



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102459174 A

(43) 申请公布日 2012.05.16

(21) 申请号 201080028808.0 (51) Int. Cl.
(22) 申请日 2010.04.22 *C07D 211/46* (2006.01)
(30) 优先权数据 *C07D 401/12* (2006.01)
61/171994 2009.04.23 US *C07C 257/12* (2006.01)
(85) PCT申请进入国家阶段日
2011.12.22
(86) PCT申请的申请数据
PCT/GB2010/050653 2010.04.22
(87) PCT申请的公布数据
W02010/122340 EN 2010.10.28
(71) 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司
地址 瑞典南泰利耶
(72) 发明人 K·A·博亚德曼 O·R·坎宁厄姆
W·冈德里 D·D·P·拉芬
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
代理人 张萍 刘健

权利要求书 5 页 说明书 26 页 附图 4 页

(54) 发明名称

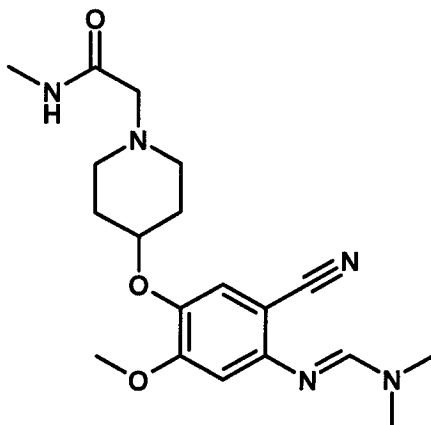
4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]喹唑啉的制备方法

(57) 摘要

描述了制备 4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉、其盐的方法,以及该方法中所使用的中间体。

1. 制备 4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹啉或其盐的方法,其包括:

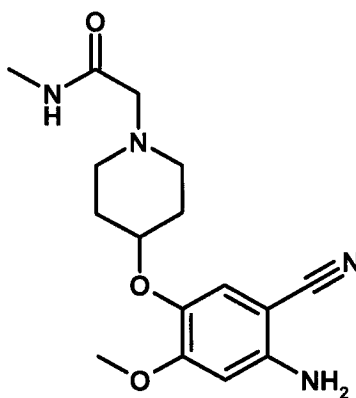
(a) 在合适的酸的存在下,使式 (II) 化合物:



II

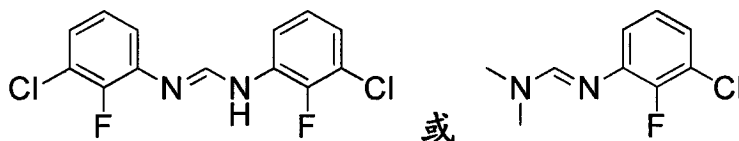
与 3-氯-2-氟苯胺反应;或者

(b) 在合适的酸的存在下,使式 (III) 化合物:



III

与式 (XI) 或式 (XII) 的化合物:



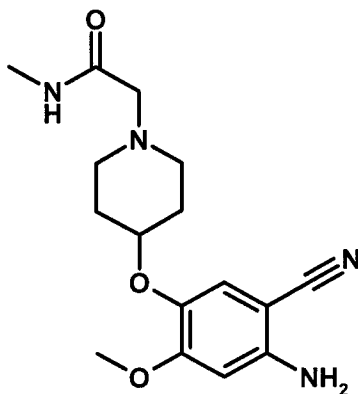
XI

XII

反应。

2. 根据权利要求 1 的方法,其中所述酸是乙酸、丁二酸、富马酸或丙酸。

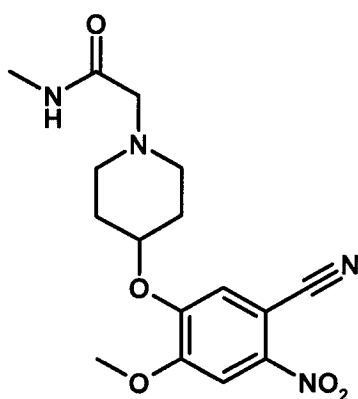
3. 根据权利要求 1 的方法,其中通过包括使式 (III) 化合物:



III

与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应的方法来制备所述式 (II) 化合物。

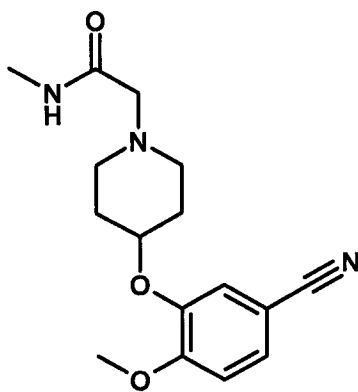
4. 根据权利要求 1 或 3 的方法,其中通过包括将式 (IV) 化合物:



IV

还原的方法来制备所述式 (III) 化合物。

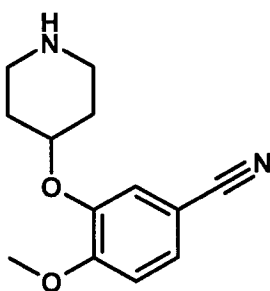
5. 根据权利要求 4 的方法,其中通过包括将式 (V) 化合物:



V

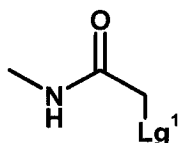
硝化的方法来制备所述式 (IV) 化合物。

6. 根据权利要求 5 的方法,其中通过包括使式 (VI) 化合物:



VI

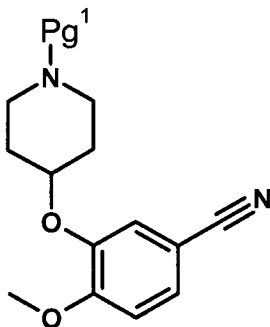
与式 (VII) 化合物：



VII

反应的方法来制备所述式 (V) 化合物,其中 Lg^1 是合适的离去基团。

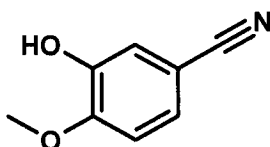
7. 根据权利要求 6 的方法,其中通过包括将式 (VIII) 化合物：



VIII

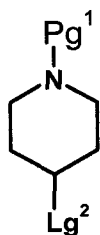
脱保护的方法来制备所述式 (VI) 化合物,其中 Pg^1 是合适的氨基保护基团。

8. 根据权利要求 7 的方法,其中通过包括使式 (X) 化合物：



X

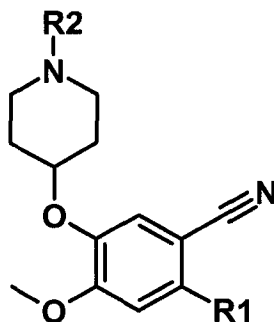
与式 (IX) 化合物：



IX

反应的方法来制备所述式 (VIII) 化合物, 其中 Lg^2 是合适的离去基团; 并且 Pg^1 是合适的氨基保护基团。

9. 式 (XIII) 化合物或其盐:



XIII

其中:

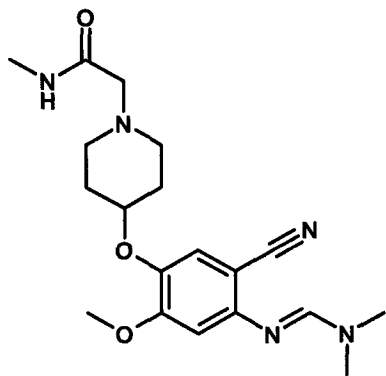
R1 是 H、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、或 $-N=CH-N(CH_3)_2$;

R2 是 H、N-甲基氨基甲酰基甲基、或 Pg^1 , 并且

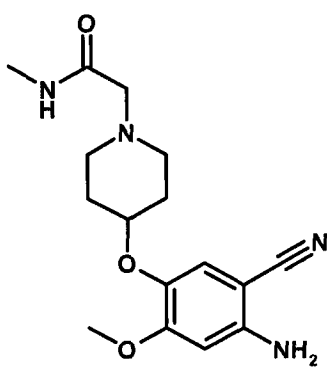
Pg^1 是氨基保护基团;

条件是当 R2 是 H 或氨基保护基团时, R1 是 H。

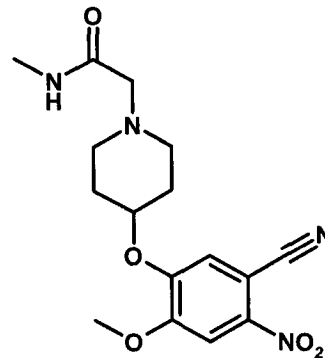
10. 权利要求 9 的化合物, 其选自式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 和 (VIII) 的化合物中的任何一种:



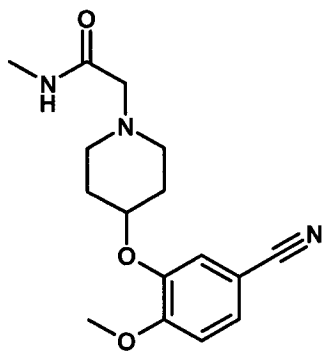
II



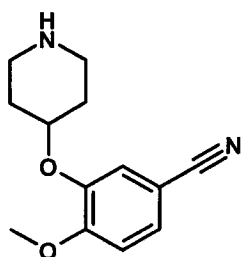
III



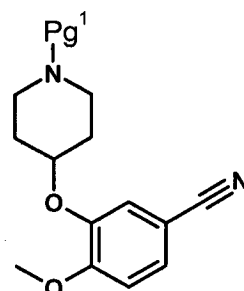
IV



V

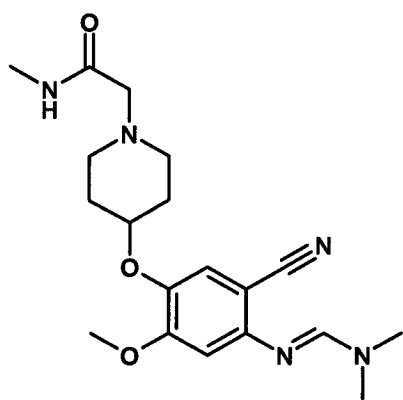


VI

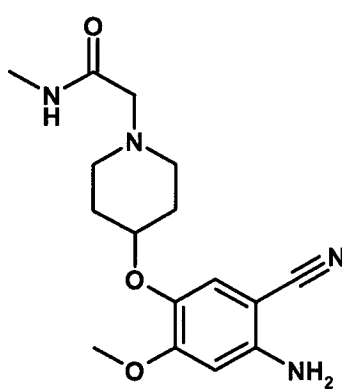


VIII

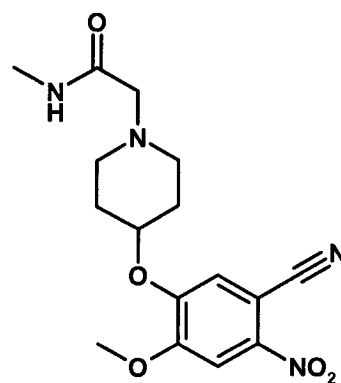
11. 权利要求 9 的化合物的盐,其选自式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 和 (VIII) 的化合物中的任何一种的盐:



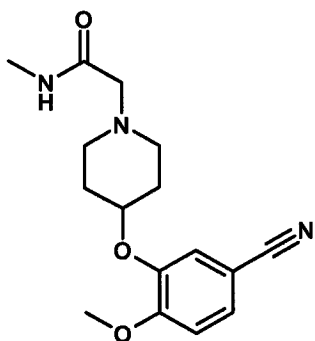
II



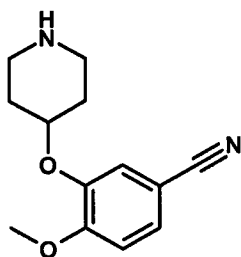
III



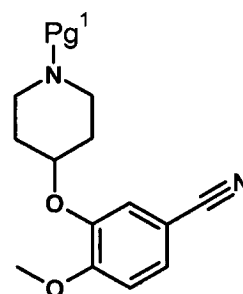
IV



V

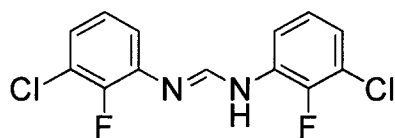


VI

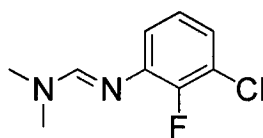


VIII

12. 式 (XI)、式 (XII) 的化合物或其盐:



XI



XII.

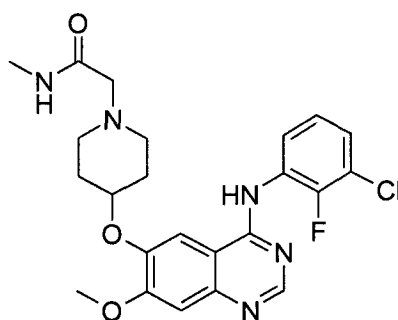
4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]喹唑啉的制备方法

[0001] 本发明涉及用于制备 4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉(下文称“化合物(I)”)或其盐的方法,以及涉及在化合物(I)的制备中所使用的中间体。

背景技术

[0002] 化合物(I)公开于国际专利申请公开号 W02005/028469(如其中的实施例 1)中,并且具有以下结构:

[0003]



化合物(I)

[0004] 化合物(I)是 erbB 受体酪氨酸激酶抑制剂,尤其化合物(I)是 EGFR 和 erbB2 受体酪氨酸激酶的有效抑制剂。化合物(I)还通过抑制 erbB3 的磷酸化及随后配体激发的 EGFR/erbB3 和 / 或 erbB2/erbB3 异源二聚体化来抑制 erbB3 介导的信号传导。预期化合物(I)有用于治疗过度增生性疾病,例如癌症。

[0005] W0 03/082831 公开了各种 4-(3-氯-2-氟苯胺基)喹唑啉的制备。然而,其中未公开化合物(I)。

[0006] W02005/028469 在其中的实施例 1 公开了化合物(I)的制备如下:

[0007] 将 2-氯-N-甲基乙酰胺(32mg, 0.3mmol)加入到 4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉(120mg, 0.3mmol)、碘化钾(16mg, 0.1mmol)和碳酸钾(50mg, 0.36mmol)在乙腈(5ml)中的混合物中。将该混合物在回流下加热一小时。在真空下蒸发溶剂之后,将残余物溶于二氯甲烷中。有机溶液用水和盐水洗涤,经硫酸镁干燥。在真空下蒸发溶剂之后,通过硅胶色谱(洗脱剂:1%至2% 7N 甲醇氨(methanolic ammonia)的二氯甲烷溶液)纯化残余物,得到化合物(I)。

