



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202334090 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：111141900

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl. : C07D215/48 (2006.01)

A61K31/47 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/11/03 美國

63/275,255

(71)申請人：美商艾克塞里克斯公司(美國) EXELIXIS, INC. (US)

美國

(72)發明人：沙赫 卡利德 SHAH, KHALID (GB)；德摩林 菲倫爾 DEMORIN, FRENEL

(US)；薩卡 莎格 SHAKYA, SAGAR (US)；王勇 WANG, YONG (CN)；許 維

XU, WEI (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 74 頁

(54)名稱

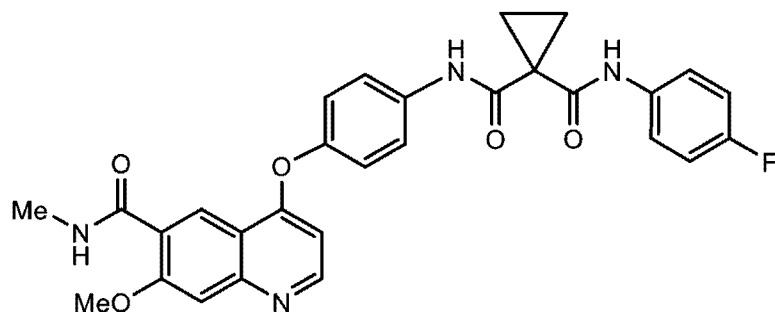
用於治療激酶依賴性病徵之化合物

(57)摘要

本揭示案係關於式 I 及化合物 1 之酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。本揭示案進一步係關於用於製備該等酪胺酸激酶抑制劑式 I 及化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽的製程。

The present disclosure relates to tyrosine kinase inhibitors of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof. The present disclosure further relates to processes for the preparation of the tyrosine kinase inhibitor, Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

特徵化學式：



1

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於治療激酶依賴性病症之化合物

【英文發明名稱】 COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF KINASE-DEPENDENT DISORDERS

【中文】

本揭示案係關於式 I 及化合物 1 之酪胺酸激酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。本揭示案進一步係關於用於製備該等酪胺酸激酶抑制劑式 I 及化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽的製程。

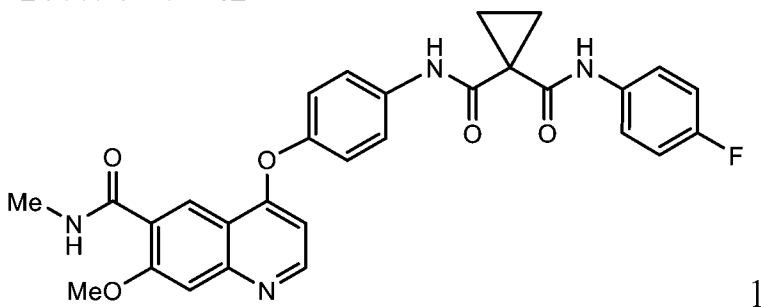
【英文】

The present disclosure relates to tyrosine kinase inhibitors of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof. The present disclosure further relates to processes for the preparation of the tyrosine kinase inhibitor, Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】用於治療激酶依賴性病症之化合物

【英文發明名稱】 COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF KINASE-DEPENDENT DISORDERS

【技術領域】

【0001】 本揭示案係關於基本上不含雜質、污染物或降解物之式 I 及化合物 1 之酪胺酸激酶抑制劑，或其醫藥學上可接受之鹽。本揭示案進一步係關於用於製備式 I 及化合物 1 之 c-Met 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽的製程。

【先前技術】

【0002】 蛋白質酪胺酸激酶係管控癌細胞生長及轉移之關鍵調控性信號傳導蛋白質。蛋白激酶信號轉導與(例如)以下尤其相關：腎癌、胃癌、頭頸癌、肺癌、乳癌、前列腺癌、結腸直腸癌及肝細胞癌；以及腦腫瘤細胞之生長及增殖。

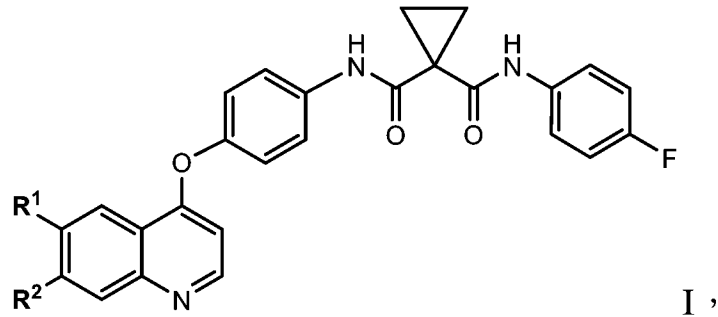
【0003】 期望特異性抑制、調控及/或調節激酶(諸如 c-Met、VEGFR2、KDR、c-Kit、Axl、flt-3 及 flt-4)之信號轉導之小分子化合物作為治療或預防與異常細胞增殖及血管生成相關之疾病狀態之手段。酪胺酸激酶抑制劑(TKI)在治療癌症及其他疾病方面之作用愈發重要。不含雜質之高純度 TKI 用作癌症藥物尤其合意。

【0004】 藥物中之雜質可包括起始材料、中間體、副產物、污染物、降解產物及諸如此類。藥物中之雜質水準必須最小化至可接受之安全限值以保護患者。因此，消除或減少雜質、尤其遺傳毒性雜質至關重要。根據國際協調委員會(International Council for Harmonization, ICH)指南 S2 (R1)，遺傳毒性雜質在廣義上被定義為已證明導致遺傳物質發生有害變化之雜質，無論其機制如何。

【0005】 本發明滿足了提供具有高純度及極少量雜質(包括遺傳毒性污染物)之激酶抑制劑之需要。本發明亦藉由提供改良的製備 TKI 之製程而滿足此需要，該等製程使遺傳毒性污染物、雜質、副產物或降解物之形成最小化。

【發明內容】

【0006】 本發明提供該等及其他需要，其在一態樣中係關於式 I 化合物：

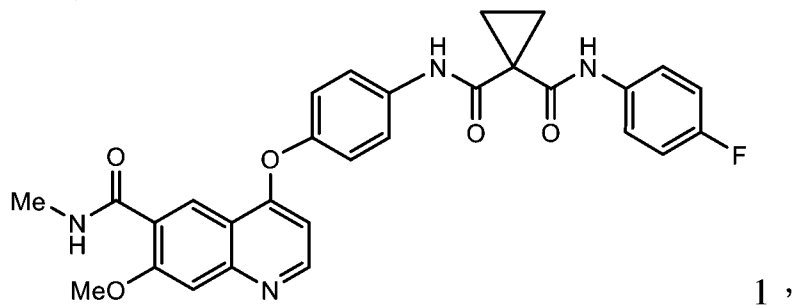


【0007】 或其醫藥學上可接受之鹽，其含有 200 ppm 或更少之污染物或降解物、包括遺傳毒性污染物或降解物，其中：

R¹ 為 -COOH、-COO(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁₋₆ 烷基)或 -C(O)-N(C₁₋₆ 烷基)₂；且

R² 為 -OC₁₋₆ 烷基。

【0008】 另一態樣提供化合物 1



或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物、包括遺傳毒性污染物或降解物。

【0009】 另一態樣提供醫藥組合物，該醫藥組合物包含式 I 化合物或化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，其中該醫藥組合物包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物、包括遺傳毒性污染物或降解物。

【0010】 亦揭示用於製備式 I 化合物及化合物 1 之製程。式 I 化合物及化合物 1 係用於治療癌症之 TAM 受體酪胺酸激酶(諸如 Ax1 及 Mer)之小分子抑制劑。化合物 1 及其製備方法揭示於 PCT 申請案第 PCT/US2019/015297 號中，該申請

案之全部內容係以引用的方式併入本文中。化合物 1 及其結晶固體形式以及結晶鹽揭示於 PCT/US2019/065972 中，該案之全部內容係以引用的方式併入本文中。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0011】 本申請案主張 2021 年 11 月 3 日提出申請之美國申請案第 63/275,255 號之優先權。上述申請案之全部內容係以引用的方式併入本文中。

【0012】 出於本發明之目的，根據元素週期表(CAS 版，Handbook of Chemistry and Physics，第 95 版)來鑑別化學元素。另外，有機化學之一般原理闡述於「Organic Chemistry」，第 2 版，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006 及「March's Advanced Organic Chemistry」，第 7 版，編輯：Smith, M.B.及 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2013 中，其全部內容係以引用的方式併入本文中。

【0013】 如本文所用，術語「約」或「近似」或「大約」包括(且描述)關於該值或參數本身之實施例。在某些實施例中，術語「約」或「近似」或「大約」包括所指示量 $\pm 10\%$ 。在其他實施例中，術語「約」、「近似」或「大約」包括所指示量 $\pm 5\%$ 。在某些其他實施例中，術語「約」、「近似」或「大約」包括所指示量 $\pm 1\%$ 。

【0014】 如本文所用，術語「漿液」係指懸浮於液體中之固體混合物。其可藉由在環境條件下向給定溶劑中添加足夠的固體，使得存在未溶解之固體來製備。其可藉由在給定溫度下於密封小瓶中攪動(通常藉由攪拌或振盪)延長時期來製備，該行為亦稱為「製漿」。通常，使用本文所闡述之方法在給定時期後回收固體。

【0015】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用以指在合理醫學判斷範圍內適

用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症且與合理益處風險比相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0016】 如本文所用，術語「催化量」意指小於限量試劑之化學計算當量之量。在一些實施例中，催化量遠小於限量試劑之化學計算當量，例如介於限量試劑之化學計算量之 0 重量% (wt%)與 5 wt%之間、介於 0 wt%與 4 wt%之間、介於 0 wt%與 3 wt%之間、介於 0 wt%與 2 wt%之間、介於 0 wt%與 1 wt%之間、介於 0 wt%與 0.9 wt%之間、介於 0 wt%與 0.8 wt%之間、介於 0 wt%與 0.7 wt%之間、介於 0 wt%與 0.6 wt%之間、介於 0 wt%與 0.5 wt%之間、介於 0 wt%與 0.4 wt%之間、介於 0 wt%與 0.3 wt%之間、介於 0 wt%與 0.2 wt%之間、介於 0 wt%與 0.1 wt%之間、介於 0 wt%與 0.05 wt%及介於 0 wt%與 0.01 wt%之間。

【0017】 如在片語「基本上不含污染物、降解物或雜質」中使用之片語「基本上不含」意指如本文所揭示之化合物或組合物混合有 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、3 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之此等污染物、降解物或雜質。

【0018】 一般而言，本申請案中所用之命名法係基於國際純化學與應用化學聯合會(IUPAC)所採用之命名慣例。本文所示之化學結構係使用 CHEMDRAW® 來產生。在本文結構中之碳、氧或氮原子上出現的任何空缺化合價(open valency)指示存在氫原子。

【0019】 醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑、填充劑、黏合劑、崩解劑、助流劑、潤滑劑及包衣之實例更詳細地闡述於熟習此項技術者易於獲得之參考文獻中，例如 Handbook of Pharmaceutical Excipients，第 9 版，Paul J Sheskey, Bruno C Hancock, Gary P Moss, David J Goldfarb, 2020；及 Remington, The Science and Practice of Pharmacy，第 23 版，Adeboye Adejare, Philadelphia, PA。

【0020】 稀釋劑可為熟習此項技術者已知之任何稀釋劑。在一個實施例中，稀釋劑為無機稀釋劑、多糖、單糖或二糖或糖醇。在另一實施例中，稀釋劑包含乳糖、微晶纖維素、澱粉、玉米澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉或其混合物。

【0021】 填充劑可為熟習此項技術者已知之任何填充劑。填充劑之實例包括乳糖、微晶纖維素、澱粉、玉米澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉、蔗糖、磷酸鈣、麥芽糊精、甘露醇、無機鹽及其混合物。

【0022】 黏合劑可為熟習此項技術者已知之任何黏合劑。適宜黏合劑包含羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、共聚維酮(copovidone)、聚乙烯吡咯啉酮-乙酸乙烯酯(PVP/VA)共聚物、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素或其混合物。

【0023】 崩解劑可為熟習此項技術者已知之任何崩解劑。適宜崩解劑包含交聯羧甲基纖維素鈉、交聚維酮(crospovidone)、低取代之羥丙基纖維素、羥乙酸澱粉鈉或其混合物。

【0024】 助流劑可為熟習此項技術者已知之任何助流劑。適宜助流劑包括澱粉、玉米澱粉、二氧化矽、膠體二氧化矽或其混合物。在另一實施例中，助流劑為二氧化矽。

【0025】 潤滑劑可為熟習此項技術者已知之任何潤滑劑。在另一實施例中，潤滑劑為硬脂酸或硬脂酸鎂。

【0026】 膜包衣係指醫藥學上可接受之賦形劑之混合物，其通常應用於活性成分之壓製錠劑、壓製成錠劑之珠粒、顆粒或粒子。應理解，所選包衣必須與活性劑相容。應進一步理解，熟習此項技術者將知曉如何藉由選擇構成包衣之賦形劑、其類型及/或其厚度來操縱包衣以達成在胃中崩解。

【0027】 用於膜包衣之適宜聚合物在約 1.2 至約 5 之 pH 下可溶，諸如單獨及/或與以下組合之羥丙基甲基纖維素(HPMC)：羥丙基纖維素(HPC)、羧甲基纖維

素、甲基纖維素、乙基纖維素、丙烯酸系樹脂以及聚乙烯吡咯啉酮及明膠或其他市售膜包衣製劑，諸如 Dri-Klear® (Crompton & Knowles Corp., Mahwah, N.J.)或 Opadry® (Colorcon, West Point Pa.)。

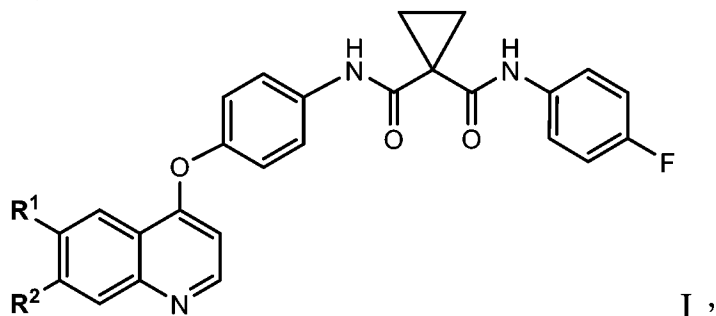
【0028】 符號「-」意指單鍵，且「=」意指雙鍵。

【0029】 除非上下文另外明確指示，否則如本文所用，單數形式「一(a、an)」及「該(the)」包括複數個指示物。

【0030】 當一般性地定義變數時，在多個可能取代基之情形下，每一個別基團可帶有或不帶有鍵來定義。舉例而言，若 R^z 可為氫，則此在 R^z 之定義中可指示為「-H」或「H」。

實施例

【0031】 在一態樣中，本揭示案提供式 I 化合物：

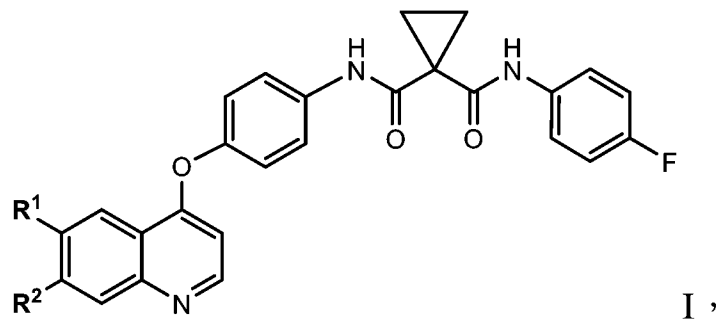


【0032】 或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中：

【0033】 R^1 為 $-COOH$ 、 $-COO(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1-6} \text{烷基})$ 或 $-C(O)-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ ；且

【0034】 R^2 為 $-OC_{1-6} \text{烷基}$ 。

【0035】 在一態樣中，本揭示案提供式 I 化合物：

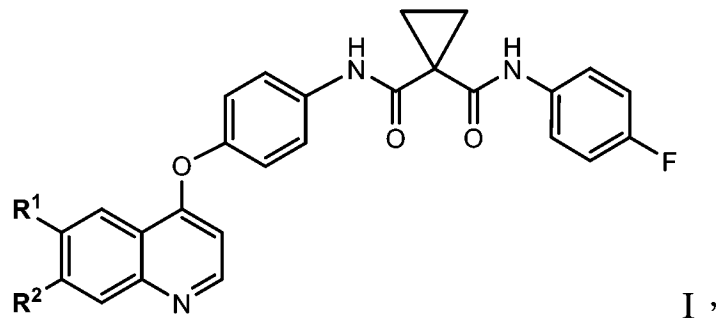


【0036】 或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 200 ppm 或更少之遺傳毒性污染物或降解物，其中：

R^1 為 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$ ；且

R^2 為 $-\text{OC}_{1-6} \text{烷基}$ 。

【0037】 在一態樣中，本揭示案提供式 I 化合物：

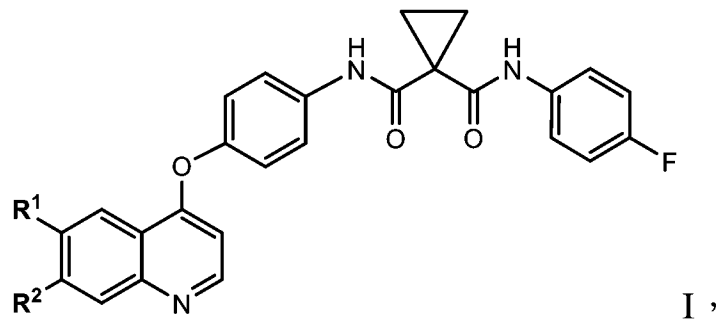


或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 100 ppm 或更少之污染物或降解物，其中：

R^1 為 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$ ；且

R^2 為 $-\text{OC}_{1-6} \text{烷基}$ 。

【0038】 在一態樣中，本揭示案提供式 I 化合物：

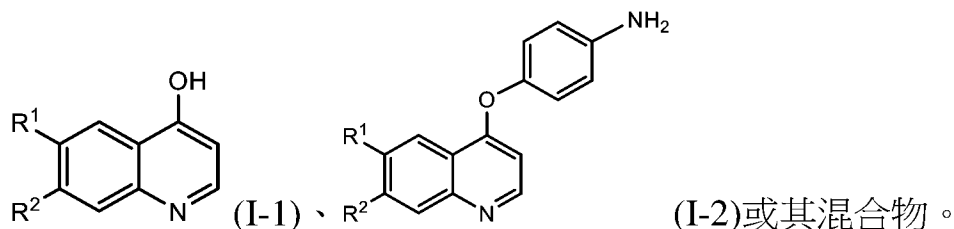


或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 100 ppm 或更少之遺傳毒性污染物或降解物，其中：

R^1 為 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；且

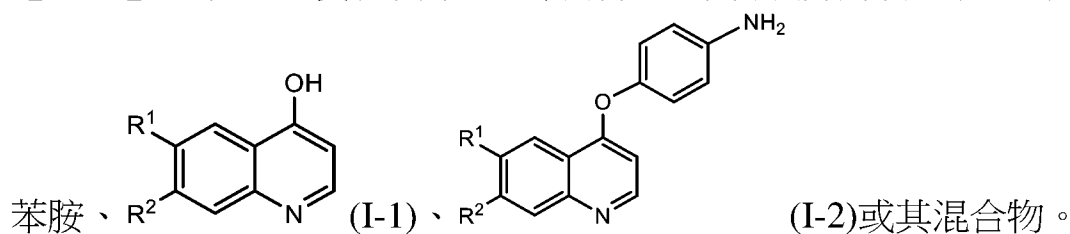
R^2 為 $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$ 。

【0039】 在一些實施例中，污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、

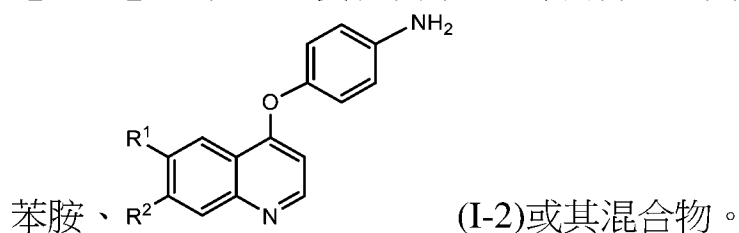


【0040】 污染物或降解物包含遺傳毒性污染物或降解物。

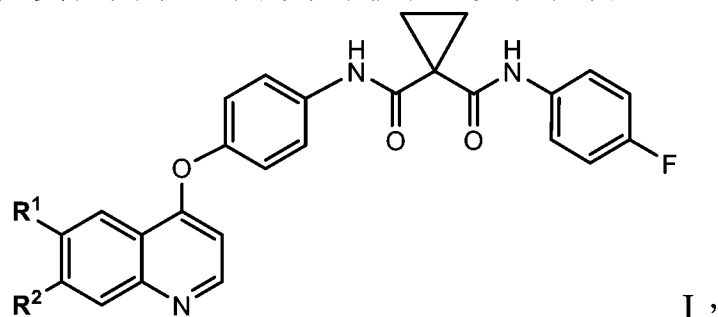
【0041】 在一些實施例中，遺傳毒性污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟



【0042】 在一些實施例中，遺傳毒性污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟



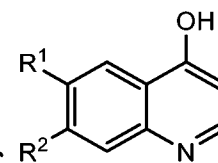
【0043】 在一個實施例中，本揭示案提供式 I 化合物：



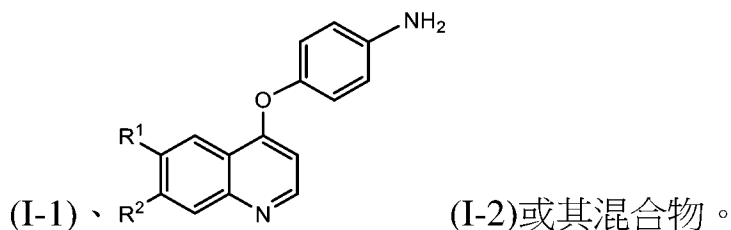
或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中

