



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027060

(51)⁸ C07D 487/04; C07D 233/24; C07D
295/088

(13) B

(21) 1-2017-01756

(22) 05/11/2015

(86) PCT/EP2015/075765 05/11/2015

(87) WO2016/071426 12/05/2016

(30) 14192202.1 07/11/2014 EP

(45) 25/01/2021 394

(43) 25/09/2017 354A

(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany

(72) PETERS, Jan-Georg (DE); STIEHL, Jürgen (DE); LOVIS, Kai (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ COPANLISIB VÀ MUỐI DIHYDROCLORUA CỦA
NÓ, HỢP CHẤT TRUNG GIAN ĐƯỢC SỬ DỤNG TRONG PHƯƠNG PHÁP
NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế copanlisib và copanlisib dihydroclorua và
các hợp chất trung gian được sử dụng trong phương pháp này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit (7) và 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua (8), và các hợp chất trung gian mới được sử dụng trong phương pháp này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit (7), (sau đây trong bản mô tả này được gọi là “copanlisib”), là tác nhân chuyên về ung thư với cơ chế tác dụng mới, ức chế phosphatidylinositol-3-kinaza loại I (PI3K). Loại kinaza này là đích thu hút do PI3K đóng vai trò trung tâm trong sự dẫn truyền các tín hiệu tế bào từ các thụ thể bề mặt để sống sót và tăng sinh. Copanlisib thể hiện phổ hoạt tính rộng đối với các khối u của nhiều loại mô, cả *in vitro* và *in vivo*.

Copanlisib có thể được tổng hợp theo phương pháp được nêu trong đơn sáng chế quốc tế PCT/EP2003/010377, được công bố dưới dạng WO 04/029055 A1 ngày 8 tháng 4 năm 2004, (toàn bộ nội dung của tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn), ở trang 26 và *tiếp theo*.

Copanlisib được công bố trong đơn sáng chế quốc tế PCT/US2007/024985, được công bố dưới dạng WO 2008/070150 A1 ngày 12 tháng 6 năm 2008, (toàn bộ nội dung của tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn), dưới dạng hợp chất ở ví dụ 13: 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit.

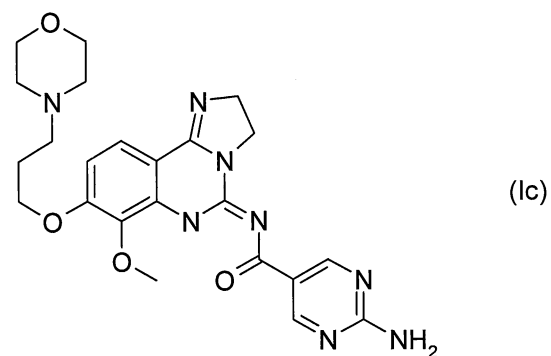
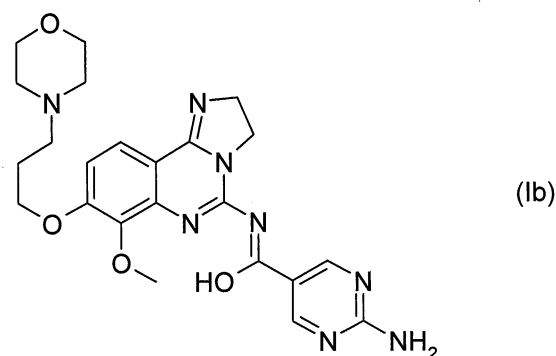
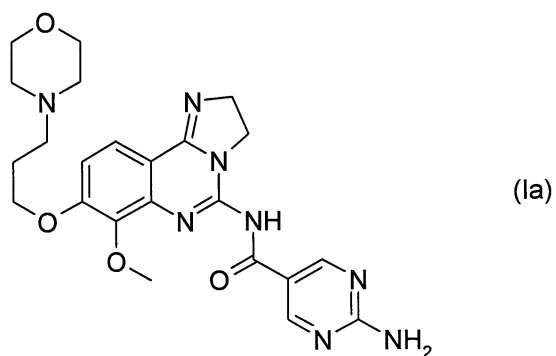
Copanlisib có thể được tổng hợp theo phương pháp được nêu trong WO 2008/070150, trang 9 và *tiếp theo*, và ở trang 42 và *tiếp theo*. Dữ liệu thử nghiệm sinh

học đối với hợp chất có công thức (I) đã nêu được nêu trong WO 2008/070150 ở các trang từ 101 đến 107.

2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimid-azo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua (8), (sau đây trong bản mô tả này được gọi là “copanlisib dihydroclorua”) được công bố trong đơn sáng chế quốc tế PCT/EP2012/055600, được công bố dưới dạng WO 2012/136553 ngày 11 tháng 10 năm 2012, (toàn bộ nội dung của tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn), ở dạng hợp chất nêu trong các ví dụ 1 và 2: 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua : hợp chất này có thể được tổng hợp theo phương pháp được nêu trong các ví dụ 1 và 2.

Copanlisib có thể tồn tại ở một hoặc nhiều hơn một dạng tautome: các tautome, đôi khi còn được đề cập đến như là tautome dịch chuyển proton, là hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất có liên quan bởi sự di chuyển của nguyên tử hydro được theo sau bởi sự di chuyển của một hoặc nhiều liên kết đơn và một hoặc nhiều liên kết đôi liên kề.

Copanlisib có thể tồn tại ở dạng tautome (Ia), dạng tautome (Ib), hoặc dạng tautome (Ic) chẳng hạn, hoặc có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp gồm bất kỳ trong số những dạng này, như được mô tả dưới đây. Dự tính rằng, tất cả những dạng tautome như vậy được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế.

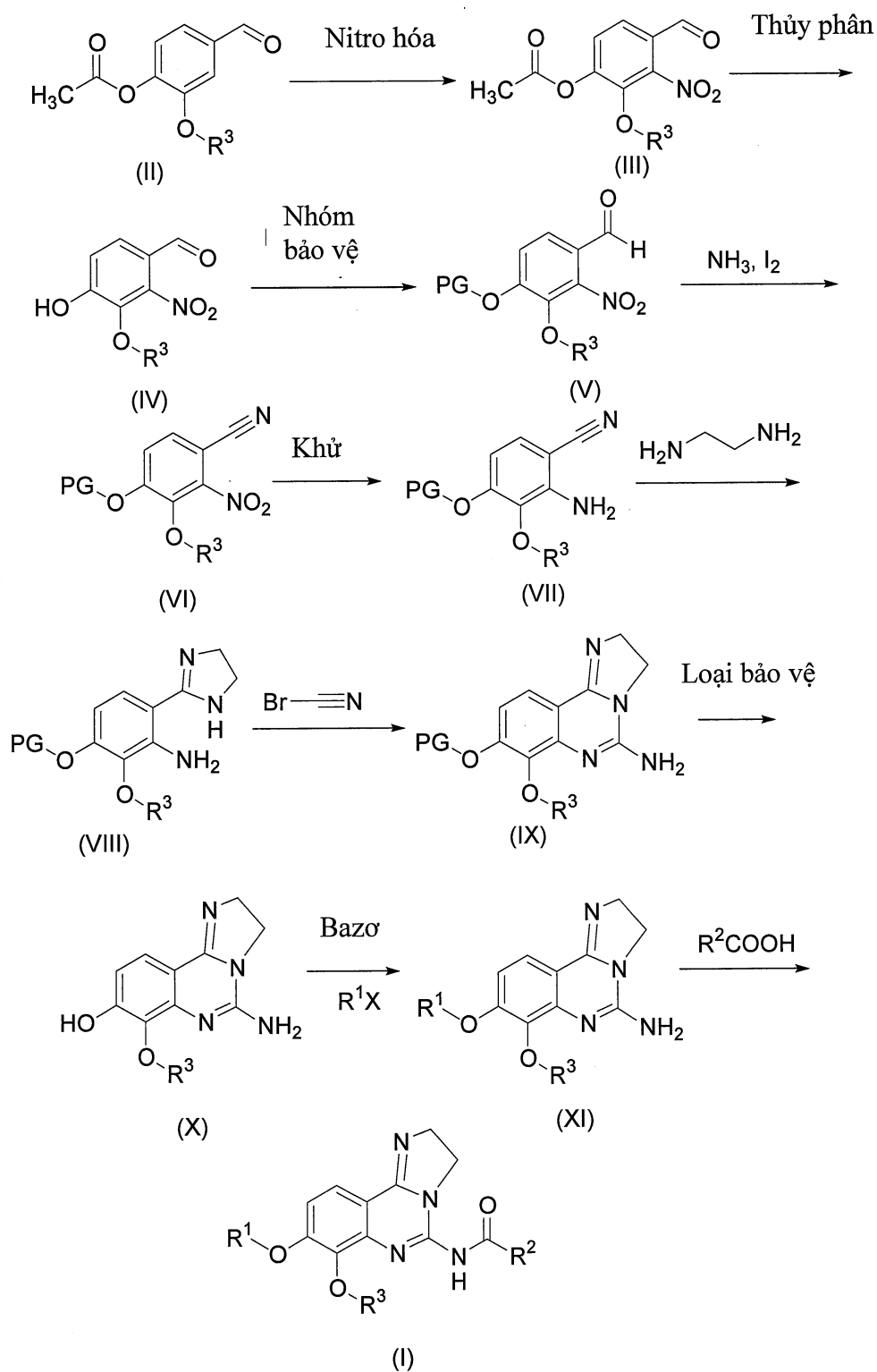


Copanlisib có thể tồn tại ở dạng solvat: solvat cho mục đích của sáng chế này là phức hợp gồm dung môi và copanlisib ở trạng thái rắn. Solvat được nêu làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phức hợp gồm copanlisib với etanol hoặc metanol.

Copanlisib có thể tồn tại ở dạng hydrat: Hydrat là dạng đặc biệt của solvat trong đó dung môi là nước.

