



(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)



1-0033470

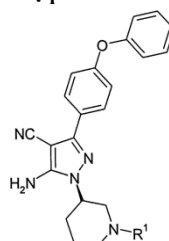
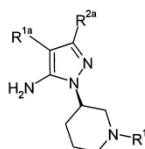
(51)⁷ C07D 487/04; A61P 35/00; A61K
31/519; A61P 29/00

(13) B

- (21) 1-2015-03301 (22) 11/03/2014
(86) PCT/EP2014/054621 11/03/2014 (87) WO 2014/139970 18/09/2014
(30) 13159470.7 15/03/2013 EP; 61/786,842 15/03/2013 US; 13197813.2 17/12/2013 EP
(45) 25/10/2022 415 (43) 25/01/2016 334A
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
(72) PYE, Philip (GB); BEN HAIM, Cyril (FR); CONZA, Matteo (CH); HOUPIS,
Ioannis Nicolaos (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) QUY TRÌNH VÀ HỢP CHẤT TRUNG GIAN DÙNG ĐỂ BẢO CHẾ THUỐC

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất nêu dưới đây:



trong đó R¹, R^{1a} và R^{2a} là như được xác định trong phần mô tả, cũng như quy trình điều chế hợp chất trung gian khác mà có thể dùng để tổng hợp sản phẩm cuối, đặc biệt là hợp chất có thể dùng làm thuốc, ví dụ, chất ức chế tyrosin kinaza Bruton (Btk) như ibrutinib. Sáng chế cũng đề cập đến các quy trình khác, các hợp chất trung gian khác và chính các hợp chất.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình và hợp chất trung gian dùng để tổng hợp hợp chất hai vòng được thể, đặc biệt là hợp chất có thể dùng làm thuốc, ví dụ, chất ức chế tyrosin kinaza Bruton (Btk: Bruton's tyrosine kinase) như ibrutinib.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

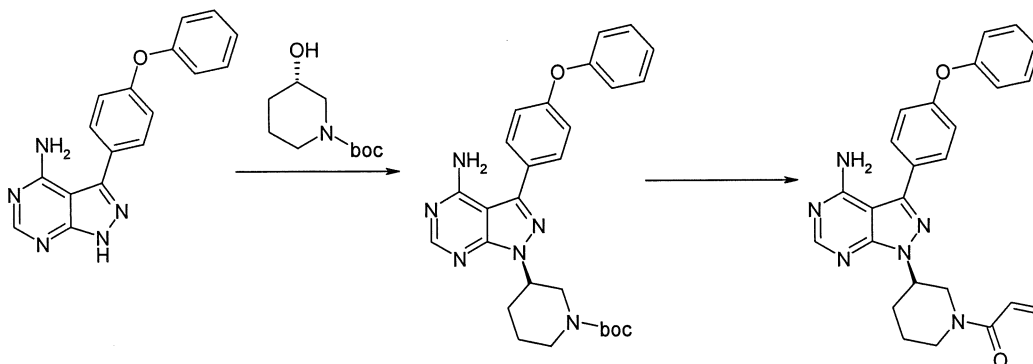
Ibrutinib là phân tử hữu cơ nhỏ có tên gọi theo IUPAC là 1-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on. Phân tử này được mô tả trong nhiều tài liệu đã được công bố, bao gồm công bố đơn quốc tế số WO2008/039218 (ví dụ 1b), và được mô tả là chất ức chế không thuận nghịch của Btk.

Btk đóng vai trò thiết yếu trong quá trình truyền tín hiệu của tế bào B, kết nối sự kích thích thụ thể tế bào B trên bề mặt tế bào với các đáp ứng nội bào xuôi dòng. Btk là yếu tố điều hòa quan trọng của quá trình phát triển, hoạt hóa, truyền tín hiệu và sống sót của tế bào B (Kurosaki, *Curr Op Imm*, 2000, 276-281; Schaeffer and Schwartzberg, *Curr Op Imm* 2000, 282-288). Ngoài ra, Btk còn đóng vai trò trong nhiều quá trình truyền tín hiệu của tế bào tạo máu khác, ví dụ, sự sản xuất thụ thể giống Toll (TLR: Toll like receptor) và sự sản xuất TNF- α qua trung gian thụ thể xytokin ở đại thực bào, sự truyền tín hiệu thụ thể IgE (Fc ϵ psilonRI) ở tế bào mast, sự ức chế quá trình truyền tín hiệu gây chết theo chương trình Fas/APO-1 ở tế bào dạng lympho dòng B, và sự kết tụ tiểu cầu được kích thích bởi collagen. Xem, ví dụ, ấn phẩm C. A. Jeffries, et al., (2003), *Journal of Biological Chemistry* 278:26258-26264; N. J. Horwood, et al., (2003), *The Journal of Experimental Medicine* 197:1603-1611; Iwaki et al. (2005), *Journal of Biological Chemistry* 280(48):40261-40270; Vassilev et al. (1999), *Journal of Biological Chemistry* 274(3):1646-1656, và Quek et al (1998), *Current Biology* 8(20):1137-1140.

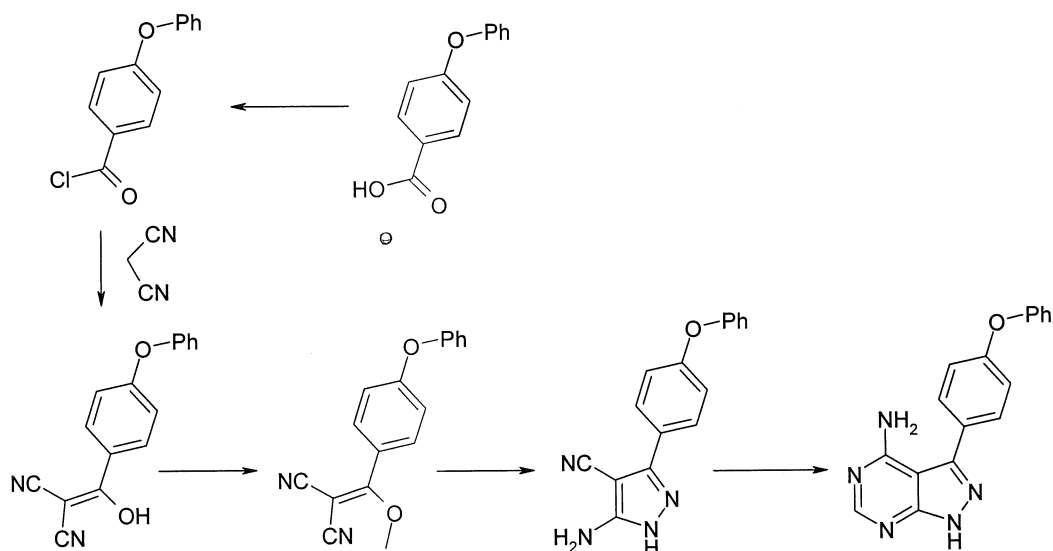
Vì vậy, ibrutinib hiện đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng pha II và III về các bệnh về máu ác tính như bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh u lympho tế bào vỏ, bệnh u lympho tế bào B lớn lan tỏa và bệnh đa u tủy.

Có nhiều quy trình điều chế dị vòng dạng hai vòng được tạo chức, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu patent Mỹ số US 2011/0082137, tài liệu này bao gồm quy trình tổng hợp hợp chất dạng hai vòng dung hợp từ pyrazol và hydrazin được thể.

Trong WO2008/039218 (Ví dụ 1b), ibrutinib có thể được điều chế theo sơ đồ nêu dưới đây:



Trước tiên, 4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin có thể được điều chế theo quy trình được mô tả trong WO2008/039218, ví dụ, bằng cách chuyển hóa axit 4-phenoxybenzoic thành axyl clorua tương ứng (bằng cách sử dụng thionyl clorua), sản phẩm axyl clorua có thể được cho phản ứng với malononitril để điều chế 1,1-dicyano-2-hydroxy-2-(4-phenoxyphenyl)eten. Sau đó, gốc methoxy được methyl hóa bằng cách sử dụng trimetylsilyldiazometan, và sau đó, sản phẩm đã được methyl hóa đó được xử lý bằng hydrazin hydrat để tạo ra 3-amino-4-cyano-5-(4-phenoxyphenyl)pyrazol, chất này được cho phản ứng với formamit để tạo ra 4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin, như được minh họa trong sơ đồ dưới đây:

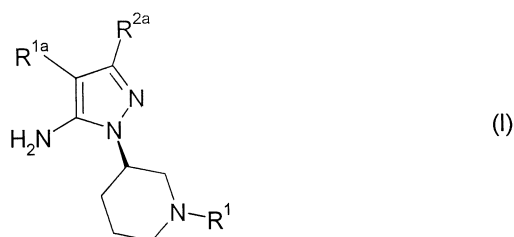


Sau đó, 4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin có thể được đưa gốc piperidinyl cần thiết vào ở vị trí 1H (nghĩa là trên -NH của gốc pyrazol). Như được thể hiện trong sơ đồ nêu trên, việc này được thực hiện bằng phản ứng Mitsunobu – cụ thể hơn là bằng cách chuyển hóa gốc hydroxy của 3-hydroxypiperidin-1-carboxylat đã được bảo vệ bằng nhóm Boc thành nhóm rời chuyển tốt hơn, nhờ đó cho phép phản ứng thế bằng gốc -NH của pyrazol (có thuận nghịch). Vì vậy, tính bất đối xứng gương của hydroxypiperidin được chuyển sang sản phẩm, sản phẩm này sau đó được chuyển hóa thành chất đồng phân đối ảnh ibrutinib đơn lẻ bằng cách khử nhóm bảo vệ Boc và axyl hóa bằng acryl clorua.

Quy trình này có nhiều nhược điểm, như các nhược điểm liên quan đến chi phí, tính hiệu quả và môi trường. Ví dụ, bước Mitsunobu có thể lãng phí, tốn kém và rườm rà. Do đó, mong muốn tìm ra được một quy trình mới khắc phục được các nhược điểm này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo đó, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức I,



hoặc dẫn xuất của nó, trong đó:

R^1 là hydro hoặc tốt hơn nữa là nhóm bảo vệ nitơ;

R^{1a} là $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1b}$ hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1c})(\text{R}^{1d})$;

mỗi R^{1b} , R^{1c} và R^{1d} độc lập là C_{1-6} alkyl, aryl hoặc heteroaryl;

R^{2a} là:

(i) phenyl được thế ở vị trí 4 bằng halo hoặc $-\text{O}-\text{R}^{2b}$; hoặc

(ii) hydro;

R^{2b} là hydro hoặc phenyl;

quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức II,



hoặc dẫn xuất của nó, trong đó

R^{1a} và R^{2a} là như được xác định ở trên;

X^1 là nhóm rời chuyển thích hợp,

phản ứng với hợp chất có công thức III,



hoặc dẫn xuất của nó, trong đó R^1 là như được xác định ở trên,

quy trình này sau đây được gọi là “quy trình theo sáng chế”.

Theo phương án của sáng chế nêu trên, có thể thấy rằng R^1 có thể là hydro hoặc nhóm bảo vệ nitơ. Bản thân sáng chế này là sáng chế về quy trình, nghĩa là tạo ra pyrazol như đã được nêu rõ ở trên. Tuy nhiên, sáng chế này có thể được phân chia tiếp thành hai: nghĩa là có thể có hai phương án nhỏ của sáng chế trong đó:

(i) R^1 là hydro; và

(ii) R^1 là nhóm bảo vệ nitơ,

và sáng chế có thể đề cập đến một trong số hai khía cạnh (hoặc phương án nhỏ) này. Ví dụ, theo khía cạnh (ii), R^1 là nhóm bảo vệ nitơ, và quy trình theo sáng chế có thể được thực hiện trên hợp chất có công thức (III) trong đó R^1 là nhóm bảo vệ để tạo ra hợp chất có công thức (I) cũng chứa nhóm bảo vệ R^1 đó. Nhóm bảo vệ R^1 đó có thể được loại bỏ ở giai đoạn thuận tiện bất kỳ (ví dụ, trong các bước hạ nguồn) như được nêu trong bản mô tả này. Khía cạnh (ii) này được mô tả trong bản mô tả này, và cũng được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế (xem ví dụ 1). Theo khía cạnh (i) còn lại, R^1 là hydro, và vì vậy hợp chất có công thức (III) là piperidin không được thế ở nguyên tử nitơ, và khía cạnh này có ưu điểm là hợp chất có công thức (III) không cần được bảo vệ, nghĩa là trong đó R^1 là hydro, để tạo ra hợp chất có công thức (I) mà cũng không được bảo vệ ở nguyên tử nitơ của piperidin. Do đó, khía cạnh này có thể có ưu điểm là tránh được việc cần đến các bước bảo vệ và bước khử bảo vệ bổ sung. Khía cạnh (i) này cũng được mô tả trong bản mô tả này, và cũng được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế (xem ví dụ 2).

