

(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  
2020年5月14日(14.05.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/096042 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07D 487/04 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2019/043857
- (22) 国際出願日: 2019年11月8日(08.11.2019)
- (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:  
PCT/JP2018/041744 2018年11月9日(09.11.2018) JP  
特願 2019-044236 2019年3月11日(11.03.2019) JP
- (71) 出願人: 大鵬薬品工業株式会社  
(TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/  
JP]; 〒1018444 東京都千代田区神田錦町  
1-2-7 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 近藤 維志 (KONDO, Masashi);  
〒3670241 埼玉県児玉郡神川町大字元原2-0-0  
-2-2 大鵬薬品工業株式会社内 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務  
所(SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪  
府大阪府中央区道修町1-7-1 北  
浜コニシビル Osaka (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, DJ, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,  
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,  
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,  
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,  
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(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, ST, 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, NL, NO, PL, PT, RO, RS,  
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
一 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING DIMETHOXYBENZENE COMPOUND

(54) 発明の名称: ジメトキシベンゼン化合物の製造方法

(57) Abstract: A method for producing a compound represented by formula (A-1) or a salt thereof, which comprises a step wherein (S)-3-((3, 5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3, 4-d]pyrimidin-4-amine or a salt thereof is reacted with a compound represented by formula (I-1-A). (Formula (I-1-A) and formula (A-1) are as defined in the description.)

(57) 要約: (S)-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン又はその塩を、式(I-1-A)で表される化合物と反応させる工程を含む、式(A-1)で表される化合物又はその塩の製造方法。(式(I-1-A)及び式(A-1)は明細書中に記載されるとおり。)



WO 2020/096042 A1

## 明 細 書

発明の名称：ジメトキシベンゼン化合物の製造方法

### 技術分野

[0001] [関連出願の相互参照]

本出願は、2018年11月9日に国際出願された、国際出願番号PCT/JP2018/041744明細書及び2019年3月11に出願された、日本国特許出願第2019-044236号明細書（これらの開示全体が参照により本明細書中に援用される）に基づく優先権を主張する。本発明は、ジメトキシベンゼン化合物又は薬学的に許容される塩の製造方法に関する。

### 背景技術

[0002] アクリルアミドは、アクリル酸とアミンとから構成されるアミドの一種である。アクリルアミドは、工業的にはアクリロニトリルを水和することにより製造され、主にポリアクリルアミドの原料として使用されている。アクリルアミドの実験的な一般製法としては、対象のアミンに対し、塩化アクリロイル又は無水アクリル酸を作用させ、製造する。

[0003] 抗腫瘍効果を有する化合物として、一部のアクリルアミド誘導体は知られており、上記の方法によりアクリルアミド誘導体へ誘導できることが開示されている。さらに、塩化アクリロイル又は無水アクリル酸の代わりに3-クロロプロピオニルクロリドを用いた化合物の合成方法も開示されている。（特許文献1～3）。

[0004] 優れたFGFR阻害作用を有し、抗腫瘍活性を示す化合物として(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル))-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オン（以下、本明細書において「化合物A」とも言う）が報告されている（特許文献4～8）。化合物Aの合成方法として、(S)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミ

ン（以下、本明細書において「化合物B」とも言う）及び塩化アクリロイルを使用した方法が開示されている（特許文献4）。また、種々の溶媒を用いることで化合物Aを結晶として取得できることも報告されている（特許文献8）。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0005] 特許文献1：国際公開WO2016/115356パンフレット  
特許文献2：日本国特開2018-002662号  
特許文献3：中国特許公開CN105859721号  
特許文献4：国際公開WO2013/108809パンフレット  
特許文献5：国際公開WO2015/008844パンフレット  
特許文献6：国際公開WO2015/008839パンフレット  
特許文献7：国際公開WO2016/159327パンフレット  
特許文献8：国際公開WO2017/150725パンフレット

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

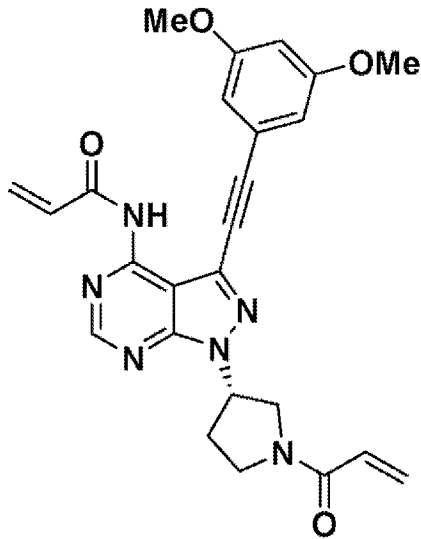
- [0006] 化合物Aは、優れたFGFR阻害作用及び抗腫瘍活性を有している。よって、本発明の課題は、大量合成が可能であり、簡便で優れた操作性を有した製造方法であり、かつ、医薬品として要求される品質を満たす化合物A又はその薬学的に許容される塩の製造方法を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

- [0007] 本発明者は、医薬品として要求される品質を保持しつつ、大量合成の際の操作の工程が少ないという優れた操作性を有し、短時間で製造できる方法を見出すために鋭意検討した。しかし、以下に示す(S)-N-(1-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル))-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アクリルアミド（以下、「ジアミド化合物」ともいう）が、化合物Aに混入す

るという課題が判明した。

[0008] [化1]



(ジアミド化合物)

[0009] (式中、Meはメチル基を示す。以下、本明細書中において同じ。)

[0010] 当該ジアミド化合物を除去又は生成を抑制するために、塩化アクリロイルを用いた化合物Aの製造方法(特許文献4)において、反応条件を鋭意検討した。しかし、塩化アクリロイルの当量を抑える方法では、化合物Bが残存し、収率の低下を伴うと予想された。また、ジアミドを分解させる方法は、化合物Aの収率の低下を伴い、かつ晶析において化合物Aの濾取に長時間を要した。さらに、晶析条件を検討したが、ジアミド化合物を効率よく除去することは困難であった。そのため、塩化アクリロイルを使用する化合物Aの製造方法は、上記の観点から医薬品として要求される品質を保持しつつ、大量製造することは困難であると判断した。

[0011] そこで、さらに発明者は鋭意検討した結果、塩化アクリロイルから特定のアクリロイル化試薬に置き換えることにより、ジアミド化合物の生成を抑制し、医薬品としての品質に適した大量製造可能な化合物A又はその薬学的に許容される塩の製造方法を見出した。

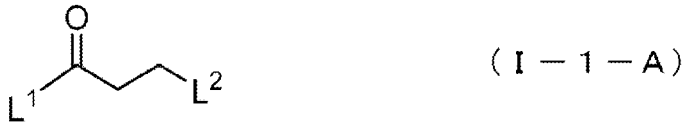
[0012] すなわち、本発明は、以下の[1]～[27]を包含する。

[0013] [1] (S)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4

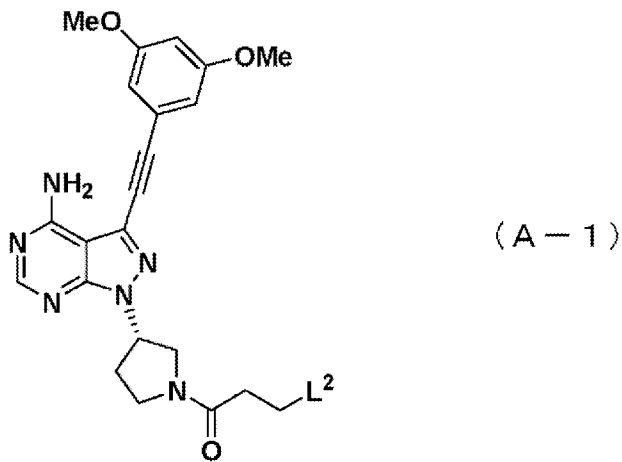
ーアミン又はその塩 1 当量を、1.0～1.3 当量の下記式 (I-1-A) で表される化合物と反応させる工程を含む、

下記式 (A-1) で表される化合物又はその塩の製造方法。

[0014] [化2]



[0015] [化3]



[0016] (式中、L<sup>1</sup>及びL<sup>2</sup>は、同一又は異なって、脱離基を示す。)

[0017] [2] L<sup>1</sup>及びL<sup>2</sup>が、同一又は異なって、ハロゲン原子である、[1]に記載の方法。

[0018] [3] 式 (I-1-A) で表される化合物が、3-クロロプロピオニルクロリドである、[1]に記載の方法。

[0019] [4] 有機アミン塩基及び無機塩基からなる群より選択される少なくとも 1 以上の塩基の存在下で反応を行う、[1]に記載の方法。

[0020] [5] 塩基が、水酸化物イオンを含む塩基である、[4]に記載の方法。

[0021] [6] 塩基の使用量が、(S)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン又はその塩の酸付加塩と中和される当量を差し引いて 0.5～10 当量である、[4]に記載の方法。

[0022] [7] [1]に記載の方法により式(A-1)で表される化合物又はその塩を製造する工程、及び

得られた式(A-1)で表される化合物から $L^2$ を脱離させる工程を含む、  
(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の製造方法。

[0023] [8]式(A-1)で表される化合物又はその塩を製造する工程において、有機アミン塩基及び無機塩基からなる群より選択される少なくとも1以上の塩基の存在下で反応を行う、[7]に記載の方法。

[0024] [9]塩基が、水酸化物イオンを含む塩基である、[8]に記載の方法。

[0025] [10]塩基の使用量が、(S)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン1当量に対して、(S)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン又はその塩の酸付加塩と中和される当量を差し引いて0.5~10当量である、[8]に記載の方法。

[0026] [11](S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の収率を改善するための、[1]に記載の方法。

[0027] [12]ジアミド体の生成を抑制することで(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の収率を改善する、[11]に記載の方法。

[0028] [13][1]に記載の方法により(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4

−d] ピリミジン−1−イル) ピロリジン−1−イル) −2−プロペン−1−オン又はその塩を製造する工程を含む、濾過性の改善方法。

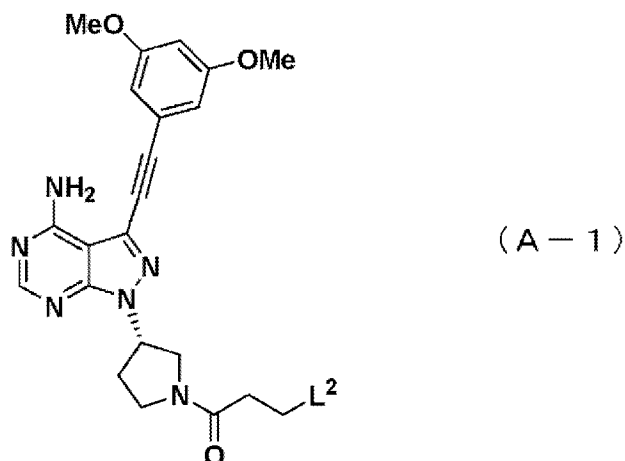
[0029] [14] [1] に記載の方法により (S) −1−(3−(4−アミノ−3−((3, 5−ジメトキシフェニル) エチニル) −1H−ピラゾロ [3, 4−d] ピリミジン−1−イル) ピロリジン−1−イル) −2−プロペン−1−オン又はその塩を製造する工程を含む、(S) −1−(3−(4−アミノ−3−((3, 5−ジメトキシフェニル) エチニル) −1H−ピラゾロ [3, 4−d] ピリミジン−1−イル) ピロリジン−1−イル) −2−プロペン−1−オン又はその薬学的に許容される塩の収率の改善方法。

[0030] [15] (S) −3−((3, 5−ジメトキシフェニル) エチニル) −1−(ピロリジン−3−イル) −1H−ピラゾロ [3, 4−d] ピリミジン−4−アミン又はその塩を、水酸化物イオンを含む塩基の存在下で、下記式 (I−1−A) で表される化合物と反応させる工程を含む、  
下記式 (A−1) で表される化合物又はその塩の製造方法。

[0031] [化4]



[0032] [化5]



[0033] (式中、L<sup>1</sup>及びL<sup>2</sup>は、同一又は異なって、脱離基を示す。)

