

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2024-526762  
(P2024-526762A)

(43)公表日 令和6年7月19日(2024.7.19)

|                          |                                                                                                                                                                            |                     |                    |             |  |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|-------------|--|
| (51)国際特許分類               |                                                                                                                                                                            | F I                 |                    | テーマコード (参考) |  |
| C 0 7 D 487/04 (2006.01) |                                                                                                                                                                            | C 0 7 D 487/04      |                    | 1 4 0       |  |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01)  |                                                                                                                                                                            | A 6 1 P 29/00       |                    | 4 C 0 8 6   |  |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  |                                                                                                                                                                            | A 6 1 P 43/00       |                    | 1 1 1       |  |
| A 6 1 P 35/02 (2006.01)  |                                                                                                                                                                            | A 6 1 P 35/02       |                    |             |  |
| A 6 1 K 31/519 (2006.01) |                                                                                                                                                                            | A 6 1 K 31/519      |                    |             |  |
|                          |                                                                                                                                                                            | 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 |                    | (全100頁)     |  |
| (21)出願番号                 | 特願2024-501966(P2024-501966)                                                                                                                                                | (71)出願人             | 505193450          |             |  |
| (86)(22)出願日              | 令和4年7月11日(2022.7.11)                                                                                                                                                       |                     | インサイト・コーポレイション     |             |  |
| (85)翻訳文提出日               | 令和6年3月5日(2024.3.5)                                                                                                                                                         |                     | INCYTE CORPORATION |             |  |
| (86)国際出願番号               | PCT/US2022/073599                                                                                                                                                          |                     | アメリカ合衆国19803デラウェア州 |             |  |
| (87)国際公開番号               | WO2023/288197                                                                                                                                                              |                     | ウィルミントン、オーガスティン・カッ |             |  |
| (87)国際公開日                | 令和5年1月19日(2023.1.19)                                                                                                                                                       |                     | トーフ1801番           |             |  |
| (31)優先権主張番号              | 63/220,752                                                                                                                                                                 | (74)代理人             | 100106518          |             |  |
| (32)優先日                  | 令和3年7月12日(2021.7.12)                                                                                                                                                       |                     | 弁理士 松谷 道子          |             |  |
| (33)優先権主張国・地域又は機関        | 米国(US)                                                                                                                                                                     | (74)代理人             | 100156144          |             |  |
| (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, 最終頁に続く | (72)発明者             | チョウ, ジアチェン         |             |  |
|                          |                                                                                                                                                                            |                     | アメリカ合衆国19803デラウェア州 |             |  |
|                          |                                                                                                                                                                            |                     | ウィルミントン、オーガスティン・カッ |             |  |
|                          |                                                                                                                                                                            |                     | トーフ1801            |             |  |
|                          |                                                                                                                                                                            | (72)発明者             | チェン, シリ            | 最終頁に続く      |  |

(54)【発明の名称】 J A K阻害剤を調製するためのプロセス及び中間体

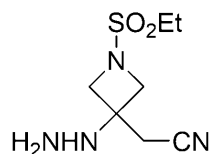
(57)【要約】  
本開示は、バリシチニブ、その塩、ならびに関連する合成中間体化合物及びその塩を調製するためのプロセスに関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

バリシチニブまたはその塩を調製するプロセスであって、  
式 3 の化合物、

## 【化 1】

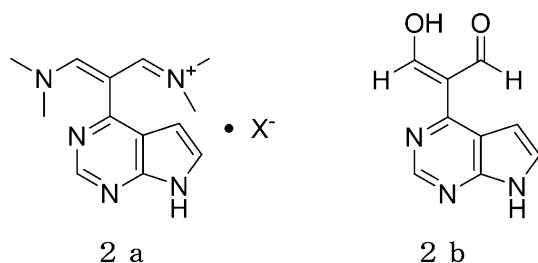


10

3

またはその塩を、(i) 式 2 a の塩、及び (ii) 式 2 b の化合物

## 【化 2】



20

から選択される試薬と反応させることを含み、  
式中、X<sup>-</sup>が対アニオンである、前記プロセス。

## 【請求項 2】

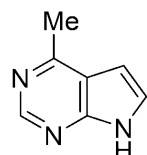
30

前記試薬が前記式 2 b の化合物である、請求項 1 に記載のプロセス。

## 【請求項 3】

前記式 2 a の塩、もしくはその塩、または前記式 2 b の化合物が、  
式 1 a の化合物、

## 【化 3】



40

1 a

またはその塩を、ジメチルホルムアミドから形成されたビルスマイヤー試薬と反応させる  
ことを含むプロセスによって調製される、請求項 1 または 2 に記載のプロセス。

## 【請求項 4】

前記ビルスマイヤー試薬が、ジメチルホルムアミドを塩素化剤と反応させることを含む  
プロセスによって調製される、請求項 3 に記載のプロセス。

50

## 【請求項 5】

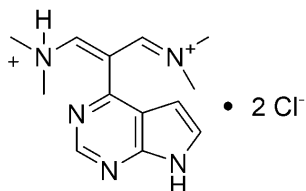
前記塩素化剤が、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、トリホスゲン、塩化チオニル、塩化スルフリル、及び五塩化リンから選択される、請求項 4 に記載のプロセス。

## 【請求項 6】

前記ビルスマイヤー試薬との前記反応の生成物が、式 2 d の塩である、請求項 3 ～ 5 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

## 【化 4】

10



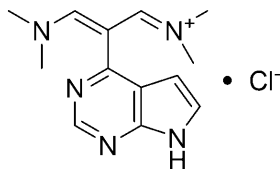
2 d

## 【請求項 7】

前記式 2 d の塩を塩基と反応させて式 2 c の塩を形成することを更に含む、請求項 6 に記載のプロセス。

20

## 【化 5】



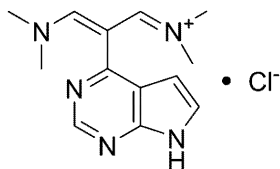
2 c

30

## 【請求項 8】

前記ビルスマイヤー試薬との前記反応の生成物が、式 2 c の塩である、請求項 3 ～ 5 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

## 【化 6】



40

2 c

## 【請求項 9】

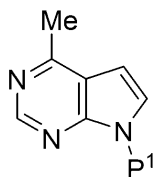
前記式 2 c の塩を式  $M^+ X^-$  の塩と反応させて、式 2 a の塩を形成することを更に含む、式中、  
 $M^+$  が対カチオンであり、  
 $X^-$  が、 $Cl^-$  以外の対アニオンである、請求項 8 に記載のプロセス。

50

## 【請求項 10】

前記式 1 a の化合物またはその塩が、  
式 1 a P の化合物を脱保護すること

## 【化 7】



10

1 a P

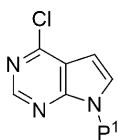
を含むプロセスによって調製され、  
式中、 $P^1$  が、アミノ保護基である、請求項 3 ～ 9 のいずれか一項に記載のプロセス。

## 【請求項 11】

前記式 1 a P の化合物が、  
式 2 P の化合物

## 【化 8】

20



2 P

を、グリニャール触媒の存在下で  $MeMgBr$  と反応させることを含むプロセスによって  
調製され、

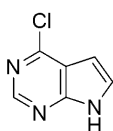
式中、 $P^1$  が、アミノ保護基である、請求項 10 に記載のプロセス。

## 【請求項 12】

前記式 2 P の化合物が、  
式 1 2 a の化合物を保護して、

## 【化 9】

30



1 2 a

40

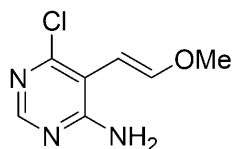
前記式 2 P の化合物を形成することを含むプロセスによって調製される、請求項 11 に記載のプロセス。

## 【請求項 13】

前記式 1 2 a の化合物が、  
式 1 1 a の化合物

50

## 【化 1 0】



1 1 a

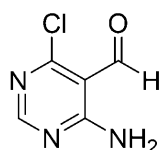
10

またはその塩を、強酸と反応させることを含むプロセスによって調製される、請求項 1 2 に記載のプロセス。

## 【請求項 1 4】

前記式 1 1 a の化合物またはその塩が、  
式 1 0 a の化合物

## 【化 1 1】



1 0 a

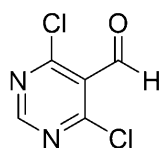
20

またはその塩を、(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド及び塩基と反応させることを含むプロセスによって調製される、請求項 1 3 に記載のプロセス。

## 【請求項 1 5】

前記式 1 0 a の化合物またはその塩が、  
式 9 a の化合物

## 【化 1 2】



9 a

30

を、アンモニアと反応させることを含むプロセスによって調製される、請求項 1 4 に記載のプロセス。

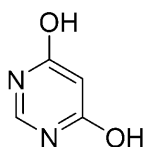
## 【請求項 1 6】

前記式 9 a の化合物が、  
式 8 a の化合物

40

50

## 【化 1 3】



8 a

10

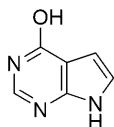
を、ジメチルホルムアミドから形成されたビルスマイヤー試薬と反応させることを含むプロセスによって調製される、請求項 1 5 に記載のプロセス。

## 【請求項 1 7】

前記式 1 2 a の化合物が、

式 1 5 a の化合物

## 【化 1 4】



1 5 a

20

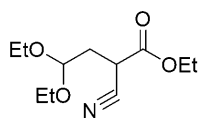
を、塩素化剤と反応させることを含むプロセスによって調製される、請求項 1 2 に記載のプロセス。

## 【請求項 1 8】

前記式 1 5 a の化合物が、

( i ) 式 1 4 a の化合物

## 【化 1 5】



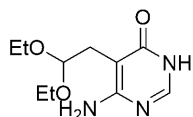
1 4 a

40

を、酢酸ホルムアミジン及びアルカリ金属アルコキシドと反応させて、式 1 4 a a の化合物を生成することと、

50

## 【化 1 6】



1 4 a a

10

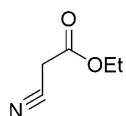
( i i ) 前記式 1 4 a a の化合物を強酸と反応させることと、を含むプロセスによって調製される、請求項 1 7 に記載のプロセス。

## 【請求項 1 9】

前記式 1 4 a の化合物が、

式 1 3 a の化合物

## 【化 1 7】



1 3 a

20

を、ブromoアセトアルデヒドジエチルアセタール及びナトリウム t e r t -アミロキシドと反応させることを含むプロセスによって調製される、請求項 1 8 に記載のプロセス。

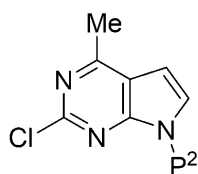
## 【請求項 2 0】

前記式 1 a の化合物またはその塩が、

式 2 3 P の化合物を還元することを含むプロセスによって調製され、

## 【化 1 8】

30



2 3 P

40

式中、P<sup>2</sup> が、アミノ保護基である、請求項 3 ～ 9 のいずれか一項に記載のプロセス。

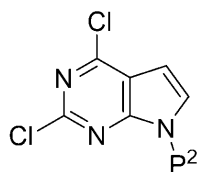
## 【請求項 2 1】

前記式 2 3 P の化合物が、

式 2 2 P の化合物

50

【化 1 9】



2 2 P

10

を、グリニャール触媒の存在下で  $\text{MeMgCl}$  と反応させることを含むプロセスによって調製され、

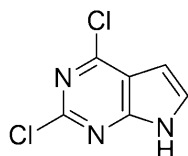
式中、 $\text{P}^2$  が、アミノ保護基である、請求項 20 に記載のプロセス。

【請求項 2 2】

前記式 2 2 P の化合物が、  
式 2 2 a の化合物を保護して、

【化 2 0】

20



2 2 a

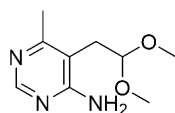
前記式 2 2 P の化合物を形成することを含むプロセスによって調製される、請求項 2 1 に記載のプロセス。

30

【請求項 2 3】

前記式 1 a の化合物またはその塩が、  
式 1 8 a の化合物

【化 2 1】



1 8 a

40

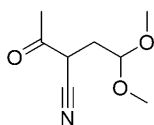
を、酸と反応させて、前記式 1 a の化合物またはその塩を形成することを含むプロセスによって調製される、請求項 2 2 に記載のプロセス。

【請求項 2 4】

前記式 1 8 a の化合物が、  
式 1 7 a の化合物

50

## 【化 2 2】



1 7 a

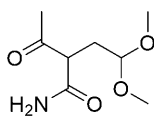
10

を、酢酸ホルムアミジン及びオルトギ酸トリエチルと反応させて、前記式 1 8 a の化合物を形成することを含むプロセスによって調製される、請求項 2 3 に記載のプロセス。

## 【請求項 2 5】

前記式 1 7 a の化合物が、  
式 2 0 a の化合物を

## 【化 2 3】

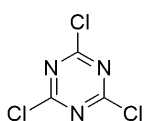


2 0 a

20

式 2 1 a の化合物と反応させて

## 【化 2 4】



2 1 a

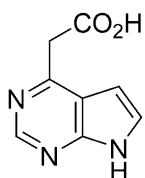
30

前記式 1 7 a の化合物を形成することを含むプロセスによって調製される、請求項 2 4 に記載のプロセス。

## 【請求項 2 6】

前記式 2 a の塩または前記式 2 b の化合物が、  
式 5 a の化合物

## 【化 2 5】



5 a

40

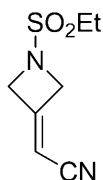
50

またはその塩を、ジメチルホルムアミドから形成されたビルスマイヤー試薬と反応させることを含むプロセスによって調製される、請求項 1 または 2 に記載のプロセス。

【請求項 27】

前記式 3 の化合物またはその塩が、  
式 6 の化合物

【化 26】



10

6

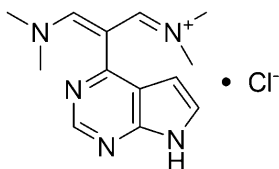
を、ヒドラジンと反応させることを含むプロセスによって形成される、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 28】

バリシチニブまたはその塩を調製するプロセスであって、式 2c の塩

20

【化 27】

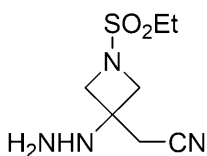


2 c

30

を、式 3 の化合物と反応させて、

【化 28】



40

3

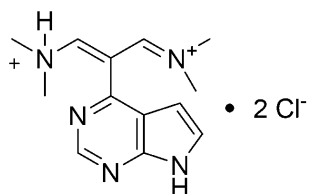
前記バリシチニブまたはその塩を形成することを含む、前記プロセス。

【請求項 29】

前記式 2c の塩は、式 2d の塩

50

## 【化 2 9】



10

2 d

を、塩基と反応させて、式 2 c の塩を形成することを含むプロセスによって調製される、請求項 2 8 に記載のプロセス。

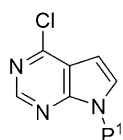
## 【請求項 3 0】

前記式 2 d の塩が、

( a ) 式 2 P の化合物

## 【化 3 0】

20

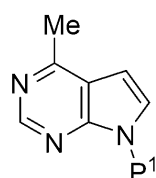


2 P

を、グリニャール触媒の存在下で Me Mg Br と反応させて、式 1 a P の化合物を形成することと、

## 【化 3 1】

30

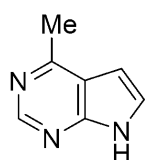


1 a P

( b ) 前記式 1 a P の化合物を脱保護して、式 1 a の化合物

40

## 【化 3 2】



1 a

50

またはその塩を形成することと、

(c) 前記式 1 a の化合物またはその塩を、ジメチルホルムアミドから形成されたビルスマイヤー試薬及び塩素化剤と反応させて、前記式 2 d の塩を形成することと、を含むプロセスによって調製され、

式中、 $P^1$  がアミノ保護基である、請求項 29 に記載のプロセス。

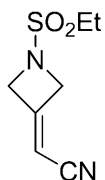
【請求項 31】

前記式 3 の化合物またはその塩が、

式 6 の化合物

【化 33】

10



6

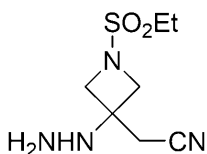
を、ヒドラジンと反応させることを含むプロセスによって調製される、請求項 28～30 のいずれか一項に記載のプロセス。

