

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 11 月 20 日(20.11.2014)



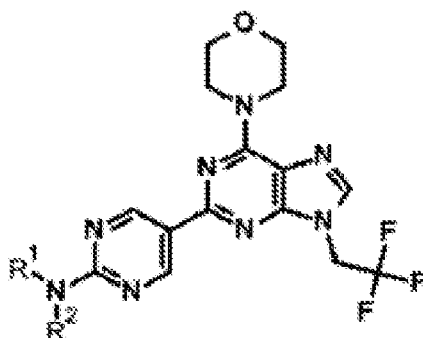
(10) 国際公開番号
WO 2014/185367 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 473/34 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07B 51/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07B 61/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/062557
- (22) 国際出願日: 2014 年 5 月 12 日(12.05.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-101042 2013 年 5 月 13 日(13.05.2013) JP
- (71) 出願人: 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 川原 倫明(KAWAHARA, Michiaki); 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 谷 雄一郎(TANI, Yuichiro); 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 近藤 文克(KONDO, Fumikatsu); 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外(ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,

[続葉有]

(54) Title: MORPHOLINOPURINE-DERIVATIVE PRODUCTION METHOD

(54) 発明の名称: モルホリノプリン誘導体の製造方法



(57) Abstract: The present invention provides a novel and industrially useful method for producing: a morpholinopurine derivative exhibiting excellent antitumor activity; and synthetic intermediates of said derivative. 2, 6-dichloropurine is used as a starting material, a reaction using 2-(N, N-di-tert-butoxycarbonylamino)pyrimidine-5-boronic acid is induced, and deprotection and a substitution reaction are performed to subsequently obtain a morpholinopurine derivative, i.e. a target compound. (In the formula, R¹ and R² each independently represent a substituent selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkoxy-carbonyl groups, and benzyloxy-carbonyl groups, with the caveat that R¹ and R² do not simultaneously represent hydrogen.)

(57) 要約: 本発明は、優れた抗腫瘍活性を有するモルホリノプリン誘導体、及びその合成中間体について、工業的に有用で新規な製造方法を提供するものである。2, 6-ジクロロプリンを原料とし、2-(N, N-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-5-ボロン酸を用いた反応を行い、脱保護、置換反応の後に、目的化合物であるモルホリノプリン誘導体を得る。(R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子、C₁-C₆アルコキシカルボニル基、およびベンジルオキシカルボニル基からなる群より選ばれる置換基を示す。ただし、R¹およびR²は、同時に水素原子を示さない。)



WO 2014/185367 A1

WO 2014/185367 A1



NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI 添付公開書類:

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
MR, NE, SN, TD, TG).

明 細 書

発明の名称： モルホリノプリン誘導体の製造方法

技術分野

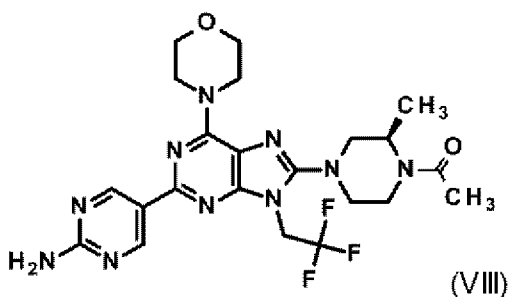
[0001] 本発明は、ホスファチジルイノシトール３キナーゼ（Phosphatidylinositol 3-kinase：PI3K）および／またはMammalian target of rapamycin（mTOR）阻害活性を有する化合物の製造方法、その合成中間体の製造方法、及び新規合成中間体に関する。

背景技術

[0002] モルホリノプリン誘導体は、医薬あるいはその製造原料として有用であり、腫瘍の治療に有用であることが知られている（特許文献１）。

[0003] 当該特許文献の実施例５９において、５－{８－[(３Ｒ)－４－アセチル－３－メチルピペラジン－１－イル]－６－モルホリン－４－イル－９－(２，２，２－トリフルオロエチル)－９Ｈ－プリン－２－イル}ピリミジン－２－アミン（本明細書において式（ⅤⅠⅠ）で示される化合物）、及びその製造方法が開示されている。

[0004] [化１]



[0005] 特許文献１において、５－[６－モルホリン－４－イル－９－(２，２，２－トリフルオロエチル)－９Ｈ－プリン－２－イル]ピリミジン－２－アミン（本明細書において式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物）も開示されている。特許文献１中、式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物は、２－クロロ－６－モルホリン－４－イル－９－(２，２，２－トリフルオロエチル)－９Ｈ－プリン

(本明細書において式(1)で示される化合物)を出発物質として、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム存在下、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミンとカップリング反応を行った後に、tert-ブトキシカルボニル基を作用させて、2工程を経て合成されている。また、特許文献1中には、カラムクロマトグラフィー以外に、化合物の精製方法についての開示はされていない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1: WO 2010044401

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、優れた抗腫瘍活性を有するモルホリノプリン誘導体、及びその合成中間体について、工業的に有用で新規な製造方法を提供するものである。

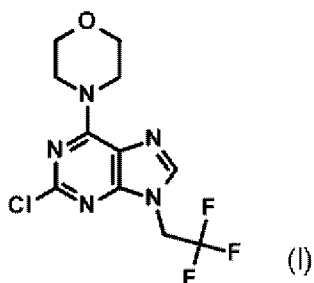
課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、次の(1)～(15)に関する。

(1) パラジウム触媒存在下、

式(1)で示される化合物:

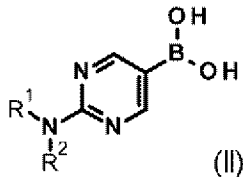
[0009] [化2]



[0010] を式(11)で示される化合物:

[0011]

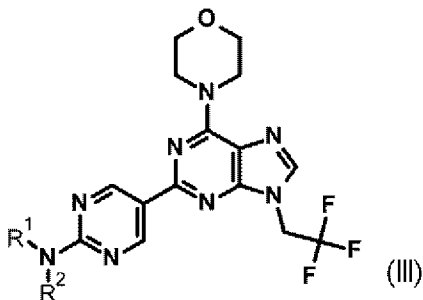
[化3]



[0012] と反応させ、

式 (I I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩：

[0013] [化4]



[0014] を製造する方法。

[式 (I I) および式 (I I I) 中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素原子、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、およびベンジルオキシカルボニル基からなる群より選ばれる置換基を示す。ただし、 R^1 および R^2 は、同時に水素原子を示さない。]

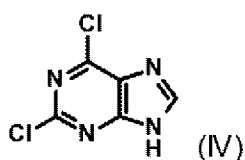
(2) 上記式 (I I) および上記式 (I I I) において、 R^1 および R^2 のいずれもが、*tert*-ブトキシカルボニル基である (1) に記載の製造方法。

(3) パラジウム触媒が、酢酸パラジウム、及びトリフェニルホスフィンから調製される触媒である、(1) もしくは (2) に記載の製造方法。

(4) 上記式 (I) で示される化合物が、

式 (I V) で示される化合物：

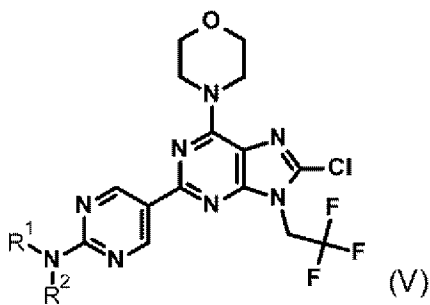
[0015] [化5]



[0016] に、モルホリンを添加し、次いでトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステルを添加して製造されたものである、(1) 乃至 (3) のいずれか 1 つに記載の製造方法。

(5) (1) 乃至 (4) のいずれか 1 つに記載の製造方法を用いて製造された、上記式 (I I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩を、塩素化剤と反応させ、式 (V) で示される化合物またはその薬理上許容される塩：

[0017] [化6]

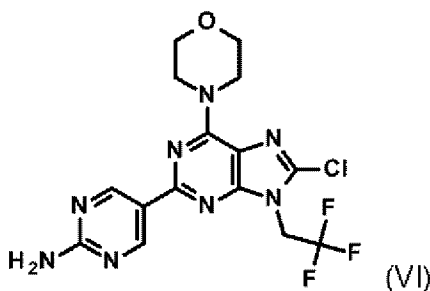


[0018] を製造し、

脱保護を行い、

式 (V I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩：

[0019] [化7]

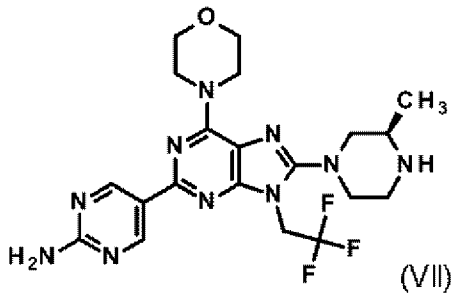


[0020] を製造し、

(R) - 2 - メチルピペラジンと反応させ、式 (V I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩：

[0021]

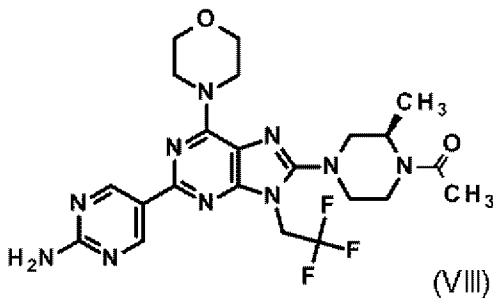
[化8]



[0022] を製造し、次いで、

アセチル化を行うことによる、式 (V I I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩：

[0023] [化9]



