



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201014845 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：098126781

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 08 月 10 日

(51)Int. Cl. :

C07D403/08 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

(30)優先權：2008/08/08 歐洲專利局 08104993.4

(71)申請人：百靈佳般格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：奧斯特米爾 馬克斯 OSTERMEIER, MARKUS (DE)；布萊斯 史帝芬 BRAITH,
STEFAN (DE)；都伯勒 喬根 DAEUBLER, JUERGEN (DE)；胡奇勒 關瑟爾
HUCHLER, GUENTHER (DE)；普芬葛 沃德瑪 PFRENGLE, WALDEMAR (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 27 頁

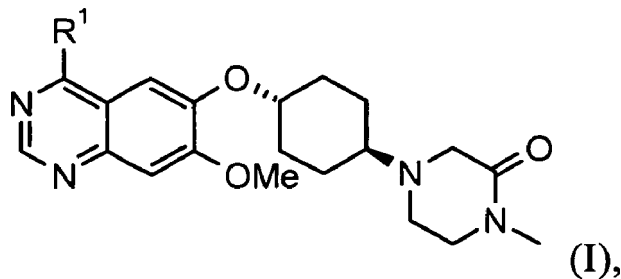
(54)名稱

立體選擇性製備雙環雜環之方法

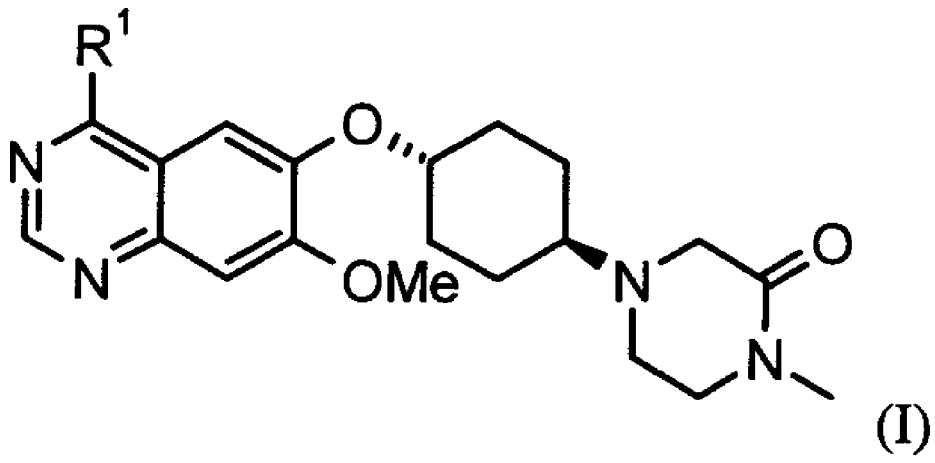
PROCESS FOR THE STEREOSELECTIVE PREPARATION OF BICYCLIC HETEROCYCLES

(57)摘要

本發明係關於一種立體選擇性製備通式(I)化合物之方法：



及其鹽，特定而言與無機或有機酸及鹼形成之生理學可接受的鹽，其具有有價值的藥理學性質，特定而言為對酪胺酸激酶調節之信號轉導具有抑制效果，其於治療疾病之用途，特定而言為腫瘤疾病以及良性前列腺肥大(BPH)、肺及呼吸道之疾病。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201014845 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：098126781

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 08 月 10 日

(51)Int. Cl. :

C07D403/08 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

(30)優先權：2008/08/08 歐洲專利局 08104993.4

(71)申請人：百靈佳般格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：奧斯特米爾 馬克斯 OSTERMEIER, MARKUS (DE)；布萊斯 史帝芬 BRAITH,
STEFAN (DE)；都伯勒 喬根 DAEUBLER, JUERGEN (DE)；胡奇勒 關瑟爾
HUCHLER, GUENTHER (DE)；普芬葛 沃德瑪 PFRENGLE, WALDEMAR (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 27 頁

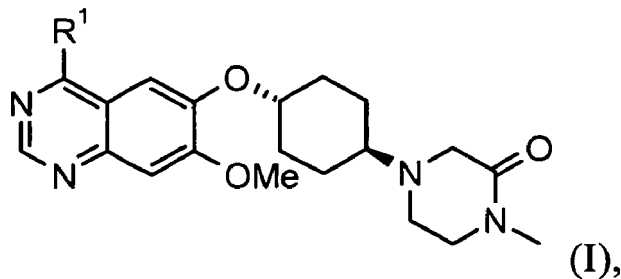
(54)名稱

立體選擇性製備雙環雜環之方法

PROCESS FOR THE STEREOSELECTIVE PREPARATION OF BICYCLIC HETEROCYCLES

(57)摘要

本發明係關於一種立體選擇性製備通式(I)化合物之方法：

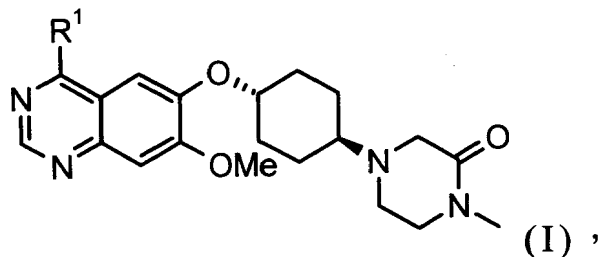


及其鹽，特定而言與無機或有機酸及鹼形成之生理學可接受的鹽，其具有有價值的藥理學性質，特定而言為對酪胺酸激酶調節之信號轉導具有抑制效果，其於治療疾病之用途，特定而言為腫瘤疾病以及良性前列腺肥大(BPH)、肺及呼吸道之疾病。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種立體選擇性製備式(I)之化合物之方法：



及其鹽，特定而言與無機或有機酸及鹼形成之生理學可接受的鹽，其具有有價值的藥理學性質，特定而言為對酪胺酸激酶調節之信號轉導具有抑制效果，其於治療疾病之用途，特定而言為腫瘤疾病以及良性前列腺肥大(BPH)、肺及呼吸道之疾病。

