

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-532513

(P2020-532513A)

(43) 公表日 令和2年11月12日 (2020. 11. 12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 (2006. 01)	C 0 7 D 4 0 1 / 1 4	C S P 4 C 0 6 3
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6 (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 5 0 6	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3 3 / 0 6 (2006. 01)	A 6 1 P 3 3 / 0 6	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 43 頁)

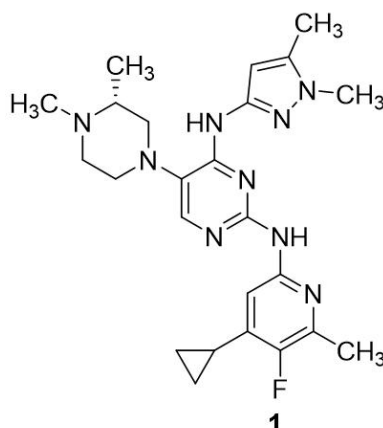
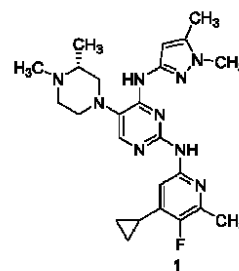
(21) 出願番号	特願2020-511759 (P2020-511759)	(71) 出願人	304023824
(86) (22) 出願日	平成30年9月4日 (2018. 9. 4)		カディラ ヘルスケア リミティド
(85) 翻訳文提出日	令和2年3月26日 (2020. 3. 26)		インド国, グジャラート, アフマダーバードー382481, サーケージーガンジー
(86) 国際出願番号	PCT/IB2018/056732		ナガー ハイウェイ, ヌマー バイッシュ
(87) 国際公開番号	W02019/049021		ノデビ サークル, コラージ (ガンジーナ
(87) 国際公開日	平成31年3月14日 (2019. 3. 14)		ガー), プロット ナンバー103, サー
(31) 優先権主張番号	201721031453		ベイ ナンバー536, スキーム ナン
(32) 優先日	平成29年9月5日 (2017. 9. 5)		バー63, ザイダス コーポレート パーク
(33) 優先権主張国・地域又は機関	インド (IN)		, エーウィング, フォース フロア
(31) 優先権主張番号	201721034342	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成29年9月27日 (2017. 9. 27)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国・地域又は機関	インド (IN)	(74) 代理人	100123582
			弁理士 三橋 真二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリアミノピリミジン化合物およびその中間体の調製方法

(57) 【要約】

本発明は、固体状態の形態のトリアミノピリミジン化合物 1、またはその薬学的に許容される塩、またはその水和物、もしくは溶媒和物、または多形体、または光学活性形態に関する。本発明はまた、トリアミノピリミジン化合物およびその中間体の調製方法に関する。本発明はまた、マラリアの予防または治療に有用な、純粋なトリアミノピリミジン化合物を含む医薬組成物に関する。

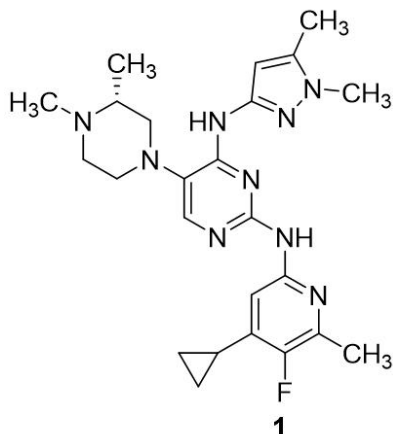


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

固体状態の形態での、トリアミノピリミジン化合物 1

【化 1】



10

、またはその薬学的に許容される塩、またはその水和物もしくは溶媒和物、または多形体、またはその光学活性形態。

【請求項 2】

結晶性トリアミノピリミジン化合物 1。

20

【請求項 3】

6. 3° および 9. 8° ± 0. 2 2θ に 2θ (°) で表されるピークを有する粉末 X 線回折パターンを特徴とする、トリアミノピリミジン化合物 1 の結晶形態 I。

【請求項 4】

6. 3°、7. 8°、9. 8°、15. 4°、および 20. 0° ± 0. 2 2θ に 2θ (°) で表されるピークを有する粉末 X 線回折パターン；約 179℃ ± 5℃ に開始および約 181℃ ± 5℃ に吸熱ピークを有する示差走査熱量分析；図 1 に示されるのと実質的に同じ粉末 X 線回折パターン；および図 2 に示されるのと実質的に同じ示差走査熱量測定をさらに特徴とする、請求項 3 に記載の結晶形態 I。

【請求項 5】

13. 8°、21. 9°、および 23. 7° ± 0. 2 2θ に 2θ (°) で表されるピークを有する粉末 X 線回折パターンを特徴とする、トリアミノピリミジン化合物 1 の結晶形態 II。

30

【請求項 6】

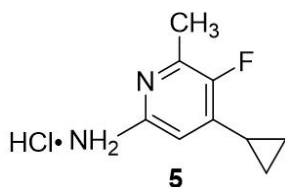
8. 3°、12. 1°、13. 8°、21. 9° および 23. 7° ± 0. 2 2θ に 2θ (°) で表されるピークを有する粉末 X 線回折パターン；約 161℃ ± 5 に少なくとも 1 つの開始と約 163℃ ± 5℃ に吸熱ピークを有する示差走査熱量測定解析；約 161℃ ± 5 に 1 つの開始と約 179℃ ± 5℃ に第 2 の開始を有する示差走査熱量測定；約 163℃ ± 5℃ に 1 つの吸熱ピークと約 181℃ ± 5℃ に第 2 の吸熱ピークを有する示差走査熱量測定；図 3 に示されるのと実質的に同じ粉末 X 線回折パターン；および図 4 に示されるのと実質的に同じ示差走査熱量測定をさらに特徴とする、請求項 5 に記載の結晶形態 II。

40

【請求項 7】

化合物 5

【化 2】



50

またはその水和物。

【請求項 8】

結晶性一水和物である、請求項 7 に記載の化合物 5。

【請求項 9】

10.5°、12.7°、および 25.1° ± 0.2 2θ に 2θ (°) で表されるピークを有する粉末 X 線回折パターンにより特徴づけられる、請求項 8 に記載の結晶性一水和物。

【請求項 10】

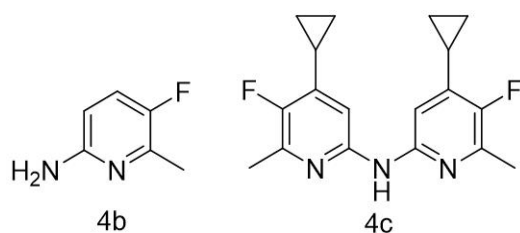
HPLC による面積百分率で約 98 重量%以上、約 99 重量%以上、約 99.5 重量%以上、約 99.8 重量%以上の純度を有する実質的に純粋である、請求項 7 に記載の化合物 5。

10

【請求項 11】

化合物 4b または 4c の 1 つ以上を実質的に含まない、請求項 9 に記載の化合物 5。

【化 3】

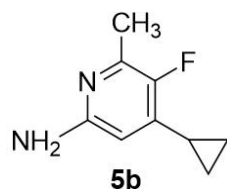


20

【請求項 12】

遊離塩基である、化合物 5b。

【化 4】

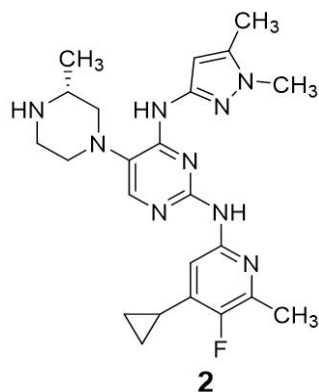


30

【請求項 13】

トリアミノピリミジン化合物 1 の調製のための中間体である、遊離塩基化合物 2。

【化 5】

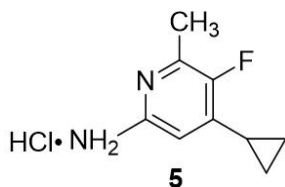


40

【請求項 14】

化合物 5 またはその水和物の調製方法であって、

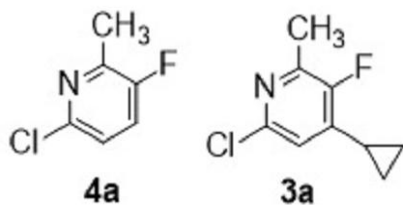
【化 6】



(a) 化合物 4 a を 1 種以上の溶媒中でシクロプロパンカルボン酸と反応させて化合物 3 a を得る工程；

【化 7】

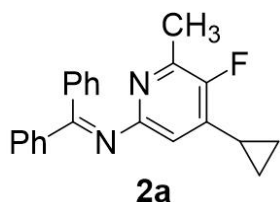
10



(b) 化合物 3 a を 1 種以上の溶媒中でジフェニルメタンイミンと反応させて化合物 2 a を得る工程；

【化 8】

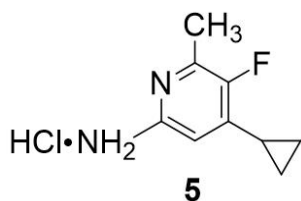
20



(c) 化合物 2 a を 1 種以上の溶媒中で塩酸と反応させて化合物 5 を得る工程；および

【化 9】

30



(d) 1 種以上の溶媒中で結晶化させることによって化合物 5 またはその水和物を得る工程を含む方法。

【請求項 1 5】

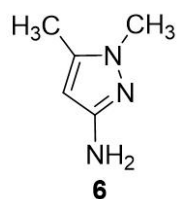
ワンポットで単一溶媒中で実施される、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

40

化合物 6 の調製方法であって、

【化 1 0】



(a) 2-ブテンニトリルをハロゲン化して化合物 2, 3-ジハロブタンニトリルを得る工程；および

50

(b) 化合物 2, 3-ジハロブタンニトリルを塩基の存在下でメチルヒドラジンまたはその塩と反応させて化合物 6 を得る工程を含む方法。

【請求項 17】

工程 (a) におけるハロゲン化が、塩素化、臭素化、フッ素化またはヨウ素化を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記ハロゲン化が、臭素、HBr-酢酸、1, 4-ジブロモ-ジメチルヒダントイン、およびN-プロモスクシンイミドから選択される臭素化剤を使用する臭素化である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記化合物 2, 3-ジハロブタンニトリルが 2, 3-ジブロモブタンニトリルである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

前記塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸バリウム、炭酸セシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、STB、PTB、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、TEA、DIPEA、DBU、またはDABCOのうちの1つ以上を含む、請求項 16 に記載の方法。

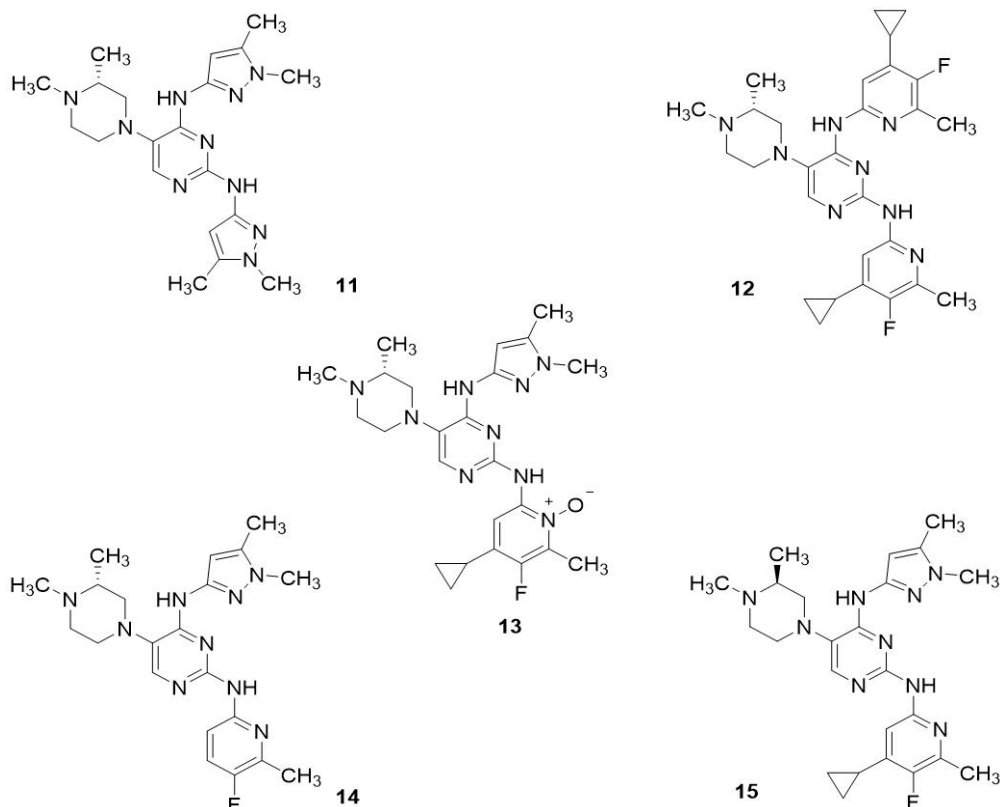
【請求項 21】

HPLCによる面積百分率で測定した場合、約99%以上の純度および約1.0%以下の総不純物を有するトリアミノピリミジン化合物 1。

【請求項 22】

化合物 11、化合物 12、化合物 13、化合物 14 および化合物 15 のうちの1つ以上を実質的に含まない、請求項 21 に記載のトリアミノピリミジン化合物 1。

【化 11】



【請求項 23】

HPLCの面積百分率で約99重量%以上の純度を有するトリアミノピリミジン化合物 1 と、(トリアミノピリミジンに対して) 約0.5重量%以下の量で存在する(S)-N²-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-N⁴-(1

10

20

30

40

50

、5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンを含む組成物。

【請求項24】

HPLCの面積百分率で約99重量%以上の純度を有するトリアミノピリミジン化合物1と、(トリアミノピリミジンに対して)約0.5重量%以下の量で存在する(R)-4-シクロプロピル-6-((4-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-5-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロ-2-メチルピリジン-1-オキシドを含む組成物。