20

【請求項 32】

式 3 の化合物

【化 34】



3

30

またはその塩。

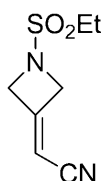
【請求項 33】

請求項 32 に記載の化合物またはその塩を製造するプロセスであって、

式 6 の化合物

【化 35】

40



6

を、ヒドラジンと反応させることを含む、前記プロセス。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願の相互参照

本出願は、その内容全体が本明細書に組み込まれる2021年7月12日出願の米国仮特許出願第63/220,752号の優先権を主張する。

## 【0002】

本開示は、バリシチニブ、その塩、ならびに関連する合成中間体化合物及びその塩を調製するためのプロセスに関する。バリシチニブ及びその塩は、炎症性疾患、骨髄増殖性障害、及び他の疾患の治療のためのプロテインチロシンキナーゼ（JAK）のヤヌスキナーゼファミリーの阻害剤として有用である。

10

## 【背景技術】

## 【0003】

タンパク質キナーゼ（PK）は、とりわけ、細胞増殖、生存及び分化、器官形成及び形態形成、新生血管形成、組織修復、ならびに再生を含む多様な重要な生物学的プロセスを調節する酵素のグループである。タンパク質キナーゼは、タンパク質（または基質）のリン酸化を触媒し、それにより様々な生物学的状況における基質の細胞活動を調節することによって、その生理学的機能を発揮する。正常な組織／器官における機能に加えて、多くのタンパク質キナーゼが、がんを含むヒト疾患の宿主におけるより特殊な役割も果たす。タンパク質キナーゼのサブセット（発癌性タンパク質キナーゼとも呼ばれる）は、調節不全の場合、腫瘍形成及び増殖を引き起こし得、そして更に腫瘍維持及び進行に寄与し得る（Blume-Jensen P. et al., Nature 2001, 411 (6835): 355-365)。今までのところ、発癌性タンパク質キナーゼは、癌介入及び薬物開発のためのタンパク質標的の最大かつ最も魅力的な群のうちの1つである。

20

## 【0004】

タンパク質キナーゼは、受容体型及び非受容体型に分類することができる。受容体チロシンキナーゼ（RTK）は、細胞外部分、膜貫通ドメイン、及び細胞内部分を有し、その一方で非受容体チロシンキナーゼは、全体が細胞内である。プロテインチロシンキナーゼ（JAK）のヤヌスキナーゼファミリーは、非受容体型のチロシンキナーゼに属し、JAK1（別名、ヤヌスキナーゼ-1）、JAK2（別名、ヤヌスキナーゼ-2）、JAK3（別名、ヤヌスキナーゼ、白血球；JAKL；L-JAK、及びヤヌスキナーゼ-3）、及びTYK2（別名、タンパク質-チロシンキナーゼ2）のファミリーメンバーを含む。

30

## 【0005】

JAK及びシグナル伝達物質及び転写活性化因子（STAT）が関与する経路は、広範なサイトカインのシグナル伝達に関わっている。サイトカインは、実質的に全ての細胞型において生物学的応答を刺激する低分子量ポリペプチドまたは糖タンパク質である。一般に、サイトカイン受容体は、固有のチロシンキナーゼ活性を有さないため、リン酸化カスケードを伝播するために受容体関連キナーゼを必要とする。JAKはこの機能を実現する。サイトカインは、これらの受容体に結合し、受容体の二量体化を引き起こし、これは、JAKが互いに、のみならずサイトカイン受容体内の特定のチロシンモチーフをリン酸化することを可能にする。これらのホスチロシンモチーフを認識するSTATは受容体に動員され、次いで、それ自体が、JAK依存性チロシンリン酸化事象によって活性化される。活性化すると、STATは受容体から解離し、二量体化し、核に移行して特異的なDNA部位に結合し、転写を変化させる（Scott, M. J., C. J. Godshall, et al. (2002) "Jaks, STATs, Cytokines, and Sepsis" Clin Diagn Lab Immunol 9 (6): 1153-9)。

40

## 【0006】

JAKファミリーは、免疫応答に関与する細胞の増殖及び機能のサイトカイン依存性調節において一定の役割を果たす。JAK/STAT経路、特にJAKファミリーの4つ全

50

てのメンバーは、喘息反応、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、及び他の関連する下気道の炎症性疾患の病因において一定の役割を果たすと考えられている。更に、JAKキナーゼを介してシグナル伝達する複数のサイトカインが、古典的アレルギー反応であってもそうでなくとも、鼻及び副鼻腔に影響するもの（例えば、鼻炎、副鼻腔炎）などの上気道の炎症性疾患または状態と関連している。JAK／STAT経路はまた、眼の炎症性疾患／状態（虹彩炎、ブドウ膜炎、強膜炎、結膜炎、ならびに慢性アレルギー性応答が挙げられるが、これらに限定されない）において一定の役割を果たすことも示唆されている。従って、JAKキナーゼの阻害は、これらの疾患の治療的処置において有益な役割を有し得る。

【0007】

JAKキナーゼのレベルでのシグナル伝達の遮断は、ヒト癌の治療の開発に期待できる。JAKの阻害はまた、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、乾癬、及び皮膚感作などの皮膚免疫障害に罹患している患者において治療的利益を有することが想定される。従って、JAK阻害剤が広く求められている。例えば、JAK阻害剤、バリシチニブ、{1-（エチルスルホニル）-3-[4-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリルは、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる2009年3月10日出願の米国特許第8,158,616号明細書で報告されている。

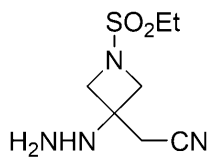
【0008】

JAK阻害剤に関連する障害の治療のための化合物に対する需要の増大を考慮すると、バリシチニブ、その塩、及びそれらに関連する中間体への新たな及びより効率的な経路が必要である。本明細書に記載のプロセス及び化合物は、これら及びその他のニーズを満たすのに役立つ。

【発明の概要】

【0009】

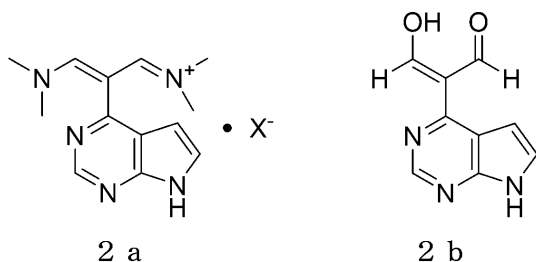
本開示は、とりわけ、バリシチニブを調製するプロセスであって、式3の化合物【化1】



3

またはその塩を、(i)式2aの塩またはその塩、及び(ii)式2bの化合物から選択される試薬と反応させることを含み、

【化2】



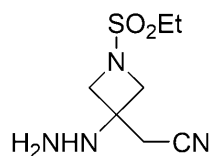
2 a

2 b

式中、X<sup>-</sup>が対アニオンである、前記プロセスを提供する。

【0010】

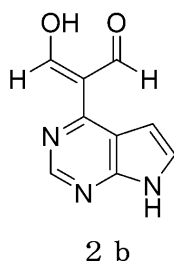
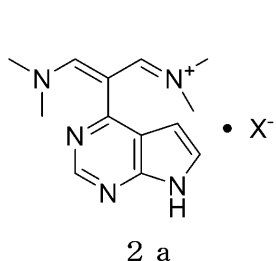
本開示はまた、とりわけ、バリシチニブを調製するプロセスであって、式 3 の化合物  
【化 3】



3

10

またはその塩を、(i) 式 2 a の塩、及び (i i) 式 2 b の化合物から選択される試薬と  
反応させることを含み、  
【化 4】



20

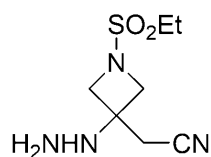
式中、X<sup>-</sup>が対アニオンである、前記プロセスを提供する。

【0 0 1 1】

本開示は、式 3 の化合物

【化 5】

30



3

またはその塩を更に提供する。

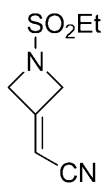
40

【0 0 1 2】

本開示はまた、式 6 の化合物

50

【化 6】



6

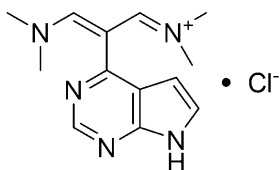
10

を、ヒドラジンと反応させることを含む、式 3 の化合物またはその塩を製造するプロセスを提供する。

【 0 0 1 3】

本開示は、式 2 c の塩

【化 7】



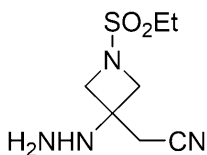
20

2 c

を、式 3 の化合物と反応させて、

【化 8】

30



3

バリシチニブまたはその塩を形成することを含む、バリシチニブまたはその塩を調製するプロセスを更に提供する。

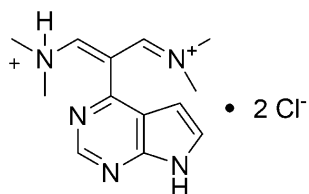
40

【 0 0 1 4】

いくつかの実施形態では、式 2 c の塩は、式 2 d の塩

50

## 【化 9】



10

2 d

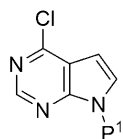
を、塩基と反応させて、式 2 c の塩を形成することを含むプロセスによって調製される。

## 【0015】

いくつかの実施形態では、式 2 d の塩は、

(a) 式 2 P の化合物

## 【化 10】



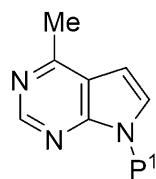
20

2 P

を、グリニャール触媒の存在下で MeMgBr と反応させて、式 1 a P の化合物を形成することと、

## 【化 11】

30

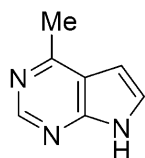


1 a P

(b) 式 1 a P の化合物を脱保護して、式 1 a の化合物

## 【化 12】

40



1 a

50

またはその塩を形成することと、

(c) 式 1 a の化合物またはその塩を、ジメチルホルムアミドから形成されたビルスマイヤー試薬及び塩素化剤と反応させて、式 2 d の塩を形成することと、を含むプロセスによって調製され、

式中、 $P^1$  はアミノ保護基である。

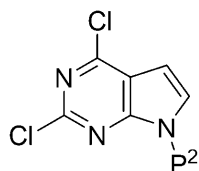
【0016】

いくつかの実施形態では、式 2 d の塩は、

(a) 式 2 2 P の化合物

【化 1 3】

10

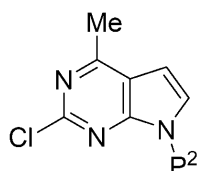


2 2 P

を、グリニャール触媒の存在下で  $MeMgBr$  と反応させて、式 2 3 P の化合物を形成することと、

20

【化 1 4】

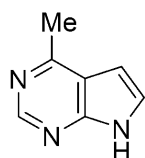


2 3 P

30

(b) 式 2 3 P の化合物を還元して、式 1 a の化合物

【化 1 5】



1 a

40

またはその塩を形成することと、

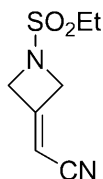
(c) 式 1 a の化合物またはその塩を、ジメチルホルムアミドから形成されたビルスマイヤー試薬及び塩素化剤と反応させて、式 2 d の塩を形成することと、を含むプロセスによって調製され、

式中、 $P^2$  は、アミノ保護基である。

【0017】

50

いくつかの実施形態では、式 3 の化合物またはその塩は、  
式 6 の化合物  
【化 1 6】



6

10

を、ヒドラジンと反応させることを含むプロセスによって調製される。

【0018】

本発明の 1 つ以上の実施形態の詳細を、以下の添付の図面及び発明を実施するための形態に記載する。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図 1】化合物 2 d、形態 I の X 線粉末回折 (XRPD) パターンである。

20

【図 2】化合物 2 d、形態 I の示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムである。

【図 3】化合物 2 d、形態 I の熱重量分析 (TGA) サーモグラムである。

【図 4】化合物 2 d、形態 II の XRPD パターンである。

【図 5】化合物 2 d、形態 II の DSC サーモグラムである。

【図 6】化合物 2 d、形態 II の TGA サーモグラムである。

【図 7】化合物 2、ヘキサフルオロリン酸塩の XRPD パターンである。

【図 8】化合物 2、ヘキサフルオロリン酸塩の DSC サーモグラムである。

【図 9】化合物 2、ヘキサフルオロリン酸塩の TGA サーモグラムである。

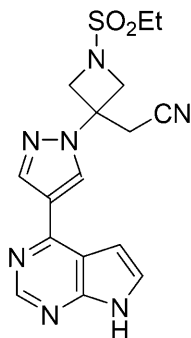
【発明を実施するための形態】

【0020】

30

本開示は、{1-(エチルスルホニル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリルとしても知られるバリシチニブを調製するプロセス、及びそのプロセスで使用される中間体を提供する。バリシチニブは、以下の構造を有する：

【化 1 7】



化合物 1

40

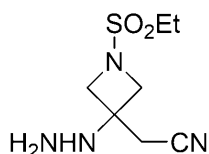
【0021】

50

バリシチニブは、本開示において化合物 1 と呼ばれる。化合物及び化合物を調製する種々のプロセスは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる 2009 年 3 月 10 日出願の米国特許第 8,158,616 号明細書で開示されている。

【0022】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、式 3 の化合物、  
【化 18】



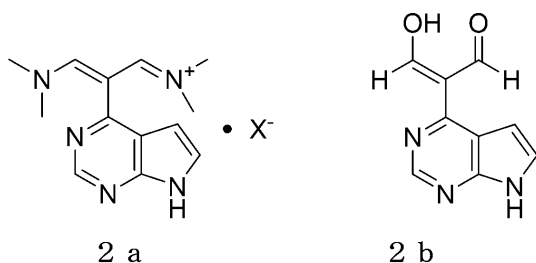
10

3

またはその塩を、(i) 式 2 a の塩またはその塩、及び (ii) 式 2 b の化合物から選択される試薬と反応させることを含む、バリシチニブまたはその塩を調製するプロセスであり、

【化 19】

20



2 a

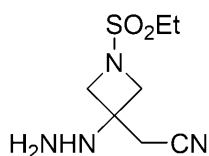
2 b

30

式中、 $X^-$  が対アニオンである。

【0023】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 3 の化合物  
【化 20】



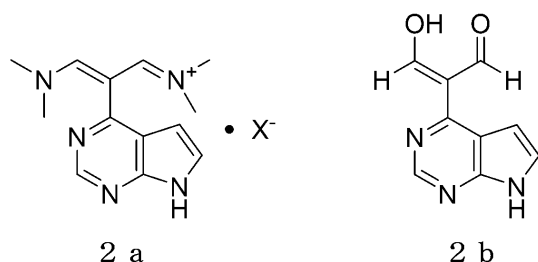
40

3

またはその塩を、(i) 式 2 a の塩、及び (ii) 式 2 b の化合物から選択される試薬と反応させることを含む、バリシチニブまたはその塩を調製するプロセスを提供し、

50

## 【化 2 1】



10

式中、 $X^-$ が対アニオンである。

## 【0024】

いくつかの実施形態では、式3の化合物またはその塩に対して約1～約1.5モル当量の試薬（（i）式2aの塩もしくはその塩、または（ii）式2bの化合物）が利用される。いくつかの実施形態では、式3の化合物またはその塩に対して約1.25モル当量の試薬が利用される。いくつかの実施形態では、式3の化合物またはその塩に対して約1モル当量の試薬が利用される。

## 【0025】

いくつかの実施形態では、試薬（（i）式2aの塩もしくはその塩、または（ii）式2bの化合物）と、式3の化合物またはその塩との反応は、溶媒構成要素中で実施される。溶媒構成要素は、極性プロトン性溶媒または極性非プロトン性溶媒を含むことができる。いくつかの実施形態では、溶媒構成要素は水を含む。いくつかの実施形態では、溶媒構成要素はアルコールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒構成要素は式C<sub>1</sub>～6アルキル-OHを含む。いくつかの実施形態では、溶媒構成要素はエタノールである。いくつかの実施形態では、溶媒構成要素はジメチルホルムアミドを含む。いくつかの実施形態では、溶媒構成要素は、水、アルコール、またはこれらの組み合わせを含む。

