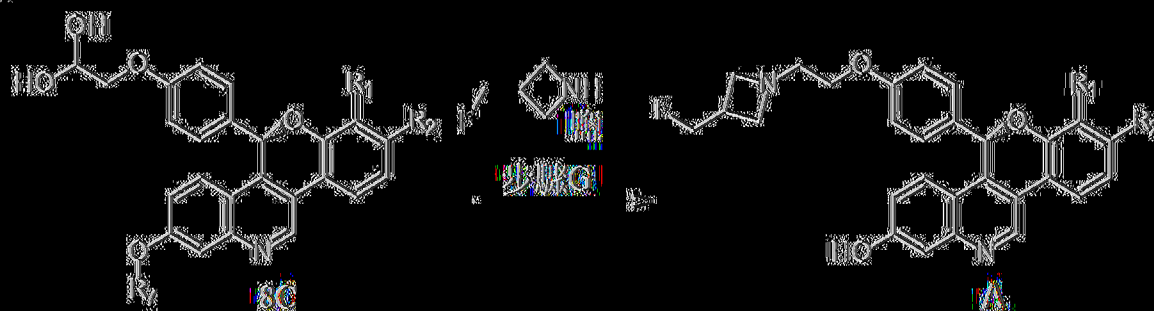


[0105] 流程7說明製備化合物3之替代方法。在流程7中，化合物17與化合物13反應，其中 R_3 為Cl或 $\text{N}(\text{OMe})\text{R}_4$ ，其中 R_4 為 C_1 - C_4 烷基，且

第44頁(發明說明書)

R_7 為保護基或H。此反應在無醇中間性之情況下得到酮3。

流程8



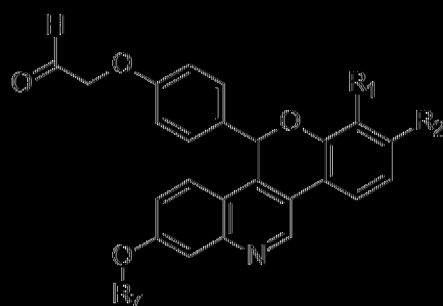
[0106] 流程8說明製備化合物A之替代方法。在流程8步驟G中， R_7 為保護基，或其為H。在步驟G中，醛水合物可如流程3步驟E中所概述以類似方式與胺反應，得到化合物A。

[0107] 在另一實施例中，式A、式B或式C之化合物之純度為至少98.1%範圍、98.2%範圍、98.3%範圍、98.4%範圍、98.5%範圍、98.6%範圍、98.7%範圍、98.8%範圍、98.9%範圍、99.0%範圍、99.1%範圍、99.2%範圍、99.3%範圍、99.4%範圍、99.5%範圍或99.6%範圍。

[0108] 在另一實施例中，本文揭示式A化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R_1 為H， R_2 為 $-CH_3$ ，且 R_7 為H，其可藉由使結構8之化合物：



8



或其鹽及還原劑反應獲得，其中式A、B及C之化合物具有至少約92%之鏡像異構物過量。合適的還原劑在本申請案中別處揭示。

〔0113〕 在一實施例中，本文揭示式A化合物



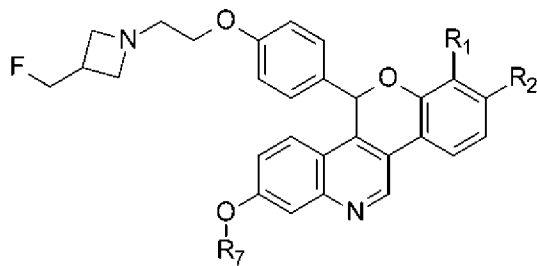
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、H、-CF₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG，其含有C₃-C₇醇。使用本文所揭示之方法製備式A化合物。使用氣相層析測定C₃-C₇醇之存在及量。

〔0114〕 在一些實施例中，C₃-C₇醇為C₃-C₄醇或C₃-C₅醇或C₃-C₆醇；或C₄-C₅醇、或C₄-C₆醇、或C₄-C₇醇；或C₅-C₆醇、或C₅-C₇醇、或C₆-C₇醇。在一額外實施例中，C₃-C₇醇為C₃醇，或其為C₄醇，或其為C₅醇，或其為C₆醇，或其為C₇醇。C₃醇為異丙醇；C₄醇為三級丁醇，且C₅醇為三級戊醇。在一個實施例中，C₃-C₇醇包含異丙醇、三級丁醇及/或三級戊醇。在一實施例中，式A化合物含有異丙醇。在一實施例中，式A化合物含有三級丁醇。在一實施例中，式A化合物含有三級戊醇。

〔0115〕 當式A、B及C之化合物含有C₃-C₇醇時，C₃-C₇醇之存在量不超過1重量%、或小於或不超過0.9重量%、或不超過0.8重量%、或小於或不超過0.7重量%、或不超過0.6重量%、或小於或不超過0.5重量%、或不超過0.4重量%、或小於或不超過0.3重量%、或不超過0.2重量%、或小

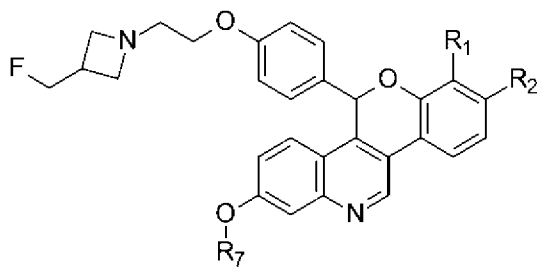
或其鹽及還原劑反應獲得，其中式A化合物含有(5R)-5-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇。當存在時，(5R)-5-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇以約0.5%或約0.4%或約0.3%或更低之含量存在，藉由HPLC所量測。

【0118】 本文揭示一種式A化合物

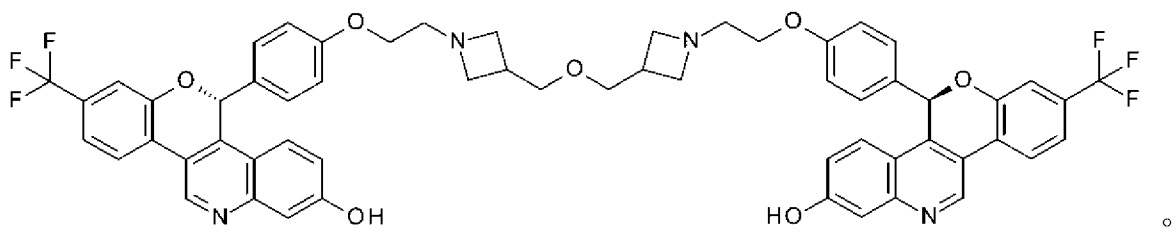


或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁為H，R₂為-CF₃，且R₇為H，其含有(5R)-5-[4-[2-[3-(氯甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇。式A化合物可使用本文所揭示之方法製備。當存在時，(5R)-5-[4-[2-[3-(氯甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇以0.05%至0.5%之含量存在，使用HPLC所測定。

【0119】 本文揭示一種式A化合物

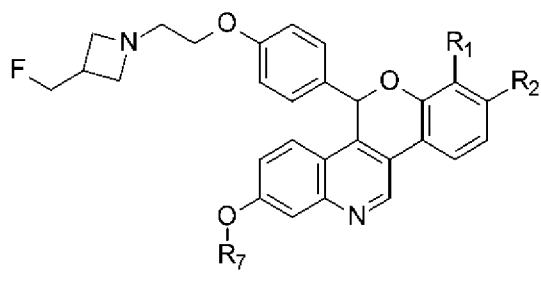


或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁為H，R₂為-CF₃，且R₇為H，其可藉由使結構8之化合物：

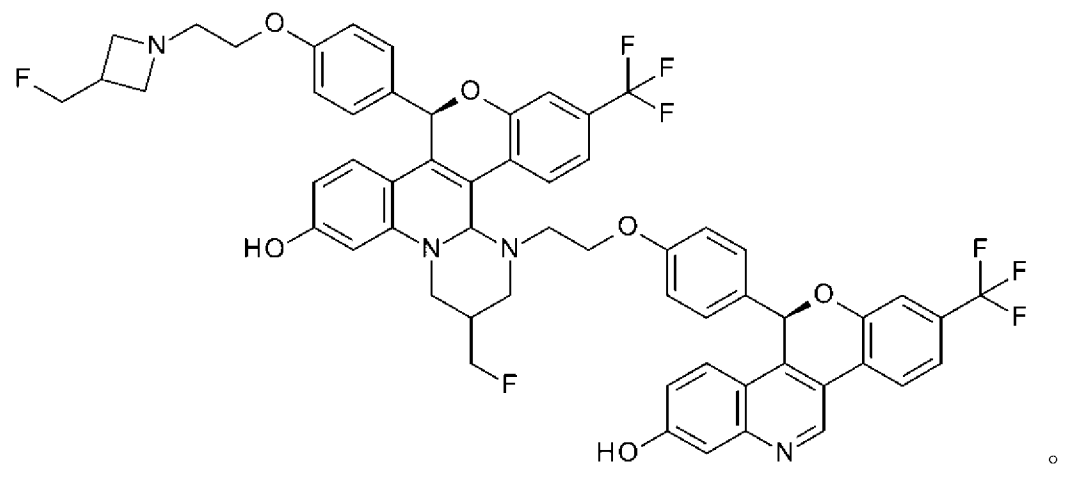


【0123】 式A化合物可使用本文所揭示之方法製備。當存在時，二聚體以約0.01%至約0.5%之含量存在，使用HPLC所測定。二聚體可在式A化合物之噴射研磨期間形成，亦即二聚體在分離式A化合物之後形成。

【0124】 本文亦揭示一種式A化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁為H，R₂為-CF₃，且R₇為H，其含有二聚體2：

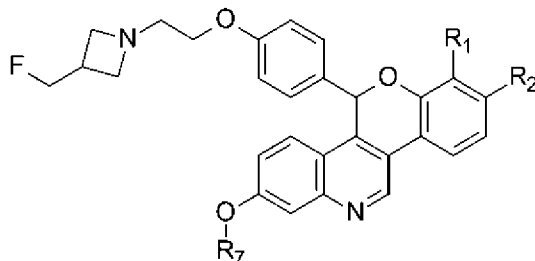


【0125】 式A化合物可使用本文所揭示之方法製備。當存在時，二聚體2以約0.01%至約0.5%之含量存在，使用HPLC所測定。二聚體2可在式A化合物之噴射研磨期間形成，亦即二聚體在分離式A化合物之後形成。

【0126】 在一些實施例中，式A化合物可含有二聚體、二聚體2或其

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R_1 為H且 R_2 為 $-CF_3$ ，且 R_7 為H，其含有小於約0.5%之量的3-甲氧基-9-(三氟甲基)苯并[3,4]環丁[1,2-c]喹啉，使用HPLC所測定。

【0131】 本文揭示一種式A化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R_1 為H且 R_2 為 $-CF_3$ ，且 R_7 為H，其含有小於約0.5%之量的4-丁基-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲氧基-喹啉，使用HPLC所測定。

【0132】 本文所揭示之所有方法製備鏡像異構性增濃之式A化合物。較佳地，當製備鏡像異構性增濃之式A化合物，得到式B及式C之化合物時，式B及式C之化合物具有至少約90%之鏡像異構物過量。鏡像異構物過量可使用對掌性層析(諸如對掌性HPLC)或此項技術中已知之其他方法測定。更佳地，該化合物具有至少約91%或至少約92%或至少約93%或至少約94%或至少約95%或至少約96%或至少約97%或至少約97.5%或至少約98%或至少約98.5%或至少約99%或至少約99.1%之鏡像異構物過量。