[0024] の製造方法。

(6) (1) 乃至 (4) のいずれか 1 つに記載の製造方法を用いて製造された、上記式 (I I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩を、塩素化剤と反応させ、上記式 (V) で示される化合物またはその薬理上許容される塩を製造し、脱保護を行い、上記式 (V I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩を製造し、(2R)-1-アセチル-2-メチルピペラジンと反応させることによる、上記式 (V I I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩の製造方法。

(7) 上記式 (V I) で示される化合物の薬理上許容される塩が、塩酸塩である、(5) もしくは (6) に記載の製造方法。

(8) 塩素化剤が、N-クロロコハク酸イミド及び塩酸である、(5) 乃至 (7) のいずれか 1 つに記載の製造方法。

(9) (1) 乃至 (4) のいずれか 1 つに記載の製造方法を用いて製造され

た、上記式 (I I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩の精製方法であって、上記式 (I I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩の溶液に、チオ尿素誘導体を添加することを特徴とする精製方法。

(10) チオ尿素誘導体が、1, 3-ジエチル-2-チオ尿素である、(9) に記載の精製方法。

(11) (9) もしくは(10) に記載の精製方法であって、更に活性炭を添加することを特徴とする精製方法。

(12) 上記式 (I I) において、 R^1 および R^2 のいずれもが、tert-ブトキシカルボニル基である化合物。

(13) (1) 乃至(4) のいずれか1つに記載の製造方法を用いて製造された、上記式 (I I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩の精製方法であって、上記式 (I I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩の溶液に、活性炭を添加して攪拌し、

i) 活性炭をろ過し、

ii) チオ尿素誘導体を添加して攪拌し、

iii) 酸性水溶液にて洗浄する

ことを含む精製方法。

(14) チオ尿素誘導体が、1, 3-ジエチル-2-チオ尿素である、(13) に記載の精製方法。

(15) 酸性水溶液が、クエン酸水溶液である、(13) もしくは(14) に記載の精製方法。

発明の効果

[0025] 本発明により、優れた抗腫瘍活性を有するモルホリノプリン誘導体、及びその合成中間体について、工業的に有用で新規な製造方法を提供することができる。

本発明によれば、第一に、式 (I I I) で示される化合物を、式 (I I) で示される化合物を用いたカップリング反応を行うことにより、式 (I) で示される化合物から1工程にて、得ることができる。第二に、チオ尿素誘導体

を用いた精製方法により、式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物中の残留パラジウム量を減らすことができ、結果、高純度で式（ⅤⅠⅠⅠ）で示される化合物を得ることができる。第三に、式（ⅠⅤ）で示される化合物から、式（ⅤⅠⅠⅠ）で示される化合物までの各製造工程において、カラムクロマトグラフィーを使用せずに製造が可能である。

発明を実施するための形態

[0026] 本発明において、「 C_1-C_6 アルキルオキシカルボニル基」は、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 n -プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、またはヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

本発明において、「塩素化剤」とは、化合物に塩素原子を導入することが可能な試薬のことを言う。例えば、塩化水素、塩酸、メタンスルホニルクロリド、塩化チオニル、塩化りん、塩化オキサリル、または N -クロロコハク酸イミド等が挙げられる。

本発明において、「パラジウム触媒」とは、2価のパラジウム触媒、または0価のパラジウム触媒のことを言う。例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）等が挙げられる。

本発明の「パラジウム触媒」には、例えば、塩化パラジウム、酢酸パラジウム等のパラジウム化合物に、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-*t*-ブチルホスフィン等の単座配位型ホスフィン配位子、或いは1, 1-ビス（ジフェニルホスフィノ）メタン、1, 2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン等の二座配位型ホスフィン配位子等を作用させて反応系内で調製し、パラジウム触媒としたものも含む。

本発明において、「チオ尿素誘導体」とは、尿素の酸素原子を硫黄原子に置き換えた部分構造を有する化合物のことを言う。例えばチオ尿素、1, 3-ジフェニル-2-チオ尿素、1, 3-ジエチル-2-チオ尿素、または1-イソプロピル-2-チオ尿素等が挙げられる。

次に、式（ⅠⅠ）で示される化合物、式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物、および式（Ⅴ）で示される化合物の好適な置換基について説明する。

R¹およびR²は、好適には、R¹およびR²のいずれもが、C₁－C₆アルコキシカルボニル基である。より好適には、R¹およびR²のいずれもが、*tert*-ブトキシカルボニル基である。

本発明の式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物、式（Ⅴ）で示される化合物、式（ⅤⅠ）で示される化合物、式（ⅤⅠⅠ）で示される化合物、および式（ⅤⅠⅠⅠ）で示される化合物は、酸と反応させることで薬理上許容される塩とすることができる。

[0027] 薬理上許容される塩とは、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得る塩をいう。

[0028] 例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のようなC₁－C₆アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0029] 本発明の、式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物またはその薬理上許容される塩、式（Ⅴ）で示される化合物またはその薬理上許容される塩、式（ⅤⅠ）で示される化合物またはその薬理上許容される塩、式（ⅤⅠⅠ）で示される化合物またはその薬理上許容される塩、および式（ⅤⅠⅠⅠ）で示される化合物またはその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり、又は、再結晶したりすることにより、水分子を取り込んで、水和物となる場合があり、そのような水和物も塩に包含される。

[0030] 本発明の、式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物またはその薬理上許容される塩

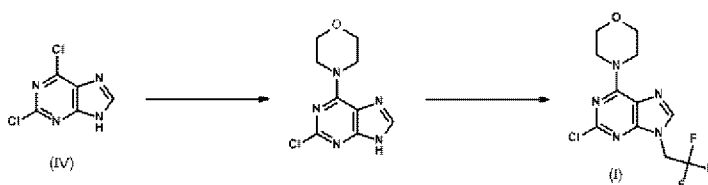
、式（V）で示される化合物またはその薬理上許容される塩、式（V I）で示される化合物またはその薬理上許容される塩、式（V I I）で示される化合物またはその薬理上許容される塩、および式（V I I I）で示される化合物またはその薬理上許容される塩は、溶媒中に放置されたり、又は、再結晶したりすることにより、ある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も塩に包含される。

[製造法]

次に本発明について説明する。本発明の反応条件はこれらに限定して解釈されるべきではない。本発明では、化合物の官能基を適当な保護基で保護する場合がある。このような官能基としては、例えば水酸基、カルボキシ基、アミノ基等を挙げることができ、保護基の種類、並びにそれらの保護基の導入と除去の条件は、例えば *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. W. Green and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2006) に記載のものを参考にすることができる。

[0031] 1) 化合物（I）の製造方法

[0032] [化10]



[0033] 化合物（I）は、化合物（IV）とモルホリンを反応させ、次いでトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステルと反応させることにより得られる。

1-1) モルホリンとの反応

化合物（IV）とモルホリンの反応は、溶媒中で塩基を作用させて行う。

モルホリン使用量は、化合物（IV）に対して 1 等量～10 等量の範囲であり、好ましくは、化合物（IV）に対して 1 等量～2 等量の範囲であり、より好ましくは、化合物（IV）に対して 1.00 等量～1.05 等量の範囲

である。

塩基は、例えば、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミン、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウム等の有機塩基、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム等の無機塩基等を用いることができ、好ましくは、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミンであり、より好ましくは、トリエチルアミンである。

塩基使用量は、化合物（I V）に対して1等量～10等量の範囲であり、好ましくは、化合物（I V）に対して1等量～2等量の範囲であり、より好ましくは、化合物（I V）に対して1.1等量～1.3等量の範囲である。

溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒等のモルホリンに対して不活性なものを用いることができ、好ましくは、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド系溶媒であり、より好ましくは、N，N-ジメチルアセトアミドである。

溶媒使用量は、化合物（I V）に対して1倍量～100倍量の範囲であり、好ましくは、化合物（I V）に対して5倍量～20倍量の範囲であり、より好ましくは、化合物（I V）に対して8倍量～12倍量の範囲である。

反応温度は、0℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、好ましくは、40℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、より好ましくは、40℃～60℃の範囲である。

反応時間は、30分～24時間の範囲であり、好ましくは、30分～6時間の範囲であり、より好ましくは、30分～3時間の範囲である。

1-2) トリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチルエステ

ルとの反応

トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステルとの反応は、化合物(Ⅰ V)とモルホリンの反応終了液に塩基、及びトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステルを作用させて行う。

塩基は、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミン、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウム等の有機塩基、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム等の無機塩基等を用いることができ、好ましくは、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム等の無機塩基であり、より好ましくは、炭酸カリウムである。

塩基使用量は、化合物(Ⅰ V)に対して1等量～10等量の範囲であり、好ましくは、化合物(Ⅰ V)に対して1等量～5等量の範囲であり、より好ましくは、化合物(Ⅰ V)に対して1.8等量～2.0等量の範囲である。

トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステルの使用量は、化合物(Ⅰ V)に対して1等量～10等量の範囲であり、好ましくは、化合物(Ⅰ V)に対して1等量～2等量の範囲であり、より好ましくは、化合物(Ⅰ V)に対して1.0等量～1.2等量の範囲である。

反応温度は、0℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、好ましくは、50℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、より好ましくは、50℃～70℃の範囲である。

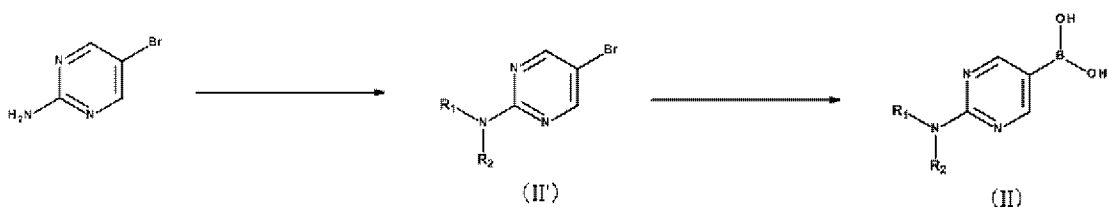
反応時間は、30分～24時間の範囲であり、好ましくは、30分～6時間の範囲であり、より好ましくは、30分～4時間の範囲である。

