



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I424991 B

(45) 公告日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 01 日

(21) 申請案號：099102690

(22) 申請日：中華民國 95 (2006) 年 09 月 29 日

(51) Int. Cl. : C07D211/16 (2006.01)

C07D239/94 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

(30) 優先權：2005/09/30 英國

0519879.1

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

瑞典

(72) 發明人：畢里克斯 裘根 (SE)；高登 麥可 大衛 GOLDEN, MICHAEL DAVID (GB)；荷根 菲利普 約翰 HOGAN, PHILIP JOHN (GB)；馬丁 大衛 麥可 格藍威爾 MARTIN, DAVID MICHAEL GLANVILLE (GB)；蒙特馬利 法蘭西斯 約瑟夫 MONTGOMERY, FRANCIS JOSEPH (GB)；皮坦 約翰 大衛 PITTAM, JOHN DAVID (GB)；瑟本達 喬治 約瑟夫 SEPENDA, GEORGE JOSEPH (US)；史奎爾 克里司多福 約翰 SQUIRE, CHRISTOPHER JOHN (GB)；萊特 尼可拉斯 卡特萊特 亞歷山大 WRIGHT, NICHOLAS CARTWRIGHT ALEXANDER (GB)；派特爾 柴克瑞亞 PATEL, ZAKARIYA (GB)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

US 5763458

WO 2004014383

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：1 共 0 頁

(54) 名稱

化學方法

CHEMICAL PROCESS

(57) 摘要

本發明係關於一種用於製造某些喹唑啉衍生物或其醫藥學上可接受之鹽的化學方法。本發明亦係關於一種用於製造某些可用於製造該等喹唑啉衍生物之中間物的方法，且亦關於一種利用該等中間物製造該等喹唑啉衍生物之方法。詳言之，本發明係關於一種可用於製造化合物 4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉之化學方法及中間物。

The present invention relates to chemical processes for the manufacture of certain quinazoline derivatives, or pharmaceutically acceptable salts thereof. The invention also relates to processes for the manufacture of certain intermediates useful in the manufacture of the quinazoline derivatives and to processes for the manufacture of the quinazoline derivatives utilising said intermediates. In particular, the present invention relates to chemical processes and intermediates useful in the manufacture of the compound 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-methoxy-7-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)quinazoline.

(無元件符號說明)

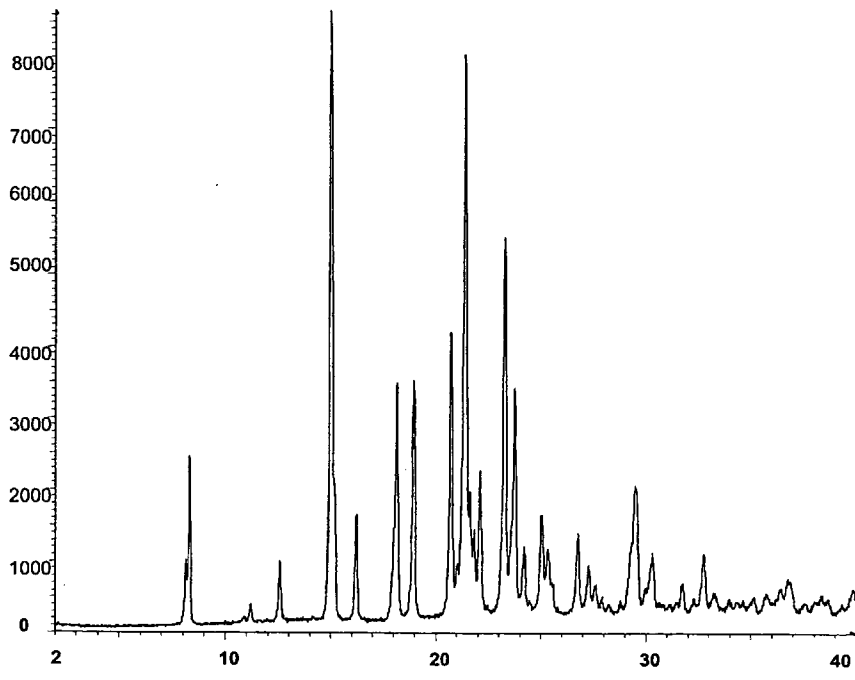


圖 1

發明專利說明書

公告本

分割案

(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：99102690

C07D 211/16

(2006.01)

※申請日期：95.9.29

C07D 239/94

(2006.01)

※IPC 分類：C07D 401/12

(2006.01)

原申請案號：095136340

一、發明名稱：(中文/英文)

化學方法CHEMICAL PROCESS

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種用於製造某些喹唑啉衍生物或其醫藥學上可接受之鹽的化學方法。本發明亦係關於一種用於製造某些可用於製造該等喹唑啉衍生物之中間物的方法，且亦關於一種利用該等中間物製造該等喹唑啉衍生物之方法。詳言之，本發明係關於一種可用於製造化合物4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉之化學方法及中間物。

三、英文發明摘要：

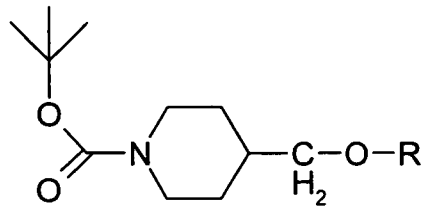
The present invention relates to chemical processes for the manufacture of certain quinazoline derivatives, or pharmaceutically acceptable salts thereof. The invention also relates to processes for the manufacture of certain intermediates useful in the manufacture of the quinazoline derivatives and to processes for the manufacture of the quinazoline derivatives utilising said intermediates. In particular, the present invention relates to chemical processes and intermediates useful in the manufacture of the compound 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-methoxy-7-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)quinazoline.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

IIa

六、發明說明：

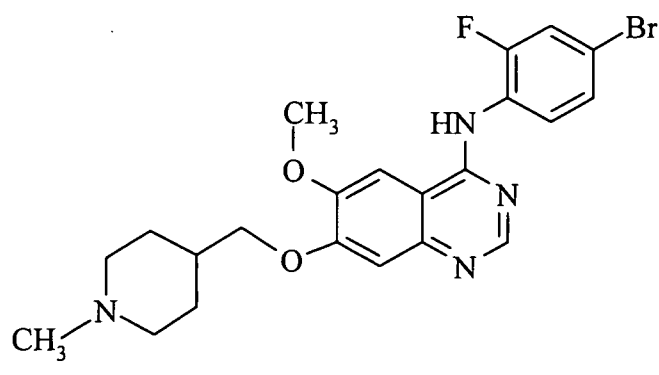
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用於製造某些喹唑啉衍生物或其醫藥學上可接受之鹽之化學方法。本發明亦係關於用於製造某些可用於製造該等喹唑啉衍生物之中間物之方法，且係關於利用該等中間物製造該等喹唑啉衍生物之方法。

詳言之，本發明係關於可用於製造化合物4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉之化學方法及中間物。該化合物處於WO 98/13354之廣泛揭示內容內，且於WO 01/32651之實例2a、2b及2c中例示說明。

【先前技術】

化合物4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉在本文中係藉助式I描述：



且描述為ZD6474，藉由該編號已知該化合物。化合物ZD6474亦已知為Vandetanib及Zactima™。

正常血管新生在包括胚胎發育、創傷癒合及若干雌性生殖功能之組件的多個過程中起重要作用。不合人意或病理性血管新生已與包括糖尿病性視網膜病變、牛皮癬、癌

症、類風濕性關節炎、動脈粥狀瘤、卡波氏(Kaposi's)肉瘤及血管瘤之疾病狀態相關聯(Fan等人1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31)。認為血管滲透性之改變在正常與病理性生理過程中均起重要作用(Cullinan-Bove等人, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger等人, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324)。已識別具有活體外內皮細胞生長促進活性之若干個多肽包括酸性及鹼性纖維母細胞生長因子(aFGF及bFGF)及血管內皮生長因子(VEGF)。由於VEGF受體之限制性表現, 故與FGF之生長因子活性相比, VEGF之生長因子活性對於內皮細胞相對特異。近期之跡象表明, VEGF係一種對於正常與病理性血管新生(Jakeman等人, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch等人, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36:139-155)及血管滲透性(Connolly等人, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024)均極為重要的刺激劑。由VEGF與抗體螯合產生之VEGF的拮抗作用可導致對腫瘤生長的抑制(Kim等人, 1993, Nature 362: 841-844)。

受體酪胺酸激酶(RTK)對於跨細胞質膜傳送生化訊號尤為重要。該等跨膜分子在特性上包括經由質膜中之片段連接至細胞內酪胺酸激酶域的細胞外配位體結合域。配位體與受體之結合導致對於引起受體與其他細胞內分子上之酪胺酸殘基磷酸化之受體相關酪胺酸激酶活性的刺激。該等酪胺酸磷酸化之改變起始導致多種細胞反應的訊號級聯。

迄今，已識別出至少十九種由胺基酸序列同源性確定之不同RTK亞科。目前，該等亞科之一係由類fms酪胺酸激酶受體，即Flt-1(亦稱為VEGFR-1)；含有激酶插入域之受體，即KDR(亦稱為VEGFR-2或Flk-1)；及另一類fms酪胺酸激酶受體，即Flt-4所組成。已展示該等相關之RTK、Flt-1及KDR之兩者與具有高親和性之VEGF結合(De Vries等人，1992, *Science* 255: 989-991; Terman等人，1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1992, 187: 1579-1586)。VEGF與該等表現於異源細胞中之受體的結合已與細胞蛋白之酪胺酸磷酸化狀態及鈣通量的改變相關。

VEGF係血管生成及血管新生之關鍵刺激物。該細胞因子藉由誘導內皮細胞增殖、蛋白酶表現及遷移及隨後之細胞組織化形成毛細管來誘導血管出芽表型(Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., 及 Connolly, D.T., *Science* (Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hastly, K.A., 及 Charles, S.T., *Microvasc. Res.*, 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. 及 Vassalli, J.D., *Enzyme Protein*, 49: 138-162, 1996)。此外，VEGF誘導顯著之血管滲透性(Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L., 及 Senger, D.R., (*Int. Arch. Allergy Immunol.*, 107: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.I., Curry, F.E. 及 Williams, B. J. *Physiol. (Lond.)*, 533: 263-272, 2001)，促進特徵為病理性

血管新生之過度滲透、未成熟血管網路的形成。

已展示僅活化KDR足以促進VEGF之所有主要表型反應，包括內皮細胞增殖、遷移及存活，及血管滲透性之誘導。(Meyer, M., Clauss, M., Lepple-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Büttner, M., Rziha, H-J., 及 Dehio, C., *EMBO J.*, 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S.及 Mukhopadhyay, D., *J. Biol. Chem.*, 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B., Zioncheck, T.F., Pelletier, N.及 Ferrara, N., *J. Biol. Chem.*, 276: 3222-3230, 2001)。

ZD6474係一種潛在的VEGF RTK抑制劑，且亦具有某種抗表皮生長因子(EGF)RTK的活性。ZD6474抑制VEGF之作用，且對於其抗血管新生及/或血管滲透作用亦起到作用。血管新生及/或血管滲透性之增加存在於廣泛範圍之疾病狀態中，該等疾病狀態包括癌症(包括白血病、多發性骨髓瘤及淋巴瘤)、糖尿病、牛皮癬、類風濕性關節炎、卡波氏肉瘤、血管瘤、急性及慢性腎病、動脈粥狀瘤、動脈再狹窄、自體免疫疾病、急性發炎、過度疤痕形成及黏連、淋巴水腫、子宮內膜異位、功能不良性子宮出血及伴隨視網膜血管增殖之眼部疾病(包括年齡相關之黃斑退化)。已展示ZD6474在每日一次口服投藥後於一定範圍模型中引起廣效性抗腫瘤活性(Wedge S.R., Ogilvie D.J., Dukes M.等人, *Proc. Am. Assoc. Canc. Res.* 2001; 42:摘要

3126)。

WO 98/13354揭示若干種可能用於製備4-苯胺基喹唑啉化合物之路徑。然而，WO 98/13354中並未特別揭示用於製備式I之化合物的方法。

WO 98/10767亦揭示若干種可能用於製備4-苯胺基喹唑啉化合物之路徑。然而，WO 98/10767中並未特別揭示用於製備式I之化合物的方法。

WO 01/32651揭示若干種用於製備式I之化合物之替代路徑。

WO 01/32651之實例2a中所揭示之路徑包括化合物4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉與甲醛水溶液、隨後與氰基硼氫化鈉於四氫呋喃及甲醇之溶劑混合物中的反應。產物係藉由層析純化且以游離鹼之形式分離。隨後，藉由與氯化氫於二氯甲烷及甲醇之溶劑混合物中反應將該游離鹼轉化成鹽酸鹽。

WO 01/32651之實例2b中所揭示之路徑包括化合物4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉與甲醛水溶液於甲酸中反應，隨後與氫氧化鈉於水中反應，及用乙酸乙酯萃取產物。產物為游離鹼之形式。

WO 01/32651之實例2c中所揭示之路徑包括化合物4-氯-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉與4-溴-2-氟苯胺及氯化氫於異丙醇中的反應。所分離之產物為鹽酸鹽之形式。在NMR實驗中，將該鹽酸鹽溶解於二甲基亞砷中，

且藉由添加固體碳酸鉀將其轉化成游離鹼。隨後藉由添加三氟乙酸將游離鹼轉化成三氟乙酸鹽。在另一實驗中，使該鹽酸鹽懸浮於二氯甲烷中且用飽和碳酸氫鈉洗滌以提供游離鹼。

WO 01/32651亦揭示用於製備實例2a、2b及2c中所使用之起始物質的路徑，該等起始物質諸如化合物4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)喹啉、4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-基甲氧基)喹啉及4-氯-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹啉。於下文中更詳細地討論該等路徑之若干者。

在WO 01/32651中所描述之用於製備ZD6474(呈鹽酸鹽或游離鹼之形式)的路徑亦描述及/或參考於諸如WO 03/039551、WO 2004/014383、WO 2004/014426、WO 2004/032937、WO 2004/071397及WO 2005/004870之與包括ZD6474之組合療法相關的公開案中。

現存用於製備式I之化合物的路徑滿足合成相對少量的化合物。然而，該等路徑包括線性而非彙集成，需要使用多個純化步驟且分離相當大量之中間物。由此，合成的總產率並不高。因此，為了製造較大量式I化合物，需要更有效合成適用之該化合物的方法。為了製造較大量可用於合成式I之化合物之中間化合物，亦需要更有效合成彼等中間化合物的方法。

新的合成法較佳應使需加以分離之中間化合物的數量減至最少，且不應包括耗費成本及時間的純化程序。此外，

新的合成法應形成始終具有高品質之化合物，尤其得以形成滿足醫藥產品之高純度需求之高品質的式I之化合物。新的合成法亦應使用可在製造廠家安全使用且滿足環境法規的程序及試劑。

【發明內容】

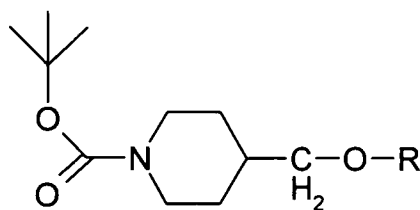
根據本發明，吾人現提供用於製造ZD6474，即式I之化合物之經改良的方法。

根據本發明，亦提供製造可用於製造ZD6474之重要中間化合物的方法。

新方法之優勢在於，其允許以大規模製造具有高品質及高產率的化合物。該等方法使得必須分離之中間化合物之量實質減少，且一般而言比前述路徑更具彙集性。該等改變提供顯著有益之時間及成本。

為避免疑問，除非另作說明，否則如下文中所使用之術語"ZD6474"係指ZD6474游離鹼。

可用於製備ZD6474之重要中間物為式IIa之化合物：

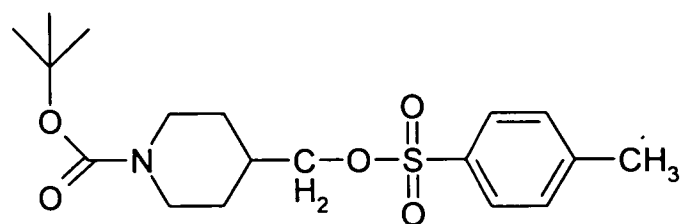


IIa

其中R為適當之磺酸酯，諸如甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯或甲苯磺酸酯。

在另一實施例中，式IIa之化合物為1-(第三-丁氧羰基)-

4-(4-甲基苯磺醯基氧基甲基)哌啶，即式II之化合物：



II。

WO 01/32651之實例2揭示用於製備式II之化合物的路徑。該路徑包括4-哌啶羧酸乙酯與二碳酸二-第三丁酯於乙酸乙酯溶劑中反應以提供4-(1-(第三丁氧羰基)哌啶)羧酸乙酯，將其分離。隨後，使4-(1-(第三丁氧羰基)哌啶)羧酸乙酯與氫化鋁鋰於四氫呋喃中反應以提供1-(第三丁氧羰基)-4-羥甲基哌啶，將其分離。隨後，使1-(第三丁氧羰基)-4-羥甲基哌啶與1,4-二氮二環[2.2.2]辛烷及甲苯磺醯氯於第三丁基甲基醚溶劑中反應以提供式II之化合物。

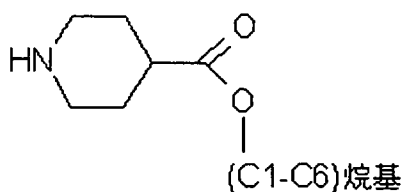
EP-A-0317997揭示用於製備式II之化合物的路徑。該路徑包括4-羧基哌啶(亦已知為異哌啶甲酸)與碳酸鈉及二碳酸二-第三丁酯於水溶劑中反應以提供4-羧基-哌啶-1-羧酸第三丁酯，將其分離。隨後，使4-羧基-哌啶-1-羧酸第三丁酯與硼烷於四氫呋喃溶劑中反應以提供式II之化合物。