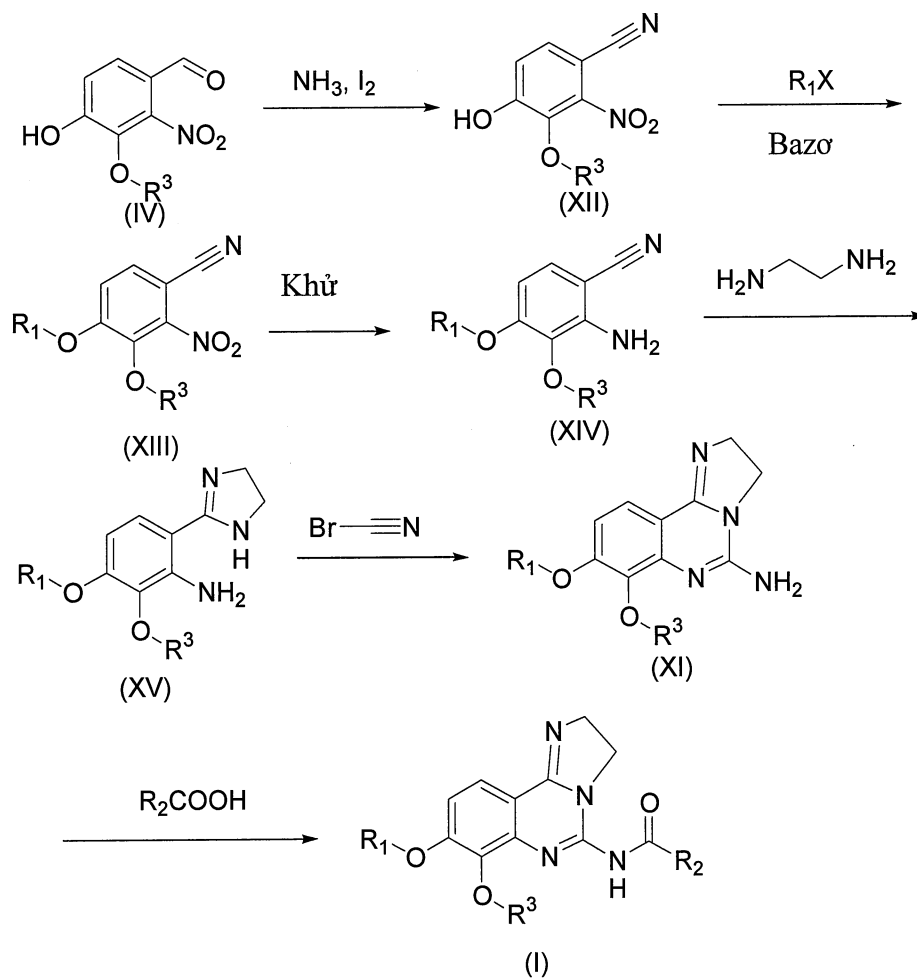
Như đã đề cập đến ở trên, trong WO 2008/070150, copanlisib được mô tả ở trang 9 và trang tiếp theo, và có thể được tổng hợp theo phương pháp được đưa ra trong đó ở trang 42 và trang tiếp theo, nghĩa là:

Sơ đồ phản ứng 1:



Trong Sơ đồ phản ứng 1, vanilin axetat có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian (III) nhờ các điều kiện nitro hóa như axit nitric khối tinh khiết hoặc axit nitric với sự có mặt của một axit mạnh khác như axit sulfuric. Thủy phân axetat trong hợp chất trung gian (III) có thể xảy ra với sự có mặt của bazơ như natri hydroxit, lithi hydroxit, hoặc kali hydroxit trong dung môi proton như metanol. Việc bảo vệ hợp chất trung gian (IV) để tạo ra hợp chất có công thức (V) có thể được thực hiện bằng các phương pháp tiêu chuẩn (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999). Việc chuyển hóa hợp chất có công thức (V) thành hợp chất có công thức (VI) có thể đạt được bằng cách sử dụng amoniac với sự có mặt của iot trong dung môi không proton như THF hoặc dioxan. Việc khử nhóm nitro trong công thức (VI) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng sắt trong axit axetic hoặc khí hydro với sự có mặt của chất xúc tác paladi, platin hoặc nikel thích hợp. Việc chuyển hóa hợp chất có công thức (VII) thành imidazolin có công thức (VIII) tốt nhất là được thực hiện bằng cách sử dụng etylendiamin với sự có mặt của chất xúc tác như lưu huỳnh nguyên tố có kèm theo gia nhiệt. Việc đóng vòng hợp chất có công thức (VIII) thành hợp chất có công thức (IX) được thực hiện bằng cách sử dụng xyanogen bromua với sự có mặt của amin bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, hoặc pyridin trong dung môi được halogen hóa như DCM hoặc dicloetan. Việc loại nhóm bảo vệ trong công thức (IX) sẽ phụ thuộc vào nhóm được lựa chọn và có thể được thực hiện bằng các phương pháp tiêu chuẩn (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999). Việc alkyl hóa phenol trong công thức (X) có thể đạt được bằng cách sử dụng bazơ như xesi cacbonat, natri hydrua, hoặc kali t-butoxit trong dung môi phân cực không proton như DMF hoặc DMSO với việc đưa vào mạch bên mang nhóm rồi chuyển thích hợp như halogenua, hoặc nhóm sulfonat. Cuối cùng, amit có công thức (I) có thể được tạo thành bằng cách sử dụng các este đã được hoạt hóa như clorua axit và các anhydrit hoặc theo cách khác được tạo thành bằng cách sử dụng axit carboxylic và chất liên hợp thích hợp như PYBOP, DCC, hoặc EDCI trong dung môi phân cực không proton.

Sơ đồ phản ứng 2:



Trong Sơ đồ phản ứng 2, hợp chất có công thức (IV), được điều chế như đã mô tả ở trên, có thể được chuyển hóa thành cấu trúc có công thức (XII) bằng cách sử dụng amoniac với sự có mặt của iot trong dung môi không proton như THF hoặc dioxan. Việc alkyl hóa phenol trong công thức (XII) có thể đạt được bằng cách sử dụng bazơ như xesi cacbonat, natri hydrua, hoặc kali t-butoxit trong dung môi phân cực không proton như DMF hoặc DMSO với việc đưa vào mạch bên mang nhóm rồi chuyển thích hợp như halogenua, hoặc nhóm sulfonat. Việc khử nhóm nitro trong công thức (XIII) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng sắt trong axit axetic hoặc khí hydro với sự có mặt của chất xúc tác paladi, platin hoặc nikel thích hợp. Việc chuyển hóa hợp chất có công thức (XIV) thành imidazolin có công thức (XV) tốt nhất là được thực hiện bằng cách sử dụng etylendiamin với sự có mặt của chất xúc tác như lưu

huỳnh nguyên tố có kèm theo gia nhiệt. Việc đóng vòng hợp chất có công thức (XV) thành hợp chất có công thức (XVI) được thực hiện bằng cách sử dụng xyanogen bromua với sự có mặt của amin bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, hoặc pyridin trong dung môi được halogen hóa như DCM hoặc dicloetan. Cuối cùng, amit có công thức (I) có thể được tạo thành bằng cách sử dụng các este đã được hoạt hóa như clorua axit và các anhydrit hoặc theo cách khác được tạo thành bằng cách sử dụng axit carboxylic và chất liên hợp thích hợp như PYBOP, DCC, hoặc EDCI trong dung môi phân cực không proton.

Hai con đường tổng hợp đã được biết rõ, Sơ đồ phản ứng 1 và 2 *nêu trên*, có nhiều bất lợi mà nó gây ra những vấn đề đặc biệt là ở quy mô lớn hơn:

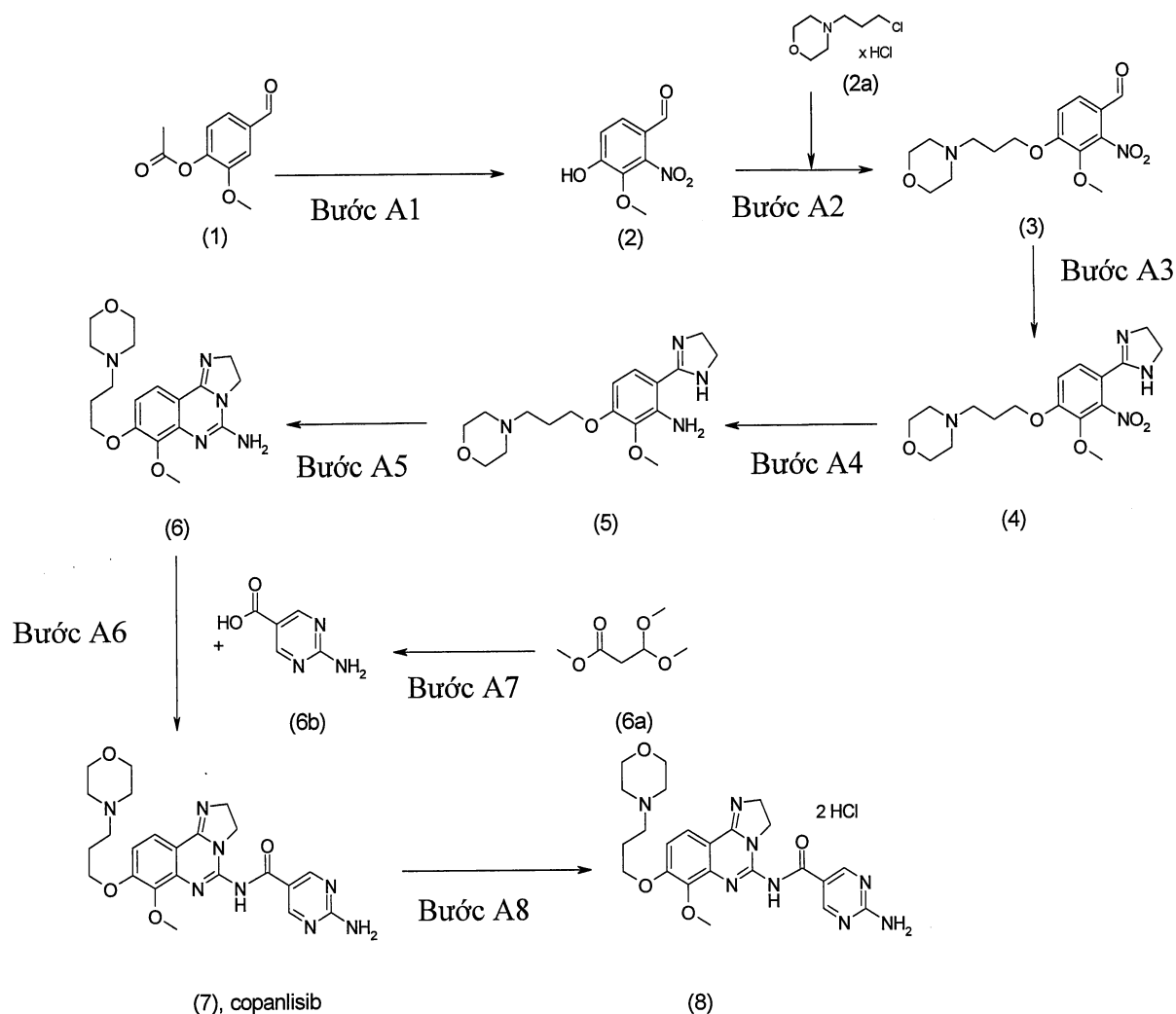
- Việc nitro hóa theo mẻ của một phân tử mà dễ bị oxy hóa là khó khăn ở quy mô lớn do có liên quan đến tính an toàn. Vì lý do này, tác giả sáng chế đã phát triển một quy trình liên tục nhờ công nghệ vi phản ứng, như được nêu làm ví dụ trong Ví dụ 1 (*xem phần sau*).
- Việc chuyển hóa nhóm aldehyt thành nitril với amoniac và iot là các chất phản ứng là nguy hiểm do amoniac và iot có thể tạo thành nitơ triiodua, chất nổ cực nhạy.
- Việc đóng vòng với etylendiamin thành vòng imidazolin cần có lưu huỳnh. Do lưu huỳnh rất khó làm sạch trong các hệ thống kỹ thuật với các thiết bị phản ứng và hệ thống đường ống cố định, phản ứng đóng vòng này là không thích hợp cho quy mô lớn.
- Việc khử nhóm nitro thành amin tương ứng ở quy mô lớn hơn bằng sắt và axit là khó khăn. Các phản ứng khử có xúc tác tiêu chuẩn thường kèm theo các phản ứng phụ, chẳng hạn mở vòng imidazolin, làm giảm đáng kể hiệu suất.