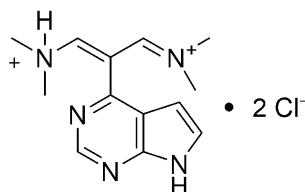
20

## 【0026】

いくつかの実施形態では、試薬は式2aの塩である。いくつかの実施形態では、試薬は、式2aの塩の塩（例えば、式2aの塩の塩酸塩）である。いくつかの実施形態では、試薬は、式2aの塩の塩酸塩である。いくつかの実施形態では、式2aの塩の塩酸塩は、式2dの塩である。

30

## 【化 2 2】



40

## 【0027】

いくつかの実施形態では、 $X^-$ は、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ 、 $BF_4^-$ 、 $PF_6^-$ 、 $AsF_6^-$ 、 $SbF_6^-$ 、及び $ClO_4^-$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $X^-$ は、 $Cl^-$ 、 $BF_4^-$ 、 $PF_6^-$ 、 $AsF_6^-$ 、 $SbF_6^-$ 、及び $ClO_4^-$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $X^-$ は $BF_4^-$ である。いくつかの実施形態では、 $X^-$ は $PF_6^-$ である。いくつかの実施形態では、 $X^-$ は $AsF_6^-$ である。いくつかの実施形態では、 $X^-$ は $SbF_6^-$ である。いくつかの実施形態では、 $X^-$ は $ClO_4^-$ である。いく

50

つかの実施形態では、 $X^-$ は $Cl^-$ である。

【0028】

いくつかの実施形態では、式3の化合物またはその塩に対して、式2dの塩である試薬の約1～約2モル当量を利用される。いくつかの実施形態では、式3の化合物またはその塩に対して約1.5モル当量の試薬が利用される。いくつかの実施形態では、式3の化合物またはその塩に対して約1モル当量の試薬が利用される。

【0029】

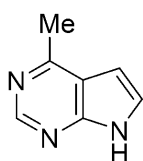
いくつかの実施形態では、試薬((i)式2aの塩もしくはその塩、または(ii)式2bの化合物)と、式3の化合物またはその塩との反応は、溶媒構成要素中で実施される。溶媒構成要素は、極性プロトン性溶媒または極性非プロトン性溶媒を含むことができる。いくつかの実施形態では、溶媒構成要素は水を含む。いくつかの実施形態では、溶媒構成要素はアルコールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒構成要素は式 $C_1 \sim 6$ アルキル-OHの化合物を含む。いくつかの実施形態では、溶媒構成要素はエタノールである。いくつかの実施形態では、溶媒構成要素はジメチルホルムアミドを含む。いくつかの実施形態では、溶媒構成要素は、水、アルコール、またはこれらの組み合わせを含む。

【0030】

いくつかの実施形態では、試薬は式2bの化合物である。いくつかの実施形態では、式2bの化合物は、式2aの塩もしくは式2cの塩、またはその塩を塩基と反応させることを含むプロセスによって調製される。いくつかの実施形態では、式2aの塩もしくは式2cの塩、またはその塩と塩基との反応は、水を含む溶媒構成要素中で行われる。いくつかの実施形態では、式2aの塩もしくは式2cの塩、またはその塩の反応のために存在する塩基は、強塩基である。いくつかの実施形態では、式2aの塩もしくは式2cの塩、またはその塩の反応のために存在する塩基は、水酸化物である。いくつかの実施形態では、式2aの塩もしくは式2cの塩、またはその塩の反応のために存在する塩基は、アルカリ金属水酸化物である。いくつかの実施形態では、式2aの塩もしくは式2cの塩、またはその塩の反応のために存在する塩基は、水酸化ナトリウムである。いくつかの実施形態では、式2aの塩もしくは式2cの塩、またはその塩に対して、約10～約15モル当量の塩基が利用される。いくつかの実施形態では、式2aの塩もしくは式2cの塩、またはその塩に対して、約12モル当量の塩基が利用される。いくつかの実施形態では、式2aの塩もしくは式2cの塩、またはその塩と塩基との反応は、約 $-10^{\circ}C \sim 60^{\circ}C$ の温度で行われる。いくつかの実施形態では、該温度は約 $0^{\circ}C \sim$ 室温である。いくつかの実施形態では、該温度は約 $40^{\circ}C \sim 60^{\circ}C$ である。いくつかの実施形態では、該温度は $0^{\circ}C \sim$ 室温であり、次いで、約 $40^{\circ}C \sim 60^{\circ}C$ に加熱される。

いくつかの実施形態では、式2aの塩もしくはその塩、または式2bの化合物は、式1aの化合物

【化23】



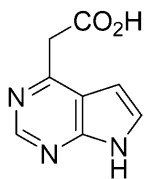
1 a

またはその塩を、ジメチルホルムアミドから形成されたビルスマイヤー試薬と反応させることを含むプロセスによって調製される。

【0031】

いくつかの実施形態では、式2aの塩もしくはその塩、または式2bの化合物は、式5aの化合物

## 【化 2 4】



5 a

10

またはその塩を、ジメチルホルムアミドから形成されたビルスマイヤー試薬と反応させることを含むプロセスによって調製される。

## 【0032】

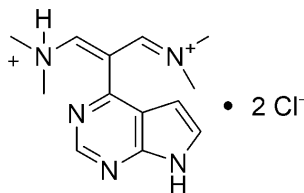
いくつかの実施形態では、式 5 a の化合物は塩である。いくつかの実施形態では、式 5 a の化合物はナトリウム塩である。

## 【0033】

いくつかの実施形態では、式 2 a の塩またはその塩（あるいは、式 5 a の化合物またはその塩）とビルスマイヤー試薬との反応の生成物は、式 2 d の塩である。

## 【化 2 5】

20



2 d

30

## 【0034】

いくつかの実施形態では、式 2 d の塩は結晶性である。いくつかの実施形態では、式 2 d の塩の結晶形態は、形態 I である。

## 【0035】

いくつかの実施形態では、形態 I は、実質的に図 1 に示されるような XRPD パターンを有する。形態 I は、実質的に図 2 に示されるような DSC サーモグラムを有し得る。いくつかの実施形態では、形態 I は、実質的に図 3 に示されるような TGA サーモグラムを有する。

## 【0036】

いくつかの実施形態では、形態 I は、2 シータ ( $\pm 0.2$  度) で、7.4、12.5、13.1、14.1、14.6、15.0、15.9、17.7、18.5、19.0、20.5、20.8、22.2、23.0、24.3、26.3、及び 27.9 度から選択される少なくとも 1 つの XRPD ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態 I は、2 シータ ( $\pm 0.2$  度) で、7.4、12.5、13.1、14.1、14.6、15.0、15.9、17.7、18.5、19.0、20.5、20.8、22.2、23.0、24.3、26.3、及び 27.9 度から選択される少なくとも 2 つの XRPD ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態 I は、2 シータ ( $\pm 0.2$  度) で、7.4、12.5、13.1、14.1、14.6、15.0、15.9、17.7、18.5、19.0、20.5、20.8、22.2、23.0、24.3、26.3、及び 27.9 度から選択される少なくとも 3 つの XRPD ピークを有する。いくつかの実施形態で

40

50

は、形態Ⅰは、2シート（±0.2度）で、7.4、12.5、13.1、14.1、14.6、15.0、15.9、17.7、18.5、19.0、20.5、20.8、22.2、23.0、24.3、26.3、及び27.9度から選択される少なくとも4つのXRPDピークを有する。いくつかの実施形態では、形態Ⅰは、2シート（±0.2度）で、7.4、12.5、13.1、14.1、14.6、15.0、15.9、17.7、18.5、19.0、20.5、20.8、22.2、23.0、24.3、26.3、及び27.9度で特徴的なXRPDピークを有する。

【0037】

いくつかの実施形態では、形態Ⅰは、DSCサーモグラムにおいて、開始温度（±3℃）が56℃、最大101℃の吸熱ピークを有する。

10

【0038】

いくつかの実施形態では、式2dの塩の結晶形態は、形態ⅠⅠである。いくつかの実施形態では、形態ⅠⅠは、実質的に図4に示されるようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態ⅠⅠは、実質的に図5に示されるようなDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、形態ⅠⅠは、実質的に図6に示されるようなTGAサーモグラムを有する。

【0039】

いくつかの実施形態では、形態ⅠⅠは2シート（±0.2度）で、7.3、11.5、11.9、13.3、15.5、15.8、16.1、17.4、19.1、19.4、19.6、21.4、22.0、22.6、23.2、24.9、25.5、26.7、及び29.1度から選択される少なくとも1つのXRPDピークを有する。いくつかの実施形態では、形態ⅠⅠは2シート（±0.2度）で、7.3、11.5、11.9、13.3、15.5、15.8、16.1、17.4、19.1、19.4、19.6、21.4、22.0、22.6、23.2、24.9、25.5、26.7、及び29.1度から選択される少なくとも2つのXRPDピークを有する。いくつかの実施形態では、形態ⅠⅠは2シート（±0.2度）で、7.3、11.5、11.9、13.3、15.5、15.8、16.1、17.4、19.1、19.4、19.6、21.4、22.0、22.6、23.2、24.9、25.5、26.7、及び29.1度から選択される少なくとも3つのXRPDピークを有する。いくつかの実施形態では、形態ⅠⅠは2シート（±0.2度）で、7.3、11.5、11.9、13.3、15.5、15.8、16.1、17.4、19.1、19.4、19.6、21.4、22.0、22.6、23.2、24.9、25.5、26.7、及び29.1度から選択される少なくとも4つのXRPDピークを有する。いくつかの実施形態では、形態ⅠⅠは2シート（±0.2度）で、7.3、11.5、11.9、13.3、15.5、15.8、16.1、17.4、19.1、19.4、19.6、21.4、22.0、22.6、23.2、24.9、25.5、26.7、及び29.1度で特徴的なXRPDピークを有する。

20

30

【0040】

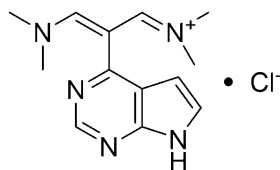
いくつかの実施形態では、形態ⅠⅠは、DSCサーモグラムにおいて、開始温度（±3℃）が47℃、最大99℃の吸熱ピークを有する。

【0041】

いくつかの実施形態では、式2aの塩を作製するプロセスは、式2dの塩を塩基と反応させて、式2cの塩を形成することを更に含む。

40

## 【化 2 6】



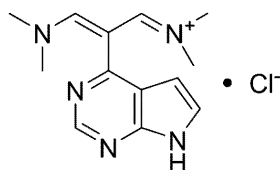
2 c

10

## 【0042】

いくつかの実施形態では、式 2 a の塩またはその塩（あるいは、式 5 a の化合物またはその塩）とビルスマイヤー試薬との反応の生成物は、式 2 c の塩（X<sup>-</sup>が Cl<sup>-</sup>の式 2 a の塩である）である。

## 【化 2 7】



2 c

20

## 【0043】

いくつかの実施形態では、式 2 a の塩を作製するプロセスは、式 2 c の塩を M<sup>+</sup>X<sup>-</sup> の塩と反応させて、式 2 a の塩を形成することを更に含み、式中、M<sup>+</sup>が対カチオンであり、X<sup>-</sup>が、Cl<sup>-</sup>以外の対アニオンである。

30

## 【0044】

いくつかの実施形態では、M<sup>+</sup>は、アルカリ金属対カチオンである。いくつかの実施形態では、M<sup>+</sup>は、Li<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、またはK<sup>+</sup>である。いくつかの実施形態では、M<sup>+</sup>は、Na<sup>+</sup>である。いくつかの実施形態では、X<sup>-</sup>は、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>、BF<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>6</sub><sup>-</sup>、AsF<sub>6</sub><sup>-</sup>、SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>、及びClO<sub>4</sub><sup>-</sup>から選択される。いくつかの実施形態では、X<sup>-</sup>は、BF<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>6</sub><sup>-</sup>、AsF<sub>6</sub><sup>-</sup>、SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>、及びClO<sub>4</sub><sup>-</sup>から選択される。いくつかの実施形態では、X<sup>-</sup>はBF<sub>4</sub><sup>-</sup>である。いくつかの実施形態では、X<sup>-</sup>はPF<sub>6</sub><sup>-</sup>である。いくつかの実施形態では、X<sup>-</sup>はAsF<sub>6</sub><sup>-</sup>である。いくつかの実施形態では、X<sup>-</sup>はSbF<sub>6</sub><sup>-</sup>である。いくつかの実施形態では、X<sup>-</sup>はClO<sub>4</sub><sup>-</sup>である。

40

## 【0045】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の反応のいずれかで使用されるビルスマイヤー試薬は、ジメチルホルムアミドを塩素化剤と反応させることを含むプロセスによって調製される。いくつかの実施形態では、塩素化剤は、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、トリホスゲン、塩化チオニル、塩化スルフリル、及び五塩化リンから選択される。いくつかの実施形態では、塩素化剤は、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、及びトリホスゲンから選択される。いくつかの実施形態では、塩素化剤は塩化オキサリルである。いくつかの実施形態では、塩素化剤はオキシ塩化リンである。いくつかの実施形態では、塩素化剤はトリホスゲンである。

## 【0046】

50

いくつかの実施形態では、ジメチルホルムアミドとの反応のために存在する塩素化剤の約 1 ～ 約 5 モル当量が、式 1 a もしくは 5 a の化合物またはその塩に対して利用される。いくつかの実施形態では、ジメチルホルムアミドとの反応のために存在する塩素化剤の約 1 ～ 約 4 モル当量が、式 1 a もしくは 5 a の化合物またはその塩に対して利用される。いくつかの実施形態では、ジメチルホルムアミドとの反応のために存在する塩素化剤の約 1 ～ 約 3 モル当量が、式 1 a もしくは 5 a の化合物またはその塩に対して利用される。いくつかの実施形態では、ジメチルホルムアミドとの反応のために存在する塩素化剤の約 1 モル当量が、式 1 a もしくは 5 a の化合物またはその塩に対して利用される。いくつかの実施形態では、ジメチルホルムアミドとの反応のために存在する塩素化剤の約 2 モル当量が、式 1 a もしくは 5 a の化合物またはその塩に対して利用される。いくつかの実施形態では、ジメチルホルムアミドとの反応のために存在する塩素化剤の約 3 モル当量が、式 1 a もしくは 5 a の化合物またはその塩に対して利用される。いくつかの実施形態では、ジメチルホルムアミドとの反応のために存在する塩素化剤の約 4 モル当量が、式 1 a もしくは 5 a の化合物またはその塩に対して利用される。いくつかの実施形態では、ジメチルホルムアミドとの反応のために存在する塩素化剤の約 5 モル当量が、式 1 a もしくは 5 a の化合物またはその塩に対して利用される。

10

【0047】

いくつかの実施形態では、塩素化剤との反応のために存在するジメチルホルムアミドの約 10 ～ 約 25 モル当量が、式 1 a もしくは 5 a の化合物またはその塩に対して利用される。いくつかの実施形態では、塩素化剤との反応のために存在するジメチルホルムアミドの約 10 ～ 約 20 モル当量が、式 1 a もしくは 5 a の化合物またはその塩に対して利用される。いくつかの実施形態では、塩素化剤との反応のために存在するジメチルホルムアミドの約 10 ～ 約 15 モル当量が、式 1 a もしくは 5 a の化合物またはその塩に対して利用される。いくつかの実施形態では、塩素化剤との反応のために存在するジメチルホルムアミドの約 11 ～ 約 14 モル当量が、式 1 a もしくは 5 a の化合物またはその塩に対して利用される。いくつかの実施形態では、塩素化剤との反応のために存在するジメチルホルムアミドの約 11 ～ 約 13 モル当量が、式 1 a の化合物またはその塩に対して利用される。

20

【0048】

いくつかの実施形態では、ビルスマイヤー試薬の調製は、溶媒構成要素中で実施される。いくつかの実施形態では、ビルスマイヤー試薬の調製のために存在する溶媒構成要素は、有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、ビルスマイヤー試薬の調製のために存在する溶媒構成要素は、極性非プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、ビルスマイヤー試薬の調製のために存在する溶媒構成要素は、アセトニトリル、ジメチホルムアミド (dimethylformamide)、またはこれらの組み合わせを含む。