WO 94/27965揭示用於製備式II之化合物的路徑。該路徑包括4-羥甲基哌啶與二碳酸二-第三丁酯於四氫呋喃溶劑中反應以提供4-(羥甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯，其經分離呈油狀。隨後，使1-(第三丁氧羰基)-4-羥甲基哌啶與甲苯磺醯氯及吡啶反應以提供式II之化合物。

先前技術之文獻中所揭示之用於製備式II之化合物的路徑滿足合成相對少量之化合物。然而，其皆需要分離每一中間物，且因此包括多個分離及/或純化步驟。此在所使用之小規模內產生令人滿意之式II之化合物的總產率。然而，由於先前技術文獻中所揭示之路徑包括多個分離及/或純化步驟而無法以製造規模有效地進行，故該等路徑不適用於製造規模。詳言之，先前技術文獻中所揭示之路徑不適用於製造高純度醫藥產品。

因此，為了製造較大量式II化合物，需要更有效合成適用之該化合物的方法。新合成法較佳不應包括耗費成本及時間的分離及/或純化程序。因此，新合成法應減少所需之分離及/或純化程序的數量，藉此減少製造之成本及時間。新合成法較佳應使整個製程中所使用的溶劑數量最少化，此舉改良環境效能且提供溶劑回收之機會。新合成法較佳亦應提供穩定且可靠之分離式II之化合物的方法，且應始終提供高品質之式II之化合物，例如由此滿足對於將起始物質引入醫藥產品之製造的調節需求。

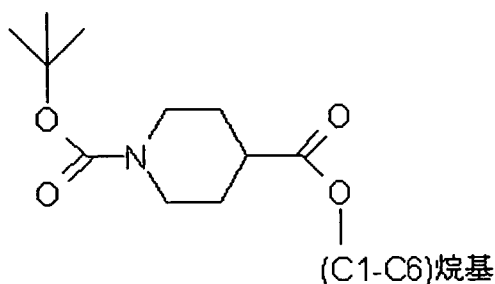
根據本發明之第一態樣，提供一種由式III之化合物(C1-C6)烷基-4-哌啶羧酸酯製造式IIa之化合物的方法：



III；

該方法包含以下步驟：

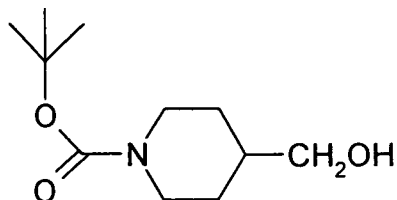
(a) 在甲苯或二甲苯之存在下使式 III 之化合物 (C1-C6) 烷基-4-哌啶羧酸酯與二碳酸二-第三丁酯反應以形成包含甲苯或二甲苯、第三丁醇及式 IV 之化合物的第一混合物：



IV ;

(b) 自該第一混合物中大體移除第三丁醇；

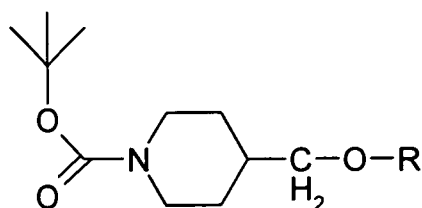
(c) 在甲苯或二甲苯之存在下，使式 IV 之化合物與適當還原劑於原位反應以形成包含甲苯、包括醇副產物之還原副產物及式 V 之化合物的第二混合物：



V ;

(d) 自該第二混合物中大體移除醇副產物；及

(e) 在適當鹼及甲苯之存在下使式 V 之化合物與適當之磺化劑於原位反應以形成磺酸酯以形成式 IIa 之化合物：



IIa ,

其中 R 為適當之磺酸酯，諸如甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺

酸酯或甲苯磺酸酯。在一實施例中，磺化劑為甲苯磺醯氯。

為避免疑問，術語"原位"意謂無需自前述製程步驟中分離反應物即執行反應。

本發明之第一態樣之方法的優勢在於，其允許以較大規模製得具有高品質及高產率之式IIa的化合物。本發明之第一態樣之方法的每一步驟一般係以大於95%之產率進行。

本發明之第一態樣之方法的所有步驟均係以甲苯或二甲苯作為溶劑進行。在另一實施例中，本發明之第一態樣係在甲苯中進行。此允許以連續製程進行該方法而無需分離及/或純化式IV及式V之中間化合物。此顯著減少以較大規模製造式IIa之化合物的時間及成本。使用諸如甲苯或二甲苯之單一溶劑亦可允許溶劑再循環，此增加該方法之效率且提供環境益處。使用甲苯或二甲苯作為溶劑亦允許有效且便利(例如)藉由蒸餾移除反應副產物(諸如醇)。若未在適當時間內移除該等反應性副產物，則其之存在可導致式IIa之化合物不純。

此外，在本發明之第一態樣之方法中使用甲苯或二甲苯作為溶劑允許藉由結晶便利地分離式IIa之化合物。可(例如)藉由直接由反應混合物結晶分離出大於99.5%之純度的式IIa之化合物而無需進一步純化。因為此舉使將雜質引入該醫藥產品之風險最小化，故(例如)當在後階段將式IIa之化合物引入醫藥產品(例如式I之化合物)之製造中時，此尤為有利。

該方法之步驟(a)使用式III之化合物(C1-C6)烷基-4-哌啶羧酸酯，特定言之式III之化合物(C1-C4)烷基-4-哌啶羧酸酯。詳言之，可用於步驟(a)中之適當的式III之化合物(C1-C6)烷基-4-哌啶羧酸酯可(例如)為4-哌啶羧酸乙酯。4-哌啶羧酸乙酯之另一名稱為異六氫煙酸乙酯。

步驟(a)之反應係在(例如)0至45°C之範圍內、便利地在15至35°C之範圍內、更便利地在25至30°C之範圍內的溫度下進行。

該方法之步驟(a)中所使用的式III之化合物(C1-C6)烷基-4-哌啶羧酸酯及二碳酸二-第三丁酯起始物質為市售或可使用習知方法製備。舉例而言，可如日本專利申請案第JP 03002162 A2號中所述製備式III之化合物(C1-C6)烷基-4-哌啶羧酸酯。

步驟(a)中形成之第三丁醇係式III之化合物(C1-C6)烷基-4-哌啶羧酸酯與二碳酸二-第三丁酯之間之反應的副產物。在本發明之方法中，此副產物係(例如)藉由在步驟(b)中蒸餾而簡單且便利地自反應混合物中大體移除。

由於未經移除之任何第三丁醇副產物可能與步驟(c)中之還原劑反應，藉此減少可用於與式IV之化合物所需之反應的還原劑之量，故(例如)在步驟(b)中藉由蒸餾自反應混合物中大體移除第三丁醇副產物係有利的。因此，移除步驟(b)中之第三丁醇副產物允許對該方法之步驟(c)中之試劑正確化學計量且因此使該步驟中之反應更有效。此接著於步驟(c)中提供具有高產率及高純度之式V之化合物。

術語"大體移除"，吾人意謂(例如)藉由蒸餾移除步驟(a)中形成之至少85%的第三丁醇副產物。一般進行蒸餾直至達到102至112°C之間之範圍內的內溫。步驟(b)中之蒸餾係便利地於大氣壓或部分減壓下進行。

用於步驟(c)中之適當還原劑包括氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉、氫化鋁鋰及氫化二異丁基鋁。更特定言之，步驟(c)中所使用之還原劑為氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉。

步驟(c)之反應係在(例如)20至55°C之範圍內、便利地在30至50°C之範圍內、更便利地在35至45°C之範圍內的溫度下進行。

如熟習此項技術者將瞭解，步驟(c)之反應除提供所需之式V之化合物外，通常亦提供還原副產物。該等還原副產物包括醇副產物。該等醇副產物源自式IV之化合物中之酯基團的-O-(C1-C6)烷基部分，且亦可源自還原劑。舉例而言，當式IV之化合物為4-(1-第三丁氧羰基)哌啶)羧酸乙酯且步驟(c)中所使用之還原劑為氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉時，典型之還原副產物包括鋁鹽及諸如乙醇及2-甲氧基乙醇之醇副產物。該等醇副產物係(例如)藉由步驟(d)中之蒸餾而簡單且便利地自反應混合物中大體移除。

由於未經移除之任何該等副產物可能於步驟(e)中與磺化劑反應，藉此產生可污染所需產物之雜質且減少可用於與式V之化合物所需之反應的磺化劑之量，故在步驟(d)中大體移除醇副產物係有利的。因此，移除醇副產物允許對該方法之步驟(e)中之試劑正確化學計量且因此使該步驟中之

反應更有效。此接著於步驟(e)中提供具有高產率及高純度之式II之化合物。

術語"大體移除"，吾人意謂(例如)藉由蒸餾移除步驟(c)中形成之至少98%的醇副產物。一般進行蒸餾直至達到在102至112°C之間之範圍內的內溫。步驟(d)中之蒸餾係便利地於大氣壓或部分減壓下進行。

步驟(d)中之蒸餾亦通常大體移除所存在的任何水。由於未經移除之任何水可能於步驟(e)中與磺化劑反應，藉此減少可用於與式V之化合物所需之反應的磺化劑之量，此再次允許對該方法之步驟(e)中之試劑正確化學計量。術語"大體移除"，吾人意謂蒸餾後保留小於20 mol%之水。

如熟習此項技術者將瞭解，通常需要在步驟(c)中中止反應混合物以移除在進行步驟(e)之反應之前存在的任何未經反應的還原劑。中止步驟通常亦移除上文所列之某些還原副產物，例如鋁鹽及某些(但非全部)醇副產物。一般而言，適當之抑制劑可選自文獻中所述及/或熟習此項技術者已知之任何試劑。舉例而言，當步驟(c)中所使用之還原劑為氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉時，抑制劑通常可為酒石酸鉀鈉水溶液(亦已知為羅謝爾(Rochelle)鹽)。隨後，通常藉由分離移除所得水相(含有已中止之還原劑)。中止步驟係在步驟(d)之蒸餾前進行。

用於步驟(e)之適當鹼為第四胺鹼，例如三仲乙基二胺。

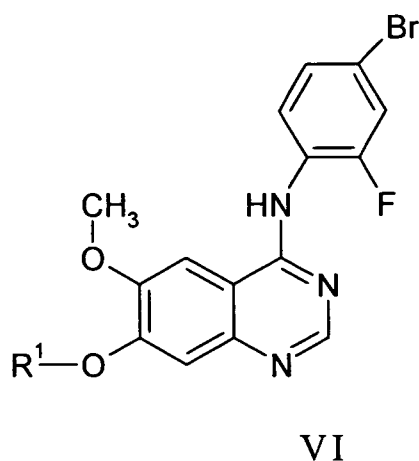
步驟(e)之反應係在(例如)15至45°C之範圍內、更便利地在25至35°C之範圍內的溫度下進行。

如熟習此項技術者將瞭解，通常需要在步驟(e)中中止反應混合物以移除所存在之任何未經反應的磺化劑。一般而言，適當之抑制劑可選自文獻中所述及/或熟習此項技術者已知之任何試劑。舉例而言，適當之抑制劑可為(諸如)氫氧化鈉或碳酸鉀之鹼。

在一態樣中，用於製造式II之化合物的方法可另外包括分離及/或純化式II之化合物的步驟(f)。步驟(f)可包含已描述於文獻中及/或已為熟習此項技術者所知之用於分離所需產物之任何適當的步驟或程序。有用之特定步驟將提供具有高品質及高純度之產物。

舉例而言，步驟(f)可包含用水及/或檸檬酸水溶液洗滌式II之化合物的步驟。步驟(f)亦可(例如)包含使用適當溶劑系統進行之結晶。適當溶劑系統之實例為包含甲苯及異己烷之溶劑系統，其提供具有通常大於98%、便利地大於99.5%之純度之高純度及通常大於80%、便利地大於85%之產率之高產率的式II之化合物。如熟習此項技術者將瞭解，步驟(f)亦可包含(若需要)使式II之化合物進行溫度循環(亦稱為"奧斯特瓦爾德熟化(Östwald ripening)")從而改良產物之物理形態的步驟。

可用於製備ZD6474之另一重要中間物為7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉(即式VI之化合物)之經保護衍生物：



R¹為酸不穩定保護基團，諸如苯甲基、經取代之苯甲基、第三丁基、烯丙基或甲氧基乙氧基甲基。

WO 01/32651之實例2及WO 97/32856之實例24各揭示用於製備式VI之化合物(其中R¹為苯甲基)之鹽酸鹽的路徑。該路徑包括7-苯甲氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉之鹽酸鹽與4-溴-2-氟苯胺於2-丙醇溶劑中反應以提供式VI之化合物的鹽酸鹽，將其分離。WO 01/32651之實例2中指出7-苯甲氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉之鹽酸鹽係根據WO 97/22596之實例1製備。在WO 97/22596之實例1中，7-苯甲氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉之鹽酸鹽係藉由使7-苯甲氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮與亞硫酰氯於*N,N*-二甲基甲醯胺溶劑中反應而製備。用於製備7-苯甲氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉鹽酸鹽之相同方法在WO 97/32856之實例4中揭示。

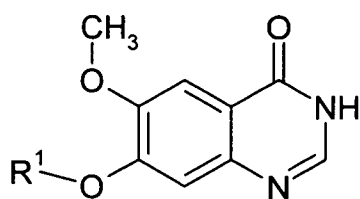
WO 98/10767揭示用於製備6,7-雙取代4-苯胺基喹啉化合物之路徑。該路徑包括6,7-雙取代喹啉酮化合物在不存在溶劑之情況下與氯化劑及催化劑反應或在捕獲劑之存在下與氯化劑反應以提供6,7-雙取代4-氯喹啉化合物。隨後，視情況在適當鹼之存在下，使6,7-雙取代4-氯喹啉

啉化合物與經取代之苯胺化合物反應以提供6,7-雙取代4-苯胺基喹啉化合物之鹽酸鹽，隨後可將其轉化成游離鹼。WO 98/10767中未揭示7-苯甲氧基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉或其製備方法。

先前技術之文獻中所揭示之用於製備式VI之化合物的路徑滿足合成相對少量之化合物。然而，其均需要分離及/或純化中間化合物。此產生令人滿意但並不高之式VI之化合物的總產率。

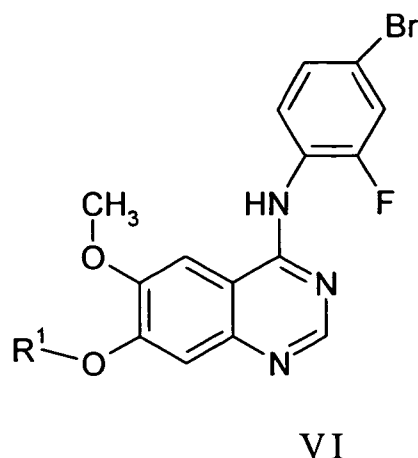
因此，為了製造較大量式VI化合物，需要更有效合成適用之該化合物的方法。新合成法較佳不應包括耗費成本及時間的分離及/或純化程序。因此，新合成法應減少所需之分離及/或純化程序的數量，藉此減少製造成本及時間。新合成法亦應允許以高純度及產率有效分離結晶形式之式VI的化合物，該結晶形式應具有良好的過濾特徵。

根據本發明之第二態樣，提供一種由式VII之化合物：



VII

製造式VI之化合物的方法：



(其中R¹為酸不穩定保護基團)

該方法包含以下步驟：

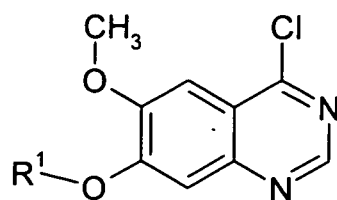
(g)在適當鹼及適當溶劑之存在下，使式VII之化合物與適當氯化劑反應，其中該反應係藉由以下步驟進行：

(g-1)在60至110°C、便利地在60至80°C之範圍內的溫度下，以約60分鐘之時間將式VII之化合物與鹼於溶劑中之混合物添加至氯化劑於溶劑中之混合物中；或

(g-2)在環境溫度下，以約15分鐘之時間將氯化劑添加至式VII之化合物與鹼於溶劑中之混合物中，且隨後以約90分鐘之時間將該反應混合物加熱至70至90°C之範圍內的溫度，且在該溫度下攪拌該反應混合物約1小時；或

(g-3)在60至110°C、便利地在70至90°C之範圍內的溫度下，以約15分鐘之時間將氯化劑添加至式VII之化合物與鹼於溶劑中之混合物中，

以形成式VIII之化合物：



VIII; 及

(h)在步驟(g)中所使用之溶劑的存在下，使式VIII之化合物與4-溴-2-氟苯胺在原位反應以形成式VI之化合物的鹽酸鹽；

且此後，若需要，則可將獲得的鹽酸鹽形式之式VI之化合物轉化成游離鹼或轉化成另一鹽形式。

術語"酸不穩定保護基團"指易於在酸性條件下移除之基團。適當之保護方法為彼等熟習此項技術者已知之方法。習知之保護基團可根據標準實踐使用(為了說明，參看T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991)。R¹處之適當保護基團包括苯甲基、經取代之苯甲基(例如C₁₋₄烷氧基苯甲基及C₁₋₄烷基苯甲基)、第三丁基、1,1-二甲基-1-乙基甲基、烯丙基、經取代之烯丙基(諸如C₁₋₄烷基烯丙基)或甲氧基乙氧基甲基。在另一實施例中，R¹為苯甲基。

