

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 3 月 5 日 (05.03.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/043033 A3

(51) 国际专利分类号:
C07D 207/04 (2006.01) *C07D 487/14* (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/102443

(22) 国际申请日: 2019 年 8 月 26 日 (26.08.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811008444.4 2018年8月31日 (31.08.2018) CN
201811083531.6 2018年9月17日 (17.09.2018) CN

(71) 申请人: 苏州鹏旭医药科技有限公司 (SUZHOU PENGXU PHARMATECH CO., LTD) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市吴江区长安路2358号科技创业园7幢3层, Jiangsu 215200 (CN)。

(72) 发明人: 王鹏 (WANG, Peng); 中国江苏省苏州市吴江区长安路2358号科技创业园7幢3层, Jiangsu 215200 (CN)。 李丕旭 (LI, Pixu); 中国江苏省苏州市吴江区长安路2358号科技创业园7幢3层, Jiangsu 215200 (CN)。 魏强 (WEI, Qiang); 中国江苏省苏州市吴江区长安路2358号科技创业园7幢3层, Jiangsu 215200 (CN)。 程文 (CHENG, Wen); 中国江苏省苏州市吴江区长安路2358号科技创业园7幢3层, Jiangsu 215200 (CN)。 吴浩 (WU, Hao); 中国江苏省苏州市吴江区长安路2358号科技创业园7幢3层, Jiangsu 215200 (CN)。

(74) 代理人: 苏州创元专利商标事务所有限公司 (SUZHOU CREATOR PATENT AND TRADEMARK

AGENCY, LTD); 中国江苏省苏州市干将西路93号, Jiangsu 215002 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

— 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:

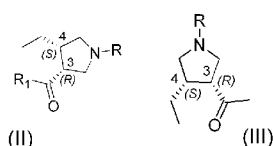
— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。
— 在修改权利要求的期限届满之前进行, 在收到该修改后将重新公布 (细则48.2(h))。

(88) 国际检索报告公布日期:

2020 年 4 月 16 日 (16.04.2020)

(54) Title: SYNTHESIS METHODS FOR UPADACITINIB AND INTERMEDIATE THEREOF

(54) 发明名称: 一种乌帕替尼及其中间体的合成方法



(57) Abstract: Provided are a JAK inhibitor upadacitinib intermediate and a preparation method therefor, and a preparation method for a JAK inhibitor upadacitinib. The upadacitinib intermediate is as shown in formula (II) or formula (III), wherein R is a nitrogen atom protecting group, and R₁ is an open chain or cyclic amine group. Compared with the prior art, the method for synthesising upadacitinib, under the premise of ensuring the yield, significantly reduces costs, is environmentally friendly, and improves the quality of the final product.

(57) 摘要: 本发明提供涉及JAK抑制剂乌帕替尼中间体及其制备方法, 此外还涉及JAK抑制剂乌帕替尼的制备方法。本申请的乌帕替尼中间体如式II或III所示: (II), (III) 式中, R为氮原子的保护基, R₁是开链或环状胺类基团。与现有技术相比, 本申请的用于合成乌帕替尼的方法与现有技术的方法相比, 在保证收率的前提下, 显著降低成本, 环境友好, 并可以提高终产品的品质。

WO 2020/043033 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/102443

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 207/04(2006.01)i; C07D 241/20(2006.01)i; C07D 487/14(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D207/-; C07D241/-; C07D487/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNABS, SIPOBAS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS, REACT (STN), 苏州腾旭医药科技有限公司, 乌帕替尼, 咪唑基, 吡咯烷基, 吗啉基, 吡嗪基, Upadacitinib, imidazo+, morpholin+, pyrrol+, pyrazin+, JAK, 基于权利要求1, 3, 10的化合物检索, search based on compounds of claims 1, 3 and 10, 基于权利要求24-25的反应式检索, search based on equations of claims 24-25

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 108368121 A (ABBVIE INC.) 03 August 2018 (2018-08-03) entire document	1-25
A	WO 2011068881 A1 (ABBOTT LAB et al.) 09 June 2011 (2011-06-09) entire document	1-25



