



申請日: 105.10.27

I642671

【發明摘要】

IPC分類: C07D 487/04 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

【中文發明名稱】

依魯替尼之製備方法及其中間體

【英文發明名稱】

PROCESS FOR PREPARING IBRUTINIB AND ITS INTERMEDIATES

【中文】

本發明提供用於合成依魯替尼(ibrutinib)之有效、經濟及改良的方法以及其中間體。本發明涉及一種獨特的兩相醯化反應系統，其有利地允許在無額外萃取及洗滌步驟之情況下，易於自反應混合物中分離依魯替尼。使用本文所描述之方法形成的經分離之依魯替尼可適用於製備依魯替尼非晶型式。在一些實施例中，藉由本文所描述之方法產生的經分離之依魯替尼為依魯替尼與DMSO之均勻溶液，其可直接用於形成非晶多晶型物。在一些實施例中，該經分離之依魯替尼為固態依魯替尼。該固態依魯替尼亦可用於形成非晶依魯替尼。

【英文】

The present invention provides efficient, economical, and improved methods for synthesizing ibrutinib and intermediates thereof. The invention involves a unique biphasic acylation reaction system which advantageously allows for easy separation of ibrutinib from the reaction mixture without additional extraction and wash steps. The isolated ibrutinib formed using the methods described herein can be useful in the preparation of an amorphous form of ibrutinib. In some embodiments, the isolated ibrutinib produced by the processes described herein is a homogenous solution of ibrutinib and DMSO which may be directly used in the formation of the amorphous

polymorph. In some embodiments, the isolated ibrutinib is solid ibrutinib. The solid ibrutinib may also be used in the formation of amorphous ibrutinib.

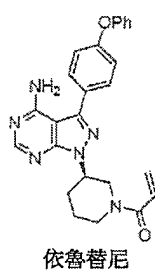
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

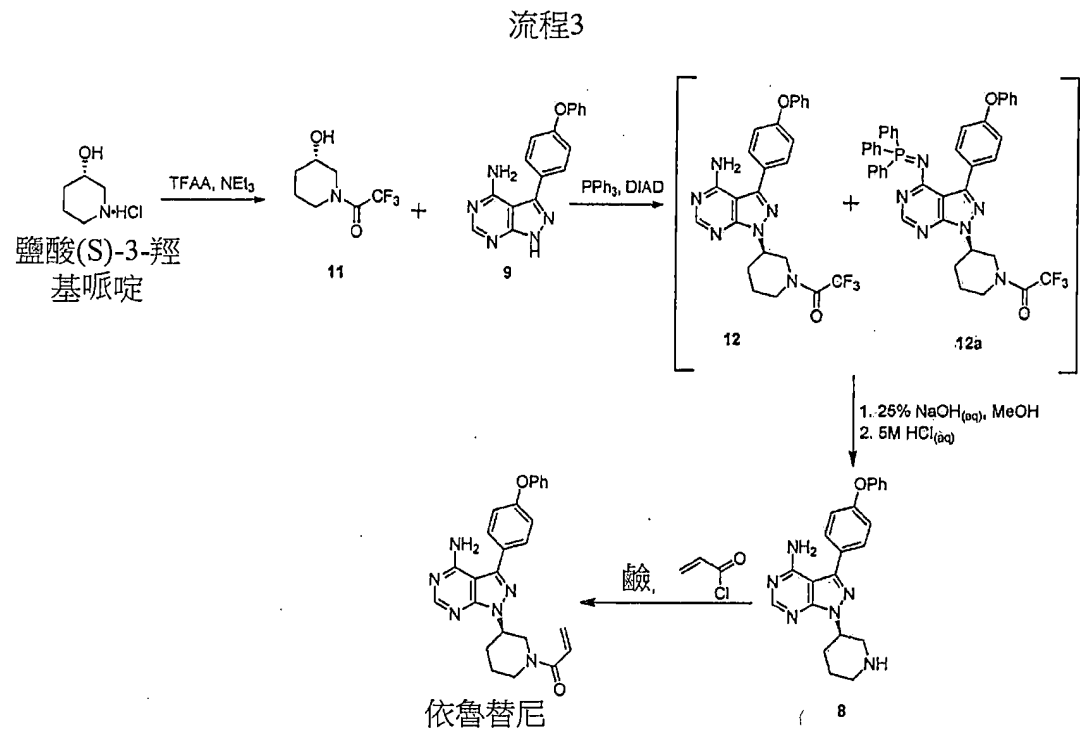
無

【特徵化學式】



公告本

【發明圖式】



【圖1】

polymorph. In some embodiments, the isolated ibrutinib is solid ibrutinib. The solid ibrutinib may also be used in the formation of amorphous ibrutinib.

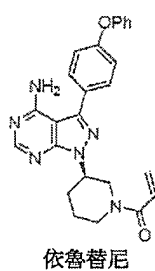
【指定代表圖】

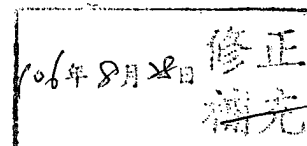
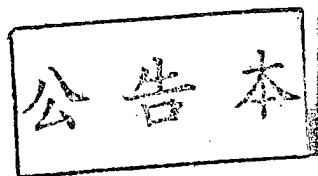
圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】





【發明說明書】

【中文發明名稱】

依魯替尼之製備方法及其中間體

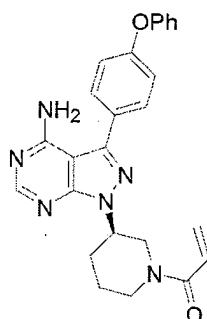
【英文發明名稱】

PROCESS FOR PREPARING IBRUTINIB AND ITS INTERMEDIATES

【技術領域】

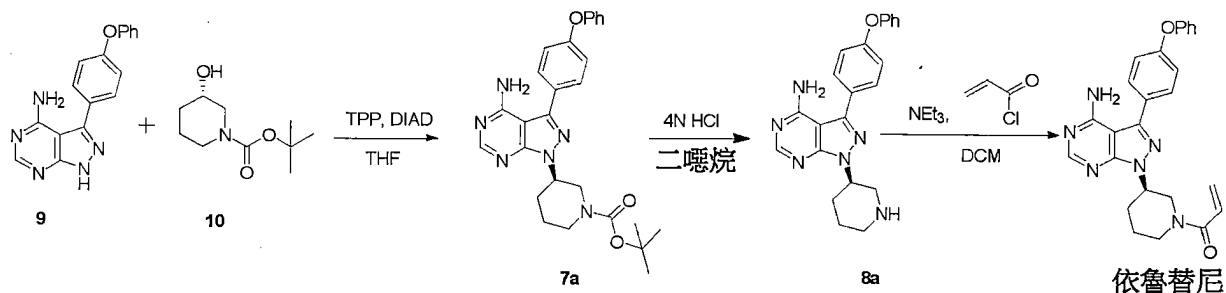
【先前技術】

依魯替尼(ibrutinib)為用於治療套細胞淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)之口服布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase; BTK)抑制劑。依魯替尼之化學名稱為1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮。依魯替尼之結構顯示如下。



如下文流程1所示，Honigberg等人之美國專利第8,158,786號已揭示依魯替尼之合成及其中間體。

流程1 -如美國專利第8,158,786 B2號中所揭示之用於製備依魯替尼的方法

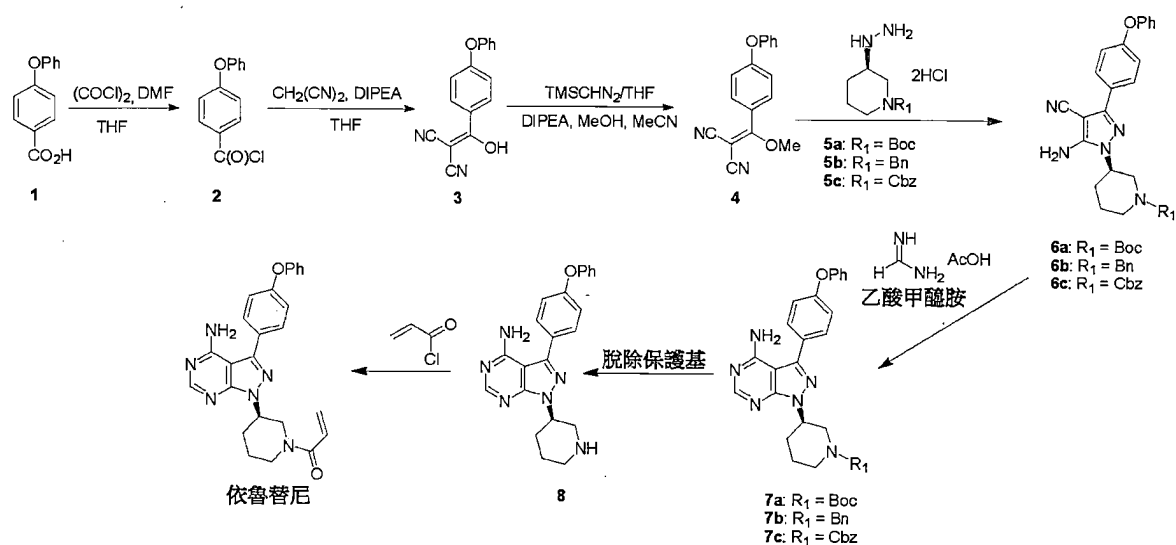


第 1 頁(發明說明書)