Vì vậy, mong muốn tạo ra một phương pháp tổng hợp mới, mà tránh được những bất lợi này và thích hợp đối với quy mô sản xuất/ quy mô công nghiệp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đã bất ngờ phát hiện ra, và điều này tạo nên cơ sở của sáng chế này, rằng hợp chất có kiểu cấu trúc sau đây, cụ thể là copanlisib, có thể được tổng hợp theo sơ đồ sau, xem Sơ đồ phản ứng 3 dưới đây:

Sơ đồ phản ứng 3:



Trước tiên, phương pháp tổng hợp theo sáng chế, như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 3 dưới đây, không cần đến việc bảo vệ hóa học bất kỳ, điều này nhìn chung làm giảm số bước phản ứng hóa học cần đến ít nhất là 2 bước (bảo vệ và loại bảo vệ). Đương nhiên, nếu cần hoặc nếu muốn, nhiều loại bảo vệ hóa học là phù hợp với phương pháp tổng hợp mới (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999).

Cụ thể hơn, các thuận lợi khác sau đây của các bước cụ thể trong phương pháp tổng hợp theo sáng chế, như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 3 *trên đây*, được nêu dưới đây:

- Bước A1: Phản ứng nitro hóa được thực hiện trong hệ thống vi phản ứng, nhờ đó phản ứng tỏa nhiệt dễ dàng được kiểm soát và không xảy ra nguy cơ phản ứng nhanh. Những lượng 2-nitrovanilin ở mức kilogam có thể được điều chế dễ dàng trong vòng vài ngày hoặc vài tuần. Nguyên liệu được phân lập chứa đồng phân vị trí 6-nitrovanilin không mong muốn với lượng tương tự như nguyên liệu được sản xuất bằng cách nitro hóa theo mẻ.

- Bước A2: Alkyl hóa đơn giản được gây ra bởi bazơ như kali cacbonat, hiệu suất cao.

- Bước A3: Chuyển hóa trực tiếp aldehyt thành imidazolin bằng phản ứng đóng vòng và oxy hóa bằng etylendiamin và N-bromosuccinimide (trong bản mô tả này được viết tắt là “NBS”) trong cùng một bình. Trình tự mới này giải quyết được hai vấn đề, do nó hạn chế:

- a) việc sử dụng amoniac/iot để chuyển hóa aldehyt thành nitril (liên quan đến vấn đề tính an toàn), và

- b) việc sử dụng lưu huỳnh trong quá trình tổng hợp imidazolin (vấn đề quy mô lớn).

Bước A3 không gặp phải vấn đề về tính an toàn, và có khả năng mở rộng quy mô một cách dễ dàng.

- Bước A4: Khử bằng hydro và chất xúc tác được điều chế đặc biệt. Chất xúc tác này bao gồm paladi và sắt trên than. Sắt nguyên tố là thiết yếu, các phản ứng phụ được kiểm chế.

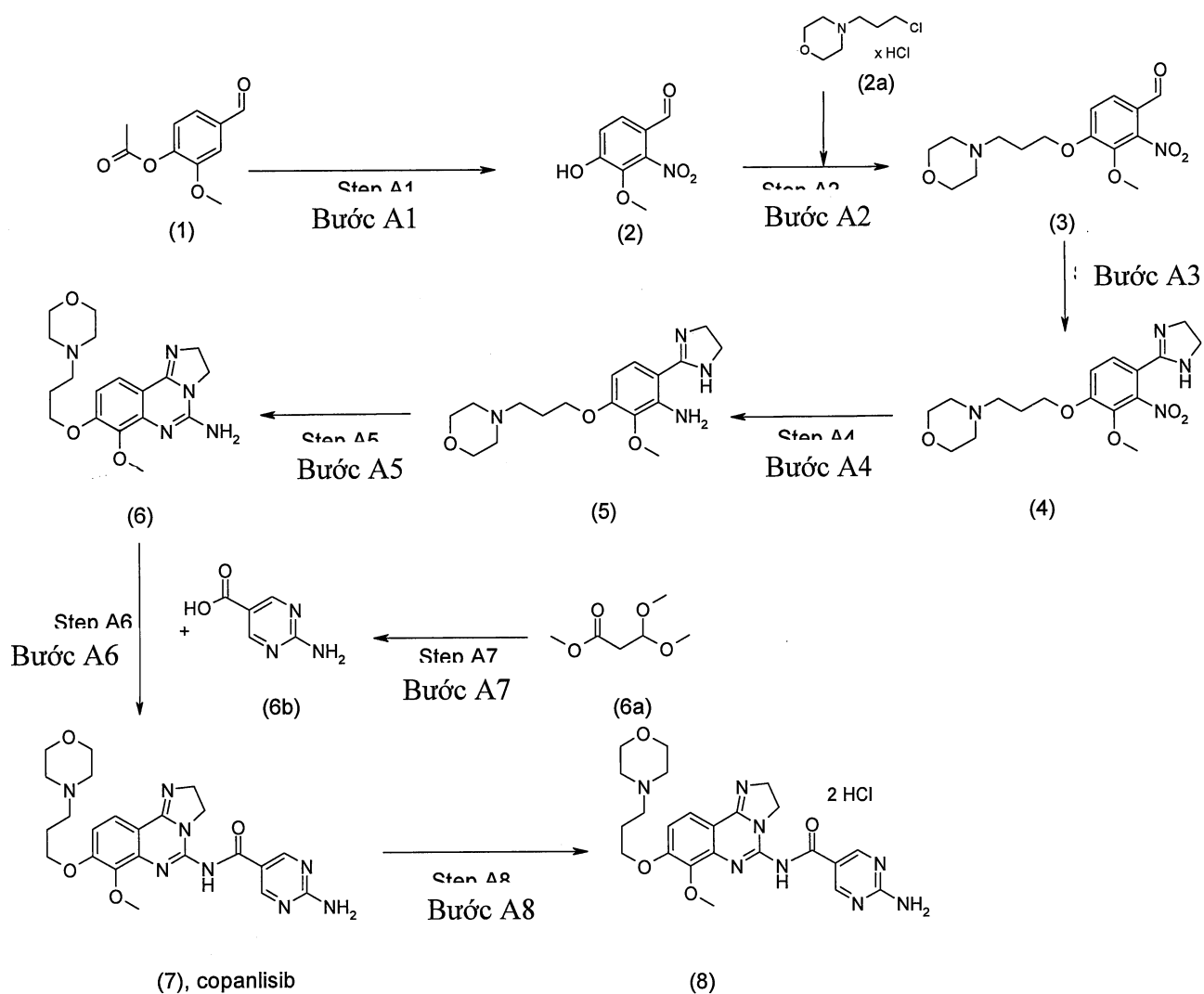
- Bước A5: Không thay đổi về chất phản ứng. Kết tinh sản phẩm thô bằng isopropanol chẳng hạn giúp cải thiện đáng kể chất lượng của sản phẩm được phân lập

(so với quy trình tổng hợp được mô tả trong WO 2008/070150 trang 85) bằng cách loại bỏ sản phẩm phụ triethylamin hydrobromua.

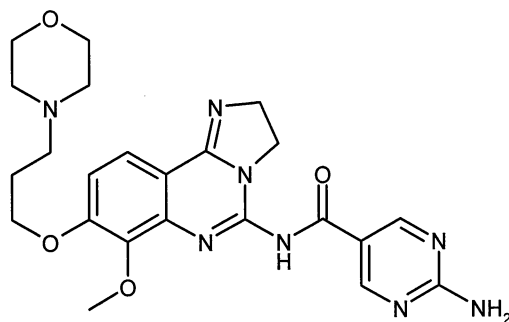
- Bước A6: N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimide hydroclorua (trong bản mô tả này được viết tắt là “EDCI”) được sử dụng làm chất phản ứng kết hợp.
- Bước A7: Lợi ích so với phương pháp tổng hợp được mô tả trong WO 2008/070150 (trang 59, hợp chất trung gian B): sự thay thế natri hydrua bằng natri metoxit trong phản ứng của metyl 3,3-dimethoxypropanoat với metyl format, quy trình một bình từ metyl 3,3-dimethoxypropanoat thành axit 2-aminopyrimidin-5-carboxylic thô, do đó không cần tách hợp chất trung gian có tính hút ẩm là muối natri của 3,3-dimethoxy-2-methoxycarbonylpropen-1-ol, và dễ dàng tinh chế axit 2-aminopyrimidin-5-carboxylic thô nhờ muối dicyclohexylamin.
- Bước A8: Dễ dàng tinh chế copanlisib nhờ dihydroclorua (dihydroclorua là sản phẩm cuối).