30

【0049】

いくつかの実施形態では、ビルスマイヤー試薬は、約  $-10^{\circ}\text{C}$  ～ 約  $60^{\circ}\text{C}$  の温度で調製される。いくつかの実施形態では、ビルスマイヤー試薬は、約  $-10^{\circ}\text{C}$  ～ 約  $30^{\circ}\text{C}$  の温度で調製される。いくつかの実施形態では、ビルスマイヤー試薬は、約  $-10^{\circ}\text{C}$  ～ 約室温の温度で調製される。いくつかの実施形態では、該温度は約  $0^{\circ}\text{C}$  ～ 約室温である。いくつかの実施形態では、ビルスマイヤー試薬は、約室温 ～ 約  $60^{\circ}\text{C}$  の温度で調製される。いくつかの実施形態では、ビルスマイヤー試薬は、約  $30^{\circ}\text{C}$  ～ 約  $70^{\circ}\text{C}$ 、約  $40^{\circ}\text{C}$  ～ 約  $70^{\circ}\text{C}$ 、約  $30^{\circ}\text{C}$  ～ 約  $60^{\circ}\text{C}$ 、または約  $40^{\circ}\text{C}$  ～ 約  $60^{\circ}\text{C}$  の温度で調製される。いくつかの実施形態では、ビルスマイヤー試薬は、約  $75^{\circ}\text{C}$  ～ 約  $80^{\circ}\text{C}$ 、約  $80^{\circ}\text{C}$  ～ 約  $90^{\circ}\text{C}$ 、または約  $85^{\circ}\text{C}$  ～ 約  $90^{\circ}\text{C}$  の温度で調製される。

40

【0050】

いくつかの実施形態では、式 1 a もしくは 5 a の化合物またはその塩とビルスマイヤー試薬との反応が、約  $40^{\circ}\text{C}$  ～ 約  $100^{\circ}\text{C}$  の温度で実施される。いくつかの実施形態では、式 1 a もしくは 5 a の化合物またはその塩とビルスマイヤー試薬との反応が、約  $70^{\circ}\text{C}$  ～ 約  $100^{\circ}\text{C}$  の温度で実施される。いくつかの実施形態では、式 1 a もしくは 5 a の化合物またはその塩とビルスマイヤー試薬との反応が、約  $40^{\circ}\text{C}$  ～ 約  $60^{\circ}\text{C}$  の温度で実施される

50

。

【0051】

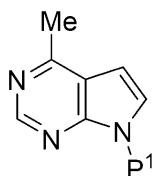
いくつかの実施形態では、式1aの化合物またはその塩は、塩酸塩である。

【0052】

いくつかの実施形態では、式1aの化合物またはその塩は、  
式1aPの化合物を脱保護することを含むプロセスによって調製され、

【化28】

10



1 a P

式中、P<sup>1</sup>は、アミノ保護基である。

【0053】

いくつかの実施形態では、P<sup>1</sup>は、(R<sup>1</sup>)<sub>3</sub>Siから選択され、式中、R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>~6アルキルである。いくつかの実施形態では、R<sup>1</sup>は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはテブチルである。いくつかの実施形態では、P<sup>1</sup>は、テブチルジメチルシリルである。いくつかの実施形態では、P<sup>1</sup>はトリメチルシリルである。いくつかの実施形態では、脱保護は、式1aPの化合物を塩基と反応させることによって実施される。いくつかの実施形態では、式1aPの化合物を脱保護するために存在する塩基は、水酸化物塩基である。いくつかの実施形態では、式1aPの化合物を脱保護するために存在する塩基は、水酸化アンモニウムである。いくつかの実施形態では、脱保護は、溶媒構成要素中で実施される。いくつかの実施形態では、式1aPの化合物を脱保護するために存在する溶媒構成要素は、極性プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式1aPの化合物を脱保護するために存在する溶媒構成要素は、アルコールを含む。いくつかの実施形態では、式1aPの化合物を脱保護するために存在する溶媒構成要素は、式C<sub>1</sub>~6アルキル-OHを含む。いくつかの実施形態では、式1aPの化合物を脱保護するために存在する溶媒構成要素は、メタノールを含む。

20

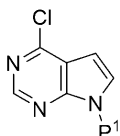
30

【0054】

いくつかの実施形態では、式1aPの化合物は、  
式2Pの化合物

【化29】

40



2 P

を、グリニャール触媒の存在下でMeMgBrと反応させることを含むプロセスによって調製され、

式中、P<sup>1</sup>は、アミノ保護基である。

【0055】

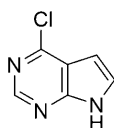
50

いくつかの実施形態では、グリニャール触媒は、鉄触媒である。いくつかの実施形態では、鉄触媒は、鉄（ $\text{III}$ ）アセチルアセトネートである。いくつかの実施形態では、式 2 P の化合物に対して約 1 ～ 約 2 モル当量の  $\text{MeMgBr}$  が利用される。いくつかの実施形態では、式 2 P の化合物に対して約 1 % ～ 約 10 % モル当量のグリニャール触媒が利用される。いくつかの実施形態では、化合物式 2 P と  $\text{MeMgBr}$  との反応は、溶媒構成要素中で実施される。いくつかの実施形態では、化合物式 2 P と  $\text{MeMgBr}$  との反応のために存在する溶媒構成要素は、ジ- $\text{C}_{1\sim 6}$  アルキルエーテルまたは 4 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルエーテルを含む。いくつかの実施形態では、化合物式 2 P と  $\text{MeMgBr}$  との反応のために存在する溶媒構成要素は、テトラヒドロフランを含む。いくつかの実施形態では、化合物式 2 P と  $\text{MeMgBr}$  との反応は、約  $-10^\circ\text{C}$  ～ 約  $30^\circ\text{C}$  の温度で実施される。

10

【0056】

いくつかの実施形態では、式 2 P の化合物は、  
式 12 a の化合物を保護して、  
【化 30】



20

12 a

式 2 P の化合物を形成することを含むプロセスによって調製される。

【0057】

いくつかの実施形態では、保護は、式 12 a の化合物をアルカリ金属水素化物及び  $\text{P}^1-\text{Y}$ （式中、 $\text{Y}$  はハロゲンである）と反応させることを含む。いくつかの実施形態では、 $\text{P}^1-\text{Y}$  は、 $(\text{R}^1)_3\text{Si}-\text{Y}$  であり、式中、 $\text{Y}$  はハロゲンであり、 $\text{R}^1$  は  $\text{C}_{1\sim 6}$  アルキルである。いくつかの実施形態では、 $\text{P}^1$  は、 $(\text{R}^1)_3\text{Si}$  であり、式中、 $\text{R}^1$  は  $\text{C}_{1\sim 6}$  アルキルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^1$  は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、または  $t$ -ブチルである。いくつかの実施形態では、 $\text{P}^1$  は、 $t$ -ブチルジメチルシリルである。いくつかの実施形態では、アルカリ金属水素化物は水素化ナトリウムである。いくつかの実施形態では、式 12 a の化合物に対して約 1 ～ 約 2 モル当量のアルカリ金属水素化物が利用される。いくつかの実施形態では、式 12 a の化合物に対して約 1 ～ 約 2 モル当量の  $\text{P}^1-\text{Y}$  が利用される。いくつかの実施形態では、式 12 a の化合物とアルカリ金属水素化物及び  $\text{P}^1-\text{Y}$  との反応は、約  $-10^\circ\text{C}$  ～ 約  $20^\circ\text{C}$  の温度で実施される。いくつかの実施形態では、式 12 a の化合物とアルカリ金属水素化物及び  $\text{P}^1-\text{Y}$  との反応は、溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 12 a の化合物とアルカリ金属水素化物及び  $\text{P}^1-\text{Y}$  との反応のために存在する溶媒構成要素は、ジ- $\text{C}_{1\sim 6}$  アルキルエーテルまたは 4 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルエーテルを含む。いくつかの実施形態では、式 12 a の化合物とアルカリ金属水素化物及び  $\text{P}^1-\text{Y}$  との反応のために存在する溶媒構成要素は、テトラヒドロフランを含む。

30

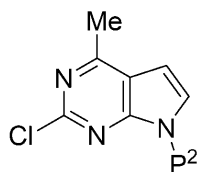
40

【0058】

いくつかの実施形態では、式 1 a の化合物またはその塩は、  
式 23 P の化合物を還元して

50

## 【化 3 1】



2 3 P

10

式 1 a の化合物またはその塩を形成する、ことを含むプロセスによって調製され、式中、 $P^2$  はアミノ保護基である。なお、還元により生じた  $HCl$  は、保護基  $P^2$  の除去をもたらす。

## 【0059】

いくつかの実施形態では、式 2 3 P の化合物の還元は、式 2 3 P の化合物を触媒の存在下で水素ガスと反応させることを含むプロセスによって遂行される。例えば、式 2 3 P の化合物と水素ガスとの反応のために存在する触媒は、 $Pd^0$  炭素である。いくつかの実施形態では、式 2 3 P の化合物に対する触媒の量は、約 5 重量%～約 15 重量%である。いくつかの実施形態では、式 2 3 P の化合物と水素及び触媒との反応は、約 40℃～約 70℃の温度で実施される。いくつかの実施形態では、式 2 3 P の化合物と水素及び触媒との反応は、約 50℃～約 60℃の温度で実施される。いくつかの実施形態では、式 2 3 P の化合物と水素及び触媒との反応は、約 50℃～約 55℃の温度で実施される。いくつかの実施形態では、式 2 3 P の化合物と水素及び触媒との反応は、溶媒構成要素中で実施される。いくつかの実施形態では、式 2 3 P の化合物と水素及び触媒との反応のために存在する溶媒構成要素は、極性プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 2 3 P の化合物と水素及び触媒との反応のために存在する溶媒構成要素は、アルコールを含む。いくつかの実施形態では、式 2 3 P の化合物と水素及び触媒との反応のために存在する溶媒構成要素は、式  $C_1 \sim 6$  アルキル-OH を含む。いくつかの実施形態では、式 2 3 P の化合物と水素及び触媒との反応のために存在する溶媒構成要素は、メタノールを含む。

20

30

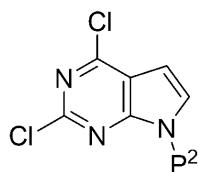
## 【0060】

いくつかの実施形態では、式 1 a の化合物またはその塩は、塩酸塩である。

## 【0061】

いくつかの実施形態では、式 2 3 P の化合物は、  
式 2 2 P の化合物

## 【化 3 2】



2 2 P

40

を、グリニャール触媒の存在下で  $MeMgCl$  と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 $P^2$  は、アミノ保護基である。

## 【0062】

いくつかの実施形態では、グリニャール触媒は、鉄触媒である。いくつかの実施形態では、鉄触媒は、鉄 (III) アセチルアセトネートである。いくつかの実施形態では、式

50

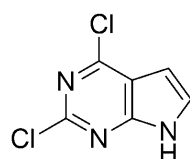
式 22 P の化合物に対して約 1 ～ 約 2 モル当量の  $\text{MeMgCl}$  が利用される。いくつかの実施形態では、式 22 P の化合物に対して約 1 % ～ 約 10 % モル当量のグリニャール触媒が利用される。いくつかの実施形態では、化合物式 22 P と  $\text{MeMgCl}$  との反応は、溶媒構成要素中で実施される。いくつかの実施形態では、化合物式 22 P と  $\text{MeMgCl}$  との反応のために存在する溶媒構成要素は、ジ- $\text{C}_{1\sim 6}$  アルキルエーテルまたは 4 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルエーテルを含む。いくつかの実施形態では、化合物式 22 P と  $\text{MeMgCl}$  との反応のために存在する溶媒構成要素は、テトラヒドロフランを含む。いくつかの実施形態では、化合物式 22 P と  $\text{MeMgCl}$  との反応は、約  $-10^{\circ}\text{C}$  ～ 約  $30^{\circ}\text{C}$  の温度で実施される。

【0063】

いくつかの実施形態では、式 22 P の化合物は、  
式 22 a の化合物を保護して、

【化 33】

10



20

22 a

式 22 P の化合物を形成することを含むプロセスによって調製される。

【0064】

いくつかの実施形態では、保護は、式 22 a の化合物をアルカリ金属水素化物及び  $\text{P}^2-\text{Y}$  (式中、 $\text{Y}$  はハロゲンである) と反応させることを含む。いくつかの実施形態では、 $\text{P}^2$  は、 $(\text{R}^1)_3\text{Si}$  であり、式中、 $\text{R}^1$  は  $\text{C}_{1\sim 6}$  アルキルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^1$  は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはターブチルである。いくつかの実施形態では、 $\text{P}^2$  は、ターブチルジメチルシリルである。いくつかの実施形態では、アルカリ金属水素化物は水素化ナトリウムである。いくつかの実施形態では、式 22 a の化合物に対して約 1 ～ 約 2 モル当量のアルカリ金属水素化物が利用される。いくつかの実施形態では、式 22 a の化合物に対して約 1 ～ 約 2 モル当量の  $\text{P}^2-\text{Y}$  が利用される。いくつかの実施形態では、式 22 a の化合物とアルカリ金属水素化物及び  $\text{P}^2-\text{Y}$  との反応は、約  $-10^{\circ}\text{C}$  ～ 約  $20^{\circ}\text{C}$  の温度で実施される。いくつかの実施形態では、式 22 a の化合物とアルカリ金属水素化物及び  $\text{P}^2-\text{Y}$  との反応は、溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 22 a の化合物とアルカリ金属水素化物及び  $\text{P}^2-\text{Y}$  との反応のために存在する溶媒構成要素は、ジ- $\text{C}_{1\sim 6}$  アルキルエーテルまたは 4 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルエーテルを含む。いくつかの実施形態では、式 22 a の化合物とアルカリ金属水素化物及び  $\text{P}^2-\text{Y}$  との反応のために存在する溶媒構成要素は、テトラヒドロフランを含む。

30

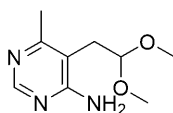
40

【0065】

いくつかの実施形態では、式 1 a の化合物またはその塩は、  
式 18 a の化合物

50

## 【化 3 4】



1 8 a

を、酸と反応させて、式 1 a の化合物またはその塩を形成することを含むプロセスによって調製される。

10

## 【0 0 6 6】

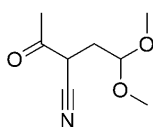
いくつかの実施形態では、式 1 8 a の化合物の反応のために存在する酸は、強酸である。いくつかの実施形態では、式 1 8 a の化合物の反応のために存在する酸は、塩酸である。いくつかの実施形態では、式 1 8 a の化合物と酸との反応は溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、極性プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 1 8 a の化合物と酸との反応のために存在する溶媒構成要素は、アルコールを含む。いくつかの実施形態では、式 1 8 a の化合物と酸との反応のために存在する溶媒構成要素は、式 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル-OH を含む。いくつかの実施形態では、式 1 8 a の化合物と酸との反応のために存在する溶媒構成要素は、イソプロピルアルコールを含む。

20

## 【0 0 6 7】

いくつかの実施形態では、式 1 8 a の化合物は、  
式 1 7 a の化合物

## 【化 3 5】



1 7 a

30

を、酢酸ホルムアミジン及びオルトギ酸トリエチルと反応させて、式 1 8 a の化合物またはその塩を形成することを含むプロセスによって調製される。

## 【0 0 6 8】

いくつかの実施形態では、式 1 7 a の化合物に対して約 1 0 ~ 約 1 5 モル当量の酢酸ホルムアミジンが利用される。いくつかの実施形態では、式 1 7 a の化合物に対して、約 1 0、約 1 1、約 1 2、約 1 3、約 1 4、または約 1 5 モル当量の酢酸ホルムアミジンが利用される。いくつかの実施形態では、式 1 7 a の化合物に対して約 1 2 モル当量の酢酸ホルムアミジンが利用される。いくつかの実施形態では、式 1 7 a の化合物に対して約 6 ~ 約 1 0 モル当量のオルトギ酸トリエチルが利用される。いくつかの実施形態では、式 1 7 a の化合物に対して約 6、約 7、約 8、約 9、または約 1 0 モル当量のオルトギ酸トリエチルが利用される。いくつかの実施形態では、式 1 7 a の化合物に対して約 8 モル当量のオルトギ酸トリエチルが利用される。いくつかの実施形態では、式 1 7 a の化合物と酢酸ホルムアミジン及びオルトギ酸トリエチルとの反応は、約 1 0 0 °C ~ 約 1 5 0 °C の温度で実施される。いくつかの実施形態では、この温度は約 1 1 0 °C ~ 約 1 2 0 °C である。いくつかの実施形態では、式 1 7 a の化合物と酢酸ホルムアミジン及びオルトギ酸トリエチルとの反応は溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、極性プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、極性プロトン性溶媒は、アルコールを含む。いくつかの