本發明之第二態樣之方法的優勢在於，其允許以較大規模製得具有高純度及高產率之式VI的化合物。通常本發明之第二態樣之方法的每一步驟係以大於90%之產率進行。

步驟(g)之適當溶劑係選自芳基烷基醚，諸如苯甲醚；二烷基醚，諸如1,2-二甲基醚；經鹵基取代之苯，諸如氯苯或三氟甲苯；或經烷基取代之苯，諸如二甲苯，乙基苯或

甲苯。在本發明之一實施例中，步驟(g)之溶劑為苯甲醚或甲苯。在本發明之另一實施例中，步驟(g)之溶劑為甲苯。

步驟(g)及(h)均係在相同溶劑中進行，該溶劑係選自如上所述之適當溶劑。此允許該製程以連續製程形式進行而無需分離及/或純化式VIII之中間化合物。此顯著減少以較大規模製造式VI之化合物的時間及成本。此外，使用單一溶劑可允許溶劑再循環，其增加該方法之效率且提供環境益處。如上文所討論，由於甲苯或苯甲醚使可由式VII之化合物二聚化衍生而形成之副產物減至最少，故使用該等溶劑作為反應溶劑係有利的。溶劑之選擇亦允許簡單且便利地分離式VI之化合物。舉例而言，當將反應混合物冷卻至環境溫度時，式VI之化合物通常形成固體，該固體隨後可藉由任何習知方法收集。

因為步驟(g)中試劑之添加模式(亦即，如步驟(g-1)、(g-2)及(g-3)中所述)使該步驟中副產物/雜質之形成減至最少，故其係有利的。該等副產物/雜質之任一者通常主要係由式VII之化合物二聚化而形成。減少副產物/雜質之形成使得步驟(g)中所產生之式VIII的中間化合物能夠用於步驟(h)中而無需分離及/或純化。減少步驟(g)中副產物/雜質之形成亦允許對該方法之步驟(h)中之試劑正確化學計量且因此使該步驟中之反應更有效。此接著於步驟(h)中提供具有高產率及高純度之式VI之化合物。

在本發明之一態樣中，步驟(g)及(h)均係在作為溶劑之甲苯中進行。在本發明之另一態樣中，步驟(g)及(h)均係

在作為溶劑之苯甲醚中進行。在本發明之另一態樣中，步驟(g)及(h)均係在甲苯及苯甲醚之溶劑混合物中進行。

用於步驟(g)中之適當氯化劑為磷醯氯。通常在步驟(g)中使用相對於式VII之化合物莫耳過量的氯化劑。舉例而言，可使用在1.3至2.0之範圍內、便利地在1.7至1.8之範圍內的過量莫耳數。

用於步驟(g)之適當鹼係選自三乙胺及*N,N*-二異丙基乙胺之鹼。詳言之，該鹼為*N,N*-二異丙基乙胺。如上文所討論，由於在步驟(g)中使用*N,N*-二異丙基乙胺作為鹼使得可由式VII之化合物二聚化衍生而形成的副產物減至最少，故其係有利的(例如與在步驟(g)中使用三乙胺作為鹼相比)。將氯化物源添加至反應混合物(諸如三乙胺鹽酸鹽)中亦可減少該等副產物之形成。

在步驟(g-1)中，反應係在60至110°C、便利地在60至80°C之範圍內、便利地在65至80°C之範圍內、更便利地在70至75°C之範圍內的溫度下進行。

在步驟(g-2)中，添加試劑係在環境溫度下進行。術語"環境溫度"，吾人意謂在10至30°C之範圍內之溫度，尤其在15至25°C之範圍內的溫度，更尤其為約20°C之溫度。隨後，將反應混合物加熱至70至90°C之範圍內、便利地在75至85°C之範圍內、更便利地在80至85°C之範圍內的溫度。

在步驟(g-3)中，反應係在60至110°C、便利地在70至90°C之範圍內、便利地在75至85°C之範圍內、更便利地在80至85°C之範圍內的溫度下進行。

在步驟(g)中，在表達"約 60 分鐘"、"約 15 分鐘"、"約 90 分鐘"及"約 1 小時"時術語"約"係用以表明不應將所述之時間段解釋為絕對值，因為如熟習此項技術者將瞭解，該等時間段可略有變化。舉例而言，所述之時間段可自步驟(g)中所述之值變化 $\pm 50\%$ 、特定言之 $\pm 15\%$ 、特定言之 $\pm 10\%$ 。

如熟習此項技術者將瞭解，在步驟(g)中，式 VII 之化合物與鹼在適當溶劑中之混合物通常將採用懸浮液之形式。氯化劑於選自甲苯及苯甲醚之溶劑中的混合物通常將採用溶液之形式。然而，許多因素可引起該等形式變化。該等因素可(例如)包括添加至溶劑中之每一試劑的量、選擇用於步驟(g)中之特定鹼或氯化劑及/或選擇用於步驟(g)中之溫度。

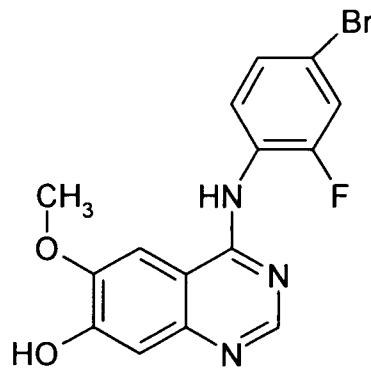
步驟(h)之反應係在 60 至 85°C 之範圍內、便利地在 65 至 80°C 之範圍內、更便利地在 70 至 75°C 之範圍內的溫度下進行。

在本發明之一態樣中，於該方法之步驟(h)後，直接將式 VI 之化合物用於另一方法(例如，如下文所討論之用於製造 7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉之方法)中。在本發明之另一態樣中，在該方法之步驟(h)後，例如在儲存、處理及/或進一步反應之前分離及/或純化式 VI 之化合物。因此，在本發明之一態樣中，用於製造式 VI 之化合物的方法另外包括分離式 VI 之化合物的步驟(i)。步驟(i)可包含已描述於文獻中及/或已為熟習此項技術者所知之用於分離所需產物之任何適當的步驟或程序。有用之特定

步驟將提供高品質及高純度之產物。可將反應混合物冷卻至環境溫度，在此溫度下式VI之化合物通常形成固體，且由此形成之固體可藉由任何習知方法(例如藉由過濾)收集。

式VII之化合物與4-溴-2-氟苯胺起始物質均為市售或可使用習知方法製備。舉例而言，可如下文之實例2所述製備式VII之化合物(其中R¹為苯甲基)，即製備起始物質。

可用於製備ZD6474之另一重要中間物為7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉，即式IX之化合物：



IX。

WO 01/32651之實例2及WO 97/32856之實例24各揭示用於製備式IX之化合物之鹽酸鹽的路徑。該路徑包括7-苯甲氧基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉之鹽酸鹽與三氟乙酸反應以提供式IX之化合物。

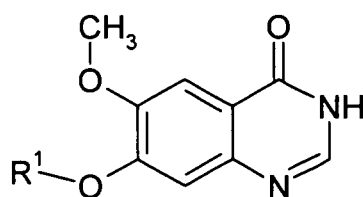
如上文所討論，WO 98/10767揭示用於製備6,7-雙取代4-苯胺基喹啉化合物之路徑。WO 98/10767中未揭示7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉或其製備方法。

先前技術之文獻中所揭示之用於製備式IX之化合物的路

徑滿足合成相對少量之化合物。然而，其均需要分離及/或純化中間化合物。此產生令人滿意但並不高之式IX之化合物的總產率。

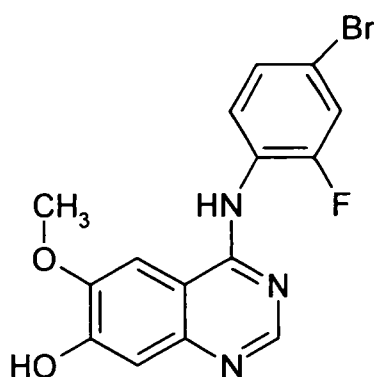
因此，為了製造較大量式IX化合物，需要更有效合成適用之該化合物的方法。新合成法較佳不應包括耗費成本及時間的純化程序。因此，新合成法應減少所需之分離及/或純化程序的數量，藉此減少製造之成本及時間。新合成法較佳應使整個製程中所使用的溶劑數量最少化，此舉能改良環境效能且提供溶劑回收之機會。新合成法亦應能夠使式IX化合物以具有良好過濾特徵之結晶形式且以高純度及高產率有效結晶。

根據本發明之第三態樣，提供一種由式VII之化合物：



VII

製造7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉，即式IX之化合物的方法：



IX,

該方法包含以下步驟：

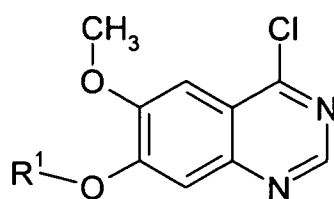
(g)在適當鹼及適當溶劑之存在下，使式VII之化合物與適當之氯化劑反應，其中該反應係藉由以下步驟進行：

(g-1)在60至110°C、便利地在60至80°C之範圍內的溫度下，以約60分鐘之時間將式VII之化合物與鹼於溶劑中之混合物添加至氯化劑於溶劑中之混合物中；或

(g-2)在環境溫度下，以約15分鐘之時間將氯化劑添加至式VII之化合物與鹼於溶劑中之混合物中，且隨後以約90分鐘之時間將該反應混合物加熱至70至90°C之範圍內的溫度，且在該溫度下攪拌該反應混合物約1小時；或

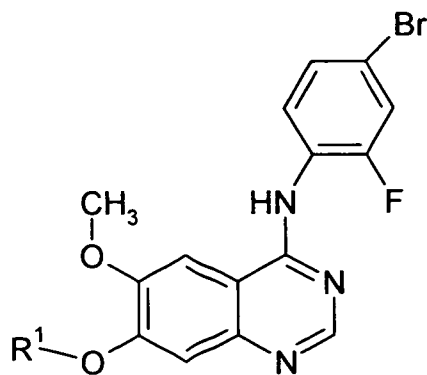
(g-3)在60至110°C、便利地在70至90°C之範圍內的溫度下，以約15分鐘之時間將氯化劑添加至式VII之化合物與鹼於溶劑中之混合物中，

以形成式VIII之化合物：



VIII；

(h)在步驟(g)中所使用之溶劑的存在下，使式VIII之化合物與4-溴-2-氯苯胺在原位反應以形成式VI之化合物；



VI；及

(j)在步驟(g)及(h)中所使用之溶劑的存在下，於原位將R¹自式VI之化合物移除以形成式IX之化合物或其鹽；

且此後，若需要，則可將所獲得之游離鹼形式之式IX的化合物轉化成鹽形式，且可將所獲得之鹽形式之式IX的化合物轉化成游離鹼或另一種鹽之形式。

本發明之第三態樣之方法的優勢在於，其允許以較大規模製得具有高純度及高產率之式IX的化合物。本發明之第三態樣之方法的每一步驟通常係以至少95%之產率進行。通常本發明之第三態樣之方法以至少85%之產率產生式IX的化合物。

步驟(g)、(h)及(j)均係在相同之溶劑中進行，該溶劑係選自芳基烷基醚，諸如苯甲醚；二烷基醚，諸如1,2-二甲基醚；經鹵基取代之苯，諸如氯苯或三氟甲苯；或經烷基取代之苯，諸如二甲苯，乙基苯或甲苯。在本發明之一實施例中，步驟(g)、(h)及(j)之溶劑為苯甲醚或甲苯。在本發明之另一實施例中，步驟(g)、(h)及(j)之溶劑為甲苯。此允許該製程以連續製程的形式進行而無需分離及/或純化式VIII及VI之中間化合物。此顯著減少以較大規模製造

式IX之化合物的時間及成本。使用單一溶劑可使溶劑再循環，其增加該方法之效率且提供環境益處。如上文所討論，由於該等溶劑可最少化由式VII之化合物二聚化衍生而形成的副產物，故使用該等溶劑作為反應溶劑係有利的。溶劑之選擇亦允許簡單且便利地分離式VI之化合物。舉例而言，當將反應混合物冷卻至環境溫度時，式VI之化合物通常形成固體，該固體隨後可藉由任何習知方法收集。

如上文所討論，因為步驟(g)中試劑之添加模式(亦即，如步驟(g-1)、(g-2)及(g-3)中所述者)最少化該步驟中副產物/雜質之形成(該等副產物/雜質通常主要係由式VII之化合物二聚化所形成)，故其係有利的。此使得步驟(g)中所產生之式VIII的中間化合物能夠用於步驟(h)中而無需分離及/或純化。減少步驟(g)中副產物/雜質之形成可使該方法之步驟(h)使用正確化學計量之試劑且因此使該步驟之反應更有效。此接著於步驟(h)中提供高產率及高純度之式VI之化合物。

在本發明之一態樣中，步驟(g)、(h)及(j)均係在作為溶劑之甲苯中進行。由於甲苯係用於捕獲去保護反應過程中所產生之苯甲基陽離子，故在步驟(j)中(其中R¹為苯甲基)使用甲苯作為溶劑係有利的。此輔助減少該方法之步驟(j)中潛在可能形成之經苯甲基化的雜質。甲苯亦提供結晶更穩固之化合物IX且提供具有優良過濾特徵之結晶形式的化合物IX。

在本發明之另一態樣中，步驟(g)、(h)及(j)均係在諸如苯甲醚、氯苯、三氟甲苯、二甲苯或乙基苯之單一溶劑中進行。

用於步驟(g)中之適當氯化劑為磷醯氯。通常在步驟(g)中使用相對於式VII之化合物莫耳過量的氯化劑。舉例而言，可使用之莫耳過量係在1.3至2.0之範圍內、便利地在1.7至1.8之範圍內。

用於步驟(g)之適當鹼係選自三乙胺、三丙胺及*N,N*-二異丙基乙胺之鹼。詳言之，該鹼為三乙胺。由於三乙胺可使化合物IX更穩固地結晶且使化合物IX之結晶形式具有優良過濾特徵，故在步驟(g)中使用三乙胺作為鹼係有利的。

在步驟(g-1)中，反應係在60至110°C、便利地在60至80°C之範圍內、便利地在65至75°C之範圍內、更便利地在70至75°C之範圍內的溫度下進行。

在步驟(g-2)中，添加試劑係在環境溫度下進行。術語"環境溫度"，吾人意謂在10至30°C之範圍內之溫度，尤其在15至25°C之範圍內的溫度，更尤其為約20°C之溫度。隨後，將反應混合物加熱至在70至90°C之範圍內、便利地在75至85°C之範圍內、更便利地在80至85°C之範圍內的溫度。

在步驟(g-3)中，反應係在60至110°C、便利地在70至90°C之範圍內、便利地在75至85°C之範圍內、更便利地在80至85°C之範圍內的溫度下進行。

在步驟(g)中，在表達"約60分鐘"、"約15分鐘"、"約90

分鐘"及"約1小時"時術語"約"係用以表明不應將所述之時間段解釋為絕對值，因為如熟習此項技術者將瞭解，該等時間段可略有變化。舉例而言，所述之時間段可自步驟(g)中所述之值變化 $\pm 50\%$ 、特定言之 $\pm 15\%$ 、特定言之 $\pm 10\%$ 。

如熟習此項技術者將瞭解，在步驟(g)中，式VII之化合物與鹼在適當溶劑中之混合物通常將採用懸浮液之形式。氯化劑於選自甲苯及苯甲醚之溶劑中的混合物通常將採用溶液之形式。然而，許多因素可引起該等形式變化。該等因素可(例如)包括添加至溶劑中之每一試劑的量及選擇用於步驟(g)中之特定鹼或氯化劑。

步驟(h)之反應係在60至90°C、便利地在60至85°C之範圍內、便利地在65至80°C之範圍內、更便利地在70至75°C之範圍內的溫度下進行。

在本發明之此態樣中，於步驟(h)中製造式VI之化合物之後，在步驟(j)中直接將該化合物用於製造式IX之化合物。換言之，式VI之化合物並未如此分離，而係作為選自下列溶劑之溶劑中之溶液或漿液使用：芳基烷基醚，諸如苯甲醚；二烷基醚，諸如1,2-二甲氧基乙烷；經鹵基取代之苯，諸如氯苯或三氟甲苯；或經烷基取代之苯，諸如二甲苯，乙基苯或甲苯。在本發明之一實施例中，步驟(j)之溶劑為苯甲醚或甲苯。在本發明之另一實施例中，步驟(j)之溶劑為甲苯。藉此，可以單槽法(one-pot procedure)由式VII之化合物製造式IX之化合物。

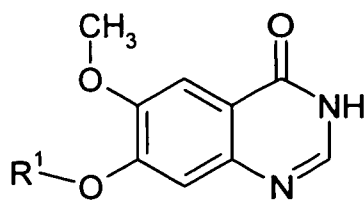
在步驟(j)中於原位移除酸不穩定保護基團之適當方法為

使其與諸如三氟乙酸之酸反應。可視情況使用除三氟乙酸外或作為三氟乙酸之替代物之第二酸(諸如氯化氫或溴化氫)。當使用酸移除步驟(j)中之 R^1 時，則獲得呈鹽形式之式IX的化合物。由於允許(例如)藉由添加水並冷卻或藉由添加鹼金屬鹼(諸如氫氧化鉀、氫氧化鈉、乙酸鈉、乙酸鉀，更佳為氫氧化鉀)水溶液、隨後添加水並冷卻藉由自三氟乙酸中結晶而簡單地分離式IX之化合物，故在步驟(j)中使用三氟乙酸係有利的。可藉由任何習知之方法(例如藉由過濾)收集由此形成之結晶固體。