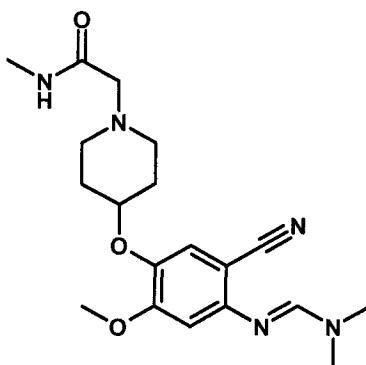
[0008] 概述

[0009] 我们发现了用于制备化合物(I)的备选方法(alternative process),其用减少的方法步骤数目,以高产率且杂质最少地提供化合物(I)。因此,该方法适合用于大规模制备化合物(I)。

[0010] 在实施方式中提供用于制备 4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉或其盐的方法,其包括:

[0011] (a) 在合适的酸的存在下,使式 (II) 化合物:

[0012]

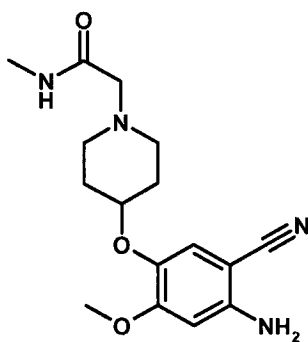


II

[0013] 与 3-氯-2-氟苯胺反应;或

[0014] (b) 在合适的酸的存在下,使式 (III) 化合物:

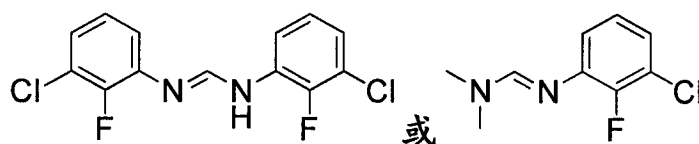
[0015]



III

[0016] 与式 (XI) 或式 (XII) 的化合物:

[0017]



XI

XII

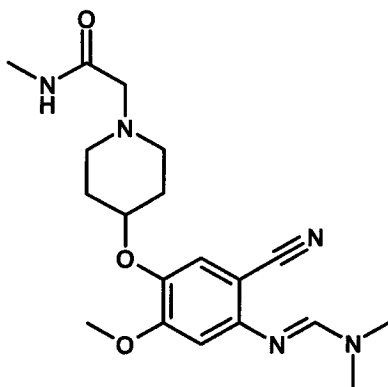
[0018] 反应。

[0019] 详述

[0020] 在实施方式中提供用于制备 4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉或其盐的方法,其包括:

[0021] (a) 在合适的酸的存在下,使式 (II) 化合物:

[0022]



II

[0023] 与 3-氯-2-氟苯胺反应。

[0024] 在合适的酸的存在下适宜地进行该反应,所述酸例如一种或多种选自乙酸、丁二酸、丙酸、琥珀酸、富马酸和柠檬酸、或其混合物的酸。在本发明的一种实施方式中,所述酸是乙酸。

[0025] 在惰性溶剂的存在下适宜地进行该反应,所述惰性溶剂例如环己烷;芳族烃溶剂,例如甲苯、甲氧基苯或二甲苯;腈溶剂,例如乙腈;醚,例如 2-甲基四氢呋喃;或酯,例如乙酸异丙酯。在一种实施方式中,所述溶剂选自甲苯、环己烷、甲氧基苯、二甲苯、乙腈、2-甲基四氢呋喃和乙酸异丙酯。在另一种实施方式中,所述溶剂选自甲苯、环己烷、甲氧基苯和二甲苯。在另一种实施方式中,所述溶剂是甲氧基苯。

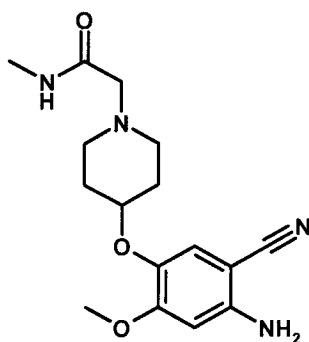
[0026] 在高温下适宜地进行该反应,例如约 80°C 至约 120°C,例如在约 90°C 至 120°C 下,适当地在约 90°C 下。

[0027] 适宜地,相对于式 (II) 化合物使用等摩尔或摩尔过量的 3-氯-2-氟苯胺。例如,3-氯-2-氟苯胺与式 (II) 化合物的摩尔比为约 1 : 1 至约 1 : 2,适宜地为约 1 : 1。

[0028] 在任意的实施方式中,可以使用常规方法分离化合物 (I)。例如,可以将化合物 (I) 萃取到水中并从如实施例中所描述的溶液中结晶。如果必需,可以通过用化合物 (I) 晶体对溶液加晶种来引发化合物 (I) 从溶剂中结晶。然后可以使用常规方法(例如通过过滤或干燥化合物 (I)) 收集所得固体。

[0029] 根据本发明的另一方面,提供了用于制备式 (II) 化合物的方法,其包括使式 (III) 化合物:

[0030]



III

[0031] 与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (N,N-dimethylformamide dimethyl acetal)

反应。

[0032] 在酸性条件下适宜地进行该反应。例如，在乙酸的存在下适宜地进行该反应。

[0033] 在合适的溶剂的存在下合宜地 (conveniently) 进行该反应，所述溶剂例如醚（例如 2-甲基四氢呋喃）、或者诸如甲苯之类的芳族烃。在高温下适宜地进行该反应，例如在约 70°C 至 105°C 下，适宜在约 76°C 下。

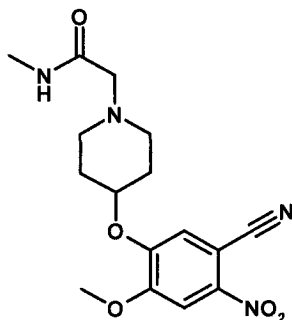
[0034] 在另一种实施方式中，通过使式 (III) 化合物与 N,N'-双(3-氯-2-氟苯基)亚氨基甲酰胺（化合物 (XI)）反应，可直接从式 (III) 化合物制备化合物 (I)。在酸性条件下适宜地进行该反应。在合适的酸的存在下适宜地进行该反应，所述酸例如一种或多种选自乙酸、丁二酸、丙酸、琥珀酸、富马酸和柠檬酸、或其混合物的酸。在本发明的一种实施方式中，所述酸是富马酸。

[0035] 在合适的溶剂的存在下合宜地进行该反应，所述溶剂例如醚（例如 2-甲基四氢呋喃）。在高温下适宜地进行该反应，例如在约 70°C 至 105°C 下，适宜在约 90°C 下。

[0036] 在另一种实施方式中，通过使式 (III) 化合物与 N'-(3-氯-2-氟-苯基)-N,N-二甲基-1-甲脒（化合物 (XII)）反应，可直接从式 (III) 化合物制备化合物 (I)。在酸性条件下适宜地进行该反应。在合适的酸的存在下适宜地进行该反应，所述酸例如一种或多种选自乙酸、丁二酸、丙酸、琥珀酸、富马酸和柠檬酸、或其混合物的酸。在本发明的一种实施方式中，所述酸是富马酸。

[0037] 可通过包括将式 (IV) 化合物：

[0038]



IV

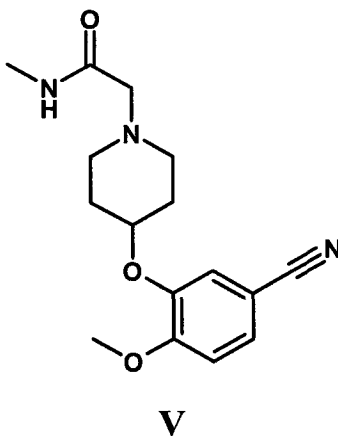
[0039] 还原的方法来制备式 (III) 化合物。

[0040] 用于将硝基基团还原为胺的合适的还原反应是众所周知的。例如，可在合适的还原剂（例如连二亚硫酸钠）的存在下，通过还原作用将式 (IV) 化合物还原。在溶剂水溶液（例如甲醇水溶液）的存在下适宜地进行该反应。在诸如 40°C 至 60°C 之类的高温下合宜地进行该反应。

[0041] 或者，可通过氢化来实现式 (IV) 化合物的还原，例如，通过其中使用合适的催化剂的催化氢化来实施，所述催化剂例如钯/碳催化剂（例如，10%钯/碳催化剂）、或铂/钒催化剂（例如碳载 1%铂 +2%钒催化剂）。在合适的溶剂（例如甲醇或乙腈）中合宜地进行该氢化。在其他实施方式中，可使用备选溶剂 (alternative solvents)，例如甲醇、异丙醇或 1 : 1 比率的甲醇：异丙醇的混合物。

[0042] 可通过包括将式 (V) 化合物：

[0043]

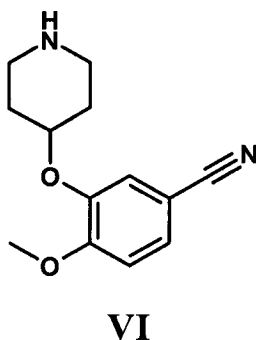


[0044] 硝化的方法来制备式 (IV) 化合物。

[0045] 可采用众所周知的用于硝化芳族环的方法来实现式 (V) 化合物的硝化, 例如, 使用此类反应的众所周知的条件并如本文实施例中所举例说明的, 通过在硫酸的存在下, 用硝酸处理式 (V) 化合物。

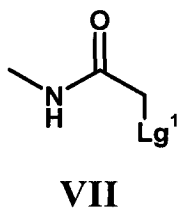
[0046] 可通过包括使式 (VI) 化合物:

[0047]



[0048] 与式 (VII) 化合物:

[0049]



[0050] 反应的方法来制备式 (V) 化合物, 其中 Lg^1 是合适的离去基团。

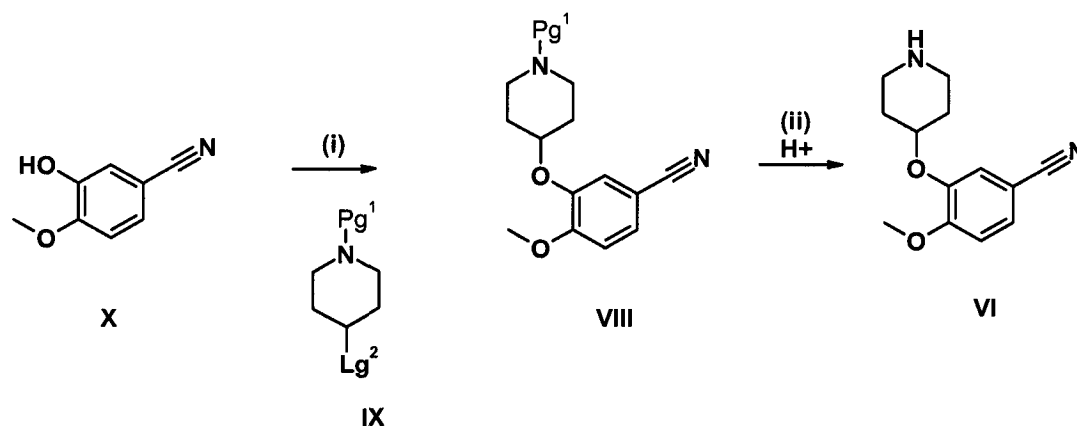
[0051] 由 Lg^1 表示的合适的离去基团包括例如卤素 (例如氯)。

[0052] 在合适的碱的存在下适宜地进行该反应, 所述碱例如碳酸盐、有机胺或醇盐 (alkoxide)。特定的碱包括 (例如) 碳酸钾或三乙醇胺。

[0053] 在惰性溶剂的存在下合宜地进行该反应, 所述惰性溶剂例如乙腈或醇 (例如乙醇)。在高温下适宜地实施该反应, 合宜在溶剂的回流温度下进行。

[0054] 可通过例如如反应方案 1 中所举例说明来制备式 (VI) 化合物:

[0055]



[0056] 反应方案 1

[0057] 反应方案 1 注释：

[0058] 步骤 (i) : Lg^2 是合适的离去基团, 例如卤素、烷磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基基团, 例如氯、溴、甲磺酰基氧基、4-硝基苯磺酰基氧基或甲苯-4-磺酰基氧基基团。适宜地, Lg^2 是甲磺酰基氧基、4-硝基苯磺酰基氧基或甲苯-4-磺酰基氧基基团, 例如 Lg^2 是甲磺酰基氧基。

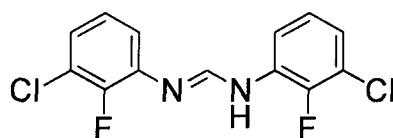
[0059] Pg^1 是合适的氨基保护基团。此类基团是众所周知的, 例如如许多关于该主题的一般文献之一所描述, 所述文献例如 Theodora Green 的 ‘Protective Groups in Organic Synthesis’ (出版商: John Wiley & Sons)。氨基保护基团的实例包括酰基基团, 例如烷酰基基团 (例如乙酰基); 烷氧基羰基, 例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基基团; 芳基甲氧基羰基基团, 例如苄氧基羰基; 或芳酰基基团, 例如苯甲酰基。 Pg^1 的特定实例是叔丁氧基羰基。

[0060] 在碱的存在下适宜地进行该反应, 所述碱例如碳酸盐, 如碳酸钾。在合适的惰性溶剂 (例如醇, 如异丙醇) 的存在下适宜地进行该反应。在高温下适宜地进行该反应, 合宜在溶剂的回流温度下进行。

[0061] 步骤 (ii) : 使用常规的方法除去保护基团 Pg^1 。例如当 Pg^1 是叔丁氧基羰基时, 可以通过用合适的酸 (如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸) 处理而将其除去。

[0062] 在另一种实施方式中, 可以通过使式 (III) 化合物与式 (XI) 化合物反应, 直接从式 (III) 化合物制备化合物 (I) :

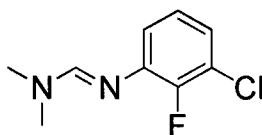
[0063]



XI.