Honigberg等人揭示一種用於製備依魯替尼的方法，其係藉由在光延反應(Mitsunobu reaction)條件下使化合物9與化合物10偶合，以獲得化合物7a，脫除化合物7a之保護基(亦即移除Boc基團)，以形成化合物8a，且使用標準醯化條件，用丙烯醯氯醯化化合物8a之3-哌啶部分的氮，以形成依魯替尼。根據此方法，在聚合物鍵結的三苯膦(TPP)存在下，使化合物9與化合物10偶合，且藉由使用有機溶劑(二氯甲烷，DCM)及有機鹼(三乙胺，NEt₃)醯化化合物8a來形成依魯替尼。為自醯化反應混合物中分離依魯替尼，需要多個萃取及洗滌步驟。

Pye等人之美國專利公開案第2014/0275126 A1號揭示一種用於製備依魯替尼之類似方法，其顯示於下文流程2中。

流程2 -如US 2014/0275126 A1中所揭示之用於製備依魯替尼的方法



在此反應流程中，藉由使衍生自一系列先前反應之化合物4與胍衍生物反應來形成化合物6。藉由使化合物6與甲醯胺反應來製備化合物7之嘧啶部分。類似於Honigberg等人之揭示內容，藉由脫除化合物7之保護基來製備化合物8，且藉由使用標準醯化條件用丙烯醯氯醯化化合物8之3-哌啶部分的氮以形成依魯替尼，從而獲得依魯替尼。如在Honigberg等人中一樣，

自醃化反應混合物中分離依魯替尼需要多個萃取及洗滌步驟。

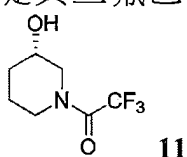
鑒於前述內容，需要一種用於以商業上可接受之產率及提高之效率製造依魯替尼的改良方法。

【發明內容】

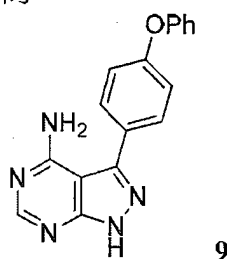
在一個態樣中，本發明提供適用於製備依魯替尼之方法。

在一個實施例中，該方法包括：

- (1) 使鹽酸(S)-3-羥基哌啶與三氟乙酸酐組合，以形成化合物**11**

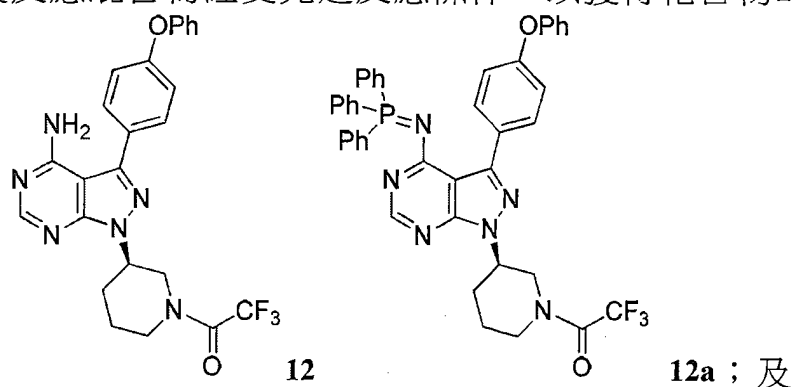


- (2) 使化合物**11**與化合物**9**

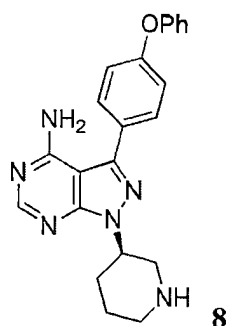


接觸，以形成反應混合物；

- (3) 使反應混合物經受光延反應條件，以獲得化合物**12**及**12a**



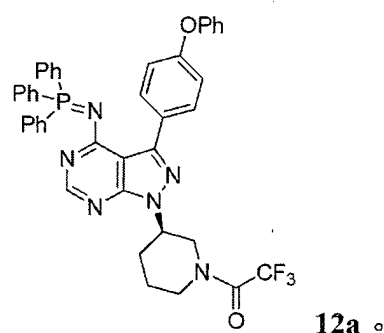
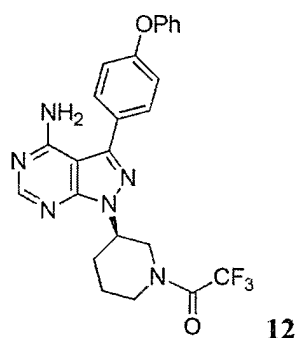
- (4) 脫除化合物**12**及**12a**之保護基，以形成化合物**8**



(5) 在無機鹼存在下，使化合物**8**與丙烯醯氯組合，以形成醯化反應混合物；及

(6) 自該醯化反應混合物中分離依魯替尼，以獲得經分離之依魯替尼。

在另一態樣中，本發明提供新穎化合物，包括根據結構**12**及**12a**之彼等化合物。



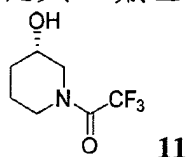
在另一態樣中，本發明提供用於製備依魯替尼非晶型式的方法。

在一些實施例中，用於製備依魯替尼非晶型式的方法包括：

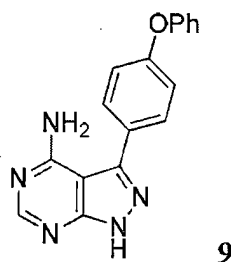
- (a) 將依魯替尼溶解於二甲亞砜中，以達成均勻溶液；及
- (b) 使來自步驟(a)之均勻溶液與水接觸，以獲得非晶依魯替尼。

在一些實施例中，用於製備依魯替尼非晶型式的方法包括：

- (1) 使鹽酸(S)-3-羥基哌啶與三氟乙酸酐組合，以形成化合物**11**

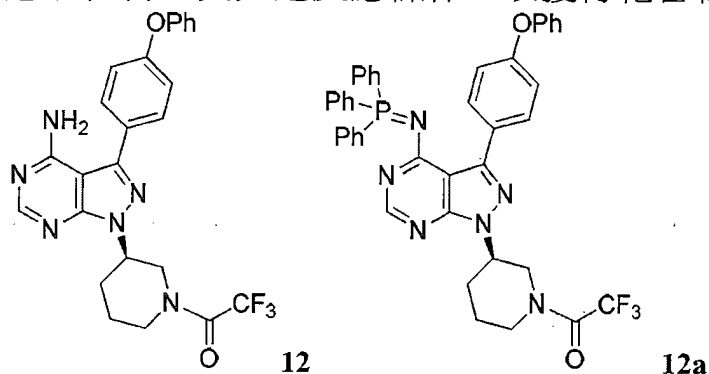


- (2) 使化合物**11**與化合物**9**

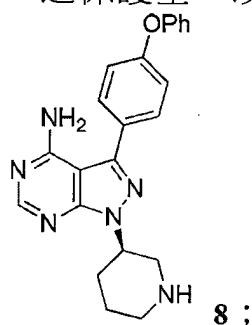


接觸，以形成反應混合物；

(3) 使反應混合物經受光延反應條件，以獲得化合物**12**及**12a**



(4) 脫除化合物**12**及**12a**之保護基，以形成化合物**8**



(5) 在無機鹼存在下，使化合物**8**與丙烯醯氯組合，以形成醯化反應混合物；

(6) 自該醯化反應混合物中分離依魯替尼，以獲得經分離之依魯替尼，其中經分離之依魯替尼包含依魯替尼/DMSO溶液；及

(7) 使依魯替尼/DMSO溶液與水接觸，以獲得非晶依魯替尼。

【圖式簡單說明】

圖1提供如本文所提供之用於製備依魯替尼的流程。

圖2提供依魯替尼非晶型式的XRPD圖。

【實施方式】

I. 概要

本發明提供用於製備依魯替尼之改良方法及其中間體。具體而言，已發現在無機鹼存在下，化合物8與丙烯醯氯之醯化反應。該方法在醯化反應中提供兩相反應系統，其允許在反應完成後，兩相易於在單一萃取中分離。此避免了習知方法中所需之多次、重複萃取及洗滌步驟。因此，本發明節省時間且適用於工業生產。本文亦提供用於製備依魯替尼非晶型式的新穎方法。