步驟(j)之反應係在60至90°C、便利地在60至80°C之範圍內、更便利地在70至75°C之範圍內的溫度下進行。

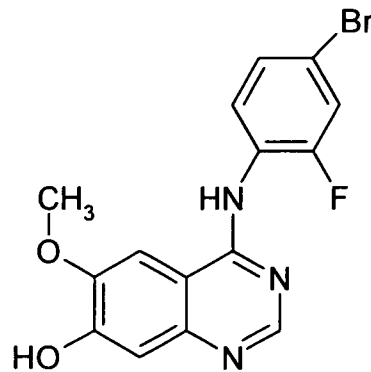
在本發明之一態樣中，於該方法之步驟(j)後，分離及/或純化式IX之化合物。可使用已描述於文獻中及/或已為熟習此項技術者所知之用於分離及/或純化所需產物之任何適當的步驟或程序。有用之特定步驟將提供高品質及高純度之產物。舉例而言，如上文所討論，可藉由添加水並冷卻或更佳地藉由添加諸如氫氧化鉀之鹼金屬鹼水溶液及水並冷卻而自三氟乙酸中分離式IX之化合物。

根據本發明之第四態樣，提供一種由式VII之化合物：



VII

製造 7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉，即式 IX 之化合物的方法：



IX

該方法包含以下步驟：

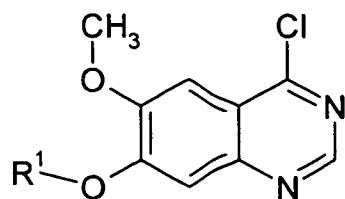
(g)在適當鹼及選自甲苯及苯甲醚之適當溶劑的存在下，使式 VII 之化合物與適當之氯化劑反應，其中該反應係藉由以下步驟進行：

(g-1)在 60 至 110°C、便利地在 60 至 80°C 之範圍內的溫度下，以約 60 分鐘之時間將式 VII 之化合物與鹼於溶劑中之混合物添加至氯化劑於溶劑中之混合物中；或

(g-2)在環境溫度下，以約 15 分鐘之時間將氯化劑添加至式 VII 之化合物與鹼於溶劑中之混合物中，且隨後以約 90 分鐘之時間將該反應混合物加熱至 70 至 90°C 之範圍內的溫度，且在此溫度下攪拌該反應混合物約 1 小時；或

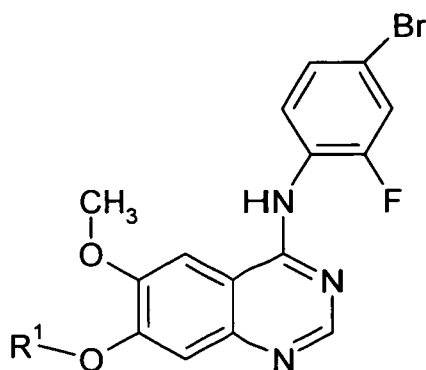
(g-3)在 60 至 110°C、便利地在 70 至 90°C 之範圍內的溫度下，以約 15 分鐘之時間將氯化劑添加至式 VII 之化合物與鹼於溶劑中之混合物中，

以形成式 VIII 之化合物：



VIII ;

(h) 在步驟 (g) 中所使用之溶劑的存在下，使式 VIII 之化合物與 4-溴-2-氟苯胺在位反應以形成式 VI 之化合物：



VI ;

(i) 分離式 VI 之化合物；及

(k) 將 R¹ 自式 VI 之化合物中移除以形成式 IX 之化合物或其鹽；

且此後，若需要，則可將所獲得之游離鹼形式之式 IX 的化合物轉化成鹽形式，且可將所獲得之鹽形式之式 IX 的化合物轉化成游離鹼或諸如三氟乙酸鹽或鹽酸鹽之另一種鹽的形式。

本發明之第四態樣之方法的優勢在於，其允許以較大規模製得具有高純度及高產率之式 IX 的化合物。

步驟 (g) 及 (h) 均係在相同之溶劑中進行，該溶劑係選自

芳基烷基醚，諸如苯甲醚；二烷基醚，諸如1,2-二甲基醚；經鹵基取代之苯，諸如氯苯或三氟甲苯；或經烷基取代之苯，諸如二甲苯，乙基苯或甲苯。在本發明之一實施例中，步驟(g)及(h)之溶劑為苯甲醚或甲苯。在本發明之另一實施例中，步驟(g)及(h)之溶劑為甲苯。此允許該製程以連續製程形式進行而無需分離及/或純化式VIII之中間化合物。此顯著減少以較大規模製造式IX之化合物的時間及成本。在步驟(g)及(h)中使用單一溶劑可使溶劑再循環，此增加該方法之效率且提供環境益處。如上文所討論，由於甲苯或苯甲醚使可由式VII之化合物二聚化衍生而形成之副產物減至最少，故在步驟(g)及(h)中使用該等溶劑作為反應溶劑係有利的。溶劑之選擇亦允許簡單且便利地分離式VI之化合物。舉例而言，當將反應混合物冷卻至環境溫度時，式VI之化合物通常形成固體，該固體隨後可藉由任何習知方法收集。

如上文所討論，因為步驟(g)中試劑之添加模式(亦即，如步驟(g-1)、(g-2)及(g-3)中所述)使該步驟中副產物/雜質之形成(該等副產物/雜質通常主要係由式VII之化合物二聚化而形成)減至最少，故其係有利的。此使得步驟(g)中所產生之式VIII的中間化合物能夠用於步驟(h)中而無需分離及/或純化。減少步驟(g)中副產物/雜質之形成允許對該方法之步驟(h)中之試劑正確化學計量且因此使該步驟中之反應更有效。此接著於步驟(h)中提供具有高產率及高純度之式VI之化合物。

在本發明之一態樣中，步驟(g)及(h)均係在作為溶劑之甲苯中進行。在本發明之另一態樣中，步驟(g)及(h)均係在作為溶劑之苯甲醚中進行。

用於步驟(g)中之適當氯化劑為磷醯氯。在步驟(g)中，通常使用相對於式VII之化合物莫耳過量的氯化劑。舉例而言，可使用在1.3至2.0之範圍內、便利地在1.7至1.8之範圍內的過量莫耳數。

用於步驟(g)之適當鹼係選自三乙胺及*N,N*-二異丙基乙胺之鹼。在一實施例中，該鹼為三乙胺。由於三乙胺使得化合物IX能夠更穩固地結晶且使結晶形式的化合物IX具有優良過濾特徵，故在步驟(g)中使用三乙胺作為鹼係有利的。

在另一實施例中，該鹼為*N,N*-二異丙基乙胺。如上文所討論，由於在步驟(g)中使用*N,N*-二異丙基乙胺作為鹼使得可由式VII之化合物二聚化衍生而形成的副產物減至最少，故其係有利的(例如與在步驟(g)中使用三乙胺作為鹼相比)。將氯化物源添加至反應混合物(諸如三乙胺鹽酸鹽)中亦可減少該等副產物之形成。

在步驟(g-1)中，反應係在(例如)60至110°C、便利地在60至80°C之範圍內、便利地在65至75°C之範圍內、更便利地在70至75°C之範圍內的溫度下進行。

在步驟(g-2)中，添加試劑係在環境溫度下進行。術語"環境溫度"，吾人意謂在10至30°C之範圍內之溫度，尤其在15至25°C之範圍內的溫度，更尤其為約20°C之溫度。隨後，將反應混合物加熱至在70至90°C之範圍內、便利地在

75至85°C之範圍內、更便利地在80至85°C之範圍內的溫度。

在步驟(g-3)中，反應係在60至110°C、便利地在70至90°C之範圍內、便利地在75至85°C之範圍內、更便利地在80至85°C之範圍內的溫度下進行。

在步驟(g)中，在表達"約60分鐘"、"約15分鐘"、"約90分鐘"及"約1小時"時術語"約"係用以表明不應將所述之時間段解釋為絕對值，因為如熟習此項技術者將瞭解，該等時間段可略有變化。舉例而言，所述之時間段可自步驟(g)中所述之值變化±50%、尤其±15%、尤其±10%。

如熟習此項技術者將瞭解，在步驟(g)中，式VII之化合物與鹼在適當溶劑中之混合物通常將採用懸浮液之形式。氯化劑於選自甲苯及苯甲醚之溶劑中的混合物通常將採用溶液之形式。然而，許多因素可引起該等形式變化。該等因素可(例如)包括添加至溶劑中之每一試劑的量及選擇用於步驟(g)中之特定鹼或氯化劑。

步驟(h)之反應係在60至90°C、便利地在60至90°C之範圍內、便利地在65至80°C之範圍內、更便利地在70至75°C之範圍內的溫度下進行。

在本發明之此態樣中，於步驟(h)中製造式VI之化合物之後，在該方法之步驟(i)中分離化合物且視情況加以純化。隨後，將經分離之式VI之化合物用於步驟(k)中以直接或儲存一段適當之時間後用於製造式IX之化合物。由於在步驟(i)中分離式VI之化合物(其中R¹為苯甲基)(例如)與

在原位進行此步驟時相比使得能夠更廣泛地選擇在步驟(k)中用於將苯甲基自式VI之化合物中移除的方法，故其係有利的。

步驟(k)(其中R¹為苯甲基)可包含已描述於文獻中及/或已為熟習此項技術者所知之用於將苯甲基移除之任何適當的步驟或程序。有用之特定步驟將提供具有高品質及高純度之產物。舉例而言，在步驟(k)中，可(例如)於諸如溴化鋅或碘化鋅之適當緩和劑的存在下藉由與諸如披鈹碳之適當氫化劑反應來移除苯甲基。由於氫化劑之使用提供一種在步驟(k)中移除苯甲基之高度有效的方法且由於其允許自廢液中有效移除副產物，故其係有利的。

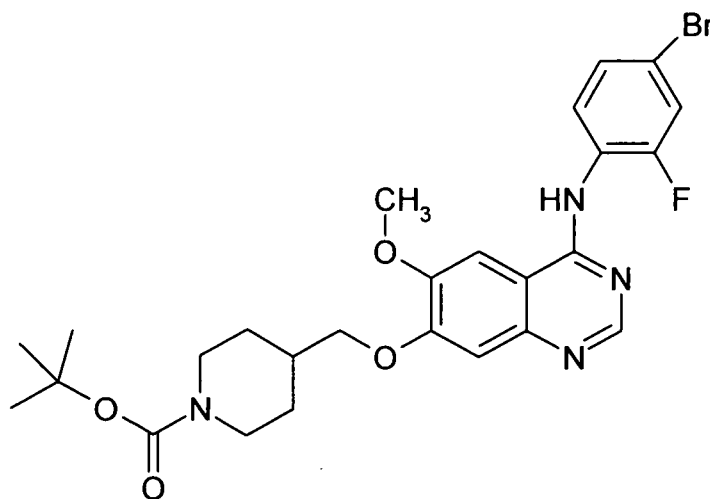
另一在步驟(k)中移除酸不穩定保護基團(其中R¹為苯甲基)之適當方法為使其與諸如三氟乙酸之酸反應。可視情況使用除三氟乙酸外或作為三氟乙酸之替代物之第二酸(諸如氯化氫或溴化氫)。當在步驟(k)中使用酸移除苯甲基時，則獲得呈鹽形式之式IX的化合物。由於允許(例如)藉由添加水並冷卻或更佳藉由添加鹼金屬鹼(諸如氫氧化鉀、氫氧化鈉、乙酸鈉、乙酸鉀，更佳為氫氧化鉀)水溶液、隨後添加水並冷卻藉由自三氟乙酸中結晶而簡單地分離式IX之化合物，故在步驟(k)中使用三氟乙酸係有利的。可藉由任何習知之方法(例如藉由過濾)收集由此形成之結晶固體。

可在適用於移除苯甲基之特定方法的任何溫度下及任何溶劑中進行步驟(k)(其中R¹為苯甲基)之反應。基於酸移除

苯甲基之適當溶劑的實例包括乙醇；芳基烷基醚，諸如苯甲醚；二烷基醚，諸如1,2-二甲基醚；經鹵基取代之苯，諸如氯苯或三氟甲苯；或經烷基取代之苯，諸如二甲苯，乙基苯或甲苯；或二氯甲烷。

在本發明之一態樣中，於該方法之步驟(k)後，分離及/或純化式IX之化合物。可使用已描述於文獻中及/或已為熟習此項技術者所知之用於分離及/或純化所需產物之任何適當的步驟或程序。有用之特定步驟將提供具有高品質及高純度之產物。

可用於製備 ZD6474 之另一重要中間物為 7-(1-第三丁氧羰基)哌啶-4-基甲氧基)-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉，即式 X 之化合物：



X

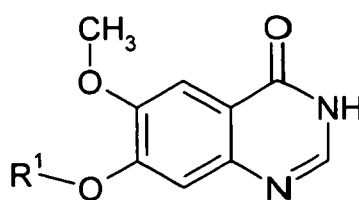
WO 01/32651 之實例 2 揭示用於製備式 X 之化合物的路徑。該路徑包括 7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉與碳酸鉀及 1-(第三丁氧羰基)-4-(4-甲基苯磺醯基氧基甲基)哌啶於 *N,N*-二甲基甲醯胺溶劑中反應以提供式 X 之化合

物。

如上文所討論，WO 98/10767揭示用於製備6,7-雙取代4-苯胺基喹啉化合物之路徑。WO 98/10767中未揭示7-(1-第三丁氧羰基)哌啶-4-基甲氧基)-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉或其製備方法。

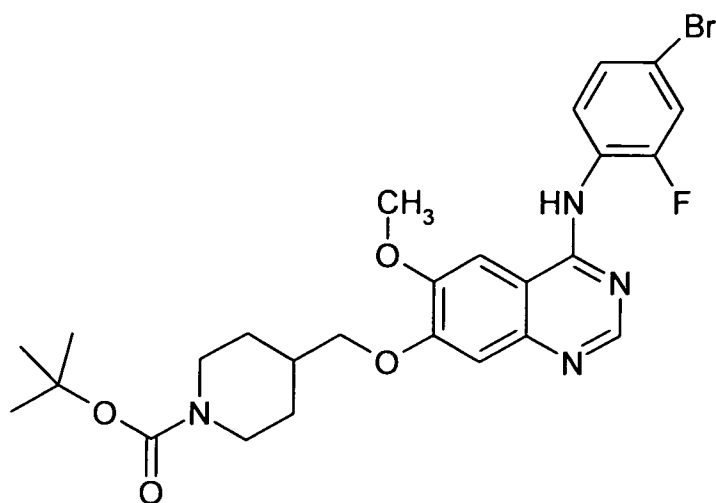
先前技術之文獻中所揭示之用於製備式X之化合物的路徑滿足合成相對少量之化合物。然而，為了製造較大量式X化合物，需要更有效合成適用之該化合物的方法。新合成法較佳不應包括耗費成本及時間的純化程序。因此，新合成法應減少所需之分離及/或純化程序的數量，藉此減少製造之成本及時間。新合成法較佳應使整個製程中所使用的溶劑數量最少化，此舉能改良環境效能且提供溶劑回收之機會。新合成法亦應提供具有高純度及高產率之式X之化合物。

根據本發明之第五態樣，提供一種由式VII之化合物：



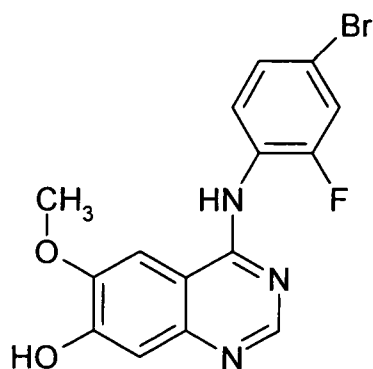
VII

製造7-(1-第三丁氧羰基)哌啶-4-基甲氧基)-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉，即式X之化合物的方法：



X

該方法包含藉由進行如上文關於本發明之第三或第四態樣所討論之方法將式VII之化合物轉化成式IX之化合物的步驟：



IX；及

(1)在適當鹼之存在下，使如上文所定義之式IX之化合物與式II之化合物反應以提供式X之化合物或其鹽；

且此後，若需要，則可將所獲得的溶劑化或非溶劑化形式之游離鹼形式之式X化合物轉化成鹽形式，且可將所獲得之鹽形式之式X化合物轉化成游離鹼或另一種鹽之形式。

本發明之第五態樣之方法的優勢在於，其允許以較大規

模製得具有高純度及高產率之式X化合物。本發明之第五態樣之方法通常係以大於80%產率進行。出於至少上文所討論的關於本發明之第三及第四態樣之原因，本發明之第五態樣的方法亦係有利的。

在進行步驟(1)前，通常如上文所討論，例如使用文獻中所述及/或熟習此項技術者已知之任何適當的步驟或程序分離及/或純化式IX之化合物。

在本發明之另一實施例中，於步驟(j)中製造式IX之化合物(其中R¹為苯甲基(或經取代苯甲基))之後且當將氫化作用用作使苯甲基去保護之方法時，直接將該化合物用於步驟(1)中用於製造式X之化合物。換言之，式IX之化合物並未如所指的分離，而係用作在諸如N-甲基吡咯啉酮、二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺之適當溶劑中的溶液或漿液。在本發明之一實施例中，步驟(j)之溶劑為N-甲基吡咯啉酮。藉此，可以單槽法由式VIII之化合物製造式X之化合物。