[0064] 式 (XI) 化合物也称为 N, N' - 双 (3-氯-2-氟苯基) 亚氨基甲酰胺。在另一种实施方式中, 可以通过使式 (III) 化合物与式 (XII) 化合物反应, 直接从式 (III) 化合物制备化合物 (I) :

[0065]

**XII.**

[0066] 式 (XII) 化合物也称为 $N'-(3\text{-氯-}2\text{-氟-苯基})\text{-N,N-二甲基-甲脒}$ 。在酸性条件下适宜地进行这些反应中的任何一个。例如,在乙酸、丁二酸、富马酸或丙酸的存在下适宜地进行反应。

[0067] 在适宜的溶剂的存在下合宜地进行该反应,所述溶剂例如醚(例如 2-甲基四氢呋喃)或醇(例如乙醇或叔丁醇)。适于在高温下(例如在约 70°C 至 105°C) 适宜地实施该反应。在一些实施方式中,可以在约 80°C 或 90°C 下进行该反应。

[0068] 可以通过使 3-氯-2-氟苯胺与原甲酸乙酯反应来制备式 (XI) 化合物。在酸性条件下适宜地进行该反应。例如在乙酸的存在下适宜地进行该反应。

[0069] 在合适的溶剂(例如环己烷)的存在下合宜地进行该反应。在高温下(例如在约 40°C 至 60°C 下,适当在约 50°C 下)适宜地进行该反应。

[0070] 因此,可通过以上描述的路线中的任意种,从式 (III) 化合物制备化合物 (I)。

[0071] 根据本发明的另一方面,提供了用于制备化合物 (I) 或其药学上可接受的盐的方法,其包括以下步骤:

[0072] 2a) 使式 (II) 化合物与 3-氯-2-氟苯胺在合适的酸的存在下反应;和

[0073] 1) 分离化合物 (I)。

[0074] 用于步骤 1 至 2 的合适条件如前文所定义。

[0075] 在另一方面,上文所描述的方法可以进一步包括以下步骤:

[0076] 3a) 使如前文所定义的式 (III) 化合物与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 反应,得到如前文所定义的式 (II) 化合物。

[0077] 根据本发明的另一方面,提供了用于制备化合物 (I) 或其药学上可接受的盐的方法,其包括以下步骤:

[0078] 2b) 使如前文所定义的式 (III) 化合物与如前文所定义的式 (XI) 化合物反应;和

[0079] 1) 分离化合物 (I)。

[0080] 在另一方面,上文所描述的方法可以进一步包括以下步骤:

[0081] 3b) 使 3-氯-2-氟苯胺与原甲酸乙酯反应,得到式 (XI) 化合物。

[0082] 或者,在本发明的另一方面,提供了用于制备化合物 (I) 或其药学上可接受的盐的方法,其包括以下步骤:

[0083] 2c) 使如前文所定义的式 (III) 化合物与如前文所定义的式 (XII) 化合物反应;和

[0084] 1) 分离化合物 (I)。

[0085] 上文所描述的方法可以进一步包括以下步骤:

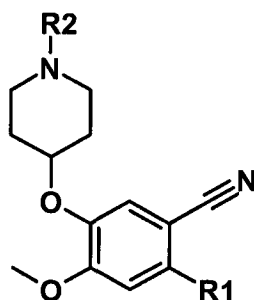
[0086] 3c) 使 3-氯-2-氟苯胺与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 反应,得到式 (XII) 化合物。

[0087] 在另一方面,上文所描述的方法中的任何种可以进一步包括以下步骤:

[0088] 4) 将如前文所定义的式 (IV) 化合物还原,得到如前文所定义的式 (III) 化合物。

- [0089] 在另一方面,上文所描述的方法中的任何种可以进一步包括以下步骤:
- [0090] 5) 将如前文所定义的式 (V) 化合物硝化,得到如前文所定义的式 (IV) 化合物。
- [0091] 在另一方面,上文所描述的方法中的任何种可以进一步包括以下步骤:
- [0092] 6) 使如前文所定义的式 (VI) 化合物与如前文所定义的式 (VII) 化合物反应,得到如前文所定义的式 (V) 化合物。
- [0093] 在另一方面,上文所描述的方法可以进一步包括以下步骤:
- [0094] 7) 将如前文所定义的式 (VIII) 化合物脱保护,得到如前文所定义的式 (VI) 化合物。
- [0095] 在另一方面,上文所描述的方法中的任何种可以进一步包括以下步骤:
- [0096] 8) 使如前文所定义的式 (X) 化合物与如前文所定义的式 (IX) 化合物反应,得到如前文所定义的式 (VIII) 化合物。
- [0097] 根据本发明的另一方面,提供了用于制备化合物 (I) 或其药学上可接受的盐的方法,其包括以下步骤:
- [0098] 3a) 使如前文所定义的式 (III) 化合物与 N,N- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应,得到如前文所定义的式 (II) 化合物;
- [0099] 2a) 使式 (II) 化合物与 3- 氯 -2- 氟苯胺在合适的酸的存在下反应;和
- [0100] 1) 分离化合物 (I)。
- [0101] 用于步骤 1 至 3 的合适条件如前文所定义。
- [0102] 根据本发明的另一方面,提供了用于制备化合物 (I) 或其药学上可接受的盐的方法,其包括以下步骤:
- [0103] 4) 将如前文所定义的式 (IV) 化合物还原,得到如前文所定义的式 (III) 化合物;
- [0104] 3a) 使式 (III) 化合物与 N,N- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应,得到如前文所定义的式 (II) 化合物;
- [0105] 2a) 使式 (II) 化合物与 3- 氯 -2- 氟苯胺在合适的酸的存在下反应;和
- [0106] 1) 分离化合物 (I)。
- [0107] 用于步骤 1 至 4 的合适条件如前文所定义。
- [0108] 根据本发明的另一方面,提供了用于制备化合物 (I) 或其药学上可接受的盐的方法,其包括以下步骤:
- [0109] 5) 将如前文所定义的式 (V) 化合物硝化,得到如前文所定义的式 (IV) 化合物;
- [0110] 4) 将式 (IV) 化合物还原,得到如前文所定义的式 (III) 化合物;
- [0111] 3a) 使式 (III) 化合物与 N,N- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应,得到如前文所定义的式 (II) 化合物;
- [0112] 2a) 使式 (II) 化合物与 3- 氯 -2- 氟苯胺在合适的酸的存在下反应;和
- [0113] 1) 分离化合物 (I)。
- [0114] 用于步骤 1 至 5 的合适条件如前文所定义。
- [0115] 根据本发明的另一方面,提供了用于制备化合物 (I) 或其药学上可接受的盐的方法,其包括以下步骤:
- [0116] 6) 使如前文所定义的式 (VI) 化合物与如前文所定义的式 (VII) 化合物反应,得到如前文所定义的式 (V) 化合物;

- [0117] 5) 将式 (V) 化合物硝化, 得到如前文所定义的式 (IV) 化合物;
- [0118] 4) 将式 (IV) 化合物还原, 得到如前文所定义的式 (III) 化合物;
- [0119] 3a) 使式 (III) 化合物与 N,N- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应, 得到如前文所定义的式 (II) 化合物;
- [0120] 2a) 使式 (II) 化合物与 3- 氯 -2- 氟苯胺在合适的酸的存在下反应; 和
- [0121] 1) 分离化合物 (I)。
- [0122] 用于步骤 1 至 6 的合适条件如前文所定义。
- [0123] 根据本发明的另一方面, 提供了用于制备化合物 (I) 或其药学上可接受的盐的方法, 其包括以下步骤:
- [0124] 8) 使如前文所定义的式 (X) 化合物与如前文所定义的式 (IX) 化合物反应, 得到如前文所定义的式 (VIII) 化合物;
- [0125] 7) 将式 (VIII) 化合物脱保护, 得到如前文所定义的式 (VI) 化合物;
- [0126] 6) 使式 (VI) 化合物与如前文所定义的式 (VII) 化合物反应, 得到如前文所定义的式 (V) 化合物;
- [0127] 5) 将式 (V) 化合物硝化, 得到如前文所定义的式 (IV) 化合物;
- [0128] 4) 将式 (IV) 化合物还原, 得到如前文所定义的式 (III) 化合物;
- [0129] 3a) 使式 (III) 化合物与 N,N- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应, 得到如前文所定义的式 (II) 化合物;
- [0130] 2a) 使式 (II) 化合物与 3- 氯 -2- 氟苯胺在合适的酸的存在下反应; 和
- [0131] 1) 分离化合物 (I)。
- [0132] 用于步骤 1 至 8 的合适条件如前文所定义。
- [0133] 在上述方法中的任意种中, 可以用以下步骤 2b) 和 3b) 来代替步骤 2a) 和 3a) :
- [0134] 2b) 使如前文所定义的式 (III) 化合物与如前文所定义的式 (XI) 或 (XII) 的化合物反应; 和 / 或
- [0135] 3b) 使 3- 氯 -2- 氟苯胺与原甲酸乙酯反应, 得到式 (XI) 化合物。
- [0136] 在上述方法中的任意种中, 也可以用以下步骤 2c) 和 3c) 来代替步骤 2a) 和 3a) :
- [0137] 2c) 使如前文所定义的式 (III) 化合物与如前文所定义的式 (XII) 化合物反应; 和 / 或
- [0138] 3c) 使 3- 氯 -2- 氟苯胺与 N, N- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应, 得到式 (XII) 化合物。
- [0139] 如果需要可以将化合物 (I) 转化为药学上可接受的盐。W02005/028469 描述了化合物 (I) 的盐的实例, 例如化合物 (I) 与无机酸或有机酸的酸加成盐, 所述酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、三氟乙酸、柠檬酸或马来酸。特定的盐是如实施例描述的化合物 (I) 的二富马酸盐 (difumarate salt)。
- [0140] 在根据本发明的方法中使用的某些中间体是新颖的, 并且形成本发明的另一方面。本文提供的中间体或其盐可以具有以下结构:
- [0141]



XIII

[0142] 其中：

[0143] R1 是 H、-NH₂、-NO₂ 或 $\text{—N}=\text{CH—N}(\text{CH}_3)_2$ ；

[0144] R2 是 H、N- 甲基氨基甲酰基甲基或 Pg¹，和

[0145] Pg¹ 是氨基保护基；

[0146] 条件是当 R2 是 H 或氨基保护基时，R1 是 H。

[0147] 根据本发明的另一方面，提供了选自式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 和 (VIII) 化合物中的任一种的化合物或其盐。本发明的另一方面提供了式 (XI) 化合物或其盐。本发明的另一方面提供了式 (XII) 化合物或其盐。

[0148] 在一种实施方式中提供了其中 Pg¹ 是叔丁氧羰基的化合物，例如式 (VIII) 化合物。

[0149] 本文中描述的化合物（包括式 (II)、(XI) 和 (XII) 的那些）可以具有几何异构中心并且可以作为 E- 异构体和 Z- 异构体存在。应理解，本发明涵盖所有此类几何异构体和其混合物。在本发明的一种实施方式中，式 (II) 化合物基本上作为 E- 异构体存在。在本发明的另一种实施方式中，式 (II) 化合物基本上作为 Z- 异构体存在。在本发明的一种实施方式中，式 (XI) 化合物基本上作为 E- 异构体存在。在本发明的另一种实施方式中，式 (XI) 化合物基本上作为 Z- 异构体存在。在本发明的一种实施方式中，式 (XII) 化合物基本上作为 E- 异构体存在。在本发明的另一种实施方式中，式 (XII) 化合物基本上作为 Z- 异构体存在。

[0150] 中间体可以作为游离碱或以合适的盐的形式使用。此类盐包括药学上可接受的盐和非药学上可接受的盐两者。以非药学上可接受的盐的形式使用中间体在根据本发明的方法中可能是有利的。例如此类盐可有用于分离或纯化中间体。如果需要，可以通过常规技术对中间体进行改性，以得到该化合物的药学上可接受的盐。此类技术是本领域技术人员众所周知的，并且包括例如在药学上可接受的抗衡离子的存在下的离子交换技术或化合物的再沉淀。因此应理解，本发明意欲覆盖中间体及其盐。

[0151] 以合适的药物组合物的形式（例如片剂、胶囊或颗粒制剂）将化合物 (I) 及其盐（例如二富马酸盐）适宜地口服给予患者。

[0152] 例如使用以下赋形剂将化合物 (I) 的二富马酸盐适宜地配制为片剂：

[0153] 片剂：

[0154] 片芯：

[0155] 化合物 (I) 的二富马酸盐（例如形式 A）；

[0156] 乳糖；

[0157] 微晶纤维素；

[0158] 交聚维酮；

[0159] 聚维酮 (PVP)；和

[0160] 硬脂酸镁

[0161] 片芯可以用薄膜包衣（例如基于 HPMC 的薄膜包衣）包被，所述包衣任选含有一种或多种着色剂和 / 或光防护剂。

[0162] 可以使用常规的方法，如实施例中所举例说明地制备片剂。

[0163] 与一种或多种赋形剂组合以制备单一剂型的活性成分的量将根据受治疗的宿主和特定的给药途径而变化。例如，意欲口服给予人类的制剂通常将含有例如 0.5mg 至 0.5g 的活性药剂（更适宜为 0.5mg 至 200mg，例如 1mg 至 100mg），所述活性药剂与适当且合宜的量的赋形剂混合，所述赋形剂可以从总组合物重量的约 5% 至约 98% 变化。

[0164] 用于治疗或预防目的的化合物 (I) 及其盐（例如二富马酸盐）的剂量大小通常将根据病况的性质和严重性、动物或患者的年龄和性别以及给药途径，依据众所周知的药物原则而变化。在一实施方式中，用于治疗癌症（例如乳腺癌）的化合物 (I) 的合适剂量是 40、80、100、160、200 或 240mg，每天两次。

[0165] 化合物 (I) 具有抗增殖性能，例如抗癌性能，所述性能据信产生自它们的 erbB 家族受体酪氨酸激酶抑制活性，且特别是混合的 erbB2/EGF 和 / 或 erbB3/EGF 特性 (profile)。

[0166] 因此，预期本发明化合物有用于治疗单独或部分由 erbB 受体酪氨酸激酶介导的疾病或医学病况。因此，预期本发明化合物通过提供抗增殖效果而有用于治疗银屑病、良性前列腺增生 (BPH)、动脉粥样硬化和再狭窄和 / 或癌症，特别有用于治疗对 erbB 受体酪氨酸激酶敏感的癌症。此类良性或恶性肿瘤可以影响任何组织且包括非实体肿瘤，例如白血病、多发性骨髓瘤或淋巴瘤；以及实体肿瘤，例如胆管癌、骨癌、膀胱癌、脑 / CNS 癌、乳腺癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头和颈癌、肝癌、肺癌、神经元癌、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌和外阴癌。特别预期化合物 (I) 有用于治疗乳腺癌。

[0167] 化合物 (I) 及其盐（例如二富马酸盐）可以与有效量的芳化酶抑制剂（例如阿那曲唑）联合用于治疗雌激素和 / 或孕酮阳性的乳腺癌。这种联合可以特别有益于治疗未先用内分泌疗法（例如选择性雌激素受体调节剂，例如他莫昔芬；芳化酶抑制剂，例如阿那曲唑；或雌激素受体负调节剂）治疗的患者。

[0168] 化合物 (I) 及其盐（例如二富马酸盐）也可以与紫杉烷（例如紫杉醇或多西他赛）联合使用。这种联合可有用于治疗乳腺癌。例如，有用于治疗具有 erbB2 低过度表达的乳腺癌。术语“erbB2 低过度表达”指 Her2 荧光原位杂交 (FISH) 呈阴性的肿瘤。“erbB2 低过度表达”的特定肿瘤是那些：

[0169] (i) 经免疫组织化学 (IHC) 为 Her2+；和 / 或

[0170] (ii) 经 IHC 为 Her2++ 和 Her2 荧光原位杂交 (FISH) 呈阴性。

附图说明

[0171] 图 1 显示了化合物 (I) 二富马酸盐形式 A 的 X 射线粉末衍射图 (XRPD)。x- 轴显示 $2-\theta$ 值且 y- 轴显示计数。

