



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2017-0102887  
 (43) 공개일자 2017년09월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 487/04* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)  
 (52) CPC특허분류  
*C07D 487/04* (2013.01)  
*A61K 31/519* (2013.01)  
 (21) 출원번호 10-2017-7019206  
 (22) 출원일자(국제) 2016년01월14일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2017년07월11일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2016/013424  
 (87) 국제공개번호 WO 2016/115356  
 국제공개일자 2016년07월21일  
 (30) 우선권주장  
 62/103,507 2015년01월14일 미국(US)

(71) 출원인  
**파마사이클릭스 엘엘씨**  
 미국, 캘리포니아 94085, 썬니베일, 이스트 아퀴스 애비뉴 995  
**잔센파마슈티카엔.브이.**  
 벨기에왕국비-2340-비어스투른호우트세베그30  
 (72) 발명자  
**벤하임 시릴**  
 벨기에 베-2340 비어스 투른하우체베크 30 잔센파마슈티카 엔브이 내  
**첸 웨이**  
 미국 94539 캘리포니아주 프레몬트 윌든 코트 1668  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**김진희, 김태홍**

전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 **브루톤 티로신 키나제 저해제의 합성**

**(57) 요약**

브루톤 티로신 키나제(Btk) 저해제인 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성이 본 명세서에 기재되어 있다.

(72) 발명자

**폴드만 에릭**

미국 94518 캘리포니아주 콩코드 키스 드라이브  
1137

**호르바트 안드라스**

벨기에 베-2340 비어스 투른하우체베크 30 잔센파  
마슈티카 엔브이 내

**피에 필립**

벨기에 베-2340 비어스 투른하우체베크 30 잔센파  
마슈티카 엔브이 내

**스미스 마크 에스**

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 락 하버 레  
인 211

**베르너 에릭 제이**

미국 94401 캘리포니아주 샌 머테이오 퀘크 애비뉴  
1712

**명세서**

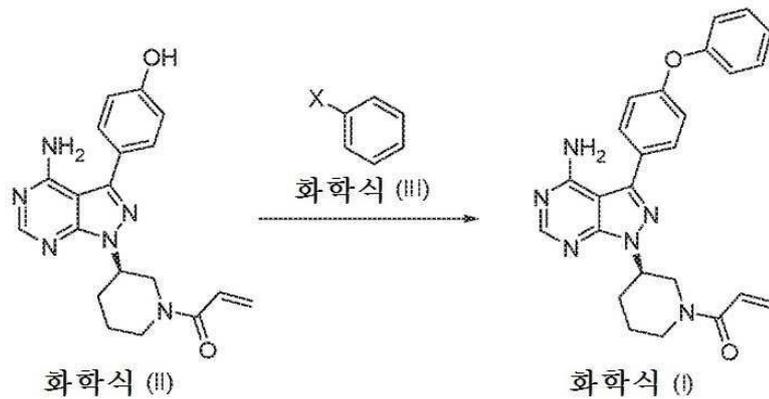
**청구범위**

**청구항 1**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙(ibrutinib))의 제조 방법으로서,

이브루티닙은 하기 화학식 (I)의 화합물이고,

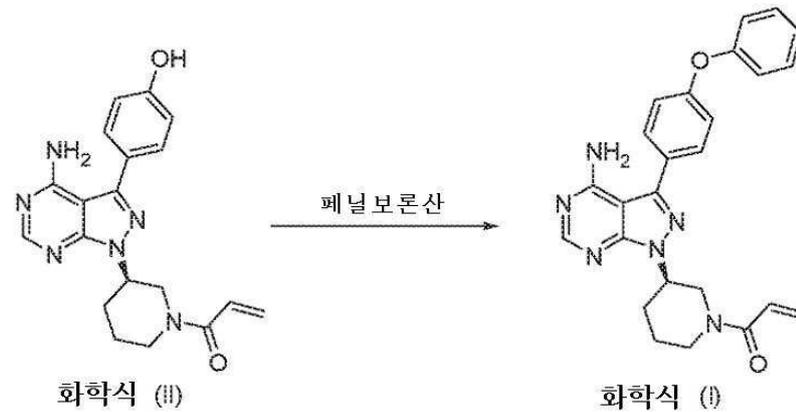
하기 화학식 (II)의 화합물을 하기 화학식 (III)의 화합물(식 중, X는 보론산, 보론산 에스터 또는 할로젠임)과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법:



**청구항 2**

제1항에 있어서, 이브루티닙이 상기 화학식 (I)의 화합물이고,

상기 화학식 (II)의 화합물을 페닐보론산과 반응시키는 단계를 포함하는, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법:



**청구항 3**

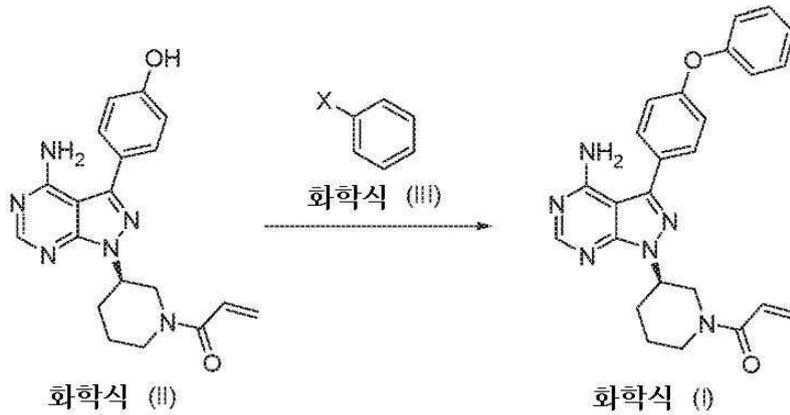
제2항에 있어서, 상기 방법은 촉매 및 염기의 존재 하에 화학식 (II)의 화합물을 페닐보론산과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 이브루티닙이 상기 화학식 (I)의 화합물이고,

상기 화학식 (II)의 화합물을 하기 화학식 (III)의 화합물(식 중, X는 할로젠임)과 반응시키는 단계를 포함하는, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-

1-온(이브루티닙)의 제조 방법:



**청구항 5**

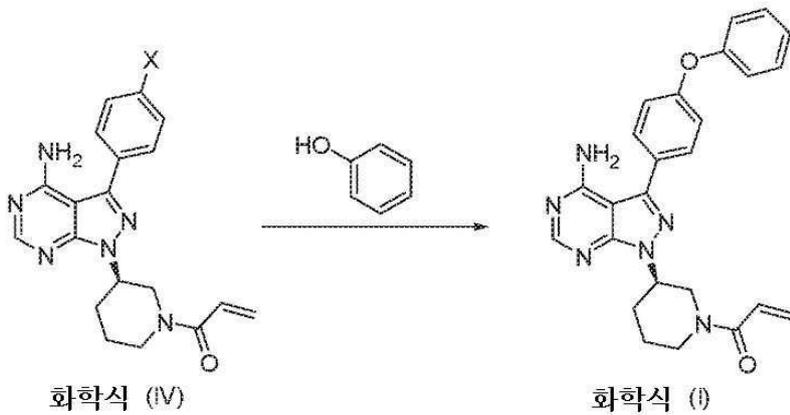
제4항에 있어서, 상기 방법은 구리염의 존재 하에 상기 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물(식 중, X는 할로겐임)과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 6**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙이 하기 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (IV)의 화합물(식 중, X는 할로겐임)을 페놀과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법:



**청구항 7**

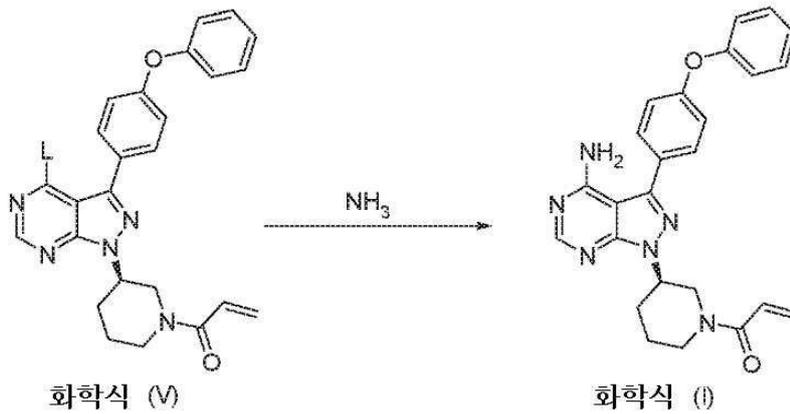
제6항에 있어서, 상기 방법은 구리염의 존재 하에 화학식 (IV)의 화합물(식 중, X는 할로겐임)을 페놀과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 8**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙은 하기 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (V)의 화합물(식 중, L은 이탈기임)을 암모니아와 반응시키는 단계를 포함하는, 방법:



**청구항 9**

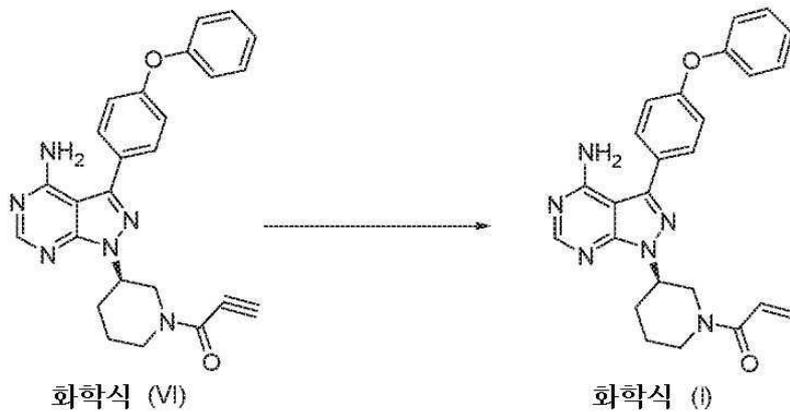
제8항에 있어서, 상기 이탈기는 할로젠, 하이드록시, 알콕시, 메탄설포네이트, 트라이플루오로메탄설포네이트 또는  $-\text{P}(=\text{O})\text{R}_2$ 이되,  $\text{R}^6$ 은 독립적으로 OH,  $\text{OR}^7$ ( $\text{R}^7$ 은 알킬임) 또는 할로인, 방법.

**청구항 10**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙이 하기 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (VI)의 화합물을 환원시키는 단계를 포함하는, 방법:



**청구항 11**

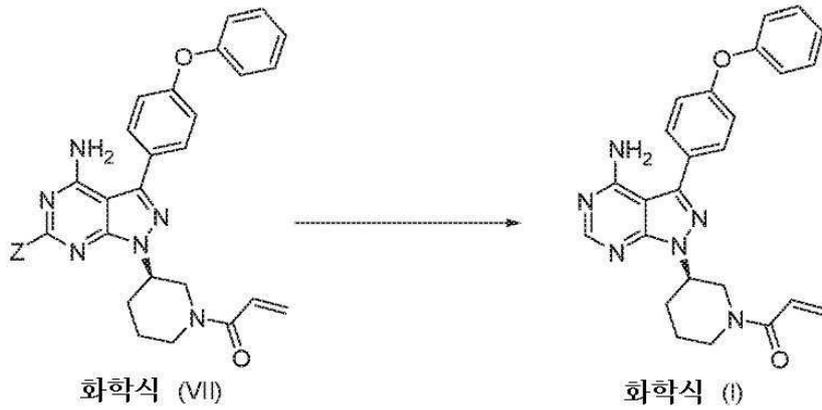
제10항에 있어서, 상기 방법은 상기 화학식 (VI)의 화합물을 촉매 수소화에 의해 환원시키는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 12**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙은 하기 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (VII)의 화합물(식 중, Z는 할로젠 또는 트라이플루오로메탄설포네이트임)을 환원시키는 단계를 포함하는, 방법:

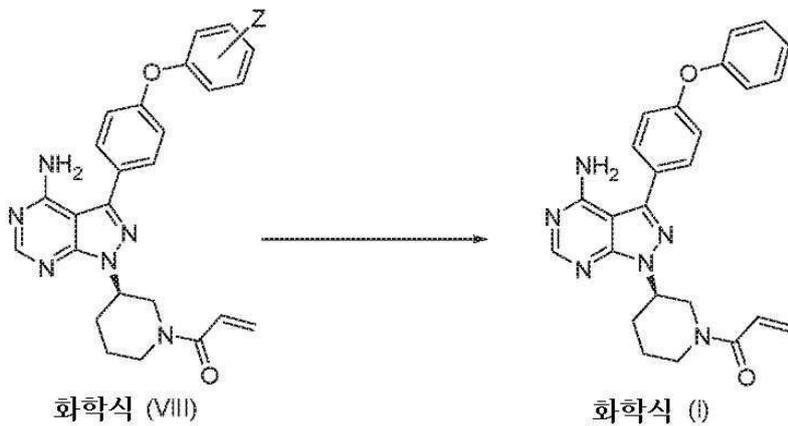


**청구항 13**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙은 하기 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (VIII)의 화합물(식 중, Z는 할로젠 또는 트라이플루오로메탄설포네이트임)을 환원시키는 단계를 포함하는, 방법:

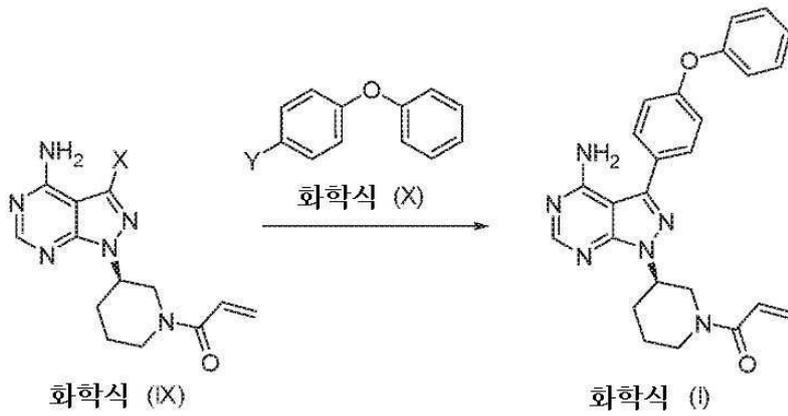


**청구항 14**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙은 하기 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (IX)의 화합물(식 중, X는 할로젠 또는 설포네이트임)을 하기 화학식 (X)의 화합물(식 중, Y는 알킬주석, 보론산 또는 보론산 에스터임)과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법:

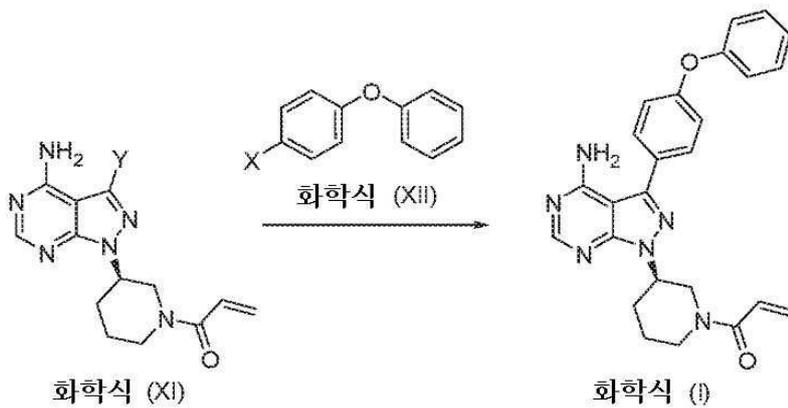


**청구항 15**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙이 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (XI)의 화합물(식 중, Y는 알킬주석, 보론산 또는 보론산 에스터임)을, 하기 화학식 (XII)의 화합물(식 중, X는 할로젠 또는 설포네이트임)과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법:

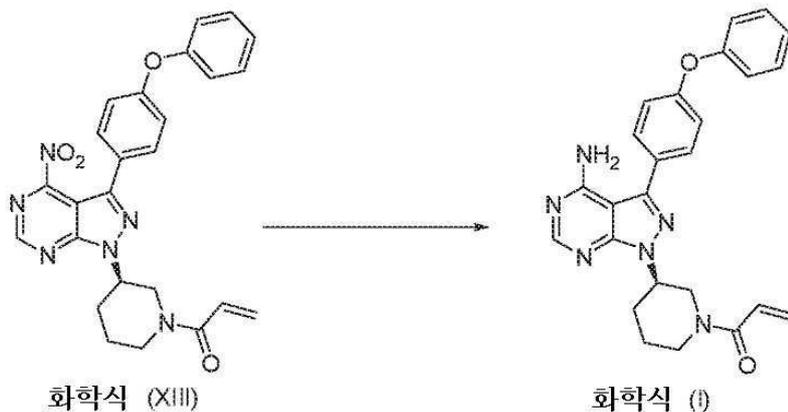


**청구항 16**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙은 하기 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (XIII)의 화합물을 환원시키는 단계를 포함하는, 방법:

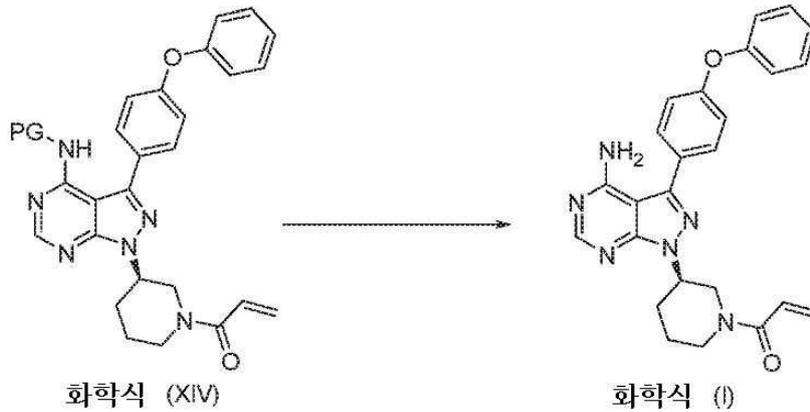


**청구항 17**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙이 하기 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (XIV)의 화합물을 탈보호시키는 단계를 포함하는, 방법:



**청구항 18**

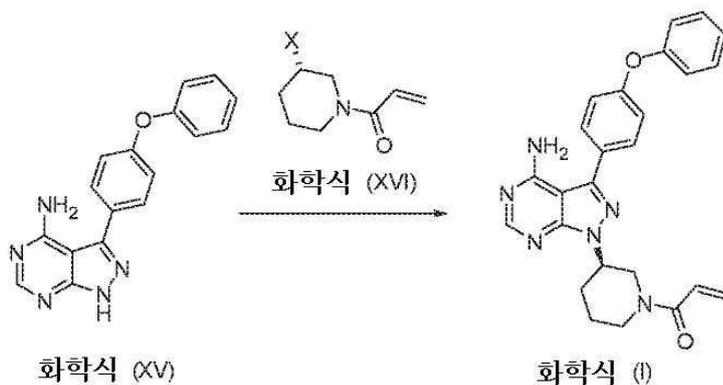
제17항에 있어서, 상기 보호기는 벤질, 벤질 카바메이트 또는 t-부틸 카바메이트인, 방법.

**청구항 19**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙은 하기 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (XV)의 화합물을 하기 화학식 (XVI)의 화합물(식 중, X는 하이드록시, 할로젠 또는 설포네이트임)과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법:

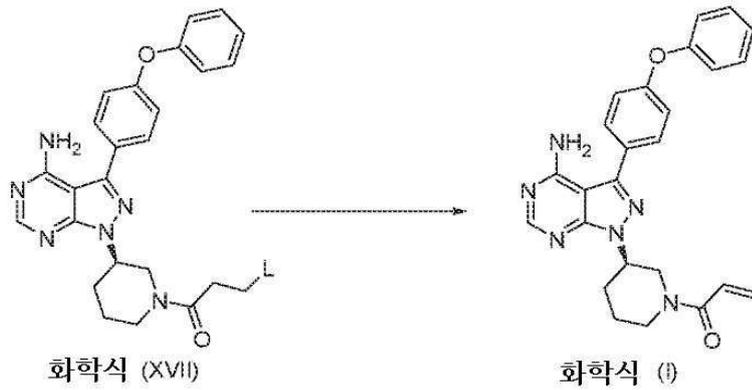


**청구항 20**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙은 하기 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (XVII)의 화합물(식 중, L은 이탈기임)의 β-제거를 포함하는, 방법;



**청구항 21**

제19항에 있어서, 상기 이탈기는 할로겐, 하이드록시, 알콕시, 메탄설포네이트 또는 트라이플루오로메탄설포네이트인, 방법.

**청구항 22**

제20항에 있어서, L은 Cl인, 방법.

**청구항 23**

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (XVII)의 화합물의 상기 β-제거는 염기 및 용매의 존재 하에 수행되는, 방법.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 상기 염기는 1,8-다이아자바이사이클로헥테크-7-엔인, 방법.

**청구항 25**

제23항에 있어서, 상기 용매는 에틸 아세테이트인, 방법.

**청구항 26**

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 β-제거 반응에 첨가제가 또한 이용되는, 방법.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 상기 첨가제는 트라이플루오로아세트산 나트륨인, 방법.

**청구항 28**

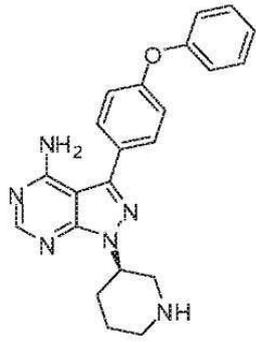
제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (XVII)의 화합물은 그 생성물을 함유하는 유기 용액을 수성 시트르산을 세척함으로써 정제되는, 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 상기 유기 용액은 에틸 아세테이트인 유기 용매를 포함하는, 방법.

**청구항 30**

제20항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (XVII)의 화합물은 하기 화학식 (XVII-A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 L<sup>1</sup>-C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L 또는 이의 염(L<sup>1</sup>은 이탈기임)의 반응을 포함하는 아실화 공정에 의해 제조되는, 방법:



(XVII-A)

**청구항 31**

제30항에 있어서, 상기 화합물  $L^1-C(O)-CH_2CH_2L$ 은  $Cl-C(O)-CH_2CH_2Cl$ 인, 방법.

**청구항 32**

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 아실화는 용매의 존재 하에 수행되는, 방법.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 상기 용매는 Me-THF인, 방법.

**청구항 34**

제32항에 있어서, 상기 용매는 에틸 아세테이트인, 방법.

**청구항 35**

제30항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아실화는 염기의 존재 하에 수행되는, 방법.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 상기 염기는  $NaHCO_3$ 인, 방법.

**청구항 37**

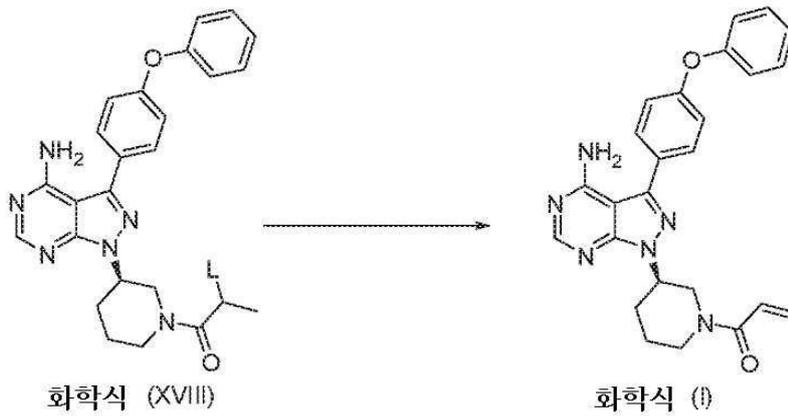
제30항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 부틸화된 하이드록시톨루엔이 또한 첨가되는, 방법.

**청구항 38**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로판-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙이 하기 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (XVIII)의 화합물(식 중, L은 이탈기임)의  $\beta$ -제거를 포함하는, 방법:



**청구항 39**

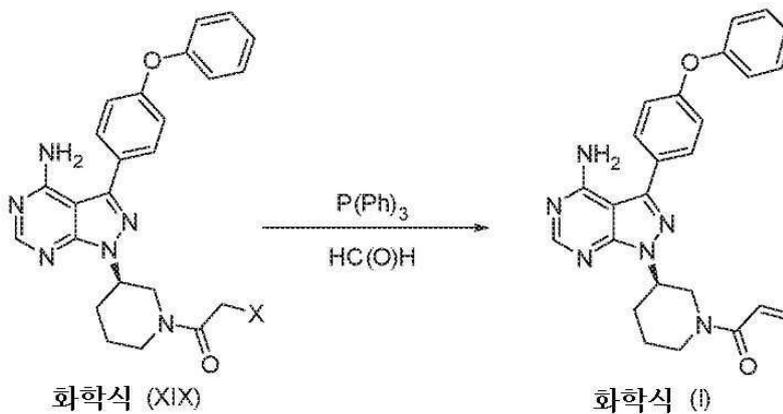
제38항에 있어서, 상기 이탈기는 할로겐, 하이드록시, 알콕시, 메탄설포네이트 또는 트라이플루오로메탄설포네이트인, 방법.

**청구항 40**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙이 하기 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (XIX)의 화합물(식 중, X는 할로젠임)과 트라이페닐포스핀 및 폼알데하이드의 반응을 포함하는, 방법:

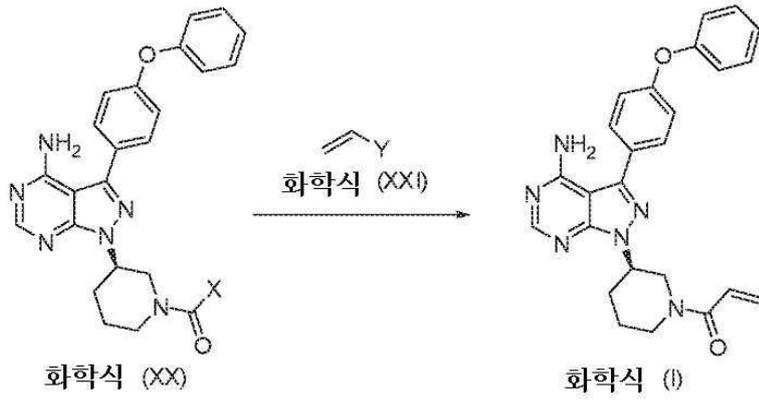


**청구항 41**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙이 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (XX)의 화합물(식 중, X는 할로젠임)을 하기 화학식 (XXI)의 화합물(식 중, Y는 알킬주석, 보론산 또는 보론산 에스터임)과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법:

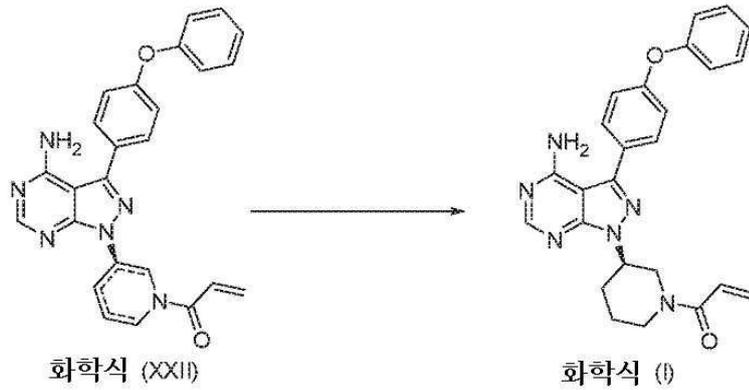


청구항 42

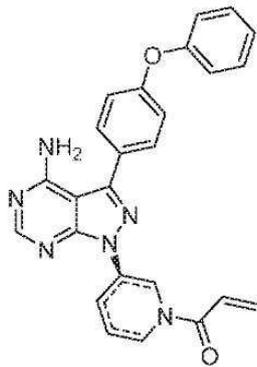
1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙이 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (XXII)의 화합물의 수소화를 포함하는, 방법:

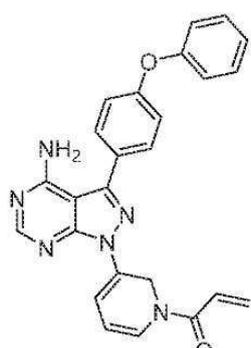


식 중,

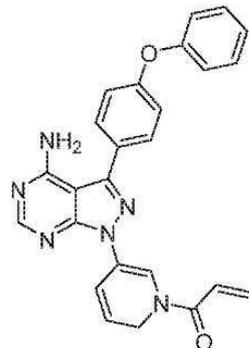


화학식 (XXII)

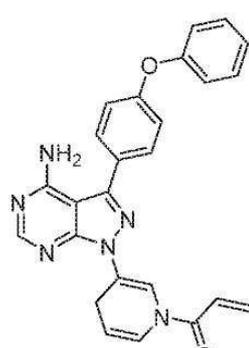
는 하기 화학식 (XXIIa) 내지 (XXIIg)의 화합물:



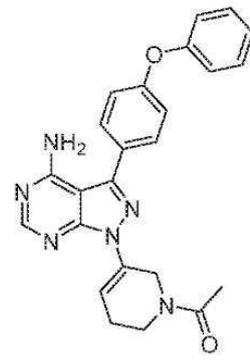
화학식 (XXIIa)



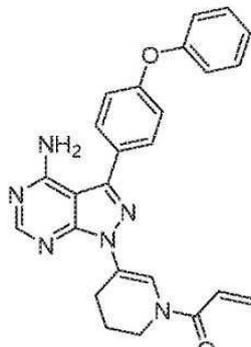
화학식 (XXIIb)



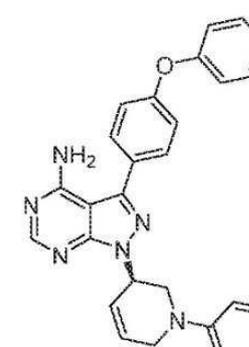
화학식 (XXIIc)



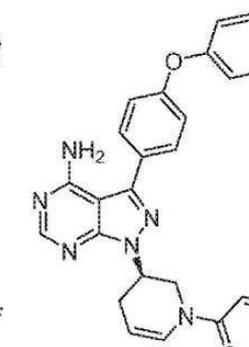
화학식 (XXIIid)



화학식 (XXIIe)



화학식 (XXIIif)



화학식 (XXIIg)

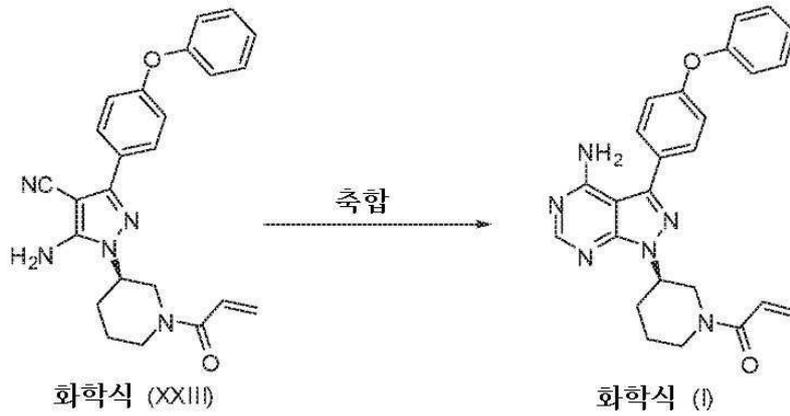
, 또는 이들의 조합물을 나타낸다.

