



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0063339  
(43) 공개일자 2018년06월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 487/04* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 487/04* (2013.01)  
*A61K 31/519* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7014718
- (22) 출원일자(국제) 2016년10월28일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년05월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/SG2016/050528
- (87) 국제공개번호 WO 2017/074265  
국제공개일자 2017년05월04일
- (30) 우선권주장  
62/285,035 2015년10월28일 미국(US)
- (71) 출원인  
시노팜 타이완 리미티드  
대만 74144 타이난 산-화 서던 타이완 사이언스  
파크 난-케 8번 로드 넘버 1
- (72) 발명자  
호시아오, 쟁-유  
대만 74144 타이난 산-화 서던 타이완 사이언스  
파크 난-케 8번 로드 넘버 1  
호, 맹펜  
대만 74144 타이난 산-화 서던 타이완 사이언스  
파크 난-케 8번 로드 넘버 1  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 36 항

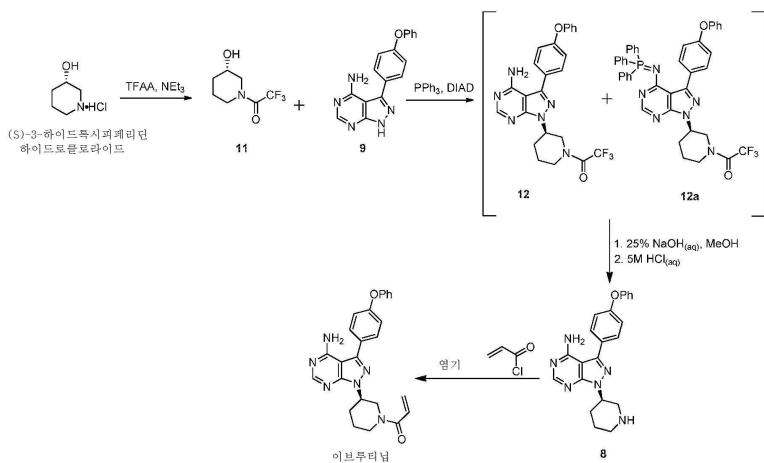
(54) 발명의 명칭 이브루티닙 및 이의 중간체를 제조하는 방법

**(57) 요 약**

본 발명은 이브루티닙 및 이의 중간체를 합성하기 위한 효율적이고 경제적이고 개선된 방법을 제공한다. 본 발명은 유리하게 추가적인 추출 및 세척 단계 없이 반응 혼합물로부터 이브루티닙의 용이한 분리를 가능하게 하는 독특한 2상 아실화 반응 시스템을 포함한다. 본원에 기술된 방법을 이용하여 형성된 단리된 이브루티닙은 비정질 형태의 이브루티닙의 제조에서 유용할 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 공정에 의해 생성된 단리된 이브루티닙은 비정질 다형체의 형성에서 직접적으로 사용될 수 있는 DMSO 및 이브루티닙의 균질한 용액이다. 일부 구체예에서, 단리된 이브루티닙은 고체 이브루티닙이다. 고체 이브루티닙은 또한 비정질 이브루티닙의 형성에서 사용될 수 있다.

**대 표 도 - 도1**

반응식 3



(52) CPC특허분류

**C07D 401/04** (2013.01)

(72) 발명자

**쳉, 흐신창**

대만 74144 타이난 산-화 서던 타이완 사이언스 파크 난-케 8번 로드 넘버 1

**차오, 웬싱**

대만 74144 타이난 산-화 서던 타이완 사이언스 파크 난-케 8번 로드 넘버 1

---

**후양, 유안창**

대만 74144 타이난 산-화 서던 타이완 사이언스 파크 난-케 8번 로드 넘버 1

**로, 웨이-수오**

대만 74144 타이난 산-화 서던 타이완 사이언스 파크 난-케 8번 로드 넘버 1

## 명세서

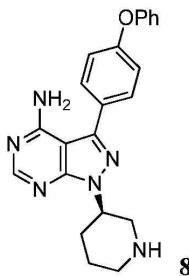
### 청구범위

#### 청구항 1

이브루티닙(ibrutinib)을 제조하는 방법으로서,

(5) 하기 화합물 8을 무기 염기의 존재 하에서 아크릴로일 클로라이드와 합하여 아실화 반응 혼합물을 형성하는 단계; 및

(6) 상기 아실화 반응 혼합물로부터 이브루티닙을 단리시켜 단리된 이브루티닙을 제공하는 단계를 포함하는 방법:



#### 청구항 2

제1항에 있어서, 무기 염기가  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ , 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 단계 (5)가 하나 이상의 유기 용매를 포함하는 수성 용매 혼합물에서 수행되는 방법.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 수성 용매 혼합물이 수상 및 유기상을 포함하는 2상 반응 시스템인 방법.

#### 청구항 5

제3항에 있어서, 하나 이상의 유기 용매가 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 2-메틸테트라하이드로푸란, 이소프로필 아세테이트, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 하나 이상의 유기 용매가 디클로로메탄인 방법.

#### 청구항 7

제4항에 있어서, 이브루티닙이 단계 (6)에서 세척 단계 없이 수상의 제거에 의해 단리되는 방법.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 단리된 이브루티닙이 이브루티닙/유기 용매 용액을 포함하는 방법.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 단리된 이브루티닙/유기 용매 용액에서 유기 용매가 DMSO인 방법.

#### 청구항 10

제7항에 있어서, 단계 (6)이 유기상을 농축하는 것을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 단리된 이브루티닙이 고체 이브루티닙을 포함하는 방법.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 단계 (5)가 40°C 미만의 온도에서 수행되는 방법.

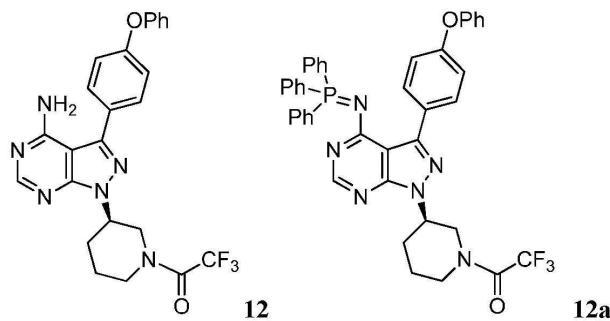
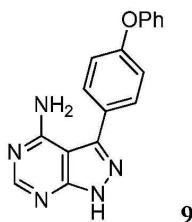
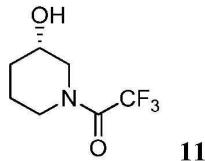
#### 청구항 13

제12항에 있어서, 단계 (5)가 약 20 내지 30°C의 온도에서 수행되는 방법.

#### 청구항 14

제1항에 있어서, 화합물 8이

- (2) 하기 화합물 11을 하기 화합물 9와 접촉시켜 반응 혼합물을 형성하는 단계;
- (3) 반응 혼합물을 미츠노부 반응 조건으로 처리하여 하기 화합물 12 및 하기 화합물 12a를 수득하는 단계; 및
- (4) 화합물 12 및 화합물 12a를 탈보호화하여 화합물 8을 형성하는 단계에 의해 제조되는 방법:



#### 청구항 15

제14항에 있어서, 단계 (3)의 미츠노부 반응 조건이 불활성 대기, 트리페닐포스핀, 용매, 및 디이소프로필 아조디카복실레이트를 포함하는 방법.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 용매가 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 용매가 테트라하이드로푸란인 방법.

**청구항 18**

제14항에 있어서, 단계 (3)이 약 20 내지 30°C의 온도에서 수행되는 방법.

**청구항 19**

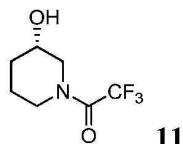
제15항에 있어서, 단계 (4)가

- (i) 화합물 12 및 화합물 12a를 NaOH 및 MeOH와 합하여 염기성 탈보호 반응 혼합물을 형성하고;
- (ii) 충분한 양의 HCl을 염기성 탈보호 반응 혼합물에 첨가하여 약 -1 내지 약 5의 pH를 갖는 산성 탈보호 반응 혼합물을 형성하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 20**

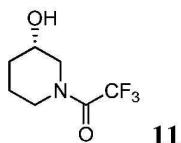
제14항에 있어서, 하기 화합물 11이

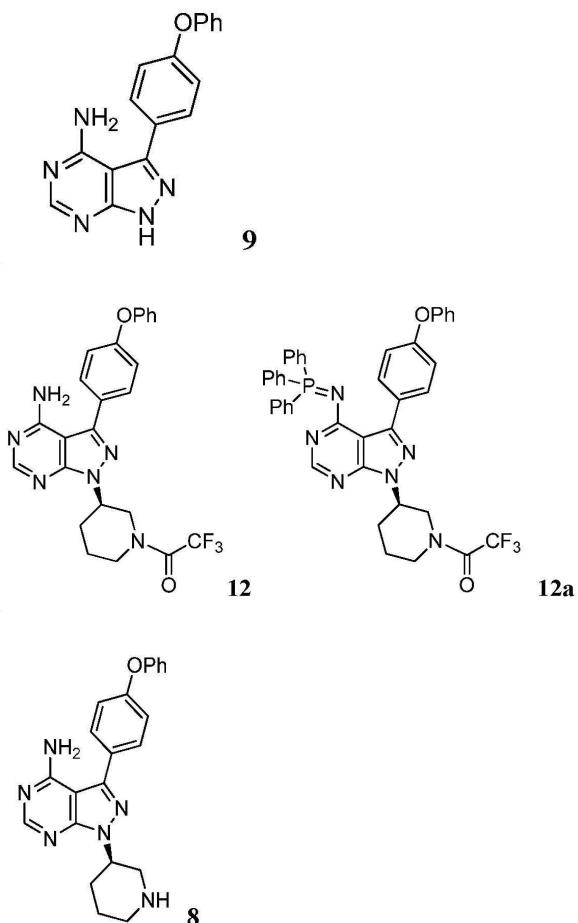
- (1) (S)-3-하이드록시페페리딘 하이드로클로라이드를 트리플루오로아세트산 무수물과 합하여 화합물 11을 형성함으로써 제조되는 방법:

