



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113874378 A

(43) 申请公布日 2021.12.31

(21) 申请号 202080037397.5

(22) 申请日 2020.05.20

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2019/087823 2019.05.21 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/064123 2020.05.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/234381 EN 2020.11.26

(71) 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时·比尔斯·特恩豪特斯路30号

(72) 发明人 P·J·派伊 A·霍瓦特

C·Y·陈 Y·袁 J·苏 S·王

S·A·瓦格斯沙尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李进 彭昶

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

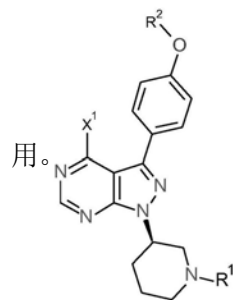
权利要求书3页 说明书17页

(54) 发明名称

用于制备BTK抑制剂的方法和中间体

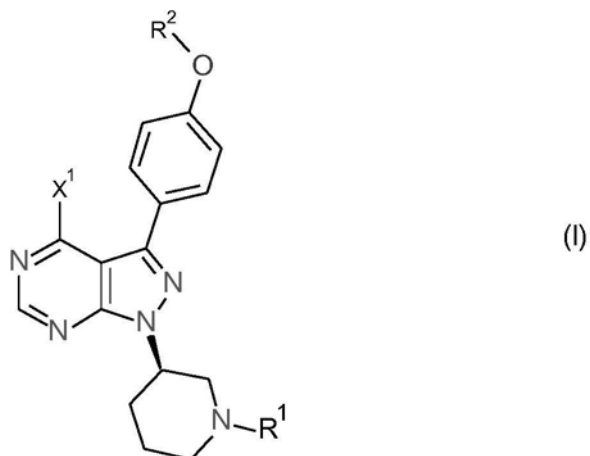
(57) 摘要

披露了一种用于制备某些中间体的方法,例如用于制备具有式(I)的化合物的方法,其中R¹、R²、和X¹如在说明书中所定义,并且该中间体和该方法可用于在制备BTK抑制剂,如依鲁替尼中使



(I)

1. 一种用于制备具有式 (I) 的化合物的方法



其中

R^1 代表氮保护基团；

R^2 代表氢或芳基(例如苯基)；

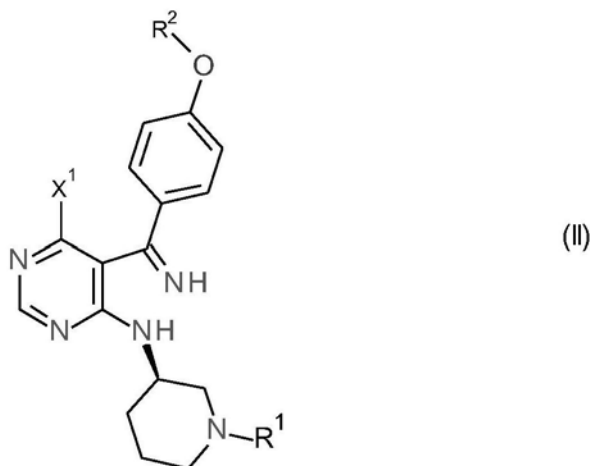
X^1 代表选自离去基团(例如卤基、 $-O-Y^1$ 等)和 $-N(R^3)R^4$ 的取代基；

Y^1 代表氢或砜(例如 $-S(O)_2-R^x$, 其中 R^x 可以代表

任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-3} 烷基, 或任选地被一个或多个选自卤基和 C_{1-3} 烷基的取代基取代的芳基(例如苯基), C_{1-3} 烷基本身可以任选地被一个或多个氟原子取代), 并且因此当 X^1 代表 $-O-Y^1$ 时, 可以形成磺酸酯基团, 例如 X^1 可以代表甲苯磺酸酯、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯;

R^3 和 R^4 中至少一个代表氮保护基团, 并且另一个代表氢、或独立的氮保护基团;

该方法包括使具有式 (II) 的化合物



其中 R^1 、 R^2 和 X^1 如上文所定义, 在氧化剂(例如氧源, 例如空气, 以及特别地, 空气中的 O_2)和铜基催化剂存在下进行反应。

2. 如权利要求1所述的方法, 其中该反应在铜基催化剂和空气(O_2)的存在下进行。

3. 如权利要求2所述的化合物, 其中该使用的催化剂包括 $Cu(OAc)_2$ 或 $CuBr$ 。

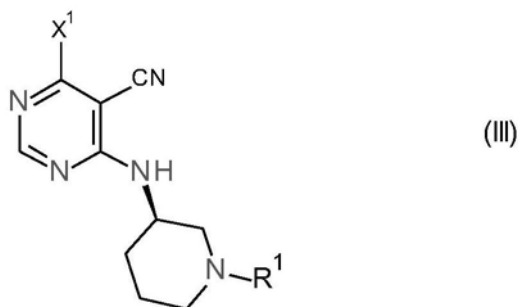
4. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中:

X^1 代表卤基(例如氯)或 $-O-Y^1$; 并且/或者

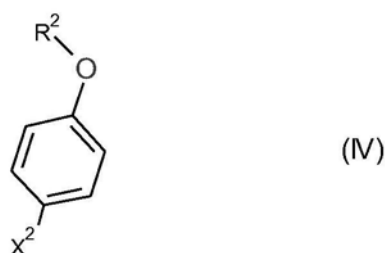
Y^1 代表氢;并且/或者

R^2 代表苯基(未经取代的;因此形成依鲁替尼中含有的适当的取代基)。

5. 一种如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该具有式(II)的化合物通过以下进行制备:使具有式(III)的化合物、



或其盐,其中 R^1 和 X^1 如上文所定义,与具有式(IV)的化合物、

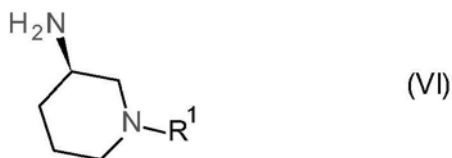


或其盐,其中 R^2 如所定义并且 X^2 代表卤基基团,在有机锂碱存在下进行反应。

6. 如权利要求5所述的方法,其中该具有式(III)的化合物通过以下进行制备:在亲核性芳香取代反应条件下,使具有式(V)的化合物、



或其盐,其中 X^1 如上文所定义,并且 X^3 代表适合的离去基团如卤基(例如氯、溴或碘)或 $-O-Y^2$,并且 Y^2 代表砜(例如 $-S(O)_2-R^y$,其中 R^y 可以代表任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-3} 烷基、或任选地被一个或多个选自卤基和 C_{1-3} 烷基的取代基取代的芳基(例如苯基), C_{1-3} 烷基本身可以任选地被一个或多个氟原子取代),并且因此 X^3 可以形成磺酸酯,例如甲苯磺酸酯、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯,与具有式(VI)的化合物

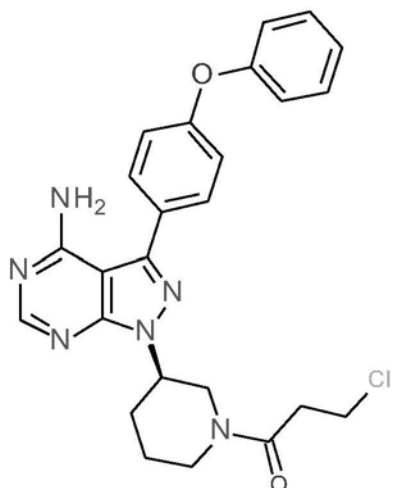


或其盐,其中 R^1 如上文定义,进行反应。

7. 一种用于制备依鲁替尼的方法,该方法包括转化具有式(I)的化合物,其中 X^1 代表 $-NH_2$, R^2 代表未经取代的苯基,并且 R^1 代表氢或氮保护基团-在这种情况下可以根据本文的描述除去该氮保护基团。

8. 如权利要求7所述的方法,其中将具有式(I)的化合物转化为依鲁替尼;例如这样的化合物可以与 $C1-C(O)-C(H)=CH_2$ 反应,或可以通过与3-氯丙酰氯(例如在Me-THF中的

NaHCO₃水溶液存在下) 反应进行两步骤方法, 由此形成具有式 (VII) 的化合物、



(VII)

或其衍生物, 其中这样的中间体可以例如在DBU (1,8-二氮杂双环 (5.4.0) 十一-7-烯) 存在下经历消除反应以提供依鲁替尼。

9. 一种药物组合物, 其包含通过如权利要求7或8中任一项所述 (即按照此类方法步骤) 获得的依鲁替尼 (或其盐)。

10. 一种用于制备如权利要求9所述的药物组合物的方法, 该方法包括如权利要求7或8所述的用于制备依鲁替尼 (或其盐) 的方法, 随后使其与药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂接触。