儘管發明內容以及流程3 (圖1)中提供了完整的合成流程，但熟習此項技術者應瞭解，本發明方法的所選步驟為新穎的且可獨立於起始物質的來源或中間體來進行。

II. 定義

如本文所使用，術語「接觸」係指使至少兩種不同物質接觸以使其可反應之過程。然而，應瞭解，所得反應產物可直接產生自所添加試劑之間的反應，或產生自來自一或多種所添加試劑之可在反應混合物中產生的中間體。

如本文所使用，除非另行說明，否則術語「烷基」本身或作為另一取代基之一部分意謂直鏈或分支鏈烴基。烷基取代基以及其他烴取代基可含有指示取代基中碳原子數目的數字指定符(亦即C₁-C₈意謂一至八個碳原子)，但可省略此類指定符。除非另外規定，否則本發明之烷基含有1至12個碳原子。舉例而言，烷基可含有1至2、1至3、1至4、1至5、1至6、1至7、1至8、1至9、1至10、1至11、1至12、2至3、2至4、2至5、2至6、3至4、3至5、3至6、4至5、4至6或5至6個碳原子。烷基之實例包括甲基、乙基、

正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及其類似烷基。

如本文所使用，術語「烯基」係指具有至少2個碳原子及至少一個雙鍵之直鏈或分支鏈烴。烯基可包括任何數目之碳，諸如C₂、C₂₋₃、C₂₋₄、C₂₋₅、C₂₋₆、C₂₋₇、C₂₋₈、C₂₋₉、C₂₋₁₀、C₃、C₃₋₄、C₃₋₅、C₃₋₆、C₄、C₄₋₅、C₄₋₆、C₅、C₅₋₆及C₆。烯基可具有任何合適數目之雙鍵，包括(但不限於)1、2、3、4、5個或更多個。

如本文所使用，術語「醯基」係指如上文所述之烷基或烯基，其中連接到分子其餘部分的碳原子經側氧基取代，從而形成C=O鍵。醯基之實例包括(但不限於)乙醯基、丙醯基、丁醯基。

如本文所使用，術語「保護基」係指為使官能性部分不起反應所形成之部分。可移除保護基以使官能性部分恢復至其原始狀態。包括氮保護基之各種保護基及保護試劑為一般熟習此項技術者所熟知，且包括*Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 2006中所揭示之化合物，其以全文引用之方式併入本文中。

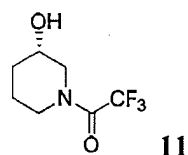
如本文所使用，術語「兩相反應系統」係指具有兩相之反應系統。兩相反應系統之實例為含有水相及有機相之系統。

如本文所使用，術語「鹼性」為形容詞，其係指化學物質為鹼。鹼性添加劑係指添加劑為鹼。鹼性反應條件係指包括高於7之pH值的反應條件。

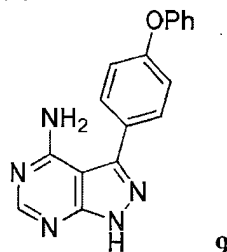
III. 本發明之實施例

在一個實施例中，本文提供一種用於製備依魯替尼的方法，其包含：

- (1) 使鹽酸(S)-3-羥基哌啶與三氟乙酸酐組合，以形成化合物11

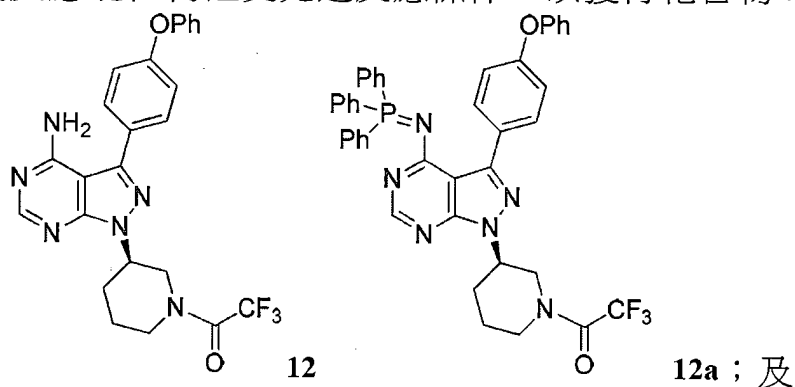


(2) 使化合物**11**與化合物**9**

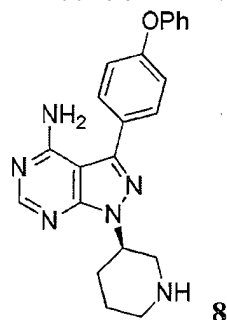


接觸，以形成反應混合物；

(3) 使反應混合物經受光延反應條件，以獲得化合物**12**及**12a**



(4) 脫除化合物**12**及**12a**之保護基，以形成化合物**8**



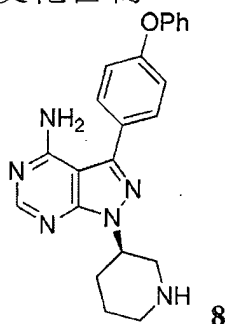
(5) 在無機鹼存在下，使化合物**8**與丙烯醯氯組合，以形成醯化反應混合物；及

(6) 自該醯化反應混合物中分離依魯替尼。

如發明內容中所述，熟習此項技術者應瞭解，該方法中之所選步驟可獨立於起始物質的來源或中間體來進行。

舉例而言，在一個實施例中，步驟(5)可獨立於用於製備化合物8的方法來進行。在此實施例中，藉由以下製備依魯替尼：

(5) 在無機鹼存在下，使化合物8



與丙烯醯氯組合，以形成醯化反應混合物；及

(6) 自該醯化反應混合物中分離依魯替尼。

可使用多種無機鹼達成化合物8之醯化。無機鹼可為但不限於 Li_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 及 KHCO_3 。在一些實施例中，無機鹼選自 Li_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、 KHCO_3 及其組合。

在一些實施例中，在包含一或多種有機溶劑之含水溶劑混合物中進行化合物8之醯化。一般熟習此項技術者將認識到，化合物及溶劑之添加次序並非將化合物8成功轉化為依魯替尼所需的。在一些實施例中，含水溶劑混合物為包含水相及有機相之兩相反應系統。在一些實施例中，將化合物8溶解於水、無機鹼及有機溶劑中。在一些實施例中，將溶解於有機溶劑中之丙烯醯氯添加至溶解於水、無機鹼及有機溶劑中的化合物8中。在一些實施例中，緩慢添加丙烯醯氯。緩慢添加可包括以約1.2 mL/min、約0.82 mL/min、約0.62 mL/min、約0.41 mL/min、約0.31 mL/min、約0.25 mL/min或約0.21 mL/min之速率將試劑連續添加至反應混合物中。在一些實施例中，醯化反應混合物進一步包含丁基化羥基甲苯。

可在一或多種有機溶劑中進行化合物**8**之醯化。一或多種有機溶劑可為但不限於二氯甲烷、乙酸乙酯、2-甲基四氫呋喃、乙酸異丙酯及其組合。在一些實施例中，一或多種有機溶劑選自二氯甲烷、2-甲基四氫呋喃或其組合。在一些實施例中，一或多種有機溶劑為二氯甲烷。

在化合物**8**之醯化完成後，可藉由移除水相達成依魯替尼之分離。在一些實施例中，在步驟(6)中藉由移除水相分離依魯替尼，無洗滌步驟。包括依魯替尼之剩餘有機層可視情況藉由任何此項技術中已知的方法在減壓下濃縮，且視情況藉由管柱層析使用任何此項技術中已知的方法進行純化。在一些實施例中，使用矽膠管柱層析用移動相純化依魯替尼。在一些實施例中，移動相為MeOH/DCM混合物(3:97)。在一些實施例中，移動相為EtOAc/丙酮混合物。