### 청구항 43

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙이 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (XXIII)의 화합물의 폼아마이드, 폼산 암모늄, 암모니아와 함께 트라이메틸 오소폼에이트, 또는 폼아미딘 또는 이의 염, 예컨대, 염산염 또는 아세트산과의 축합을 포함하는, 방법:

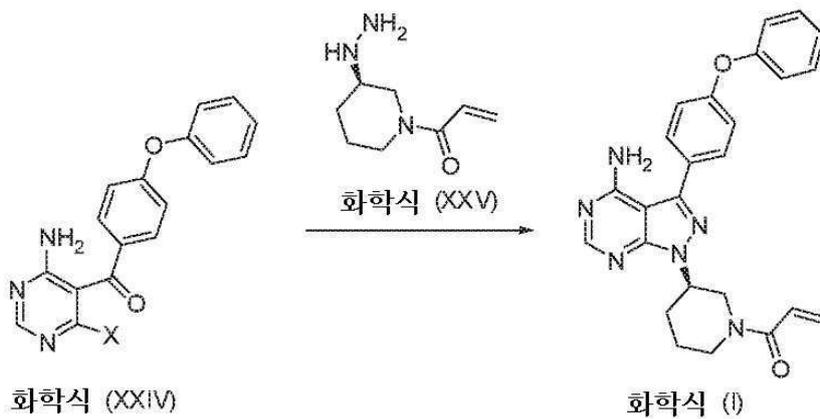


**청구항 44**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙이 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (XXIV)의 화합물의 화합물(식 중, X는 이탈기임)을 하기 화학식 (XXV)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법:

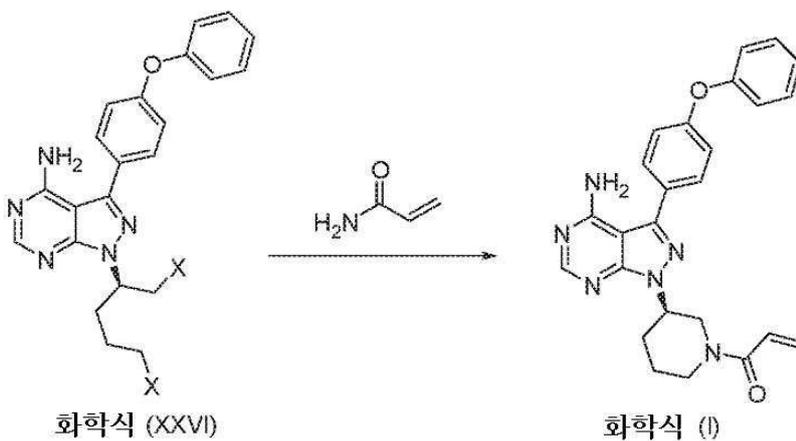


**청구항 45**

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

이브루티닙이 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (XXVI)의 화합물(식 중, X는 이탈기임)을 아크릴아마이드와 반응시키는 단계를 포함하는, 방법:

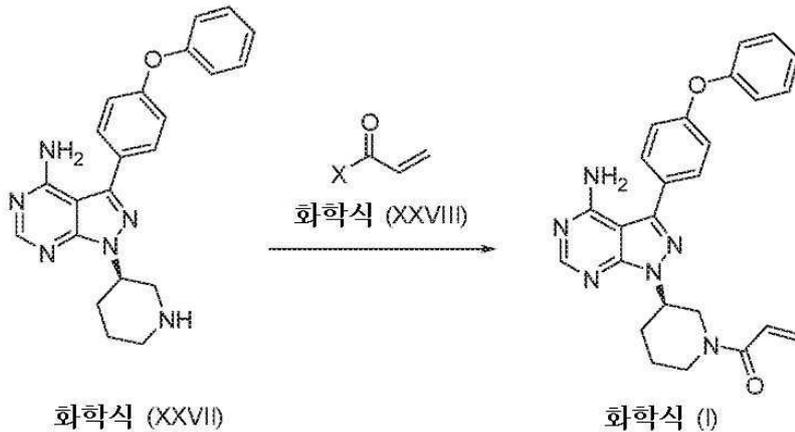


청구항 46

1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법으로서,

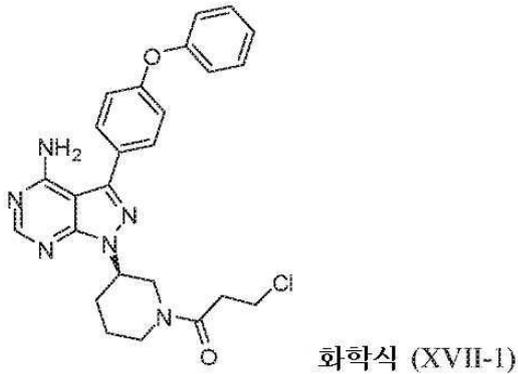
이브루티닙이 화학식 (I)의 화합물이고,

하기 화학식 (XXVII)의 화합물을 하기 화학식 (XXVIII)의 화합물(식 중, X는 이탈기임)과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법:



청구항 47

실질적으로 단리된 형태인 하기 화학식 (XVII-1)에 따른 화합물:



청구항 48

제47항에 있어서, 실질적으로 정제된 형태인, 화합물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 1월 14일자로 출원된 미국 가출원 제62/103,507호의 유익을 주장하며, 이 기초 출원은 그의 전문이 참고로 본 명세서에 편입된다.

**배경 기술**

[0003] 비-수용체(non-receptor) 티로신 키나제의 Tec 계열의 일원인 브루톤 티로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase: Btk)는 T 림프구 및 자연 살해 세포를 제외하고 모든 조혈 세포에서 발현된 주된 신호전달 효소이다. Btk는 세포 표면 B-세포 수용체(BCR) 자극을 하류 세포내 반응에 연결하는 B-세포 신호전달 경로에서 주된 역할

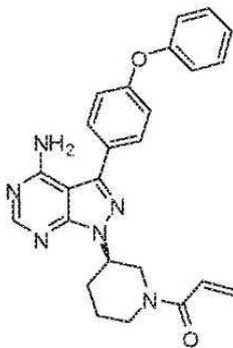
을 한다.

[0004] Btk는 B 세포의 발달, 활성화, 신호전달 및 생존의 주된 조절 인자이다. 또한, Btk는 많은 다른 조혈세포 신호 전달 경로에서, 예컨대, 대식세포에서의 톨 유사 수용체(Toll like receptor: TLR) 및 사이토카인 수용체-매개 TNF- $\alpha$  생성, 비만 세포에서의 IgE 수용체(Fc  $\epsilon$ 실론 RI) 신호전달, B-계통 림프구 세포에서의 Fas/APO-1 세포 사멸 신호전달의 저해, 및 콜라겐-자극된 혈소판 응집에서 역할을 한다.

[0005] 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙(ibrutinib))은 브루톤 티로신 키나제(Btk) 저해제이다. 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온은 또한 IUPAC명으로 1-((3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 2-프로펜-1-온, 1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리딘일]-로서 알려져 있고, USAN 명인 이브루티닙이 부여되어 있었다. 이브루티닙에 대해 부여된 각종 명칭이 본 명세서에서 호환 가능하게 이용된다.

**발명의 내용**

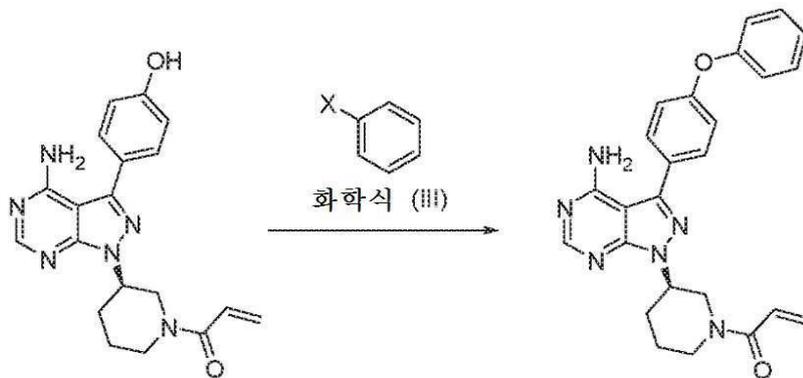
[0006] Btk 저해제인 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(화학식 (I))의 합성이 본 명세서에 기재된다:



화학식 (I)

[0007]

[0008] 일 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 제공되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하되, 식 중, X는 할로젠, 보론산 또는 보론산 에스터, 예컨대, -B(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>이고, 여기서 각각의 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 알킬이거나, 또는 2개의 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되는 B 원자 및 O 원자와 함께 환식 구조를 형성한다:



화학식 (II)

화학식 (I)

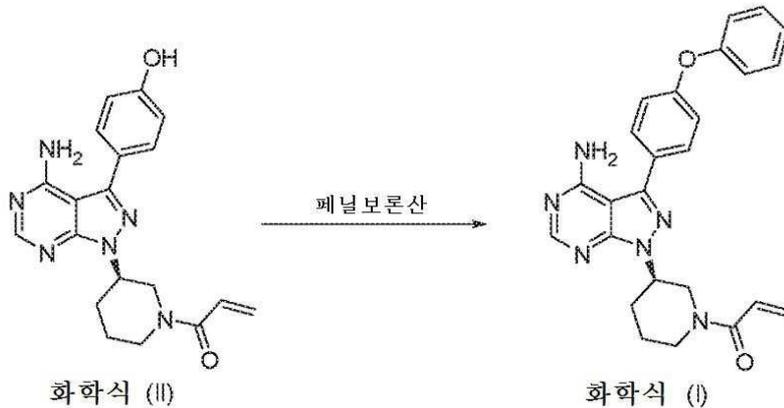
[0009]

[0010] 본 명세서에 기재된 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시키는 것은 촉매, 예컨대, 구리염의 존재 하에 수행된다. 이용될 수 있는 기타 촉매종은, 구리, 니켈, 티타늄 또는 팔라듐, 예컨대, 구리, 니켈, 티타늄 또는 팔라듐의 염, 산화물 및 착물을 포함하는 촉매를 포함하지만, 이들로

제한되는 것은 아니다.

[0011] 몇몇 실시형태에 있어서, 2개의 R<sup>5</sup>은 함께 알킬렌을 형성한다.

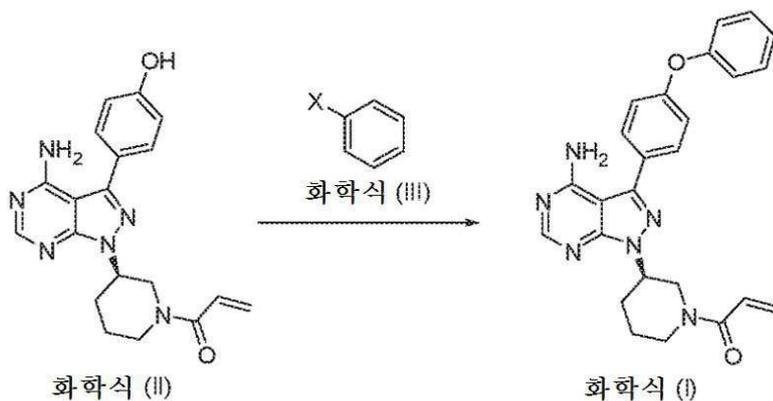
[0012] 일 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (II)의 화합물을 페닐보론산과 반응시키는 단계를 포함한다:



[0013]

[0014] 본 명세서에 기재된 추가의 실시형태에 있어서, 상기 방법은, 촉매, 예컨대, 구리염(예컨대, 아세트산 구리(II)) 및 염기의 존재 하에, 화학식 (II)의 화합물을 페닐보론산과 반응시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 무기 염기, 예컨대, MOH, M<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(여기서 M은 리튬, 나트륨, 칼륨 및 세슘으로부터 선택됨), CaCO<sub>3</sub>, 이- 및 삼-염기성 인산염(예컨대, M<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, M<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) 또는 중탄산염(MHCO<sub>3</sub>)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 유기 염기, 예컨대, 삼-치환된 아민, 피리딘 또는 4-다이메틸아미노피리딘이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(여기서 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬임), 예컨대, 트라이에틸아민이다.

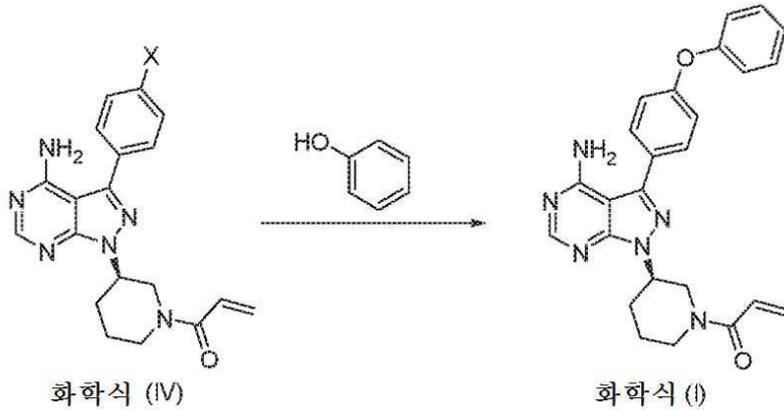
[0015] 다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물(여기서 X는 할로젠임)과 반응시키는 단계를 포함한다:



[0016]

[0017] 본 명세서에 기재된 추가의 실시형태에 있어서, 상기 방법은, 촉매, 예컨대, 구리염(예컨대, 아세트산 구리(II)) 및 염기의 존재 하에, 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물(여기서 X는 할로젠임)과 반응시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 무기 염기, 예컨대, MOH, M<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(여기서 M은 리튬, 나트륨, 칼륨 및 세슘으로부터 선택됨), CaCO<sub>3</sub>, 이- 및 삼-염기성 인산염(예컨대, M<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, M<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) 또는 중탄산염(MHCO<sub>3</sub>)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 유기 염기, 예컨대, 삼-치환된 아민, 피리딘 또는 4-다이메틸아미노피리딘이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(여기서 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬임), 예컨대, 트라이에틸아민이다. 이용될 수 있는 기타 촉매종은 구리, 니켈, 티타늄 또는 팔라듐의 염, 산화물 및 착물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

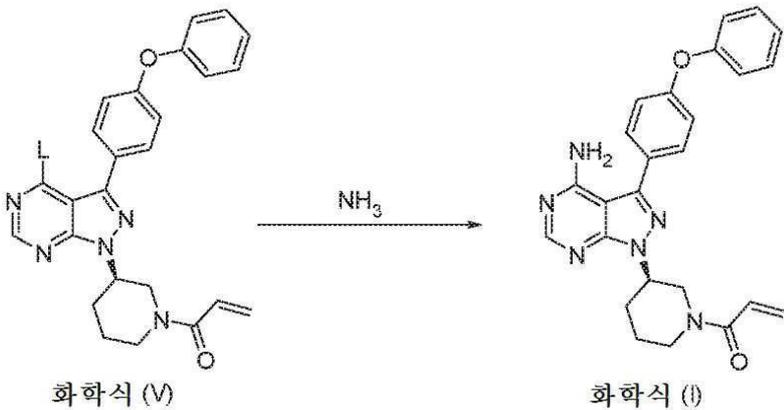
[0018] 다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (IV)의 화합물(여기서 X는 할로젠임)을 페놀과 반응시키는 단계를 포함한다:



[0019]

[0020] 본 명세서에 기재된 추가의 실시형태에 있어서, 상기 방법은, 촉매, 예컨대, 구리염(예컨대, 아세트산 구리(II)) 및 염기의 존재 하에, 화학식 (IV)의 화합물(여기서 X는 할로젠임)을 페놀과 반응시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 무기 염기, 예컨대, MOH, M<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(여기서 M은 리튬, 나트륨, 칼륨 및 세슘으로부터 선택됨), CaCO<sub>3</sub>, 이- 및 삼-염기성 인산염(예컨대, M<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, M<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) 또는 중탄산염(MHCO<sub>3</sub>)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 유기 염기, 예컨대, 삼-치환된 아민, 피리딘 또는 4-다이메틸아미노피리딘이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(여기서 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬임), 예컨대, 트라이에틸아민이다. 이용될 수 있는 기타 촉매종은 구리, 니켈, 티타늄 또는 팔라듐의 염, 산화물 및 착물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

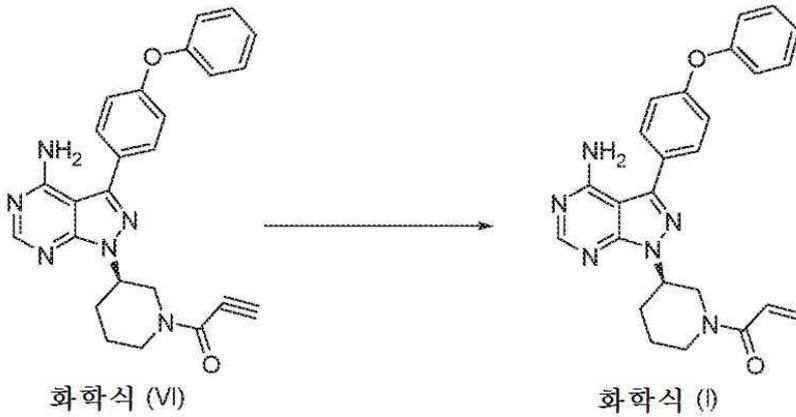
[0021] 다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (V)의 화합물(여기서 L은 이탈기임)을 암모니아와 반응시키는 단계를 포함한다:



[0022]

[0023] 몇몇 실시형태에 있어서, L은 할로젠, 하이드록시, 알콕시, -P(=O)R<sup>6</sup><sub>2</sub>(여기서 R<sup>6</sup>은 독립적으로 OH, OR<sup>7</sup>(R<sup>7</sup>은 알킬임) 또는 할로(예컨대, Cl)임), 메탄설포네이트(메실레이트) 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이다. 본 명세서에 기재된 추가의 실시형태에 있어서, 상기 방법은 화학식 (V)의 화합물(여기서 L은 할로젠, 하이드록시, 알콕시 또는 트라이플루오로메탄설포네이트임)을 암모니아와 반응시키는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, L은 다이클로로포스페이트(-P(=O)Cl<sub>2</sub>)이다.

[0024] 다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (VI)의 화합물을 환원시키는 단계를 포함한다:



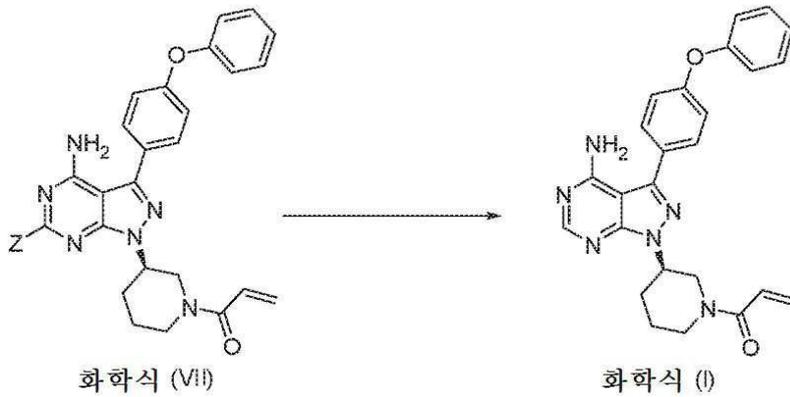
[0025]

[0026]

본 명세서에 기재된 추가의 실시형태에 있어서, 상기 방법은 화학식 (VI)의 화합물을 촉매 수소화에 의해 환원시키는 단계를 포함한다.

[0027]

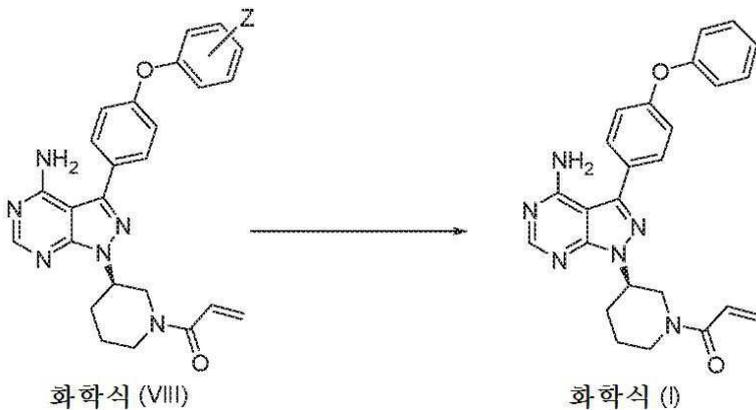
다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (VII)의 화합물(여기서 Z는 할로겐 또는 트라이플루오로메탄설포네이트임)을 환원시키는 단계를 포함한다:



[0028]

[0029]

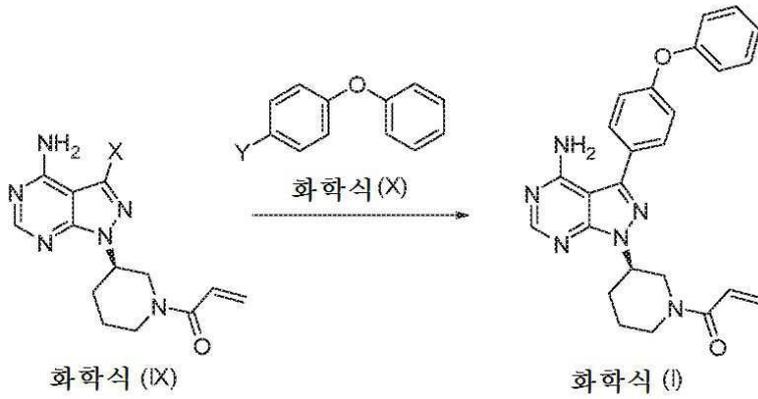
다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (VIII)의 화합물(여기서 Z는 할로겐 또는 트라이플루오로메탄설포네이트임)을 환원시키는 단계를 포함한다:



[0030]

[0031]

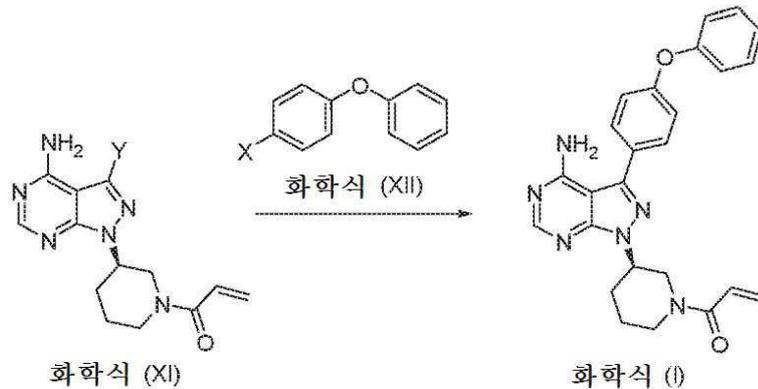
다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (IX)의 화합물(여기서 X는 할로겐 또는 설포네이트임)을 화학식 (X)의 화합물(여기서 Y는 알킬주석, 보론산 또는 보론산 에스테르임)과 반응시키는 단계를 포함한다:



[0032]

[0033]

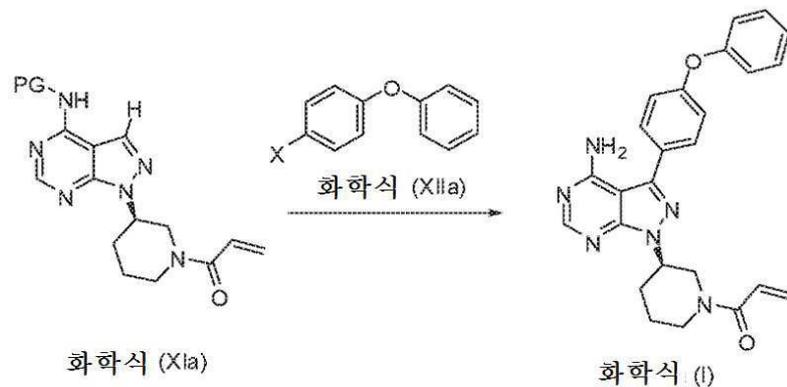
다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (XI)의 화합물(여기서 Y는 알킬주석, 보론산 또는 보론산 에스터임)을 화학식 (XII)의 화합물(여기서 X는 할로젠 또는 설포네이트임)과 반응시키는 단계를 포함한다:



[0034]

[0035]

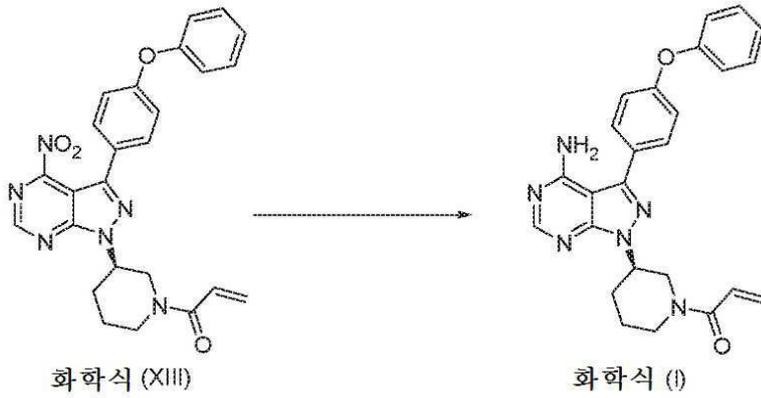
다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (XIa)의 화합물(여기서 PG는 H 또는 보호기, 예컨대, CO-W이되, W는 알킬, 할로젠화 알킬, 예컨대, CF<sub>3</sub>, 알콕시, 다이알킬아미노(NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, 여기서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬임)을 화학식 (XIIa)의 화합물(여기서 X는 할로젠 또는 설포네이트, OSO<sub>2</sub>R, B(OR)<sub>2</sub>, N<sub>2</sub><sup>+</sup>(다이아조늄), 또는 SO<sub>2</sub>R(여기서 R은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 아릴 또는 아릴알킬임)과 반응시키는 단계를 포함한다:



[0036]

[0037]

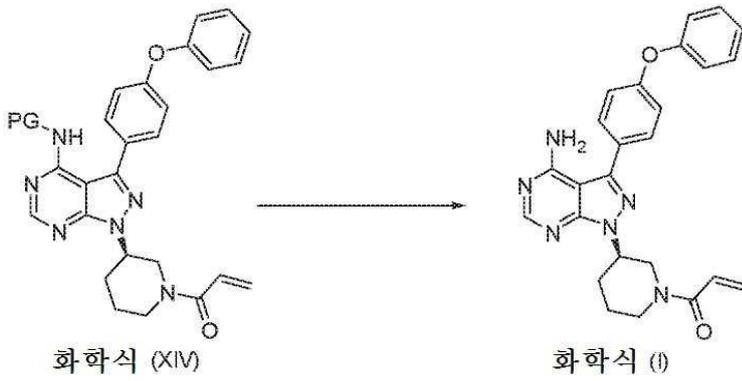
다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (XIII)의 화합물을 환원시키는 단계를 포함한다:



[0038]

[0039]

다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (XIV)의 화합물(여기서 PG는 아미노 보호기임)을 탈보호시키는 단계를 포함한다:



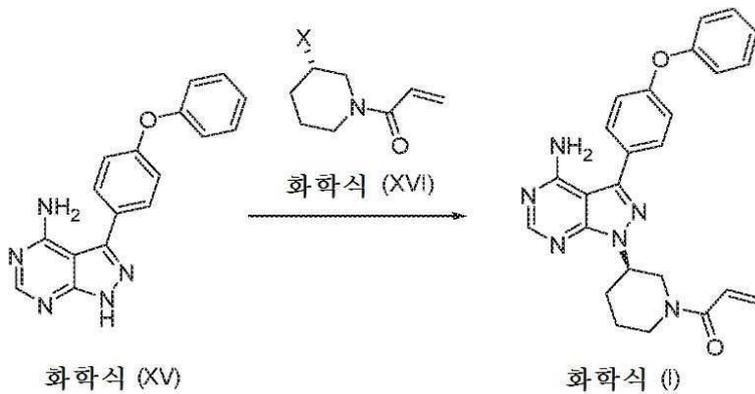
[0040]

[0041]

본 명세서에 기재된 추가의 실시형태에 있어서, 상기 방법은 화학식 (XIV)의 화합물(여기서 PG는 벤질, 벤질 카바메이트 또는 t-부틸 카바메이트임)을 탈보호시키는 단계를 포함한다.

[0042]

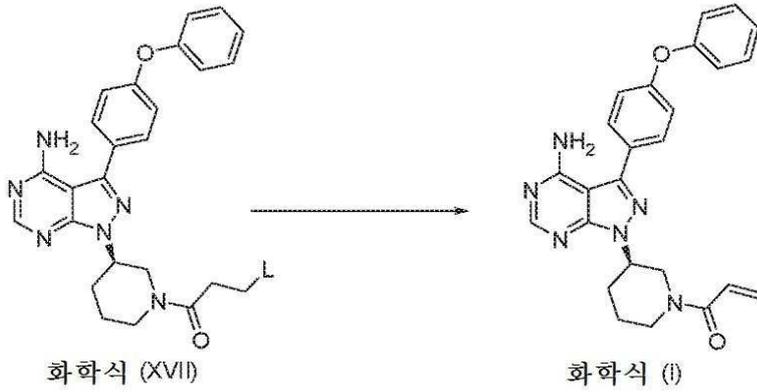
다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (XV)의 화합물을 화학식 (XVI)의 화합물(여기서 X는 하이드록시, 할로겐 또는 설포네이트임)과 반응시키는 단계를 포함한다:



[0043]

[0044]

다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (XVII)의 화합물(여기서 L은 이탈기임)의 β-제거를 포함한다:



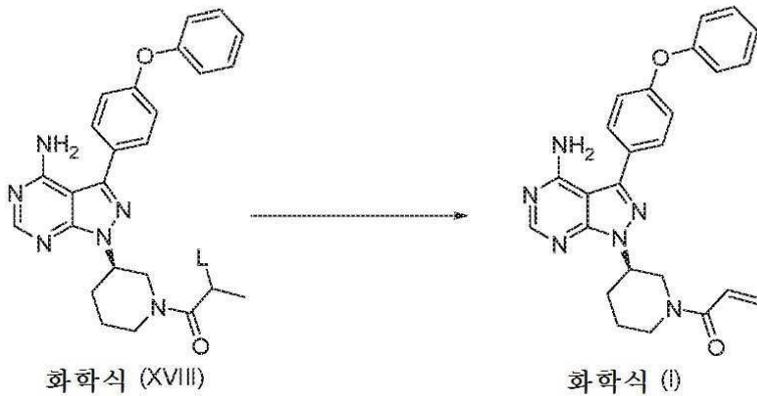
[0045]

[0046]

본 명세서에 기재된 추가의 실시형태에 있어서, 상기 방법은 화학식 (XVII)의 화합물(여기서 L은 할로젠, 하이드록시, 알콕시, 메탄설폰에이트 또는 트라이플루오로메탄설폰에이트임)의 β-제거를 포함한다.