[0172] 图 2 显示了化合物 (I) (作为 2- 甲基四氢呋喃溶剂合物) 的 X 射线粉末衍射图 (XRPD)。x- 轴显示 $2-\theta$ 值且 y- 轴显示计数。

[0173] 图 3 显示了化合物 (I) (作为水合物) 的 X 射线粉末衍射图 (XRPD)。x- 轴显示 $2-\theta$ 值且 y- 轴显示计数。

[0174] 图 4 显示了化合物 (I) (作为异丙醇溶剂合物) 的 X 射线粉末衍射图 (XRPD)。x- 轴显示 $2-\theta$ 值且 y- 轴显示计数。

实施例

[0175] 通过下列实施例进一步举例说明本发明, 所述实施例意欲阐述本发明的数种实施方式。这些实施例无意于并且不应将其解释为限制本发明的范围。应该清楚, 可以不同于本文所特定描述的方式来实践本发明。鉴于本文的教导, 本发明的许多修改和变化是可能的, 并因此在本发明范围内。

[0176] 除非另外指明, 在实施例中:

[0177] (i) 给出产率仅用于举例说明, 并不必须是可获得的最大产率;

[0178] (ii) 使用 Mettler DSC820e 设备, 通过 DSC 分析来测定熔点; 准确称量 1-2mg 样品, 并在通风的样品盘中分析; 以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 从 25°C 加热至 325°C ; 除非另外指明, 本文中的熔点指使用 DSC 测量的熔融吸热的起始温度;

[0179] (iii) 使用直接暴露探针, 在化学电离 (CI) 模式下用 70 电子伏特的电能运行质谱; 其中通过电子碰撞 (EI)、快原子轰击 (FAB) 或电喷雾 (ESP) 来实现所述电离; 给出 m/z 值; 通常仅报告显示母体分子质量 (parent mass) 的离子; 除非另外指明, 所引用的质量离子为 $(\text{M}+\text{H})^{+}$, 其指质子化的质量离子; 提及 M^{+} 是指失去一个电子所产生的质量离子; 并且提及 $(\text{M}-\text{H})^{-}$ 是指失去一个质子所产生的质量离子;

[0180] (iv) 当给出时, 主要诊断质子的 NMR 数据是相对于作为内标的四甲基硅烷 (TMS) 的 δ 值形式, 以百万分率 (ppm) 给出, 除非另外指明, 使用全氘代二甲亚砜 ($\text{DMSO}-d_6$) 作为溶剂, 在 500MHz 下测定; 使用下列缩写: s, 单峰; d, 双重峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; br, 宽峰;

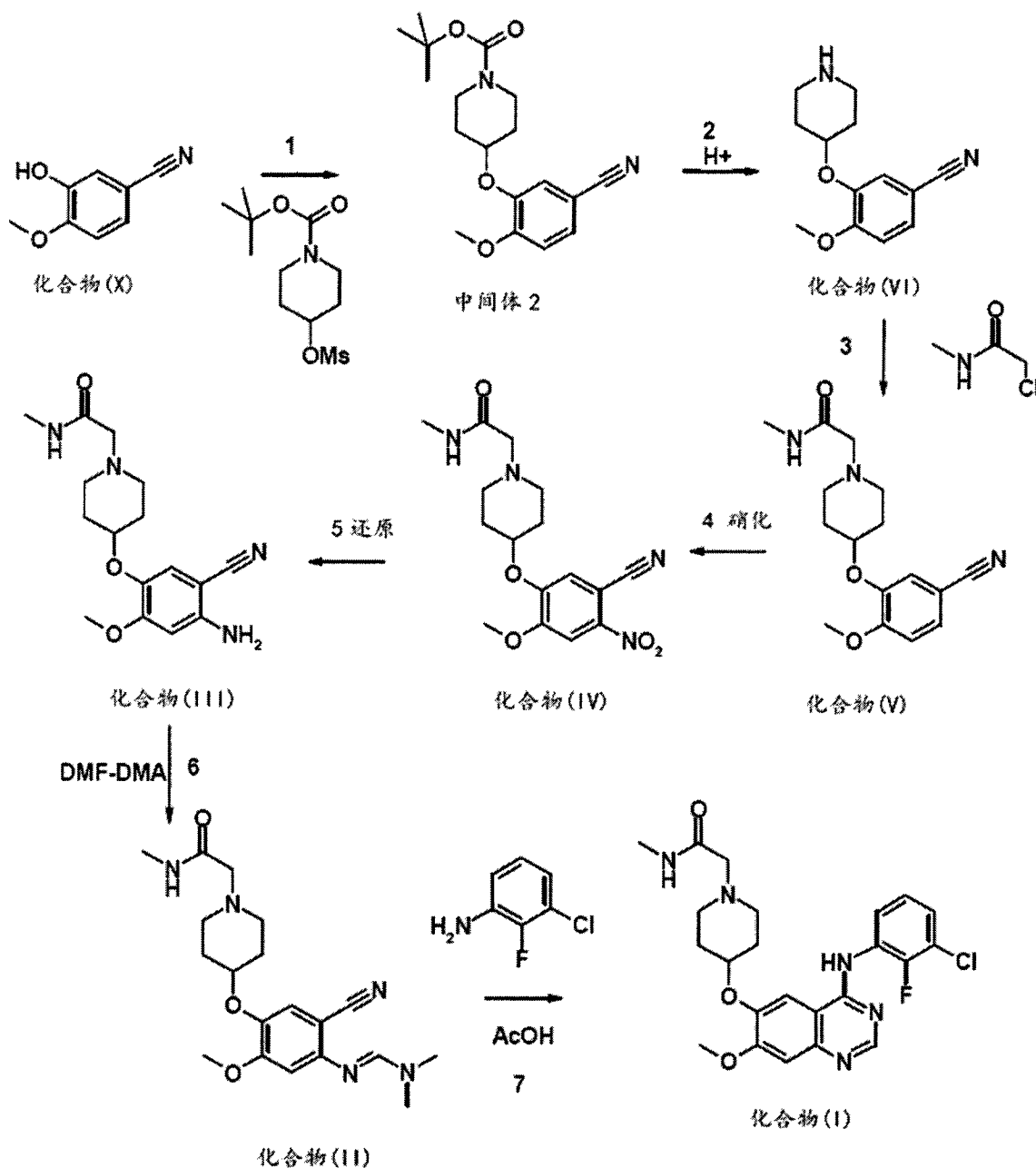
[0181] (v) 化学符号具有其通常含义; 使用 SI 单位和符号;

[0182] (vi) 以体积: 体积 (v/v) 形式给出溶剂比率;

[0183] 实施例 1: 4-(3- 氯 -2- 氟苯胺基) -7- 甲氧基 -6- {[1-(N- 甲基氨基甲酰基甲基) 哌啶 -4- 基] 氧基} 喹唑啉 (化合物 (I)) 的制备。

[0184] 根据以下所示方案制备化合物 (I):

[0185]



[0186] 步骤 1. 4-(5-氰基-2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体 2)的制备。将 3-羟基-4-甲氧基苯甲腈(化合物(X), 6.00g, 39.62 毫摩尔)、(4-甲磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(16.6g, 59.44 毫摩尔)(Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, 49(7), 822-829)、和碳酸钾(6.71g, 47.55 毫摩尔)悬浮于异丙醇(78.98g)中,并将混合物在搅拌下加热回流。加入额外的(4-甲磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.08g, 7.43 毫摩尔),以促使反应完成。然后将混合物冷却,并通过加入水(100.47g)猝灭。加入中间体 2 晶种,接着冷却至 0°C ,形成结晶产物,通过过滤将其分离。先后用水(8.86g)和异丙醇(6.97g)的混合物和水(23.64g)洗涤滤饼,然后干燥,得到中间体 2(10.75g, 产率 80%) ; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39(s, 9H) 1.48(m, 2H) 1.88(m, 2H) 3.13(m, 2H) 3.67(m, 2H) 3.83(s, 3H) 4.56(tt, $J = 8.1, 3.8\text{Hz}$, 1H) 7.13(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H) 7.42(dd, $J = 8.4, 1.9\text{Hz}$, 1H) 7.51(d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H) ;质谱 : m/z (M+H) $^+$ 333.1。

[0187] 步骤 2. 4-甲氧基-3-(哌啶-4-基氧基)苯甲腈(化合物(VI))的制备。将

中间体 2(39.31g, 118.26 毫摩尔) 悬浮于乙醇(155.53g) 中并加热至 40℃。向该浆液(slurry) 中缓慢加入 HCl(46.61g, 573.04 毫摩尔)。将混合物加热至 60℃ 并保持 3 小时。将反应混合物冷却至 20℃, 加入晶种引发结晶。在 0℃ 下通过过滤将所得固体分离, 用乙醇(62.21g) 洗涤两次, 然后干燥, 得到化合物(VI), 为盐酸盐(29.84g, 产率 77%); $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$ δ ppm 1.84(m, 2H) 2.09(m, 2H) 3.02(ddd, $J = 12.7, 8.9, 3.4\text{Hz}$, 2H) 3.20(m, 2H) 3.84(s, 3H) 4.63(tt, $J = 7.7, 3.6\text{Hz}$, 1H) 7.15(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H) 7.45(dd, $J = 8.5, 1.9\text{Hz}$, 1H) 7.56(d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H) 9.16(br. s, 2H); 质谱: $m/z(\text{M}+\text{H})^+ 233.2$ 。

[0188] 步骤 3. 2-[4-(5-氰基-2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺(化合物(V)) 的制备。将化合物(VI)(28.36g, 95.82 毫摩尔)、2-氯-N-甲基乙酰胺(12.37g, 114.98 毫摩尔) 和碳酸钾(33.11g, 239.55 毫摩尔) 悬浮于乙腈(161.36g) 中。将反应混合物在回流下加热 3 小时。将反应混合物冷却至 20℃, 并加入水(386.26g)。将反应物加热至 75℃, 并通过蒸馏减少体积。一经冷却发生结晶。通过过滤将所得固体分离, 用水(77.25g 和 128.75g) 洗涤两次, 然后干燥, 得到化合物(V)(27.95g, 产率 94%); $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$ δ ppm 1.68(m, 2H) 1.91(m, 2H) 2.29(m, 2H) 2.61(d, $J = 4.7\text{Hz}$, 3H) 2.67(m, 2H) 2.88(s, 2H) 3.83(s, 3H) 4.41(tt, $J = 8.3, 4.0\text{Hz}$, 1H) 7.11(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H) 7.40(dd, $J = 8.4, 1.9\text{Hz}$, 1H) 7.47(d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H) 7.68(q, $J = 4.7\text{Hz}$, 1H); 质谱: $m/z(\text{M}+\text{H})^+ 304.2$ 。

[0189] 步骤 4. 2-[4-(5-氰基-2-甲氧基-4-硝基苯氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺(化合物(IV)) 的制备。将化合物(V)(8.78g, 26.11 毫摩尔) 悬浮于乙酸(22.82g, 364.87 毫摩尔) 中, 并将所得反应混合物冷却至 5℃。保持反应温度低于 30℃, 向该混合物中加入硫酸(23.64g, 234.95 毫摩尔)。向所得溶液中加入硝酸(2.40g, 26.63 毫摩尔)。然后将反应混合物加热至 35℃ 并保持 3 小时。加入额外的硝酸(117mg, 1.31 毫摩尔) 和硫酸(1.31g 13.1 毫摩尔), 将反应混合物在 35℃ 下加热 30 分钟。将溶液冷却至 20℃, 并用氨水(92.45g 1.36 摩尔) 猝灭, 导致温度升高至 50℃。向所得浆液中加入丙腈(61.58g 1.12 摩尔) 和水(19g)。将反应混合物加热至 80℃, 得到澄清溶液, 其一经静置分成两层。除去底层。将反应混合物冷却至 20℃, 得到稠浆液。通过过滤将所得固体分离, 用丙腈(6.16g 112.0 毫摩尔) 洗涤并干燥, 得到化合物(IV)(7.44g, 产率 82%); $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$ δ ppm 1.72(m, 2H) 1.97(m, 2H) 2.35(m, 2H) 2.61(d, $J = 4.7\text{Hz}$, 3H) 2.66(m, 2H) 2.90(s, 2H) 3.96(s, 3H) 4.73(tt, $J = 8.4, 4.0\text{Hz}$, 1H) 7.71(q, $J = 4.7\text{Hz}$, 1H) 7.82(s, 1H) 7.86(s, 1H)。质谱: $m/z(\text{M}+\text{H})^+ 349.2$ 。

[0190] 步骤 5. 2-[4-(4-氨基-5-氰基-2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺(化合物(III)) 的制备。将化合物(IV)(7.42g, 19.38 毫摩尔) 悬浮于水(44.52g) 和甲醇(5.35g) 中。向该悬浮液中加入连二亚硫酸钠(11.91g, 58.15 毫摩尔), 并将所得反应混合物加热至 60℃。向该反应混合物中加入盐酸(46.98g, 463.89 毫摩尔), 得到溶液, 将该溶液在 60℃ 下保持 3 小时。然后使反应混合物冷却至 20℃。先后加入氢氧化钠水溶液(15.51g 182.2 毫摩尔) 和 2-甲基四氢呋喃(58.0g)。将反应混合物加热至 60℃, 其一经静置(settling) 分为两层, 丢弃下面的水层。通过真空蒸馏减少反应混合物的体积, 加入甲基叔丁基醚(18.54g), 得到浆液, 将其冷却至 10℃。然后通过过滤收集固体。固体用 2-甲基四氢呋喃(5.8g) 洗涤并干燥, 得到化合物(III)(5.4g, 产率

78 %) ; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.62(m, 2H) 1.82(m, 2H) 2.20(m, 2H) 2.60(d, J = 4.7Hz, 3H) 2.65(m, 2H) 2.86(s, 2H) 3.72(s, 3H) 4.00(tt, J = 8.3, 4.0Hz, 1H) 5.66(br. s, 2H) 6.39(s, 1H) 6.94(s, 1H) 7.65(q, J = 4.7Hz, 1H)。质谱 :m/z(M+H) $^+$ 319.2。