Trong quy trình theo sáng chế được nêu trong bản mô tả này, có thể thấy rằng “dẫn xuất” có thể được sử dụng, bao gồm muối và solvat. Vì vậy, ví dụ, hợp chất có công thức (III), nghĩa là hydrazin, có thể ở dạng bazơ tự do hoặc ở dạng muối (ví dụ, muối di-hydro clorua, mặc dù hydrazin có thể ở dạng muối khác). Khi thích hợp, “dẫn xuất” cũng có thể bao gồm nhóm bảo vệ liên quan (có thể được loại bỏ sau đó trong sơ đồ tổng hợp). Cũng cần lưu ý rằng hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này có thể có hiện tượng đồng phân, ví dụ, hiện tượng hồ biến.

Cũng có thể thấy ở trên rằng R^1 là nhóm bảo vệ nitơ. Các nhóm như vậy bao gồm các nhóm mà dẫn đến sự tạo ra:

- amit (ví dụ, *N*-axetyl)
- *N*-alkyl được thế tùy ý (ví dụ, *N*-alyl hoặc *N*-benzyl được thế tùy ý)
- *N*-sulfonyl (ví dụ, *N*-benzensulfonyl được thế tùy ý)
- carbamact
- ure
- trityl (triphenylmetyl), diphenylmetyl, hoặc nhóm tương tự

Vì vậy, R^1 có thể là, trong số các nhóm khác:

$-C(O)R^{t1}$ (trong đó R^{t1} có thể là hydro, như vậy tạo ra $-C(O)H$, nhưng tốt hơn là C_{1-6} alkyl hoặc aryl được thể tùy ý);

C_{1-6} alkyl, nhóm alkyl này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ aryl được thể tùy ý (ví dụ, tốt hơn là tạo ra gốc benzyl);

$-S(O)_2R^{t2}$ (trong đó R^{t2} tốt hơn là aryl được thể tùy ý); hoặc tốt hơn là $-C(O)OR^{t3}$ (trong đó R^{t3} tốt hơn là aryl được thể tùy ý hoặc tốt hơn nữa là C_{1-6} (ví dụ, C_{1-4}) alkyl được thể tùy ý, ví dụ, *tert*-butyl (như vậy tạo ra, ví dụ, nhóm bảo vệ *tert*-butoxycarbonyl, nghĩa là khi cùng với gốc amino, nhóm *tert*-butylcarbamate) hoặc nhóm $-CH_2$ phenyl (như vậy tạo ra nhóm bảo vệ carboxybenzyl);

$-C(O)N(R^{t4})R^{t5}$ (trong đó, tốt hơn là, R^{t4} và R^{t5} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, aryl được thể tùy ý hoặc $-C(O)R^{t6}$, và R^{t6} là C_{1-6} alkyl hoặc aryl được thể tùy ý).

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, nhóm alkyl như được xác định trong bản mô tả này có thể là mạch thẳng hoặc, khi có đủ số lượng (nghĩa là tối thiểu là ba) nguyên tử cacbon, là mạch nhánh, và/hoặc mạch vòng. Ngoài ra, khi có đủ số lượng (nghĩa là tối thiểu là bốn) nguyên tử cacbon, nhóm alkyl này cũng có thể là mạch vòng một phần/mạch không vòng. Nhóm alkyl như vậy cũng có thể là no hoặc, khi có đủ số lượng (nghĩa là tối thiểu là hai) nguyên tử cacbon, là không no.

Thuật ngữ “aryl”, khi được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm các nhóm C_{6-10} . Các nhóm này có thể là dạng một vòng, dạng hai vòng hoặc dạng ba vòng và, khi là dạng đa vòng, là thơm hoàn toàn hoặc thơm một phần. Nhóm C_{6-10} aryl mà có thể được đề cập đến bao gồm phenyl, naphthyl, và nhóm tương tự. Để tránh nghi ngờ, điểm gắn của các phần tử thể trên nhóm aryl có thể là thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ của hệ vòng.

Thuật ngữ “heteroaryl”, khi được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm các nhóm heteroaryl có 5 đến 14 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ và/hoặc lưu huỳnh. Nhóm heteroaryl này có thể chứa một, hai hoặc ba vòng, ít nhất một vòng trong số đó là thơm. Tốt hơn là, nhóm này có 5 đến 12 cạnh, ví dụ, 5 đến 10 cạnh.

Khi được đề cập đến trong bản mô tả này, C_{1-6} alkyl, aryl và heteroaryl có thể được thể tùy ý. Việc thể như vậy là có thể nếu nó không gây ảnh hưởng đến sáng chế,

nghĩa là (các) quy trình được xác định trong bản mô tả này (quy trình này có thể được thực hiện trên một số hợp chất nhất định mà không phụ thuộc vào kiểu thể trên đó). Các phân tử thể như vậy bao gồm aryl (ví dụ, phenyl, bản thân phân tử này được thể tùy ý bằng các phân tử thể được chọn từ halo, alkyl và phân tử thể tương tự), alkyl, halo, -CN và phân tử thể tương tự.

Có thể thấy rằng X^1 là nhóm rời chuyển thích hợp, và cụ thể là có thể là cloro, bromo, iodo, $-OR^{3a}$ (trong đó R^{3a} là alkyl được thể tùy ý, ví dụ, trong đó (các) phân tử thể tùy ý bao gồm aryl như phenyl, như vậy tạo ra, ví dụ, $-OCH_3$, $-OCH_2$ -phenyl hoặc chất tương tự) hoặc nhóm sulfonat (ví dụ, $-OS(O)_2R^{4a}$, trong đó R^{4a} là aryl hoặc alkyl được thể tùy ý, như vậy tạo ra, ví dụ, $-OS(O)_2CF_3$, $-OS(O)_2CH_3$ hoặc $-S(O)_2PhMe$ hoặc chất tương tự, nghĩa là tosyl, mesyl hoặc chất tương tự).

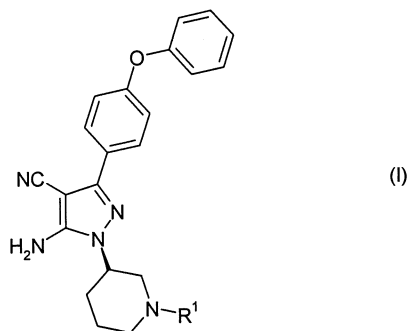
Hợp chất có công thức (I) được ưu tiên mà có thể được điều chế bằng quy trình theo sáng chế được nêu trong bản mô tả này bao gồm các hợp chất trong đó:

R^{1a} là -CN;

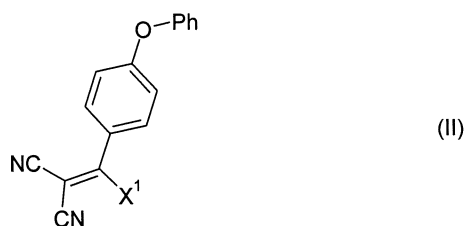
R^{2a} là phenyl được thể ở vị trí 4 bằng $-O-R^{2b}$; và/hoặc

R^{2b} là phenyl;

vì vậy, hợp chất có công thức (I) tốt hơn là:

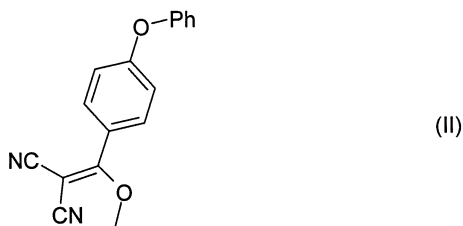


hợp chất có công thức (II) tốt hơn là:



trong đó, tốt hơn là, X^1 là $-OR^{3a}$, trong đó R^{3a} tốt hơn là alkyl, tốt hơn nữa là alkyl không được thế và, tốt nhất là, metyl, như vậy tạo ra nhóm $-OCH_3$;

và vì vậy, tốt nhất, hợp chất có công thức (II) là:



Để tránh nghi ngờ, hợp chất có công thức (III) là chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ chứa tâm không đối xứng có cấu hình (R). Chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ có nghĩa là hợp chất có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nào đó (trong trường hợp này, có nghĩa là có nhiều chất đồng phân đối ảnh (R) có mặt hơn là chất đồng phân đối ảnh (S)), ví dụ với độ dư đồng phân đối ảnh lớn hơn 50%, ví dụ, độ dư đồng phân đối ảnh lớn hơn 60%. Tính không đối xứng gương được giữ lại trong quy trình của phản ứng, nghĩa là phản ứng này có tính lập thể đặc thù, và hợp chất có công thức (I) được tạo ra từ đó cũng là chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ với cùng cấu hình tại tâm không đối xứng liên quan. Các bước tổng hợp hạ nguồn cũng sẽ tiếp diễn với việc giữ lại sự hóa học lập thể này (trừ khi có quy định khác).

Nhóm bảo vệ được ưu tiên đặc biệt mà R^1 có thể biểu thị bao gồm các nhóm bảo vệ tạo ra carbamat (đặc biệt là nhóm *tert*-butoxycarbonyl hoặc nhóm t-Boc và nhóm carboxybenzyl hoặc nhóm Cbz) và gốc alkyl được thế (đặc biệt là nhóm benzyl). Các nhóm bảo vệ này có thể được đưa lên hợp chất có công thức (III) dễ dàng hơn và/hoặc cuối cùng được loại bỏ ra khỏi nguyên tử nitơ liên quan trong bước hạ nguồn dễ dàng hơn.

Quy trình theo sáng chế có thể được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ tự do của hợp chất có công thức (III) hoặc muối của nó, ví dụ, muối di-hydro clorua của hợp chất có công thức (III). Ngoài ra, nhóm bảo vệ R^1 tốt hơn là nhóm bảo vệ không bền với chất không phải axit (ví dụ, nhóm không bền với bazơ hoặc có thể loại bỏ được thông qua quá trình hydro hóa hoặc tương tự) như nhóm bảo vệ carboxybenzyl (Cbz). Tuy nhiên, việc lựa chọn nhóm bảo vệ này chịu ảnh hưởng bởi việc lựa chọn nhóm

bảo vệ R^2 (ví dụ, hai nhóm này tốt hơn là tương thích lẫn nhau) như được nêu dưới đây.

Theo khía cạnh này của quy trình theo sáng chế, hợp chất có công thức (III) (hoặc dẫn xuất của nó, ví dụ, muối di-HCl) có thể được thêm vào hợp chất có công thức (II). Tốt hơn là ít hơn hai đương lượng của hợp chất có công thức (III) được sử dụng so với hợp chất có công thức (II), tốt hơn nữa là ít hơn 1,5 đương lượng. Tuy nhiên, tỷ lệ đương lượng giữa hợp chất có công thức (III) và hợp chất có công thức (II) có thể nằm trong khoảng từ 1,5 : 1 đến 1 : 1,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,2 : 1 đến 1 : 1,2 và cụ thể, tỷ lệ này là khoảng 1 : 1.

Tốt hơn là, khía cạnh này của quy trình theo sáng chế có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp, như khi có mặt dung môi phân cực, như dung môi rượu (ví dụ, etanol) và/hoặc nước, hoặc hỗn hợp của nó. Ưu tiên là sử dụng hỗn hợp của rượu (ví dụ, etanol) và nước. So với trọng lượng của hợp chất có công thức (II) được sử dụng, ít nhất một (ví dụ, ít nhất năm, nhưng tốt hơn là ít hơn 20) (các) đương lượng thể tích của dung môi/rượu và ít nhất một (ví dụ, ít nhất năm, nhưng tốt hơn là ít hơn 20) các đương lượng thể tích của nước được sử dụng. Tốt hơn là khoảng 13 đương lượng thể tích của rượu và khoảng 10 đương lượng thể tích của nước được sử dụng.

Tốt hơn là, hợp chất có công thức (II) khi có mặt dung môi thích hợp (như nêu trên) được làm nguội đến thấp hơn nhiệt độ phòng, ví dụ, đến thấp hơn 10°C , ví dụ, đến khoảng 5°C . Sau đó, hợp chất có công thức (III) (hoặc dẫn xuất của nó) được thêm vào hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (II) và dung môi. Tốt hơn là việc này được thực hiện để duy trì nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng thấp hơn nhiệt độ phòng (ví dụ, ở thấp hơn khoảng 10°C , tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C). Ví dụ, việc thêm vào này có thể là thêm từng giọt.