[0047]

다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은, 화학식 (XVIII)의 화합물(여기서 L은 이탈기임)의 β-제거를 포함한다:



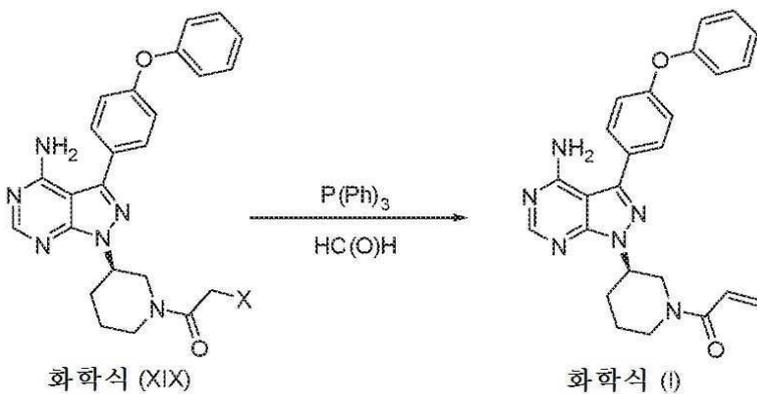
[0048]

[0049]

본 명세서에 기재된 추가의 실시형태에 있어서, 상기 방법은 화학식 (XVIII)의 화합물(여기서 L은 할로젠, 하이드록시, 알콕시, 메탄설폰에이트 또는 트라이플루오로메탄설폰에이트임)의 β-제거를 포함한다.

[0050]

다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (XIX)의 화합물(여기서 X는 할로젠임)과 트라이페닐포스핀 및 폼알데하이드와의 반응을 포함한다:

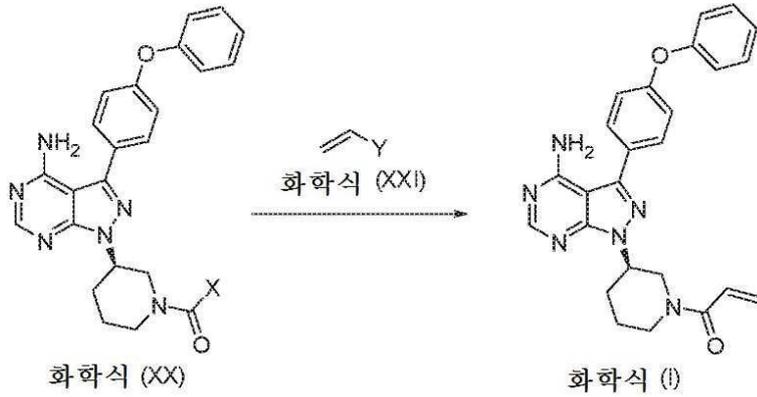


[0051]

[0052]

다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (XX)의 화합물(여기서 X는 할로젠임)을 화학식 (XXI)의 화합물(여기서 Y

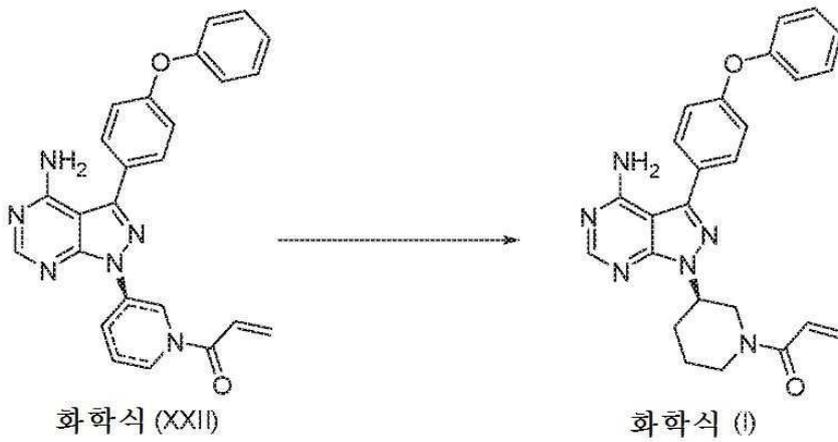
는 알킬주석, 보론산 또는 보론산 에스터임)과 반응시키는 단계를 포함한다:



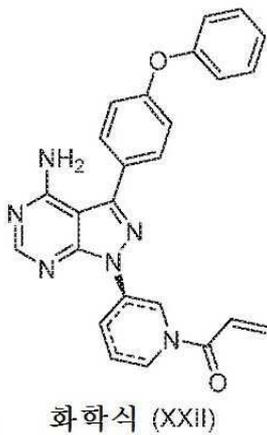
[0053]

[0054]

다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이 고, 상기 방법은 화학식 (XXII)의 화합물의 수소화를 포함한다:

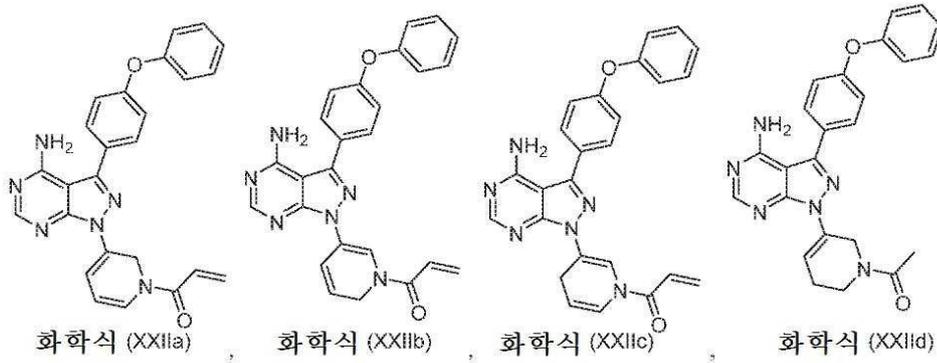


[0055]

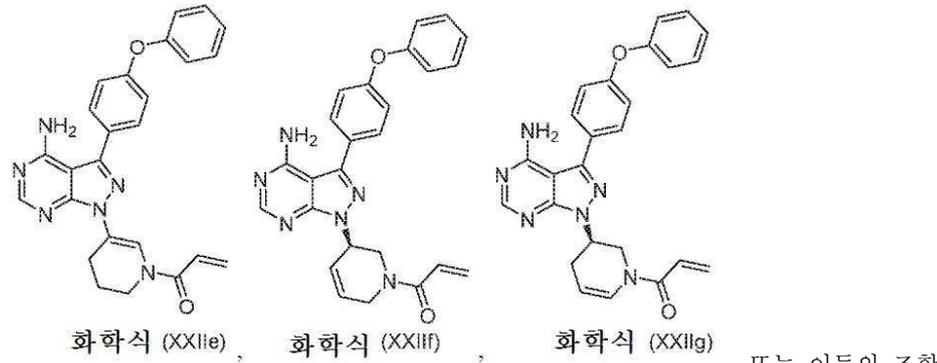


[0056]

식 중, 는 화학식 (XXIIa) 내지 (XXIIg)의 화합물:



[0057]

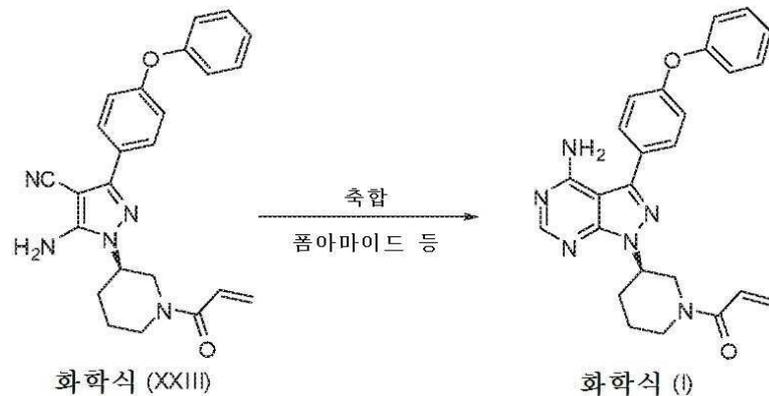


[0058]

, 또는 이들의 조합물을 나타낸다.

[0059]

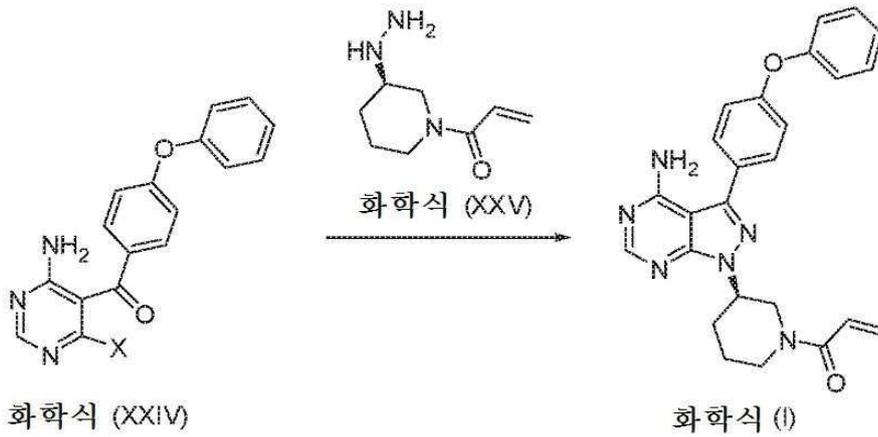
다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (XXIII)의 화합물의 폼아마이드, 폼산 암모늄, 암모니아와 함께 트라이메틸 오소폼에이트, 또는 폼아미딘 또는 이의 염, 예컨대, 염산염 또는 아세트산염과의 축합을 포함한다:



[0060]

[0061]

다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (XXIV)의 화합물(여기서 X는 이탈기임)을 화학식 (XXV)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다:



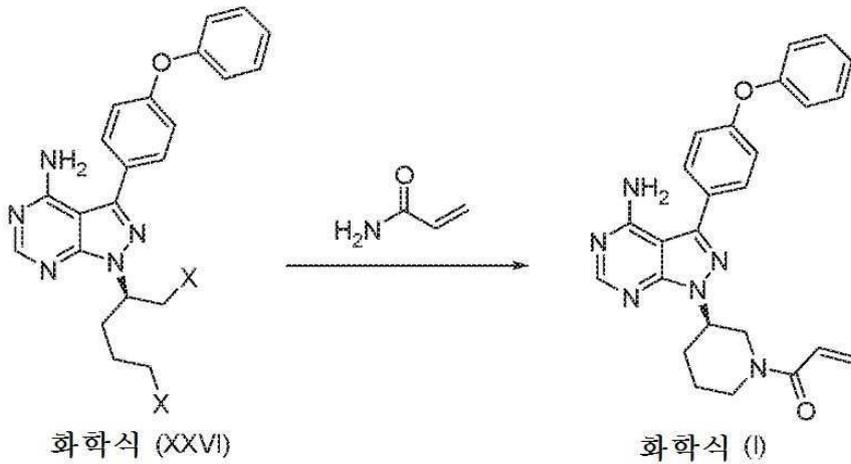
[0062]

[0063]

화학식 (XXIV)의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 할로젠, 하이드록시, 알콕시,  $-P(=O)R^6$ (여기서  $R^6$ 은 독립적으로 OH,  $OR^7$ ( $R^7$ 은 알킬임) 또는 할로(예컨대, Cl)), 메탄설포네이트 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이다. 화학식 (XXIV)의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 할로젠, 하이드록시, 알콕시 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이다. 화학식 (XXIV)의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 할로젠이다. 화학식 (XXIV)의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 다이클로로포스페이트이다.

[0064]

다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (XXVI)의 화합물(식 중 X는 이탈기, 예컨대, 할로젠 또는 설포네이트 임)을 아크릴아마이드와 반응시키는 단계를 포함한다:



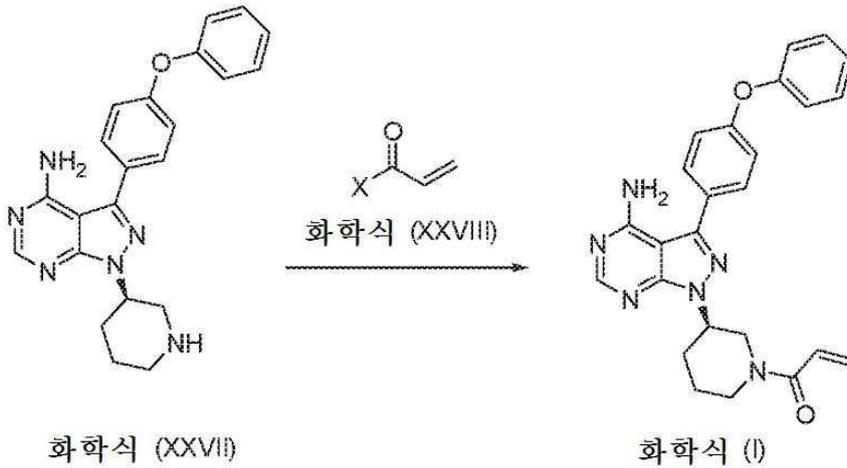
[0065]

[0066]

화학식 (XXVI)의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 할로젠, 하이드록시, 알콕시,  $-P(=O)R^6$ (여기서  $R^6$ 은 독립적으로 OH,  $OR^7$ ( $R^7$ 은 알킬임) 또는 할로(예컨대, Cl)임), 메탄설포네이트 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이다. 화학식 (XXVI)의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 할로젠, 하이드록시, 알콕시 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이다. 화학식 (XXVI)의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 할로젠이다. 화학식 (XXVI)의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 다이클로로포스페이트이다.

[0067]

다른 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법이 본 명세서에 기재되되, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (XXVII)의 화합물을 화학식 (XXVIII)의 화합물(식 중, X는 하이드록시, 알콕시, 할로젠, 설포네이트 또는 다이알콕시-포스포릴 ( $P(=O)(OR^4)_2$ (각각의  $R^4$ 는 독립적으로 알킬, 예컨대, Me 또는 Et 임))와 같은 이탈기임)과 반응시키는 단계를 포함한다:



[0068]

[0069] 몇몇 실시형태에 있어서, X는 Cl 이외의 것이다.

[0070] 다른 양상에 있어서, 상기 방법들 중 어느 하나에서 사용되는 중간체가 제공된다.

[0071] **참고에 의한 편입**

[0072] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물 및 특허 출원은 적용 가능하고 관련된 정도로 참고로 본 명세서에 편입된다.

**도면의 간단한 설명**

[0073] 도 1은 화합물 XVII-1의 <sup>1</sup>H NMR을 나타낸 도면.

도 2는 화합물 XVII-1의 <sup>13</sup>C NMR을 나타낸 도면.

도 3, 도 4 및 도 5는 화합물 XVII-1의 NMR NOE(Nuclear Overhauser Effect)를 나타낸 도면.

도 6, 도 7, 도 8 및 도 9는 화합물 XVII-1의 NMR HMBC(Heteronuclear Multiple-bond Correlation Spectroscopy)를 나타낸 도면.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0074] **특정 용어**

[0075] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 이용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 청구된 주제가 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 전문한 일반적인 설명 및 이하의 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명적일 뿐이며, 청구된 어떠한 주제도 제한하는 것이 아님을 이해해야 한다. 본 출원에서, 단수의 사용은 달리 명시하지 않는 한 복수를 포함한다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다는 것을 알아야 한다. 본 출원에서, "또는"의 사용은 달리 기술되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 또한, 용어 "포함하는"뿐만 아니라 "포함하다"(include), "포함하다"(includes), 및 "포함된"과 같은 다른 형태의 사용은 제한적이지 않다.

[0076] 본 명세서에서 사용된 부분의 표제는 단지 조직적인 목적을 위한 것이며 설명된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 특허, 특허 출원, 기사, 서적, 매뉴얼 및 논문을 포함하되 이들로 제한되지 않는 본 출원에 인용된 모든 문서 또는 문서의 일부는 어떤 목적으로든 그 전문이 참고로 본 명세서에 명확히 포함된다.

[0077] "알킬"기는 지방족 탄화수소기를 지칭한다, 알킬 모이어티는 "포화된 알킬"기일 수 있으며, 이것은 어떠한 알켄 또는 알킨 모이어티도 포함하지 않는 것을 의미한다. 알킬 모이어티는 또한 "불포화된 알킬" 모이어티일 수 있으며, 이것은 적어도 1개의 알켄 또는 알킨 모이어티를 함유하는 것을 의미한다. "알켄" 모이어티는 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 기를 지칭하고, "알킨" 모이어티는 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 기를 지칭한다. 알킬 모이어티는, 포화된 불포화되지 간에, 분지쇄형, 직쇄형, 또는 환식일 수 있다. 구조에 따라서, 알킬기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 알킬렌기)일 수 있다. 알킬기는 또한 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진 "저급 알킬"일 수 있었다.

- [0078] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이,  $C_1-C_x$ 는  $C_1-C_2$ ,  $C_1-C_3$  . . .  $C_1-C_x$ 를 포함한다.
- [0079] "알킬" 모이어티는 1 내지 10개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본 명세서에서 나타날 때는 언제든지, "1 내지 10"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각 정수를 의미하며; 예를 들어 "1 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등을 가질 수 있고, 10개의 탄소 원자를 가질 수 있지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 경우의 용어 "알킬"의 경우도 포함한다). 본 명세서에 기재된 화합물의 알킬기는 " $C_1-C_4$  알킬" 또는 유사한 명칭으로서 표기될 수 있다. 예로서, " $C_1-C_4$  알킬"은 알킬 사슬에 1 내지 4개의 탄소 원자가 있는 것을 나타내며, 즉, 알킬 사슬은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. 따라서,  $C_1-C_4$  알킬은  $C_1-C_2$  알킬 및  $C_1-C_3$  알킬을 포함한다. 알킬기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 전형적인 알킬기는, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 3급 부틸, 펜틸, 헥실, 에틸일, 프로펜일, 부텐일, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0080] "알콕시"기는 (알킬)O-기를 지칭하며, 여기서 알킬은 본 명세서에 정의된 바와 같다.
- [0081] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 원자의 각각이 탄소 원자인 방향족 고리를 지칭한다. 아릴 고리는 5, 6, 7, 8, 9 또는 9개 초과 탄소 원자에 의해 형성될 수 있다. 아릴기는 임의로 치환될 수 있다. 아릴기의 예는 페닐, 나프탈렌일, 페난트렌일, 안트라센일, 플루오렌일 및 인덴일을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 구조에 따라서, 아릴기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 아릴렌기)일 수 있다.
- [0082] 용어 "할로" 또는 대안적으로, "할로젠" 또는 "할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 의미한다.
- [0083] "설포네이트"기는  $-OS(=O)_2-R$ 을 지칭하며, 여기서 R은 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 아릴이다.
- [0084] 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은, 관련된 기가 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로지환식, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭사이드, 아릴설폭사이드, 알킬설폰, 아릴설폰, 사이아노, 할로, 아실, 나이트로, 할로알킬, 플루오로알킬, 아미노(단일- 및 이-치환된 아미노기를 포함함) 및 이들의 보호된 유도체로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 1개 이상의 추가의 기(들)로 치환될 수 있는 것을 의미한다. 예로서 선택적 치환체는  $L_nR_n$ 일 수 있고, 여기서 각각의  $L_n$ 는 독립적으로 결합,  $-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $S(=O)_2NH-$ ,  $-NHS(=O)_2$ ,  $-OC(O)NH-$ ,  $-NHC(O)O-$ ,  $-($ 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬), 또는  $-($ 치환된 또는 비치환된  $C_2-C_6$  알켄일)로부터 선택되고; 그리고 각각의  $R_n$ 는 독립적으로 H, (치환된 또는 비치환된  $C_1-C_4$ 알킬), (치환된 또는 비치환된  $C_3-C_6$ 사이클로알킬), 헤테로아릴, 또는 헤테로알킬로부터 선택된다.
- [0085] 용어 "이탈기"는, 예컨대, 치환 또는 제거 반응에서 결합 절단에서 결합 전자를 그와 함께 취하는 안정한 종으로서 분리되는 원자 또는 화학적 모이어티를 지칭한다. 이탈기는 일반적으로 당업계에 공지되어 있다. 이탈기의 예는, 할로젠, 예컨대, Cl, Br 및 I, 설포네이트, 예컨대, 토실레이트, 메탄설포네이트(메실레이트), 트라이플루오로메탄설포네이트(트라이플레이트), 하이드록실, 알콕시, 포스페이트, 치환된 포스페이트 또는 다이알콕시-포스포릴을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이탈기는  $OSO_2R$ ,  $B(OR)_2$ ,  $N_2^+$  (다이아조늄), 또는  $SO_2R$ (여기서 R은 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬, 아릴 또는 아릴알킬임)이다.
- [0086] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 제형, 조성물 또는 성분에 관하여, 용어 "허용 가능한" 또는 "약제학적으로 허용 가능한"은, 치료 중인 대상체의 일반적 건강에 지속적인 유해한 영향을 갖지 않는 것을 의미하거나 또는 화합물의 생물학적 활성 또는 성질을 저지시키지 않으며, 상대적으로 비독성이다.
- [0087] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "브루톤 티로신 키나제"는, 예컨대, 미국 특허 제6,326,469호(젠뱅크(GenBank) 수탁번호 NP\_000052)에 개시된 바와 같은, 호모 사피엔스(*Homo sapiens*)로부터의 브루톤 티로신 키나제이다.
- [0088] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "단리된"은 관심 대상 성분을 관심 대상이 아닌 성분으로부터 분리하고 제거하는 것을 의미한다. 단리된 물질은, 건조 또는 반건조 상태, 또는 수용액을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 용액일 수 있다. 단리된 성분은 균질한 상태일 수 있거나 또는 단리된 성분은 추가의 약제학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 일부일 수 있다. 단지 예로서, 핵산 또는

단백질이 천연 상태에서 회합된 세포 성분의 적어도 일부가 없거나 또는 핵산 또는 단백질이 생체내 또는 시험관내 생산에서의 그의 농도보다 높은 수준으로 농축된 경우에 핵산 또는 단백질은 "단리된" 것이다. 또한, 예로서, 유전자는 유전자를 축적시키고, 관심 대상 유전자 이외의 단백질을 암호화하는 개방 판독 프레임으로부터 분리될 경우 단리된다.

[0089] 본 명세서에서 예컨대 "실질적으로 단리된 형태"의 맥락에서 지칭될 경우의 용어 "실질적으로"는, 50% 초과, 또는 일 실시형태에서 80% 초과, 예컨대, 90% 초과, 또는 추가의 실시형태에서 95% 초과(예를 들어, 98% 초과)를 지칭한다. 예를 들어, 단리된 형태의 맥락에서, 이것은 단리된 물질의 50 (중량)% 초과 또는 다른 실시형태에서는 80 중량%, 90 중량%, 95 중량% 또는 98 중량% 초과가 목적하는 물질을 함유하는 것을 의미한다.

[0090] **합성 경로**

[0091] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 방법은 화학적 문헌에 기재된 수단을 이용해서, 본 명세서에 기재된 방법을 이용해서 또는 이들의 조합에 의해서 달성된다. 또한, 본 명세서에서 제시된 용매, 온도 및 기타 반응 조건은 다양할 수 있다.

[0092] 다른 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물의 합성에 사용된 출발 물질 및 시약은, 합성되거나, 또는 상업적 공급처, 예컨대, 제한 없이 시그마-알드리치사(Sigma-Aldrich), 피셔 사이언티픽사(Fischer Scientific)(피셔 케미컬즈사(Fischer Chemicals)), 및 아크로스 오르가닉스사(Acros Organics)로부터 얻어진다.

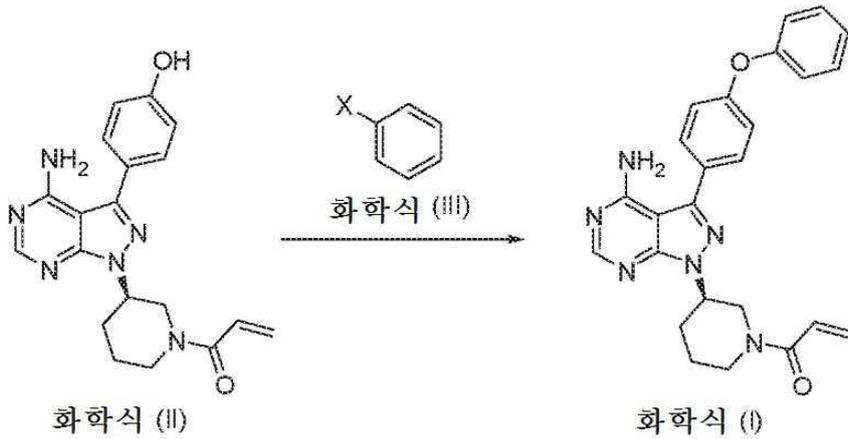
[0093] 추가의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 방법은 본 명세서에 기재된 수법 및 재료뿐만 아니라, 예를 들어, 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), 및 Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999)](이들은 모두 이러한 개시내용에 대해서 참고로 편입됨)에 기재된 것들과 같이 당업계에 인지도된 것들을 이용한다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물의 제조에 대한 일반적인 방법은 반응으로부터 유도될 수 있고, 이러한 반응은 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 화학식에서 발견되는 각종 모이어티의 도입을 위하여, 적절한 시약 및 조건의 사용에 의해 변형될 수 있다.

[0094] 반응의 생성물은, 원한다면, 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 통상적인 수법을 사용하여 단리되고 정제될 수 있다. 이러한 물질은 물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함하는 통상적인 수단을 사용하여 특성 규명될 수 있다.

[0095] 본 명세서에 기재된 화합물은 단일의 이성질체 또는 이성질체들의 혼합물로서 본 명세서에 기재된 합성 방법을 이용해서 제조될 수 있다.

[0096] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 방법은 이하의 반응식들에 약술된 바와 같다.

[0097] 일 양상에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조방법이 제공되며, 여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물이고, 상기 방법은 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하되, 식 중, X는 할로젠 또는 -B(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>이고, 여기서 각각의 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 알킬이거나, 또는 2개의 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되는 B 원자 및 O 원자와 함께 환식 구조를 형성한다:



[0098]

[0099]

[0100]

[0101]

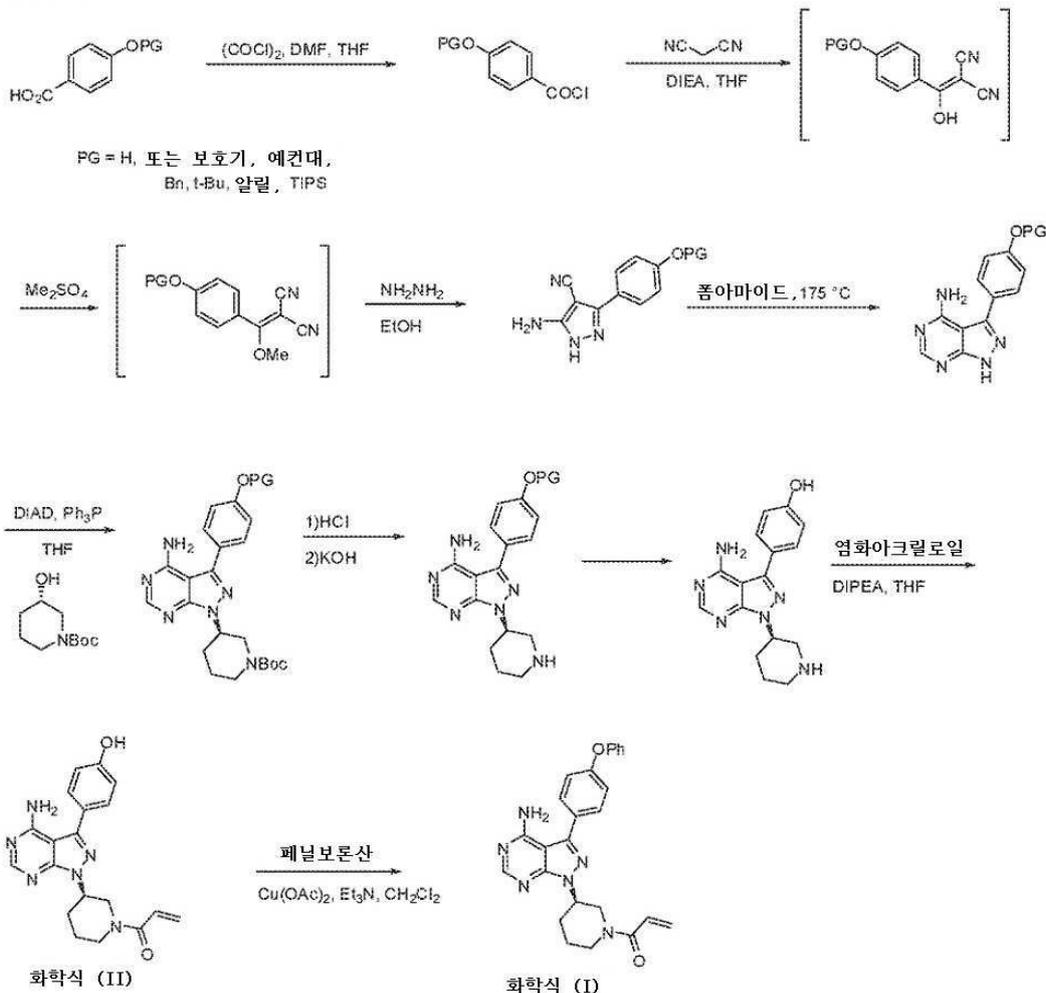
[0102]

몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (II)의 화합물은 이하에 기재된 반응식 1에 따라 제조된다.