化合物(Ⅰ)は、通常の方法に従って単離することができる。例えば、反応溶媒がN, N-ジメチルアセトアミドである場合には、反応終了液に水を添加することで固体として析出させ、これを濾取することにより単離することができる。

水添加量は、含水率が10%～90%になる範囲であり、好ましくは、含水率が50%～90%になる範囲であり、より好ましくは、含水率が65%～75%になる範囲である。

2) 化合物(11)の製造方法

[0034] [化11]



[0035] 化合物(11)は、5-ブロモピリミジン-2-アミンのアミノ基にC₁-C₆アルコキシカルボニル基、またはベンジルオキシカルボニル基を導入して化合物(11')とし、次いで化合物(11')のブロモ基をジヒドロキシボリル基に変換することで得られる。

2-1) 保護基導入反応

5-ブロモピリミジン-2-アミンのアミノ基へのC₁-C₆アルコキシカルボニル基、またはベンジルオキシカルボニル基の導入反応は、溶媒中塩基存在下、R₁およびR₂に該当するC₁-C₆アルコキシカルボニル基導入試薬、またはベンジルオキシカルボニル基導入試薬を作用させて行う。

C₁-C₆アルコキシカルボニル基は、好ましくは、t-ブトキシカルボニル基である。

C₁-C₆アルコキシカルボニル基導入試薬、及びベンジルオキシカルボニル基導入試薬は、例えば、二炭酸ジ-t-ブチル等の二炭酸ジエステル、クロロギ酸ベンジル等のクロロギ酸エステル等を用いることができ、R₁およびR₂のいずれもがt-ブトキシカルボニル基の場合には、好ましくは、二炭酸ジ-t-ブチルである。

C₁-C₆アルコキシカルボニル基導入試薬使用量、またはベンジルオキシカルボニル基導入試薬使用量は、5-ブロモピリミジン-2-アミンに対して2等量～20等量の範囲であり、好ましくは、5-ブロモピリミジン-2-アミンに対して2等量～5等量の範囲であり、より好ましくは、5-ブロモ

ピリミジン-2-アミンに対して2.5等量～3.5等量の範囲である。

塩基は、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミン、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウム等の有機塩基、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム等の無機塩基等を用いることができ、アルコキシカルボニル系保護基導入試薬として二炭酸ジエステルを用いる場合には、N,N-ジメチル-4-アミノピリジンを触媒として用いる方が好ましい。

塩基使用量は、5-ブロモピリミジン-2-アミンに対して2等量～20等量の範囲であり、N,N-ジメチル-4-アミノピリジンを触媒として用いる場合は、5-ブロモピリミジン-2-アミンに対して0.01mol%～50mol%の範囲であり、好ましくは5-ブロモピリミジン-2-アミンに対して1mol%～20mol%の範囲であり、より好ましくは、5-ブロモピリミジン-2-アミンに対して5mol%～15mol%の範囲である。

溶媒は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒等のアルコキシカルボニル系保護基導入試薬に対して不活性なものを用いることができ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド系溶媒であり、より好ましくは、N,N-ジメチルアセトアミドである。

溶媒使用量は、5-ブロモピリミジン-2-アミンに対して1倍量～100倍量の範囲であり、好ましくは、5-ブロモピリミジン-2-アミンに対して5倍量～20倍量の範囲であり、より好ましくは、5-ブロモピリミジン-2-アミンに対して8倍量～12倍量の範囲である。

反応温度は、0℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、好ましくは、0℃～50℃の範囲であり、より好ましくは、10℃～30℃の範囲である。

反応時間は、1時間～48時間の範囲であり、好ましくは、1時間～24時間の範囲であり、より好ましくは、12時間～24時間の範囲である。

化合物(11')は、通常の方法に従って単離することができる。例えば、 R_1 及び R_2 のいずれもがtert-ブトキシカルボニル基であり、反応溶媒がN,N-ジメチルアセトアミドである場合には、反応終了液に水を添加することで固体として析出させ、これを濾取することにより単離することができる。

水添加量は、含水率が10%～90%になる範囲であり、好ましくは、含水率が40%～80%になる範囲であり、より好ましくは、含水率が55%～65%になる範囲である。

2-2) ボロン酸導入反応

化合物(11')のブロモ基のジヒドロキシボリル基への変換反応は、窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下、溶媒中でビス(ピナコラト)ジボロン、パラジウム触媒、及び塩基を作用させてホウ酸エステルとし、次いで、水を作用させてホウ酸エステルを加水分解することで行う。

ビス(ピナコラト)ジボロン使用量は、化合物(11')に対して1等量～10等量の範囲であり、好ましくは、化合物(11')に対して1等量～2等量の範囲であり、より好ましくは、化合物(11')に対して1.0等量～1.2等量の範囲である。

パラジウム触媒は、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等を用いても良く、また、例えば、塩化パラジウム、酢酸パラジウム等のパラジウム化合物に、例えば、トリフェニルホスフィン、トリtert-ブチルホスフィン等の単座配位型ホスフィン配位子、或いは、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン等の二座配位型ホスフィン配位子等を作用させて反応系内で調製しても良い。

パラジウム触媒使用量は、化合物（I I'）に対して0.01mol%～50mol%の範囲であり、好ましくは、化合物（I I'）に対して0.1mol%～10mol%の範囲であり、より好ましくは、化合物（I I'）に対して0.5mol%～2mol%の範囲である。

パラジウム触媒を反応系内で調製する場合、パラジウム化合物は酢酸パラジウムが好ましく、ホスフィン配位子はトリフェニルホスフィンが好ましい。パラジウム化合物の使用量は、化合物（I I'）に対して0.01mol%～50mol%の範囲であり、好ましくは化合物（I I'）に対して0.1mol%～10mol%の範囲であり、より好ましくは、化合物（I I'）に対して0.5mol%～2mol%の範囲である。

ホスフィン配位子の使用量は、単座配位型ホスフィン配位子の場合は、パラジウム化合物に対して1等量～10等量の範囲であり、好ましくは、パラジウム化合物に対して1等量～5等量の範囲であり、より好ましくは、パラジウム化合物に対して1等量～3等量の範囲である。二座配位型ホスフィン配位子の場合は、パラジウム化合物に対して0.5等量～5等量の範囲であり、好ましくは、パラジウム化合物に対して0.5等量～2.5等量の範囲であり、より好ましくは、パラジウム化合物に対して0.5等量～1.5等量の範囲である。

塩基は、例えば、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミン、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウム等の有機塩基、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム等の無機塩基等を用いることができ、好ましくは、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム等の無機塩基であり、より好ましくは、酢酸カリウムである。

塩基使用量は、化合物（I I'）に対して1等量～10等量の範囲であり、好ましくは、化合物（I I'）に対して2等量～5等量の範囲であり、より

好ましくは、化合物（ $11'$ ）に対して2.5等量～3.5等量の範囲である。

溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒等を用いることができ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド系溶媒であり、より好ましくは、N,N-ジメチルアセトアミドである。

溶媒使用量は、化合物（ $11'$ ）に対して1倍量～100倍量の範囲であり、好ましくは、化合物（ $11'$ ）に対して3倍量～10倍量の範囲であり、より好ましくは、化合物（ $11'$ ）に対して4倍量～6倍量の範囲である。反応温度は、0℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、好ましくは、50℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、より好ましくは、70℃～90℃の範囲である。

反応時間は、30分～24時間の範囲であり、好ましくは、1時間～12時間の範囲であり、より好ましくは、2時間～6時間の範囲である。

化合物（ 11 ）は、通常の方法に従って単離することができる。例えば、 R_1 及び R_2 のいずれもが α -ブトキシカルボニル基であり、反応溶媒がN,N-ジメチルアセトアミドである場合には、反応終了液に水を添加することでホウ酸エステルを加水分解して固体として析出させ、これを濾取することで単離することができる。

水添加量は、含水率が10%～90%になる範囲であり、好ましくは、含水率が60%～90%になる範囲であり、より好ましくは、含水率が70%～80%になる範囲である。

2-3) 化合物（ 11 ）の精製

化合物(11)は、5-ブロモピリミジン-2-アミンから化合物(11)を製造する工程で得られる粗体の化合物(11)を溶媒に溶解させ、活性炭を添加して攪拌し、活性炭を濾去した後に固体として析出させ、これを濾取することにより精製することができる。

活性炭は、例えば、アクティベートドカーボン、ダルコ（シグマアルドリッチ）、特製白鷺（日本エンバイロケミカルズ社製）、精製白鷺（日本エンバイロケミカルズ社製）、カルボラフィン（日本エンバイロケミカルズ社製）等を用いることができ、好ましくは、特製白鷺である。

活性炭使用量は、化合物(11')に対して0.1%~100%の範囲であり、好ましくは、化合物(11')に対して1%~50%の範囲であり、より好ましくは、化合物(11')に対して5%~20%の範囲である。

溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒等を用いることができ、好ましくは、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒であり、より好ましくは、2-プロパノールである。

溶媒使用量は、化合物(11')に対して1倍量~100倍量の範囲であり、好ましくは、化合物(11')に対して5倍量~20倍量の範囲であり、より好ましくは、化合物(11')に対して10倍量~15倍量の範囲である。