40

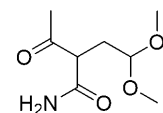
50

実施形態では、極性プロトン性溶媒は式 C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル－OH を含む。いくつかの実施形態では、極性プロトン性溶媒は 1－ブタノールを含む。

【0069】

いくつかの実施形態では、式 17 a の化合物は、  
式 20 a の化合物

【化 36】

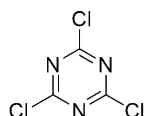


10

20 a

を、式 21 a の化合物と反応させて、

【化 37】



20

21 a

式 17 a の化合物を形成することを含むプロセスによって調製される。

【0070】

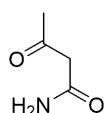
いくつかの実施形態では、式 20 a の化合物に対して約 0.4～約 1 モル当量の式 21 a の化合物が利用される。いくつかの実施形態では、式 20 a の化合物と式 21 a の化合物との反応は、室温で実施される。いくつかの実施形態では、式 20 a の化合物と式 21 a の化合物との反応は溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、極性非プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 20 a の化合物と式 21 a の化合物との反応のために存在する溶媒構成要素は、ジメチルホルムアミドを含む。

30

【0071】

いくつかの実施形態では、式 20 a の化合物は、  
式 19 a の化合物

【化 38】



40

19 a

を、プロモ－1，1－ジメトキシエタン及び塩基と反応させて、式 20 a の化合物を形成することを含むプロセスによって調製される。

【0072】

いくつかの実施形態では、式 19 a の化合物とプロモ－1，1－ジメトキシエタンとの反応のために存在する塩基は、アルカリ金属炭酸塩である。いくつかの実施形態では、式

50

19 a の化合物とブロモ-1, 1-ジメトキシエタンとの反応のために存在する塩基は、炭酸セシウムである。いくつかの実施形態では、式 19 a の化合物に対して約 1 ～約 2 モル当量の塩基が利用される。いくつかの実施形態では、式 19 a の化合物に対して約 1 ～約 2 モル当量のブロモ-1, 1-ジメトキシエタンが利用される。いくつかの実施形態では、式 19 a の化合物とブロモ-1, 1-ジメトキシエタンとの反応が、約 70 °C ～約 100 °C の温度で実施される。いくつかの実施形態では、式 19 a の化合物とブロモ-1, 1-ジメトキシエタンとの反応は溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、極性非プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 19 a の化合物とブロモ-1, 1-ジメトキシエタンとの反応のために存在する溶媒構成要素は、ジメチルホルムアミドを含む。

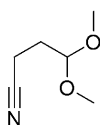
10

【0073】

いくつかの実施形態では、式 17 a の化合物は、

式 16 a の化合物

【化 39】



20

16 a

を、酢酸エチル及び塩基と反応させて、式 17 a の化合物を形成することを含むプロセスによって調製される。

【0074】

いくつかの実施形態では、式 16 a の化合物と酢酸エチルとの反応のために存在する塩基は、アルカリ金属アルコキシドである。いくつかの実施形態では、式 16 a の化合物と酢酸エチルとの反応のために存在する塩基は、カリウム *tert*-ブトキシドである。いくつかの実施形態では、式 16 a の化合物に対して約 1 ～約 3 モル当量の塩基が利用される。いくつかの実施形態では、式 16 a の化合物に対して約 1 ～約 2 モル当量の酢酸エチルが利用される。いくつかの実施形態では、式 16 a の化合物に対して約 2 モル当量の塩基が利用される。いくつかの実施形態では、式 16 a の化合物と酢酸エチル及び塩基との反応は、室温で実施される。いくつかの実施形態では、式 16 a の化合物と酢酸エチル及び塩基との反応は、溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 16 a の化合物と酢酸エチルとの反応のために存在する溶媒構成要素は、ジ- $C_{1\sim6}$  アルキルエーテルまたは 4 ～10 員のヘテロシクロアルキルエーテルを含む。いくつかの実施形態では、式 16 a の化合物と酢酸エチルとの反応のために存在する溶媒構成要素は、テトラヒドロフランを含む。

30

【0075】

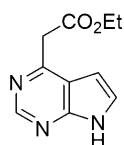
いくつかの実施形態では、式 5 a の化合物またはその塩は、

式 27 a の化合物

40

50

## 【化 4 0】



27 a

10

を、水中の塩基存在下で加水分解することを含むプロセスによって調製される。

## 【0076】

いくつかの実施形態では、式27aの化合物の加水分解のために存在する塩基は、アルカリ金属水酸化物である。いくつかの実施形態では、式27aの化合物の加水分解のために存在する塩基は、水酸化ナトリウムである。いくつかの実施形態では、式27aの化合物に対して約1～約2モル当量の塩基が利用される。いくつかの実施形態では、式27aの化合物に対して約1.5モル当量の塩基が利用される。いくつかの実施形態では、式27aの化合物の加水分解は、室温で実施される。いくつかの実施形態では、式27aの化合物の加水分解は、溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式27aの化合物の加水分解のために存在する溶媒構成要素は、テトラヒドロフラン、アセトン、またはこれらの組み合わせを含む。

20

## 【0077】

いくつかの実施形態では、式5aの化合物またはその塩は、式5aの化合物のナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、式5aの化合物またはその塩は、式5aの化合物である。

## 【0078】

いくつかの実施形態では、式27aの化合物の加水分解の生成物は、式5aの化合物のナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、プロセスは、式5aの化合物のナトリウム塩を強酸と反応させて、式5aの化合物を形成することを更に含む。

## 【0079】

いくつかの実施形態では、式5aの化合物は、式5aの化合物のナトリウム塩を強酸と反応させることを含むプロセスによって調製される。いくつかの実施形態では、式5aの化合物のナトリウム塩の反応のために存在する強酸は、塩酸である。いくつかの実施形態では、式5aの化合物のナトリウム塩と強酸との反応、及び式27aの化合物の加水分解は、単一のポット中で実施される。

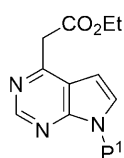
30

いくつかの実施形態では、式27aの化合物は、

式26Pの化合物

## 【化 4 1】

40



26 P

を、強酸と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 $P^1$ はアミノ保護基である。

## 【0080】

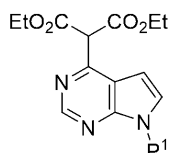
50

いくつかの実施形態では、 $P^1$ は、p-トルエンスルホニルである。いくつかの実施形態では、式26Pの化合物の反応のために存在する強酸は、塩酸である。いくつかの実施形態では、式26Pの化合物と強酸との反応は、室温で実施される。いくつかの実施形態では、式26Pの化合物と強酸との反応は、溶媒構成要素中で実施される。いくつかの実施形態では、式26Pの化合物と強酸との反応のために存在する溶媒構成要素は、式C1~6アルキル-OHを含む。いくつかの実施形態では、式26Pの化合物と強酸との反応のために存在する溶媒構成要素は、エタノールを含む。

【0081】

いくつかの実施形態では、式26Pの化合物は、  
式25Pの化合物  
【化42】

10



25P

20

を、アルカリ金属アルコキシドと反応させて、式26Pの化合物を形成することを含むプロセスによって調製され、式中 $P^1$ はアミノ保護基である。

【0082】

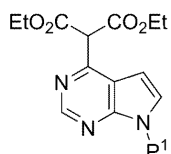
いくつかの実施形態では、式25Pの化合物に対して約0.1モル当量のアルカリ金属アルコキシドが利用される。いくつかの実施形態では、式25Pの化合物とアルカリ金属アルコキシドとの反応は、室温で実施される。いくつかの実施形態では、アルカリ金属アルコキシドはナトリウムエトキシドである。いくつかの実施形態では、式25Pの化合物とアルカリ金属アルコキシドとの反応は溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、極性プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式25Pの化合物とアルカリ金属アルコキシドとの反応のために存在する溶媒構成要素は、アルコールを含む。いくつかの実施形態では、式25Pの化合物とアルカリ金属アルコキシドとの反応のために存在する溶媒構成要素は、式C1~6アルキル-OHを含む。いくつかの実施形態では、式25Pの化合物とアルカリ金属アルコキシドとの反応のために存在する溶媒構成要素は、エタノールを含む。

30

【0083】

いくつかの実施形態では、式27aの化合物は、  
式25Pの化合物  
【化43】

40



25P

を、アルカリ金属アルコキシドと反応させて、式27aの化合物を形成することを含むプロセスによって調製される。

50

## 【0084】

いくつかの実施形態では、式25Pの化合物に対して約1～約2モル当量のアルカリ金属アルコキシドが利用される。いくつかの実施形態では、式25Pの化合物に対して約1モル当量のアルカリ金属アルコキシドが利用される。いくつかの実施形態では、式25Pの化合物とアルカリ金属アルコキシドとの反応は、約50℃～約80℃の温度で実施される。いくつかの実施形態では、式25Pの化合物とアルカリ金属アルコキシドとの反応は、溶媒構成要素中で実施され、ここで、式25Pの化合物とアルカリ金属アルコキシドとの反応のために存在する溶媒構成要素は、式C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-OHを含む。いくつかの実施形態では、式25Pの化合物とアルカリ金属アルコキシドとの反応のために存在する溶媒構成要素は、エタノールを含む。

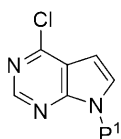
10

## 【0085】

いくつかの実施形態では、式25Pの化合物は、

式2Pの化合物

## 【化44】



20

2P

を、マロン酸ジエチル及び塩基と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、P<sup>1</sup>はアミノ保護基である。

## 【0086】

いくつかの実施形態では、式2Pの化合物とマロン酸ジエチルとの反応のために存在する塩基は、アルカリ金属炭酸塩である。いくつかの実施形態では、式2Pの化合物とマロン酸ジエチルとの反応のために存在する塩基は、炭酸セシウムである。いくつかの実施形態では、式2Pの化合物と塩基との反応は、約40℃～約70℃の温度で実施される。いくつかの実施形態では、式2Pの化合物と塩基との反応は溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、極性非プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式2Pの化合物とマロン酸ジエチルとの反応のために存在する溶媒構成要素は、ジメチルホルムアミドを含む。

30

## 【0087】

いくつかの実施形態では、式2Pの化合物は、式12aの化合物を保護して式2Pの化合物を形成することを含むプロセスによって調製される。いくつかの実施形態では、保護は、式12aの化合物を塩基及びP<sup>1</sup>-Y（式中、Yはハロゲンである）と反応させることを含む。いくつかの実施形態では、P<sup>1</sup>は、p-トルエンシルホニルである。いくつかの実施形態では、式12aの化合物及びP<sup>1</sup>-Yの反応のために存在する塩基は、アルカリ金属水酸化物である。いくつかの実施形態では、式12aの化合物及びP<sup>1</sup>-Yの反応のために存在する塩基は、水酸化ナトリウムである。いくつかの実施形態では、式12aの化合物の保護は、溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、極性非プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式12aの化合物及びP<sup>1</sup>-Yの反応のために存在する溶媒構成要素は、アセトンを含む。

40

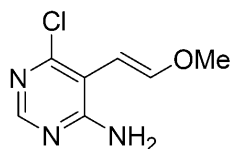
## 【0088】

いくつかの実施形態では、式12aの化合物は、

式11aの化合物、

50

## 【化 4 5】



1 1 a

10

またはその塩を、強酸と反応させることを含むプロセスによって調製される。

## 【0089】

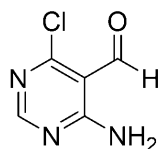
いくつかの実施形態では、式 1 1 a の化合物またはその塩の反応のために存在する強酸は、塩酸である。いくつかの実施形態では、式 1 1 a の化合物またはその塩と強酸との反応は溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、極性非プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 1 1 a の化合物またはその塩と強酸との反応のために存在する溶媒構成要素は、ジ- $C_{1\sim 6}$ アルキルエーテルまたは 4～10 員のヘテロシクロアルキルエーテルを含む。いくつかの実施形態では、式 1 1 a の化合物またはその塩の反応のために存在する溶媒構成要素は、テトラヒドロフランを含む。いくつかの実施形態では、式 1 1 a の化合物またはその塩と強酸との反応は、テトラヒドロフランの還流温度で行われる。

20

## 【0090】

いくつかの実施形態では、式 1 1 a の化合物は、  
式 1 0 a の化合物

## 【化 4 6】



1 0 a

30

またはその塩を、(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド及び塩基と反応させることを含むプロセスによって調製される。

## 【0091】

いくつかの実施形態では、式 1 1 a の化合物またはその塩と(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリドとの反応のために存在する塩基は、アルカリ金属アルコキシドである。いくつかの実施形態では、式 1 1 a の化合物またはその塩と(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリドとの反応のために存在する塩基は、カリウム *tert*-ブトキシドである。いくつかの実施形態では、式 1 1 a の化合物またはその塩と(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド及び塩基との反応は、約 10℃～約 30℃の温度で実施される。いくつかの実施形態では、式 1 1 a の化合物またはその塩と(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド及び塩基との反応は溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、極性非プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 1 1 a の化合物またはその塩と(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリドとの反応のために存在する溶媒構成要素は、ジ- $C_{1\sim 6}$ アルキルエーテルまたは 4～10 員のヘテロシクロアルキルエーテルを含む。いくつかの実施形態では、式 1 1 a の化合物またはその塩と(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリドとの反

40

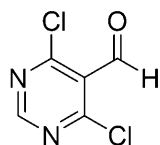
50

応のために存在する溶媒構成要素は、テトラヒドロフランを含む。

【 0 0 9 2 】

いくつかの実施形態では、式 1 0 a の化合物またはその塩は、  
式 9 a の化合物

【 化 4 7 】



9 a

10

を、アンモニアと反応させることを含むプロセスによって調製される。

【 0 0 9 3 】

いくつかの実施形態では、式 9 a の化合物とアンモニアとの反応は、約 4 0 °C ~ 約 7 0 °C の温度で実施される。いくつかの実施形態では、式 9 a の化合物とアンモニアとの反応は、溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 9 a の化合物とアンモニアとの反応のために存在する溶媒構成要素は、

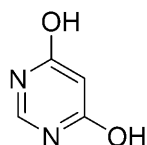
20

トルエンを含む。

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施形態では、式 9 a の化合物は、  
式 8 a の化合物

【 化 4 8 】



8 a

30

を、ジメチルホルムアミドから形成されたビルスマイヤー試薬と反応させることを含むプロセスによって調製される。

【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態では、式 8 a の化合物との反応のために存在するビルスマイヤー試薬は、ジメチルホルムアミドを塩素化剤と反応させることを含むプロセスによって調製される。いくつかの実施形態では、式 8 a の化合物と反応させるためのビルスマイヤー試薬を調製するのに使用される塩素化剤は、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、トリホスゲン、塩化チオニル、塩化スルフリル、及び五塩化リンから選択される。いくつかの実施形態では、式 8 a の化合物と反応して式 8 a の化合物を形成するためのビルスマイヤー試薬を調製するのに使用される塩素化剤は、オキシ塩化リンである。いくつかの実施形態では、式 8 a の化合物に対して約 4 ~ 約 6 モル当量（例えば、5 モル当量）の塩素化剤が利用される。いくつかの実施形態では、式 8 a の化合物に対して約 1 ~ 約 3 モル当量（例えば、2 モル当量）のジメチルホルムアミドが利用される。いくつかの実施形態では、ジメチルホルムアミドと塩素化剤との反応は、約 - 1 0 °C ~ 約 2 0 °C（例えば、約 0 °C ~ 約 1 0 °C）の温度で調製される。いくつかの実施形態では、式 8 a の化合物とビルスマイヤー試薬との反応は、約 8 0 °C ~ 約 1 3 0 °C（例えば、約 9 0 °C ~ 約 1 2 0 °C、または約 9 5 °C ~