R^1 為 $-COOH$ 、 $-COO(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；且

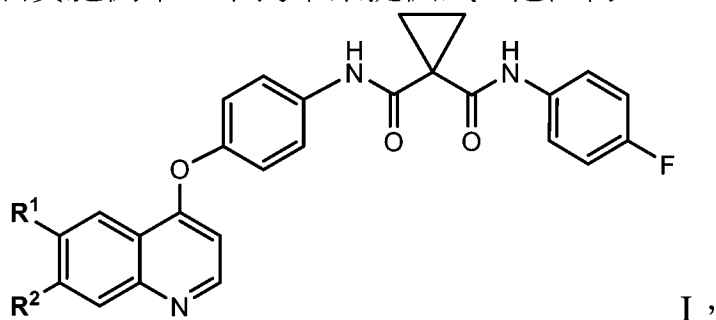
R^2 為 $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$ 。



【0044】 其中該等污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、



【0045】 在一個實施例中，本揭示案提供式 I 化合物：

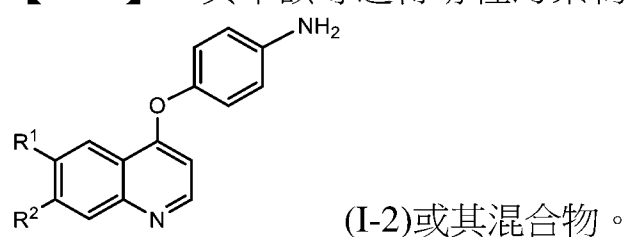


或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 100 ppm 或更少之遺傳毒性污染物或降解物，其中

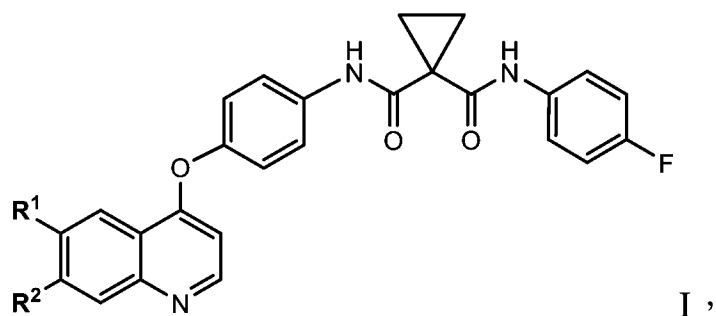
R^1 為 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；且

R^2 為 $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$ 。

【0046】 其中該等遺傳毒性污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、



【0047】 在一態樣中，本揭示案提供醫藥組合物，該醫藥組合物包含式 I 化合物

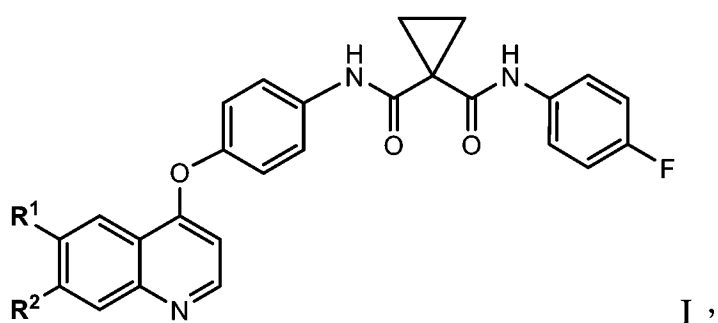


或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，其中該醫藥組合物包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中

R^1 為 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；且

R^2 為 $-\text{OC}_{1-6} \text{ 烷基}$ 。

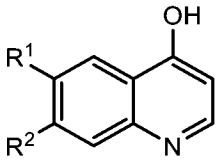
【0048】 在一個實施例中，本揭示案提供醫藥組合物，該醫藥組合物包含式 I 化合物：

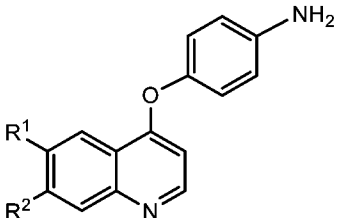


或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，其中該醫藥組合物包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中

R^1 為 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；且

R^2 為 $-\text{OC}_{1-6} \text{ 烷基}$ ，

其中該等污染物或降解物包含 4-氨基苯酚、4-氟苯胺、 (I-1)、

 (I-2) 或其混合物。

【0049】 在一些實施例中，該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑包含一或多種填充劑；一或多種崩解劑；一或多種助流劑；及一或多種潤滑劑。

【0050】 在一些實施例中，該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑包含一或多

種稀釋劑；一或多種崩解劑；一或多種助流劑；一或多種黏合劑；及一或多種潤滑劑。

- 【0051】 在一個實施例中，醫藥組合物為錠劑。
- 【0052】 在另一實施例中，醫藥組合物為膠囊。
- 【0053】 在一些實施例中， R^1 為-COOH 或-C(O)-NHMe。
- 【0054】 在一些實施例中， R^1 為-C(O)-NHMe。
- 【0055】 在一些實施例中， R^2 為-OMe。
- 【0056】 在一些實施例中， R^1 為-C(O)-NHMe 且 R^2 為-OMe。
- 【0057】 在一些實施例中，污染物或降解物為 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、3 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。
- 【0058】 在一些實施例中，遺傳毒性污染物或降解物為 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、3 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。
- 【0059】 在一些實施例中，遺傳毒性污染物或降解物為 75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。
- 【0060】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之雜質、污染物或降解物。
- 【0061】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 200

ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、(I-1)、(I-2)或其混合物之雜質、污染物或降解物。

【0062】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少之 4-胺基苯酚。

【0063】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0064】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之式 I-1 化合物。

【0065】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少之式 I-1 化合物。

【0066】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少之式 I-2 化合物。

【0067】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、(I-1)及(I-2)中之至少兩者，其中 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、(I-1)及(I-2)中之該至少兩者之合併水準為 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。

【0068】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、(I-1)及(I-2)中之至少三者，其中 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、(I-1)及(I-2)中之該至少三者之合併水準為 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。

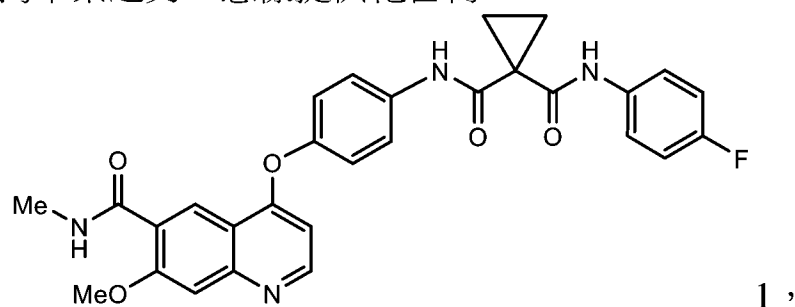
【0069】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、(I-1)及(I-2)，其中 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、(I-1)及(I-2)之合併水準為 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。

【0070】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 4-氟苯胺及式 I-2 化合物，且 4-氟苯胺及式 I-2 化合物之合併水準為 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少。

【0071】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 4-胺基苯酚及式 I-2 化合物，且 4-胺基苯酚及式 I-2 化合物之合併水準為 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。

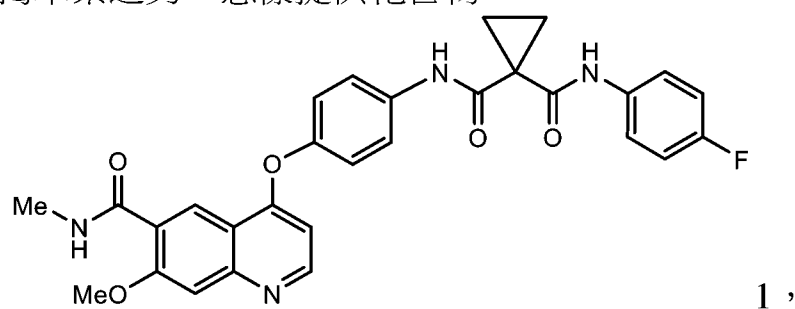
【0072】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有式 I-1 化合物及式 I-2 化合物，且式 I-1 及式 I-2 之化合物之合併水準為 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。

【0073】 本揭示案之另一態樣提供化合物 1



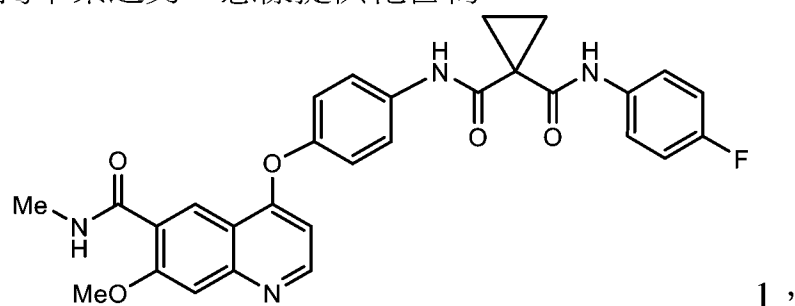
或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物。

【0074】 本揭示案之另一態樣提供化合物 1



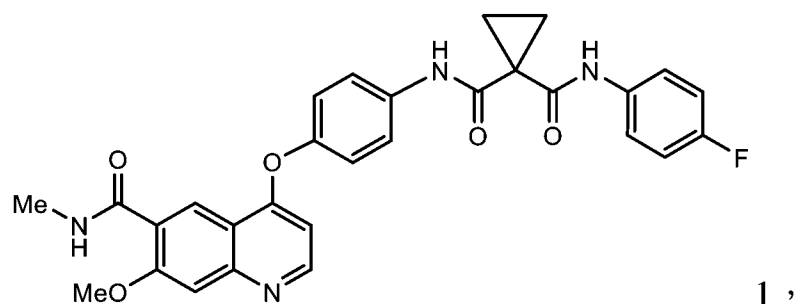
或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 100 ppm 或更少之污染物或降解物。

【0075】 本揭示案之另一態樣提供化合物 1



或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 200 ppm 或更少之遺傳毒性污染物或降解物。

【0076】 本揭示案之另一態樣提供化合物 1



或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 100 ppm 或更少之遺傳毒性污染物或降解物。

【0077】 本揭示案之另一態樣提供醫藥組合物，該醫藥組合物包含化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，其中該醫藥組合物包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物。

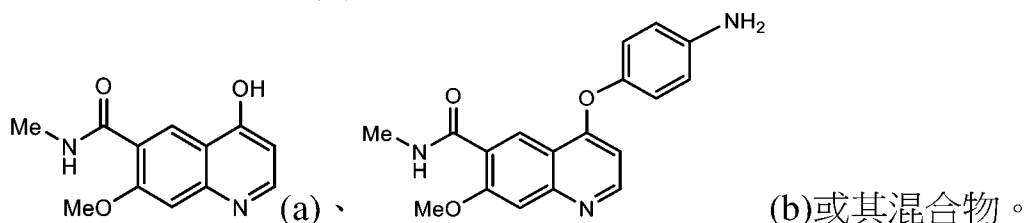
【0078】 在一些實施例中，該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑包含一或多種填充劑；一或多種崩解劑；一或多種助流劑；及一或多種潤滑劑。

【0079】 在一些實施例中，該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑包含一或多種稀釋劑；一或多種崩解劑；一或多種助流劑；一或多種黏合劑；及一或多種潤滑劑。

【0080】 在一個實施例中，醫藥組合物為錠劑。

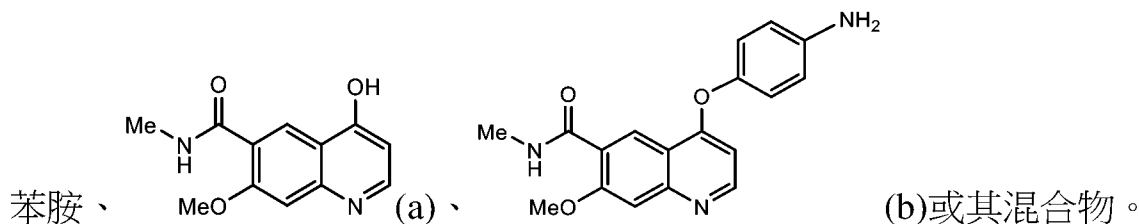
【0081】 在另一實施例中，醫藥組合物為膠囊。

【0082】 在一些實施例中，污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、



【0083】 在一些實施例中，污染物或降解物包含遺傳毒性污染物或降解物。

【0084】 在一些實施例中，遺傳毒性污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟



【0085】 在一些實施例中，遺傳毒性污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺或其混合物。

【0086】 在一些實施例中，遺傳毒性污染物或降解物包含 4-氟苯胺。

【0087】 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 a 及化合物 b 係用於合成化合物 1 及其醫藥學上可接受之鹽的起始材料或中間體、或在製程中所產生之副產物或降解物、或來自起始材料之雜質。該等化合物亦有可能為在最終藥物產品中不期望之遺傳毒性雜質。因此，消除或最小化該等雜質或其他遺傳毒性雜質之水準係重要的。難以避免存在低水準之該等雜質，此乃因尚未鑑別出不包括該等材料之其他可行合成途徑。本揭示案提供改良之製造製程，以確保該等雜質之水準儘可能合理地低。

【0088】 在一些實施例中，污染物或降解物為 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、3 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。

【0089】 在一些實施例中，遺傳毒性污染物或降解物為 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、3 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。

【0090】 在一些實施例中，污染物或降解物或者遺傳毒性污染物或降解物為 200 ppm 至 0.001 ppm、100 ppm 至 0.001 ppm、75 ppm 至 0.001 ppm、50 ppm 至 0.001 ppm、25 ppm 至 0.001 ppm、20 ppm 至 0.001 ppm、15 ppm 至 0.001 ppm、13 ppm 至 0.001 ppm、10 ppm 至 0.001 ppm、5 ppm 至 0.001 ppm、3 ppm 至 0.001 ppm、2.5 ppm 至 0.001 ppm、2 ppm 至 0.001 ppm 或 1 ppm 至 0.001 ppm，包括端點。

【0091】 在一些實施例中，污染物或降解物或者遺傳毒性污染物或降解物為 200 ppm 至 0.01 ppm、100 ppm 至 0.01 ppm、75 ppm 至 0.01 ppm、50 ppm 至 0.01 ppm、25 ppm 至 0.01 ppm、20 ppm 至 0.01 ppm、15 ppm 至 0.01 ppm、13 ppm 至 0.01 ppm、10 ppm 至 0.01 ppm、5 ppm 至 0.01 ppm、3 ppm 至 0.01 ppm、2.5 ppm 至 0.01 ppm、2 ppm 至 0.01 ppm 或 1 ppm 至 0.01 ppm，包括端點。

【0092】 在一些實施例中，污染物或降解物或者遺傳毒性污染物或降解物為 200 ppm 至 0.1 ppm、100 ppm 至 0.1 ppm、75 ppm 至 0.1 ppm、50 ppm 至 0.1 ppm、25 ppm 至 0.1 ppm、20 ppm 至 0.1 ppm、15 ppm 至 0.1 ppm、13 ppm 至 0.1 ppm、10 ppm 至 0.1 ppm、5 ppm 至 0.1 ppm、3 ppm 至 0.1 ppm、2.5 ppm 至 0.1 ppm、2 ppm 至 0.1 ppm 或 1 ppm 至 0.1 ppm，包括端點。

【0093】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為化合物 1 半富馬酸鹽。

【0094】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之雜質、污染物或降解物。

【0095】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之遺傳毒性雜質、污染物或降解物。

【0096】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 a、化合物 b 或其混合物之雜質、污染物或降解物。

【0097】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少之 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 a、化合物 b 或其混合物。

【0098】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 200 ppm 至 0.001 ppm、100 ppm 至 0.001 ppm、75 ppm 至 0.001 ppm、50 ppm 至 0.001 ppm、25 ppm 至 0.001 ppm、20 ppm 至 0.001 ppm、15 ppm 至 0.001 ppm、13 ppm 至 0.001 ppm、10 ppm 至 0.001 ppm、5 ppm 至 0.001 ppm、3 ppm 至 0.001 ppm、2.5 ppm 至 0.001 ppm、2 ppm 至 0.001 ppm 或 1 ppm 至 0.001 ppm (包括端點)之 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 a、化合物 b 或其混合物。

【0099】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 200 ppm 至 0.01 ppm、100 ppm 至 0.01 ppm、75 ppm 至 0.01 ppm、50 ppm 至 0.01 ppm、25 ppm 至 0.01 ppm、20 ppm 至 0.01 ppm、15 ppm 至 0.01 ppm、13 ppm 至 0.01 ppm、10 ppm 至 0.01 ppm、5 ppm 至 0.01 ppm、3 ppm 至 0.01 ppm、2.5 ppm 至 0.01 ppm、2 ppm 至 0.01 ppm 或 1 ppm 至 0.01 ppm (包括端點)之 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 a、化合物 b 或其混合物。

【0100】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 200 ppm 至 0.1 ppm、100 ppm 至 0.1 ppm、75 ppm 至 0.1 ppm、50 ppm 至 0.1 ppm、25 ppm 至 0.1 ppm、20 ppm 至 0.1 ppm、15 ppm 至 0.1 ppm、13 ppm 至 0.1 ppm、10 ppm 至 0.1 ppm、5 ppm 至 0.1 ppm、3 ppm 至 0.1 ppm、2.5 ppm 至 0.1 ppm、2 ppm 至 0.1 ppm 或 1 ppm 至 0.1 ppm (包括端點)之 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 a、化合物 b 或其混合物。

【0101】 在一些實施例中，污染物或者遺傳毒性污染物或降解物包含 4-胺基苯酚。

【0102】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、3 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之 4-胺基苯酚。

【0103】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少之 4-胺基苯酚。

【0104】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 15 ppm 或更少之 4-胺基苯酚。

【0105】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 15 ppm 或更少之 4-胺基苯酚。

【0106】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 3 ppm 或更少之 4-胺基苯酚。

【0107】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 3 ppm 或更少之 4-胺基苯酚。

【0108】 在一些實施例中，污染物或者遺傳毒性污染物或降解物包含 4-氟苯胺。

【0109】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0110】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 15 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0111】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 15 ppm 或更少之 4-氟

苯胺。

【0112】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 5 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0113】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 5 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0114】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 3 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0115】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 3 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0116】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 2 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0117】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 2 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0118】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 1 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0119】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 1 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0120】 在一些實施例中，污染物或者污染物或降解物包含化合物 a。

【0121】 在一些實施例中，遺傳毒性污染物或降解物包含化合物 a。

【0122】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之化合物 a。

【0123】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少之化合物 a。

【0124】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 15 ppm 或更少之化合物 a。

【0125】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 15 ppm 或更少之化合

物 a。

【0126】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 5 ppm 或更少之化合物 a。

【0127】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 5 ppm 或更少之化合物 a。

【0128】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 4 ppm 或更少之化合物 a。

【0129】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 4 ppm 或更少之化合物 a。

【0130】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 3 ppm 或更少之化合物 a。

【0131】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 3 ppm 或更少之化合物 a。

【0132】 在一些實施例中，污染物或者遺傳毒性污染物或降解物包含化合物 b。

【0133】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之化合物 b。

【0134】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少之化合物 b。

【0135】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 75 ppm 或更少之化合物 b。

【0136】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 75 ppm 或更少之化合物 b。

【0137】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 50 ppm 或更少之化合物 b。

【0138】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 50 ppm 或更少之化合物 b。

物 b。

【0139】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 15 ppm 或更少之化合物 b。

【0140】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 15 ppm 或更少之化合物 b。

【0141】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 7 ppm 或更少之化合物 b。

【0142】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 7 ppm 或更少之化合物 b。

【0143】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 a 及化合物 b 中之至少兩者，其中 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 a 及 b 中之該至少兩者之合併水準為 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。

【0144】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有化合物 a 及化合物 b，其中化合物 a 及化合物 b 之合併水準為 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。在一些實施例中，化合物 a 及化合物 b 之合併水準為 100 ppm 或更少。在一些實施例中，化合物 a 及化合物 b 之合併水準為 75 ppm 或更少。在一些實施例中，化合物 a 及化合物 b 之合併水準為 50 ppm 或更少。在一些實施例中，化合物 a 及化合物 b 之合併水準為 15 ppm 或更少。

【0145】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 a 及化合物 b 中之至少三者，其中 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 a 及 b 中之該至少三者之合併水準為 200 ppm 或更少、100 ppm

或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。

【0146】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 4-胺基苯酚、化合物 a 及化合物 b，其中 4-胺基苯酚、化合物 a 及化合物 b 之合併水準為 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。在一些實施例中，4-胺基苯酚、化合物 a 及化合物 b 之合併水準為 100 ppm 或更少。在一些實施例中，合併水準為 75 ppm 或更少。在一些實施例中，合併水準為 50 ppm 或更少。在一些實施例中，合併水準為 15 ppm 或更少。

【0147】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 4-氟苯胺、化合物 a 及化合物 b，其中 4-氟苯胺、化合物 a 及化合物 b 之合併水準為 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。在一些實施例中，4-氟苯胺、化合物 a 及化合物 b 之合併水準為 100 ppm 或更少。在一些實施例中，合併水準為 75 ppm 或更少。在一些實施例中，合併水準為 50 ppm 或更少。在一些實施例中，合併水準為 15 ppm 或更少。

【0148】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 a 及化合物 b，其中 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 a 及化合物 b 之合併水準為 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少或 5 ppm 或更少。在一些實施例中，4-胺基苯酚、4-氟苯

胺、化合物 a 及化合物 b 之合併水準為 100 ppm 或更少。在一些實施例中，合併水準為 75 ppm 或更少。在一些實施例中，合併水準為 50 ppm 或更少。在一些實施例中，合併水準為 15 ppm 或更少。

【0149】 在一些實施例中，本揭示案提供醫藥組合物，該醫藥組合物包含化合物 1 或化合物 1 半富馬酸鹽以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，其中該醫藥組合物包含 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 a、化合物 b 或其混合物之污染物或降解物。

【0150】 在一些實施例中，醫藥組合物選自下表中之組合物中之任一者。
表 1：化合物 1 錠劑之組成，20 mg、40 mg、60 mg、80 mg、100 mg 及 120 mg