Khía cạnh này của quy trình theo sáng chế tốt hơn là được thực hiện khi có mặt bazơ, như bazơ hữu cơ, tốt hơn là bazơ amin như bazơ amin bậc ba (ví dụ, trietylamin). Tốt hơn là từ một đến bốn đương lượng mol của bazơ được sử dụng trong quy trình theo sáng chế (so với đương lượng mol của hợp chất có công thức (II) hoặc (III)), và tốt hơn nữa là từ 1,5 đến 2,5 đương lượng được sử dụng (ví dụ, khoảng hai đương lượng). Tốt hơn là bazơ được thêm theo từng giọt, và tốt hơn là nhiệt độ được

duy trì ở thấp hơn nhiệt độ phòng (ví dụ, ở thấp hơn khoảng 10°C , tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C).

Sau khi thêm bazơ, hỗn hợp phản ứng tốt hơn là được để ấm đến khoảng nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ đó trong một khoảng thời gian (trong thời gian đó, sự chuyển hóa thành sản phẩm hợp chất (I) mong muốn có thể được theo dõi), khoảng thời gian này có thể phụ thuộc vào tốc độ chuyển hóa thành sản phẩm. Thông thường, hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong ít nhất 20 phút, ví dụ trong khoảng một giờ, sau đó nước bổ sung có thể được thêm vào (ví dụ, nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến 20 đương lượng thể tích), hỗn hợp phản ứng có thể được làm nguội (lần nữa) đến thấp hơn nhiệt độ phòng (ví dụ, đến thấp hơn khoảng 10°C , tốt hơn là khoảng 5°C hoặc thấp hơn, ví dụ, khoảng 0°C). Sau đó, sản phẩm mong muốn có thể hóa rắn, và do đó có thể tách được/phân lập được bằng cách lọc. Sản phẩm này có thể được tinh chế thêm nếu cần.

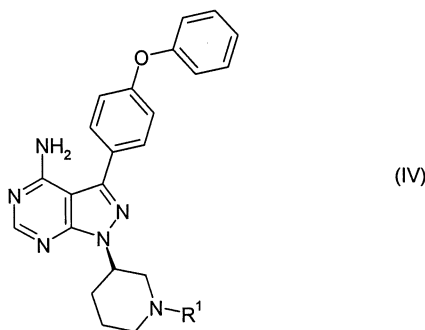
Khía cạnh này của quy trình theo sáng chế có một số ưu điểm. Ví dụ, thực tế là hydrazin được thể có công thức (III) (mà có thể được sử dụng ở, ví dụ, dạng bazơ tự do, hoặc ở dạng muối mà có thể được tạo ra *in situ*) được sử dụng trong phản ứng có ít nhất các ưu điểm nêu dưới đây:

- (i) tránh được việc sử dụng hydrazin hydrat, là một chất phản ứng nguy hiểm khi thao tác, đặc biệt là ở nhiệt độ cao (ví dụ, hydrazin dễ cháy ngay cả khi không có oxy);
- (ii) phản ứng này tạo ra pyrazol được thể ở 1N và vì vậy tránh được việc thể hạ nguồn ở vị trí 1N (khi cần phải thể ở vị trí đó), ví dụ tránh được phản ứng Mitsunobu hạ nguồn để đưa phần tử thể vào, phản ứng Mitsunobu hạ nguồn này tạo ra lượng chất thải lớn (ví dụ, phản ứng Mitsunobu có thể cần đến hai đương lượng của 3-hydroxy-N-Boc piperidin, do phản ứng loại bỏ cạnh tranh);
- (iii) tránh được việc sử dụng 3-hydroxy-N-Boc piperidin không đối xứng gương đắt tiền;
- (iv) phản ứng của hợp chất (II) với hydrazin bất đối xứng có thể được mong đợi là tạo ra nhiều sản phẩm (ngược lại với phản ứng với chính hydrazin đối xứng), nhưng tuy nhiên, thuận lợi và bất ngờ là, phản ứng này tiếp diễn theo

cách chọn lọc vị trí. Nghĩa là quy trình theo sáng chế chủ yếu là tạo ra pyrazol với kiểu thể như được thể hiện bởi hợp chất có công thức (I), nghĩa là ở vị trí 1(N) của piperidin, nhóm R^{2a} (ví dụ, 4-phenoxy-phenyl) ở vị trí 3, v.v., ngược lại với pyrazol với piperidin ở vị trí 2 liền kề nhóm R^{2a} . Thuận lợi là, chất đồng phân vị trí mong muốn có mặt với lượng cao hơn so với chất đồng phân vị trí không mong muốn, và ví dụ, có mặt với tỷ lệ lớn hơn 75:25 so với chất đồng phân vị trí không mong muốn, cụ thể hơn, tỷ lệ này là lớn hơn 90:10, và thuận lợi nhất là có thể có lượng không đáng kể hoặc không thể phát hiện được của chất đồng phân vị trí không mong muốn.

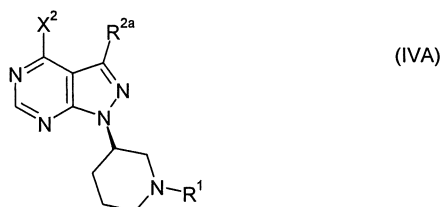
Vì vậy, khía cạnh này của quy trình theo sáng chế có thể là có ưu điểm về mặt kinh tế (ví dụ, chi phí hàng hóa), tính hiệu quả và các cân nhắc về mặt môi trường (ví dụ, ít chất thải hơn).

Sau quy trình thứ nhất theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) mà đã được điều chế có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (IV),



hoặc dẫn xuất (bao gồm chất đồng phân) của nó, trong đó R^1 là như được xác định ở trên. Cụ thể, các lộ trình điều chế này đặc biệt thích hợp đối với các hợp chất tương ứng trong đó R^1 là nhóm bảo vệ (như được xác định trong bản mô tả này) hoặc cũng có thể thích hợp đối với các hợp chất tương ứng trong đó R^1 là hydro (các phương án này có thể được đề cập một cách cụ thể dưới đây).

Trong quá trình chuyển hóa thành hợp chất có công thức (IV), hợp chất có công thức (I) có thể được chuyển hóa trước tiên thành hợp chất có công thức (IVA),



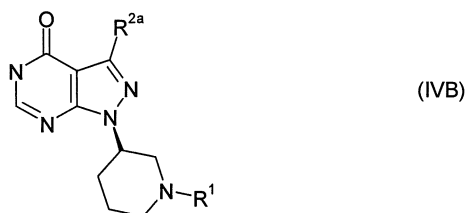
hoặc dẫn xuất (bao gồm chất đồng phân), trong đó X^2 là $-OH$ hoặc $-NH_2$, và R^1 và R^{2a} là như được xác định ở trên.

Ví dụ, đối với hợp chất có công thức (I) trong đó R^{1a} là $-CN$, sản phẩm có công thức (IVA) tương ứng trong đó X^2 là $-NH_2$ có thể được tạo ra bằng phản ứng với:

- (i) formamit ($HCONH_2$);
- (ii) formamidin hoặc muối formamidin $H-C(=NH)-NH_3^+X^-$, trong đó X^- là ion đối thích hợp, như halogenua (ví dụ, Cl^-) hoặc anion oxy (ví dụ, $axyl-O^-$), như vậy tạo ra, ví dụ, formamidin HCl hoặc formamidin axetat hoặc chất tương tự;
- (iii) alkyl (ví dụ, etyl) formimidat, hoặc muối của nó, như etyl formimidat HCl;
- (iv) etylorthoformat, sau đó là amoni axetat.

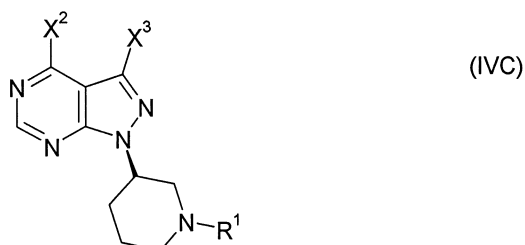
Đối với khía cạnh của sáng chế liên quan đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hydro, hợp chất này cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (IV) hoặc hợp chất có công thức (IVA), và trong trường hợp này, phản ứng như vậy có thể dẫn đến sự thay thế hydro ở R^1 , ví dụ bằng phản ứng với formamit ($HCONH_2$), điều này có thể dẫn đến sự thế đồng thời (cùng với sự đóng vòng mong muốn) ở vị trí R^1 thành hợp chất có công thức (IV) hoặc (IVA) trong đó R^1 là $-C(O)H$. Trong trường hợp như vậy, bước khử bảo vệ (hoặc loại bỏ gốc $-C(O)H$) bổ sung có thể là cần thiết ở giai đoạn thích hợp trong trình tự này (ví dụ, như được mô tả trong Ví dụ 2 dưới đây). Hợp chất trung gian này cũng có thể được sử dụng để điều chế ibrutinib như được xác định dưới đây.

Đối với hợp chất có công thức (I) trong đó R^{1a} là $-C(O)OR^{1b}$ hoặc $-C(O)N(R^{1c})(R^{1d})$, sản phẩm có công thức (IVA) tương ứng trong đó X^2 là $-OH$ (hoặc chất hỗ biến của nó, được thể hiện bằng công thức (IVB) dưới đây) có thể được tạo ra bằng phản ứng với, ví dụ, $CH(OEt)_3$ tùy ý khi có mặt chất xúc tác (ví dụ, $ZnCl_2$, 0,1 đương lượng), sau đó bổ sung, ví dụ, NH_4OAc , phản ứng này có thể được thực hiện khi có mặt dung môi thích hợp (ví dụ, dung môi thơm như toluen):



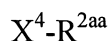
Sau đó, hợp chất có công thức (IVA) trong đó X^2 là -OH (hoặc chất hỗ biến, nghĩa là hợp chất (IVB) được thể hiện ở trên) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (IVA) tương ứng trong đó X^2 là $-NH_2$, bằng cách trước tiên chuyển hóa thành dẫn xuất được clo hóa tương ứng (mà không cần phải phân lập), sau đó thể theo cách ái nhân thom để tạo ra hợp chất mong muốn, các điều kiện bao gồm việc sử dụng $POCl_3$ (hoặc chất phản ứng clo hóa thích hợp khác), sau đó là phản ứng với NH_4OAc (hoặc nguồn amoniac thích hợp khác).

Đối với hợp chất có công thức (IVA) trong đó R^{2a} là hydro, hợp chất này có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (IVC):



trong đó X^2 là như được xác định ở trên, và X^3 là nhóm thích hợp như halo (ví dụ, bromo, cloro hoặc tốt hơn là, iodo), phản ứng này có thể diễn ra khi có mặt nguồn halogenua, ví dụ chất ái điện tử mà cung cấp nguồn iot bao gồm iot, diiodoetan, hoặc tốt hơn là, *N*-iodosuxinimit, và nguồn bromua và clorua bao gồm *N*-bromosuxinimit và *N*-closuxinimit, và phản ứng này có thể được thực hiện khi có mặt dung môi thích hợp như rượu (ví dụ, metanol) hoặc tốt hơn là dung môi đã được halogen hóa (ví dụ, cloroform) hoặc dung môi phân cực không proton (như DMF).

Hợp chất có công thức (IVC), cụ thể là hợp chất trong đó X^2 là $-NH_2$, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (IVA) trong đó R^{2a} là phenyl được thể ở vị trí 4 bằng halo hoặc $-OR^{2b}$, bằng phản ứng của hợp chất có công thức (IVC) với hợp chất có công thức (IVD):



(IVD)

trong đó R^{2aa} là phenyl được thế ở vị trí 4 bằng halo hoặc $-OR^{2b}$ (với R^{2b} được xác định ở trên), và trong đó X^4 là nhóm thích hợp như $-B(OH)_2$, $-B(OR^w)_2$ hoặc $-Sn(R^w)_3$, trong đó mỗi R^w độc lập là nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc, trong trường hợp của $-B(OR^w)_2$, các nhóm R^w tương ứng có thể được liên kết với nhau để tạo ra nhóm dạng vòng có 4 đến 6 cạnh (như nhóm 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl, nhờ đó tạo ra, ví dụ, nhóm pinacolato boronat), và trong đó phản ứng liên hợp có thể được thực hiện khi có mặt hệ xúc tác thích hợp, ví dụ, kim loại (hoặc muối hoặc phức chất của nó) như Pd, CuI, Pd/C, Pd(OAc)₂, Pd(Ph₃P)₂Cl₂, Pd(Ph₃P)₄, Pd₂(dba)₃ và/hoặc NiCl₂ (chất xúc tác được ưu tiên bao gồm paladi) và phối tử như PdCl₂(dppf).DCM, *t*-Bu₃P hoặc chất tương tự, tùy ý khi có mặt bazơ thích hợp (ví dụ, bazơ cacbonat, bazơ hydroxit, v.v.) và dung môi thích hợp.