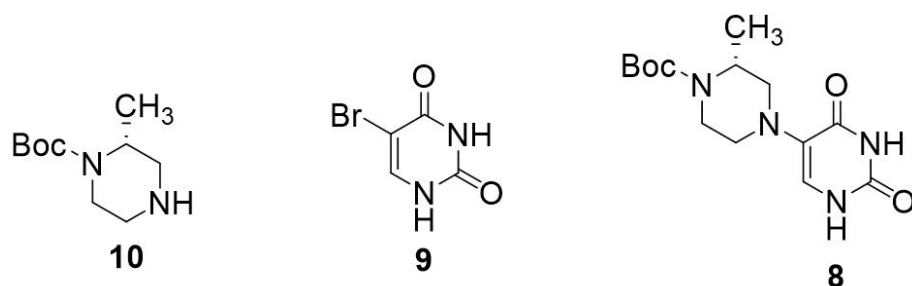
【請求項25】

トリアミノピリミジン化合物1の調製方法であって、

10

(a) 化合物10と化合物9とを1種以上の溶媒中で反応させて化合物8を得る工程；

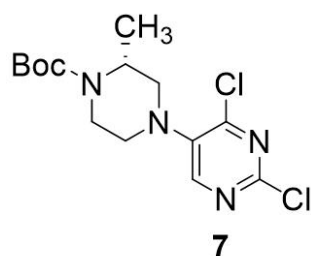
【化12】



20

(b) 化合物8を1種以上の溶媒中で塩素化剤と反応させて化合物7を得る工程；

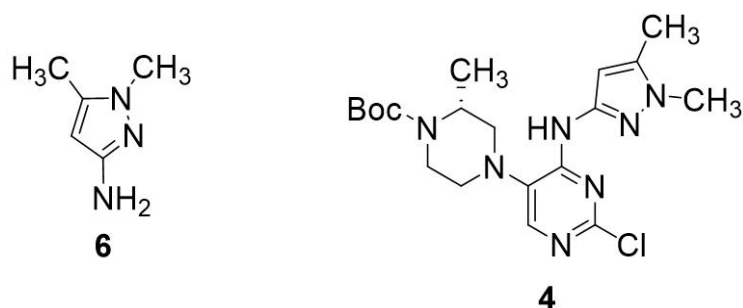
【化13】



30

(c) 化合物7を塩基の存在下で1種以上の溶媒中で化合物6と反応させて化合物4を得る工程；

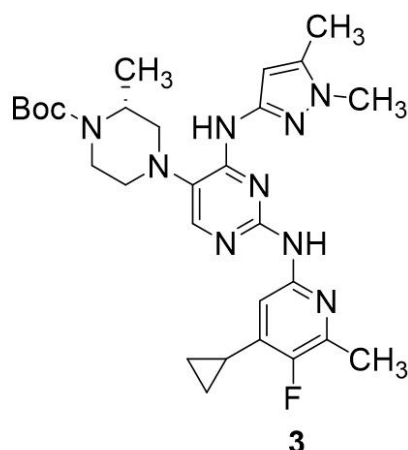
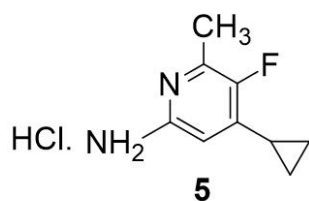
【化14】



40

(d) 化合物4を塩基の存在下で1種以上の溶媒中で化合物5またはその水和物と反応させ、化合物3またはその溶液を得る工程、

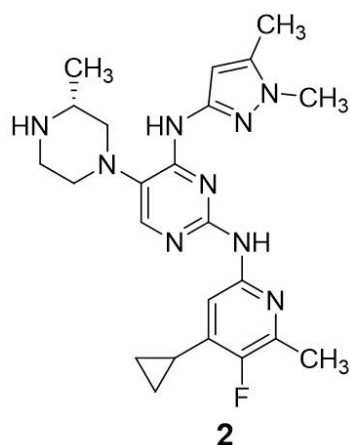
【化 1 5】



10

(e) 化合物 3 またはその溶液を 1 種以上の溶媒中で酸と反応させて化合物 2 の遊離塩基を得る工程；

【化 1 6】



20

(f) 化合物 2 の遊離塩基を 1 種以上の溶媒中でメチル化剤と反応させて化合物 1 を得る工程；および

30

(g) 場合により前記化合物を 1 種以上の溶媒中で結晶化する工程を含む方法。

【請求項 2 6】

工程 (b) における塩素化剤が、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、および塩化チオニルから選択される、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸バリウム、炭酸セシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、TEA、DIPEA、DBU、STB、PTB、または DABCO のうちの 1 つ以上を含む、請求項 2 5 に記載の方法。

40

【請求項 2 8】

前記酸が、塩酸、臭化水素酸、酢酸、リン酸、およびトリフルオロ酢酸のうちの 1 つ以上を含む、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 9】

工程 (e) における溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルおよび水、またはそれらの混合物のうちの 1 つ以上を含む、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 3 0】

50

メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水、またはそれらの混合物から選択される１種以上の溶媒から結晶化することを含む、遊離塩基化合物２を得るための方法。

【請求項３１】

トリアミノピリミジン化合物１の調製方法であって、遊離塩基化合物２を、場合により還元剤の存在下で、メチル化剤を用いて１種以上の溶媒中でメチル化することを含む、方法。

【請求項３２】

前記メチル化剤が、ジアゾメタン、２，２－ジメトキシプロパン、ジメチルカーボネート、ジメチルスルフィド、ジメチル亜鉛、メチルフルオロスルホネート、ヨウ化メチル、臭化メチル、メチルトリフルオロメタンスルホネート、トリメトキソニウムテトラフルオロボレート、ホルムアルデヒド、並びにギ酸とホルムアルデヒドの混合物のうちの１つ以上を含む、請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】

前記還元剤が、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、および水素化ホウ素ナトリウムのうちの１つ以上を含む、請求項３１に記載の方法。

【請求項３４】

メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水、またはそれらの混合物から選択される１種以上の溶媒中で結晶化することによる、結晶性トリアミノピリミジン化合物１の調製方法。

【請求項３５】

結晶性トリアミノピリミジン化合物１と、薬学的に許容される担体、希釈剤および賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項３６】

実質的に純粋なトリアミノピリミジン化合物１と、１つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤および賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項３７】

マラリアの治療に有用な結晶性トリアミノピリミジン化合物１を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

〔発明の分野〕

本発明は、トリアミノピリミジン化合物およびその中間体の調製方法に関する。特に、本発明は、純粋なトリアミノピリミジン化合物を調製するための方法に関する。本発明はまた、マラリアの予防または治療に有用な、純粋なトリアミノピリミジン化合物を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

〔発明の背景〕

先行技術の以下の議論は本発明を適切な技術的状況で提示し、その重要性を適切に認識させることを意図している。しかしながら、明確に異なって示されない限り、本明細書におけるいずれの先行技術への言及も、そのような技術が広く知られているか、または当分野の一般的知識の一部を形成することを容認するものとして解釈されるべきである。

【０００３】

マラリアは赤血球に感染して破壊し、発熱、重度の貧血、大脳マラリア、および治療さ

10

20

30

40

50

れない場合は死に至る、プラスモジウム（Plasmodium）属の原生動物寄生虫によって引き起こされる。

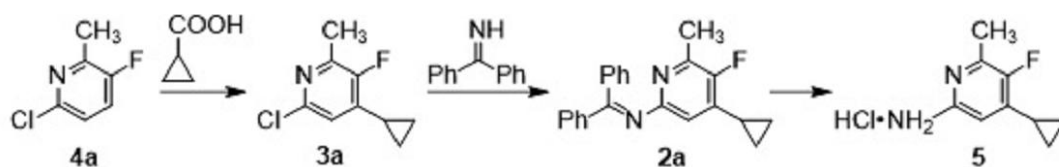
【0004】

国際出願（PCT）公開第WO 2015/165660（WO'660）号パンフレットは、マラリアを予防または治療するために使用されるトリアミノピリミジン化合物、中間体、医薬組成物および方法を開示している。WO'660は、スキーム1に示すような4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-アミン（化合物5）の調製方法を開示している。

【0005】

【化1】

10



スキーム1

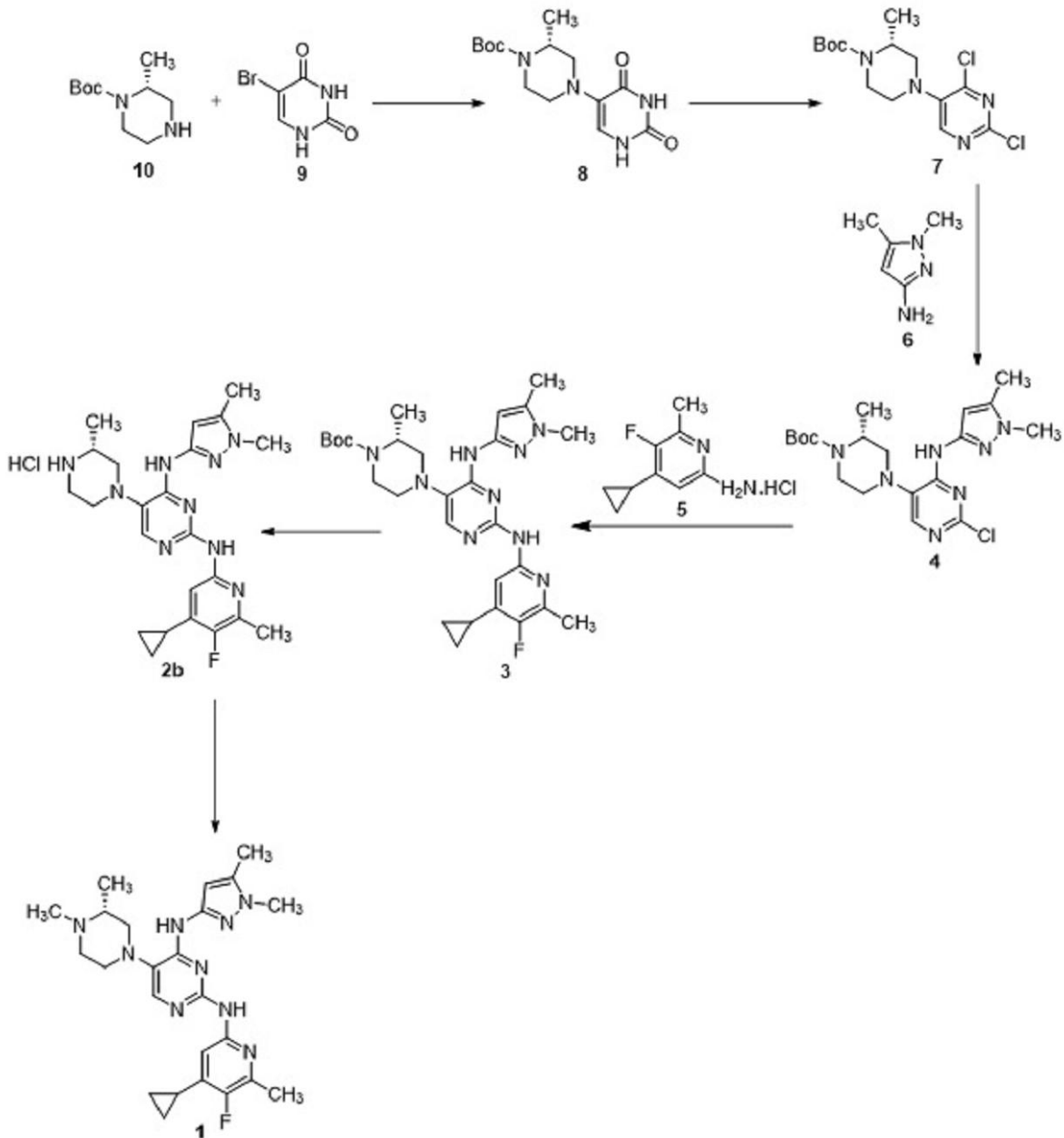
【0006】

WO'660は、スキーム2に示されるようなトリアミノピリミジン化合物の調製方法を開示している。

20

【0007】

【化 2】



スキーム 2

【0008】

WO'660は、Biotage（登録商標）マイクロ波バイアルを使用してマイクロ波技術を利用することによる化合物8および4の調製を開示している。実施例13のWO'660は化合物1の単離を開示しており、該方法は反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLC GILSON装置を通して精製して、固体化合物1の純度を提供することなく、純粋な固体化合物1を収率40.8%で得たというものであった。WO'660に開示されている方法はマイクロ波条件ならびにクロマトグラフィー精製を必要とし、得られる化合物1の収率がより低いので、工業的に有利ではない。調製された化合物1は、様々な規制要件に基づく医薬製剤には適していない場合がある。

【0009】

多形、すなわち異なる結晶形の出現は、いくつかの分子の特性である。単一分子は、融点、熱挙動（例えば、熱重量分析-TGA、または示差走査熱量測定-DSC、粉末X線回折パターン-PXRD、赤外吸収-IRによって測定される）のような異なる物理的特性を有する、異なる結晶形態で存在することができる。1つ以上のこれらの技術は、化合

物の異なる多形形態を区別するために使用され得る。

【0010】

活性医薬成分の様々な塩および固体状態（例えば、溶媒和物、水和物）は、異なる物理化学的特性を有し得る。様々な塩および固体状態の形態の特性におけるこのような変化は、例えば、より良好な加工または取り扱い特性を容易にすること、好ましい方向に溶解プロファイルを変化させること、または安定性（化学的および多形の両方）および貯蔵寿命を改善することによって、処方改善のための基礎を提供し得る。種々の塩および固体状態の形態の特性におけるこれらの変化は、例えば、バイオアベイラビリティを改善するために、最終投薬形態に改善を提供し得る。活性医薬成分の種々の塩および固体形態はまた、種々の多形または結晶形態または非晶質形態を生じ得、これは、次いで、活性医薬成分の特性と特徴における変動を評価するためのさらなる機会を提供することができる。

10

【0011】

上記に鑑みて、本発明はトリアミノピリミジン化合物 1 またはその薬学的に許容される塩、または水和物もしくは溶媒和物もしくは多形体、またはその光学活性形態の調製方法を提供し、これは、より高い収率および純度で本発明の化合物を得るために、工業的にスケラブルであり、環境に優しく、かつ効率的である。