成分	% w/w	組成					
		mg/單位劑量					
		20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg	120 mg
化合物 1	27.75	20 ¹	40 ²	60 ³	80 ⁴	100 ⁵	120 ⁶
微晶纖維素， PH-102	38.63	30.90	61.81	92.71	123.62	154.52	185.42
無水乳糖，60M	19.32	15.46	30.91	46.37	61.82	77.28	92.74
羥丙基纖維素， EXF	5.00	4.00	8.00	12.00	16.00	20.00	24.00
交聯羧甲基纖維 素鈉	6.00	4.80	9.60	14.40	19.20	24.00	28.80
膠體二氧化矽	0.30	0.24	0.48	0.72	0.96	1.20	1.44
硬脂酸 50	3.00	2.40	4.80	7.20	9.60	12.00	14.40
總核心錠劑重量		80.0	160.0	240.0	320.0	400.0	480.0
Opadry® II 藍 (85F105057)	4.00	3.20	6.40	9.60	12.80	16.00	19.20
總包衣錠劑重量		83.2	166.4	249.6	332.8	416.0	499.2

【0151】 ¹ 20 mg 化合物 1 游離鹼相當於 22.20 mg 化合物 1 半富馬酸鹽。

【0152】 ² 40 mg 化合物 1 游離鹼相當於 44.40 mg 化合物 1 半富馬酸鹽。

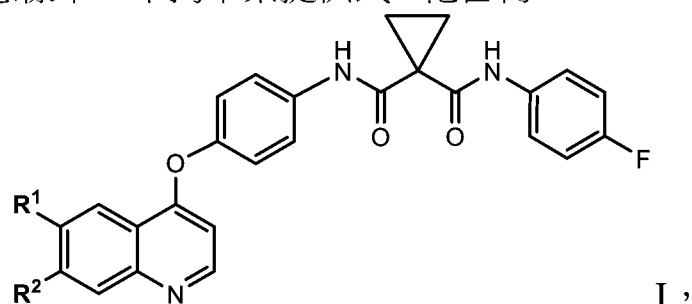
【0153】 ³ 60 mg 化合物 1 游離鹼相當於 66.60 mg 化合物 1 半富馬酸鹽。

【0154】 ⁴ 80 mg 化合物 1 游離鹼相當於 88.80 mg 化合物 1 半富馬酸鹽。

【0155】 ⁵ 100 mg 化合物 1 游離鹼相當於 111.00 mg 化合物 1 半富馬酸鹽。

【0156】 ⁶ 120 mg 化合物 1 游離鹼相當於 132.20 mg 化合物 1 半富馬酸鹽。

【0157】 在一態樣中，本揭示案提供式 I 化合物：

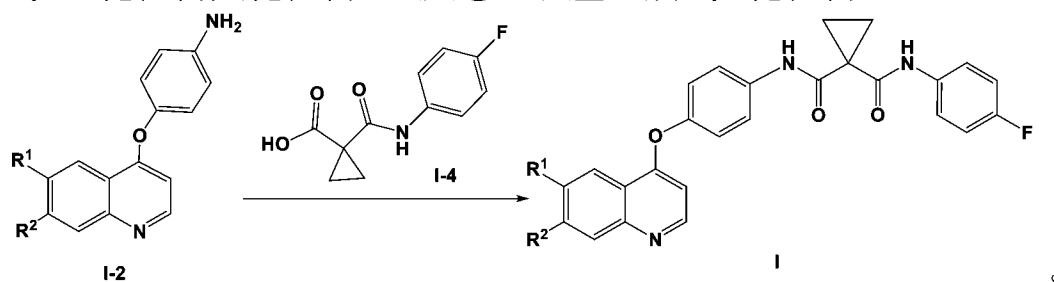


或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中 R¹ 為 -COOH、-COO(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁₋₆ 烷基)或 -C(O)-N(C₁₋₆ 烷基)₂；且

R² 為 -OC₁₋₆ 烷基，

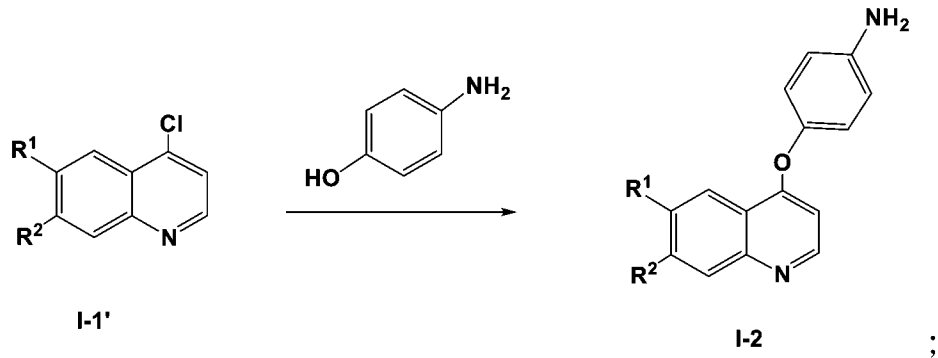
其中該式 I 化合物係藉由包含以下之製程來產生：

(b) 使式 I-2 化合物與化合物 I-4 反應，以產生該式 I 化合物

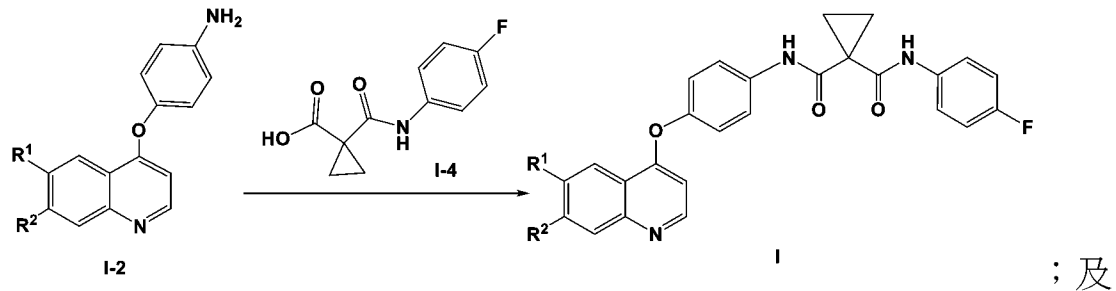


【0158】 在一態樣中，本揭示案提供式 I 化合物：

(a) 使式 I-1' 化合物與 4-胺基苯酚反應，以產生式 I-2 化合物

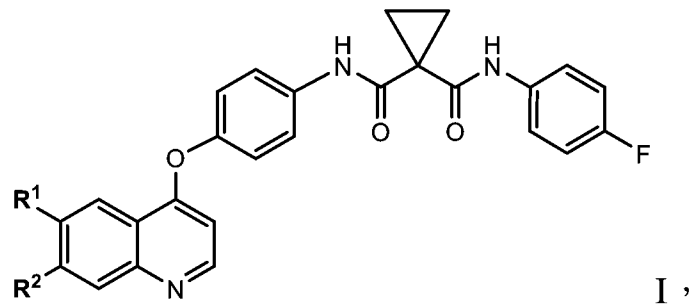


(b) 使該式 I-2 化合物與化合物 I-4 反應，以產生該式 I 化合物



(c) 視情況使式 I 化合物與酸反應。

【0160】 在一態樣中，本揭示案提供式 I 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 100 ppm 或更少之遺傳毒性污染物或降解物，

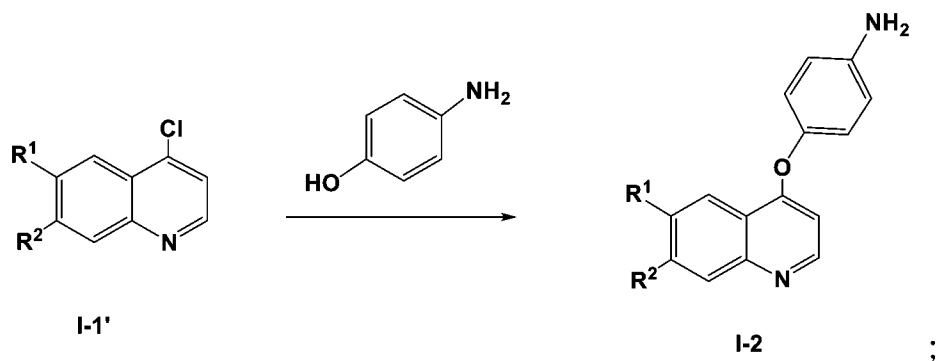
其中

R^1 為 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；且

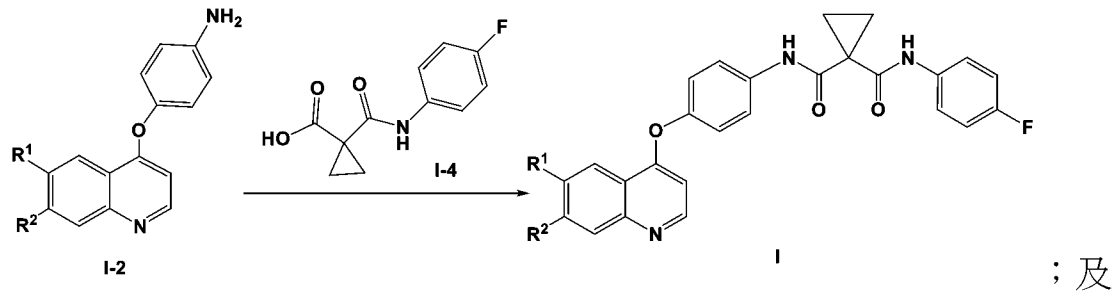
R^2 為 $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$ ，

其中該式 I 化合物係藉由包含以下之製程來產生：

(a) 使式 I-1' 化合物與 4-胺基苯酚反應，以產生式 I-2 化合物

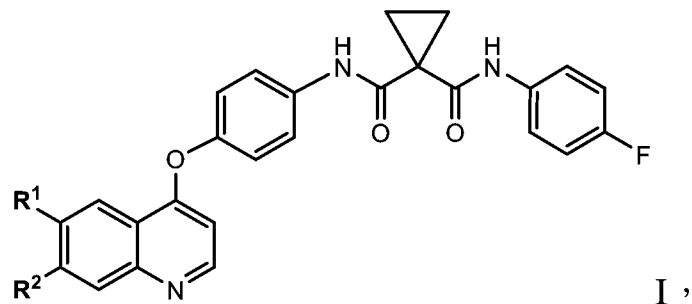


(b) 使該式 I-2 化合物與化合物 I-4 反應，以產生該式 I 化合物



(c) 視情況使式 I 化合物與酸反應。

【0161】 在一態樣中，本揭示案提供式 I 化合物：



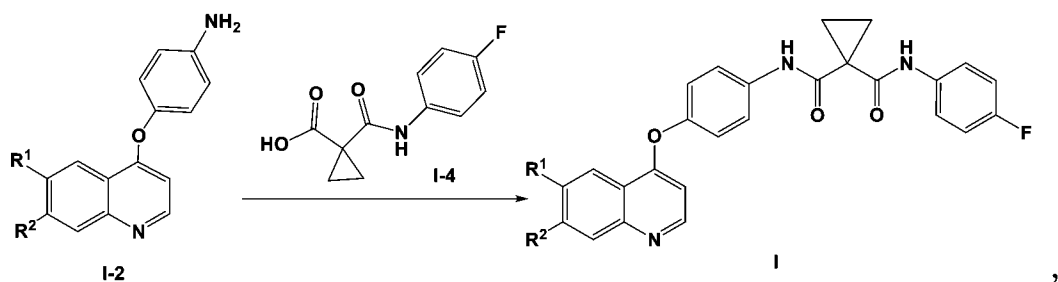
【0162】 或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中

R¹ 為-COOH、-COO(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁₋₆ 烷基)或-C(O)-N(C₁₋₆ 烷基)₂；且

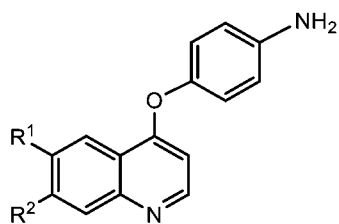
R² 為-OC₁₋₆ 烷基，

其中該式 I 化合物係藉由包含以下之製程來產生：

(b) 使式 I-2 化合物與化合物 I-4 反應，以產生該式 I 化合物

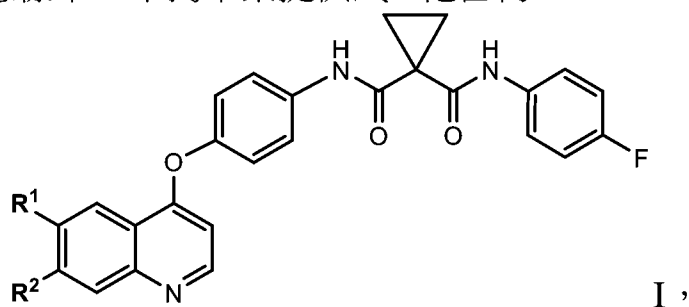


其中該等污染物或降解物包含 4-氨基苯酚、4-氟苯胺、 R^2 (I-1)、



(I-2)或其混合物。

【0163】 在一態樣中，本揭示案提供式 I 化合物：



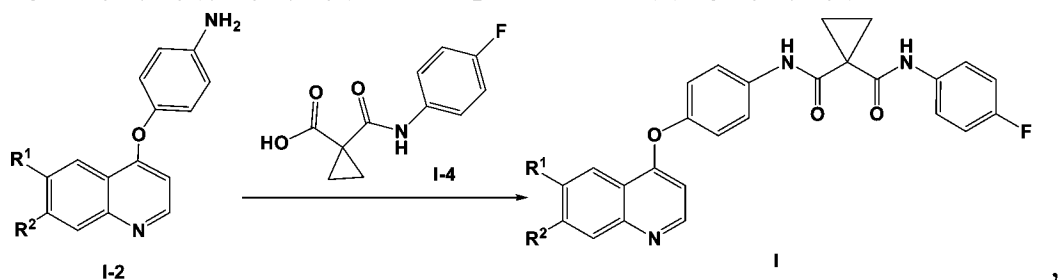
或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 100 ppm 或更少之遺傳毒性污染物或降解物，
其中

R^1 為 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；且

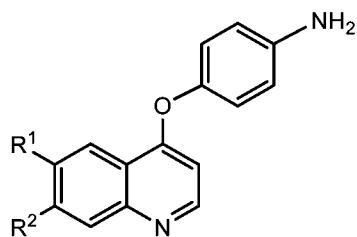
R^2 為 $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$ ，

其中該式 I 化合物係藉由包含以下之製程來產生：

(b) 使式 I-2 化合物與化合物 I-4 反應，以產生該式 I 化合物

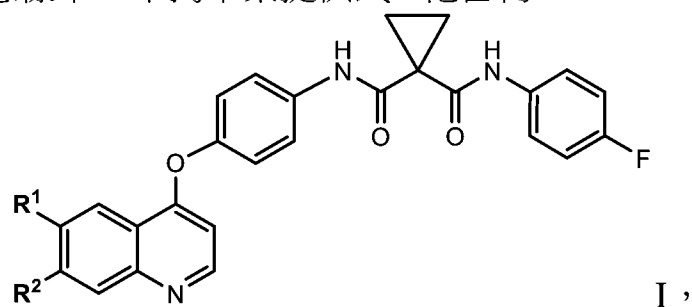


其中該等遺傳毒性污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、



(I-2)或其混合物。

【0164】 在一態樣中，本揭示案提供式 I 化合物：



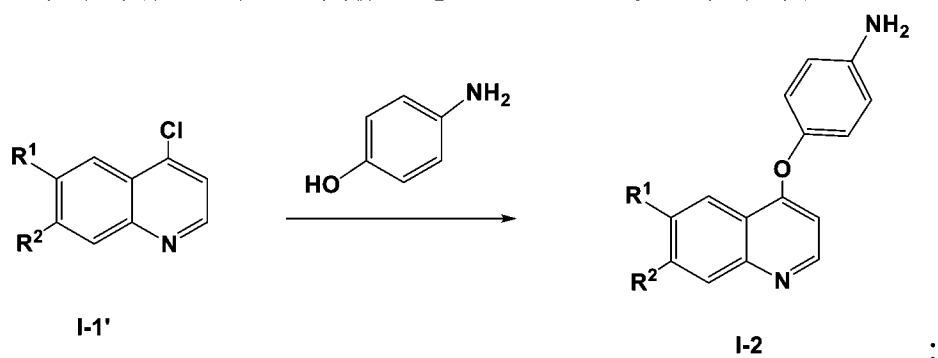
I，

或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中 R^1 為 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；且

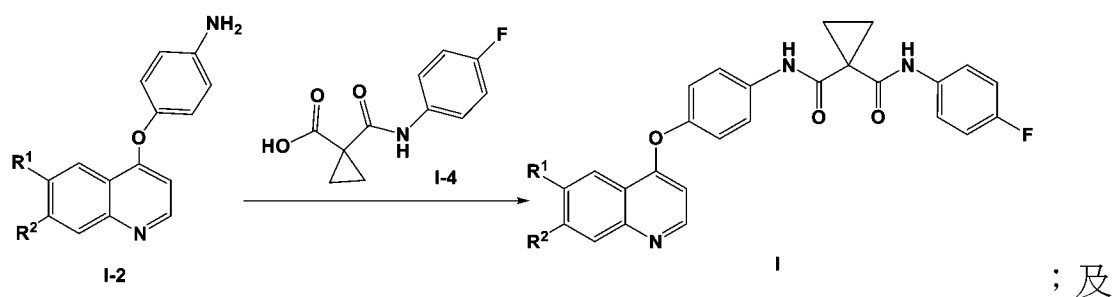
R^2 為 $-\text{OC}_{1-6} \text{ 烷基}$ ，

其中該式 I 化合物或該鹽係藉由包含以下之製程來產生：

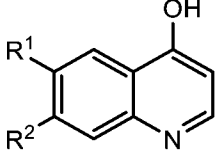
(a) 使式 I-1' 化合物與 4-胺基苯酚反應，以產生式 I-2 化合物

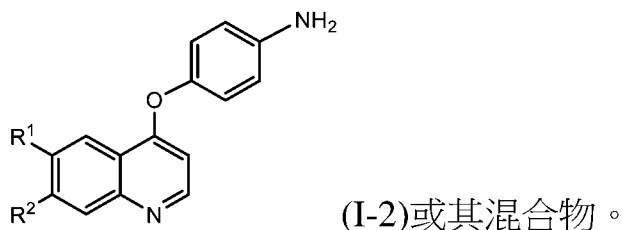


(b) 使該式 I-2 化合物與化合物 I-4 反應，以產生該式 I 化合物

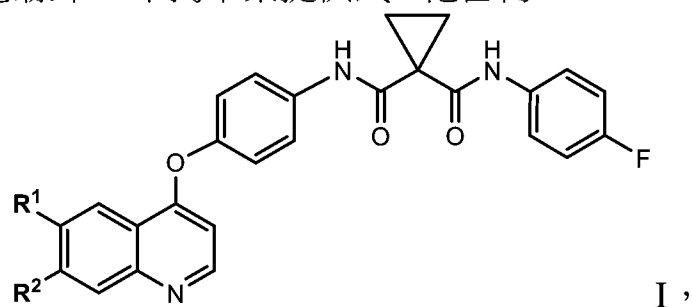


(c) 視情況使式 I 化合物與酸反應，

其中該等污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、 (I-1)、



【0165】 在一態樣中，本揭示案提供式 I 化合物：



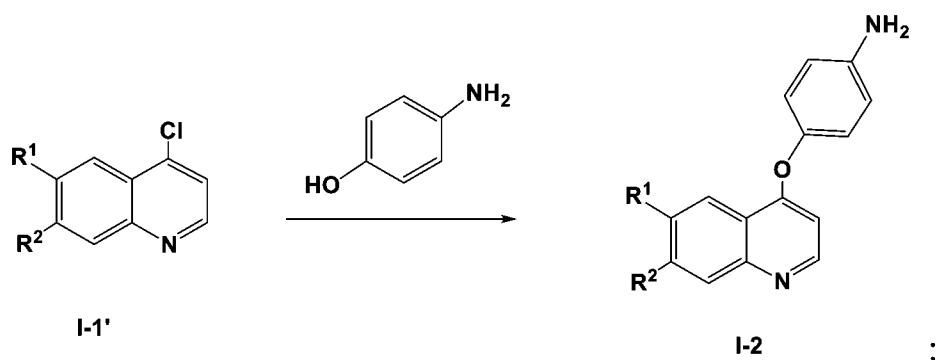
或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 100 ppm 或更少之遺傳毒性污染物或降解物，
其中

R^1 為 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；且

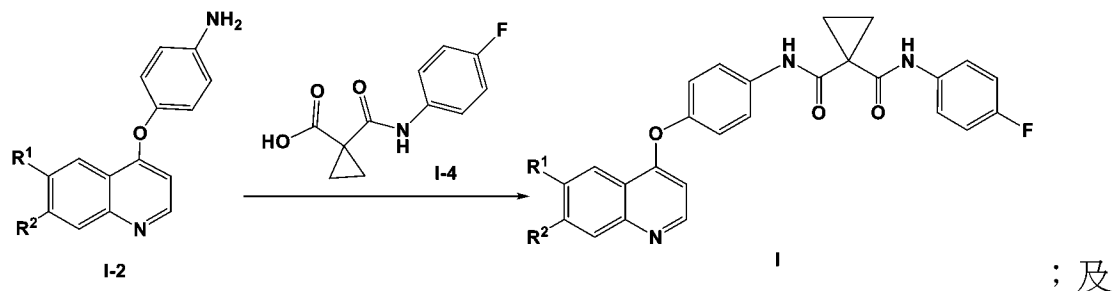
R^2 為 $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$ ，