Khi, ví dụ, đối với hợp chất có công thức (IVA) như được xác định ở trên trong đó X^2 là $-NH_2$ (hoặc dẫn xuất được bảo vệ của nó) và R^{2a} là phenyl được thế ở vị trí 4 bằng halo hoặc $-OH$, thì sự chuyển hóa thành hợp chất có công thức (IV) có thể là có khả năng xảy ra bằng phản ứng liên hợp với X^4 -phenyl-O-phenyl hoặc X^4 -phenyl, ví dụ bằng cách sử dụng các phản ứng liên hợp có xúc tác tương tự với các phản ứng nêu trên.

Vì vậy, cuối cùng, hợp chất có công thức (IV) có thể được điều chế theo các quy trình nêu trên.

Các quy trình nêu trên (bao gồm các quy trình điều chế hợp chất có công thức (IV) và (IVA)) cũng được bao hàm bởi sáng chế, và cũng là các quy trình mà có thể được gọi trong bản mô tả này là “quy trình theo sáng chế”.

Do đó, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (IV), quy trình này bao gồm quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên, theo sau là quy trình chuyển hóa (I) thành (IV) như nêu trên.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất (IV) hoặc (IVA), quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (I) (như được xác định ở trên) phản ứng với muối formamidin được xác định ở mục (ii) nêu trên. Quy trình này cũng là một khía cạnh của sáng chế và có các ưu điểm kết hợp so với phản ứng với formamit. Ví dụ,

việc sử dụng muối formamidin có thể có ưu điểm vì nó tránh được việc sử dụng formamit, formamit được sử dụng trong các quy trình có trước ở nhiệt độ cao (ví dụ, ở khoảng 165°C, đó là một mối nguy hiểm về nhiệt), trong khi việc sử dụng muối formamidin sẽ cho phép sử dụng nhiệt độ thấp hơn.

Khía cạnh này của sáng chế (chuyển hóa hợp chất (I) thành hợp chất (IV) hoặc (IVA)) được ưu tiên thực hiện bằng phản ứng của hợp chất (I) với muối formamidin (như được xác định ở trên trong bản mô tả này). Muối formamidin tốt hơn là muối axetat và tốt hơn là được sử dụng với lượng dư so với đương lượng mol của hợp chất có công thức (I) được sử dụng (ví dụ, với lượng lớn hơn hai đương lượng so với hợp chất có công thức (I), ví dụ, lớn hơn năm đương lượng, như lớn hơn 10 đương lượng và tốt hơn là khoảng mười lăm đương lượng).

Khía cạnh này của quy trình theo sáng chế có thể được thực hiện khi có mặt dung môi thích hợp, dung môi này có thể được chọn từ dung môi thơm (ví dụ, toluen), rượu, ete và N-metyl-2-pyrrolidon, hoặc dung môi tương tự. Glycol ete có thể được ưu tiên đặc biệt (ví dụ, nhờ có điểm sôi cao), và do đó dung môi được ưu tiên đặc biệt là etylen glycol monoetyl ete. Dung môi tốt hơn là được loại khí và phản ứng tốt hơn là được thực hiện trong môi trường khí trơ. Nhiều hơn năm đương lượng thể tích của dung môi được sử dụng (ví dụ, nhiều hơn mười, và tốt hơn là khoảng 13).

Sau đó, hỗn hợp phản ứng thu được tốt hơn là được làm nóng đến cao hơn nhiệt độ phòng, ví dụ, đến cao hơn 40°C, ví dụ, cao hơn 60°C như cao hơn 80°C. Tốt nhất là nó được làm nóng đến cao hơn 100°C. Tuy nhiên, nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng tốt hơn là thấp hơn 160°C, ví dụ khoảng giá trị nhiệt độ được ưu tiên là từ 100°C đến 140°C, tốt nhất là từ khoảng 110°C đến 130°C (ví dụ, khoảng 120°C).

Hỗn hợp phản ứng có thể được theo dõi tiến độ, do đó gây ảnh hưởng đến khoảng thời gian phản ứng. Sau khi hoàn thành phản ứng một cách thích hợp, hỗn hợp có thể được để nguội và hỗn hợp phản ứng được chuẩn bị để tạo ra hợp chất mong muốn.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (III) như được xác định ở trên, quy trình này bao gồm bước phân giải hỗn hợp triet quang tương ứng (hoặc dẫn xuất, ví dụ, dẫn xuất được bảo vệ, của nó), bước này có thể được thực hiện bằng kỹ thuật sắc ký không đối xứng (ví dụ, bằng kỹ thuật SFC không đối xứng), nhờ

đó thu được hợp chất có công thức (III) một cách thuận lợi với độ dư đồng phân đối ảnh lớn hơn 50%, ví dụ độ dư đồng phân đối ảnh lớn hơn 60%. Do quy trình theo sáng chế có tính lập thể chọn lọc, nên có thể tinh chế hạ nguồn để tạo ra hợp chất cuối tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Thuận lợi là, quy trình này có thể tạo ra sản phẩm (hợp chất (III)) với độ dư đồng phân đối ảnh lớn hơn 50%, ví dụ độ dư đồng phân đối ảnh lớn hơn 60%. Việc đưa tính không đối xứng gương vào tại giai đoạn này cho phép thực hiện được quy trình nêu trên, nhờ đó tránh được các phương pháp đưa tính không đối xứng gương vào khác (ví dụ, bằng cách sử dụng 3-hydroxy-piperidin không đối xứng) và tránh được phản ứng Mitsunobu không mong muốn được bộc lộ trước đó trong quy trình điều chế ibrutinib.

Hợp chất có công thức (III), hoặc dẫn xuất được bảo vệ của nó có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức (VI),



hoặc dẫn xuất của nó, trong đó R¹ là như được xác định ở trên, với hợp chất có công thức (VII),



trong đó R² là hydro hoặc nhóm bảo vệ nitơ thích hợp (mà có thể được loại bỏ sau đó),

mà cũng có thể được gọi là khía cạnh của sáng chế. Khía cạnh này của sáng chế có thể được thực hiện trong điều kiện phản ứng khử hydrat tiêu chuẩn, tùy ý khi có mặt dung môi thích hợp.

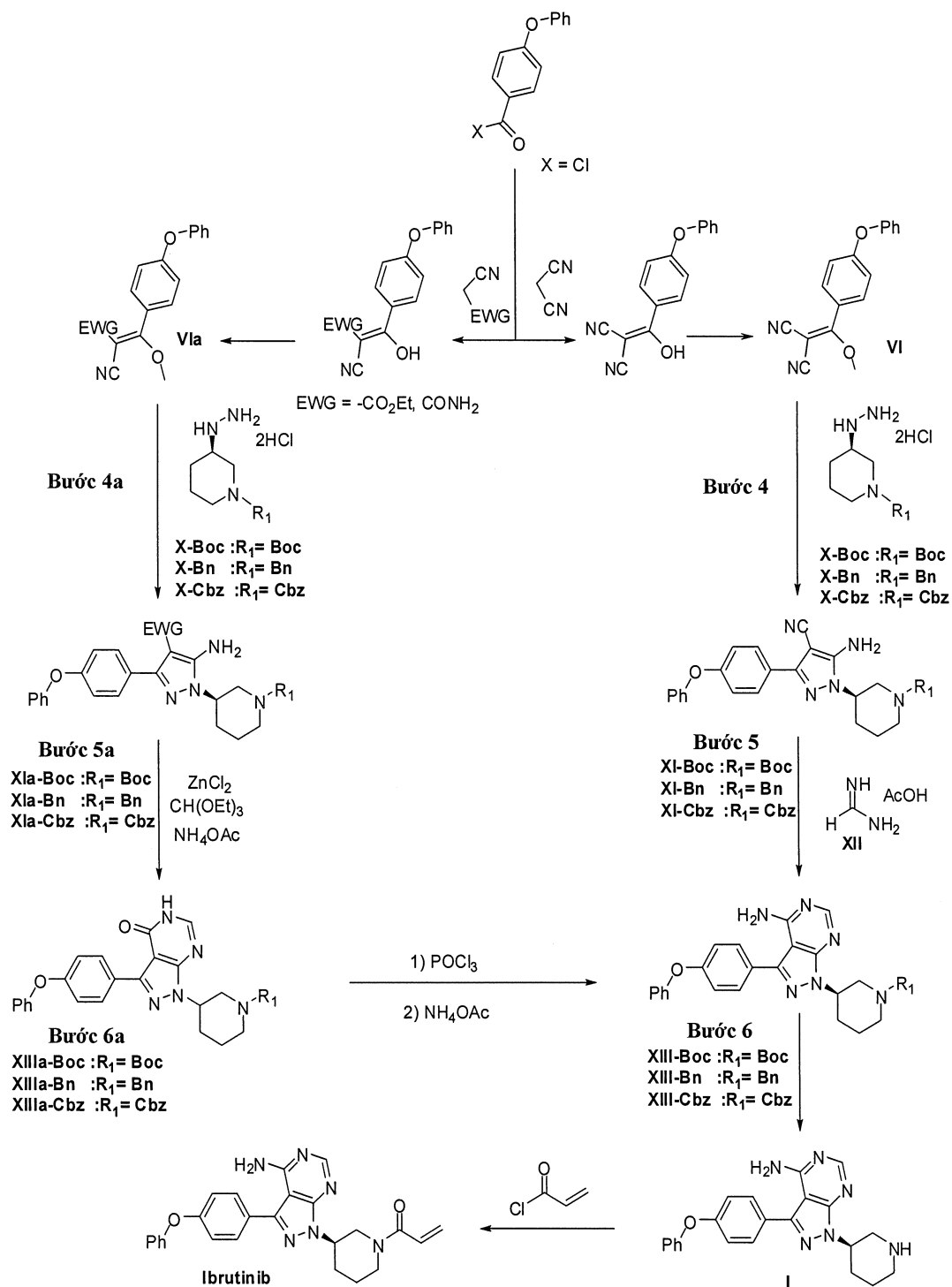
Nói chung, việc bảo vệ và việc khử bảo vệ của các nhóm chức có thể diễn ra trước hoặc sau bước phản ứng bất kỳ trong số các bước phản ứng nêu trên.

Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ theo các kỹ thuật đã biết rõ đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này và như được nêu dưới đây.

Việc sử dụng nhóm bảo vệ được mô tả trong ấn phẩm “Protective Groups in Organic Chemistry”, được chỉnh sửa bởi J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), và

“Protective Groups in Organic Synthesis”, tái bản lần thứ 3, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Sơ đồ dưới đây (mà có thể có sự đánh số riêng của nó, giống như phần thí nghiệm) đưa ra ví dụ không nhằm giới hạn sáng chế về các quy trình khác nhau theo sáng chế (xem trang sau):



Ví dụ, đối với hợp chất có công thức (II) trong đó X^1 là nhóm rời chuyển alkoxy $-\text{OR}^{3a}$ (hoặc sulfonat), thì hợp chất này có thể được điều chế bằng cách alkyl hóa (ví dụ, metyl hóa) (hoặc sulfonyl hóa thích hợp) hợp chất tương ứng với hợp chất

có công thức (II) nhưng trong đó $-OR^{3a}$ là $-OH$. Việc chuyển hóa $-OH$ thành các nhóm rời chuyển thích hợp khác (ví dụ, thành halo) cũng có thể được thực hiện.

Hợp chất theo công thức (II) nhưng trong đó $-OR^{3a}$ là $-OH$ có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức (VIII),



trong đó X^{1a} là nhóm rời chuyển thích hợp (ví dụ, cloro) và R^{2a} là như được xác định ở trên, với hợp chất có công thức (IX),

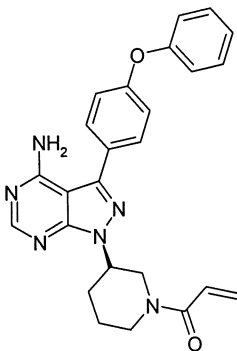


trong đó R^{1a} là như được xác định ở trên, trong điều kiện phản ứng thích hợp.