【0133】 在一實施例中，在先前所揭示之任一式A化合物中， R_7 為H。

【0134】 在另一實施例中，先前所揭示之所有式A化合物均具有R-鏡像異構形式。

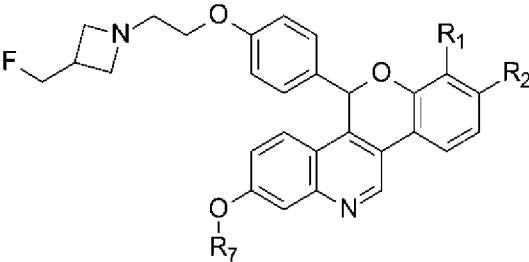
【0135】 在又另一實施例中，在先前所揭示之任一式A化合物中，

R¹為H。

【0136】 在再又另一實施例中，在先前所揭示之任一式A化合物中，R²為CF₃。

【0137】 在一實施例中，在先前所揭示之任一式A化合物中，R₇為PG。在一些情況下，PG為甲基。

【0138】 在一實施例中，在先前所揭示之任一式A化合物中，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁或R₂二者中之一者獨立地為Cl、F、-CF₃或-CH₃，且另一者為H；及R₇為H或PG，其含有小於0.15%範圍之一或多種基於二氫喹啉或喹啉之雜質。基於二氫喹啉或喹啉之雜質為含有用於製備式A化合物之二氫喹啉及/或喹啉環系統之化合物。在使用本文所揭示之方法合成式A化合物期間用於製備/製造之中間物為基於二氫喹啉及喹啉之雜質的實例，其為衍生自中間物之雜質。在一些實施例中，二氫喹啉或喹啉雜質之總存在量小於1.0%範圍、或小於0.9%範圍、小於0.8%範圍、或小於0.7%範圍、1.0%範圍、或小於0.9%範圍、小於0.8%範圍、或小於0.7%範圍、小於0.6%範圍、或小於0.5%範圍、小於0.4%範圍、或小於0.3%範圍、或小於0.2%範圍或小於0.15%範圍或小於0.1%範圍。

【0139】 在一實施例中，化合物4中酮基之對掌性還原係使用CBS方案進行，其包含使用二苯基-[(2R)-吡咯啉-2-基]甲醇、硼酸三甲酯及硼烷N,N-二乙基苯胺。在另一實施例中，對掌性還原係在包含THF及2-MeTHF中之至少一者之溶劑中進行。較佳地，所得對掌性醇為至少95%

ee，使用對掌性層析所量測。

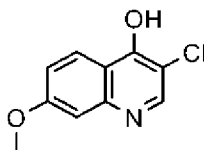
【0140】 本文亦揭示製備吡啶硼烷之方法，該方法包含：使吡啶鎊鹽及硼氫化鈉在溶劑中反應。儘管可使用各種吡啶鎊鹽，但在一個實施例中，對甲苯磺酸吡啶鎊為較佳的。可用於製備吡啶硼烷中之溶劑包括非質子性溶劑。非質子性溶劑之實例包括但不限於醚。較佳的醚包括四氫呋喃及2-甲基四氫呋喃。吡啶硼烷之形成通常係在約15-30°C或19-25°C之溫度下進行。在一實施例中，在室溫(其為約19至約21°C)下進行該反應。反應時間可變化，但通常為約1至約24小時。在一些實施例中，反應時間為約2至約12小時。一旦完成，反應物可經由過濾劑(諸如矽藻土)過濾。產物可未經純化即使用，或其可使用此項技術中已知之方法純化。

【0141】 以下製劑及實例進一步說明本發明。參考標準物及¹H NMR可用於測定純度。1,3,5-三甲氧基苯可用作¹H NMR參考內部標準物。

【0142】

製劑1

3-氯-7-甲氧基喹啉-4-醇



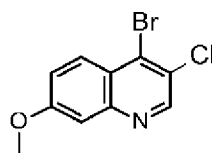
流程1，步驟A：添加DMF (1240 L，8.0 L/kg)及7-甲氧基喹啉-4-醇 (155.04 kg，885.03 mol)在一起。在27.5°C下攪拌30 min。將溫度調整至30°C。逐份添加NCS (118.18 kg，885.03 mol)，將反應溫度維持在45°C下。將溫度調整至40°C。攪拌24 h。冷卻至15°C。添加水(4651 L，30 L/kg)。在25°C下混合1 h，接著過濾及用水(775 L，5 L/kg)洗滌產物。在

65℃下減壓乾燥，得到呈淡棕色固體狀之標題化合物(153.34 kg，82.6%產率)。

【0143】

製劑2

4-溴-3-氯-7-甲氧基喹啉



流程1，步驟B：將3-氯-7-甲氧基喹啉-4-醇(154.32 kg，736.2 mol)及甲苯(1543 L，10 L/kg)合併。在27.5℃下攪拌30 min。添加P(O)Br₃ (253.3 kg，883.39 mol)，將溫度維持在40℃下。加熱至100℃持續3 h。冷卻至5℃，接著添加NaOH (104.94 kg，2623.6 mol)於水(1312 L，8.5 L/kg)中之溶液。減壓濃縮至8.5 L/kg，同時將溫度保持低於70℃。添加水(308.6 L，2.0 L/kg)。在低於70℃減壓濃縮至8.5 L/kg。添加水(308.6 L，2.0 L/kg)。在低於70℃減壓濃縮至8.5 L/kg。冷卻至27.5℃。添加水(1543 L，10 L/kg)。冷卻至5℃。過濾且用水(308.6 L，2.0 L/kg)洗滌產物。添加NaOH (15.43 kg，385.8 mol)於水(771.6 L，5.0 L/kg)中之溶液，且在30℃下攪拌5 min。過濾且用水(463.0 L，3.0 L/kg)洗滌固體。在65℃下減壓乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(174.20 kg，86.8%產率)。

【0144】

替代性製劑2

4-溴-3-氯-7-甲氧基喹啉

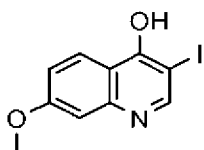
流程1，步驟B：添加3-氯-7-甲氧基喹啉-4-醇(25.0 g，119 mmol)及DMF (225 mL，9 mL/g)在一起。冷卻至0℃。添加PBr₃，將溫度維持在低

於10°C。加熱至47.5°C。攪拌3 h。冷卻至25°C。添加20 w/w% Na₂CO₃溶液(250 mL)。過濾且用水(125 mL)洗滌固體。減壓乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(29.0 g，89%產率)。

【0145】

製劑3

3-碘-7-甲氧基喹啉-4-醇

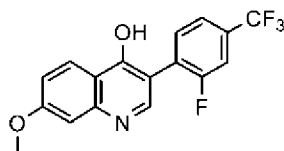


流程6，步驟A：添加4-羥基-7-甲氧基喹啉-3-甲酸(10.00 g，43.34 mmol)、K₃PO₄ (11.3 g，52.2 mmol)及ACN (100 mL)在一起。添加碘(22.0 g，86.7 mmol)，且加熱至50°C持續16 h。過濾產物，用ACN洗滌且在40°C下減壓乾燥，得到標題化合物(9.70 g，72.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 8.48 - 8.35 (m, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 172.97, 162.36, 144.76, 141.78, 127.89, 117.41, 114.75, 99.55, 81.11, 55.98。

【0146】

製劑4

3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-7-甲氧基喹啉-4-醇



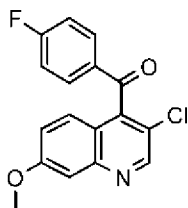
流程6，步驟B：添加3-碘-7-甲氧基-喹啉-4-醇(5.00 g，16.6 mmol)、2-氟-4-(三氟甲基)苯基硼酸(7.27 g，33.2 mmol)、[1,3-雙(2,6-二

異丙基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)二氯化鈣(II)(0.289 g, 0.416 mmol)、碳酸鉀(4.87 g, 34.9 mmol)。用氮氣脫氣，接著添加三級戊醇(50 mL)及水(10 mL)。加熱至70°C持續3 h，接著添加額外2-氟-4-(三氟甲基)苯基硼酸(1.82 g, 8.32 mmol)、[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)二氯化鈣(II)(0.058 g, 0.083 mmol)，且攪拌1 h。冷卻至22°C，接著過濾且用1:5水:三級戊醇，接著水洗滌。在45°C下減壓乾燥，得到標題化合物(4.26 g, 66.2%產率)。

【0147】

製劑5

(3-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮



流程1，步驟D：在-25°C下向4-溴-3-氯-7-甲氧基喹啉(100 g, 367 mmol)於THF (1.5 L)中之攪拌溶液中緩慢添加含2.0 M異丙基氯化鎂之THF (239 mL, 477 mmol)，將溫度維持在低於-20°C。在-25°C下攪拌1 h。緩慢添加4-氟苯甲醛(54.65 g, 440 mmol)，將溫度維持在低於-5°C。在-10°C下攪拌2 h。添加水(500 mL)及EtOAc (500 mL)。在27.5°C下攪拌30 min。添加1 M HCl水溶液(500 mL)。在27.5°C下攪拌30 min。分離有機層，且用5% NaCl水溶液(500 mL)及5% NaHCO₃水溶液(500 mL)洗滌。在低於50°C減壓蒸餾直至殘留4.5 mL/g。添加EtOAc (500 mL)且在低於50°C減壓蒸餾直至殘留5.5 mL/g。添加EtOAc (1200 mL)。在27.5°C下30 min之後，添加水(500 mL)及KBr (8.73 g, 0.073 mol)，隨後添加TEMPO (2.81 g, 0.18 mol)。在27.5°C下30 min之後，冷卻至-2.5°C，且添加次氯

酸鈉水溶液，該次氯酸鈉水溶液藉由將次氯酸鈉(500 mL，74.44 mmol)與NaHCO₃溶液(25.0 g於500 mL水中)混合製備。在-2.5℃下攪拌混合物1 h，將溶液溫熱至27.5℃，分離有機層且用EtOAc (500 mL)萃取水層。用水(2×500 mL)洗滌經合併之有機物，用活化中性炭(PF-33N級，5 g，0.05 w/w)處理且經由Hyflo床過濾。在低於50℃減壓蒸餾直至殘留4.5 mL/g。藉由添加EtOH (500 mL)將溶劑交換為EtOH，且蒸餾直至殘留4.5 mL/g (重複共蒸餾/濃縮1×)。加熱至75℃且攪拌30 min。緩慢冷卻至12.5℃。攪拌30 min，過濾且用EtOH (100 mL)洗滌固體。在42.5℃下減壓乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(78 g，67.8%產率)。

【0148】

替代性製劑5

(3-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮

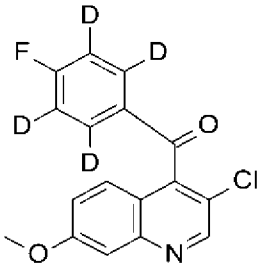
流程2步驟C：在-25℃下，向4-溴-3-氯-7-甲氧基喹啉(50 g，0.183 mol)於THF (750 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含2.0 M異丙基氯化鎂之THF (119 mL，0.238 mol)，將溫度維持在低於-15℃。在-22.5℃下攪拌2 h。添加雙[2-(N,N-二甲基胺基)乙基]醚(35.28 g，0.220 mol)且攪拌30 min。緩慢添加4-氟苯甲醯氯(34.8 g，0.220 mol)，將溫度維持在低於-5℃。在-7.5℃下攪拌1 h。經由矽藻土過濾且用EtOAc (250 mL)洗滌。用1 M HCl水溶液(250 mL)，隨後5% NaCl水溶液(250 mL)洗滌經合併之濾液。用活化中性炭(PF-33N級，5 g，0.05 w/w)處理且經由矽藻土過濾。在低於50℃減壓蒸餾直至殘留4.5 mL/g。藉由添加EtOH (500 mL)將溶劑交換為EtOH，且蒸餾直至殘留4.5 mL/g (重複共蒸餾/濃縮1×)。加熱至75℃且攪拌30 min。緩慢冷卻至12.5℃且攪拌30 min，過濾，且用EtOH