用于制备BTK抑制剂的方法和中间体

技术领域

[0001] 本发明涉及合成程序和经取代的双环化合物的合成中间体,特别是用作药物的化合物,例如布鲁顿氏酪氨酸激酶 (Btk) 抑制剂如依鲁替尼 (ibrutinib)。

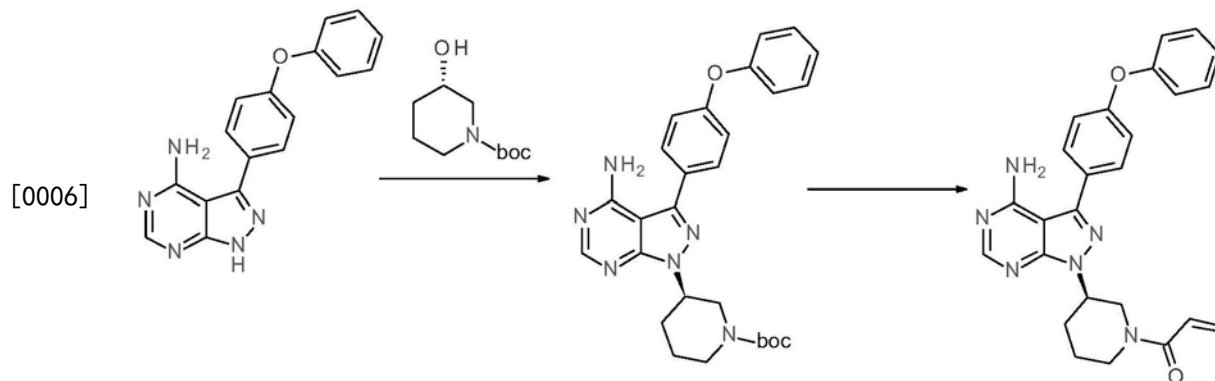
背景技术

[0002] 依鲁替尼是一种有机小分子,具有IUPAC名称1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。在多个公开文件中对其进行了描述,包括国际专利申请WO 2008/039218 (实例1b),并且其被描述为Btk的不可逆抑制剂。

[0003] Btk在B细胞信号传导途径将细胞表面B细胞受体激活连接至下游细胞内的应答中起到了重要的作用。Btk是B细胞发育、激活、信号传导和存活的关键调控因子 (Kurosaki, *Curr Op Imm*[免疫学新见],2000,276-281;Schaeffer和Schwartzberg,*Curr Op Imm*[免疫学新见]2000,282-288)。此外,Btk在多个其他造血细胞信号传导途径中起一定作用,例如巨噬细胞中的Toll样受体 (TLR) 和细胞因子受体-介导的TNF- α 生产,肥大细胞中IgE受体 (Fc ϵ RI) 信号转导,B系淋巴细胞中Fas/APO-1细胞凋亡信号传导的抑制,和胶原蛋白刺激的血小板聚集。参见例如,C.A.Jeffries,等人,(2003),*Journal of Biological Chemistry*[生物化学杂志]278:26258-26264;N.J.Horwood,等人,(2003),*The Journal of Experimental Medicine*[实验医学杂志]197:1603-1611;Iwaki等人(2005),*Journal of Biological Chemistry*[生物化学杂志]280(48):40261-40270;Vassilev等人(1999),*Journal of Biological Chemistry*[生物化学杂志]274(3):1646-1656,和Quek等人(1998),*Current Biology*[当代生物学]8(20):1137-1140。

[0004] 依鲁替尼已被批准在包括美国和欧盟的若干国家中用于某些血液恶性肿瘤,并且还正在其他血液恶性肿瘤的临床试验中进行研究。此类恶性肿瘤包括慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

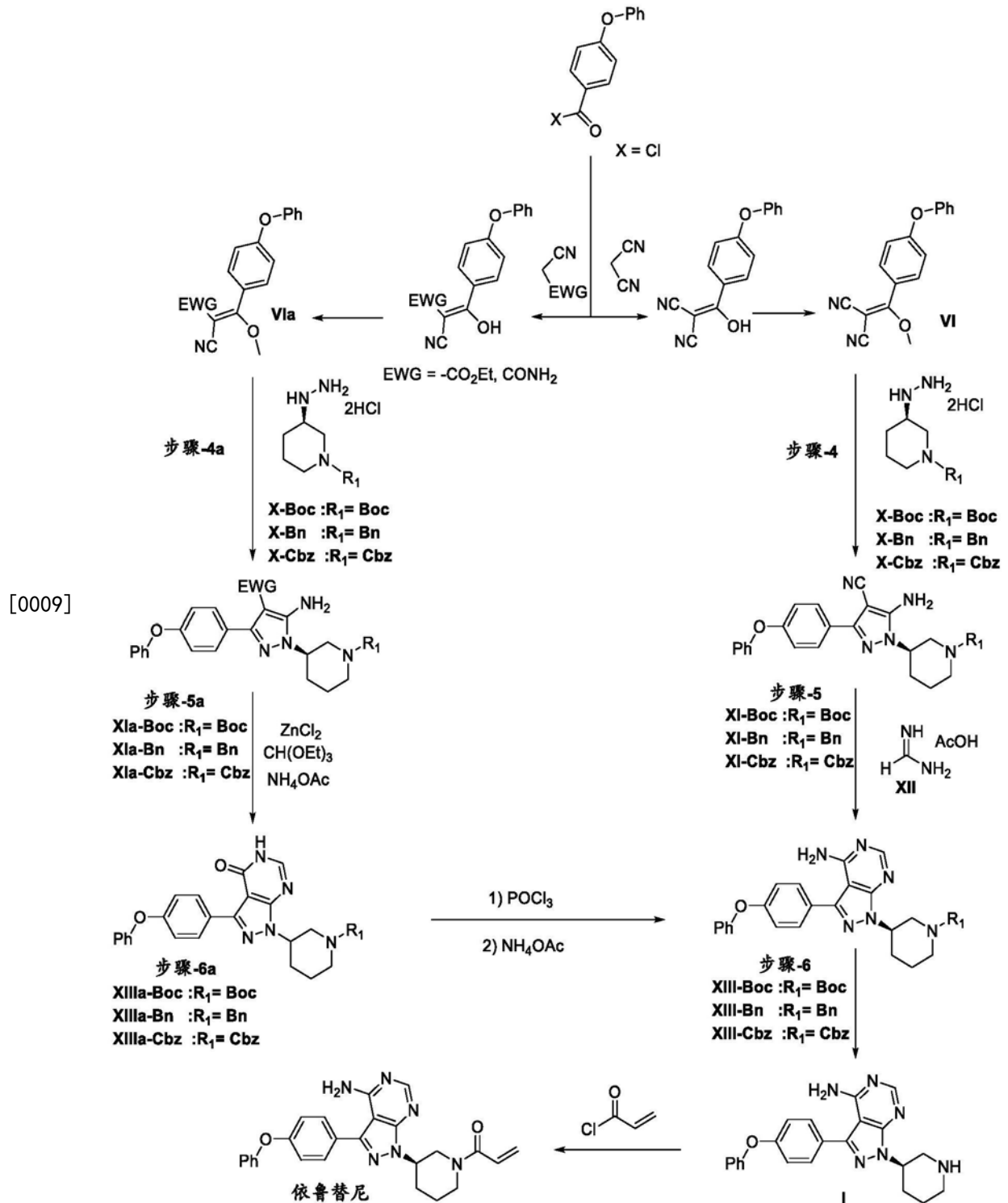
[0005] 存在多种制备官能化的双环杂环和依鲁替尼的方式,其已经尤其在美国专利文件US 2011/0082137和国际专利申请WO 2008/039218 (实例1b) 中进行了描述。相对于后者,合成依鲁替尼的后期步骤显示在以下方案中:



[0007] 可见在引入手性哌啶基部分前已经建立了依鲁替尼的核心杂双环部分,即吡唑并嘧啶。双环本身通过以下建立:制备在3-和4-位分别被氨基基团和氰基基团取代的吡唑中

中间体,随后通过与甲酰胺反应。

[0008] 其他合成依鲁替尼的方法已经披露于国际专利申请WO 2014/139970中,包括通过以下方案:



[0010] 在这种情况下,通过具有在3-和4-位分别被氨基和氰基取代的吡唑环的中间体建立依鲁替尼的核心杂双环,即吡唑并嘧啶。从该中间体中,还可以建立核心杂双环吡唑并嘧啶的嘧啶部分,并且然后进一步功能化以形成依鲁替尼。