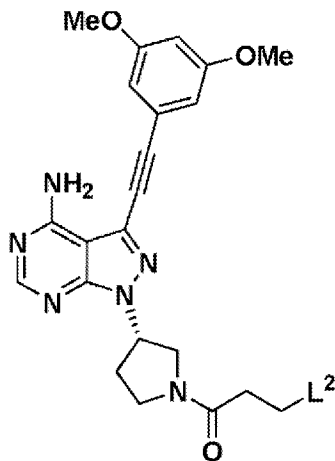
- [0034] [16]  $L^1$ 及び $L^2$ が、同一又は異なって、ハロゲン原子である、[15]に記載の方法。
- [0035] [17] 式(1-1-A)で表される化合物が、3-クロロプロピオニルクロリドである、[15]に記載の方法。
- [0036] [18] 塩基の使用量が、(S)-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン1当量に対して、(S)-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン又はその塩の酸付加塩と中和される当量を差し引いて0.5~10当量である、[15]に記載の方法。
- [0037] [19] [15]に記載の方法により式(A-1)で表される化合物又はその塩を製造する工程、及び  
得られた式(A-1)で表される化合物から $L^2$ を脱離させる工程を含む、  
(S)-1-(3-(4-アミノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の製造方法。
- [0038] [20] (S)-1-(3-(4-アミノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の収率を改善するための、[19]に記載の方法。
- [0039] [21] ジアミド体の生成を抑制することで(S)-1-(3-(4-アミノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の収率を改善する、[19]に記載の方法。
- [0040] [22] [15]に記載の方法により(S)-1-(3-(4-アミノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,

4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) -2-プロペン-1-オン又はその塩を製造する工程を含む、濾過性の改善方法。

[0041] [23] [15] に記載の方法により (S) -1-(3-(4-アミノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オン又はその塩を製造する工程を含む、(S) -1-(3-(4-アミノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の収率の改善方法。

[0042] [24] 下記式 (A-1) で表される化合物又はその塩。

[0043] [化6]



(A-1)

[0044] (式中、L<sup>2</sup>は脱離基を示す。)

[0045] [25] L<sup>2</sup>がハロゲン原子である、[24]に記載の化合物又はその塩。

[0046] [26] L<sup>2</sup>が塩素原子である、[24]に記載の化合物又はその塩。

[0047] [27] (S) -1-(3-(4-アミノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の製造における不純物の存在を確認するために用いられる、[24]に記載の化合物又はその塩。

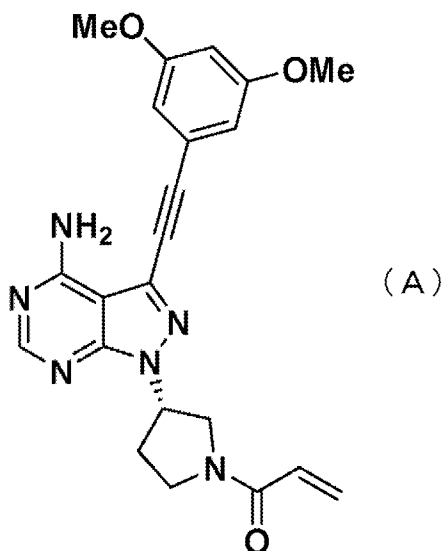
## 発明の効果

[0048] 本発明によれば、化合物B又はその塩と特定のアクリロイル化試薬を使用することで、化合物Aの類縁物質の生成を抑制でき、収率がよく、大量製造における操作性が優れた化合物A又はその薬学的に許容される塩の製造方法を提供することができる。

### 発明を実施するための形態

[0049] 本発明において、化合物Aは(S)-1-(3-(4-アミノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オンであり、その構造を以下に示す。

[0050] [化7]

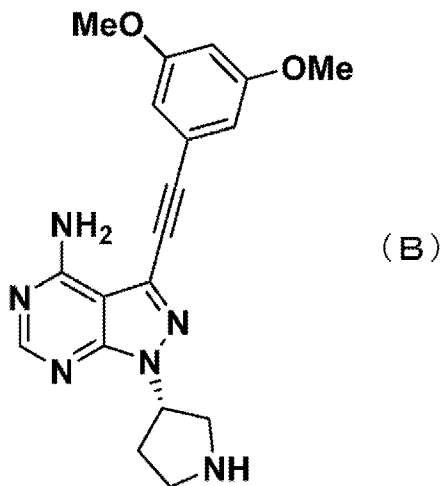


[0051] 化合物A又はその薬学的に許容される塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）であっても、無溶媒和物であってもよく、本発明においては、いずれも「化合物A又はその薬学的に許容される塩」に包含される。化合物Aの薬学的に許容される塩としては、特に限定するものではなく、例えば塩酸、硫酸等の無機酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸等の有機酸との付加塩、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、エチルアミン塩、アルギニン塩等の有機塩基との塩等が挙げられる。本明細書において、「化合物A」と

の記載は、化合物Aの薬学的に許容される「塩」及び「溶媒和物」を含めることを意図し得る。

[0052] また、本発明において、化合物Bは (S) - 3 - ( (3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミンである。化合物Bの構造を以下に示す。

[0053] [化8]

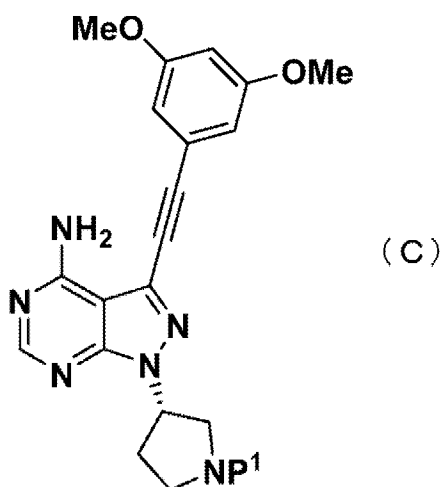


[0054] 化合物B又はその塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）であっても、無溶媒和物であってもよく、本発明においては、いずれも「化合物B又はその塩」に包含される。化合物Bの塩としては、特に限定するものではないが、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、又は硫酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、又はベンゼンスルホン酸等のアルキル硫酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸等の有機酸との付加塩、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、エチルアミン塩、アルギニン塩等の有機塩基との塩等が挙げられる。本明細書において、「化合物B」との記載は、化合物Bの「塩」及び「溶媒和物」を含めることを意図し得る。

[0055] 本発明において、化合物Aへ誘導する際に用いられる化合物Bは、フリー体でも塩でもよく、好ましくは、無機酸、アルキル硫酸又は有機酸の付加塩

であり、より好ましくは、アルキル硫酸の付加塩であり、さらに好ましくは、メタンスルホン酸の付加塩である。

[0056] [化9]



[0057] 本発明において、化合物B又はその塩は、一般式(C)で表される化合物のP<sup>1</sup> (P<sup>1</sup>はアミノ基の保護基を示す)を脱保護することによって得られる。一般式(C)で表される化合物は、国際公開WO2013/108809パンフレットに記載の方法により得ることができる。

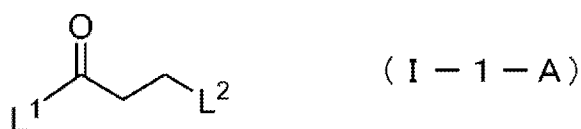
[0058] なお、化合物Bのフリー体は、水、水溶性の高い有機溶媒、及び脂溶性の高い有機溶媒のいずれにも溶解しやすい性質がある。一方、化合物Bの酸付加塩又は塩基付加塩は、有機溶媒への溶解性が低く、単離及び精製がしやすいことが分かった。

[0059] P<sup>1</sup>が示すアミノ基の保護基としては、tert-ブトキシカルボニル基 (Boc基)等の酸性条件下で脱保護できる保護基が例示される。保護基であるP<sup>1</sup>の脱保護の方法は、当業者が適宜選択できる。P<sup>1</sup>がtert-ブトキシカルボニル基等の酸性条件下で脱保護できる保護基である場合、酸性条件下での脱保護が好ましく、塩酸、メタンスルホン酸、ヨウ化水素、トリフルオロ酢酸等の酸を選択することができる。反応条件、操作性、及び製造機器への負担等の観点から、メタンスルホン酸が好ましい。酸の使用量としては、一般式(C)で表される化合物1モルに対して、好ましくは1~100モルが挙げられる。

[0060] 例えば、P<sup>1</sup>がtert-ブトキシカルボニル基等の酸性条件下で脱保護できる保護基の場合、化合物Bを酸付加塩として得ることができ、化合物A又はその薬学的に許容される塩へ誘導することができる。

[0061] 本発明において、アクリロイル化試薬を用いて化合物B又はその塩から化合物A又はその塩を製造する。本発明のアクリロイル化試薬の1つの態様として、下記一般式(I-1-A)又は下記一般式(I-2-A)で表される化合物を使用することができる。

[0062] [化10]



[0063] (式中、L<sup>1</sup>及びL<sup>2</sup>は、同一又は異なって、脱離基を示す。)

[0064] 一般式(I-1-A)で表される化合物では、脱離基L<sup>2</sup>がカルボニルのβ位に結合している。一般式(I-2-A)で表される化合物では、脱離基L<sup>2</sup>がカルボニルのα位に結合している。いずれも塩基性条件化でアクリロイルへと誘導でき、ひいては、化合物Aにおけるアクリルアミドを構築できる。

[0065] 脱離基であるL<sup>1</sup>としては、ハロゲン原子等が挙げられ、好ましくは塩素原子である。

[0066] 脱離基であるL<sup>2</sup>としては、ハロゲン原子、-OSO<sub>2</sub>C<sub>n</sub>F<sub>n+2</sub> (nは1~4の整数を示す)、メシレート基(-OMs; Msはメシル基を示す)、トシレート基(-OTs; Tsはp-トシル基を示す)、ノシレート基(-ONs; Nsはp-ノシル基を示す)、-OSO<sub>2</sub>Ph基(Phはフェニル基を示す)、フェノキシ基(-OPh)等が挙げられ、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくは、塩素原子である。

[0067] なお、ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子

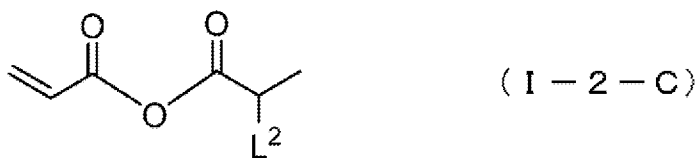
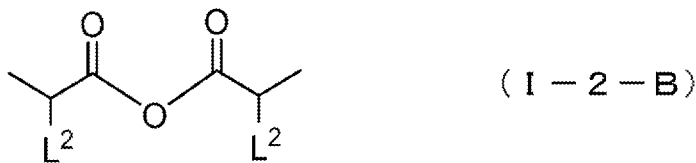
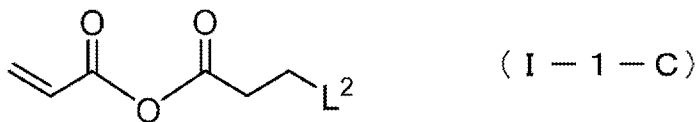
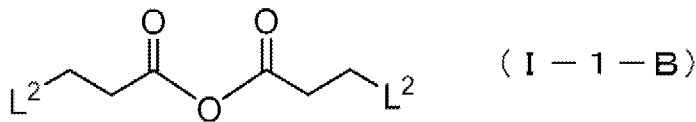
、ヨウ素原子が挙げられる。

[0068] 一般式 (I-1-A) で表される化合物としては、3-クロロプロピオニルクロリド、3-ブロモプロピオニルクロリドが挙げられる。

[0069] 一般式 (I-2-A) としては、2-クロロプロピオニルクロリド、2-ブロモプロピオニルクロリドが挙げられる。

[0070] 本発明のアクリロイル化試薬の別の態様として、下記一般式 (I-1-B)、下記一般式 (I-1-C)、下記一般式 (I-2-B)、又は下記一般式 (I-2-C) で表される化合物を使用することができる。下記一般式 (I-1-B)、下記一般式 (I-1-C)、下記一般式 (I-2-B)、又は下記一般式 (I-2-C) で表される化合物は、酸無水物である。

[0071] [化11]



[0072] (式中、 $L^2$ は同一又は異なって脱離基を示す。)

[0073]  $L^2$ としては、上記の脱離基が挙げられ、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくは塩素原子である。

[0074] 一般式 (I-1-B) で表される化合物としては、3-クロロプロピオン酸無水物、3-ブロモプロピオン酸無水物、3-クロロプロピオン酸3-ブロモプロピオン酸無水物等が挙げられ、好ましくは3-クロロプロピオン酸

無水物である。

[0075] 一般式(1-1-C)で表される化合物としては、アクリル酸3-クロロプロピオン酸無水物、アクリル酸3-ブロモプロピオン酸無水物等が挙げられ、好ましくはアクリル酸3-クロロプロピオン酸無水物である。

[0076] 一般式(1-2-B)で表される化合物としては、2-クロロプロピオン酸無水物、2-ブロモプロピオン酸無水物、2-クロロプロピオン酸2-ブロモプロピオン酸無水物等が挙げられ、好ましくは2-クロロプロピオン酸無水物である。

[0077] 一般式(1-2-C)で表される化合物としては、アクリル酸2-クロロプロピオン酸無水物、アクリル酸2-ブロモプロピオン酸無水物等が挙げられ、好ましくはアクリル酸2-クロロプロピオン酸無水物である。

[0078] 本発明において、アクリロイル化試薬としては、上記一般式(1-1-A)又は一般式(1-2-A)で表される化合物が好ましく、より好ましくは一般式(1-1-A)で表される化合物であり、さらに好ましくは、3-クロロプロピオニルクロリドである。