본 명세서에 기재된 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시키는 것은 촉매의 존재 하에 수행된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 촉매는 구리, 니켈, 티타늄 또는 팔라듐, 예컨대, 구리, 니켈, 티타늄 또는 팔라듐의 염, 산화물 또는 착물을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, X는 할로겐이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 2개의 R<sup>5</sup>는 함께 알킬렌을 형성한다.

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법은, 반응식 1에 약술되어 있다:

반응식 1



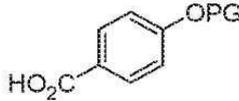
[0103]

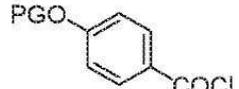
[0104]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미

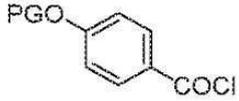
딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

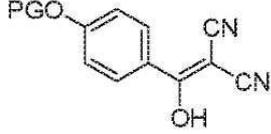
[0105]

A) 다이메틸폼아מיד(DMF) 및 용매의 존재 하에 구조  (여기서 PG는 H 또는 보호기임)를

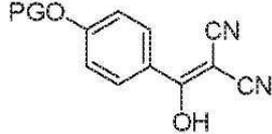
가진 화합물을 염화옥살릴과 반응시켜, 구조  를 가진 화합물을 생성시키는 단계;

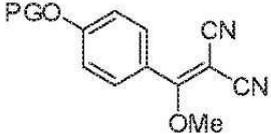
[0106]

B) 이어서 염기 및 용매의 존재 하에 구조  를 가진 화합물을 말로노나이트릴과 반응시켜

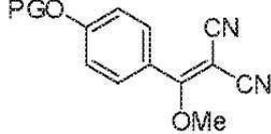
구조  를 가진 화합물을 생성시키는 단계;

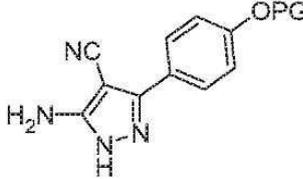
[0107]

C) 이어서 구조  를 가진 화합물을 다이메틸설페이트와 반응시켜 구조

 를 가진 화합물을 생성시키는 단계;

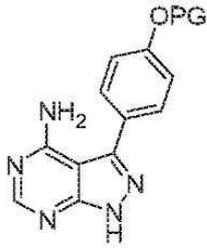
[0108]

D) 이어서 용매의 존재 하에 구조  를 가진 화합물을 하이드라진과 반응시켜, 구조

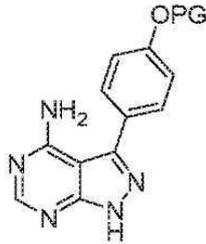
 를 가진 화합물을 생성시키는 단계;

[0109]

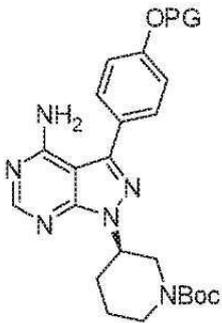
E) 이어서 구조  를 가진 화합물을 폼아מיד, 폼산 암모늄, 암모니아와 함께 트라이메틸 오쏘폼에이트, 또는 폼아미딘 또는 이의 염, 예컨대, 염산염 또는 아세트산염과 반응시키고, 가열시켜,



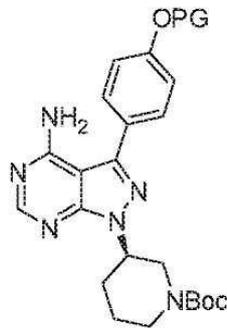
구조 를 가진 화합물을 생성시키는 단계;



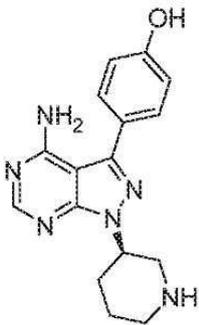
[0110] F) 이어서 용매의 존재 하에 구조 를 가진 화합물을 (S)-tert-부틸 3-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트, 트라이페닐 포스핀, 및 다이아이소프로필 디아조다이카복실레이트와 반응시켜, 구조



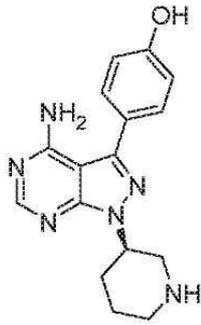
를 가진 화합물을 생성시키는 단계;

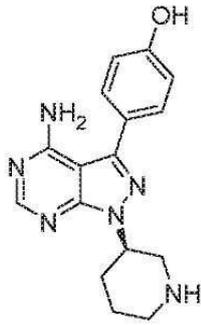


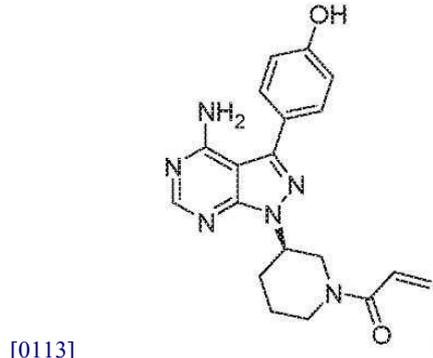
[0111] G) 이어서 용매의 존재 하에 구조 를 가진 화합물을 산과 이어서 염기와 반응시켜, 구조



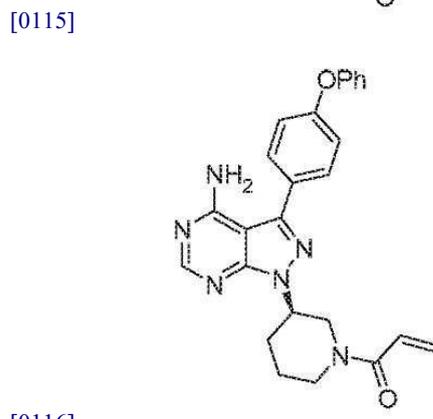
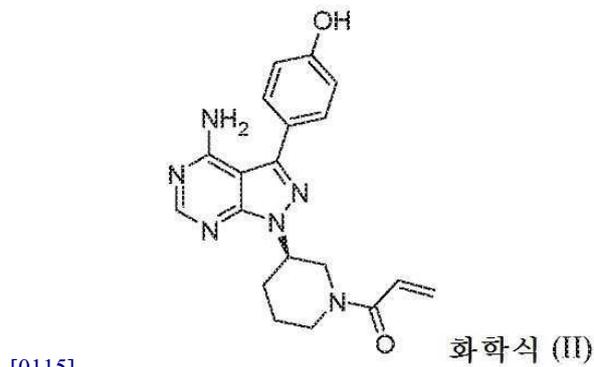
를 가진 화합물을 생성시키는 단계;



[0112] H) 이어서 용매의 존재 하에 구조  를 가진 화합물을 염기와 반응시키고 나서 염화아크릴로일과 반응시켜, 하기 화학식 (II)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계:



[0113] G) 이어서 염기, 촉매 및 용매의 존재 하에 하기 화학식 (II)의 구조를 가진 화합물을 페닐보론산과 반응시켜, 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:



[0116] 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, PG는 H이다.

[0117] 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, PG는 보호기, 예컨대, 벤질, t-부틸, 알릴, 트라이아이소프로필실릴 또는 테트라하이드로피란일이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, PG는 벤질이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, PG는 t-부틸이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, PG는 알릴이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, PG는 트라이아이소프로필실릴이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태

태에 있어서, PG는 테트라하이드로피란일이다.

[0119] 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 MOH,  $M_2CO_3$ , 및  $MHCO_3$ (여기서 M은 리튬, 나트륨, 칼륨 및 세슘으로부터 선택됨); 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU),  $R_1R_2R_3N$ (여기서  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 은 각각 독립적으로  $C_1$ - $C_6$ 알킬임)으로부터 선택된다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 MOH이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 NaOH이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 KOH이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는  $R_1R_2R_3N$ (여기서  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 은 각각 독립적으로  $C_1$ - $C_6$ 알킬임)이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는  $R_1R_2R_3N$ (여기서  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 은 각각 에틸임)이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는  $R_1R_2R_3N$ (여기서  $R_1$  및  $R_2$ 는 아이소프로필이고  $R_3$ 은 에틸임)이다.

[0120] 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 산은 무기산이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 산은 무기산이고, 여기서 무기산은 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 또는 메타인산이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 산은 염산이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 산은 브로민화수소산이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 산은 황산이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 산은 인산이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 산은 메타인산이다.

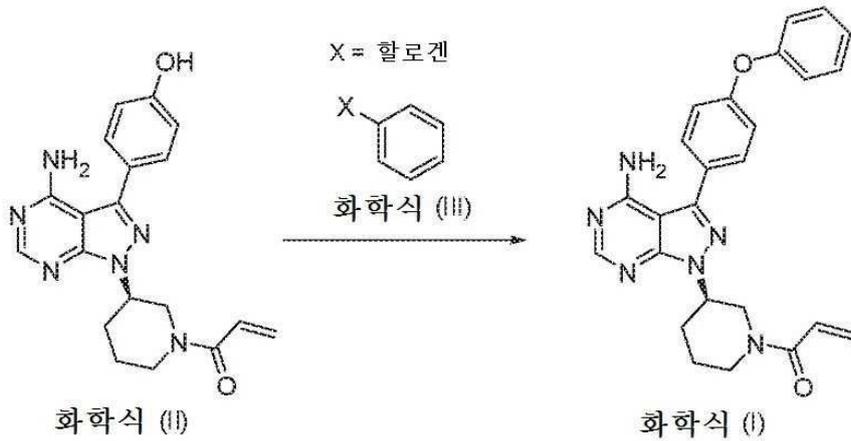
[0121] 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 산은 유기산이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 산은 유기산이고, 여기서 유기산은 아세트산, 프로피온산, 핵산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, L-말산, 말레산, 옥살산, 푸마르산, 트라이플루오로아세트산, 주석산, L-주석산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄다이설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵탄산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮌콘산, 뷰티르산, 페닐아세트산, 페닐뷰티르산, 또는 발프로산이다.

[0122] 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 용매는 물,  $C_1$ - $C_6$ 알코올, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 다이클로로메탄, 다이클로로에탄, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 용매는 물이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 용매는  $C_1$ - $C_6$ 알코올이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 용매는 메탄올이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 용매는 아이소프로판올이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 용매는 테트라하이드로퓨란이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 용매는 2-메틸테트라하이드로퓨란이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 용매는 톨루엔이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 용매는 다이클로로메탄이다. 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 용매는 다이클로로에탄이다.

[0123] 반응식 1의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 촉매는 금속, 예컨대, 구리, 니켈, 티타늄 또는 팔라듐을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 촉매는 구리, 니켈, 티타늄 또는 팔라듐을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 촉매는 구리, 니켈, 티타늄 또는 팔라듐의 염, 산화물 또는 착물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 촉매는 염기와 사용되는 구리염(예컨대, 아세트산 구리(II))이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 무기 염기, 예컨대, MOH,  $M_2CO_3$ (여기서 M은 리튬, 나트륨, 칼륨 및 세슘으로부터 선택됨),  $CaCO_3$ , 이- 및 삼-염기성 인산염(예컨대,  $M_3PO_4$ ,  $M_2HPO_4$ ) 또는 중탄산염( $MHCO_3$ )이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 유기 염기, 예컨대, 삼-치환된 아민, 피리딘 또는 4-다이메틸아미노피리딘이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는  $NR_1R_2R_3$ (여기서  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 은 각각 독립적으로  $C_1$ - $C_6$ 알킬임), 예컨대, 트라이에틸아민이다.

[0124] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법은, 반응식 2에 약술되어 있다:

[0125] 반응식 2



[0126]

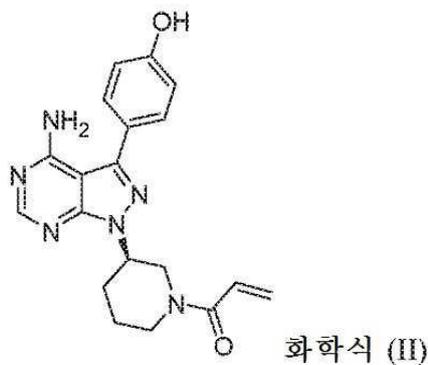
[0127]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법은,

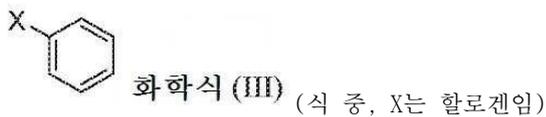
[0128]

촉매의 존재 하에 하기 화학식 (II)의 구조를 가진 화합물을 하기 화학식 (III)의 구조를 가진 화합물과 커플링시켜 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:

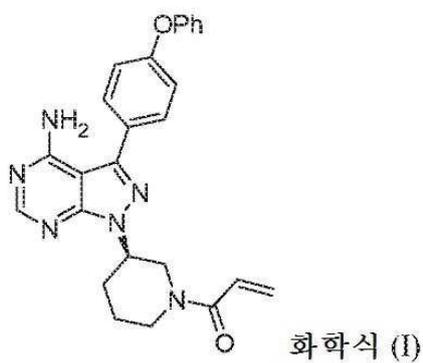
[0129]



[0130]



[0131]



[0132]

반응식 2의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 Cl이다. 반응식 2의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 Br이다. 반응식 2의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 I이다.

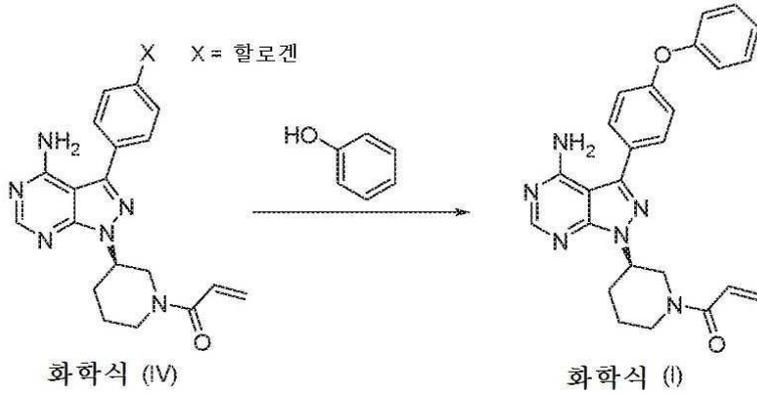
[0133]

반응식 2의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 촉매는 금속, 예컨대, 구리, 니켈, 티타늄 또는 팔라듐을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 촉매는 구리, 니켈, 티타늄 또는 팔라듐을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 촉매는 구리, 니켈, 티타늄 또는 팔라듐의 염, 산화물 또는 착물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 촉매는 염기와 이용되는 구리염(예컨대, 아세트산 구리(II))이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 무기 염기, 예컨대, MOH, M<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(여기서 M은 리튬, 나트륨, 칼륨 및 세슘으로부터 선택됨), CaCO<sub>3</sub>, 이- 및 삼-염기성 인산염(예컨대,

$M_3PO_4$ ,  $M_2HPO_4$ ) 또는 중탄산염( $MHCO_3$ )이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는 유기 염기, 예컨대, 삼-치환된 아민, 피리딘 또는 4-다이메틸아미노피리딘이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염기는  $NR_1R_2R_3$ (여기서  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 은 각각 독립적으로  $C_1$ - $C_6$ 알킬임), 예컨대, 트라이에틸아민이다.

[0134] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)의 제조 방법은, 반응식 3에 약술되어 있다:

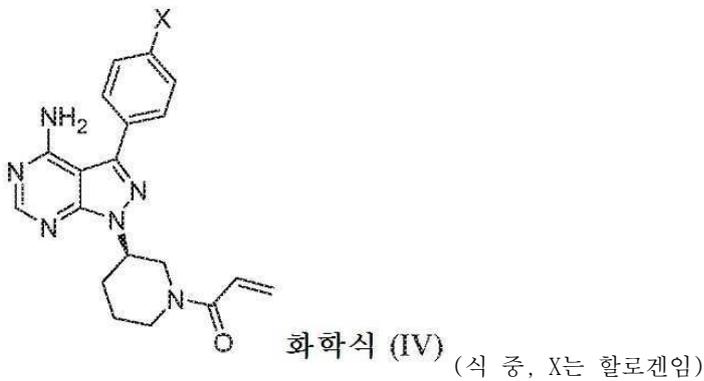
[0135] 반응식 3



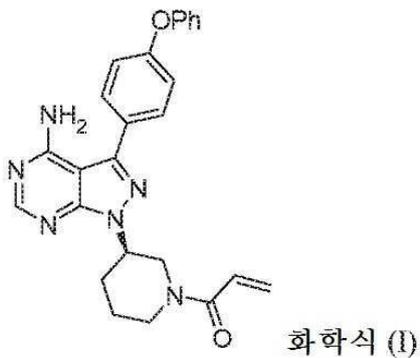
[0136]

[0137] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

[0138] 구리염의 존재 하에 하기 화학식 (IV)의 구조를 가진 화합물을 페놀과 커플링시켜, 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:



[0139]



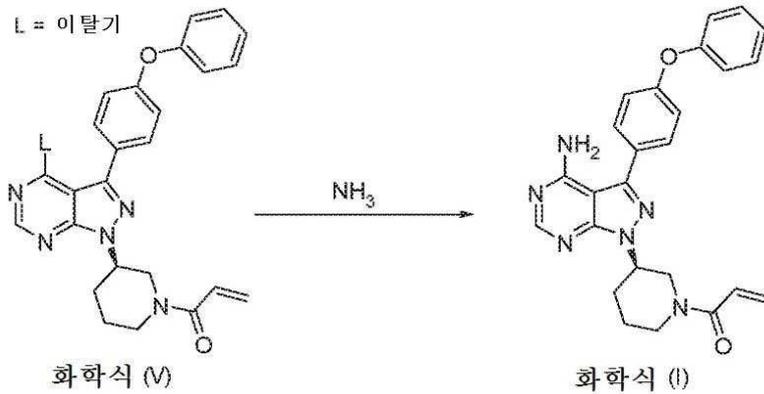
[0140]

[0141] 반응식 3의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 Cl이다. 반응식 3의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 Br이다. 반응식 3의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 I이다.

[0142] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방

법은, 반응식 4에 약술되어 있다:

[0143] 반응식 4

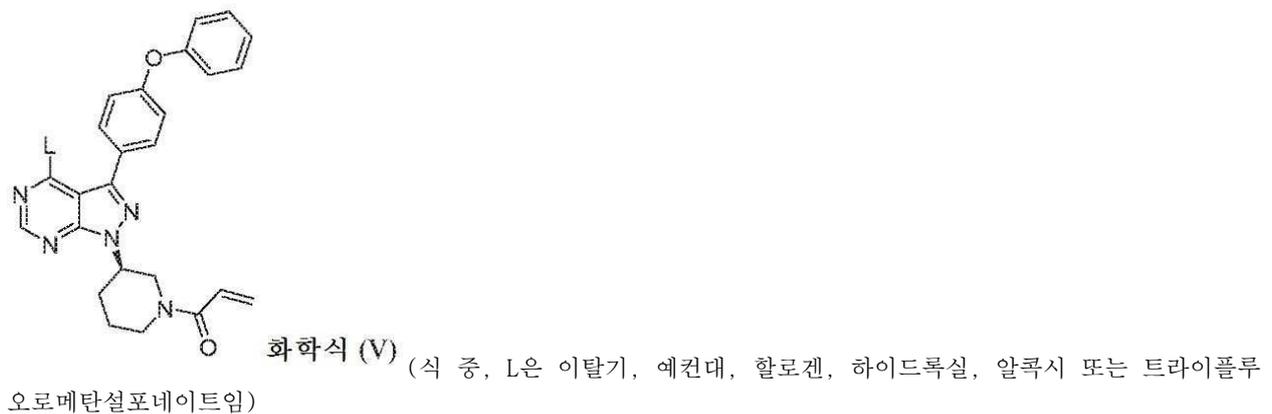


[0144]

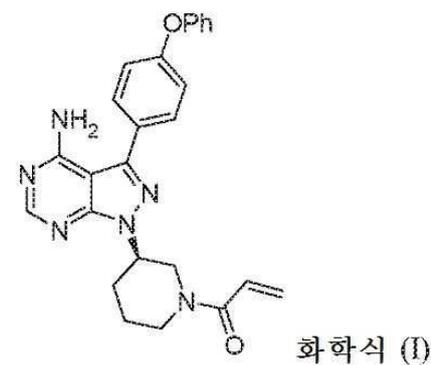
[0145] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

[0146] 암모니아의 존재 하에 하기 화학식 (V)의 구조를 가진 화합물을 커플링시켜 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:

[0147]



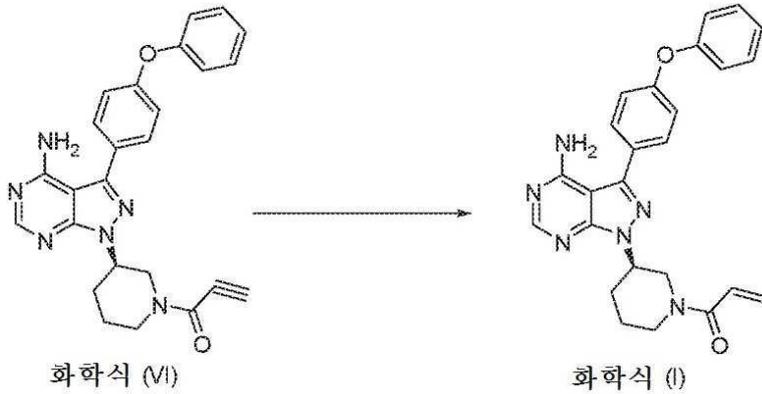
[0148]



[0149] 반응식 4의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, L은 할로젠, 하이드록시, 알콕시, -P(=O)R<sup>6</sup>(여기서 R<sup>6</sup>은 독립적으로 OH, OR<sup>7</sup>(R<sup>7</sup>은 알킬임) 또는 할로(예컨대, Cl)임), 메탄설포네이트 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이다. 반응식 4의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, L은 할로젠이다. 반응식 4의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, L은 하이드록시이다. 반응식 4의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, L은 알콕시이다. 반응식 4의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, L은 메톡시이다. 반응식 4의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, L은 에톡시이다. 반응식 4의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, L은 메탄설포네이트이다. 반응식 4의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, L은 트라이플루오로메탄설포네이트이다. 반응식 4의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, L은 다이클로로포스페이트이다.

[0150] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 5에 약술되어 있다:

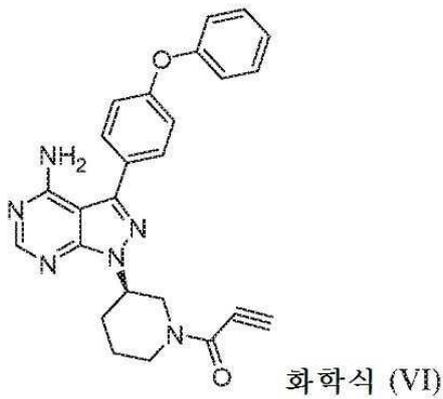
[0151] 반응식 5



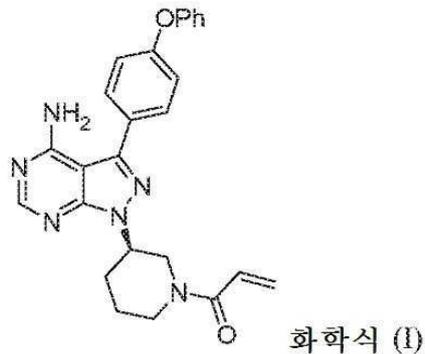
[0152]

[0153] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

[0154] 하기 화학식 (VI)의 구조를 가진 화합물을 환원시켜 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:



[0155]

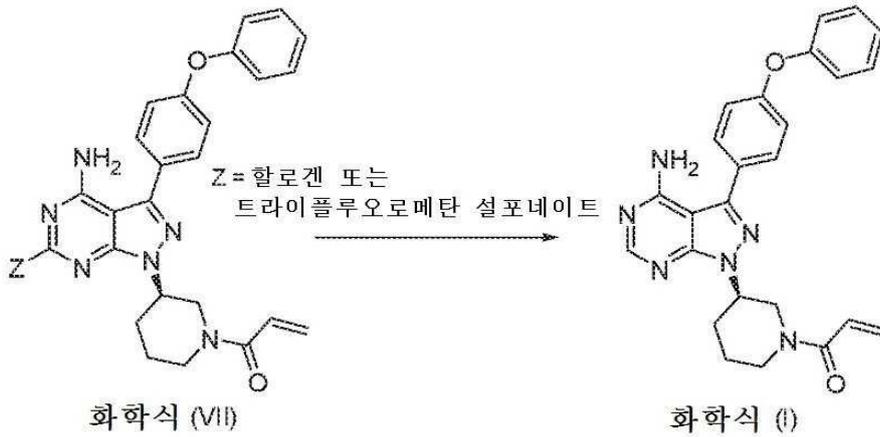


[0156]

[0157] 반응식 5의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 환원 공정은 촉매 수소화이다.

[0158] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 6에 약술되어 있다:

[0159] 반응식 6



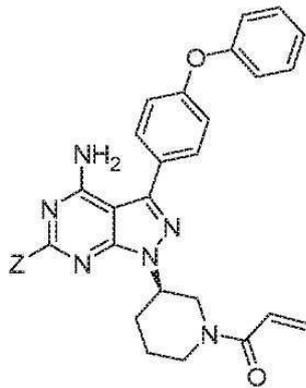
[0160]

[0161]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

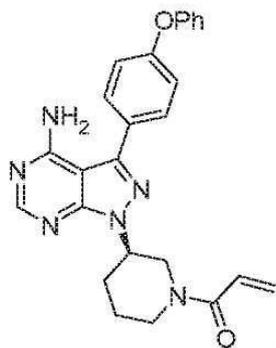
[0162]

하기 화학식 (VII)의 구조를 가진 화합물을 환원시켜, 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:



[0163]

**화학식 (VII)** (식 중, Z는 할로젠 또는 트라이프로피로메탄설페이트임)



[0164]

**화학식 (I)**

[0165]

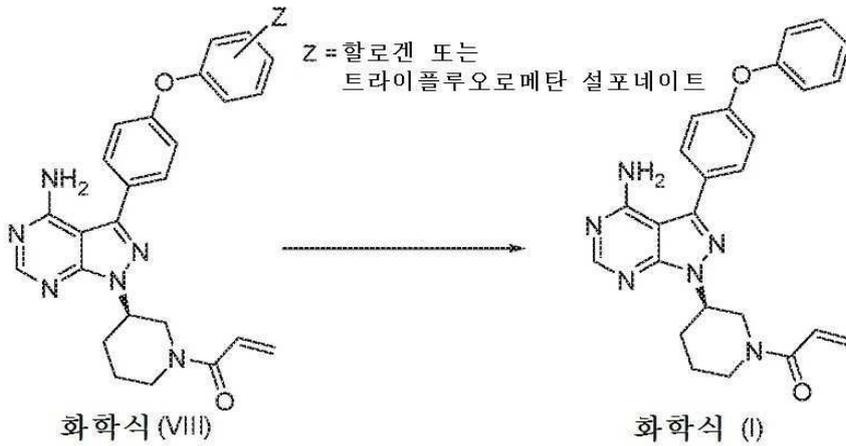
반응식 6의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, Z는 할로젠이다. 반응식 6의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, Z는 트라이프로피로메탄설페이트이다.

[0166]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 7에 약술되어 있다:

[0167]

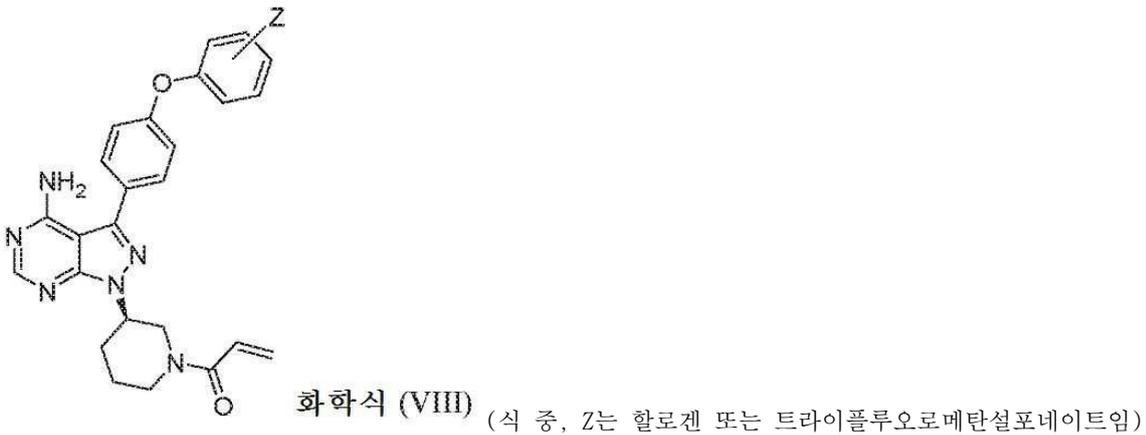
반응식 7



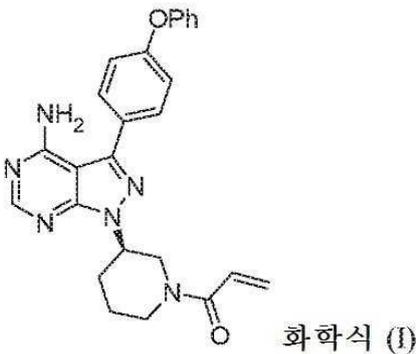
[0168]

[0169] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

[0170] 하기 화학식 (VIII)의 구조를 가진 화합물을 환원시켜, 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:



[0171]

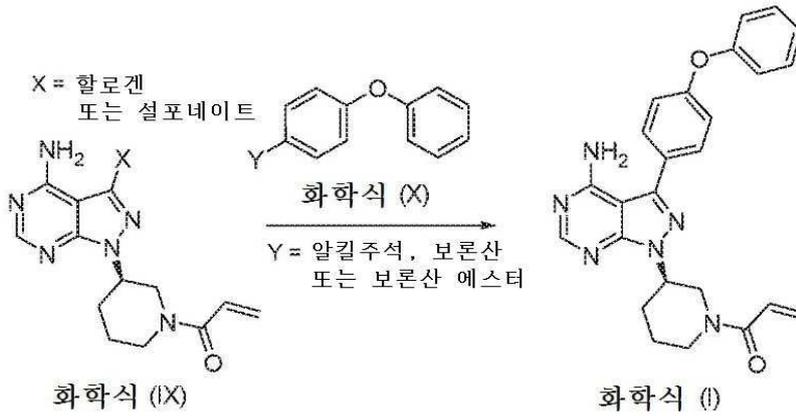


[0172]

[0173] 반응식 7의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, Z는 할로겐이다. 반응식 7의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, Z는 트라이플루오로메탄설포네이트이다.