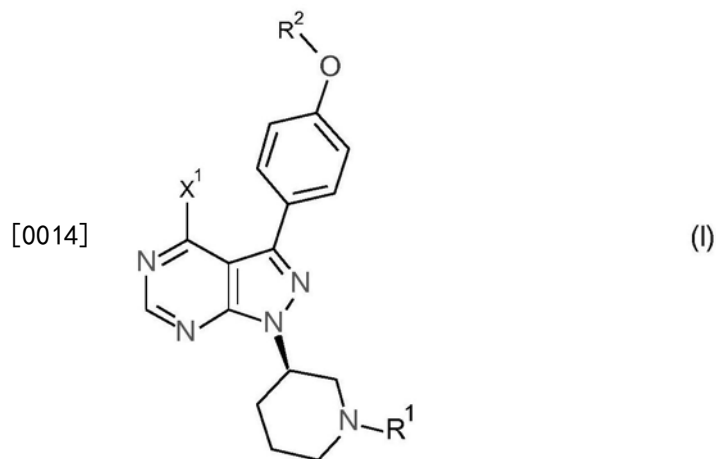
[0011] 在哌啶基的环氮原子上引入取代基的最终步骤可以根据上述方案进行并且还可

以根据在国际专利申请WO 2016/115356中描述的程序,通过与3-氯丙酰氯反应(例如在Me-THF中的NaHCO₃水溶液存在下)进行,由此在哌啶基的氮原子处引入-C(O)-CH₂CH₂-Cl基团。然后这样的中间体在DBU(1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一-7-烯)的存在下经历消除反应以提供依鲁替尼。

[0012] 以上公开未披露合成关键的核心吡唑并嘧啶杂双环的可替代的方法。在一个循环的上下文中,合成N-N键(即两个氮原子一起)是另外的挑战。在这方面,吡唑的形成已经描述于以下期刊文章中,由Chen等人,Organic Letters[有机化学通讯],2016,18,1690-1693在标题为“A synthesis of 1H-indazoles via a Cu(OAc)₂-catalysed N-N bond formation[经由Cu(OAc)₂-催化的N-N键形成合成1H-吡唑]”的论文中。但是,这篇文章未披露吡唑并嘧啶杂双环核心的任何合成。

发明内容

[0013] 现在提供一种用于制备具有式(I)的化合物的方法



[0015] 其中

[0016] R¹代表氮保护基团;

[0017] R²代表氢或芳基(例如苯基);

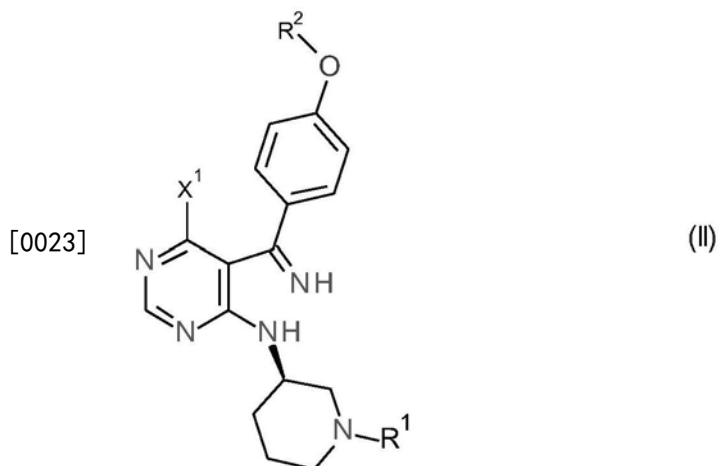
[0018] X¹代表选自离去基团(例如卤基、-O-Y¹等)和-N(R³)R⁴的取代基;

[0019] Y¹代表氢或砜(例如-S(O)₂-R^x,其中R^x可以代表

[0020] 任选地被一个或多个氟原子取代的C₁₋₃烷基,或任选地被一个或多个选自卤基和C₁₋₃烷基的取代基取代的芳基(例如苯基),C₁₋₃烷基本身可以任选地被一个或多个氟原子取代),并且因此当X¹代表-O-Y¹时,可以形成磺酸酯基团,例如X¹可以代表甲苯磺酸酯、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯;

[0021] R³和R⁴中至少一个代表氮保护基团,并且另一个代表氢、或独立的氮保护基团;

[0022] 该方法包括使具有式(II)的化合物

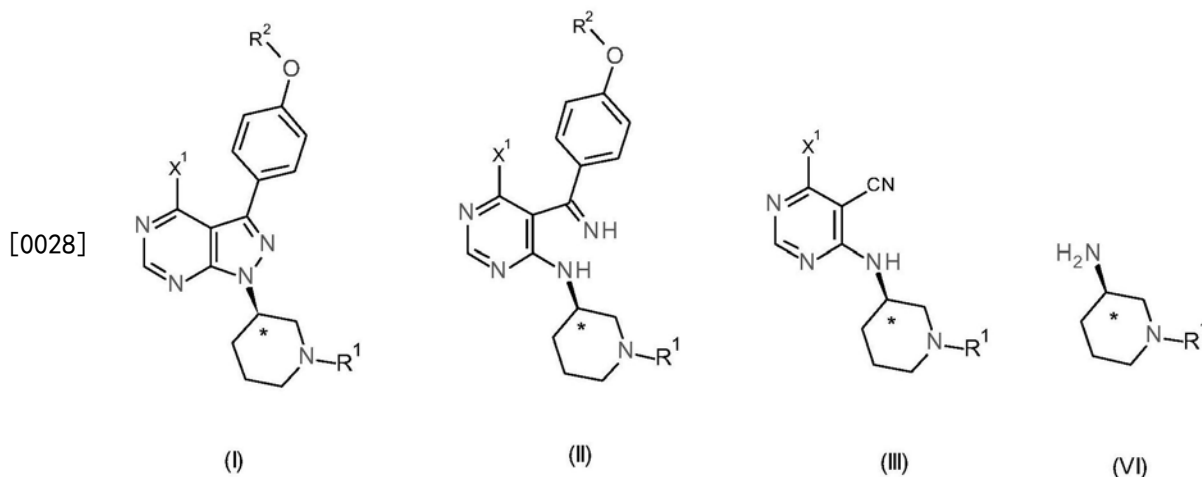


[0024] (其中 R^1 、 R^2 和 X^1 如上文所定义),在氧化剂(例如氧源,例如空气,以及特别地空气中的 O_2)和铜基催化剂存在下进行反应,

[0025] 该方法在本文中可以被称为本发明的方法(其由一个或多个实施例组成)。

[0026] 在本文中,本发明的方法(和本文所述的实施例)指出可以使用和/或产生化合物的盐。可替代地(并且在优选实施例中),可以使用和/或产生化合物的游离碱。另外,如果使用和/或产生盐形式,其可以被释放以形成游离碱形式(例如用于另外的反应,例如用于在如本文所述的那些另外的方法步骤中使用)。还应当注意,本文所提及的化合物可以展现出异构现象,例如互变异构。

[0027] 为避免疑义,具有式(I)的化合物(和前体)以及下游产物是在以下代表性实例中由*表示的手性中心处于(R)构型的那些:

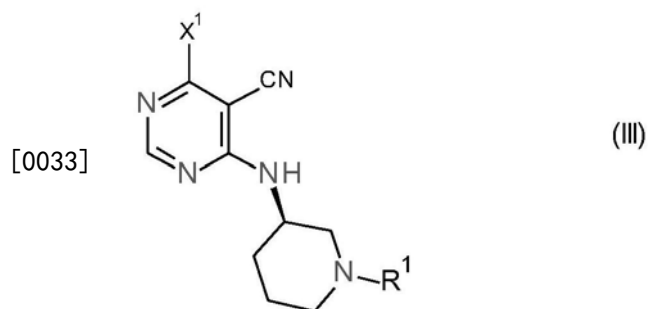


[0029] 在我们指出存在其原子处于(R)-构型的化合物(例如具有式(I)、式(II)、式(III)等的化合物)的情况下,我们意指(R)-对映体是主要的对映体,并且该化合物具有高于20%的ee(并且在实施例中,ee仍然更大)。例如,富含对映体的化合物(例如具有式(I)、式(II)、式(III)的化合物等)可以以高于40%(如高于60%,并且在一个实施例中,高于80%的对映体过量)的对映体过量。这些富含对映体的化合物可以甚至是高于90%(例如,它们可以基本上由单个的对映体组成,由此我们意指ee可以是95%或更高,例如,98%以上或约100%)。此类对映丰度(或ee)可以直接获得,或通过另外的纯化技术获得,该纯化技术对于本领域技术人员是熟知的。