[0079] 本発明において、上記一般式(1-1-A)、一般式(1-1-B)、一般式(1-1-C)、一般式(1-2-A)、一般式(1-2-B)、又は一般式(1-2-C)で表される化合物であるアクリロイル化試薬の使用量は、化合物B又はその塩1モル当量に対して、1.0~1.3モル当量であり、より好ましくは1.05~1.3モル当量であり、さらに好ましくは、1.1~1.2モル当量である。また、水酸化物イオンを含む塩基を使用した際には、当該アクリロイル化試薬は、化合物B又はその塩1モル当量に対して、1.0モル当量以上用いることができる。好ましくは1.0~3.0モル当量であり、より好ましくは1.1~2.0モル当量である。本発明の方法においては、化合物B又はその塩1分子あたり、1個の基  $-C(=O)-CH_2-CH_2-L^2$  を付加させることを意図している。従って、本明細書において、例えば、化合物B又はその塩1モル当量に対して一般式(1-1-A)で表される化合物、一般式(1-1-C)で表される化合物又は一般

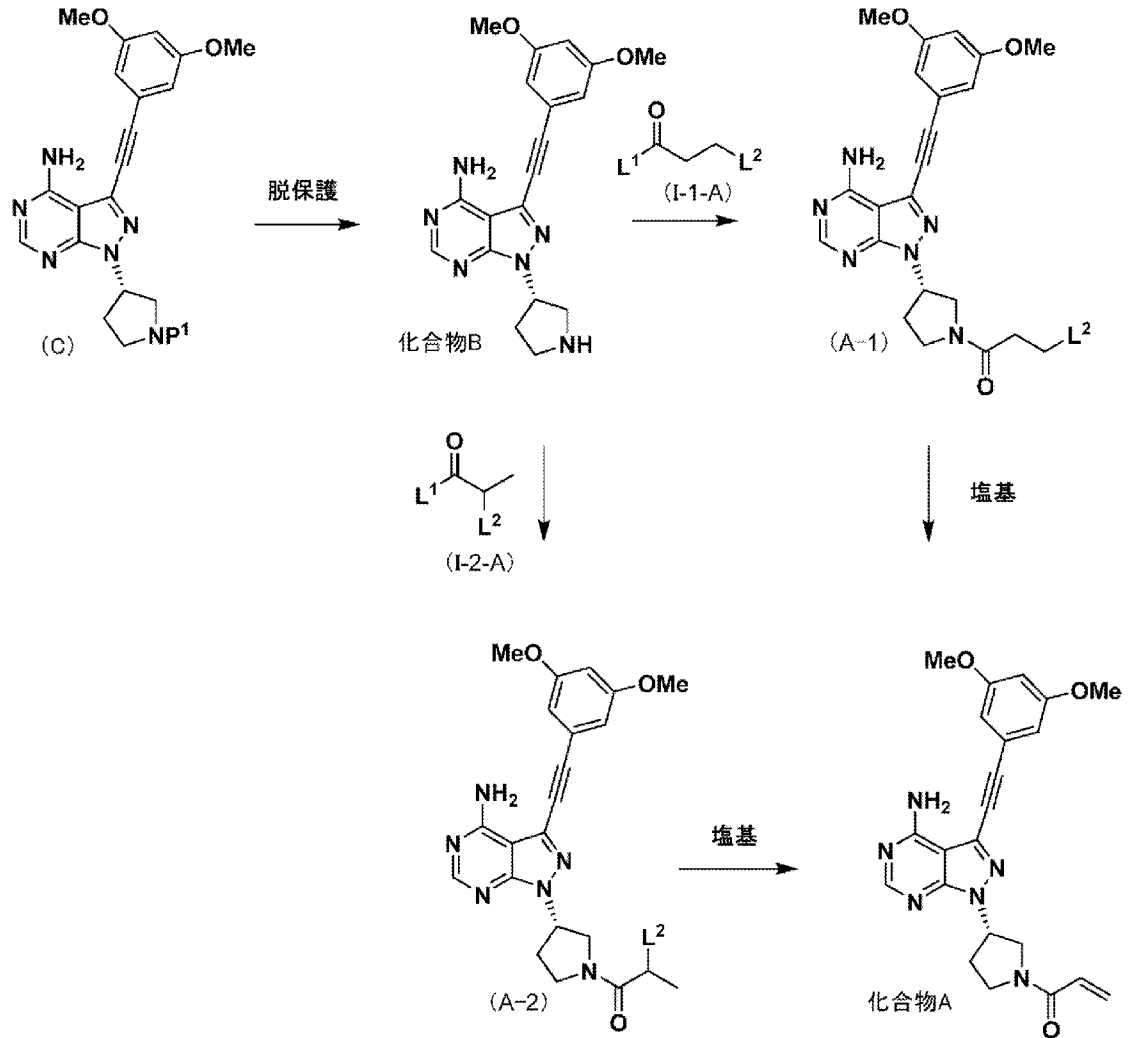
式(1-2-C)で表される化合物1、0モル当量使用するとは、化合物B又はその塩1モルに対し、これらのアクリロイル化試薬(1分子あたり基  $-C(=O)-CH_2-CH_2-L^2$  を1個有するアクリロイル化試薬)を1.0モル用いることを意味する。また、例えば、化合物B又はその塩1モル当量に対して一般式(1-1-B)で表される化合物又は一般式(1-2-B)で表される化合物1、0モル当量使用するとは、化合物B又はその塩1モルに対し、これらのアクリロイル化試薬(1分子あたり基  $-C(=O)-CH_2-CH_2-L^2$  を2個有するアクリロイル化試薬)を0.5モル用いることを意味する。また、これらのアクリロイル化試薬を組み合わせる場合は、上記計算の組合せとなる。

[0080] また、本明細書において、そうでないことが明らかでない限り、当量とは、モル当量を意味する。

[0081] 本発明において、アクリロイル化試薬として、上記一般式(1-1-A)、一般式(1-1-B)、一般式(1-1-C)、一般式(1-2-A)、一般式(1-2-B)、又は一般式(1-2-C)で表される化合物を使用することができる。そのため、一般式(1-1-A)又は一般式(1-2-A)で表される化合物を用いた場合、以下の2段階によって反応が進行し、化合物A又はその薬学的に許容できる塩を製造することができる。

[0082]

[化12]



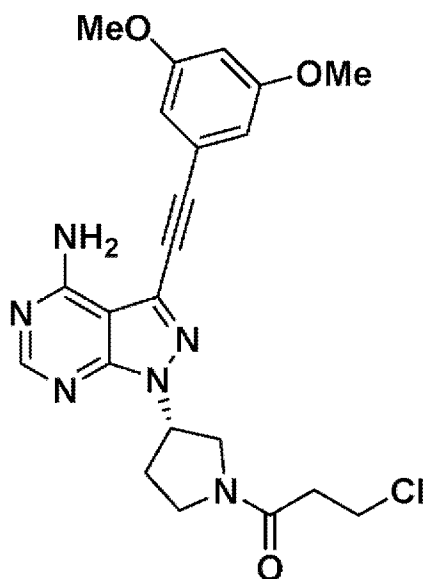
[0083] (式中、 $L^1$ 、 $L^2$ は前記に同じ。)

[0084] 化合物B又はその塩から化合物A又はその薬学的に許容される塩へと誘導される際に、一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩が中間体として得られる。本発明においては、これらの中間体を単離せずに、中間体から $L^2$ を脱離させて化合物Aに誘導することもできる。

[0085] 例えば、一般式(I-1-A)で表される化合物として3-クロロプロピオンクロリドを用いた場合、一般式(A-1)で表される化合物は、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-3-クロロプロパン-1-オン(以下、「A-1-3CP化

合物」とも言う)となる。

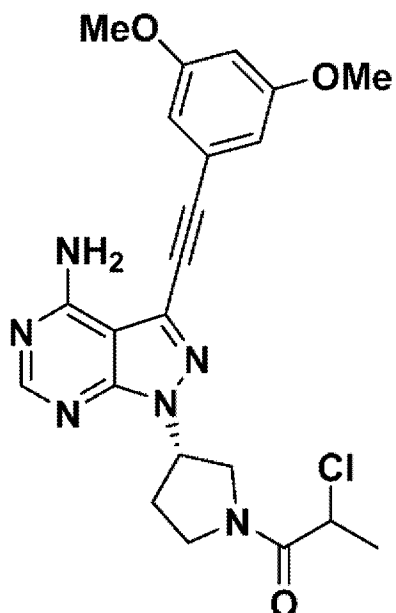
[0086] [化13]



(A-1-3 CP化合物)

[0087] また、一般式(1-2-A)で表される化合物として2-クロロプロピオンクロリドを用いた場合、中間体としての一般式(A-2)で表される化合物は、1-((S)-3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-クロロプロパン-1-オン(以下、「A-1-2 CP化合物」とも言う)となる。

[0088] [化14]



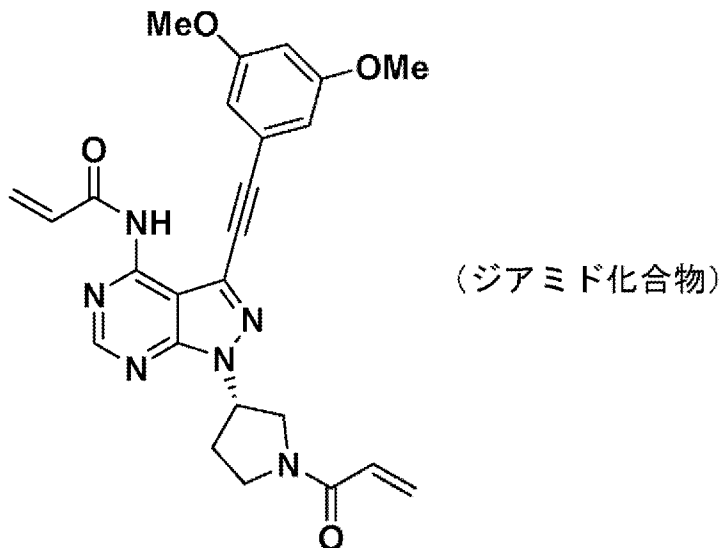
(A-1-2 CP化合物)

[0089] 化合物B又はその塩、及び一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩は、化合物Bから化合物Aを誘導する際に、反応が進行したかどうかを確認するために用いることができる。さらに、これらの化合物又はその塩は、不純物として化合物Aに含まれるため、不純物の存在を確認するために用いることもできる。

[0090] 化合物Aを医薬品として用いる場合、不純物として医薬品の原薬及び製剤に含まれる化合物の量は、医薬品規制調和国際会議におけるガイドライン(ICH-Q3)に指針が示されている。

[0091] 化合物B又はその塩から化合物A又はその薬学的に許容される塩を誘導する際に、塩化アクリロイルを用いた場合、(S)-N-(1-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アクリルアミド(以下、「ジアミド化合物」ともいう)が、製造した化合物A(化合物Aの原薬)に含まれる場合がある。

[0092] [化15]



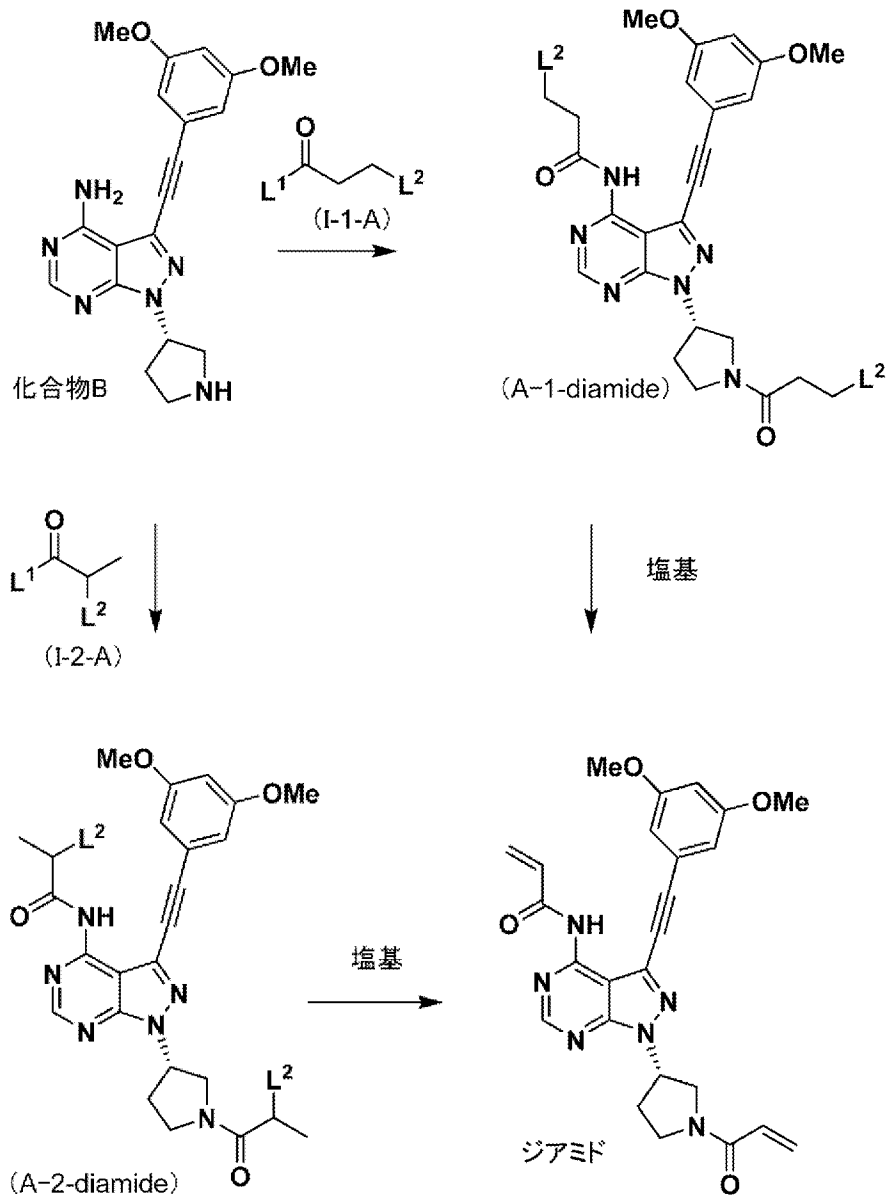
[0093] 本発明者は、当該ジアミド化合物を除去又は生成を抑制するために、塩化アクリロイルの使用量を抑える方法を試みたところ、化合物Bが残存し収率の低下を伴うことが明らかとなった。また、pHを調整してジアミドを分解させる方法を試みたところ、工程数が増加し、効率よく化合物Aを大量製造