【先前技術】

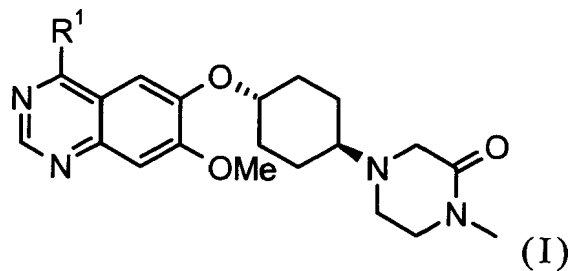
自先前技術可知喹唑啉衍生物為例如用於治療腫瘤疾病以及肺及呼吸道疾病之活性物質。製備喹唑啉衍生物之方法在WO03082831中有述。

本發明係關於提供一種立體選擇性製備根據本發明之喹唑啉衍生物之方法。

【發明內容】

本發明透過下文敘述之合成法解決以上問題。

因此，本發明係關於一種立體選擇性製備式(I)之化合物之方法：



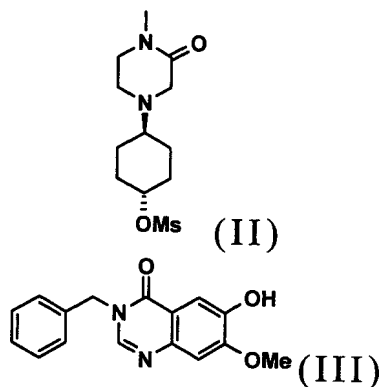
視需要呈其互變異構體形式，及視需要呈其藥理學可接受的酸加成鹽，

其中

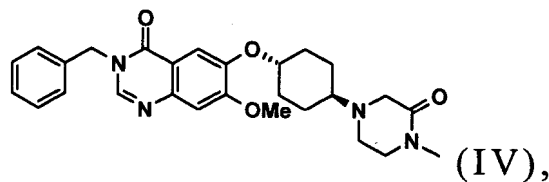
R¹表示選自下列之基團：3-氯-2-氟-苯基-胺基、3-氯-4-氟-苯基胺基、2-氟-3-甲基-苯基胺基、2,5-二氟-3-甲基-苯基胺基、3-氯-2-甲基-苯基胺基及2-氟-5-甲基-苯基胺基，較佳係3-氯-2-氟-苯基-胺基或3-氯-4-氟-苯基胺基，特別佳係3-氯-2-氟-苯基-胺基，

該方法包含(1a)至(1d)之反應步驟，其中

(1a) 為式(II)之化合物與式(III)之化合物之反應

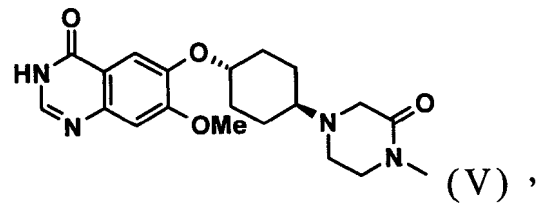


以獲得式(IV)之化合物

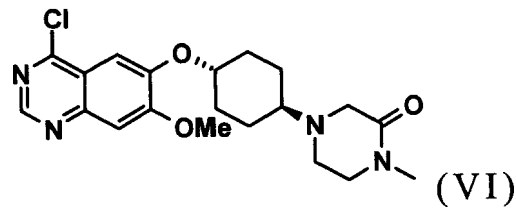


(1b) 為在觸媒存在下裂解式(IV)之化合物之苯甲基，以獲

得式(V)之化合物



(1c) 為式(V)之化合物與氯化劑反應，獲得式(VI)化合物之鹽酸鹽



及

(1d) 為式(VI)之化合物與化合物(i)至(vi)其中之一反應，獲得式(I)之化合物，

其中

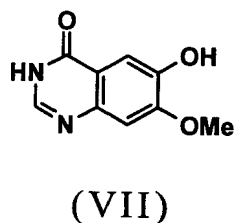
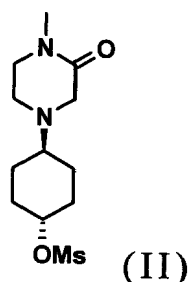
- (i) 為 3-氯-2-氟-苯胺，
- (ii) 為 3-氯-4-氟-苯胺，
- (ii) 為 2-氟-3-甲基-苯胺，
- (iii) 為 2,5-二氟-3-甲基-苯胺，
- (iv) 為 3-氯-2-甲基-苯胺，及
- (vi) 為 2-氟-5-甲基-苯胺，

較佳係 3-氯-2-氟-苯胺或 3-氯-4-氟-苯胺，特別佳係 3-氯-2-氟-苯胺，

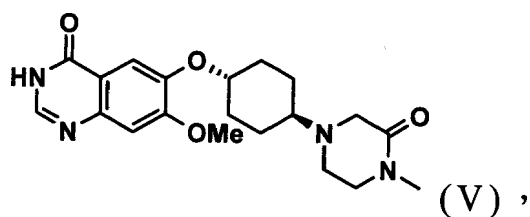
其中步驟(1a)至(1d)係依指定順序連續進行，

或

其中該方法包含反應步驟(2a)、(1c)及(1d)，其中
(2a) 為式(II)之化合物與式(VII)之化合物之反應



，獲得式(V)之化合物



其中該步驟係依指示之順序連續進行。

較佳係一種立體選擇性製備式(I)之化合物之方法，其中
該方法係由處理步驟(1a)至(1d)組成。

較佳亦係一種立體選擇性製備式(I)之化合物之方法，其中
該方法係由處理步驟(2a)、(1c)及(1d)組成。

較佳亦係一種立體選擇性製備式(IV)之化合物之方法，
其特徵在於：該方法係由處理步驟(1a)組成。

較佳亦係一種立體選擇性製備式(V)之化合物之方法，
其特徵在於：該方法係由處理步驟(1b)組成。

較佳亦係一種立體選擇性製備式(VI)之化合物之方法，

其特徵在於：該方法係由處理步驟(1c)組成。

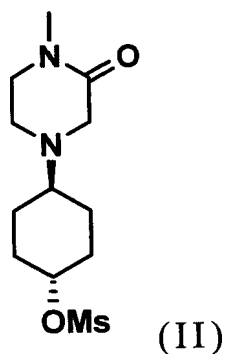
較佳亦係一種立體選擇性製備式(I)之化合物之方法，其特徵在於：該方法係由處理步驟(1d)組成。