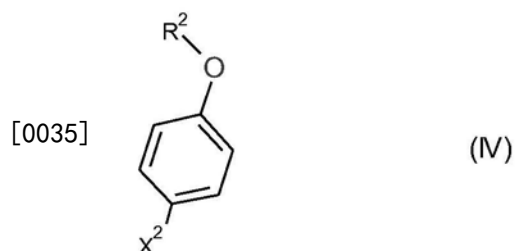
[0030] 例如,本发明的一些实施例的方法产生富含对映体的产物。例如,在本文所述的本发明的方法(与具有式(IV)的化合物反应,以产生具有式(III)的化合物)中使用的具有式(V)的化合物是富含对映体的,即具有式(V)的化合物具有本文描述的ee(例如高于80%的ee等)。因为将对映特异性引入到该方法,下游反应/方法步骤可以是立体定向的,即在下游产物中保留立体化学,即从具有式(V)的化合物获得的具有式(III)的化合物的ee与具有式(V)的前体化合物的ee相关。同样地,从具有式(III)的化合物获得的具有式(I)的化合物的ee与具有式(III)的化合物的ee相关,以此类推。下游方法步骤还可以是立体定向的并且保留这样的立体化学,这是用于产生最终医药产品(其是单一对映体如依鲁替尼)的优点。就效率而论,因为浪费了较少的产品,在反应方案早期引入对映体选择性这一事实具有优势。

[0031] 在本文所述的本发明的方法中,在具有式(I)的化合物的制备中形成新的N-N键。为了实现这种情况,在一个实施例中,使用一种或多种适合的铜基催化剂。在氧化剂(如空气中的O₂)存在下进行这样的反应。可以使用的适合的催化剂包括Cu(OAc)₂、CuBr和其他铜卤化物,其中该卤化物可以是氟、碘、溴和氯,特别地,氯和溴(特别地,氯)。可能的情况是,在某些铜催化剂(例如Cu(OAc)₂)存在下,将具有式(II)的化合物(其中X¹代表卤基(例如氯))转化成具有式(I)的化合物(其中X¹代表-OH),而在其他铜催化剂(例如铜卤化物)存在下,可以保留X¹部分的同一性。

[0032] 具有式(II)的化合物可以通过以下制备:在有机金属(尤其是有机锂碱)存在下,使具有式(III)的化合物

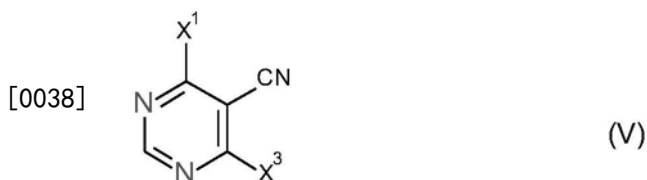


[0034] 或其盐(其中R¹和X¹如上文所定义),与具有式(IV)的化合物、

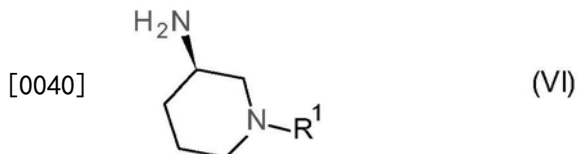


[0036] 或其盐(其中R²如所定义,并且X²代表卤基基团)进行反应;在这种情况下,锂可以与卤基基团(X²处)交换由此形成亲核体,该亲核体与具有式(III)的化合物的氰基部分的碳原子形成键,最终形成希望的具有式(II)的化合物的亚胺部分。在适合的溶剂(如极性非质子溶剂(例如THF))存在下可以进行该反应,并且形成有机锂的关键部分。

[0037] 具有式(III)的化合物可以通过以下制备:在亲核性芳香取代反应条件下,使具有式(V)的化合物、



[0039] 或其盐(其中 X^1 如上文所定义,并且 X^3 代表适合的离去基团如卤基(例如氯、溴或碘)或 $-O-Y^2$,并且 Y^2 代表砜(例如 $-S(O)_2-R^y$,其中 R^y 可以代表任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-3} 烷基、或任选地被一个或多个选自卤基和 C_{1-3} 烷基的取代基取代的芳基(例如苯基), C_{1-3} 烷基本身可以任选地被一个或多个氟原子取代),并且因此 X^3 可以形成磺酸酯,例如甲苯磺酸酯、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯),与具有式(VI)的化合物



[0041] 或其盐(其中 R^1 如上文定义)进行反应;为了这样的反应成功进行,将 X^3 基团作为良好的离去基团,并且将邻氰取代基作为适合的吸电子部分以促进亲核取代。在适合的碱(如碳酸盐碱,例如碱金属碳酸盐、 Na_2CO_3 等)存在下可以进行该反应。

[0042] 具有式(VI)的化合物可以通过拆分制备。在本发明另外的实施例中,可以使用以下方法(process/method)。

[0043] 某些起始材料以及某些中间体还可以是可商购的或根据本领域中通常已知的常规反应程序可以制备的。

[0044] 本文所提及的所有个体特性(例如,优选特征)可以独立地或与本文提及的任何其他特征(包括优选特征)组合地采用(因此,优选特征可以与其他优选特征结合或独立于它们地采用)。

[0045] 技术人员将理解为在本发明方法的上下文中提及的化合物是稳定的那些。即,本文包括的化合物是足够鲁棒以承受从例如一种反应混合物分离至一个有用纯度的那些。

[0046] 在本发明的一个实施例中,在本发明的方法中提供了以下具有式(I)的化合物,在那些化合物中:

[0047] X^1 代表卤基(例如氯)或 $-O-Y^1$;并且/或者

[0048] Y^1 代表氢。

[0049] 在本发明另外的实施例中,在本发明的方法中提供了以下具有式(I)的化合物,在那些化合物中:

[0050] R^2 代表苯基(未经取代的;因此形成依鲁替尼中含有的适当的取代基)。

[0051] 本文指出,通过本文所述的方法制备的具有式(I)的化合物是其中 R^1 代表氮保护基团的那些化合物。在这方面,将理解包括以下保护基团,即导致以下形成的那些:

[0052] -酰胺(例如N-乙酰基)

[0053] -任选地经取代的N-烷基(例如N-烷基或任选地经取代的N-苄基)

[0054] -N-磺酰基(例如,任选地经取代的N-苯磺酰基)

[0055] -氨基甲酸酯

[0056] -脲

[0057] -三苯甲基(三苯基甲基)、二苯甲基、等

[0058] 因此, R^1 可以代表:

[0059] $-C(O)R^{t1}$ (其中 R^{t1} 可以代表 C_{1-6} 烷基或任选地经取代的芳基);

[0060] C_{1-6} 烷基, 该烷基任选地被一个或多个选自任选地经取代的芳基的取代基取代(例如可形成苄基部分);

[0061] $-S(O)_2R^{t2}$ (其中 R^{t2} 可以代表任选地经取代的芳基); 或, 在一个实施例中, $-C(O)OR^{t3}$ (其中 R^{t3} 可以代表任选地经取代的芳基, 或在另外的实施例中, 任选地经取代的 C_{1-6} (例如 C_{1-4}) 烷基, 例如叔丁基(因此形成, 例如叔丁氧基羰基保护基团, 即当与氨基部分, 叔丁基氨基甲酸酯基团一起时) 或 $-CH_2$ 苯基基团(因此形成羧基苄基保护基团));

[0062] $-C(O)N(R^{t4})R^{t5}$ (其中, 在一个实施例中, R^{t4} 和 R^{t5} 独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、任选地经取代的芳基或 $-C(O)R^{t6}$, 并且 R^{t6} 代表 C_{1-6} 烷基或任选取代的芳基)。

[0063] 在一个实施例中, R^1 代表 $-C(O)OR^{t3}$ (其中 R^{t3} 可以代表 C_{1-6} 烷基, 例如叔丁基), 并且因此, 在一个方面, R^1 保护基团是叔丁氧基羰基(也称为并在此叫作BOC或Boc基团)。

[0064] 但是, 本文所述的方法中 R^1 可以代表的保护基团的选择是灵活的。此外, 在本文所述的任一化合物中一种 R^1 保护基团可以转化成另一种, 例如当在某个方法步骤中使用某种保护基团(以及在随后的或前面的方法步骤中使用不同的保护基团)时有利的。

[0065] 可以在本发明方法中使用的具有式 (II) 的化合物(例如, 以提供具有式 (I) 的化合物(其中 X^1 代表卤基(例如氯) 或 $-O-Y^1$) 包括其中 X^1 代表卤基(例如氯) 的那些化合物。特别地, 将具有式 (II) 的化合物(其中 X^1 代表卤基(例如氯)) 转化(根据本文所述的程序) 成具有式 (I) 的化合物(其中 X^1 代表卤基(例如氯) 或 $-OH$ (即 $-OY^1$ 其中 Y^1 代表氢))。