在一些實施例中，藉由以下達成步驟(6)中依魯替尼之分離：(i-a)移除水相及(ii-a)濃縮有機相，以獲得固態經分離之依魯替尼。在一些實施例中，經由濃縮步驟移除有機相，使得僅留下固態非晶依魯替尼。在一些實施例中，藉由以下達成依魯替尼之分離：(i-b)移除水相，(ii-b)濃縮有機相，及(iii-b)添加DMSO，以獲得經分離之依魯替尼/DMSO溶液。自本發明應瞭解，可在步驟(ii-b)中之有機相濃縮之前、在此期間及/或在此之後添加DMSO。在一些實施例中，DMSO為用於步驟(5)之轉化的有機溶劑。在此等實施例中，視情況添加額外DMSO。在特定實施例中，在有機相之初始濃縮之後添加DMSO。

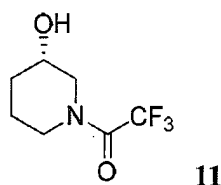
在一些實施例中，步驟6中形成之依魯替尼/DMSO溶液基本上不含其他溶劑。在一些實施例中，基本上不含係指5%或更少、4%或更少、3%或更少、2%或更少、1%或更少、或0.5%或更少之其他有機溶劑(v/v)。

在一些實施例中，在上述實施例中之任一者中的步驟(ii-a)或(ii-b)之前，視情況包括管柱層析。

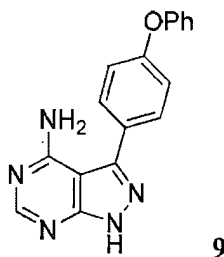
可在各種溫度下進行步驟(5)中之化合物**8**的醯化。在一些實施例中，在低於40°C之溫度下進行步驟(5)中之化合物**8**的醯化。在一些實施例中，在約20°C至30°C之溫度下進行步驟(5)中之化合物**8**的醯化。

在所選擇的一組實施例中，該方法使用化合物**8**，其可藉由以下製備：

(2) 使化合物**11**

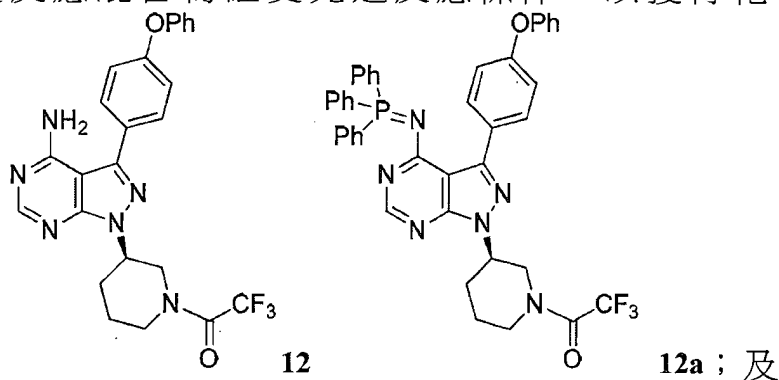


與化合物**9**



接觸，以形成反應混合物；

(3) 使反應混合物經受光延反應條件，以獲得化合物**12**及**12a**



(4) 脫除化合物**12**及**12a**之保護基。

光延反應為熟知的化學轉化法，其最初報導於1967年(Mitsunobu等人, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40** (10): 2380-2382 (1967))。熟習此項技術者

將認識到，步驟(3)之光延反應條件包括惰性氛圍、三苯膦、溶劑及偶氮二甲酸酯。偶氮二甲酸酯可包括但不限於偶氮二甲酸二乙酯或偶氮二甲酸二異丙酯。在一些實施例中，步驟(3)之光延反應條件包括惰性氛圍、三苯膦、溶劑及偶氮二甲酸二異丙酯。惰性氛圍可包括任何合適惰性氣體，其包括氮氣、氬氣、氖氣及其組合。在一些實施例中，惰性氛圍為氮氣。溶劑可包括任何合適溶劑，其包括四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二氯甲烷及其組合。在一些實施例中，溶劑為四氫呋喃。

可藉由將偶氮二甲酸二異丙酯添加至化合物**11**與化合物**9**之混合物中來進行步驟(3)之光延反應，但並不需要添加特定溶劑或化合物以成功進行此化學轉化。在一些實施例中，在惰性氛圍下將化合物**11**與化合物**9**之混合物溶解於有機溶劑中，且將溶解於有機溶劑中之偶氮二甲酸酯添加至化合物**11**與化合物**9**之混合物中。在一些實施例中，將偶氮二甲酸酯緩慢添加至反應混合物中。緩慢添加可包括以約3.0 mL/min、約2.7 mL/min、約1.8 mL/min、約1.3 mL/min、0.88 mL/min、或約0.66 mL/min之速率將試劑連續添加至反應混合物中。

可在各種溫度下進行步驟(3)中之光延反應。在一些實施例中，在約20°C至30°C之溫度下進行步驟(3)中之光延反應。

可藉由此項技術中任何的已知方法來進行步驟(4)中之脫除保護基步驟，以自化合物**12**及**12a**之3-嘧啶基部分的氮上移除保護基，且自化合物**12a**之嘧啶部分的環外胺上移除三苯基膦亞胺基團。舉例而言，可在兩個連續步驟中脫除化合物**12**及**12a**之保護基。首先，將化合物**12**及**12a**與強鹼及有機溶劑組合，以形成鹼性脫除保護基反應混合物。在鹼性脫除保護基反應完成後，添加強酸以形成酸性脫除保護基反應混合物。在一些實施例中，

步驟(4)中之脫除保護基步驟包括(i)將化合物**12**及**12a**與氫氧化鈉(NaOH)及甲醇(MeOH)組合，以形成鹼性脫除保護基反應混合物；及(ii)將足夠量之鹽酸(HCl)添加至鹼性脫除保護基反應混合物中，以形成酸性脫除保護基反應混合物。大體而言，當酸性脫除保護基反應混合物之pH在低於0至約6之範圍內時，已將足夠量之HCl添加至酸性脫除保護基反應混合物中。

在一些實施例中，脫除保護基反應混合物之pH在約-2至約2、約0至約2、約2至約4、約0至4、或約4至約6之範圍內。

鹼性脫除保護基反應混合物之pH可在約8至高於14之範圍內。在一些實施例中，鹼性脫除保護基反應混合物之pH在約13至約16、約12至約14、約10至約12、約10至約14、或約8至約11之範圍內。在一些實施例中，在約20°C至30°C下進行步驟(4) (i)。在一些實施例中，在約40°C至55°C下進行步驟(4) (ii)。

可使用此項技術中之任何已知方法，包括液-液萃取、管柱層析及結晶來進行化合物**8**之進一步萃取及純化。在一些實施例中，在第二脫除保護基反應之後，藉由添加水及有機溶劑進行液-液萃取，且藉由將鹼添加至所萃取的含水溶劑中以使化合物**8**沈澱來分離化合物**8**。隨後可過濾經沈澱之化合物**8**，且乾燥以移除溶劑。在一些實施例中，乙酸乙酯(EtOAc)為用於萃取之有機溶劑。在一些實施例中，NaOH用於沈澱化合物**8**。

產生化合物**8**之光延反應使用化合物**11**，其在一些實施例中可藉由以下製備：

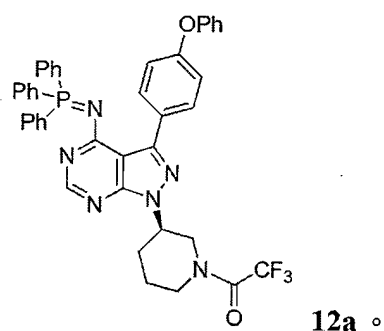
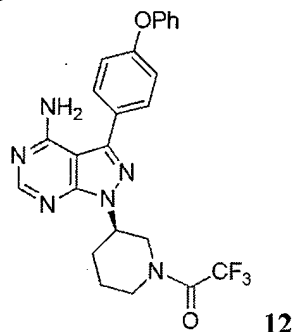
(1) 使鹽酸(S)-3-羥基哌啶與三氟乙酸酐組合，以形成化合物**11**。