することはできず、さらに化合物Aも分解されて収率の低下を伴うことが明らかとなった。さらに、晶析条件を検討したが、ジアミド化合物を効率よく除去することは困難であった。そのため、塩化アクリロイルを使用する化合物Aの製造方法は、上記の観点から医薬品としての品質を保持しつつ、大量製造することが困難であると考えられる。

[0094] アクリロイル化試薬として上記一般式(1-1-A)、一般式(1-1-B)、一般式(1-1-C)、一般式(1-2-A)、一般式(1-2-B)、又は一般式(1-2-C)で表される化合物を使用して、化合物B又はその塩から一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩へ誘導する際も、副生成物として以下のように、一般式(A-1-diamide)又は一般式(A-2-diamide)で表される化合物を経由してジアミド化合物へ誘導される可能性がある。

[0095]

[化16]



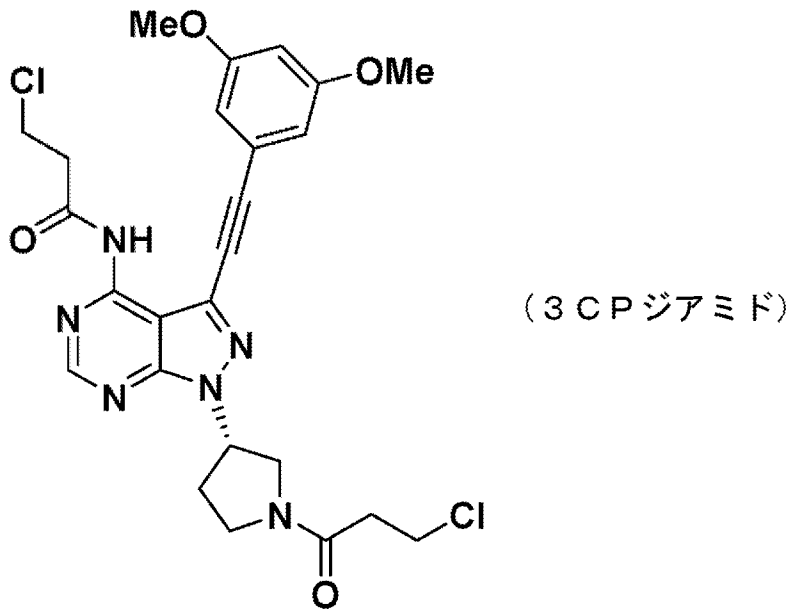
[0096] (式中、 $L^1$ 、 $L^2$ は前記に同じ。)

[0097] ジアミド、一般式 (A-1-diamide)、又は一般式 (A-2-diamide) で表される化合物は、化合物Aもしくは薬学的に許容される塩、一般式 (A-1) もしくはその塩、又は一般式 (A-1) もしくはその塩に含まれる不純物の存在を確認するために用いることができる。

[0098] 例えば、一般式 (I-1-A)、一般式 (I-1-B)、一般式 (I-1-C)、一般式 (I-2-A)、一般式 (I-2-B)、又は一般式 (I-2-C) で表される化合物における $L^1$ 及び $L^2$ が塩素原子の場合、一般式 (A

-1-diamide) は、(S)-3-クロロ-N-(1-(1-(3-クロロプロパノイル)ピロリジン-3-イル)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)プロパンアミド (以下、「3CPジアミド」とも言う) である。

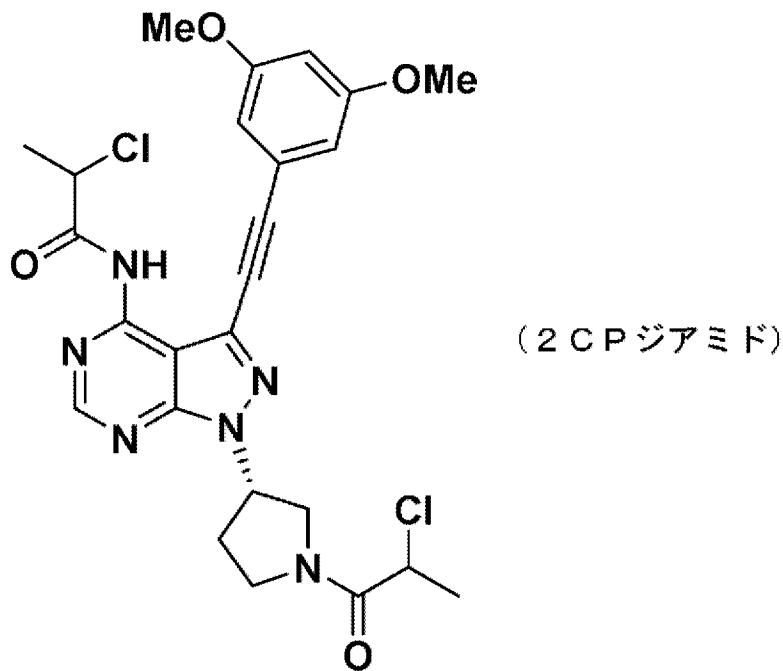
[0099] [化17]



[0100] また、一般式 (I-1-A)、一般式 (I-1-B)、一般式 (I-1-C)、一般式 (I-2-A)、一般式 (I-2-B)、又は一般式 (I-2-C) で表される化合物における L<sup>1</sup> 及び L<sup>2</sup> が塩素原子の場合、一般式 (A-2-diamide) は、2-クロロ-N-(1-((3S)-1-(2-クロロプロパノイル)ピロリジン-3-イル)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)プロパンアミド (以下、「2CPジアミド」とも言う) である。

[0101]

[化18]



[0102] 本発明において、化合物Bから一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩を中間体として誘導する際に、塩基(例えば、少なくとも化合物Bと等量の塩基)の存在下で行うこともできる。さらに、これらの中間体から化合物Aに誘導する際に、塩基(例えば、少なくとも中間体と等量の塩基)の存在下で行うことができる。また、両工程を塩基の存在下で行う場合、各工程の塩基はそれぞれ同一であっても異なってもよい。

[0103] 化合物B又はその塩から一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩へ誘導する際に用いられる塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロウンデセン(DBU)、ジアザビシクロノネン(DBN)、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)等の有機アミン塩基；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化セシウム、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、酢酸マグネシウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、酢酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カリウム、炭酸カル

シウム、炭酸セシウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素セシウム、リン酸リチウム、リン酸ナトリウム、リン酸マグネシウム、リン酸カリウム、リン酸カルシウム、リン酸セシウム等の無機塩基等が挙げられ、好ましくは有機アミン塩基又は無機塩基であり、より好ましくは水酸化物イオンを含む塩基であり、さらに好ましくはアルカリ金属イオン（例えば、ナトリウムイオン、カリウムイオン）及び水酸化物イオンを含む塩基であり、さらに好ましくは水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである。塩基は1種又は2以上を使用することができる。

[0104] また、一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物から $L^2$ を脱離させて化合物Aに誘導する際の塩基としては、同じく上記の塩基が挙げられ、好ましくは無機塩基であり、より好ましくは水酸化物イオンを含む塩基であり、さらに好ましくはアルカリ金属イオン（例えば、ナトリウムイオン、カリウムイオン）及び水酸化物イオンを含む塩基であり、さらに好ましくは水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである。

[0105] 上記で示される塩基は、1価の塩基、2価の塩基、又は3価の塩基に大別される。1価の塩基とは、1分子でプロトンを1個受け入れることができる塩基であり、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。2価の塩基とは、1分子でプロトンを2個受け入れることができる塩基であり、炭酸ナトリウム等が挙げられる。3価の塩基としては、1分子でプロトンを3個受け入れることができる塩基であり、リン酸カリウム等が挙げられる。

[0106] 本発明において、化合物B又はその塩から一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩へ誘導する際に1価の塩基を用いた場合、塩基の量としては、化合物B又はその塩1当量に対して、化合物Bの酸付加塩と中和される当量を差し引いて、化合物Bのフリー体の0.5~10当量が好ましく、1~10当量がより好ましく、1~5当量がより好ましく、1~3当量がさらに好ましく、1~2当量が特に好ましい。また、1価の塩基を用いた場合、一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合

物又はその塩から $L^2$ を脱離させて化合物A又はその薬学的に許容される塩に誘導する際の塩基の量としては、化合物B又はその塩1当量に対して、化合物Bのフリー体の1～10当量が好ましく、1～5.0当量がより好ましい。同様に、2価の塩基及び3価の塩基についても、価数を考慮して上記に従った至適当量が計算できる。

[0107] 本発明において、一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩から、 $L^2$ を脱離させて化合物A又はその薬学的に許容される塩へ誘導する際に1価の塩基を用いた場合、塩基の量としては、一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩1当量に対して、一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物の酸付加塩と中和される当量を差し引いて、一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物のフリー体の1～5当量とすることができる。また、一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物を単離せずに行う場合、一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物のフリー体の理論収量(即ち、化合物Bのフリー体の量)の1～10当量とすることができる。同様に、2価の塩基及び3価の塩基についても、価数を考慮して上記に従った至適当量が計算できる。

[0108] 本発明において、化合物B又はその塩から一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩へ誘導する際に採用される溶媒としては、化合物Bとアクリロイル化試薬の結合の妨げとなるものでなければ特に制限はなく、アセトニトリル、水、N-メチル-2-ピロリドン、テトラヒドロフラン、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン又はこれらの混合溶媒があげられ、好ましくはアセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒である。溶媒の容量としては、特に制限はなく、好ましくは化合物B又はその塩の1重量に対して1～50倍容量(v/w)であり、より好ましくは2～30倍容量(v/w)であり、さらに好ましくは10～20倍容量(v/w)である。混合溶媒を用いる際の各溶媒の比率は、特に制限されない。例え

ばアセトニトリル及び水の混合溶媒を用いる場合、各溶媒の比率は特に制限はなく、好ましくはアセトニトリルの1容量に対して水が0.1～2倍容量(v/v)であり、より好ましくは0.1～1倍容量(v/v)であり、さらに好ましくは0.5～1容量(v/v)である。

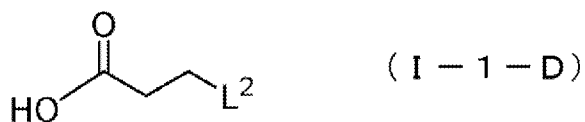
[0109] 一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩から、L<sup>2</sup>を脱離させて化合物A又はその薬学的に許容される塩へ誘導する際に採用される溶媒としては、上記と同様の溶媒が挙げられる。さらに、一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩を単離せずに行う場合にも、上記と同様の溶媒が挙げられる。

[0110] 本発明において、化合物B又はその塩から一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩へ誘導する際に採用される溶媒の温度としては、溶媒の融点から沸点の間であり、化合物Bが安定に存在できる範囲であれば、特に制限はないが、好ましくは0～50℃であり、より好ましくは25～35℃である。

[0111] 一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩から、L<sup>2</sup>を脱離させて化合物A又はその薬学的に許容される塩へ誘導する際に採用される温度としては、上記と同様の温度が挙げられる。