其中該式 I 化合物或該鹽係藉由包含以下之製程來產生：

(a) 使式 I-1' 化合物與 4-胺基苯酚反應，以產生式 I-2 化合物

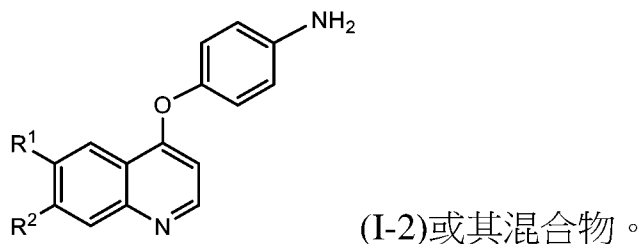


(b) 使該式 I-2 化合物與化合物 I-4 反應，以產生該式 I 化合物

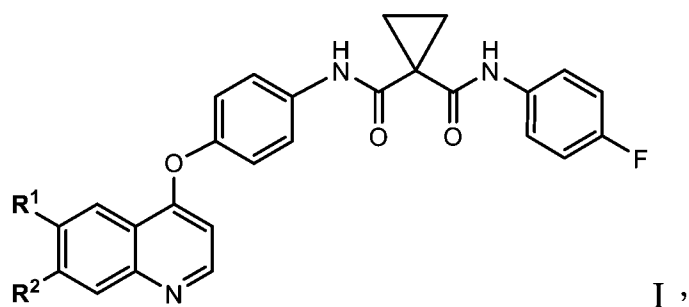


(c) 視情況使式 I 化合物與酸反應，

其中該等遺傳毒性污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、



【0166】 在一態樣中，本揭示案提供用於製備式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之製程：



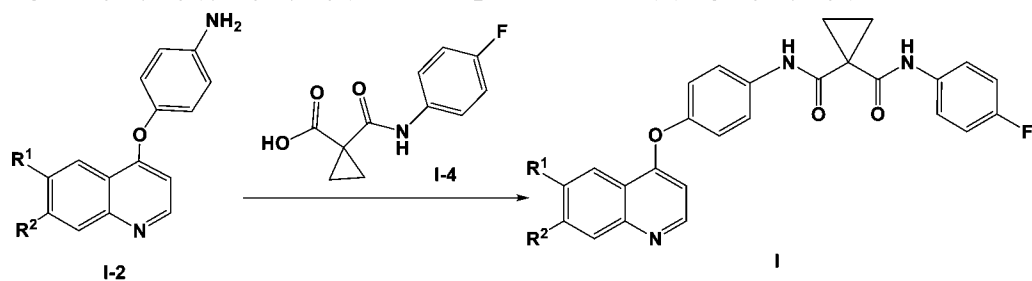
其中該式 I 化合物或該鹽包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中

R¹ 為 -COOH、-COO(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁₋₆ 烷基)或 -C(O)-N(C₁₋₆ 烷基)₂；且

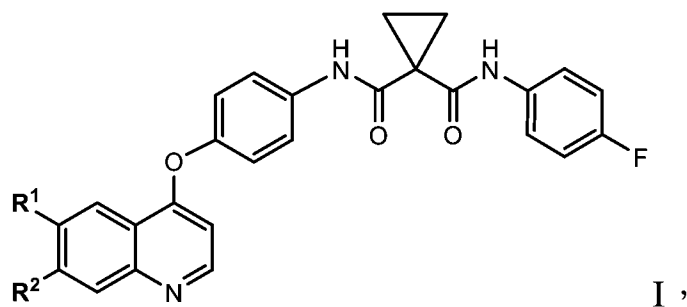
R^2 為 $-OC_{1-6}$ 烷基，

其中該製程包含：

(b) 使式 I-2 化合物與化合物 I-4 反應，以產生該式 I 化合物



【0167】 在一態樣中，本揭示案提供用於製備式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之製程：



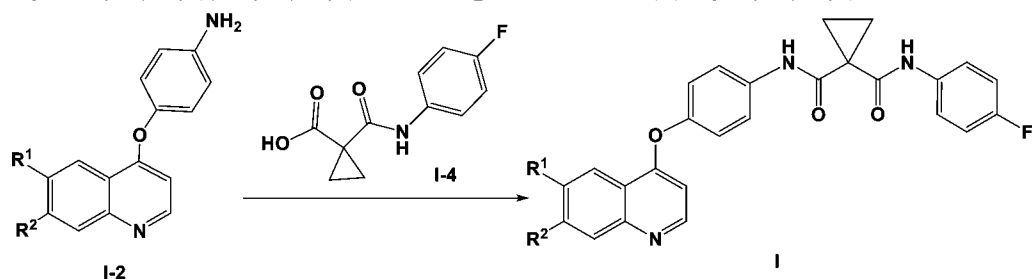
其中該式 I 化合物或該鹽包含 100 ppm 或更少之污染物或降解物，其中

R^1 為 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1-6}$ 烷基) 或 $-C(O)-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ ；且

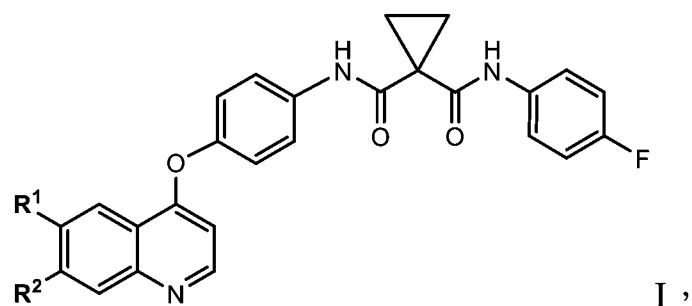
R^2 為 $-OC_{1-6}$ 烷基，

其中該製程包含：

(b) 使式 I-2 化合物與化合物 I-4 反應，以產生該式 I 化合物



【0168】 在一態樣中，本揭示案提供用於製備式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之製程：



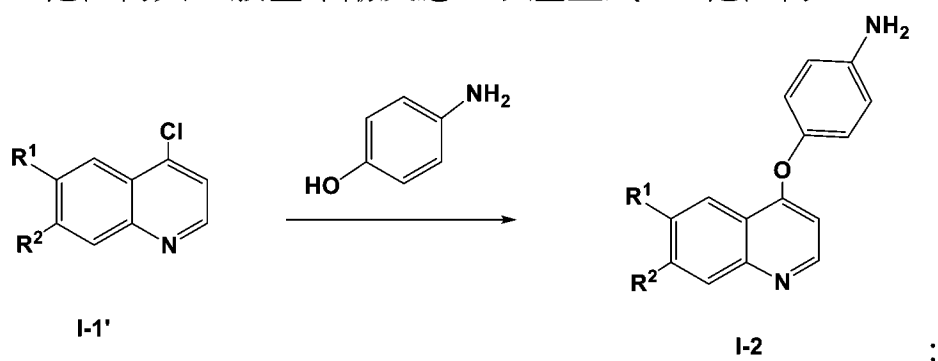
其中該式 I 化合物或該鹽包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中

R^1 為 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$ ；且

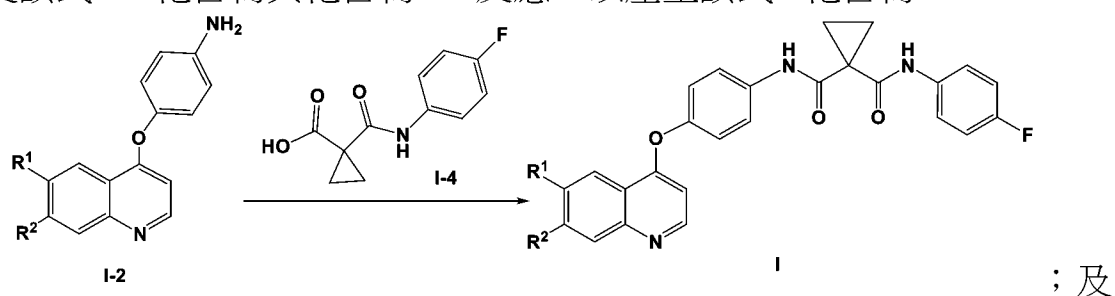
R^2 為 $-\text{OC}_{1-6} \text{烷基}$ ，

其中該製程包含：

(a) 使式 I-1' 化合物與 4-胺基苯酚反應，以產生式 I-2 化合物

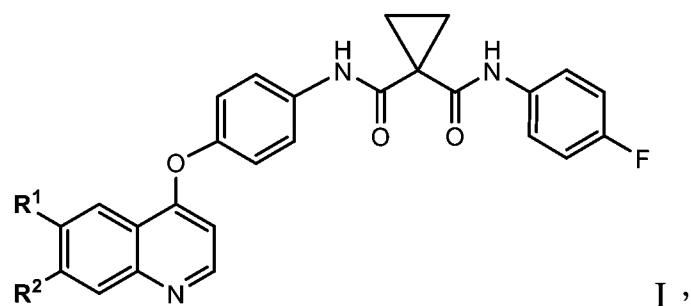


(b) 使該式 I-2 化合物與化合物 I-4 反應，以產生該式 I 化合物



(c) 視情況使式 I 化合物與酸反應。

【0169】 在一態樣中，本揭示案提供用於製備式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之製程：



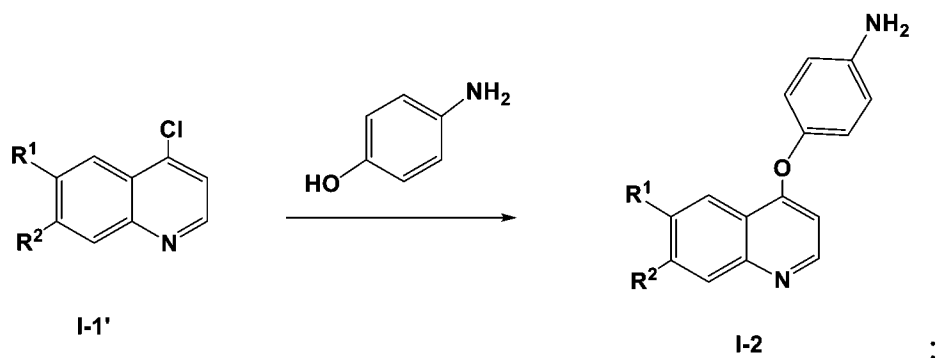
其中該式 I 化合物或該鹽包含 100 ppm 或更少之污染物或降解物，其中

R^1 為 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；且

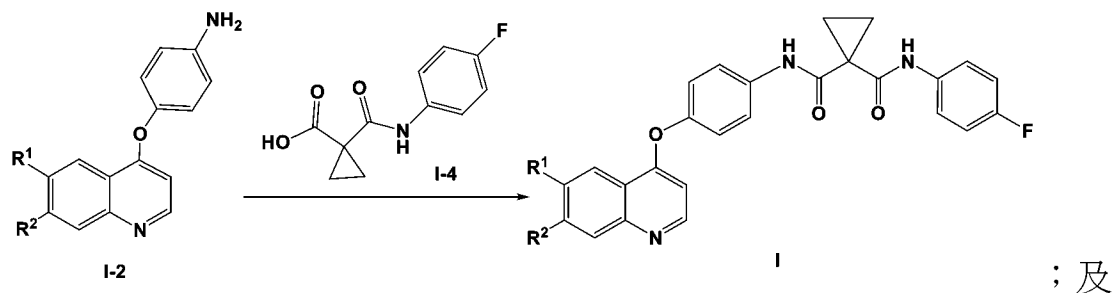
R^2 為 $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$ ，

其中該製程包含：

(a) 使式 I-1' 化合物與 4-胺基苯酚反應，以產生式 I-2 化合物

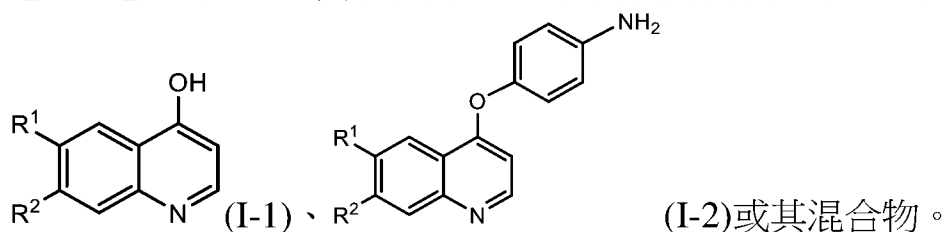


(b) 使該式 I-2 化合物與化合物 I-4 反應，以產生該式 I 化合物

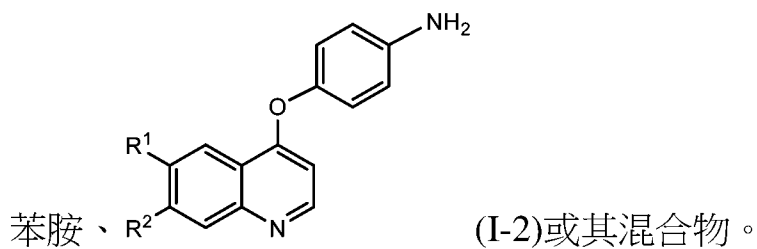


(c) 視情況使式 I 化合物與酸反應。

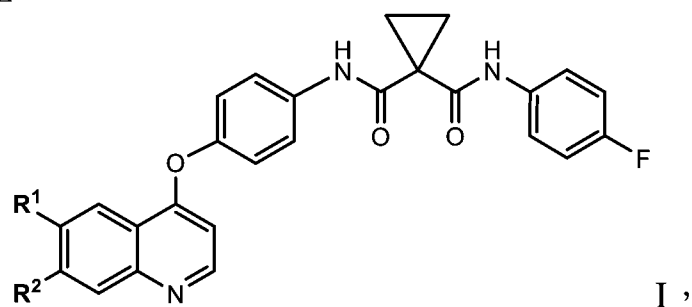
【0170】 在一些實施例中，污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、



【0171】 在一些實施例中，遺傳毒性污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟



【0172】 在一些實施例中，本揭示案提供用於製備式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之製程：

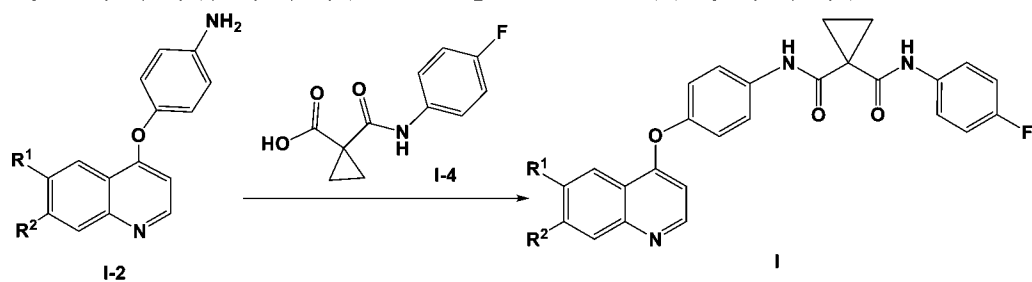


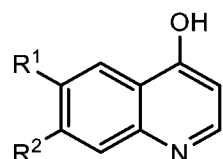
其中該式 I 化合物或該鹽包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中 R^1 為 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$ ；且

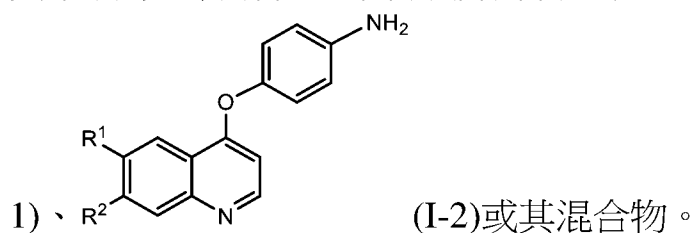
R^2 為 $-\text{OC}_{1-6} \text{烷基}$ ，

其中該製程包含：

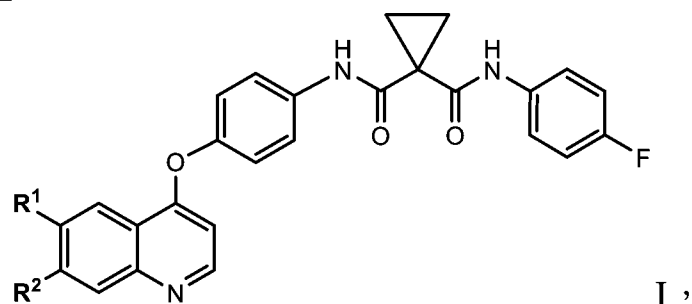
(b) 使式 I-2 化合物與化合物 I-4 反應，以產生該式 I 化合物



其中該等遺傳毒性污染物或降解物包含 4-氨基苯酚、4-氟苯胺、 (I-



【0173】 在一些實施例中，本揭示案提供用於製備式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之製程：

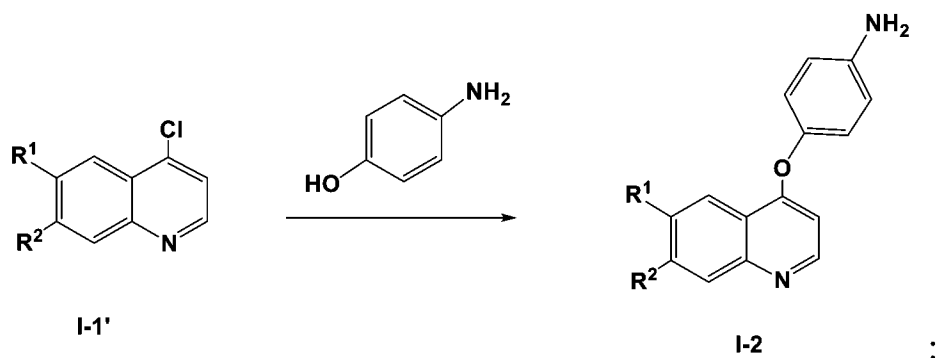


其中該式 I 化合物或該鹽包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中 R¹ 為 -COOH、-COO(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁₋₆ 烷基)或 -C(O)-N(C₁₋₆ 烷基)₂；且

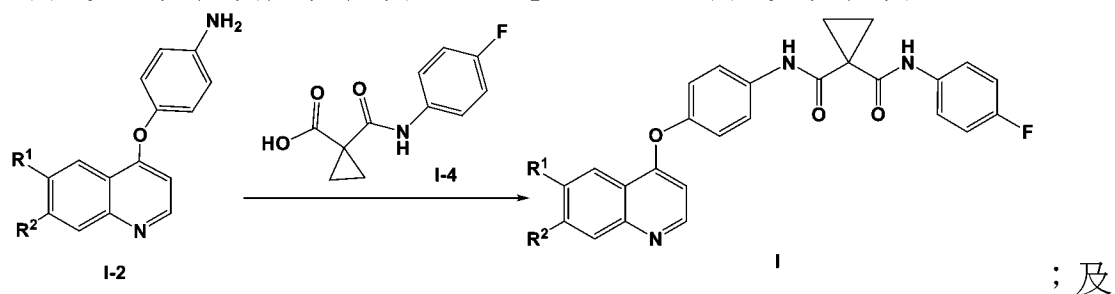
R² 為 -OC₁₋₆ 烷基，

其中該製程包含：

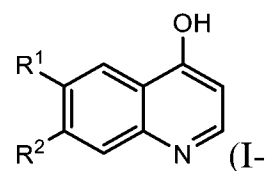
(a) 使式 I-1' 化合物與 4-胺基苯酚反應，以產生式 I-2 化合物



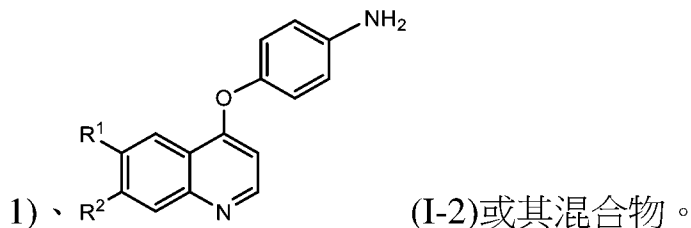
(b) 使該式 I-2 化合物與化合物 I-4 反應，以產生該式 I 化合物



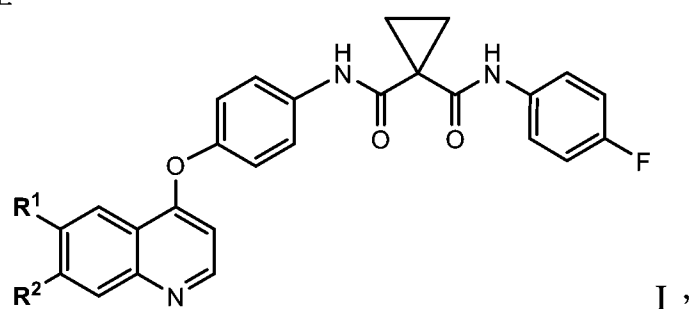
(c) 視情況使式 I 化合物與酸反應，



其中該等遺傳毒性污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、



【0174】 在一些實施例中，本揭示案提供用於製備式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之製程：

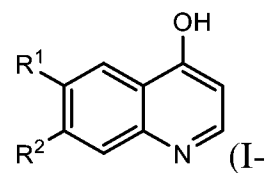
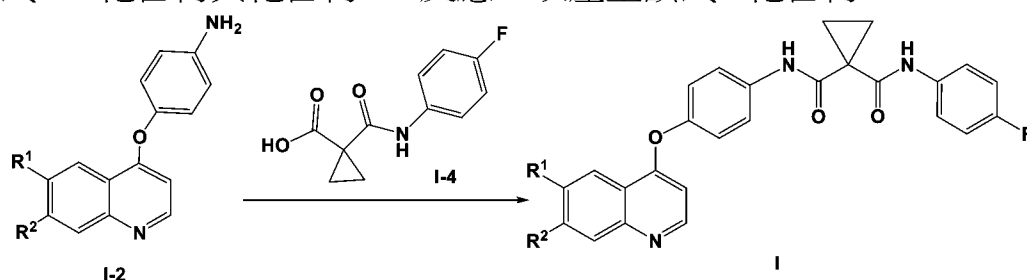


其中該式 I 化合物或該鹽包含 100 ppm 或更少之遺傳毒性污染物或降解物，其中 R^1 為 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；且

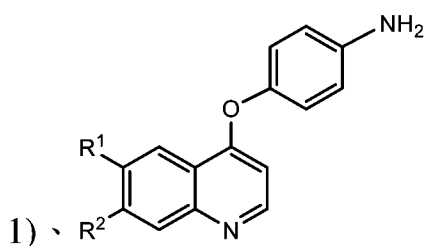
R^2 為 $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$ ，

其中該製程包含：

(b) 使式 I-2 化合物與化合物 I-4 反應，以產生該式 I 化合物



其中該等遺傳毒性污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、



【0175】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、(I-1)、(I-2)或其混合物之雜質、污染物或降解物。

【0176】 在一些實施例中，式 I 化合物或醫藥學上可接受之鹽混合有 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少之 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 I-1、化合物 I-2 或其混合物。

【0177】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少之 4-胺基苯酚。

【0178】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0179】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少之式 I-1 化合物。