可使用多種有機溶劑達成化合物**11**之醯化。有機溶劑可為但不限於二氯甲烷、二甲基甲醯胺、2-甲基四氫呋喃或其組合。在一些實施例中，有

機溶劑為二氯甲烷。在一些實施例中，化合物**8**之製備進一步包含三乙胺。熟習此項技術者將認識到，所用反應組分或特定溶劑之添加次序在化合物**11**之形成中並非為關鍵的。在一些實施例中，使用替代性保護基來代替三氟乙酸。保護基可為任何此項技術中已知的適用氮保護基。

可使用任何此項技術中之已知方法，包括液-液萃取及管柱層析來進行化合物**11**之進一步萃取及純化。舉例而言，在反應完成後，可藉由添加酸來淬滅反應，隨後進行液-液萃取、濃縮及管柱層析。在一些實施例中，藉由添加1M HCl來淬滅反應。在一些實施例中，在液-液萃取期間移除水相。在一些實施例中，在液-液萃取後，在矽膠管柱上使用有機溶劑之混合物作為移動相來濃縮及純化剩餘有機層。在一些實施例中，移動相為正庚烷/EtOAc混合物(4:1)。

在一相關態樣中，本發明提供新穎化合物，包括根據結構**12**及**12a**之彼等化合物。



在另一態樣中，本發明提供一種用於製備依魯替尼非晶型式的方法。

在一些實施例中，用於製備依魯替尼非晶型式的方法包括：

- (a) 將依魯替尼溶解於二甲亞砜中，以達成均勻溶液；及
- (b) 使來自步驟(a)之均勻溶液與水接觸，以獲得非晶依魯替尼。

在一些實施例中，用於製備依魯替尼非晶型式的方法亦包括：

- (c) 過濾來自步驟(b)之非晶依魯替尼，以獲得經過濾之非晶依魯替

尼。

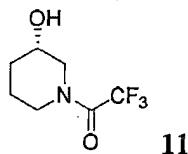
在一些實施例中，用於製備依魯替尼非晶型式的方法可進一步包括：

(d) 用丙酮/水混合物洗滌來自步驟(c)之經過濾之非晶依魯替尼，以形成濕濾餅；及

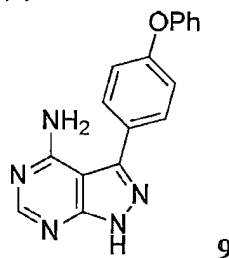
(e) 用惰性氣體淨化濕濾餅且在減壓下乾燥，以產生該依魯替尼非晶型式。

在一些實施例中，用於製備依魯替尼非晶型式的方法包括：

(1) 使鹽酸(S)-3-羥基哌啶與三氟乙酸酐組合，以形成化合物**11**

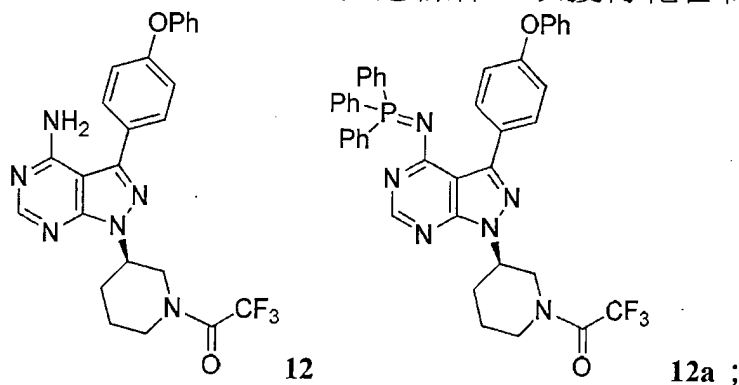


(2) 使化合物**11**與化合物**9**

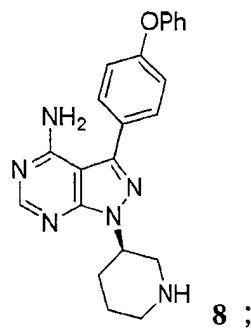


接觸，以形成反應混合物；

(3) 使反應混合物經受光延反應條件，以獲得化合物**12**及**12a**



(4) 脫除化合物**12**及**12a**之保護基，以形成化合物**8**



(5) 在無機鹼存在下，使化合物**8**與丙烯醯氯組合，以形成醯化反應混合物；

(6) 自該醯化反應混合物中分離依魯替尼，以獲得經分離之依魯替尼，其中經分離之依魯替尼包含依魯替尼/DMSO溶液；及

(7) 使依魯替尼/DMSO溶液與水接觸，以獲得非晶依魯替尼。

對於下文未具體論述之步驟，參考前述段落。

可藉由依魯替尼之以上合成中所描述之方法中的任一者產生上文於步驟(6)中形成之依魯替尼/DMSO溶液。此實施例與自反應混合物中分離固態依魯替尼之實施例的顯著差異在於，當製備依魯替尼非晶型式時，不需要將依魯替尼溶解於DMSO中。此去除了處理步驟且改善了製備非晶依魯替尼之效率。

如發明內容中所述且當描述用於製備依魯替尼之方法時，熟習此項技術者應瞭解，該方法中所選步驟可獨立於起始物質之來源或中間體而進行。

舉例而言，在一個實施例中，步驟(5)可獨立於用於製備化合物**8**的方法而進行。在此實施例中，藉由以下製備非晶依魯替尼：

(5) 在無機鹼存在下，使化合物**8**與丙烯醯氯組合，以形成醯化反應混合物；

(6) 自該醯化反應混合物中分離依魯替尼，以獲得經分離之依魯替尼，其中經分離之依魯替尼包含依魯替尼/二甲亞砜(DMSO)溶液；及

(7) 使依魯替尼/DMSO溶液與水接觸，以獲得非晶依魯替尼。

熟習此項技術者將認識到，用於製備依魯替尼之方法中所描述之其他實施例亦適用於用於製備本文所述之非晶依魯替尼的方法。

在一些實施例中，用於製備依魯替尼非晶型式的方法亦包括：

(8)過濾來自步驟(7)之非晶依魯替尼，以獲得經過濾之非晶依魯替尼。

在一些實施例中，用於製備依魯替尼非晶型式的方法可進一步包括：

(9) 在減壓下乾燥非晶依魯替尼，以產生該依魯替尼非晶型式。

亦應理解，先前提及之用於製備非晶依魯替尼的方法之步驟(d)及(e)以及步驟(9)可在各方法間互換使用。

在一些實施例中，提供一種藉由本文所述之方法製備的依魯替尼非晶型式。本文所述之依魯替尼非晶型式係由大體上如圖2中所描繪之粉末X射線繞射圖表徵。

在一些實施例中，本發明提供一種組合物，其包括醫藥學上可接受之賦形劑及藉由本文所述之方法製備的依魯替尼非晶型式。

IV. 實例

提供以下實例以進一步說明但不限制本發明。

實驗方法

在Bruker AXS D8 Advance繞射儀上，使用Cu K α 1輻射(40 kV，40 mA)、 θ -2 θ 測角器以及V4發散及接收狹縫、Ge單色器及LynxEye偵測器收集X射線粉末繞射圖。在周圍條件下收集代表性XRPD圖。

掃描參數之詳情為：

角度範圍：5°至40°

步長：0.02°

掃描速度：0.6秒/步

實例1. 製備化合物11

將鹽酸(S)-3-羥基哌啶(13.7 g, 99.5 mmol)及DCM (68 mL)添加至配備有熱電偶及頂置式攪拌器的合適反應器中。在30°C下將Et₃N (55.5 mL, 397.9 mmol)添加至混合物中。將反應混合物冷卻至0°C至10°C。在10°C下添加TFAA (18.01 mL, 129.3 mmol)於DCM (27 mL)中之溶液。使所得溶液升溫至20°C至30°C, 且在20°C至30°C下攪拌超過3 hr。如藉由TLC分析所測定, 當反應完成時, 藉由添加1M HCl (aq) (55 mL)淬滅反應。在20°C至30°C下攪拌混合物10 min至20 min, 且隨後使各相分離。移除水層。在45°C下在減壓下濃縮有機層。在矽膠管柱上用正庚烷/EtOAc (4:1)對殘餘物進行層析, 得到化合物**11** (16.6 g, 85%)。

¹H NMR (400Hz, MHz, CDCl₃) δ 3.91-3.79 (m, 2.5H), 3.59-3.27 (m, 2.5H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.71-1.66(m, 2H)。