(100 mL)洗滌固體。在42.5℃下減壓乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(38 g，66%產率)。

【0149】

製劑6

(3-氯-7-甲氧基-4-喹啉基)-(2,3,5,6-四氘-4-氟-苯基)甲酮

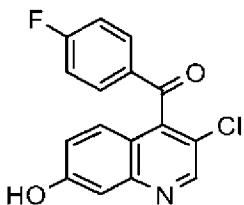


在-40℃下向4-溴-3-氯-7-甲氧基-喹啉(0.74 g，2.7 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中添加含2 M異丙基氯化鎂之THF (2.8 mL，5.6 mmol)，且攪拌1 h。添加2,3,5,6-四氘-4-氟-苯甲醯氯(0.97 g，5.97 mmol)於THF (1.5 mL)中之溶液，且在-40℃下攪拌混合物30 min，且接著升溫至室溫持續30 min。向反應物中添加水與飽和NH₄Cl之2:1混合物(3 mL)。用水(40 mL)稀釋混合物，且用DCM (3×20 mL)萃取。合併有機層，且用飽和鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液濃縮至矽膠(8 g)上，且藉由用10至30% EtOAc於己烷中之梯度溶離的矽膠層析純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.48 g，55%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)。

【0150】

製劑7

(3-氯-7-羟基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮



使甲基醚裂解：在15℃下向(3-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮(47.0 g，0.15 mol)於DCM (494 mL)中之攪拌溶液中添加含1 M BBr₃之DCM (112.0 g，0.45 mol)，將溫度維持在低於30℃。升溫至35℃且攪拌50-68 h。用水(47 mL)淬滅反應物，且使用2 M NaOH (aq)將pH調整至11-12。分離各層，且使用2 M HCl (aq)將水層之pH調整至7-8以用於產物沈澱。過濾固體且用水及DCM洗滌，接著減壓乾燥，得到標題化合物(39.4 g，85.4%產率)。

【0151】

替代性製劑7

(3-氯-7-羥基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮

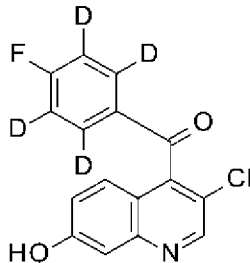
使甲基醚裂解：添加(3-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮(80 g，0.25 mol)、HBr 48% (800 mL)及乙酸(400 mL)。在30℃下攪拌30 min。加熱至110℃持續48 h。冷卻至90℃，且在低於100℃減壓蒸餾直至殘留7.5 mL/g。冷卻至5℃，且添加水(800 mL)，將溫度維持在低於25℃。在5℃下攪拌2 h，接著過濾且用水(80 mL)洗滌。在25℃下用NaHCO₃ (aq) (24 g，0.30 w/w於1200 mL中，15 mL/g水)處理固體30 min。過濾且用水(160 mL)洗滌固體。在60℃下減壓乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(72 g，94.2%產率，98.92%純度，藉由以下分析條件所測定：Shimadzu LC-20A HPLC系統，Agilent Bonus RP管柱(75 mm*4.6 mm，3.5 mm)，管柱溫度30℃，用75% A (0.05% TFA於水中)/25% B (0.05% TFA於AcCN中)至40% A/60% B之梯度溶離20 min，

接著5% A/95% B 2 min，流速為1.5 mL/min，UV 245 nm)。

【0152】

製劑8

(3-氯-7-羥基-4-喹啉基)-(2,3,5,6-四氘-4-氟-苯基)甲酮

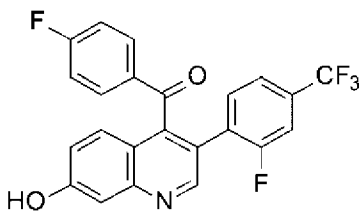


向(3-氯-7-甲氧基-4-喹啉基)-(2,3,5,6-四氘-4-氟-苯基)甲酮(0.96 g，3.0 mmol)於DCM (24 mL)中之溶液中添加含1 M三溴化硼之DCM (10 mL，10 mmol，3.3當量)，且在35℃下加熱24 h。添加第二等分試樣之含1 M三溴化硼之DCM (10 mL，10 mmol)，且在35℃下加熱兩天。冷卻至室溫，倒入飽和碳酸氫鈉(60 mL)中且用DCM (2×60 mL)萃取。使經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮至矽膠上。藉由用0至8% MeOH於DCM中之梯度溶離之矽膠層析純化，得到呈茶色固體狀之標題化合物(0.84 g，92%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H)。

【0153】

製劑9

(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-7-羥基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮

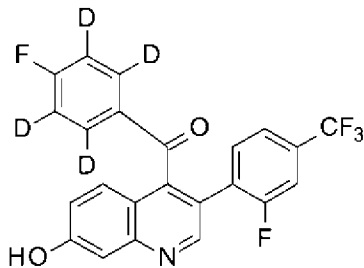


流程3，步驟A：在氮氣氛圍下，將(3-氯-7-羥基-4-喹啉基)-(4-氟苯基)甲酮(500.0 g，1.66 mol)、2-氟4-(三氟甲基)苯基硼酸(447.9 g，2.15 mol)、NaHCO₃ (210.0 g，2.49 mol)、THF (3 L)及水(750 mL)合併。混合物用氮氣脫氣，且添加Pd-XPhos-G2 (13.0 g，16.6 mmol)，隨後在65℃下加熱反應混合物18.0 h。將混合物冷卻至20-30℃，經由矽藻土(~50 g)過濾，且用EtOAc (1.5 L)沖洗濾餅。分離經合併之有機層且濃縮，同時添加EtOAc (3×1.5 L)，得到EtOAc溶液(2.5 L)；用7% NaHCO₃水溶液(2 L)及25% NaCl水溶液(2 L)洗滌。在55℃下，有機層用矽硫醇(50 g)處理2 h。經由矽藻土(~50 g)過濾混合物，用EtOAc (1.5 L)洗滌，濃縮至1.5 L，冷卻至25℃，且歷經2 h添加正庚烷(7.5 L)。將所得混合物冷卻至5℃，攪拌1 h，過濾，用正庚烷(1.5 L)洗滌，且在45℃下乾燥18.0 h，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(660.0 g，88.0%產率，94.9%純度，藉由替代性製劑7中描述之分析所測定)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 3H), 7.59 - 7.44 (m, 4H), 7.29 - 7.20 (m, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, d₆-DMSO) δ 193.97, 165.61 (d, J = 255.4 Hz), 159.66, 159.01 (d, J = 247.8 Hz), 150.91, 149.34, 143.11, 133.40 (d, J = 2.8 Hz), 132.78 (d, J = 2.6 Hz), 132.33 (d, J = 9.9 Hz), 130.91 (qd, J = 33.1, 8.1 Hz), 128.39 (d, J = 16.0 Hz), 126.62, 123.08 (qd, J = 272.1, 2.4 Hz), 121.97, 121.35 (m), 121.10 (d, J = 2.9 Hz), 117.63, 116.27 (d, J = 22.3 Hz), 113.22 (dq, J = 25.8, 3.8 Hz), 110.70。

【0154】

製劑10

[3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-羥基-4-喹啉基]-(2,3,5,6-四氘-4-氟-苯基)甲酮

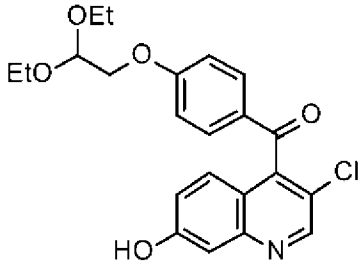


真空脫氣，且用氮氣(3×)回填(3-氯-7-羥基-4-喹啉基)-(2,3,5,6-四氘-4-氟-苯基)甲酮(0.83 g, 2.6 mmol)、[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(0.82 g, 3.9 mmol)、XPhos Pd G2 (82 mg, 4 mol%)、碳酸鉀(1.08 g, 7.8 mmol)、水(5 mL)及三級戊醇(15 mL)之溶液。在80℃下加熱1 h，冷卻至室溫，用水(40 mL)稀釋且用EtOAc (2×40 mL)萃取。合併有機層且用飽和鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。將殘餘物溶解於DCM中且濃縮於矽膠上。在用20至25% EtOAc於己烷中之梯度溶離之矽膠層析上純化，得到呈固體狀之標題化合物(0.96 g, 85%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.59 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 10.0, 1.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61.30 (s), -103.61 (s), -111.80 (m)。

【0155】

製劑11

(3-氯-7-羥基喹啉-4-基)(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)甲酮



流程5，步驟A：在氮氣氛圍下，在5℃下歷經40 min向2,2-二乙氧基

乙醇(11.56 g, 86.2 mmol)及THF (60 mL)之溶液中添加含20%三級丁醇鉀之THF溶液(92.98 g, 165.7 mmol), 且攪拌0.5 h。向另一反應器中添加(3-氯-7-羥基-4-喹啉基)-(4-氟苯基)甲酮(20 g, 66.3 mmol)及THF (160 mL), 且在5°C下將所得溶液添加至三級丁醇鉀/2,2-二乙氧基乙醇/THF混合物中。在16.0 h之後, 將20%檸檬酸水溶液(60 mL)及20% NaCl水溶液(60 mL)添加至反應物中, 分離有機相且在25°C下經由活性炭(1.5 g)循環0.5 h。濃縮有機相, 同時添加MTBE (3×100 mL), 得到MTBE (160 mL)溶液, 且用20% NaCl水溶液(60 mL)洗滌。濃縮所得有機層至60mL, 加熱至40°C, 且歷經1 h添加正庚烷(80 mL)。在40°C下攪拌所得漿液1 h, 歷經2 h冷卻至5°C, 且再攪拌16.0 h。過濾固體, 用正庚烷(40 mL)洗滌, 且在45°C下乾燥, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物(21.0 g, 76.2%產率)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 10.55 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64 (dq, J = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 3.53 (dq, J = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 6H)

【0156】

替代性製劑11

(3-氯-7-羥基喹啉-4-基)(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)甲酮

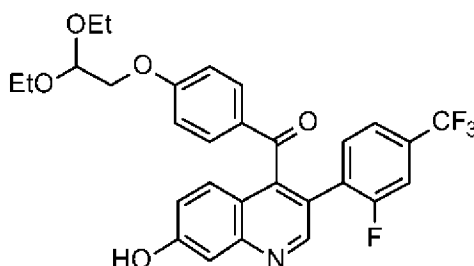
流程5, 步驟A: 向反應器中添加(3-氯-7-羥基喹啉-4-基)(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)甲酮(992.7 g, 2.39 mol)、(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(650 g, 3.10 mol)、NaHCO₃ (304 g, 3.58 mol)、THF (6.0 L)、水(1.5 L)。溶液用氮氣脫氣。添加PdXPHos G2 (14.40 g, 17.9 mmol)。在