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 January 2020

Date of mailing of the international search report

03 February 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/102443

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	108368121	A	03 August 2018	US	2018057502	A1	01 March 2018
				US	2018222913	A1	09 August 2018
				US	2017362247	A1	21 December 2017
				US	2017342083	A1	30 November 2017
				BR	112018007677	A2	06 November 2018
				US	2019322677	A1	24 October 2019
				EP	3362455	A1	22 August 2018
				US	10017517	B2	10 July 2018
				MX	2018004605	A	29 November 2018
				CA	3002220	A1	20 April 2017
				KR	20180081523	A	16 July 2018
				US	9963459	B1	08 May 2018
				US	10344036	B2	09 July 2019
				US	2019315761	A1	17 October 2019
				US	2018141955	A1	24 May 2018
				AU	2016340167	A1	26 April 2018
				IL	258654	D0	28 June 2018
				US	2019023714	A1	24 January 2019
				US	2018186805	A1	05 July 2018
				RU	2018117889	A	20 November 2019
				US	9879018	B2	30 January 2018
				SG	11201802990R	A	30 May 2018
				JP	2019501865	A	24 January 2019
				US	2018162865	A1	14 June 2018
				WO	2017066775	A1	20 April 2017
				US	10202394	B2	12 February 2019
				US	9879019	B2	30 January 2018
				US	10202393	B2	12 February 2019
				US	9951080	B2	24 April 2018
				AU	2016340167	A8	10 May 2018
				US	2018222914	A1	09 August 2018
				US	2017129902	A1	11 May 2017
WO	2011068881	A1	09 June 2011	KR	20140015151	A	06 February 2014
				BR	112012013349	B1	22 October 2019
				JP	5985557	B2	06 September 2016
				RU	2015144809	A	11 January 2019
				CA	2991896	A1	09 June 2011
				RU	2012127306	A	10 January 2014
				US	RE47221	E	05 February 2019
				TW	I600656	B	01 October 2017
				TW	201546074	A	16 December 2015
				DK	2506716	T3	04 September 2017
				IL	220054	A	31 October 2016
				AU	2010326108	B2	24 December 2015
				EP	3266786	A1	10 January 2018
				US	8426411	B2	23 April 2013
				IL	261778	D0	31 October 2018
				SI	2506716	T1	30 October 2017
				ZA	201203999	B	27 January 2016
				KR	20170118230	A	24 October 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/102443

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		PT 2506716 T	24 August 2017
		PE 20121336 A1	03 November 2012
		PH 12016501009 A1	18 October 2017
		RU 2015144809 A3	11 January 2019
		US 2016222020 A1	04 August 2016
		CR 20120348 A	04 October 2012
		IL 253516 A	31 October 2018
		ME 02800 B	20 January 2018
		EP 2506716 A1	10 October 2012
		RU 2570416 C9	25 November 2019
		JP 5607174 B2	15 October 2014
		JP 2015007094 A	15 January 2015
		HR P201711175 T1	06 October 2017
		IL 253516 D0	28 September 2017
		AU 2016201825 A1	14 April 2016
		TW I500620 B	21 September 2015
		KR 20180101626 A	12 September 2018
		ES 2637588 T3	13 October 2017
		BR 112012013349 A2	15 September 2015
		AR 079234 A1	04 January 2012
		CY 1119175 T1	14 February 2018
		MX 2012006311 A	12 September 2012
		CN 104370909 B	11 September 2018
		RS 56317 B1	29 December 2017
		HU E033099 T2	28 November 2017
		AU 2018201663 A1	29 March 2018
		AU 2010326108 C1	21 June 2018
		JP 6298114 B2	20 March 2018
		US 2013216497 A1	22 August 2013
		LT 2506716 T	25 August 2017
		SG 10201407976U A	29 January 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/102443

A. 主题的分类

C07D 207/04(2006.01)i; C07D 241/20(2006.01)i; C07D 487/14(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D207/-; C07D241/-; C07D487/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNKI, CNABS, SIPOBAS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS, REACT (STN), 苏州鹏旭医药科技有限公司, 乌帕替尼, 咪唑基, 吡咯烷基, 吗啉基, 吡嗪基, Upadacitinib, imidazo+, morpholin+, pyrrol+, pyrazin+, JAK, 基于权利要求1, 3, 10的化合物检索, 基于权利要求24-25的反应式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 108368121 A (艾伯维公司) 2018年 8月 3日 (2018 - 08 - 03) 全文	1-25
A	WO 2011068881 A1 (ABBOTT LAB等) 2011年 6月 9日 (2011 - 06 - 09) 全文	1-25