【0012】

本発明のトリアミノピリミジン化合物 1 またはその中間体の調製方法は、適切な溶媒系および単離技術並びに精製技術を使用することによって利点を生かし、それによって、先行技術のより低い収率、クロマトグラフィー精製およびマイクロ波反応の問題を克服する。

20

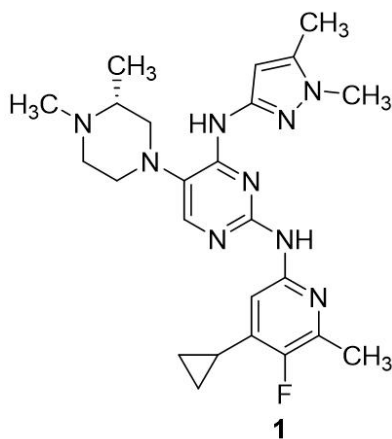
【発明の概要】

【0013】

本発明は、固体状態の形態でのトリアミノピリミジン化合物 1、またはその薬学的に許容される塩、または水和物もしくは溶媒和物もしくは多形体、またはその光学活性形態を提供する。

【0014】

【化 3】



30

【0015】

本発明は、トリアミノピリミジン化合物 1 またはその薬学的に許容される塩の固体形態、並びに医薬において、好ましくはマラリアの治療のために用いられる医薬組成物および／または製剤の調製における使用を提供する。

【0016】

1つの一般的な局面において、本発明は、トリアミノピリミジン化合物 1 またはその薬学的に許容される塩の固体状態の形態のいずれか 1つまたは組み合わせを含む医薬組成物および／または医薬製剤を提供する。

【0017】

別の一般的な態様において、本発明は、トリアミノピリミジン化合物 1 およびその中間

50

体の異なる結晶形態を提供する。

【0018】

別の一般的な態様では、HPLCの面積百分率で約98重量%以上、約99重量%以上、約99.5重量%以上、約99.8重量%以上、約99.9重量%以上の純度を有する実質的に純粋なトリアミノピリミジン化合物1が提供される。

【0019】

別の一般的な側面としては、HPLCによって測定された面積百分比で約99重量%以上、約99.5重量%以上、約99.8重量%以上の実質的に純粋な化合物5またはその水和物が提供される。

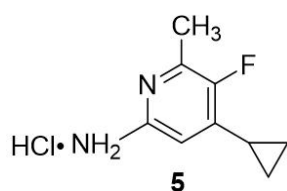
【0020】

別の一般的な態様では、結晶性化合物5が提供される。一般に、結晶性化合物5は水和物である。特に、結晶性化合物5は一水和物である。

【0021】

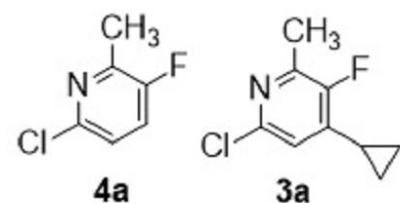
別の一般的な態様では、化合物5またはその水和物の調製方法であって、

【化4】



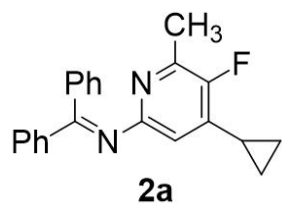
(a) 化合物4aを1種以上の溶媒中でシクロプロパンカルボン酸と反応させて化合物3aを得る工程；

【化5】



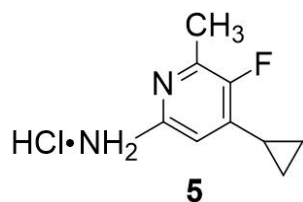
(b) 化合物3aを1種以上の溶媒中でジフェニルメタンイミンと反応させて化合物2aを得る工程；

【化6】



(c) 化合物2aを1種以上の溶媒中で塩酸と反応させて化合物5を得る工程；および

【化7】



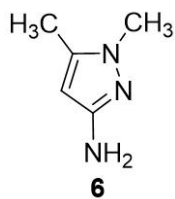
(d) 1種以上の溶媒中で結晶化させることによって化合物5またはその水和物を得る工程

を含む方法が提供される。

【0022】

別の一般的な態様では、化合物6の調製方法であって、

【化8】



10

(a) 2-ブテンニトリルをハロゲン化して化合物2, 3-ジハロブタンニトリルを得る工程; および

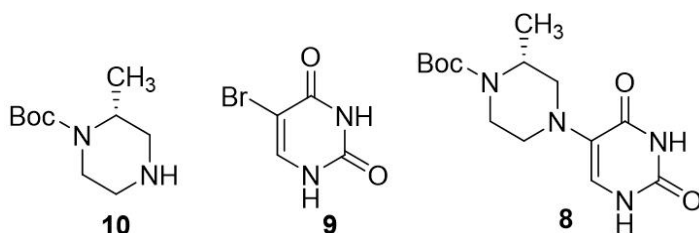
(b) 前記化合物2, 3-ジハロブタンニトリルを塩基の存在下でメチルヒドラジンまたはその塩と反応させて化合物6を得る工程を含む方法が提供される。

【0023】

別の一般的な態様では、トリアミノピリミジン化合物1の調製方法であって、

(a) 化合物10を1種以上の溶媒中で化合物9と反応させて化合物8を得る工程、

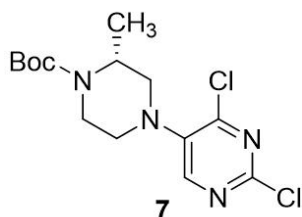
【化9】



20

(b) 化合物8を1種以上の溶媒中で塩素化剤と反応させて化合物7を得る工程、

【化10】

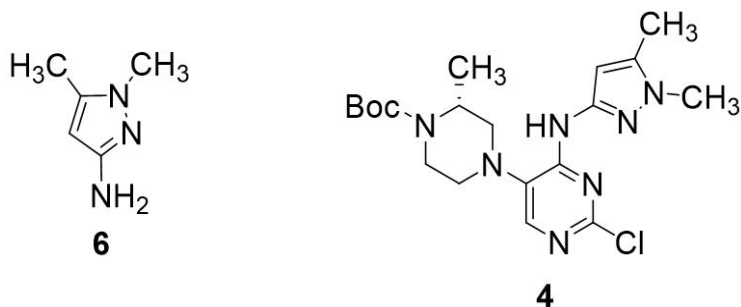


30

【0024】

(c) 化合物7を1つ以上の溶媒中で塩基の存在下で化合物6と反応させて化合物4を得る工程、

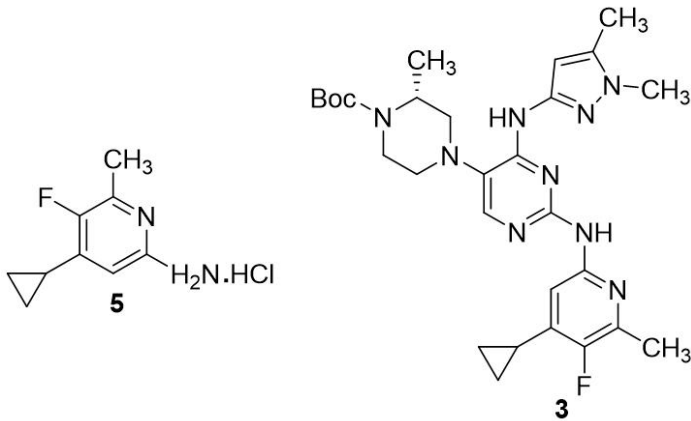
【化11】



40

(d) 化合物4を1種以上の溶媒の存在下で化合物5またはその水和物と塩基の存在下で反応させて化合物3を得る工程、

【化 1 2】

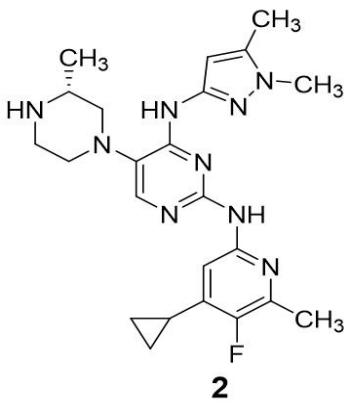


10

【0025】

(e) 化合物 3 またはその溶液を 1 種以上の溶媒中の酸と反応させて化合物 2 遊離塩基を得る工程、

【化 1 3】



20

(f) 化合物 2 遊離塩基を 1 種以上の溶媒中でメチル化剤と反応させて化合物 1 を得る工程、および

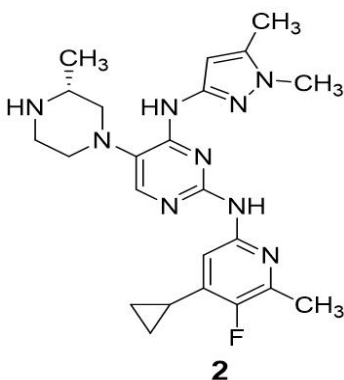
30

(g) 場合により、化合物 1 を 1 種以上の溶媒中で結晶化させる工程を含む方法が提供される。

【0026】

別の一般的な態様では、トリアミノピリミジン化合物 1 の調製のための中間体である遊離塩基化合物 2 が提供される。

【化 1 4】



40

【0027】

別の一般的な態様では、結晶性トリアミノピリミジン化合物 1、並びに薬学的に許容される担体、希釈剤および賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。

【0028】

50

別の一般的な態様では、実質的に純粋なトリアミノピリミジン化合物 1、並びに 1 つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤および賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図 1】結晶性化合物 1（実施例 16）の粉末 X 線回折パターン

【図 2】結晶性化合物 1（実施例 16）の示差走査熱量測定

【図 3】結晶性化合物 1（実施例 17）の粉末 X 線回折パターン

【図 4】結晶性化合物 1（実施例 17）の示差走査熱量測定

【図 5】化合物 5（実施例 6）の粉末 X 線回折パターン

【図 6】化合物 5（実施例 6）の示差走査熱量測定

10

【図 7】化合物 5（実施例 6）の熱重量分析

【発明を実施するための形態】

【0030】

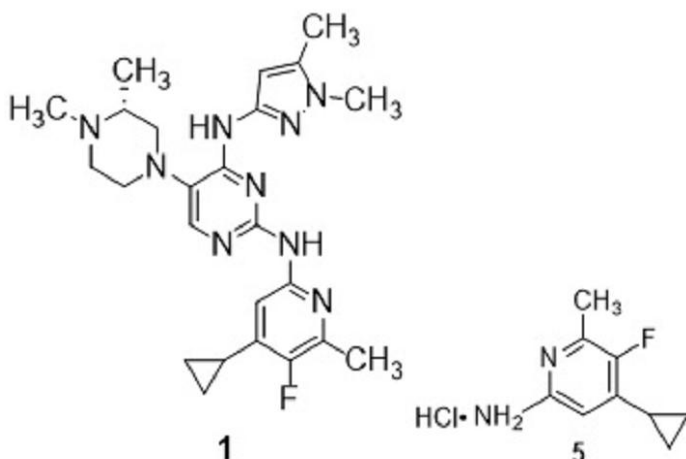
〔発明の詳細な説明〕

本発明の上記および他の目的は本発明の方法によって達成され、これは結晶形態の純粋なトリアミノピリミジン化合物 1 および 1 種以上の溶媒中の化合物 5 の水和物形態の調製のための方法を導く。

【0031】

【化 15】

20



30

【0032】

任意に、前記溶液は、任意の固体形成の前に、濾過されて、溶媒の除去の前に、任意の未溶解固体または固体不純物を除去することができる。当技術分野で公知の任意の濾過システムおよび濾過技術を使用することができる。

【0033】

本明細書中で言及されている全ての範囲には端点が含まれ、すなわち 2 つの値の「間」の範囲を列挙している端点が含まれる。「実質的」という用語は、それが絶対値ではないように用語または値を修飾するものとして解釈される。これには、少なくとも、値を測定するために使用される所定の技法について予想される実験誤差、技術的誤差、および機器誤差の程度が含まれる。

40

【0034】

「実質的に純粋である」とは、HPLC の面積百分率で少なくとも約 98 % 以上の純度を有する化合物を意味する。特に、化合物は少なくとも約 99 % 以上の純度、より具体的には少なくとも約 99.5 % 以上の純度、より具体的には少なくとも約 99.8 % 以上の純度、最も具体的には HPLC の面積百分率で少なくとも約 99.9 % 以上の純度を有する。

【0035】

「実質的に含まない」という語は、HPLC の面積百分率で約 1 % 以下の化合物 11、

50

化合物 1 2、化合物 1 3、化合物 1 4、化合物 1 5 または他のそのような化合物のそれぞれ 1 つ以上を有するトリアミノピリミジン化合物 1 を意味する。特に、トリアミノピリミジン化合物 1 は、HPLC の面積百分率で、約 0.5 % 以下、約 0.25 % 以下、約 0.20 % 以下、約 0.15 % 以下、約 0.10 % 以下、約 0.05 % 以下、またはほぼ検出不能な量の、これらの化合物のそれぞれ 1 つ以上を有する。

【0036】

本明細書で使用される「処理する」、「反応する」、または「凝縮する」という用語は、本発明の分野において一般的な先行技術によって広く使用される意味を有し、当業者によって容易に理解され得る。

【0037】

本明細書中で使用される場合、用語「得る」または「取得する」は、濾過、真空下での濾過、遠心分離、および生成物の単離のためのデカンテーションを含み得る。得られた生成物は、所望の水分値を達成するために、さらにまたは追加的に乾燥されてもよい。例えば、生成物は、トレードライヤー中で、真空下で、および／または流動床ドライヤー中で乾燥させることができる。生成物は、更なる反応の前に単離しても単離しなくてもよく、そして生成物が単離された場合、更なる反応の前に乾燥しても乾燥しなくてもよい。