用於步驟(1)中之適當鹼係選自碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、第三丁醇鉀及氫氧化鉀。

步驟(1)可在任何適當之溶劑中且在任何適當之溫度下進行。

當步驟(1)中所使用之鹼係選自碳酸鈉及碳酸鉀時，適當之溶劑包括(例如)N-甲基吡咯啉酮、N-乙基吡咯啉酮、二甲基乙醯胺、二甲基亞砜、環丁砜(sulpholane)、甲基乙基酮及N,N-二甲基甲醯胺。在此態樣中，步驟(1)通常可在60至120°C、便利地在70至105°C之範圍內、便利地在80至

100°C之範圍內、便利地在70至90°C之範圍內、便利地在90至95°C之範圍內的溫度下進行。在另一實施例中在75至85°C範圍內。

當用於步驟(1)中之鹼係選自氫氧化鈉及氫氧化鉀時，適當之溶劑包括(例如)芳基烷基醚，諸如苯甲醚；二烷基醚，諸如1,2-二甲氧基乙烷；經鹵基取代之苯，諸如氯苯或三氯甲苯；或經烷基取代之苯，諸如二甲苯，乙基苯或甲苯；或乙腈。在本發明之一實施例中，步驟(1)之溶劑為苯甲醚或甲苯。在本發明之另一實施例中，步驟(1)之溶劑為甲苯。在此態樣中，步驟(1)之反應通常可在(例如)60至90°C之範圍內、便利地在65至85°C之範圍內、便利地在70至80°C之範圍內的溫度下進行。在此態樣中，步驟(1)可便利地藉由將水、鹼(諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀)及甲苯中之適當相轉移催化劑添加至反應混合物中來進行。適當之相轉移催化劑包括(例如)溴化四丁基銨及Adogen® 464(氯化甲基三烷基(C₈₋₁₀)銨，CAS 63393-96-4)。

在一態樣中，本發明之第五態樣的方法可包括分離式X之化合物的步驟(m)。步驟(m)可包含已描述於文獻中及/或已為熟習此項技術者所知之用於分離式X之化合物的任何適當步驟或程序。

舉例而言，當步驟(1)中所使用之鹼係選自碳酸鈉及碳酸鉀時，步驟(m)可包含以下步驟：

(m-1)在25至55°C、便利地在45至55°C之範圍內的溫度下，添加水且使式X之化合物結晶，收集該式X之化合

物且用水、隨後用選自乙酸乙酯、乙酸丁酯及乙腈之溶劑洗滌該式X之化合物；或

(m-2)在25至55°C、便利地在45至55°C之範圍內的溫度下，添加水及選自甲醇、乙醇、異丙醇及正丙醇(尤其異丙醇)之醇，且使式X之化合物結晶，收集該式X之化合物且用水與選自甲醇、乙醇、異丙醇及正丙醇之醇的混合物、隨後用選自乙酸乙酯、乙酸丁酯及乙腈之溶劑洗滌該式X之化合物。

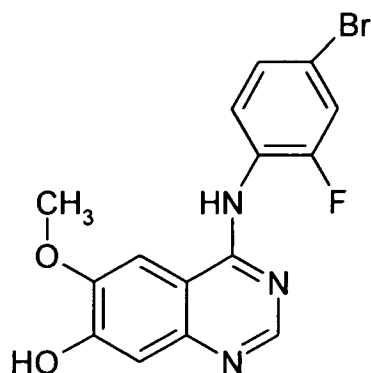
由於步驟(m-1)及(m-2)對於移除未經反應之式IX之化合物以及在該方法之步驟(1)中慣常形成之雜質有效，故其係有利的。該等雜質包括藉由在式II之化合物之喹啉環中1位氮原子上反應而非在想要之羥基取代基上反應而形成之雜質。

當步驟(1)中所使用之鹼係選自氫氧化鈉及氫氧化鉀時，步驟(m)可包含使式X之化合物結晶(例如自甲苯相中結晶)及藉由任何習知之方法收集式X之化合物的步驟。由於式X之化合物以高產率(例如至少80%產率)及高品質直接自反應混合物中結晶而無需進一步純化該產物，故此態樣係有利的。

在步驟(m)中，可藉由任何習知之方法(例如藉由過濾)收集由此形成之式X之化合物(例如分離呈結晶固體形式之該化合物)。隨後，若需要則可用適當之溶劑洗滌所收集的結晶固體且隨後可加以乾燥。

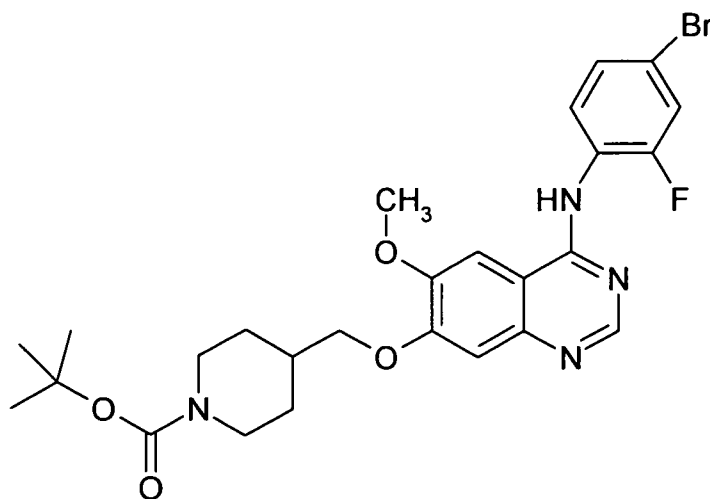
根據本發明之第六態樣，提供一種由7-羥基-4-(4-溴-2-

氟苯胺基)-6-甲氧基喹唑啉，即式IX之化合物：



IX

製造7-(1-第三丁氧羰基)哌啶-4-基甲氧基)-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹唑啉，即式X之化合物的方法：



X

(l)在適當鹼之存在下，使如上文所定義之式IX之化合物與式II之化合物反應以提供式X之化合物或其鹽；及

(m)藉由下述步驟分離式X之化合物：

(m-1)在25至55°C、便利地在45至55°C之範圍內的溫度下，添加水且使式X之化合物結晶，收集該式X之化合物且用水、隨後用選自乙酸乙酯、乙酸丁酯及乙腈之溶劑洗滌該式X之化合物；或

(m-2)在25至55°C、便利地在25至55°C之範圍內的溫度下，添加水及選自甲醇、乙醇、異丙醇及正丙醇(尤其異丙醇)之醇，且使式X之化合物結晶，收集該式X之化合物且用水與選自甲醇、乙醇、異丙醇及正丙醇之醇的混合物、隨後用選自乙酸乙酯、乙酸丁酯及乙腈之溶劑洗滌該式X之化合物；

且此後，若需要，則可將所獲得的溶劑化或非溶劑化形式(或來自NMP、乙酸乙酯或二者之混合物之溶劑的溶劑化物)之游離鹼形式之式X的化合物轉化成鹽形式，且可將所獲得之鹽形式之式X的化合物轉化成游離鹼或另一種鹽之形式。

本發明之第六態樣之方法的優勢在於，其允許以較大規模製得具有高純度及高產率之式X的化合物。本發明之第六態樣之方法的每一步驟通常係以大於80%之產率進行。

該方法提供用於有效移除未經反應之式IX之化合物以及在該方法之步驟(1)中慣常形成的任何雜質。該等雜質包括藉由在式II之化合物之喹唑啉環中1位氮原子上反應而非在想要之羥基取代基上反應而形成之雜質。

用於步驟(1)中之適當鹼係選自碳酸鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀及碳酸鉀。

步驟(1)可在任何適當之溶劑中或在任何適當之溫度下進行。

當步驟(1)中所使用之鹼係選自碳酸鈉及碳酸鉀時，適當之溶劑包括(例如)*N*-甲基吡咯啉酮、*N*-乙基吡咯啉酮及

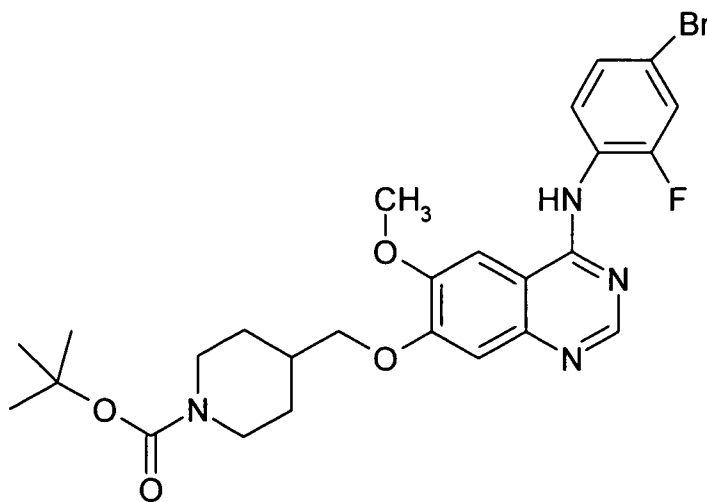
N,N-二甲基甲醯胺。在此態樣中，步驟(1)通常可在70至105°C、便利地在80至100°C、便利地在90至95°C之範圍內的溫度下進行。

由於步驟(m-1)及(m-2)對於移除未經反應之式IX之化合物以及在該方法之步驟(1)中慣常形成之雜質有效，故其係有利的。該等雜質包括藉由在式II之化合物之喹啉環中1位氮原子上反應而非在想要之羥基取代基上反應而形成之雜質。

在步驟(m-1)及(m-2)中，可藉由任何習知之方法(例如藉由過濾)收集由此形成之結晶固體。隨後，若需要，則可用適當之溶劑洗滌所收集的結晶固體且隨後可加以乾燥。

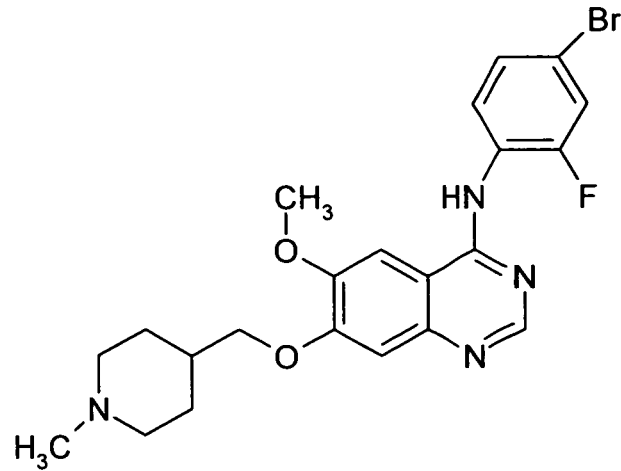
可由任何文獻或習知方法獲得本發明之第五及第六態樣之方法的步驟(1)中所使用之式II的化合物。如上文所討論，在本發明之一態樣中，本發明之第五或第六態樣之步驟(1)中所使用的式II之化合物係根據本發明之第一態樣中之方法製備。

根據本發明之第七態樣，提供一種由式X之化合物：



X

製造 ZD6474 之方法：



ZD6474，

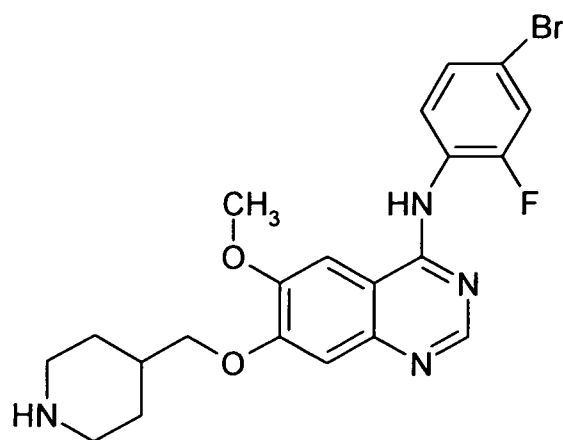
該方法包含以下步驟：

(n) 在 70 至 95°C、便利地在 70 至 90°C 之範圍內的溫度下，使式 X 之化合物與甲酸及甲醛或甲醛聚合物便利地於水中反應形成 ZD6474 之甲酸鹽；

(o) 添加選自四氫呋喃、丁腈及甲醇之情性有機溶劑及適當鹼從而形成 ZD6474 之游離鹼；

此後，若需要，則可將所獲得的游離鹼之形式的 ZD6474 轉化成醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之第七態樣之方法的步驟(n)中，反應係經由瞬時中間物進行，該中間物為 4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉，即式 XI 之化合物：



XI

本發明之第七態樣之方法的優勢在於，其允許以較大規模製得具有高純度及高產率之ZD6474。本發明之第七態樣之方法的每一步驟通常係以大於90%之產率進行。

可由任何文獻或習知方法(例如，如上文所討論之WO 01/32651中所述)獲得本發明之第七態樣之方法的步驟(n)中所使用之式X之化合物。另外，如上文所討論，在本發明之一態樣中，本發明之第七態樣之步驟(n)中所使用的式X之化合物係根據本發明之第五或第六態樣之方法製備。

在70至95°C、便利地在70至90°C之範圍內、便利地在75至85°C之範圍內、更便利地在約80°C之溫度下進行步驟(n)。

步驟(n)較佳係在惰性氣氛(例如在氮氣氣氛)下進行。由於步驟(n)之方法可產生作為副產物之氫氣及一氧化碳，該氫氣必須以安全且有效之方式自反應容器中移除，故此係有利的。

在步驟(n)中，產生ZD6474之甲酸鹽。在該方法之步驟(o)中將此鹽轉化成ZD6474之游離鹼。

在步驟(n)中，甲醛之聚合物的實例包括聚甲醛及s-三噁烷(1,3,5-三噁烷)。

用於步驟(o)中之適當的惰性有機溶劑係選自四氫呋喃、丁腈及甲醇(特定言之四氫呋喃或甲醇)。在步驟(n)中之反應完成之後，將惰性有機溶劑添加至反應混合物中。如熟習此項技術者將瞭解，在添加惰性有機溶劑之前冷卻反應混合物可為必需。

用於步驟(o)中之適當鹼為氫氧化鈉或氫氧化鉀(特定言之氫氧化鉀)。步驟(o)中添加鹼將ZD6474之甲酸鹽轉化成ZD6474之游離鹼。

當步驟(o)中所使用之惰性有機溶劑係選自四氫呋喃及丁腈時，ZD6474產物有效地自水相轉移至有機相中。此係因為製成後，ZD6474之游離鹼優先溶於惰性有機溶劑中(而ZD6474之甲酸鹽係溶於水相中)。當步驟(o)中所使用之惰性有機溶劑為甲醇時，ZD6474之游離鹼通常直接由反應混合物結晶。當該鹼為氫氧化鉀時，由於甲酸鹽完全溶解於甲醇溶劑中且不污染已分離之化合物ZD6474，故此極為有利。此亦提供一種具有良好過濾特徵之結晶化合物。(其可以無水物之形式、甲酸鹽形式或混合甲酸鹽水合物之形式分離)。因此，由於該方法之步驟(o)輔助並簡化ZD6474產物之分離及純化，尤其當大規模進行該方法時亦然，故其係有利的。

步驟(o)係在30至70°C之範圍內、便利地在40至65°C之範圍內、更便利地在40至60°C之範圍內的溫度下進行。

在一態樣中，本發明之第七態樣的方法可包括分離及/或純化 ZD6474 之游離鹼的步驟 (p)。步驟 (p) 可包含已描述於文獻中及/或已為熟習此項技術者所知之用於分離及/或純化 ZD6474 之游離鹼的任何適當步驟或程序。另外，例如，當步驟 (o) 中所使用之惰性有機溶劑係選自四氫呋喃及丁腈時，步驟 (p) 可包含以下步驟：

(p-1) 自有機相中分離及移除水相；

(p-2) 將乙酸正丁酯饋入至有機相中；

(p-3) 用水洗滌有機相，且自有機相中分離及移除水相；

(p-4) 將四氫呋喃及乙酸正丁酯添加至有機相中；

(p-5) 蒸餾有機相從而大體移除水及四氫呋喃且提供 ZD6474 於佔大部分之乙酸正丁酯中的懸浮液；

(p-6) 使 ZD6474 結晶完成；及

(p-7) 收集 ZD6474。

由於步驟 (p-1)、(p-2) 及 (p-3) 可容易且簡單地自溶解於有機相中之 ZD6474 產物中移除甲酸鹽及殘餘甲醛或甲醛聚合物，故其係有利的。

在一態樣中，步驟 (p-1)、(p-2)、(p-3) 及 (p-4) 各係在 50 至 65°C 之範圍內、便利地在 55 至 65°C 之範圍內、更便利地為約 60°C 之溫度下進行。

在進行步驟 (p-4) 之前，通常可使步驟 (p-1)、(p-2) 及 (p-3) 各重複進行兩次。

步驟 (p-5) 大體移除存在於已於步驟 (p-1) 及 (p-3) 中與水相分離之有機相中的任何水及四氫呋喃。進行蒸餾從而提

供含有約90% w/w乙酸正丁酯之溶劑組合物。換言之，ZD6474於佔大部分之乙酸正丁酯中的溶液為ZD6474於含有約90% w/w乙酸正丁酯之溶劑組合物中的溶液。通常進行蒸餾直至內溫達到90至110°C之範圍、便利地90至104°C之範圍、便利地在100至110°C之範圍為止。步驟(p-5)之蒸餾便利地係在大氣壓力(或減壓，但更便利地係在環境壓力)下進行。