65°C 下攪拌 16 h。冷卻至 30°C 且添加水(1.0 L)。經由矽藻土過濾且用 THF(3.0 L)洗滌。添加水(2.0 L)及庚烷(2.0 L)。分離有機層，用 CUNO (活性碳過濾介質)處理，且用庚烷結晶，得到標題產物(1177 g，89.54% 產率，98.54% 純度，使用以下 HPLC 條件所測定：Shimadzu LC-20A HPLC 系統，Agilent Bonus RP 管柱(75 mm*4.6 mm；3.5 mm)，管柱溫度 30°C，用 75% A (0.05% TFA 於水中)/25% B (0.05% TFA 於 AcCN 中)至 40% A/60% B 之梯度溶離 20 min，且接著至 5% A/95% B 2 min，流速為 1.5 mL/min，UV 245 nm)。

【0157】

製劑 12

(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-7-羥基喹啉-4-基)甲酮



流程 3，步驟 B：在氮氣氛圍下，在 5°C 下歷經 1.0 h 向 2,2-二乙氧基乙醇(20.3 g，0.15 mol)於 THF (150 mL) 中的溶液中添加含 1 M 三級丁醇鉀之 THF (291 mL，0.29 mol)。在單獨反應器中，將 (3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-7-羥基喹啉-4-基)(4-氟苯基)甲酮(50.0 g，0.12 mol) 溶解於 THF (200 mL) 中，且歷經 40 min 在 5°C 下將所得溶液添加至三級丁醇鉀/2,2-二乙氧基乙醇/THF 混合物中。在 16.0 h 之後，將 20% 檸檬酸(150 mL) 添加至反應混合物中，且用 25% NaCl 水溶液(150 mL) 洗滌有機相。在 25°C 下經由活性炭(1.5 g) 循環有機層 2.0 h，且接著濃縮以移除 THF，同時添加

MTBE (2×250 mL)，得到最終體積為400 mL之MTBE溶液。MTBE溶液用20%鹽水(150 mL)洗滌，濃縮至150 mL最終體積，加熱至40℃，且歷經2.0 h添加正庚烷(400 mL)。在40℃下攪拌所得漿液1.0 h，歷經3.0 h冷卻至5℃，且攪拌16.0 h。過濾固體，用正庚烷(100 mL)洗滌，且在55℃下乾燥16.0 h，得到呈黃色固體狀之標題化合物(51.1 g，80.7%產率，94.3%純度，使用以下HPLC條件測定：Shimadzu LC-20A HPLC系統，Agilent Bonus RP管柱(75 mm*4.6 mm；3.5 mm)，管柱溫度30℃，用65% A (0.05% TFA於水中)/35% B (0.05% TFA於AcCN:MeOH=70:30 (v/v)中)至25% A/75%B之梯度溶離20 min，且接著至5% A/95% B 5 min，流速為1.5 mL/min，UV 245 nm。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 4H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 4.77 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64 (dq, J = 9.6, 7.0 Hz, 2H), 3.52 (dq, J = 9.6, 7.0 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, d₆-DMSO) δ 193.48, 163.20, 159.70, 159.04 (d, J = 248.5 Hz), 150.77, 149.02, 144.13, 133.38 (d, J = 3.0 Hz), 131.71, 131.36 - 130.31 (m), 129.18, 128.50 (d, J = 16.0 Hz), 126.78, 123.06 (qd, J = 272.5, 2.3 Hz), 121.43 - 121.14 (m), 121.03, 120.92, 117.90, 114.97, 113.25 (dq, J = 25.4, 3.6 Hz), 110.44, 99.65, 68.31, 62.02, 15.19. HRMS (ESI) m/z : C₂₉H₂₆F₄NO₅ 之 [M+ H]⁺ 計算值 : 544.1681，實驗值 544.1669。

【0158】

替代性製劑12

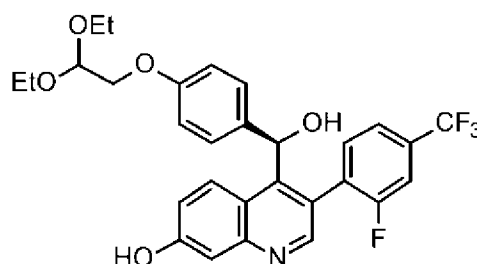
(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-7-羟基喹啉-4-基)甲酮

流程5，步驟B：在氮氣氛圍下，將(3-氯-7-羟基喹啉-4-基)(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)甲酮(10.0 g，24.1 mmol)與[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(6.5 g，31.3 mmol)、NaHCO₃ (3.0 g，36.1 mmol)、THF (60 mL)及水(15 mL)合併。所得混合物用氮氣脫氣，添加PdXPhos-G2 (0.2 g，0.24 mmol)，且加熱至65℃持續16.0 h。將混合物冷卻至25℃，經由矽藻土(10 g)過濾且用EtOAc(30 mL)沖洗。將經合併之有機流濃縮，同時添加EtOAc (3×50 mL)，得到50 mL EtOAc溶液，接著用7% NaHCO₃水溶液(30 mL)及25% NaCl水溶液(40 mL)洗滌。在60℃下，有機層用矽硫醇(1 g，5-10% w/w)處理16.0 h。將混合物冷卻至25℃，經由矽藻土(10 g)過濾且用EtOAc(30 mL)沖洗。將有機流合併且濃縮，同時添加MTBE (2×50 mL)，得到30 mL MTBE溶液。在40℃下歷經0.5 h添加正庚烷(80 mL)，形成漿液，冷卻至5℃且攪拌1.0 h。過濾固體，用正庚烷(20 mL)洗滌，且在50℃下乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(11.0 g，84%產率)。

【0159】

製劑13

(R)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(羟基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇



第 72 頁(發明說明書)

流程4，步驟C：在氮氣氛圍下，將(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-7-羥基喹啉-4-基)甲酮(100.0 g，0.18 mol)、二苯基-[(2R)-吡咯啉-2-基]甲醇(14.0 g，55 mmol)、硼酸三甲酯(6.7 g，64.0 mmol)及THF (1.0 L)合併。在25℃下攪拌所得混合物1.0 h。向混合物中添加10 M $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ 溶液(56.0 g，0.74 mol)，接著升溫至45℃持續2.0 h。在冷卻至25℃之後，歷經0.5 h添加MeOH (100 mL)，接著添加乙醇胺(23.5 g，0.37 mol)，且加熱至70℃持續16.0 h。將混合物濃縮至500mL，添加MTBE (500 mL)，且混合物用25% NaCl水溶液(2×300 mL)洗滌。在40℃下真空濃縮有機層，同時添加THF (3×300 mL)，得到1.0 L THF溶液。將 MnO_2 (32.0 g，0.36 mol)添加至THF溶液，且加熱至60℃持續16.0 h。藉由經由矽藻土(20 g)過濾移出固體，且用THF (500 mL)沖洗濾餅。在25℃下經由活性炭(1.5 g)循環經合併之有機溶液2 h。在50℃下真空濃縮所得溶液，同時添加ACN (3×300 mL)，得到呈ACN溶液之標題化合物(含有96.0 g標題化合物之332.5 g ACN溶液，96%產率，97.3% ee)。對掌性分析條件：Agilent 1260 HPLC系統，Chiralpak IG (250 mm×4.6 mm，5 μm)，管柱溫度45℃，在40℃下用55%水及45% ACN溶離25 min，流速為1.0 mL/min，UV 230 nm， $t_{\text{(R)}}$ 16.2 min。在100℃下收集NMR資料，產生更聚結的滯轉異構物共振： ^1H NMR (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 100 °C) δ 8.63 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 3H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.77 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 2H), 3.83 - 3.45 (m, 4H), 1.32 - 0.83 (m, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 100 °C) δ 159.62 (d, J = 247.3 Hz), 158.41, 157.30,

150.93, 150.62, 146.46, 136.15, 133.78, 130.81 (qd, $J = 33.1, 7.7$ Hz), 130.36 (d, $J = 16.8$ Hz), 128.96, 126.67, 123.58, 123.32 (qd, $J = 272.4, 2.7$ Hz), 121.43 - 120.60 (m), 119.62, 118.80, 114.48, 113.03 (dd, $J = 26.0, 3.9$ Hz), 110.84, 100.24, 70.30, 68.93, 61.93, 15.12. MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 546.2。

【0160】

替代性製劑13

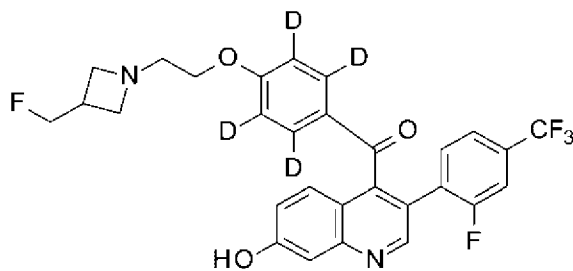
(*R*)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(羥基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇

流程4，步驟C：添加二苯基-[(2*R*)-吡咯啉-2-基]甲醇(47 mg，0.186 mmol)、THF (10 mL)、硼酸三甲酯(1.26 mL，11.1 mmol)。加熱至35℃持續1 h。冷卻至25℃且添加硼烷N,N-二乙基苯胺(2.70 mL，14.7 mmol)。添加[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-[3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-羥基-4-喹啉基]甲酮(2.00 g，3.68 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。加熱至55℃持續80 min。冷卻至0℃，接著添加MeOH (3.00 mL)。加熱至60℃以用於去錯合。獲得98.22% ee之標題化合物。對掌性分析條件：Chiralpak IG (250 mm x 4.6 mm，5 μ m)，管柱溫度45℃，在40℃下用63%至60%水於ACN中之梯度溶離55 min，流速為1.0 mL/min，UV 230 nm， $t_{(R)}$ 37.76 min。

【0161】

製劑14

[3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-羥基-4-喹啉基]-[2,3,5,6-四氫-4-[2-[3-(氟甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]甲酮

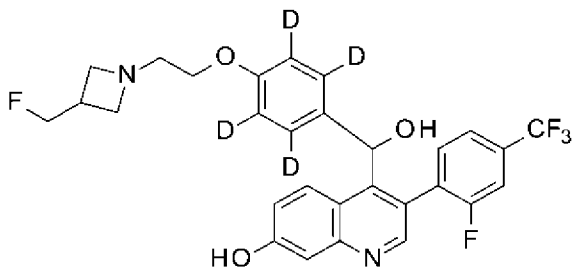


向2-[3-(氟甲基)吡啶-1-基]乙醇.HCl (1.15 g, 6.7 mmol, 3.3當量)於MeOH (10 mL)中之懸浮液中添加TEA (1.8 mL, 12.9 mmol), 且攪拌15 min, 接著用THF (20 mL)稀釋。減壓濃縮混合物。將殘餘物懸浮於THF (20 mL)中, 過濾, 且用THF (5 mL)洗滌固體。減壓濃縮濾液。用THF (25 mL)稀釋殘餘物且經由纖維素針筒過濾器過濾。用三級丁醇鉀(1.55 g, 13.8 mmol)處理濾液且攪拌10 min。添加[3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-羥基-4-喹啉基]-(2,3,5,6-四氘-4-氟-苯基)甲酮(0.88 g, 2.0 mmol)於THF (15 mL)中之溶液, 且在室溫下攪拌混合物隔夜。用DCM (100 mL)稀釋反應物, 且用半飽和氯化銨(50 mL)洗滌。用DCM (2×25 mL)萃取水性洗滌液。用飽和鹽水(25 mL)洗滌經合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且濃縮於矽膠上。在矽膠上純化, 用0至6% MeOH於DCM中之梯度溶離, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.66 g, 60%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 10.1, 1.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.28 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 2.97 (dd, *J* = 7.3, 5.9 Hz, 2H), 2.78 - 2.62 (m, 3H), ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ 17.28 (m), -61.24(s), -111.93 (t, *J* = 8.6 Hz)。

【0162】

製劑15

3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-[羥基-[2,3,5,6-四氘-4-[2-[3-(氟甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]甲基]喹啉-7-醇