較佳亦係一種立體選擇性製備式(IV)之化合物之方法，其特徵在於：該方法係由處理步驟(2a)組成。

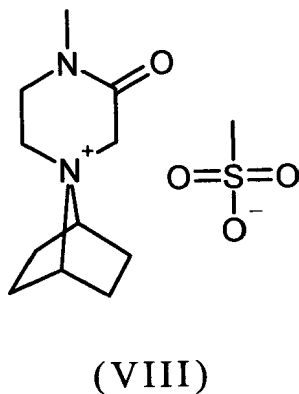
特別佳係一種在處理步驟(1b)中應用鈀/炭觸媒之方法。

特別佳亦係一種應用氯化劑之方法，該氯化劑係選自草醯氯、亞硫醯氯、磷醯氯、五氯化磷、N-氯琥珀醯亞胺/三苯基膦之組合、四氯化碳/三苯基膦之組合、二氯三苯基磷烷及P,P-二氯-苯基膦氧化物。

本發明進一步係關於式(II)之化合物。



本發明進一步係關於式(VIII)之化合物。



根據本發明之化合物可呈互變異構體以及游離鹼或與藥

理學可接受的酸形成之對應的酸加成鹽之形式(諸如, 例如與下列酸之酸加成鹽: 氫鹵酸, 例如鹽酸或氫溴酸, 無機酸, 例如磷酸或硫酸或有機酸諸如, 例如草酸、反丁烯二酸、二乙醇酸、甲苯磺酸、安息香酸、琥珀酸或甲磺酸)存在。

處理步驟(1a)較佳係在選自下列之溶劑中進行: 二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、N-乙基-2-吡咯烷酮(NEP)及二甲基亞砜(DMSO), 較佳係在NMP中進行。

處理步驟(1a)較佳係在70°C至150°C之溫度範圍、較佳係100°C至145°C、特別佳係在140°C之溫度下進行。

在處理步驟(1a)中, 較佳係應用選自 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 (較佳係 Na_2CO_3)之鹼。

處理步驟(2a)較佳係在選自DMF、NMP、NEP及DMSO(較佳係在NMP中)之溶劑中進行。

處理步驟(2a)較佳係在70°C至150°C、較佳係100°C至140°C之溫度範圍內、特別佳係在130°C之溫度下進行。

處理步驟(1b)較佳係在選自 H_2O 、HOAc、EtOH、n-PrOH、i-PrOH、戊醇及NMP(較佳係在 $\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$ 中)之溶劑中進行。

處理步驟(1b)較佳係在0°C至140°C、較佳係60°C至100°C之溫度範圍內、特別佳係在80°C之溫度下進行。

在處理步驟(1b)中, 較佳係應用選自Pd/C、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (較佳係Pd/C)之觸媒。

處理步驟(1c)較佳係在選自二氧雜環己烷、乙腈、四氫

呋喃(THF)及二甘醇二甲醚(較佳係在二氧雜環己烷/乙腈中)之溶劑中進行。

處理步驟(1c)較佳係在20°C至140°C、較佳係70°C至130°C之溫度範圍內、特別佳係在120°C之溫度下進行。

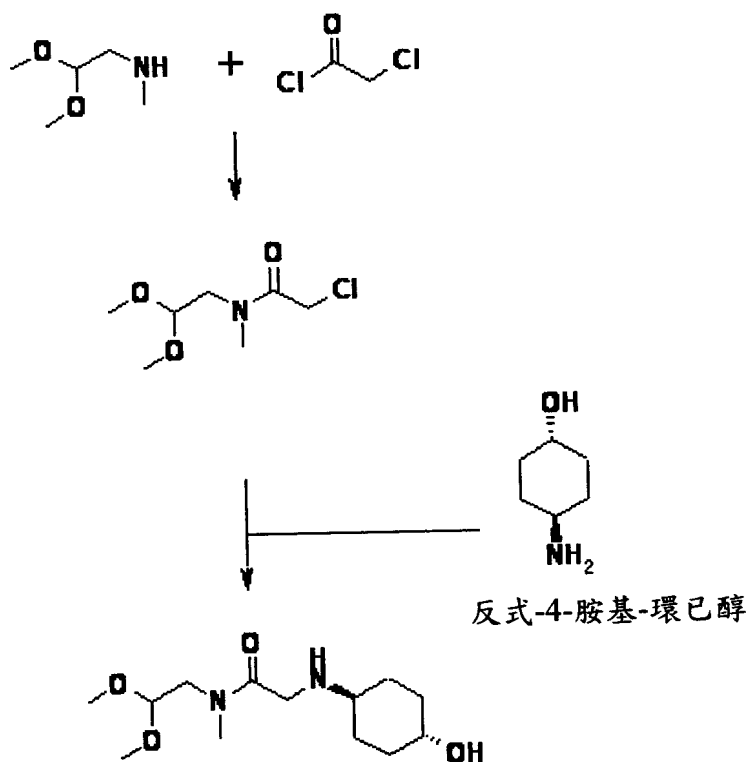
處理步驟(1d)較佳係在選自H₂O、HCl水溶液、NMP及乙腈(較佳係在HCl水溶液中)之溶劑中進行。

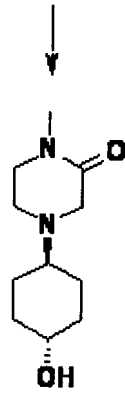
在處理步驟(1d)中，較佳係應用選自HCl、H₂SO₄、H₃PO₄、MsOH及TsOH(較佳係HCl)之輔助酸。