[0112] 本発明において、化合物B又はその塩から一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩への誘導できる方法として、下記一般式(I-1-D)又は下記一般式(I-2-D)で表されるカルボン酸を用いることができる。

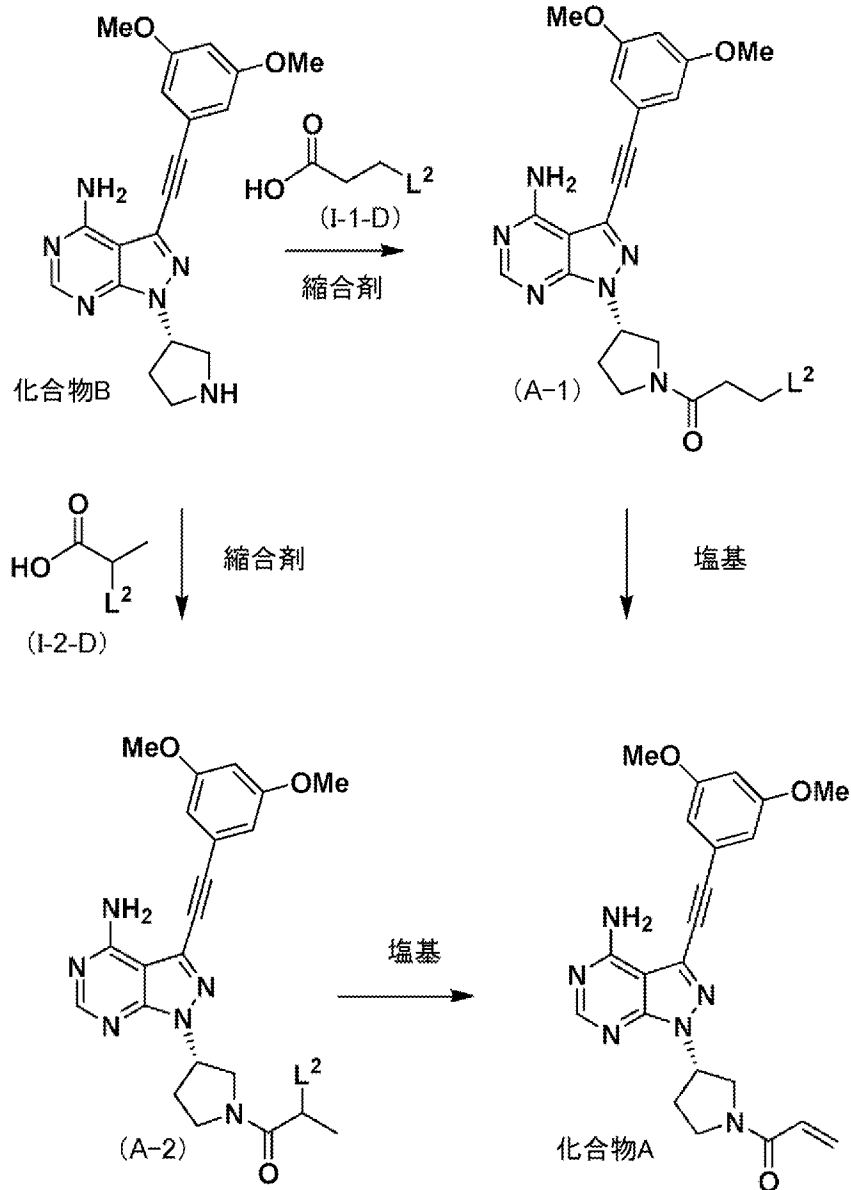
[0113] [化19]



[0114] (式中、 $L^1$ 、 $L^2$ は前記に同じ。)

[0115] この場合、化合物B又はその塩から一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩への誘導できる工程は以下の通り示される。

[0116] [化20]



[0117] (式中、 $L^1$ 、 $L^2$ は前記に同じ。)

[0118] 当該工程は化合物Bと一般式(I-1-D)又は一般式(I-2-D)のカルボン酸との縮合であるため、縮合剤を使用することができる。縮合剤としては、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DIC (ジイソプロピルカルボジイミド)、EDC (WSC I、1-エチル-3-(3-ジメチ

ルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)、BOP(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス-(ジメチルアミノ)フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェート)、PyBOP(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス-ピロリジノ-フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェート)、HATU((2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェート)、HBTU(O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェート)、CDI(カルボニルジイミダゾール)、DMTMM(4-(4,6-ジメトキシ-(1,3,5)トリアジン-2-イル)-4-メチルモルフォリニウムクロリド)等が挙げられる。

[0119] また、当該工程においては、カルボン酸を活性化エステルに誘導するため、p-ニトロフェノール、ペンタフルオロフェノール、2,4,5-トリクロロフェノール、HOBt(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)、HOAt(1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール)、HOSu(N-ヒドロキシスクシンイミド)等を添加することができる。

[0120] さらに、当該工程においては、上記で挙げられた塩基を適宜使用することができる。

[0121] 本発明において、化合物B又はその塩から一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩への誘導、及び一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩からL<sup>2</sup>を脱離させて化合物A又はその薬学的に許容される塩への誘導の際に採用される反応の確認方法としては、高速液体クロマトグラフィー(以下、HPLCとも言う。)、薄層クロマトグラフィー(TLC)等の各クロマトグラフィーが挙げられる。HPLCを用いた場合、化合物Bのピーク面積が、全ピーク面積の1%以下となれば、化合物B又はその塩から一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩への誘導の工程が完了したものと判断できる。また、一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物のピーク面積

が、全ピーク面積の1%以下となれば、一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩から $L^2$ を脱離させて化合物Aへの誘導は完了したものと判断できる。HPLCの測定条件は、化合物A、化合物B及び一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物が検出できれば、特に制限されるものではない。

[0122] また、化合物B又はその塩から一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩への誘導の際に反応の確認でHPLCを用いた場合、一般式(A-1-diamide)で表される不純物及び3CPジアミド、又は一般式(A-2-diamide)で表される不純物及び2CPジアミドのピーク面積が、全ピーク面積の2%以下であれば、化合物A又はその薬学的に許容される塩にジアミド化合物が含まれる可能性が小さい。

[0123] 本発明において、一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩を単離する場合、これらの化合物を再結晶等の方法により精製してもよく、精製せずに次工程に用いてもよい。また、一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩から、 $L^2$ を脱離させて化合物A又はその薬学的に許容される塩への誘導が完了された後に、化合物A又はその薬学的に許容される塩は精製することができる。精製方法としては、本発明は大量製造に用いるとの観点から、カラムクロマトグラフィーによる精製は行わず、晶析によるものを採用することが好ましい。

[0124] 本発明において、反応溶媒に溶解した化合物A又はその薬学的に許容される塩を晶析する際には、化合物A又はその薬学的に許容される塩の溶解度が低い溶媒を添加する方法が挙げられる。当該添加する溶媒としては、水等が挙げられる。また、当該添加する溶媒の量としては、化合物A又はその薬学的に許容される塩が析出されれば特に制限はなく、好ましくは反応溶媒の0.5~5倍容量(v/v)であり、より好ましくは1~3倍容量(v/v)であり、さらに好ましくは1.5~2倍容量(v/v)である。また、一般式(A-1)又は一般式(A-2)で表される化合物又はその塩を単離せずに化合物B又はその塩から化合物A又はその薬学的に許容される塩へと誘導

する場合、当該添加する溶媒の量としては、化合物B又はその塩の重量の5～50倍容量（v/w）であり、好ましくは10～40倍容量（v/w）であり、より好ましくは15～30倍容量（v/w）である。

[0125] また、本発明において、晶析を実施する際の温度としては、上記の溶媒添加後に化合物A又はその薬学的に許容される塩が析出されれば特に制限はなく、好ましくは0～40℃であり、より好ましくは20～30℃である。

[0126] さらに、本発明において、晶析に要する時間としては、1時間以上が挙げられ、好ましくは2～72時間である。

[0127] 本発明において、化合物A又はその薬学的に許容できる塩は、晶析及び濾取により固体として単離することができる。化合物A又はその薬学的に許容できる塩は医薬品として使用されるため、効率よく大量製造するためには、濾取にかかる時間が短い方がよい。濾過性の良不良は、濾過時間、濾過速度等の絶対値では判断できないため、工程条件を比較することによって相対的に決定される。そのため、濾過面積、濾取に用いる濾紙、吸引時の圧は揃えて比較が行われる。析出した粒子が大きく濾紙の目詰まりが起きないこと、濾過される溶媒量が少ないこと等は、濾過性が優れていると判断できる要因となる。従って、本発明において濾過性の改善とは、化合物B又はその薬学的に許容できる塩と式（1-1-A）で表される化合物とを前述の当量比で用いること（及び塩基の種類、使用量等を変更した場合には、さらにそのように塩基を用いること）により、その他の工程条件（濾過面積、濾取に用いる濾紙、吸引時の圧等）を変更せずに、化合物A又はその薬学的に許容できる塩を濾取する際の濾過時間を短縮する（濾過速度を上昇させる）ことを意味する。

[0128] 本発明において、一般式（A-1）又は一般式（A-2）で表される化合物又はその塩を単離せずに、化合物B又はその塩から化合物A又はその薬学的に許容される塩へと誘導する場合、塩化アクリロイルよりも一般式（1-1-A）又は一般式（1-2-A）を用いる方が、化合物A又はその薬学的に許容される塩の濾取における濾過性がよい。これは、化合物A又はその塩

を製造する際には予想しえなかったことである。本発明において、濾過性の観点から用いることができる一般式 (1-1-A) 又は一般式 (1-2-A) で表される化合物は、塩化アクリロイルを用いた場合に比べて濾過性が改善されていれば特に限定されないが、好ましくは一般式 (1-1-A) で表される化合物であり、より好ましくは 3-クロロプロピオニルクロリドである。

[0129] このようにして得られた一般式 (A-1) 又は一般式 (A-2) で表される化合物又はその塩、及び化合物 A 又はその薬学的に許容される塩は、各種の定量分析、定性分析によって分析することができる。

[0130] 本発明において、1つの実施形態として、化合物 B 又はその塩 1 当量を、1.0~1.3 当量の一般式 (1-1-A) で表される化合物と反応させる工程を含む、一般式 (A-1) で表される化合物又はその塩の製造方法を採用することができる。

[0131] 好ましくは、化合物 B 又はその塩 1 当量を、 $L^1$  及び  $L^2$  が、同一又は異なって、ハロゲン原子からなる群から選ばれる一般式 (1-1-A) で表される化合物 1.0~1.3 当量と反応させる工程を含む、一般式 (A-1) で表される化合物又はその塩の製造方法である。

[0132] より好ましくは、化合物 B 又はその塩 1 当量を、3-クロロプロピオニルクロリド 1.0~1.3 当量と反応させる工程を含む、一般式 (A-1) で表される化合物又はその塩の製造方法である。

[0133] より好ましくは、化合物 B 又はその塩 1 当量を、有機アミン塩基及び無機塩基からなる群より選択される少なくとも 1 以上の塩基の存在下で、3-クロロプロピオニルクロリド 1.0~1.3 当量と反応させる工程を含む、一般式 (A-1) で表される化合物又はその塩の製造方法である。

[0134] より好ましくは、化合物 B 又はその塩 1 当量を、有機アミン塩基及び水酸化物イオンを含む塩基からなる群より選択される少なくとも 1 以上の塩基の存在下で、3-クロロプロピオニルクロリド 1.0~1.3 当量と反応させる工程を含む、一般式 (A-1) で表される化合物又はその塩の製造方法で

ある。

- [0135] より好ましくは、化合物B又はその塩1当量を、化合物B又はその塩の酸付加塩と中和される当量を差し引いて1.0～10当量の、有機アミン塩基及び水酸化物イオンを含む塩基からなる群より選択される少なくとも1以上の塩基の存在下で、3-クロロプロピオニルクロリド1.0～1.3当量と反応させる工程を含む、一般式(A-1)で表される化合物又はその塩の製造方法である。
- [0136] より好ましくは、化合物B又はその塩1当量を、化合物B又はその塩の酸付加塩と中和される当量を差し引いて0.5～10当量の、有機アミン塩基及びアルカリ金属イオンと水酸化物イオンとを含む塩基からなる群より選択される少なくとも1以上の塩基の存在下で、3-クロロプロピオニルクロリド1.0～1.3当量と反応させる工程を含む、一般式(A-1)で表される化合物又はその塩の製造方法である。
- [0137] より好ましくは、化合物B又はその塩1当量を、化合物B又はその塩の酸付加塩と中和される当量を差し引いて0.5～10当量の、ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムからなる群より選択される少なくとも1以上の塩基の存在下で、3-クロロプロピオニルクロリド1.0～1.3当量と反応させる工程を含む、一般式(A-1)で表される化合物又はその塩の製造方法である。
- [0138] より好ましくは、化合物B又はその塩1当量を、化合物B又はその塩の酸付加塩と中和される当量を差し引いて0.5～10当量の、ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、及び水酸化カリウムからなる群より選択される少なくとも1以上の塩基の存在下で、3-クロロプロピオニルクロリド1.05～1.2当量と反応させる工程を含む、一般式(A-1)で表される化合物又はその塩の製造方法である。
- [0139] 本発明において、別の1つの実施形態として、化合物B又はその塩を、水酸化物イオンを含む塩基の存在下で、一般式(I-1-A)で表される化合物と反応させる工程を含む、一般式(A-1)で表される化合物又はその塩