Bản thân một số hợp chất được nêu trong bản mô tả này có thể là mới, và vì vậy theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất:

- hợp chất có công thức (I) hoặc dẫn xuất của nó
- hợp chất có công thức (III) hoặc dẫn xuất của nó, ví dụ với độ dư đồng phân đối ảnh ít nhất là lớn hơn 50%
- hợp chất có công thức (II), (IV) hoặc (IVA) hoặc dẫn xuất của nó

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế ibrutinib:



quy trình này bao gồm quy trình như được xác định trong bản mô tả này, sau đó chuyển hóa thành ibrutinib, ví dụ:

- quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được nêu trong bản mô tả này, sau đó chuyển hóa thành ibrutinib

- quy trình điều chế hợp chất có công thức (IV) hoặc (IVA) như được nêu trong bản mô tả này, sau đó chuyển hóa thành ibrutinib, ví dụ bằng cách khử bảo vệ (nghĩa là loại bỏ nhóm R^1), sau đó axyl hóa bằng acryl clorua
- quy trình điều chế hợp chất có công thức (III) như nêu trên, sau đó chuyển hóa thành ibrutinib, ví dụ theo các quy trình được nêu trong bản mô tả này

Do đó, sáng chế mô tả việc sử dụng một số hợp chất nhất định (ví dụ, việc sử dụng hợp chất có công thức (I), (IV), (IVA) và/hoặc (III)) làm hợp chất trung gian trong quy trình điều chế ibrutinib.

Tiếp đó, sáng chế còn đề xuất quy trình bào chế dược phẩm chứa ibrutinib, quy trình này bao gồm bước kết hợp ibrutinib (hoặc muối dược dụng của nó), mà được điều chế theo quy trình nêu trên, với (a) (các) tá dược, (các) chất phù trợ, (các) chất pha loãng và/hoặc (các) chất mang dược dụng.

Nói chung, quy trình được nêu trong bản mô tả này có thể có ưu điểm là hợp chất được điều chế có thể được tạo ra theo cách mà sử dụng ít chất phản ứng và/hoặc dung môi hơn, và/hoặc cần đến ít bước phản ứng hơn (ví dụ, các bước phản ứng phân biệt/tách) so với các quy trình đã được bộc lộ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Quy trình theo sáng chế cũng có thể có ưu điểm là (các) hợp chất được điều chế được tạo ra với hiệu suất cao hơn, với độ tinh khiết cao hơn, với độ chọn lọc cao hơn (ví dụ, độ chọn lọc vị trí cao hơn), trong thời gian ít hơn, ở dạng thuận tiện hơn (nghĩa là dễ thao tác), từ tiền chất thuận tiện hơn (nghĩa là dễ thao tác), với chi phí thấp hơn và/hoặc với việc sử dụng và/hoặc lãng phí nguyên liệu ít hơn (bao gồm chất phản ứng và dung môi) so với các quy trình đã được bộc lộ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, quy trình theo sáng chế còn có thể có một số lợi ích về mặt môi trường.

Ví dụ thực hiện sáng chế

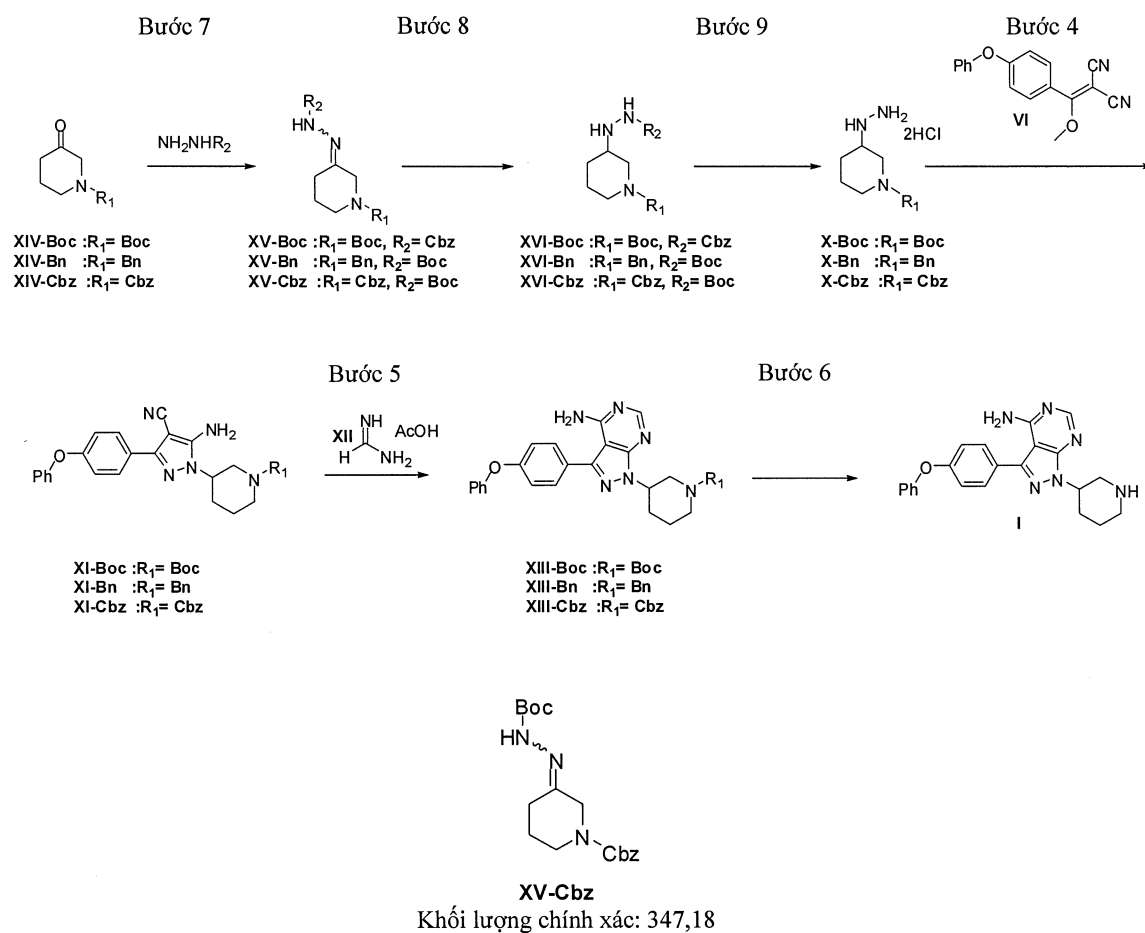
Các ví dụ nêu dưới đây được nêu nhằm minh họa sáng chế và không được hiểu là nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Phần thí nghiệm

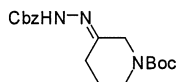
Ví dụ 1

Điều chế I từ XI với nhóm bảo vệ Cbz

Lộ trình tổng hợp từ XIV-Cbz thành I được thực hiện trong phòng thí nghiệm với tổng hiệu suất là ~50%. Cấu trúc của I từ lộ trình này được xác nhận bằng cách so sánh HPLC, HNMR và CNMR với chất chuẩn tham chiếu I.

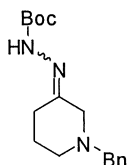


100g (1,0 đương lượng) XIV-Cbz và 56,66g (1,0 đương lượng) Boc-NHNH₂ được hòa tan trong 500mL dung môi (metanol, 5,0V), Na₂SO₄ được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở 28°C. Dung môi được làm bay hơi bằng áp suất giảm để thu được 148g XV-Cbz dưới dạng chất dầu màu vàng. MS (ESI):m/z =370 (M+23(Na))

**XV-Boc**

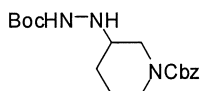
Khối lượng chính xác: 347,18

45,8g (1,0 đương lượng) XIV-Boc và 38,2g (1,0 đương lượng) Cbz-NHNH₂ được hòa tan trong 230mL dung môi (metanol, 5,0V), hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 28°C. Dung môi được làm bay hơi bằng áp suất giảm để thu được 78g XV-Boc dưới dạng chất dầu màu vàng. MS (ESI):m/z = 370 (M+23(Na))

**XV-Bn**

Khối lượng chính xác: 303,19

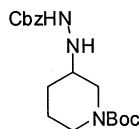
100g (1,0 đương lượng) XIV-Bn.HCl.H₂O/Bn và 54,22g (1,0 đương lượng) Boc-NHNH₂ được hòa tan trong 500mL dung môi (metanol, 5,0V), Na₂SO₄ được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 25°C. Dung môi được làm bay hơi bằng áp suất giảm để thu được 122g XV-Bn dưới dạng chất bột màu da cam. MS (ESI):m/z =304 (M+1)

**XVI-Cbz**

Khối lượng chính xác: 349,20

33,11g (1,0 đương lượng) XV-Cbz được hòa tan trong 160mL MeOH, làm nguội đến 5°C và được khuấy trong môi trường khí nitơ. Sau đó, 2,0 đương lượng NaBH₃CN được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, 1,0 đương lượng AcOH được thêm vào theo từng giọt và được khuấy ở 5°C trong môi trường khí nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3,5 giờ nữa ở 25°C, được làm nguội đến 10°C, và sau đó dung dịch nước NH₄Cl bão hòa được thêm vào theo từng giọt cho đến khi độ pH~6. (Nhiều chất rắn màu trắng được tách ra). Hỗn hợp được lọc và chất rắn được

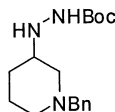
rửa bằng H₂O. Bánh lọc được làm khô trong chân không ở 45 đến 50°C trong 16 giờ và được phân lập với hiệu suất 81,1%. MS (ESI):m/z =372 (M+23(Na))



XVI-Boc

Khối lượng chính xác: 349,20

28,4g (1,0 đương lượng) XV-BOC được hòa tan trong 145mL THF và 30mL MeOH, làm nguội đến 5°C và được khuấy trong môi trường khí nitơ. Sau đó, 6,18g (2,0 đương lượng) NaBH₄ được thêm vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở 5°C trong môi trường khí nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp này được để khuấy trong 15 giờ nữa ở 20°C. Dung dịch nước NH₄Cl 15% được thêm vào theo từng giọt cho đến khi độ pH khoảng từ 6 đến 7. Sau đó, 10V etyl axetat được nạp/được thêm vào hỗn hợp này. Các pha được tách, và pha nước được chiết hai lần bằng 8V etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa hai lần bằng 10V nước. Dung dịch hữu cơ được cô đến khoảng từ 3 đến 4V và sau đó được làm nguội đến 0-5°C. PE được thêm vào theo từng giọt để làm kết tinh XVI-Boc dưới dạng chất rắn màu trắng. Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được làm khô trong chân không ở khoảng từ 40 đến 45°C. 25g XVI-Boc được thu nhận với độ tinh khiết HPLC là 97,54% với hiệu suất là 87,7%.