處理步驟(1d)較佳係在5°C至100°C、較佳係10°C至40°C之溫度範圍內、特別佳係在20°C之溫度下進行。

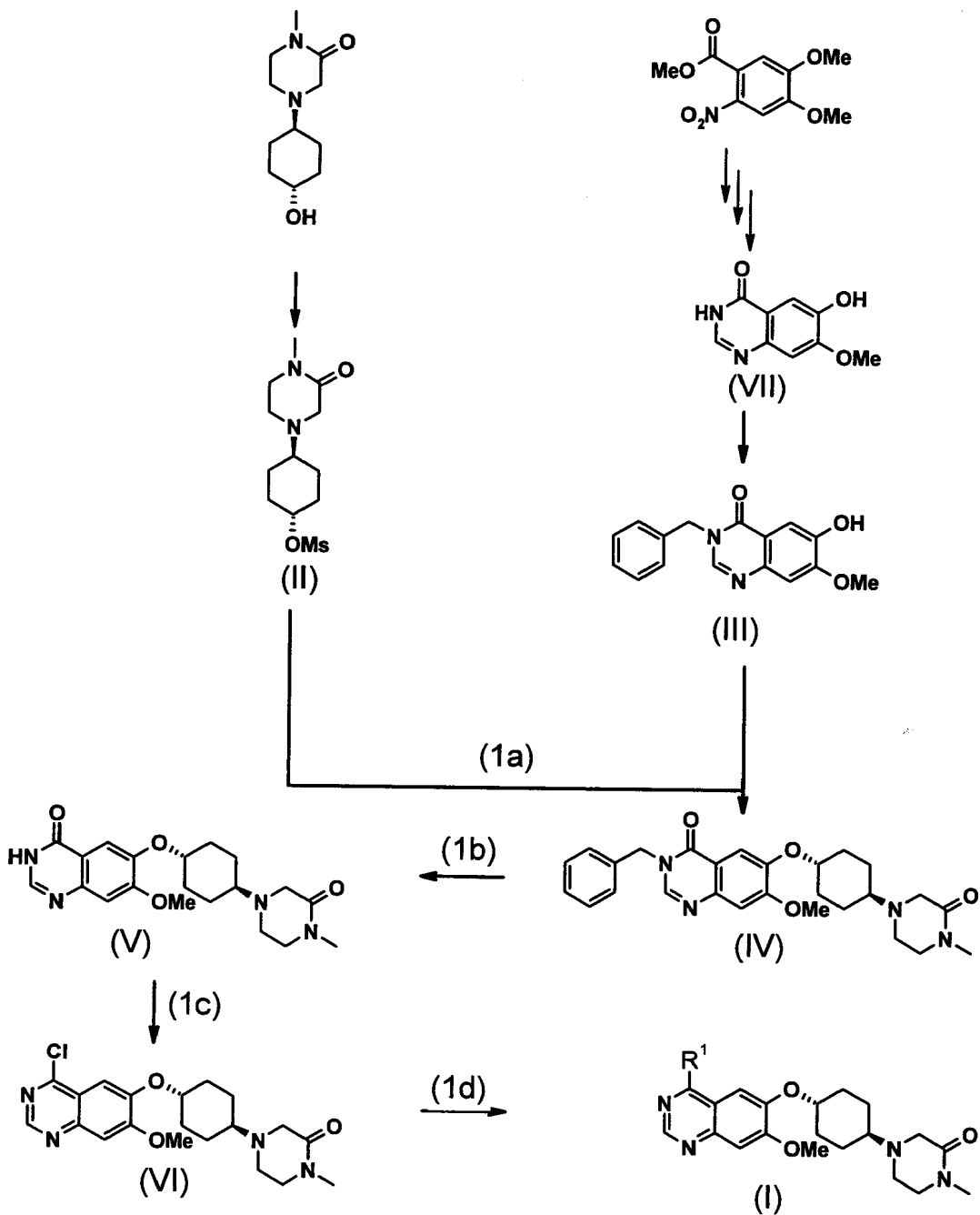
化學圖1至3說明根據本發明之合成。

化學圖1(反式)-1-羥基-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己烷之合成

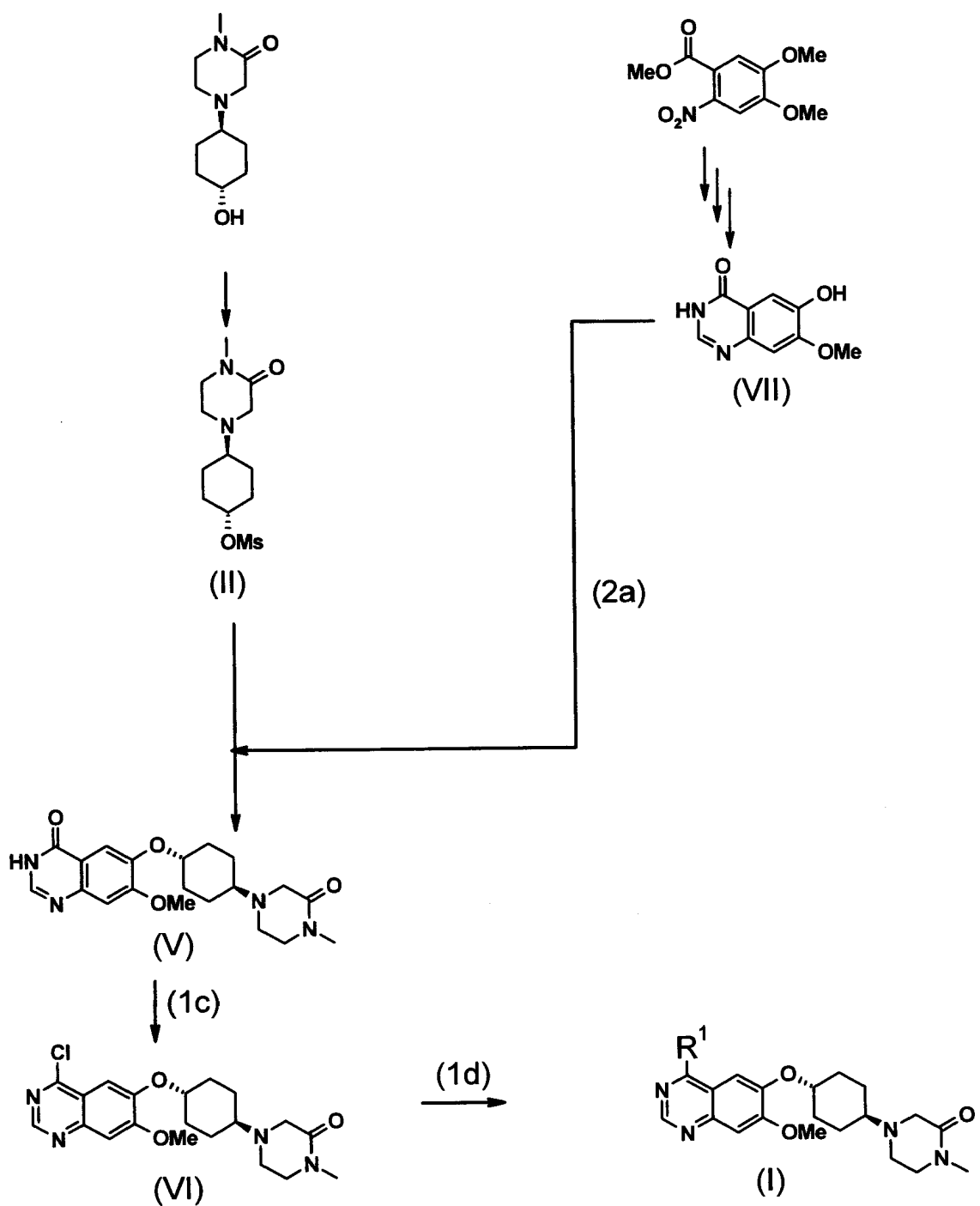




化學圖 2 合成步驟(1a)、(1b)、(1c)及(1d)。



化學圖3 合成步驟(2a)、(1c)及(1d)。

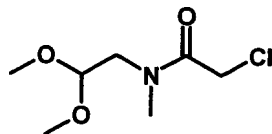


【實施方式】

以下實例說明進行式(I)化合物製法之實例。該實例應作為說明本發明而不限制本發明在該主題下。

根據化學圖1製備該化合物

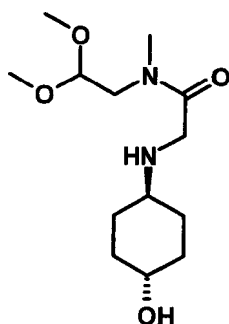
2-氯-N-(2,2-二甲氧基-乙基)-N-甲基-乙醯胺



在2°C下，1小時內，將含於200 ml 2-甲基四氫呋喃中之195 ml 氯乙醯氯滴加至300 ml (甲胺基)乙醛二甲基縮醛、1200 ml 2-甲基四氫呋喃及1200 ml飽和碳酸鉀溶液之混合物中。在40分鐘後，添加1450 ml水，及出現相分離。用600 ml 2-甲基四氫呋喃提取水相。合併之有機相係於硫酸鈉上乾燥並蒸發至乾。獲得451 g產物。

質譜(ESI⁺)：m/z=196 [M+H]⁺

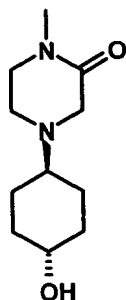
(反式)-1-羥基-4-{[N-(2,2-二甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-羰基甲基胺基}-環己烷