【0038】

本明細書中で使用される場合、用語「溶液」または「反応混合物」は、透明な溶液のみに限定されず、得られる任意の曇ったまたは不透明な塊を含む。

【0039】

本明細書で使用される「組成物」という語は、2 つ以上の成分の物理的混合物を意味する。

【0040】

用語「薬学的に許容される」は、一般に無毒であり、生物学的に不適切ではない医薬組成物を調製するのに有用であることを意味し、獣医学的使用および／またはヒト医薬用途に許容されるものを含む。

【0041】

用語「医薬組成物」は、活性成分、担体を構成する薬学的に許容される賦形剤、ならびに任意の 2 つ以上の成分の組み合わせ、複合体化または凝集から直接的もしくは間接的に生じる任意の生成物を含む、医薬品を包含することが意図される。したがって、医薬組成物は、活性成分、活性成分の分散体または複合体、追加の活性成分、および薬学的に許容される賦形剤を混合することによって作製される任意の組成物を包含する。

【0042】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム塩、カンシラート、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、エチルコハク酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グルコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナプシレート、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボネート）、パルミトイル酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオドード、および吉草酸塩を含むが、これらに限定されない。

【0043】

本明細書で使用される「結晶化」という用語は、出発物質と溶媒との混合物を約 10 °C 未満と溶媒の還流温度との間の温度に加熱して溶液を得ること、および溶液を約 0 °C ～ 約 35 °C の温度に冷却することを含むプロセスを指す。

【0044】

10

20

30

40

50

本明細書全体を通して使用される用語は、本明細書において以下に定義される。

「BINAP」とは、2, 2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルをいう。

「TEA」とは、トリエチルアミンをいう。

「DIPEA」とは、N, N-ジイソプロピルエチルアミンをいう。

「STB」とは、ナトリウム-tert-ブトキシドをいう。

「PTB」とは、カリウム-tert-ブトキシドをいう。

「キサントフォス」とは、4, 5-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサントフェンをいう。

「XPhos」とは、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニルをいう。

「DBU」とは、1, 8-ジアザビシクロ-(5. 4. 0)-ウンデカー7-エンをいう。

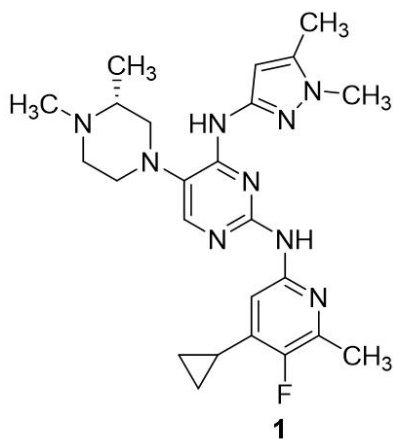
「DABCO」とは、1, 4-ジアザビシクロ-[2. 2. 0]-オクタンをいう。

【0045】

1つの一般的な態様において、トリアミノピリミジン化合物1、またはその薬学的に許容される塩、またはその水和物、もしくは溶媒和物、または多形体、または光学活性形態が、固体形態で提供される。

【0046】

【化16】



【0047】

別の一般的な態様では、本発明の開示がトリアミノピリミジン化合物1またはその中間体の異なる結晶形態を提供する。

【0048】

一般に、本発明は、トリアミノピリミジン化合物1の結晶形態を提供する。トリアミノピリミジン化合物1の結晶形態は、以下、「形態I」および「形態II」として表される。

【0049】

一般に、本発明は、トリアミノピリミジン化合物1の結晶形態Iを提供する。概して、結晶形態Iのトリアミノピリミジン化合物1は、 6.3° および $9.8^\circ \pm 0.2$ 2θ のところに 2θ (°) で表されるピークを有する粉末X線回折パターンを特徴とする。

【0050】

概して、本発明の結晶形態Iはさらに、 6.3° 、 7.8° 、 9.8° 、 15.4° 、および $20.0^\circ \pm 0.2$ 2θ のところに 2θ (°) で表されるピークを有する粉末X線回折パターン；約 $179^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ で開始し、約 $181^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ に吸熱ピークを有する示差走査熱量測定解析によって特徴付けられる。

【0051】

一般に、本発明は、図1に示されるのと実質的に同じ粉末X線回折パターンおよび図2に示されるのと実質的に同じ示差走査熱量測定によってさらに特徴付けられる、トリアミ

ノピリミジン化合物 1 の結晶形態 I を提供する。

【0052】

一般に、本発明は、トリアミノピリミジン化合物 1 の結晶形態 II を提供する。概して、結晶形態 II は、 13.8° 、 21.9° 、および $23.7^\circ \pm 0.2$ 2θ のところに 2θ ($^\circ$) で表されるピークを有する粉末 X 線回折パターンを特徴とする。

【0053】

概して、本発明の結晶形態 II はさらに、 8.3° 、 12.1° 、 13.8° 、 21.9° 、および $23.7^\circ \pm 0.2$ 2θ のところに 2θ ($^\circ$) で表されるピークを有する粉末 X 線回折パターン；約 $161^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ に少なくとも 1 つの開始および約 $163^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ に吸熱ピークを有する示差走査熱量分析；約 $161^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ に 1 つの開始および約 $179^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ に第 2 の開始を有する示差走査熱量測定；約 $163^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ に 1 つの吸熱ピークおよび約 $181^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ に第 2 の吸熱ピークを有する示差走査熱量測定によって特徴付けられる。

10

【0054】

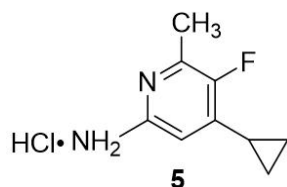
一般に、本発明は、図 3 に示されるのと実質的に同じ粉末 X 線回折パターンおよび図 4 に示されるのと実質的に同じ示差走査熱量測定によってさらに特徴付けられる、トリアミノピリミジン化合物 1 の結晶形態 II を提供する。

【0055】

別の一般的な態様では、化合物 5 またはその水和物が提供される。

【化 17】

20



【0056】

一般に、化合物 5 は一水和物であり、熱重量分析によって示されるように、実質的に約 8 % 以上の水分損失を有する。

【0057】

30

別の一般的な態様では、結晶性化合物 5 が提供される。一般に、結晶性化合物 5 は水和物である。特に、結晶性化合物 5 は一水和物である。

【0058】

通常、結晶性化合物 5 は、 10.5° 、 12.7° および $25.1^\circ \pm 0.2$ 2θ のところに 2θ ($^\circ$) で表されるピークを有する粉末 X 線粉末回折パターンをさらに特徴とする。

【0059】

通常、結晶性化合物 5 はさらに、 10.5° 、 12.7° 、 25.1° および $25.7^\circ \pm 0.2$ 2θ のところに 2θ ($^\circ$) で表されるピークを有する粉末 X 線回折パターン；約 $106^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ に 1 つの開始を有し、約 $108^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ に吸熱ピークを有する示差走査熱量測定分析；約 8 % 以上の水分損失を有する熱重量分析によって特徴付けられる。

40

【0060】

一般に、結晶性化合物 5 はさらに、図 5 に描かれたものと実質的に同じ粉末 X 線回折パターン、図 6 に描かれたものと実質的に同じ示差走査熱量測定 (DSC)、および図 7 に描かれたものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) 曲線によって特徴付けられる。

【0061】

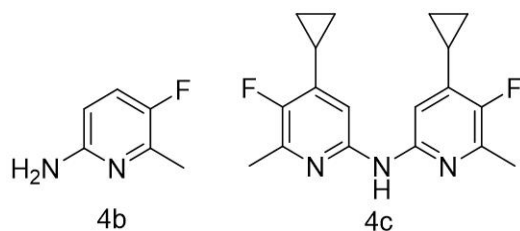
別の一般的な態様では、HPLC による面積百分率で約 98 重量 % 以上、約 99 重量 % 以上、約 99.5 重量 % 以上、約 99.8 重量 % 以上の純度を有する、実質的に純粋な化合物 5 またはその水和物が提供される。

【0062】

50

別の一般的な態様では、化合物 4 b または 4 c の 1 つ以上を実質的に含まない実質的に純粋な化合物 5 が提供される。

【化 1 8】



10

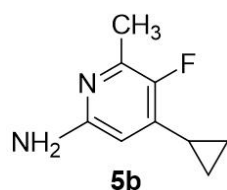
【0063】

一般に、本発明の方法によって調製された化合物 5 またはその水和物の H P L C を用いた分析の結果は、H P L C の面積百分率で約 0.5 重量%以下の総不純物、および H P L C の面積百分率で約 99.5 重量%以上の純度を有する。

【0064】

別の一般的な態様では、遊離塩基である化合物 5 b が提供される。

【化 1 9】

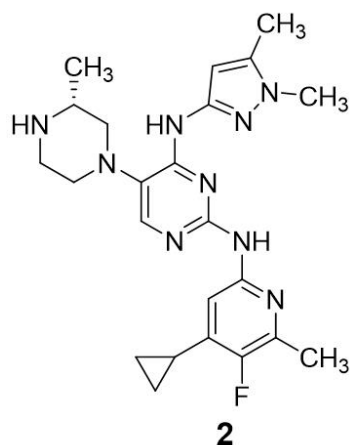


20

【0065】

別の一般的な態様では、トリアミノピリミジン化合物 1 の調製のための中間体である遊離塩基化合物 2 が提供される。

【化 2 0】

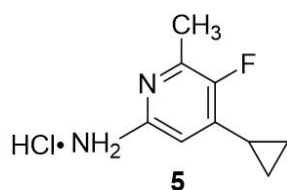


30

【0066】

別の一般的な態様では、化合物 5 またはその水和物の調製方法であって、

【化 2 1】

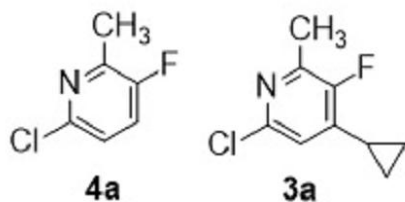


40

(a) 化合物 4 a を 1 種以上の溶媒中でシクロプロパンカルボン酸と反応させて化合物 3 a を得る工程；

50

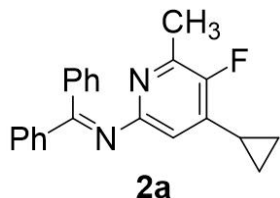
【化 2 2】



(b) 化合物 3 a を 1 種以上の溶媒中でジフェニルメタンイミンと反応させて化合物 2 a を得る工程；

10

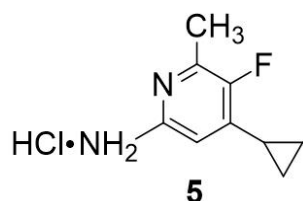
【化 2 3】



(c) 化合物 2 a を 1 種以上の溶媒中で塩酸と反応させて化合物 5 を得る工程；

【化 2 4】

20



および (d) 1 種以上の溶媒中で結晶化させることによって化合物 5 またはその水和物を得る工程

を含む方法が提供される。

【0 0 6 7】

一般に、工程 (e) で得られた化合物 5 の水和物は一水和物である。

30

【0 0 6 8】

別の一般的な態様では、中間体化合物 3 a および 2 a が単離されない化合物 5 またはその水和物の調製方法が提供される。化合物 4 の化合物 5 またはその水和物への反応は、ワンポット法で単一溶媒中で行うことができる。

【0 0 6 9】

一般に、化合物 4 を、酸および酸化剤の存在下、場合により 1 種以上の溶媒の存在下、シクロプロパンカルボン酸と反応させて化合物 3 a を得る。

【0 0 7 0】

一般に、酸は、硫酸、塩酸、臭化水素酸、酢酸、リン酸、およびトリフルオロ酢酸のうちの 1 つ以上を含む。特に、硫酸を使用することができる。

40

【0 0 7 1】

酸化剤は、過硫酸アンモニウムと硝酸銀との混合物からなる群から選択される。

【0 0 7 2】

一般に、溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、二塩化メチレン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、ジメチルホルムアミド、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、テトラヒドロフラン、アセトニトリルおよび水またはそれらの混合物のうちの 1 つ以上を含む。特に、溶媒は水である。

【0 0 7 3】

50

一般に、化合物 3 a を塩基、触媒および配位子の存在下で 1 種以上の溶媒中でジフェニルメタンイミンと反応させて、化合物 2 a を得る。

【0074】

一般に、塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸バリウム、炭酸セシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、STB、PTB、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、TEA、DIEA、DBU、または DABCO のうちの 1 つ以上を含む。特に、STB を使用することができる。

【0075】

一般に、触媒は、酢酸パラジウム (II)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド、テトラキス (トリフィニルホスフィン) パラジウム (0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、ビス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、パラジウム (II) クロライドの 1 つ以上を含む。特に、酢酸パラジウム (II) を使用することができる。

10

【0076】

一般に、配位子は、BINAP、キサントフォス (Xantphos)、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンおよび XPhos を含む。特に、BINAP を使用することができる。

【0077】

一般に、溶媒は、キシレン、トルエン、エチルベンゼン、二塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸エチル、酢酸ブチル、および酢酸イソプロピル、またはそれらの混合物のうちの 1 つ以上を含む。特に、溶剤トルエンを用いることができる。

20

【0078】

一般に、化合物 3 a をアミン保護試薬の存在下でジフェニルメタンイミンと反応させて純粋な化合物 2 a を得る。アミン保護試薬の存在は、不純物形成の減少をもたらした。アミン保護剤は、tert-ブチルジカルボネート (BOC)、フルオレニルメチルオキシカルボニルクロリド (Fmoc-Cl)、9-フルオレニルメチルスクシンイミジルカルボネート (Fmoc-Osu)、ベンジルクロロホルメート (Cbz-Cl)、ジベンジルピロカルボネート (Cbz 無水物)、塩化アセチル、無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物 (TFAA)、無水フタル酸、塩化ベンジル、塩化トリフェニルメチルおよび塩化トシルから選択される。特に、tert-ブチルジカルボネートを使用することができる。

30

【0079】

一般に、化合物 2 a を 1 種以上の溶媒中で塩酸と反応させて、化合物 5 を得る。

【0080】

一般に、溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、二塩化メチレン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、ジメチルホルムアミド、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、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、水またはそれらの混合物のうちの 1 つ以上を含む。特に、溶媒は、水とトルエンとの混合物である。