向[3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-羥基-4-喹啉基]-[2,3,5,6-四氘-4-[2-[3-(氟甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]甲酮(0.28 g , 0.51 mmol)於THF與2-丙醇之一比一混合物(24 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.20 g , 5.2 mmol)。在24 h (0.20 g , 5.2 mmol)及72 h (0.20 g , 5.2 mmol)之後添加額外硼氫化鈉。在六天之後，用1 M HCl (20 mL)及DCM (50 mL)稀釋反應物，接著攪拌10 min。用飽和碳酸氫鈉(50 mL)稀釋混合物。分離各層且用DCM (2×50 mL)萃取水層。合併有機層且減壓濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (20 mL)中，添加12 M HCl (2 mL)且在60℃下加熱2 h。使混合物冷卻，用飽和碳酸氫鈉(50 mL)將pH調整至鹼性且用DCM (3×50 mL)萃取。使經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮至矽膠上。在矽膠上純化，用3至8% MeOH於DCM中之梯度溶離，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.17 g , 63%)。

【0163】

製劑16

(R)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(羥基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇·HCl

位置可略微變化。舉例而言，峰位置可能由於分析樣本時之溫度變化、樣本移位或是否存在內部標準物而偏移。在本發明之情況下，假定 $\pm 0.2\ 2\theta^\circ$ 之峰位置變化以考慮此等潛在變化而不妨礙明確鑑別指定結晶形式。可基於區分峰之任何獨特組合進行結晶形式之確認。

【0165】 所製備之(R)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(羥基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇·HCl形式樣本之特徵在於如下使用CuK α 輻射的XRPD圖，其具有如表1中所描述之繞射峰(2 θ 值)，且尤其在5.6處具有峰以及選自由11.1、20.2及22.2組成之群的峰中之一或多者。

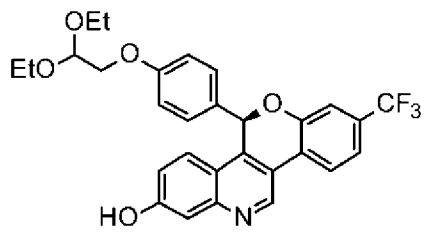
表1.結晶(R)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(羥基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇·HCl形式之XRPD峰

峰	角($^{\circ}2\theta$) $\pm 0.2^{\circ}$	相對強度(最強峰之%)
1	5.6	100.0%
2	11.1	25.6%
3	13.3	9.7%
4	14.2	13.4%
5	20.2	26.3%
6	20.7	24.4%
7	21.3	21.4%
8	22.2	31.5%
9	25.4	23.6%
10	26.7	16.4%

【0166】

製劑17

(R)-5-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇



流程4，步驟D：在氮氣氛圍下，將(R)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)

苯基)(羥基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇(332.5 g總重量= 96.0 g製劑13化合物；94.6% ee；176.0 mmol，約400 mL)與Cs₂CO₃ (230.0 g，706.0 mmol)及ACN (560 mL)之ACN溶液，且所得混合物用氮氣脫氣。在85℃下攪拌反應混合物3 h且冷卻至25℃，經由矽藻土(40 g)過濾，且用ACN (300 mL)沖洗濾餅。合併濾液，沖洗且在20℃下經由活性炭(1.5 g)循環2.0 h。濃縮混合物，且在濃縮期間添加2-MeTHF (3×500 mL)，得到2-MeTHF溶液(800 mL最終體積)。用1 M KHSO₄ (2×500 mL)及10% NaCl水溶液(300 mL)洗滌。濃縮所得有機層至200 mL最終體積，且將所得混合物升溫至40℃。將正庚烷(100 mL)逐滴添加至混合物中且攪拌1 h，接著緩慢添加額外正庚烷(1.4 L)。歷經3 h將所得漿液冷卻至5℃且攪拌18 h。過濾固體且用正庚烷(300 mL)洗滌，隨後在45℃下真空乾燥24.0 h，得到呈黃色固體狀之標題化合物(102.3 g，95.2% ee；86.6%產率，78.3 w/w%純度)。使用以下HPLC條件測定純度：Shimadzu LC-20A HPLC系統，Agilent Bonus RP管柱(75 mm*4.6mm，3.5 mM)，管柱溫度30℃，用65% A (0.05% TFA於H₂O中)/35% B (0.05% TFA於MeOH中)至5% A/95% B之梯度溶離30 min，流速為1.5 mL/min，UV 260 nm。對掌性分析條件：Shimadzu LC-20A HPLC系統，Chiralpak IG (250 mm*4.6 mm，5 μm)，管柱溫度45℃，用55-75% ACN於水中之梯度溶離23 min，流速為1.2 mL/min，UV 268 nm，得到標題化合物，*t*_(R) 15.9 min，¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 3H), 7.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 4.70 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.58 (dq, J = 9.5, 7.0

Hz, 2H), 3.47 (dq, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 2H), 1.05 (td, $J = 7.0, 0.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 161.88, 159.18, 151.76, 144.86, 143.32, 141.77, 130.92 (q, $J = 32.3$ Hz), 129.83, 129.68, 126.75, 125.13 (d, $J = 2.7$ Hz), 123.60, 122.56, 119.34, 118.79, 118.44, 115.21, 107.11, 100.21, 74.12, 68.38, 62.21, 15.63. HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_5$ 之 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 計算值526.1763 ; 實驗值526.1777 。

【0167】

替代性製劑17

(*R*)-5-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-*c*]喹啉-2-醇

將(*R*)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(羥基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇(2 g)及三級戊醇合併。添加三級戊醇鈉(0.85 g)，且將溫度維持在20-30℃下19 h。添加額外三級戊醇鈉(0.2 g)，且在20-30℃下攪拌4 h，得到粗標題化合物。

【0168】

替代性製劑17a

(*R*)-5-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-*c*]喹啉-2-醇

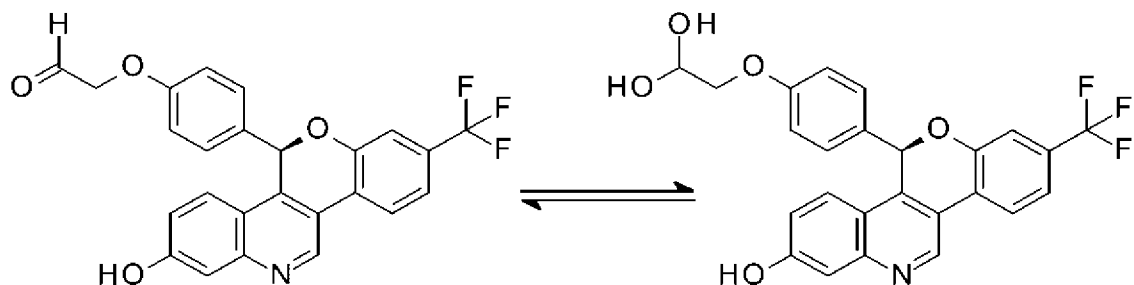
在25℃下，向(*R*)-4-((4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)(羥基)甲基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-醇(18.4 g，34.8 mmol，96.3% ee)及三級戊醇鈉(11.3 g，102.6 mmol)於2-MeTHF (100 mL)中之溶液中鼓泡通入氮氣約30 min至1 h。在25℃下攪拌16 h。用 NaHSO_4 (1 M，60 mL)，隨後7% NaHCO_3 (60 mL)及接著水(60 mL)洗滌。將溶液濃縮至約60 mL，且

藉由添加庚烷使材料結晶。過濾沈澱出之固體，用2-MeTHF/庚烷溶液洗滌，且真空乾燥，得到標題化合物(14.1 g，77%產率，95.6% ee)。標題化合物及起始材料之對掌性分析條件分別來自製劑17及製劑13。

【0169】

製劑18

(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛及(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙烷-1,1-二醇



流程4，步驟E：應注意，醛形式可與水合醛形式處於平衡中，如上所說明。

【0170】在氮氣氛圍下，將(R)-5-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇(248.1 g，80.6%純度=200.0 g；92.4% ee；381.0 mmol；純度分析條件如製劑17中所描述)與ACN (1.0 L)及1 N HCl水溶液(350 mL)合併。在60℃下攪拌所得混合物2 h，冷卻至25℃，且經由活性炭(1.5 g)循環1.0 h。歷經1.0 h添加7% NaHCO₃水溶液(350 mL)以將pH調整至3，同時將溫度維持在20至30℃之間。在35至45℃下真空濃縮所得混合物至1.4 L。歷經3.0 h添加水(2 L)，且在25℃下用7% NaHCO₃ (140 mL)將pH調整至5.9。在25℃下攪拌混合物2 h，且接著在5℃下攪拌48 h。過濾所得固體，用水(400 mL)洗滌，將固體懸浮，且在45℃下添加ACN (600 mL)持續2.0 h，接著在5℃下攪拌

2.0 h。過濾所得固體，用ACN (400 mL)洗滌，且在50℃下真空乾燥16 h，得到呈黃色固體狀之標題化合物(157.8 g；99.6% ee；87.2%純度；80.1%產率)。純度分析條件：Shimadzu LC-20A HPLC系統，Waters Cortecs C18+管柱(100 mm*4.6 mm；2.7 mM)，管柱溫度45℃，用80% A (0.1% TFA於H₂O中)/20% B (0.1% TFA於AcCN中)至30% A/70% B之梯度溶離17 min，接著至5% A/95% B 2 min，流速為1.0 mL/min，UV 270 nm。對掌性分析條件：Agilent 1290 UPLC系統，Chiralpak IG (250 mm*4.6 mm，5 μm)，管柱溫度45℃，用25-55% ACN (0.1% TFA)於水 (0.1% TFA)中之梯度溶離30 min，流速為0.3 mL/min，UV 270 nm，*t*_(R) 24.2 min。醛形式：(~50% mol於d₆-DMSO溶液中)：¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 9.19, 7.00 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.62 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 6.48, 1.81 Hz, 1H), 7.21 (dt, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.9, 7.3 Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, d₆-DMSO) δ 198.76, 159.38, 157.97, 151.41, 149.09, 145.83, 136.80, 130.22, 129.80 (*J* = 31.8 Hz), 129.19, 125.53, 124.24, 123.98, 123.7 (q, *J* = 272.8 Hz), 120.52, 118.73 (m), 117.51, 117.13, 114.71, 114.6 (m), 110.70, 73.61, 72.40. HRMS (ESI) *m/z* : C₂₅H₁₇F₃NO₄之[M+ H]⁺計算值452.1031；實驗值452.1025。

【0171】來自d₆-DMSO之水合醛形式：(~50% mol於d₆-DMSO溶液中)：¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 9.19, 7.00 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.62 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 6.48, 1.81 Hz, 1H), 7.21

(dt, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.9, 7.3$ Hz, 2H), 6.81 (dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 2H), 6.03 (br, 1H), 5.00 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 5.1, 1.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 159.38, 158.85, 151.43, 149.09, 145.83, 136.88, 130.22, 129.80 ($J = 31.8$ Hz), 129.19, 125.53, 124.24, 123.98, 123.7 (q, $J = 272.8$ Hz), 120.52, 118.73 (m), 117.51, 117.13, 114.71, 114.6 (m), 110.70, 87.97, 73.73, 71.58. HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5$ 之 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 計算值469.40932; 實驗值470.1288。

【0172】

替代性製劑18

(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛

將(R)-5-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇(0.99 g, 1.9 mmol)及甲酸(4 mL)合併。在室溫下攪拌隔夜。歷經5 min添加28質量%氫氧化銨(2 mL, 14 mmol)於水(15 mL)中之溶液。過濾溶液，用ACN (2 mL)洗滌，且在40℃真空烘箱中乾燥，得到標題化合物(0.79 g, 92%產率)。