在90°C至100°C，2.5小時內，將含於100 ml乙酸正丁酯中之50 g 2-氯-N-(2,2-二甲氧基-乙基)-N-甲基-乙醯胺滴加至含35.3 g反式-4-胺基環己醇及53 g碳酸鉀之150 ml乙酸正丁酯懸浮液。45分鐘後，在65°C下過濾該懸浮液，並用升溫至65°C之70 ml乙酸正丁酯洗滌。從濾液蒸餾排除100 ml溶劑，在40°C下用產物接種蒸發之溶液。16 h後，在周溫下過濾沉澱物並用70 ml第三丁基甲醚洗滌。乾燥後，獲得50 g產物。

質譜(ESI⁺)：m/z=275 [M+H]⁺

(反式)-1-羥基-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己烷



將 82 g 披鉑炭(5%)添加至含於 4500 ml 甲醇及 450 ml 水中之 822 g (反式)-1-羥基-4-{[N-(2,2-二甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-羰基甲基胺基}-環己烷之溶液中。在添加 499 ml 濃鹽酸後，立即開始被氫氫化。在氫化法期間，加熱混合物至 50°C。3 h 後，過濾。

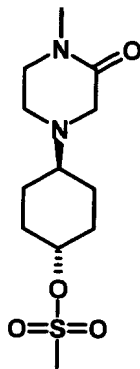
用另一組相同用量重複該試驗。

組合來自以上兩組之兩種濾液並倒至 7100 ml 30% 之碳酸鉀溶液上。在 50°C 下，用 15 L 第三戊醇提取該混合物。用 7500 ml 第三戊醇提取該水相兩次以上。從該合併之有機相蒸餾排除 28 L 溶劑。添加 6 L 乙酸正丁酯及蒸餾排除 8 L 溶劑。添加 15 L 乙酸正丁酯及 1 kg 寅氏鹽(Celite)並加熱該混合物至 120°C。過濾固體並用 5000 ml 熱的乙酸正丁酯洗滌。冷卻該濾液至 -5°C。3 h 後，過濾沉澱物並用 5000 ml 第三丁基甲醚洗滌。乾燥後，獲得 1025 g 產物。質譜(ESI⁺)：m/z=213 [M+H]⁺

根據化學圖 2 及 3 製備該化合物

(反式)-1-甲基磺醯氧-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己

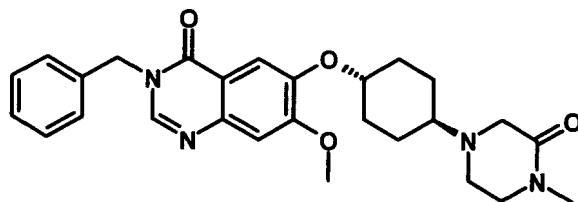
烷(II)