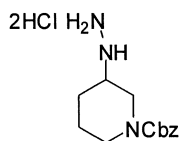


XV-Bn

Khối lượng chính xác: 305,21

Dung dịch MeOH chứa XV-Bn (37,6g trong 130mL MeOH) được làm nguội đến 5°C trong môi trường khí N₂. 2,0 đương lượng NaBH₃CN được nạp trong môi trường khí N₂, giữ nhiệt độ ở 5 đến 10°C. 1,0 đương lượng AcOH được thêm vào theo từng giọt ở 5 đến 10°C. Hỗn hợp này được làm ấm đến 25°C và được khuấy trong môi trường khí N₂ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 10°C. Dung dịch nước NH₄Cl bão hòa được thêm theo từng giọt vào R1 đến độ pH xấp xỉ bằng 6. Hỗn hợp này được cô trong chân không và sau đó pha nước được chiết bằng EA (100mL*3). Pha hữu cơ được cô. Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa bằng

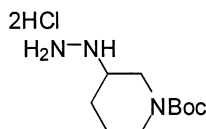
MTBE. Bánh lọc được làm khô trong chân không ở nhiệt độ từ 45 đến 50°C trong 16 giờ để thu được 23g XVI-Bn dưới dạng chất rắn màu trắng, độ tinh khiết 97,9%. MS (ESI):m/z =306 (M+1)



Khối lượng chính xác: 249,15

X-Cbz

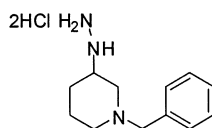
16,12g (1,0 đương lượng) XVI-Cbz được nạp với 80mL metanol. 92,2mL dung dịch MeOH chứa HCl (4M) được nạp và được khuấy trong 3 giờ ở 28°C. MeOH được chuyển sang EtOAc (nhiều chất rắn màu trắng được tách ra). Chất rắn được lọc dưới sự bảo vệ của khí N₂. Bánh lọc được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 35 đến 40°C trong 16 giờ để tạo ra 11,9g (hiệu suất 80,2%) với độ tinh khiết là 94,97%. (ESI):m/z =249,9 (M+1)



Khối lượng chính xác: 215,16

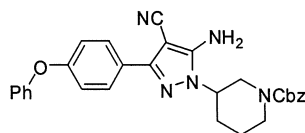
X-Boc

Pd(OH)₂/C được sử dụng làm chất xúc tác và 2,0 đương lượng HCl (dung dịch MeOH 2M) được thêm vào để ức chế sự tạo ra sản phẩm phụ dime. Có thể phát hiện thấy tín hiệu MS mạnh của X-Boc dạng LCMS. Sau khi xử lý sau phản ứng, thu được 3,9g X-Boc dưới dạng chất bột với hiệu suất là 79,6%. Quy trình: Nạp 6,0g (1,0 đương lượng) XVI-Boc với 90mL (15,0V) metanol, sau đó nạp 3,61g (0,30 đương lượng) Pd(OH)₂/C với 34,36mL (2,0 đương lượng) dung dịch MeOH chứa HCl (1M), khuấy trong 1 giờ ở 28°C trong môi trường khí N₂. Chuyển dung môi sang EtOAc để tách sản phẩm ra. Chuyển dung dịch cái ra và làm khô phần cặn trong chân không để thu được 3,9g X-Boc dưới dạng chất bột màu trắng (hiệu suất 79,6%). (ESI):m/z =216,0 (M+1)



Khối lượng chính xác: 205,16

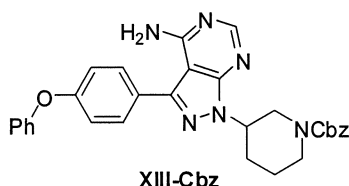
Nạp 20g (1,0 đương lượng) XVI-Bn trong môi trường khí N₂, thêm 11 đương lượng dung dịch MeOH chứa HCl (4M) vào R1 trong môi trường khí N₂ ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C và khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Chuyển dung môi sang EtOAc và sau đó nhiều chất rắn màu trắng được tách ra. Lọc hỗn hợp dưới sự bảo vệ của khí N₂. Chất rắn được làm khô trong chân không ở nhiệt độ từ 45 đến 50°C để thu được 14g X-Bn (hiệu suất 76,9%).



Khối lượng chính xác: 493,21

XI-Cbz

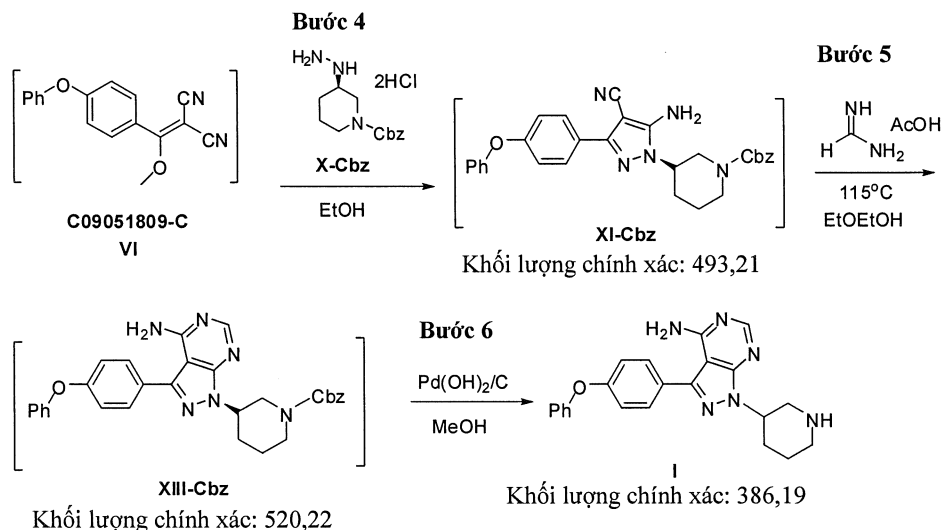
Nạp 4,29g (1,0 đương lượng) VI trong môi trường khí N₂ với 60mL (13V) ethanol và 43mL (10V) nước. Làm nguội hỗn hợp này đến 5°C. Thêm X-Cbz theo ba phần ở nhiệt độ từ 5 đến 10°C trong môi trường khí N₂. Thêm 3,15g (2,0 đương lượng) NEt₃ theo từng giọt ở nhiệt độ 5 đến 10°C. Làm ấm đến 25°C trong môi trường khí N₂ và khuấy trong 1 giờ ở 25°C (chất rắn được lọc ra). Thêm 17V H₂O theo từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở 25°C. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ từ 0 đến 5°C và khuấy trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp này. Bánh lọc được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 40 đến 45°C để tạo ra 7,79g (hiệu suất 100%) với độ tinh khiết là 99,81% (ESI):m/z =494,1 (M+1)



Khối lượng chính xác: 520,22

3g (1,0 đương lượng) XI-Cbz được trộn với 9,5g (15,0 đương lượng) formamidin axetat và 40mL (13V) C₂H₅OC₂H₄OH (đã được loại khí), hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 120°C trong 6 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng. Thêm H₂O (13V) và EA (15V) theo từng giọt. Tách hỗn hợp này và chiết pha nước bằng EA trong hai lần. Kết hợp pha hữu cơ và rửa nó bằng H₂O hai lần. Làm bay hơi dung môi trong chân không để thu được XIII-Cbz thô dưới dạng chất dầu màu

vàng với độ tinh khiết 97,9%. (ESI):m/z = 521,4 (M+1)

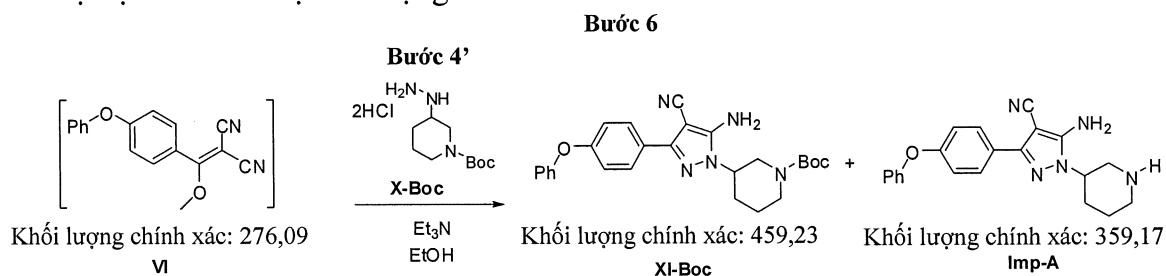


Việc điều chế I từ VI sử dụng kính ngấm được thực hiện. Trong bước 4, sự chuyển hóa VI là 100% và XI-Cbz được tạo ra với 99,8% phần trăm diện tích. Trong bước 5, sự chuyển hóa XI-Cbz là 97,7% và XIII-Cbz được tạo ra với 94,2% phần trăm diện tích. Trong bước 6, sự chuyển hóa XIII-Cbz là 100% và I thu được với 92,5% phần trăm diện tích HPLC.

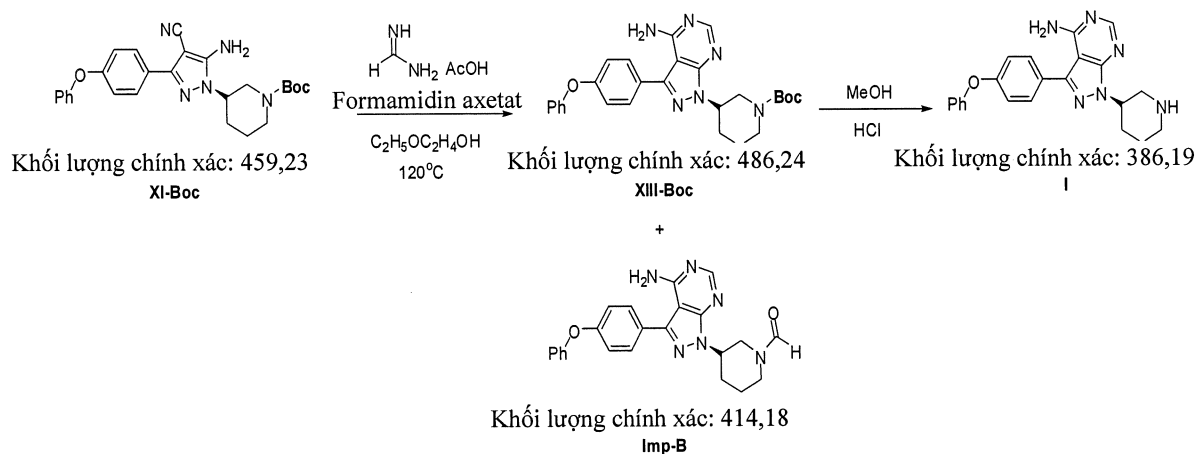
Quy trình: Nạp 4,29g (1,0 đương lượng) VI trong môi trường khí N₂ với 10mL (16,6V) etanol và 6mL (10V). Làm nguội R1 đến nhiệt độ từ 5 đến 10°C. Thêm 0,7g (1,0 đương lượng) dung dịch X-Cbz trong nước được thêm vào theo từng giọt trong vòng 15 phút ở nhiệt độ từ 5 đến 10°C. Thêm 0,45g (2,0 đương lượng) NEt₃ theo từng giọt trong vòng 5 phút ở nhiệt độ từ 5 đến 10°C. Làm ấm đến khoảng từ 20 đến 30°C trong môi trường khí N₂ và khuấy R1 trong 1 giờ ở 20~30°C. Thêm 10V EA và sau đó 10V H₂O vào hỗn hợp phản ứng. Tách hỗn hợp này và chiết pha nước bằng 10V EA hai lần. Kết hợp pha hữu cơ và rửa bằng 10V H₂O. Chuyển dung môi sang 13V EtOEtOH. Thêm 15 đương lượng formamidin axetat vào hỗn hợp. Làm nóng đến 120°C và khuấy trong 5 giờ ở 120°C. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng và thêm 15V EA và 15V H₂O vào hỗn hợp này. Tách hỗn hợp này và chiết pha nước bằng 10V EA hai lần. Kết hợp pha hữu cơ và rửa bằng 10V H₂O hai lần. Chuyển dung môi sang 10V MeOH. Thêm Pd(OH)₂/C (0,3 đương lượng) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ từ 55 đến 60°C dưới áp suất khí H₂ là 3bar. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa bánh lọc bằng MeOH. Kết hợp dung dịch MeOH chứa hợp chất thô I và cô đến khoảng từ 2 đến 3V. Thêm H₂O (từ 5 đến 6V) theo từng giọt vào dung dịch MeOH (nhiều chất rắn màu

trắng nhạt được tách ra). Lọc hỗn hợp và rửa bánh lọc bằng MeOH/H₂O (1V/1V). Chất rắn được làm khô trong chân không ở nhiệt độ từ 40 đến 45°C để thu được I với hiệu suất 80% (qua 3 bước) với độ tinh khiết 92,5%.

Bằng cách so sánh HPLC, HNMR và CNMR của I với tham chiếu đến hợp chất, ví dụ, đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (hoặc dạng đã được tạo dẫn xuất từ đó), có thể kết luận rằng I mà được điều chế bằng quy trình tổng hợp này có cùng thời gian lưu HPLC, cùng HNMR và CNMR. Do đó, lộ trình tổng hợp từ SM-Cbz thành I này là một lộ trình làm việc khả dụng.

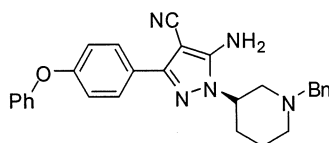


Nạp 0,41g (1,0 đương lượng) VI (trong dung dịch THF). Hòa tan 0,32g (1,0 đương lượng) X-Boc trong EtOH(2V) /H₂O (0,5mL, 1,5V)/ Et₃N (3,0 đương lượng). Thêm X-Boc theo từng giọt vào R1 ở nhiệt độ từ 5 đến 10°C. Làm ấm đến 25°C trong môi trường khí N₂ và khuấy R1 trong 1 giờ ở 25°C. Thêm nước (10V) theo từng giọt ở nhiệt độ từ 5 đến 10°C. Cô hỗn hợp này trong chân không và chiết nó bằng etyl axetat (20mL*3). Rửa pha hữu cơ bằng H₂O. Làm bay hơi dung môi trong chân không để thu được XI-Boc thô dưới dạng chất dầu màu vàng. Hợp chất được khử Boc, Imp-A, được tạo ra dưới dạng sản phẩm chính. XI-Boc thu được với hiệu suất 29% với độ tinh khiết 96% bằng kỹ thuật sắc ký cột.