【0180】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少之式 I-2 化合物。

【0181】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 4-氟苯胺及式 I-2 化合物，且 4-氟苯胺及式 I-2 化合物之合併水準為 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少。

【0182】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、(I-1)及(I-2)中之至少兩者，其中 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、(I-1)及(I-2)中之該至少兩者之合併水準為 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。

【0183】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、(I-1)及(I-2)中之至少三者，其中 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、(I-1)及(I-2)中之該至少三者之合併水準為 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少。

【0184】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽混合有 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、(I-1)及(I-2)，其中 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、(I-1)及(I-2)中之至少四者之合併水準為 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少或 5 ppm 或更少。

【0185】 在一些實施例中， R^1 為 $-C(O)-NHMe$ 且 R^2 為 $-OMe$ 。

【0186】 在一些實施例中，步驟(a)係在第三丁醇鈉或第三戊醇鈉及 *N,N*-二甲基乙醯胺(DMA)存在下在範圍為約 100°C至約 130°C之溫度下進行。在一些實施例中，溫度範圍為約 100°C至約 120°C。在一些實施例中，溫度範圍為約 110°C至約 120°C。在一些實施例中，溫度範圍為約 120°C至約 130°C。

【0187】 在一些實施例中，步驟(a)係在第三丁醇鈉或第三戊醇鈉及 DMA 存在下在範圍為約 60°C至約 90°C之溫度下進行。在一些實施例中，溫度範圍為約 60°C至約 80°C。在一些實施例中，溫度範圍為約 70°C至約 80°C。在一些實施例中，溫度範圍為約 70°C至約 90°C。

【0188】 在一些實施例中，步驟(a)係在第三丁醇鈉或第三戊醇鈉及 DMA 存在下在範圍為約 40°C至約 90°C之溫度下進行。在一些實施例中，溫度範圍為約 50°C至約 70°C。在一些實施例中，溫度範圍為約 50°C至約 60°C。

【0189】 在一些實施例中，藉由以下步驟分離式 I-2 化合物：

使反應冷卻；

向反應中加入水以產生固體；

過濾該等固體；

用水及 DMA 洗滌該等固體；及

乾燥該等固體。

【0190】 在一些實施例中，步驟(b)包含使化合物 I-4 與氯化劑反應，以產生 1-(4-氟-苯基胺甲醯基)-環丙烷羰基氯。

【0191】 在一些實施例中，以不少於 90 分鐘將氯化劑添加至化合物 I-4。

【0192】 在一些實施例中，步驟(b)進一步包含使式 I-2 化合物與 1-(4-氟-苯基胺甲醯基)-環丙烷羰基氯在範圍為約 10°C至約 30°C之溫度下反應。在一些實施例中，溫度範圍為約 10°C至約 20°C。在一些實施例中，溫度範圍為約 10°C至約 15°C。在一些實施例中，溫度範圍為約 5°C至約 15°C。在一些實施例中，溫度範

圍為約 20°C至約 30°C。在一些實施例中，溫度範圍為約 25°C至約 30°C。

【0193】 在一些實施例中，藉由以下步驟來純化式 I 化合物：

向反應混合物中添加水；

在約 15°C-25°C下攪拌反應混合物，以產生固體；

過濾該等固體；

用水及四氫呋喃洗滌該等固體；及

乾燥該等固體。

【0194】 在一些實施例中，藉由結晶來純化式 I 化合物，該結晶包含：

使反應冷卻至約 15°C-25°C；

經不少於 2 小時加入水；

使反應混合物在約 15°C-25°C下老化不少於 2 小時，以產生晶體漿液；

過濾該晶體漿液；

用水及四氫呋喃洗滌晶體；

在不超過 40°C之夾套溫度下乾燥晶體；及

在四氫呋喃及 95:5 (v/v)水:乙醇中重結晶化合物 I。

【0195】 在一些實施例中，藉由以下步驟來純化式 I 化合物：

經不少於 1 小時添加水；

將反應混合物在約 15°C-25°C下攪拌不少於 2 小時，以產生固體；

過濾該等固體；

用水及四氫呋喃洗滌該等固體；及

乾燥該等固體。

【0196】 在一些實施例中，藉由包含以下之步驟來純化式 I 化合物：

在約 55°C-60°C下向相分離後之反應混合物之有機相中添加水，以產生第二混合物；

用化合物 1 對該第二混合物加晶種；

經至少一小時向加晶種之第二混合物中添加水，以產生漿液；

使該漿液冷卻至約 20°C-25°C，且使該漿液老化；

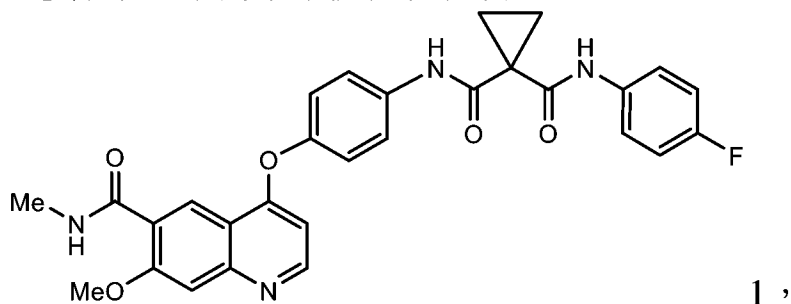
過濾該漿液，以產生固體；

洗滌該等固體，以產生化合物 1。

【0197】 在一些實施例中，步驟(c)包含使式 I 化合物與於乙醇及水中之富馬酸反應，以產生式 I 化合物富馬酸鹽。

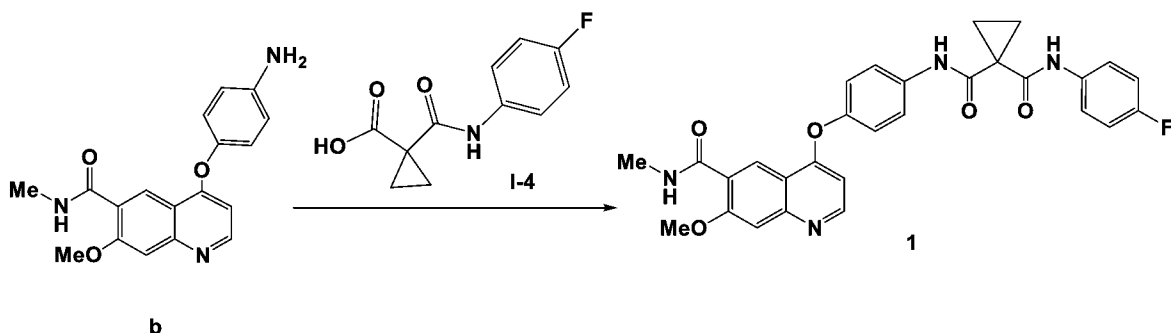
【0198】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為化合物 1 半富馬酸鹽。

【0199】 在一態樣中，本揭示案提供化合物 1：

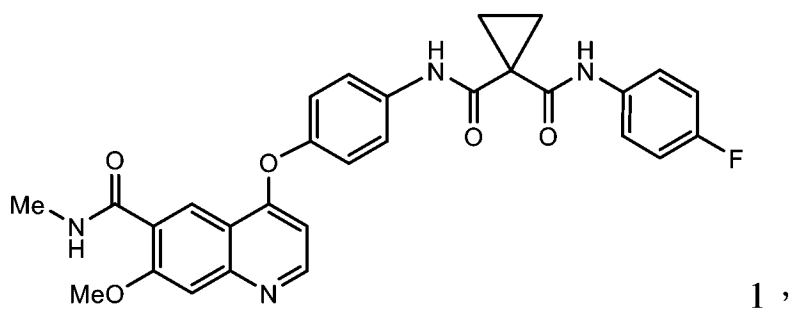


或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中化合物 1 或該鹽係藉由包含以下之製程來產生：

【0200】 (b) 使化合物 b 與化合物 I-4 反應，以產生化合物 1

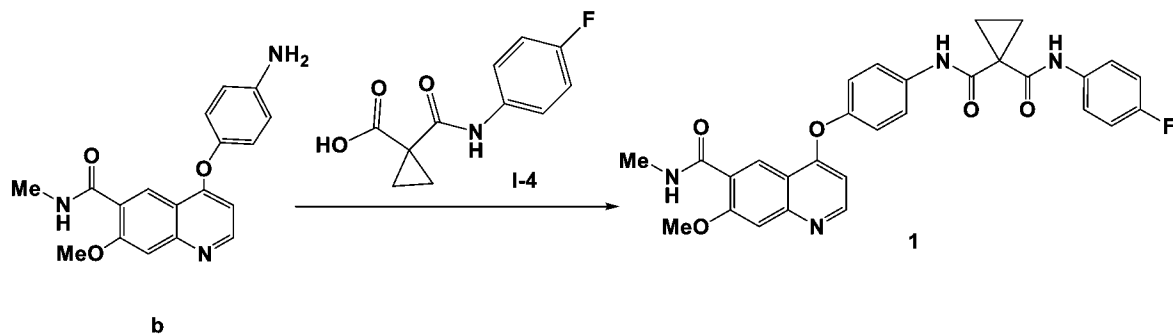


【0201】 在一態樣中，本揭示案提供化合物 1：

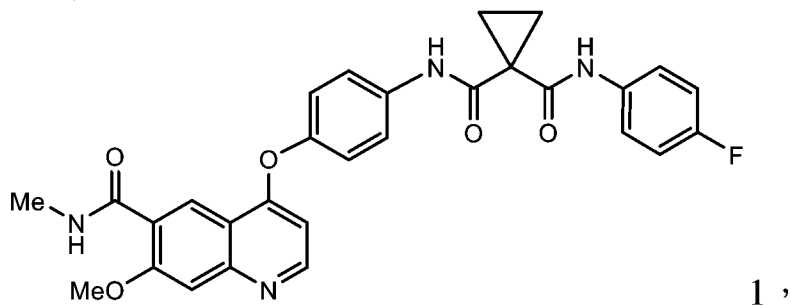


或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 100 ppm 或更少之遺傳毒性污染物或降解物，其中化合物 1 或該鹽係藉由包含以下之製程來產生：

(b) 使化合物 b 與化合物 I-4 反應，以產生化合物 1

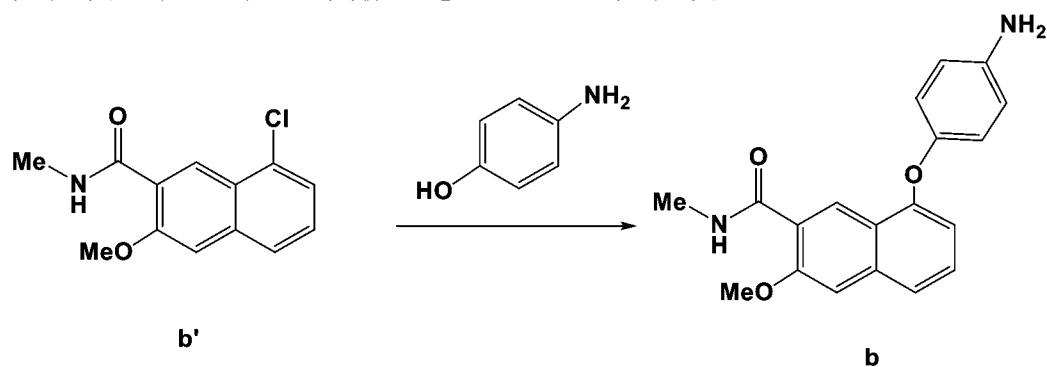


【0202】 在一態樣中，本揭示案提供化合物 1：

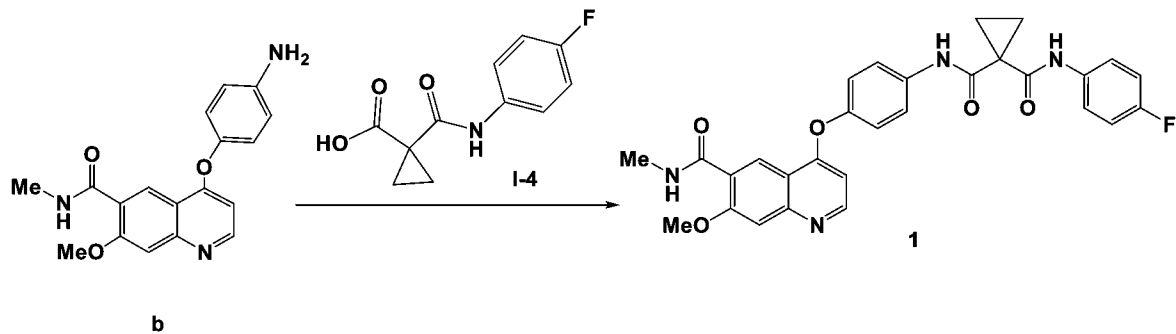


或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中化合物 1 或該鹽係藉由包含以下之製程來產生：

(a) 使化合物 b' 與 4-氨基苯酚反應，以產生化合物 b



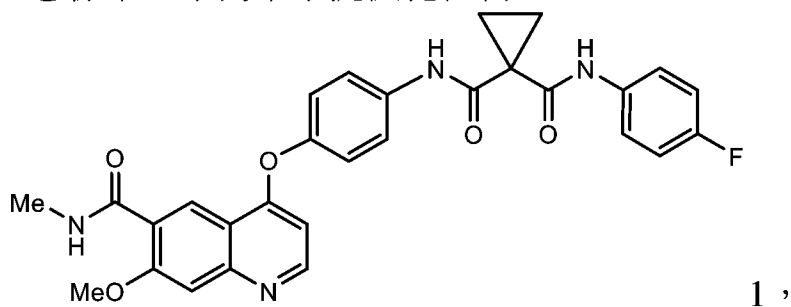
(b) 使化合物 b 與化合物 I-4 反應，以產生化合物 1



；及

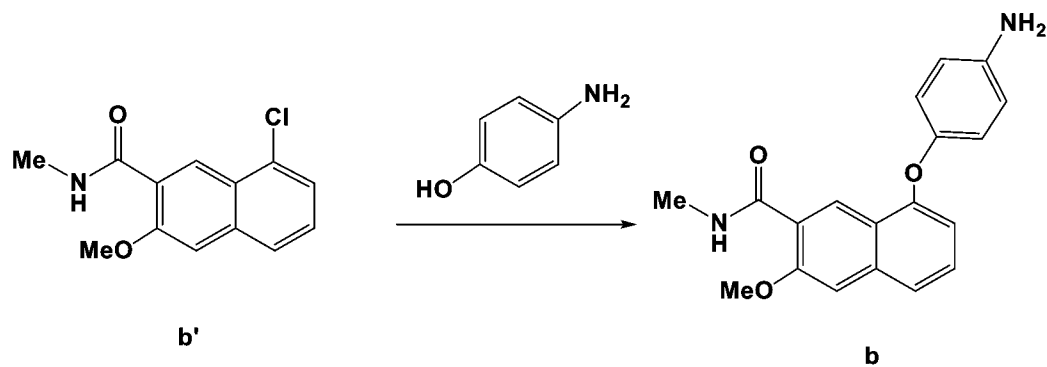
(c) 視情況使化合物 1 與酸反應。

【0203】 在一態樣中，本揭示案提供化合物 1：



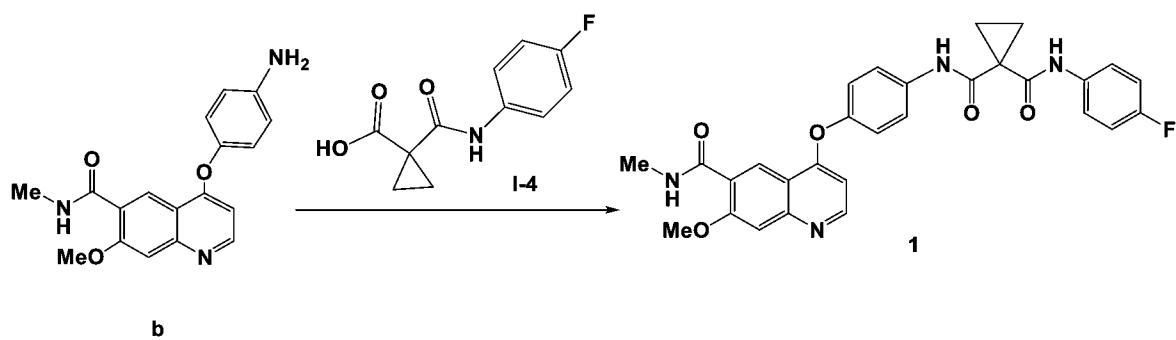
或其醫藥學上可接受之鹽，其包含 100 ppm 或更少之遺傳毒性污染物或降解物，其中化合物 1 或該鹽係藉由包含以下之製程來產生：

(a) 使化合物 b' 與 4-氨基苯酚反應，以產生化合物 b



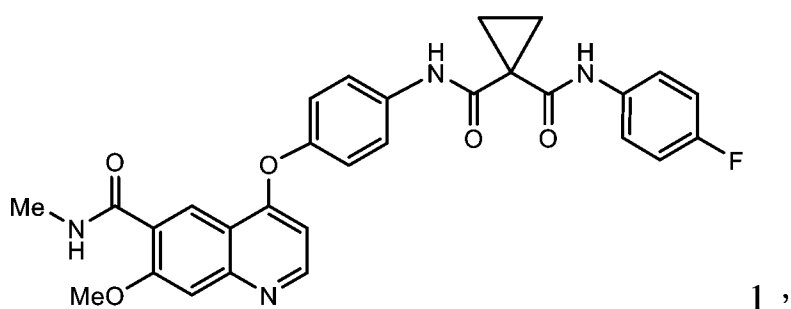
；

(b) 使該化合物 b 與化合物 I-4 反應，以產生化合物 1



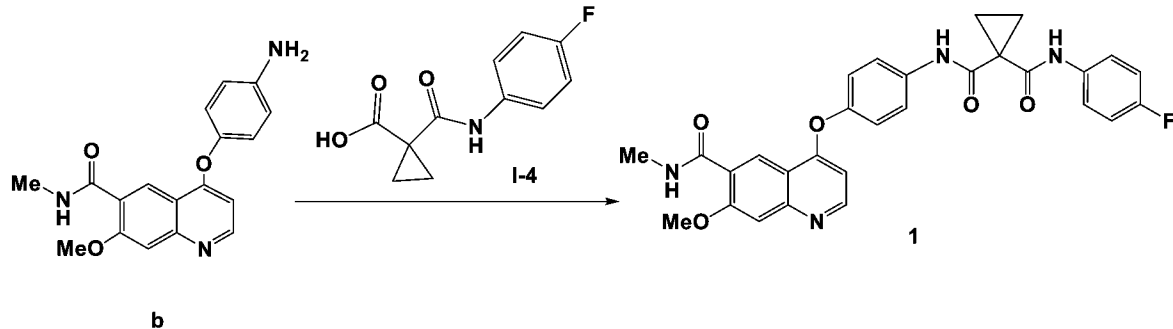
(c) 視情況使化合物 1 與酸反應。

【0204】 在一態樣中，本揭示案提供用於製備化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽之製程：

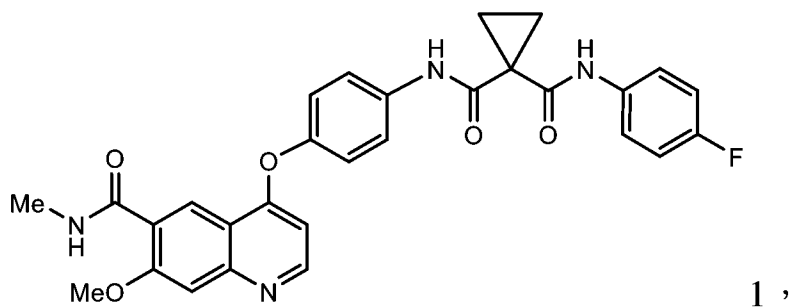


其中化合物 1 或該鹽包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中該製程包含：

(b) 使化合物 b 與化合物 I-4 反應，以產生化合物 1

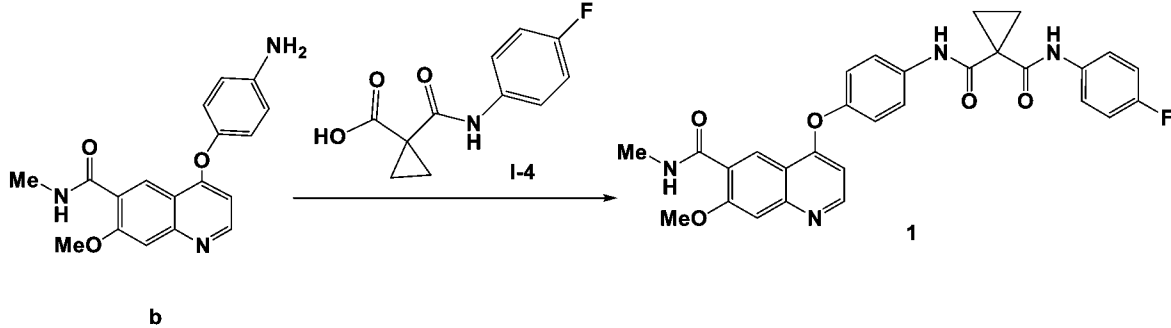


【0205】 在一態樣中，本揭示案提供用於製備化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽之製程：