以溫度不超過35°C之方式，將含於250 ml THF中之109 g甲磺醯氯滴加至含於2300 ml THF中之150 g(反式)-1-羥基-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己烷及162 ml三乙胺中。25分鐘後，過濾該懸浮液並用300 ml THF洗滌。在真空中，40°C下，蒸發該濾液至總質量520 g。將230 ml乙酸乙酯添加至該懸浮液中。15分鐘後，過濾該混合物及用230 ml乙酸乙酯與150 ml甲基第三丁基醚洗滌該沉澱物。乾燥後，獲得153.1 g產物。

質譜(ESI⁺)：m/z=291 [M+H]⁺

3-苯甲基-3,4-二氫-4-側氧基-6-[反式-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉(IV)



在130°C下，3.5 h內，將6份4.11 g(合計24.68 g)(反式)-1-甲基磺醯氯-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己烷(II)逐步添加至含於160 ml N-甲基-2-吡咯烷酮中之20 g 3-苯甲基-3,4-二氫-4-側氧基-6-羥基-7-甲氧基-喹唑啉(III)及

16.52 g 碳酸鈉。19.5 h後，將該反應混合物緩慢地傾倒至升溫至80°C之400 ml水中。70分鐘後，在室溫下過濾該懸浮液並用水洗滌沉澱。取潮濕粗產物於500 ml乙醇及275 ml水中回流而溶解。在冷卻至5°C及攪拌後，抽吸過濾該沉澱物並乾燥。獲得26.8 g產物。

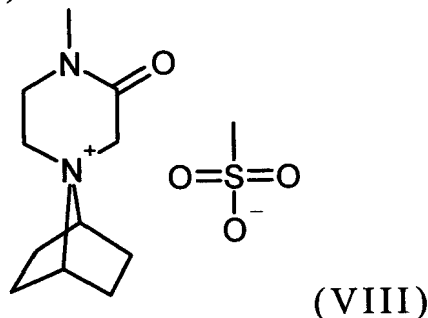
質譜(ESI⁺): m/z=477 [M+H]⁺

或

在40°C下，將88 ml甲磺醯氯添加至含於1710 ml THF中之193 g(反式)-1-羥基-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己烷及168 ml三乙胺中。過濾該懸浮液，以使濾液直接流入640 ml N-甲基-2-吡咯烷酮中。用1280 ml溫的THF洗滌後，在真空中，在60°C下蒸發該濾液至乾。在130°C，將油性殘質分批添加至含於640 ml N-甲基-2-吡咯烷酮中之214 g 3-苯甲基-3,4-二氫-4-側氧基-6-羥基-7-甲氧基-喹唑啉(III)及177 g碳酸鈉中。添加340 ml N-甲基-2-吡咯烷酮。16 h後，在95°C下添加2140 ml水。80分鐘後，過濾沉澱物並用3000 ml水洗滌。乾燥後，獲得346 g產物。

質譜(ESI⁺): m/z=477 [M+H]⁺

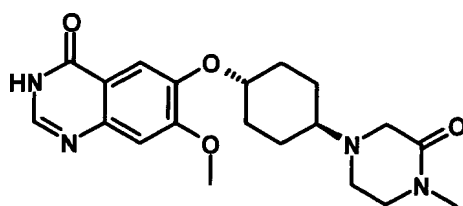
螺[7-氮雜雙環[2,2,1]庚烷-7,4'-[1'-甲基-2'-側氧基-4'-哌嗪鎘]]甲基磺酸鹽(VIII)



製造式(VIII)之化合物作為合成步驟(1a)之中間產物。其製法亦可由350 mg(反式)-1-甲基磺醯氧-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己烷(II)儲存在110°C真空乾燥箱中15.5 h而製備。形成350 mg式(VIII)之化合物的新產物。

質譜(ESI⁺): m/z=195 [M]⁺

3,4-二氫-4-側氧基-6-[反式-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉鹽酸鹽[(V) HCl]



在80°C下，將355 g 3-苯甲基-3,4-二氫-4-側氧基-6-[反式-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉在1775 ml水及1065 ml冰醋酸之溶液中，使用35.5 g披鈹炭(10% Pd)氫化23小時。過濾該觸媒及用500 ml水洗滌。添加950 ml 50%之氫氧化鈉溶液。將3000 ml第三戊醇添加至該懸浮液，出現相分離。用3000 ml第三戊醇提取該水相。蒸發該合併之有機相至乾及在78°C下將該殘質溶於3000 ml乙醇中。添加含於乙醇(10 mol/L)中之76 ml HCl。用鹽酸鹽產物接種並冷卻至-3°C後，抽吸過濾該沉澱物，用200 ml乙醇及800 ml甲基第三丁基醚洗滌。乾燥後，獲得266 g呈鹽酸鹽之產物。

質譜(ESI⁺): m/z=387 [M+H]⁺

或

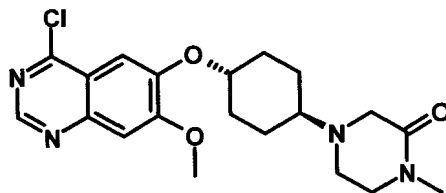
3,4-二氫-4-側氧基-6-[反式-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-

基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉(V)

在130°C下，將2.4 g碳酸鈉添加至含於16 ml N-甲基-2-吡咯烷酮中之2 g 3,4-二氫-4-側氧基-6-羥基-7-甲氧基-喹唑啉(VII)。然後，在130°C，4h內，逐步添加6份600 mg(合計2.4 g)(反式)-1-甲基磺醯氧-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己烷(II)，保持該混合物在130°C下20 h。10天後，添加25 ml水，用25 ml醋酸異丙酯、50 ml二氯甲烷及25 ml二氯甲烷提取該混合物。蒸發該有機相至乾及經製備HPLC分離殘質。獲得500 mg產物。