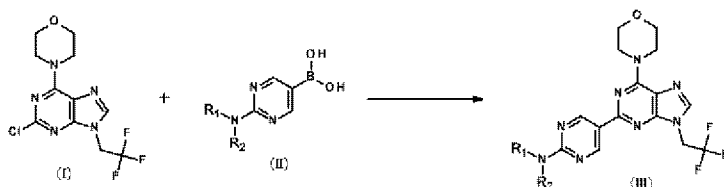
化合物(11)は、通常の方法に従って単離することができる。例えば、R₁、及びR₂のいずれもがt-ブトキシカルボニル基であり、溶媒が2-プロパノールである場合には、水を添加することで固体として析出させ、これを濾取することで単離することができる。

水添加量は、含水率が10%~90%になる範囲であり、好ましくは、含水

率が50%～80%になる範囲であり、より好ましくは、含水率が60%～70%になる範囲である。

3) 化合物(III)の製造方法

[0036] [化12]



[0037] 化合物(III)は、化合物(I)と化合物(II)を窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下、溶媒中でパラジウム触媒、及び塩基を作用させて反応させることにより得られる。

化合物(II)の使用量は、化合物(I)に対して1等量～10等量の範囲であり、好ましくは、化合物(I)に対して1等量～2等量の範囲であり、より好ましくは、化合物(I)に対して1.0等量～1.2等量である。

パラジウム触媒は、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等を用いても良く、また、例えば、塩化パラジウム、酢酸パラジウム等のパラジウム化合物に、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-*t*-ブチルホスフィン等の単座配位型ホスフィン配位子、或いは1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン等の二座配位型ホスフィン配位子等を作用させて反応系内で調製しても良い。

パラジウム触媒使用量は、化合物(I)に対して0.01mol%～50mol%の範囲であり、好ましくは化合物(I)に対して0.1mol%～10mol%の範囲であり、より好ましくは、化合物(I)に対して0.5mol%～2mol%の範囲である。

パラジウム触媒を反応系内で調製する場合、パラジウム化合物は酢酸パラジウムが好ましく、ホスフィン配位子はトリフェニルホスフィンが好ましい。

パラジウム化合物の使用量は、化合物(I)に対して0.01mol%～50mol%の範囲であり、好ましくは、化合物(I)に対して0.1mol%～10mol%の範囲であり、より好ましくは、(I)に対して0.5mol%

○ 1 % ~ 2 m ○ 1 % の範囲である。

ホスフィン配位子の使用量は、単座配位型ホスフィン配位子の場合は、パラジウム化合物に対して 1 等量 ~ 10 等量の範囲であり、好ましくは、パラジウム化合物に対して 1 等量 ~ 5 等量の範囲であり、より好ましくは、パラジウム化合物に対して 1 等量 ~ 3 等量の範囲である。二座配位型ホスフィン配位子の場合は、パラジウム化合物に対して 0.5 等量 ~ 5 等量の範囲であり、好ましくは、パラジウム化合物に対して 0.5 等量 ~ 2.5 等量の範囲であり、より好ましくは、パラジウム化合物に対して 0.5 等量 ~ 1.5 等量の範囲である。

塩基は、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の 3 級アミン、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウム等の有機塩基、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム等の無機塩基等を用いることができ、好ましくは、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム等の無機塩基であり、より好ましくは、炭酸水素カリウムである。

塩基使用量は、化合物 (1) に対して 1 等量 ~ 10 等量の範囲であり、好ましくは、化合物 (1) に対して 1 等量 ~ 5 等量の範囲であり、より好ましくは、化合物 (1) に対して 1.9 等量 ~ 2.1 等量の範囲である。

溶媒は、プロトン性溶媒、或いはプロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒を用いることができる。

プロトン性溶媒は、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、及び水を用いることができ、好ましくは、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒であり、より好ましくは、エタノールである。

非プロトン性溶媒は、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド系溶媒、ジエ

チルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒等を用いることができ、好ましくは、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド系溶媒であり、より好ましくは、N，N-ジメチルホルムアミドである。

プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合溶媒を用いる場合のプロトン性溶媒の比率は、10%～99%の範囲であり、好ましくは、50%～99%の範囲であり、より好ましくは、70%～90%の範囲である。

溶媒使用量は、化合物(1)に対して1倍量～100倍量の範囲であり、好ましくは、化合物(1)に対して5倍量～20倍量の範囲であり、より好ましくは、化合物(1)に対して8倍量～12倍量の範囲である。

反応温度は、0℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、好ましくは、50℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、より好ましくは、60℃～80℃の範囲である。

反応時間は、30分～24時間の範囲であり、好ましくは、1時間～12時間の範囲であり、より好ましくは、2時間～6時間の範囲である。

化合物(111)は、通常の方法に従って単離することができる。例えば、R₁、及びR₂のいずれもがt-ブトキシカルボニル基であり、反応溶媒がエタノールとN，N-ジメチルホルムアミドの混合溶媒である場合には、反応終了液に水を添加することで固体として析出させ、これを濾取することで単離することができる。

水添加量は、含水率が10%～90%になる範囲であり、好ましくは、含水率が20%～50%になる範囲であり、より好ましくは、含水率が30%～40%になる範囲である。

4) 化合物(111)の精製方法

化合物(111)は、化合物(1)と化合物(11)を作用させる工程で得られる粗体の化合物(111)を溶媒に溶解させ、活性炭を添加して攪拌し

、活性炭を濾去した後にチオ尿素誘導体を添加し、クエン酸水溶液で洗浄した後に固体として析出させ、これを濾取することにより精製することができる。

溶媒は、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒等の疎水性溶媒を用いることができ、好ましくは、酢酸エチル等のエステル系溶媒であり、より好ましくは、酢酸エチルである。

溶媒使用量は、化合物（１）に対して１倍量～１００倍量の範囲であり、好ましくは、化合物（１）に対して１０倍量～５０倍量の範囲であり、より好ましくは、化合物（１）に対して２０倍量～２５倍量の範囲である。

活性炭は、例えば、アクティベートドカーボン、ダルコ（シグマアルドリッチ）、特製白鷺（日本エンバイロケミカルズ社製）、精製白鷺（日本エンバイロケミカルズ社製）、カルボラフィン（日本エンバイロケミカルズ社製）等を用いることができ、好ましくは、特製白鷺である。

活性炭使用量は、化合物（１）に対して０．１％～５０％の範囲であり、好ましくは、化合物（１）に対して１％～２０％の範囲であり、より好ましくは、化合物（１）に対して５％～１０％の範囲である。

チオ尿素誘導体は、例えば、チオ尿素、１，３－ジメチルチオ尿素、１，３－ジエチルー２－チオ尿素等を用いることができ、好ましくは、１，３－ジエチルー２－チオ尿素である。

チオ尿素誘導体使用量は、化合物（１）に対して０．１％～５０％の範囲であり、好ましくは、化合物（１）に対して１％～２０％の範囲であり、より好ましくは、化合物（１）に対して５％～１０％の範囲である。

クエン酸水溶液濃度は、１％～飽和濃度の範囲であり、好ましくは、１％～２０％の範囲であり、より好ましくは、２％～１０％の範囲である。

クエン酸水溶液使用量は、化合物（１）に対して０．１倍量～１００倍量の範囲であり、好ましくは、化合物（１）に対して１倍量～１０倍量の範囲であり、より好ましくは、化合物（１）に対して４倍量～６倍量の範囲である。

。

なお、チオ尿素誘導体での処理とクエン酸水溶液での洗浄を繰り返すことで、残留パラジウムを更に削減させることができる。

化合物（ⅠⅠⅠ）は、通常の方法に従って単離することができる。例えば、 R_1 及び R_2 のいずれもが t -ブトキシカルボニル基である場合には、溶媒を親水性溶媒に置換した後に水を添加することで固体として析出させ、これを濾取することで単離することができる。

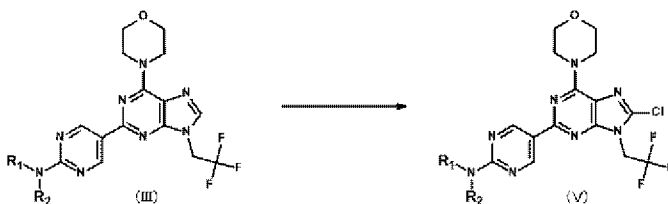
置換する際の親水性溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド、 N -メチル-2-ピロリドン等のアミド系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒等を用いることができ、好ましくは、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド、 N -メチル-2-ピロリドン等のアミド系溶媒であり、より好ましくは、 N -メチル-2-ピロリドンである。

親水性溶媒に置換した後の溶媒量は、化合物（Ⅰ）に対して1倍量～100倍量の範囲であり、好ましくは、化合物（Ⅰ）に対して3倍量～10倍量の範囲であり、より好ましくは、化合物（Ⅰ）に対して4倍量～6倍量の範囲である。

水添加量は、含水率が10%～90%になる範囲であり、好ましくは、含水率が30%～70%になる範囲であり、より好ましくは、含水率が45%～55%になる範囲である。

5) 化合物（Ⅴ）の製造方法

[0038] [化13]



[0039] 化合物（Ⅴ）は、化合物（ⅠⅠⅠ）に溶媒中で塩素化剤、及び濃塩酸を作用させて塩素化することにより得られる。また、後処理の際に、亜硫酸ナトリ

ウム水溶液を用いても良い。

塩素化剤は、例えば、N-クロロコハク酸イミド、N-クロロフタル酸イミド、塩化チオニル等を用いることができ、好ましくは、N-クロロコハク酸イミドである。

塩素化剤使用量は、化合物（ⅠⅠⅠ）に対して1等量～10等量の範囲であり、好ましくは、化合物（ⅠⅠⅠ）に対して1等量～5等量の範囲であり、より好ましくは、化合物（ⅠⅠⅠ）に対して1.9等量～2.1等量の範囲である。