實例2. 製備化合物8

在30°C下在氮氣下將化合物**11** (39.08 g, 198.2 mmol)、化合物**9** (20.0 g, 65.95 mmol)、三苯膦(51.81 g, 198.2 mmol)及THF (500 mL)添加至配備有機械攪拌器及溫度計之四頸圓底燒瓶中。歷時1.5 hr之時間段緩慢添加含有偶氮二甲酸二異丙酯(40 mL, 198.2 mmol)於THF (40 mL)中之溶液, 同時將反應混合物溫度維持在30°C。在20°C至30°C下攪拌溶液3 hr。如藉由HPLC分析所測定, 當反應完成時, 在45°C下在減壓(40托至50托)下濃縮溶液至約120 mL。在30°C下將MeOH (240 mL)添加至反應混合物中。在30°C下將25% NaOH (32 g, 198.2 mmol)之水溶液添加至粗化合物**12**及**12a**/MeOH溶液中。在20°C至30°C下攪拌溶液2 hr。如藉由HPLC分析

所測定，當反應完成時，緩慢添加5M HCl(aq) (66.95 mL)，同時使溫度維持在55°C。在45°C至55°C下攪拌混合物3 hr。如藉由HPLC分析所測定，當反應完成時，在45°C下在減壓(10托至50托)下濃縮反應混合物至約140 mL。將水(280 mL)添加至反應混合物中，且在55°C下在減壓(10托至50托)下濃縮溶液至約140 mL。在30°C下將水(240 mL)及EtOAc (400 mL)添加至反應混合物中。在20°C至30°C下攪拌混合物10 min至20 min，且隨後使各相分離，且保存水層。將1M HCl (200 mL)添加至有機層中，且在20°C至30°C下攪拌10 min至20 min。使各相分離，且移除有機層。合併水層，且在30°C下將EtOAc (200 mL，10 vol)添加至經合併之水層中。在20°C至30°C下攪拌混合物10 min至20 min。使各相分離，且移除有機層。將25% NaOH添加至剩餘水層中，以將水層之pH調整至8至11，同時使溫度維持在20°C至30°C。在20°C至30°C下攪拌反應混合物3 hr後，過濾固體，且用水(23 mL)洗滌濕濾餅。在真空及氮氣下在低於50°C下乾燥濕濾餅，以獲得化合物8 (21.6 g，84.8%)。

^1H NMR (400Hz, MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H)。

實例3. 製備依魯替尼

在20°C至30°C下將H₂O (28 mL，5 vol)、化合物8 (5.58 g，14.45 mmol，1.0當量)、K₂CO₃ (2.20 g，15.9 mmol，1.1當量)及DCM (75 mL，15 vol)添加至配備有熱電偶及頂置式攪拌器之反應器中。在20°C至30°C下將丁基化羥基甲苯(BHT) (32 mg，0.14 mmol，0.01當量)添加至反應混合

物中。歷時0.5 hr之時段，將含有經蒸餾之丙烯醯氯(1.17 mL, 14.45 mmol, 1.0當量)於DCM (11.16 mL, 2 vol)中之溶液緩慢添加至反應混合物中，同時使溫度維持在30℃。在20℃至30℃下攪拌溶液0.5 hr。如藉由HPLC分析所測定，當反應完成時，使各相分離，且移除水層。在45℃下在減壓下濃縮有機層。在矽膠管柱上用MeOH/DCM (3:97)對殘餘物進行層析，得到依魯替尼(7.29 g, 91%)。

^1H NMR (400Hz, MHz, MeOH) δ 8.24 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.42 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.10 (m, 2H), 6.67 (dd, $J = 16.6, 10.6$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 16.6, 10.6$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.86 (m, 2H), 4.65 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 13.0, 9.4$ Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.22 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)

實例4. 製備依魯替尼非晶型式

在約23℃下將2 g依魯替尼添加至16 mL DMSO中。攪拌所得混合物直至完全溶解。在約23℃下在以200 rpm攪拌下將完全溶解之混合物緩慢添加至100 mL水中。繼續攪拌約0.5小時。過濾所得懸浮液，且用約50 mL 5%丙酮/水($v/v = 5/95$)使固體再漿料化約0.3 hr，以獲得濕濾餅。用氮氣淨化濕濾餅約0.5 hr，且隨後在真空(100托)下在40℃下乾燥16小時，得到約1.25 g非晶依魯替尼。

圖2顯示使用上述實驗方法所收集的依魯替尼非晶型式的X射線粉末繞射圖。由X射線粉末繞射儀所表徵之依魯替尼非晶型式的X射線粉末繞射圖，具有寬峰。

實例5. 製備化合物11

將鹽酸(*S*)-3-羥基哌啶(13.7 g, 99.5 mmol)及DCM (68 mL)添加至配備有熱電偶及頂置式攪拌器的合適反應器中。在30°C下將Et₃N (55.5 mL, 397.9 mmol)添加至混合物中。將反應混合物冷卻至0°C至10°C。在10°C下添加TFAA (18.01 mL, 129.3 mmol)於DCM (27 mL)中之溶液。使所得溶液升溫至20°C至30°C, 且在20°C至30°C下攪拌超過3 hr。如藉由TLC分析所測定, 當反應完成時, 藉由添加1M HCl(aq) (55 mL)淬滅反應。在20°C至30°C下攪拌混合物10 min至20 min, 且隨後使各相分離。移除水層。在45°C下在減壓下濃縮有機層。在矽膠管柱上用EtOAc對殘餘物進行層析, 得到化合物**11**於EtOAc中。

¹H NMR (400Hz, MHz, CDCl₃) δ 3.91-3.79 (m, 2.5H), 3.59-3.27 (m, 2.5H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.71-1.66(m, 2H)。

實例6. 製備化合物8

在30°C下在氮氣下將化合物**11** (39.08 g, 198.2 mmol)於EtOAc中、化合物**9** (20.0 g, 65.95 mmol)、三苯膦(51.81 g, 198.2 mmol)及THF (500 mL)添加至配備有機械攪拌器及溫度計之四頸圓底燒瓶中。歷時1.5 hr之時間段, 緩慢添加含有偶氮二甲酸二異丙酯(40 mL, 198.2 mmol)於THF (40 mL)中之溶液, 同時將反應混合物溫度維持在30°C。在20°C至30°C下攪拌溶液3 hr。如藉由HPLC分析所測定, 當反應完成時, 在45°C下在減壓(40托至50托)下濃縮溶液至約120 mL。在30°C下將MeOH (240 mL)添加至反應混合物中。在30°C下將25% NaOH (32 g, 198.2 mmol)之水溶液添加至粗化合物**12**及**12a**/MeOH溶液中。在20°C至30°C下攪拌溶液2 hr。如藉由HPLC分析所測定, 當反應完成時, 緩慢添加5M HCl(aq) (66.95 mL), 同

時使溫度維持在55℃。在45℃至55℃下攪拌混合物3 hr。如藉由HPLC分析所測定，當反應完成時，在45℃下在減壓(10托至50托)下濃縮反應混合物至約140 mL。將水(280 mL)添加至反應混合物中，且在55℃下在減壓(10托至50托)下濃縮溶液至約140 mL。在30℃下將水(240 mL)及EtOAc (400 mL)添加至反應混合物中。在20℃至30℃下攪拌混合物10 min至20 min，且隨後使各相分離，且保存水層。將1M HCl (200 mL)添加至有機層中，且在20℃至30℃下攪拌10 min至20 min。使各相分離，且移除有機層。合併水層，且在30℃下將EtOAc (200 mL，10 vol)添加至經合併之水層中。在20℃至30℃下攪拌混合物10 min至20 min。使各相分離，且移除有機層。將25% NaOH添加至剩餘水層中，以將水層之pH調整至8至11，同時使溫度維持在20℃至30℃。在20℃至30℃下攪拌反應混合物3 hr後，過濾固體，且用水(23 mL)洗滌濕濾餅。在真空及氮氣下在低於60℃下乾燥濕濾餅，以獲得化合物**8** (21.6 g，84.8%)。

¹H NMR (400Hz, MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H)。

實例7. 製備依魯替尼

在20℃至30℃下，將H₂O (28 mL，5 vol)、化合物**8** (5.58 g，14.45 mmol，1.0當量)、K₂CO₃ (2.20 g，15.9 mmol，1.1當量)及DCM (75 mL，15 vol)添加至配備有熱電偶及頂置式攪拌器之反應器中。在20℃至30℃下，將丁基化羥基甲苯(BHT) (32 mg，0.14 mmol，0.01當量)添加至反應混合物中。歷時0.5 hr之時段，將含有經蒸餾之丙烯醯氯(1.17 mL，14.45

mmol，1.0當量)於DCM (11.16 mL，2 vol)中之溶液緩慢添加至反應混合物中，同時使溫度維持在30℃。在20℃至30℃下攪拌溶液0.5 hr。如藉由HPLC分析所測定，當反應完成時，使各相分離，且移除水層。在45℃下在減壓下濃縮有機層。在矽膠管柱上用EtOAc/丙酮對殘餘物進行層析。在減壓下在40℃下合併且濃縮含有依魯替尼之溶離份。在40℃下添加DMSO (1 vol)。在減壓下在40℃下濃縮，直至觀測不到餾出物。添加DMSO (7 vol)，以獲得依魯替尼/DMSO溶液。