為避免疑問，(p-6)中提及"使ZD6474結晶完成"之處意謂在所使用之條件下已完成結晶製程，而非意謂反應混合物中之100% ZD6474已結晶。

當步驟(o)中所使用之惰性有機溶劑為四氫呋喃時，分離及/或純化ZD6474之游離鹼之另一步驟(p)可包含以下步驟：

(p-8)將水添加至步驟(p-1)後所獲得之有機相中的ZD6474溶液中，從而使ZD6474結晶；及

(p-9)收集ZD6474。

在上述分離步驟之每一者中，可藉由任何習知之方法(例如藉由過濾)收集由此形成之結晶固體。隨後，若需要，可進一步純化所收集的結晶固體且隨後加以乾燥之。

由於分離ZD6474產物之步驟(p)提供高產率(例如通常大於90%之產率)及高純度(例如通常大於99%之純度)的ZD6474，故其係有利的。此外，步驟(p)提供可容易較大規模過濾之ZD6474形式。

在本發明之另一態樣中，可進一步純化如上文所討論的

根據本發明之第七態樣之方法所製得的ZD6474。ZD6474之進一步純化可包含已描述於文獻中及/或已為熟習此項技術者所知之用於分離及/或純化ZD6474之任何適當的步驟或程序。另外，ZD6474之進一步純化可包含以下步驟：將以本發明之第七態樣之方法製得ZD6474於四氫呋喃、水及乙酸丁酯之混合物中的懸浮液加熱至回流；將所得混合物冷卻至50至65°C之範圍內的溫度(便利地為約60°C)；分離水相及有機相；及過濾有機相。隨後，可使濾液與另外之四氫呋喃及乙酸丁酯組合，且將所得混合物加熱至90至110°C、便利地在90至110°C之範圍內(便利地在100至110°C之範圍內)的溫度，之後將其冷卻至40至-10°C、便利地在25至0°C之範圍內(便利地在0至10°C之範圍內，更便利地為約5°C，在另一實施例中為約25°C之溫度)的溫度以提供ZD6474漿液。隨後，可藉由任何習知之方法(例如藉由過濾)收集ZD6474，且視情況用乙酸乙酯洗滌之。由於所述方法使蒸餾結束之水含量降低至1%以下，由此確保製得無水形式之ZD6474，故其係有利的。

另外，例如，當步驟(o)中所使用之惰性有機溶劑為四氫呋喃時，步驟(p)可包含以下步驟：

- (p-1)自有機相中分離及移除水相；
- (p-2)過濾有機相；
- (p-3)將乙酸正丁酯饋入至有機相中；
- (p-4)用水洗滌有機相，且自有機相中分離及移除水相；
- (p-5)將四氫呋喃及乙酸正丁酯添加至有機相中；

(p-6) 蒸餾有機相從而大體移除水及四氫呋喃且提供 ZD6474 於佔大部分之乙酸正丁酯中的懸浮液；

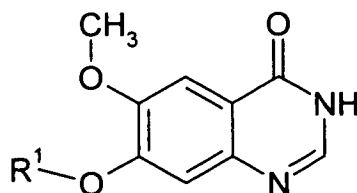
(p-7) 使其冷卻且饋入額外之四氫呋喃；及

(p-8) 使 ZD6474 結晶完成；及

(p-9) 收集 ZD6474。

由於步驟 (p-7) 改良藉由將雜質溶解於母液中而獲得的產物之品質，故其係有利的。此允許在一單一步驟中用經純化之 API (活性醫藥成份) 之分離而縮小粗 API 之產量。

根據本發明之第八態樣，提供一種由式 VII 之化合物製造 ZD6474 的方法：



VII,

該方法包含以下步驟：

(g) 在適當鹼及選自氯苯、三氟甲苯、二甲苯、乙基苯、甲苯及苯甲醚、更具體言之為苯甲醚及甲苯之適當溶劑的存在下，使式 VII 之化合物與適當之氯化劑反應，其中該反應係藉由以下步驟進行：

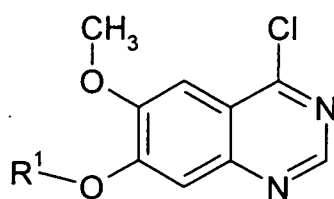
(g-1) 在 60 至 90°C、便利地在 60 至 80°C 之範圍內的溫度下，以約 60 分鐘之時間將式 VII 之化合物與鹼於溶劑中之混合物添加至氯化劑於溶劑中之混合物中；或

(g-2) 在環境溫度下，以約 15 分鐘之時間將氯化劑添加至式 VII 之化合物與鹼於溶劑中之混合物中，且隨後

以約90分鐘之時間將該反應混合物加熱至70至90°C之範圍內的溫度，且在該溫度下攪拌該反應混合物約1小時；或

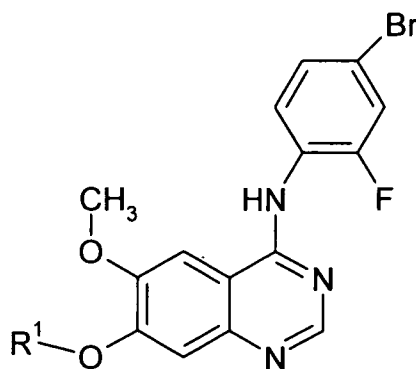
(g-3)在60至110°C、便利地在70至90°C之範圍內的溫度下，以約15分鐘之時間將氯化劑添加至式VII之化合物與鹼於溶劑中之混合物中，

以形成式VIII之化合物：



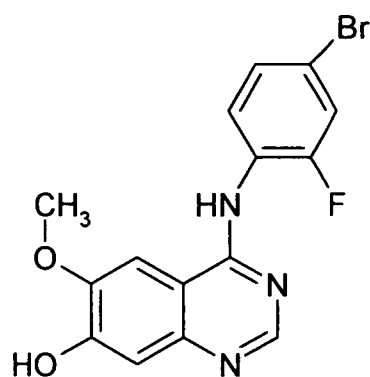
VIII ;

(h)在步驟(g)中所使用之溶劑的存在下，使式VIII之化合物與4-溴-2-氟苯胺在原地反應以形成式VI之化合物：



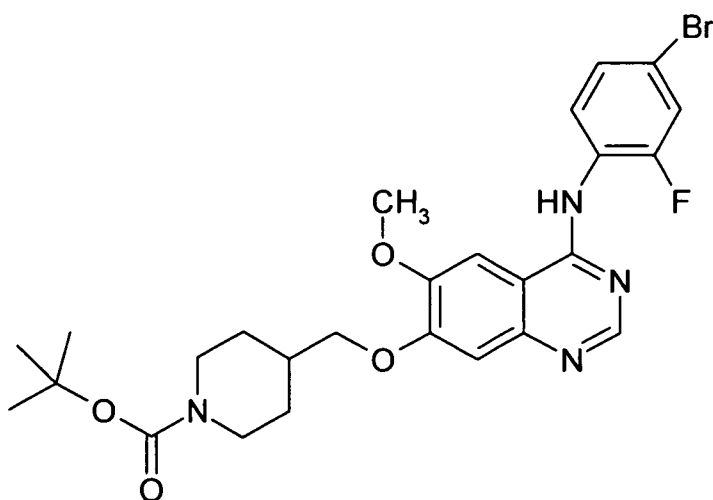
VI ;

(j)在步驟(g)及(h)中所使用之溶劑的存在下，於原位將R¹自式VI之化合物中移除以形成式IX之化合物：



IX ;

(l)在適當鹼之存在下，使如上文所定義之式IX之化合物與式II之化合物反應以提供式X之化合物：



X ;

(n)在70至90°C之範圍內的溫度下，使式X之化合物與甲酸及甲醛或甲醛聚合物便利地於水中反應形成ZD6474之甲酸鹽；及

(o)添加選自四氫呋喃、丁腈及甲醇之惰性有機溶劑及適當鹼從而形成ZD6474之游離鹼；且視情況

(p)進一步純化於四氫呋喃、水及乙酸丁酯之混合物中的ZD6474以提供所需適於錠劑製造之無水形式的結晶。

此後，若需要，則可將所獲得的游離鹼形式之ZD6474

轉化成醫藥學上可接受之鹽形式。

本發明之第八態樣之方法的優勢在於，其允許以較大規模製得具有高純度及高產率之ZD6474。本發明之第八態樣之方法的每一步驟通常係以大於90%之產率進行。

本發明之第八態樣之方法的較佳態樣係如上文關於如本發明之第一、第二、第三、第四、第五、第六及第七態樣中所述之個別步驟所述。特定言之，本發明之第八態樣之方法的較佳態樣係如上文(例如)關於本發明之第三、第五、第六及/或第七態樣中之個別步驟所述。

本發明之第八態樣之方法的步驟(g)、(h)及(j)均係便利地於作為溶劑之甲苯及作為鹼之三乙胺中進行。

在本發明之第八態樣之方法的步驟(j)(其中R¹為苯甲基)中，於原位移除苯甲基之適當方法為使其與三氟乙酸反應。

本發明之第八態樣之方法的步驟(l)中所使用之鹼便利地為碳酸鉀，且適當溶劑為N-甲基吡咯啉酮。

本發明之第八態樣之方法通常可包括進行步驟(n)及(o)之前分離式X之化合物的步驟(m)。可便利地如上文所述進行步驟(m)。

用於本發明之第八態樣之步驟(o)中的適當鹼便利地為氫氧化鉀。

用於本發明之第八態樣之步驟(o)中的適當溶劑便利地為甲醇。

本發明之第八態樣的方法可包括分離及/或純化ZD6474

之游離鹼的步驟(p)。可如上文所述進行步驟(p)。

【實施方式】

除非另作說明，否則在下文中藉助下列非限制性實例及其中之資料描述本發明：

(i)藉由在真空中旋轉蒸發進行蒸發，且在藉由過濾移除諸如乾燥劑之殘餘固體後進行處理程序；

(ii)產率僅提供用於說明之目的，且並非必需達到最大值；

(iii)熔點未經校正且係使用Mettler DSC820e測定；

(iv)終產物之結構係藉由核(通常為質子)磁共振(NMR)及質譜技術證實；質磁共振化學位移值係對 δ 比例之量測且峰之多重性展示如下：s，單重峰；d，雙重峰；t，三重峰；m，多重峰；br，寬峰；q，四重峰；quin，五重峰；所有樣本均係在300K下於Bruker DPX 400 MHz上在所指示之溶劑中執行，16次掃描，脈衝重複時間為10秒；

(v)通常未對中間物完全表徵且純度係藉由NMR分析評定；

(vi)化學符號均具有其通常之含義；使用SI單位及符號；及

(vii)使用下列縮寫：

THF	四氫呋喃
IPA	異丙醇
DMSO	二甲基亞砜
TEDA	三伸乙基二胺

DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
TFA	三氟乙酸
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯啉酮
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙醯胺
v/v	體積/體積比率
w/w	重量/重量比率
w/v	重量/體積比率

實例 1

1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-甲基苯磺醯基氧基甲基)-哌啶(式 II 之化合物)之製備

將甲苯(296 ml)中之二碳酸二-第三丁酯(88.63 g)添加至經攪拌之異六氫煙酸乙酯(62.88 g)於甲苯(317 ml)中之溶液中。隨後，在大氣壓力下蒸餾反應混合物，以112°C之最終蒸餾溫度移除約130 ml餾出物。隨後，以約60分鐘之時間將甲苯(220 ml)中之氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉(紅鋁(Red-Al)，65% w/w於甲苯中之溶液，161 g)添加至反應混合物中。將0.5莫耳洛瑟爾氏(Rochelle)鹽(191 ml)之溶液添加至反應混合物中且在40°C下分離水相。用15% w/v鹽水(3×136 ml)及水(136 ml)洗滌有機相。在大氣溫度下蒸餾溶液，以112°C之最終蒸餾溫度移除約400 ml餾出物。以約60分鐘之時間將三仲乙基二胺(51.62 g)添加至反應混合物中，隨後添加甲苯(416 ml)中之甲苯磺醯氯(87.90 g)。將氫氧化鈉(2 N，160 ml)添加至反應混合物中，且分離有機

層且依次用水(80 ml)、檸檬酸(0.5 M, 80 ml)及水(80 ml)加以洗滌。減壓下以70°C之最大內溫濃縮有機相, 收集約600 ml 餾出物。將溶液冷卻至20°C且添加異己烷(160 ml)。已出現結晶後, 另外添加異己烷(320 ml)。使產物之溫度循環至40°C, 將懸浮液冷卻至5°C, 且藉由過濾分離產物且在40°C下加以乾燥。產量: 127.9 g, 86.5 %; NMR譜(CDCl₃) 1.0-1.2 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.65 (d, 2H), 1.75-1.9 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.55-2.75 (m, 2H) 3.85 (d, 1H), 4.0-4.2 (br s, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.8 (d, 2H); 質譜[ESI]: (MNa)⁺=392。

實例 2

7-苯甲氧基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉之鹽酸鹽(式 VI 之化合物的鹽酸鹽)之製備

使7-苯甲氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮(20.00 g)與苯甲醚(190 ml)及*N,N*-二異丙基乙胺(13.74 g)混合。用氮氣使反應混合物惰化且將其冷卻至15°C。以15分鐘之時間將磷醯氯(14.12 g)饋入至反應混合物中, 隨後饋入作為洗滌液之苯甲醚(10 ml)。在15°C下攪拌反應混合物15分鐘, 且隨後以90分鐘之時間將其加熱至80°C。隨後, 在80°C下攪拌反應混合物1小時。以40分鐘之時間將4-溴-2-氟苯胺(16.8 g)於苯甲醚(20 ml)中之溶液添加至反應混合物中。在80°C下攪拌反應混合物90分鐘。隨後, 將反應混合物冷卻至25°C且藉由過濾分離產物。產量: 26.9 g, 84%; NMR譜(DMSO-d₆, CD₃COOD) 4.0 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.35-7.5 (m,

4H), 7.52-7.62 (m, 4H), 7.8 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.79 (s, 1H); 質譜 [ESI] (M+H)⁺=454.0591。

7-苯甲氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮起始物質製備如下：

將香草酸 (200 g)、乙腈 (600 ml) 及 N-乙基二異丙基胺 (580 ml) 之混合物加熱至回流。隨後，以 3 小時之時間添加溴化甲苯 (347 ml)。在回流下保持反應混合物 15 小時。添加三乙胺 (50 ml) 且在回流下保持反應混合物另外 30 分鐘。添加乙腈 (400 ml) 且將反應混合物加熱至 81°C。添加水 (300 ml) 且將反應混合物冷卻至 45°C。在 45°C 保持反應混合物 30 分鐘直至出現結晶為止。隨後，使反應混合物冷卻至 24°C 且接著另外將其冷卻至 8°C，且藉由過濾分離產物 (4-(苯甲氧基)-3-甲氧基苯甲酸苯甲酯)。用水 (3×500 ml) 洗滌固體且隨後於真空中在 45°C 下使其乾燥。產量：387 g, 93.4%; NMR 譜 (CDCl₃) 3.9 (s, 3H), 5.2 (s, 2H), 5.3 (s, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 10H), 7.6-7.7 (m, 2H); 質譜 (M+H)⁺=349.2。

使 4-(苯甲氧基)-3-甲氧基苯甲酸苯甲酯 (78 g) 與二氯甲烷 (580 ml)、水 (72 ml) 及冰醋酸 (288 ml) 混合。將混合物冷卻至 10°C。以將反應混合物之溫度維持在 25°C 以下之受控制的方式添加濃硫酸 (108 ml)。隨後，將反應混合物之溫度維持在 20°C 以下，添加濃硝酸 (17.5 ml)。隨後，在 20°C 下攪拌反應混合物 23 小時。移除較少之水層且用水 (290 ml) 洗滌有機層。分離有機層且在大氣壓力下將其蒸餾至 270

ml。45°C下，將異丙醇(750 ml)添加至反應混合物中。隨後，將反應混合物加熱至40°C且在此溫度下攪拌15分鐘。隨後，將所得懸浮液冷卻至20°C，接著冷卻至5°C且在此溫度下保持1小時。藉由過濾分離產物(4-(苯甲氧基)-5-甲氧基-2-硝基苯甲酸苯甲酯)，用異丙醇(200 ml)加以洗滌且在小於25°C之溫度下使其乾燥。產量：78.4 g, 89.6%；NMR譜(CDCl₃) 3.9 (s, 3H), 5.2 (s, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 10H), 7.5 (s, 1H)；質譜(M+H)⁺=394.1。

4-(苯甲氧基)-5-甲氧基-2-硝基苯甲酸苯甲酯(77 g)溶解於乙腈(882 ml)中。將連二亞硫酸鈉(160.5 g)添加至溶液中且將溫度調至25°C。隨後添加水(588 ml)，維持25°C之溫度。在還原期間，使用8.8 M氫氧化鈉使pH值保持在6。隨後，將漿液加熱至65°C且移除較少之水相。隨後添加濃鹽酸(35% w/w, 7.25 ml)。使漿液冷卻至40°C且隨後冷卻至20°C。添加氫氧化鈉溶液(47% w/w, 12.4 ml)且將漿液冷卻至0°C。藉由過濾分離產物(2-胺基-4-(苯甲氧基)-5-甲氧基苯甲酸苯甲酯)，用水(2×196 ml)加以洗滌且在真空下於40°C乾燥。產量：66.2 g, 92.4%；NMR譜(CDCl₃) 3.8 (s, 3H), 5.1 (s, 2H), 5.3 (s, 2H), 6.2 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 10H)；質譜(M+H)⁺=364.1。

混合2-胺基-4-(苯甲氧基)-5-甲氧基苯甲酸苯甲酯(5.55 kg)、乙酸甲脒(2.2 kg)及異丁醇(33.3 L)。隨後，將反應混合物加熱至97°C且在此溫度下攪拌6小時。隨後，以至少1小時之時間將反應混合物冷卻至25°C，且隨後在此溫度下