**청구항 21**

이브루티닙을 제조하는 방법으로서,

- (1) (S)-3-하이드록시페페리딘 하이드로클로라이드를 트리플루오로아세트산 무수물과 합하여 하기 화합물 11을 형성하는 단계;
- (2) 화합물 11을 하기 화합물 9와 접촉시켜 반응 혼합물을 형성하는 단계;
- (3) 반응 혼합물을 미츠노부 반응 조건으로 처리하여 하기 화합물 12 및 하기 화합물 12a를 수득하는 단계;
- (4) 화합물 12 및 화합물 12a를 탈보호화하여 하기 화합물 8을 형성하는 단계;
- (5) 화합물 8을 무기 염기의 존재 하에서 아크릴로일 클로라이드와 합하여 아실화 반응 혼합물을 형성하는 단계; 및
- (6) 상기 아실화 반응 혼합물로부터 이브루티닙을 단리시켜 단리된 이브루티닙을 수득하는 단계를 포함하는 방법:



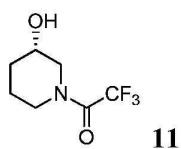
**청구항 22**

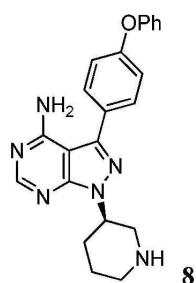
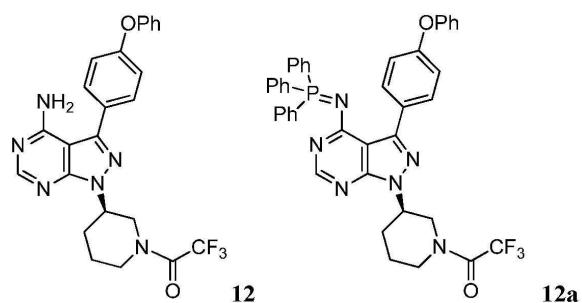
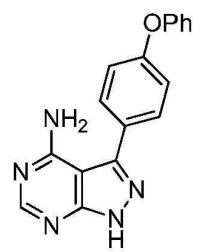
제21항에 있어서, 단리된 이브루티닙이 고체 이브루티닙을 포함하는 방법.

**청구항 23**

비정질 이브루티닙을 제조하는 방법으로서,

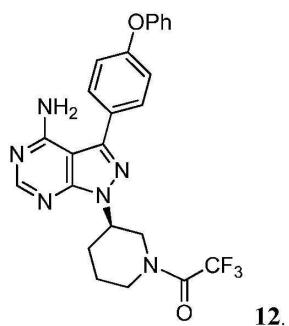
- (1) (S)-3-하이드록시피페리딘 하이드로클로라이드를 트리플루오로아세트산 무수물과 합하여 하기 화합물 11을 형성하는 단계;
- (2) 화합물 11을 하기 화합물 9와 접촉시켜 반응 혼합물을 형성하는 단계;
- (3) 반응 혼합물을 미츠노부 반응 조건으로 처리하여 하기 화합물 12 및 하기 화합물 12a를 수득하는 단계;
- (4) 화합물 12 및 화합물 12a를 탈보호화하여 하기 화합물 8을 형성하는 단계;
- (5) 화합물 8을 무기 염기의 존재 하에서 아크릴로일 클로라이드와 합하여 아실화 반응 혼합물을 형성하는 단계;
- (6) 상기 아실화 반응 혼합물로부터 이브루티닙을 단리시켜 단리된 이브루티닙을 제공하되, 단리된 이브루티닙이 이브루티닙/DMSO 용액을 포함하는 단계; 및
- (7) 이브루티닙/DMSO 용액을 물과 접촉시켜 비정질 이브루티닙을 수득하는 단계를 포함하는 방법:





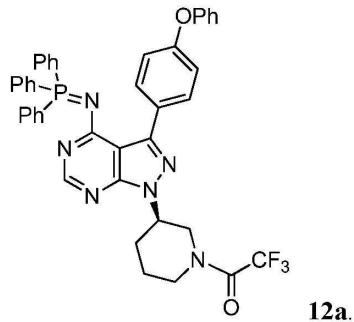
## 청구항 24

하기 구조에 의해 표현되는 화합물:



**청구항 25**

하기 구조에 의해 표현되는 화합물:

**청구항 26**

비정질 형태의 이브루티닙을 제조하는 방법으로서,

- (a) 디메틸 살포사이드에 이브루티닙을 용해시켜 균질한 용액(homogeneous solution)을 달성하는 단계; 및
- (b) 단계 (a)로부터의 균질한 용액을 물과 접촉시켜 비정질 이브루티닙을 수득하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 27**

제26항에 있어서,

- (c) 단계 (b)로부터의 비정질 이브루티닙을 여과하여 여과된 비정질 이브루티닙을 수득하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 28**

제27항에 있어서,

- (d) 단계 (c)로부터의 여과된 비정질 이브루티닙을 아세톤/물 혼합물로 세척하여 습윤 케이크를 형성하는 단계; 및
- (e) 습윤 케이크를 불활성 가스로 퍼징하고 감압 하에서 건조시켜 상기 비정질 형태의 이브루티닙을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 불활성 가스가 질소인 방법.

**청구항 30**

비정질 이브루티닙을 제조하는 방법으로서,

- (5) 화합물 8을 무기 염기의 존재 하에서 아크릴로일 클로라이드와 합하여 아실화 반응 혼합물을 형성하는 단계;
- (6) 상기 아실화 반응 혼합물로부터 이브루티닙을 단리시켜 단리된 이브루티닙을 수득하되, 단리된 이브루티닙 이 이브루티닙/디메틸 살포사이드(DMSO) 용액을 포함하는 단계; 및
- (7) 이브루티닙/DMSO 용액을 물과 접촉시켜 비정질 이브루티닙을 수득하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 31**

제30항에 있어서,

- (8) 단계 (7)로부터의 비정질 이브루티닙을 여과하여 여과된 비정질 이브루티닙을 수득하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서,

(9) 비정질 이브루티닙을 감압 하에서 건조시켜 상기 비정질 형태의 이브루티닙을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 33**

제30항의 방법에 의해 제조된, 비정질 형태의 이브루티닙.

**청구항 34**

제26항의 방법에 의해 제조된, 비정질 형태의 이브루티닙.

**청구항 35**

실질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 XRPD를 갖는, 비정질 형태의 이브루티닙.

**청구항 36**

약제학적으로 허용되는 부형제, 및 제26항의 방법에 의해 제조된 비정질 형태의 이브루티닙을 포함하는 조성물.

**발명의 설명****기술 분야**

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조문현

[0002]

본 출원은 2015년 10월 28일에 출원된 미국가특허출원번호 제14/924,922호를 우선권으로 주장한다. 2016년 9월 21일에, 37 C.F.R. § 1.53(c)(2)에 따른 정식출원번호 제14/924,922호를 가출원로 전환시키기 위한 신청서, 및 37 C.F.R. § 1.182에 따른 신속 처리를 위한 신청서는 M.P.E.P. § 601.01(c)에 따라 미국특허청에 제출되었다. 가출원번호는 2016년 10월 28일의 날짜에 입수하지 못하였다. 의심의 여지를 피하기 위해, 본 출원인은 미국 정식특허출원번호 제14/924,922호 및/또는 정식출원번호 제14/924,922호를 가출원으로 전환시키기 위한 신청서의 허여에 따른 가출원을 우선권으로 주장한다. 미국 정식특허출원번호 제14/924,922호 또는 신청서의 허여에 따른 전환된 가출원은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0003]

연방 후원 연구 및 개발 하에 이루어진 발명에 대한 권리에 관한 진술

[0004]

해당 사항 없음

[0005]

"서열 목록," 표, 또는 컴팩트 디스크 상에서 제출된 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 참조

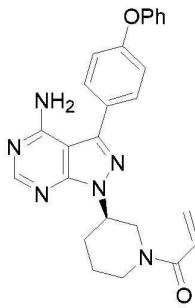
[0006]

해당 사항 없음

**배경 기술**

[0007]

이브루티닙(ibrutinib)은 외투세포 림프종, 만성 림프성 백혈병, 및 발텐스트롬 마크로글로불린혈증의 치료를 위한 경구 브루톤 티로신 키나아제(Bruton's tyrosine kinase; BTK) 억제제이다. 이브루티닙의 화학명은 1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-1-일]-1-페페리디닐]-2-프로펜-1-온이다. 이브루티닙의 구조는 하기에 나타낸다.