^1H NMR (400Hz, MHz, MeOH) δ 8.24 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.42 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.10 (m, 2H), 6.67 (dd, $J = 16.6, 10.6$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 16.6, 10.6$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.86 (m, 2H), 4.65 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 13.0, 9.4$ Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.22 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。

實例8. 製備依魯替尼非晶型式

在約23℃/200-300 rpm下，將先前製備之含有依魯替尼於DMSO中的混合物緩慢添加至水中，且隨後攪拌約0.5小時。過濾所得懸浮液，且在真空下在40℃下乾燥濕濾餅，得到依魯替尼非晶型式。

儘管出於清楚理解之目的已藉助於說明及實例相當詳細地描述前述發明，但熟習此項技術者應瞭解，可在所附申請專利範圍之範疇內實踐某些改變及修改。此外，本文中所提供之各參考文獻以全文引用的方式併入本文中，其併入程度如同與各參考文獻單獨地以引用的方式併入之程度相

同。當本申請案與本文中所提供之參考文獻之間存在衝突時，應以本申請案為準。

公告本

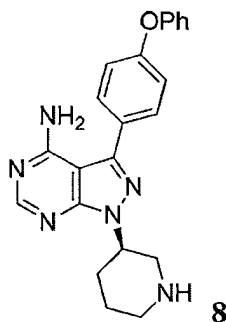
【發明申請專利範圍】

107年9月17日 修正補充

【第1項】

一種用於製備依魯替尼(ibrutinib)之方法，其包含：

(5) 在包含一或多種有機溶劑之含水溶劑混合物中且在無機鹼存在下，使化合物8



與丙烯醯氯組合，以形成醯化反應混合物，其中該含水溶劑混合物為包含水相及有機相之兩相反應系統；及

(6) 自該醯化反應混合物中分離依魯替尼，以獲得經分離之依魯替尼。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該無機鹼係選自由以下組成之群： Li_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、 KHCO_3 及其組合。

【第3項】

如請求項1之方法，其中該一或多種有機溶劑係選自由以下組成之群：二氯甲烷、乙酸乙酯、2-甲基四氫呋喃、乙酸異丙酯及其組合。

【第4項】

如請求項3之方法，其中該一或多種有機溶劑為二氯甲烷。

【第5項】

如請求項1之方法，其中依魯替尼係在步驟(6)中藉由移除該水相分

離，無洗滌步驟。

【第6項】

如請求項5之方法，其中該經分離之依魯替尼包含依魯替尼/有機溶劑溶液。

【第7項】

如請求項6之方法，其中該經分離之依魯替尼/有機溶劑溶液中之該有機溶劑為DMSO。

【第8項】

如請求項5之方法，其中步驟(6)進一步包含濃縮該有機相。

【第9項】

如請求項8之方法，其中該經分離之依魯替尼包含固態依魯替尼。

【第10項】

如請求項1之方法，其中步驟(5)係在低於40℃之溫度下進行。

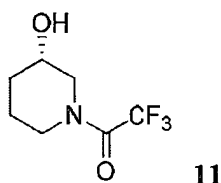
【第11項】

如請求項10之方法，其中步驟(5)係在約20℃至30℃之溫度下進行。

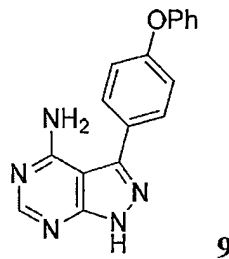
【第12項】

如請求項1之方法，其中化合物8係藉由以下製備：

(2) 使化合物11

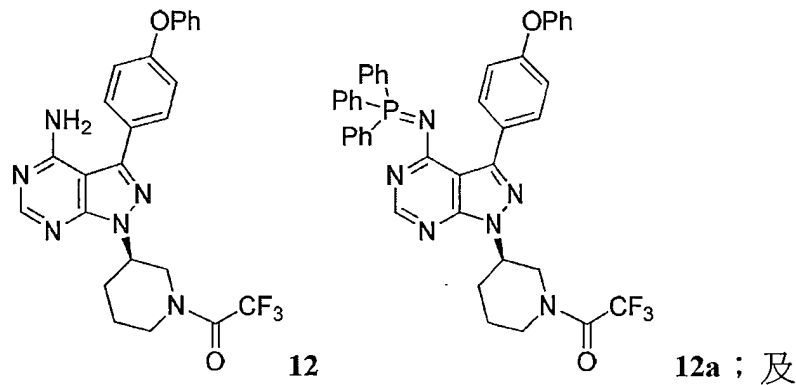


與化合物9



接觸，以形成反應混合物；

(3) 使該反應混合物經受光延反應(Mitsunobu reaction)條件，以獲得化合物**12**及**12a**



(4) 脫除化合物**12**及**12a**之保護基，以形成化合物**8**。

【第13項】

如請求項**12**之方法，其中步驟(3)之該等光延反應條件包含惰性氛圍、三苯膦、溶劑及偶氮二甲酸二異丙酯。

【第14項】

如請求項**13**之方法，其中該溶劑係選自由以下組成之群：四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二氯甲烷及其組合。

【第15項】

如請求項**14**之方法，其中該溶劑為四氫呋喃。

【第16項】

如請求項**12**之方法，其中步驟(3)係在約20°C至30°C之溫度下進行。

【第17項】

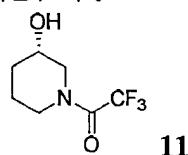
如請求項**13**之方法，其中步驟(4)包含

(i) 使化合物**12**及**12a**與NaOH及MeOH組合，以形成鹼性脫除保護基反應混合物；及

(ii) 將足夠量之HCl添加至該鹼性脫除保護基反應混合物中，以形成pH為約-1至約5之酸性脫除保護基反應混合物。

【第18項】

如請求項**12**之方法，其中化合物**11**



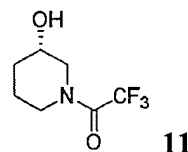
係藉由以下製備：

(1) 使鹽酸(S)-3-羥基哌啶與三氟乙酸酐組合，以形成化合物**11**。

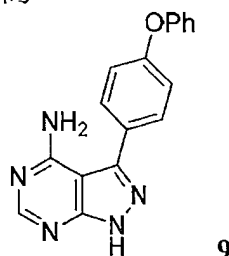
【第19項】

一種用於製備依魯替尼之方法，該方法包含：

(1) 使鹽酸(S)-3-羥基哌啶與三氟乙酸酐組合，以形成化合物**11**

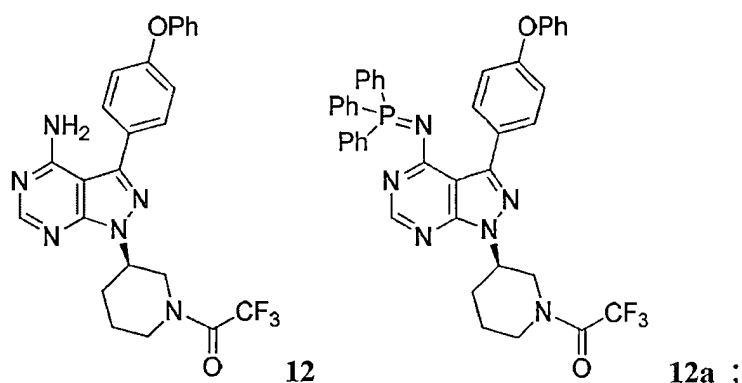


(2) 使化合物**11**與化合物**9**

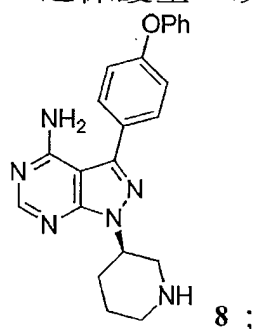


接觸，以形成反應混合物；

(3) 使該反應混合物經受光延反應條件，以獲得化合物**12**及**12a**



(4) 脫除化合物**12**及**12a**之保護基，以形成化合物**8**



(5) 在包含一或多種有機溶劑之含水溶劑混合物中且在無機鹼存在下，使化合物**8**與丙烯醯氯組合，以形成醯化反應混合物，其中該含水溶劑混合物為包含水相及有機相之兩相反應系統；及