[0174] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 8에 약속되어 있다:

[0175] 반응식 8



[0176]

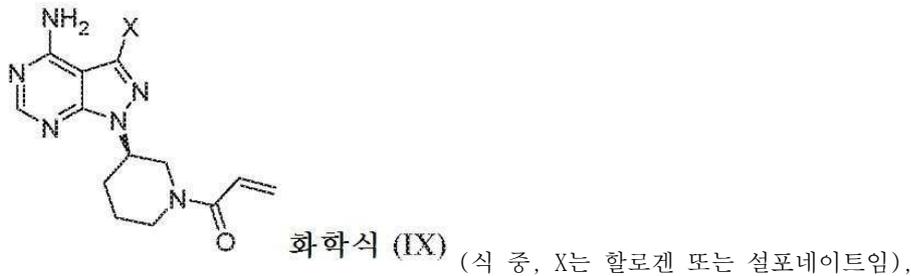
[0177]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

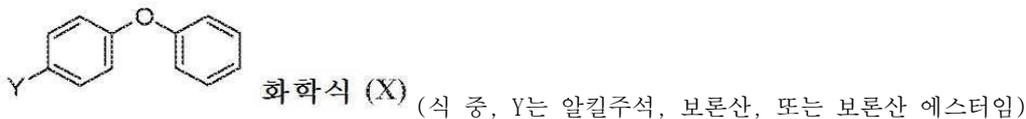
[0178]

하기 화학식 (IX)의 구조를 가진 화합물을 하기 화학식 (X)의 구조를 가진 화합물과 커플링시켜, 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:

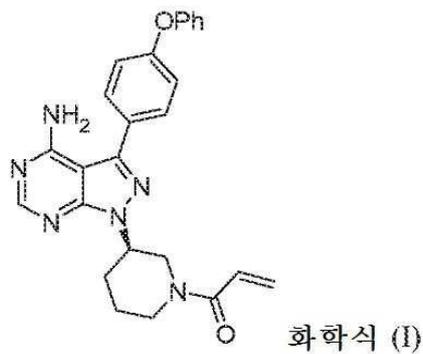
[0179]



[0180]



[0181]



[0182]

반응식 8의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 할로젠이다. 반응식 8의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 설포네이트이다. 반응식 8의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 트라이플루오로메탄설포네이트이다. 반응식 8의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 알킬주석이다. 반응식 8의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 보론산이다. 반응식 8의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 보론산 에스터, 예컨대, -B(OR'R'')이고, 여기서 R' 및 R''는 각각 독립적으로 알킬이거나 또는 R'와 R''는 함께 알킬렌 또는 치환된 알킬렌을 형성한다.

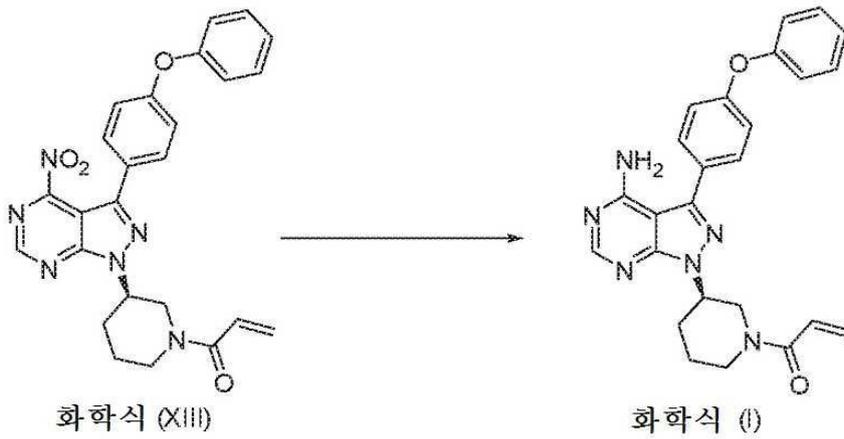
[0183]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 9에 약속되어 있다:

[0184]

반응식 9





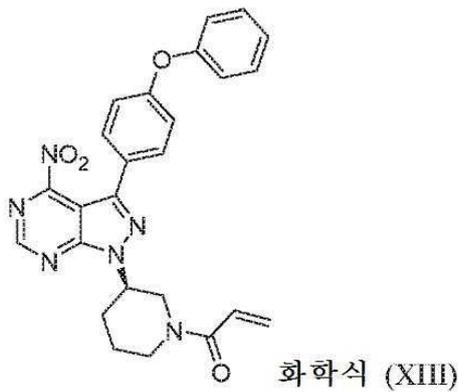
[0194]

[0195]

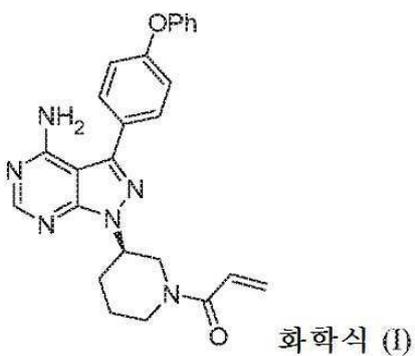
본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

[0196]

하기 화학식 (XIII)의 구조를 가진 화합물의 환원에 의해 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:



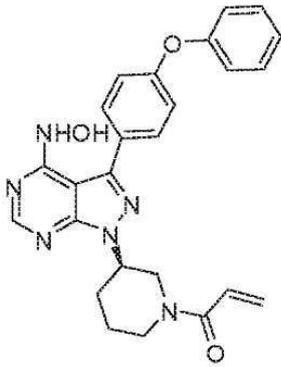
[0197]



[0198]

[0199]

몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (XIII)의 구조를 가진 화합물의 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물로의 환원은 중간체인 화학식 (XIIIa)의 구조를 가진 화합물을 통해서 진행된다:



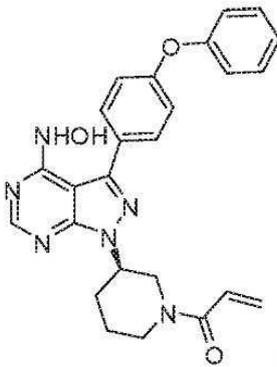
[0200]

[0201]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

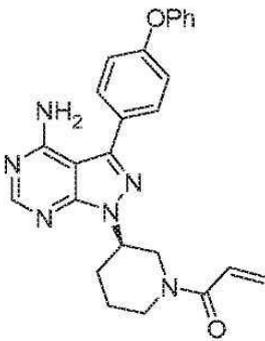
[0202]

하기 화학식 (XIIIa)의 구조를 가진 화합물을 환원시켜, 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:



화학식 (XIIIa)

[0203]



화학식 (I)

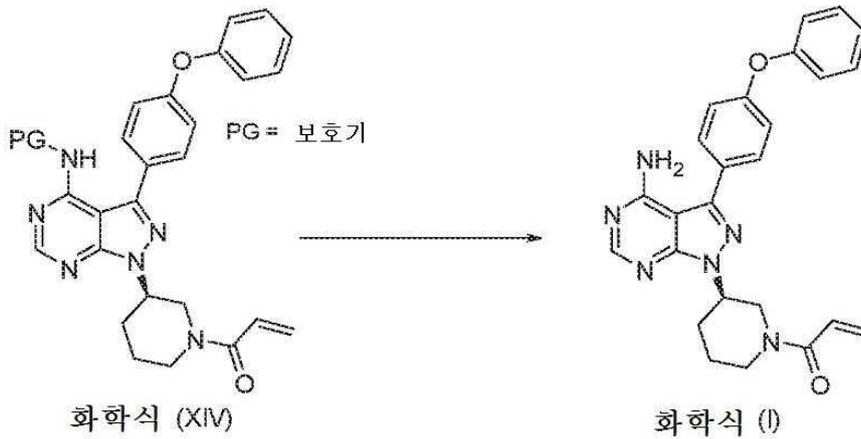
[0204]

[0205]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 11에 약술되어 있다:

[0206]

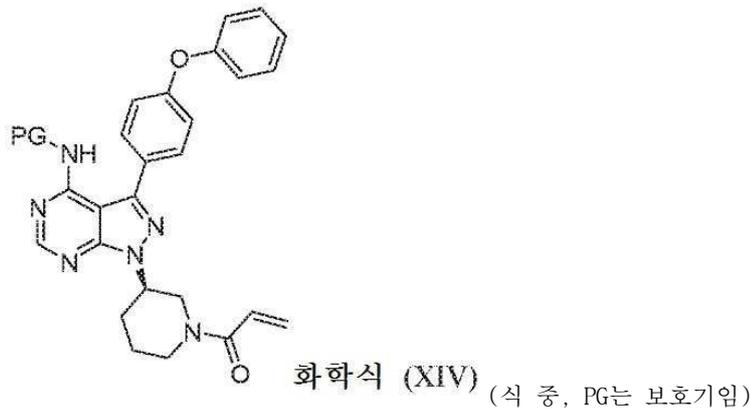
반응식 11



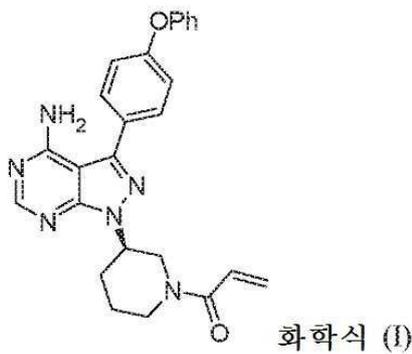
[0207]

[0208] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

[0209] 하기 화학식 (XIV)의 구조를 가진 화합물을 탈보호시켜, 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:



[0210]

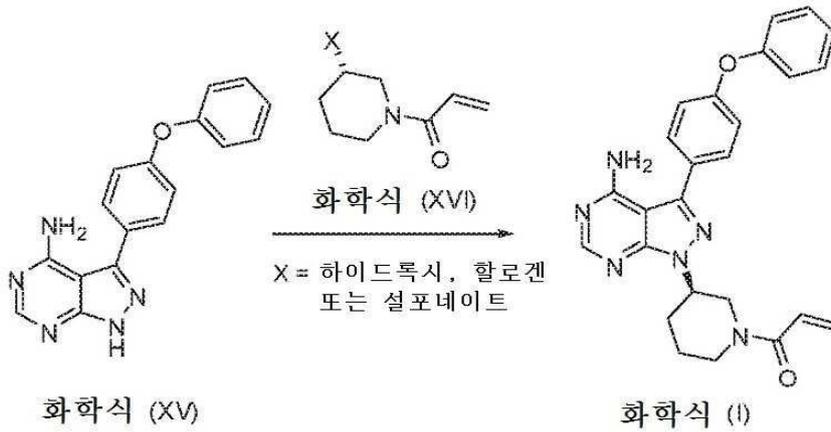


[0211]

[0212] 반응식 11의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 보호기는 벤질, 벤질 카바메이트 또는 t-부틸 카바메이트이다. 반응식 11의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 보호기는 벤질이다. 반응식 11의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 보호기는 벤질 카바메이트이다. 반응식 11의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 보호기는 t-부틸 카바메이트이다.

[0213] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 12에 약술되어 있다:

[0214] 반응식 12



[0215]

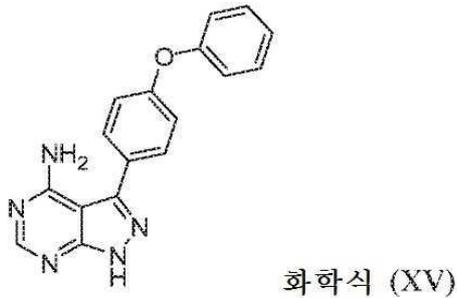
[0216]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

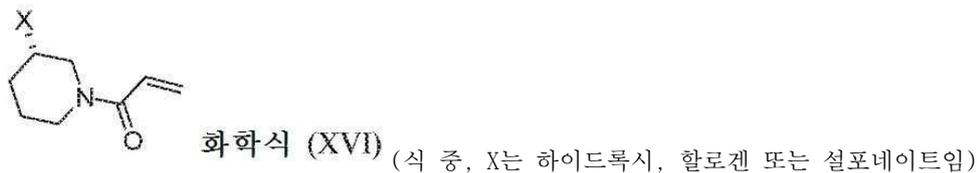
[0217]

하기 화학식 (XV)의 구조를 가진 화합물을 하기 화학식 (XVI)의 구조를 가진 화합물과 커플링시켜, 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:

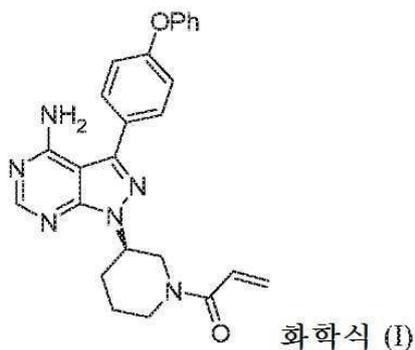
[0218]



[0219]



[0220]



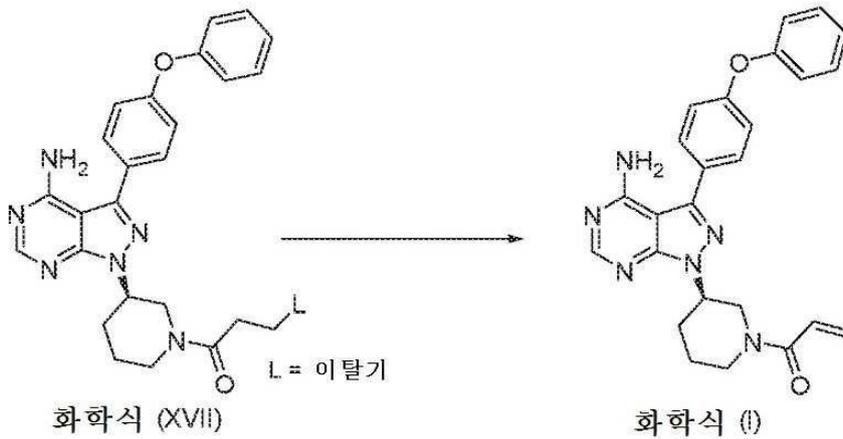
[0221]

반응식 12의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 하이드록시, 할로겐 또는 설포네이트이다. 반응식 12의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 할로겐이다. 반응식 12의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 설포네이트이다. 반응식 12의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 메탄설포네이트이다. 반응식 12의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 트라이플루오로메탄설포네이트이다.

[0222]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 13에 약술되어 있다:

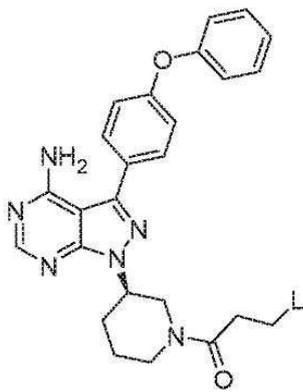
[0223] 반응식 13



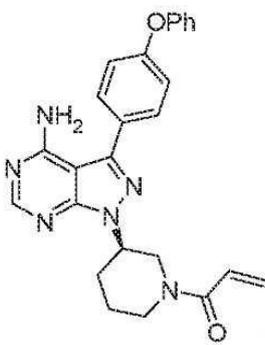
[0224]

[0225] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

[0226] 하기 화학식 (XVII)의 구조를 가진 화합물의 β-제거에 의해 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:



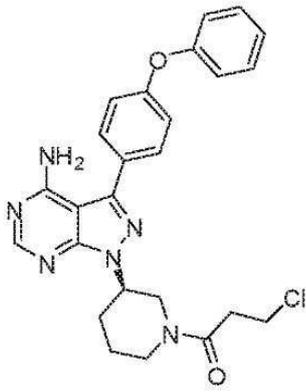
[0227]



[0228]

[0229] 반응식 13의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 이탈기는 할로젠, 하이드록시, 알콕시, 메탄설포네이트 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이다. 반응식 13의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 이탈기는 할로젠이다. 반응식 13의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 이탈기는 하이드록시이다. 반응식 13의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 이탈기는 알콕시이다. 반응식 13의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 이탈기는 트라이플루오로메탄설포네이트이다.

[0230] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (XVII)의 화합물은 하기 화학식 (XVII-1)의 화합물이고, 상기 방법은 하기 화학식 (XVII-1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 β-제거를 포함한다:



화학식 (XVII-1)

[0231]

[0232]

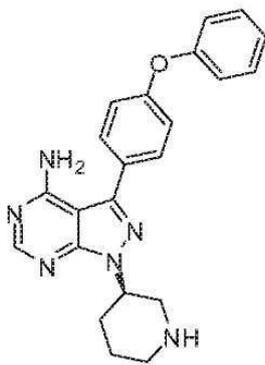
화학식 (XVII)의 구조를 가진 화합물, 예컨대, 화학식 (XVII-1)의 구조를 가진 화합물의 β-제거를 포함하는 상기 방법은 "제거 공정"으로 지칭될 수 있다.

[0233]

추가 실시형태에 있어서, 화학식 (XVII)의 화합물, 예컨대, 화학식 (XVII-1)의 화합물, (예컨대) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 또한 제공된다. 특히, 이러한 화합물은 실질적으로 단리된 형태 및/또는 실질적으로 정제된 형태(예를 들어, 90% 초과, 예컨대, 95% 초과)의 HPLC 순도)이다.

[0234]

화학식 (XVII)의 화합물은 하기 화학식 (XVII-A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을  $L^1-C(O)-CH_2CH_2L$  또는 이의 염(여기서  $L^1$ 은 이탈기, 예컨대, 할로젠 또는 트라이플루오로메탄설포네이트임)과 반응시켜 제조될 수 있으며, 이 방법은 또한 "아실화 공정"이라 지칭될 수 있다:



(XVII-A)

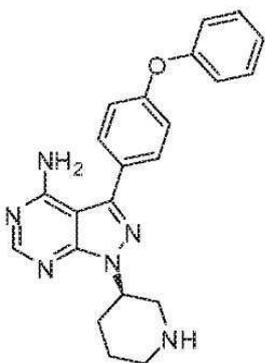
[0235]

[0236]

몇몇 실시형태에 있어서, L과  $L^1$ 은 동일하다. 몇몇 실시형태에 있어서, L과  $L^1$ 은 상이하되, 단  $L^1-C(O)$ 기가  $CH_2L$ 보다 더 반응성이다.

[0237]

다른 실시형태에 있어서, 화학식 (XVII-1)의 화합물은 하기 화학식 (XVII-A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을  $L^1-C(O)-CH_2CH_2Cl$  또는 이의 염(여기서  $L^1$ 은 이탈기, 예컨대, 할로젠 또는 트라이플루오로메탄설포네이트임)과 반응시켜 제조될 수 있다:



(XVII-A)

[0238]

몇몇 실시형태에 있어서, 화합물  $L^1-C(O)-CH_2CH_2Cl$ 은 3-클로로프로피오닐

클로라이드(즉,  $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ )이다.

- [0239] 추가의 실시형태에 있어서, 아실화 공정에 의해 얻어질 수 있는 생성물이 제공된다.
- [0240] "제거 공정"은, 바람직하게는 염기의 존재 중에서 수행되는 제거 반응이다. 임의의 적절한 염기, 예를 들어, 유기 또는 무기 염기가 이용될 수 있다. 바람직하게는 제거 반응에 적합한 비-친핵성 염기가 바람직하다(즉, 이 제거를 촉진시키는 충분히 강력한 염기; 이 반응은  $\text{HCl}$ 을 생성하도록 이온성 결합을 형성할 수 있는  $\text{H}^+$  이온과  $\text{Cl}^-$  이온의 생성을 초래한다). 일 실시형태에 있어서, 유기 염기가 이용된다. 이용될 수 있는 이러한 염기는 알콕사이드 염기(예컨대, tert-부톡사이드, 예컨대, 칼륨 tert-부톡사이드), 아민 염기(예컨대, 트라이알킬아민, 예컨대, 트라이에틸아민, 다이메틸아미노피리딘(DMAP), N-메틸몰폴린, 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 또는 1,8-다이아자바이사이클로운데크-7-엔(DBU) 등), 아마이드 염기(예컨대, LDA 또는 LiHMDS, 즉, 리튬 다이아이소프로필아마이드 또는 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드) 또는 다른 적절한 염기(또는 염기들의 혼합물)를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 이용되는 염기는 아민 염기, 예컨대, DBU이다.
- [0241] 제거 공정을 효율적으로 진행시키기 위하여, (화학식 XVII의 화합물에 대해서) 적어도 1당량의 염기가 필요하다. 그러나, 바람직한 실시형태에 있어서, 이용되는 과잉의 염기 당량이 있다(염기는 1종의 염기 또는 1종 초과, 예컨대, 2종의 상이한 염기의 혼합물일 수 있다). 일 실시형태에 있어서, 적어도 약 1.5, 예컨대, 약 2 당량(예컨대, 약 2 내지 약 5 당량)의 염기가 있다. 일 실시형태에 있어서, (화학식 XVII의 화합물에 대해서) 이용되는 2, 4 또는 5 당량의 염기(예컨대, DBU)가 있다. 바람직한 실시형태에 있어서 약 1.5 내지 2.5(예컨대, 약 2) 당량의 DBU 염기가 이용된다. 상이한 염기는 상이한 반응 효율 및/또는 상이한 수율 및 또는 목적으로 하는 생성물의 순도를 초래할 수 있는 것을 알 수 있다.
- [0242] 제거 공정은 또한 적절한 시간 기간 동안 반응하도록 허용될 수 있다. 예를 들어 반응의 진행은 (예컨대, 박층 크로마토그래피에 의해) 모니터링될 수 있고, 그 지속 기간은 약 1시간 내지 약 24시간의 기간일 수 있다. 일 실시형태에 있어서 약 2 당량의 DBU가 이용될 경우, 반응 시간은 약 4시간 내지 약 24시간(바람직하게는 약 4 내지 10시간, 예컨대, 6 내지 8시간, 예컨대, 약 7시간)일 수 있다.
- [0243] 제거 공정은, 일 실시형태에 있어서, 적절한 용매, 예컨대, 극성 비양자성 용매의 존재 하에 수행된다. 따라서 적절한 용매는 THF(테트라하이드로퓨란) 및 EtOAc(에틸 아세테이트)와 같은 용매를 포함한다. 반응 조건은 따라서 바람직하게는 예컨대 무수 용매를 이용해서 무수 또는 비활성 조건에서 행해지고, 비활성(예컨대,  $\text{N}_2$ ) 분위기 하에서 수행된다.
- [0244] 제거 공정의 반응 온도는 바람직하게는  $0^\circ\text{C}$  내지 약  $80^\circ\text{C}$ 이지만, 이용되도록 의도된 염기에 따라 좌우된다(예컨대, 리튬 아마이드 염기에 대해서, 약  $0^\circ\text{C}$ 와 같은 낮은 온도가 용매를 탈양자화시키는 염기를 피하기 위하여 요구된다). 리튬 아마이드(또는 유기리튬 염기) 이외의 염기의 유형이 이용될 경우, 바람직한 온도 범위는 약 실온(예컨대, 약  $20^\circ\text{C}$  내지 약  $25^\circ\text{C}$ ) 내지 약  $65^\circ\text{C}$ 이다. 에틸 아세테이트가 용매로서 이용될 경우, 바람직한 온도는 약 실온 내지 약  $65^\circ\text{C}$ 일 수 있다. THF가 이용될 경우, 반응 온도는 바람직하게는 약 실온(예컨대, 약  $20^\circ\text{C}$  내지  $25^\circ\text{C}$ )이다.
- [0245] 제거 공정은 또한 첨가제, 예를 들어, 공정 반응을 촉진시킬 수 있는 임의의 적절한 첨가제의 사용을 포함할 수 있다. 적절한 첨가제는 트라이플루오로아세트산 나트륨(즉,  $\text{CF}_3\text{COONa}$ ; 3개의 물분자에 결합될 수 있으므로, 예컨대,  $\text{CF}_3\text{COONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 를 형성함), 락트산 나트륨,  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{Na}$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Na}$  또는  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Li}$ (또는 등, 예컨대, Na/Li 대신에 다른 적절한 금속 이온이 이용되고 "산" 모이어티는 다른 적절한 산일 수 있음)를 포함할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 첨가제는 트라이플루오로아세트산 나트륨(즉,  $\text{CF}_3\text{COONa}$ )이다.
- [0246] 제거 공정의 일 실시형태에서 바람직한 첨가 수순은 (선택적 용매와 함께) 화학식 XVII의 화합물의 첨가이고, 이 화합물 및 용매는 (예컨대, 10 내지 15분의 과정에 걸쳐서) 함께 혼합하도록 허용될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 이어서 염기(예컨대, 약 2당량의 DBU)가 바람직하게는 일정 시간 기간(예컨대, 10분 내지 4시간, 예를 들어, 약 1 또는 2시간)에 걸쳐서 첨가되는 것이 바람직하다. 반응물은 이어서 본 명세서에 특정된 바와 같이 일정 기간 동안 교반하도록 허용된다.
- [0247] 일 실시형태에 있어서, 제거 공정의 결과로서 얻어진 혼합물은 정제된다. 이러한 정제는 후처리 단계에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제거 공정의 혼합물에, 적절한 염기(예를 들어 탄산나트륨, 예컨대,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  - 2당량의

5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)가 예를 들어, 반응 혼합물이 다른 용기로 옮겨진 후에 첨가될 수 있고, 일정 시간(예컨대, 약 5분 내지 4시간, 예컨대, 약 30분 내지 2시간)에 걸쳐서 교반되도록 허용될 수 있다. 이어서 반응 혼합물은 후처리될 수 있다. 예를 들어, 유기 상은 물 및/또는 시트르산으로 세척될 수 있다(특히 후자의 세척은 불순물을 제거하는데 유리할 수 있다). (합쳐진) 수성 상은 이어서 유기 용매(예컨대, 에틸 아세테이트)로 추출될 수 있고, 유기 상들은 합쳐진다. 합쳐진 유기 상은 이어서 필요에 따라서 예를 들어 적절한 염기(예컨대, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)를 첨가함으로써 pH-조정될 수 있고, 예를 들어 pH는 약 6 내지 7.5로 조정된다.

[0248] 아실화 공정에서, 3-클로로프로피오닐 클로라이드는 (예컨대, HPLC에 의해) 50% 초과 순도이다. 따라서 이것은 3-클로로프로피오닐 클로라이드가 부수적으로 불순물로서 존재할 수 있는 상황과는 구별된다. 3-클로로프로피오닐 클로라이드 시약은 따라서 (예컨대 시그마-알드리치사로부터) 상업적으로 구입될 수 있는 소정 형태/순도로 이용된다.

[0249] 아실화 공정의 일 실시형태에 있어서, 화합물 L<sup>1</sup>-C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L, 예컨대, 3-클로로프로피오닐 클로라이드는, 과다량으로 첨가된다. 예를 들어, 화학식 (XVII-A)의 화합물은 먼저 무수인 적절한 용매(예컨대, 극성 비양자성 용매, 예컨대, THF, 메틸-THF, 에틸 아세테이트 등)에 용해될 수 있다. 이러한 반응은 불활성 분위기 하에, 예컨대, N<sub>2</sub>(또는 다른 불활성 가스) 하에서 수행될 수 있다. 화학식 (XVII-A)의 화합물과 용매의 혼합물에, 적절한 염기가 이어서 먼저 첨가될 수 있다. L<sup>1</sup>-C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L, 예컨대, 3-클로로프로피오닐 클로라이드(예를 들어 화학식 I의 화합물에 비해서 1당량 이하, 예컨대, 0.5 내지 1당량)가 이어서 (예를 들어, 소정 반응 온도를 유지하기 위하여 적가 방식으로) 첨가될 수 있다. 나머지 L<sup>1</sup>-C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L, 예컨대, 3-클로로프로피오닐 클로라이드(일 실시형태에 있어서, 과잉으로 사용될 수 있다는 것을 고려하면)는, 또한 반응 온도의 유지에 따라서, 일정 시간(예컨대, 10분 내지 2시간)의 과정에 걸쳐서 서서히 첨가될 수 있고 이 방법의 이 단계에서 이용되는 적절한 용매(예를 들어 위에서 언급된 극성 비양자성 용매)로 희석될 수 있다. 바람직한 물질의 단리는 이하에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0250] 아실화 공정의 일 실시형태에 있어서, 첨가제가 요구되는 반응물, 예컨대, 부틸화 하이드록실 톨루엔(BHT) 이외에도 이용될 수 있다. 이러한 첨가제(예컨대, BHT)는 바람직하게는 처음에 반응 혼합물(예컨대, 화학식 (XVII-A)의 화합물 및 용매와 함께) 첨가된다.

[0251] 아실화 공정의 일 실시형태에 있어서, 반응은 실온 이하의 온도에서, 예를 들어, 약 20 내지 25°C에서 수행될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 실온 미만에서(예컨대, 약 10°C에서) 또는 빙욕에서 수행되는 것이 바람직하다. 일 실시형태에 있어서, 3-클로로프로피오닐 클로라이드의 첨가는, 예를 들어, (예컨대, 약 10°C에서 온도를 유지시키기 위하여) 본 명세서에 특정된 시간 기간 가능한 한 일정하게 반응 온도를 유지시키기 위하여 일정 속도에서 수행되는 것이 바람직하다.

[0252] 아실화 공정에서 이용될 수 있는 적절한 염기는 무기 염기 및 유기 염기를 포함한다. 무기 염기가 이용될 경우, 쇼텐-바우만 조건(Schotten-Baumann condition)(예컨대, 유기 상과 수성 상의 혼합물)이 이용될 수 있다. 적절한 무기 염기는 탄산염 및 중탄산염/탄산수소염 염기(예컨대, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 또는 NaHCO<sub>3</sub>)를 포함한다.