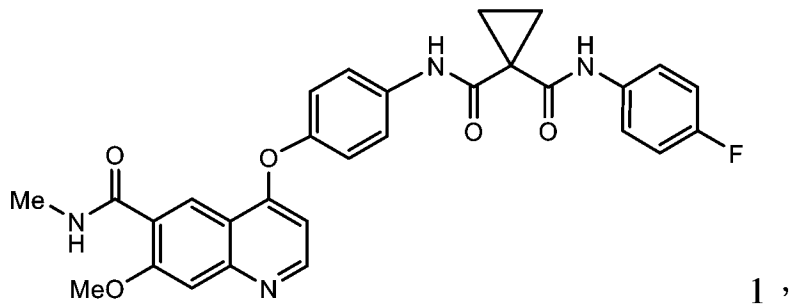


其中化合物 1 或該鹽包含 100 ppm 或更少之遺傳毒性污染物或降解物，其中該製程包含：

(b) 使化合物 b 與化合物 I-4 反應，以產生化合物 1

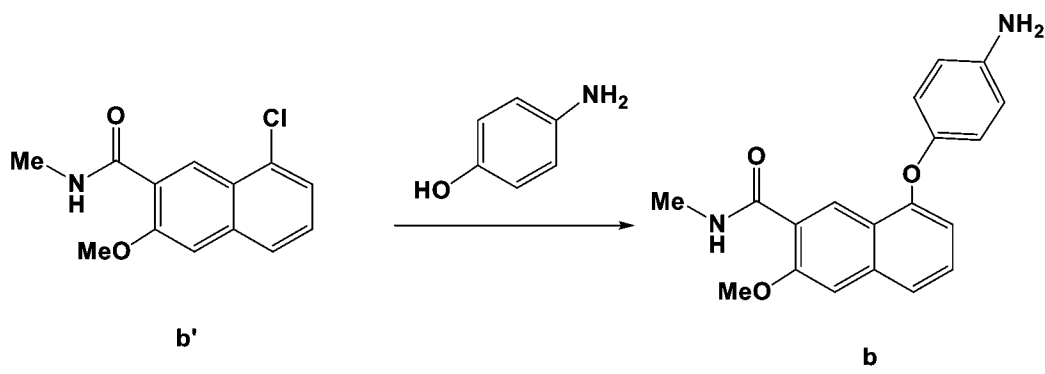


【0206】 在一態樣中，本揭示案提供用於製備化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽之製程：

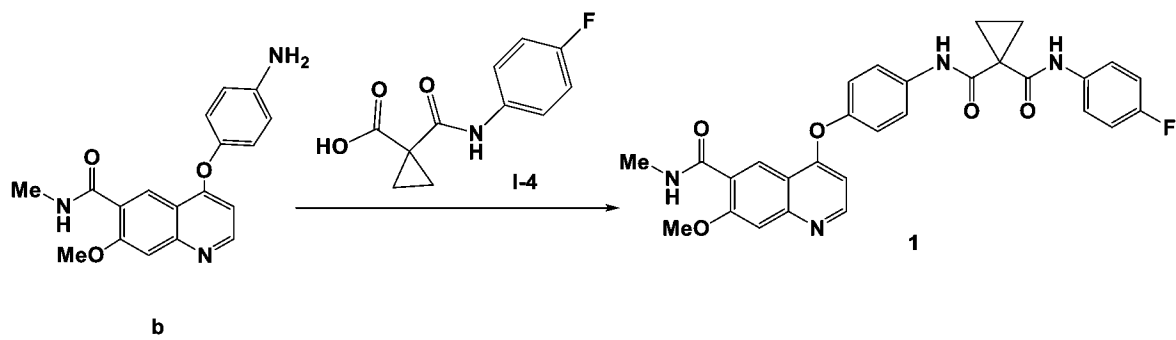


其中化合物 1 或該鹽包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中該製程包含：

(a) 使化合物 b' 與 4-氨基苯酚反應，以產生化合物 b

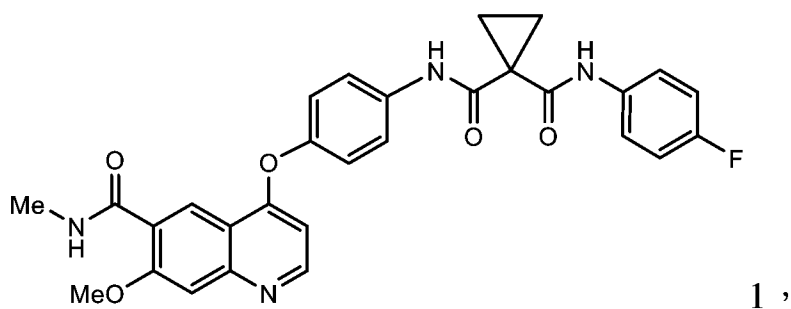


(b) 使化合物 b 與化合物 I-4 反應，以產生化合物 1



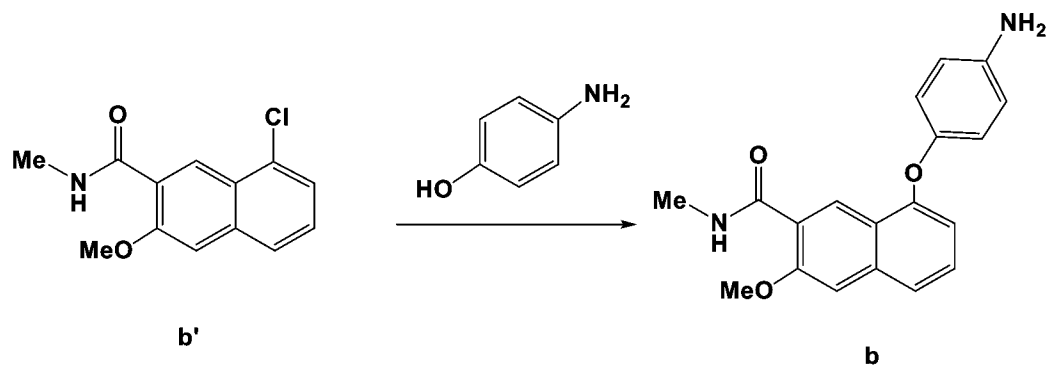
(c) 視情況使化合物 1 與酸反應。

【0207】 在一態樣中，本揭示案提供用於製備化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽之製程：

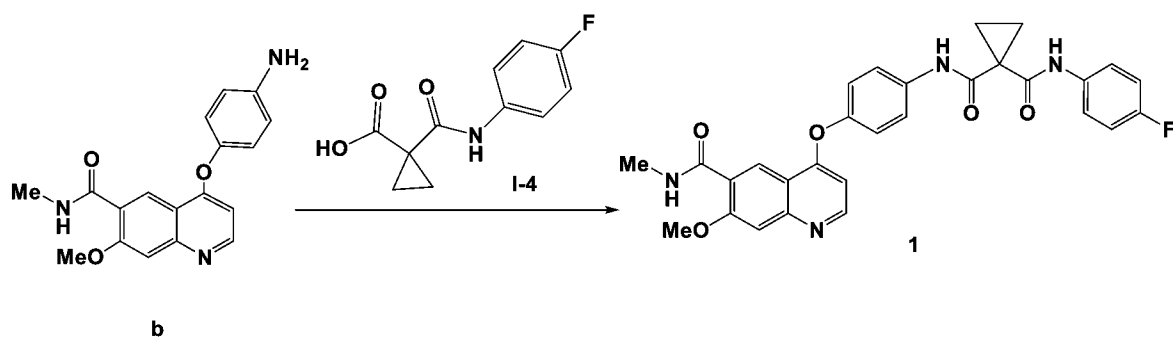


其中化合物 1 或該鹽包含 100 ppm 或更少之遺傳毒性污染物或降解物，其中該製程包含：

(a) 使化合物 b' 與 4-氨基苯酚反應，以產生化合物 b

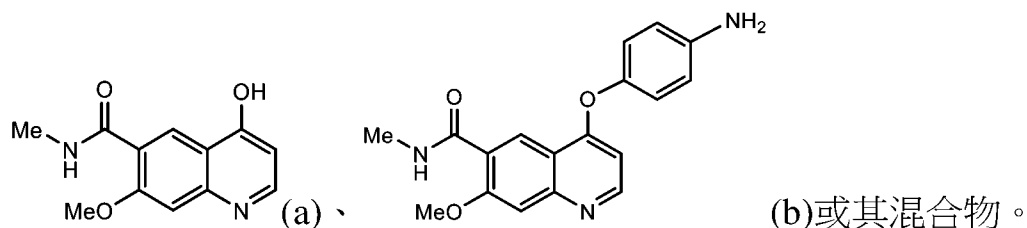


(b) 使化合物 b 與化合物 I-4 反應，以產生化合物 1



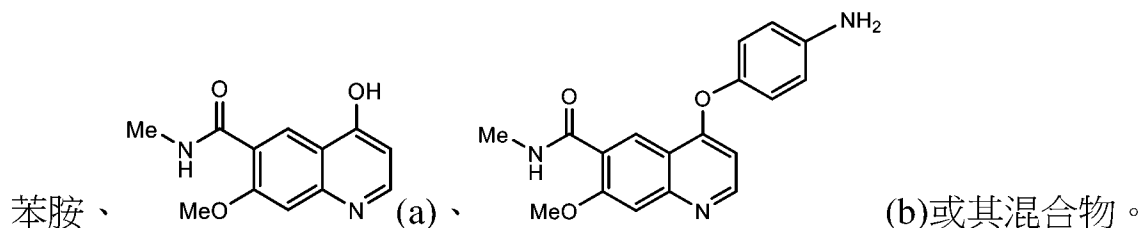
(c) 視情況使化合物 1 與酸反應。

【0208】 在一些實施例中，污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、



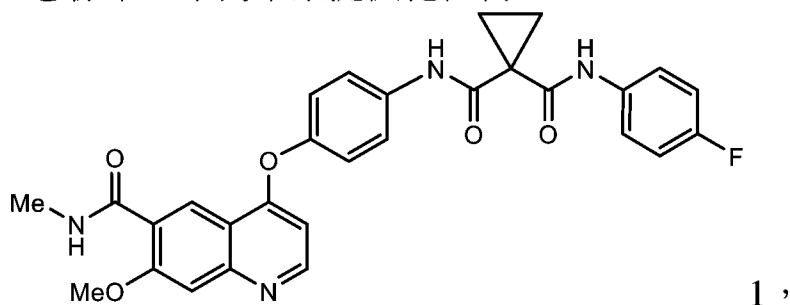
【0209】 在一些實施例中，污染物或降解物包含遺傳毒性污染物或降解物。

【0210】 在一些實施例中，遺傳毒性污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟



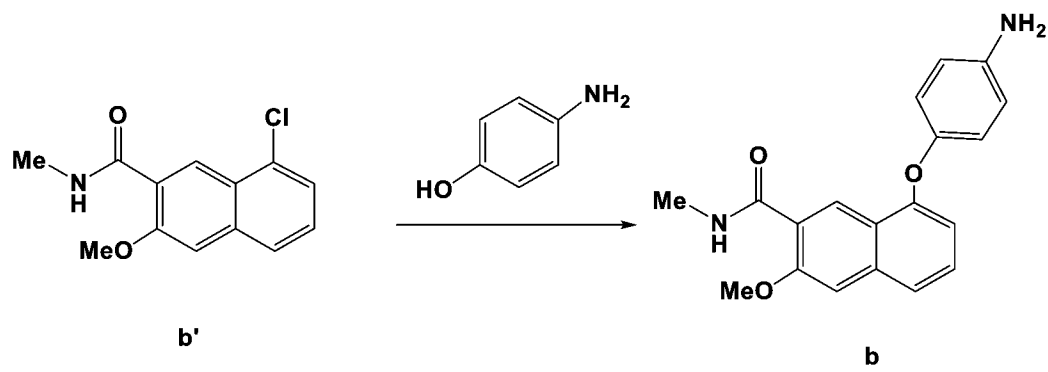
【0211】 在一些實施例中，酸為富馬酸。

【0212】 在一態樣中，本揭示案提供化合物 1：

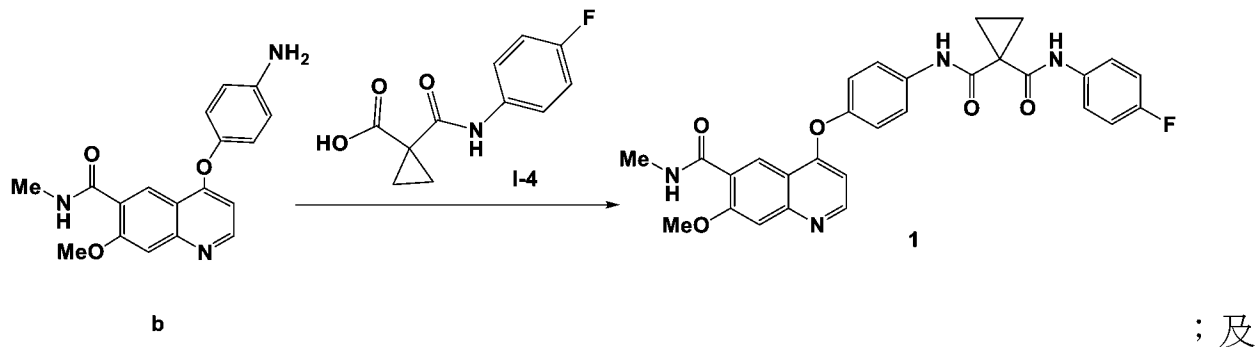


或化合物 1 富馬酸鹽，其包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中化合物 1 係藉由包含以下之製程來產生：

(a) 使化合物 b' 與 4-胺基苯酚反應，以產生化合物 b

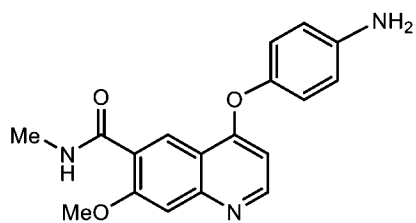


(b) 使化合物 b 與化合物 I-4 反應，以產生化合物 1



(c) 視情況使化合物 1 與富馬酸反應，

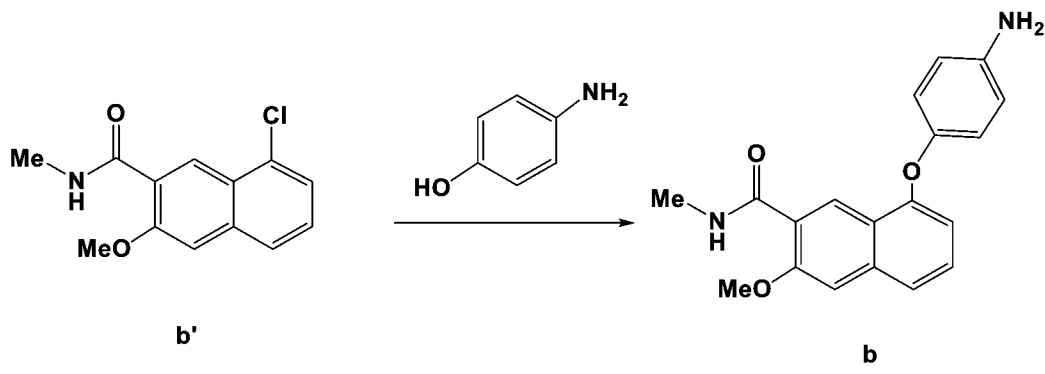
其中該等污染物或降解物包含 4-氨基苯酚、4-氟苯胺、



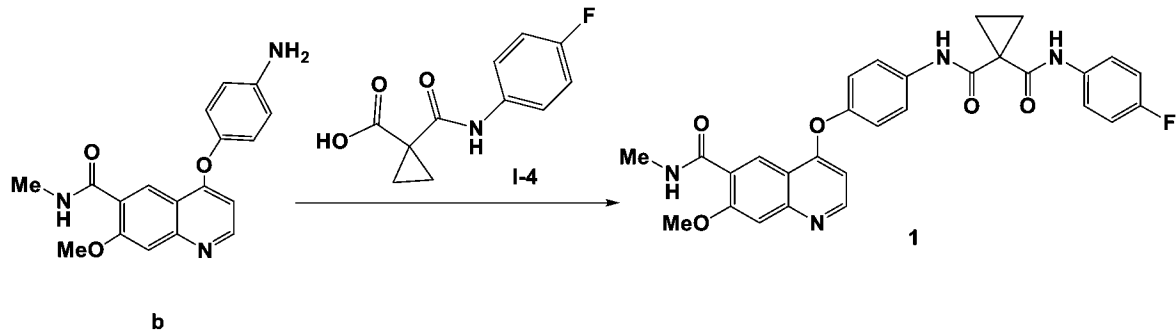
(b)或其混合物。

【0213】 在一態樣中，本揭示案提供用於製備化合物 1 或化合物 1 富馬酸鹽之製程，其中化合物 1 或化合物 1 富馬酸鹽包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物，其中該製程包含：

(a) 使化合物 b' 與 4-氨基苯酚反應，以產生化合物 b



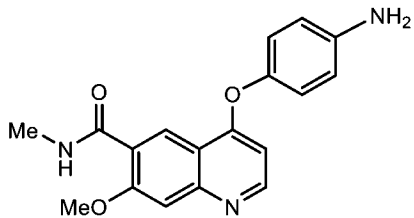
(b) 使化合物 b 與化合物 I-4 反應，以產生化合物 1



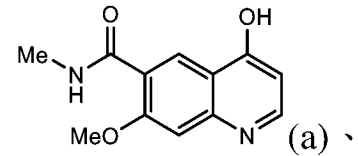
；及

(c) 視情況使化合物 1 與富馬酸反應，

其中該等污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、



(b)或其混合物。



【0214】 在一些實施例中，酸為富馬酸，且醫藥學上可接受之鹽為化合物 1 半富馬酸鹽。

【0215】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之雜質、污染物或降解物。

【0216】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 200 ppm 或更少、100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、

20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 a 及 b 或其混合物之雜質、污染物或降解物。

【0217】 在一些實施例中，化合物 1 或其鹽混合有 75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之 4-胺基苯酚、4-氟苯胺、化合物 a、化合物 b 或其混合物。

【0218】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 15 ppm 或更少之 4-胺基苯酚。

【0219】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 15 ppm 或更少之 4-胺基苯酚。

【0220】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 3 ppm 或更少之 4-胺基苯酚。

【0221】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 3 ppm 或更少之 4-胺基苯酚。

【0222】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 15 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0223】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 15 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0224】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 5 ppm 或更少、3 ppm 或更少、2 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0225】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 5 ppm 或更少、3 ppm 或更少、2 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【0226】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 15 ppm 或更少之化合物 a。

【0227】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 15 ppm 或更少之化合物 a。

【0228】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 5 ppm 或更少、4 ppm 或更少或 3 ppm 或更少之化合物 a。

【0229】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 5 ppm 或更少、4 ppm 或更少或 3 ppm 或更少之化合物 a。

【0230】 在一些實施例中，化合物 1 或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、15 ppm 或更少或 10 ppm 或更少之化合物 b。

【0231】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 75 ppm 或更少之化合物 b。

【0232】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 75 ppm 或更少之化合物 b。

【0233】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 50 ppm 或更少之化合物 b。

【0234】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 50 ppm 或更少之化合物 b。

【0235】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 15 ppm 或更少之化合物 b。

【0236】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 15 ppm 或更少之化合物 b。

【0237】 在一些實施例中，化合物 1 游離鹼混合有 7 ppm 或更少之化合物 b。

【0238】 在一些實施例中，化合物 1 半富馬酸鹽混合有 7 ppm 或更少之化合物 b。

【0239】 在一些實施例中，步驟(a)係在第三丁醇鈉或第三戊醇鈉及 DMA 存在下在範圍為約 40°C 至約 90°C 之溫度下進行。

【0240】 在一些實施例中，步驟(a)係在第三丁醇鈉或第三戊醇鈉及 DMA 存在下在範圍為約 60°C 至約 90°C 之溫度下進行。

- 【0241】 在一個實施例中，步驟(a)係在 50°C-60°C之溫度下實施。
- 【0242】 在一個實施例中，步驟(a)係在 75°C-80°C之溫度下實施。
- 【0243】 在一個實施例中，步驟(a)係在 80°C-90°C之溫度下實施。
- 【0244】 在一個實施例中，藉由向反應混合物中添加水且分離固體產物來分離化合物 b。
- 【0245】 在一些實施例中，藉由以下步驟來分離化合物 b：
使反應冷卻至室溫；
向反應中加入水以產生固體；
過濾該等固體；
用水及 DMA 洗滌該等固體；及
在約 40°C-60°C溫度下乾燥該等固體。
- 【0246】 在一些實施例中，步驟(b)包含使化合物 I-4 與氯化劑反應，以產生 1-(4-氟-苯基胺甲醯基)-環丙烷羰基氯(g)。在一個實施例中，該反應係在 15°C或更低之溫度下實施。在另一實施例中，該反應係在 5°C-15°C之溫度下實施。在另一實施例中，該反應係在大約 10°C-15°C之溫度下實施。在另一實施例中，該反應係在大約 10°C-15°C之溫度下實施 2-3 小時。在另一實施例中，該反應係在室溫下實施 2-4 小時。發現當在室溫下進行時，醯氯(g)之生成快速且在大約 15 分鐘後完成。然而，在室溫下，在批次之間觀察到不一致性，且一些批次較其他批次含有更高水準之雜質。進一步發現，藉由在 10°C-15°C下進行反應，避免了不需要之副產物之產生。在 10°C-15°C下，反應較慢，且通常需要 2-3 小時來完成，但雜質水準可控制且最小化，尤其終產物中之 4-氟苯胺水準顯著降低。
- 【0247】 在另一實施例中，與氯化劑之反應係在催化量之二甲基甲醯胺存在下實施。
- 【0248】 在一個實施例中，步驟(b)係在有機溶劑存在下實施。在另一實施例中，

有機溶劑為四氫呋喃。

【0249】 在一些實施例中，步驟(b)進一步包含使化合物 b 與化合物 I-4 在範圍為約 10°C至約 30°C之溫度下反應。在一些實施例中，溫度範圍為約 20°C至約 25°C。在一些實施例中，溫度範圍為約 10°C至約 15°C。

【0250】 在一個實施例中，藉由將化合物 g 溶解於第一溶劑中之溶液添加至化合物 b 溶解於第二溶劑中之溶液中使化合物 b 與化合物 g 接觸，以產生反應混合物。

【0251】 在一個實施例中，第一溶劑為有機溶劑。在另一實施例中，第一溶劑為極性非質子溶劑。在另一實施例中，第一溶劑為四氫呋喃。

【0252】 在一個實施例中，第二溶劑以重量計為大約 2:1 四氫呋喃:水。

【0253】 在一個實施例中，經大約 30 分鐘至大約 1 小時之時期將溶解於第一溶劑中之化合物 g 添加至化合物 b 溶解於第二溶劑中之溶液中。在另一實施例中，經不少於 30 分鐘之時期將溶解於第一溶劑中之化合物 g 添加至化合物 b 溶解於第二溶劑中之溶液中。

【0254】 在一個實施例中，將化合物 g 與化合物 b 之反應混合物之溫度維持在大約 20°C至 27°C之間。在一個實施例中，將反應混合物維持在大約 25°C至 27°C之間。在一個實施例中，將反應混合物維持在低於大約 27°C。在另一實施例中，將反應溫度維持在大約 20°C至 25°C。在另一實施例中，將反應溫度維持在大約 10°C至 15°C。