(6) 自該醯化反應混合物中分離依魯替尼，以獲得經分離之依魯替尼。

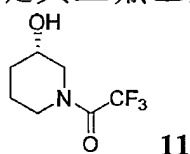
【第20項】

如請求項**19**之方法，其中該經分離之依魯替尼包含固態依魯替尼。

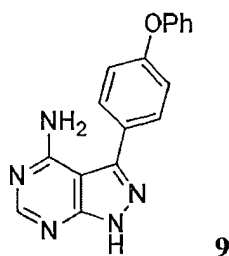
【第21項】

一種用於製備非晶依魯替尼之方法，該方法包含：

(1) 使鹽酸(S)-3-羥基哌啶與三氟乙酸酐組合，以形成化合物**11**

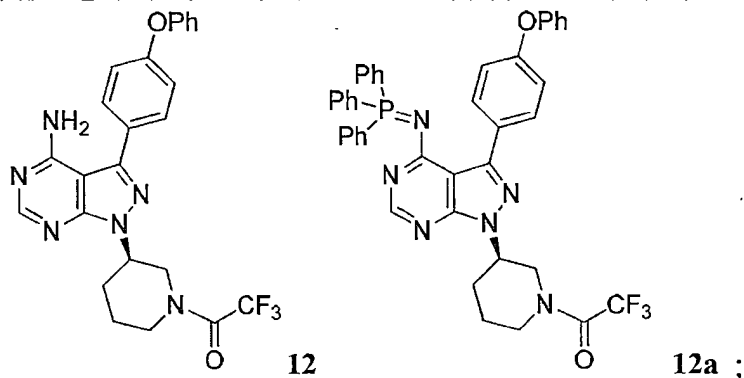


(2) 使化合物**11**與化合物**9**

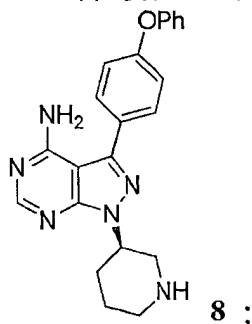


接觸，以形成反應混合物；

- (3) 使該反應混合物經受光延反應條件，以獲得化合物**12**及**12a**



- (4) 脫除化合物**12**及**12a**之保護基，以形成化合物**8**



(5) 在包含一或多種有機溶劑之含水溶劑混合物中且在無機鹼存在下，使化合物**8**與丙烯醯氯組合，以形成醯化反應混合物，其中該含水溶劑混合物為包含水相及有機相之兩相反應系統；

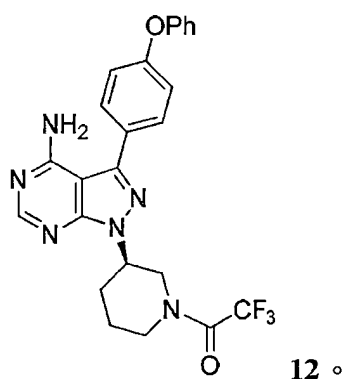
(6) 自該醯化反應混合物中分離依魯替尼，以獲得經分離之依魯替尼，其中該經分離之依魯替尼包含依魯替尼/DMSO溶液；及

(7) 使該依魯替尼/DMSO溶液與水接觸，以獲得非晶依魯替尼。

【第22項】

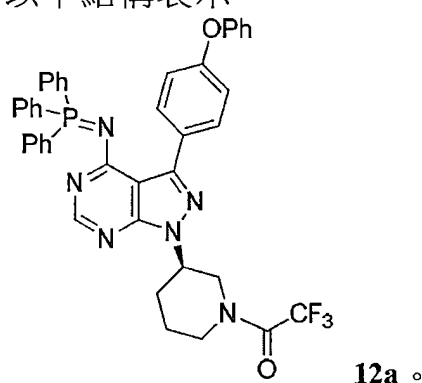
一種化合物，其由以下結構表示：

第 6 頁(發明申請專利範圍)



【第23項】

一種化合物，其由以下結構表示：



【第24項】

一種用於製備依魯替尼非晶型式的方法，該方法包含：

- (a) 將依魯替尼溶解於二甲亞碸中，以達成均勻溶液；及
- (b) 使來自步驟(a)之該均勻溶液與水接觸，以獲得非晶依魯替尼。

【第25項】

如請求項24之方法，其進一步包含：

- (c) 過濾來自步驟(b)之該非晶依魯替尼，以獲得經過濾之非晶依魯替尼。

【第26項】

如請求項25之方法，其進一步包含：

- (d) 用丙酮/水混合物洗滌來自步驟(c)之該經過濾之非晶依魯替

尼，以形成濕濾餅；及

(e) 用惰性氣體淨化該濕濾餅且在減壓下乾燥，以產生該依魯替尼非晶型式。

【第27項】

如請求項26之方法，其中該惰性氣體為氮氣。

【第28項】

一種用於製備非晶依魯替尼之方法，該方法包含：

(5) 在包含一或多種有機溶劑之含水溶劑混合物中且在無機鹼存在下，使化合物8與丙烯醯氯組合，以形成醯化反應混合物，其中該含水溶劑混合物為包含水相及有機相之兩相反應系統；

(6) 自該醯化反應混合物中分離依魯替尼，以獲得經分離之依魯替尼，其中該經分離之依魯替尼包含依魯替尼/二甲亞砜(DMSO)溶液；及

(7) 使該依魯替尼/DMSO溶液與水接觸，以獲得非晶依魯替尼。

【第29項】

如請求項28之方法，其進一步包含：

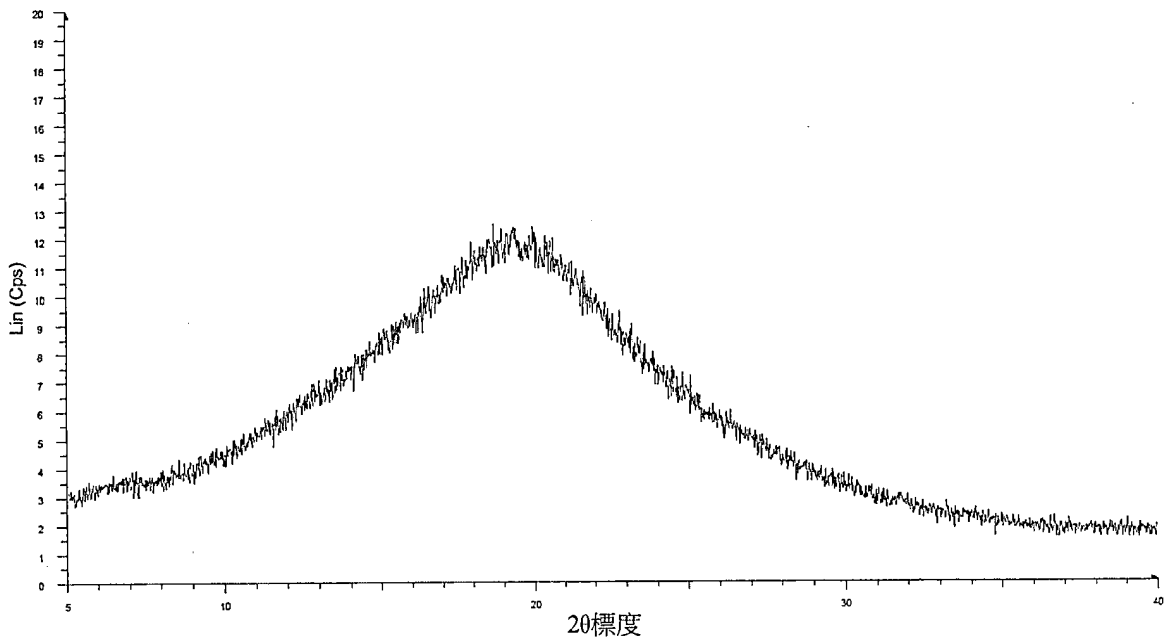
(8) 過濾來自步驟(7)之該非晶依魯替尼，以獲得經過濾之非晶依魯替尼。

【第30項】

如請求項29之方法，其進一步包含：

(9) 在減壓下乾燥該非晶依魯替尼，以產生該依魯替尼非晶型式。

修正
補充
年 月 日



【圖2】