[0066] 在另外的实施例中, 取决于待合成的希望的下游产物, 可以将某些具有式 (I) 的化合物转化成其他具有式 (I) 的化合物。例如, 在这种情况下(其中, 在本文所述的方法中, 提供了具有式 (I) 的化合物, 其中 X^1 代表 $-OH$), 可能希望将这样的 X^1 基团转化成更好的离去基团(例如其中 X^1 代表 $-OY^1$ 并且 Y^1 代表如上文所定义的砜(即 $-S(O)_2-R^x$, 其中 R^x 如上文所定义) 的基团)。这样的转化可以用于提供另外的下游产物, 例如在 X^1 位置处引入(例如通过亲核性芳香取代反应) 其他(更多种) 取代基。可以从相应的化合物(其中 X^1 代表 $-OH$) 与具有式 $LG-S(O)_2-R^x$ 的化合物(其中 R^x 如上文所定义, 并且 LG 代表适合的离去基团如卤基, 但还可以代表 $-OS(O)_2-R^x$ 基团, 其中 R^x 如本文所定义, 并且这两种 R^x 基团可以是相同或不同的, 但是优选地是相同的) 制备此类具有式 (I) 的化合物(其中 X^1 代表 $-OY^1$, 其中 Y^1 代表 $-S(O)_2-R^x$)。可以在碱和任选地适合的溶剂存在下进行此类反应(例如可以在吡啶存在下进行此类反应)。作为实例, 例如在吡啶存在下, 具有式 (I) 的化合物(其中 X^1 代表 $-OH$) 可以与三氟甲磺酸酐(即 $(CF_3SO_2)_2O$ 或 $F_3C-S(O)_2-O-S(O)_2CF_3$) 进行反应, 因此形成三氟甲磺酸酯离去基团; 以类似的方式还可以形成其他离去基团如甲磺酸酯和甲苯磺酸酯。

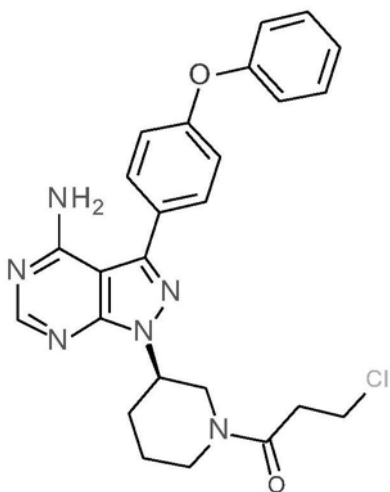
[0067] 可以从相应的具有式 (I) 的化合物(其中 R^2 代表氢) 制备具有式 (I) 的化合物(其中 R^2 代表芳基(例如苯基)), 例如通过具有以下式 $R^{2a}-L^{xa}$ 的化合物的反应(其中 R^{2a} 代表芳基, 例如苯基, 并且 L^{xa} 代表适合的离去基团或偶联基团, 如 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^w)_2$ 或 $-Sn(R^w)_3$, 其中每个 R^w 独立地代表 C_{1-6} 烷基基团, 或就 $-B(OR^w)_2$ 来说, 各自的 R^w 基团可以连接到一起以形成4至6元环基团(如4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基基团, 由此形成了例如频哪醇硼酸盐基团), 并且其中这样的基团可以从相应的具有卤基原子的化合物制备), 并且可以

在适合的催化剂体系(例如金属(或其盐或复合物),如Pd、CuI、Pd/C、Pd(OAc)₂、Pd(Ph₃P)₂Cl₂、Pd(Ph₃P)₄、Pd₂(dba)₃和/或NiCl₂(优选催化剂包括钯)和配体(如PdCl₂(dppf)、DCM、t-Bu₃P等)存在下,任选地在适合的碱(例如,碳酸盐碱、氢氧化物碱等)和适合的溶剂的存在下。

[0068] 然后可以将具有式(I)的化合物(例如其中X¹代表“离去基团”如卤基(例如氯)或-OY¹基团(其中Y¹代表-S(O)₂-R^x)的那些化合物)转化成其他具有式(I)的化合物(其中X¹代表-N(R³)R⁴,其中R³和R⁴如上文所定义)。可以转化此类化合物,例如通过将具有式(I)的化合物(其中X¹代表相关的“离去基团”)与以下具有式HN(R³)R⁴的化合物(其中R³和R⁴如上文所定义,并且如上文所定义的,优选地两者都代表氢,或至少一种代表氢并且另一种代表氢或氮保护基团)进行反应。可以提及的保护基团包括上文所定义的那些保护基团,并且在在一个实施例中可以代表苄基或PMB(4-甲氧基-苄基)。如果希望的话,可以使用本文所述的/本领域技术人员已知的方法除去此类保护基团。

[0069] 在一个实施例中,然后可以使用根据所述的程序制备的化合物(例如,具有式(I)的化合物,其中X¹代表-NH₂,R²代表未经取代的苯基,并且R¹代表氢或氮保护基团,在这种情况下可以根据本文的描述除去该氮保护基团)以制备依鲁替尼。例如在描述于W02014/139970或W0 2016/115356中的条件下;例如这样的化合物可以与Cl-C(O)-C(H)=CH₂反应,或可以通过与3-氯丙酰氯(例如在Me-THF中的NaHCO₃水溶液存在下)反应进行两步骤(two-step)方法,由此形成具有式(VII)的化合物、

[0070]

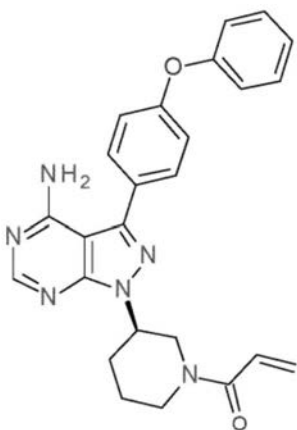


(VII)

[0071] 或其衍生物,其中这样的中间体可以例如在DBU(1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一-7-烯)存在下经历消除反应以提供依鲁替尼。

[0072] 为避免疑义,依鲁替尼(其在本发明的一个实施例中制备)的式如下:

[0073]



依鲁替尼

[0074] 除非另外说明,本文定义的烷基基团可以是直链的,或者,当存在足够数目(即,最少三个)的碳原子时,可以是支链的和/或环的。此外,当存在足够数目(即,最少四个)的碳原子时,此类烷基还可以是部分环/非环的。此类烷基还可以是饱和的,或者当存在足够数目(即,最少两个)的碳原子时,可以是不饱和的(因此包括例如“乙烯基”部分)。

[0075] 本发明的方法产生富含对映体的形式或产物,我们意指产生的产物具有大于20%的对映体过量,例如大于40%,如多于60%,并且在一个实施例中,大于80%的对映体过量。这些富含对映体的产物可以甚至是高于90%的(例如,它们可以基本上由单个的对映体构成,由此我们意指ee可以是95%或更高,例如,98%以上或约100%)。此类对映丰度(或ee)可以直接获得,或通过另外的纯化技术获得,该纯化技术对于本领域技术人员是熟知的。

[0076] 在提及当量的情况下,为避免疑义,这旨在是指摩尔当量。

[0077] 在本发明的另一方面,提供了一种用于从本发明的方法中分离所获得的产物(具有式(I)的化合物)(在本文中可称为“本发明的化合物”)的方法。因此可以分开/分离本发明的化合物(或通过本发明的方法获得的产物)。这能以几种方式实现:

[0078] -快速柱色谱法

[0079] -沉淀/结晶

[0080] -衍生化,任选地随后沉淀/结晶

[0081] -萃取(例如衍生化,随后萃取)

[0082] -蒸馏

[0083] 在本发明的另外的实施例中,提供了如本文所述的本发明的方法,随后是还另外的方法步骤。

[0084] 具有式(I)的化合物(处于富含对映体的形式)可用于制备另外的化合物,例如另外的药物产品(或其中间体),如可用于治疗癌症(例如血液恶性肿瘤)的药物产品,并且特别地该药物产品可以是依鲁替尼。

[0085] (直接通过本发明的方法获得的产物的或产生自如可在本文所述的下游步骤的另外产物的)其他转化可以根据现有技术中的标准技术和步骤进行,例如酰胺形成反应(在这种情况下,可能的条件和偶联试剂对于本领域技术人员将是已知的)、酯化、亲核取代反应、以及脂肪族亲核取代反应。