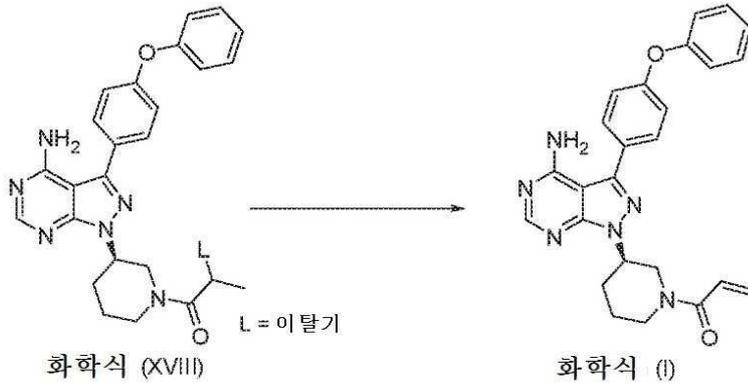
[0253] 아실화 공정에 의해 제조된 화학식 XVII의 화합물은 단리 및/또는 정제될 수 있다. 아실화 공정의 혼합물은 후처리될 수 있으며, 예를 들어, 수성 상은 분리될 수 있고 유기 상은 (예컨대, 탄산수소나트륨 세척액으로) 세척될 수 있다. 그 후, 두 방법은, 화학식 XVII의 화합물을 고체 형태로 제공하기 위하여 (즉, 화학식 XVII의 화합물이 단리/분리될 필요가 없는 실시형태에 있어서 의도적으로 필요로 되는 경우) 단리 및/또는 정제하는데 이용될 수 있다. 결정화는, 예를 들어 이하에(예컨대, 실시예에서) 기재될 수 있는 바와 같이 용매의 혼합물을 이용해서, 예를 들어 극성 비양자성 용매(예컨대, 본 발명의 제2 공정에서 이용될 수 있는 용매)와 알칸 용매의 혼합물을 이용해서 수행될 수 있다. 언급될 수 있는 극성 비양자성 용매는 Me-THF 및 EtOAc(메틸-테트라하이드로퓨란 및 에틸 아세테이트)를 포함한다. 언급될 수 있는 알칸 용매는 헵탄(예컨대, *n*-헵탄)을 포함한다.

[0254] 일 실시형태에 있어서, 화학식 XVII의 화합물은 (예컨대 바람직한 실시형태에 있어서) 제거 공정에서 직접 이용될 수 있지만, 아실화 공정으로부터 분리 또는 단리될 필요는 없다. 이것은 전체적으로 더욱 효율적인 또는 더욱 편리한 공정이 되는 이점을 가질 수 있다. 이러한 실시형태에 있어서, 아실화 공정에서 이용될 수 있는 용매는 제거 공정에서 직접 이용되는 용매와 동일한 채로 있을 수 있다. 대안적으로, 아실화 공정에서 이용되는 용매는 제거 공정에서 직접 사용되기 전에 상이한 용매로 전환될 수 있다. 이 맥락에서, "직접"은 후속의 공정,

즉, 제거 공정에서 사용되기 전에 분리, 단리 및/또는 정제되는 일 없이 아실화 공정에서 사용되고 있는 화학식 XVII의 화합물을 지칭한다.

[0255] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 14에 약술되어 있다:

[0256] 반응식 14

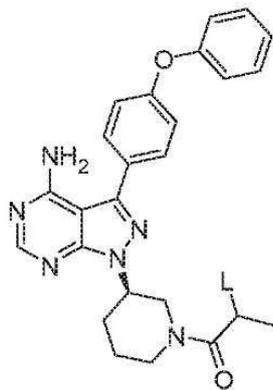


[0257]

[0258] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

[0259] 하기 화학식 (XVIII)의 구조를 가진 화합물의 β-제거에 의해 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:

[0260] 화학식 (XVIII) (식 중, L은 이탈기임)

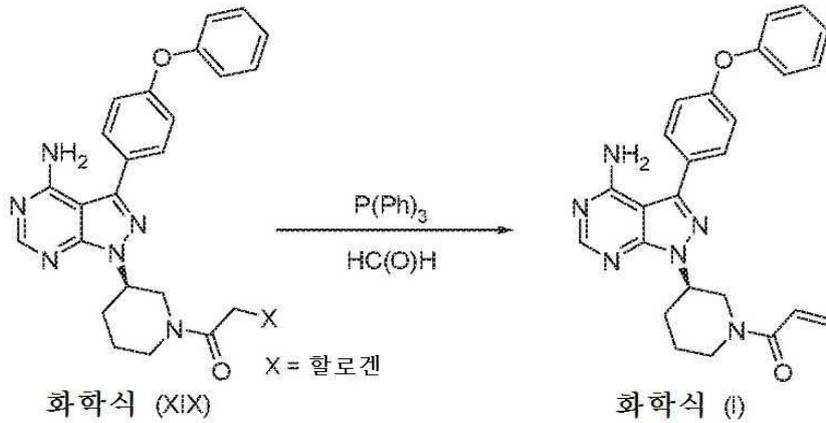


[0261]

[0262] 반응식 14의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 이탈기는 할로젠, 하이드록시, 알콕시, 메탄설포네이트 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이다. 반응식 14의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 이탈기는 할로젠이다. 반응식 14의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 이탈기는 하이드록시이다. 반응식 14의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 이탈기는 알콕시이다. 반응식 14의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 이탈기는 트라이플루오로메탄설포네이트이다.

[0263] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 15에 약술되어 있다:

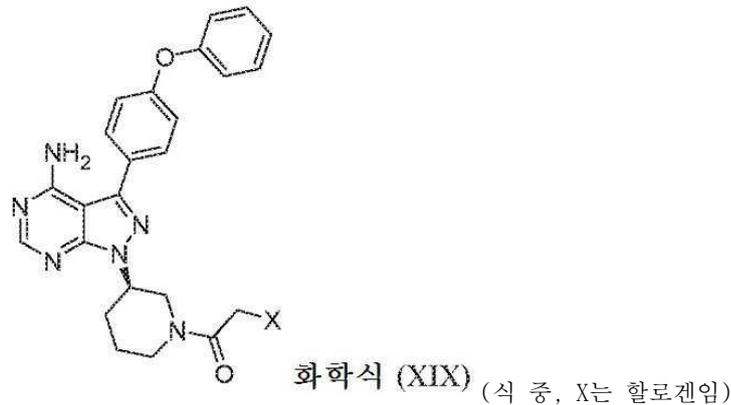
[0264] 반응식 15



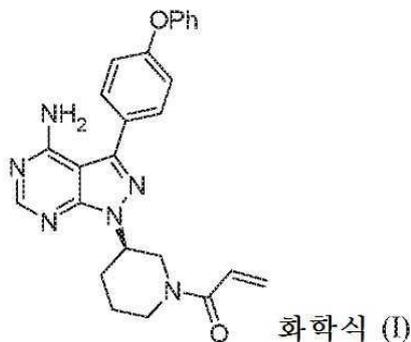
[0265]

[0266] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

[0267] 하기 화학식 (XIX)의 구조를 가진 화합물을 트리페닐포스핀 및 폼알데하이드의 존재 하에 커플링시켜 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:



[0268]

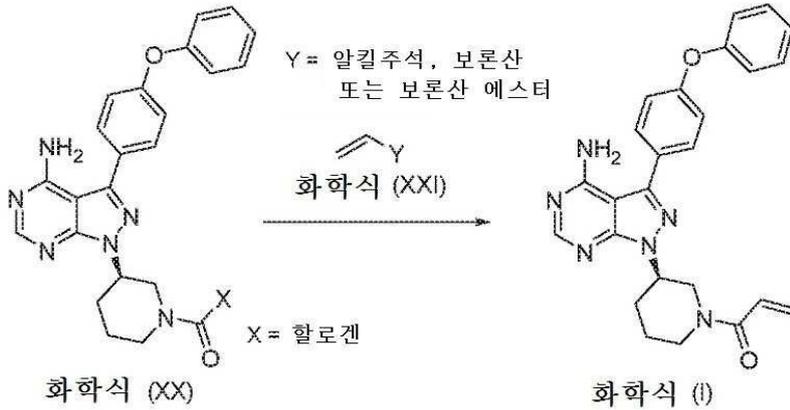


[0269]

[0270] 반응식 15의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 Cl이다. 반응식 15의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 Br이다.

[0271] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 16에 약술되어 있다:

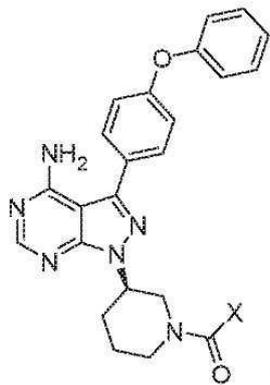
[0272] 반응식 16



[0273]

[0274] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

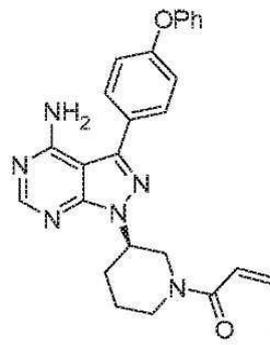
[0275] 하기 화학식 (XX)의 구조를 가진 화합물을 하기 화학식 (XXI)의 구조를 가진 화합물과 커플링시켜, 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:



[0276]



[0277]

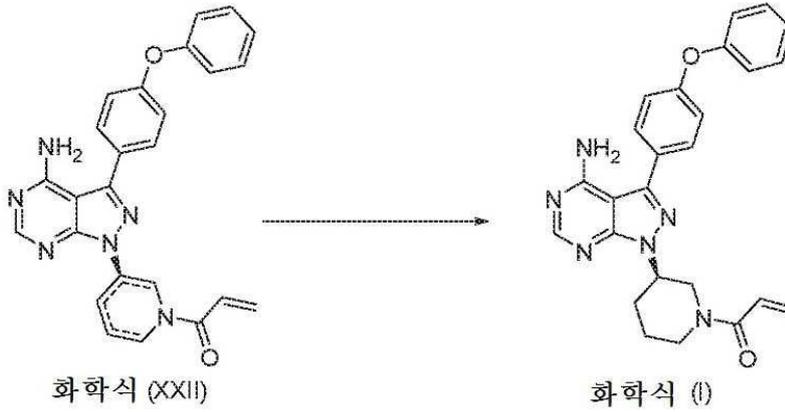


[0278]

[0279] 반응식 16의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 Cl이다. 반응식 16의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 알킬주석이다. 반응식 16의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 보론산이다. 반응식 16의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 보론산 에스터, 예컨대, -B(OR'R'')이되, 여기서 R' 및 R''는 각각 독립적으로 알킬이거나 또는 R'와 R''는 함께 알킬렌 또는 치환된 알킬렌을 형성한다.

[0280] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 17에 약술되어 있다:

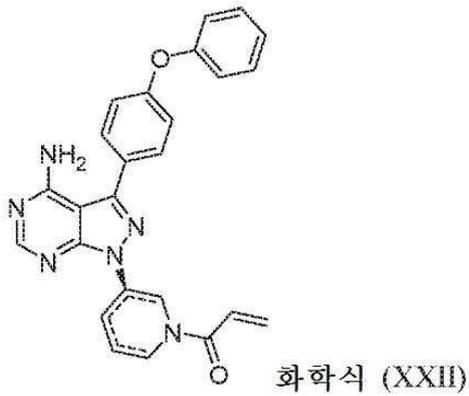
[0281] 반응식 17



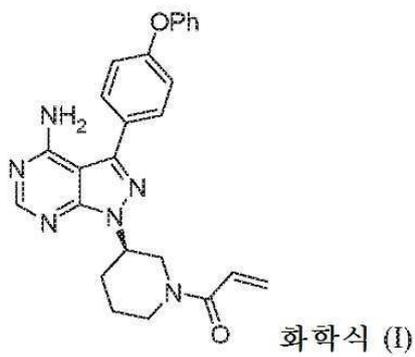
[0282]

[0283] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

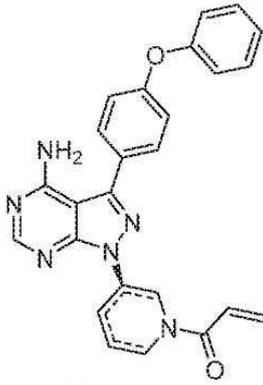
[0284] 하기 화학식 (XXII)의 구조를 가진 화합물을 환원시켜, 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:



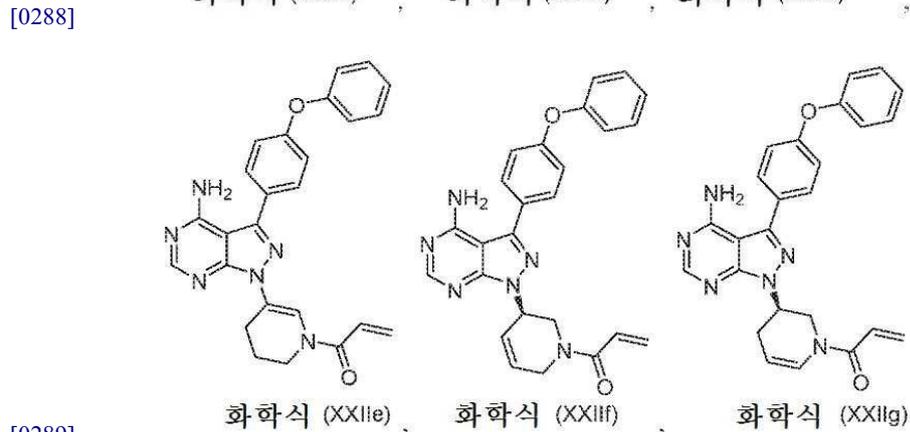
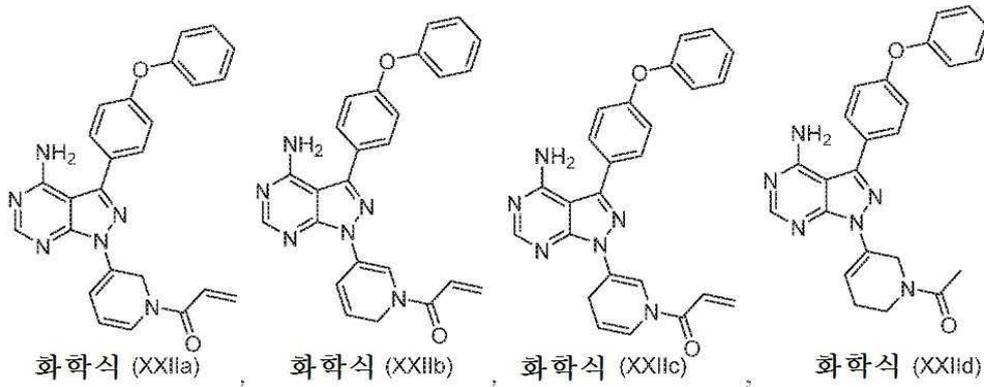
[0285]



[0286]



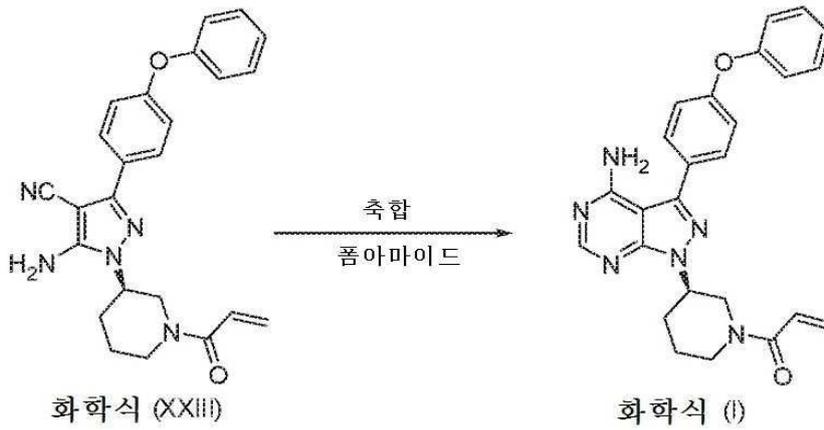
[0287] 식 중, **화학식 (XXII)** 는 화학식 (XXIIa) 내지 (XXIIg)의 화합물:



[0289] 또는 이들의 조합물을 나타낸다.

[0290] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 18에 약술되어 있다:

[0291] 반응식 18



[0292]

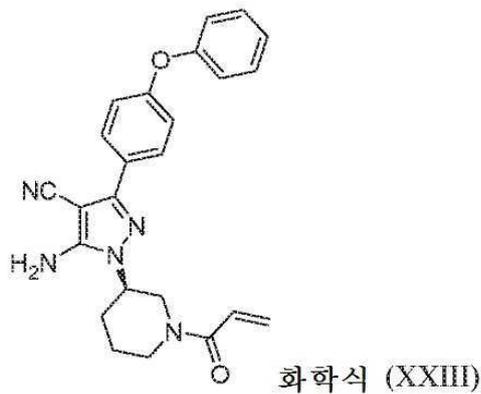
[0293]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

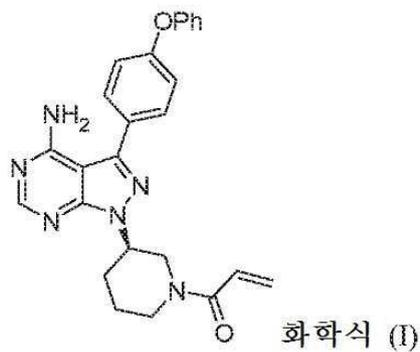
[0294]

하기 화학식 (XXIII)의 구조를 가진 화합물을 폼아마이드, 폼산 암모늄, 암모니아와 함께 트라이메틸 오쏘폼에이트, 또는 폼아미딘 또는 이의 염, 예컨대, 염산염 또는 아세트산염과 축합시켜, 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:

[0295]



[0296]

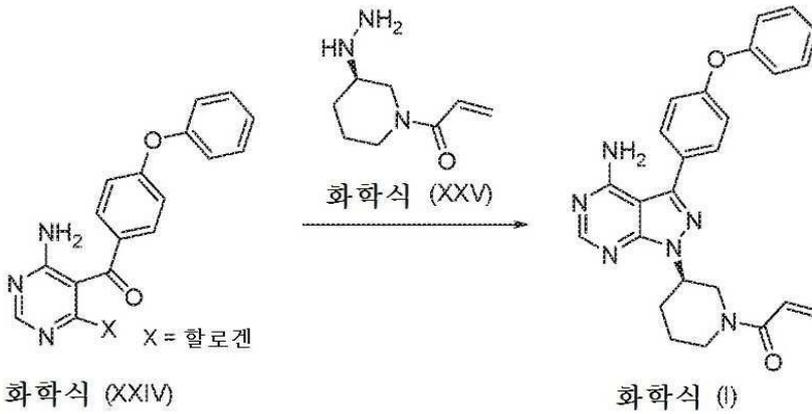


[0297]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 19에 약술되어 있다:

[0298]

반응식 19



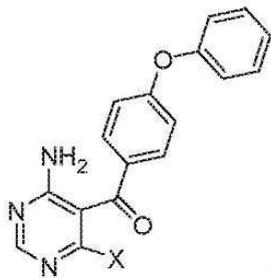
[0299]

[0300]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

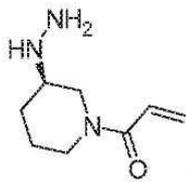
[0301]

하기 화학식 (XXIV)의 구조를 가진 화합물을 하기 화학식 (XXV)의 구조를 가진 화합물과 커플링시켜 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:



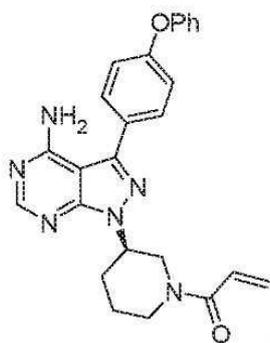
[0302]

화학식 (XXIV) (식 중, X는 이탈기, 예컨대, 할로젠임)



[0303]

화학식 (XXV)



[0304]

화학식 (I)

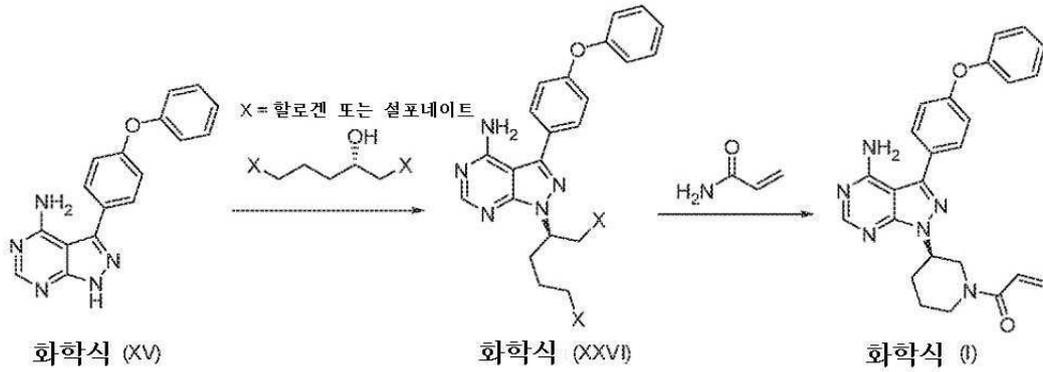
[0305]

화학식 (XXIV)의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 할로젠, 설포네이트, 포스페이트, 하이드록시 또는 알콕시이다. 몇몇 실시형태에 있어서, X는 할로젠이다. 몇몇 실시형태에 있어서, X는  $-P(=O)R^6$ (여기서  $R^6$ 은 독립적으로 OH,  $OR^7$ ( $R^7$ 은 알킬임) 또는 할로(예컨대, Cl)임)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, X는 다이클로로포스페이트이다.

[0306]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 20에 약술되어 있다:

[0307] 반응식 20



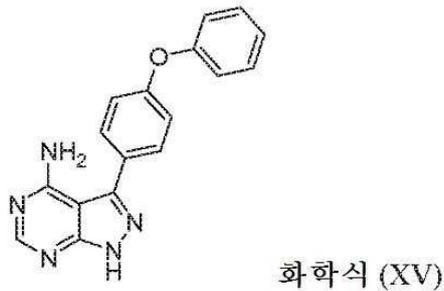
[0308]

[0309] 본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

[0310]

A) 하기 화학식 (XV)의 구조를 가진 화합물을 구조 를 가진 화합물(여기서 X는 할로젠 또는 설포네이트임)과 커플링시켜, 하기 화학식 (XXVI)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계:

[0311]

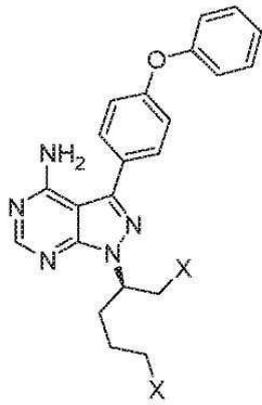


[0312]



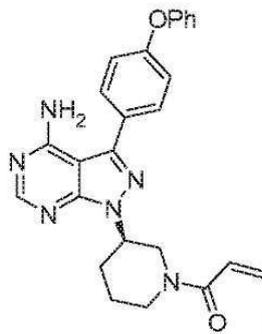
[0313]

B) 이어서 하기 화학식 (XXVI)의 구조를 가진 화합물을 아크릴아마이드와 반응시켜 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:



화학식 (XXVI);

[0314]



화학식 (I)

[0315]

[0316]

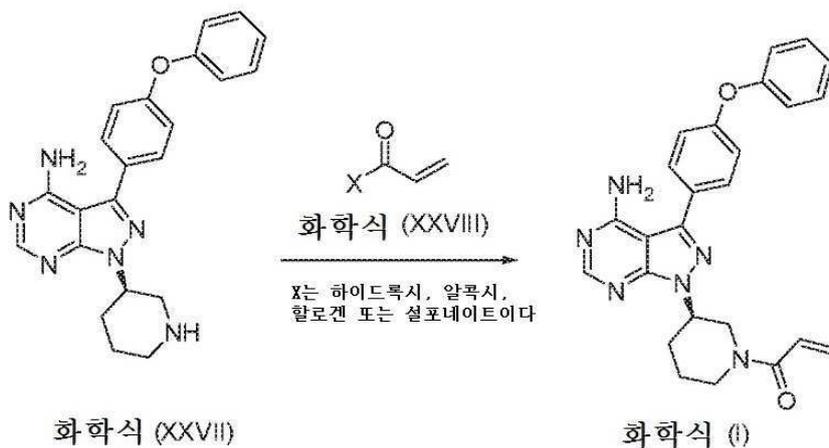
반응식 20의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 Cl이다. 반응식 20의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 Br이다. 반응식 20의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 트라이플루오로메탄설포네이트이다. 반응식 20의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 메탄설포네이트이다.

[0317]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은, 반응식 21에 약술되어 있다:

[0318]

반응식 21



화학식 (XXVII)

화학식 (I)

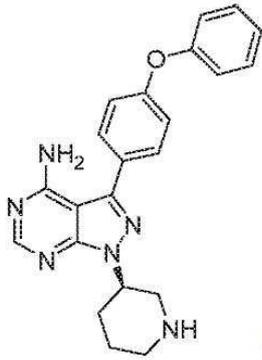
[0319]

[0320]

본 명세서에 기재된 몇몇 실시형태에 있어서, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)(여기서 이브루티닙은 화학식 (I)의 화합물임)의 제조 방법은,

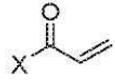
[0321]

하기 화학식 (XXVII)의 구조를 가진 화합물을 하기 화학식 (XXVIII)의 구조를 가진 화합물과 커플링시켜 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물을 생성시키는 단계를 포함한다:



화학식 (XXVII)

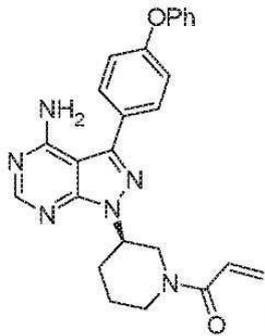
[0322]



화학식 (XXVIII)

(식 중, X는 이탈기, 예컨대, 하이드록시, 알콕시, Br, 설포네이트 또는 다이알콕시-포스포릴 (P(=O)(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>(각각의 R<sup>4</sup>는 독립적으로 알킬, 예컨대, Me 또는 Et임)임)

[0323]



화학식 (I)

[0324]

반응식 21의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 하이드록시이다. 반응식 21의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 알콕시이다. 반응식 21의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 Br이다. 반응식 21의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 트라이플루오로메탄설포네이트이다. 반응식 21의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 메탄설포네이트이다. 반응식 21의 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 P(=O)(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 예컨대, P(=O)(OMe)<sub>2</sub> 또는 P(=O)(OEt)<sub>2</sub>이다.

[0325]

일반적으로, 본 명세서에 기재된 방법은, 제조된 화합물이 종래 기술에 개시된 방법에 비해서 더 적은 시약 및/또는 용매를 이용하고/하거나 더 적은 반응 단계(예컨대, 별개의/별도의 반응 단계)를 필요로 하는 방식으로 제조될 수 있다는 이점을 지닐 수 있다.

[0326]

본 발명의 방법은 또한 제조된 화합물이 종래 기술에 개시된 절차에 비해서 보다 고수율로, 보다 고순도로, 보다 높은 선택성(예를 들어, 보다 높은 위치선택성)으로, 보다 적은 시간에, 보다 편리한(즉, 취급하기 쉬운) 형태로, 더욱 편리한(즉, 취급하기 쉬운) 전구체로부터, 보다 낮은 비용으로 및/또는 더 적은 사용량 및/또는 물질(시약 및 용매를 포함)의 낭비로 제조된다는 이점을 지닐 수 있다. 또한, 본 발명의 방법의 몇 가지 환경적 유익이 있을 수 있다.

[0327]

#### 보호기의 사용

[0328]

기재된 반응에서, 반응에서의 원치 않는 관여를 피하기 위하여, 반응성 작용기, 예를 들어, 하이드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카복시기를 (이들이 최종 생성물에서 바람직할 경우) 보호할 필요가 있을 수 있다. 보호기는 일부 또는 모든 반응성 모이어티를 차단하고 보호기가 제거될 때까지 이러한 기들이 화학 반응에 관여하는 것을 방지하는 데 사용된다. 일 실시형태에 있어서, 각각의 보호기는 상이한 수단에 의해 제거 가능할 수 있다. 완전히 별개의 반응 조건 하에서 절단되는 보호기는 차별적 제거 요건을 충족시킨다. 보호기는 산, 염기 및 수소화 분해에 의해 제거될 수 있다. 트라이틸, 다이메톡시 트라이틸, 아세탈 및 t-부틸다이메틸실릴과 같은 기는 산 불안정성이며, 수소화 분해에 의해 제거 가능한 Cbz기로 보호된 아미노기 및 염기 불안정성인 Fmoc 기의 존재 하에 카복시 및 하이드록시 반응성 모이어티를 보호하는데 사용될 수 있다. 카복실산 및 하이드록시 반응성 모이어티는 t-부틸 카바메이트와 같은 산 불안정성 기로 또는 산과 염기 둘 다에 안정적이지만 가수분해

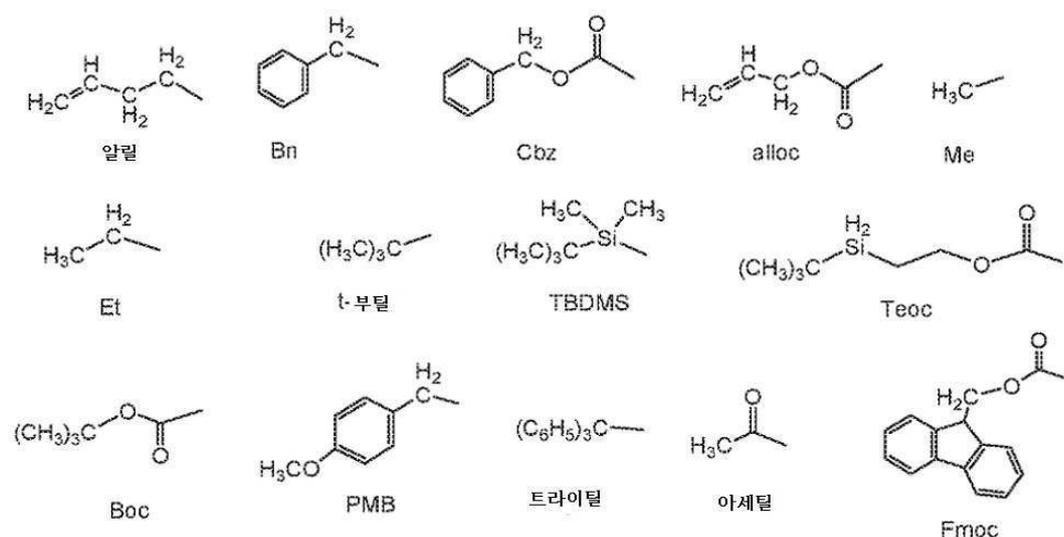
[0329]

로 제거 가능한 카바메이트로 차단된 아민의 존재 하에 메틸, 에틸 및 아세틸과 같은 염기 불안정성 기로 차단될 수 있다.