攪拌30分鐘。藉由過濾分離產物(7-苯甲氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮)，用異丁醇(6.1 L)加以洗滌，且在真空烘箱中於40至45°C之溫度下乾燥。產量：4.25 kg, 98%；NMR譜(DMSO-d₆) 3.9 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 6H), 8.0 (s, 1H)；質譜(M+H)⁺=283.1。

7-苯甲氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮起始物質另外製備如下：

將香草酸(20 g)、乙腈(60 ml)及N-乙基二異丙基胺(58 ml)之混合物加熱至回流。隨後，於15分鐘內添加溴化甲苯(34.7 ml)。在回流下保持反應混合物約10小時。添加三乙胺(5 ml)且在回流下保持反應混合物另外30分鐘。添加乙腈(40 ml)及水(30 ml)且將反應混合物冷卻至45°C。在45°C保持反應混合物直至出現結晶為止。隨後，使反應混合物冷卻至24°C且接著另外將其冷卻至8°C，且藉由過濾分離產物(4-(苯甲氧基)-3-甲氧基苯甲酸苯甲酯)。用水(3×50 ml)洗滌固體且隨後於真空中在45°C下使其乾燥。產量：38.7 g, 93%；NMR譜(CDCl₃) 3.9 (s, 3H), 5.2 (s, 2H), 5.3 (s, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 10H), 7.6-7.7 (m, 2H)；質譜(M+H)⁺=349.2。

將4-(苯甲氧基)-3-甲氧基苯甲酸苯甲酯(135 g)溶解於二氯甲烷(339 ml)中。添加冰醋酸(175.5 g)且將混合物冷卻至10°C。以使反應混合物之溫度保持在25°C以下之受控制的方式添加濃硫酸(151.6 g)。隨後，保持反應混合物之溫度低於25°C，於15分鐘內添加濃硝酸(61.6 g)。隨後，將反

應混合物加熱至40°C且攪拌3小時。移除較少之水層且用水洗滌有機層2次(2×168 ml)。在大氣壓力下蒸餾有機層以移除二氯甲烷(186 ml)。在40°C下，將異丙醇(339 ml)添加至反應混合物中。使反應混合物在40°C下保持15分鐘。隨後，於30分鐘內將所得懸浮液冷卻至20°C，接著冷卻至5°C且在此溫度下保持1小時。藉由過濾分離產物(4-(苯甲氧基)-5-甲氧基-2-硝基苯甲酸苯甲酯)，用異丙醇(336 ml)洗滌且在小於25°C之溫度下加以乾燥。產量：135.7 g, 89.6%; NMR譜(CDCl₃) 3.9 (s, 3H), 5.2 (s, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 10H), 7.5 (s, 1H); 質譜(M+H)⁺=394.1。

將4-(苯甲氧基)-5-甲氧基-2-硝基苯甲酸苯甲酯(90 g)饋入至乙腈(660 g)中。將85%連二亞硫酸鈉(75 g)添加至溶液中且將溫度調至20°C。隨後，添加水(516 g)，溫度保持在20°C。隨後，將漿液加熱至65°C且攪拌30分鐘。添加連二亞硫酸鈉(75 g)且將混合物再攪拌30分鐘。移除較少之水相。隨後，添加濃鹽酸(33% w/w, 12.48 g)以將pH值調至1以下。保持懸浮液1小時。使漿液冷卻至20°C歷時30分鐘。添加氫氧化鈉溶液(20% w/w, 59.29 g)以得到10之pH值。將漿液冷卻至0°C且攪拌1小時。藉由過濾分離產物(2-胺基-4-(苯甲氧基)-5-甲氧基苯甲酸苯甲酯)，用水(2×222 ml)洗滌兩次且隨後在真空下於60°C乾燥。產量：78.81 g, 95%; NMR譜(CDCl₃) 3.8 (s, 3H), 5.1 (s, 2H), 5.3 (s, 2H), 6.2 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 10H); 質譜(M+H)⁺=364.1。

混合 2-胺基-4-(苯甲氧基)-5-甲氧基苯甲酸苯甲酯(80.0 g)、乙酸甲脒(32.0 g)及異丁醇(480 ml)。隨後，將反應混合物加熱至 97°C 且在此溫度下攪拌 6 小時。隨後，以至少 1 小時之時間將反應混合物冷卻至 25°C，且隨後在此溫度下攪拌 30 分鐘。藉由過濾分離產物(7-苯甲氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮)，用異丁醇(64.2 g)加以洗滌，且在真空烘箱中於 40 至 45°C 之溫度下乾燥。產量：60.8 g, 98%；NMR 譜(DMSO_d₆) 3.9 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 6H), 8.0 (s, 1H)；質譜(M+H)⁺=283.1。

實例 3

7-苯甲氧基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉之鹽酸鹽(式 VI 之化合物的鹽酸鹽)之製備

使 7-苯甲氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮(20.00 g)與甲苯(190 ml)及 *N,N*-二異丙基乙胺(13.74 g)混合。用氮氣使反應混合物惰化且將其冷卻至 15°C。以 15 分鐘之時間將磷醯氯(19.8 g)饋入至反應混合物中，隨後饋入作為洗滌液之甲苯(10 ml)。在 15°C 下攪拌反應混合物 15 分鐘，且隨後以 90 分鐘之時間將其加熱至 80°C。隨後，在 80°C 下攪拌反應混合物 2 小時。以 40 分鐘之時間將 4-溴-2-氟苯胺(16.8 g)於甲苯(40 ml)中之溶液添加至反應混合物中，隨後添加作為洗滌液之甲苯(10 ml)。隨後，在 80°C 下攪拌反應混合物 4 小時。隨後，將反應混合物冷卻至 25°C 且藉由過濾分離產物。用水洗滌濾餅 2 次(2×40 ml)。產量：34.37 g, 87%；NMR 譜(DMSO_d₆, CD₃COOD) 4.0 (s, 3H), 5.37 (s, 2H),

7.35-7.5 (m, 4H), 7.52-7.62 (m, 4H), 7.8 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.79 (s, 1H); 質譜 [ESI] (M+H)⁺=454.0591。

實例 4

7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉之三氟乙酸鹽
(式 IX 之化合物的三氟乙酸鹽)之製備

將 7-苯甲氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮 (100 g)、三乙胺 (59.3 ml) 及 甲苯 (650 ml) 饋入至容器中且用氮氣惰化。將內含物加熱至 40°C 且以約 40 分鐘之時間將其饋入至保持在 73°C 之經氮氣惰化之容器中的磷醯氯 (97.7 g) 於 甲苯 (400 ml) 中之溶液中。隨後，在約 73°C 之溫度下保持反應混合物一段約 90 分鐘之時間。將 4-溴-2-氟苯胺 (84.1 g) 溶解於 甲苯 (250 ml) 中且在 73°C 下將其饋入至反應混合物中，且在此溫度下保持攪拌約 4 小時。接著，在 73°C 下將三氟乙酸 (350 ml) 添加至反應混合物中且在 73°C 下攪拌反應混合物 6 小時，且隨後將其冷卻至 60°C。將水 (1750 ml) 添加至反應混合物中，且保持 60°C 之溫度約 30 分鐘，且隨後將其溫至 70°C 且在 70°C 下攪拌約 22 小時。隨後，將反應混合物冷卻至 20°C 且藉由過濾分離產物，用水 (200 ml) 加以洗滌且在 50°C 下乾燥。產量：120 g, 93%; NMR 譜 (DMSO_d₆) 4.0 (s, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H); 質譜 (M+H)⁺ = 454.0591。

實例 5

7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉之三氟乙酸鹽
(式 IX 之化合物的三氟乙酸鹽)之製備

將7-苯甲氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮(15 g)、三乙胺(9.0 ml)及甲苯(90 ml)饋入至容器中且用氮氣惰化。使內含物保持環境溫度且以約40分鐘之時間將其饋入至保持在73°C之經氮氣惰化之容器中的磷醯氯(14.7 g)於甲苯(60 ml)中之溶液中。隨後為甲苯(7.5 ml)管路洗滌。接著，在約73°C之溫度下保持反應混合物一段約90分鐘之時間。將4-溴-2-氟苯胺(12.6 g)溶解於甲苯(30 ml)中且在73°C下將其饋入至反應混合物中，且在此溫度下保持攪拌約4小時。接著，在73°C下將三氟乙酸(60 ml)添加至反應混合物中且在73°C下攪拌反應混合物6小時，且隨後將其冷卻至60°C。歷時約30分鐘之時間饋入水(10.5 ml)中之氫氧化鉀(48-50% w/w, 16.1 ml)，隨後在60°C保持1小時。歷時約70分鐘之時間將水(180 ml)添加至反應混合物中，隨後添加7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉三氟乙酸鹽晶種(0.13 g)。60°C下保持該批料約60分鐘，且隨後歷時約20分鐘添加水(60 ml)。隨後，保持反應混合物約2小時，隨後將其冷卻至20°C，且藉由過濾分離產物，用甲苯(50 ml)及甲醇/水(1:10, 50 ml)加以洗滌且在50°C下乾燥。產量: 22 g, 89%; NMR譜(DMSO_d₆) 4.0 (s, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H); 質譜(M+H)⁺ = 454.0591。

實例6

7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉之氯化氫鹽
(式IX之化合物的氯化氫鹽)之製備

使7-苯甲氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮(30.00 g)與三乙胺鹽酸鹽(2.99 g)、苯甲醚(285 ml)及*N,N*-二異丙基乙胺(20.71 g)混合。用氮氣使反應混合物惰化且將其冷卻至15°C。以15分鐘之時間將磷醯氯(21.4 g)添加至反應混合物中，隨後添加苯甲醚(30 ml)洗滌液。在15°C下攪拌反應混合物15分鐘，且隨後以90分鐘之時間將其加熱至80°C。在80°C下攪拌反應混合物1小時。以25分鐘之時間將4-溴-2-氟苯胺(25.2 g)於苯甲醚(15 ml)中之溶液添加至反應混合物中。在80°C下攪拌反應混合物4小時。將氯化氫水溶液(35% w/w, 122 ml)及乙酸(198 ml)饋入至反應混合物中。攪拌反應混合物3小時，且隨後移除苯甲醚層。將反應混合物冷卻至25°C且藉由過濾分離固體。產量: 13.9 g, 54%; NMR譜(DMSO_d₆) 4.0 (s, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.72 (s, 1H); 質譜(M+H)⁺=454.0591。

實例7

7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉之氯化氫鹽(式IX之化合物的氯化氫鹽)之製備

20°C下，以60分鐘之時間將磷醯氯(6.0 ml)添加至經攪拌之7-苯甲氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮(10.0 g)及*N,N*-二異丙基乙胺(7.45 ml)於甲苯(105 ml)中之漿液中。20°C下攪拌反應混合物30分鐘後，以90分鐘之時間將反應混合物加熱至73°C，且隨後在此溫度下再攪拌3小時。73°C下，將甲苯(20 ml)中之4-溴-2-氟苯胺(8.4 g)添加至反

應混合物中，隨後添加甲苯洗滌液(5 ml)。73°C下，以10分鐘之時間將三氟乙酸(35 ml, 3.5 vol)添加至反應混合物中，且隨後在此溫度下攪拌反應混合物5小時。隨後，將反應混合物冷卻至60°C，且以15分鐘之時間添加水(175 ml)。隨後，將反應混合物溫至68°C且在此溫度下攪拌8小時。接著，以1小時之時間將反應混合物冷卻至20°C，且濾除產物且用水(20 ml)加以洗滌。產量：11.56 g, 90%; NMR譜(DMSO-d₆) 4.0 (s, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.72 (s, 1H); 質譜(M+H)⁺=454.0591。

實例 8

7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉之三氟乙酸鹽(式 IX 之化合物的三氟乙酸鹽)之製備

73°C下，以15分鐘之時間將磷醯氯(6.0 ml)添加至經攪拌之7-苯甲氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮(10.0 g)及三乙胺(5.9 ml)於甲苯(105 ml)中之漿液中，且將反應混合物攪拌另外3小時。73°C下，將甲苯(20 ml)中之4-溴-2-氟苯胺(8.4 g)添加至反應混合物中，隨後添加甲苯洗滌液(5 ml)。73°C下，以10分鐘之時間將三氟乙酸(35 ml, 3.5 vol)添加至反應混合物中，且隨後在此溫度下再攪拌反應混合物5小時。將反應混合物冷卻至60°C，且以15分鐘之時間添加水(175 ml)。隨後，將反應混合物溫至68°C且在此溫度下攪拌8小時。歷時1小時將漿液冷卻至20°C，且濾除產物且用水(20 ml)加以洗滌。產量：11.24 g, 87%; NMR譜

(DMSO-d₆) 8.72 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.76-7.73 (1H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.25 (1H, s), 3.97 (3H, s); 質譜(M+H)⁺ = 454.0591。

實例 9

7-(1-第三丁氧羰基)哌啶-4-基甲氧基)-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉(式 X 之化合物)之製備

使 7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉(100 g)及碳酸鉀(113.8 g)懸浮於 *N*-甲基吡咯啉酮(1070 ml)中，在添加 1-(第三丁氧羰基)-4-(4-甲基苯磺醯基氧基甲基)哌啶(152.2 g)之前將其攪拌 10 分鐘。隨後，在將其冷卻回至 70°C 之前，將反應混合物加熱至 95°C 歷時 4 小時。隨後，以 15 分鐘之時間添加水(1922 ml)。在將反應混合物冷卻至 40°C 之前，在 73°C 下保持該反應混合物 1 小時且藉由過濾分離產物。用水(549 ml)洗滌產物，在 50°C 下用乙酸乙酯(549 ml)洗滌漿液 1 小時，且隨後用乙酸乙酯(275 ml)加以洗滌且在 50°C 下乾燥。產量：137 g, 86%; NMR 譜(DMSO-d₆) 1.15-1.3 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.8 (d, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.65-2.9 (m, 2H) 3.95 (s, 3H), 4.02 (br s, 2H), 4.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.55 (br s, 1H); 質譜[ESI] (M+H)⁺ = 561-563。

實例 10

7-(1-第三丁氧羰基)哌啶-4-基甲氧基)-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉(式 X 之化合物)之製備

使 7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉(5.0 g)及碳酸鉀(5.7 g)懸浮於 *N*-甲基吡咯啉酮(53.5 ml)中，且將其攪拌 10 分鐘。隨後添加 1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-甲基苯磺醯基氧基甲基)-哌啶(7.6 g)。隨後，在將其冷卻回至 70°C 之前，將反應混合物加熱至 95°C 且在此溫度下攪拌 3.5 小時。添加異丙醇(25 ml)且隨後以 15 分鐘之時間添加水(75 ml)。在將反應混合物冷卻至 40°C 之前，在 73°C 下攪拌該反應混合物 1 小時且藉由過濾分離產物。用水(27.4 ml)洗滌產物且在 50°C 下乾燥。產量：6.72 g, 87.2%；NMR 譜(DMSO_d₆) 1.15-1.3 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.8 (d, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.65-2.9 (m, 2H) 3.95 (s, 3H), 4.02 (br s, 2H), 4.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.55 (br s, 1H)；質譜[ESI] (M+H)⁺=561-563。

實例 11

7-(1-第三丁氧羰基)哌啶-4-基甲氧基)-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉(式 X 之化合物)之製備

攪拌之同時將 7-羥基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉(9.7 g)、氫氧化鈉(47% w/w, 5.0 ml)及 Adogen® 464(1.5 g)添加至水(50 ml)中。隨後，將 1-(第三丁氧羰基)-4-(4-甲基苯磺醯基氧基甲基)哌啶(10.0 g)於甲苯(35 ml)中之溶液添加至反應混合物中且將其加熱至 70°C 歷時 18 小時。隨後，將反應混合物冷卻至 20°C 且藉由過濾分離產物。隨後，用甲苯(20 ml)洗滌產物且在 50°C 下乾燥。產量：8.72 g,

77%; NMR譜(DMSO_d₆) 1.15-1.3 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.8 (d, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.65-2.9 (m, 2H) 3.95 (s, 3H), 4.02 (br s, 2H), 4.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.55 (br s, 1H); 質譜[ESI] (M+H)⁺=561-563。

實例 12

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉(ZD6474)之製備

將7-(1-第三丁氧羰基)哌啶-4-基甲氧基)-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹唑啉(100 g)、水(80 ml)、甲酸(120 ml)及甲醛水溶液(38% w/w, 28.2 g)添加至裝備有頂置式攪拌器、回流冷凝器之容器中且用氮氣沖洗。以90分鐘之時間將反應混合物加熱至80°C且在此溫度下攪拌5小時。隨後，將反應混合物冷卻至20°C且添加四氫呋喃(500 ml)。將反應混合物溫至40°C且添加氫氧化鈉(47% w/w, 265 ml)，隨後添加水(60 ml)。分離水相且丟棄。將有機相調至60°C且添加水(300 ml)及乙酸丁酯(300 ml)。在60°C下攪拌所得混合物15分鐘且隨後分離水相且丟棄。隨後，將水(400 ml)添加至有機相中，在60°C下將其攪拌15分鐘且隨後分離水相且丟棄。將乙酸丁酯(300 ml)及四氫呋喃(50 ml)添加至有機相中且用於在環境壓力下蒸餾。當內含物之溫度達到104°C時，停止蒸餾。隨後，將漿液冷卻至20°C且在藉由過濾分離之前保持2小時。用乙酸丁酯(300 ml)洗滌產物且在50°C下乾燥。產量：76.7 g, 90.6%; NMR