[0086] 然后本发明进一步提供了用于制备包含依鲁替尼的药物制品的方法,该方法包括引入相关依鲁替尼(或其药学上可接受的盐)以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、辅助剂、稀释剂和/或载体,该相关依鲁替尼(或其药学上可接受的盐)是根据上文所述的方法

进行制备。

[0087] 一般而言,本文所述的方法可以具有以下优势:相比于现有技术披露的方法,所制备的化合物可以按以下的方式进行制备:使用较少的试剂和/或溶剂,和/或需要较少的反应步骤(例如,不同的/单独的反应步骤)。

[0088] 相比于现有技术所披露的程序,本发明的方法还可以具有以下优势:所制备的一种或多种化合物以较高产率、较高纯度、较高选择性(例如较高的区域选择性)、较少时间、更方便(即易于处理)的形式、从更方便(即易于处理)的前体、以较低成本和/或伴随材料的较少使用和/或浪费(包括试剂和溶剂)进行生产。此外,可能存在本发明的方法的若干环境益处。

[0089] 实例

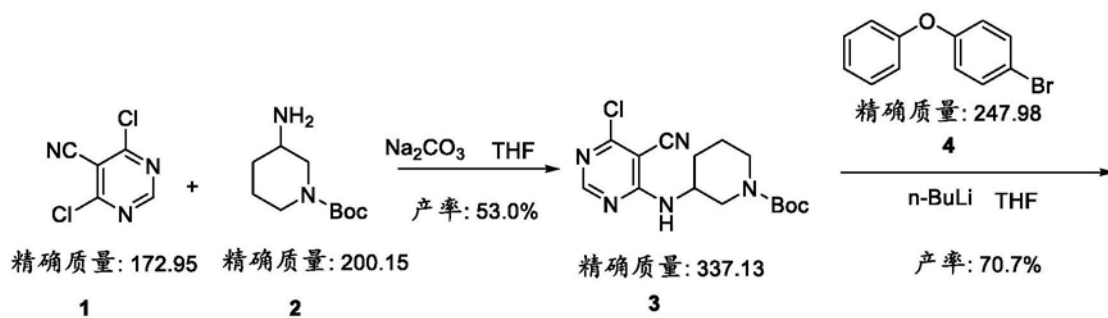
[0090] 以下实例旨在阐述本发明,并且不应被解释为对本发明的范围的限制。

[0091] 化合物6和7的制备:

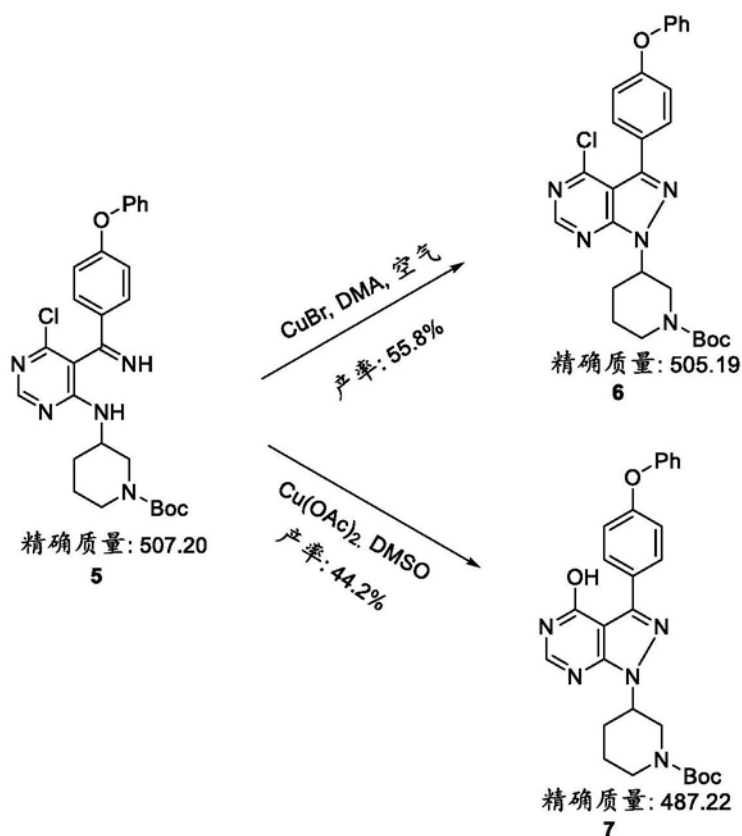
[0092] 根据在以下方案中的通用程序(从化合物1、2、3和4)制备化合物5。此后在某些条件下将化合物5转化为化合物6和7:

[0093] (i) 在干空气下,在使用CuBr作为催化剂以及使用DMA作为溶剂的条件下,化合物6是主要的产物,10%-20%的化合物7为副产物。化合物6的分离产率是约55.8%。

[0094] (ii) 在空气(其是不干/干燥的)下,在使用Cu(OAc)₂作为催化剂以及使用DMSO作为溶剂的条件下,化合物7是主要的产物,仅有微量的化合物6。化合物7的分离产率是44.2%。



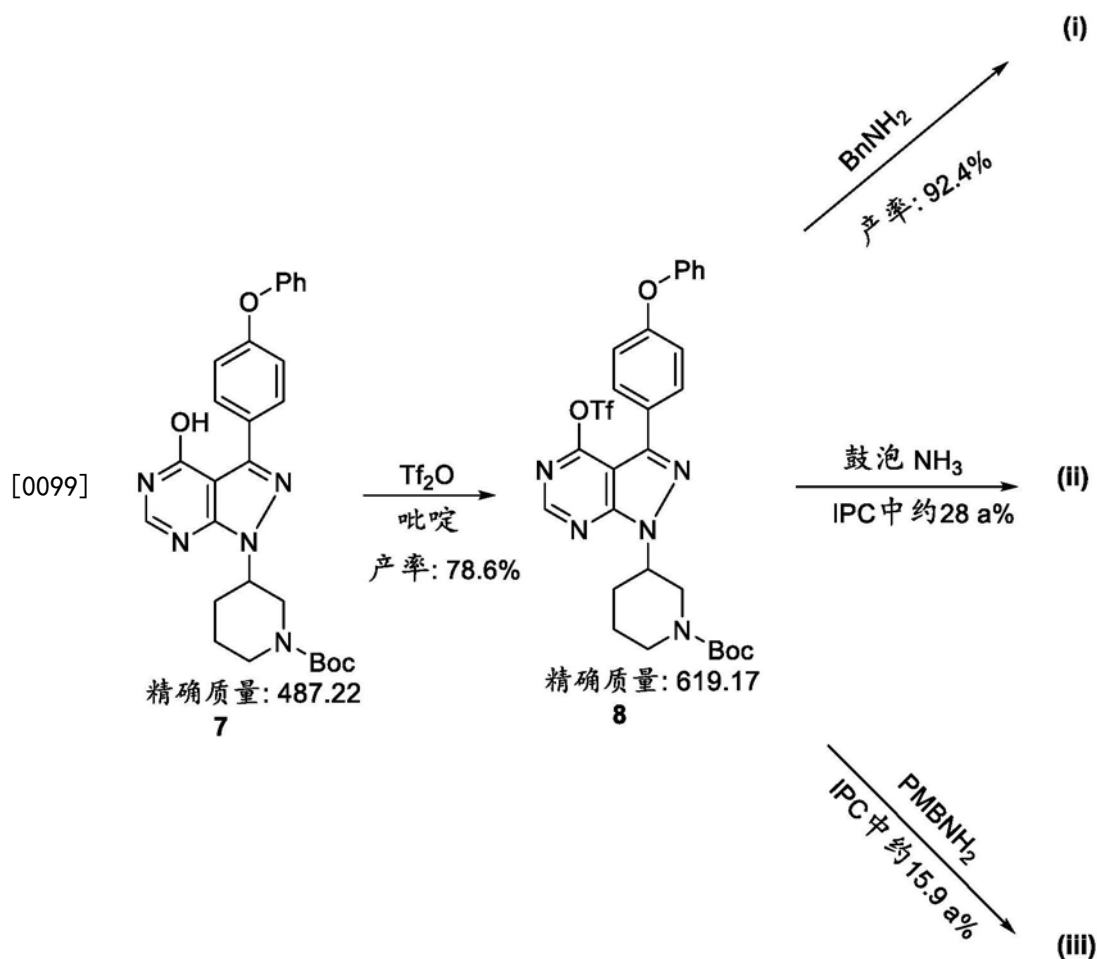
[0095]