Nạp XI-Boc (0,3g, 1,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí N₂. Nạp formamidin axetat (15 đương lượng) vào R1 trong môi trường khí N₂. Nạp C₂H₅OC₂H₄OH (13V) vào R1 trong môi trường khí N₂. Làm nóng đến 120°C (Inter-Temp) và khuấy hỗn hợp này ở 120°C trong 8 giờ. Trong hỗn hợp phản ứng này, có thể quan sát thấy 4,3% Imp-B. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng. Thêm H₂O (40mL, 3V) và EA (15V) theo từng giọt. Tách hỗn hợp này và chiết pha nước bằng EA hai lần. Kết hợp pha hữu cơ và chuyển dung môi sang MeOH. Thêm HCl (10 đương lượng, dung dịch MeOH) vào hỗn hợp này. Làm nóng đến 50°C và khuấy trong 3 giờ. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, cô hỗn hợp phản ứng đến khoảng từ 2 đến 3mL. Thêm 3mL H₂O và sau đó thêm dung dịch nước NaOH 30% theo từng giọt để điều chỉnh độ pH đến 10. Lọc hỗn hợp và làm khô bánh lọc trong chân không ở 45°C. I có thể được phân lập bằng cách làm kết tinh từ MeOH/H₂O với độ tinh khiết 95,6% với tổng hiệu suất là 87,3%.

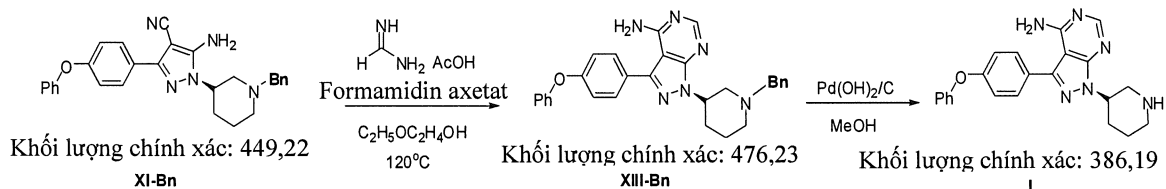
Bằng cách so sánh HPLC, HNMR và CNMR của I với tham chiếu đến hợp chất, ví dụ, đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (hoặc dạng đã được tạo dẫn xuất từ đó), có thể kết luận rằng I mà được điều chế bằng quy trình tổng hợp này có cùng thời gian lưu HPLC, cùng HNMR và CNMR. Do đó, lộ trình tổng hợp từ SM-Boc thành I này là một lộ trình làm việc khả dụng.



XI-Bn

Khối lượng chính xác: 449,22

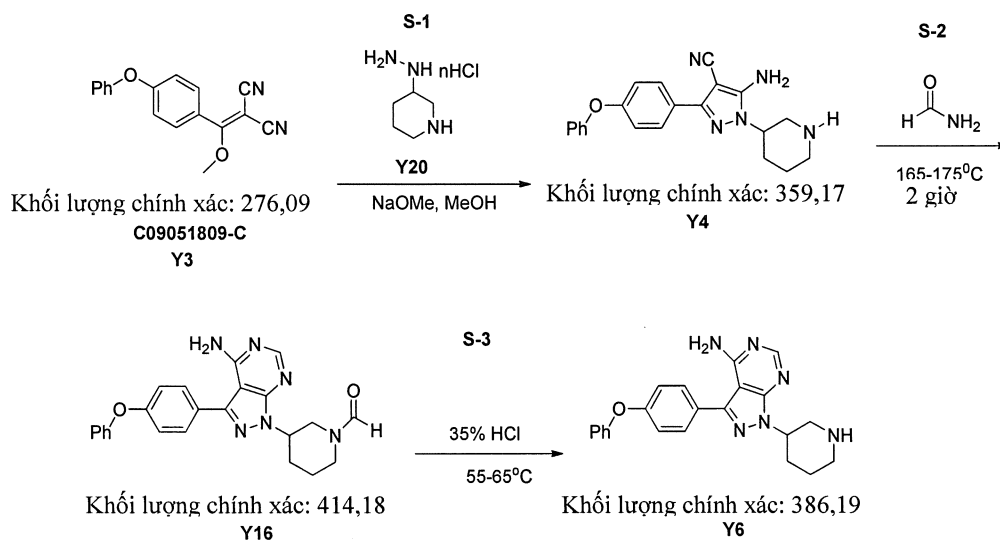
Nạp 0,496g (1,0 đương lượng) VI trong môi trường khí N₂ với 4mL (8V) ethanol. Làm nguội hỗn hợp này đến 5°C. Thêm X-Bn (hòa tan trong 5V EtOH và 10V H₂O) theo ba phần ở nhiệt độ từ 5 đến 10°C trong môi trường khí N₂. Thêm 0,51g (2,0 đương lượng) NEt₃ theo từng giọt ở nhiệt độ từ 5 đến 10°C. Làm ấm đến nhiệt độ từ 25 đến 30°C trong môi trường khí N₂ và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ từ 25 đến 30°C (chất rắn được lọc ra). Thêm 17V H₂O theo từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở 25°C. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến khoảng từ 0 đến 5°C và khuấy trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp này. Bánh lọc được làm khô trong chân không ở 40-45°C để thu được 0,65g XI-Bn (hiệu suất 80%) với độ tinh khiết 94,03%. (ESI):m/z =450 (M+1)



Một mẻ để điều chế XIII-Bn được thực hiện từ 1,72g XI-Bn. Trong bước đóng vòng thứ nhất, sự chuyển hóa XI-Bn là 100% và XIII-Bn được tạo ra với độ tinh khiết LCMS là 99,12%. Mặc dù được khuấy trong 21 giờ ở 120°C , nhưng không thể quan sát thấy sự phân hủy nào. Trong bước thứ hai, các tác giả sáng chế đã thử hai điều kiện. Một điều kiện là thêm 2 đương lượng HCl (dung dịch MeOH 4M) và điều kiện còn lại là không thêm HCl. Mẻ có bổ sung HCl là nhanh hơn mẻ còn lại. Tuy nhiên, sự chuyển hóa XIII-Bn chỉ là 20%. Quy trình: Nạp XI-Bn ở nhiệt độ trong phòng với formamidin axetat (15 đương lượng) và $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_4\text{OH}$ (13V) trong môi trường khí N_2 . Làm nóng đến 120°C và khuấy hỗn hợp này ở 120°C trong 8 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Thêm H_2O (13V) và EA (10V) theo từng giọt. Tách hỗn hợp này và chiết pha nước bằng 10V EA trong hai lần. Kết hợp pha hữu cơ và rửa nó bằng 10V H_2O trong ba lần. Chuyển dung môi từ EA sang MeOH. Nạp 0,1 đương lượng $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ và 2 đương lượng HCl (dung dịch MeOH 4M). Làm nóng đến $45\text{-}50^\circ\text{C}$. Khuấy hỗn hợp này trong R2 ở $40\text{-}50^\circ\text{C}$. Sản phẩm mong muốn được thu nhận từ quy trình này. (ESI): $m/z = 387,0$ (M+1)

Ví dụ 2

Điều chế hợp chất Y6 (còn được gọi là hợp chất I ở trên) từ piperidin-hydrazin không được bảo vệ (được gọi là Y20 dưới đây)



Ví dụ này là một phương án khác của sáng chế. Hợp chất Y20 (piperidin-hydrazin; còn được gọi trong bản mô tả này là hợp chất có công thức (III)), tương ứng với hợp chất chung X trong Ví dụ 1 ở trên (nhưng trong đó trong trường hợp đó, nguyên tử N của piperidin được bảo vệ bằng -Boc, -Bn hoặc -CBz), không được thế ở nguyên tử N của piperidin, và được trộn trực tiếp với hợp chất Y3 (còn được gọi trong Ví dụ 1 là hợp chất VI, cũng là hợp chất có công thức (II) như được xác định trong bản mô tả này). Phản ứng này tương tự với bước 4 trong Ví dụ 1 nhưng, không giống trong Ví dụ 1, ví dụ này thể hiện rằng piperidin-hydrazin không cần được bảo vệ để phản ứng với Y3 có thể tiếp diễn (xem Quy trình S-1 dưới đây). Trên thực tế, sản phẩm Y4 thu được (còn được gọi trong bản mô tả này là hợp chất có công thức (I) như nêu trên) được tạo ra một cách thuận lợi mà không cần phải bảo vệ piperidin-hydrazin (và tiếp theo là loại nhóm bảo vệ của nó sau đó). Sau đó, hợp chất Y4 (mà vẫn không được thế ở nguyên tử N của piperidin) có thể được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo (nghĩa là không cần phải thêm nhóm bảo vệ), trong đó hỗn hợp chứa Y4 và formamit (hoặc chất phản ứng thích hợp khác mà thu được cùng kết quả giống như vậy, như được nêu trong bản mô tả này) được cho phản ứng (xem Quy trình S-2 dưới đây), nhờ đó tạo ra hợp chất Y16 (là dạng được bảo vệ của hợp chất có công thức (IV) như được nêu trong bản mô tả này (hoặc dạng được bảo vệ của hợp chất I như được nêu rõ trong Ví dụ 1, nghĩa là XIII nhưng trong đó R₁ là -C(O)H). Bất ngờ là nguyên tử N của piperidin được axyl hóa (bằng nhóm -C(O)H) trong phản ứng đóng vòng để tạo ra gốc pyrimidin của hợp chất dạng hai vòng (pyrazol[3,4-d]pyrimidin), và nhóm

này có thể được loại bỏ bằng cách loại nhóm bảo vệ (ví dụ, như được thể hiện bằng Quy trình S-3 dưới đây).

Quy trình S-1

Quy trình phản ứng được thực hiện theo các bước nêu dưới đây

1. Hòa tan Y20 (0,058g, 1,5 đương lượng) trong 0,5mL MeOH trong bình phản ứng thứ nhất
2. Thêm dung dịch MeOH chứa NaOMe theo từng giọt vào Y20 để điều chỉnh giá trị độ pH đến ~9
3. Thêm Y3 (1,0 đương lượng) và 0,45mL MeOH vào bình phản ứng thứ hai
4. Làm nguội hỗn hợp phản ứng trong bình phản ứng thứ hai đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 10°C
5. Thêm dung dịch MeOH chứa Y20 trong bình phản ứng thứ nhất theo từng giọt vào hỗn hợp phản ứng trong bình phản ứng thứ hai ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 10°C
6. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong 2 giờ
7. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 10°C
8. Thêm 2mL H₂O theo từng giọt vào hỗn hợp phản ứng (chất rắn màu trắng nhạt được tách ra)
9. Lọc hỗn hợp này và làm khô sản phẩm trong chân không

Quy trình S-2

1. Nạp Y4 vào bình phản ứng thứ nhất trong môi trường khí N₂.
2. Nạp 9,6X formamit vào bình phản ứng đó.
3. Làm nóng hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 165 đến 175°C.
4. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 165 đến 175°C.
5. Tính toán tác động của các chất phản ứng bắt cặp ion (IPC: Ion-Pair Reagents) đối

với việc phân tích bằng kỹ thuật LCMS

6. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 40°C (chất rắn được lọc ra).
7. Thêm 6V nước theo từng giọt vào bình phản ứng
8. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 0,5 giờ ở 40°C
9. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 20°C (hoặc xung quanh nhiệt độ trong phòng)
10. Lọc hỗn hợp này.
11. Làm khô bánh lọc trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C trong 16 giờ
12. Hiệu suất thô: 92%

Quy trình S-3

1. Nạp 0,5g Y16 (nguyên liệu thu được trực tiếp từ S-2 nêu trên) vào bình phản ứng thứ nhất trong môi trường khí N₂.
2. Nạp 0,5mL HCl 35% (5,0 đương lượng) vào bình phản ứng thứ nhất đó.
3. Làm nóng hỗn hợp này đến 55-65°C.
4. Khuấy hỗn hợp trong bình phản ứng ở 55-65°C (xem bảng dưới đây).
5. Tính toán tác động của các chất phản ứng bất cặp ion (IPC: Ion-Pair Reagents) đối với việc phân tích bằng kỹ thuật LCMS (xem bảng dưới đây)
6. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 20°C (hoặc xung quanh nhiệt độ trong phòng).
7. Thêm KOH theo từng giọt vào bình phản ứng để điều chỉnh độ pH đến 11-13 (chất rắn được lọc ra).
8. Khuấy hỗn hợp này trong bình phản ứng trong 0,5 giờ ở 20°C
9. Lọc hỗn hợp này.
10. Làm khô chất rắn trong chân không ở 40-45°C trong 16 giờ.
11. Hiệu suất thô: 63%

Phản ứng	Nguyên liệu thô		Điều kiện		IPC (% diện tích), được thể hiện bởi LCMS			Kết quả		
	Y16 (g)	Đương lượng HCl	Thời gian (giờ)	Nhiệt độ (°C)	Chuyển hóa	Y6	Y16	Độ tinh khiết (bởi LCMS)	Lượng	Hiệu suất thô
S-3	0,5g nguyên liệu từ S-2 96,6%	5,0 đương lượng	4	55-65	90,64	88,9	9,36	98,9%	0,29g	63%
			5	55-65	99,46	97,6	0,54			

Ví dụ – Dược phẩm

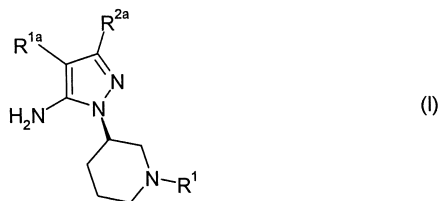
Ibrutinib có thể được phối chế dưới dạng dược phẩm bằng cách sử dụng các quy trình tiêu chuẩn.