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 1月 21日

国际检索报告邮寄日期

2020年 2月 3日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

王俊

电话号码 62086346

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/102443

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	108368121	A	2018年 8月 3日	US	2018057502	A1	2018年 3月 1日
				US	2018222913	A1	2018年 8月 9日
				US	2017362247	A1	2017年 12月 21日
				US	2017342083	A1	2017年 11月 30日
				BR	112018007677	A2	2018年 11月 6日
				US	2019322677	A1	2019年 10月 24日
				EP	3362455	A1	2018年 8月 22日
				US	10017517	B2	2018年 7月 10日
				MX	2018004605	A	2018年 11月 29日
				CA	3002220	A1	2017年 4月 20日
				KR	20180081523	A	2018年 7月 16日
				US	9963459	B1	2018年 5月 8日
				US	10344036	B2	2019年 7月 9日
				US	2019315761	A1	2019年 10月 17日
				US	2018141955	A1	2018年 5月 24日
				AU	2016340167	A1	2018年 4月 26日
				IL	258654	D0	2018年 6月 28日
				US	2019023714	A1	2019年 1月 24日
				US	2018186805	A1	2018年 7月 5日
				RU	2018117889	A	2019年 11月 20日
				US	9879018	B2	2018年 1月 30日
				SG	11201802990R	A	2018年 5月 30日
				JP	2019501865	A	2019年 1月 24日
				US	2018162865	A1	2018年 6月 14日
				WO	2017066775	A1	2017年 4月 20日
				US	10202394	B2	2019年 2月 12日
				US	9879019	B2	2018年 1月 30日
				US	10202393	B2	2019年 2月 12日
				US	9951080	B2	2018年 4月 24日
				AU	2016340167	A8	2018年 5月 10日
				US	2018222914	A1	2018年 8月 9日
				US	2017129902	A1	2017年 5月 11日
WO	2011068881	A1	2011年 6月 9日	KR	20140015151	A	2014年 2月 6日
				BR	112012013349	B1	2019年 10月 22日
				JP	5985557	B2	2016年 9月 6日
				RU	2015144809	A	2019年 1月 11日
				CA	2991896	A1	2011年 6月 9日
				RU	2012127306	A	2014年 1月 10日
				US	RE47221	E	2019年 2月 5日
				TW	I600656	B	2017年 10月 1日
				TW	201546074	A	2015年 12月 16日
				DK	2506716	T3	2017年 9月 4日
				IL	220054	A	2016年 10月 31日
				AU	2010326108	B2	2015年 12月 24日
				EP	3266786	A1	2018年 1月 10日
				US	8426411	B2	2013年 4月 23日
				IL	261778	D0	2018年 10月 31日
				SI	2506716	T1	2017年 10月 30日
				ZA	201203999	B	2016年 1月 27日
				KR	20170118230	A	2017年 10月 24日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/102443

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		PT 2506716 T	2017年 8月 24日
		PE 20121336 A1	2012年 11月 3日
		PH 12016501009 A1	2017年 10月 18日
		RU 2015144809 A3	2019年 1月 11日
		US 2016222020 A1	2016年 8月 4日
		CR 20120348 A	2012年 10月 4日
		IL 253516 A	2018年 10月 31日
		ME 02800 B	2018年 1月 20日
		EP 2506716 A1	2012年 10月 10日
		RU 2570416 C9	2019年 11月 25日
		JP 5607174 B2	2014年 10月 15日
		JP 2015007094 A	2015年 1月 15日
		HR P20171175 T1	2017年 10月 6日
		IL 253516 D0	2017年 9月 28日
		AU 2016201825 A1	2016年 4月 14日
		TW I500620 B	2015年 9月 21日
		KR 20180101626 A	2018年 9月 12日
		ES 2637588 T3	2017年 10月 13日
		BR 112012013349 A2	2015年 9月 15日
		AR 079234 A1	2012年 1月 4日
		CY 1119175 T1	2018年 2月 14日
		MX 2012006311 A	2012年 9月 12日
		CN 104370909 B	2018年 9月 11日
		RS 56317 B1	2017年 12月 29日
		HU E033099 T2	2017年 11月 28日
		AU 2018201663 A1	2018年 3月 29日
		AU 2010326108 C1	2018年 6月 21日
		JP 6298114 B2	2018年 3月 20日
		US 2013216497 A1	2013年 8月 22日
		LT 2506716 T	2017年 8月 25日
		SG 10201407976U A	2015年 1月 29日