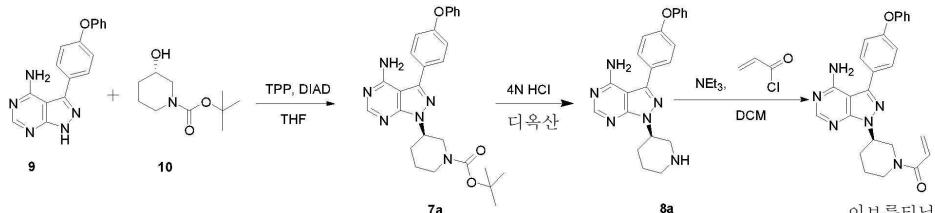


[0008]

[0009] 이브루티닙 및 이의 중간체의 합성은 하기 반응식 1에 나타낸, 미국특허번호 제8,158,786호(Honigberg 등)에 개시되어 있다.

[0010]

반응식 1 - 미국특허번호 제8,158,786 B2호에 개시된 이브루티닙을 제조하는 공정



[0011]

[0012]

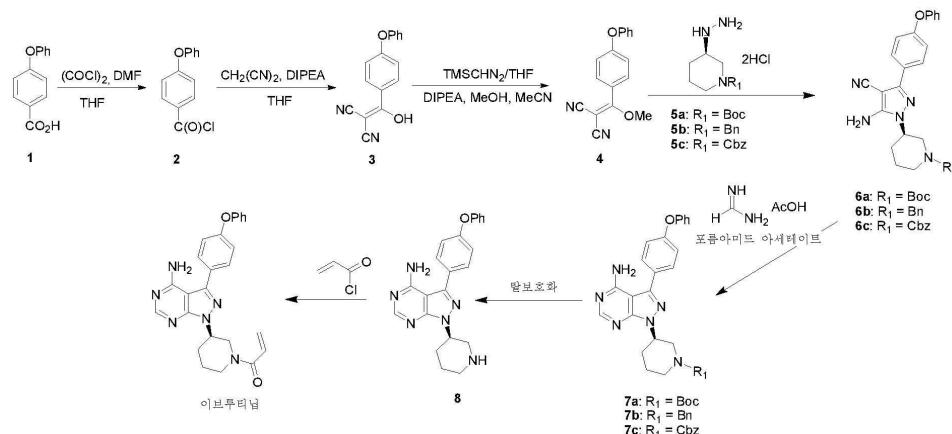
Honigberg 등의 문헌에는 화합물 9를 미츠노부 반응 조건 하에서 화합물 10과 커플링시켜 화합물 7a를 수득하고 화합물 7a를 탈보호화하여(즉, Boc 기의 제거) 화합물 8a를 형성하고 화합물 8a의 3-피페리딘 모이어티의 질소를 표준 아실화 조건을 이용하여 아크릴로일 클로라이드로 아실화하여 이브루티닙을 형성함으로써 이브루티닙을 제조하는 공정이 개시되어 있다. 이러한 공정에 따르면, 화합물 9는 폴리머-결합된 트리페닐포스핀(TPP)의 존재 하에 화합물 10과 커플링되며, 이브루티닙은 유기 용매(디클로로메탄, DCM) 및 유기 염기(트리에틸아민, NEt<sub>3</sub>)를 사용하여 화합물 8a를 아실화함으로써 형성된다. 아실화 반응 혼합물로부터 이브루티닙을 단리시키기 위하여, 다수의 추출 및 세척 단계가 요구된다.

[0013]

미국특허공개번호 제2014/0275126 A1호(Pye 등)에는 하기 반응식 2에 나타낸 이브루티닙을 제조하는 유사한 공정이 개시되어 있다.

[0014]

반응식 2 - US 2014/0275126 A1호에 개시된 이브루티닙을 제조하는 공정



[0015]

[0016]

이러한 반응식에서, 화합물 6은 일련의 이전 반응들로부터 유도된 화합물 4를 하이드라진 유도체와 반응시킴으로써 형성된다. 화합물 7의 피리미딘 부분은 화합물 6을 포름아미드와 반응시킴으로써 제조된다. Honigberg 등의 문헌의 개시내용과 유사하게, 화합물 8은 화합물 7을 탈보호화함으로써 제조되며, 이브루티닙은 표준 아실화 조건을 이용하여 화합물 8의 3-피페리딘 모이어티의 질소를 아크릴로일 클로라이드로 아실화하여 이브루티닙을 형성함으로써 얻어진다. Honigberg 등의 문헌에서와 같이, 아실화 반응 혼합물로부터 이브루티닙의 단리는 다수

의 추출 및 세척 단계를 필요로 한다.

[0017] 상기의 관점에서, 상업적으로 허용되는 수율 및 증가된 효율을 갖는 이브루티닙을 생산하기 위한 개선된 공정에 대한 필요성이 존재한다.

### 발명의 내용

[0018] 일 양태에서, 본 발명은 이브루티닙을 제조하기 위한 유용한 공정을 제공한다.

[0019] 일 구체예에서, 본 공정은

[0020] (1) (S)-3-하이드록시피페리딘 하이드로클로라이드를 트리플루오로아세트산 무수물과 합하여 하기 화합물 11을 형성하는 단계;

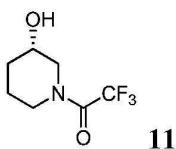
[0021] (2) 화합물 11을 하기 화합물 9와 접촉시켜 반응 혼합물을 형성하는 단계;

[0022] (3) 반응 혼합물을 미츠노부 반응 조건으로 처리하여 하기 화합물 12 및 하기 화합물 12a를 수득하는 단계; 및

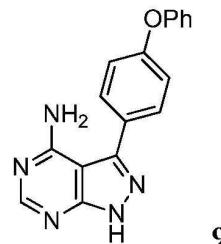
[0023] (4) 화합물 12 및 화합물 12a를 탈보호화하여 하기 화합물 8을 형성하는 단계;

[0024] (5) 화합물 8을 무기 염기의 존재 하에서 아크릴로일 클로라이드와 합하여 아실화 반응 혼합물을 형성하는 단계; 및

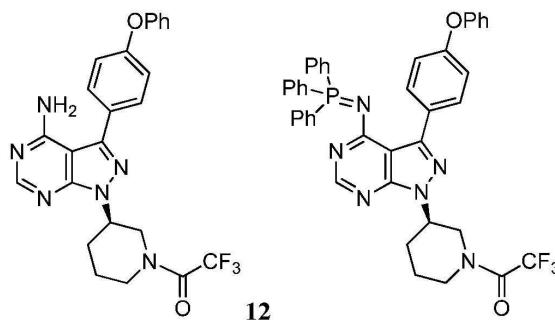
[0025] (6) 상기 아실화 반응 혼합물로부터 이브루티닙을 단리시켜 단리된 이브루티닙을 수득하는 단계를 포함한다:



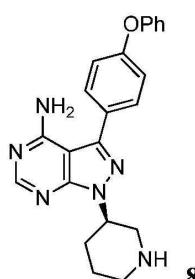
[0026]



[0027]

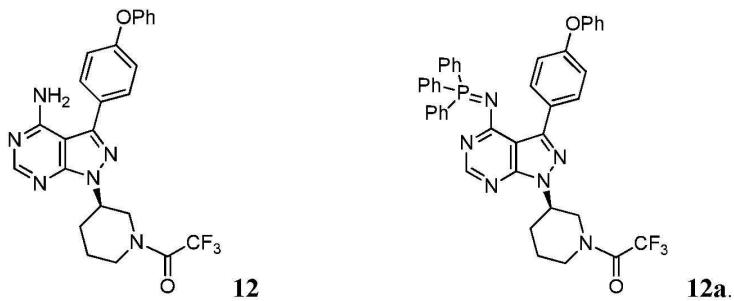


[0028]



[0029]

[0030] 다른 양태에서, 본 발명은 하기 구조 12 및 하기 구조 12a에 따른 것을 포함하는 신규한 화합물을 제공한다:



[0031]

[0032] 다른 양태에서, 본 발명은 비정질 형태의 이브루티닙을 제조하는 공정을 제공한다.

[0033] 일부 구체예에서, 비정질 형태의 이브루티닙을 제조하는 공정은

[0034] (a) 디메틸 셀록사이드에 이브루티닙을 용해시켜 균질한 용액을 달성하는 단계; 및

[0035] (b) 단계 (a)로부터의 균질한 용액을 물과 접촉시켜 비정질 이브루티닙을 수득하는 단계를 포함한다.