【0255】 在另一實施例中，將化合物 g 與化合物 b 之反應混合物加熱至 35°C-40°C，且使其靜置以分離成有機相及水相。

【0256】 在另一實施例中，將反應混合物加熱至 35°C-45°C，且使其靜置以分離成有機相及水相。

【0257】 在一個實施例中，該製程進一步包含棄去水相，將有機相加熱至 45°C-

50°C，且接著在 45°C-50°C 下過濾有機相。

【0258】 在一個實施例中，該製程進一步包含棄去水相，將有機相加熱至 55°C-60°C，且接著在 55°C-60°C 下過濾有機相。

【0259】 在一個實施例中，該製程進一步包含棄去水相，且將有機相加熱至 55°C-60°C。

【0260】 在一個實施例中，該製程進一步包含棄去水相，將有機相加熱至 35°C-45°C。

【0261】 在另一實施例中，該製程進一步包含使有機相冷卻至 20°C-25°C 且向有機相中添加水以產生第二混合物，其中所添加水之體積為有機相體積之大約 1.5 至大約 2.5 倍。

【0262】 在另一實施例中，該製程進一步包含向有機相中添加水以產生第二混合物，同時將溫度維持在 50°C-55°C。

【0263】 在另一實施例中，該製程進一步包含向有機相中添加水以產生第二混合物，同時將溫度維持在 55°C-60°C。

【0264】 在另一實施例中，該製程進一步包含向有機相中添加水以產生第二混合物，同時將溫度維持在 35°C-45°C。

【0265】 在一個實施例中，經至少一小時之時期將水添加至有機相中。在另一實施例中，經大約 4 至 4.5 小時之時期將水添加至有機相中。

【0266】 在一個實施例中，將第二混合物攪拌至少 12 小時，且化合物 1 為固體，藉由過濾或諸如此類收集該固體。在另一實施例中，將第二混合物攪拌至少 2 小時，且藉由過濾或諸如此類收集產物。在一個實施例中，將第二混合物在 35°C-45°C 之溫度下攪拌至少 2 小時，且藉由過濾或諸如此類收集粗產物。

【0267】 在一個實施例中，藉由精製過濾及重結晶來純化粗產物。

【0268】 在一些實施例中，藉由以下步驟來純化化合物 1：

經不少於 1 小時添加水；

將反應混合物在約 15°C-25°C 下攪拌不少於 2 小時，以產生固體；

過濾該等固體；

用水及四氫呋喃洗滌該等固體；及

乾燥該等固體。

【0269】 在一些實施例中，藉由以下步驟來純化化合物 1：

在約 55°C-60°C 下向相分離後之反應混合物之有機相中添加水，以產生第二混合物；

用化合物 1 對該第二混合物加晶種；

經至少一小時向加晶種之第二混合物中添加水，以產生漿液；

使該漿液冷卻至約 20°C-25°C，且使該漿液老化；

過濾該漿液，以產生固體；

用 THF 及水洗滌該等固體，以產生化合物 1。

【0270】 在一些實施例中，步驟(c)包含使化合物 1 與於乙醇及水中之富馬酸反應，以產生化合物 1 半富馬酸鹽。

【0271】 在一個實施例中，步驟(c)係在溶劑存在下實施。在另一實施例中，溶劑選自水、醇類溶劑、THF、DMF、MEK、乙腈、1,4-二噁烷及 MTBE 或其任何組合。在另一實施例中，溶劑為水於醇類溶劑中之混合物。

【0272】 在一個實施例中，醇類溶劑選自甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、第三丁醇、戊醇、己醇、庚醇及辛醇。

【0273】 在另一實施例中，溶劑為 20% 水於乙醇中之溶液。

【0274】 在另一實施例中，溶劑為 5% 水於乙醇中之溶液。

【0275】 在一個實施例中，反應中所用的 20% 水於乙醇中之溶液之體積為化合物 1 重量之約 2-3 倍。在另一實施例中，反應中所用的 20% 水於乙醇中之溶液之

體積(mL)為化合物 1 重量(公克)之約 3 倍。

【0276】 在一個實施例中，相對於化合物 1，所用富馬酸之量為約 0.5-1.0 化學計算當量。在另一實施例中，相對於化合物 1，所用富馬酸之量為約 0.75-1.0 化學計算當量。在另一實施例中，相對於化合物 1，所用富馬酸之量為約 0.8-0.82 化學計算當量。

【0277】 在一個實施例中，藉由在 45°C-50°C 下向化合物 1 中添加富馬酸溶解於 20% 水於乙醇中之溶液中之混合物使化合物 1 與富馬酸反應，以產生反應混合物。

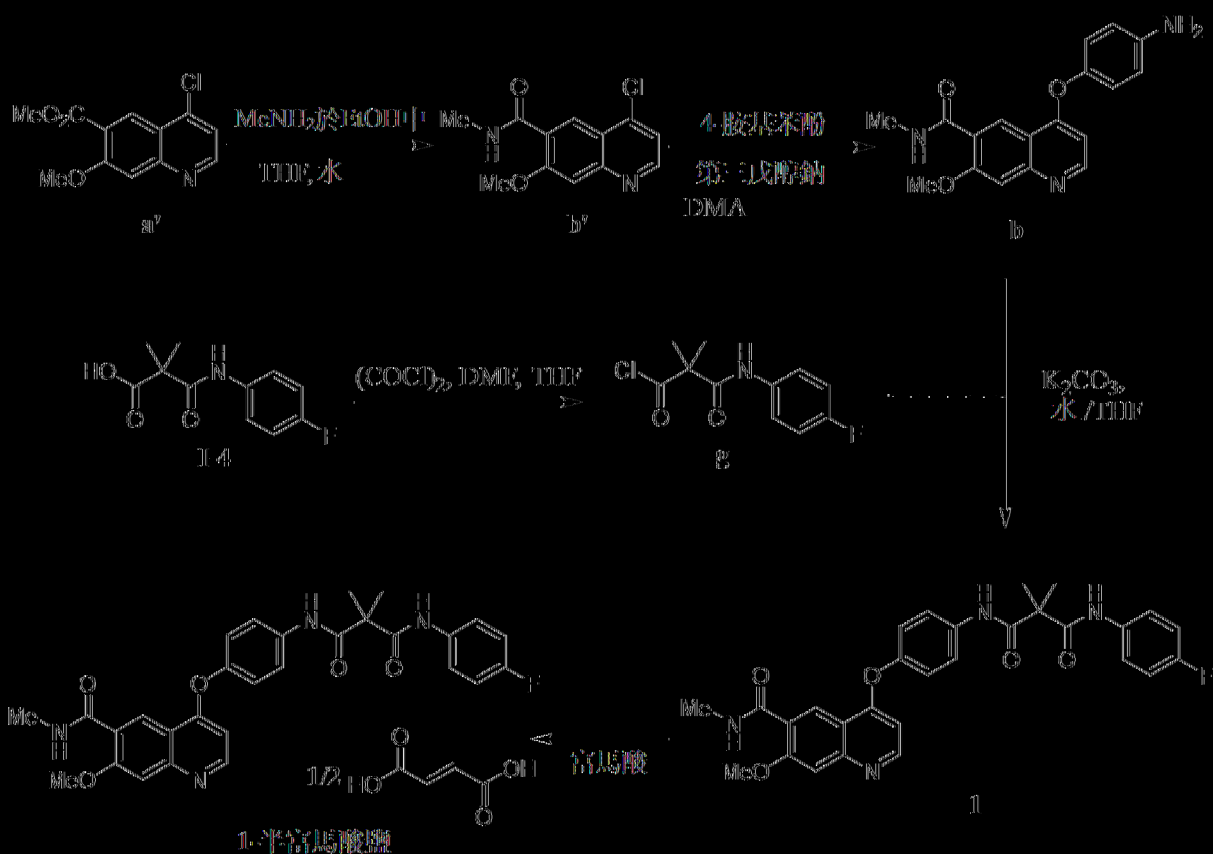
【0278】 在一個實施例中，用於溶解富馬酸之 20% 水於乙醇中之溶液的體積 (mL) 為化合物 1 重量(公克)之約 2-3 倍。在另一實施例中，用於溶解富馬酸之 20% 水於乙醇中之溶液的體積為化合物 1 重量之約 2.2-2.8 倍。在另一實施例中，用於溶解富馬酸之 20% 水於乙醇中之溶液的體積為化合物 1 重量之約 2.4-2.6 倍。

【0279】 在一個實施例中，步驟(c)進一步包含將反應混合物加熱至回流溫度並攪拌。在另一實施例中，將回流反應混合物攪拌 4-6 小時。

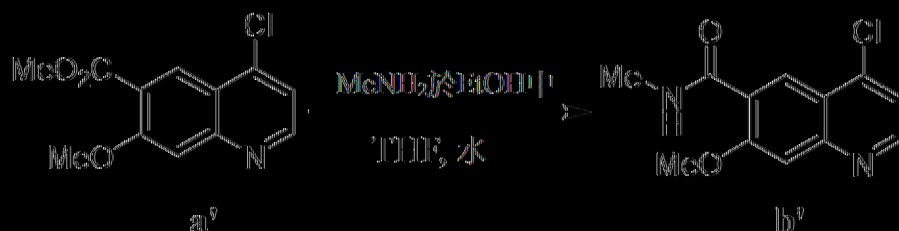
【0280】 在一個實施例中，步驟(c)進一步包含冷卻反應混合物且將固體產物與溶劑分離。

實例

化合物 1 半富馬酸鹽製備實例 1

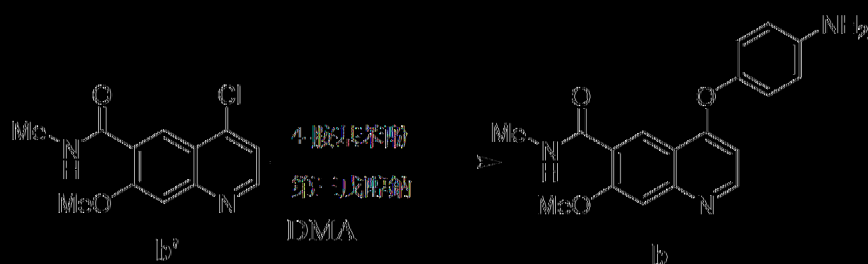


4-氯-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲醯胺之合成



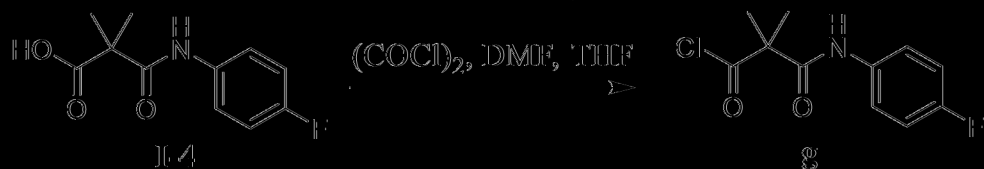
(0281) 向 4-氯-7-甲氧基喹啉-6-甲醯胺 (a') (2.0 g, 8 mmol) 於 EtOH (20 mL) 中之懸浮液中添加於 EtOH 中之甲胺 (33% w/w, 8 M, 20 mL, 160 mmol) 及 H₂O (10 mL)。在室溫下攪拌所得混合物。混合物在約 10 min 內變成澄清溶液，且在反應期間保持為澄清溶液。繼續攪拌，直至如藉由 LCMS 及 HPLC 所證明起始材料完全耗盡為止。其耗時約 3 小時。接著將混合物濃縮，且將殘餘物於 20 mL 水中製漿，並使用過濾漏斗過濾。使用一些 EtOAc 將材料自燒瓶轉移至過濾漏斗。使產物乾燥，得到呈白色固體之 4-氯-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲醯胺 (產量 1.8 g, 90%，HPLC 純度 > 97%)。

4-((4-胺基苯基)胺)甲醯基)環內酰胺-1-羧基之合成



[0282] 向配備有溫度計、氮氣入口及磁力攪拌器之 5 L 3 頸圓底燒瓶中加入 4-氯-7-(4-胺基苯基)-N-甲基奎啶-6-甲醯胺(**b'**; 300 g; 1 eq.)、4-胺基苯酚(195.9 g; 1.5 eq.)及 DMA (1500 mL)。在室溫下攪拌所得溶液，且在攪拌下經 5 分鐘時期添加溶解於無水 EtOEt (313 mL)中之第三戊醇鈉溶液(184.52 g; 1.4 eq.)。接著將反應混合物加熱至 75°C - 80°C ，且再攪拌 2.6 小時。接著使反應混合物冷卻至室溫並加入水(3 L)，且至少再攪拌 1 小時。將產物過濾並用 600 mL 1:1 DMA/水洗滌兩次，接著用 1200 mL 水洗滌一次。將產物轉移至結晶皿中且於真空烘箱中在 40°C - 45°C 下乾燥最少 18 小時，以產生有光澤之淺褐色固體(370.377 g; 96%-97%)。

1-((4-氟苯基)胺)甲醯基)環內酰胺-1-羧基之合成-方法 1



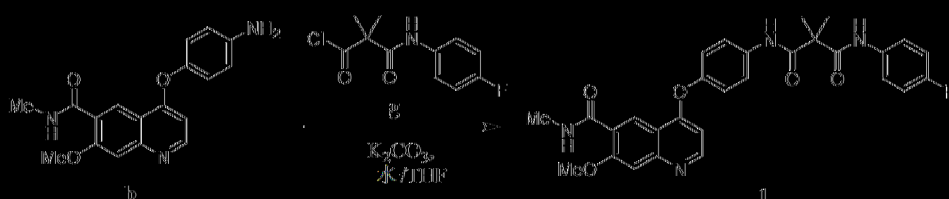
[0283] 向配備有溫度計、氮氣入口及磁力攪拌器之 250 mL 3 頸圓底燒瓶中加入 1-((4-氟苯基)胺)甲醯基)環內酰胺-1-甲酸(**f**; 19.11 g; 1.3 eq.)、75 mL 無水 EtOEt 及 0.25 mL DMF (觸媒)。攪拌混合物直至所有固體均溶解為止，冷卻至 5°C - 10°C ，且接著加入草醯氯(7.13 mL; 1.28 eq.)。使所得混合物在 10°C - 15°C 下老化 2-3 小時，且藉由 HPLC (過程中控制)確認反應完成。在反應完成後，所得產物混合物不經進一步純化即用於下一步驟中。

1-((4-氟苯基)胺)甲醯基)環內酰胺-1-羧基之合成-方法 2

[0284] 向配備有溫度計、氮氣入口及磁力攪拌器之 250 mL 3 頸圓底燒瓶

中加入 1-(4-氟苯基)胺甲酰基)環丙烷-1-甲酸(0.4, 19.11 g; 1.3 eq.)、75 mL 無水 CHCl_3 及 0.25 mL DMAP (催化)。攪拌混合物直至所有固體均溶解為止，冷卻至 5°C-15°C，且接著加入草酸氫(7.13 mL; 1.28 eq.)。使所得混合物升溫至室溫，且接著攪拌 2.4 小時。所得產物混合物不經進一步純化即用於下一步驟中。

N-(4-氟苯基)-N-(4-(7-甲氧基-6-(甲基胺甲酰基)喹啉-4-基)氧基)苯基)環丙烷-1,1-二甲酰胺(1)之合成方法 1

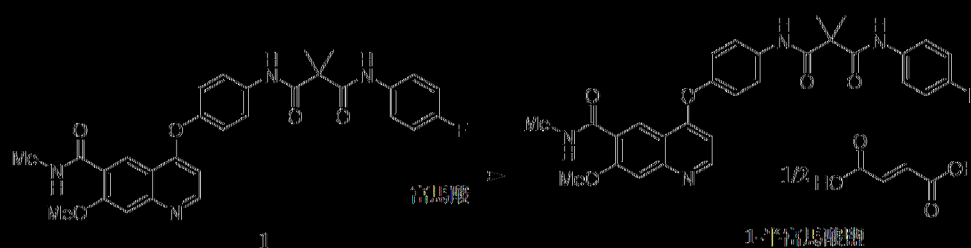


[0285] 向配備有溫度計、氮氣入口及磁力攪拌器之 500 mL 3 頸圓底燒瓶中，加入 4-(4-胺基苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺(b, 21.3 g; 1.0 eq.)、210 mL 無水 CHCl_3 以及由碳酸鉀(27.32 g; 3 eq)及 100 mL 水構成之溶液。隨後再用 6.4 mL 水沖洗所添加之 K_2CO_3 水溶液。在劇烈攪動下，經不少於 30 分鐘之時期將來自先前實例的含有化合物 g 之反應混合物轉移至本反應混合物中，同時將內部溫度維持在 20°C 與 25°C 之間。用 32 mL 無水 CHCl_3 沖洗轉移裝置。將反應混合物在環境溫度下攪動 0.5-1 小時。使所得混合物升溫至 35°C-40°C，且使各相分離。棄去下部水層並使頂部有機相升溫至 55°C-60°C，且接著精製過濾並用 21 mL CHCl_3 沖洗。將經過濾之有機相轉移至配備有溫度計、氮氣入口及機械攪拌之 1 L 3 頸圓底燒瓶中，且在 55°C-60°C 下加入水。用化合物 1 對所得溶液加晶種，且經 4-4.5 小時向所產生之晶種床添加作為反溶劑之水，同時維持溫度為 50°C-55°C。使所得漿液冷卻至 20°C-25°C 且老化不少於 2 小時。接著將產物過濾，用水/ CHCl_3 洗滌並乾燥。

N-(4-氟苯基)-N-(4-(7-甲氧基-6-(甲基胺甲酰基)喹啉-4-基)氧基)苯基)環丙烷-1,1-二甲酰胺(1)之合成方法 2

(0286) 向配備有溫度計、氮氣入口及磁力攪拌器之 500 mL 3 頸圓底燒瓶中加入 4-(4-氨基苯基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲醯胺(1b, 21.3 g; 1.0 eq.)、210 mL 無水 DCE 以及由碳酸鉀(27.32 g; 3 eq.)及 100 mL 水構成之溶液。隨後用 6.4 mL 水沖洗所添加之 K_2CO_3 水溶液。在劇烈攪動下，經 0.5-1 小時之時期將來自先前實例的含有化合物 8 之反應混合物轉移至本反應混合物中，同時將內部溫度維持在 27°C 以下。用 32 mL 無水 DCE 沖洗轉移裝置。將反應混合物在環境溫度下攪動 0.5-1 小時。使所得混合物升溫至 35°C-40°C，且使各相分離。棄去下部水層並使頂部有機相升溫至 45°C-50°C，且接著經由濾紙過濾並用 21 mL DCE 沖洗。將經過濾之有機相轉移至配備有溫度計、氮氣入口及機械攪拌之 1 L 3 頸圓底燒瓶中，且經最少 1 小時加入 694 mL 過濾水。將所得混合物在 20°C-25°C 下攪拌最少 12 小時，且接著將產物過濾並用 42 mL 2:1 水:DCE 混合物沖洗兩次。接著使產物於濾紙上在室溫下或於真空烘箱中在 40°C-45°C 下乾燥，以產生白色至米色固體(31.36 g; 90%)。

N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-甲氧基-6-(甲基胺甲醯基)喹啉-4-基)氧基)苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺·1/2 富馬酸(1·半富馬酸鹽)之合成方法 1



(0287) 向配備有溫度計、氮氣入口及磁力攪拌器之 2000 mL 3 頸圓底燒瓶中加入富馬酸(80 g; 0.82 eq.)及 1.2 L 20%水於乙醇中之溶液。將混合物加熱至 45°C-50°C，且攪拌直至所有固體均溶解為止。向配備有溫度計、氮氣入口及機械攪拌器之單獨的 3 L 3 頸圓底燒瓶中加入 N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-甲氧基-6-(甲基胺甲醯基)喹啉-4-基)氧基)苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(1, 500 g; 1.0 eq.)。使富馬

酸溶液在 40°C-45°C 下經由濾紙澄清，且在 40°C-45°C 下轉移至含有化合物 1 之燒瓶中。隨後用 300 mL 20% 水於乙醇中之溶液在 45°C-50°C 下沖洗 2000 mL 圓底燒瓶。將所得混合物加熱至回流(75°C-80°C)並攪拌 4-6 小時。接著使反應混合物冷卻至室溫，且將產物過濾並用 300 mL 20% 水於乙醇中之溶液將濾餅洗滌兩次。接著使產物於濾紙上在室溫下或於真空烘箱中在 40°C-45°C 下乾燥，以產生白色至米色固體(472-474 g; 97%)。

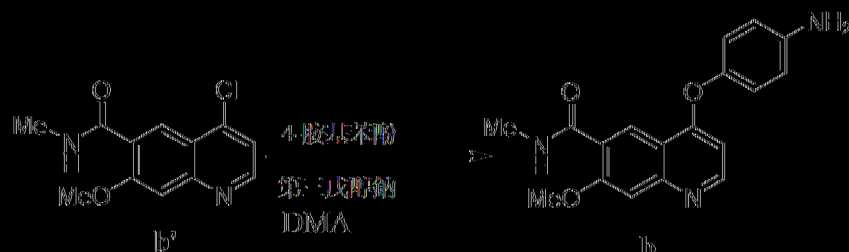
N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-甲氧基-6-(甲基胺甲醯基)喹啉-4-基)氧基)苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺·1/2 富馬酸(1·半富馬酸鹽)之合成-方法 2