40

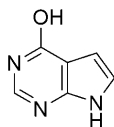
50

約 115℃) の温度で実施される。

いくつかの実施形態では、式 12a の化合物は、

式 15a の化合物

【化 49】



10

15a

を、塩素化剤と反応させることを含むプロセスによって調製される。

【0096】

いくつかの実施形態では、式 15a の化合物との反応のために存在する塩素化剤は、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、トリホスゲン、塩化チオニル、塩化スルフリル、及び五塩化リンから選択される。いくつかの実施形態では、式 15a の化合物との反応のために存在する塩素化剤は、オキシ塩化リンである。いくつかの実施形態では、式 15a の化合物と塩素化剤との反応は、約 50℃～約 100℃の温度で実施される。いくつかの実施形態では、式 15a の化合物とアンモニアとの反応は、溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 15a の化合物との反応のために存在する溶媒構成要素は、トルエンを含む。

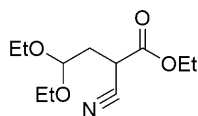
20

【0097】

いくつかの実施形態では、式 15a の化合物は、

(i) 式 14a の化合物

【化 50】



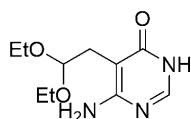
30

14a

を酢酸ホルムアミジン及びアルカリ金属アルコキシドと反応させて、式 14aa の化合物を生成することと、

【化 51】

40



14aa

(ii) 式 14aa の化合物を強酸と反応させることと、を含むプロセスによって調製される。

50

## 【0098】

いくつかの実施形態では、式14aの化合物との反応のために存在するアルカリ金属アルコキシドは、ナトリウムエトキシドである。いくつかの実施形態では、式14aの化合物と酢酸ホルムアミジン及びアルカリ金属アルコキシドとの反応は、約50℃～約100℃の温度で実施される。いくつかの実施形態では、式14aの化合物と酢酸ホルムアミジン及びアルカリ金属アルコキシドとの反応は溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、極性プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式14aの化合物と酢酸ホルムアミジン及びアルカリ金属水酸化物との反応のために存在する溶媒構成要素は、アルコールを含む。いくつかの実施形態では、式14aの化合物と酢酸ホルムアミジン及びアルカリ金属水酸化物との反応のために存在する溶媒構成要素は、式C<sub>1</sub>～6アルキル-OHを含む。いくつかの実施形態では、式14aの化合物との反応のために存在する溶媒構成要素は、エタノールを含む。

10

## 【0099】

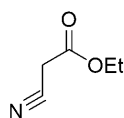
いくつかの実施形態では、式14aaの化合物の反応のために存在する強酸は、塩酸である。

## 【0100】

いくつかの実施形態では、式14aの化合物は、  
式13aの化合物

## 【化52】

20



13a

を、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール及びナトリウムtert-アミロキシドと反応させることを含むプロセスによって調製される。

30

## 【0101】

いくつかの実施形態では、式13aの化合物とプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール及びナトリウムtert-アミロキシドとの反応は、約80℃～約100℃の温度で実施される。いくつかの実施形態では、式13aの化合物とプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール及びナトリウムtert-アミロキシドとの反応は溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、極性非プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式13aの化合物とプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール及びナトリウムtert-アミロキシドとの反応のために存在する溶媒構成要素は、ジメチルスルホキシドを含む。

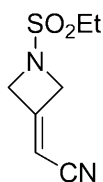
## 【0102】

40

いくつかの実施形態では、式3の化合物またはその塩は、  
式6の化合物

50

## 【化 5 3】



6

10

を、ヒドラジンと反応させることを含むプロセスによって調製される。

## 【0103】

いくつかの実施形態では、ヒドラジンはヒドラジン水化物である。

## 【0104】

いくつかの実施形態では、式 6 の化合物に対して約 1 ～ 約 3 モル当量のヒドラジンが利用される。いくつかの実施形態では、式 6 の化合物に対して約 1.5 ～ 約 2.5 モル当量のヒドラジンが利用される。いくつかの実施形態では、式 6 の化合物に対して約 2 ～ 約 2.2 モル当量のヒドラジンが利用される。いくつかの実施形態では、式 6 の化合物に対して約 2.1 モル当量のヒドラジンが利用される。

20

## 【0105】

いくつかの実施形態では、式 6 の化合物の反応は、溶媒構成要素中で遂行される。いくつかの実施形態では、式 6 の化合物とヒドラジンとの反応のために存在する溶媒構成要素は、有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 6 の化合物とヒドラジンとの反応のために存在する溶媒構成要素は、非プロトン性有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 6 の化合物とヒドラジンとの反応のために存在する溶媒構成要素は、アセトニトリルを含む。

## 【0106】

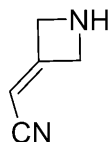
いくつかの実施形態では、式 6 の化合物とヒドラジンとの反応は、約 20℃ ～ 約 30℃ の温度で遂行される。いくつかの実施形態では、式 6 の化合物とヒドラジンとの反応は、雰囲気温度で遂行される。

30

## 【0107】

いくつかの実施形態では、式 6 の化合物は、  
式 55 の化合物

## 【化 5 4】



55

40

またはその塩をエタンスルホニルクロリドと反応させて、式 6 の化合物を形成することを  
含むプロセスによって調製される。

## 【0108】

いくつかの実施形態では、式 55 の化合物またはその塩に対して、約 1 ～ 約 2 モル当量のエタンスルホニルクロリドが利用される。いくつかの実施形態では、式 55 の化合物またはその塩に対して、約 1.5 モル当量のエタンスルホニルクロリドが利用される。

50

## 【0109】

いくつかの実施形態では、式55の化合物またはその塩とエタンスルホニルクロリドとの反応は、塩基の存在下で遂行される。いくつかの実施形態では、式55の化合物またはその塩とエタンスルホニルクロリドとの反応のために存在する塩基は、第3級アミンである。いくつかの実施形態では、式55の化合物またはその塩とエタンスルホニルクロリドとの反応のために存在する塩基は、トリ- ( $C_1 \sim 6$  アルキル) アミンである。いくつかの実施形態では、式55の化合物またはその塩とエタンスルホニルクロリドとの反応のために存在する塩基は、ジイソプロピルエチルアミンである。

## 【0110】

いくつかの実施形態では、式55の化合物またはその塩とエタンスルホニルクロリドとの反応は、溶媒構成要素の存在下で遂行される。いくつかの実施形態では、式55の化合物またはその塩とエタンスルホニルクロリドとの反応のために存在する溶媒構成要素は、有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式55の化合物またはその塩とエタンスルホニルクロリドとの反応のために存在する溶媒構成要素は、非プロトン性有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式55の化合物またはその塩とエタンスルホニルクロリドとの反応のために存在する溶媒構成要素は、アセトニトリルを含む。

## 【0111】

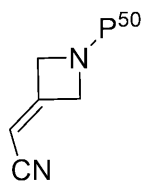
いくつかの実施形態では、式55の化合物またはその塩とエタンスルホニルクロリドとの反応は、約 $-10^{\circ}\text{C}$ ～約 $30^{\circ}\text{C}$ の温度で遂行される。いくつかの実施形態では、室温とは約 $0^{\circ}\text{C}$ ～約 $5^{\circ}\text{C}$ である。いくつかの実施形態では、温度は約 $0^{\circ}\text{C}$ ～約 $5^{\circ}\text{C}$ であり、次いで、室温まで温められる。

## 【0112】

いくつかの実施形態では、式55の化合物またはその塩は、

式54の化合物を脱保護して、

## 【化55】



54

式55の化合物またはその塩を形成することを含むプロセスによって調製され、式中、 $P^{50}$ は保護基である。

## 【0113】

いくつかの実施形態では、 $P^{50}$ は $R^{50}-O-C(O)-$ であり、式中、 $R^{50}$ は $C_1 \sim 6$  アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^{50}$ は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、または $t$ -ブチルである。いくつかの実施形態では、 $P^{50}$ は $t$ -ブチル- $O-C(O)-$ である。いくつかの実施形態では、式54の化合物の脱保護は、式54の化合物を強酸で処理することを含む。いくつかの実施形態では、式54の化合物の脱保護のために存在する強酸は、 $HCl$ である。いくつかの実施形態では、式54の化合物の脱保護は、溶媒構成要素中で遂行される。いくつかの実施形態では、式54の化合物の脱保護のために存在する溶媒構成要素は、極性プロトン性溶媒及び有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式54の化合物の脱保護のために存在する溶媒構成要素は、非プロトン性有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式54の化合物の脱保護のために存在する溶媒構成要素は、水及びアセトニトリルを含む。いくつかの実施形態では、式54の化合物の脱保護は、雰囲気温度で遂行される。

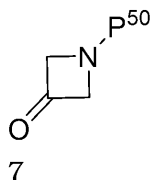
## 【0114】

いくつかの実施形態では、式 5 5 の化合物またはその塩は、式 5 5 の化合物の塩酸塩である。

【 0 1 1 5 】

いくつかの実施形態では、式 5 4 の化合物は、  
式 7 の化合物

【 化 5 6 】



10

をジエチルシアノメチルホスフェート及び塩基と反応させて、式 5 4 の化合物を形成することを含むプロセスによって調製される。

【 0 1 1 6 】

いくつかの実施形態では、式 7 の化合物に対して約 1 ～約 1.5 モル当量のジエチルシアノメチルホスフェートが利用される。いくつかの実施形態では、式 7 の化合物に対して約 1.2 モル当量のジエチルシアノメチルホスフェートが利用される。いくつかの実施形態では、式 7 の化合物とジエチルシアノメチルホスフェートとの反応のために存在する塩基は、アルカリ金属アルコキシドである。いくつかの実施形態では、式 7 の化合物とジエチルシアノメチルホスフェートとの反応のために存在する塩基は、カリウム *tert*-ブトキシドである。

20

【 0 1 1 7 】

いくつかの実施形態では、式 7 の化合物とジエチルシアノメチルホスフェート及び塩基との反応は、約  $-20^{\circ}\text{C}$  ～約  $30^{\circ}\text{C}$  の温度で実施される。いくつかの実施形態では、温度は、約  $-5^{\circ}\text{C}$  未満である。いくつかの実施形態では、温度は約  $-10^{\circ}\text{C}$  ～約  $-5^{\circ}\text{C}$  であり、次いで、室温まで温められる。

30

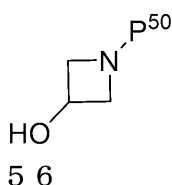
【 0 1 1 8 】

いくつかの実施形態では、式 7 の化合物とジエチルシアノメチルホスフェート及び塩基との反応は、溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 7 の化合物とジエチルシアノメチルホスフェート及び塩基との反応のために存在する溶媒構成要素は、ジ- $\text{C}_{1\sim 6}$  アルキルエーテルまたは 4 ～10 員のヘテロシクロアルキルエーテルを含む。いくつかの実施形態では、式 7 の化合物とジエチルシアノメチルホスフェート及び塩基との反応のために存在する溶媒構成要素は、テトラヒドロフランを含む。

【 0 1 1 9 】

いくつかの実施形態では、式 7 の化合物は、  
式 5 6 の化合物を酸化させて、  
【 化 5 7 】

40



50

式 7 の化合物を形成することを含むプロセスによって調製される。

【 0 1 2 0 】

いくつかの実施形態では、式 5 6 の化合物の酸化は、式 5 6 の化合物を次亜塩素酸ナトリウムの存在下で T E M P O と反応させることを含むプロセスによって遂行される。いくつかの実施形態では、式 5 6 の化合物に対して約 0 . 0 0 5 ~ 約 0 . 0 2 当量の T E M P O が利用される。いくつかの実施形態では、式 5 6 の化合物に対して約 0 . 0 1 当量の T E M P O が利用される。いくつかの実施形態では、式 5 6 の化合物の酸化は、約 - 1 0 ° C ~ 約 2 0 ° C の温度で実施される。いくつかの実施形態では、該温度は約 0 ° C ~ 約 5 ° C である。

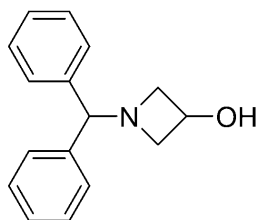
【 0 1 2 1 】

いくつかの実施形態では、式 5 6 の化合物の酸化は、溶媒構成要素中で実施される。いくつかの実施形態では、式 5 6 の化合物の酸化のために存在する溶媒構成要素は、水及び有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 5 6 の化合物の酸化のために存在する溶媒構成要素は、極性非プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 5 6 の化合物の酸化のために存在する溶媒構成要素は、酢酸エチルを含む。

【 0 1 2 2 】

いくつかの実施形態では、式 5 6 の化合物は、  
式 5 7 の化合物

【化 5 8 】



5 7

またはその塩を、水素、触媒、及びジ- t e r t -ブチルジカーボネートと反応させることを含むプロセスによって調製され、

式中、P<sup>50</sup> は t e r t -ブチル- O - C ( O ) - である。

【 0 1 2 3 】

いくつかの実施形態では、式 5 7 の化合物またはその塩と水素及びジ- t e r t -ブチルジカーボネートとの反応のために存在する触媒は、P d<sup>0</sup> 炭素である。

【 0 1 2 4 】

いくつかの実施形態では、式 5 7 の化合物に対して約 1 ~ 約 1 . 5 モル当量のジ- t e r t -ブチルジカーボネートが利用される。いくつかの実施形態では、式 5 7 の化合物に対して約 1 . 1 モル当量のジ- t e r t -ブチルジカーボネートが利用される。いくつかの実施形態では、式 5 7 の化合物またはその塩と、水素、触媒、及びジ- t e r t -ブチルジカーボネートとの反応は、約 1 0 p s i ~ 約 5 0 p s i の圧力で実施される。いくつかの実施形態では、式 5 7 の化合物またはその塩と、水素、触媒、及びジ- t e r t -ブチルジカーボネートとの反応は、約 3 0 p s i の圧力で実施される。いくつかの実施形態では、式 5 7 の化合物またはその塩と、水素、触媒、及びジ- t e r t -ブチルジカーボネートとの反応は、室温で実施される。

【 0 1 2 5 】

いくつかの実施形態では、式 5 7 の化合物またはその塩と、水素、触媒、及びジ- t e r t -ブチルジカーボネートとの反応は、溶媒構成要素中で実施され、ここで溶媒構成要素は、有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式 5 7 の化合物またはその塩と水素、触媒、及びジ- t e r t -ブチルジカーボネートとの反応のために存在する溶媒構成要素

は、ジ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルエーテルまたは4~10員のヘテロシクロアルキルエーテルを含む。いくつかの実施形態では、式57の化合物またはその塩と、水素、触媒、及びジ-tert-ブチルジカーボネートとの反応のために存在する溶媒構成要素は、テトラヒドロフランを含む。

【0126】

いくつかの実施形態では、式57の化合物またはその塩は、式57の塩酸塩である。

【0127】

いくつかの実施形態では、式57の化合物またはその塩は、ジフェニルメタンアミンと2-(クロロメチル)オキシランとの反応を含むプロセスによって調製される。いくつかの実施形態では、2-(クロロメチル)オキシランに対して約1~約1.1モル当量のジフェニルメタンアミンが利用される。いくつかの実施形態では、ジフェニルメタンアミンと2-(クロロメチル)オキシランとの反応は、約20℃~約80℃の温度で実施される。いくつかの実施形態では、ジフェニルメタンアミンと2-(クロロメチル)オキシランとの反応は室温で実施され、次いで、メタノールの還流温度まで加熱される。いくつかの実施形態では、ジフェニルメタンアミンと2-(クロロメチル)オキシランとの反応は溶媒構成要素中で実施され、ここで、溶媒構成要素は、極性プロトン性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、ジフェニルメタンアミンと2-(クロロメチル)オキシランとの反応のために存在する溶媒構成要素は、アルコールを含む。いくつかの実施形態では、ジフェニルメタンアミンと2-(クロロメチル)オキシランとの反応のために存在する溶媒構成要素は、式C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル-OHを含む。いくつかの実施形態では、ジフェニルメタンアミンと2-(クロロメチル)オキシランとの反応のために存在する溶媒構成要素は、メタノールを含む。