[0036] 일부 구체예에서, 비정질 형태의 이브루티닙을 제조하는 공정은

[0037] (1) (S)-3-하이드록시피페리딘 하이드로클로라이드를 트리플루오로아세트산 무수물과 합하여 하기 화합물 11을 형성하는 단계;

[0038] (2) 화합물 11을 화합물 9와 접촉시켜 반응 혼합물을 형성하는 단계;

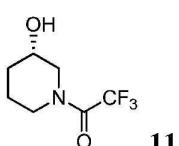
[0039] (3) 반응 혼합물을 미츠노부 반응 조건으로 처리하여 하기 화합물 12 및 하기 화합물 12a를 수득하는 단계;

[0040] (4) 화합물 12 및 화합물 12a를 탈보호화하여 하기 화합물 8을 형성하는 단계;

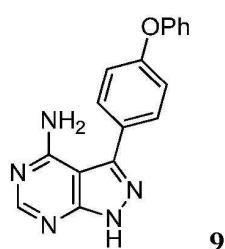
[0041] (5) 화합물 8을 무기 염기의 존재 하에서 아크릴로일 클로라이드와 합하여 아실화 반응 혼합물을 형성하는 단계;

[0042] (6) 상기 아실화 반응 혼합물로부터 이브루티닙을 단리시켜 단리된 이브루티닙을 제공하되, 단리된 이브루티닙이 이브루티닙/DMSO 용액을 포함하는 단계; 및

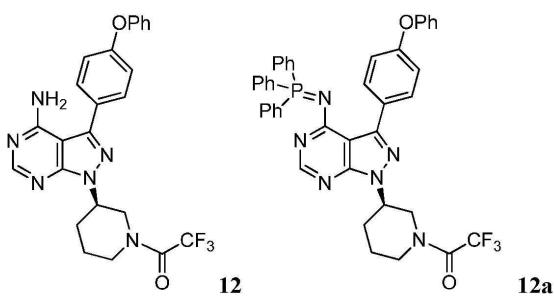
[0043] (7) 이브루티닙/DMSO 용액을 물과 접촉시켜 비정질 이브루티닙을 수득하는 단계를 포함한다:



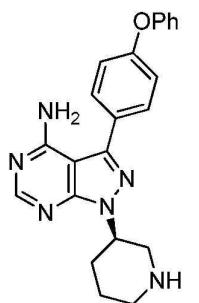
[0044]



[0045]



[0046]



[0047]

### 도면의 간단한 설명

[0048]

도 1은 이브루티닙의 제조를 위한 본원에 제공된 반응식을 제공한다.

도 2는 비정질 형태의 이브루티닙에 대한 XRPD 패턴을 제공한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049]

#### I. 일반

[0050]

본 발명은 이브루티닙 및 이의 중간체를 제조하기 위한 개선된 공정을 제공한다. 상세하게, 무기 염기의 존재 하에서 아크릴로일 클로라이드로의 화합물 8의 아실화 반응이 발견되었다. 본 공정은 단일 추출에서 반응의 완료 후에 2가지 상의 용이한 분리를 가능하게 하는, 아실화 반응에서의 2상 반응 시스템을 제공한다. 이는 통상적인 방법에서 요구되는 다수의 반복되는 추출 및 세척 단계를 방지한다. 이에 따라, 본 발명은 시간을 절약하고 산업적 제조를 위해 적합하다. 또한, 본원에는 비정질 형태의 이브루티닙을 제조하는 신규한 공정이 제공된다.

[0051]

완전한 합성 반응식이 본 발명의 요약뿐만 아니라 반응식 3(도 1)에 제공되어 있지만, 당업자는, 본 공정의 선택된 단계들이 신규하고 출발 물질 또는 중간체의 기원과는 독립적으로 수행될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0052]

#### II. 정의

[0053]

본원에서 사용되는 용어 "접촉하는"은 적어도 두 개의 별도의 종들이 반응할 수 있도록, 적어도 두 개의 별도의 종들을 접촉시키는 공정을 지칭한다. 그러나, 얻어진 반응 산물이 첨가된 시약들 간의 반응으로부터 또는 반응 혼합물에서 생성될 수 있는 첨가된 시약들 중 하나 이상으로부터의 중간체로부터 직접적으로 생성될 수 있다는 것이 인식되어야 한다.

[0054]

본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 그 자체 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 기술하지 않는 한, 칙쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬 치환체뿐만 아니라, 다른 탄화수소 치환체는 치환체에서 탄소 원자의 수를 지시하는 번호 지정자(number designator)를 함유할 수 있으며(즉, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>은 1개 내지 8개의 탄소를 의미함), 이러한 지정자는 생략될 수 있다. 달리 기술하지 않는 한, 본 발명의 알킬기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유한다. 예를 들어, 알킬기는 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 3-4, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6 또는 5-6개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, 등을 포함한다.

[0055]

본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 칙쇄 또는 분

지쇄 탄화수소를 지칭한다. 알케닐은 임의의 수의 탄소, 예를 들어, C<sub>2</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-7</sub>, C<sub>2-8</sub>, C<sub>2-9</sub>, C<sub>2-10</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>4-5</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>5-6</sub>, 및 C<sub>6</sub>을 포함할 수 있다. 알케닐 기는 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과를 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 임의의 적합한 이중 결합의 수를 가질 수 있다.

[0056] 본원에서 사용되는 용어 "아실"은 상술된 바와 같은 알킬 또는 알케닐 라디칼을 지칭하며, 여기서, 문자의 나머지에 부착된 탄소 원자는 C=O 결합을 형성하기 위해 옥소 기로 치환된다. 아실 기의 예는 아세틸, 프로피오닐, 부티릴을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0057] 본원에서 사용되는 용어 "보호기"는 작용성 모이어티를 미반응성으로 제공하기 위해 형성된 모이어티를 지칭한다. 보호기는 작용성 모이어티를 이의 본래 상태로 복원시키기 위해 제거될 수 있다. 질소 보호기를 포함하는, 다양한 보호기 및 보호 시약은 당업자에게 널리 공지되어 있고, 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 2006]에 개시된 화합물을 포함하며, 이러한 문헌은 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0058] 본원에서 사용되는 용어 "2상 반응 시스템"은 두 가지 상을 갖는 반응 시스템을 지칭한다. 2상 반응 시스템의 일 예는 수상 및 유기상을 함유한 것이다.

[0059] 본원에서 사용되는 용어 "염기성"은 염기인 화학 물질을 지칭하는 형용사이다. 염기성 첨가제는 염기인 첨가제를 지칭한다. 염기성 반응 조건은 7 초과의 pH 값을 포함하는 반응 조건을 지칭한다.

### III. 본 발명의 구체예

[0061] 일 구체예에서, 본원에는

[0062] (1) (S)-3-하이드록시피페리딘 하이드로클로라이드를 트리플루오로아세트산 무수물과 합하여 하기 화합물 11을 형성하는 단계;

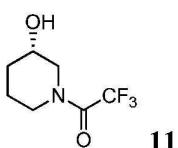
[0063] (2) 화합물 11을 하기 화합물 9와 접촉시켜 반응 혼합물을 형성하는 단계;

[0064] (3) 반응 혼합물을 미츠노부 반응 조건으로 처리하여 하기 화합물 12 및 하기 화합물 12a를 수득하는 단계; 및

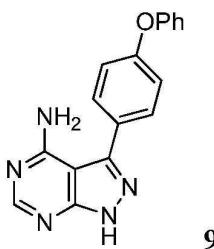
[0065] (4) 화합물 12 및 화합물 12a를 탈보호화하여 하기 화합물 8을 형성하는 단계;

[0066] (5) 화합물 8을 무기 염기의 존재 하에서 아크릴로일 클로라이드와 합하여 아실화 반응 혼합물을 형성하는 단계; 및

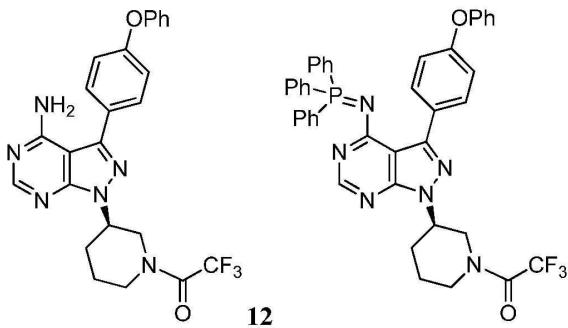
[0067] (6) 상기 아실화 반응 혼합물로부터 이브루티닙을 단리시키는 단계를 포함하는 이브루티닙을 제조하는 공정이 제공된다:



[0068]



[0069]



[0070]



[0071]

[0072] 본 발명의 요약에서 주지된 바와 같이, 당업자는 본 공정에서의 선택된 단계가 출발 물질 또는 중간체의 기원과는 독립적으로 수행될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0073]

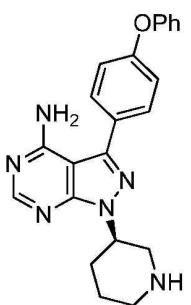
예를 들어, 일부 구체예에서, 단계 (5)는 화합물 8을 제조하기 위해 사용되는 공정과는 독립적으로 수행될 수 있다. 이러한 구체예에서, 이브루티닙은

[0074]

(5) 하기 화합물 8을 무기 염기의 존재 하에서 아크릴로일 클로라이드와 합하여 아실화 반응 혼합물을 형성하는 단계; 및

[0075]

(6) 상기 아실화 반응 혼합물로부터 이브루티닙을 단리시키는 단계에 의해 제조된다:



[0076]

[0077] 화합물 8의 아실화는 다양한 무기 염기를 사용하여 달성될 수 있다. 무기 염기는  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , 및  $\text{KHCO}_3$ 일 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 구체예에서, 무기 염기는  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ , 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0078]

일부 구체예에서, 화합물 8의 아실화는 하나 이상의 유기 용매를 포함하는 수성 용매 혼합물에서 수행된다. 당업자는, 화합물 및 용매의 첨가 순서가 화합물 8을 이브루티닙으로 성공적으로 변환시키는 데 요구되지 않는다는 것을 인지할 것이다. 일부 구체예에서, 수성 용매 혼합물은 수상 및 유기상을 포함하는 2상 반응 시스템이다. 일부 구체예에서, 화합물 8은 물, 무기 염기 및 유기 용매에 용해된다. 일부 구체예에서, 유기 용매에 용해된 아크릴로일 클로라이드는 물, 무기 염기, 및 유기 용매에 용해된 화합물 8에 첨가된다. 일부 구체예에서, 아크릴로일 클로라이드는 서서히 첨가된다. 느린 첨가는 약 1.2 mL/분, 약 0.82 mL/분, 약 0.62 mL/분, 약 0.41 mL/분, 약 0.31 mL/분, 약 0.25 mL/분, 또는 약 0.21 mL/분의 속도에서 반응 혼합물에 시약의 연속 첨가를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 아실화 반응 혼합물은 부틸화된 하이드록시톨루엔을 추가로 포함한다.