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế copanlisib (7) nhờ các bước được nêu trong Sơ đồ phản ứng 3 dưới đây:

Sơ đồ phản ứng 3:



Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế copanlisib (7):

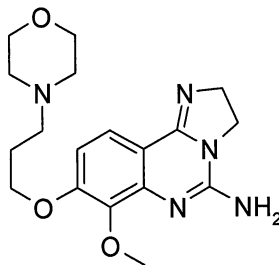


(7),

bao gồm các bước sau :

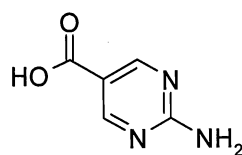
bước A6 :

trong đó hợp chất có công thức (6):



(6)

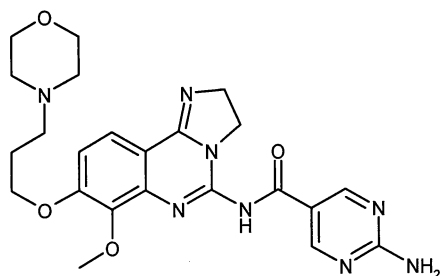
được cho phản ứng với hợp chất có công thức (6b):



(6b)

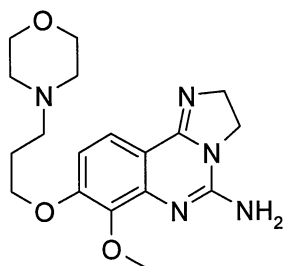
tùy ý với sự có mặt của chất xúc tác, như N,N-dimetyl-4-aminopyridin chẳng hạn, tùy ý với sự có mặt của chất liên hợp, như N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimitt hydroclorua chẳng hạn, tùy ý trong dung môi, như N,N-dimetylformamit chẳng hạn,

nhờ đó tạo ra copanlisib (7):



(7) ;

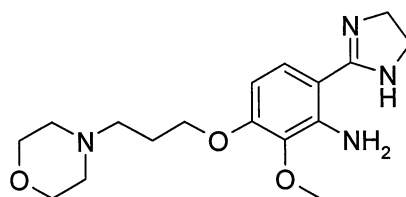
hợp chất có công thức (6) này:



(6)

được điều chế bằng bước A5 sau đây:

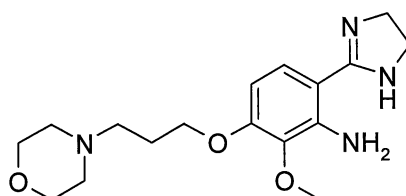
trong đó hợp chất có công thức (5):



(5)

được cho phản ứng, tùy ý với sự có mặt của bazơ, như triethylamin chẳng hạn, với chất dùng để tới, như xyanogen bromua chẳng hạn, tùy ý trong dung môi, như diclometan chẳng hạn, nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (6);

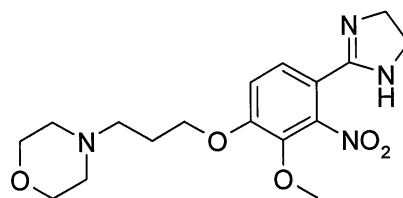
hợp chất có công thức (5) này:



(5)

được điều chế bằng bước A4 sau đây:

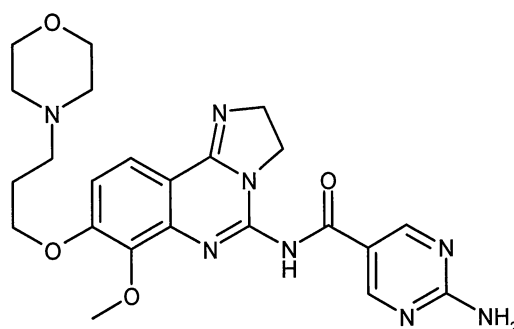
trong đó hợp chất có công thức (4):



(4)

được cho phản ứng với hydro với sự có mặt của chất xúc tác 5% paladi/1% sắt trên cacbon đã được thấm nước, trong dung môi, như metanol chẳng hạn, nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (5),

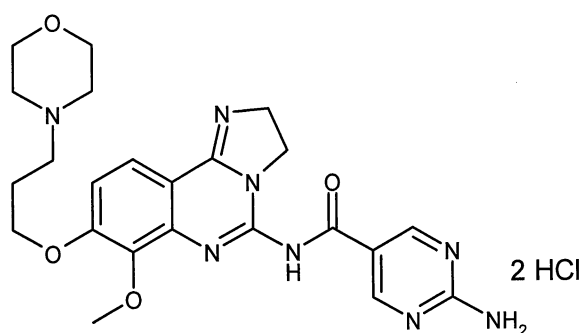
copanlisib có công thức (7) này:



(7)

tùy ý được chuyển thành copanlisib dihydroclorua (8) bằng cách cho phản ứng với hydro clorua, tùy ý axit clohydric,

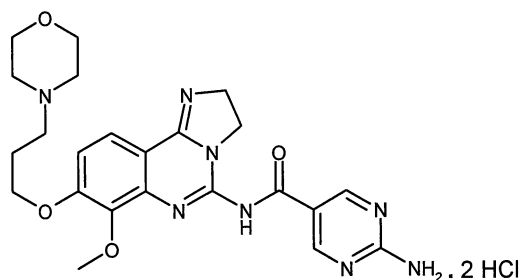
nhờ đó tạo ra copanlisib dihydroclorua (8):



(8).

Mô tả chi tiết sáng chế

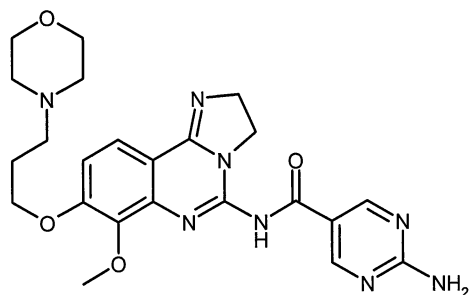
Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế copanlisib dihydroclorua (8):



(8),

bao gồm bước A8 sau đây:

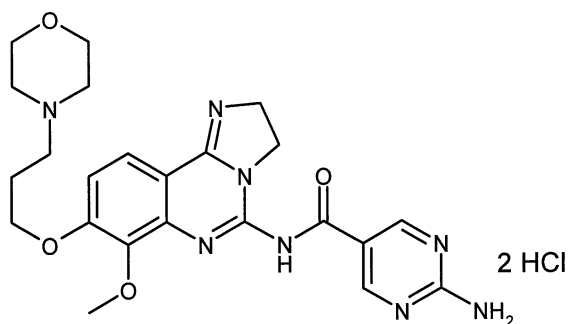
trong đó copanlisib, có công thức (7):



(7)

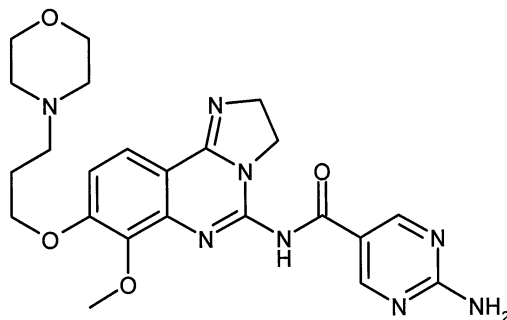
được cho phản ứng với hydro clorua, tùy ý axit clohydric,

nhờ đó tạo ra copanlisib dihydroclorua (8):



(8).

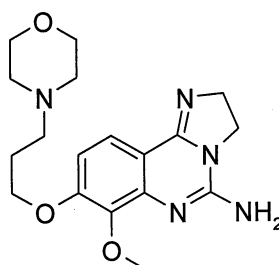
Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế copanlisib (7):



(7),

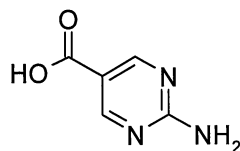
bao gồm bước A6 sau đây:

trong đó hợp chất có công thức (6):



(6)

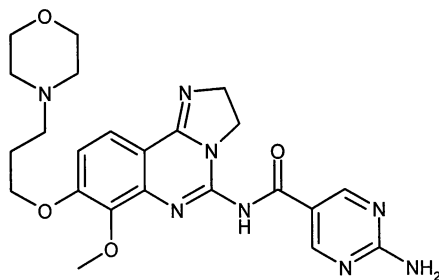
được cho phản ứng với hợp chất có công thức (6b):



(6b)

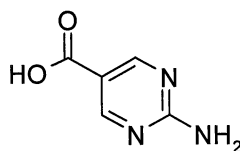
tùy ý với sự có mặt của chất xúc tác, như N,N-dimetyl-4-aminopyridin chẳng hạn, tùy ý với sự có mặt của chất liên hợp, như N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-etylcarbodiimit hydroclorua chẳng hạn, tùy ý trong dung môi, như N,N-dimetylformamit chẳng hạn,

nhờ đó tạo ra copanlisib (7):



(7).

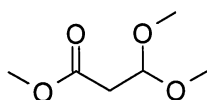
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, hợp chất có công thức (6b) nêu trên:



(6b)

được điều chế bằng bước A7 sau đây:

trong đó hợp chất có công thức (6a):



(6a)

a) được cho phản ứng với bazơ như natri metoxit chẳng hạn, tùy ý trong dung môi, như 1,4-dioxan chẳng hạn, có kèm theo gia nhiệt, như trong điều kiện hồi lưu chẳng hạn, sau đó,

b) sau khi làm nguội, như đến nhiệt độ trong phòng chẳng hạn, bổ sung methyl format, tiếp theo

c) bổ sung guanidin hydroclorua, sau đó gia nhiệt, như trong điều kiện hồi lưu chẳng hạn, tiếp theo,

d) bổ sung nước và dung dịch bazơ trong nước như natri hydroxit chẳng hạn, sau đó gia nhiệt, tiếp theo,

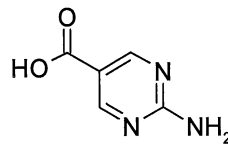
e) bổ sung dung dịch chứa axit vô cơ trong nước, như axit clohydric chẳng hạn,

f) bổ sung amin, như dicyclohexylamin chẳng hạn, và lọc, tiếp theo

g) bổ sung dung dịch chứa bazơ mạnh trong nước, như natri hydroxit, tiếp theo

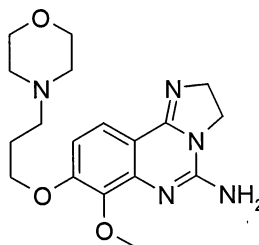
h) bổ sung dung dịch chứa axit vô cơ trong nước, như axit clohydric chẳng hạn

nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (6b):



(6b).

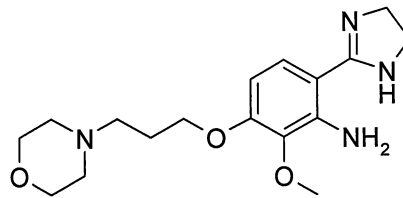
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, hợp chất có công thức (6) nêu trên:



(6)

được điều chế bằng bước A5 sau đây:

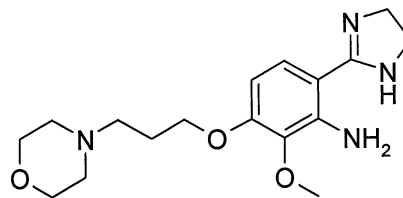
trong đó hợp chất có công thức (5):



(5)

được cho phản ứng, tùy ý với sự có mặt của bazơ, như triethylamin chẳng hạn, với chất dùng để tôi, như xyanogen bromua chẳng hạn, tùy ý trong dung môi, như diclometan chẳng hạn, nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (6).