の製造方法を採用することができる。

[0140] 好ましくは、化合物B又はその塩を、水酸化物イオンを含む塩基の存在下で、 $L^1$ 及び $L^2$ が、同一又は異なって、ハロゲン原子である、一般式(1-1-A)で表される化合物と反応させる工程を含む、一般式(A-1)で表される化合物又はその塩の製造方法である。

[0141] より好ましくは、化合物B又はその塩を、水酸化物イオンを含む塩基の存在下で、3-クロロプロピオニルクロリドと反応させる工程を含む、一般式(A-1)で表される化合物又はその塩の製造方法である。

[0142] より好ましくは、化合物B又はその塩1当量を、化合物B又はその塩の酸付加塩と中和される当量を差し引いて0.5~10当量の、水酸化物イオンを含む塩基の存在下で、3-クロロプロピオニルクロリドと反応させる工程を含む、一般式(A-1)で表される化合物又はその塩の製造方法である。

[0143] より好ましくは、化合物B又はその塩1当量を、化合物B又はその塩の酸付加塩と中和される当量を差し引いて0.5~10当量の、アルカリ金属イオンと水酸化物イオンとを含む塩基の存在下で、3-クロロプロピオニルクロリドと反応させる工程を含む、一般式(A-1)で表される化合物又はその塩の製造方法である。

[0144] より好ましくは、化合物B又はその塩1当量を、化合物B又はその塩の酸付加塩と中和される当量を差し引いて0.5~10当量の、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムからなる群より選択される少なくとも1以上の塩基の存在下で、3-クロロプロピオニルクロリドと反応させる工程を含む、一般式(A-1)で表される化合物又はその塩の製造方法である。

[0145] より好ましくは、化合物B又はその塩1当量を、化合物B又はその塩の酸付加塩と中和される当量を差し引いて1.0~5.0当量の、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムからなる群より選択される少なくとも1以上の塩基の存在下で、3-クロロプロピオニルクロリドと反応させる工程を含む、一般式(A-1)で表される化合物又はその塩の製造方法である。

## 実施例

[0146] 以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。本発明は実施例により十分に説明されているが、当業者により種々の変更及び修飾が可能であろうことは理解される。したがって、そのような変更及び修飾が本発明の範囲を逸脱するものでない限り、それらは本発明に包含される。

[0147] 実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。

[0148] なお、各実施例、製造例、比較例における収率は、以下のように算出した。

[0149] 収率 (%) = ( (目的物の収量) / (目的物の理論収量) ) × 100

LCMSスペクトルはWaters製ACQUITY SQD (四重極型) を用いて下記条件にて測定した。

カラム: Waters製ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18, 2.1 × 50 mm, 1.7 μm

MS検出: ESI positive

UV検出: 254 及び 280 nm

カラム流速: 0.5 mL / 分

移動相: 水 / アセトニトリル (0.1%ギ酸)

インジェクション量: 1 μL

[0150] また、各工程におけるHPLCの条件は以下の通りである。

[0151] [条件1]

カラム: InertSustain C18 (4.6 mm I. D. × 150 mm, 3 μm)

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長 287 nm)

カラム温度: 40°C 付近の一定温度

流量: 1.0 mL / 分

注入量: 10 μL

分析時間: 25 分 (面積測定範囲 15 分)

移動相: A液 10 mmol / L リン酸水溶液

B液 アセトニトリル  
グラジエントプログラム

[0152] [表1]

時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0. 00	95	5
8. 00	20	80
15. 00	20	80
15. 01	95	5
25. 00	95	5

[0153] [条件2]

カラム: InertSustain C18 (4. 6mm I. D. ×150 mm, 3 μm)

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長 287 nm)

カラム温度: 40℃付近の一定温度

流量: 1. 0 mL/分

注入量: 10 μL

分析時間: 30 分 (面積測定範囲 15 分)

移動相: A液 10mmol/L リン酸水溶液

B液 アセトニトリル

グラジエントプログラム

[0154] [表2]

時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0. 00	95	5
0. 50	68	32
3. 50	8	32
8. 00	40	60
9. 00	20	80
20. 00	20	80
20. 01	95	5
30. 00	95	5

## [0155] [条件3]

カラム：InertSustain C18 (4.6mm I. D. ×150mm, 3μm)

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長220 nm)

カラム温度：40℃付近の一定温度

流量：1.0 mL/分

注入量：10 μL

分析時間：78分 (面積測定範囲 58分)

移動相：A液 10mmol/L リン酸水溶液

B液 アセトニトリル

グラジエントプログラム

## [0156] [表3]

時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0.00	95	5
5.00	70	30
40.00	70	30
53.00	20	80
68.00	20	80
68.01	95	5
78.00	95	5

[0157] [製造例1] (S)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン・2メタンスルホン酸塩の合成

トルエン (2165g)、tert-ブチル (S)-3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (500g)、1-エチニル-3,5-ジメトキシベンゼン (207.5g; 特許文献4)、及びトリエチルアミン (176.35g) を溶解し、反応系内を窒素置換した。溶解した混合物にヨウ化銅 (885mg)、ビス(トリフェニルフォスフィン)パラジウムジクロリ

ド (3.264 g)、及びトリフェニルホスフィン (1.2195 g) を投入し、窒素置換下で、内温75℃で18時間攪拌した。その後、反応液を一部分取しこれをHPLCにて測定 (条件1) し、tert-ブチル (S)-3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレートのパーク面積が、全パーク面積の1.0%以下であることを確認した。

[0158] 内温を50℃まで冷却し、混合物に酢酸エチル (2255 g)、SCAVENGER SH SILICA (250 g)、及び精製白鷺活性炭 (50 g) を投入し、21時間攪拌した。混合物からヌッチェによる吸引ろ過により、SCAVENGER SH SILICA及び精製白鷺活性炭を除去した。残渣を酢酸エチル4Lで洗浄し、ろ液と混合した。得られたろ液を減圧下で溶媒留去し、6L留去時、アセトニトリル2.5L投入した。さらに減圧下で溶媒留去し、2.4L留去後、アセトニトリル2.5Lを投入した。さらに減圧下で溶媒留去し、2.6L留去後、全量をtert-ブチル (S)-3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレートに対して5倍容量 (v/w) となるようアセトニトリルを投入した。

[0159] 得られた混合物に精製水 (500 g)、メタンサルホン酸 (234.5 g) を投入し、内温60℃以上で2時間攪拌した。混合物にアセトニトリル8Lを5分間掛け投入し、(S)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-アミン・2メタンサルホン酸塩を晶析させた。混合物を内温52℃から3時間かけ、25℃へ冷却しその後11時間攪拌した。混合物からヌッチェによる吸引ろ過により (S)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-アミン・2メタンサルホン酸塩湿結晶を得た。湿結晶をアセトニトリル2Lで洗浄後、60℃下減圧乾燥により、淡黄白結晶として標題化合物 (571.56 g、収率88.4%) 得た。

[0160]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.358 (s, 1H), 6.741 (d, 2.4Hz, 2H), 6.539 (t, 2.2Hz, 1H), 5.715–5.662 (m, 1H), 3.955–3.860 (m, 2H), 3.828 (s, 6H), 3.799–3.645 (m, 2H), 2.838 (s, 6H), 2.766–2.666 (m, 1H), 2.536–2.471 (m, 1H)

[0161] [製造例2] (S)-N-(1-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アクリルアミドの合成

化合物A (348mg、特許文献1)、DMF (6mL)を反応容器に入れ、60%鉍油含有水素化ナトリウム (49mg)を投入した。その後、3-クロロプロピオニルクロリド (120 $\mu$ L)を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層の溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (Biotage SNAP Ultra HP-Sphere; クロロホルム/メタノール)にて精製し、標題化合物 (49mg)を得た。

[0162]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.84 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ , NH), 7.37 (1H, ddd,  $J=17.0, 10.2, 5.1\text{Hz}$ ), 6.86 (2H, dd,  $J=2.2, 0.7\text{Hz}$ ), 6.74–6.48 (1H, m), 6.60–6.42 (1H, m), 6.56 (1H, dd,  $J=4.4, 2.2\text{Hz}$ ), 6.46–6.39 (1H, m), 5.96 (1H, ddd,  $J=10.4, 4.2, 1.2\text{Hz}$ ), 5.77–5.69 (1H, m), 5.68–5.56 (1H, m), 4.20–4.01 (2H, m), 4.15–3.70 (2H, m), 3.84 (6H, s), 2.75–2.43 (2H, m);  $m/z$  473  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0163] [製造例3] (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシ)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)

ピロリジン-1-イル)-3-クロロプロパン-1-オンの合成

(S)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン・2メタンスルホン酸塩(1.0g)、ジメチルスルホキシド(25mL)を反応容器に入れ、1Mの水酸化ナトリウム水溶液(3.6mL)を加えた。そこに、3-クロロプロパンカルボン酸(297mg)、DMT-MM水和物(694mg)を加え、室温で2時間攪拌した。さらに、3-クロロプロパンカルボン酸(67mg)、DMT-MM水和物(272mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層の溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(Biotage SNAP Ultra HP-Sphere;クロロホルム/メタノール)にて精製し、標題化合物(713mg)を得た。

[0164]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.26 (1H, s), 7.98 (1H, brs), 6.90 (2H, m), 6.78 (1H, brs), 6.60 (1H, m), 5.55-5.38 (1H, m), 4.05-3.76 (2H, m), 3.85-3.74 (2H, m), 3.80-3.49 (2H, m), 3.77 (6H, s), 2.79 (2H, dt,  $J=25.8, 6.8\text{ Hz}$ ), 2.49-2.28 (2H, m);  $m/z$  455, 457  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0165] [実施例1] (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オンの合成

(S)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン・2メタンスルホン酸塩(10g)、水(56mL)、及びアセトニトリル(50mL)を反応容器に入れ、5規定の水酸化ナトリウム水溶液(14mL)を加えた。そこに、3-クロロプロピオニルクロリド(2.51g)をアセトニトリル(20mL)で希釈した溶液を加え、20~30℃の間で

2時間攪拌した。反応液を一部分取しこれをHPLCにて測定（条件2）し、化合物Bのピーク面積が全ピーク面積の0.1%未満であることを確認した。このとき、HPLCでは、ジアミド化合物及び3CPジアミド化合物は検出されなかった。その後、さらに5規定の水酸化ナトリウム水溶液（4 mL）を加え、20～30℃の間で2時間攪拌した。その後、さらに5規定の水酸化ナトリウム水溶液（2 mL）を加え、20～30℃の間で2時間攪拌した。反応液を一部分取しこれをHPLCにて測定（条件2）し、A-1-3CP化合物のピーク面積が全ピーク面積の0.1%未満であることを確認した。反応終了後、水（150 mL）を加え、不溶物を濾取し、水（50 mL）、及びアセトニトリル（50 mL）で洗浄し、濾取したものを60℃で減圧乾燥することにより、標題化合物（5.60 g、収率74.5%）を得た。

[0166] 得られた標題化合物をHPLCにて分析したところ、ジアミド化合物は検出されなかった。

[0167] [実施例2] (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オンの合成

(S)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン・2メタンスルホン酸塩（25.0 g）、水（69 mL）、及びアセトニトリル（158 mL）を反応容器に入れ、5規定の水酸化ナトリウム水溶液（35 mL）を加えた。そこに、3-クロロプロピオニルクロリド（6.27 g）をアセトニトリル（50 mL）で希釈した溶液を10分間掛けて加え、滴下後30℃で30分間攪拌した。反応液を一部分取しこれをHPLCにて測定（条件3）し、化合物Bのピーク面積が全ピーク面積の0.1%未満であることを確認した。このとき、HPLCでは、ジアミド化合物及び3CPジアミド化合物は検出されなかった。その後、さらに5規定の水酸化ナトリウム水溶液（25 mL）を加え、30℃で4時間攪拌した。反応液を一部

分取しこれをHPLCにて測定（条件3）し、A-1-3CP化合物のピーク面積が全ピーク面積の0.1%未満であることを確認した。反応終了後、水（550 mL）を2時間掛けて加えた。滴下後、内温25℃とし、1.5時間攪拌した。不溶物を濾取し、水（125 mL）で洗浄し、濾取したものを60℃で減圧乾燥することにより、標題化合物（16.02 g、収率85.3%）を得た。

[0168] 得られた標題化合物をHPLCにて分析したところ、ジアミド化合物は検出されなかった。

[0169] [実施例3] 水酸化ナトリウム3.1当量を用いた(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オンの合成

(S)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン・2メタンスルホン酸塩(3.0 g)、水(9.15 mL)、及びアセトニトリル(18.96 mL)を反応容器に入れ、5規定の水酸化ナトリウム水溶液(3.34 mL)を加え、内温30℃とした。そこに、3-クロロプロピオニルクロリド(0.753 g)をアセトニトリル(6 mL)で希釈した溶液を10分間掛けて加えた。滴下後、30℃で30分間攪拌した。反応液を一部分取しこれをHPLCにて測定し（条件3）、化合物Bのピーク面積が全ピーク面積の0.1%未満であることを確認した。このとき、HPLCでは、ジアミド化合物及び3CPジアミド化合物は検出されなかった。その後、さらに5規定の水酸化ナトリウム水溶液(3.56 mL)を加え、30℃で4時間攪拌した。反応液を一部分取しこれをHPLCにて測定（条件3）し、A-1-3CP化合物のピーク面積が全ピーク面積の0.1%未満であることを確認した。反応終了後、水(66 mL)を30分間掛けて加え、内温25℃とし、1時間攪拌した。不溶物を濾取し、水(15 mL)で洗浄し、濾取したものを60℃で減圧乾燥することにより、標題化合物(1.