[0079] 화합물 8의 아실화는 하나 이상의 유기 용매에서 수행될 수 있다. 하나 이상의 유기 용매는 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 2-메틸테트라하이드로푸란, 이소프로필 아세테이트, 및 이들의 조합일 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 유기 용매는 디클로로메탄, 2-메틸테트라하이드로푸란 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 유기 용매는 디클로로메탄이다.

[0080] 화합물 8의 아실화가 완료된 후에, 이브루티닙의 단리는 수상의 제거에 의해 달성될 수 있다. 일부 구체예에서, 이브루티닙은 단계 (6)에서 세척 단계 없이 수상의 제거에 의해 단리된다. 이브루티닙을 포함하는 잔류하는 유기층은 임의적으로, 당해 분야의 임의의 공지된 수단에 의해 감압 하에서 농축되고, 임의적으로, 당해 분야의 임의의 공지된 수단을 이용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다. 일부 구체예에서, 이브루티닙은 이동상과 함께 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제된다. 일부 구체예에서, 이동상은 MeOH/DCM 혼합물(3:97)이다. 일부 구체예에서, 이동상은 EtOAc/아세톤 혼합물이다.

[0081] 일부 구체예에서, 단계 (6)에서 이브루티닙의 단리는 (i-a) 수상을 제거하고 (ii-a) 유기상을 농축하여 고체 단리된 이브루티닙을 제공함으로써 달성된다. 일부 구체예에서, 유기상은 단지 고체 비정질 이브루티닙이 잔류하도록 농축 단계를 통해 제거된다. 일부 구체예에서, 이브루티닙의 단리는 (i-b) 수상을 제거하고, (ii-b) 유기상을 농축하고, (iii-b) DMSO를 첨가하여 단리된 이브루티닙/DMSO 용액을 제공함으로써 달성된다. 본 개시내용으로부터, 단계 (ii-b)에서 유기상의 농축 전, 동안, 및/또는 후에, DMSO의 첨가가 이루어지는 것으로 이해된다. 일부 구체예에서, DMSO는 단계 (5)의 변환에서 사용되는 유기 용매이다. 이러한 구체예에서, 추가적인 DMSO는 임의적으로 첨가된다. 특정 구체예에서, DMSO는 유기상의 초기 농축 후에 첨가된다.

[0082] 일부 구체예에서, 단계 6에서 형성된 이브루티닙/DMSO 용액에는 다른 용매가 실질적으로 존재하지 않는다. 일부 구체예에서, 실질적으로 존재하지 않는(substantially free)은 5% 또는 그 미만, 4% 또는 그 미만, 3% 또는 그 미만, 2% 또는 그 미만, 1% 또는 그 미만, 또는 0.5% 또는 그 미만의 추가적인 유기 용매(v/v)를 지칭한다.

[0083] 일부 구체예에서, 컬럼 크로마토그래피는 상술된 구체예들 중 어느 하나에서 단계 (ii-a) 또는 (ii-b) 이전에 임의적으로 포함된다.

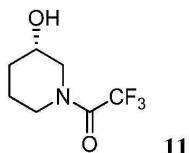
[0084] 단계 (5)에서 화합물 8의 아실화는 다양한 온도에서 수행될 수 있다. 일부 구체예에서, 단계 (5)에서 화합물 8의 아실화는 40°C 미만의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 (5)에서 화합물 8의 아실화는 약 20 내지 30°C의 온도에서 수행된다.

[0085] 구체예들의 선택된 그룹에서, 본 공정은

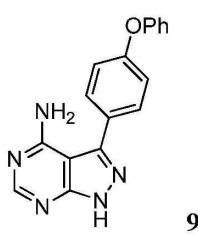
[0086] (2) 하기 화합물 11을 하기 화합물 9와 접촉시켜 반응 혼합물을 형성하는 단계;

[0087] (3) 반응 혼합물을 미츠노부 반응 조건으로 처리하여 하기 화합물 12 및 하기 화합물 12a를 수득하는 단계; 및

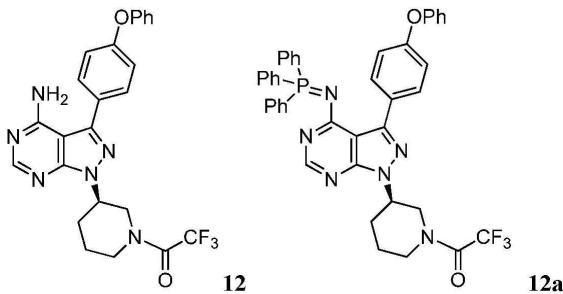
[0088] (4) 화합물 12 및 화합물 12a를 탈보호화하는 단계에 의해 제조될 수 있는, 화합물 8을 사용한다:



[0089]



[0090]



[0091]

[0092]

미츠노부 반응은 1967년에 최초로 보고된 널리 공지된 화학적 변형(chemical transformation)이다[Mitsunobu 등, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 40 (10): 2380-2382 (1967)]. 당업자는, 단계 (3)의 미츠노부 반응 조건이 불활성 대기, 트리페닐포스핀, 용매, 및 아조디카복실레이트를 포함하는 것을 인지할 것이다. 아조디카복실레이트는 디에틸 아조디카복실레이트화되거나 디이소프로필 아조디카복실레이트화된 것을 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 구체예에서, 단계 (3)의 미츠노부 반응 조건은 불활성 대기, 트리페닐포스핀, 용매, 및 디이소프로필 아조디카복실레이트를 포함한다. 불활성 대기는 질소, 아르곤, 네온, 및 이들의 조합을 포함하는 임의의 적합한 불활성 가스를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 불활성 대기는 질소이다. 용매는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 및 이들의 조합을 포함하는 임의의 적합한 용매를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 용매는 테트라하이드로푸란이다.

[0093]

단계 (3)의 미츠노부 반응은 디이소프로필 아조디카복실레이트를 화합물 11과 화합물 9의 혼합물에 첨가함으로써 수행될 수 있지만, 이러한 화학적 변환을 성공적으로 수행하기 위해 특정 용매 또는 화합물의 첨가가 필요한 것은 아니다. 일부 구체예에서, 화합물 11과 화합물 9의 혼합물은 불활성 대기 하에서 유기 용매 중에 용해되며, 유기 용매 중에 용해된 아조디카복실레이트는 화합물 11과 화합물 9의 혼합물에 첨가된다. 일부 구체예에서, 아조디카복실레이트는 반응 혼합물에 서서히 첨가된다. 느린 첨가는 약 3.0 mL/분, 약 2.7 mL/분, 약 1.8 mL/분, 약 1.3 mL/분, 0.88 mL/분, 또는 약 0.66 mL/분의 속도로 반응 혼합물에 시약의 연속적인 첨가를 포함할 수 있다.

[0094]

단계 (3)의 미츠노부 반응은 다양한 온도에서 수행될 수 있다. 일부 구체예에서, 단계 (3)의 미츠노부 반응은 약 20 내지 30°C의 온도에서 수행된다.

[0095]

화합물 12 및 화합물 12a의 3-피페리дин일(3-piperidinyl) 모이어티의 질소로부터 보호기를 제거하고 화합물 12a의 피리미딘 모이어티의 외향 고리 아민(exocyclic amine)으로부터 트리페닐포스포란이민 기(triphenylphosphoranimine group)를 제거하기 위한 단계 (4)에서의 탈보호화 단계는 당해 분야의 임의의 공지된 수단에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 화합물 12 및 화합물 12a는 연속적인 두 단계로 탈보호화될 수 있다. 첫째로, 화합물 12 및 화합물 12a는 강염기 및 유기 용매와 합해져서 염기성 탈보호 반응 혼합물을 형성한다. 염기성 탈보호 반응의 완료 후에, 강산이 첨가되어 산성 탈보호 반응 혼합물을 형성한다. 일부 구체예에서, 단계 (4)에서의 탄보호화 단계는 (i) 화합물 12 및 화합물 12a를 소듐 하이드록사이드(NaOH) 및 메탄올(MeOH)과 합하여 염기성 탈보호 반응 혼합물을 형성하고; (ii) 충분한 양의 염화수소(HCl)를 염기성 탈보호 반응 혼합물에 첨가하여 산성 탈보호 반응 혼합물을 형성하는 것을 포함한다. 일반적으로, 충분한 양의 HCl은, 산성 탈보호 반응 혼합물의 pH가 0 미만 내지 약 6의 범위일 때 산성 탈보호 반응 혼합물에 첨가되었다.