40

【0081】

一般に、化合物 5 は、1 つ以上の溶媒で抽出することができる。一水和物としての化合物 5 は抽出後に溶媒を除去し、残渣を 1 種以上の溶媒で結晶化させることによって得ることができる。

【0082】

抽出のための溶媒は、二塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル、メチルtert-ブチルエーテル、1, 4-ジオキサン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合物から選択される。特に、反応混合物を二塩化メチレンで抽出する。

50

【0083】

一般に、化合物 4 a を、水中の硫酸および過硫酸アンモニウムおよび硝酸銀の存在下でシクロプロパンカルボン酸と反応させて、化合物 3 a を得る。化合物 3 a を、トルエン中の B I N A P、酢酸パラジウム、S T B の存在下でジフェニルメタンイミンと反応させ、これをさらに濃 H C l と反応させて化合物 5 を得、水和物として単離する。特に、一水和物として単離する。

【0084】

一般に、指定されていない限り、反応は、1 つ以上の溶媒の存在下で実施することができ、斯かる溶媒は、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、および n-ブタノールから選択されるアルコール；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸 t-ブチル、および酢酸イソブチルから選択されるエステル；アセトン、メチルエチルケトン、およびメチルイソブチルケトンから選択されるケトン；トルエン、キシレン、エチルベンゼン、ヘプタン、ヘキサン、およびシクロヘキサンから選択される炭化水素；二塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロベンゼン、クロロホルム、および四塩化炭素から選択されるハロゲン化炭化水素；アセトニトリルおよびプロパンニトリルから選択されるニトリルを含む。

10

【0085】

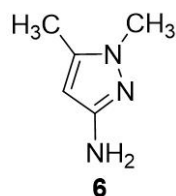
別の一般的な態様では、本発明の中間体化合物を結晶化させ、先行技術で報告されているフラッシュクロマトグラフィー技術を回避するための方法が提供される。

【0086】

別の一般的な態様では、化合物 6 の調製方法であって、

20

【化 2 5】



(a) 2-ブテンニトリルをハロゲン化して化合物 2, 3-ジハロブタンニトリルを得る工程；および

(b) 前記化合物 2, 3-ジハロブタンニトリルを塩基の存在下でメチルヒドラジンまたはその塩と反応させて化合物 6 を得る工程を含む方法が提供される。

30

【0087】

一般に、化合物 2-ブテンニトリルは、塩素化、臭素化、フッ素化、またはヨウ素化を含むハロゲン化を介してハロゲン化することができる。特に、ハロゲン化は、臭素、H B r-酢酸、1, 4-ジブロモ-ジメチルヒダントイン、N-ブロモスクシンイミドから選択される臭素化剤を使用する臭素化を含む。特に、臭素を使用することができる。

【0088】

一般に、工程 (a) で得られる化合物 2, 3-ジハロブタンニトリルは、2, 3-ジブロモブタンニトリルである。

40

【0089】

一般に、化合物 2, 3-ジブロモブタンニトリルを塩基の存在下でメチルヒドラジン硫酸塩とさらに反応させて化合物 6 を得る。

【0090】

一般に、塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸バリウム、炭酸セシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、S T B、P T B、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、T E A、D I P E A、D B U、または D A B C O のうちの 1 つ以上を含む。特に、水酸化ナトリウムを用いることができる。

【0091】

50

一般に、指定されていない限り、反応は、1つ以上の溶媒の存在下で実施することができ、斯かる溶媒は、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、およびn-ブタノールから選択されるアルコール；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-ブチル、および酢酸イソブチルから選択されるエステル；アセトン、メチルエチルケトン、およびメチルイソブチルケトンから選択されるケトン；トルエン、キシレン、エチルベンゼン、ヘプタン、ヘキサン、およびシクロヘキサンから選択される炭化水素；二塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロベンゼン、クロロホルム、および四塩化炭素から選択されるハロゲン化炭化水素；アセトニトリルおよびプロパンニトリルから選択されるニトリルを含む。

【0092】

別の一般的な態様では、HPLCによる面積百分率で約98重量%以上、約99重量%以上、約99.5重量%以上、約99.8重量%以上の純度を有するトリアミノピリミジン化合物1が提供される。

10

【0093】

別の一般的な態様では、HPLCによる面積百分率で約99%以上の純度および約1.0%以下の総不純物を有するトリアミノピリミジン化合物1が提供される。

【0094】

別の一般的な態様では、HPLCによる面積百分率で約99.6%以上の純度および約0.4%以下の総不純物を有するトリアミノピリミジン化合物1が提供される。

【0095】

一般に、トリアミノピリミジン化合物1は、以下の化合物11、化合物12、化合物13、化合物14および化合物15のうちの1つ以上を実質的に含まない：

20

化合物11：(R)-N², N⁴-ビス(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン；

化合物12：(R)-N², N⁴-ビス(4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-5-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン；

化合物13：(R)-4-シクロプロピル-6-((4-((1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-5-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロ-2-メチルピリジン1-オキシド；

化合物14：(R)-N⁴-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)-N²-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン；

30

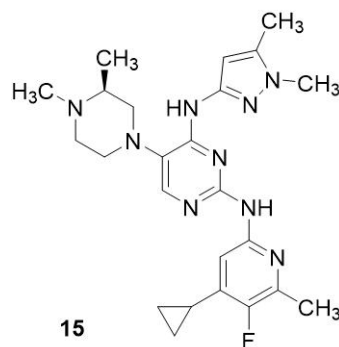
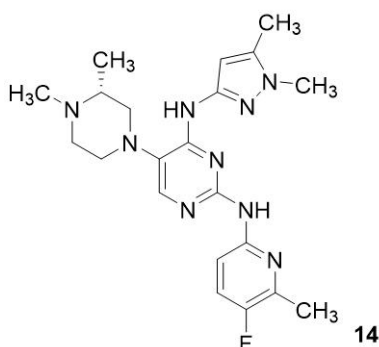
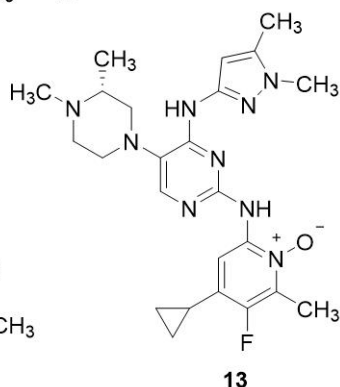
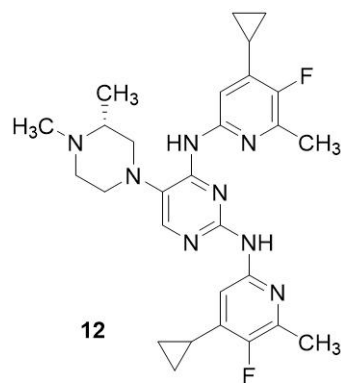
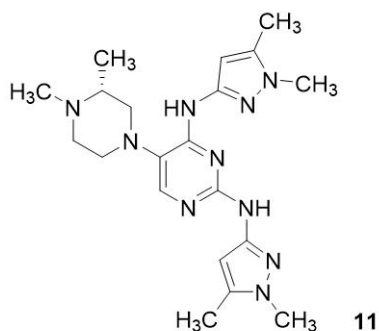
化合物15：(S)-N²-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-N⁴-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン。

【0096】

別の一般的な態様では、以下の化合物の1つ以上を実質的に含まない、実質的に純粋なトリアミノピリミジン化合物1が提供される：

【0097】

【化 2 6】



【0098】

一般に、本発明の方法によって調製された化合物のHPLCを用いた分析の結果は、HPLCの面積百分率で約1.0%以下、特に約0.8%以下、より具体的には約0.4%以下、さらにより具体的には約0.2%以下の総不純物を有し、HPLCの面積百分率で約99%以上、特に約99.2%以上、より具体的には約99.6%以上、さらにより具体的には約99.8%以上の純度を有する。

【0099】

別の一般的な態様において、HPLCの面積百分率で、約99重量%以上の純度を有するトリアミノピリミジン化合物1と、(トリアミノピリミジンに対して)約0.5重量%以下の量の(S)-N²-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-N⁴-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンを含む組成物が提供される。

【0100】

通常、該組成物は、トリアミノピリミジン化合物1に対して、HPLCの面積百分率で約0.25%以下、または約0.20%以下、または約0.15%以下の量で(S)-N²-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-N⁴-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンを含む。

【0101】

別の一般的な態様では、HPLCの面積百分率で99重量%以上の純度を有するトリアミノピリミジン化合物1と、(トリアミノピリミジンに対して)約0.5重量%以下の量で(R)-4-シクロプロピル-6-((4-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-5-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロ-2-メチルピリジン1-オキシドとを、含む組成物が

提供される。

【0102】

一般に、該組成物は、トリアミノピリミジン化合物1に対してHPLCの面積百分率で約0.25重量%以下、または約0.20重量%以下、または約0.15重量%以下の量で、(R)-4-シクロプロピル-6-((4-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-5-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロ-2-メチルピリジン1-オキシドを含む。

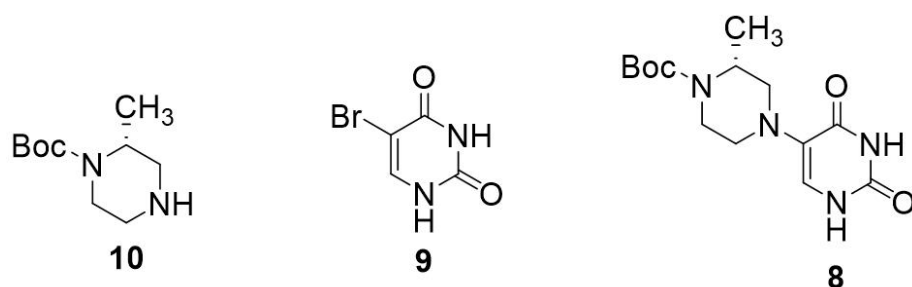
【0103】

一般に、本明細書の上記の組成物は、HPLCの面積百分率で約98重量%以上、約99重量%以上、約99.5重量%以上、約99.8重量%以上、約99.9重量%以上の純度を有するトリアミノピリミジン化合物1を含む。

10

【0104】

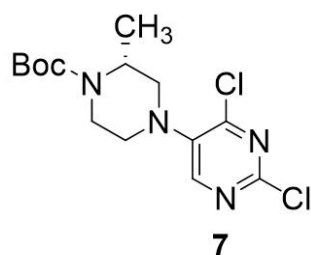
別の一般的な態様では、トリアミノピリミジン化合物1の調製方法であって、
(a) 化合物10を1種以上の溶媒中で化合物9と反応させて化合物8を得る工程；
【化27】



20

(b) 化合物8を1種以上の溶媒中で塩素化剤と反応させて化合物7を得る工程；

【化28】

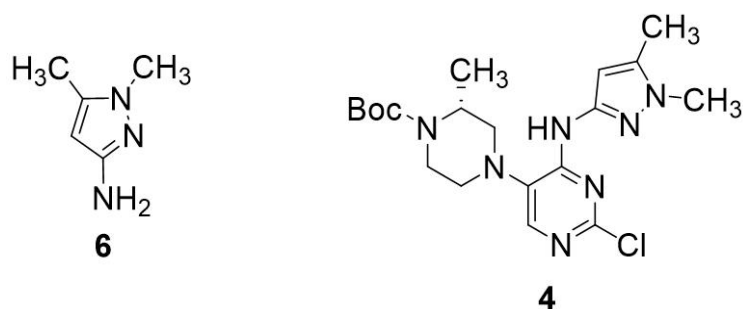


30

【0105】

(c) 化合物7を塩基の存在下で1種以上の溶媒中で化合物6と反応させて化合物4を得る工程；

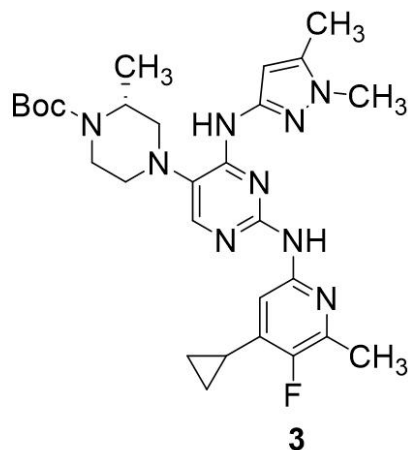
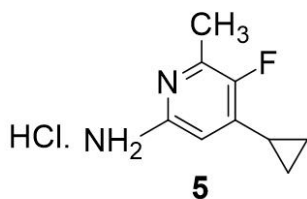
【化29】



40

(d) 化合物4を塩基の存在下で1種以上の溶媒中で化合物5と反応させて化合物3またはその溶液を得る工程；

【化 3 0】

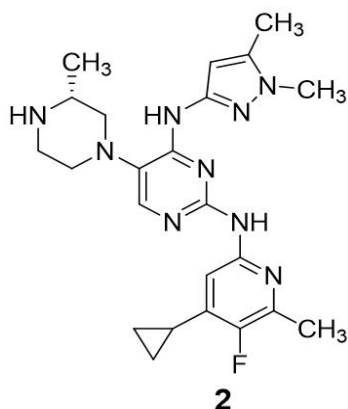


10

【0106】

(e) 化合物 3 またはその溶液を 1 種以上の溶媒中で酸と反応させて化合物 2 遊離塩基を得る工程；

【化 3 1】



20

(f) 化合物 2 遊離塩基を 1 種以上の溶媒中でメチル化剤と反応させて化合物 1 を得る工程；および

30

(g) 前記化合物を任意に 1 種以上の溶媒中で結晶化させる工程を含む方法が提供される。

【0107】

一般に、化合物 10 および化合物 9 は、1 つ以上の溶媒および塩基の存在下で反応させることができる。

【0108】

塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸バリウム、炭酸セシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、TEA、DIPEA、DBU、STB、PTB、または DABCO のうちの 1 つ以上を含む。特に、ピリジン、TEA または DIPEA を使用することができる。

40

【0109】

溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、二塩化メチレン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、ジメチルホルムアミド、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、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ピリジン、TEA、DIPEA および水、またはそれらの混合物のうちの 1 つ以上を含む。特に、ピリジンが使用される。