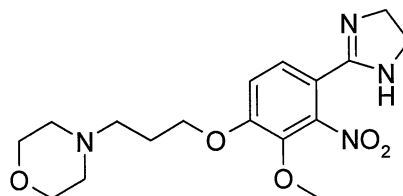
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, hợp chất có công thức (5) nêu trên:



(5)

được điều chế bằng bước A4 sau đây:

trong đó hợp chất có công thức (4):

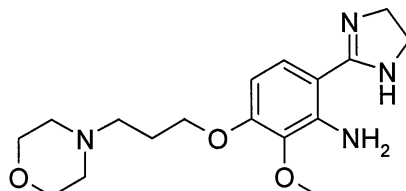


(4)

được cho phản ứng với chất khử, như hydro chẳng hạn, tùy ý với sự có mặt của chất xúc tác, như chất xúc tác lưỡng kim như paladi/sắt trên cacbon chẳng hạn, particularly 5% paladi/1% sắt trên cacbon đã được làm thấm nước, tùy ý được hòa tan

trong dung môi hoặc tạo huyền phù trong dung môi, như metanol chẳng hạn, nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (5).

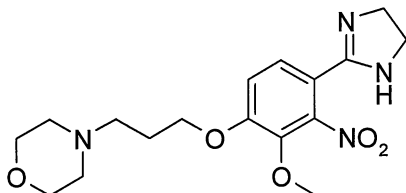
Theo một phương án cụ thể của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, hợp chất có công thức (5) nêu trên:



(5)

được điều chế bằng bước A4 sau đây:

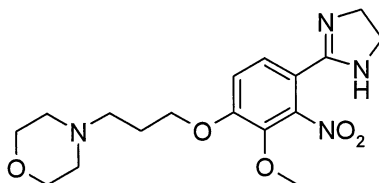
trong đó hợp chất có công thức (4):



(4)

được cho phản ứng với hydro với sự có mặt của chất xúc tác 5% paladi/1% sắt trên cacbon đã được làm thấm nước, được tạo huyền phù trong dung môi, như metanol chẳng hạn, nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (5).

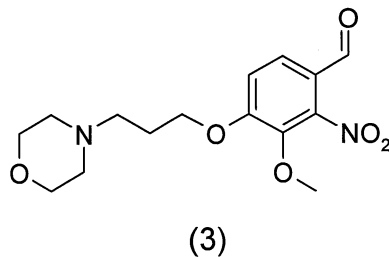
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, hợp chất có công thức (4) nêu trên:



(4)

được điều chế bằng bước A3 sau đây:

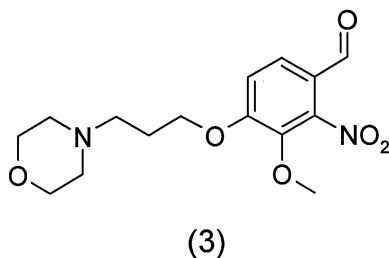
trong đó hợp chất có công thức (3):



được cho phản ứng với etylendiamin, tùy ý với sự có mặt của N-bromosuccinimit, tùy ý trong dung môi, như diclometan chẳng hạn,

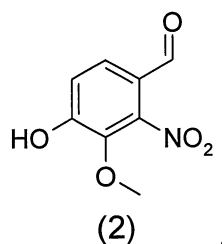
nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (4).

Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, hợp chất có công thức (3) nêu trên:



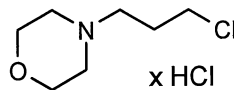
được điều chế bằng bước A2 sau đây:

trong đó hợp chất có công thức (2):



tùy ý trong dung môi, như axetonitril chẳng hạn, tùy ý với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat chẳng hạn,

được cho phản ứng với hợp chất có công thức (2a):

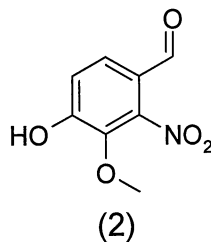


(2a)

tùy ý trong dung môi, như axetonitril chẳng hạn, tùy ý có kèm theo gia nhiệt, như trong điều kiện hồi lưu chẳng hạn,

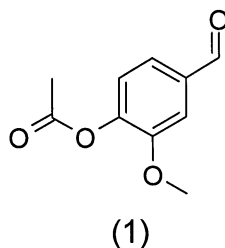
nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (3).

Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, hợp chất có công thức (2) nêu trên:



được điều chế bằng bước A1 sau đây:

trong đó hợp chất có công thức (1):



a) tùy ý được hòa tan trong dung môi, như diclometan chẳng hạn,

được cho phản ứng với axit nitric và axit sulfuric, và sau đó

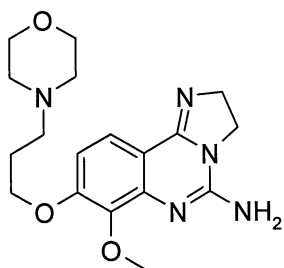
b) bổ sung bazơ như kali cacbonat chẳng hạn, tùy ý trong dung môi, như metanol chẳng hạn,

nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (2).

Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế copanlisib (7), trong đó mỗi bước trong số các bước A1, A2, A3, A4, A5, A6 và A7 đã nêu như được chỉ ra trong sơ đồ 3 *trên đây*, là được mô tả *dưới đây*.

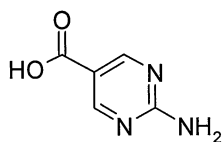
Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến các hợp chất trung gian hữu hiệu trong điều chế copanlisib (7) và copanlisib dihydroclorua (8).

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai này, sáng chế đề cập đến hợp chất:



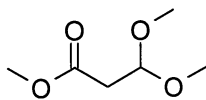
(6)

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai này, sáng chế đề cập đến hợp chất:



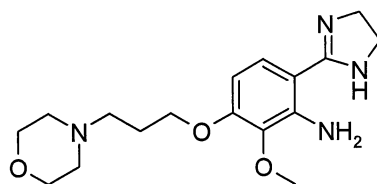
(6b)

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai này, sáng chế đề cập đến hợp chất:



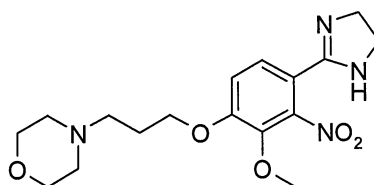
(6a)

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai này, sáng chế đề cập đến hợp chất:



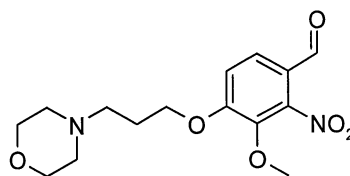
(5)

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai này, sáng chế đề cập đến hợp chất:



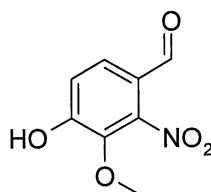
(4)

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai này, sáng chế đề cập đến hợp chất:



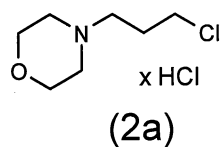
(3).

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai này, sáng chế đề cập đến hợp chất:

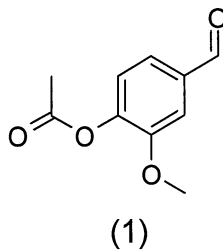


(2)

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai này, sáng chế đề cập đến hợp chất:

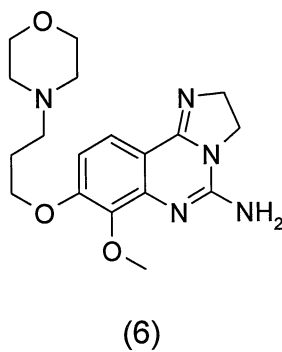


Theo một phương án của khía cạnh thứ hai này, sáng chế đề cập đến hợp chất:



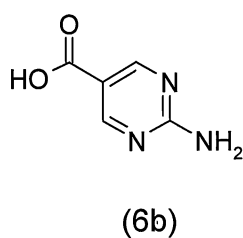
Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng các hợp chất trung gian ở khía cạnh thứ hai này để điều chế copanlisib (7) và copanlisib hydroclorua (8).

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng:



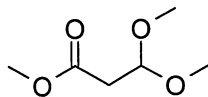
để điều chế copanlisib (7) hoặc copanlisib hydroclorua (8).

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng:



để điều chế copanlisib (7) hoặc copanlisib hydroclorua (8).

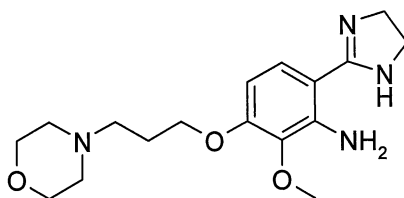
Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng:



(6a)

để điều chế copanlisib (7) hoặc copanlisib hydroclorua (8).

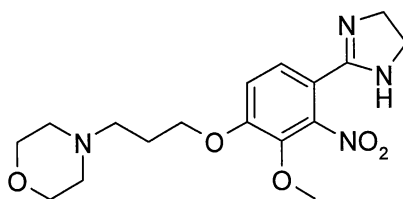
Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng:



(5)

để điều chế copanlisib (7) hoặc copanlisib hydroclorua (8).

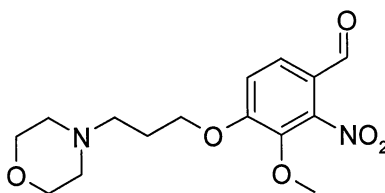
Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng:



(4)

để điều chế copanlisib (7) hoặc copanlisib hydroclorua (8).

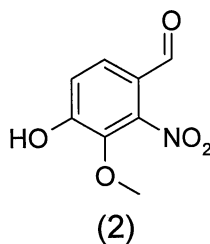
Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng:



(3)

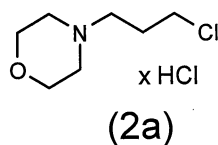
để điều chế copanlisib (7) hoặc copanlisib hydroclorua (8).

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng:



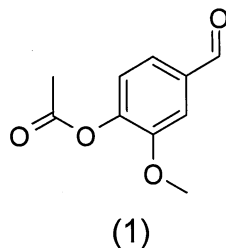
để điều chế copanlisib (7) hoặc copanlisib hydroclorua (8).

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng:



để điều chế copanlisib (7) hoặc copanlisib hydroclorua (8).

Theo một phương án của khía cạnh thứ ba này, sáng chế đề cập đến hợp chất:



để điều chế copanlisib (7) hoặc copanlisib hydroclorua (8).