【0288】 將富馬酸(2.68 g, 1 eq.)及 1:1 EtOH/丙酮(48 mL)添加至兩件式 EasyMax® (EM) (Mettler, Toledo, OH, USA)反應容器中，且加熱至 50°C 之反應溫度以溶解所有材料。在毗鄰 EM 罐中，將含有化合物 1 (12.0 g, 1 eq.)之 1 件式 EM 容器設定為夾套溫度為 50°C。將富馬酸溶液轉移至含有化合物 1 之容器中。加入晶種(2%晶種，0.244 g)，且將容器加熱至回流(約 65°C)。1 小時後，過濾 0.5 mL 漿液，用 EtOH (6 × 1.5 mL)洗滌且藉由 HPLC 進行分析以測定富馬酸含量(結果應為約 10%)。接著使漿液經 1 小時冷卻至 25°C 且再攪拌 1 小時。接著將固體過濾，用 1:1 EtOH/丙酮(2 × 3 V)洗滌，且經週末在真空下在 25°C 下乾燥。¹H NMR 700 MHz (DMSO-d₆) δ 1.473 (s, 4H), δ 4.009 (s, 3H), δ 2.839 (d, 3H), δ 2.840 (d, 3H), δ 6.450 (d, 1H), δ 6.632 (s, 2H), δ 6.635 (s, 2H), δ 7.137 (m, 2H), δ 7.244 (d, 2H), δ 7.494 (s, 1H), δ 7.642 (m, 2H), δ 7.776 (d, 2H), δ 8.361 (q, 1H), δ 8.618 (s, 1H), 8.615 (s, 1H), δ 8.638 (d, 1H), δ 10.070 (s, 1H), δ 10.216 (s, 1H), δ 13.164 (s, 1H)。¹⁹F NMR 700 MHz (DMSO-d₆; 參考三氟甲苯，-63.72 ppm) δ -121.460。¹³C NMR 700 MHz (DMSO-d₆) δ 15.46, δ 26.47, δ 31.60, δ 56.15, δ 102.91, δ 107.83, δ 114.55, δ 115.05 (d), δ 121.15, δ 122.23, δ 122.43 (d), δ 124.35, δ 125.24, δ 134.03, δ 135.22 (d), δ 136.73, δ 149.08, δ 151.46, δ 153.18, δ 157.94, δ 158.30 (d), δ 161.76, δ 164.89, δ

168.16 及 δ 168.16。 ^{15}N NMR (700 MHz, (DMSO- d_6) δ 106.25 (^{15}N), δ 127.79 (^{15}N), δ 128.86 (^{15}N), δ 166.04, δ 289.56 (^{15}N)。

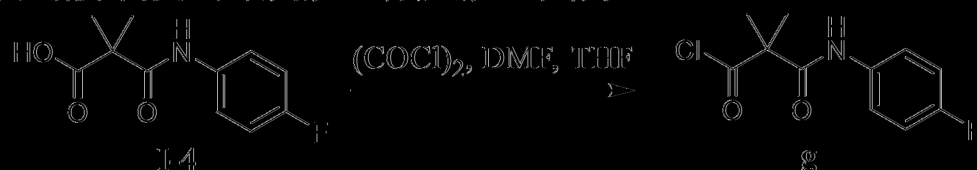
化合物 1: 半官馬酸鹽製備實例 2

4-(4-胺基苯基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲醯胺之合成

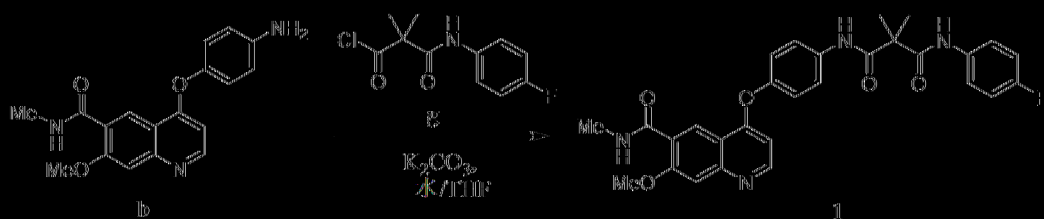


[0289] 向反應器中加入 DMA (7.05 kg)、4-胺基苯酚(0.98 kg)及 4-氯-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲醯胺(b'; 1.5 kg)。在室溫攪動下，向批料中加入 35% wt 之第三戊醇鈉(2.635 kg)。將反應混合物加熱至 75°C-80°C 持續 1 小時且冷卻至 40°C-45°C。在 40°C-45°C 下，向反應混合物中加入水(15 kg)。將批料調整至 20°C-25°C，且攪動 1 h。將產物化合物 b 過濾，且用 DMA:水(2.8:3 kg)之混合物、之後水(6 kg)洗滌。將產物在過濾器上乾燥 66 h (關閉點)。該程序提供 1.785 kg 化合物 b (92% 產率)。

1-((4-氯苯基)胺甲醯基)環丙烷-1-羧基氯之合成



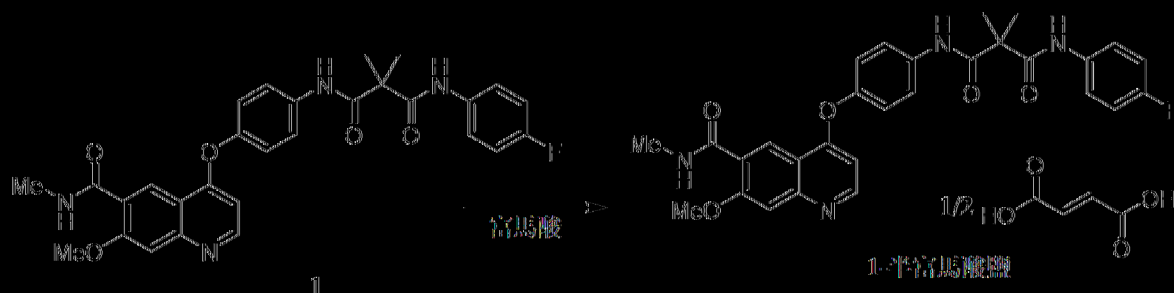
[0290] 向第一反應器中加入羧酸 1-4 (1.6 kg)、DMF (0.02 kg) 及 TECP (4.6 kg)。使酸溶解，且使溶液冷卻至 5°C-10°C。經 1.5 小時向溶液中加入草醯氯(0.898 kg)，同時保持溫度 < 20°C。接著使混合物升溫至 20°C-25°C，且繼續攪動 3 小時。N-(4-氯苯基)-N-(4-(7-甲氧基-6-(甲基胺甲醯基)喹啉-4-基)氧基)苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(1)之合成



[0291] (i) 向第二反應器中加入化合物 b (1.759 kg) 及 THF (15.9 kg)。向混合物中加入 K_2CO_3 (2.29 kg) 於水 (8.4 L) 中之溶液，隨後用水 (0.5 kg) 沖洗。經 40 min 將第一反應器之內容物轉移至第二反應器中，同時將第二反應器中之溫度保持在 20°C-25°C，且隨後用 THF (2.4 kg) 沖洗第一反應器。將混合物在 20°C-25°C 下攪動 1 小時。使第二反應器中之混合物升溫至 35°C-40°C，分離各相，且棄去下部水相。

[0292] (ii) 使有機相升溫至 55°C-60°C，以溶解混合物中之固體。批料澄清，將其轉移至第一反應器中，且隨後用 THF (1.6 kg) 沖洗。經 1 小時向第一反應器中加入水 (58 kg)。接著將批料在 20°C-25°C 下攪動 14 小時。過濾產物並用 THF:水 (2:4.7 kg) 之混合物洗滌，且在過濾器上乾燥總計 70 小時左右。該程序提供 3.243 kg 化合物 1，產率為 91.5%。

N-(4-氟苯基)-N-(4-(2-(4-甲氧基-6-(甲基胺甲酰基)喹啉-4-基)氧基)苯基)環丙烷-1,1-二甲酰胺·1/2 富馬酸 (1-半富馬酸鹽) 之合成



[0293] 向第三反應器中加入富馬酸 (0.58 kg)、EtOH (4.9 kg) 及水 (1.5 kg)。將批料加熱至 45°C-50°C 以溶解固體。向第四反應器中加入游離鹼化合物 1 (3.23 kg)，且將夾套溫度調整至約 50°C。將第三反應器中之內容物加入至第四反應器中，且隨後用水:EtOH (0.4:1.2 kg) 之混合物沖洗。將所得混合物加熱至 75°C-80°C

且攪動 4 h。使反應冷卻至 45°C-50°C，且取樣以進行分析。使混合物進一步冷卻至 20°C-25°C且攪動 1 小時。過濾產物且用水:EtOH (0.8:2.4 kg)洗滌。使產物在過濾器上乾燥 48 小時。該程序提供 2.649 kg 化合物 1 半富馬酸鹽(74%產率)。

化合物 1 半富馬酸鹽製備實例 3

4-(4-胺基苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲醯胺之合成

【0294】 如製備實例 2 中所闡述進行該程序。

N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-甲氧基-6-(甲基胺甲醯基)喹啉-4-基)氧基)苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(1)之合成

【0295】 該程序與製備實例 2 類似，唯將化合物 g 之合成中之反應溫度控制在約 10°C-15°C而非 20°C-25°C。在升溫至 35°C-40°C之前，將化合物 1 之合成步驟(i)中之反應溫度控制在約 10°C-15°C。該程序提供 2.571 kg 游離鹼化合物 1 (當校正殘餘 THF 之存在時，產率為 94%)。

N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-甲氧基-6-(甲基胺甲醯基)喹啉-4-基)氧基)苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺·1/2 富馬酸(1·半富馬酸鹽)之合成

【0296】 使用 2.571 kg 游離鹼化合物 1，如製備實例 2 中所闡述進行該程序。該程序提供 2.304 kg 化合物 1 半富馬酸鹽(88%產率)。

化合物 1 半富馬酸鹽製備實例 4

4-(4-胺基苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲醯胺之合成

【0297】 如製備實例 2 中所闡述進行該程序。

N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-甲氧基-6-(甲基胺甲醯基)喹啉-4-基)氧基)苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(1)之合成

【0298】 使用 1.5 kg 化合物 b，該程序之步驟(i)與製備實例 2 之步驟(i)類似，唯將化合物 g 之合成中之反應溫度控制在約 10°C-15°C而非 20°C-25°C。在升溫至 35°C-40°C之前，將化合物 1 之合成步驟(i)中之反應溫度控制在約 10°C-15°C。

【0299】 在步驟(ii)中，使有機相升溫至 55°C-60°C，且經 0.5 h 加入水(9.7 kg)。用含固體化合物 1 (10 g)之水(0.1 kg)對混合物加晶種且攪動 1 h 20 min。經 4 小時引入額外水(26.7 kg)。經 3 小時使批料冷卻至 20°C-25°C且攪動 2.5 小時。過濾所得產物，用 THF (2.9 kg)與水(2.6 kg)之混合物洗滌且在過濾器上乾燥 80 小時。該程序提供 2.054 kg 游離鹼化合物 1 (84%產率)。

N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-甲氧基-6-(甲基胺甲醯基)喹啉-4-基)氧基)苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺·1/2 富馬酸(1·半富馬酸鹽)之合成

【0300】 使用 1.1794 kg 游離鹼化合物 1，如製備實例 2 中所闡述進行該程序。使用含 5%水之乙醇用於鹽形成。該程序提供 1.806 kg 化合物 1 半富馬酸鹽 (92.4%產率)。

分析實例：

【0301】 經由分析程序分析本文所揭示之包括化合物 1 及雜質、污染物或降解物之化合物，該等分析程序包括(但不限於)以下方法。

【0302】 藉由高效液相層析(UPLC)之分析及純度

【0303】 化合物 1 半富馬酸鹽 FTIR 樣品係藉由將大約 6-7 mg 樣品與大約 200 mg 溴化鉀混合且置於樣品池架中來製備。記錄 650 至 3800 cm^{-1} 範圍內之光譜。若樣品之 FTIR 光譜符合參考標準品之光譜，則化合物 1 半富馬酸鹽之屬性 (identity)得以確認。

【0304】 使用梯度反相 UPLC 方法，利用 15%乙腈/85%乙酸銨緩衝液 pH 8.0 作為移動相 A 及 80%乙腈/20%乙酸銨緩衝液 pH 8.0 作為移動相 B 測定化合物 1 半富馬酸鹽之分析及雜質水準之測定(按重量百分比或面積百分比)。在 245 nm 下進行 UV 偵測。利用單點外部參考標準品測定重量百分比分析(以 %w/w 游離鹼及鹽計)。藉由總面積正規化測定面積百分比純度。

藉由 LC-MS 之雜質

【0305】藉由與 QDa 質譜(MS)偵測耦合之梯度反相 HPLC 方法測定雜質或污染物。相對於外部參考標準品計算雜質水準。

藉由 HPLC 之 4-胺基苯酚

【0306】使用離子交換/反相混合模式 HPLC 方法且在 192 nm 下 UV 偵測來測定化合物 1 半富馬酸鹽中 4-胺基苯酚之量。移動相 A 為 30%乙腈/70%水(含有 0.3%磷酸)，且移動相 B 為於 100%乙腈中之 2%磷酸。相對於三個水準(5 ppm、10 ppm、15 ppm)之外部標準品濃度之平均反應因子計算 4-胺基苯酚之水準。

【0307】下表 2 提供化合物 1 半富馬酸鹽之批次分析。表 2 顯示，藉由將化合物 g 之合成中之反應溫度自 20°C-25°C 降低至約 10°C-15°C，化合物 1 半富馬酸鹽中 4-胺基苯酚及 4-氟苯胺之水準顯著降低。藉由在化合物 1 之合成步驟(ii)中用化合物 1 加晶種且緩慢添加水，終產物中 4-氟苯胺之水準進一步降低，產生含有最少量雜質之化合物 1 半富馬酸鹽。

表 2. 化合物 1 半富馬酸鹽之批次分析

雜質(ppm)	批次 1 ¹	批次 2 ²	批次 3 ³	批次 4 ³	批次 5 ³	批次 6 ³	批次 7 ³	批次 8 ³	批次 9 ³	批次 10 ³
4-胺基苯酚	<3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4-氟苯胺	5	3	<1	<1	2	<1	<1	<2	<2	<2
化合物 a	NP	NP	<3	3	<3	<3	<3	<3	<3	<3
化合物 b	NP	NP	68	39	36	31	16	36	31	16

【0308】¹使用製備實例 2 中所闡述之製程進行批次 1，該製程在化合物 g 之合成中涉及 20°C-25°C 之反應溫度。

【0309】²使用製備實例 3 中所闡述之製程進行批次 2，該製程在化合物 g 之合成中涉及 10°C-15°C 之反應溫度。

【0310】³使用實例 1 或實例 4 中所闡述或與其類似之製程進行批次 3 至 10，該製程在化合物 g 之合成中涉及 10°C-15°C 之反應溫度且在化合物 1 之合成中涉

及加晶種步驟。

【0311】 ND：未偵測到。

【0312】 NP：未實施。

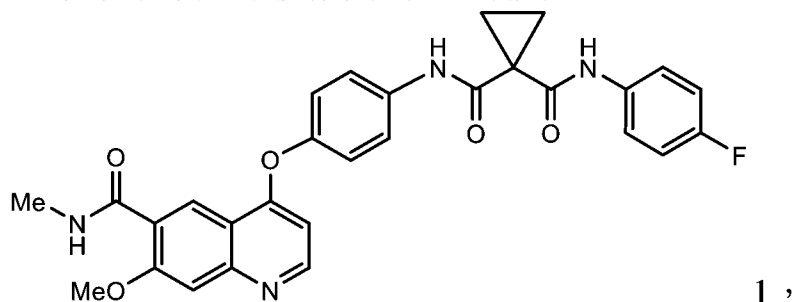
其他實施例

【0313】 出於清晰及理解之目的，已藉助說明及實例相當詳細地闡述前述揭示內容。已參考各種具體及較佳之實施例及技術闡述本發明。然而，應理解，可在保持本發明之精神及範圍的同時作出許多變化及修改。熟習此項技術者將明瞭，可在隨附申請專利範圍之範圍內實踐改變及修改。因此，應理解，上述說明意欲具有說明性而不具有限制性。

【0314】 因此，本發明之範圍不應參考上述說明來確定，而是應參考以下隨附申請專利範圍以及此等申請專利範圍所授權之全部等效內容範圍來確定。

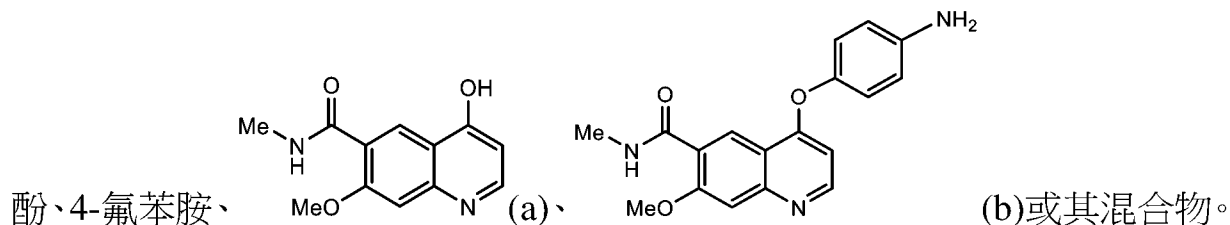
【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽，

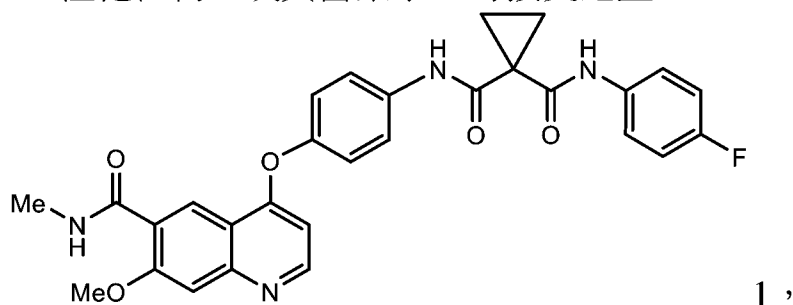


其包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物。

【請求項 2】 如請求項 1 之化合物，其中該等污染物或降解物包含 4-胺基苯

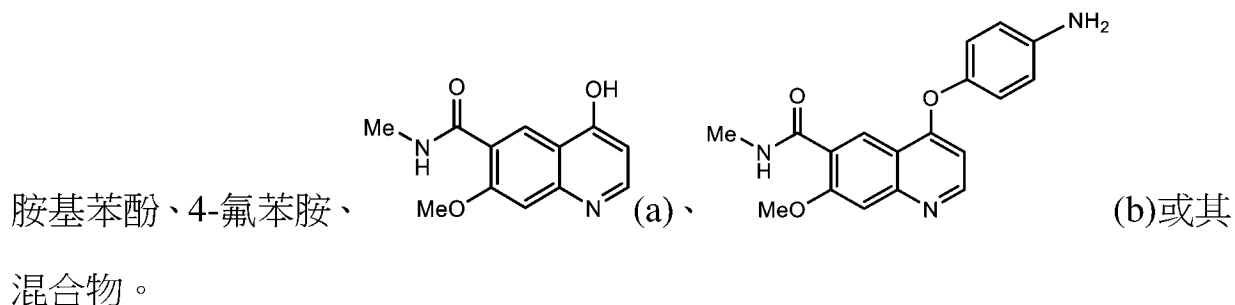


【請求項 3】 一種化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽，



其包含 100 ppm 或更少之遺傳毒性污染物或降解物。

【請求項 4】 如請求項 3 之化合物，其中該等遺傳毒性污染物或降解物包含 4-



【請求項 5】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中該等污染物或降解物為

100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm

或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、3 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。

【請求項 6】 如請求項 1、2 及 5 中任一項之化合物，其中該等污染物或降解物包含遺傳毒性污染物或降解物。

【請求項 7】 如請求項 6 之化合物，其中該等遺傳毒性污染物或降解物包含 4-胺基苯酚、4-氟苯胺或其混合物。

【請求項 8】 如請求項 1 至 7 中任一項之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為化合物 1 半富馬酸鹽。

【請求項 9】 如前述請求項中任一項之化合物，其中該等污染物或降解物包含 4-胺基苯酚。

【請求項 10】 如請求項 9 之化合物，其中化合物 1 或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 15 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、3 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之 4-胺基苯酚。

【請求項 11】 如前述請求項中任一項之化合物，其中該等污染物或降解物包含 4-氟苯胺。

【請求項 12】 如請求項 11 之化合物，其中化合物 1 或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 15 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、3 ppm 或更少、2 ppm 或更少或 1 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【請求項 13】 如請求項 12 之化合物，其中化合物 1 或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 5 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【請求項 14】 如請求項 12 之化合物，其中化合物 1 或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 3 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【請求項 15】 如請求項 12 之化合物，其中化合物 1 或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 2 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

【請求項 16】 如請求項 12 之化合物，其中化合物 1 或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 1 ppm 或更少之 4-氟苯胺。

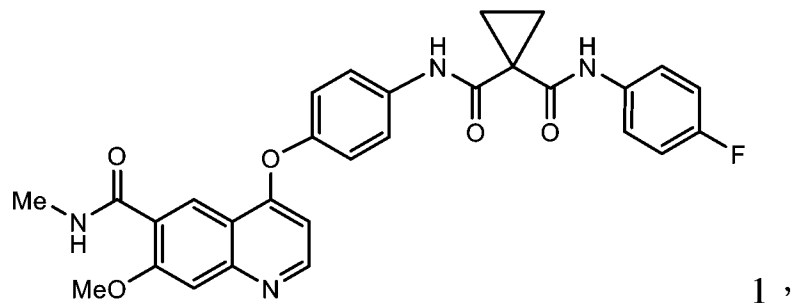
【請求項 17】 如前述請求項中任一項之化合物，其中該等污染物或降解物包含化合物 a。

【請求項 18】 如請求項 17 之化合物，其中化合物 1 或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 15 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 3 ppm 或更少之化合物 a。

【請求項 19】 如前述請求項中任一項之化合物，其中該等污染物或降解物包含化合物 b。

【請求項 20】 如請求項 19 之化合物，其中化合物 1 或化合物 1 半富馬酸鹽混合有 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、15 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少或 3 ppm 或更少之化合物 b。

【請求項 21】 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含化合物 1：



或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，其中該醫藥組合物包含 200 ppm 或更少之污染物或降解物。

【請求項 22】 如請求項 21 之醫藥組合物，其中該等污染物或降解物為 100 ppm 或更少、75 ppm 或更少、50 ppm 或更少、25 ppm 或更少、20 ppm 或更少、15 ppm 或更少、13 ppm 或更少、10 ppm 或更少、5 ppm 或更少、2.5 ppm 或更少或 1 ppm 或更少。

【請求項 23】 如請求項 21 或 22 之醫藥組合物，其中該等污染物或降解物包含

4-胺基苯酚、4-氟苯胺、
其混合物。