質譜(ESI+)：m/z=387 [M+H]⁺

4-氯-6-[反式-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉鹽酸鹽[(VI)HCl]

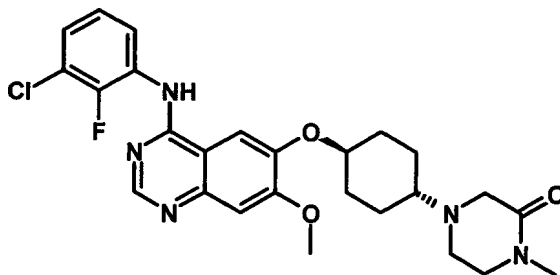


取210 g 3,4-二氫-4-側氧基-6-[反式-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉鹽酸鹽[(V)HCl]於1680 ml乙腈中回流，蒸餾排除840 ml溶劑(排除微量水)。添加含於840 ml二氧雜環己烷中之221.4 g三苯基膦。添加含於600 ml乙腈中之119.4 g N-氯琥珀醯亞胺。添加260 ml乙腈。在80°C下，攪拌該混合物45分鐘，然後冷卻至30°C。添加8.94 ml水及420 ml二氧雜環己烷。在保護性氣體下濾出該沉澱物，用1200 ml THF洗滌。該產物係呈鹽酸鹽沉澱，無需乾燥即可進一步處理。乾燥少量產物，依據

該產物計算相關之產率為約210 g。

質譜 (ESI+) : $m/z=405 [M+H]^+$

4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉[根據式(I)]



在 20°C 下，將 400 g 粗產物 4-氯-6-[反式-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉 (VI) (直接取自前述合成法；仍包含 THF-對應於約 210 g 4-氯-6-[反式-4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉鹽酸鹽) 添加至含於 2200 ml 2N 鹽酸中之 86.7 g 3-氯-2-氟苯胺。1 h 後，添加 2200 ml 甲苯並將該混合物加熱至 65°C，持續 1 h。在室溫下攪拌該混合物 19 h，然後在 6°C 攪拌該混合物 1 h。抽吸過濾該沉澱物並用 400 ml 2N 鹽酸及 400 ml 甲苯洗滌。乾燥後，獲得呈鹽酸鹽或二鹽酸鹽之粗產物。將其溶於 1900 ml 水及 1900 ml 乙醇中。添加 920 ml 1N NaOH 並蒸餾排除 1000 ml 溶劑。用產物接種該混合物並蒸餾排除 740 ml 溶劑。在冷卻至 7°C 後，沉澱物用 1000 ml 水洗滌並乾燥。在 78°C，將該沉澱物溶於 7400 ml 乙醇。添加 50 g 活性炭並過濾該溶液，並用 900 ml 熱乙醇洗滌。從該溶液蒸餾排除 5300 ml。用產物接種，並蒸餾排除 1000 ml 溶劑。在室溫下攪拌 66 h 後，濾出該沉澱物並用

201014845

500 ml乙醇洗滌。乾燥後，獲得191 g產物。

質譜(ESI⁺)：m/z=514 [M+H]⁺

式(I)之化合物係依上述製程之類似方法製備。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 98126781 C07D 403/08 (2006.01)

※ 申請日： 98.8.10 ※IPC 分類：C07D 403/12 (2006.01)

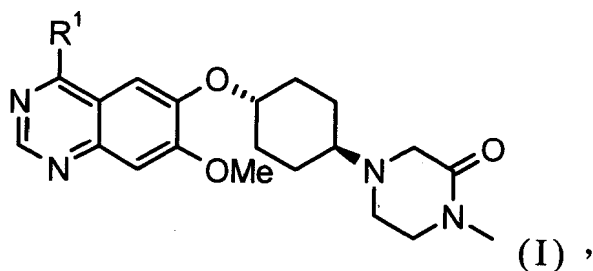
一、發明名稱：(中文/英文)

立體選擇性製備雙環雜環之方法

PROCESS FOR THE STEREOSELECTIVE PREPARATION OF
BICYCLIC HETEROCYCLES

二、中文發明摘要：

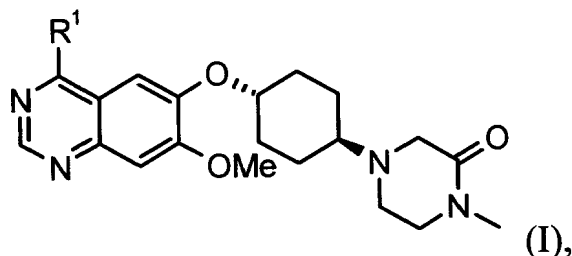
本發明係關於一種立體選擇性製備通式(I)化合物之方法：



及其鹽，特定而言與無機或有機酸及鹼形成之生理學可接受的鹽，其具有有價值的藥理學性質，特定而言為對酪胺酸激酶調節之信號轉導具有抑制效果，其於治療疾病之用途，特定而言為腫瘤疾病以及良性前列腺肥大(BPH)、肺及呼吸道之疾病。

三、英文發明摘要：

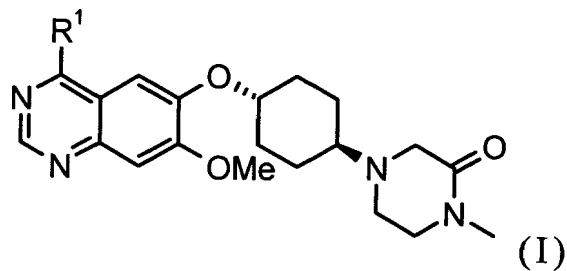
The present invention relates to a process for the stereoselective preparation of compounds of general formula(I)



and the salts thereof, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids and bases, which have valuable pharmacological properties, particularly an inhibitory effect on signal transduction mediated by tyrosine kinases, the use thereof for the treatment of diseases, particularly tumoral diseases as well as benign prostatic hyperplasia(BPH), diseases of the lungs and airways.