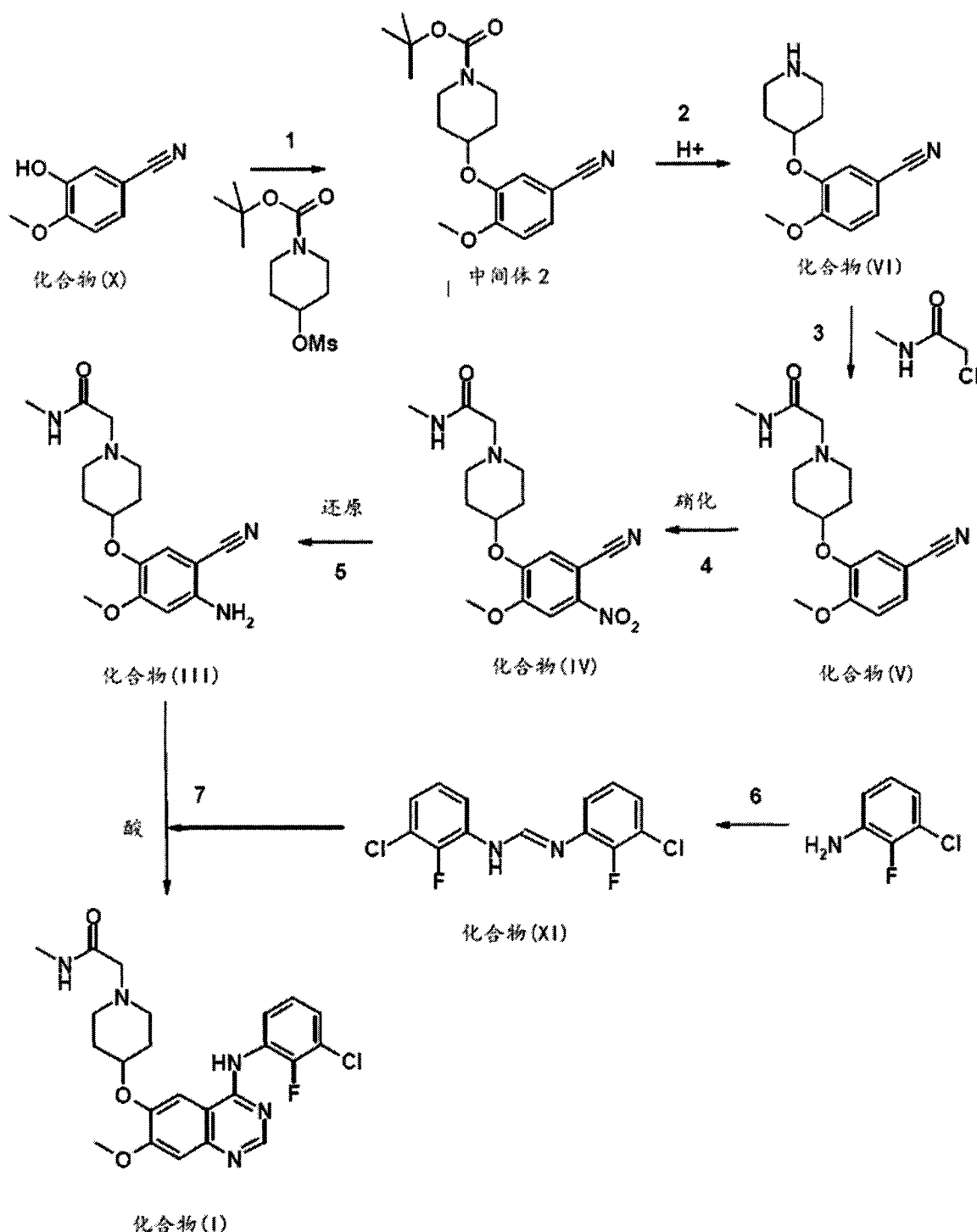
[0191] 步骤 6. 2-[4-(5-氰基-4-[(二甲基氨基)亚甲基]氨基)-2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺(化合物(II))的制备。将化合物(III)(18.21g, 52.05毫摩尔)悬浮于2-甲基四氢呋喃(99.62g)中。向该悬浮液中加入乙酸(162.79mg)和N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMA)(8.63g, 70.27毫摩尔),将所得反应混合物在76°C下加热16小时。将额外的N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(639.41mg, 5.20毫摩尔)加入反应混合物中,以确保反应完成。将反应混合物冷却至30°C,在此期间发生结晶。通过过滤将所得固体分离,用2-甲基四氢呋喃(14.23g)洗涤并干燥,得到化合物(II)(19.53g, 产率97%); ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.65(m, 2H) 1.86(m, 2H) 2.24(m, 2H) 2.60(d, J = 4.7Hz, 3H) 2.66(m, 2H) 2.87(s, 2H) 2.95(s, 3H) 3.04(s, 3H) 3.81(s, 3H) 4.19(tt, J = 8.2, 3.8Hz, 1H) 6.72(s, 1H) 7.15(s, 1H) 7.67(q, J = 4.7Hz, 1H) 7.90(s, 1H); 质谱 :m/z(M+H) $^+$ 374.2。

[0192] 步骤 7. 化合物(I)的制备。将2-[4-(5-氰基-4-[(二甲基氨基)亚甲基]氨基)-2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺(化合物(II), 7.00g, 17.71毫摩尔)悬浮于甲氧基苯(35.8g)中。加入乙酸(16.6g),并向所得溶液中加入3-氯-2-氟苯胺(2.71g, 18.07毫摩尔)。将反应混合物在90°C下加热20小时,然后冷却至20°C。将水(37.04g)加入反应混合物中,丢弃有机层。向所得水性混合物中先后加入异丙醇(39.00g)和氨水(20.79g, 25%)。将反应混合物加热至30°C,并加入诱发结晶的化合物(I)晶种。然后将反应物冷却至0°C,通过过滤分离产物。滤饼用水(7.28g)和异丙醇(4.68g)的混合物洗涤两次,然后干燥,得到化合物(I)(5.65g, 产率55%); ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.79(m, 2H) 2.04(m, 2H) 2.38(m, 2H) 2.62(d, J = 4.5Hz, 3H) 2.74(m, 2H) 2.94(s, 2H) 3.93(s, 3H) 4.56(tt, J = 8.1, 3.8Hz, 1H) 7.21(s, 1H) 7.28(m, 1H) 7.50(m, 2H) 7.73(q, J = 4.5Hz, 1H) 7.81(s, 1H) 8.36(s, 1H) 9.56(br. s, 1H); 质谱 :m/z(M+H) $^+$ 474.2, 476.2。

[0193] 实施例 2 :4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹啉(化合物(I))的制备

[0194] 根据以下所示方案制备化合物(I) :

[0195]



[0196] 步骤 1、2、3 和 4 如实施例 1 中所阐述。

[0197] 步骤 5 (备选方法 (alternate) 1) 化合物 (III) 的制备。将 2-[4-(5-氰基-2-甲氧基-4-硝基苯氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺 (化合物 (IV), 15.00g, 42.50 毫摩尔) 悬浮于水 (90.00g) 和甲醇 (59.38g) 中。向该悬浮液中加入连二亚硫酸钠 (30.47g, 148.75 毫摩尔) 和水 (90.00g), 将所得反应混合物加热至 30°C 并保持 2 小时。向反应混合物中加入盐酸 (27.98g, 276.25 毫摩尔), 得到溶液, 将其在 60°C 下保持 2 小时。加入氢氧化钠水溶液 (30.60g, 382.49 毫摩尔), 接着用水在线洗涤 (followed by a line wash of water) (30.00g)。将反应混合物冷却至 25°C, 得到浆液, 通过过滤将其收集。固体用水 (30.00g) 洗涤并干燥, 得到化合物 (III) (13.50g, 产率 82%) ; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm

1.62(m, 2H) 1.82(m, 2H) 2.20(m, 2H) 2.60(d, J = 4.7Hz, 3H) 2.65(m, 2H) 2.86(s, 2H) 3.72(s, 3H) 4.00(tt, J = 8.3, 4.0Hz, 1H) 5.66(br. s, 2H) 6.39(s, 1H) 6.94(s, 1H) 7.65(q, J = 4.7Hz, 1H)。质谱 :m/z (M+H)⁺319.2。

[0198] 步骤5(备选方法2)化合物(III)的制备。将化合物(IV)(8.00g, 22.67毫摩尔)和碳载1%铂+2%钒催化剂(1.23g, 0.023毫摩尔)悬浮于乙腈(94.00g)中。在3巴G的压力下,并在35°C的温度下,将反应混合物氢化3小时。一旦完成,将反应混合物过滤以除去催化剂,用乙腈(31.33g)将其洗涤。通过真空蒸馏减少反应混合物的体积,得到浆液,将该浆液冷却至0°C,然后通过过滤收集固体。固体用乙腈(12.53g)洗涤并干燥,得到化合物(III)(5.88g, 产率78%);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.62(m, 2H) 1.82(m, 2H) 2.20(m, 2H) 2.60(d, J = 4.7Hz, 3H) 2.65(m, 2H) 2.86(s, 2H) 3.72(s, 3H) 4.00(tt, J = 8.3, 4.0Hz, 1H) 5.66(br. s, 2H) 6.39(s, 1H) 6.94(s, 1H) 7.65(q, J = 4.7Hz, 1H)。质谱 :m/z (M+H)⁺319.2。

[0199] 步骤6. N, N`-双(3-氯-2-氟苯基)亚氨基甲酰胺(化合物(XI))的制备。将3-氯-2-氟苯胺(51.21g, 341.22毫摩尔)悬浮于环己烷(87.07g)中。向该混悬液中加入原甲酸乙酯(22.28g, 150.32毫摩尔)和乙酸(0.94g, 15.03毫摩尔)。搅拌下,将所得反应混合物加热至48°C保持12小时。在此之后,经12小时将反应混合物冷却至20°C,并通过过滤分离固体产物。滤饼用环己烷(26.12g)洗涤并在40°C下真空中干燥,得到化合物(XI)(33.95g, 产率93%),为白色结晶产物;¹H NMR谱(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.14(t, 2H) 7.22(m, 2H) 8.14(s, 1H), 9.98(s, 1H);质谱(通过GC-MS EI测定):m/z (M⁺)300.0。

[0200] 步骤7(备选方法1):化合物(I)的制备。将2-[4-(4-氨基-5-氰基-2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺(化合物(III))(10g, 29.84mmol)和N, N`-双(3-氯-2-氟苯基)亚氨基甲酰胺(化合物(XI))(11.46g, 37.3mmol)悬浮于2-甲基四氢呋喃(30.4ml)中,并加热至80°C。向该黄色悬浮液中加入乙酸(7.6ml, 127.33mmol),并将所得溶液加热至92°C保持6小时。加入2-甲基四氢呋喃(66.5ml)和水(28.5ml),并将混合物冷却至55°C,然后加入50% w/w 氢氧化钠(7ml, 131.29mmol),导致温度升高至63°C。将温度进一步升至69°C,静置后,丢弃水相。有机相用水(3x20ml)洗涤,并在静置后丢弃各水相。加入2-甲基四氢呋喃(100ml, 997mmol),通过蒸馏减少体积。加入晶种以诱发结晶,将所得混合物冷却至15°C。从所述试验中自发结晶后最初获得该晶型。通过过滤将所得固体分离,用2-甲基四氢呋喃(19ml)洗涤两次并在40°C下真空干燥,得到化合物(I)(12.14g, 95%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12(d, J = 6Hz, 1.3H), 1.26-1.36(m, 0.4H), 1.75-1.97(m, 3.3H), 2.02-2.15(m, 2H), 2.35-2.44(m, 2H), 2.64(d, J = 4.7Hz, 3H), 2.72-2.80(m, 2H), 2.95(s, 2H), 3.52-3.59(m, 0.4H), 3.72-3.87(m, 0.86H), 3.95(s, 3H), 4.53-4.63(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.29(dt J = 1Hz J = 8Hz, 1H), 7.51(dt J = 7.4Hz, J = 18Hz, 2H), 7.71-7.77(m, 1H), 7.82(s, 1H), 8.37(s, 1H), 9.57(s, 1H)。质谱 :m/z (M+H)⁺474.0。上述NMR数据包括以0.43摩尔当量存在的2-甲基四氢呋喃溶剂的信号。涉及该溶剂的信号位于δ ppm 位移1.12、1.26-1.36、3.52-3.59和3.72-3.87处。位于1.75-1.93的峰簇(cluster)包含溶剂和母体化合物的信号。该化合物的XRPD在图2中显示。

[0201] 步骤7(备选方法2)化合物(I)的制备。将化合物(III)(15g, 44.76mmol)和化合物(XI)(17.19g, 55.95mmol)悬浮于2-甲基四氢呋喃(45.6ml)中,并加热至83°C。向该

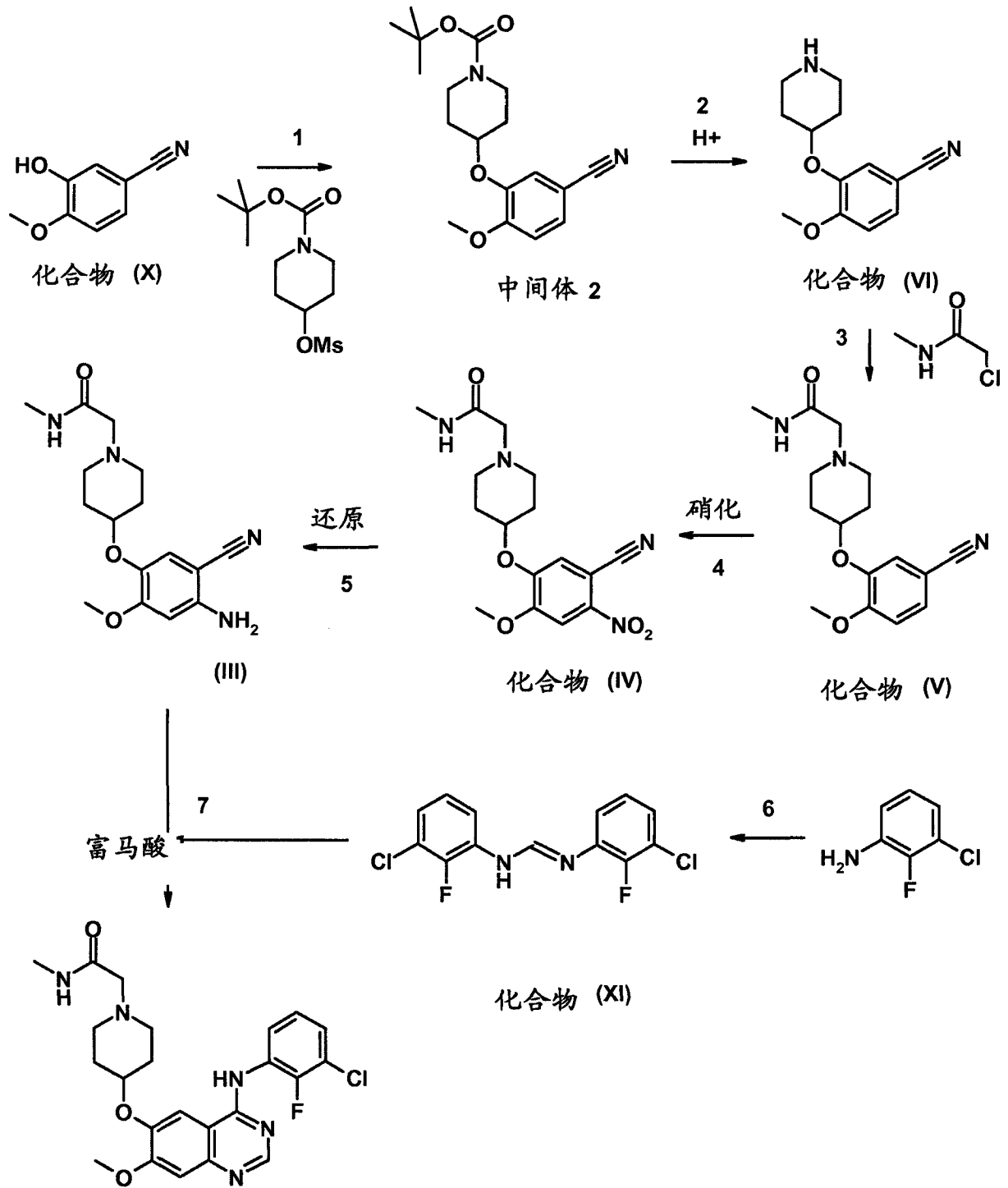
黄色悬浮液中加入乙酸 (11.4ml, 190.99mmol), 将所得溶液加热至 92°C 保持 3 ½ 小时。加入 2-甲基四氢呋喃 (105ml) 和水 (50ml), 将混合物冷却至 49°C, 然后加入 50% w/w 氢氧化钠 (10.74ml, 201.4mmol), 导致温度升高至 62°C。将温度保持在 62°C, 并在静置后丢弃水相。有机相用水 (3x30ml) 洗涤, 并在静置后丢弃各水相。将混合物冷却至 15°C, 并加入晶种以诱发结晶。从所述试验中自发结晶后最初获得该晶型。所得固体通过过滤分离, 用 2-甲基四氢呋喃 (21ml) 洗涤两次并在 40°C 下真空干燥, 得到白色固体状的化合物 (I) (20.12g, 95%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.75-1.86 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.64 (d, J = 4.7Hz, 3H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.53-4.63 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (dt J = 1Hz J = 8Hz, 1H), 7.51 (dt J = 7.4Hz, J = 18Hz, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)。质谱 :m/z (M+H)+474.0。该化合物的 XRPD 在图 3 中显示。