濃塩酸使用量は、化合物（ⅠⅠⅠ）に対して0.0001倍量～0.1倍量の範囲であり、好ましくは、化合物（ⅠⅠⅠ）に対して0.001倍量～0.05倍量の範囲であり、より好ましくは、化合物（ⅠⅠⅠ）に対して0.005倍量～0.01倍量の範囲である。

溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒等を用いることができ、好ましくは、アセトニトリル等のニトリル系溶媒であり、より好ましくは、アセトニトリルである。

溶媒使用量は、化合物（ⅠⅠⅠ）に対して1倍量～100倍量の範囲であり、好ましくは、化合物（ⅠⅠⅠ）に対して5倍量～20倍量の範囲であり、より好ましくは、化合物（ⅠⅠⅠ）に対して8倍量～12倍量の範囲である。

反応温度は、0℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、好ましくは、0℃～50℃の範囲であり、より好ましくは、25℃～30℃の範囲である。

反応時間は、30分～24時間の範囲であり、好ましくは、1時間～12時間の範囲であり、より好ましくは、2時間～6時間の範囲である。

亜硫酸ナトリウム水溶液濃度は、1%～飽和濃度の範囲、好ましくは1%～

20%の範囲であり、5%～15%の範囲が特に好ましい。

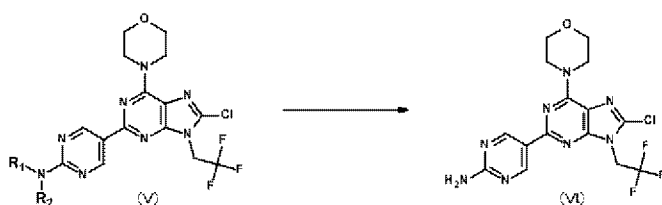
亜硫酸ナトリウム水溶液使用量は、例えば化合物(III)に対して0.1倍量～100倍量の範囲であり、好ましくは、化合物(III)に対して1倍量～10倍量の範囲であり、より好ましくは、化合物(III)に対して1倍量～3倍量の範囲である。

化合物(V)は、通常の方法に従って単離することができる。例えば、R₁、及びR₂のいずれもがt-ブトキシカルボニル基であり、反応溶媒がアセトニトリルである場合には、反応終了液に水を添加することで固体として析出させ、これを濾取することで単離することができる。

水添加量は、含水率が10%～90%になる範囲であり、好ましくは、含水率が30%～70%になる範囲であり、より好ましくは、含水率が45%～55%になる範囲である。

6) 化合物(VI)の製造方法

[0040] [化14]



[0041] 化合物(VI)は、化合物(V)に溶媒中で、R₁及びR₂を除去するのに適切な試薬を作用させ、アミノ基の脱保護を行うことにより得られる。

R₁及びR₂を除去するのに適切な試薬は、例えばProtective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & sons, Inc.)等を参考にして選択することができる。R₁及びR₂のいずれもがt-ブトキシカルボニル基の場合には、例えば、塩化水素、硫酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸等が挙げられ、塩化水素、好ましくは、硫酸等の無機酸が、より好ましくは、塩化水素である。

R₁、及びR₂を除去するのに適切な試薬の使用量は、化合物(V)に対して

1 等量～100 等量の範囲であり、好ましくは、化合物（V）に対して1 等量～50 等量の範囲であり、より好ましくは、化合物（V）に対して5 等量～10 等量の範囲である。R₁、及びR₂を除去する試薬として塩化水素を用いる場合は、塩化水素の有機溶媒溶液を用いても良く、その濃度は、0.1 規定～飽和濃度の範囲であり、好ましくは、1 規定～飽和濃度の範囲であり、より好ましくは、1 規定～3 規定の範囲である。

溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒等を用いることができる。R₁及びR₂を除去する試薬として塩化水素を用いる場合は、好ましくは、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒であり、より好ましくは、メタノールである。

溶媒使用量は、化合物（V）に対して1 倍量～100 倍量の範囲であり、好ましくは、化合物（V）に対して3 倍量～12 倍量の範囲であり、より好ましくは、化合物（V）に対して5 倍量～7 倍量の範囲である。

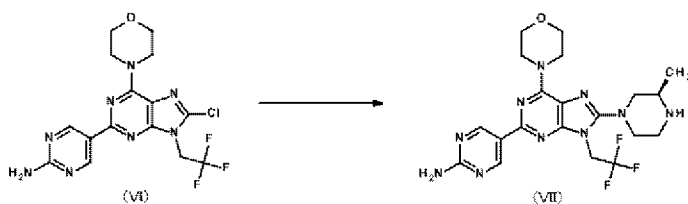
反応温度は、0℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、好ましくは、50℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、より好ましくは、50℃～70℃の範囲である。

反応時間は、30分～24時間の範囲であり、好ましくは、1時間～12時間の範囲であり、より好ましくは、4時間～8時間の範囲である。

化合物（V I）は、通常の方法に従って単離することができる。例えば、反応溶媒がメタノールである場合には、R₁及びR₂を除去する試薬として塩化水素を用いることで反応終了後に塩酸塩の固体として析出させることができ、これを濾取することで塩酸塩として単離することができる。

7) 化合物（V I I）の製造方法

[0042] [化15]



[0043] 化合物 (V 1 1) は、化合物 (V 1) と (R) - 2 - メチルピペラジンを溶媒中で反応させることにより得られる。

(R) - 2 - メチルピペラジンの使用量は、化合物 (V 1) に対して 2 等量 ~ 20 等量の範囲であり、好ましくは、化合物 (V 1) に対して 2 等量 ~ 10 等量の範囲であり、より好ましくは、化合物 (V 1) に対して 2 等量 ~ 5 等量の範囲である。

(R) - 2 - メチルピペラジンは固体状のものを用いても良く、各種溶媒に溶解させて調製した (R) - 2 - メチルピペラジン溶液を用いても良い。(R) - 2 - メチルピペラジン溶液を調製する場合の溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、2 - プロパノール等のアルコール系溶媒、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチル - 2 - ピロリドン等のアミド系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、及び水等を用いることができ、好ましくは、メタノール、エタノール、2 - プロパノール等のアルコール系溶媒であり、より好ましくは、メタノールである。調製する (R) - 2 - メチルピペラジン溶液の濃度は、10% ~ 90% の範囲であり、好ましくは、30% ~ 70% の範囲であり、より好ましくは、40% ~ 60% の範囲である。

溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、2 - プロパノール等のアルコール系溶媒、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチル - 2 - ピロリドン等のアミド系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン等

のケトン系溶媒等を用いることができ、好ましくは、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチル－2－ピロリドン等のアミド系溶媒であり、より好ましくは、N－メチル－2－ピロリドンである。

溶媒使用量は、化合物（V I）に対して1倍量～100倍量の範囲であり、好ましくは、化合物（V I）に対して2倍量～8倍量の範囲であり、より好ましくは、化合物（V I）に対して3倍量～5倍量の範囲である。

反応温度は、0℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、好ましくは、50℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、より好ましくは、90℃～130℃の範囲である。

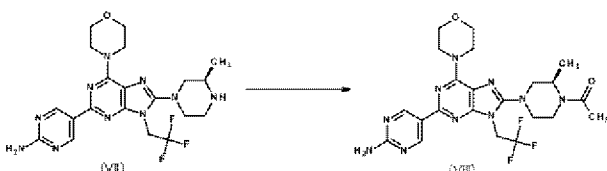
反応時間は、30分～24時間の範囲であり、好ましくは、1時間～12時間の範囲であり、より好ましくは、2時間～8時間の範囲である。

化合物（V I I）は、通常の方法に従って単離することができる。例えば、反応溶媒がN－メチル－2－ピロリドンである場合には、反応終了液に水を添加することで固体として析出させ、これを濾取することで単離することができる。

水添加量は、含水率が10％～90％になる範囲であり、好ましくは、含水率が60％～90％になる範囲であり、より好ましくは、含水率が75％～85％になる範囲である。

8）化合物（V I I I）の製造方法1

[0044] [化16]



[0045] 化合物（V I I I）は、化合物（V I I）のアミノ基にアセチル基を導入することで得られる。

化合物（V I I）のアミノ基へのアセチル基導入反応は、溶媒中でアセチル基導入試薬、及び塩基を作用させて行う。

アセチル基導入試薬は、例えば、塩化アセチル、無水酢酸等が挙げられ、好ましくは、無水酢酸である。

アセチル基導入試薬使用量は、化合物（V I I）に対して1等量～10等量の範囲であり、好ましくは、化合物（V I I）に対して1等量～2等量の範囲であり、より好ましくは、化合物（V I I）に対して1.2等量～1.4等量の範囲である。

塩基は、例えば、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミン、ナトリウムエトキシド、t－ブトキシカリウム等の有機塩基、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム等の無機塩基等を用いることができ、好ましくは、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミンであり、より好ましくは、トリエチルアミンである。

塩基使用量は、化合物（V I I）に対して1等量～10等量の範囲であり、好ましくは、化合物（V I I）に対して1等量～2等量の範囲であり、より好ましくは、化合物（V I I）に対して1.5等量～1.7等量の範囲である。

溶媒は、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチル－2－ピロリドン等のアミド系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒等のアセチル基導入試薬に対して不活性なものを用いることができ、好ましくは、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等のエーテル系溶媒であり、より好ましくは、テトラヒドロフランである。