【0173】

替代性製劑18a

(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛

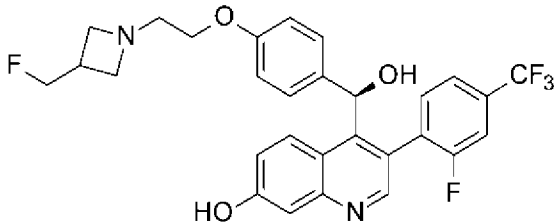
將(R)-5-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇(5 g, 9.5 mmol)、ACN (15 mL)、水(10 mL)及水合TsOH (2.2 g, 11.4 mol)合併。加熱溶液至70℃持續5 h，冷卻至室溫。用

7% NaHCO₃ (aq, 3.4 mL)將pH調整至5.0-5.5，且在約25°C下攪拌30 min，在約10 min內形成沈澱。過濾所得沈澱，用水洗滌且真空乾燥，得到標題化合物(4.29 g, 98.2%純度, 99.7% ee, 87%產率)。此產物之純度分析條件在製劑18中描述。

【0174】

製劑18b

4-[(R)-(4-{2-[3-(氟甲基)吡啶-1-基]乙氧基}苯基)(羥基)甲基]-3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]喹啉-7-醇

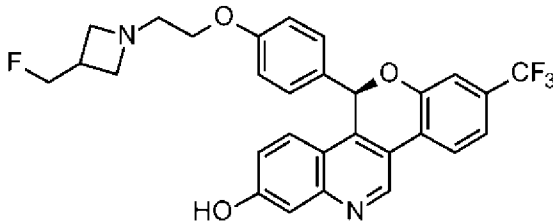


如美國專利第10,654,866號關於外消旋化合物中所描述製備標題化合物，且如異構物1針對所描述純化化合物，得到標題化合物。

【0175】

製劑19

(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇



流程4，步驟F：在氮氣氛圍下，將3-(氟甲基)吡啶甲磺酸鹽(37.6 g, 143.9 mmol)與絕對EtOH (250 mL)及TEA (11.2 g, 110.7 mmol)合併。在室溫下攪拌所得混合物，得到澄清溶液。在單獨反應器中，使(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙

醛(57.5 g, 87%純度, 110.8 mmol; 純度分析條件在製劑18中描述)及絕對EtOH (250 mL)之混合物冷卻至0-10°C, 且添加STAB (47.0 g, 221.5 mmol)。在0-10°C下, 歷經1 h將3-(氟甲基)吡咄混合物、TEA及EtOH溶液添加至(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛混合物中, 且在5-15°C下攪拌混合物1 h。在繼續攪拌下, 將10% NH₄Cl水溶液(250 mL)添加至反應混合物中, 隨後濃縮至約375 mL最終體積。將DCM (500 mL)添加至所得混合物中, 且分離有機相。用10% Na₂CO₃水溶液(250 mL)及10% NaCl水溶液(250 mL)洗滌有機層, 且經由活性炭(1.5 g)循環30 min, 得到呈於DCM (500 mL)中之溶液的標題化合物(58.7 g於DCM溶液中, 99.5% ee, 100%產率)。對掌性分析條件: Shimadzu LC-20A HPLC系統, Chiralpak IC (250 mm*4.6 mm, 5 μm), 管柱溫度40°C, 用90%己烷(0.1% DEA)/10% EtOH溶離30 min, 流速為1.0 mL/min, UV 270 nm, *t*_(R) 14.2 min。

【0176】

固態NMR

【0177】

(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡咄-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-c]喹啉-2-醇

在具有Bruker Ultrashield 400WB Plus磁體, 在100.6 MHz頻率下操作之Bruker Avance III HD上獲得固態NMR。所採用探針為Bruker MAS 4 BL CP BB DVT N-P/H。採集參數如下: 7776掃描, 34 ms採集時間, 8.5 s脈衝間延遲, 10 kHz MAS頻率, 1.5 ms接觸時間, 及SPINAL64解耦流程。資料外部參考了29.5 ppm下之金剛烷。¹³C固態NMR (101 MHz)

δ 161.2, 159.0, 153.2, 151.3, 146.5, 135.1, 132.0, 130.8, 130.0, 125.2, 123.7, 122.6, 118.8, 117.9, 117.2, 114.7, 111.3, 84.9, 83.2, 74.8, 62.8, 57.8, 56.0, 53.3, 28.0。

【0178】

替代性製劑19

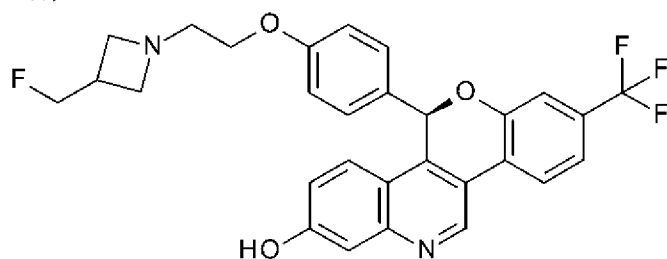
(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇

如美國專利第10,654,866號中所描述製備標題化合物，且分離鏡像異構物，得到異構物2，其為製劑19之標題化合物。

【0179】

替代性製劑19a

(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇



向100 mL燒瓶中裝入(R)-2-(4-(2-羟基-8-(三氟甲基)-5H-苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙烷-1,1-二醇(10 g, 20.2 mmol)。假定此中間物具有95%效能且含有5 wt%水。將攪拌棒及THF (50 mL)添加至燒瓶中，且燒瓶裝配有隔片，且反應物用氮氣覆蓋。添加水(135 mL)以將水含量調整至10 wt%。在室溫下攪拌反應物2 h，得到澄清橙棕色溶液。

【0180】 向配備有機械攪拌及正陽性氮氣氛圍之單獨250 mL夾套反應器中裝入3-(氟甲基)吡啶甲苯磺酸鹽(5.6 g, 21.3 mmol)、THF (48 mL)

及三乙胺(1.4 mL)。夾套溫度設定為0°C，且在0°C下攪拌反應物30 min。一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(8.15 g，38.5 mmol)。將所製備之(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙烷-1,1-二醇之THF溶液添加至注射泵中，且歷經2 h逐滴添加至夾套反應器中，將反應溫度維持在0°C。添加完成後，在0°C下再攪拌反應物2 h。分析反應之完成。若相對於(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)呋喃-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇，1,1-二醇之量<1%，則反應完成。若1,1-二醇之量高於1%，則在0°C下再攪拌反應物2至8 h直至完成。

【0181】在0°C下，完成的反應物用15% KHCO₃水溶液(57 mL)處理>10 min。反應物上之夾套溫度升至20°C至30°C，且攪拌反應物>2 h。終止攪拌，且使反應物沈降>1 h。排出水層，且向反應物中再次裝入15% KHCO₃水溶液(57 mL)。夾套溫度升至40°C至50°C，且在該溫度下攪拌反應物2 h。終止攪拌，且使反應物在20°C至30°C下沈降。分析反應之完成。若相對於(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)呋喃-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇，甲苯磺酸鹽峰>1%，則繼續如所描述用15% KHCO₃水溶液洗滌直至甲苯磺酸鹽峰<1%。

【0182】排出水層，且反應物用庚烷(4.5 mL)及水(38 mL)處理。在20°C至30°C下攪拌反應物>30 min，且終止攪拌，且使反應物靜置>1 h，並排出水層。

【0183】在低於70°C之浴溫度下在稍微真空(-0.05 MPa目標)下，將反應物濃縮至60 mL至100 mL之間的總體積。添加THF (95 mL)，且在低於70°C之浴溫度下在稍微真空(-0.05 MPa目標)下將反應物濃縮至30 mL至

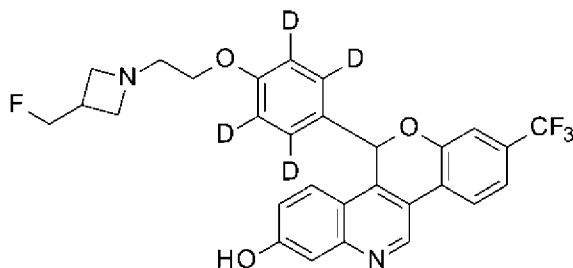
50 mL之間的總體積。若藉由KF分析，反應物含有超過1%水，則重複上文蒸餾步驟。

【0184】 用THF將反應物之溶劑體積調整至60 mL，且在40°C下攪拌1 h。在40°C下歷經1 h經由注射泵添加MeCN，且接著向反應物中接種(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇(70 mg)，且在40°C下攪拌反應物4 h。歷經2 h經由注射泵添加MeCN (38 mL)，且在40°C下再攪拌2 h。歷經3 h經由注射泵添加MeCN (57 mL)，且在40°C下再攪拌1 h。歷經3 h將溫度調整至0°C至10°C，且在0°C下再攪拌2 h。藉由過濾移出固體，且用MeCN/THF (29 mL之2:1溶液)沖洗。在30°C下真空乾燥固體5 h且在45°C下真空乾燥11 h，得到標題化合物(7.7 g，70%)。

【0185】

製劑20

5-[2,3,5,6-四氘-4-[2-[3-(氟甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇



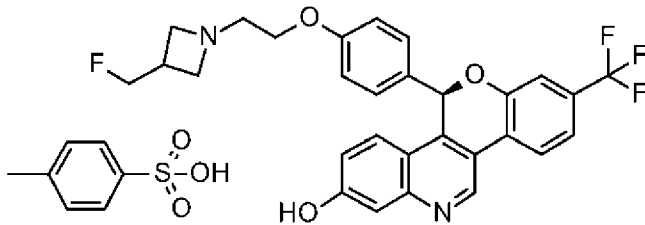
向3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-[羥基-[2,3,5,6-四氘-4-[2-[3-(氟甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]甲基]喹啉-7-醇(0.17 g，0.31 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中添加NaH於礦物油中之60%分散液(0.10 g，2.5 mmol)，且在50-60°C下加熱隔夜。將反應物冷卻至室溫，且用飽和氯化銨(10 mL)及飽和碳酸氫鈉(20 mL)依序稀釋。用DCM (2×50 mL)萃取混合物，且用

飽和鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮至矽膠上。在矽膠上純化，用3至8% MeOH於DCM中之梯度溶離，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.09 g，55%)。將基本上相同製備之兩個批次合併於MeOH及DCM中，且真空乾燥隔夜，得到最終材料。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.46 - 8.26 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 8.1, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.25 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ 17.40 (td, *J* = 47.6, 46.8, 18.1 Hz), -61.16 (s). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 159.62, 151.93, 150.03, 146.57, 136.91, 129.85, 125.94, 124.85, 124.39, 120.78, 117.89, 117.49, 111.54, 85.90, 84.28, 74.12, 66.70, 57.61, 56.50, 56.42, 40.66, 40.45, 40.24, 40.03, 39.82, 39.61, 39.40, 31.25, 31.06。

【0186】

實例1

(*R*)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-*c*]喹啉-2-醇, 4-甲基苯磺酸



將(*R*)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3-*c*]喹啉-2-醇(100 mg，0.19 mmol)合併於MeOH (2 mL)

中，且加熱至50℃，得到深黃色溶液。將4-甲基苯磺酸(0.39 mg，0.58 mmol)溶解於MeOH (1 mL)中。合併2個溶液且移開熱源。在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾所得沈澱，用MeOH (1 mL)洗滌且真空風乾20 min，得到標題化合物(0.81 g，61%)。