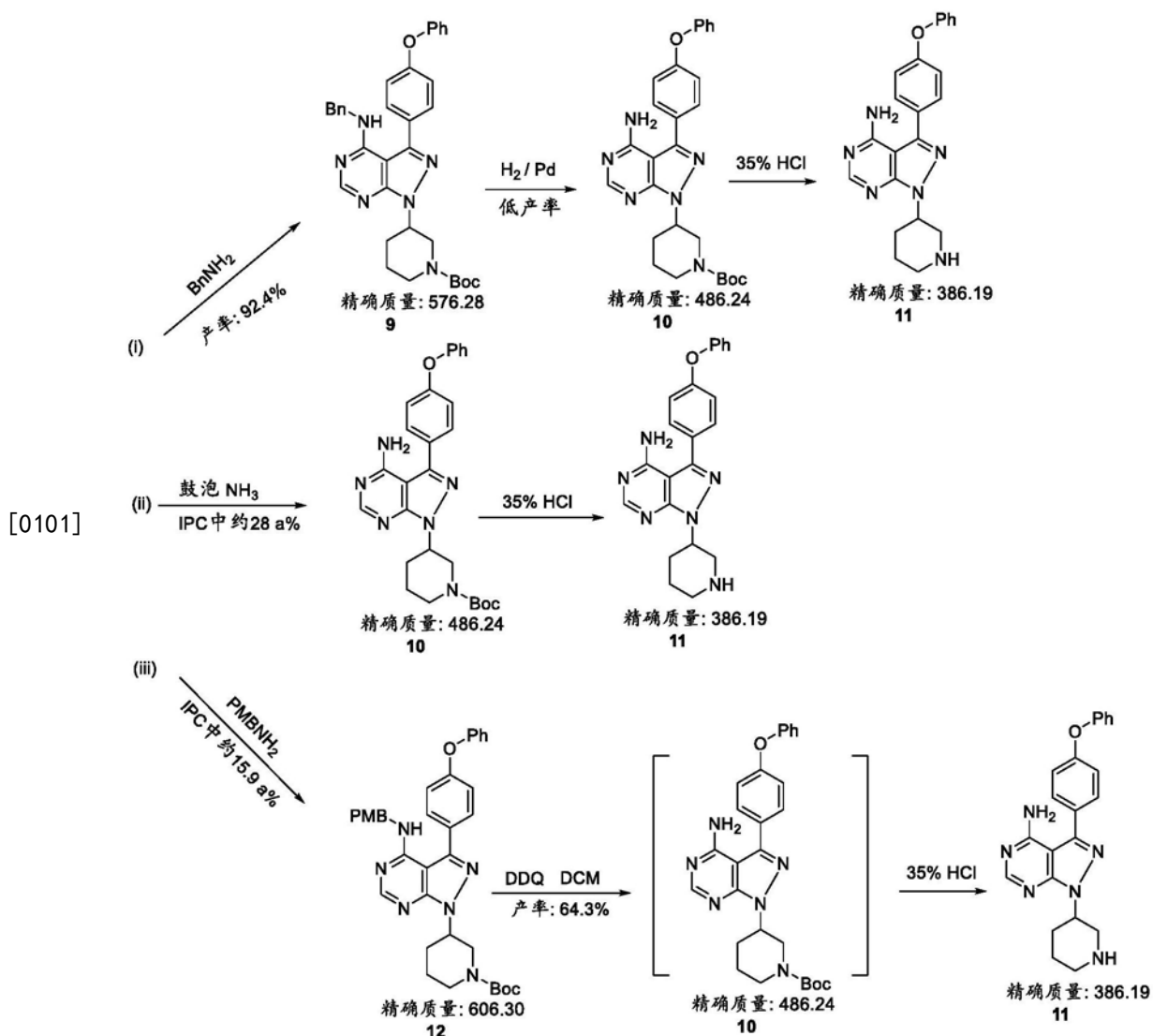
[0096] 从化合物7至化合物11的途径:

[0097] 这样的反应是成功的,但是由于化合物8的不稳定性产率低

[0098] 通过与 Tf_2O 反应激活-OH基团(以形成相应的三氟甲磺酸酯,即化合物8),然后以三种方式取代该基团。

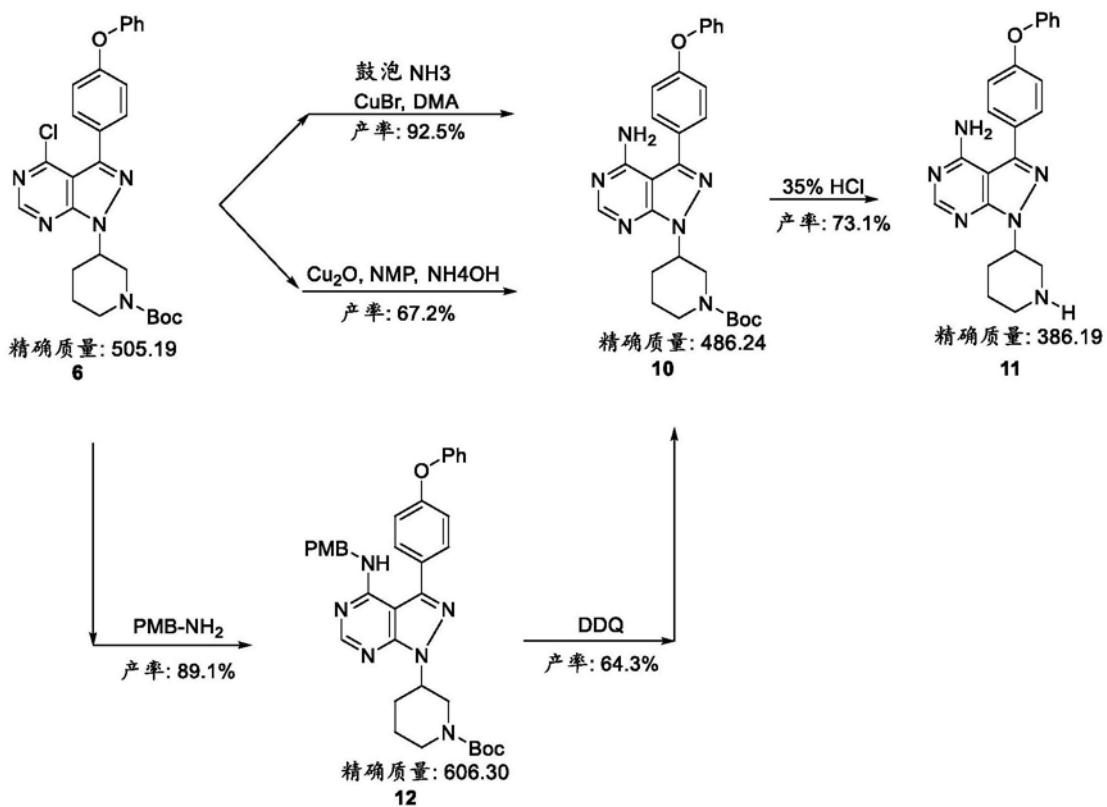


[0100] 将化合物8以如上所指出的三种不同的方式(用三种不同的胺)与以下的胺进行反应: (i) NH_2Bn (苄胺); (ii) NH_3 (氨); 以及 (iii) NH_2PMB (4-甲氧基苄胺)。在以下方案中描绘了这些方案。与 NH_2Bn 的取代反应(i)是成功的,但是在脱保护即“de-Bn”步骤中,主要产物过度氢化,并且发现化合物9的产率非常低。以上分别与 NH_3 和 NH_2PMB 的取代反应(ii)和(iii)是成功的但是未以非常高的产率进行。因此从反应(ii)和(iii)中获得化合物10和化合物12的产率低。



[0102] 从化合物6至化合物11的途径:

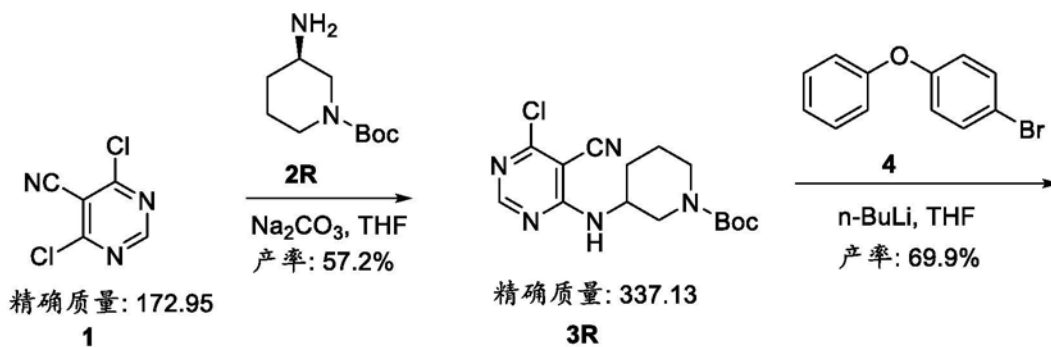
[0103] 按照以下方案,有三种从化合物6至化合物10的途径。第1途径涉及在CuBr存在下,将 NH_3 鼓泡至化合物6在DMA(二甲基乙酰胺)中的溶液中。以92.5%的产率获得化合物10。第2途径使用 Cu_2O 作为催化剂,NMP(N-甲基-2-吡咯烷酮)作为溶剂并且 NH_4OH 作为反应物。以67.2%的产率获得化合物10。第3途径涉及首先与 PMBNH_2 (4-甲氧基苄胺)反应以形成化合物12,并且然后使用DDQ(2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌)以脱保护PMB(4-甲氧基苄基)基团。以57.3%(89.1%*64.2%)的产率获得化合物10。从化合物10至化合物11,产率为73.1%。