溶媒使用量は、化合物（V I I）に対して1倍量～100倍量の範囲であり、好ましくは、化合物（V I I）に対して4倍量～16倍量の範囲であり、より好ましくは、化合物（V I I）に対して6倍量～10倍量の範囲である。

。

反応温度は、0℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、好ましくは、0℃～50℃の範囲であり、より好ましくは、10℃～30℃の範囲である。

反応時間は、30分～24時間の範囲であり、好ましくは、30分～6時間の範囲であり、より好ましくは、30分～4時間の範囲である。

化合物(VIII)は、例えば、反応溶媒がテトラヒドロフランである場合には、反応終了時に固体として析出しているが、水を添加して加熱することで溶解させることができ、この段階で不溶物を濾去することで精製を行うことができる。

水添加量は、含水率が10%～90%になる範囲であり、好ましくは、含水率が30%～70%になる範囲であり、より好ましくは、含水率が45%～55%になる範囲である。

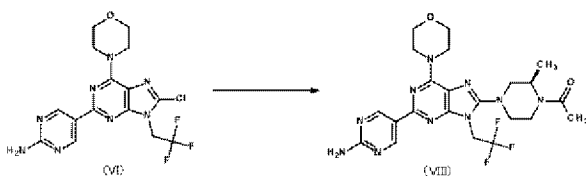
溶解させる際の温度は、0℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、好ましくは、40℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、より好ましくは、40℃～60℃の範囲である。

化合物(VIII)は、通常の方法に従って単離することができる。例えば、含水テトラヒドロフランに溶解している場合には、水を更に添加することで結晶として析出させ、これを濾取することで単離することができる。

水添加量は、含水率が10%～90%になる範囲であり、好ましくは、含水率が50%～90%になる範囲であり、より好ましくは、含水率が65%～75%になる範囲である。

9) 化合物(VIII)の製造方法2

[0046] [化17]



[0047] 化合物(VIII)は、化合物(VI)と(2R)-1-アセチル-2-メチルピペラジンを溶媒中で反応させることにより得られる。

(2R) - 1 - アセチル - 2 - メチルピペラジンの使用量は、化合物 (V I) に対して 2 等量 ~ 20 等量の範囲であり、好ましくは、化合物 (V I) に対して 2 等量 ~ 10 等量の範囲であり、より好ましくは、化合物 (V I) に対して 2 等量 ~ 5 等量の範囲である。

(2R) - 1 - アセチル - 2 - メチルピペラジンは、例えば、AKos Consulting and Solutions Deutschland GmbH 等より購入することができる。

溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、2 - プロパノール等のアルコール系溶媒、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチル - 2 - ピロリドン等のアミド系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒等を用いることができ、好ましくは、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチル - 2 - ピロリドン等のアミド系溶媒であり、より好ましくは、N - メチル - 2 - ピロリドンである。

溶媒使用量は、化合物 (V I) に対して 1 倍量 ~ 100 倍量の範囲であり、好ましくは、化合物 (V I) に対して 2 倍量 ~ 8 倍量の範囲であり、より好ましくは、化合物 (V I) に対して 3 倍量 ~ 5 倍量の範囲である。

反応温度は、0℃ ~ 使用溶媒の沸点の範囲であり、好ましくは、50℃ ~ 使用溶媒の沸点の範囲であり、より好ましくは、90℃ ~ 130℃の範囲である。

反応時間は、30分 ~ 24時間の範囲であり、好ましくは、1時間 ~ 12時間の範囲であり、より好ましくは、2時間 ~ 8時間の範囲である。

10) 化合物 (V I I I) の結晶形の転換方法

化合物 (V I I I) の結晶形の転換は、溶媒中で加熱することで行うことができる。

溶媒は、例えば、酢酸エチル、酢酸エチルとアセトニトリルの混合溶媒等を

用いることができ、酢酸エチルとアセトニトリルの混合溶媒を用いる場合の酢酸エチルの比率は、10%～99%の範囲であり、好ましくは、50%～99%の範囲であり、より好ましくは、70%～90%の範囲である。

加熱温度は、0℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、好ましくは、50℃～使用溶媒の沸点の範囲であり、より好ましくは、50℃～70℃の範囲である。

加熱時間は、30分～24時間の範囲であり、好ましくは、1時間～12時間の範囲であり、より好ましくは、5時間～9時間の範囲である。

化合物(VIII)は、例えば、溶媒が酢酸エチル、酢酸エチルとアセトニトリルの混合溶媒である場合には、加熱終了後に結晶として析出しているため、これを濾取することで単離することができる。

実施例

[0048] 以下、実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0049] 原子吸光分光分析には、日立ハイテクノロジー社の日立偏光ゼーマン原子吸光光度計 Z-2710を用いた。尚、実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

mg : ミリグラム, g : グラム, ml : ミリリットル, L : リットル, MHz : メガヘルツ。

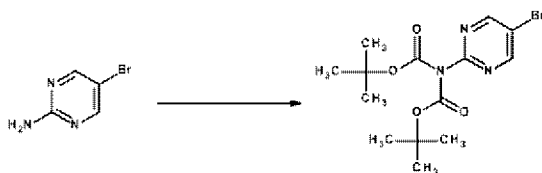
[0050] 以下の実施例において、核磁気共鳴（以下、 ^1H NMR : 400 MHz）スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値を δ 値(ppm)にて記載した。分裂パターンは一重線をs、二重線をd、三重線をt、四重線をq、多重線をm、ブロードをbrで示した。原子吸光分光分析結果は、濃度(ppm)にて記載した。

[実施例1]

ジ-tert-ブチル(5-ブロモピリミジン-2-イル)イミドジカーボネート

[0051]

[化18]



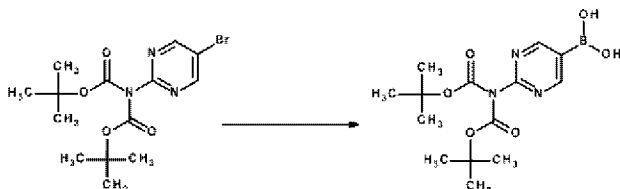
[0052] N, N-ジメチルアセトアミド (1, 500 mL) に5-ブロモピリミジン-2-アミン (150 g、862 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (564 g、2,584 mmol)、及びN, N-ジメチル-4-アミノピリジン (10.5 g、85.9 mmol) を添加し、室温下で終夜撹拌した。水 (2,250 mL) を滴下し、2時間半撹拌した後に析出固体を濾取し、N, N-ジメチルアセトアミド/水=2/3の混合液 (750 mL)、及び水 (750 mL) で洗浄した。取得固体を乾燥させ、標記化合物 (303 g、93.8%) を淡橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.40 (18H, s), 9.08 (2H, s).

[実施例2]

2-(N, N-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-5-ボロン酸

[0053] [化19]



[0054] N, N-ジメチルアセトアミド (900 mL) にジ-tert-ブチル (5-ブロモピリミジン-2-イル) イミドジカーボネート (180 g、481 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (134 g、528 mmol)、酢酸カリウム (142 g、1,447 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.52 g、9.61 mmol)、及び酢酸パラジウム (1.08 g、4.81 mmol) を添加し、アルゴン雰囲気下80℃で3時間半撹拌した。室温まで冷却して水 (630 mL) を滴下し、固体の析出を確認した後に更

に水（2, 070 mL）を滴下した。1時間攪拌した後に析出固体を濾取し、N, N-ジメチルアセトアミド／水＝1／3の混合液（900 mL）、及び水（900 mL）で洗浄した。取得固体を乾燥させ、標記化合物の粗体（180 g）を淡褐色固体として得た。

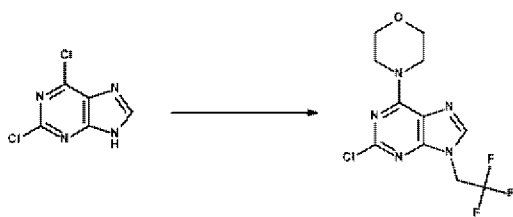
2-プロパノール（546 mL）に標記化合物の粗体（39.7 g）、KCl-フロック（8.4 g）、及び特製白鷺（4.2 g）を添加し、アルゴン雰囲気下室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去して2-プロパノール（84 mL）で洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて氷浴にて冷却した。水（1, 180 mL）を滴下し、2時間攪拌した後に析出固体を濾取し、2-プロパノール／水＝3／7の混合液（210 mL）で洗浄した。取得固体を乾燥させ、標記化合物（34.9 g、91.6%）を乳白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 +H $_2$ O） δ ：1.40（18H, s）, 8.81（2H, br s）, 9.02（2H, s）.

[実施例3]

2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-9H-プリン

[0055] [化20]



[0056] N, N-ジメチルアセトアミド（920 mL）に2, 6-ジクロロプリン（100 g、529 mmol）、及びトリエチルアミン（88.5 mL、635 mmol）を添加し、50℃に加熱した。モルホリン（47.7 mL、545 mmol）を攪拌しながら滴下し、N, N-ジメチルアセトアミド（20 mL）で洗いこみ、50℃で1時間攪拌した。粉末状炭酸カリウム（139 g、1, 006 mmol）を添加し、N, N-ジメチルアセトアミド（40 mL）で洗いこみ、60℃に加熱した。トリフルオロメタンスルホン酸2

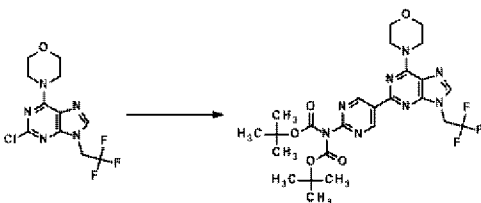
、2,2-トリフルオロエチルエステル (83.9 mL、582 mmol) を攪拌しながら2時間かけて滴下し、N,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) で洗いこみ、60℃で2時間攪拌した。室温まで冷却して水 (2,500 mL) を滴下し、室温で終夜攪拌した後に析出固体を濾取し、水 (500 mL) で洗浄した。取得固体を乾燥させ、標記化合物 (158 g、92.9%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80–3.86 (4H, m), 3.95–4.62 (4H, m), 4.77 (2H, q, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.78 (1H, s).