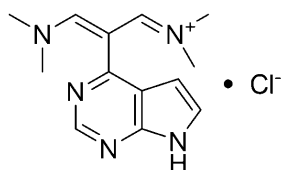
10

20

【0128】

本開示は、式2cの塩

【化59】

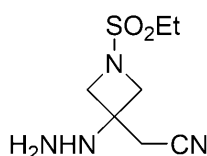


30

2c

を式3の化合物と反応させて、

【化60】



40

3

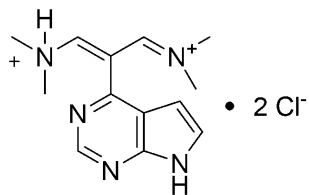
バリシチニブまたはその塩を形成することを含む、バリシチニブまたはその塩を調製するプロセスを更に提供する。

【0129】

いくつかの実施形態では、式2cの塩は、式2dの塩

50

## 【化 6 1】



10

2 d

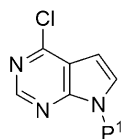
を、塩基と反応させて、式 2 c の塩を形成することを含むプロセスによって調製される。

## 【 0 1 3 0】

いくつかの実施形態では、式 2 d の塩は、

(a) 式 2 P の化合物

## 【化 6 2】



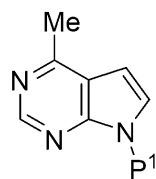
20

2 P

を、グリニャール触媒の存在下で  $MeMgBr$  と反応させて、式 1 a P の化合物を形成することと、

## 【化 6 3】

30

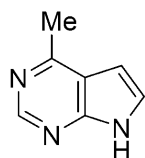


1 a P

(b) 式 1 a P の化合物を脱保護して、式 1 a の化合物

## 【化 6 4】

40



1 a

50

またはその塩を形成することと、

(c) 式 1 a の化合物またはその塩を、ジメチルホルムアミドから形成されたビルスマイヤー試薬及び塩素化剤と反応させて、式 2 d の塩を形成することと、を含むプロセスによって調製され、

式中、 $P^1$  はアミノ保護基である。いくつかの実施形態では、 $P^1$  はトリメチルシリルである。

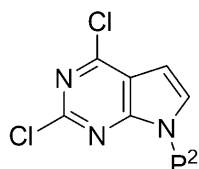
【0131】

いくつかの実施形態では、式 2 d の塩は、

(a) 式 2 2 P の化合物

【化 6 5】

10

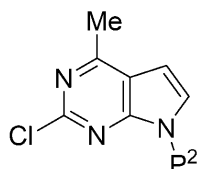


2 2 P

20

を、グリニャール触媒の存在下で  $MeMgBr$  と反応させ、式 2 3 P の化合物を形成することと、

【化 6 6】

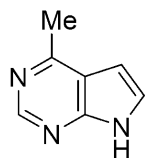


2 3 P

30

(b) 式 2 3 P の化合物を還元して、式 1 a の化合物

【化 6 7】



1 a

40

またはその塩を形成することと、

(c) 式 1 a の化合物またはその塩を、ジメチルホルムアミドから形成されたビルスマイヤー試薬及び塩素化剤と反応させて、式 2 d の塩を形成させることと、を含むプロセスによって調製され、

式中、 $P^2$  はアミノ保護基である。いくつかの実施形態では、 $P^1$  は、 $t$ -ブチルジメチ

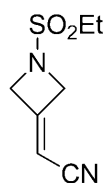
50

ルシリルである。

【 0 1 3 2 】

いくつかの実施形態では、式 3 の化合物またはその塩は、  
式 6 の化合物

【化 6 8 】



10

6

を、ヒドラジンと反応させることを含むプロセスによって調製される。

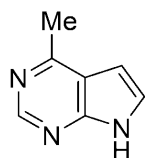
【 0 1 3 3 】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、

( a ) 式 1 a の化合物またはその塩

【化 6 9 】

20

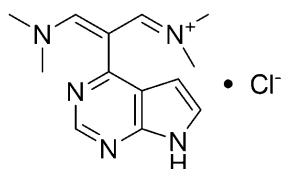


1 a

30

を、ジメチルホルムアミドから形成されたビルスマイヤー試薬と反応させ、式 2 c の塩を生成することと、

【化 7 0 】



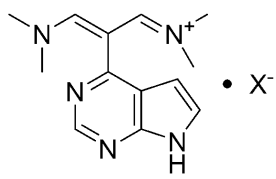
40

2 c

( b ) 式 2 c の塩と式  $M^+ ClO_4^-$  の塩とを反応させて、式 2 a の塩を生成し、

50

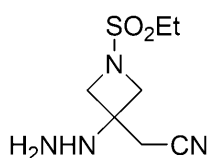
## 【化 7 1】



式中、 $M^+$  は対カチオンであり、 $X^-$  は  $ClO_4^-$  であることと、  
 (c) 式 2 a の塩を式 3 の化合物

10

## 【化 7 2】



20

またはその塩と反応させ、バリシチニブまたはその塩を形成することと、を含む、バリシチニブまたはその塩を調製するプロセスである。

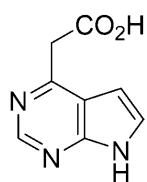
## 【0 1 3 4】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、

(a) 式 5 a の化合物

## 【化 7 3】

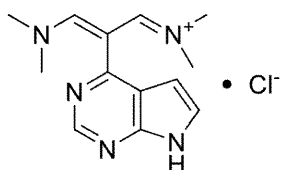
30



を、ジメチルホルムアミドから形成されたビルスマイヤー試薬と反応させて、式 2 c の塩を生成することと、

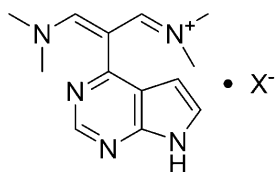
40

## 【化 7 4】



50

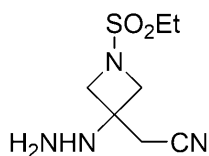
(b) 式 2 c の塩と式  $M^+ ClO_4^-$  の塩とを反応させて、式 2 a の塩を生成し、  
【化 7 5】



2 a

10

式中、 $M^+$  は対カチオンであり、 $X^-$  は  $ClO_4^-$  であることと、  
(c) 式 2 a の塩を式 3 の化合物  
【化 7 6】



3

20

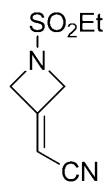
またはその塩と反応させて、バリシチニブまたはその塩を形成することと、を含む、バリシチニブまたはその塩を調製するプロセスである。

【0 1 3 5】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、

(a) 式 6 の化合物

【化 7 7】



6

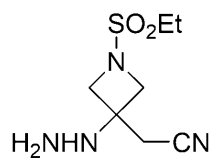
30

40

を、ヒドラジンと反応させて、式 3 の化合物

50

## 【化 7 8】



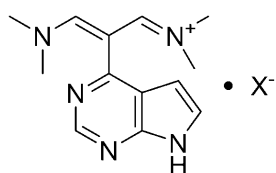
3

10

またはその塩を生成することと、

(b) 式 3 の化合物またはその塩と式 2 a の塩

## 【化 7 9】



20

2 a

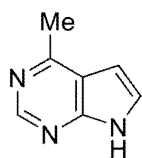
とを反応させ、バリシチニブまたはその塩を生成することと、を含む、バリシチニブまたはその塩を調製するプロセスであり、式中、 $M^+$ は対カチオンであり、 $X^-$ は $ClO_4^-$ である。

## 【0 1 3 6】

いくつかの実施形態では、式 1 a の化合物

## 【化 8 0】

30



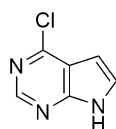
1 a

またはその塩は、

(a) 式 1 2 a の化合物

40

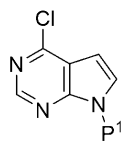
## 【化 8 1】



1 2 a

50

を塩化トリメチルシリルと反応させて、式 2 P の化合物を生成し、  
【化 8 2】

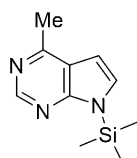


2 P

10

式中、P<sup>1</sup> はトリメチルシリルであることと、

(b) 式 1 2 b の化合物をグリニャール触媒の存在下で MeMgBr と反応させて、式 1 2 c の化合物を生成することと、  
【化 8 3】



1 2 d

20

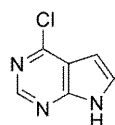
(c) 式 1 2 d の化合物を脱保護して、式 1 a の化合物またはその塩を形成することと、  
を含むプロセスによって調製される。

【0 1 3 7】

いくつかの実施形態では、式 1 2 a の化合物

【化 8 4】

30



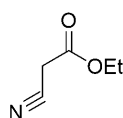
1 2 a

は、

(a) 式 1 3 a の化合物

【化 8 5】

40

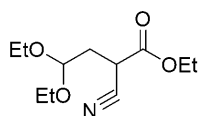


1 3 a

を、ブromoアセトアルデヒドジエチルアセタール及びナトリウム t e r t -アミロキシド

50

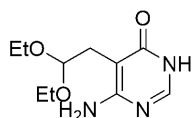
と反応させて、式 1 4 a の化合物を生成することと、  
【化 8 6】



1 4 a

10

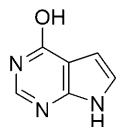
(b) 式 1 4 a の化合物を酢酸ホルムアミジン及びアルカリ金属アルコキシドと反応させて、式 1 4 a a の化合物を生成することと、  
【化 8 7】



1 4 a a

20

(c) 式 1 4 a a の化合物を強酸と反応させて、式 1 5 a の化合物を生成することと、  
【化 8 8】



1 5 a

30

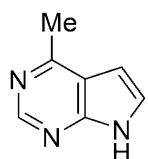
(d) 式 1 5 a の化合物を塩素化剤と反応させて、式 1 2 a の化合物を形成することと、  
を含むプロセスによって調製される。

【0 1 3 8】

いくつかの実施形態では、式 1 a の化合物

【化 8 9】

40

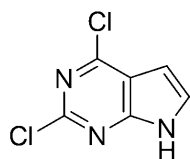


1 a

またはその塩は、

50

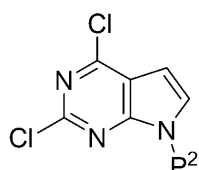
(a) 式 2 2 a の化合物、  
【化 9 0】



2 2 a

10

を、 $t$ -ブチルジメチルシリルクロリド及びアルカリ金属水素化物と反応させて、式 2 2 P の化合物を生成し、  
【化 9 1】

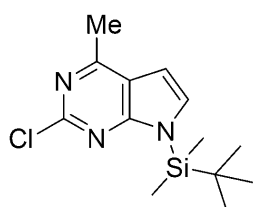


2 2 P

20

式中、 $P^2$  は  $t$ -ブチルジメチルシリルであることと、

(b) 式 2 2 P の化合物をグリニャール触媒の存在下で  $MeMgBr$  と反応させて、式 2 3 a の化合物を生成することと、  
【化 9 2】



2 3 a

30

(c) 式 2 3 a の化合物を水素及びパラジウム炭素で還元して、式 1 a の化合物またはその塩を形成し、式中、 $P^2$  がアミノ保護基であることと、を含むプロセスによって調製される。

40

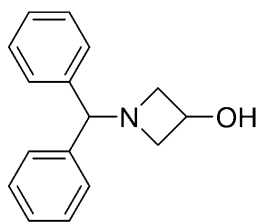
【0 1 3 9】

いくつかの実施形態では、式 6 の化合物は、

(a) ジフェニルメタンアミンを 2-(クロロメチル)オキシランと反応させて、式 5 7 の化合物またはその塩を生成することと、

50

## 【化 9 3】

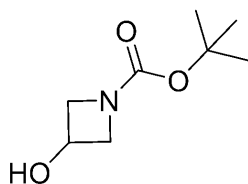


5 7

10

(b) 式 5 7 の化合物またはその塩を、水素、パラジウム炭素、及びジ-*tert*-ブチルジカーボネートと反応させて、式 5 6 a の化合物を生成することと、

## 【化 9 4】

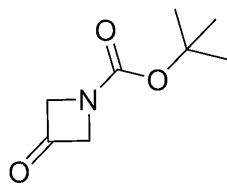


5 6 a

20

(c) 式 5 6 a の化合物を酸化させて、式 7 a の化合物を生成することと、

## 【化 9 5】

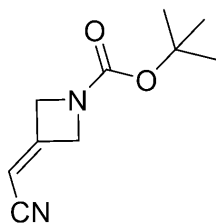


7 a

30

(d) 式 7 a の化合物を、ジエチルシアノメチルホスフェート及び塩基と反応させて、式 5 4 a の化合物を生成することと、

## 【化 9 6】



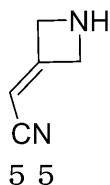
5 4 a

40

(e) 式 5 4 a の化合物を脱保護して、式 5 5 の化合物またはその塩を生成することと、

50

【化 9 7】



10

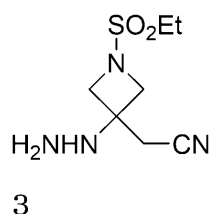
(f) 式 55 の化合物またはその塩をエタンスルホニルクロリドと反応させて、式 6 の化合物を形成することと、を含むプロセスによって調製される。

【0 1 4 0】

いくつかの実施形態では、式 3 の化合物

【化 9 8】

20



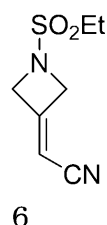
またはその塩が本明細書で提供される。

【0 1 4 1】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、  
式 6 の化合物

【化 9 9】

30



40

を、ヒドラジンと反応させることを含む、式 3 の化合物またはその塩を製造するプロセスである。

【0 1 4 2】

いくつかの実施形態では、ヒドラジンはヒドラジン水化物である。いくつかの実施形態では、式 6 の化合物に対して約 1 ～ 約 3 モル当量のヒドラジンが利用される。いくつかの実施形態では、式 6 の化合物に対して約 1.5 ～ 約 2.5 モル当量のヒドラジンが利用される。いくつかの実施形態では、式 6 の化合物に対して約 2 ～ 約 2.2 モル当量のヒドラジンが利用される。いくつかの実施形態では、式 6 の化合物に対して約 2.1 モル当量のヒドラジンが利用される。いくつかの実施形態では、式 6 の化合物とヒドラジンとの反応は、溶媒構成要素中で遂行される。いくつかの実施形態では、式 6 の化合物とヒドラジン

50

との反応のために存在する溶媒構成要素は、有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式6の化合物とヒドラジンとの反応のために存在する溶媒構成要素は、非プロトン性有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式6の化合物とヒドラジンとの反応のために存在する溶媒構成要素は、アセトニトリルを含む。いくつかの実施形態では、式6の化合物とヒドラジンとの反応は、約20℃～約30℃の温度で遂行される。いくつかの実施形態では、式6の化合物とヒドラジンとの反応は、雰囲気温度で遂行される。

#### 【0143】

本明細書の様々な箇所で、本発明の化合物の置換基が群または範囲で開示される。本発明はこうした群及び範囲の構成要素のメンバーのありとあらゆる個々の部分的組み合わせを含むことが、具体的に意図される。例えば、用語「C<sub>1</sub>～6アルキル」は、メチル、エチル、C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>5</sub>アルキル、及びC<sub>6</sub>アルキルを個々に開示することが、具体的に意図される。

10

#### 【0144】

別個の実施形態に関連して記載される本発明のある特定の特徴は、明確にするため、単一の実施形態で組み合わせて提供することもできることが更に理解される。反対に、単一の実施形態に関連して記載される本発明の様々な特徴は、簡潔にするため、別個にまたは任意の好適な部分的組み合わせで提供することもできる。

#### 【0145】

本明細書で使用する時、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」という用語は、直鎖または分岐であり得る飽和炭化水素基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～12個、1～8個、または1～6個の炭素原子を含有する。アルキル部分の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、sec-ブチルなどの化学基；2-メチル-1-ブチル、n-ペンチル、3-ペンチル、n-ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、n-ヘブチル、n-オクチルなどの高級同族体が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル部分は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、または2,4,4-トリメチルペンチルである。いくつかの実施形態では、アルキル部分はメチルである。