[0096]

일부 구체예에서, 탈보호 반응 혼합물의 pH는 약 -2 내지 약 2, 약 0 내지 약 2, 약 2 내지 약 4, 약 0 내지 4, 또는 약 4 내지 약 6의 범위이다.

[0097]

염기성 탈보호 반응 혼합물은 약 8 내지 약 14의 pH의 범위일 수 있다. 일부 구체예에서, 염기성 탈보호 반응 혼합물의 pH는 약 13 내지 약 16, 약 12 내지 약 14, 약 10 내지 약 12, 약 10 내지 약 14, 또는 약 8 내지 약 11의 범위이다. 일부 구체예에서, 단계 (4)(i)은 약 20 내지 30°C에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 (4)(ii)는 약 40 내지 55°C에서 수행된다.

[0098]

화합물 8의 추가 추출 및 정제는 액체-액체 추출, 컬럼 크로마토그래피, 및 결정화를 포함하는 당해 분야에 임의의 공지된 수단을 이용하여 수행될 수 있다. 일부 구체예에서, 제2 탈보호화 반응 후에, 액체-액체 추출은 물 및 유기 용매의 첨가와 함께 수행되며, 화합물 8은 염기를 추출된 수성 용매에 첨가하여 화합물 8을 침전시킴으로써 단리된다. 침전된 화합물 8은 이후에 여과되고 전조되어 용매를 제거할 수 있다. 일부 구체예에서, 에틸 아세테이트(EtOAc)는 추출에서 사용되는 유기 용매이다. 일부 구체예에서, NaOH는 화합물 8을 침전시키기 위해

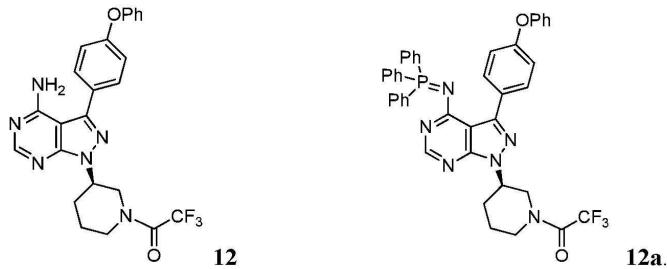
사용된다.

[0099] 화합물 8을 생성시키는 미츠노부 반응은 화합물 11을 사용하는데, 이는 일부 구체예에서, (1) (S)-3-하이드록시 피페리딘 하이드로클로라이드를 트리플루오로아세트산 무수물과 합하여 화합물 11을 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0100] 화합물 11의 아실화는 다양한 유기 용매를 사용하여 달성될 수 있다. 유기 용매는 디클로로메탄, 디메틸포름아미드, 2-메틸테트라하이드로푸란 또는 이들의 조합일 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 구체예에서, 유기 용매는 디클로로메탄이다. 일부 구체예에서, 화합물 8의 제조는 트리에틸아민을 추가로 포함한다. 당업자는, 반응 성분들을 첨가하는 순서 또는 사용되는 특정 용매가 화합물 11의 형성에서 중요하지 않다는 것을 인지할 것이다. 일부 구체예에서, 트리플루오로아세트산 대신에 대안적인 보호기가 사용된다. 보호기는 당해 분야에 공지된 임의의 유용한 질소 보호기일 수 있다.

[0101] 화합물 11의 추가 추출 및 정제는 액체-액체 추출 및 컬럼 크로마토그래피를 포함하는 당해 분야의 임의의 공지된 수단을 이용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 반응이 완료된 후에, 반응은 산의 첨가에 의해 켄칭되고, 이후에, 액체-액체 추출, 농축, 및 컬럼 크로마토그래피로 이어질 수 있다. 일부 구체예에서, 반응은 1M HCl의 첨가로 켄칭된다. 일부 구체예에서, 수상은 액체-액체 추출 동안 제거된다. 일부 구체예에서, 액체-액체 추출 후 잔류하는 유기층은 농축되고, 이동상으로서 유기 용매들의 혼합물을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제된다. 일부 구체예에서, 이동상은 n-헵탄/EtOAc 혼합물(4:1)이다.

[0102] 관련된 양태에서, 본 발명은 하기 구조 12 및 하기 구조 12a에 따른 화합물을 포함하는 신규한 화합물을 제공한다:



[0103]

[0104] 다른 양태에서, 본 발명은 비정질 형태의 이브루티닙의 제조 공정을 제공한다.

[0105] 일부 구체예에서, 비정질 형태의 이브루티닙을 제조하는 공정은

[0106] (a) 디메틸 셀록사이드에 이브루티닙을 용해하여 균질한 용액을 달성하는 단계; 및

[0107] (b) 단계 (a)로부터의 균질한 용액을 물과 접촉시켜 비정질 이브루티닙을 수득하는 단계를 포함한다.

[0108] 일부 구체예에서, 비정질 형태의 이브루티닙을 제조하는 공정은

[0109] (c) 단계 (b)로부터의 비정질 이브루티닙을 여과하여 여과된 비정질 이브루티닙을 수득하는 단계를 추가로 포함한다.

[0110] 일부 구체예에서, 비정질 형태의 이브루티닙을 제조하는 공정은

[0111] (d) 단계 (c)로부터의 여과된 비정질 이브루티닙을 아세톤/물 혼합물로 세척하여 습윤 케이크를 형성하는 단계; 및

[0112] (e) 습윤 케이크를 불활성 가스로 펴징하고 감압 하에서 건조시켜 상기 비정질 형태의 이브루티닙을 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

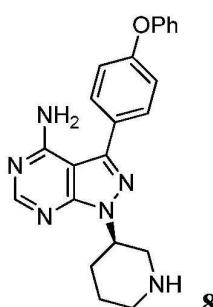
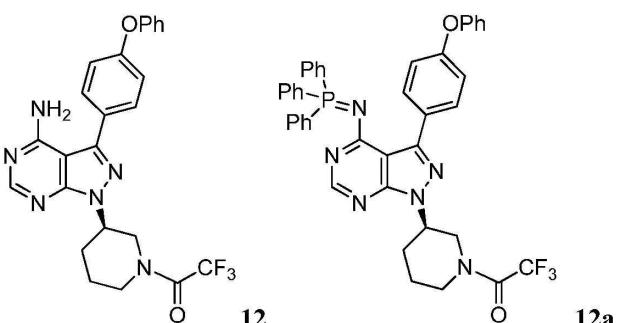
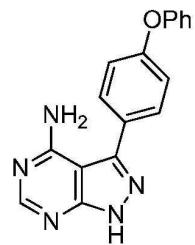
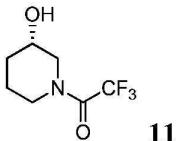
[0113] 일부 구체예에서, 비정질 형태의 이브루티닙을 제조하는 공정은

[0114] (1) (S)-3-하이드록시피페리딘 하이드로클로라이드를 트리플루오로아세트산 무수물과 합하여 하기 화합물 11을 형성하는 단계;

[0115] (2) 화합물 11을 하기 화합물 9와 접촉시켜 반응 혼합물을 형성하는 단계;

[0116] (3) 반응 혼합물을 미츠노부 반응 조건으로 처리하여 하기 화합물 12 및 하기 화합물 12a를 수득하는 단계;

- [0117] (4) 화합물 12 및 화합물 12a를 탈보호화하여 하기 화합물 8을 형성하는 단계;
- [0118] (5) 화합물 8을 무기 염기의 존재 하에서 아크릴로일 클로라이드와 합하여 아실화 반응 혼합물을 형성하는 단계;
- [0119] (6) 상기 아실화 반응 혼합물로부터 이브루티닙을 단리시켜 단리된 이브루티닙을 제공하는 단계로서, 단리된 이브루티닙이 이브루티닙/DMSO 용액을 포함하는 단계; 및
- [0120] (7) 이브루티닙/DMSO 용액을 물과 접촉시켜 비정질 이브루티닙을 수득하는 단계를 포함한다:



[0122]

[0123]

[0124]

[0125]

[0126]

[0127]

[0128]

하기에서 상세히 논의되지 않는 단계들에 대하여, 상기 문단들이 참조된다.

상기 단계 (6)에서 형성된 이브루티닙/DMSO 용액은 상기 이브루티닙의 합성에서 기술된 임의의 수단을 통해 생성될 수 있다. 고체 이브루티닙이 반응 혼합물로부터 단리되는 이러한 구체예 및 구체예들로부터의 주목할만한 차이는 비정질 형태의 이브루티닙을 제조할 때 DMSO 중에 이브루티닙을 용해할 필요성의 제거이다. 이는 조작 단계를 제거하고, 비정질 이브루티닙을 제조하는 효율을 개선시킨다.

본 발명의 요약에서 주지되는 바와 같이 그리고 이브루티닙을 제조하는 공정을 기술할 때, 당업자는 본 공정에서의 선택된 단계가 출발 물질 또는 중간체의 기원과는 독립적으로 수행될 수 있음을 인식할 것이다.