[実施例4]

ジ-tert-ブチル {5-[6-(モルホリン-4-イル)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル]ピリミジン-2-イル} イミドジカーボネート

[0057] [化21]



[0058] N,N-ジメチルアセトアミド (200 mL) とエタノール (800 mL) の混合液に2-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン (100 g、311 mmol)、2-(N,N-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-5-ボロン酸 (116 g、342 mmol)、炭酸水素カリウム (62.3 g、622 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.63 g、6.21 mmol)、及び酢酸パラジウム (0.698 g、3.11 mmol) を添加し、窒素気流下70℃で3時間半攪拌した。室温まで冷却して固体の析出を確認した後に水 (500 mL) を滴下し、終夜攪拌した。析出固体を濾取し、エタノール/水=1/1の混合液 (500 mL) で洗浄した後に取得固体を乾燥させ、標記化合物の粗体193 gを灰色固体として得た。残留パラジウム

量を原子吸光光度分析により測定した結果、1487 ppmであった。

酢酸エチル（2280 mL）に標記化合物の粗体（183 g）、及び特製白鷺（5.7 g）を添加し、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去して酢酸エチル（285 mL）で洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて1,3-ジエチル-2-チオ尿素（5.7 g）を添加し、室温で終夜攪拌した。5%クエン酸水溶液（485 mL）で2回洗浄し、再度1,3-ジエチル-2-チオ尿素（5.7 g）を添加して1時間攪拌した後に5%クエン酸水溶液（485 mL）で2回洗浄した（*1）。N-メチル-2-ピロリドン（447 mL）を添加して酢酸エチルを減圧留去し、N-メチル-2-ピロリドン／水＝1／1の混合液（228 mL）を滴下した後に種晶（*2）を添加し、室温で終夜攪拌した。水（447 mL）を滴下し、2時間半攪拌した後に析出固体を濾取し、エタノール／水＝1／1の混合液（380 mL）で洗浄した。取得固体を乾燥させ、標記化合物（165 g、96.0%）を白色固体として得た。残留パラジウム量を原子吸光光度分析により測定した結果、1.0 ppm以下であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (18H, s), 3.85–3.91 (4H, m), 4.26–4.52 (4H, m), 4.88 (2H, q, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 9.65 (2H, s).

*1 製造した酢酸エチル溶液を一部採取し、濃縮乾固することにより固体が得られた。

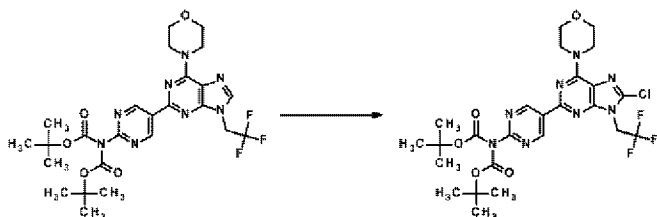
*2 *1で得られた固体を種晶として使用した。

[実施例5]

ジ-tert-ブチル {5-[8-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル]ピリミジン-2-イル} イミドジカーボネート

[0059]

[化22]



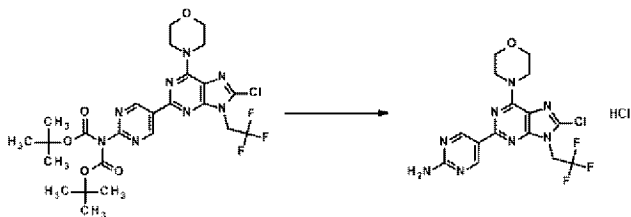
[0060] アセトニトリル（750 mL）にジ-tert-ブチル {5- [6-（モルホリン-4-イル）-9-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-9H-プリン-2-イル] ピリミジン-2-イル} イミドジカーボネート（75.0 g、129 mmol）、及びN-クロロコハク酸イミド（34.5 g、258 mmol）を添加し、28℃に加熱した後に濃塩酸（0.55 mL）を添加し、28℃で3時間半撹拌した。水（525 mL）を滴下した後に10% 亜硫酸ナトリウム水溶液（150 mL）を滴下し、室温で終夜撹拌した。析出固体を濾取し、アセトニトリル／水＝1／1の混合液（225 mL）で洗浄した後に、取得固体を乾燥させ標記化合物（69.1 g、87.0%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (18H, s), 3.84–3.90 (4H, m), 4.20–4.44 (4H, m), 4.86 (2H, q, $J=8.2\text{ Hz}$), 9.62 (2H, s).

[実施例6]

5- [8-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-9H-プリン-2-イル] ピリミジン-2-アミン塩酸塩

[0061] [化23]



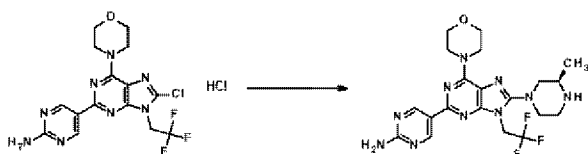
[0062] 2 mol / L 塩化水素メタノール溶液（360 mL）にジ-tert-ブチル

ル {5-[8-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル]ピリミジン-2-イル} イミドジカーボネート (60.0 g、97.6 mmol) を添加し、60℃に加熱して5時間半撹拌した。氷浴にて冷却して1時間撹拌した後に析出固体を濾取し、冷却したメタノール (180 mL) で洗浄した。取得固体を乾燥させ、標記化合物 (42.7 g、97.0%) を黄色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.70–3.80 (4H, m), 4.21 (4H, brs), 5.22 (2H, q, $J=8.9\text{ Hz}$), 6.95–8.60 (3H, brm), 9.29 (2H, s).

[実施例7]

5-{8-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミン

[0063] [化24]



[0064] N-メチル-2-ピロリドン (160 mL) に5-[8-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル]ピリミジン-2-アミン塩酸塩 (40.0 g、88.6 mmol)、及び50% (R)-2-メチルピペラジンメタノール溶液 (71.0 g、354 mmol) を添加し、メタノールを留去しながら120℃で4時間撹拌した。50℃まで冷却して水 (600 mL) を滴下した後に塩化ナトリウム (160 g) を添加して水 (40 mL) で洗いこみ、室温まで冷却して終夜撹拌した。析出固体を濾取し、水 (200 mL) で洗浄した後に、取得固体を乾燥させ標記化合物 (38.0 g、89.7%) を淡黄色固体として得た。

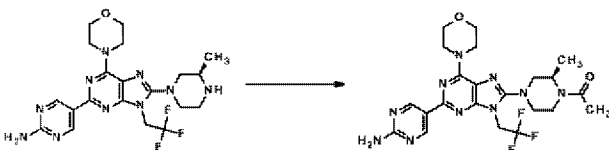
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.13 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 2

. 71 (1 H, dd, $J = 11.7, 10.0$ Hz), 3.00–3.13 (4 H, m), 3.20–3.27 (2 H, m), 3.82–3.88 (4 H, m), 4.21–4.35 (4 H, br m), 4.64–4.75 (2 H, m) 5.18 (2 H, s), 9.23 (2 H, s).

[実施例 8]

1-[(2R)-4-{2-[(2-アミノピリミジン-5-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-8-イル]-2-メチルピペラジン-1-イル}]エタン-1-オン

[0065] [化25]



[0066] テトラヒドロフラン (80 mL) に 5-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル}ピリミジン-2-アミン (10.0 g、20.9 mmol)、トリエチルアミン (3.38 g、33.4 mmol)、及び無水酢酸 (2.77 g、27.1 mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。限外ろ過した水 (70 mL) を添加して 50℃ まで加熱し、不溶物を濾去してテトラヒドロフラン／限外ろ過した水 = 1 / 1 の混合液 (20 mL) で洗浄した。濾液と洗浄液を合わせて 40℃ まで加熱し、UF 水 (120 mL) を滴下した後に室温まで徐冷しながら終夜攪拌した。再び 40℃ まで加熱して 1 時間攪拌した後に、6℃ まで冷却して 3 時間攪拌した。析出結晶を濾取し、冷却したテトラヒドロフラン／限外ろ過した水 = 3 / 7 の混合液 (30 mL) で洗浄した後に取得結晶を乾燥させ、標記化合物の粗体 (10.9 g) を淡黄色結晶として得た。

酢酸エチル (30 mL) とアセトニトリル (10 mL) の混合液に標記化合物の粗体 (3.40 g) を添加し、60℃ に加熱して 1 時間攪拌した。標記

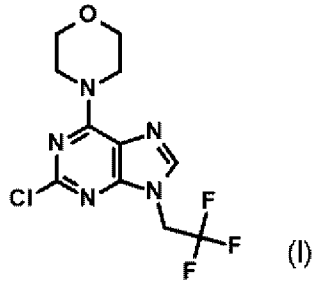
化合物の粗体 (3.30 g) を添加して酢酸エチル (5 mL) で洗いこみ、60℃で1時間攪拌した。更に標記化合物の粗体 (3.30 g) を添加して酢酸エチル (5 mL) で洗いこみ、60℃で5時間攪拌した。室温まで冷却して終夜攪拌した後に、氷浴にて冷却して3時間攪拌した。析出結晶を濾取し、冷却した酢酸エチル (30 mL) で洗浄した後に、取得結晶を乾燥させ標記化合物 (8.61 g、85.9%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 140℃) δ : 1.29 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.03 (3H, s), 2.90–2.97 (1H, m), 3.11–3.20 (1H, m), 3.28–3.35 (2H, m), 3.43–3.46 (1H, m), 3.73–3.76 (4H, m), 3.99–4.04 (1H, m), 4.17–4.19 (4H, m), 4.43–4.51 (1H, m), 4.90–5.01 (2H, m), 6.44 (2H, br s), 9.06 (2H, s).