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “dung môi”, khi có mặt tùy ý trong bước phản ứng bất kỳ của phương pháp theo sáng chế, được hiểu, như được hiểu bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực, có nghĩa là chất bất kỳ có các nguyên liệu khác hòa tan trong đó để tạo thành dung dịch, chẳng hạn như, không giới hạn ở: dung môi phân cực, như dung môi phân cực proton, như nước, n-butanol, isopropanol, n-propanol, etanol, metanol, hoặc axit formic hoặc axit axetic, v.v., chẳng hạn; dung môi phân cực không proton, như 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, axeton, axetonitril, dimetylformamit, sulfolan, pyridin hoặc dimetylsulphoxit, v.v., chẳng hạn; hoặc dung môi không phân cực, như pentan, hexan, benzen, toluen, dietyl ete, metyl etyl keton, diclometan,

cloroform, tetraclometan, etyl axetat, v.v., chẳng hạn; hoặc hỗn hợp bất kỳ gồm các dung môi được liệt kê ở trên.

Cần hiểu rằng, tổ hợp bất kỳ của những định nghĩa được đưa ra trong các phương án nêu trên có thể thuộc phạm vi của sáng chế.

Sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn dựa trên các ví dụ dưới đây, được đưa ra nhằm mục đích minh họa sáng chế. Các ví dụ dưới đây không nhằm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ như được mô tả trong phần mô tả và như được xác định trong yêu cầu bảo hộ đính kèm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt được sử dụng:

Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế có nghĩa như sau:

¹H-NMR quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton

(dịch chuyển hóa học (δ) được nêu theo phần triệu)

Ac axetyl

Boc tert-butyloxycarbonyl

bm vạch đa rộng

br rộng

bs vạch đơn rộng

c- vòng-

d vạch đôi

dd hai vạch đôi

DCM diclometan

DME 1,2-dimetoxyetan

DIPE diisopropylete

DIPEA N,N-diisopropyletylamin

DMF N,N-dimetylformamit

DMSO dimetyl sulfoxit

- EDCI N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride
- Eq đương lượng
- ESI ion hóa bằng phun điện
- HATU N-[(dimethylamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)oxy)methyl]-N-methylmetanaminium hexafluorophosphate
- Bazơ Hünig N,N-diisopropylethylamine
- m vạch đa
- m.p. điểm nóng chảy tính theo °C
- MS phổ khối
- MW khối lượng phân tử
- NaOtBu natri tert-butyrate; natri 2-methylpropan-2-olate
- NMP N-methylpyrrolidinone
- NMR phổ cộng hưởng từ hạt nhân: độ dịch chuyển hóa học (δ) được tính theo phần triệu.
- q vạch tư
- quin vạch năm
- Rac racemic
- Rt nhiệt độ trong phòng
- r.t. nhiệt độ trong phòng
- RT thời gian lưu tính bằng phút
- s vạch đơn
- t vạch ba
- TBAF tetrabutylammonium fluoride
- TBTUN-[(1H-benzotriazol-1-yl)oxy](dimethylamino)methyl)-N-methylmetanaminium tetrafluoroborate
- TEA triethylamine
- TFA axit trifluoroacetic
- THF tetrahydrofuran
- TMS trimethylsilyl
- Ts para toluenesulfonyl; (tosyl)
- UPLC sắc ký lỏng siêu hiệu năng

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Bước A1: Điều chế 4-hydroxy -3-metoxi-2-nitrobenzaldehyt (2-nitro-vanilin) (2)

2-Nitrovanilin (2) được tổng hợp via nhờ sự nitro hóa liên tục vanilin axetat (1) trong thiết bị vi phản ứng. Bổ sung 3,94 kg axit nitric (65 % khối lượng) vào 5,87 kg axit sulfuric đậm đặc ở 0°C (axit nitro hóa). 1,5 kg vanilin axetat được hòa tan trong 2,9 kg diclometan (dung dịch vanilin axetat). Cả hai dung dịch được cho phản ứng trong thiết bị vi phản ứng với tốc độ dòng khoảng 8,0 mL/phút (axit nitro hóa) và khoảng 4,0 mL/phút (dung dịch vanilin axetat) ở 5°C. Nạp hỗn hợp phản ứng trực tiếp vào 8 kg nước ở 3°C. Sau 3h, tốc độ dòng được tăng đến 10 mL/phút (axit nitro hóa) và 5,0 mL/phút (dung dịch vanilin axetat). Sau 9 h nữa, phản ứng liên tục được xảy ra hoàn toàn. Tách các lớp ở nhiệt độ trong phòng, và chiết pha nước bằng 2 L diclometan. Rửa pha hữu cơ gộp lại bằng 2 L natri bicacbonat bão hòa, và sau đó rửa bằng 0,8 L nước. Cô đặc dung dịch diclometan trong chân không đến khoảng 3 L, bổ sung 3,9 L metanol vào và loại bỏ một thể tích gần tương tự bằng cách cất lại. Bổ sung thêm 3,9 L metanol nữa, và cô đặc dung dịch đến thể tích khoảng 3,5 L.

Bổ sung 1,25 kg metanol, sau đó bổ sung 2,26 kg kali cacbonat. Khuấy hỗn hợp ở 30°C trong 3h. Bổ sung 7,3 kg diclometan và 12,8 kg dung dịch nước axit clohydric (10 % khối lượng) ở < 30°C (pH 0,5 - 1). Khuấy hỗn hợp trong 15 phút, và tách riêng các lớp. Lọc lớp hữu cơ, và rửa bánh lọc bằng 0,5 L diclometan. Chiết lớp nước hai lần bằng 4,1 kg diclometan. Cô đặc lớp hữu cơ kết hợp trong chân không đến khoảng 4 L. Bổ sung 3,41 kg toluen, và cô đặc hỗn hợp đến thể tích cuối khoảng 4 L. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C. Sau 90 phút, lọc huyền phù. Rửa chất rắn thu hồi được bằng toluen lạnh và làm khô để thu được 0,95 kg (62 %).

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 3,84 (s, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 9,74 (s, 1H), 11,82 (brs, 1H).

Phổ NMR cũng chứa các tín hiệu của đồng phân vị trí 6-nitrovanilin (khoảng 10%):

$\delta = 3,95$ (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 11,11 (brs, 1H).

Ví dụ 2: Bước A2: Điều chế 3-metoxi-4-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]-2-nitrobenzaldehyt (3)

Tạo huyền phù gồm 854 g 4-(3-clopropyl)morpholin hydroclorua trong 19,4 L axetonitril và khuấy hỗn hợp trong 50 phút ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp, và rửa phần cặn bằng 0,7 L axetonitril. Nạp dịch lọc vào huyền phù gồm 700 g 2-nitrovanilin và 1,96 kg kali cacbonat trong 7 L axetonitril ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian khoảng 2 h. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu, và khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 h. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và lọc. Rửa phần cặn hai lần bằng axetonitril. Cô đặc dịch lọc trong chân không và hòa tan phần còn lại trong 5,6 L etyl axetat. Rửa dung dịch này bằng 7 L dung dịch nước natri clorua 10% khối lượng, sau đó rửa bằng 7,7 L dung dịch nước natri clorua 1% khối lượng. Sau khi loại bỏ dung môi, hòa tan phần cặn sệt còn lại khoảng 1,14 kg trong 2,3 L diclometan, dung môi của bước tiếp theo.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1,97$ (m, 2H); 2,36 (m, 4 H); 2,45 (t, 2H); 3,56 (m, 4H); 3,85 (s, 3H); 4,27 (t, 2H); 7,51 (d, 1H); 7,87 (d, 1H); 9,80 (s, 1H).

Ví dụ 3: Bước A3: Điều chế 4-{3-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2-metoxi-3-nitrophenoxy]propyl}morpholin (4)

Pha loãng 6,1 kg dung dịch dicometan từ phản ứng trước (chứa 5,25 mol 3-metoxi-4-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]-2-nitrobenzaldehyt; Ví dụ 2) bằng 25,7 L diclometan. Sau khoảng thời gian 10 phút, bổ sung 836 g etylendiamin, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm lạnh đến 0°C , bổ sung 2,476 kg N-bromosuccinimide làm ba phần. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 25°C trong vòng 30 phút và sau đó làm lạnh lại đến 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 105 phút. Bổ sung 2,3 L dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, sau đó bổ sung 5,4 L dung dịch nước natri hydroxit (20 % khối lượng) để điều chỉnh dung dịch đến độ pH 14. Bổ sung 5,8 L nước, và để ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Tách riêng pha

hữu cơ, rửa bằng 12,9 L nước và làm khô bằng 1 kg natri sulfat. Làm bay hơi dịch lọc (phần còn lại 1,87 kg).

Gộp phần còn lại này với mẻ thử hai (1,83 kg), và tạo huyền phù trong 16 L axeton. Bổ sung 13 L n-heptan ở nhiệt độ trong phòng trong vòng 30 phút. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h, sau đó làm lạnh đến 0°C và khuấy trong 2 h ở 0°C. Lọc huyền phù. Rửa chất rắn thu hồi được bằng n-heptan và làm khô để thu được 2,9 kg (76 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,94 (m, 2H); 2,37 (bs, 4 H); 2,45 (t, 2H); 3,52 (m, 4H); 3,57 (m, 4H); 3,82 (s, 3H); 4,18 (t, 2H); 7,07 (bs, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,48 (d, 1H).

Ví dụ 4: Bước A4: Điều chế 6-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2-metoxi-3-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]anilin (5)

Khuấy hỗn hợp gồm 625 g 4-{3-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2-metoxi-3-nitrophenoxy]propyl}morpholin (4) trong 5 kg metanol (được bão hòa bằng kali cacbonat) và 63 g chất xúc tác (5%Pd/1%Fe trên cacbon, đã được thấm nước) trong 24 h trong điều kiện áp suất hydro là 10000 Kpa (100 bar) ở 40 °C. Lọc chất xúc tác trong khí quyển trơ, và rửa bằng metanol để thu được 6,1 kg dung dịch chứa sản phẩm. Để xử lý, vùi mẻ sản phẩm được gộp lại. Dung môi được chuyển sang toluen bằng cách cất loại trong chân không. Lọc dung dịch chứa sản phẩm trong toluen ở 75°C, và sau đó cô đặc trong chân không cho đến khi sản phẩm kết tủa. Lọc hỗn hợp, rửa chất rắn bằng toluen lạnh và làm khô. Hydro hóa 5 kg 4-{3-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2-metoxi-3-nitrophenoxy]propyl}morpholin (4) thu được 3,3 kg (71%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,88 (m, 2H); 2,36 (bs, 4 H); 2,44 (t, 2H); 3,26 (t, 2H); 3,57 (m, 4H); 3,66 (s, 3H); 3,82 (t, 2H); 4,02 (t, 2H); 6,25 (d, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,90 (bs, 2H); 7,16 (d, 1H).