【0187】

替代性實例1

(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇, 4-甲基苯磺酸

流程4，步驟F：添加3-(氟甲基)吡啶甲磺酸鹽(0.79 g，0.300 mmol)及IPA (5 mL)，且攪拌混合物。將吡啶硼烷(200 µL，2.0 mmol)添加至混合物中。在單獨容器中，添加含(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛(1.00 g，2.21 mmol)之DMSO (2.5 mL)，且歷經約5 min逐滴添加至甲磺酸鹽混合物中。攪拌3 h。逐滴添加IPA (15 mL)。過濾所得固體，用IPA (2×5 mL)洗滌濕濾餅，且在真空烘箱中乾燥固體，得到標題化合物(1.09 g，68%產率)。使用DMAC作為溶劑完成基本上相同的程序，得到標題化合物(1.06 g，66%產率)。

【0188】

替代性實例1a

(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇, 4-甲基苯磺酸

流程4，步驟F：將吡啶鎢對甲磺酸鹽(0.5021 g，2.0 mmol)、硼氫化鈉(76.0 mg，2.01 mmol)及THF (10 mL)合併。攪拌3 h且經由矽藻土過

濾。添加含3-(氟甲基)吡啶甲磺酸鹽(766.1 mg, 2.9 mmol)之三級戊醇(15 mL)，且攪拌混合物1 h。經由注射泵歷經2 h添加(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛(1.01 g, 2.2 mmol)於THF (5 mL)中之溶液，且攪拌混合物隔夜。過濾混合物，用IPA (1.5 mL)洗滌濕濾餅，且在40℃真空烘箱乾燥中，得到標題化合物(1.16 g, 68%產率)。¹H NMR (600 MHz, ACN-d₃/D₂O, 25℃) δ 9.31 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 4H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 4.48 (dd, *J* = 47.0, 3.8 Hz, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)。

【0189】

替代性實例1b

(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-2-醇, 4-甲基苯磺酸

流程4，步驟F：將(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛(2.0 g, 4.3 mmol)及THF (20 mL)合併。攪拌30 min。在單獨容器中，將三乙醯氧基硼氫化鈉(2.0 g, 9.5 mmol)、THF (20 mL)及3-(氟甲基)吡啶甲磺酸鹽(1.2 g, 2.3 mmol)合併。歷經1 h逐滴添加(R)-2-(4-(2-羥基-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-c]喹啉-5-基)苯氧基)乙醛之THF溶液。再攪拌1 h。用10% KHSO₄水溶液(10 mL)淬火且攪拌30 min。過濾且用10% NaHCO₃水溶液(10 mL)及飽和NaCl洗滌有機層。濃縮有機層，自THF/ACN使殘餘物結晶，過濾沈澱出之固

體，且在真空烘箱中乾燥固體，得到標題化合物(1.02 g，41%產率)。

【0190】

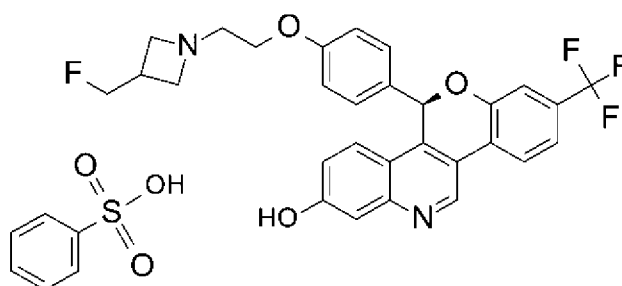
固態NMR，實例1b

如製劑19中獲取固態NMR，其中7.5 s脈衝間延遲，¹³C固態NMR (101 MHz) δ 162.0, 158.6, 152.2, 148.9, 143.6, 143.1, 141.7, 139.0, 138.5, 131.1, 129.1, 128.1, 126.9, 125.3, 123.3, 121.8, 121.0, 118.6, 117.9, 116.9, 116.2, 110.1, 108.4, 84.2, 82.6, 81.1, 72.2, 61.4, 57.4, 55.6, 54.8, 30.9, 29.0, 20.9。

【0191】

實例2

(*R*)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-*c*]喹啉-2-醇, 苯磺酸



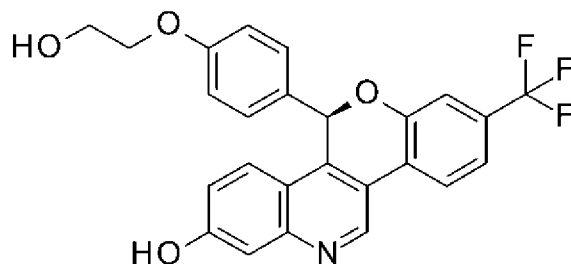
將含(*R*)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-*c*]喹啉-2-醇(293 mg，0.56 mmol)之ACN (6 mL)及水(0.3 mL)合併，在攪拌下加熱至50℃，得到黃色溶液。將苯磺酸(0.108 mg，0.68 mmol)溶解於ACN (1 mL)中，且添加至(*R*)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并吡喃并[4,3-*c*]喹啉-2-醇溶液中，得到亮黃色溶液。在50℃下攪拌2 h且接著冷卻至室溫。真空過濾所得沈澱，且在不在真空之情況下風乾過週末，得到標題化合物(0.157 g，41%)。如製劑19中獲取固態NMR，其中8.0 s脈衝間延遲，¹³C固態

NMR (101 MHz) δ 161.9, 159.1, 158.4, 151.8, 149.1, 146.8, 146.4, 142.8, 138.0, 131.5, 130.4, 129.7, 128.2, 127.5, 126.6, 125.1, 122.9, 122.3, 121.5, 120.8, 118.5, 117.8, 117.0, 116.3, 110.4, 109.2, 108.5, 84.2, 83.0, 82.5, 81.4, 71.9, 65.0, 64.3, 62.0, 61.7, 61.0, 60.4, 60.0, 58.2, 57.9, 57.2, 56.8, 56.4, 55.2, 54.5, 54.0, 53.6, 52.6, 31.6, 31.0, 30.3, 29.6。

【0192】

實例3

(5R)-5-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并呾喃并[4,3-c]喹啉-2-醇



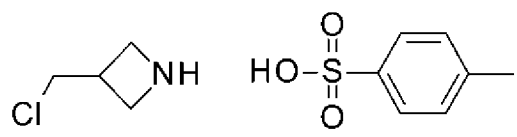
對於控制最終化合物之純度而言，(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)呾-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并呾喃并[4,3-c]喹啉-2-醇，4-甲基苯磺酸之合成中之最終鍵形成步驟，亦即還原胺化。最重要態樣為，在還原胺化中使用三乙胺將(5R)-5-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并呾喃并[4,3-c]喹啉-2-醇之形成限制至0.3%或更低，藉由HPLC所量測。¹H NMR (500 MHz, DMF-d₇Rt, 25°C) δ 10.72 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.89 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 5.4, 4.6 Hz, 2H), 3.78 (td, J = 5.7, 4.5 Hz, 2H). MS ES+ *m/z* 454 [M+H]⁺. 純度分析條件：Agilent 1260 HPLC系統，Waters Cortecs C18+管柱(100 mm x

4.6 mm，2.7 mm)，管柱溫度 45℃，用 75% A (0.1% TFA 於水:ACN:MeOH=90:2:8，v/v/v 中)/25% B (ACN:MeOH=20:80，v/v) 至 10% A/90% B 之梯度溶離 30 min，流速為 0.8 mL/min，UV 270 nm。Rt = 14.661 min。

【0193】

實例4

3-(氯甲基)吡啶, 4-甲基苯磺酸

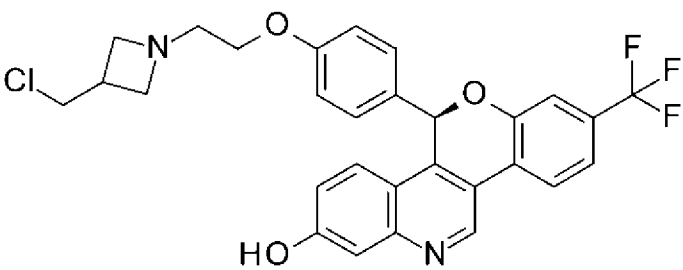


3-(氯甲基)吡啶4-甲基苯磺酸為3-(氯甲基)吡啶4-甲基苯磺酸中可存在之雜質。當存在時，其通常在0.05%至0.5%之間，使用HPLC所測定。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 相對離子), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 相對離子), 4.05 (dd, 2H), 3.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (dd, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.33 (s, 3H, 相對離子)。

【0194】

實例5

(5R)-5-[4-[2-[3-(氯甲基)吡啶-1-基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并嘧啶并[4,3-c]喹啉-2-醇



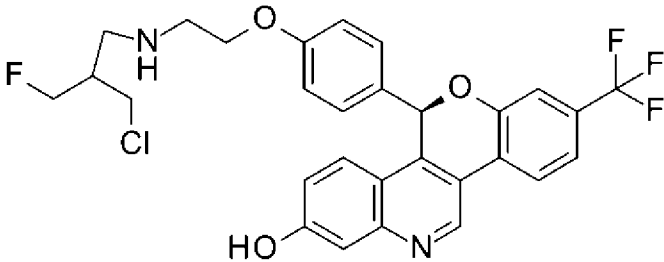
若3-(氯甲基)吡啶4-甲基苯磺酸在伊姆斯坦特(implunestrant)合成期間存在，則可形成上文標題化合物。此化合物可以0.05%至0.5%之含量存

在。MS ES+ m/z 541 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, 8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, 8.8 Hz, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.26 (dd, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.88 (dd, $J = 7.4, 6.2$ Hz, 2H), 2.63 (dd, $J = 7.4, 5.7$ Hz, 2H), 2.63 (m, 1H)。純度分析條件：Agilent 1260 HPLC系統，Waters Cortecs C18+管柱(100 mm x 4.6 mm，2.7 mm)，管柱溫度45℃，用75% A (0.1% TFA於水:ACN:MeOH=90:2:8，v/v/v中)/25% B (ACN:MeOH=20:80，v/v)至10% A/90% B之梯度溶離30 min，流速為0.8 mL/min，UV 270 nm。

【0195】

實例6

(5R)-5-[4-[2-[[2-(氯甲基)-3-氟-丙基]胺基]乙氧基]苯基]-8-(三氟甲基)-5H-苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇



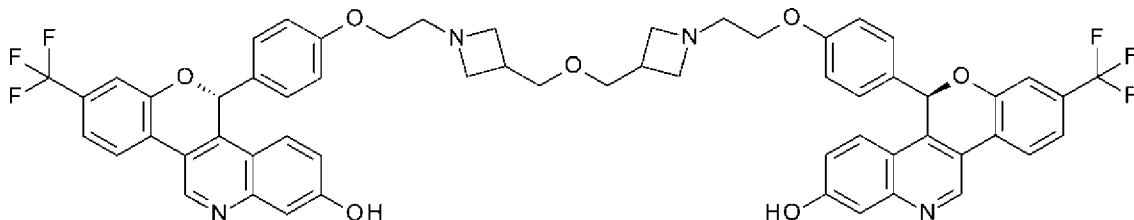
上文化合物作為(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并呋喃并[4,3-c]喹啉-2-醇，4-甲基苯磺酸樣本中發現之雜質存在。咸信，當存在之任何游離氯離子與環丁基反應時，形成此化合物。MS ES+ m/z 561 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H),

7.40 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, 8.8 Hz, 2H), 4.49 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 11.2 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H)