請求の範囲

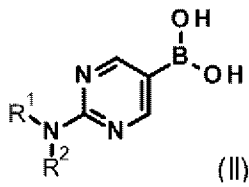
[請求項1] パラジウム触媒存在下、
式（I）で示される化合物：

[化1]



を式（II）で示される化合物：

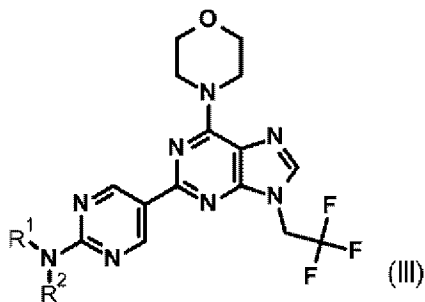
[化2]



と反応させ、

式（III）で示される化合物またはその薬理上許容される塩：

[化3]



を製造する方法。

[式（I）および式（II）中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子、C₁–C₆アルコキシカルボニル基、およびベンジロキシカルボニル基からなる群より選ばれる置換基を示す。ただし、R¹およびR²は、同時に水素原子を示さない。]

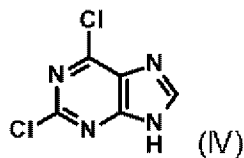
[請求項2] 上記式（I）および上記式（II）において、R¹およびR²の

いずれもが、tert-ブトキシカルボニル基である請求項1に記載の製造方法。

[請求項3] パラジウム触媒が、酢酸パラジウム、及びトリフェニルホスフィンから調製される触媒である、請求項1もしくは2に記載の製造方法。

[請求項4] 上記式(Ⅰ)で示される化合物が、
式(Ⅳ)で示される化合物：

[化4]

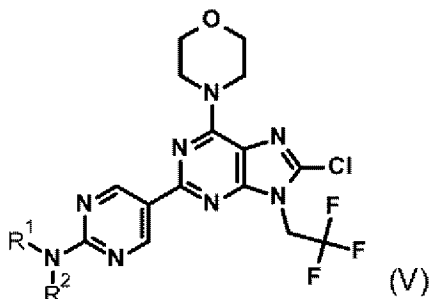


に、モルホリンを添加し、次いでトリフルオロメタンスルホン酸2, 2, 2-トリフルオロエチルエステルを添加して製造されたものである、請求項1乃至3のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項5] 請求項1乃至4のいずれか1項に記載の製造方法を用いて製造された、上記式(Ⅰ)で示される化合物またはその薬理上許容される塩を、

塩素化剤と反応させ、式(V)で示される化合物またはその薬理上許容される塩：

[化5]

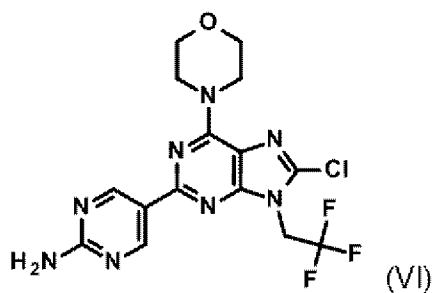


を製造し、

脱保護を行い、

式(V)で示される化合物またはその薬理上許容される塩：

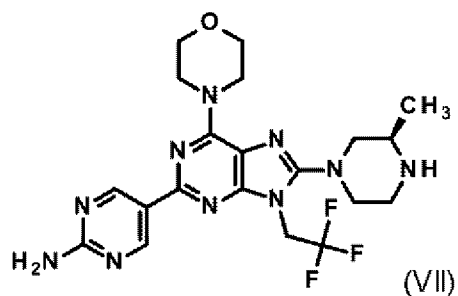
[化6]



を製造し、

(R) - 2 - メチルピペラジンと反応させ、式 (V I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩：

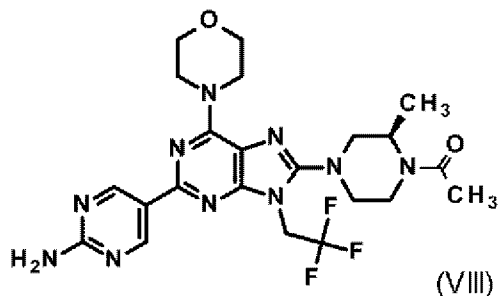
[化7]



を製造し、次いで、

アセチル化を行うことによる、式 (V I I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩：

[化8]



の製造方法。

[請求項6] 請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の製造方法を用いて製造された、上記式 (I I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩を、

塩素化剤と反応させ、上記式 (V) で示される化合物またはその薬理上許容される塩を製造し、脱保護を行い、上記式 (V I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩を製造し、(2 R) - 1 - アセチル - 2 - メチルピペラジンと反応させることによる、上記式 (V I I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩の製造方法。

[請求項7] 上記式 (V I) で示される化合物の薬理上許容される塩が、塩酸塩である、請求項5もしくは6に記載の製造方法。

[請求項8] 塩素化剤が、N - クロロコハク酸イミド及び塩酸である、請求項5乃至7のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項9] 請求項1乃至4のいずれか1項に記載の製造方法を用いて製造された、上記式 (I I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩の精製方法であって、上記式 (I I I) で示される化合物またはその薬理上許容される塩の溶液に、チオ尿素誘導体を添加することを特徴とする精製方法。

[請求項10] チオ尿素誘導体が、1, 3 - ジエチル - 2 - チオ尿素である、請求項9に記載の精製方法。

[請求項11] 請求項9もしくは10に記載の精製方法であって、更に活性炭を添加することを特徴とする精製方法。

[請求項12] 上記式 (I I) において、R¹およびR²のいずれもが、tert - ブトキシカルボニル基である化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/062557

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D473/34(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)n, A61P35/00(2006.01)n,
A61P43/00(2006.01)n, C07B51/00(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D473/34, A61K31/5377, A61P35/00, A61P43/00, C07B51/00, C07B61/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010/044401 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 22 April 2010 (22.04.2010), claims; paragraphs [0068], [0080] to [0108]; examples 8, 57 to 60, 63 & CN 102245607 A & EP 2336132 A1 & JP 2011-1339 A & KR 10-2011-0067038 A & US 2010/0130492 A1 & US 2012/0071476 A1	1-12
Y	JP 2011-236198 A (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 24 November 2011 (24.11.2011), claims; paragraphs [0147], [0177] to [0206]; examples 8, 57 to 60, 63 (Family: none)	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 July, 2014 (08.07.14)

Date of mailing of the international search report
05 August, 2014 (05.08.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/062557

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2011-521968 A (Genentech, Inc.), 28 July 2011 (28.07.2011), claims; paragraphs [0104], [0170] to [0172] & CN 102105474 A & KR 10-2011-0042153 A & US 2009/0318411 A1 & US 2012/0135988 A1 & WO 2009/146406 A1	1-12
Y A	JP 2010-509429 A (LG Chem, Ltd.), 25 March 2010 (25.03.2010), claims & CN 101535365 A & JP 5140086 B2 & KR 10-2008-0041425 A & US 2010/0029900 A1 & WO 2008/056938 A1	9-11 1-10, 12
A	WO 2012/082997 A1 (F. HOFF-MANN-LA-ROCHE AG), 21 June 2012 (21.06.2012), claims & CN 103313989 A & JP 2014-503535 A & KR 10-2013-0105707 A & US 2012/0171199 A1	1-12

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D473/34(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)n, A61P35/00(2006.01)n, A61P43/00(2006.01)n, C07B51/00(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D473/34, A61K31/5377, A61P35/00, A61P43/00, C07B51/00, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

REGISTRY (STN)
CAplus (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2010/044401 A1（第一三共株式会社）2010.04.22, 請求の範囲、段落[0068]、[0080]-[0108]、実施例 8、57-60、63 & CN 102245607 A & EP 2336132 A1 & JP 2011-1339 A & KR 10-2011-0067038 A & US 2010/0130492 A1 & US 2012/0071476 A1	1-12

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 8 . 0 7 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

0 5 . 0 8 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官（権限のある職員）

江間 正起

4 P

4 0 4 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2011-236198 A (第一三共株式会社) 2011. 11. 24, 特許請求の範囲、段落[0147]、[0177]-[0206]、実施例 8、57-60、63 (ファミリーなし)	1-12
Y	JP 2011-521968 A (ジェネンテック, インコーポレイテッド) 2011. 07. 28, 特許請求の範囲、段落[0104]、[0170]-[0172] & CN 102105474 A & KR 10-2011-0042153 A & US 2009/0318411 A1 & US 2012/0135988 A1 & WO 2009/146406 A1	1-12
Y A	JP 2010-509429 A (エルジー・ケム・リミテッド) 2010. 03. 25, 特許請求の範囲 & CN 101535365 A & JP 5140086 B2 & KR 10-2008-0041425 A & US 2010/0029900 A1 & WO 2008/056938 A1	9-11 1-10, 12
A	WO 2012/082997 A1 (F. HOFF-MANN-LA-ROCHE AG) 2012. 06. 21, 請求の範囲 & CN 103313989 A & JP 2014-503535 A & KR 10-2013-0105707 A & US 2012/0171199 A1	1-12