Ví dụ 5: Bước A5: Điều chế 7-metoxi-8-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amin (6)

Bổ sung 375 ml triethylamin vào 300 g 6-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2-methoxy-3-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]anilin (5) trong 3 L diclometan. Làm lạnh dung dịch đến 0°C, và bổ sung dung dịch chứa 98 g bromoxyanua trong 300 mL diclometan trong khoảng 0,5 h. Khuấy huyền phù thu được trong 1h ở -5 đến 0°C, và sau đó khuấy trong 2 h ở 10°C. Rửa hỗn hợp phản ứng ba lần bằng 675 mL dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Cô đặc pha hữu cơ trong chân không. Bổ sung 1,1 L isopropanol và gia nhiệt hỗn hợp đến khoảng 75°C. Làm lạnh dung dịch thu được qua đêm đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó làm lạnh đến 5°C và khuấy trong 2 h. Lọc sản phẩm, rửa hai lần bằng isopropanol lạnh, và khuấy, thu được 230 g (70%).

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,88 (m, 2H); 2,36 (bs, 4 H); 2,44 (t, 2H); 3,57 (m, 4H); 3,70 (s, 3H); 3,86 (m, 4H); 4,04 (t, 2H); 6,65 (bs, 2H); 6,69 (d, 1H); 7,40 (d, 1H).

Ví dụ 6: Bước A7: Điều chế axit 2-aminopyrimidin-5-carboxylic (6b)

Hòa tan 1 kg methyl 3,3-dimethoxypropanoat trong 7 L 1,4-dioxan. Bổ sung 1,58 kg dung dịch natri metoxit (30 % khối lượng trong metanol). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu, và khoảng 4,9 kg dịch chưng cất được loại bỏ. Làm nguội huyền phù thu được đến nhiệt độ trong phòng, và bổ sung 0,5 kg methyl format vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm, tiếp theo bổ sung 0,71 kg guanidin hydroclorua vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiếp theo, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu, và khuấy trong 2 h. Bổ sung 13,5 L nước, sau đó bổ sung 0,72 kg dung dịch nước natri hydroxit (45 % khối lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 0,5 h nữa, và sau đó làm nguội đến 50°C. Bổ sung 0,92 kg dung dịch nước axit clohydric (25 % khối lượng) vào cho đến khi đạt được độ pH 6. Bổ sung mầm tinh thể, và bổ sung tiếp 0,84 kg dung dịch nước axit clohydric (25 % khối lượng) ở 50°C cho đến khi đạt được độ pH 2. Làm lạnh hỗn hợp đến 20°C và khuấy qua đêm. Lọc huyền phù, rửa chất rắn thu được hai lần bằng nước, sau đó rửa hai lần bằng metanol, thu được 0,61 kg (65%).

Gộp bốn mẻ được tạo ra theo quy trình nêu trên (tổng cộng 2,42 kg). Bổ sung 12 L etanol, và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 h. Lọc hỗn

hợp. Rửa chất rắn thu được bằng etanol và làm khô trong chân không để thu được 2,38 kg.

Bổ sung 2,5 L diclometan và 4 L nước vào 800 g nguyên liệu này, sau đó bổ sung 1375 mL dicyclohexylamin. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và lọc. Loại bỏ chất rắn thu được. Tách riêng các pha chứa dịch lọc, và loại bỏ pha hữu cơ. Bổ sung 345 mL dung dịch nước natri hydroxit (45 % khối lượng) vào pha nước. Chiết pha nước bằng 2,5 L etyl axetat. Tách riêng các pha và loại bỏ pha hữu cơ. Điều chỉnh độ pH của pha nước đến độ pH 2 bằng cách sử dụng khoảng 500 mL axit clohydric (37 % khối lượng). Lọc hỗn hợp, và rửa chất rắn thu được bằng nước và làm khô, thu được 405 g.

Gộp 405 g với mẻ thứ hai có chất lượng tương đương (152 g). Bổ sung 2 L etyl axetat và 6 L nước, sau đó bổ sung 480 mL dung dịch nước natri hydroxit (45 % khối lượng). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tách riêng các pha. Điều chỉnh độ pH của pha nước đến độ pH 2 bằng khoảng 770 mL dung dịch nước axit clohydric (37 % khối lượng). Lọc hỗn hợp, và rửa chất rắn thu được bằng nước và làm khô để thu được 535 g.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7,46 (bs, 2H); 8,66 (s, 2H), 12,72 (bs, 1H).

Ví dụ 7: Bước A6 : Điều chế copanlisib (7):

Khuấy hỗn hợp gồm 600 g 7-metoxy-8-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amin, 306 g axit 2-aminopyrimidin-5-carboxylic, 204 g N,N-dimetyl-4-aminopyridin, 480 g N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimide hydroclorua và 1500 g N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ trong phòng trong 15 h. Lọc hỗn hợp, rửa bánh lọc bằng N,N-dimetylformamit, tiếp theo rửa bằng etanol. Làm khô chất rắn thu hồi được trong chân không để thu được 769 g copansilib (96 %).

Ví dụ 8: Bước A8: Điều chế copanlisib dihydroclorua (8):

Bổ sung 183 g dung dịch nước axit clohydric (32%) vào huyền phù chứa 366 g copanlisib trong 1015 g nước, đồng thời duy trì nhiệt độ ở 20°C ($\pm$ 2°C) cho đến khi đạt được độ pH bằng từ 3 đến 4. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong nhiều hơn 10 phút, lọc và rửa bánh lọc bằng 82 g nước nữa. Điều chỉnh dịch lọc đến độ pH nằm trong khoảng từ 1,8 đến 2,0 bằng cách sử dụng dung dịch nước axit clohydric (32%). Khuấy hỗn hợp trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung 146 g etanol (100%) và khuấy trong 10 phút nữa. Bổ sung 1 g mầm tinh thể, sau đó bổ sung 1592 g etanol trong vòng 5 h. Chất tạo thành được lấy ra bằng cách lọc, rửa bằng hỗn hợp nước-etanol và làm khô trong chân không để thu được 410 g (97%) copanlisib dihydroclorua.

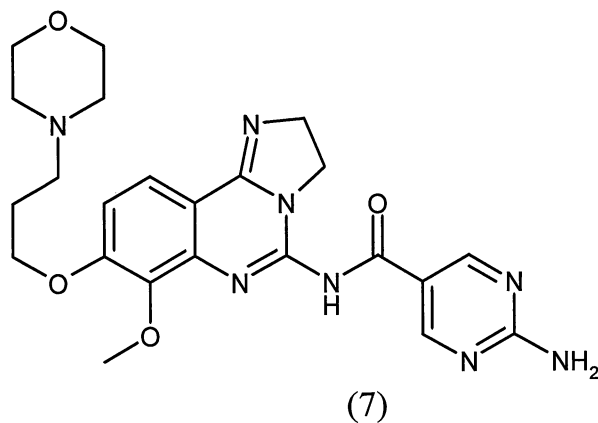
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO): δ = 2,32 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 3,29 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 3,83 (m, 2H), 3,98 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,19 (t, 2H); 4,37 (t, 2H); 4,47 (t, 2H); 7,39 (d, 1H); 7,54 (s, 2H); 8,21 (d, 1H); 8,97 (s, 2H); 11,1 (bs, 1H); 12,6 (bs, 1H); 13,4 (bs, 1H).

HPLC: pha tĩnh: XBridge Shield (150 mm, 3,0 mm ID, cỡ hạt 3,5 μm): pha động A: 20 mmol natri dodexylsulphat và 4,0 mL axit phosphoric (85%) / 1 L nước; pha động B: 20 mmol natri dodexylsulphat và 4,0 mL axit phosphoric (85%) / L axetonitril / nước (8:2 V/V); phát hiện nhờ UV ở 250 và 210 nm; nhiệt độ lò: 25°C; thể tích bơm: 3,0 μL ; tốc độ dòng 0,5 mL/phút; gradient tuyến tính theo 3 bước: 40% B $\rightarrow$ 50% B (5 phút), 50 % B $\rightarrow$ 65% B (25 phút), 65% B $\rightarrow$ 100 % B (5 phút), thời gian giữ 10 phút ở 100% B; độ tinh khiết: >99,7% 99,75 (R_t =27,1 phút), sản phẩm phụ tiềm năng tương ứng: Axit 2-aminopyrimidin-5-carboxylic ở RRT (thời gian lưu tương ứng) là 0,09 (2,4 phút) diện hình là <0,10 %, 4-dimetylaminopyrimidin RRT 0,28 (7,6 phút): diện hình là <0,03 %, sản phẩm phụ 1 RRT 1,03 (27,8 phút): diện hình là <0,03 %, 7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amin RRT 1,14 (31,0 phút): diện hình là <0,03 %, sản phẩm phụ 6 RRT 1,24 (33,6 phút): diện hình là <0,15 %,

Phương pháp HPLC khác để xác định 2-amino-N-{3-(2-aminoethyl)-8-metoxi-7-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl}pyrimidin-5-

carboxamit pyramit: pha tĩnh: XBridge Shield (150 mm, 3,0 mm ID, cỡ hạt 3,5 μm):
pha động A: : 2,0 mL axit trifloaxetic / 1 L nước; pha động B: 2,0 mL axit trifloaxetic
/ L axetonitril; phát hiện nhờ UV ở 250 nm; nhiệt độ lò: 20°C; thể tích bơm: 1,0 μL ;
tốc độ dòng 0,5 mL/phút; gradient tuyến tính theo 2 bước: 0% B $\rightarrow$ 25% B (20 phút),
25 % B $\rightarrow$ 35% B (5 phút), thời gian giữ 5 phút ở 35% B; BAY 80-6946 $R_t=15,0$ phút,

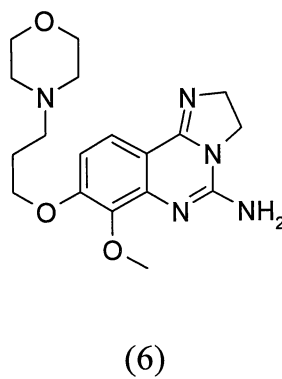
2-amino-N-{3-(2-aminoethyl)-8-metoxyl-7-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]-4-oxo-
3,4-dihydroquinazolin-2-yl}pyrimidin-5-carboxamit RRT 1,07 (16,5 phút): điển hình
là <0,10 %.