예를 들어, 일 구체예에서, 단계 (5)는 화합물 8을 제조하기 위해 사용되는 공정과는 독립적으로 수행될 수 있다. 이러한 구체예에서, 비정질 이브루티닙은

- [0129] (5) 화합물 8을 무기 염기의 존재 하에서 아크릴로일 클로라이드와 합하여 아실화 반응 혼합물을 형성하는 단계;
- [0130] (6) 상기 아실화 반응 혼합물로부터 이브루티닙을 단리시켜 단리된 이브루티닙을 제공하는 단계로서, 단리된 이브루티닙이 이브루티닙/디메틸 셀록사이드(DMSO) 용액을 포함하는 단계; 및
- [0131] (7) 이브루티닙/DMSO 용액을 물과 접촉시켜 비정질 이브루티닙을 수득하는 단계에 의해 제조된다.
- [0132] 당업자는, 이브루티닙을 제조하는 공정에 기술된 추가 구체예가 또한 본원에 기술된 비정질 이브루티닙을 제조하는 공정에 적용 가능하다는 것을 인지할 것이다.
- [0133] 일부 구체예에서, 비정질 형태의 이브루티닙을 제조하는 공정은 또한,
- [0134] (8) 단계 (7)로부터의 비정질 이브루티닙을 여과하여 여과된 비정질 이브루티닙을 수득하는 단계를 포함한다.
- [0135] 일부 구체예에서, 비정질 형태의 이브루티닙을 제조하는 공정은
- [0136] (9) 감압 하에서 비정질 이브루티닙을 건조시켜 상기 비정질 형태의 이브루티닙을 생성하는 단계를 추가로 포함 할 수 있다.
- [0137] 또한, 단계 (d) 및 단계 (e)뿐만 아니라 상기에서 언급된 비정질 이브루티닙을 제조하는 공정의 단계 (9)는 공정들 간에 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0138] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 공정에 의해 제조된 비정질 형태의 이브루티닙이 제공된다. 본원에 기술된 비정질 형태의 이브루티닙은 실질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징된다.
- [0139] 일부 구체예에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 부형제 및 본원에 기술된 공정에 의해 제조된 비정질 형태의 이브루티닙을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0140] **IV. 실시예**
- [0141] 본 발명을 추가로 예시하기 위해 하기 실시예가 제공되지만, 이는 본 발명의 한정하지 않는다.
- [0142] **실험 방법**
- [0143] X-선 분말 회절 패턴을 Cu K $\alpha$ 1 방사선(40 kV, 40 mA),  $\Theta$ -2 $\Theta$  고니오미터(goniometer), 및 V4의 디버전스(divergence) 및 수용 슬릿, Ge 모노크로메이터(monochromator) 및 LynxEye 검출기를 사용하여 Bruker AXS D8 Advance 회절기 상에서 수집하였다. 대표적인 XRPD 패턴을 주변 조건 하에서 수집하였다.
- [0144] 스캐닝 파라미터의 세부사항은 하기와 같다:
- [0145] 각도 범위: 5 내지 40°
- [0146] 스텝 크기(Step size): 0.02°
- [0147] 스캔 속도: 0.6 초/스텝
- [0148] **실시예 1. 화합물 11의 제조**
- [0149] (S)-3-하이드록시페페리딘 하이드로클로라이드(13.7 g, 99.5 mmol) 및 DCM(68 mL)을 열전대(thermal couple) 및 오버헤드 교반기(overhead stirrer)가 장착된 적합한 반응기에 첨가하였다. Et<sub>3</sub>N(55.5 mL, 397.9 mmol)을 30 °C에서 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 내지 10°C로 냉각하였다. DCM(27 mL) 중 TFAA(18.01 mL, 129.3 mmol)의 용액을 10°C에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 20 내지 30°C까지 가온시키고, 20 내지 30°C에서 3시간 이상 동안 교반하였다. TLC 분석에 의해 결정하는 경우에 반응이 완료되었을 때, 1M HCl(aq)(55 mL)의 첨가에 의해 반응을 켄칭시켰다. 혼합물을 20 내지 30°C에서 10 내지 20분 동안 교반하고, 이후에, 상들을 분리하였다. 수성층을 제거하였다. 유기층을 감압 하, 45°C에서 농축하였다. 잔류물을 n-헵탄/EtOAc(4:1)로 실리카 겔의 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 화합물 11(16.6 g, 85%)을 제공하였다.

[0150] <sup>1</sup>H NMR (400Hz, MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.91-3.79 (m, 2.5H), 3.59-3.27 (m, 2.5H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.71-1.66(m, 2H).

[0151] **실시예 2. 화합물 8의 제조**

[0152] 화합물 11(39.08 g, 198.2 mmol), 화합물 9(20.0 g, 65.95 mmol), 트리페닐포스핀(51.81 g, 198.2 mmol), 및 THF(500 mL)를 질소 하, 30°C에서, 기계적 교반기 및 온도계가 장착된 4구 둥근바닥 플라스크내에 첨가하였다. THF(40 mL) 중 디이소프로필 아조디카복실레이트(40 mL, 198.2 mmol)의 용액을 반응 혼합물을 온도를 30°C에서 유지하면서 1.5시간 기간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 용액을 20 내지 30°C에서 3시간 동안 교반하였다. HPLC 분석에 의해 결정하는 경우 반응이 완료되었을 때, 용액을 감압(40 내지 50 torr) 하, 45°C에서 약 120 mL까지 농축하였다. MeOH(240 mL)를 30°C에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 미정제 화합물 12 및 화합물 12a/MeOH 용액에, 25% NaOH(32 g, 198.2 mmol)의 수용액을 30°C에서 첨가하였다. 용액을 20 내지 30°C에서 2시간 동안 교반하였다. HPLC 분석에 의해 결정하는 경우 반응이 완료되었을 때, 5M HCl(aq)(66.95 mL)을 온도를 55°C에서 유지하면서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 45 내지 55°C에서 3시간 동안 교반하였다. HPLC 분석에 의해 결정하는 경우 반응이 완료되었을 때, 반응 혼합물을 감압(10 내지 50 torr) 하, 45°C에서 약 140 mL까지 농축하였다. 물(280 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 용액을 감압(10 내지 50 torr) 하, 55°C에서 약 140 mL까지 농축하였다. 물(240 mL) 및 EtOAc(400 mL)를 30°C에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 20 내지 30°C에서 10 내지 20분 동안 교반하고, 이후에, 상들을 분리하고, 수성층을 저장하였다. 1M HCl(200 mL)을 유기층에 첨가하고, 20 내지 30°C에서 10 내지 20분 동안 교반하였다. 상들을 분리하고, 유기층을 제거하였다. 수성층들을 합하고, EtOAc(200 mL, 10 vol)를 30°C에서 합한 수성층들에 첨가하였다. 혼합물을 20 내지 30°C에서 10 내지 20분 동안 교반하였다. 상들을 분리하고, 유기층을 제거하였다. 25% NaOH를 잔류하는 수성층에 첨가하여 온도를 20 내지 30°C에서 유지하면서 수성층의 pH를 8 내지 11로 조정하였다. 반응 혼합물을 20 내지 30°C에서 3시간 동안 교반한 후에, 고형물을 여과하고, 습윤 케이크를 물(23 mL)로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공 및 질소 하, 50°C 미만에서 건조시켜 화합물 8(21.6 g, 84.8%)을 수득하였다.

[0153]  $^1\text{H}$  NMR (400Hz, MHz, DMSO)  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H),

#### 실시예 3. 이브루티닙의 제조

[0155]  $\text{H}_2\text{O}$ (28 mL, 5 vol), 화합물 8(5.58 g, 14.45 mmol, 1.0 당량),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2.20 g, 15.9 mmol, 1.1 당량), 및 DCM(75 mL, 15 vol)을 20 내지 30°C에서 열전대 및 오버헤드 교반기가 장착된 반응기에 첨가하였다. 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT)(32 mg, 0.14 mmol, 0.01 당량)을 20 내지 30°C에서 반응 혼합물에 첨가하였다. DCM(11.16 mL, 2 vol) 중 중류된 아크릴로일 클로라이드(1.17 mL, 14.45 mmol, 1.0 당량)를 함유한 용액을 온도를 30°C에서 유지하면서 반응 혼합물에 0.5시간 기간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 용액을 20 내지 30°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. HPLC 분석에 의해 결정하는 경우 반응이 완료되었을 때, 상들을 분리하고, 수성층을 제거하였다. 유기층을 감압 하, 45°C에서 농축하였다. 잔류물을 MeOH/DCM(3:97)과 함께 실리카겔의 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 이브루티닙(7.29 g, 91%)을 제공하였다.

[0156]  $^1\text{H}$  NMR (400Hz, MHz, MeOH)  $\delta$  8.24 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 7.42 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 7.10 (m, 2H), 6.67 (dd,  $J = 16.6, 10.6$  Hz, 1H), 6.83 (dd,  $J = 16.6, 10.6$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 6.15 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 5.78 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 5.64 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.86 (m, 2H), 4.65 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.88 (dd,  $J = 13.0, 9.4$  Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.22 (t,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)

#### 실시예 4. 비정질 형태의 이브루티닙의 제조

[0158] 2 g의 이브루티닙을 약 23°C에서 16 mL의 DMSO에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 완전히 용해된 혼합물을 200 rpm에서 교반하면서 약 23°C에서 100 mL 물에 서서히 첨가하였다. 교반을 약 0.5시간 동안 지속하였다. 얻어진 혼탁액을 여과하고, 고형물을 약 0.3시간 동안 약 50 mL의 5% 아세톤/물(v/v = 5/95)로 쟈슬러리화하여 습윤 케이크를 수득하였다. 습윤 케이크를 약 0.5시간 동안 질소로 펴징하고, 이후에, 진공(100 torr) 하, 40°C에서 16시간 동안 건조시켜 약 1.25 g의 비정질 이브루티닙을 제공하였다.