【0196】

實例7

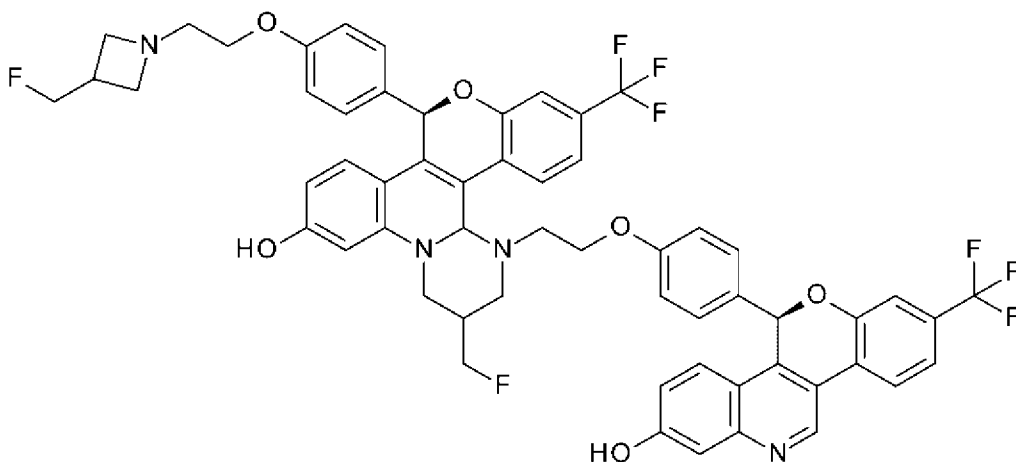
(5R)-5-[4-[2-[3-[[1-[2-[4-[(5R)-2- 羥基 -8-(三 氟 甲 基)-5H- 苯 并 哌 喃 并 [4,3-c]喹 啉-5-基]苯 氧 基]乙 基]吡 啶-3-基]甲 氧 基 甲 基]吡 啶-1-基]乙 氧 基]苯 基]-8-(三 氟 甲 基)-5H- 苯 并 哌 喃 并 [4,3-c]喹 啉-2-醇



【0197】

實例8

(5R)-13-(氟 甲 基)-5-(4-(2-(3-(氟 甲 基)吡 啶-1-基)乙 氧 基)苯 基)-11-(2-(4-((R)-2- 羥 基 -8-(三 氟 甲 基)-5H- 苯 并 哌 喃 并 [4,3-c]喹 啉-5-基)苯 氧 基)乙 基)-8-(三 氟 甲 基)-5,10c,11,12,13,14- 六 氫 苯 并 哌 喃 并 [4,3-c]嘧 啶 並 [1,2-a]喹 啉-2-醇



MS ES+ m/z 1050 $[M+H]^+$ 。

【0198】

層析方法

使用下文描述之兩種不同層析方案：HPLC方法1及HPLC方法2，來比較製劑18b、製劑19及替代性製劑19之化合物。

【0199】 HPLC方法1利用以下條件：具有在245 nm下之UV偵測器與Agilent Bonus RP 4.6 x 75 mm、3.5 μ m管柱之Agilent 1260 HPLC系統，管柱溫度為30°C，流速為1.0 mL/min，且注射器體積為5 μ l。移動相A由0.05% TFA於水中組成，且移動相B由0.05% TFA於ACN中組成。用在20 min 10% B/50% B至在25 min 95% B之梯度溶離樣本。對於系統1，藉由溶解40 mg樣本且用60 ACN/40水稀釋劑稀釋至50 mL製備0.8 mg/mL之標準溶液。

【0200】 HPLC方法2利用以下條件：具有在270 nm下之UV偵測器與Waters Cortecs C18+、4.6 x 100 mm，2.7 μ m管柱的Agilent 1260 HPLC系統，管柱溫度為45°C，流速為0.8 mL/min，且注射器體積為2 μ l。移動相A由0.1% TFA於水:ACN:MeOH=90:2:8，v/v/v中組成，實例為混合水(1800 mL)及移動相B (200 mL)。精確轉移TFA (2.0 mL)且充分混合。移動相B由ACN:MeOH=20:80，v/v組成，實例為充分混合ACN (400 mL)及MeOH (1600 mL)且藉由超音波處理脫氣。用75% A及25% B至10% A及90% B之梯度溶離樣本30 min。對於系統2，藉由溶解50 mg樣本且用ACN/水之1/1溶液稀釋至100 mL來製備呈0.5 mg/mL溶液之化合物。

【0201】 HPLC方法1及HPLC方法2可用於測定式A、式B或式C之

化合物以及基於二氫喹啉或喹啉之雜質的百分比範圍(範圍%)。如本文所用，「範圍%」係指使用HPLC方法1或HPLC方法2或兩者獲得之百分比範圍。為避免疑問，式A化合物之範圍%加任何污染物或雜質之範圍%始終小於或等於100範圍%；式B化合物之範圍%加任何污染物或雜質之範圍%始終小於或等於100範圍%；及式C化合物之範圍%加任何污染物或雜質之範圍%始終小於或等於100範圍%。

【0202】 圖1及圖2顯示利用層析系統1，製劑18b之在約8.8 min處的峰，且其亦在替代性製劑19中。此峰為製劑18b反應之主要產物。在約8.8 min處之峰在製劑19樣本中不可見。替代性製劑19中在8.8 min處之峰之範圍%為0.23%。

【0203】 圖3顯示利用層析系統2，製劑18b之在約5.2 min處之峰，且在製劑19中幾乎不可見。在約5.2 min處之峰之範圍在製劑19樣本中不可見。對於本文所描述之方法，替代性製劑19中在5.2 min處之峰之範圍%為<0.05範圍%，其低於定量極限。不同系統之範圍%之差異可藉由系統1中之UV 245 nm與系統2中之UV 270 nm之化合物的反應因子的差異來闡述。

【0204】 製劑19用於合成若干批次之(R)-5-(4-(2-(3-(氟甲基喹啉啉(fluoromethquinolinedin)-1-基)乙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-5H-[1]苯并哌喃并[4,3喹啉(quinolinelin)-2-醇，其具有以下純度(範圍%)。

批次編號	純度(範圍%)
1	99.7%
2	98.8%
3	99.3%
4	99.2%
5	99.5%

【0205】 在一個實施例中，式B化合物或其醫藥學上可接受之鹽為

至少98.5範圍%、至少98.6範圍%、至少98.7範圍%、至少98.8範圍%、至少98.9範圍%、至少99.0範圍%、至少99.1範圍%、至少99.2範圍%、至少99.3範圍%、至少99.4範圍%、至少99.5範圍%、至少99.6範圍%、至少99.7範圍%或至少99.8範圍%。在一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為甲苯磺酸鹽。

【0206】

生物分析

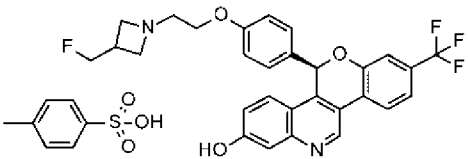
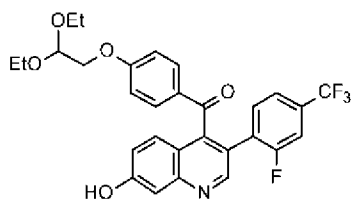
【0207】

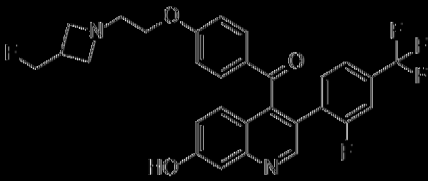
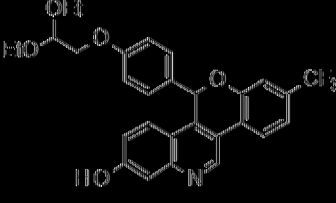
MCF7細胞中之ER α 降解高含量成像分析

藉由在室溫下添加14%多聚甲醛(10 μ L)固定細胞30 min。細胞用PBS (20 μ L)洗滌一次，且與含有0.5% (v/v) TWEEN® 20之PBS (每孔20 μ L)一起培育1 h。細胞用含有0.05% TWEEN® 20之PBS (2 $\times$)洗滌，且在室溫下用含3% BSA之PBS (含有0.05% TWEEN® 20及0.1% TRITON™ X-100) (20 μ L/孔)阻斷1 h。添加一級抗體(20 μ L) (ER α (殖株SP1)單株兔抗體#RM-9101-S，Thermo Scientific)於含1% BSA之PBS (含有0.05% TWEEN® 20)中之1:500稀釋液，將培養盤密封且在4℃下培育隔夜。第二天，細胞用含有0.05% TWEEN® 20之PBS (2 $\times$)洗滌，且在室溫下與含二級抗體(20 μ L/孔) (1:1000稀釋液，山羊抗兔IgM ALEXA FLUOR™ 488)在含1% BSA之PBS中一起培育105 min。在培育之後，培養盤用PBS (2 $\times$ 20 μ L)洗滌，且每孔添加含有RNA酶(Sigma) (50 μ g/mL)及1:1000碘化丙錠稀釋液之PBS (20 μ L)。將培養盤密封且在室溫下培育1 h (避光保存)。用ACUMEN EXPLORER™ [由TTP LABTECH LTD製造之雷射掃描螢光微量盤細胞計數器]掃描培養盤以量測ER α 。影像分析係基於用於鑑

別陽性細胞之細胞螢光訊號。藉由平均強度鑑別雌激素受體陽性細胞。使用碘化丙錠/DNA之575-640 nm下的總強度來鑑別個別細胞。分析輸出為雌激素受體陽性細胞%。藉由使用GENE DATA™，曲線擬合於各輸出之四參數邏輯斯蒂來測定IC₅₀。經由GENEDATA SCREENER®工具將原始資料(FLU)繪製為非線性回歸。使用4參數非線性邏輯斯蒂方程(四參數邏輯斯蒂濃度反應曲線)分析資料： $Y = bot + [(top-bot)/(1+(x/IC_{50})^{斜率})]$ ，其中Y =抑制%，x=產生y%抑制之濃度，Bottom =按照曲線獲得之y的最小值，Top = 按照曲線獲得之y的最大值，且斜率=在IC₅₀處曲線之斜度。Inh% = [(中值最大值-x/中值最大值-中值最小值)]×100。表2中顯示之合成式A之SERD污染物及類似化合物之結果指示，式A之方法中之中間物在所測試濃度下不為活性SERD化合物。在表2中，相對IC₅₀ >2.00 μM之化合物為非活性的。

表2 在ERα降解高含量成像分析中，MCF7 ESR1野生型細胞中之相對IC₅₀值

MCF7細胞中之hERα降解細胞分析	
化合物	相對IC ₅₀ (μM)
實例1  0.00321 ± 0.00138, n=9*	
製劑12  >2.00, n=2	

A-1  A-2, 其中R1::OH, R2::Cl₃ 	0.126±0.0442, n: 4 0.00216±0.00096, n: 15
製劑13, 外消旋 	>2.00, n: 2
製劑15, 外消旋 	0.278±0.126, n: 5
製劑17, 外消旋 	>2.00, n: 2
製劑18, 外消旋 	>2.00, n: 2

*非鹽化合物之相對IC₅₀ (μM)在US 10,654,866中報導為0.003088±0.001523 , n: 19。

[(0208)]

其他實施例

自前述說明，顯而易見的是，可對本文中所描述之發明作出變化及修改以根據不同用途及條件對其進行調整。此類實施例亦在以下申請專利範圍之範疇內。

【0209】 在本文中之變量之任何定義中敘述要素清單包括將彼變量作為所列要素之任何單個要素或組合(或子組合)之定義。本文實施例之敘述包括該實施例作為任何單一實施例或與任何其他實施例或其一部分的組合。

【0210】 本說明書中所提及之所有公開及公開案均以引用之方式併入本文中，其程度如同各獨立專利及公開案特定地且單獨地指示為以引用之方式併入一般。