Yêu cầu bảo hộ**1. Phương pháp điều chế copanlisib (7):**

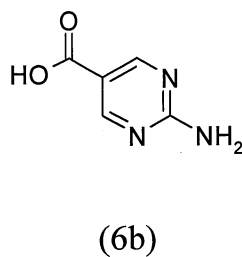
bao gồm các bước sau:

bước A6:

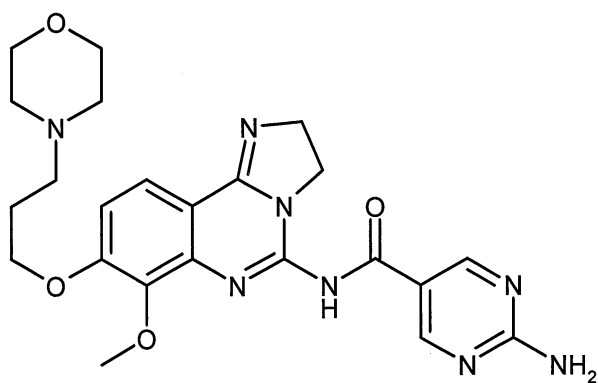
cho hợp chất có công thức (6):



phản ứng với hợp chất có công thức (6b):

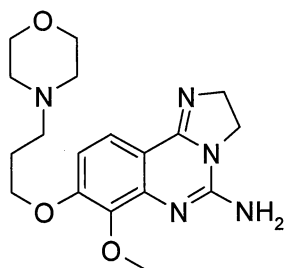


với sự có mặt của chất xúc tác và chất liên hợp, để tạo ra copanlisib (7):



(7);

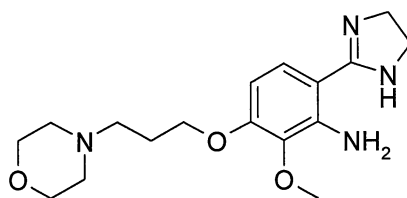
trong đó hợp chất có công thức (6):



(6)

được điều chế bằng bước A5 sau đây:

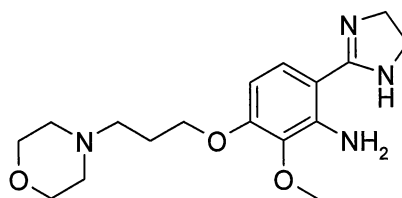
cho hợp chất có công thức (5):



(5)

phản ứng với chất dùng để tôi là xyanogen bromua, để tạo ra hợp chất có công thức (6);

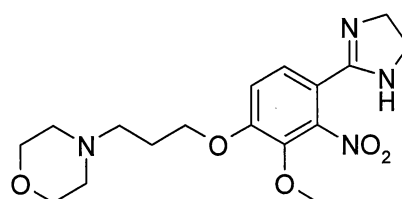
trong đó hợp chất có công thức (5):



(5)

được điều chế bằng bước A4 sau đây:

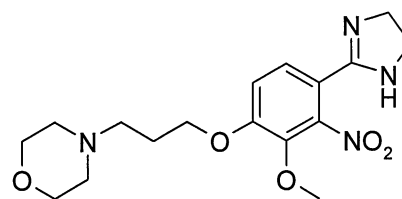
cho hợp chất có công thức (4):



(4)

phản ứng với hydro với sự có mặt của chất xúc tác 5% paladi/1% sắt trên cacbon đã được làm thấm nước, trong dung môi, để tạo ra hợp chất có công thức (5).

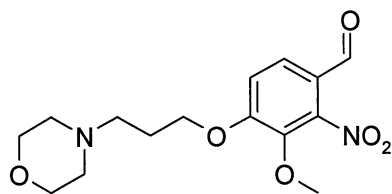
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (4):



(4)

được điều chế bằng bước A3 sau đây:

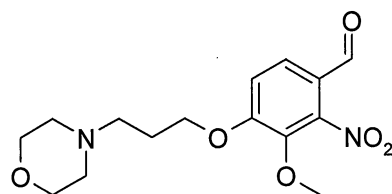
cho hợp chất có công thức (3):



(3)

phản ứng với etylendiamin để tạo ra hợp chất có công thức (4).

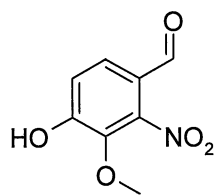
3. Phương pháp theo điểm 2, trong đó hợp chất có công thức (3):



(3)

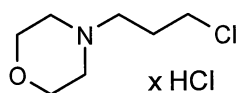
được điều chế bằng bước A2 sau đây:

cho hợp chất có công thức (2):



(2)

phản ứng với hợp chất có công thức (2a):

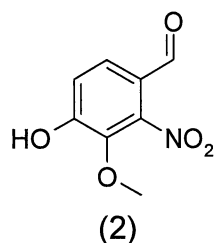


x HCl

(2a)

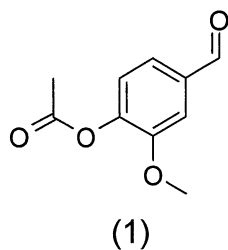
để tạo ra hợp chất có công thức (3).

4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó hợp chất có công thức (2):



được điều chế bằng bước A1 sau đây:

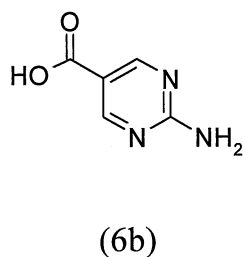
a) cho hợp chất có công thức (1):



phản ứng với axit nitric và axit sulfuric để tạo thành hỗn hợp phản ứng, và

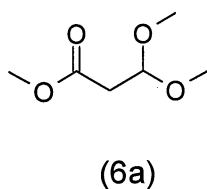
b) bổ sung bazơ vào hỗn hợp phản ứng ở bước a) để tạo ra hợp chất có công thức (2).

5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (6b):



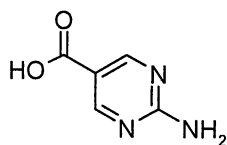
được điều chế bằng bước A7 sau đây:

a) cho hợp chất có công thức (6a):



phản ứng với bazơ, có kèm theo gia nhiệt, để tạo thành hỗn hợp phản ứng;

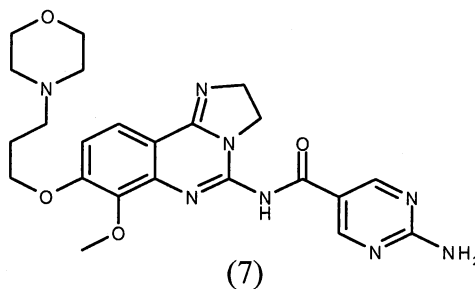
- b) làm nguội hỗn hợp phản ứng ở bước a), và bổ sung methyl format vào hỗn hợp phản ứng thu được;
- c) bổ sung guanidin hydroclorua vào hỗn hợp phản ứng ở bước b), sau đó gia nhiệt;
- d) bổ sung nước và dung dịch bazơ trong nước vào hỗn hợp phản ứng ở bước c), sau đó gia nhiệt;
- e) bổ sung dung dịch chứa axit vô cơ trong nước vào hỗn hợp phản ứng ở bước d);
- f) bổ sung amin vào hỗn hợp phản ứng ở bước e), và lọc chất rắn tạo thành ra khỏi hỗn hợp;
- g) bổ sung dung dịch chứa bazơ mạnh trong nước vào hỗn hợp phản ứng ở bước f); và
- h) bổ sung dung dịch chứa axit vô cơ trong nước vào hỗn hợp phản ứng ở bước g),
- để tạo ra hợp chất có công thức (6b):



(6b).

6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước A8 sau đây:

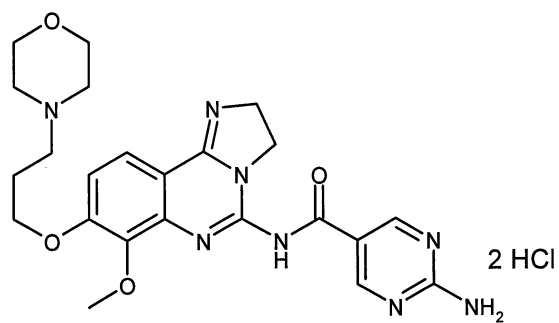
cho copanlisib (7):



(7)

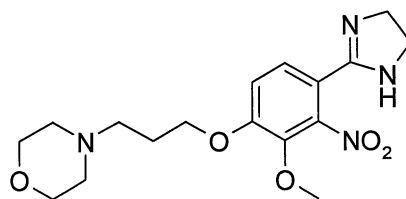
phản ứng với hydro clorua,

để tạo ra copanlisib dihydroclorua (8):



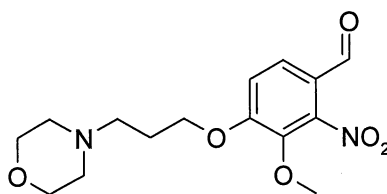
(8).

7. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



(4)

; và



(3).

8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó chất xúc tác ở bước A6 là N,N-dimetyl-4-aminopyridin.
9. Phương pháp theo điểm 1, trong đó chất liên hợp ở bước A6 là N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimide hydroclorua.
10. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước A5 được tiến hành với sự có mặt của bazơ, và trong đó bazơ là triethylamin.
11. Phương pháp theo điểm 3, trong đó bước A2 được tiến hành với sự có mặt của bazơ, và trong đó bazơ là kali cacbonat.
12. Phương pháp theo điểm 4, trong đó bazơ ở bước A1 b) là kali cacbonat.
13. Phương pháp theo điểm 5, trong đó bazơ ở bước A7 a) là natri metoxit.
14. Phương pháp theo điểm 5, trong đó bazơ ở bước A7 d) là natri hydroxit.
15. Phương pháp theo điểm 5, trong đó axit vô cơ ở bước A7 e) là axit clohydric.
16. Phương pháp theo điểm 5, trong đó amin ở bước A7 f) là dicyclohexylamin.
17. Phương pháp theo điểm 5, trong đó bazơ mạnh ở bước A7 g) là natri hydroxit.
18. Phương pháp theo điểm 5, trong đó axit vô cơ ở bước A7 h) là axit clohydric.
19. Phương pháp theo điểm 2, trong đó bước A3 được tiến hành với sự có mặt của N-bromosuccinimide.
20. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước A6 được tiến hành với sự có mặt của dung môi và trong đó dung môi là N,N-dimetylformamid.
21. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước A5 được tiến hành với sự có mặt của dung môi, và trong đó dung môi là diclometan.
22. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung môi ở bước A4 là metanol.

23. Phương pháp theo điểm 2, trong đó bước A3 được tiến hành với sự có mặt của dung môi, và trong đó dung môi là diclometan.

24. Phương pháp theo điểm 3, trong đó bước A2 được tiến hành với sự có mặt của dung môi, và trong đó dung môi là axetonitril.