七、申請專利範圍：

1. 一種立體選擇性製備式(I)化合物之方法，



其視需要呈其互變異構體形式，及視需要為藥理學可接受的其酸加成鹽，

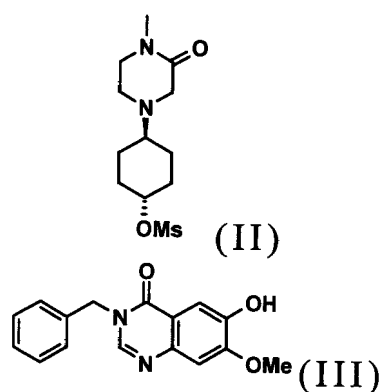
其中

R^1 表示選自下列之基團：3-氯-2-氟-苯基-胺基、3-氯-4-氟-苯基胺基、2-氟-3-甲基-苯基胺基、2,5-二氟-3-甲基-苯基胺基、3-氯-2-甲基-苯基胺基及2-氟-5-甲基-苯基胺基，

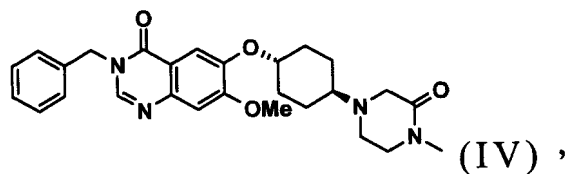
其特徵在於：該方法包括(1a)至(1d)之反應步驟，

其中

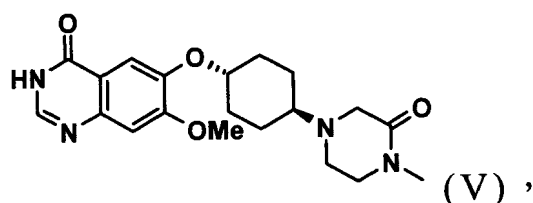
(1a) 為式(II)之化合物與式(III)之化合物之反應



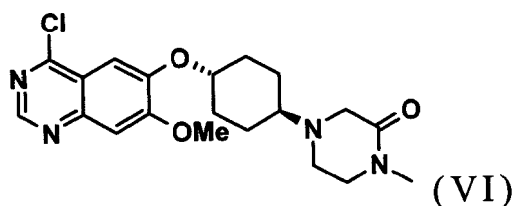
以形成式(IV)之化合物



(1b) 為在觸媒存在下裂解式(IV)化合物之苯甲基，形成式(V)化合物，



(1c) 為式(V)化合物與氯化劑反應，形成式(VI)化合物之鹽酸鹽，



及

(1d) 為式(VI)化合物與化合物(i)至(vi)其中之一反應，形成式(I)化合物，

其中

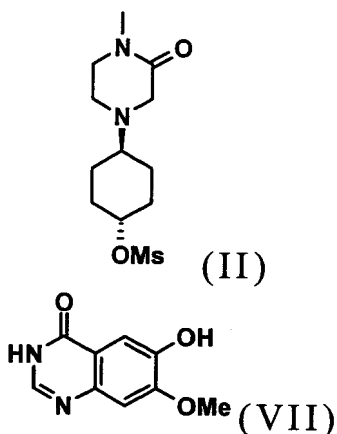
- (i) 為 3-氯-2-氟-苯胺，
- (ii) 為 3-氯-4-氟-苯胺，
- (iii) 為 2-氟-3-甲基-苯胺，
- (iv) 為 2,5-二氟-3-甲基-苯胺，
- (v) 為 3-氯-2-甲基-苯胺，及
- (vi) 為 2-氟-5-甲基-苯胺，

且步驟(1a)至(1d)係依指定順序連續進行，

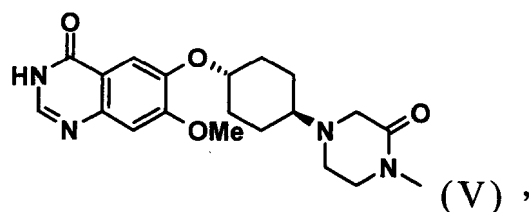
或

其特徵在於：該方法包括反應步驟(2a)、(1c)及(1d)，其中

(2a) 為式(II)化合物與式(VII)化合物之反應



，形成式(V)化合物



且此等步驟係依指定順序連續進行。

2. 如請求項1之立體選擇性製備式(I)化合物之方法，其特徵在於：該方法係由處理步驟(1a)至(1d)所組成。
3. 如請求項1之立體選擇性製備式(I)化合物之方法，其特徵在於：其係由處理步驟(2a)、(1c)及(1d)所組成。
4. 如請求項1之立體選擇性製備式(IV)化合物之方法，其特徵在於：該方法係由處理步驟(1a)所組成。
5. 如請求項1之立體選擇性製備式(V)化合物之方法，其特徵在於：該方法係由處理步驟(1b)所組成。
6. 如請求項1之立體選擇性製備式(VI)化合物之方法，其特

徵在於：該方法係由處理步驟(1c)所組成。

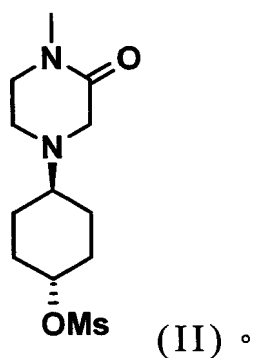
7. 如請求項1之立體選擇性製備式(I)化合物之方法，其特

徵在於：該方法係由處理步驟(1d)所組成。

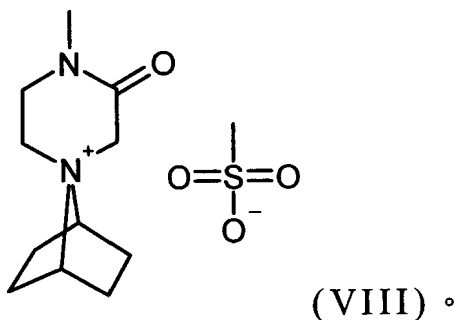
8. 如請求項1之立體選擇性製備式(IV)化合物之方法，其特

徵在於：該方法係由處理步驟(2a)所組成。

9. 一種式(II)化合物



10. 一種式(VIII)化合物



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