[0202] 步骤 7 (备选方法 3) 化合物 (I) 的制备。将化合物 (III) (15.1g, 45.06mmol) 和化合物 (XI) (17.31g, 56.32mmol) 悬浮在 2-甲基四氢呋喃 (46ml) 中, 并加热至 80°C。向该黄色悬浮液中加入乙酸 (12ml, 458mmol), 并将所得溶液加热至 92°C 保持 7 小时。加入 2-甲基四氢呋喃 (100ml) 和水 (43ml), 并将混合物冷却至 59°C, 然后加入 50% w/w 氢氧化钠 (11ml, 207mmol), 导致温度升高至 71.5°C。将温度调节至 69°C, 静置后丢弃水相。有机相用水 (2x43ml) 洗涤, 并在静置后丢弃各水相。通过在大气压下蒸馏除去 2-甲基四氢呋喃 (72ml), 并通过加入异丙醇 (72ml) 进行置换。通过在大气压下蒸馏除去另外 72ml 溶剂, 并被异丙醇 (72ml) 置换。加入晶种以诱发结晶, 将所得混合物冷却至 15°C。通过过滤分离固体, 用异丙醇 (32ml) 洗涤两次, 并在 40°C 下真空干燥, 得到白色固体状的化合物 (I) (20.86g, 87%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.04 (d, J = 6Hz, 6H), 1.75-1.88 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.64 (d, J = 4.7Hz, 3H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.34 (d, J = 4.2Hz, 1H), 4.53-4.63 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (dt J = 1Hz J = 8Hz, 1H), 7.51 (dt J = 7Hz, J = 18Hz, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)。质谱 :m/z (M+H)+474.0。所述 NMR 数据包括以 1 摩尔当量存在的异丙醇的信号。该化合物的 XRPD 在图 4 中显示。

[0203] 实施例 3.4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉二-[(2E)-丁-2-烯二酸盐] (化合物 (I) 二富马酸盐) 的制备

[0204] 根据以下所示方案制备化合物 (I) 二富马酸盐:

[0205]



化合物 (I) 二富马酸盐

[0206] 如实施例 2 中所阐述来实施步骤 1、2、3、4、5 和 6。

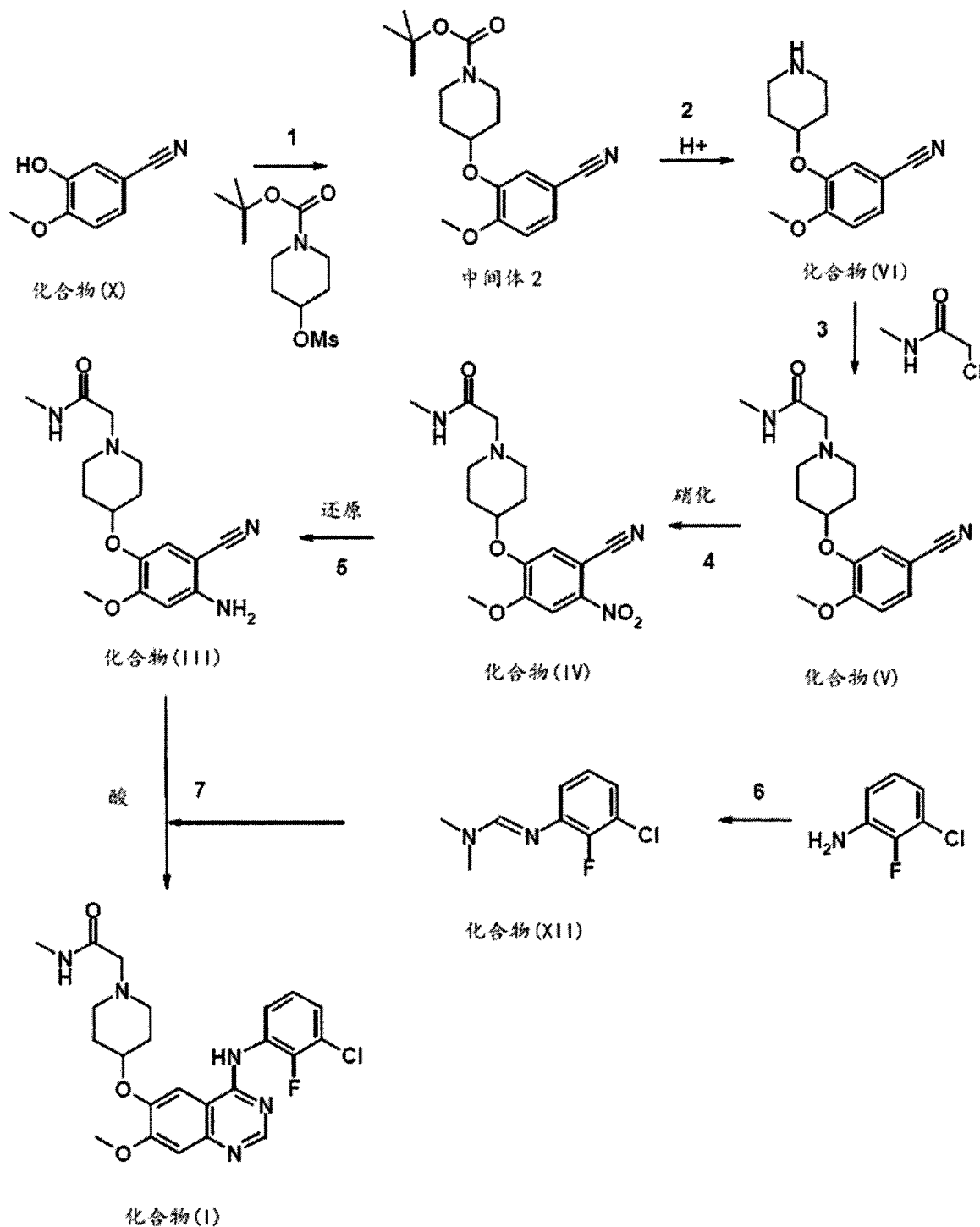
[0207] 步骤 7. 化合物 (I) 二富马酸盐的制备。将化合物 (III) (17.90 毫摩尔) 和 N, N'-双(3-氯-2-氟苯基)亚氨基甲酰胺(化合物 (XI)) (7.04g, 23.27 毫摩尔) 悬浮于叔丁醇(88.95g) 中。向该悬浮液中加入富马酸(10.39g, 89.52 毫摩尔), 搅拌下, 将混合物加热至 80°C 保持 2.5 小时。加入水(11.40g, 632.80 毫摩尔), 并使反应继续另外 21.5 小时。经 12 小时将反应物冷却至 20°C, 在此期间发生结晶。通过过滤将所得固体分离, 并先后用

水 (1.00) 和叔丁醇 (7.80g) 的混合物以及水 (0.50g) 和叔丁醇 (7.30g) 的混合物洗涤。将固体在 40℃ 下真空干燥, 得到芥末黄色粉末状的化合物 (I) 二富马酸盐 (8.17g, 61.40%); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.83(m, 2H, 宽峰) 2.07(m, 2H, 宽峰) 2.64(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 3H) 2.80(m, 2H, 宽峰) 3.03(s, 2H) 3.94(s, 3H) 4.58(m, 1H) 6.63(s, 4H) 7.22(s, 1H) 7.29(td, $J = 8.5, 1.0\text{Hz}$, 1H) 7.51(m, 2H) 7.82(m, 2H) 8.37(s, 1H); 质谱: m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 474.0。

[0208] 实施例 4. 4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉 (化合物 (I)) 的制备

[0209] 根据以下所示方案制备化合物 (I):

[0210]



[0211] 如实施例 2 中所阐述实施步骤 1、2、3、4 和 5。

[0212] 步骤 6 N'-(3-氯-2-氟-苯基)-N,N-二甲基-甲脒(化合物(XII))的制备。将 3-氯-2-氟苯胺(5.30g, 35.29 毫摩尔)溶于 2-甲基四氢呋喃(52.94g)中。向该溶液中加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(6.07g, 49.41 毫摩尔)和乙酸(0.11g, 1.76 毫摩尔)。搅拌下,将所得反应混合物加热至 76°C 保持 3 小时。在此之后在 40°C 下真空中除去溶剂,得到黄色油状的化合物(XII)(6.60g, 产率 93%) ;¹H NMR 谱(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.74(s, 0.29H), 2.89(s, 0.31H), 2.94(s, 2.75H), 3.03(s, 2.66H), 3.34(br s, 0.70H), 5.48(s, 0.06H) 6.91-7.10(m, 3H), 7.79(s, 1H), 7.96(s, 1H)。上述 NMR 数据包括以 0.06 摩尔当量存在的 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛的信号。涉及 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛的信号位于 δ ppm 位移 3.75 和 6.90-6.95 处。δ ppm 3.35 处的信号由残留的水产生。质谱(通过 LCMS EI 测定):m/z(M+H)⁺201.2。

[0213] 步骤 7:化合物(I)的制备。将 2-[4-(4-氨基-5-氰基-2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺(化合物(III))(0.50g, 1.45mmol)和 N'-(3-氯-2-氟-苯基)-N,N-二甲基-甲脒(化合物(XII))(0.32g, 1.52mmol)悬浮于甲氧基苯(3.1ml)中。向该黄色悬浮液中加入乙酸(1.52ml, 25.51mmol),并将所得溶液加热至 90°C 保持 14 小时。将反应混合物冷却至 20°C,并加入水(2.58mL)。除去有机层,水层用甲氧基苯(1.4mL)洗涤。将乙醇(2.45mL)和氨(1.94ml, 25.55 毫摩尔)加入水层中。将溶液加热至 90°C,通过蒸发导致损失某些乙醇。将溶液冷却至 40°C。加入晶种以诱发结晶,并将所得混合物冷却至 20°C。通过过滤分离固体,得到白色固体状的化合物(I)(0.61g, 产率 73%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.75-1.87(m, 2H), 2.02-2.15(m, 2H), 2.35-2.44(m, 2H), 2.64(d, J = 4.8Hz, 3H), 2.72-2.80(m, 2H), 2.95(s, 2H), 3.35(s, 5.4H), 3.75(s, 1.3H), 3.95(s, 3H), 4.58(hept., J = 4.0Hz, 1H), 6.90-6.95(m, 1.3H), 7.23(s, 1.8H), 7.26-7.34(m, 1H), 7.45-7.58(m 2H), 7.72-7.78(m, 1H), 7.83(s, 1H), 8.38(s, 1H), 9.58(s, 1H)。上述 NMR 数据包括以 0.40 摩尔当量存在的甲氧基苯溶剂的信号。涉及溶剂的信号位于 δ ppm 位移 3.75 和 6.90-6.95 处。在 7.26-7.34 处的峰簇包括涉及溶剂和母体化合物的信号。在 δ ppm 3.35 处的信号由残留的水产生。质谱:m/z(M+H)+474.0, 476.0。

[0214] 实施例 5. 化合物(I)二富马酸盐形式 A(2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺二-[(2E)-丁-2-烯二酸酯]形式 A)的制备。将富马酸(2.7g, 23.22mmol)的甲醇(95ml)溶液加入到 2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺(化合物(I))(5.62g, 89% w/w, 10.55mmol)在异丙醇(100ml)中的混合物中,保持温度 > 65°C。澄清前,将混合物在回流下加热 1 小时。经 90 分钟将反应混合物冷却至 30°C,保持 30 分钟,以产生结晶。经 2 小时将反应物冷却至 0°C 并保持 1 小时,然后通过过滤进行分离。滤饼用冷的异丙醇(2x10ml)洗涤两次并在 50°C 下真空干燥,得到白色固体状的标题化合物(5.84g, 78%) ;¹H NMR 谱:(DMSO) 1.85(m, 1H), 2.08(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.66(d, 3H), 2.83(m, 1H), 3.05(s, 2H), 3.96(s, 3H), 4.58(m, 1H), 6.64(s, 4H), 7.23(s, 1H), 7.28(m, 1H), 7.46(ddd, 1H), 7.55(m, 1H), 7.70(宽峰 q, 1H), 7.85(s, 1H), 8.38(s, 1H)。

[0215] 实施例 6. 化合物(I)二富马酸盐形式 A(2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺二-[(2E)-丁-2-烯