[0159] 도 2는 상술된 실험 방법을 이용하여 수집된 비정질 형태의 이브루티닙에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 도시한 것이다.

#### 실시예 5. 화합물 11의 제조

[0161] (S)-3-하이드록시페페리딘 하이드로클로라이드(13.7 g, 99.5 mmol) 및 DCM(68 mL)을 열전대 및 오버헤드 교반기 가 장착된 적합한 반응기에 첨가하였다. Et<sub>3</sub>N(55.5 mL, 397.9 mmol)을 30°C에서 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 내지 10°C까지 냉각시켰다. DCM(27 mL) 중 TFAA(18.01 mL, 129.3 mmol)의 용액을 10°C에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 20 내지 30°C까지 가온시키고, 20 내지 30°C에서 3시간 이상 동안 교반하였다. TLC 분석에 의해 결정하는 경우 반응이 완료되었을 때, 1M HCl(aq)(55 mL)의 첨가에 의해 반응을 켐칭하였다. 혼합물을 20 내지 30°C에서 10 내지 20분 동안 교반하고, 이후에, 상들을 분리하였다. 수성층을 제거하였다. 유기층을 감압하, 45°C에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc와 함께 실리카겔의 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 EtOAc 중 화합물 11을 제공하였다.

[0162] <sup>1</sup>H NMR (400Hz, MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.91–3.79 (m, 2.5H), 3.59–3.27 (m, 2.5H), 2.02–1.88 (m, 2H), 1.71–1.66(m, 2H).

### 실시예 6. 화합물 8의 제조

[0164] EtOAc 중 화합물 11(39.08 g, 198.2 mmol), 화합물 9(20.0 g, 65.95 mmol), 트리페닐포스핀(51.81 g, 198.2 mmol), 및 THF(500 mL)를 질소 하, 30°C에서 기계적 교반기 및 온도계가 장착된 4구 등근바닥 플라스크내에 첨가하였다. THF(40 mL) 중 디이소프로필 아조디카복실레이트(40 mL, 198.2 mmol)를 함유한 용액을 반응 혼합물 온도를 30°C에서 유지시키면서 1.5시간 기간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 용액을 20 내지 30°C에서 3시간 동안 교반하였다. HPLC 분석에 의해 결정하는 경우 반응이 완료되었을 때, 용액을 감압(40 내지 50 torr) 하, 45°C에서 약 120 mL까지 농축하였다. MeOH(240 mL)를 30°C에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 미정제 화합물 12 및 화합물 12a/MeOH 용액에, 25% NaOH(32 g, 198.2 mmol)의 수용액을 30°C에서 첨가하였다. 용액을 20 내지 30°C에서 2시간 동안 교반하였다. HPLC 분석에 의해 결정하는 경우 반응이 완료되었을 때, 5M HCl(aq)(66.95 mL)을 온도를 55°C에서 유지하면서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 45 내지 55°C에서 3시간 동안 교반하였다. HPLC 분석에 의해 결정하는 경우 반응이 완료되었을 때, 반응 혼합물을 감압(10 내지 50 torr) 하, 45°C에서 약 140 mL까지 농축하였다. 물(280 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 용액을 감압(10 내지 50 torr) 하, 55°C에서 약 140 mL까지 농축하였다. 물(240 mL) 및 EtOAc(400 mL)를 30°C에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 20 내지 30°C에서 10 내지 20분 동안 교반하고, 이후에, 상들을 분리하고, 수성층을 저장하였다. 1M HCl(200 mL)을 유기층에 첨가하고, 20 내지 30°C에서 10 내지 20분 동안 교반하였다. 상들을 분리하고, 유기층을 제거하였다. 수성층들을 합하고, EtOAc(200 mL, 10 vol)를 30°C에서 합한 수성층들에 첨가하였다. 혼합물을 20 내지 30°C에서 10 내지 20분 동안 교반하였다. 상들을 분리하고, 유기층을 제거하였다. 25% NaOH를 온도를 20 내지 30°C에서 유지하면서 잔류하는 수성층에 첨가하여 수성층의 pH를 8 내지 11로 조정하였다. 반응 혼합물을 20 내지 30°C에서 3시간 동안 교반한 후에, 고형물을 여과하고, 습윤 케이크를 물(23 mL)로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공 및 질소 하, 60°C 미만에서 건조시켜 화합물 8(21.6 g, 84.8%)을 수득하였다.

[0165] <sup>1</sup>H NMR (400Hz, MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.68–7.64 (m, 2H), 7.47–7.41 (m, 2H), 7.21–7.11 (m, 5H), 4.71–4.65 (m, 1H), 3.09–3.06 (m, 1H), 2.97–2.90 (m, 1H), 2.50–2.45 (m, 1H), 2.16–2.01 (m, 2H), 1.77–1.74 (m, 1H), 1.61–1.52 (m, 1H)

### 실시예 7. 이브루티닙의 제조

[0167] H<sub>2</sub>O(28 mL, 5 vol), 화합물 8(5.58 g, 14.45 mmol, 1.0 당량), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.20 g, 15.9 mmol, 1.1 당량), 및 DCM(75 mL, 15 vol)을 20 내지 30°C에서 열전대 및 오버헤드 교반기가 장착된 반응기에 첨가하였다. 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT)(32 mg, 0.14 mmol, 0.01 당량)을 20 내지 30°C에서 반응 혼합물에 첨가하였다. DCM(11.16 mL, 2 vol) 중 증류된 아크릴로일 클로라이드(1.17 mL, 14.45 mmol, 1.0 당량)를 함유한 용액을 온도를 30°C에서 유지하면서 0.5시간 기간에 걸쳐 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 용액을 20 내지 30°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. HPLC 분석에 의해 결정하는 경우 반응이 완료되었을 때, 상들을 분리시키고, 수성층을 제거하였다. 유기층을 감압 하, 45°C에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc/아세톤과 함께 실리카겔의 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 이부르티닙을 함유한 분획들을 합하고, 감압 하, 40°C에서 농축하였다. DMSO(1 vol)를 40°C에서 첨가하였다. 증류물이 관찰되지 않을 때까지 감압 하, 40°C에서 농축하였다. DMSO(7 vol)를 첨가하여 이브루티닙/DMSO 용액을 수득하였다.

[0168] <sup>1</sup>H NMR (400Hz, MHz, MeOH) δ 8.24 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.42 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.10 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 16.6, 10.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J =

16.6, 10.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.86 (m, 2H), 4.65 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 13.0, 9.4 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.22 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)

[0169]

### 실시예 8. 비정질 형태의 이브루티닙의 제조

[0170]

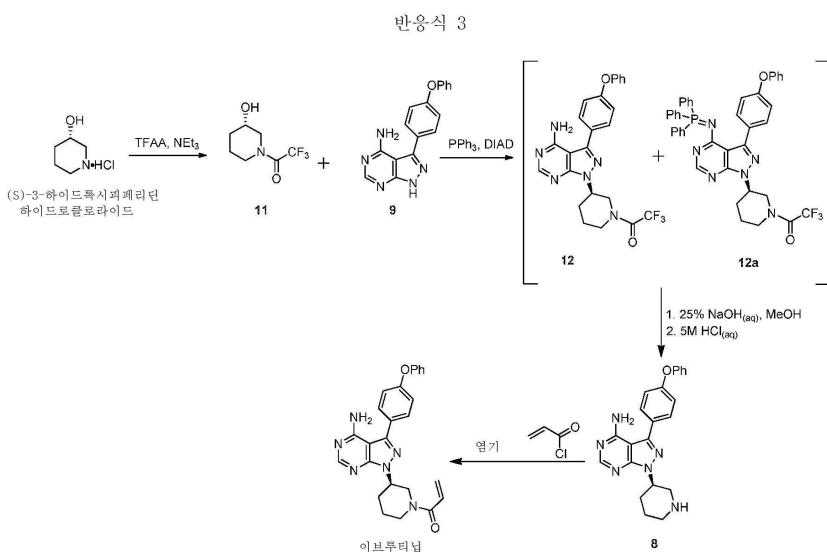
DMSO 중 이브루티닙을 함유한 이미 제조된 혼합물을 약 23°C/200 내지 300 rpm에서 물에 서서히 첨가하고, 이후에, 약 0.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼탁액을 여과하고, 습윤 케이크를 진공 하, 40°C에서 건조시켜 비정질 형태의 이브루티닙을 제공하였다.

[0171]

상기 본 발명이 이해의 명료성을 위해 예시 및 실시예를 이용하여 일부 상세히 기술되었지만, 당업자는 첨부된 청구범위 내에서 특정 변경 및 개질이 실행될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 또한, 본원에 제공된 각 참고문헌은 각 참고문헌이 개별적으로 참고로 포함되는 것과 동일한 정도로 그 전문이 참고로 포함된다. 본 출원과 본원에 제공된 참고문헌 간에 상충되는 부분이 존재하는 경우에, 본 출원이 우선할 것이다.

## 도면

### 도면1



## 도면2

X-선 분말 회절기에 의해 특정분석된 브로드한 피크(broad peak)를 갖는 비정질 형태의 이브루티닙에 대한 X-선 분말 회절 패턴