Ví dụ, sáng chế đề xuất quy trình bào chế dược phẩm chứa ibrutinib, hoặc dẫn xuất của nó, quy trình này khác biệt ở chỗ nó bao gồm quy trình như được xác định ở trên với vai trò là một bước quy trình. Người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết là dược phẩm như vậy sẽ chứa/bao gồm những gì (ví dụ, hỗn hợp chứa thành phần hoạt tính (nghĩa là ibrutinib hoặc dẫn xuất của nó) và tá dược, chất phụ trợ, chất pha loãng và/hoặc chất mang dược dụng).

Sáng chế còn đề xuất quy trình bào chế dược phẩm chứa ibrutinib (hoặc dẫn xuất của nó), quy trình này bao gồm bước kết hợp ibrutinib, hoặc muối dược dụng của nó (mà có thể được tạo ra bằng quy trình như nêu trên), với (a) (các) tá dược, (các) chất phụ trợ, (các) chất pha loãng và/hoặc (các) chất mang dược dụng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối hoặc solvat của nó, trong đó:

R^1 là hydro hoặc nhóm bảo vệ nitơ;

R^{1a} là $-CN$, $-C(O)OR^{1b}$ hoặc $-C(O)N(R^{1c})(R^{1d})$;

mỗi R^{1b} , R^{1c} và R^{1d} độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl hoặc heteroaryl;

R^{2a} là phenyl được thế ở vị trí 4 bằng halo hoặc $-OR^{2b}$;

R^{2b} là hydro hoặc phenyl;

quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II):



hoặc muối hoặc solvat của nó, trong đó:

R^{1a} và R^{2a} là như được xác định ở trên;

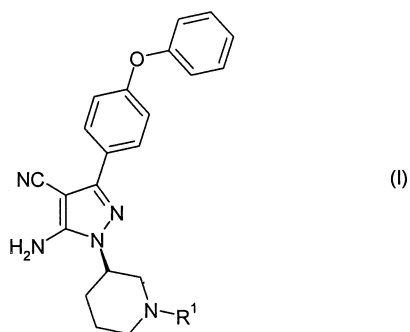
X^1 là nhóm rời chuyển thích hợp,

phản ứng với hợp chất có công thức (III):

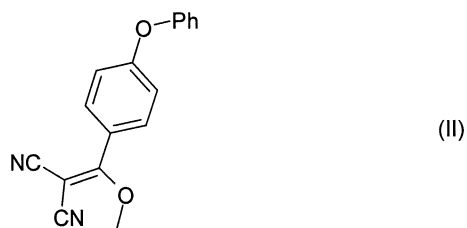


hoặc muối hoặc solvat của nó, trong đó R^1 là như được xác định ở trên.

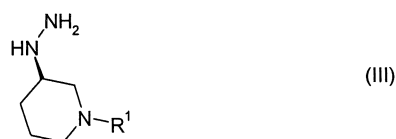
2. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc muối hoặc solvat của nó, trong đó quy trình này bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (I) nêu dưới đây:



hoặc muối hoặc solvat của nó, trong đó R^1 là như được xác định trong điểm 1, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II):

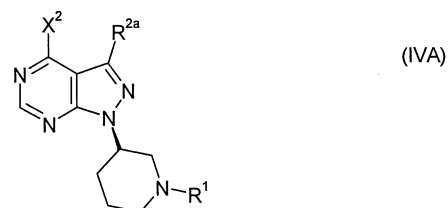


hoặc muối hoặc solvat của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (III):



hoặc muối hoặc solvat của nó.

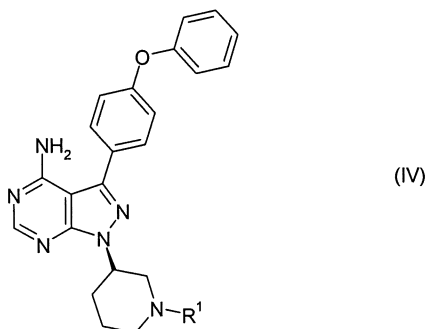
3. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (IVA) hoặc muối hoặc solvat của nó, trong đó quy trình này bao gồm bước chuyển hóa hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm 1 hoặc muối hoặc solvat của nó thành hợp chất có công thức (IVA):



hoặc muối hoặc solvat của nó, trong đó X^2 là -OH hoặc -NH₂, và R^1 và R^{2a} là như được xác định trong điểm 1.

4. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này bao gồm quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm 1 hoặc muối hoặc solvat của nó, sau đó chuyển hóa thành hợp chất có công thức (IVA) hoặc muối hoặc solvat của nó.

5. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (IV):



hoặc muối hoặc solvat của nó, trong đó R^1 là như được xác định ở trên, quy trình này bao gồm bước chuyển hóa hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm 2 hoặc muối hoặc solvat của nó bằng cách phản ứng với:

- (i) formamit (HCONH_2);
- (ii) formamidin hoặc muối formamidin $\text{H-C(=NH)-NH}_3^+\text{X}^-$, trong đó X^- là ion đối thích hợp, như vậy tạo ra formamidin HCl hoặc formamidin axetat;
- (iii) alkyl formimidat, hoặc muối của nó;
- (iv) etylorthoformat, theo sau là amoni axetat.

6. Quy trình theo điểm 5, trong đó quy trình này bao gồm quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm 1 hoặc muối hoặc solvat của nó, sau đó là bước phản ứng với (i), (ii), (iii), hoặc (iv).

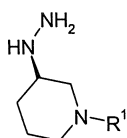
7. Quy trình theo điểm 5 hoặc điểm 6, trong đó phản ứng này là phản ứng với (ii) muối formamidin trong đó ion đối là halogenua hoặc anion dựa trên cơ sở oxy.

8. Quy trình theo điểm 7, trong đó halogenua là Cl^- .

9. Quy trình theo điểm 7, trong đó anion dựa trên cơ sở oxy là axyl- O^- .

10. Quy trình theo điểm 5 hoặc 6, trong đó alkyl formimidat hoặc muối của nó là etyl formimidat hoặc muối của nó.

11. Quy trình theo điểm 5 hoặc 6, trong đó alkyl formimidat hoặc muối của nó là etyl formimidat HCl.
12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 11, trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thấp hơn 160°C.
13. Quy trình theo điểm 12, trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong khoảng từ 100°C đến 140°C.
14. Hợp chất có công thức (III):



(III)

hoặc muối hoặc solvat của nó, trong đó R¹ là: hydro; hoặc

-C(O)R^{t1} (trong đó R^{t1} là hydro, C₁₋₆ alkyl hoặc aryl được thể tùy ý);

C₁₋₆alkyl, trong đó nhóm alkyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thể được chọn từ aryl được thể tùy ý;

-S(O)₂R^{t2} (trong đó R^{t2} là aryl được thể tùy ý);

-C(O)OR^{t3} (trong đó R^{t3} là aryl được thể tùy ý, C₁₋₆ alkyl được thể tùy ý, hoặc nhóm -CH₂phenyl); hoặc

-C(O)N(R^{t4})R^{t5} (trong đó, R^{t4} và R^{t5} độc lập là hydro, C₁₋₆ alkyl, aryl được thể tùy ý hoặc -C(O)R^{t6}, và R^{t6} là C₁₋₆ alkyl hoặc aryl được thể tùy ý), khác biệt ở chỗ hợp chất này có độ dư đồng phân đối ảnh lớn hơn 50%.

15. Hợp chất có công thức (I) hoặc (IVA) (hoặc muối hoặc solvat của nó) như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R¹ là:

hydro, trong trường hợp chỉ công thức (I); hoặc

-C(O)R^{t1} (trong đó R^{t1} là hydro, C₁₋₆ alkyl hoặc aryl được thể tùy ý);

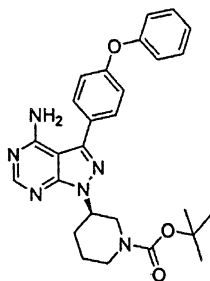
C₁₋₆alkyl, trong đó nhóm alkyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thể được chọn từ aryl được thể tùy ý;

-S(O)₂R^{t2} (trong đó R^{t2} là aryl được thể tùy ý);

$-C(O)OR^{t3}$ (trong đó R^{t3} là aryl được thế tùy ý, C_{1-6} alkyl được thế tùy ý, hoặc nhóm $-CH_2phenyl$); hoặc

$-C(O)N(R^{t4})R^{t5}$ (trong đó, R^{t4} và R^{t5} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, aryl được thế tùy ý hoặc $-C(O)R^{t6}$, và R^{t6} là C_{1-6} alkyl hoặc aryl được thế tùy ý),

với điều kiện là hợp chất này hoặc muối hoặc solvat của nó không bao gồm:

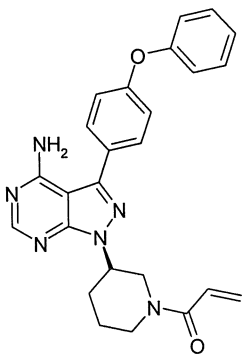


và

(R)-tert-butyl 3-(5-amino-4-cyano-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat

16. Hợp chất theo điểm 15 hoặc muối hoặc solvat của nó, trong đó R^1 là nhóm bảo vệ tạo thành carbamat hoặc các gốc alkyl được thế.

17. Quy trình điều chế ibrutinib:



quy trình này bao gồm:

- quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm 1 hoặc điểm 2 hoặc muối hoặc solvat của nó, sau đó chuyển hóa thành ibrutinib;

- quy trình điều chế hợp chất có công thức (IVA) hoặc (IV) như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 13 hoặc muối hoặc solvat của nó, sau đó chuyển hóa thành ibrutinib; và/hoặc
- quy trình phân giải để điều chế hợp chất có công thức (III) như được xác định trong điểm 1 hoặc điểm 4 hoặc muối hoặc solvat của nó, sau đó chuyển hóa thành ibrutinib.

18. Quy trình theo điểm 17, trong đó quy trình này là quy trình điều chế hợp chất có công thức (IVA) hoặc (IV) hoặc muối hoặc solvat của nó, là quy trình điều chế hợp chất có công thức (IVA) hoặc (IV) như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 13 hoặc muối hoặc solvat của nó, sau đó là bước chuyển hóa thành ibrutinib, bằng cách khử bảo vệ (tức là loại bỏ nhóm R^1), sau đó là bước axyl hóa bằng acryl clorua.

19. Quy trình bào chế dược phẩm chứa ibrutinib hoặc muối dược dụng của nó, trong đó quy trình này bao gồm bước điều chế ibrutinib hoặc muối dược dụng của nó bằng quy trình theo điểm 17 hoặc 18; và kết hợp ibrutinib hoặc muối dược dụng của nó với (a) các tá dược, các chất phụ trợ, các chất pha loãng và/hoặc các chất mang dược dụng.