二酸酯]形式A)的制备:将富马酸(1.4kg,12.1mol)的甲醇(26.6kg)溶液加入到2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺(2.93kg,84.8% w/w,5.24mol)在异丙醇(39kg)中的混合物中,保持温度>65℃。用甲醇(3.6kg)在线洗涤(a line wash of methanol is charged)。澄清前,将混合物在回流下加热1小时,然后用甲醇(7kg)在线洗涤(a line wash of methanol)。将反应混合物在大气压下蒸馏以除去47kg馏出物。加入异丙醇(15.8kg),并将反应混合物蒸馏以除去15.6kg馏出物。蒸馏期间发生结晶。加入异丙醇(21kg),并经8小时将反应物冷却至0℃并保持1小时,然后通过过滤进行分离。滤饼先后用冷的50:50异丙醇:MeOH(4kg)和冷的异丙醇(4kg)洗涤,并在50℃下真空干燥,得到白色固体状的标题化合物(3.64kg,98%);¹H NMR谱:(DMSO)1.85(m,1H),2.08(m,1H),2.50(m,1H),2.66(d,3H),2.83(m,1H),3.05(s,2H),3.96(s,3H),4.58(m,1H),6.64(s,4H),7.23(s,1H),7.28(m,1H),7.46(ddd,1H),7.55(m,1H),7.70(宽峰q,1H),7.85(s,1H),8.38(s,1H)。

[0216] 实施例7. 化合物(I)二富马酸盐形式A(2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺二-[(2E)-丁-2-烯二酸酯]形式A)的制备:将2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺(化合物(I))(60.19g,88% w/w,111.8mmol)溶于乙酸乙酯(1550ml)中。通过过滤使溶液澄清,并用乙酸乙酯(53ml)洗涤过滤器。将溶液冷却至40℃。然后经1小时加入澄清的富马酸(26.60g,257.0mmol)的异丙醇(408ml)溶液。然后用异丙醇(37ml)洗涤使富马酸溶液澄清所用的过滤器。在40℃下保持1小时后,经1小时将反应物冷却至20℃。将反应混合物保持13.5小时,然后通过过滤分离产物。滤饼用乙酸乙酯(82ml):异丙醇(24ml)洗涤两次,然后在40℃下真空干燥,得到白色固体状的标题化合物(72.32g,90%);¹H NMR谱:(DMSO)1.85(m,1H),2.08(m,1H),2.50(m,1H),2.66(d,3H),2.83(m,1H),3.05(s,2H),3.96(s,3H),4.58(m,1H),6.64(s,4H),7.23(s,1H),7.28(m,1H),7.46(ddd,1H),7.55(m,1H),7.70(宽峰q,1H),7.85(s,1H),8.38(s,1H)。

[0217] 实施例8. 化合物(I)二富马酸盐形式A(2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺二-[(2E)-丁-2-烯二酸酯]形式A)的制备:将2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺(化合物(I))(2.75g,假定为100% w/w,5.80mmol)溶于乙酸乙酯(94ml)和异丙醇(14ml)中。蒸馏溶液,以致收集25.2ml馏出物。将溶液冷却至40℃。然后经1小时加入澄清的富马酸(1.38g,11.90mmol)的异丙醇(21ml)溶液。加入化合物(I)二富马酸盐形式A晶种(3.7mg,5.3μmol)。然后将澄清富马酸溶液所用的过滤器用异丙醇(2ml)洗涤。在40℃下保持1小时后,经2小时将反应物冷却至20℃。将反应混合物保持15小时,然后通过过滤分离产物。滤饼用乙酸乙酯(4.3ml):异丙醇(1.2ml)洗涤两次,然后在40℃下真空干燥,得到白色固体状的标题化合物(72.32g,90%);¹H NMR谱:(DMSO)1.85(m,1H),2.08(m,1H),2.50(m,1H),2.66(d,3H),2.83(m,1H),3.05(s,2H),3.96(s,3H),4.58(m,1H),6.64(s,4H),7.23(s,1H),7.28(m,1H),7.46(ddd,1H),7.55(m,1H),7.70(宽峰q,1H),7.85(s,1H),8.38(s,1H)。

[0218] 实施例9. 化合物(I)二富马酸盐形式A(2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺二-[(2E)-丁-2-烯二

酸盐]形式A)的制备:将2-[4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]-N-甲基乙酰胺(化合物(I))(1g,1.86毫摩尔)和富马酸(0.44g,3.81毫摩尔)悬浮于水(4.4g)中,并加热至85°C。以1°C/分钟将反应混合物冷却至60°C,并当温度为77°C时,加入化合物(I)形式A晶种。所得固体通过过滤分离,用丙酮(0.70g/次洗涤)洗涤两次,在真空烘箱中于40°C进行干燥,得到标题化合物(0.89g,产率68%),¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84(m, 2H) 2.08(m, 2H) 2.55(m, 2H) 2.63(d, J = 4.7Hz, 3H) 2.86(m, 2H) 3.12(s, 2H) 3.93(s, 3H) 4.59(tt, J = 7.8, 3.7Hz, 1H) 6.62(s, 4H) 7.21(s, 1H) 7.27(td, J = 8.1, 1.3Hz, 1H) 7.49(m, 2H) 7.86(m, 2H) 8.36(s, 1H) 9.63(br. s., 1H)。

[0219] 化合物(I)二富马酸盐形式A是自由流动的粉末。化合物(I)二富马酸盐的X-射线粉末衍射(图1)显示该物质为结晶。使用配备有闪烁检测器的Siemens D5000粉末X-射线衍射仪进行X-射线粉末衍射分析;X-射线源是Cu K_α,其产生的波长为**1.54 Å**;在2-θ 2-40°范围内,以每秒2-θ 0.02°的增量收集数据,并如下表中所定义归类:

[0220]

% 相对强度*	定义
25 - 100	vs (非常强)
10 - 25	s (强)
3 - 10	m (中度)
1 - 3	w (弱)

[0221] * 相对强度得自用固定狭缝测量的衍射图

[0222] X-射线粉末衍射领域的技术人员将认识到,峰的相对强度可受例如尺寸大于30微米且非单一长宽比的颗粒的影响,其可影响样品的分析。所述技术人员还将认识到,反射位置可受样品处于衍射仪中的精确高度以及衍射仪的零刻度的影响。样品的表面平整度也可能产生小影响。因此,不将所示的衍射图数据视为绝对值(进一步的信息参见 Jenkins, R & Snyder, R. L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996)。

[0223] 实施例10 化合物(I)二富马酸盐的片剂制剂。将粉末化的成分加入到混合机中,并混合,以制备均匀分布的药物物质。制备粘合剂溶液,并加入到粉末中,进一步混合直到形成合适的湿物质。使该湿物质通过筛,将所得颗粒干燥至适当的水分含量。使干燥的颗粒通过适当大小的筛,并与硬脂酸镁共混,然后使用常规的压片设备将其压制成片芯。使用常规的穿孔鼓包衣机(perforated drum coater),用薄膜包衣组分的水性悬浮液包覆所压制的片芯。

[0224] 在下表1中说明了如上文所述制备的含有化合物(I)二富马酸盐形式A(相当于2.5、10、40和100mg的化合物(I))的薄膜包衣片剂:

[0225] 表1

[0226]

片剂强度 ¹	2.5 mg	10 mg	40 mg	100 mg
成分	g/批	g/批	g/批	g/批
片芯				
化合物(I)二富马酸盐形式 A ²	37.25	149.0	448.1	448.1
乳糖 (450 目)	782.75	671.0	371.9	371.9
微晶纤维素(PH101)	100.0	100.0	100.0	100.0
交聚维酮	50.0	50.0	50.0	50.0
聚维酮	20.0	20.0	20.0	20.0
硬脂酸镁	10.0	10.0	10.0	10.0
片芯重量	100 mg	100 mg	133 mg	333 mg
片剂包衣				
欧巴代白 (Opadry White)	23.0	23.0	23.3	23.0
(03B28460)				
羟丙甲纤维素 ³	15.0	15.0	15.0	15.0
二氧化钛 ³	5.0	5.0	5.3	5.0
聚乙二醇 300 ³	3.0	3.0	3.0	3.0
纯化水 ⁴	177.0	177.0	176.7	177.0
标称的包衣片剂重量	102.1mg	102.1mg	136.1mg	140.6 mg

[0227] ¹ 片剂强度是指存在于片剂中的化合物 (I) 游离碱的等量。

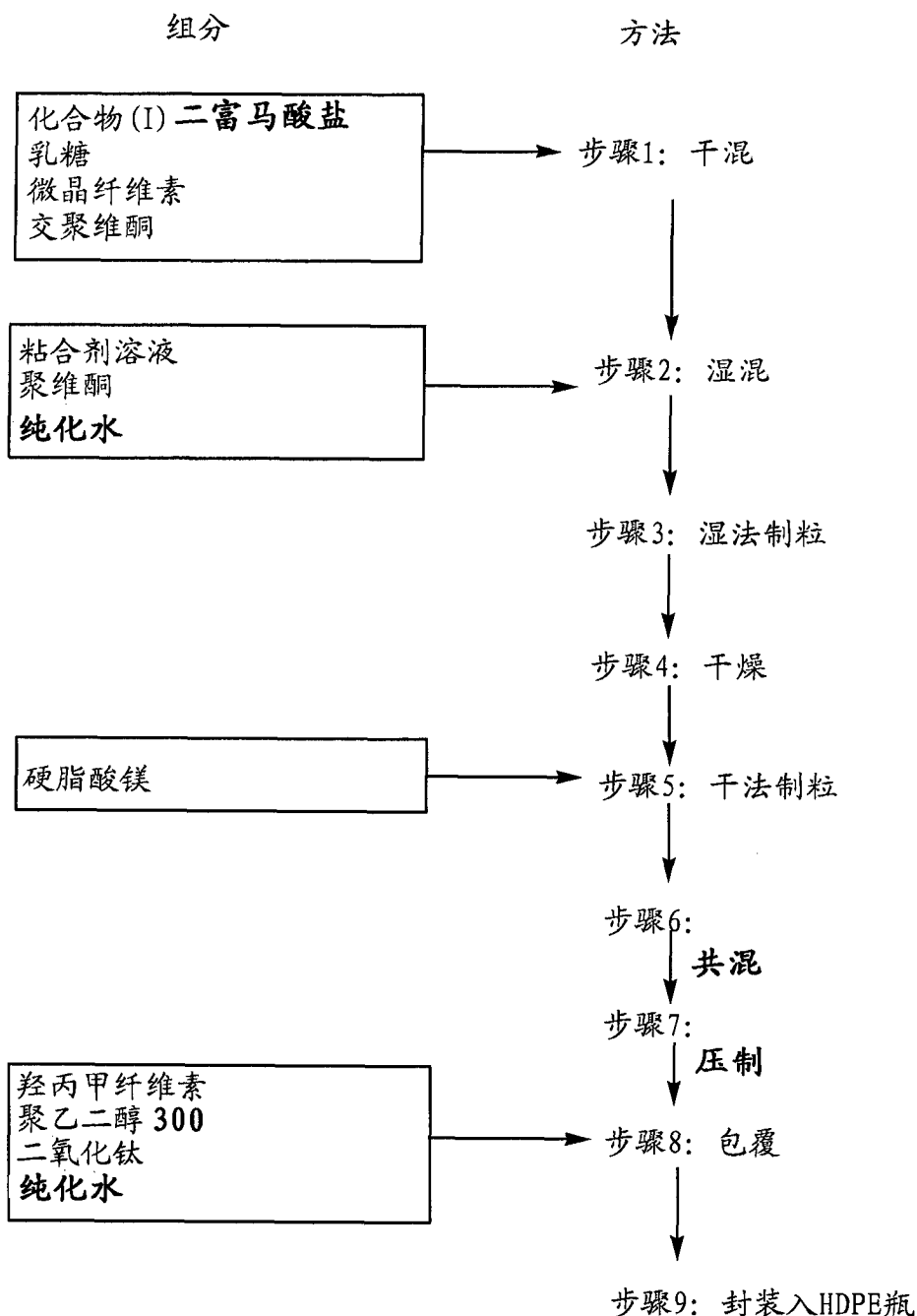
[0228] ² 在配制之前将化合物 (I) 二富马酸盐微粒化, 以得到小于约 5 μm 的平均粒度。

[0229] ³ 所述羟丙甲纤维素、聚乙二醇 300 和二氧化钛作为 Colorcon 提供的欧巴代白 (03B28460) 包括。

[0230] ⁴ 纯化水在薄膜包衣期间用作溶剂 / 载体流, 并在包衣过程中除去。

[0231] 用于片剂制备的合适的制造方法概述如下:

[0232]



[0233] 本领域技术人员认识到,本文所述化合物可以游离、非盐形式存在或者可作为盐存在,术语“化合物”的使用涵盖了该化合物的游离形式以及该化合物的盐。

[0234] 如本领域技术人员将理解的,就任何以及所有目的而言,特别就提供书面说明而言,本文所公开的所有范围也涵盖其任何以及所有可能的子范围(subranges)及子范围的组合、以及组成该范围的单独(individual)值,特别是整数值。任何所列举的范围可容易地视为充分阐述并能够使同一范围分成至少相等的两份、三份、四份、五份、十份等。作为非限制性实例,本文所讨论的每一范围可容易地分成前三分之一、中三分之一和后三分之一等。还如本领域技术人员将理解的,所有诸如“至多”、“至少”、“大于”、“小于”、“多于”、“或更多”等等之类的语言包括所记述的数字,并指可如上文所讨论的,随后拆分成子范围的范围。同样地,本文所公开的所有比率也包括了落入较宽比率内的所有子比率(subratios)。

[0235] 本领域技术人员还将容易认识到,当成员以普通方式(例如以马库什组)一起分

组时,本发明不仅涵盖整体上所列举的整个组,而且单独涵盖该组的每个成员和主组(main group)的所有可能的子组(subgroups)。此外,用于所有目的,本发明不仅涵盖主组,而且涵盖缺失一个或更多个组成员的主组。本发明还设想明确地排除所要求保护的发明中的一个或更多个任何组成员。

[0236] 如本领域技术人员将理解的,所有数字,包括表达成分的量、性质(例如分子量)、反应条件等等的那些数字是近似值并且在所有情况中理解为被术语“约”修饰。这些值可以根据本领域技术人员寻求获得的所需性质,应用本发明的教导而变化。还应理解,此类值本质上包含由它们各自的测试测量中发现的标准偏差所必然导致的可变性。

[0237] 通过引用将本文公开的所有参考文献具体地并入本文。

[0238] 如本文所阐述的,对本申请中的“步骤”或“步骤”编号的提及仅用于为方便起见的目的,并非用于分类、定义或限制本发明。

[0239] 虽然阐释和描述了具体的实施方式,但应理解,这些实施方式不限制本发明的范围,并且在不背离如随附权利要求书中限定的更宽方面的本发明的情况下,可以按照本领域普通技术进行变化或修改。