譜(吡啶-d5) 1.49 (2H, m), 1.75-1.90 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.76 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.97 (2H, d), 7.38 (1H, ddd), 7.49 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 7.88 (1H, t), 7.89 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.37 (1H, s); 質譜(M+H)⁺=475。

實例 13

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹啉(ZD6474)之製備

將 7-(1-第三丁氧羰基)哌啶-4-基甲氧基)-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉(35.0 g)、水(28 ml)、甲酸(42 ml)及甲醛水溶液(37% w/w, 8.2 g)添加至裝備有頂置式攪拌器、回流冷凝器之容器中且用氮氣沖洗。將反應混合物加熱至 80°C 且在此溫度下攪拌 5 小時。隨後，將反應混合物冷卻至 40°C 且添加四氫呋喃(175 ml)。40°C 下添加氫氧化鈉(47% w/w, 61.9 ml)，隨後添加水(21 ml)。隨後分離水相且丟棄。40°C 下，以 30 分鐘之時間將水(420 ml)添加至有機相中。隨後，在藉由過濾分離產物之前將漿液冷卻至 20°C。用水(175 ml)洗滌產物且在 50°C 下乾燥。產量：27.1 g, 91.4 %; NMR 譜(吡啶-d5) 1.49 (2H, m), 1.75-1.90 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.76 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.97 (2H, d), 7.38 (1H, ddd), 7.49 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 7.88 (1H, t), 7.89 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.37 (1H, s); 質譜(M+H)⁺=475。

實例 14

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)

喹唑啉(ZD6474)之製備

將7-(1-第三丁氧羰基)哌啶-4-基甲氧基)-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹唑啉(100 g)、水(80 ml)、甲酸(120 ml)及甲醛水溶液(37% w/w, 26.7 g)添加至裝備有頂置式攪拌器、回流冷凝器之容器中且用氮氣沖洗。以90分鐘之時間將反應混合物加熱至80°C且在此溫度下攪拌5小時。隨後，將反應混合物冷卻至60°C且添加甲醇(800 ml)，隨後添加氫氧化鉀(49% w/w, 228 ml)歷時2小時。在藉由過濾分離產物之前將漿液冷卻至20°C歷時2小時。用甲醇水溶液(2:1之甲醇:水, 300 ml)洗滌產物兩次且在50°C下乾燥。產量: 79.6 g, 94%; NMR譜(吡啶-d₅) 1.49 (2H, m), 1.75-1.90 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.76 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.97 (2H, d), 7.38 (1H, ddd), 7.49 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 7.88 (1H, t), 7.89 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.37 (1H, s); 質譜(M+H)⁺=475。

實例 15**4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉(ZD6474)之製備**

將7-(1-第三丁氧羰基)哌啶-4-基甲氧基)-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹唑啉(100 g)、水(45 ml)、甲酸(120 ml)及甲醛水溶液(37% w/w, 101.8 g)添加至裝備有頂置式攪拌器及回流冷凝器之容器中且用氮氣沖洗。以90分鐘之時間將反應混合物加熱至80°C且在此溫度下攪拌5小時。隨後，將反應混合物冷卻至60°C且添加甲醇(800 ml)，隨後

添加氫氧化鉀(49% w/w, 228 ml)歷時2小時。在藉由過濾分離產物之前將漿液冷卻至20°C歷時2小時。用甲醇水溶液(2:1之甲醇:水, 300 ml)洗滌產物兩次且在50°C下乾燥。產量: 79.6 g, 94%; NMR譜(吡啶-d₅) 1.49 (2H, m), 1.75-1.90 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.76 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.97 (2H, d), 7.38 (1H, ddd), 7.49 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 7.88 (1H, t), 7.89 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.37 (1H, s); 質譜(M+H)⁺=475。

實例 16

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉(ZD6474)之製備

將7-(1-第三丁氧羰基)哌啶-4-基甲氧基)-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹唑啉(36 g @, 100% w/w)、水(16 ml)、甲酸(44 ml)及甲醛水溶液(37% w/w, 36.4 g)添加至裝備有頂置式攪拌器及回流冷凝器之容器中且用氮氣沖洗。以90分鐘之時間將反應混合物加熱至80°C且在此溫度下攪拌7小時。隨後, 將反應混合物冷卻至60°C且添加甲醇(376 ml), 隨後添加氫氧化鉀(49% w/w, 86 ml)歷時2小時。用ZD6474(甲醇酸鹽之形式, 300 mg)接種漿液, 且在藉由過濾分離產物之前將其冷卻至20°C歷時2小時。用甲醇水溶液(80:20之甲醇:水, 67 ml)洗滌產物兩次且環境溫度下乾燥。產量: 32.4 g, 95%; NMR譜(吡啶-d₅) 1.49 (2H, m), 1.75-1.90 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.76 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.97 (2H, d), 7.38 (1H, ddd), 7.49 (1H, dd), 7.64 (1H, s),

7.88 (1H, t), 7.89 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.37 (1H, s); 質譜
(M+H)⁺=475。

實例 17

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹啉(ZD6474)之純化

使如實例 9 中所述製備之 4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹啉(100 g)懸浮於四氫呋喃(500 ml)、水(250 ml)及乙酸丁酯(400 ml)中，且將其加熱至回流以使其溶解。隨後，將混合物冷卻至 60°C，且分離水相且丟棄。過濾有機相。將四氫呋喃(50 ml)及乙酸丁酯(600 ml)添加至有機濾液中且隨後在環境壓力下將其加熱至蒸餾直至達到 106°C 之內溫為止。隨後，將漿液冷卻至 5°C，過濾且用乙酸乙酯(200 ml)加以洗滌。在 50°C 下乾燥產物。產量：91.8 g, 91.8%; NMR 譜(吡啶-d₅) 1.49 (2H, m), 1.75-1.90 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.76 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.97 (2H, d), 7.38 (1H, ddd), 7.49 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 7.88 (1H, t), 7.89 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.37 (1H, s); 質譜 (M+H)⁺=475。

實例 18

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹啉(ZD6474)之製備

將 7-(1-第三丁氧羰基)哌啶-4-基甲氧基)-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉(40 g)、水(16 ml)、甲酸(43 ml)及甲醛水溶液(37% w/w, 33 ml)添加至裝備有頂置式攪拌

器、回流冷凝器及溫度計之容器中。將反應混合物加熱至81°C且在此溫度下攪拌5小時。將反應混合物冷卻至60°C且添加四氫呋喃(178 ml)。將反應混合物之溫度調至40°C且添加氫氧化鉀(49% w/w, 84 ml)，隨後添加水(22 ml)。分離水相且丟棄。將有機相調至60°C且添加水(107 ml)及乙酸丁酯(107 ml)。分離水相且丟棄。過濾有機相，隨後使其經過四氫呋喃(18 ml)洗滌液。將濾液之溫度調至60°C且添加乙酸丁酯(107 ml)。在環境壓力下將反應混合物用於蒸餾。當內含物之溫度達到106°C時，停止蒸餾。將漿液冷卻至65°C且添加四氫呋喃(107 ml)。將漿液冷卻至0-5°C且在藉由過濾分離之前保持1小時。用乙酸乙酯(72 ml)洗滌產物且在50°C下乾燥。產量: 24.82 g, 80.3%。

實例 19：無水 ZD6474 之 X 射線粉末繞射

本發明之方法合成無水形式之 ZD6474。無水形式之 ZD6474 係以 X 射線粉末繞射法表徵，且其特徵在於提供使用 CuK α 輻射所量測之下列兩個 2 θ 值之至少一者：15.0° 及 21.4°。無水形式之 ZD6474 之特徵在於，其提供如圖 1 所示之 CuK α X 射線粉末繞射圖。十個最顯著之峰展示於表 1 中。

表 1 無水形式之 ZD6474 之十個最顯著的 X 射線粉末繞射峰

角度 2- Theta($^{\circ}$ 2 θ)	強度計算	相對強度
15.0	100	vs
21.4	92.8	vs
23.3	63.7	vs
20.7	48.3	vs
18.9	40.4	vs
18.1	40.1	vs
23.7	39.2	vs
8.3	28.9	vs
22.1	25.9	vs
29.5	23.2	s

vs=極強；s=強

表 2

相對強度*%	定義
25-100	vs*(極強)
10-25	s(強)
3-10	m(中等)
1-3	w(弱)

*相對強度係衍生自以固定狹縫所量測之繞射圖。

分析器具：Siemens D5000，使用石英校準。

X射線粉末繞射光譜係藉由將結晶 ZD6474 物質之樣本安裝於 Siemens 單晶矽 (SSC) 晶圓座上且藉助顯微鏡載玻片將該樣本展開於薄層中進行測定。使該樣本每分鐘自旋 30° (以改良計算統計) 且其係經在 40 kV 及 40 mA 下使用具有 1.5406 埃 (angstroms) 之波長之 $\text{CuK}\alpha$ 輻射運作之銅長線聚焦管 (long-line focus tube) 所產生的 X 射線照射。使經準直之 X 射線源穿過設定為 V20 之自動可變發散狹縫，且導引反射輻射穿過 2 mm 之抗散射狹縫及 0.2 mm 偵測器狹縫。

在 θ - θ 模式中，每 0.02° 度 2θ 增量使樣本曝露 1 秒(連續掃描模式)越過 2° 至 40° 2θ 之範圍。執行時間為 31 分 41 秒。該器具裝備有閃爍計數器作為偵測器。控制及資料捕獲係藉助以 Diffract+ 軟體操作之 Dell Optiplex 686 NT 4.0 工作站進行。熟習 X 射線粉末繞射技術者將認識到峰之相對強度可受(例如)可影響樣本分析之具有大於 30 微米之尺寸及非單一縱橫比之晶粒影響。熟習此項技術者亦將認識到反射位置可受樣本在繞射儀中所處之精確高度及繞射儀之零刻度影響。樣本之表面平面度亦可具有較小影響。因此，並未將所呈現之繞射圖資料視作絕對值。

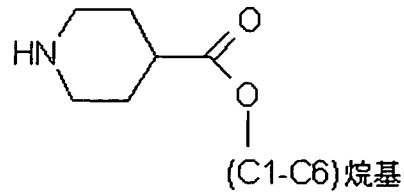
更多有關 X 射線粉末繞射法之資訊，讀者參看 Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures。

【圖式簡單說明】

圖 1 無水 ZD6474 之 X 射線粉末繞射圖 - 具有繪製於水平軸上之 2θ 值及繪製於垂直軸上之相對線強度值(計數值)。

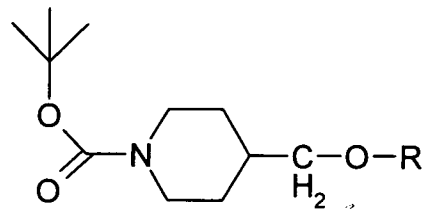
七、申請專利範圍：

1. 一種由式 III 之 (C1-C6) 烷基 -4-哌啶羧酸酯化合物：



III

製造式 IIa 之化合物的方法：

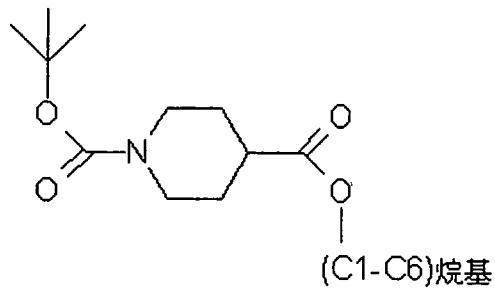


IIa,

其中 R 為適當之磺酸酯；

該方法包含以下步驟：

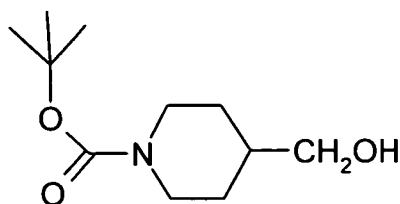
- (a) 在甲苯或二甲苯之存在下使該式 III 之 (C1-C6) 烷基 -4-哌啶羧酸酯化合物與二碳酸二-第三丁酯反應以形成包含甲苯或二甲苯、第三丁醇及式 IV 之化合物的第一混合物：



IV；

- (b) 自該第一混合物中大體上移除該第三丁醇；
- (c) 在甲苯或二甲苯之存在下，使該式 IV 之化合物與適當

之還原劑於原位反應以形成一包含甲苯、包括醇副產物之還原副產物及式V之化合物的第二混合物：

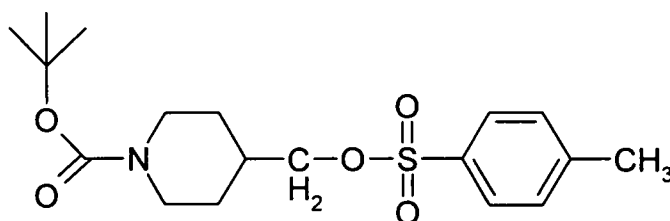


V ;

(d)自該第二混合物中大體上移除該醇副產物；及

(e)在適當鹼及甲苯的存在下，使該式V之化合物與適當之磺化劑於原位反應以形成磺酸酯以形成該式IIa之化合物。

2. 如請求項1之方法，其中該式IIa之化合物係式II之化合物：



II

且該磺化劑為甲苯磺醯氯。

3. 如請求項1之方法，其中該式III之(C1-C6)烷基-4-哌啶羧酸酯化合物為4-哌啶羧酸乙酯。
4. 如請求項1之方法，其中步驟(c)中之該還原劑係選自氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉、氫化鋁鋰及氫化二異丁基鋁。
5. 如請求項4之方法，其中步驟(c)中之該還原劑為氫化雙

(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉。

6. 如請求項1之方法，其中步驟(e)中之該鹼為三伸乙基二胺。
7. 如請求項1至6中任一項之方法，其另外包括分離該式IIa之化合物的步驟(f)。
8. 如請求項7之方法，其中該步驟(f)包含使用甲苯及異己烷溶劑系統進行結晶。

八、圖式：

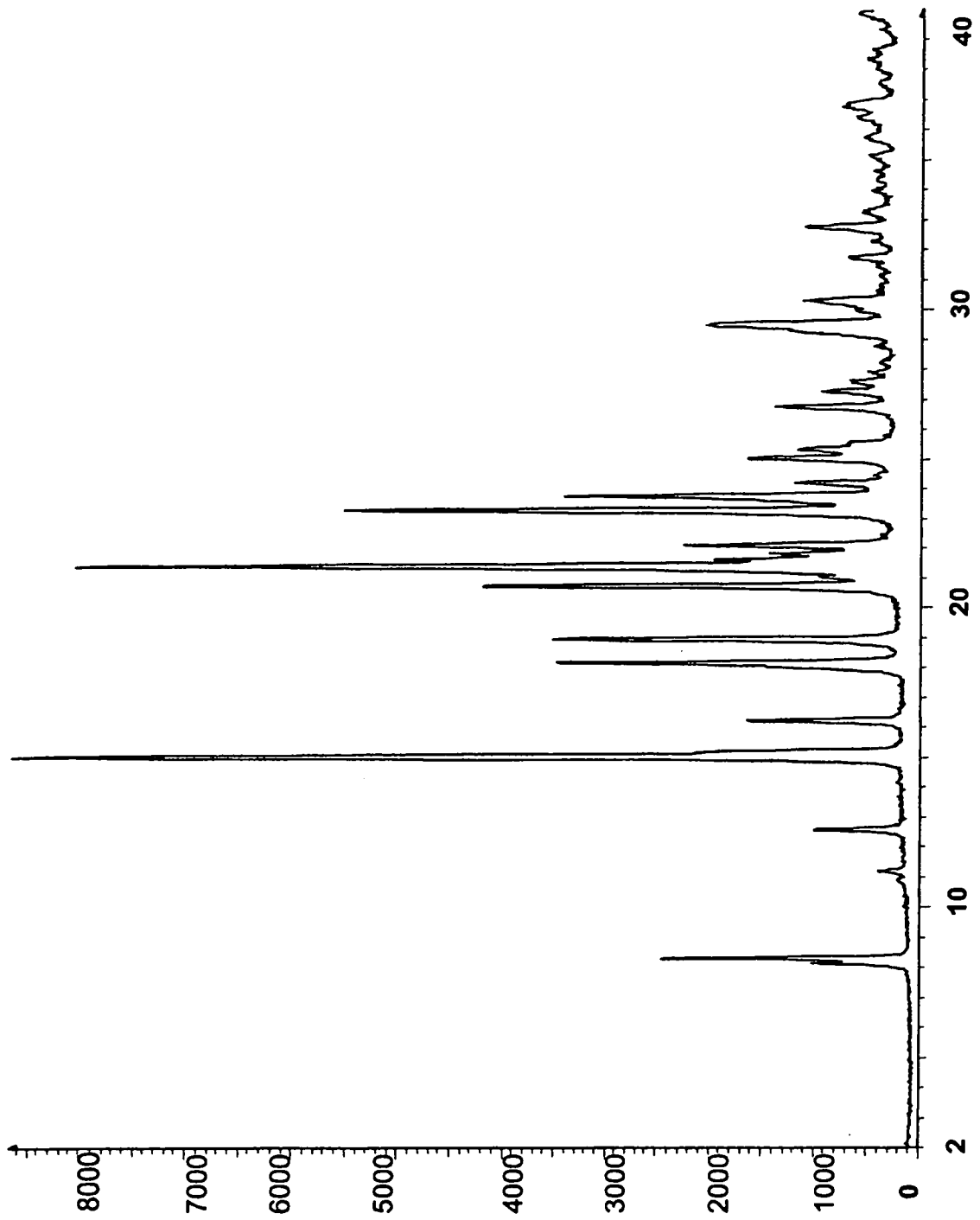


圖 1