[0330] 카복실산 반응성 모이어티 및 하이드록시 반응성 모이어티는 또한 가수분해로 제거 가능한 보호기, 예컨대, 벤질기로 차단될 수 있는 반면, 산과 수소 결합할 수 있는 아민기는 Fmoc와 같은 염기 불안정 기로 차단될 수 있다. 카복실산 반응성 모이어티는 본 명세서에서 예시된 바와 같은 단순한 에스터 화합물로의 전환에 의해 보호될 수 있거나, 또는 이것은 2,4-다이메톡시 벤질과 같은 산화-제거 가능한 보호기로 차단될 수 있는 한편, 공존하는 아미노기는 플루오로라이드 불안정성 실릴 카바메이트로 차단될 수 있다.

[0331] 알릴 차단기는 안정한 산- 및 염기-보호기의 존재하에 유용한데, 그 이유는 전자는 안정하고 그리고 금속 또는 파이-산 촉매에 의해 제거될 수 있기 때문이다. 예를 들어, 알릴-차단된 카복실산은 산 불안정한 t-부틸 카바메이트 또는 염기-불안정한 아세테이트 아민 보호기의 존재 하에 Pd<sup>0</sup>-촉매 반응으로 탈보호될 수 있다. 보호기의 또 다른 형태는 화합물 또는 중간체가 부착될 수 있는 수지이다. 잔류물이 수지에 부착되는 한, 그 작용기는 차단되어 반응할 수 없다. 일단 수지로부터 방출되면, 작용기는 반응하는데 이용 가능하다.

[0332] 전형적으로 차단/보호기는 하기로부터 선택될 수 있다:



[0333]

[0334] 아미노 보호기는, 메실렌설포닐(Mts), 벤질옥시카보닐(Cbz 또는 Z), 2-클로로벤질옥시카보닐, t-부틸옥시카보닐(Boc), t-부틸다이메틸실릴(TBS 또는 TBDMS), 9-플루오렌일메틸옥시카보닐(Fmoc), 토실, 벤질설포닐, 2-피리딜 설포닐, 숙신이미드, 프탈이미드, p-메톡시벤질(PMB), 또는 적절한 광불안정성 보호기, 예컨대, 6-나이트로베라트릴옥시카보닐(Nvoc), 5-브로모-7-나이트로인돌린일, 나이트로벤질, α, α-다이메틸다이메톡시벤질옥시카보닐(DDZ), 나이트로피페론일, 피렌일메톡시카보닐 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 산-매개 제거에 민감한 아미노 보호기는 Boc 및 TBDMS를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 산-매개 제거에 저항성이고 수소-매개 제거에 민감한 아미노 보호기는 알릴옥시카보닐, Cbz, 나이트로, 및 2-클로로벤질옥시카보닐을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 산-매개 제거에 저항성이고 염기-매개 제거에 민감한 아미노 보호기는 Fmoc, (1,1-다이옥소벤조[b]티오펜-2-일)메틸옥시카보닐(Bsmoc), 2,7-다이-tert-부틸-Fmoc, 2-플루오로-Fmoc(Fmoc(2F)), 2-(4-나이트로페닐설포닐)에톡시카보닐(Nsc), (1,1-다이옥소나프토[1,2-b]티오펜-2-일)메틸옥시카보닐(a-Nsmoc), 1-(4,4-다이메틸-2,6-다이옥소사이클로헥스-1-일리덴)-3-메틸부틸(ivDde), 에탄설포닐에톡시카보닐(Esc), 및 2-[페닐(메틸)설포니오]에틸옥시카보닐 테트라플루오로보레이트(Pms), 테트라클로로프탈로일(TCP) 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 하이드록실 보호기는 Fmoc, TBS, 광불안정성 보호기(예컨대, 나이트로베라트릴 옥시메틸 에터(Nvom)), Mem(메톡시에톡시 메틸 에터), Mom(메톡시 메틸 에터), NPEOC(4-나이트로페네틸옥시카보닐) 및 NPEOM(4-나이트로페네틸옥시메틸옥시카보닐)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0335] 기타 보호기, 그리고 보호기의 생성 및 이의 제거에 적용 가능한 수법의 상세한 설명은 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 및 Kocienski, Protecting Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994]에 기재되어 있으며, 이 문헌은 그의 전문이 참고로 본 명세서에 편입된다.

- [0336] **화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물**
- [0337] 본 명세서에 기재된 Btk 저해제 화합물(즉, 화학식 (I)의 화합물)은 Btk 내 시스테인 481의 아미노산 서열 위치와 상동성인 티로신 키나제의 아미노산 서열 위치 내에 시스테인 잔기를 가진 키나제 및 Btk에 대해서 선택적이다. Btk 저해제 화합물은 Btk의 Cys 481과 (예컨대, 마이클 반응(Michael reaction)을 통해서) 공유결합을 형성할 수 있다.
- [0338] 광범위한 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (I)의 화합물로부터 형성되고, 하기를 포함한다:
- [0339] - 화학식 (I)의 화합물을 유기산과 반응시킴으로써 형성된 산 부가염(여기서 유기산은 지방족 모노- 및 다이-카복실산, 페닐-치환된 알칸산, 하이드록실 알칸산, 알칸이산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산, 아미노산 등을 포함하고, 그리고 예를 들어, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 주석산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함함);
- [0340] - 화학식 (I)의 화합물을 무기산과 반응시킴으로써 형성된 산 부가염(여기서 무기산은 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산, 요오드화수소산, 플루오르화수소산, 인산 등을 포함함).
- [0341] 화학식 (I)의 화합물과 관련하여 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 화학식 I의 화합물의 염을 지칭하며, 이는 이러한 염이 투여되는 포유 동물에게 현저한 자극을 유발하지 않으며, 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 실질적으로 없애지 않는다.
- [0342] 약제학적으로 허용 가능한 염이란 언급은 용매 부가 형태(용매화물)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 용매 화물은 용매의 화학량론적 또는 비-화학량론적 양을 함유하고, 생성물의 형성 또는 약제학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대, 물, 에탄올, 메탄올, 메틸 tert-부틸 에터(MTBE), 다이아이소프로필 에터(DIPE), 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 아이소프로필 알코올, 메틸 아이소부틸 케톤(MIBK), 메틸 에틸 케톤(MEK), 아세톤, 나이트로메탄, 테트라하이드로퓨란(THF), 다이클로로메탄(DCM), 다이옥산, 헵탄, 톨루엔, 아니솔, 아세토나이트릴 등을 이용한 단리 과정 동안 형성된다. 일 양상에 있어서, 용매화물은, 제한 없이, 제3류 용매(들)를 이용하여 형성된다. 용매의 범주는, 예를 들어, 문헌[International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005)]에 정의되어 있다. 수화물은 용매가 물인 경우 형성되거나, 또는 알코올레이트는 용매가 알코올인 경우에 형성된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 용매화물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 본 명세서에 기재된 방법 동안 편리하게 제조 또는 형성된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 용매화물은 무수이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 미용매화된 형태로 존재한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 미용매화된 형태로 존재하고 무수이다.
- [0343] 또 다른 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 비정질 상, 결정질 형태, 분쇄된 형태 및 나노-입상체 형태를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 각종 형태로 제조된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 비정질이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 비정질이고 무수이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 비정질이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 비정질이고 무수이다.
- [0344] 이어서 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법이 추가로 제공되되, 이 방법은 본 명세서에 기재된 방법에 따라서 제조된 이브루티닙(또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)을 (a) 약제학적으로 허용 가능한 부형제(들), 애주번트(들), 희석제(들) 및/또는 담체(들)와 혼합하는 단계를 포함한다.
- [0345] **적절한 용매**
- [0346] 인간과 같은 포유류에 투여 가능한 치료제는 규제 지침에 따라서 제조되어야 한다. 이러한 정부 규제 지침은 GMP(Good Manufacturing Practice)라고 지칭된다. GMP 지침은 활성 치료제의 허용 가능한 오염 수준, 예를 들어, 최종 제품의 잔류 용매량을 약술한다. 바람직한 용매는 GMP 설비에서의 사용에 적합하고 산업 안전 문제와 일치한다. 용매의 범주는 예를 들어 문헌[International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005)]에 정의되어 있다.

[0347] 용매는 세 부류로 분류된다. 제1급류 용매는 유독하며 피해야 한다. 제2류 용매는 치료제의 제조 동안 사용이 제한되는 용매이다. 제3류 용매는 잠재적으로 독성이 낮고 인체 건강에 위험이 적은 용매이다. 제3류 용매에 대한 데이터는 급성 또는 단기간 연구에서 독성이 적고 유전 독성 연구에서 음성임을 나타낸다.

[0348] 피해야만 하는 제1류 용매는, 벤젠; 사염화탄소; 1,2-다이클로로에탄; 1,1-다이클로로에탄; 및 1,1,1-트라이클로로에탄을 포함한다.

[0349] 제2류 용매의 예는 아세토나이트릴, 클로로벤젠, 클로로폼, 사이클로헥산, 1,2-다이클로로에탄, 다이클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄, N,N-다이메틸아세트아마이드, N,N-다이메틸폼아마이드, 1,4-다이옥산, 2-에톡시에탄올, 에틸렌 글리콜, 폼아마이드, 헥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸 부틸 케톤, 메틸사이클로헥산, N-메틸피롤리딘, 나이트로메탄, 피리미딘, 설펀란, 테트라린, 톨루엔, 1,1,2-트라이클로로에탄, 테트라하이드로퓨란 및 자일렌을 포함한다.

[0350] 저독성을 지니는 제3류 용매는 아세트산, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, tert-부틸 메틸 에터(MTBE), 큐멘, 다이메틸 설펀사이드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 에터, 에틸 폼에이트, 폼산, 헵탄, 아이소부틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸 에틸 케톤, 메틸 아이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 및 프로필 아세테이트를 포함한다.

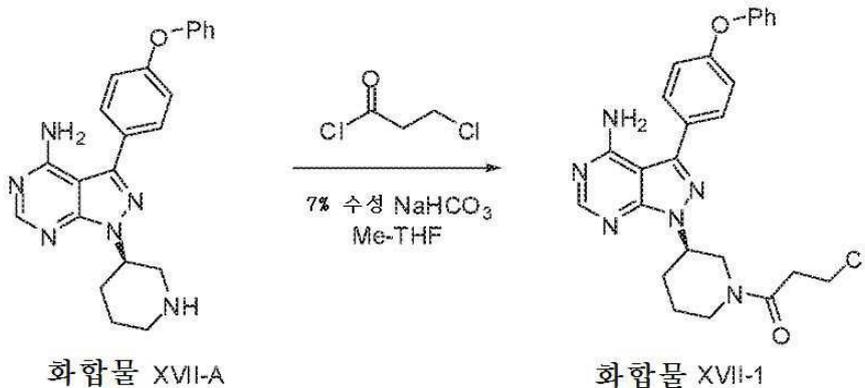
[0351] 활성 약제학적 성분(API)의 잔류 용매는 API의 제조로부터 유래된다. 몇몇 경우에, 용매는 실제 제조 수법에 의해 완전히 제거되지 않는다. API의 합성을 위한 용매의 적절한 선택은 수율을 향상시키거나 또는 결정 형태, 순도 및 용해도와 같은 특성을 결정할 수 있다. 따라서 용매는 합성 공정에서 중요한 파라미터이다.

[0352] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물은 유기 용매(들)를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물은 잔류량의 유기 용매(들)를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물은 잔류량의 제3류 용매를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 유기 용매는 제3류 용매이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 제3류 용매는 아세트산, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, tert-부틸 메틸 에터, 큐멘, 다이메틸 설펀사이드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 에터, 에틸 폼에이트, 폼산, 헵탄, 아이소부틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸 에틸 케톤, 메틸 아이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 및 프로필 아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 제3류 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, tert-부틸 메틸 에터, 헵탄, 아이소프로판올 및 에탄올로부터 선택된다.

[0353] 실시예

[0354] 이하의 실시예들은 본 발명을 예시하기 위하여 의도되고, 본 발명의 범위의 제한으로서 해석되어서는 안 된다.

[0355] 실시예 1. 화합물 XVII-A에서 화합물 XVII-1로, 그리고 화합물 XVII-1의 단리



[0356]

[0357] 화합물 XVII-A(80g, 0.207mol), 0.16g의 BHT(=부틸화 하이드록시 톨루엔) 및 Me-THF(656.0g)를 오버-헤드 교반기가 장착된 2ℓ 재킷 반응기 내로 첨가하였다. 10℃에서 20분 동안 교반 후, 7% 수성 NaHCO<sub>3</sub>(752g, 0.627mol)를 첨가하고, 이어서 3-클로로프로피오닐 클로라이드(25.2g, 0.198mol)를 질소 분위기/보호 하에서 10℃에서 1시간에 걸쳐서 적하 깔때기를 통해서 서서히 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 10℃에서 1시간 동안 교반 후, 3-클로로프로피오닐 클로라이드(2.61g, 20.5mmol)의 다른 부분을 Me-THF(32g, 0.4X)로 희석시키고, 이어서 10℃에서 30분

에 걸쳐서 반응기에 서서히 첨가하였다. 10℃에서 30분 동안 교반 후, 수성 상을 분리시키고, 화합물 XVII-1을 함유하는 Me-THF 용액을 7% NaHCO<sub>3</sub>(200g, 0.167mol)로 세척하였다. 마지막으로, 676.7g의 화합물 XVII-1의 2-Me-THF 용액(이것은 이하에서 **용액 A**로 지칭됨)을 97.68%의 순도로 얻었다.

[0358] 화합물 XVII-1을 고체로서 단리시키는 방법은 2가지가 있다: Me-THF/n-헵탄으로부터의 결정화와 EtOAc/n-헵탄으로부터의 결정화. Me-THF/n-헵탄 및 EtOAc/n-헵탄으로부터 화합물 XVII-1의 결정화의 상세한 설명은 이하에 요약되어 있다.

[0359] **Me-THF/n-헵탄으로부터의 결정화:** 화합물 XVII-1의 Me-THF 용액(20g의 화합물 XVII-A로부터 얻어짐, HPLC 순도: 97.68%; 즉, 위에서 언급된 **용액 A**의 1/4)을 공비 증발을 위하여 기계식 교반을 구비한 500ml 재킷 플라스크에 첨가하였다. 먼저, Me-THF 용액을 진공(재킷 온도: 28℃) 하에 4 내지 5V로 농축시키고, 이어서 새롭게 건조된 Me-THF(200ml)를 첨가하였다. 이 증류 사이클은 2회 반복하고, 이어서 증류 중점은 4 내지 5V였다. 항-용매인 n-헵탄(80ml)을 이어서 반응기에 15℃에서 2시간에 걸쳐서 서서히 첨가하였다. 15℃에서 더욱 1 내지 2 시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 여과하고, 케이크를 1V Me-THF/n-헵탄(20ml, v/v=1/1)으로 세척하였다. 젖은 케이크를 진공 하에 35℃에서 16시간 동안 건조 후, 23.25g의 화합물 XVII-1을 백색 고체로서 HPLC 순도 98.36%, 단리 수율 88.7%로 단리시켰다.

[0360] **EtOAc/n-헵탄으로부터의 결정화:** 화합물 XVII-1의 Me-THF 용액(20g의 화합물 XVII-A로부터 얻어짐, HPLC 순도: 97.68%; 즉, 위에서 언급된 **용액 A**의 1/4)을 기계식 교반을 구비한 500ml 재킷 플라스크에 첨가하고, 이어서 진공(재킷 온도: 28℃) 하에 4 내지 5V로 농축시켰다. EtOAc(200ml)를 잔류물에 첨가하고, 이어서 이 혼합물을 재차 4 내지 5V로 농축시켰다. 이 증류 사이클은 3회 반복하였으며, 이어서 많은 백색 고체가 석출되었다. 항-용매인 n-헵탄(80ml)을 이어서 반응기에 15℃에서 2시간에 걸쳐서 서서히 첨가하였다. 15℃에서 더욱 1 내지 2 시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 여과하고, 케이크를 EA/n-헵탄(20ml, v/v=4/4)으로 세척하였다. 젖은 케이크를 진공 하에 35℃에서 16시간 동안 건조 후, 21.7g의 화합물 XVII-1을 백색 고체로서 HPLC 순도 98.57%, 단리 수율 87.9%로 단리시켰다.

[0361] **화합물 XVII-1에 대한 데이터의 특성 규명**

[0362] 데이터, 예를 들어, 질량 분광측정 데이터, 융점 및/또는 NMR(핵자기 공명) 데이터(예컨대, 양성자)가 화합물 XVII-1을 특성 규명하기 위하여 얻어질 수 있다. 이 경우에, 사례는 특히 특성 규명 데이터가 다음과 같이 도면을 참조하는 NMR에 의해 화합물 XVII-1을 특성 규명하도록 얻어졌다:

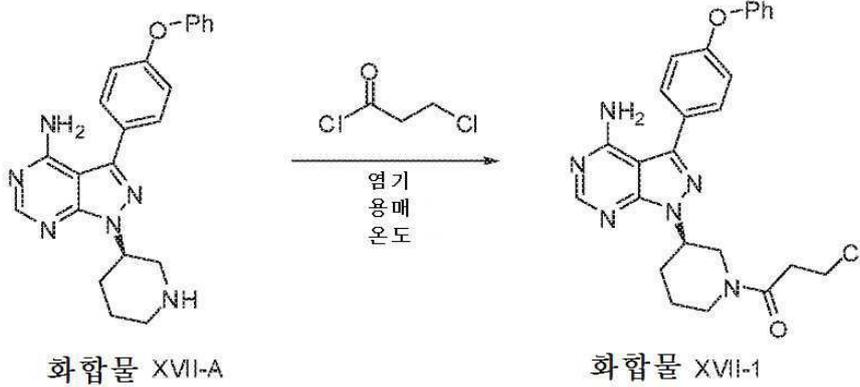
[0363] **도 1** - 화합물 XVII-1의 <sup>1</sup>H NMR

[0364] **도 2** - 화합물 XVII-1의 <sup>13</sup>C NMR

[0365] **도 3, 도 4 및 도 5** - 화합물 XVII-1의 NMR NOE(Nuclear Overhauser Effect)

[0366] **도 6, 도 7, 도 8 및 도 9** - 화합물 XVII-1의 NMR HMBC(Heteronuclear Multiple-bond Correlation Spectroscopy)

[0367] NOE NMR이 지칭되는 경우, 이것은 당업자에게 공지된 분광법이다. 이것은 2차원 NMR 분광법이다. NOE는 양성자 및 탄소 NMR에 의해 나타나는 통상의 스핀-스핀 결합 효과라기보다 오히려 공간을 통해 일어난다(따라서 근접한 이들 원자는 NOE를 표시할 것이다). HMBC NMR이 지칭될 경우, 이것은 당업자에 의해 또한 공지된 특정 분광법이다. 이것은 또한 2차원 NMR 분광법이다. 이것은 약 2 내지 4개의 결합의 보다 긴 영역에 걸쳐서 이중핵 상관을 검출하기 위하여 이용된다.



[0368]

[0369]

스크리닝 작업은 이 공정 반응에서 다양한 염기의 시험을 행하였으며, 여기서 반응의 결과로서의 최종-생성물이 측정되었고, 즉, 나머지 출발 물질(화합물 XVII-A), 목적으로 하는 생성물(화합물 XVII-1) 및 부산물로서의 화합물 I(즉, 이브루티닙)의 퍼센트가 측정되었다.

[0370]

유기 염기의 사용(3-CPC는 3-클로로프로피오닐 클로라이드를 지칭한다):

용매 (V)	염기 5 당량	3-CPC	온도	시간	Cpd XVII-A (%)	Cpd XVII-1 (%)	Cpd I (%)
MeTHF 10V	NMM	1.06 당량			1.42	85.35	11.53
	루티딘	1.12 당량	10°C	1h	0.78	92.01	5.75
	피리딘	1.09 당량			27.47	68.02	0.85
	NMM	1.05 당량			11.59	76.43	10.32
	루티딘	1.05 당량	40 °C	1h	7.58	80.96	9.25
	피리딘	1.05 당량			3.28	93.31	1.58

[0371]

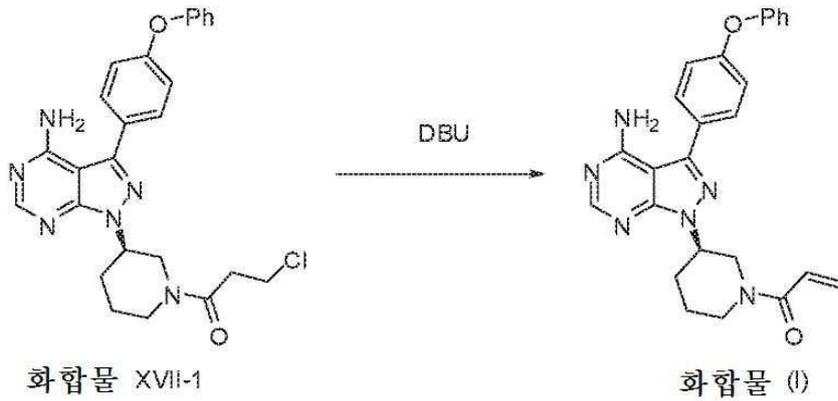
[0372]

무기 염기의 사용: 쇼텐-바우만 조건

용매 (V)	염기 5 당량	3-CPC	온도	시간	Cpd XVII-A (%)	Cpd XVII-1 (%)	Cpd I (%)
MeTHF	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 수성	1.05 당량	10°C	30 분	<0.05	94.0	4.7
	NaHCO <sub>3</sub> 수성	1.05 당량	10°C	30 분	1.9	96.8	1.2
EtOAc	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 수성	1.05 당량	20°C	30 분	2.7	92.2	5.0
	NaHCO <sub>3</sub> 수성	1.05 당량	10°C	30 분	3.0	95.0	1.7

[0373]

[0374] 실시예 2 화합물 XVII-1에서 화합물 I(이브루티닙)로, 그리고 화합물 XVII-A에서 화합물 I로의 "1단계" 방법



[0375]

[0376] 24.7g 배취의 화합물 XVII-1을 조질의 화합물 I(이브루티닙)의 제조에 이용하였다. 처음에, 화합물 XVII-1(고체 형태)을 12V의 무수 EA(에틸 아세테이트)에 첨가하고, 이어서 2.5당량의 DBU를 20℃에서 1시간에 걸쳐서 첨가하였다. 20℃에서 24시간 동안 교반 후, 용액은 89%의 목적으로 하는 생성물을 수득하였다.

[0377] CF<sub>3</sub>COONa를 이용한, 단리된 화합물 XVII-1에서 화합물 I로

[0378] 절차:

[0379] 10g의 화합물 XVII-1을 R1(반응 용기 1)에 주입한다

[0380] 115ml의 EA(에틸 아세테이트)를 R1에 주입한다

[0381] 1.0당량의 CF<sub>3</sub>COONa를 R1에 주입하고, 이어서 2.5당량의 DBU를 R1에 15℃에서 1시간에 걸쳐서 적가한다.

[0382] 적하 깔때기를 5ml의 EA로 행군다

[0383] R1을 15℃에서 5시간 동안 교반하고, HPLC 관독을 취한다

[0384] 11X(2.0당량)의 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 R1에 0.5시간 이내에 적가하고, 이어서 R1을 1시간 동안 교반하고, 이어서 상들을 분리시킨다

[0385] 유기 상을 4.5X H<sub>2</sub>O로 세척하고, R1을 20℃에서 14시간 동안 유지시킨다.

[0386] 상들을 분리시킨다

[0387] 유기물을 3.0X 22% 시트르산으로 3회 세척한다

[0388] 수성 상들을 합하고 나서 7V의 EA로 추출한다

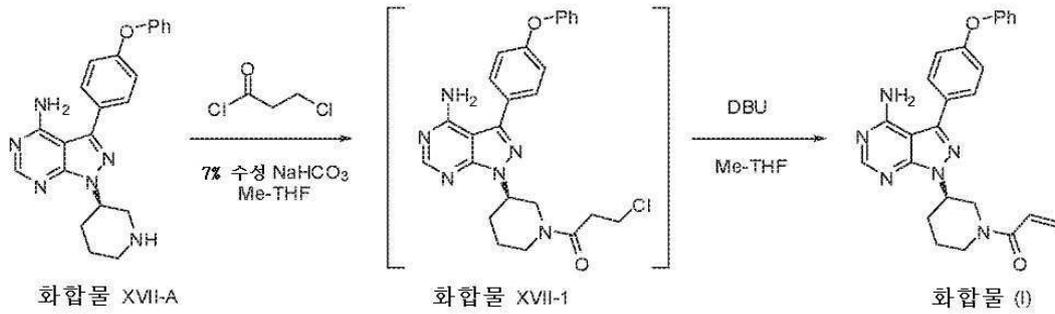
[0389] 유기 층들을 합한다

[0390] 유기 상을 4.0 X 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(pH=6.10)로 세척하고 이어서 유기 상을 4.5X H<sub>2</sub>O로 2회 세척한다

[0391] 143.36g의 유기 상을 수득한다

[0392] 최종 후처리 및 결정화 후, 9.21g의 조질의 화합물 I을 80.8%의 수율로 단리시켰다.

[0393] 화합물 XVII-1의 단리 없이, Me-THF 중 제거와 함께, 화합물 XVII-A로부터 화합물 I로



[0394]

[0395] 절차:

[0396] 1. 화합물 XVII-1을 단리시키는 일 없이 Me-THF의 화합물 XVII-1 용액을 R1 내로 주입한다(화합물 I에 기초한 20g 크기; 위에서 언급된 바와 같은 용액 A의 1/4)

[0397] 2. 이 용액을 5.5V로 농축시키고, 이어서 4.5V의 2-Me-THF를 R1에 주입한다

[0398] 3. 이 용액을 5.5V로 농축시키고, 이어서 4.5V의 2-Me-THF를 R1에 주입한다

[0399] 4. 이 용액을 5.5V로 농축시키고, 이어서 4.5V의 2-Me-THF를 R1에 주입한다

[0400] 5. 이 용액을 5.5V로 농축시키고, 이어서 4.5V의 2-Me-THF를 R1에 주입한다

[0401] 6. 이 용액을 5.5V로 농축시키고, 이어서 6.5V의 2-Me-THF를 R1에 주입한다

[0402] 7. 2.5당량의 DBU를 R1에 22°C에서 1시간 동안 적가한다

[0403] 8. R1을 22°C에서 22시간 동안 교반하고, R1 내의 혼합물을 R2로 옮긴다

[0404] 9. R1을 1V의 2-Me-THF로 세척하고 이어서 R2로 옮긴다

[0405] 10. 유기 상(들)을 3.0X 22% 시트르산으로 세척하고 이어서 상들을 분리시킨다. 유기물을 3.0X 22% 시트르산으로 세척하고 이어서 상들을 분리시킨다

[0406] 11. 유기물을 3.0X 22% 시트르산으로 세척하고, 이어서 상들을 분리시킨다.

[0407] 수성 상들을 합하고, 이어서 7V의 2-Me-THF로 추출한다. 유기 상(들)의 HPLC 순도를 측정한다

[0408] 12. 수성 상들을 합하여 161.24g의 수성 상을 수득한다

[0409] 13. 유기 층들을 합한다

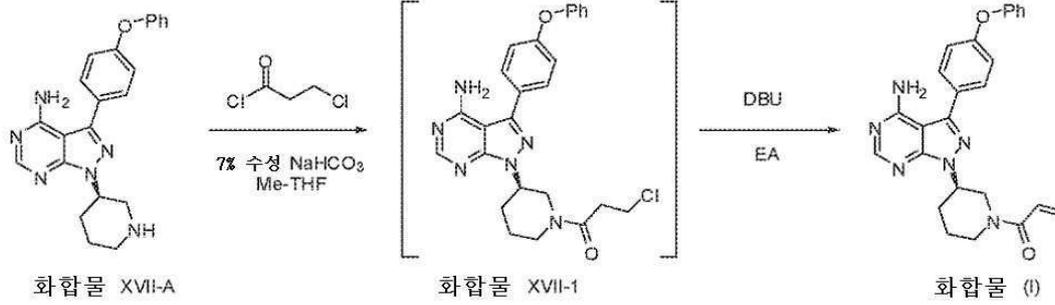
[0410] 14. 유기 상을 8.4X 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pH=6-7.5)로 세척한다

[0411] 15. 유기 상을 4.5X H<sub>2</sub>O로 2회 세척한다

[0412] 16. 343.23g의 유기 상을 수득한다

[0413] 17. 최종 후처리 및 결정화 후, 17.44g의 조질의 화합물 I을 76.5%의 수율로 단리시켰다

[0414] CF<sub>3</sub>COONa의 첨가 없이, EA 중, 화합물 XVII-1의 단리 없이, 화합물 XVII-A로부터 화합물 I로



[0415]

[0416]

**절차:**

[0417]

화합물 XVII-1을 단리시키는 일 없이 Me-THF의 화합물 XVII-1 용액을 R1에 주입한다(화합물 I에 기초한 20g 크기; 위에서 언급된 바와 같은 용액 A의 1/4)

[0418]

이 용액을 5.5V로 농축시키고, 이어서 4.5V의 EA를 R1에 주입한다

[0419]

이 용액을 5.5V로 농축시키고, 이어서 4.5V의 EA를 R1에 주입한다

[0420]

이 용액을 5.5V로 농축시키고, 이어서 4.5V의 EA를 R1에 주입한다

[0421]

이 용액을 5.5V로 농축시키고, 이어서 4.5V의 EA를 R1에 주입한다

[0422]

이 용액을 5.5V로 농축시키고, 이어서 6.5V의 EA를 R1에 주입한다

[0423]

2.5당량의 DBU를 R1에 22°C에서 1시간에 걸쳐서 적가한다

[0424]

R1를 22시간 동안 22°C에서 교반하고, R1 내의 혼합물을 R2로 옮긴다

[0425]

R1을 1V의 EA로 세척하고 이어서 R2로 옮긴다

[0426]

유기물을 3.0X 22% 시트르산으로 세척하고 이어서 상들을 분리시킨다. 유기물을 3.0X 22% 시트르산으로 세척하고 이어서 상들을 분리시킨다

[0427]

유기물을 3.0X 22% 시트르산으로 세척하고 이어서 상들을 분리시킨다. 수성 상들을 합하고 이어서 7V의 EA로 추출한다.