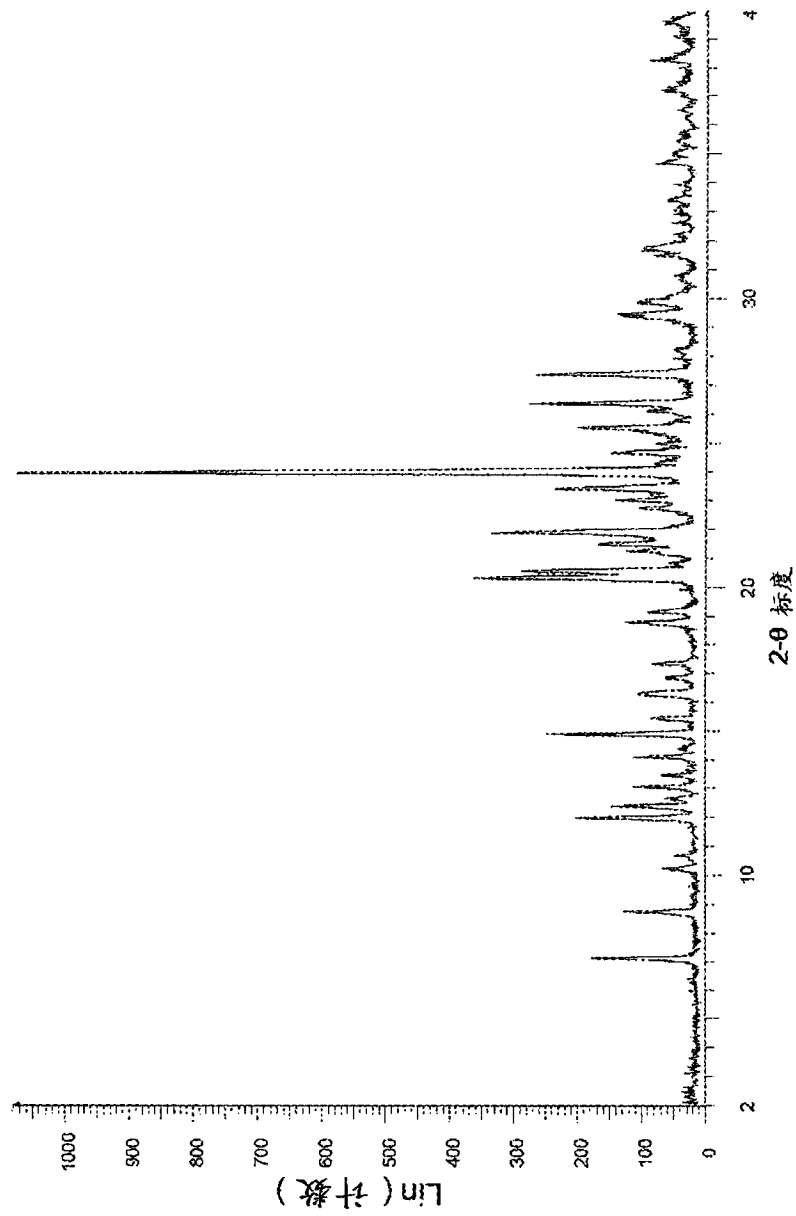


图 1- 化合物 (I) 二富马酸盐形式 A 的 X 射线粉末衍射图

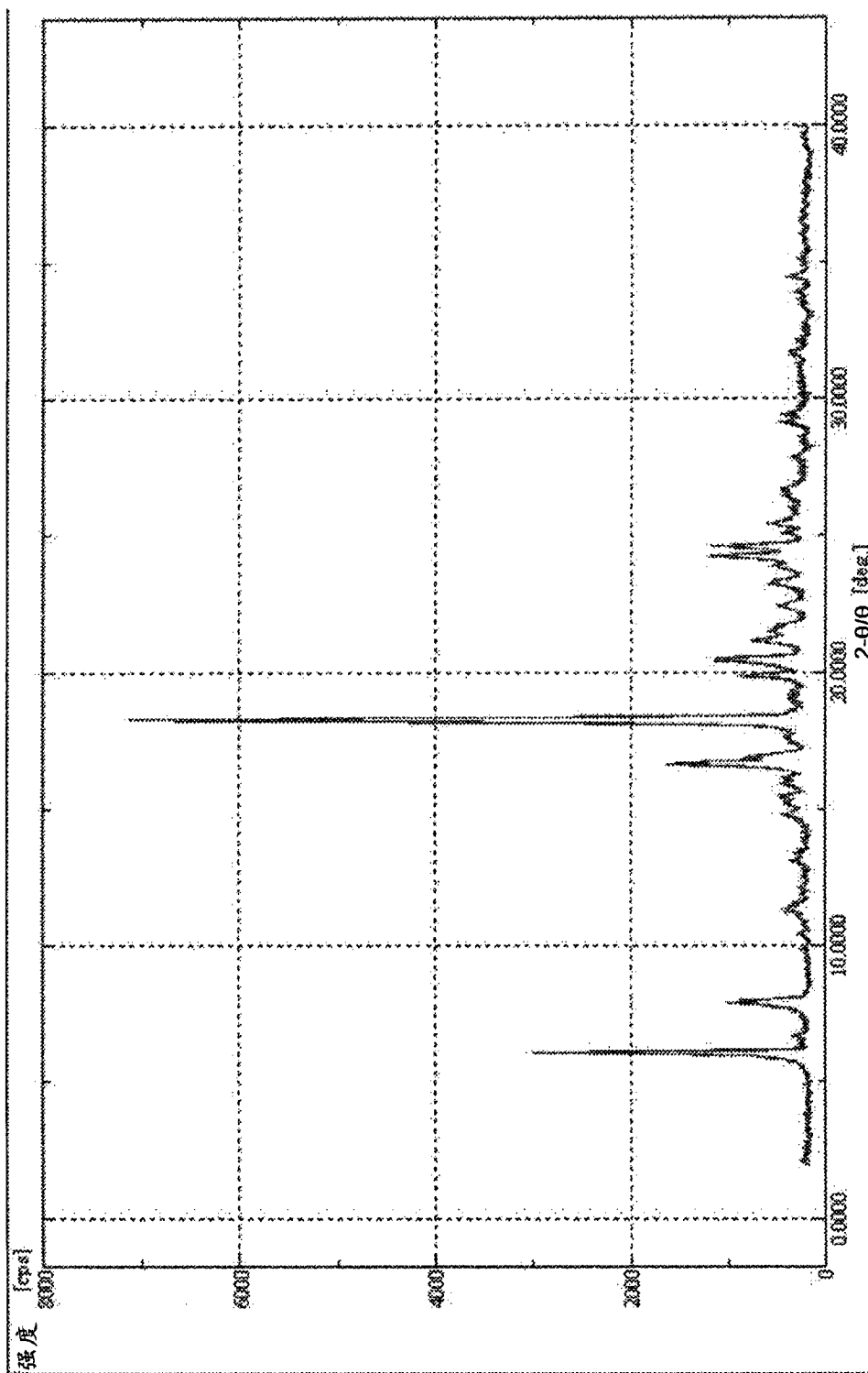


图 2- 作为 2- 甲基四氢喹啉溶剂合物的化合物 (I) 的 X 射线粉末衍射图

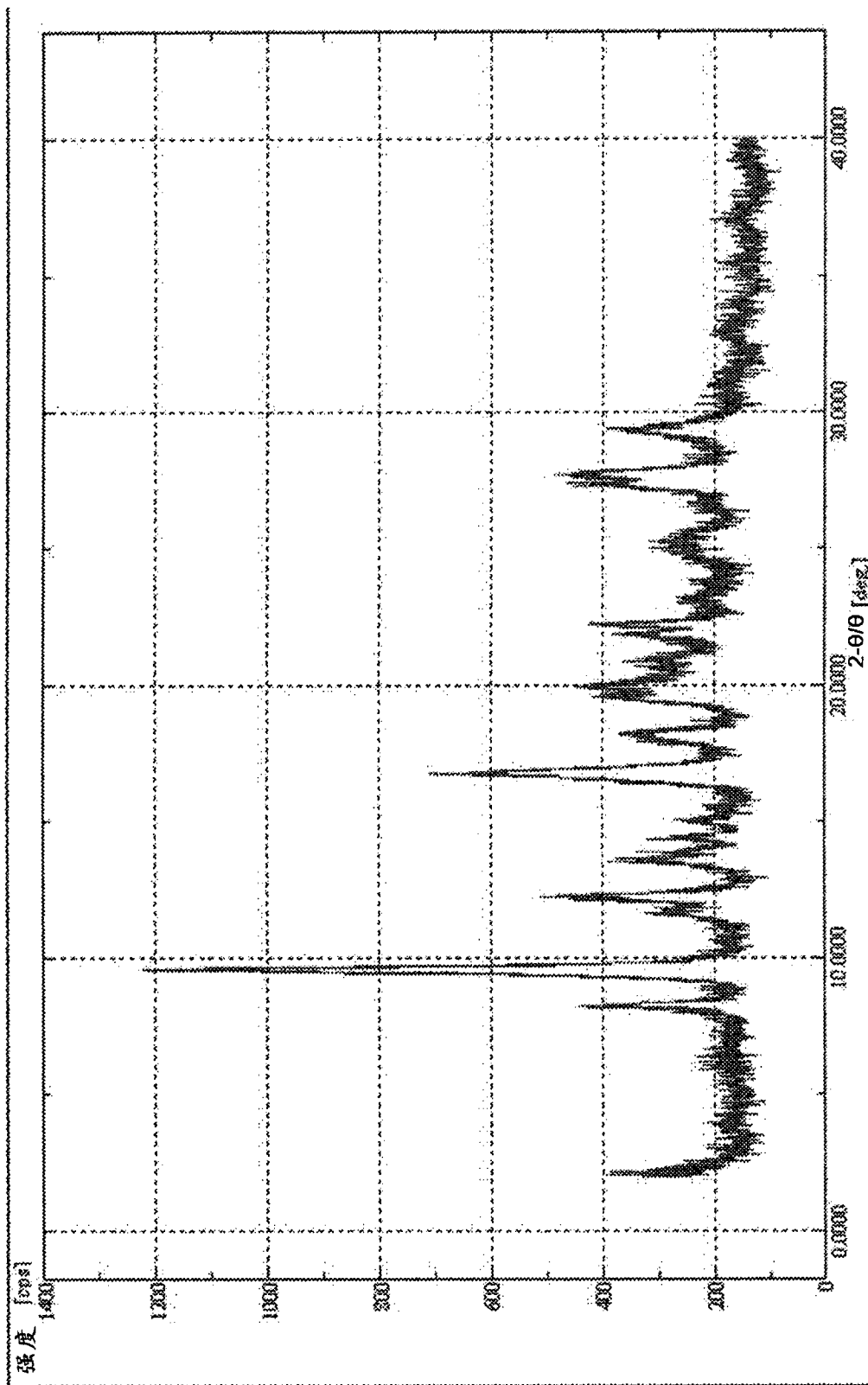


图 3- 作为水合物的化合物 (I) 的 X 射线粉末衍射图

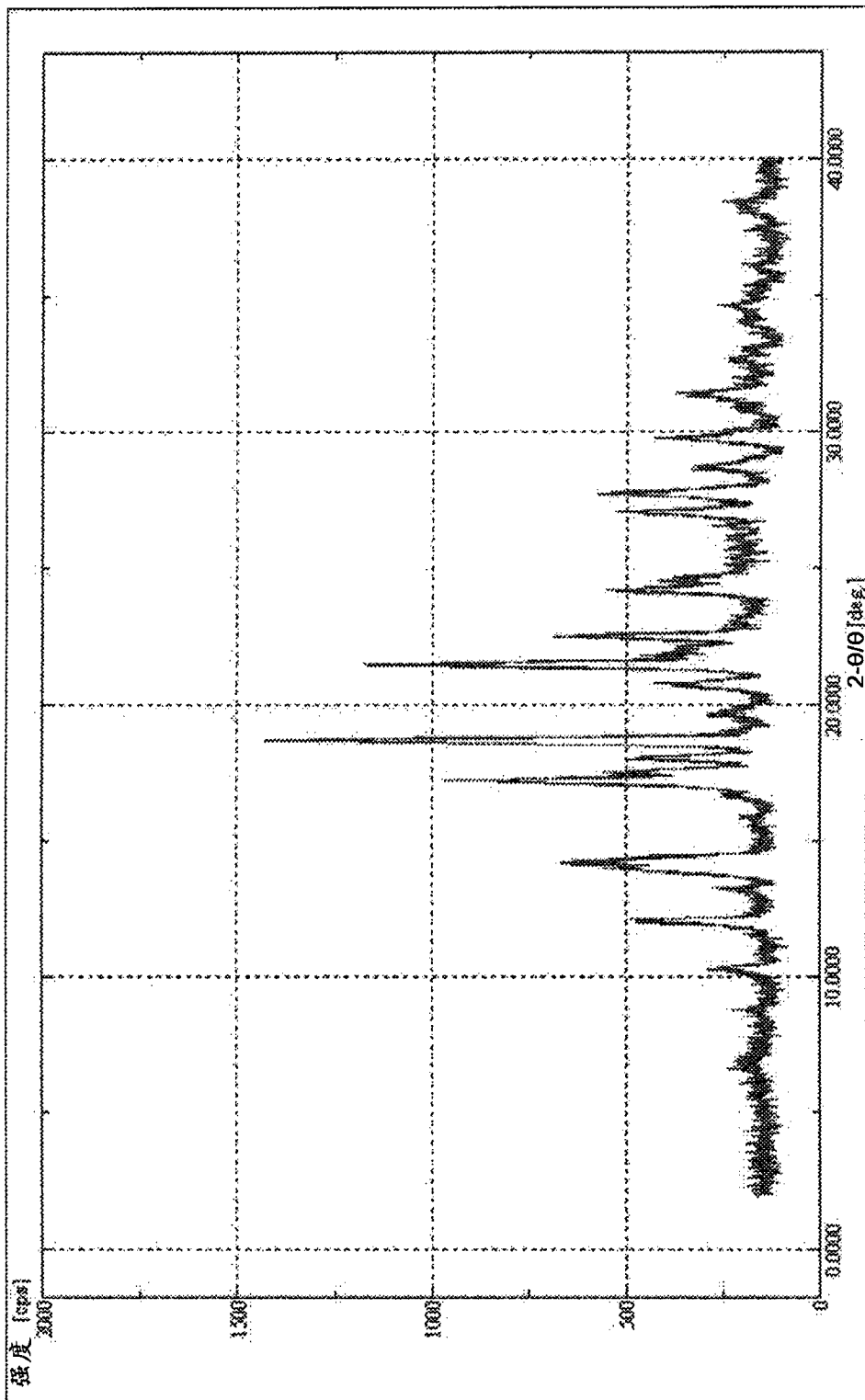


图 4- 作为异丙醇溶剂合物的化合物 (I) 的 X 射线粉末衍射图