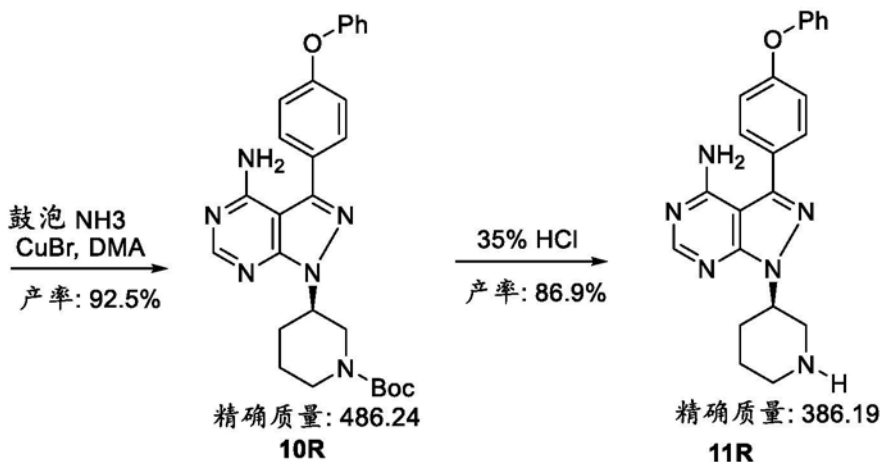
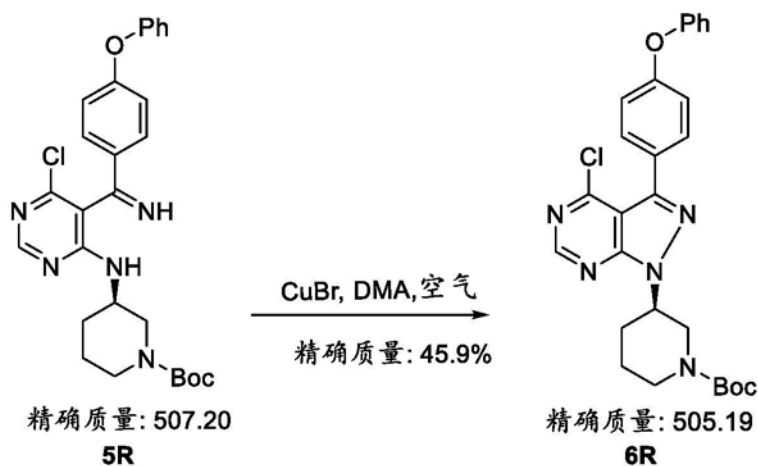
[0104]

[0105] 化合物11的最终合成途径(依鲁替尼的合成中的关键中间体)

[0106] 该途径使用标记为“2R”的起始材料2(下文)的单一(R)-对映体(在产生了下游单一对映体的情况下,与以上方案中使用的编号相比,这些编号以“R”作为后缀)。



[0107]



[0108] 从化合物1和化合物2R至化合物3R

[0109] 实验说明

[0110] 将化合物1 (50.01g, 289mmol) 和化合物2R (75.24g, 376mmol, 1.3当量) 溶解在与碳酸钠 (30.6g, 289mmol, 1.00当量) 混合的干THF (550mL, 11V) 中。在将混合物在33℃的N₂下搅拌24h后, 添加水 (500ml, 10V) 以淬灭反应并且然后分离这些相。再一次用水 (250ml, 5V) 洗涤有机层并且用EA-乙酸乙酯 (250ml, 5V) 萃取水层两次。将有机层合并并且在真空下蒸发溶剂。通过柱色谱法纯化粗产物 (PE:EA=15:1至5:1) 以得到55.56g化合物3R (35.03g、纯度

为99.20%以及20.53g、纯度为98.59%) (总产率为57.19%)。

[0111] 从化合物3R和化合物4至化合物5R

[0112] 实验说明

[0113] 将化合物4 (65.03g, 262mmol, 3当量) 溶解在干THF (300mL, 10V) 中并且然后冷却至-70℃至-75℃。随后, 在-70℃至-75℃下, 在N₂下, 将n-BuLi的THF溶液 (16.73g, 261mmol, 3当量) 滴加到化合物4的THF溶液中。在-70℃至-75℃下, 在N₂下, 将化合物3R (29.45g, 87.4mmol, 1当量) 溶解在干THF (300mL, 10V) 中并且然后滴加到以上的中间体溶液中。在搅拌1h后, 将饱和的氯化铵 (300mL, 10V) 滴加到反应混合物中以淬灭反应。在真空下蒸发溶剂并且通过柱色谱法纯化粗产物 (PE:EA=10:1至3:1) (石油醚/乙酸乙酯), 以得到30.95g化合物5R (2.63g、纯度为98.21%以及28.32g、纯度为91.51%) (总产率为69.88%)。

[0114] 从化合物5R至化合物6R

[0115] 实验说明

[0116] 将化合物5R (1.05g, 2.1mmol)、CuBr (148.3mg, 0.5当量) 和干DMA (10ml, 10V) 添加到干烧瓶中, 然后将反应混合物加热至85℃并且在干燥的气流下搅拌10h。将EA (10ml, 10V) 添加到混合物中并且用水 (100ml, 10V) 洗涤有机层两次。在真空下蒸发溶剂并且通过柱色谱法纯化粗产物 (PE:EA=10:1), 以得到0.48g化合物6R, 具有98.61a% HPLC纯度, 产率为45.89%。

[0117] 从化合物6R至化合物10R

[0118] 实验说明

[0119] 在高压釜中将化合物6R (1.72g, 3.4mmol) 溶解到DMA (12ml, 7V) 中, 并且然后将NH₃鼓泡25min。将CuBr (240mg, 0.5当量) 添加到反应混合物中, 然后将该混合物加热至85℃。在搅拌16h后, 添加EA (26ml, 15V) 并且将有机层用水 (17ml, 10V) 洗涤三次。在真空下蒸发溶剂并且通过柱色谱法 (PE:EA=5:1至2:1) 纯化粗产物, 以得到1.53g化合物10R, 具有99.15a% HPLC纯度, 产率为92.5%。

[0120] 从化合物10R至化合物11R

[0121] 实验说明

[0122] 将化合物10R (1.03g, 2.1mmol) 溶解在甲苯 (8ml, 8V) 中, 并且然后依次添加水 (7.5ml, 7.5V) 和35%的HCl (2.21g, 21mmol, 10当量)。将反应混合物加热至65℃并搅拌2h。将混合物冷却至20℃-25℃, 并且然后分离这些相。将MeOH (5ml, 5V) 添加到混合物中, 然后用30%的KOH将pH调整至10-13。过滤固体并且用50wt%的MeOH/H₂O (1g) 洗涤饼。在45℃下将湿饼溶解在MeOH (17ml, 17V) 中, 并且然后滴加50wt% KOH/H₂O (14g, 14X)。将混合物冷却至20℃-25℃, 并且然后过滤固体并将饼用50wt% MeOH/H₂O (1g) 洗涤。在45℃下在真空下干燥16h后, 获得0.69g具有99.7a%的HPLC纯度和100%手性的化合物11R。产率为86.9%。

[0123] 从化合物11R至依鲁替尼

[0124] 根据披露于WO 2016/115356、WO 2008/039218 (实例1b) 和/或WO 2014/139970中的程序制备依鲁替尼。

[0125] 另外的实例A: 依鲁替尼 (或其盐) 通过使用实例1中描述的方法步骤中的任一个制备中间体、随后转化为依鲁替尼 (或其盐) 来制备。

[0126] 另外的实例B: 通过首先根据实例2制备依鲁替尼 (或其盐), 并且然后使如此获得

的依鲁替尼(或其盐)与药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂接触来制备药物组合物。