874 g、収率83.1%)を得た。

[0170] 得られた標題化合物をHPLCにて分析したところ、ジアミド化合物は検出されなかった。

[0171] [実施例4] N, N-ジイソプロピルエチルアミンを用いた (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - プロペン - 1 - オンの合成

(S) - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン・2メタンスルホン酸塩 (3.0 g)、水 (12.48 mL)、及びアセトニトリル (18.96 mL) を反応容器に入れ、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.26 g) を加え、内温30℃とした。そこに、3-クロロプロピオニルクロリド (0.753 g) をアセトニトリル (6 mL) で希釈した溶液を10分間掛けて加え、滴下後30℃で30分間攪拌した。反応液を一部分取しこれをHPLCにて測定 (条件3) し、化合物Bのピーク面積が全ピーク面積の1.0%未満であることを確認した。このとき、HPLCでは、ジアミド化合物及び3CPジアミド化合物は検出されなかった。その後、さらに5規定の水酸化ナトリウム水溶液 (6.47 mL) を加え、30℃で4時間30分攪拌した。反応終了後、水 (66 mL) を30分間掛けて加え、内温25℃とし、1時間30分攪拌した。不溶物を濾取し、水 (15 mL) で洗浄し、濾取したものを60℃で減圧乾燥することにより、標題化合物 (1.897 g、収率84.2%) を得た。

[0172] 得られた標題化合物をHPLCにて分析したところ、ジアミド化合物は検出されなかった。

[0173] [実施例5] 水酸化カリウムを用いた (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - プロペン - 1 - オンの合成

(S) - 3 - ( ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) エチニル ) - 1 - ( ピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン · 2 メタンスルホン酸塩 ( 5 0 0 m g ) 、 水 ( 3 . 5 m L ) 、 及びアセトニトリル ( 3 . 5 m L ) を反応容器に入れ、5 規定水酸化カリウム ( 2 8 0 . 7 m g 相当 ) を加えた。そこに、3 - クロロプロピオニルクロリド ( 2 0 5 . 2 m g ) をアセトニトリル ( 1 m L ) で希釈した溶液を加え、2 0 ~ 3 0 ° C の間で 3 0 分間攪拌した。反応液を一部分取しこれを H P L C にて測定 ( 条件 2 ) し、化合物 B のピーク面積が全ピーク面積の 1 . 0 % 未満であることを確認した。このとき、H P L C では、ジアミド化合物及び 3 C P ジアミド化合物は検出されなかった。

[0174] これにより、実施例 5 の方法は、産物の品質の観点で優れ、医薬品の大量製造に適していることが示唆された。

[0175] [実施例 6] 水酸化ナトリウムを用いた (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ( ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) エチニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 2 - プロペン - 1 - オンの合成

(S) - 3 - ( ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) エチニル ) - 1 - ( ピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン · 2 メタンスルホン酸塩 ( 5 0 0 m g ) 、 水 ( 3 . 5 m L ) 、 及びアセトニトリル ( 3 . 5 m L ) を反応容器に入れ、5 規定水酸化ナトリウム ( 1 . 0 m L ) を加えた。そこに、3 - クロロプロピオニルクロリド ( 2 0 5 . 2 m g ) をアセトニトリル ( 1 m L ) で希釈した溶液を加え、2 0 ~ 3 0 ° C の間で 3 0 分間攪拌した。反応液を一部分取しこれを H P L C にて測定 ( 条件 2 ) し、化合物 B のピーク面積が全ピーク面積の 1 . 0 % 未満であることを確認した。このとき、3 C P ジアミド化合物は 0 . 3 1 % あった。

[0176] これにより、実施例 6 の方法は、産物の品質の観点で優れ、医薬品の大量製造に適していることが示唆された。

[0177] [比較例 1] 塩化アクリロイルを用いた (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ

− 3 − ( ( 3 , 5 − ジメトキシフェニル ) エチニル ) − 1 H − ピラゾロ [ 3 , 4 − d ] ピリミジン − 1 − イル ) ピロリジン − 1 − イル ) − 2 − プロペン − 1 − オンの合成

(S) − 3 − ( ( 3 , 5 − ジメトキシフェニル ) エチニル ) − 1 − ( ピロリジン − 3 − イル ) − 1 H − ピラゾロ [ 3 , 4 − d ] ピリミジン − 4 − アミン ・ 2 メタンスルホン酸塩 ( 5 . 0 g ) 、 N − メチル − 2 − ピロリドン ( 5 0 m L ) 、 及びリン酸カリウム ( 3 . 4 3 g ) を反応容器へ入れ、内温 1 0 ° C 以下とした。そこに塩化アクリロイル ( 1 . 2 1 9 g ) を加え、3 時間攪拌した。反応液を一部分取しこれを H P L C にて測定 ( 条件 2 ) し、化合物 B のピーク面積が全ピーク面積の 1 . 0 % 未満であり、ジアミド化合物のピーク面積は 2 % 以上であることを確認した。

[0178] その後、水 ( 2 5 g ) 、リン酸 ( 8 8 0 m g ) を加え、2 0 ~ 3 0 ° C で 3 時間攪拌した。反応液を一部分取しこれを H P L C にて測定 ( 条件 2 ) し、ジアミド化合物のピーク面積は全ピーク面積の 2 % 未満であることを確認した。

[0179] その後 2 0 % 水酸化カリウム水溶液を用い、反応液 p H を 7 ~ 8 へ調整した。その後エタノール ( 4 0 m L ) を投入し、内温 5 0 ~ 6 0 へ加熱し、溶解させた。内温 5 0 ° C で化合物 A の結晶 I I ( 2 5 . 2 m g ; 特許文献 8 ) を加え、3 時間攪拌した。その後、水 ( 1 7 6 . 3 m L ) を 3 時間掛け、滴下した。内温を 5 0 ° C から 2 5 ° C へ 1 5 時間掛け、冷却した。このとき、溶液と不溶物を含む溶液全体は 3 7 5 m L であり、このうち不溶物を濾取し、水 ( 3 0 m L ) で洗浄し、濾取したものを 6 0 ° C で減圧乾燥することにより、標題化合物 ( 2 . 9 3 6 g 、収率 7 8 . 2 % ) を得た。

[0180] 得られた標題化合物を H P L C にて分析したところ、ジアミド化合物は検出されなかった。

[0181] しかし、溶液と不溶物を含む溶液全体 3 7 5 m L から、濾過面積 1 2 . 5 6 c m <sup>2</sup> のヌッチェを用いて不溶物の濾取を行ったところ、1 7 1 6 秒を要し、濾過速度は 0 . 2 m L / 秒であった。これは、実施例と同スケールで濾取

に要した時間を比較したところ、実施例に比べて約20分の1の濾過速度であった。

[0182] これにより、比較例1の方法は、化合物Aの濾取に時間がかかることが示唆されたため、当該条件は大量製造のための方法としては不十分である可能性が示された。

[0183] [比較例2]

(S) - 3 - ( ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) エチニル ) - 1 - ( ピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン · 2 メタンスルホン酸塩 ( 5 0 0 m g ) 、 水 ( 2 . 5 m L ) 、 及びアセトニトリル ( 2 . 5 m L ) を反応容器に入れ、5規定水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 m L ) を加えた。そこに、塩化アクリロイル ( 1 6 2 . 9 m g ) をアセトニトリル ( 1 m L ) で希釈した溶液を加え、氷冷下30分間攪拌した。反応液を一部分取しこれをHPLCにて測定 ( 条件2 ) し、化合物Bのピーク面積が全ピーク面積の1 . 9 4 % であり、ジアミド化合物は3 . 0 2 % であった。

[0184] これにより、比較例2の方法は、産物の品質の観点で医薬品の製造方法としては不十分である可能性が示された。

[0185] [比較例3]

(S) - 3 - ( ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) エチニル ) - 1 - ( ピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン · 2 メタンスルホン酸塩 ( 5 0 0 m g ) 、 水 ( 3 . 5 m L ) 、 及びアセトニトリル ( 2 . 5 m L ) を反応容器に入れ、リン酸カリウム ( 3 4 3 . 8 m g ) を加えた。そこに、塩化アクリロイル ( 9 7 . 8 m g ) をアセトニトリル ( 1 m L ) で希釈した溶液を加え、氷冷下60分間攪拌した。反応液を一部分取しこれをHPLCにて測定 ( 条件2 ) し、化合物Bのピーク面積が全ピーク面積の1 7 . 7 9 % であり、ジアミド化合物は2 0 . 8 5 % であった。

[0186] これにより、比較例3の方法は、化合物Aの大量製造のための方法として

は不十分である可能性が示唆された。

[0187] [比較例4]

(S) - 3 - ( ( 3, 5 - ジメトキシフェニル ) エチニル ) - 1 - ( ピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン · 2 メタンスルホン酸塩 ( 5 0 0 m g )、水 ( 3. 5 m L )、及びアセトニトリル ( 2. 5 m L ) を反応容器に入れ、リン酸カリウム ( 3 4 3. 8 m g ) を加えた。そこに、塩化アクリロイル ( 1 4 6. 6 m g ) をアセトニトリル ( 1 m L ) で希釈した溶液を加え、氷冷下 6 0 分間攪拌した。反応液を一部分取しこれを H P L C にて測定 ( 条件 2 ) し、化合物 B のピーク面積が全ピーク面積の 1. 0 % 未満であることを確認したが、ジアミド化合物は 4 4. 2 3 % であった。

[0188] これにより、比較例 4 の方法は、化合物 A の大量製造のための方法としては不十分である可能性が示唆された。

[0189] [比較例5]

(S) - 3 - ( ( 3, 5 - ジメトキシフェニル ) エチニル ) - 1 - ( ピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン · 2 メタンスルホン酸塩 ( 5 0 0 m g )、水 ( 3. 5 m L )、及びアセトニトリル ( 2. 5 m L ) を反応容器に入れ、ジイソプロピルエチルアミン ( 4 0 6. 2 m g ) を加えた。そこに、塩化アクリロイル ( 1 7 1 m g ) をアセトニトリル ( 1 m L ) で希釈した溶液を加え、氷冷下 6 0 分間攪拌した。反応液を一部分取しこれを H P L C にて測定し、化合物 B のピーク面積が全ピーク面積の 0. 1 % 未満であったが、ジアミド化合物は 2. 0 4 % であった。このとき、様々な再結晶を検討したが、化合物 A に含まれるジアミド化合物の含有量を 0. 1 % 未満にすることができなかった。

[0190] これにより、比較例 5 の方法は、産物の品質の観点で医薬品の製造方法としては不十分である可能性が示された。

[0191] [比較例6]

(S) - 3 - ( ( 3, 5 - ジメトキシフェニル ) エチニル ) - 1 - ( ピロ

リジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン・2メタンスルホン酸塩(500mg)、水(3.5mL)、及びアセトニトリル(3.5mL)を反応容器に入れ、炭酸カリウム(620.6mg)を加えた。そこに、3-クロロプロピオニルクロリド(205.2mg)をアセトニトリル(1mL)で希釈した溶液を加え、20~30℃の間で30分間攪拌した。反応液を一部分取しこれをHPLCにて測定(条件2)し、化合物Bのピーク面積が全ピーク面積の1.0%未満であったが、3CPジアミド化合物は3.41%であった。

[0192] これにより、比較例6の方法は、産物の品質の観点で医薬品の製造方法としては不十分である可能性が示唆された。

[0193] [比較例7]