【0110】

好ましくは、化合物 10 と化合物 9 との反応が約 40 °C ~ ほぼ溶媒の還流温度で行われ

50

る。特に、反応は化合物 8 を得るために、ピリジン中で 110～115℃で 5～15 時間行われ得る。

【0111】

一般に、化合物 8 は、1 種以上の溶媒中で触媒の存在下で塩素化試薬と反応させる。塩素化試薬は、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、および塩化チオニルから選択される。特に、オキシ塩化リンを使用することができる。

【0112】

一般に、触媒は、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、および D I P E A からなる群から選択される。特に、ピリジンが使用される。

【0113】

一般に、溶媒は、キシレン、トルエン、エチルベンゼン、二塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸イソプロピル、オキシ塩化リンおよび塩化チオニルまたはそれらの混合物のうちの 1 つ以上を含む。特に、溶媒はオキシ塩化リンである。

【0114】

一般に、化合物 8 は、触媒量のピリジンの存在下、110～115℃でオキシ塩化リンと反応させて中間体化合物を得、次いで、これを、1 つ以上の溶媒中で、tert-ブチルジカーボネート (B O C)、フルオレニルメチルオキシカルボニルクロリド (F m o c - C l)、9-フルオレニルメチルスクシンイミジルカーボネート (F m o c - O S u)、ベンジルクロロホルメート (C b z - C l)、ジベンジルピロカーボネート (C b z 無水物)、塩化アセチル、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸 (T F A A)、無水フタル酸、塩化ベンジル、塩化トリフェニルメチル、塩化トシルから選択される 1 つ以上の保護剤と反応させて、化合物 7 を得る。特に、tert-ブチルジカルボネートが使用できる。

【0115】

一般に、化合物 7 を調製するための溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、二塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、水、またはそれらの混合物のうちの 1 つ以上を含む。特に、酢酸エチルと水の混合物を使用することができる。

【0116】

化合物 7 は、反応混合物から酢酸エチルを除去し、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールもしくは水、またはそれらの混合物から選択される 1 つ以上のアルコールで処理することによって単離され得る。

【0117】

化合物 7 と化合物 6 との反応は、1 種以上の溶媒中で塩基の存在下で行われる。

【0118】

一般に、塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸バリウム、炭酸セシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、T E A、D I P E A、D B U、S T B、P T B、または D A B C O のうちの 1 つ以上を含む。特に、炭酸セシウムを用いることができる。

【0119】

一般に、溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、二塩化メチレン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1, 4-ジオキササン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルおよび水、またはそれらの混合物のうちの 1 つ以上を含む。特に、溶媒はトルエンである。

【0120】

一般に、化合物 7 と化合物 6 との反応は、触媒の下で、場合により配位子の存在下で実

10

20

30

40

50

施することができる。触媒は、酢酸パラジウム（I I）、塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（I I）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、ビス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、塩化パラジウム（I I）のうちの1つ以上を含む。配位子は、BINAP、キサントフォス（Xantphos）、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンおよびXphosを含む。

【0121】

一般に、化合物7をトルエン中、炭酸セシウム、酢酸パラジウム（I I）およびBINAPの存在下、110～115℃で5～20時間、特に16時間反応させて化合物4を得る。

10

【0122】

一般に、純粋な化合物4はシリカゲル上に粗溶液を吸着させ、続いて溶媒を除去し、酢酸エチル、ヘキサン、またはそれらの混合物で抽出することによって、反応混合物から単離することができる。

【0123】

一般に、化合物4は、塩基の存在下で1種以上の溶媒中で一水和物としての化合物5と反応させて化合物3を得る。

【0124】

一般に、塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸バリウム、炭酸セシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、STB、PTB、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、TEA、DIEA、DBU、またはDABCOのうちの1つ以上を含む。特に、炭酸セシウムを用いることができる。

20

【0125】

一般に、溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、二塩化メチレン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、ジメチルホルムアミド、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、テトラヒドロフラン、アセトニトリルおよび水、またはそれらの混合物のうちの1つ以上を含む。特に、溶媒はトルエンである。

30

【0126】

一般に、化合物4と化合物5またはその水和物との反応は、任意に配位子の存在下で触媒の存在下で行うことができる。触媒は、酢酸パラジウム（II）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、ビス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）の1つ以上を含む。配位子は、BINAP、キサントフォス（Xantphos）、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンおよびXphosを含む。

【0127】

一般に、化合物4を、炭酸セシウムの存在下、トルエン中、酢酸パラジウムおよびBINAPの存在下、110～115℃で7～15時間化合物5の一水和物と反応させて、化合物3を得る。

40

【0128】

一般に、純粋な化合物3は、シリカゲル上に化合物3を吸着させ、続いて溶媒を除去し、酢酸エチルで抽出することによって、反応混合物から単離される。

【0129】

一般に、工程（d）で得られた化合物3を含有する溶液は、さらに精製または処理または単離することなく、工程（R）で 사용할 ことができる。

【0130】

一般に、化合物3またはその溶液をさらに酸と反応させて遊離塩基化合物2を得る。反

50

応は、1 種以上の溶媒の存在下で行われてもよい。

【0131】

一般に、酸は、塩酸、臭化水素酸、酢酸、リン酸、およびトリフルオロ酢酸のうちの 1 つ以上を含む。特に、塩酸を使用することができる。

【0132】

一般に、溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、二塩化メチレン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、ジメチルホルムアミド、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、テトラヒドロフラン、アセトニトリルおよび水またはそれらの混合物のうちの 1 つ以上を含む。特に、溶媒は、トルエンと水とを含む混合物である。

10

【0133】

一般に、化合物 3 を、室温からほぼ溶媒の還流温度までの温度で十分な時間、水中の濃塩酸と反応させる。反応混合物を塩基性化し、1 種以上の溶媒で抽出して化合物 2 を得ることができる。遊離塩基としての化合物 2 は抽出後に溶媒を除去し、残渣を 1 種以上の溶媒で結晶化させることによって得ることができる。

【0134】

一般に、化合物 3 と濃塩酸との反応は、25℃～約 120℃で行うことができる。特に、約 50℃～約 55℃である。

【0135】

反応混合物は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸バリウム、炭酸セシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムから選択される 1 つ以上の塩基を使用して塩基性化され得る。特に、炭酸ナトリウムを使用することができる。

20

【0136】

抽出のための溶媒は、二塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル、メチルtert-ブチルエーテル、1, 4-ジオキサン、およびテトラヒドロフランまたはそれらの混合物から選択される。特に、反応混合物を二塩化メチレンで抽出する。

【0137】

一般に、遊離化合物 2 を結晶化するための方法であって、1 つ以上の溶媒から結晶化することを含む方法が提供される。

30

【0138】

一般に、化合物 2 の遊離塩基を結晶化するための溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水、またはそれらの混合物のうちの 1 つ以上を含む。特に、溶媒はアセトニトリルである。

【0139】

別の一般的な態様では、遊離塩基化合物 2 をメチル化剤で、場合により還元剤の存在下で、1 つ以上の溶媒中でメチル化することを含む、トリアミノピリミジン化合物 1 の調製方法が提供される。

40

【0140】

一般に、化合物 2 の遊離塩基は、所望により還元剤の存在下で、1 つまたは複数の溶媒中でメチル化剤と反応させて、化合物 1 を得る。

【0141】

一般に、メチル化剤は、ジアゾメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、ジメチルカーボネート、ジメチルスルフィド、ジメチル亜鉛、メチルフルオロスルホネート、ヨウ化メチル、臭化メチル、メチルトリフルオロメタンスルホネート、トリメトキシニウムテトラフルオロボレート、ホルムアルデヒド、並びにギ酸およびホルムアルデヒドの混合物のうちの 1 つ以上を含む。特に、メチル化剤はホルムアルデヒドである。

50

【0142】

一般に、還元剤は、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、および水素化ホウ素ナトリウムのうちの1つ以上を含む。

【0143】

一般に、化合物2の遊離塩基をトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下でホルムアルデヒドと反応させて化合物1を得る。

【0144】

一般に、化合物2の遊離塩基をトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下でホルムアルデヒドと反応させて化合物1を得る。反応混合物を塩基性化し、1つ以上の溶媒で抽出して化合物1を得ることができる。化合物1は、抽出後に溶媒を除去し、残渣を1種以上の溶媒で結晶化させることによって得ることができる。

10

【0145】

一般に、化合物2の遊離塩基とホルムアルデヒドとの反応は、25℃～約120℃で行うことができる。特に、約25℃～約35℃である。

【0146】

反応混合物は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸バリウム、炭酸セシウム、重炭酸ナトリウム、および重炭酸カリウムから選択される1つ以上の塩基を使用して塩基性化することができる。特に、炭酸ナトリウムを使用することができる。

20

【0147】

抽出のための溶媒は、二塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル、メチルtert-ブチルエーテル、1,4-ジオキサン、およびテトラヒドロフランまたはそれらの混合物から選択される。特に、反応混合物を二塩化メチレンで抽出する。

【0148】

一般に、化合物1の結晶化のための溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水またはそれらの混合物のうちの1つ以上を含む。特に、溶媒はアセトニトリルである。

30

【0149】

別の一般的な態様では、トリアミノピリミジン化合物1の結晶形態を調製するための方法が提供され、この方法はトリアミノピリミジン化合物1を1種以上の溶媒中で結晶化させることを含む。

【0150】

一般に、反応中に調製されるトリアミノピリミジン化合物1は、溶媒交換または溶媒の添加および除去によって、または別の溶媒の存在下で、その場で結晶化されてもよく、またはトリアミノピリミジン化合物1は固体化合物として単離されてもよく、さらに、1種以上の溶媒中で結晶化して、それらの固体形態を得てもよい。

【0151】

一般に、トリアミノピリミジン化合物1の結晶形態Iは、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水、またはそれらの混合物のうちの1つまたは複数中での結晶化によって得ることができる。特に、アセトニトリルを使用することができる。

40

【0152】

一般に、トリアミノピリミジン化合物1の結晶形態IIは、1つ以上のメタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトア

50

ミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水またはそれらの混合物中での結晶化によって得ることができる。特に、アセトニトリルと水の混合物である。

【0153】

一般に、化合物2の遊離塩基の結晶化のための溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水またはそれらの混合物のうちの1つ以上を含む。特に、溶媒はアセトニトリルである。

【0154】

一般に、指定されていない限り、反応は、1つ以上の溶媒の存在下で実施することができる。斯かる溶媒は、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、およびn-ブタノールから選択されたアルコール；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-ブチル、および酢酸イソブチルから選択されたエステル；アセトン、メチルエチルケトン、およびメチルイソブチルケトンから選択されたケトン；トルエン、キシレン、エチルベンゼン、ヘプタン、ヘキサン、およびシクロヘキサンから選択された炭化水素；二塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロベンゼン、クロロホルム、および四塩化炭素から選択されたハロゲン化炭化水素；アセトニトリルおよびプロパンニトリルから選択されたニトリルを含む。

【0155】

別の一般的な態様では、本発明の中間体化合物を結晶化させ、先行技術で報告されているフラッシュクロマトグラフィー技術を回避するための方法が提供される。

【0156】

さらに一般的な態様では、本発明のトリアミノピリミジン化合物1を結晶形態で調製し、それによって先行技術で報告されているようなマイクロ波照射条件を回避する方法が提供される。

【0157】

別の一般的な態様では、結晶性トリアミノピリミジン化合物1と薬学的に許容される担体、希釈剤および賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0158】

別の一般的な態様では、実質的に純粋なトリアミノピリミジン化合物1と、1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤および賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0159】

一般に、本発明の医薬組成物は、経口、非経口または局所使用のための固体または液体投薬形態の形であり得、そして即時または持続放出特性を有し得る。可能な投薬形態としては、粉剤、粒剤、クリーム、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、エリキシル剤または懸濁液剤が挙げられる。

【0160】

トリアミノピリミジン化合物1および化合物5の粉末X線回折は、以下の条件で得ることができる。

【0161】

粉末X線回折パターンはPANalytical ExpertPro X線回折計、またはBruker、またはPhilips、または任意の他の同等の型、およびCu K α 源を有するものを使用して測定することができる。

【0162】

トリアミノピリミジン化合物1および化合物5の示差走査熱量測定は、以下の条件下で得ることができる。

【0163】

示差走査熱量分析は、パーキンエルマー (Perkin Elmer) DSC制御ユニットおよびDSC 300 °C示差走査熱量計を用いて行うことができる。2~5 mgのサンプルを、圧着したアルミパンに入れ、液体窒素雰囲気下で10 °C/分の昇温速度で50 °Cから300 °Cに加熱した。標準物質としては、亜鉛-インジウムまたは任意の他の適切な参照があ

10

20

30

40

50

り得る。

【0164】

実施例は本発明の理解を助けるために記載されているが、本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、決して限定するものと解釈されるべきではない。実施例は、従来の方法の詳細な説明を含まない。そのような方法は当業者に周知であり、そして多数の刊行物に記載されている。

【実施例】

【0165】

中間体の調製例

実施例1：6-クロロ-4-シクロプロピル-3-フルオロ-2-メチルピリジンの調製

250 mLの4 N丸底フラスコ中、プロセス水 (process water) (30 mL) およびシクロプロパンカルボン酸 (14.19 g、164.88 ミリモル) を25~35℃で添加し、攪拌を開始した。硫酸 (4.4 mL、82.44 ミリモル) を反応混合物に加えた。硝酸銀 (4.18 g、24.73 ミリモル)、6-クロロ-3-フルオロ-2-メチルピリジン (6 g、41.22 ミリモル) を反応混合物に投入した。過硫酸アンモニウム水溶液 (65.85 g、水90 mL中288.54 ミリモル) を、温度NMT 60℃で30~60分かけて反応混合物に添加した。HPLCでモニターして反応が完了した後、トルエン (30 mL) を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液から層を分離し、トルエン (30 mL) を用いて水層を抽出した。有機層を炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL) および水で洗浄した。有機層を60℃で真空下で完全に留去して、3.37 gのシロップ状塊を表題化合物として得た。