[0428]

수성 상들을 합하여 190.59g의 수성 상을 수득한다

[0429]

유기 층들을 합한다

[0430]

유기 상을 3.8X 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(pH=6-7.5)로 세척한다

[0431]

유기 상을 4.5X H<sub>2</sub>O로 2회 세척한다

[0432]

360.48g의 유기 상을 수득한다

[0433]

최종 후처리 및 결정화 후, 16.70g의 조질의 화합물 I을 73.2%의 수율로 단리시켰다(모액 중의 수율 손실은 6.3%였다)

[0434]

**화합물 XVII-1을 단리시키는 일 없이, CF<sub>3</sub>COONa의 첨가와 함께, 화합물 XVII-A에서 화합물 I로**

[0435]

**절차:**

[0436]

화합물 XVII-1을 단리시키는 일 없이 Me-THF의 화합물 XVII-1 용액을 R1 내로 주입한다(화합물 I에 기초한 20g 크기; 위에서 언급된 바와 같은 용액 A의 1/4)

[0437]

상기 용액을 5.5V로 농축시키고, 이어서 4.5V의 EA를 R1에 주입한다

[0438]

상기 용액을 5.5V로 농축시키고, 이어서 4.5V의 EA를 R1에 주입한다

[0439]

상기 용액을 5.5V로 농축시키고, 이어서 4.5V의 EA를 R1에 주입한다

[0440]

상기 용액을 5.5V로 농축시키고, 이어서 4.5V의 EA를 R1에 주입한다

- [0441] 상기 용액을 5.5V로 농축시키고, 이어서 6.5.5V의 EA를 R1에 주입한다
- [0442] 1.0당량의 CF<sub>3</sub>COONa(7.2g)를 R1에 주입한다
- [0443] 2.5당량의 DBU(19.6g)를 R1에 15℃에서 1시간에 걸쳐서 적가한다
- [0444] R1을 15℃에서 3시간 동안 교반하고, R1 내의 혼합물을 R2로 옮긴다
- [0445] R2 내의 혼합물을 3시간 동안 교반한다
- [0446] 2당량의 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 0.5시간에 걸쳐서 R1로 적가한다
- [0447] R1을 1시간 동안 교반한다
- [0448] R1 내의 혼합물 용액을 분리시킨다
- [0449] 유기 상을 4.5X H<sub>2</sub>O로 세척한다
- [0450] 유기물을 3.0X 22% 시트르산으로 3회 세척하고, W는 197g이며, 검정은 0.32%이고, 손실 수율은 2.76%이다.
- [0451] 수성 상(들)을 합하여 7V의 EA로 추출한다
- [0452] 유기 상(들)을 합하여 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.9X)로 pH를 6 내지 7.5로 조정한다
- [0453] 유기 상(들)을 4.5X H<sub>2</sub>O로 2회 세척한다. 용액 수율은 91.64%였다.
- [0454] **제거 단계에서의 첨가제의 스크리닝**
- [0455] 화합물 XVII-1(12V; 에틸 아세테이트) → 1.0 당량의 첨가제 → 10 내지 15분 교반 → 1시간에 걸쳐서 2.5 당량의 DBU의 적가 → 22℃에서 교반(반응 시간) → 화합물 I

첨가제	반응 혼합물의 양상	반응 시간 (h)	간류 화합물 XVII-1 HPLC 면적%	후처리 후의 용액 중 화합물 I HPLC 면적%	관찰
없음	점착성 현탁액	22	0.63	98.24	
CF <sub>3</sub> COONa	경질의, 용이한 교반가능한 현탁액	3	0	99.77	용액 수율 91.64%
CH <sub>3</sub> COONa	교반가능한 현탁액	17	0.02	99.42	단리 수율 83.2
CH <sub>3</sub> COONa.3H <sub>2</sub> O	경질 현탁액	4	0.016	99.06	
락트산 Na	중질 현탁액	26	nd	99.60	
CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	중질 현탁액	26	0.48	99.11	
CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	경질의 다소 점착성의 현탁액	6	nd	76.07	
CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Li	현탁액, 고체 및 오일	20	0.54	73.03	

[0456]

[0457] **염기의 스크리닝 및 제거를 수행하기 위한 조건**

[0458] 화합물 XVII-1 → 염기, 용매, 온도, 반응 시간 → 화합물 I

염기 (당량)	용매, 온도 (°C)	반응 시간 (h)	잔류 화합물 XVII-1 HPLC 면적%	용액 중 화합물 I. HPLC 면적%
DBU (2)	EtOAc 30	7	0.02	98.64
DBU (4)	EtOAc 20	22	0.62	92.41
DBU (5)	EtOAc 20	22	1.17	92.35
Et <sub>3</sub> N (5)	EtOAc 65	22	87.32	11.65
Et <sub>3</sub> N (5)	EtOAc 65	22	64.71	33.49
NMM (5)	EtOAc 30	7	98.09	1.33
NMM (5)	EtOAc	7	96.95	2.45
KOtBu (2)	MeTHF 25	6	0	3.02
DMAP (1) DBU (2)	MeTHF 25	6	0.049	96.85
NaOH (2) DBU (1)	MeTHF 25	20	0	15.28
DABCO (1) DBU (2)	MeTHF 25	20	0	96.19
LiHMDS (2)	MeTHF 0	3	0	48.76

[0459]

[0460] 실시예 -약제학적 제형

[0461] 이브루티닙은 표준 절차를 이용해서 약제학적으로 허용 가능한 제형으로 제형화될 수 있다.

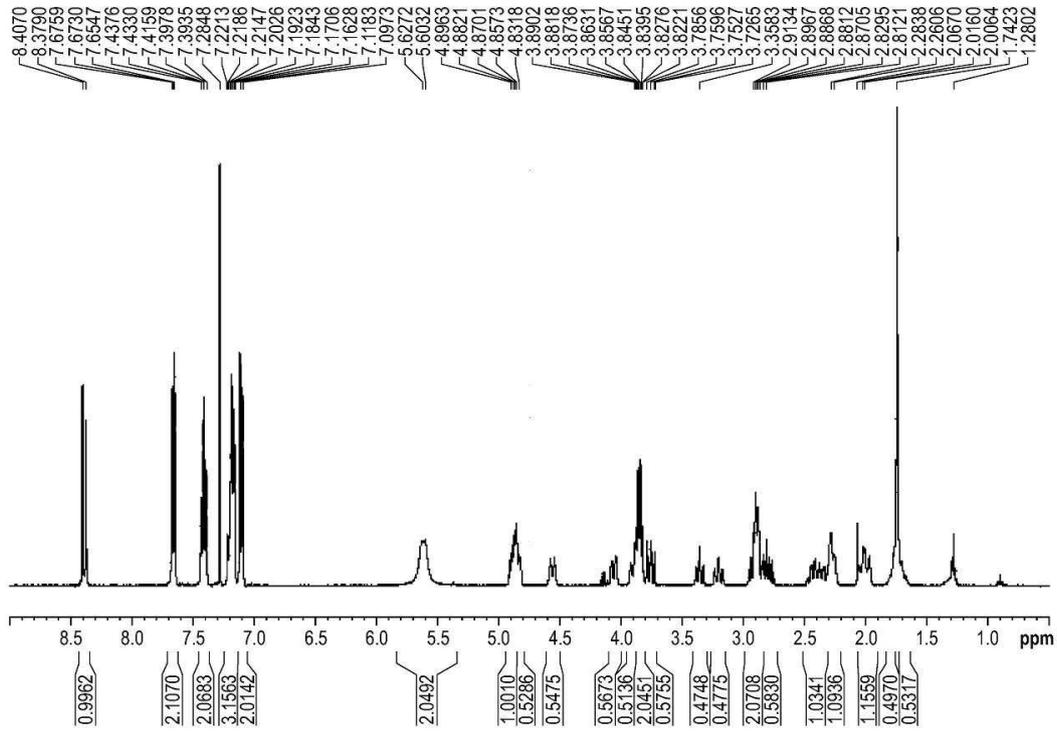
[0462] 예를 들어, 이브루티닙, 또는 이의 유도체를 포함하는 약제학적 제형의 제조 방법이 제공되며, 해당 방법은 앞서 정의된 바와 같은 방법을 방법 단계로서 포함하는 것을 특징으로 한다. 당업자라면, 이러한 약제학적 제형이 (예컨대, 활성 성분(즉, 이브루티닙 또는 이의 유도체)의 혼합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 애주번트, 희석제 및/또는 담체)를 포함할/이로 이루어질 것임을 알 것이다.

[0463] 이브루티닙(또는 이의 유도체)을 포함하는 약제학적 제형의 제조 방법이 추가로 제공되며, 해당 방법은 이브루티닙, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(앞서 기재된 바와 같은 방법에 의해 형성될 수 있음)을, (a) 약제학적으로 허용 가능한 부형제(들), 애주번트(들), 희석제(들) 및/또는 담체(들)와 혼합시키는 단계를 포함한다.

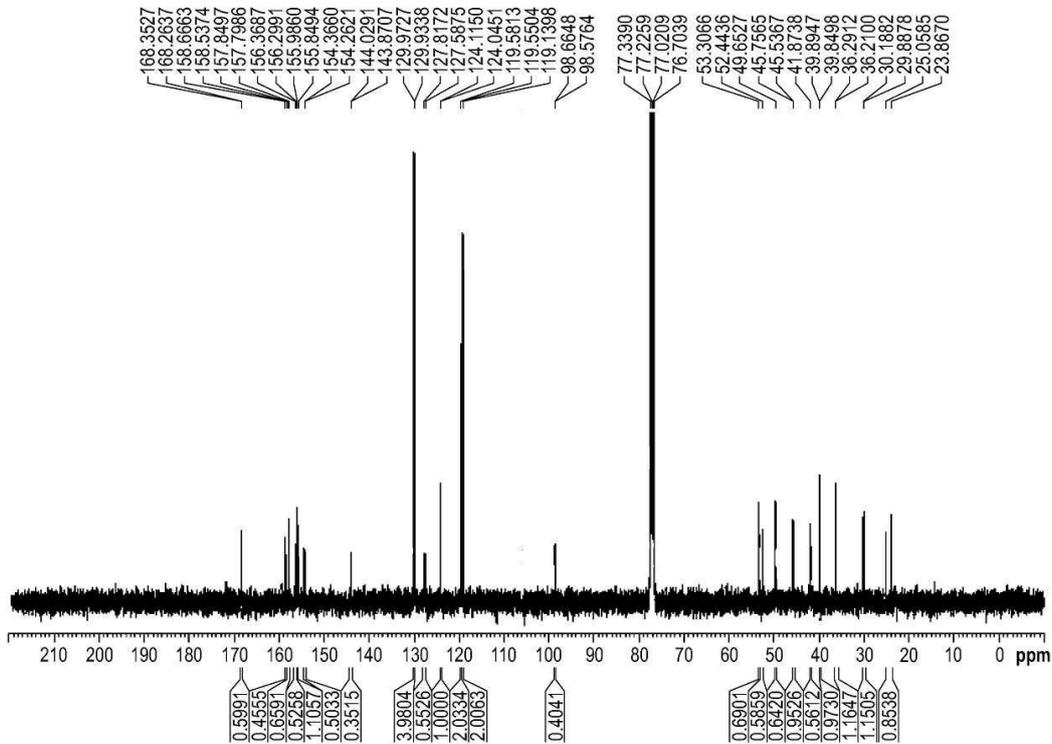
[0464] 본 명세서에 기재된 실시예 및 실시형태는 예시적이며 당업자에게 제시된 각종 변형 또는 변화는 본 개시내용 내에 포함되는 것이다.

도면

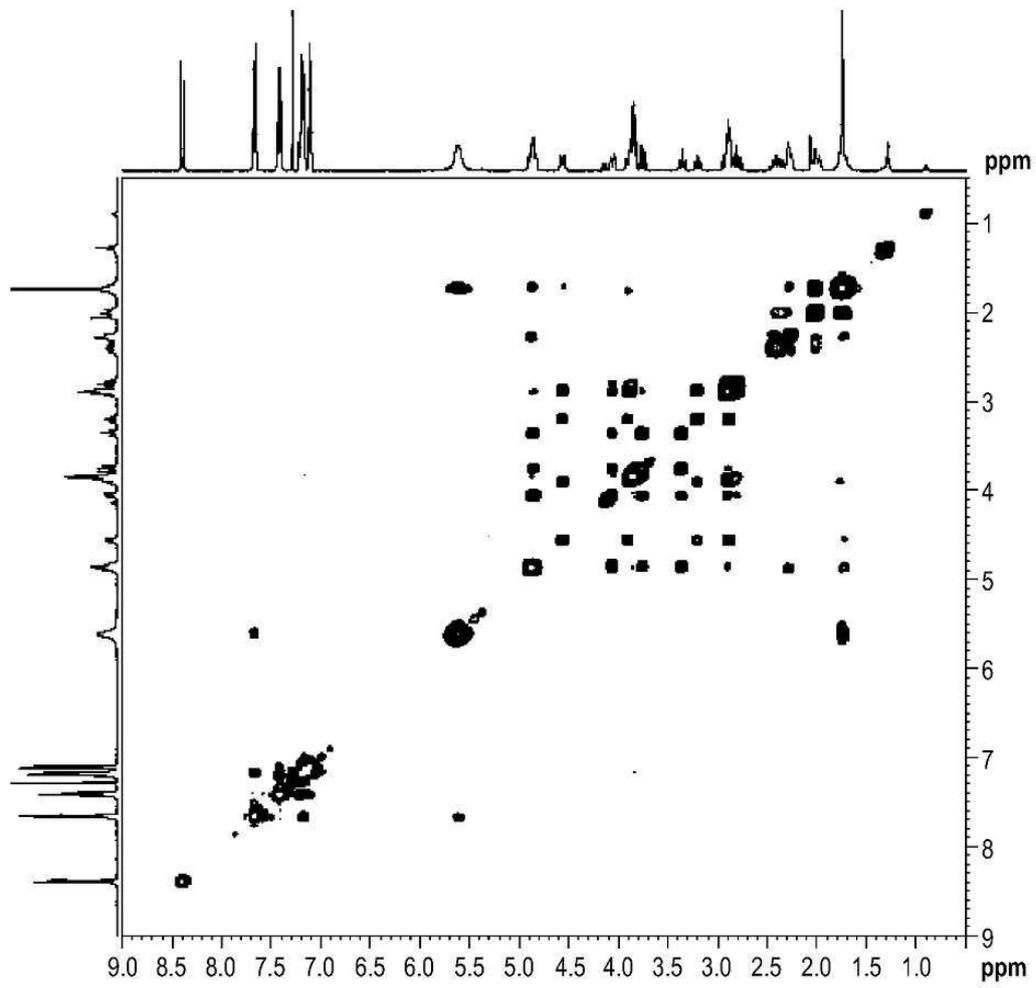
도면1



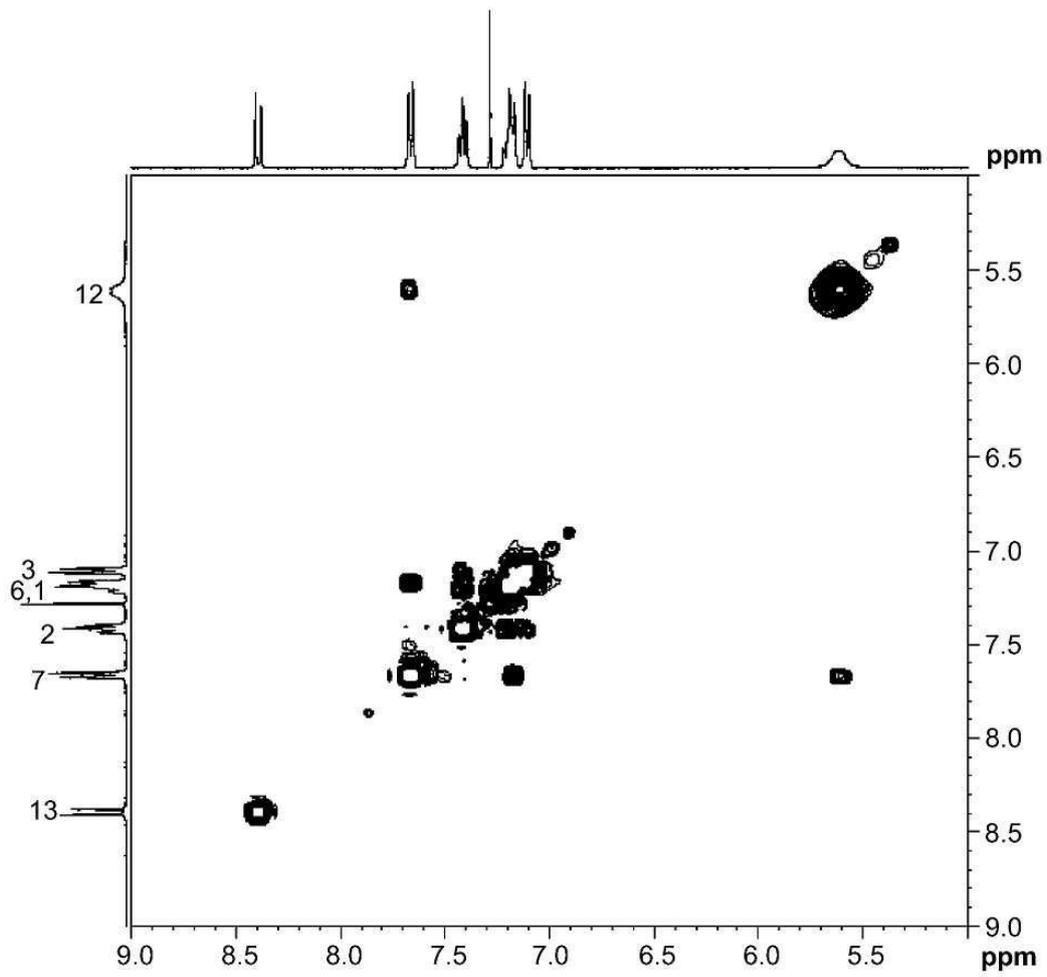
도면2



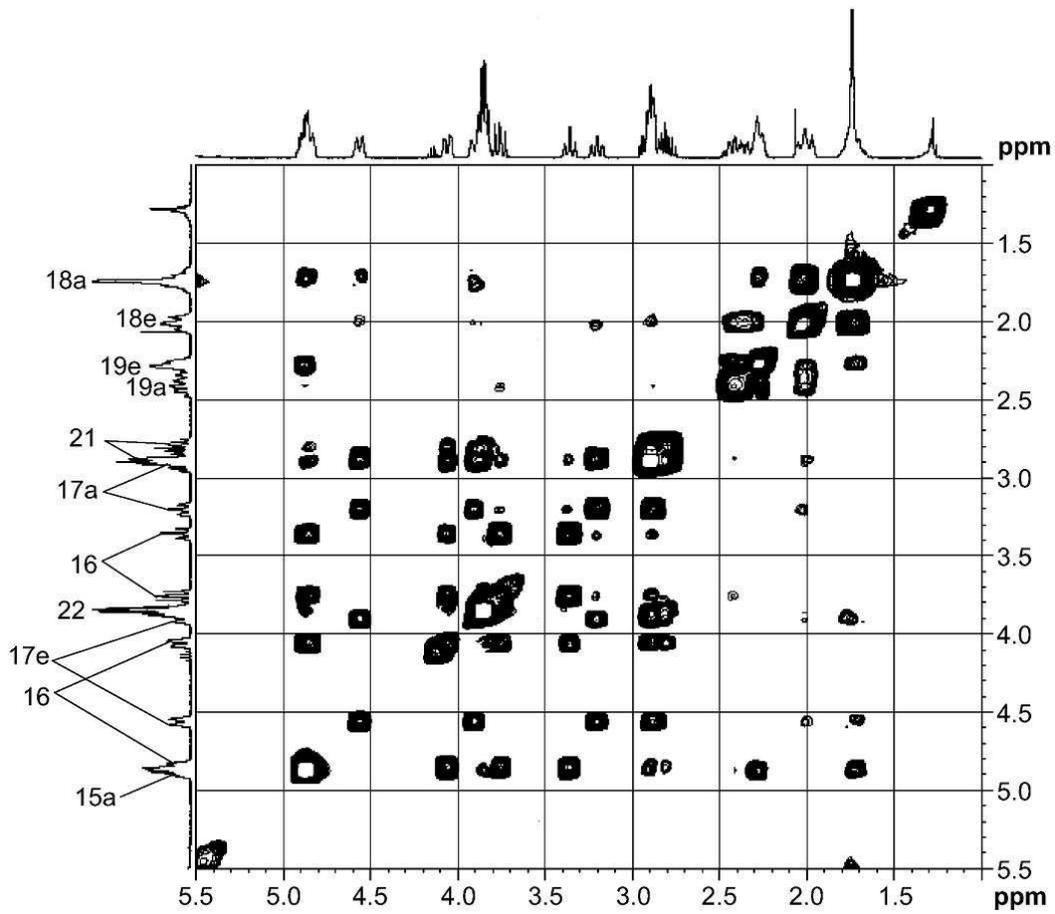
도면3



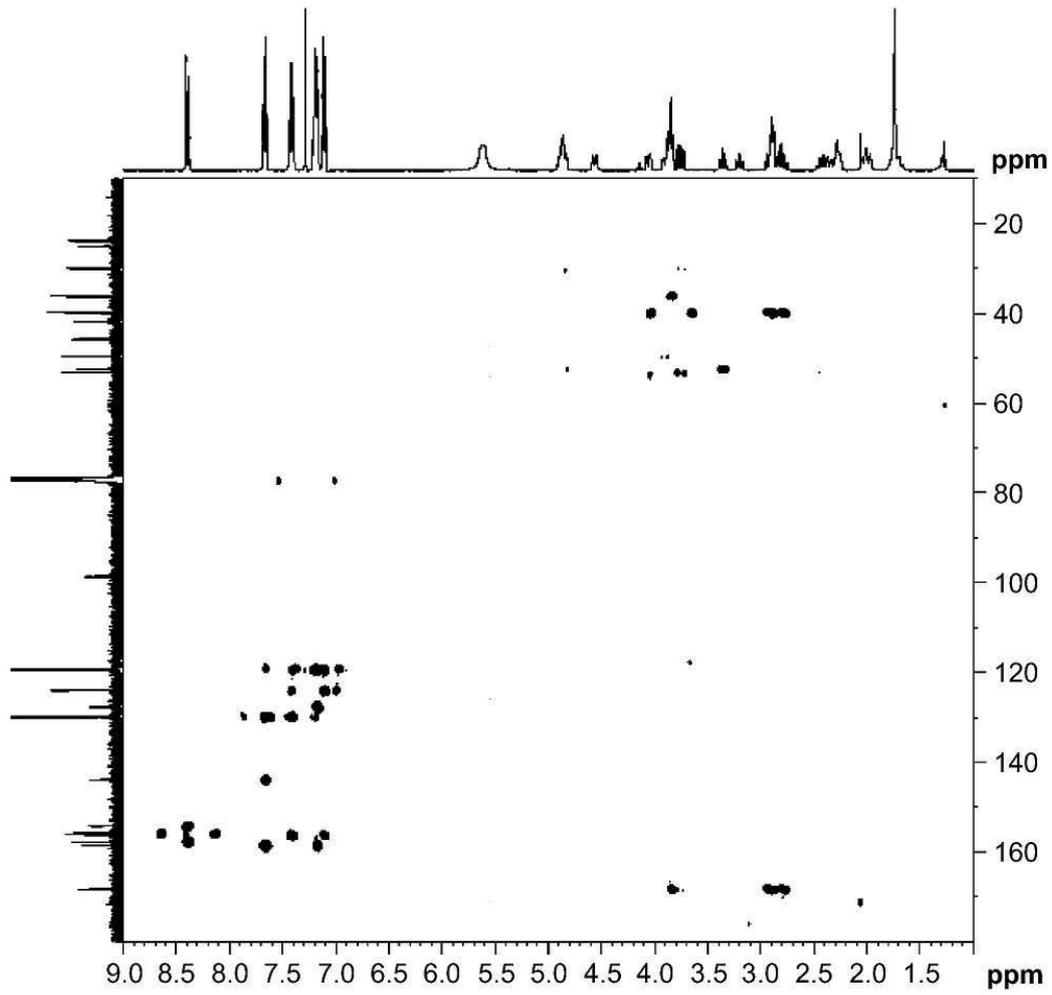
도면4



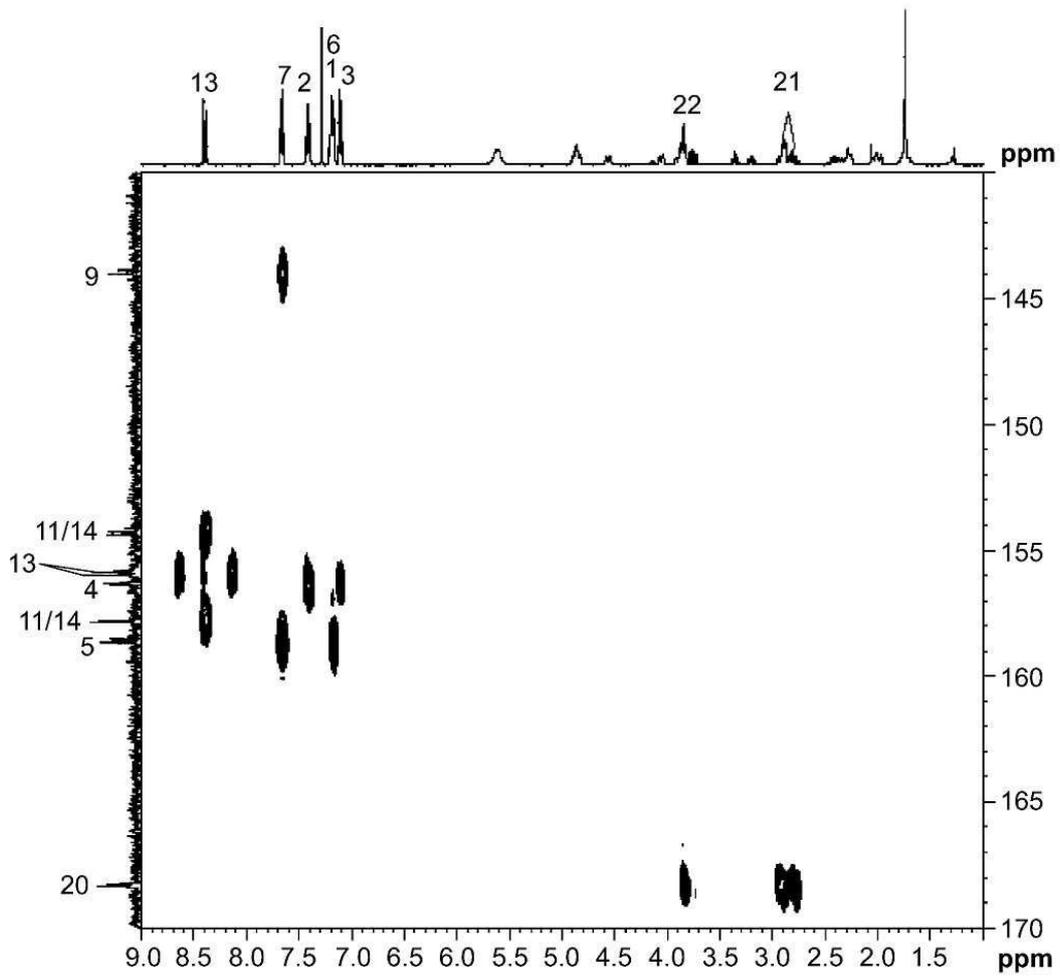
도면5



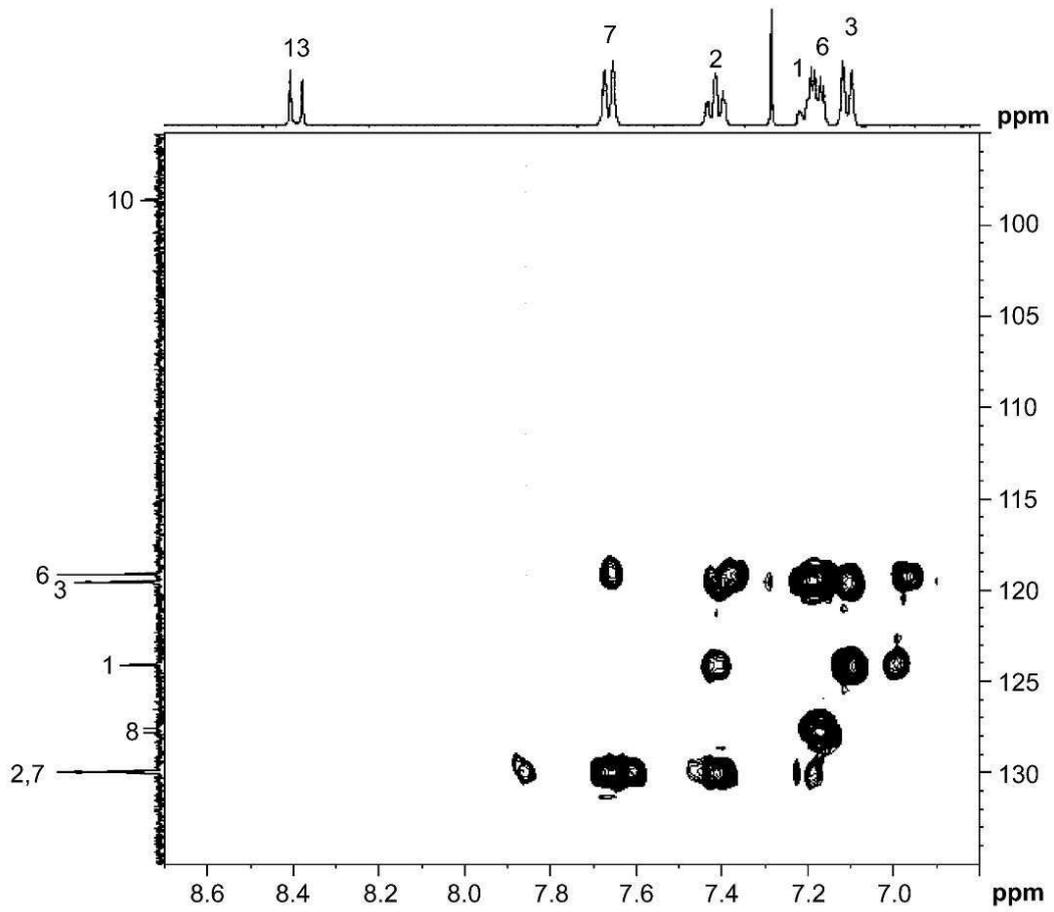
도면6



도면7



도면8



도면9