(S)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン・2メタンスルホン酸塩(500mg)、水(3.5mL)、及びアセトニトリル(3.5mL)を反応容器に入れ、リン酸カリウム(343.1mg)を加えた。そこに、3-クロロプロピオニルクロリド(205.2mg)をアセトニトリル(1mL)で希釈した溶液を加え、20~30℃の間で30分間攪拌した。反応液を一部分取しこれをHPLCにて測定(条件2)し、化合物Bのピーク面積が全ピーク面積の1.0%未満であったが、3CPジアミド化合物は6.58%であった。

[0194] これにより、比較例7の方法は、産物の品質の観点で医薬品の製造方法としては不十分である可能性が示唆された。

[0195] [比較例8]

(S)-3-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン・2メタンスルホン酸塩(500mg)、水(3.5mL)、及びアセトニトリル(3.5mL)を反応容器に入れ、トリエチルアミン(318.0mg)を加えた。そこに、3-クロロプロピオニルクロリド(171.0m

g) をアセトニトリル (1 mL) で希釈した溶液を加え、20~30℃の間で30分間攪拌した。反応液を一部分取しこれをHPLCにて測定 (条件2) し、化合物Bのピーク面積が全ピーク面積の1.0%未満であったが、3CPジアミド化合物は1.68%であり、他の多くの種類の類縁物質も検出された。

[0196] これにより、比較例8の方法は、産物の品質の観点で医薬品の製造方法としては不十分である可能性が示唆された。

[0197] [比較例9]

(S)-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン・2メタンスルホン酸塩 (500 mg)、水 (3.5 mL)、及びアセトニトリル (3.5 mL) を反応容器に入れ、ピリジン (3551.6 mg) を加えた。そこに、3-クロロプロピオニルクロリド (205.2 mg) をアセトニトリル (1 mL) で希釈した溶液を加え、20~30℃の間で30分間攪拌した。反応液を一部分取しこれをHPLCにて測定 (条件2) したところ、化合物Bのピーク面積が43.72%であり、反応が十分に進行しなかった。

[0198] これにより、比較例9の方法は、化合物Aの大量製造のための方法としては不十分である可能性が示された。

[0199] [比較例10]

(S)-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン・2メタンスルホン酸塩 (500 mg)、水 (3.5 mL)、及びアセトニトリル (3.5 mL) を反応容器に入れ、カリウムtert-ブトキシド (503.8 mg) を加えた。そこに、3-クロロプロピオニルクロリド (205.2 mg) をアセトニトリル (1 mL) で希釈した溶液を加え、20~30℃の間で30分間攪拌した。反応液を一部分取しこれをHPLCにて測定 (条件2) し、化合物Bのピーク面積が全ピーク面積の1.0%未満で

あったが、3CPジアミド化合物は4.66%であった。

[0200] これにより、比較例10の方法は、産物の品質の観点で医薬品の製造方法としては不十分である可能性が示唆された。

[0201] 以下に、化合物Bの2メタンスルホン酸塩から、L<sup>2</sup>が塩素原子である一般式(A-1)で表される化合物の製造結果を下記表にまとめた。

[0202]



- [0203] なお、塩基当量の（酸付加塩差引後）と記載してあるのは、化合物Bの2メタンスルホン酸塩の酸付加されているメタンスルホン酸の中和に要した塩基の当量数を差し引いた値である。また、「N. D.」は検出限界以下であること、「N. A.」は測定していないことをそれぞれ示す。
- [0204] この結果より、化合物Bを1当量に対して、3-クロロプロピオニルクロリドの当量を1.1当量とすることで、化合物Aにジアミドが混入する可能性が小さいことが分かった。さらに、塩基として水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムを用いた場合、化合物Bを1当量に対して、3-クロロプロピオニルクロリドの当量を1.8当量としても、化合物Aにジアミドが混入する可能性が小さいことが分かった。

## 請求の範囲

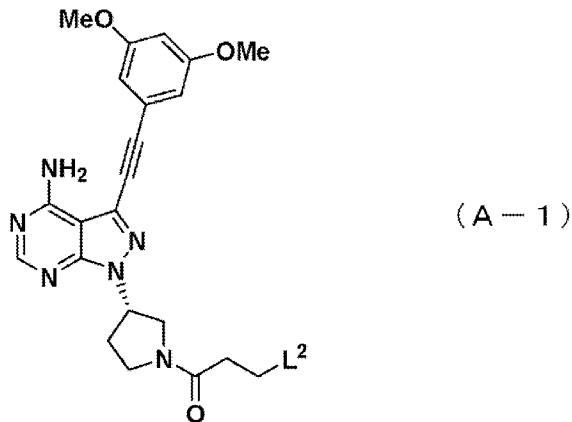
[請求項1] (S) - 3 - ( ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) エチニル ) - 1 - ( ピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン又はその塩 1 当量を、 1 . 0 ~ 1 . 3 当量の下記式 ( I - 1 - A ) で表される化合物と反応させる工程を含む、

下記式 ( A - 1 ) で表される化合物又はその塩の製造方法。

[化1]



[化2]



(式中、L<sup>1</sup>及びL<sup>2</sup>は、同一又は異なって、脱離基を示す。)

[請求項2] L<sup>1</sup>及びL<sup>2</sup>が、同一又は異なって、ハロゲン原子である、請求項1に記載の方法。

[請求項3] 式 ( I - 1 - A ) で表される化合物が、3 - クロロプロピオニルクロリドである、請求項1に記載の方法。

[請求項4] 有機アミン塩基及び無機塩基からなる群より選択される少なくとも1以上の塩基の存在下で反応を行う、請求項1に記載の方法。

[請求項5] 塩基が、水酸化物イオンを含む塩基である、請求項4に記載の方法。

[請求項6] 塩基の使用量が、(S) - 3 - ( ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) エチニル ) - 1 - ( ピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 ,

4-d] ピリミジン-4-アミン又はその塩の酸付加塩と中和される当量を差し引いて0.5~10当量である、請求項4に記載の方法。

[請求項7] 請求項1に記載の方法により式(A-1)で表される化合物又はその塩を製造する工程、及び

得られた式(A-1)で表される化合物からL<sup>2</sup>を脱離させる工程を含む、

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の製造方法。

[請求項8] 式(A-1)で表される化合物又はその塩を製造する工程において、有機アミン塩基及び無機塩基からなる群より選択される少なくとも1以上の塩基の存在下で反応を行う、請求項7に記載の方法。

[請求項9] 塩基が、水酸化物イオンを含む塩基である、請求項8に記載の方法。

[請求項10] 塩基の使用量が、(S)-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン1当量に対して、(S)-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン又はその塩の酸付加塩と中和される当量を差し引いて、0.5~10当量である、請求項8に記載の方法。

[請求項11] (S)-1-(3-(4-アミノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の収率を改善するための、請求項1に記載の方法。

[請求項12] ジアミド体の生成を抑制することで(S)-1-(3-(4-アミ

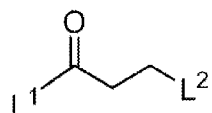
ノ-3-( (3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) -2-プロペン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の収率を改善する、請求項11に記載の方法。

[請求項13] 請求項1に記載の方法により (S) -1-(3-(4-アミノ-3-( (3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) -2-プロペン-1-オン又はその塩を製造する工程を含む、濾過性の改善方法。

[請求項14] 請求項1に記載の方法により (S) -1-(3-(4-アミノ-3-( (3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) -2-プロペン-1-オン又はその塩を製造する工程を含む、(S) -1-(3-(4-アミノ-3-( (3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) -2-プロペン-1-オン (S) -1-(3-(4-アミノ-3-( (3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) -2-プロペン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の収率の改善方法。

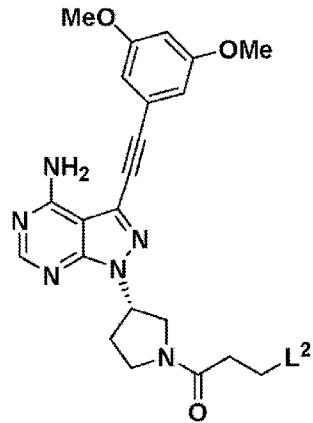
[請求項15] (S) -3-( (3, 5-ジメトキシフェニル) エチニル) -1-(ピロリジン-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-アミン又はその塩を、水酸化物イオンを含む塩基の存在下で、下記式 (I-1-A) で表される化合物と反応させる工程を含む、下記式 (A-1) で表される化合物又はその塩の製造方法。

[化3]



(I-1-A)

[化4]



(A-1)

(式中、 $L^1$ 及び $L^2$ は、同一又は異なって、脱離基を示す。)

[請求項16]  $L^1$ 及び $L^2$ が、同一又は異なって、ハロゲン原子である、請求項15に記載の方法。

[請求項17] 式(1-1-A)で表される化合物が、3-クロロプロピオニルクロリドである、請求項15に記載の方法。

[請求項18] 塩基の使用量が、(S)-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン1当量に対して、(S)-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン又はその塩の酸付加塩と中和される当量を差し引いて0.5~10当量である、請求項15に記載の方法。

[請求項19] 請求項15に記載の方法により式(A-1)で表される化合物又はその塩を製造する工程、及び

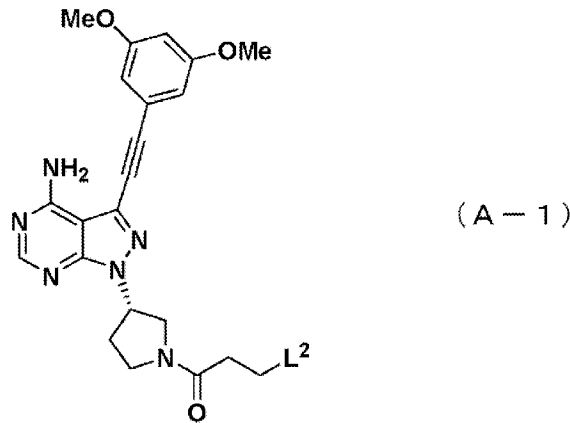
得られた式(A-1)で表される化合物から $L^2$ を脱離させる工程を含む、

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-プロペン-1-オン又はその薬学的に許容される塩の製造方法。

[請求項20] 請求項15に記載の方法により (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - プロペン - 1 - オン又はその塩を製造する工程を含む、濾過性の改善方法。

[請求項21] 下記式 (A - 1) で表される化合物又はその塩。

[化5]



(式中、L<sup>2</sup>は脱離基を示す。)

[請求項22] L<sup>2</sup>がハロゲン原子である、請求項21に記載の化合物又はその塩。

[請求項23] L<sup>2</sup>が塩素原子である、請求項21に記載の化合物又はその塩。

[請求項24] (S) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) エチニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - プロペン - 1 - オン又はその薬学的に許容される塩の製造における不純物の存在を確認するために用いられる、請求項21に記載の化合物又はその塩。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2019/043857

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl. C07D487/04 (2006.01) i, C07D519/00 (2006.01) i

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. C07D487/04, C07D519/00

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

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

CAplus/REGISTRY (STN), CASREACT (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 2013/108809 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 25 July 2013, claims, example 2 & US 2014/0343035 A1, claims, example 2 & EP 2657233 A1 & CA 2854093 A1 & KR 10-2014-0080551 A & CN 103958512 A	1-24
Y	CN 105859721 A (ZHEJIANG JINGXIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 17 August 2016, claims, paragraphs [0011]-[0032], examples (Family: none)	1-24

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	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“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
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	“&” document member of the same patent family
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 10.12.2019	Date of mailing of the international search report 24.12.2019
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer  Telephone No.
--	---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2019/043857

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 2017-518276 A (ZHEJIANG DTRM BIOPHARMA CO., LTD.) 06 July 2017, examples 45, 58 & WO 2015/165279 A1, examples 45, 58 & EP 3138842 A1 & CN 105017256 A	1-24

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D487/04(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i											
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 (IPC)) Int.Cl. C07D487/04, C07D519/00											
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 <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:30%;">日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2019年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2019年	日本国実用新案登録公報	1996-2019年	日本国登録実用新案公報	1994-2019年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2019年										
日本国実用新案登録公報	1996-2019年										
日本国登録実用新案公報	1994-2019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) CAplus/REGISTRY (STN), CASREACT (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 2013/108809 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 2013. 07. 25, 請求の範囲、実施例 2 & US 2014/0343035 A1, Claims, Example 2, & EP 2657233 A1 & CA 2854093 A1 & KR 10-2014-0080551 A & CN 103958512 A	1-24									
Y	CN 105859721 A (ZHEJIANG JINGXIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2016. 08. 17, 特許請求の範囲、段落[0011]~[0032]、実施例 (ファミリーなし)	1-24									
☑ 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 10. 12. 2019		国際調査報告の発送日 24. 12. 2019									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 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) 長部 喜幸 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 3 2 2 9								

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 2017-518276 A (チョーチアン ディーティールエム バイ オファーマ コーポレーション リミテッド) 2017.07.06, 実施例 45、58 & WO 2015/165279 A1, Example 45, 58, & EP 3138842 A1 & CN 105017256 A	1-24