【0166】

実施例2：6-クロロ-4-シクロプロピル-3-フルオロ-2-メチルピリジンの調製

適切なガラスアセンブリにおいて、プロセス水 (7.5 L) およびシクロプロパンカルボン酸 (3.55 Kg、41.24 モル) を25~35℃で添加し、攪拌した。硫酸 (2.02 kg、20.59 モル)、硝酸銀 (1.05 kg、6.21 モル)、6-クロロ-3-フルオロ-2-メチルピリジン (1.5 kg、10.3 モル) を反応混合物に添加した。過硫酸アンモニウム水溶液 (16.46 g、22.5 L水中72.13 ミリモル) を55~60℃で反応混合物に添加し、維持した。HPLCでモニターして反応が完了した後、トルエン (7.5 L) を反応混合物に添加し、15分間攪拌した。反応混合物を濾過し、有機層を分離し、水層をトルエン (6 L) を用いて抽出し、反応混合物を濾過し、固体をトルエン (1.5 L) で洗浄した。合わせた有機層を20%炭酸ナトリウム溶液 (9 L) および水で洗浄した。有機層を60℃で真空下で完全に濃縮して、880 g (86.50%) のシロップ状塊の表題化合物を得た。

【0167】

実施例3：N-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-1,1-ジフェニルメタンイミンの調製

100 mLの3 N丸底フラスコに、6-クロロ-4-シクロプロピル-3-フルオロ-2-メチルピリジン (2.69 g、14.48 ミリモル) およびトルエン (30 mL) を25~35℃で添加した。ジフェニルメタンイミン (3.15 g、17.38 ミリモル) を反応混合物に充填し、窒素バージ下で5~10分間攪拌した。ラセミ体BINAP (270 mg、0.43 ミリモル) および酢酸パラジウム (98 mg、0.43 ミリモル) を反応混合物に添加した。ナトリウム-tert-ブトキシド (2.78 g、28.96 ミリモル) を反応混合物に添加し、窒素下で100~110℃に加熱した。HPLCでモニターして反応が完了した後、反応混合物を25~35℃に冷却し、Hyflo (登録商標) 床で濾過し、トルエンで洗浄した。表題化合物を含有する濾液を次の反応段階のために保存した。

【0168】

10

20

30

40

50

実施例 4：N-（4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル）-1, 1-ジフェニルメタンイミンの調製

適切なアセンブリにおいて、6-クロロ-4-シクロプロピル-3-フルオロ-2-メチルピリジン（880 g）およびトルエン（7.5 L）を25～35℃で添加した。ジフェニルメタンイミン（787 g、4.34ミリモル）およびBOC無水物（237 g、1.086モル）を反応混合物に添加し、窒素パーズ下で5～10分間攪拌した。ラセミBINAP（67.6 g、0.108ミリモル）および酢酸パラジウム（24.4 g、0.108モル）を反応混合物に添加した。ナトリウム-tert-ブトキシド（870 g、9.05モル）を反応混合物に添加し、窒素下で100～110℃に加熱した。HPLCでモニターしながら反応が完了した後、反応混合物を25～35℃に冷却し、水（6 L）を加えた。反応混合物をHyflo（登録商標）床で濾過し、トルエンで洗浄した。表題化合物を含有する濾液を次の反応段階のために保存した。

10

【0169】

実施例 5：4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-アミン塩酸塩-水和物の調製

100 mLの3N（三つ口）丸底フラスコに、実施例 3 で得られたトルエン中のN-（4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル）-1, 1-ジフェニルメタンイミンに25～35℃で水（25 mL）を加えた。濃HCl（3 mL）を反応混合物に加え、40～50℃に加熱した。HPLCでモニターして反応が完了した後、反応混合物を25～35℃に冷却した。層を分離した。水層を二塩化メチレンで処理し、炭酸ナトリウム溶液を用いてpHを7.5～8.5に調整し、15分間攪拌し、層を分離した。水層を二塩化メチレンで抽出し、活性炭処理し、HCl水溶液でpH 3～4に酸性化した。溶媒を完全に蒸留し、アセトニトリル（9 mL）および酢酸エチル（9 mL）を加えた。反応混合物を25～35℃で1時間攪拌した。生成物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。生成物を真空下50℃で4時間乾燥させ、99.51%のHPLC純度を有する一水和物黄色結晶固体として、1.62 gの表題化合物を得た。

20

【0170】

実施例 6：4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-アミン塩酸塩-水和物の調製

適切なガラスアセンブリにおいて、実施例 4 で得られたトルエン中のN-（4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル）-1, 1-ジフェニルメタンイミンに、25～35℃で水（6 L）を加えた。濃HCl（750 mL）を反応混合物に加え、40～50℃に加熱した。HPLCでモニターして反応が完了した後、反応混合物を25～35℃に冷却した。層を分離した。水層を二塩化メチレン（3 L）で処理し、炭酸ナトリウム溶液を用いてpHを7.5～8.5に調整し、15分間攪拌し、層を分離した。水層を二塩化メチレン（3 L）で抽出し、活性炭処理し、HCl水溶液でpH 3～4に酸性化した。溶媒を完全に蒸留し、アセトニトリル（1.5 L）および酢酸エチル（1.5 L）を加えた。反応混合物を25～35℃で1時間攪拌した。生成物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。生成物を50℃で4時間真空乾燥し、99.51%のHPLC純度を有する一水和物黄色結晶固体として489 g（96.80%）の表題化合物を得た。この結晶性化合物は、粉末X線回折パターン（図5）、示差走査熱量測定（図6）および熱重量分析（図7）によって特徴付けられる。

30

40

【0171】

実施例 7：2, 3-ジブロモブタンニトリルの調製

2 L丸底フラスコ中で、ジクロロメタン（550 mL）および2-ブテンニトリル 110 g（1.64モル）を20～25℃に冷却した。ジクロロメタン（220 mL）中の臭素275 g（1.72モル）の溶液を20～25℃で滴下添加した。酢酸（33%）溶液中の臭化水素酸1.43 mL（0.0082モル）を反応混合物に添加し、4時間攪拌した。反応終了後、Na₂S₂O₃（550 mL）4%水溶液を加え、反応混合物を15分間攪拌した。分離した有機層を真空下で完全に蒸留して、364.2 g（97.9%

50

）の表題化合物を油として得た。

【0172】

実施例8：1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミンの調製

5 L丸底フラスコに、水（1.36 L）、水酸化ナトリウム340 g（8.99モル）を加え、反応混合物を0～5℃に冷却した。680 mLの水中のメチルヒドラジン硫酸塩237.8 g（1.65モル）の溶液を反応混合物に滴下添加し、10℃未満で攪拌した。実施例7で調製した2, 3-ジブロモブタンニトリル340 g（1.5モル）を添加し、反応混合物を10℃未満で2時間攪拌した。反応終了後、トルエン（630 mL）を加え、反応混合物を15分間攪拌した。水層を分離し、有機層を除去した。水層をジクロロメタン（5.1 L）で抽出した。合わせた有機層を真空下で完全に蒸留し、残渣を得た。ジイソプロピルエーテル（680 mL）を加え、反応混合物を0～5℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥させて、95.63%の純度を有する表題化合物121.5 g（72.93%）を得た。

10

【0173】

トリアミノピリミジン化合物の調製例

実施例9：tert-ブチル（R）-4-（2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル）-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの調製

2 Lの4つ口丸底フラスコに、1.25 Kg（6.545モル）の5-ブロモウラシル、1.87 Kg（9.360モル）のtert-ブチル（R）-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートおよび5 Lのピリジンを25～35℃で添加した。反応塊を115～120℃で15時間攪拌した。完了後、反応塊を25～35℃に冷却した。12.5 Lの水を添加し、1時間攪拌した。反応塊を濾過し、2.5 Lの水で洗浄し、乾燥させて、1.37 Kg（67.4%）の表題化合物を得た。

20

【0174】

実施例10：tert-ブチル（R）-4-（2, 4-ジクロロピリミジン-5-イル）-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの調製

20 Lの四つ口丸底フラスコに、1.36 Kg（4.382ミリモル）のtert-ブチル（R）-4-（2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル）-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートおよび6.8 Lのオキシ塩化リンを25～35℃で添加した。26.5 mLのピリジン（0.329モル）を添加し、反応塊を105～110℃に加熱し、4時間攪拌した。反応終了後、オキシ塩化リンを大気圧で完全に蒸留した。2.72 Lアセトンを添加し、反応混合物を4.08 Lの水中にクエンチした。アセトンを真空下での蒸留によって除去した。20%炭酸ナトリウム溶液を添加して、反応混合物のpHを7.5～8.5に調整した。1.14 Kg（5.258モル）のジ-tert-ブチルジカーボネートおよび9.52 Lの酢酸エチルを添加し、25～35℃で2時間攪拌した。反応終了後、有機層を分離し、水層を6.8 Lの酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を真空下で蒸留して酢酸エチルを完全に除去し、残渣を得た。その残渣に1.36 Lのイソプロピルアルコールを加え、次いでイソプロピルアルコールを完全に除去した。4.08 Lのイソプロピルアルコールおよび水6.8 Lを残渣に加え、1時間攪拌した。反応塊を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、1.25 Kgの表題化合物を得た。

30

40

【0175】

実施例11：tert-ブチル（R）-4-（2-クロロ-4-〔（1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル）アミノ〕ピリミジン-5-イル）-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの調製

20 L丸底フラスコ中で、640 g（1.843モル）のtert-ブチル（R）-4-（2, 4-ジクロロピリミジン-5-イル）-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、225.3 g（2.027 g）の1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミンおよび9.6 Lのトルエンを25～35℃で添加した。1.2 Kg（3.686モル）の炭酸セシウムを添加した。反応混合物を窒素下で15分間バージした。12.41 g（0.0553モ

50

ル)の酢酸パラジウムおよび34.43 g (0.0553モル)のラセミ2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルを添加し、反応塊を窒素下で110~115℃で16時間維持した。反応の完了後、反応混合物をセライト床を通して濾過し、床を1.28 Lのトルエンで洗浄した。トルエンを完全に蒸留し、2.56 Lのジクロロメタンを添加した。化合物を1.92 Kgのシリカゲル(60~120メッシュ)に吸着させた。ジクロロメタンを真空下で完全に蒸留し、酢酸エチルおよびヘキサンの12.8 L混合物を残渣に添加し、2時間攪拌した。シリカゲルを濾過し、濾液を真空下で完全に蒸留して、595 gの表題化合物を得た。

【0176】

実施例12: tert-ブチル(R)-4-(2-((4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-4-((1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの調製

20 Lの丸底フラスコに、595 g (1.40モル)のtert-ブチル(R)-4-(2-クロロ-4-[(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、305 g (1.38モル)の4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-アミン塩酸塩および11.5 Lのトルエンを25~35℃で加えた。1.08 Kg (3.32モル)の炭酸セシウムを添加した。反応混合物を窒素下で15分間バージした。17.21 g (27.6ミリモル)の酢酸パラジウムおよび6.21 g (27.6ミリモル)のラセミ2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルを添加した。反応塊を窒素下、110~115℃で6時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライト床を通して濾過し、トルエンで洗浄した。濾液を、それ以上処理せずに、そのまま次の工程に使用した。

【0177】

実施例13: tert-ブチル(R)-4-(2-((4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-4-((1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの調製

500 mLの四つ口丸底フラスコに、7.5 g (17.77ミリモル)の(R)-tert-ブチル4-(2-クロロ-4-[(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、3.92 g (17.77ミリモル)の4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-アミン塩酸塩化合物および150 mLのトルエンを25~35℃で加えた。20 g (61.3ミリモル)の炭酸セシウムを添加した。反応混合物を窒素下で15分間バージした。次に、130 mg (0.58ミリモル)の酢酸パラジウムおよび360 mg (0.58ミリモル)のラセミ2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルを添加した。反応塊を窒素下、110~115℃で18時間攪拌した。完了後、反応混合物をセライト床を通して濾過し、トルエンで洗浄した。濾液を、それ以上処理せずに、そのまま次の工程に使用した。

【0178】

実施例14: (R)-N²-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-N⁴-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(3-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン

50 Lガラスアセンブリにおいて、実施例13からのtert-ブチル(R)-4-(2-((4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-4-((1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを含有する濾液を採取した。11.5 Lの水および1.28 Lの濃HClを25~35℃で添加した。反応塊を50~55℃で2時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を室温に冷却し、セライト床で濾過し、水で洗浄した。濾液から水層を分離し、20%炭酸ナトリウム溶液を用いて塩基性にし、1

10

20

30

40

50

2. 8 Lの二塩化メチレンで抽出した。有機層を真空下で完全に蒸留し、残渣を得た。9. 6 Lアセトニトリルを残渣に加え、30分間加熱して還流した。反応混合物を冷却し、25～35℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、640 mLのアセトニトリルで洗浄し、乾燥させて、360 gの表題化合物を得た。

【0179】

実施例15：(R)-N²-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-N⁴-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン

250 mLの四つ口丸底フラスコ中で、4. 7 g (10. 4ミリモル)の(R)-N²-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-N⁴-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミンを56 mLのエタノールに溶解した。1. 89 g (23. 32ミリモル)のホルムアルデヒドおよび1. 44 g (22. 90ミリモル)のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを添加した。酢酸を用いてpH 5～6に調整し、反応塊を25～35℃で2時間攪拌した。完了後、エタノールを真空下で完全に蒸留した。残渣に47 mLの水を加えた。反応塊を20%炭酸ナトリウム溶液で塩基性にし、二塩化メチレンで抽出した。両方の有機層を合わせ、真空下で完全に蒸留した。94 mLのアセトニトリルを残渣に添加し、15分間加熱還流した。反応塊を25～35℃に冷却し、1時間攪拌した。反応塊を濾過し、5 mLのアセトニトリルで洗浄し、乾燥させて、約99. 61%のHPLC純度を有する3. 7 gの表題化合物を結晶性固体として得た。

【0180】

実施例16：(R)-N²-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-N⁴-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン

20 Lの丸底フラスコ中、725 g (1. 60モル)の(R)-N²-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-N⁴-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミンを6. 52 Lのジクロロメタンに溶解した。261. 5 g (3. 2モル)のホルムアルデヒドおよび510. 4 g (2. 4モル)のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを添加し、反応混合物を25～35℃で2時間攪拌した。反応終了後、3. 63 Lの水を反応混合物に加えた。反応混合物を20%炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、有機層を分離した。水層を1. 45 Lの二塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を真空下で完全に蒸留した。14. 5 Lアセトニトリルを残渣に加え、15分間加熱還流した。反応混合物を25～35℃に冷却し、1時間攪拌した。反応塊を濾過し、1. 45 Lのアセトニトリルで洗浄し、乾燥させて、99. 01%のHPLC純度を有する結晶性固体として632 gの表題化合物を得た。結晶性化合物は、粉末X線回折パターン(図1)および示差走査熱量測定(図2)によって特徴付けられる。

【0181】

実施例17：(R)-N²-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-N⁴-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミンの調製

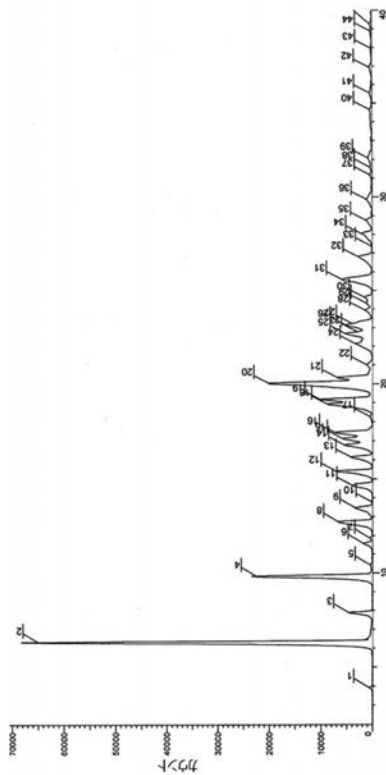
10 mLの丸底フラスコ中、300 mg (0. 644ミリモル)の(R)-N²-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-N⁴-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン、2. 7 mLのアセトニトリルおよび0. 3 mLの水を加え、15分間加熱して還流させた。反応混合物を25～35℃に冷却し、1時間攪拌した。反応塊を濾過し、アセトニトリルで洗浄し、乾燥させて、201 mg (67%)の表題化合物を結晶性固体として得た。この結晶性化合物は、粉末X線回折パターン(図3)および示差走査熱量測定(図4)によって特徴付けられる。

【0182】

本発明をその特定の実施形態に関して説明してきたが、当業者には特定の修正および均等物が明らかであり、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

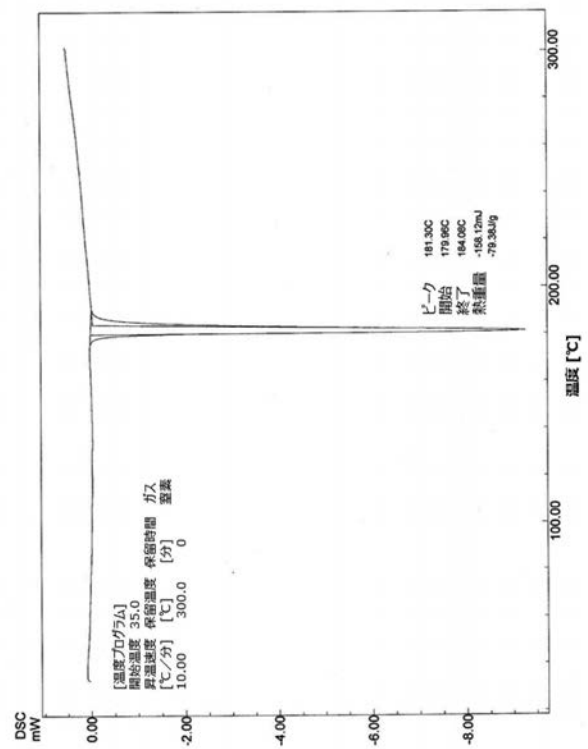
【図 1】

図1



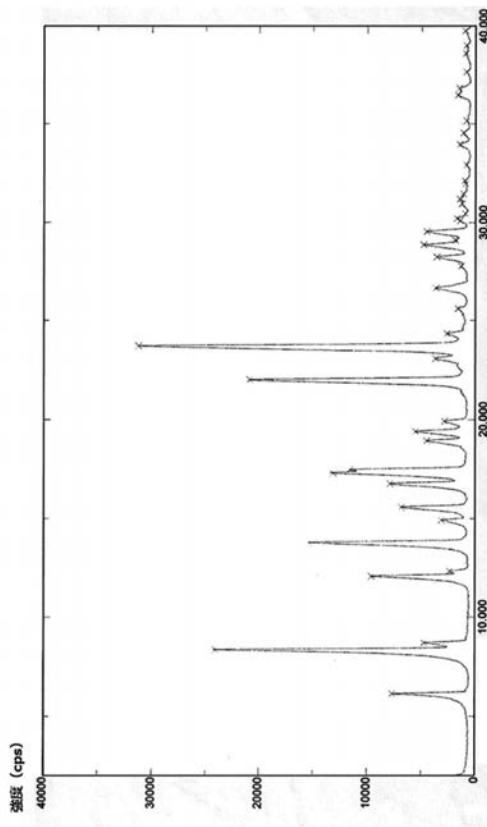
【図 2】

図2



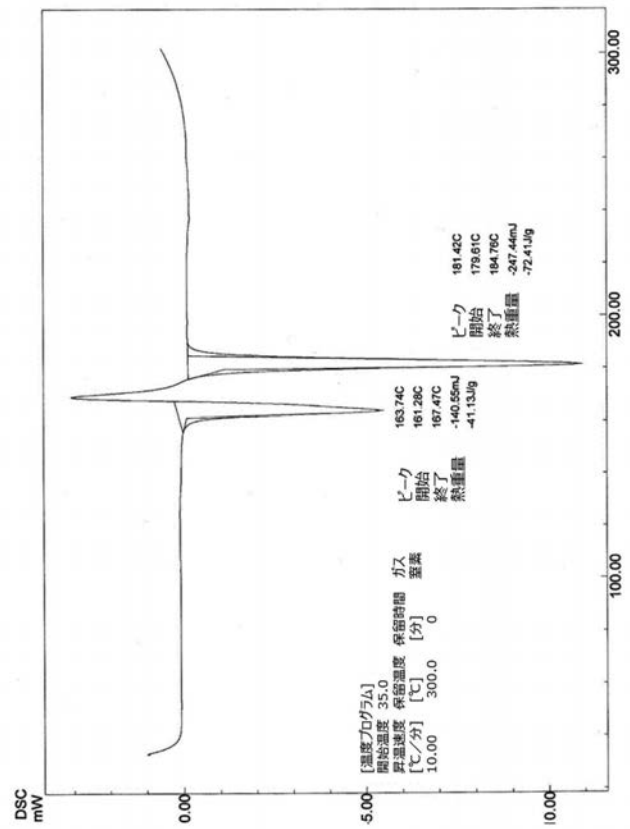
【図 3】

図3



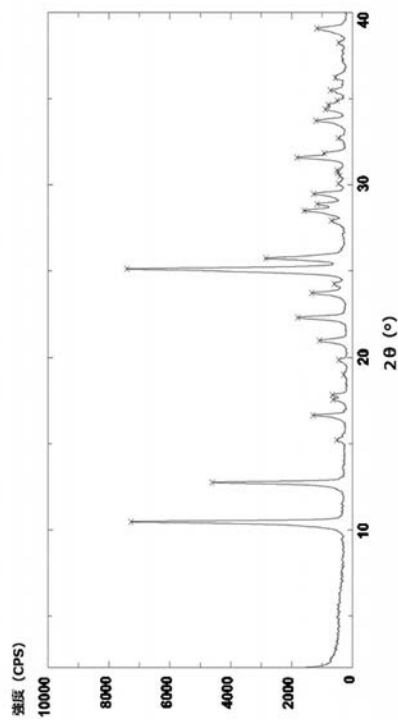
【図 4】

図4



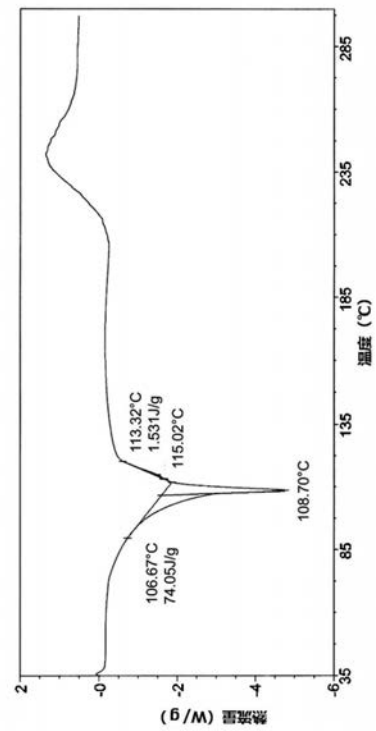
【図 5】

図5



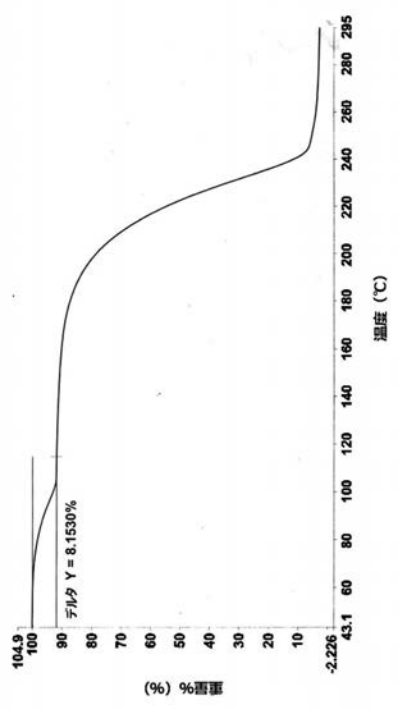
【図 6】

図6



【図 7】

図7



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2018/056732

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/14 C07D213/73 A61P33/06 A61K31/506 ADD.		
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) C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/165660 A1 (MEDICINES FOR MALARIA VENTURE MMV [CH]) 5 November 2015 (2015-11-05) cited in the application	1,7-15, 21-33, 35-37
Y	abstract * scheme 2 *; page 27 * preparation in intermediates II, II, IVa *; pages 27-30 * preparation in intermediates Va, Vb, V *; pages 33-35 * preparation in intermediate Xa *; pages 39-40 examples 2, 13, 16 claims 1-28 ----- -/--	2-6,34
☒ 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		Date of mailing of the international search report
26 November 2018		07/12/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Dunet, Guillaume

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2018/056732

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHAHUL HAMEED P. ET AL: "Triaminopyrimidine is a fast-killing and long-acting antimalarial clinical candidate", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 6, no. 1, 31 March 2015 (2015-03-31), XP055478762, DOI: 10.1038/ncomms7715	1,7-15, 21-33, 35-37
Y	abstract page 2; figure 1 pages 4-5; table 1 * experimental part *; pages 7-8	2-6,34
X	----- MONICA A FITZGERALD ET AL: "Ni-Catalyzed C-H Functionalization in the Formation of a Complex Heterocycle: Synthesis of the Potent JAK2 Inhibitor BMS-911543", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 80, no. 12, 7 April 2015 (2015-04-07), pages 6001-6011, XP055516661, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/acs.joc.5b00572 * scheme 8 *; page 6005 * preparation of compounds 17 and 18 *; page 6009, right-hand column	16-20
Y	----- CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, January 1998 (1998-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022 abstract * bridgind paragraph *; pages 165-166 pages 177-180, paragraph 3.1. -----	2-6,34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2018/056732

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015165660 A1	05-11-2015	BR 112016024467 A2	15-08-2017
		CA 2946654 A1	05-11-2015
		CN 106255685 A	21-12-2016
		EP 3137455 A1	08-03-2017
		HK 1231478 A1	22-12-2017
		JP 2017514804 A	08-06-2017
		LT 3137455 T	25-10-2018
		PH 12016502322 A1	30-01-2017
		US 2017050951 A1	23-02-2017
		WO 2015165660 A1	05-11-2015

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100203828

弁理士 喜多村 久美

(72)発明者 クマル カムレッシュ シング

インド国, 380015, グジャラート, アフマダーバード, サテライト クロス ローズ, ザイダス タワー, カディラ ヘルスケア リミティド

(72)発明者 ニヒル アマル シング

インド国, 380015, グジャラート, アフマダーバード, サテライト クロス ローズ, ザイダス タワー, カディラ ヘルスケア リミティド

(72)発明者 ガナパットダン シムブ チャラン

インド国, 380015, グジャラート, アフマダーバード, サテライト クロス ローズ, ザイダス タワー, カディラ ヘルスケア リミティド

(72)発明者 ニメシュクマル ムケシュクマル シャー

インド国, 380015, グジャラート, アフマダーバード, サテライト クロス ローズ, ザイダス タワー, カディラ ヘルスケア リミティド

(72)発明者 スニール ドニャネシュワール ナロデ

インド国, 380015, グジャラート, アフマダーバード, サテライト クロス ローズ, ザイダス タワー, カディラ ヘルスケア リミティド

(72)発明者 ディパックマル ダンジバイ バチャニ

インド国, 380015, グジャラート, アフマダーバード, サテライト クロス ローズ, ザイダス タワー, カディラ ヘルスケア リミティド

(72)発明者 アーモル カシナート パチル

インド国, 380015, グジャラート, アフマダーバード, サテライト クロス ローズ, ザイダス タワー, カディラ ヘルスケア リミティド

(72)発明者 サンディーブ パンドリク カーアーナー

インド国, 380015, グジャラート, アフマダーバード, サテライト クロス ローズ, ザイダス タワー, カディラ ヘルスケア リミティド

Fターム(参考) 4C063 AA05 BB02 CC34 DD29 EE01

4C086 AA01 AA03 AA04 BC50 GA07 GA08 GA15 GA16 MA01 MA04

NA14 NA20 ZB38

【要約の続き】

【選択図】 なし