20

#### 【0146】

本明細書で使用する時、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「ハロ」及び「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを指す。

30

#### 【0147】

本明細書で使用する時、用語「4～10員のヘテロシクロアルキルエーテル」は、少なくとも1つの酸素ヘテロ原子環員及び4～10環員を有する環構造の一部として1つ以上のアルケニレン基を任意に含有する非芳香族環または環系を指す。用語「ヘテロシクロアルキル」には、単環式の4、5、6、及び7員のヘテロシクロアルキル基が含まれる。4～10員のヘテロシクロアルキルエーテルの例としては、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサンなどが挙げられる。

#### 【0148】

本明細書に記載されるプロセスは、当技術分野で公知の任意の適切な方法に従ってモニタリングされ得る。例えば、生成物の形成は、分光学的手段、例えば核磁気共鳴分光法（例えば<sup>1</sup>Hまたは<sup>13</sup>C）、赤外分光法、もしくは分光測光法（例えばUV-可視光）など、またはクロマトグラフィー、例えば高速液体クロマトグラフィー（HPLC）もしくは薄層クロマトグラフィー（TLC）、もしくは他の関連技法によってモニタリングされ得る。

40

#### 【0149】

本明細書で使用する時、用語「反応させる」及び「接触させる」は、当該技術分野で公知であるとおりに使用され、化学試薬を、分子レベルでのそれらの相互作用が化学的変換または物理的変換を達成することを可能にするような方式で、一緒にすることを一般に

50

指す。いくつかの実施形態では、反応は2つの試薬が関与し、ここで第1の試薬に対して1当量以上の第2の試薬が使用される。本明細書に記載されるプロセスの反応工程は、特定される生成物の調製に好適な時間及び条件で遂行され得る。

【0150】

いくつかの実施形態では、試薬及び中間体は、塩であってもよい。

【0151】

本開示はまた、本明細書で開示される化合物の薬学的に許容される塩も含む。本明細書で使用する時、用語「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容される酸または塩基を本明細書で開示される化合物へ付加することによって形成された塩を指す。本明細書で使用する時、「薬学的に許容される」という表現は、毒性学上の観点から薬学的適用における使用に許容可能であり、活性成分と不利に相互作用しない物質を指す。単塩及び二塩を含む薬学的に許容される塩としては、酢酸、乳酸、クエン酸、ケイ皮酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、リンゴ酸、シュウ酸、プロピオン酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、グリコール酸、ピルビン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、サリチル酸、安息香酸、及び類似の公知の許容可能な酸などであるがこれらに限定されない、有機酸及び無機酸に由来するものが挙げられるがこれらに限定されない。好適な塩の一覧は、それぞれ参照によりその全体が本明細書に組み込まれる Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 及び Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) 中で見出される。

【0152】

化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を伴い得る。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学的性質は、例えば、Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4d. Ed., Wiley & Sons, 2007 で見出され得、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される保護基ならびに形成方法及び切断方法に対する調整は、様々な置換基を考慮して必要に応じてなされ得る。

【0153】

本明細書に記載されるプロセスの反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中で実行され得る。好適な溶媒は、反応が実施される温度、例えば溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲であり得る温度で出発物質（反応物）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒、または2つ以上の溶媒の混合物中で実行され得る。特定の反応工程に依存して、特定の反応工程に好適な溶媒が選択され得る。いくつかの実施形態では、反応は、試薬のうちの少なくとも1つが液体または気体であるなどの場合に、溶媒の非存在下において実行され得る。

【0154】

好適な溶媒としては、四塩化炭素、ブロモジクロロメタン、ジブロモクロロメタン、ブromoホルム、クロロホルム、ブロモクロロメタン、ジブロモメタン、塩化ブチル、ジクロロメタン、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン、1, 1, 1-トリクロロエタン、1, 1, 2-トリクロロエタン、1, 1-ジクロロエタン、2-クロロプロパン、 $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -トリフルオロトルエン、1, 2-ジクロロエタン、1, 2-ジブロモエタン、ヘキサフルオロベンゼン、1, 2, 4-トリクロロベンゼン、1, 2-ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、それらの混合物、及び同種のものなどのハロゲン化溶媒が挙げられ得る。

【0155】

好適な溶媒としては、ジメトキシメタン、テトラヒドロフラン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、フラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエ

10

20

30

40

50

チレングリコールジエチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、アニソール、*tert*-ブチルメチルエーテル、それらの混合物、及び同種のものなどのエーテル溶媒が挙げられ得る。

【0156】

好適なプロトン性溶媒としては、一例として非限定的に、水、メタノール、エタノール、2-ニトロエタノール、2-フルオロエタノール、2, 2, 2-トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1-プロパノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、*i*-ブチルアルコール、*tert*-ブチルアルコール、2-エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1-, 2-, もしくは3-ペンタノール、ネオペンチルアルコール、*tert*-ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、グリセロール、それらの混合物、及び同種のもものが挙げられ得る。

10

【0157】

好適な非プロトン性溶媒としては、一例として非限定的に、テトラヒドロフラン (THF)、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA)、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン (DMPU)、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (DMI)、N-メチルピロリジノン (NMP)、ホルムアミド、N-メチルアセトアミド、N-メチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、プロピオニトリル、ギ酸エチル、酢酸メチル、ヘキサクロロアセトン、アセトン、エチルメチルケトン、酢酸エチル、スルホラン、N, N-ジメチルプロピオンアミド、テトラメチル尿素、ニトロメタン、ニトロベンゼン、ヘキサメチルホスホルアミド、それらの混合物、及び同種のもものが挙げられ得る。

20

【0158】

好適な炭化水素溶媒としては、ベンゼン、シクロヘキサン、ペンタン、ヘキサン、トルエン、シクロヘプタン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン (例えば、*n*-ヘプタン)、エチルベンゼン、*m*-, *o*-, または *p*-キシレン、オクタン、インダン、ノナン、ナフタレン、それらの混合物、及び同種のもものが挙げられ得る。

超臨界二酸化炭素及びイオン性液体も、溶媒として用いられ得る。

【0159】

本明細書に記載されるプロセスの反応は、当業者によって容易に決定され得る適切な温度で実行され得る。反応温度は、例えば試薬及び溶媒 (存在する場合) の融点及び沸点、反応の熱力学 (例えば激しい発熱反応は低減された温度で実行される必要があり得る)、ならびに反応の速度論 (例えば高い活性化エネルギー障壁は高温を必要とし得る) に依存する。「高温」は、室温 (約 22°C) よりも高い温度を指す。

本明細書に記載のプロセスの反応は、空気中で、または不活性雰囲気下で実行され得る。典型的には、空気と実質的に反応性である試薬または生成物を含む反応は、当業者に周知の空気感受性合成技法を用いて実行され得る。

30

【0160】

いくつかの実施形態では、化合物の調製は、例えば酸付加塩などの塩形態の所望の反応または形成の触媒作用に影響を及ぼすような酸または塩基の添加を伴い得る。

40

【0161】

例示的な酸は、無機または有機酸であり得る。無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、及び硝酸が挙げられる。有機酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ブタン酸、安息香酸、4-ニトロ安息香酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、プロピオール酸、酪酸、2-ブチン酸、ビニル酢酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、及びデカン酸が挙げられる。

【0162】

例示的な塩基としては、アルカリ金属水酸化物 (例えば、水酸化リチウム、水酸化ナト

50

リウム、及びカリウム水酸化物）、及びアルカリ金属炭酸塩（例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カリウム）が挙げられる。いくつかの例示的な強塩基としては、ヒドロキシド、アルコキシド、金属アミド、金属水素化物、金属ジアルキルアミド、及びアリアルアミンが挙げられるがこれらに限定されず、ここでアルコキシドとしては、メチル、エチル、及びｔ-ブチルオキシドのリチウム、ナトリウム及びカリウム塩が挙げられ、金属アミドとしては、ナトリウムアミド、カリウムアミド、及びリチウムアミドが挙げられ、金属水素化物としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、及び水素化リチウムが挙げられ、金属ジアルキルアミドとしては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、トリメチルシリル、及びシクロヘキシル置換アミドのナトリウム及びカリウム塩が挙げられる。

10

#### 【0163】

本開示はまた、本明細書に記載される化合物の塩形態も含む。例示的な塩（または塩形態）としては、アミンなどの塩基性残基の鉱酸または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。一般に、塩形態は、遊離塩基または酸を、適切な溶媒中または溶媒の様々な組み合わせ中で、化学量論量のまたは過剰量の所望の塩形成無機または有機酸または塩基と反応させることにより調製され得る。適切な塩の一覧は、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418で見出される。

20

本明細書に記載のプロセスに従う化合物の調製の実行に際しては、濃縮、濾過、抽出、固相抽出、再結晶、クロマトグラフィー、及び同種のものなどの通常の単離及び精製操作を使用して、所望される生成物を単離することができる。

#### 【0164】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物及びその塩は、実質的に単離される。「実質的に単離される」とは、化合物が、それが形成または検出された環境から少なくとも部分的に、または実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離は、例えば、本発明の化合物に富む組成物を含み得る。実質的な分離としては、本発明の化合物またはその塩を少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%含有する組成物が挙げられ得る。化合物及びそれらの塩を単離する方法は、当該技術分野において日常的なものである。

30

#### 【0165】

いくつかの実施形態では、バリシチニブ、バリシチニブ試薬を調製するための中間体及びその塩は、その物質の無水形態及びその物質の溶媒和／水和形態の両方を含み得る。同じ物質の異なる形態は、例えば、吸湿性、溶解性、安定性などに関して異なるバルク特性を有する。高い融点を有する形態は、良好な熱力学的安定性を有することが多く、これは、固体形態を含む薬物製剤の貯蔵期限を長くするのに有利である。低い融点を有する形態は、熱力学的にあまり安定でないことが多いが、これらは、水溶性が増加し、それにより薬物のバイオアベイラビリティが増加する点で有利である。吸湿性が低い形態は、熱及び湿度に対するその安定性のために望ましく、長期保存中の分解に耐性がある。

40

#### 【0166】

いくつかの実施形態では、開示される化合物またはその塩は、結晶性である。本明細書で使用するとき、「結晶性」または「結晶形態」とは、結晶性物質のある特定の格子配置を指すことを意味する。同じ物質の異なる結晶形態は、典型的には、異なる結晶格子（例えば、単位格子）を有し、これは、各結晶形態に特徴的な異なる物理的特性に起因する。場合によっては、異なる格子配置は、異なる水または溶媒含有量を有する。異なる固体形態及びその塩形態は、固体状態特性決定法、例えば、X線粉末回折（XRPD）によって同定することができる。他の特性決定法、例えば示差走査熱量測定（DSC）、熱重量分析（TGA）、動的蒸気収着（DVS）、固相NMRなどは、形態の同定を

50

更に助け、のみならず、安定性及び溶媒／水含有量の決定を助ける。

反射（ピーク）のXRPDパターンは、典型的には、特定の結晶形態の指紋と考えられる。XRPDピークの相対強度は、とりわけ、試料調製技法、結晶サイズ分布、使用される様々なフィルター、サンプルの取り付け手順、及び用いられる特定の計器に応じて広く変化し得ることはよく知られている。場合によっては、計器の種類または設定に応じて、新たなピークが観測され得るか、または既存のピークが消失し得る。本明細書で使用する  
とき、「ピーク」という用語は、最大ピーク高さ／強度の少なくとも約4%の相対高さ／強度を有する反射を指す。更に、計器の変動及び他の要因は、2シータ値に影響を及ぼし得る。したがって、本明細書で報告されるものなどのピーク割り当ては、プラスマイナス約  
0.2°（2シータ）だけ変化し得、「実質的に」及び「約」という用語は、本明細書で  
XRPDとの関係において使用される場合、上述の変動を包含することを意味する。

10

【0167】

同様に、DSC、TGA、または他の熱実験に関する温度読み取り値は、機器、特定の  
設定、試料調製などに応じて約±3℃変動し得る。したがって、図面のいずれかに示され  
るDSCサーモグラムを「実質的に」有する本明細書で報告される結晶形態、または「約  
」という用語は、こうした変動に対応すると理解される。

【0168】

一般に、用語「約」は、±10%を意味する。いくつかの実施形態では、用語「約」は  
、±5%を意味する。

【0169】

いくつかの実施形態では、固体形態及び塩形態は、実質的に単離される。「実質的に単  
離される」とは、その固体形態、塩形態、または結晶形態が、それが形成または検出され  
た環境から少なくとも部分的にまたは実質的に分離されることを意味する。部分的な分離  
は、例えば、固体形態及び塩形態に富む組成物を含むことができる。実質的な分離とは、  
固体形態及び塩形態を少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約  
70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量  
%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%含有する組成物を含むこと  
ができる。固体形態及びその塩形態を単離するための方法は、当技術分野で日常的なもの  
である。

20

【0170】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される固体形態及び塩形態は、水及び溶媒（  
例えば、水和物及び溶媒和物）などの他の物質と共に見出され得るか、または単離され得  
る。

30

【0171】

「薬学的に許容される」という語句は、本明細書において、適切な医学的判断の範囲内  
で、合理的なベネフィット／リスク比に見合い、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、また  
は他の問題もしくは合併症を伴うことなく、ヒト及び動物の組織と接触させて使用する  
のに好適な、塩、材料、組成物、及び／または剤形を指すために用いられる。

【0172】

本明細書に記載される反応は、当業者によって容易に決定され得る適切な温度で実施さ  
れ得る。反応温度は、例えば試薬及び溶媒（存在する場合）の融点及び沸点、反応の熱力  
学（例えば激しい発熱反応は低減された温度で実行される必要があり得る）、ならびに反  
応の速度論（例えば高い活性化エネルギー障壁は高温を必要とし得る）に依存する。

40

【0173】

本明細書で使用するとき、「雰囲気温度」及び「室温」または「rt」という表現は、  
当技術分野で理解されており、概して、温度、例えば反応が実施される部屋の温度に近い  
反応温度、例えば約20℃～約30℃の温度を指す。

本明細書に記載の保護基（例えば、P<sup>1</sup>、P<sup>2</sup>、P<sup>50</sup>など）としては、参照によりその  
全体が本明細書に組み込まれるWuts and Greene, Protective  
Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John

50

Wiley & Sons: New Jersey, pages 696-887 (及び、特に pages 872-887) (2007) で詳述されるアミンの保護基が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載される保護基の例としては、 $\text{CH}_2\text{O} \cdot \text{C}(=\text{O}) \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc)、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル (Teoc)、2-(4-トリフルオロメチルフェニルスルホニル)エトキシカルボニル (Tsc)、*t*-ブトキシカルボニル (BOC)、1-アダマンチルオキシカルボニル (Adoc)、2-アダマンチルカルボニル (2-Adoc)、2, 4-ジメチルペント-3-イルオキシカルボニル (Doc)、シクロヘキシルオキシカルボニル (Hoc)、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (TcBOC)、ビニル、2-クロロエチル、2-フェニルスルホニルエチル、アリル、ベンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、ジフェニル-4-ピリジルメチル、*N*', *N*'-ジメチルヒドラジニル、メトキシメチル、*t*-ブトキシメチル (Bum)、ベンジルオキシメチル (BOM)、2-テトラヒドロピラニル (THP)、トリ ( $\text{C}_{1\sim4}$  アルキル) シリル (例えば、トリ (イソプロピル) シリルまたは *t*-ブチルジメチルシリル)、1, 1-ジエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEM)、*N*-ピバロイルオキシメチル (POM)、*p*-ニトロフェニルスルホニル、*p*-トルエンスルホニル、フェニルスルホニル、メタンスルホニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、保護基はトリ ( $\text{C}_{1\sim4}$  アルキル) シリル (例えば、トリ (イソプロピル) シリルまたは *t*-ブチルジメチルシリル) である。いくつかの実施形態では、保護基は *t*-ブチルジメチルシリルである。いくつかの実施形態では、保護基は *p*-トルエンスルホニルである。

10

20

#### 【0174】

本発明は、特定の実施例によって、より詳細に説明されるであろう。以下の実施例は例示目的で提供され、いかなる様式でも本発明を限定するようには意図されない。当業者は、本質的に同じ結果をもたらす、変更または改変され得る様々な重要でないパラメータを容易に認識するであろう。

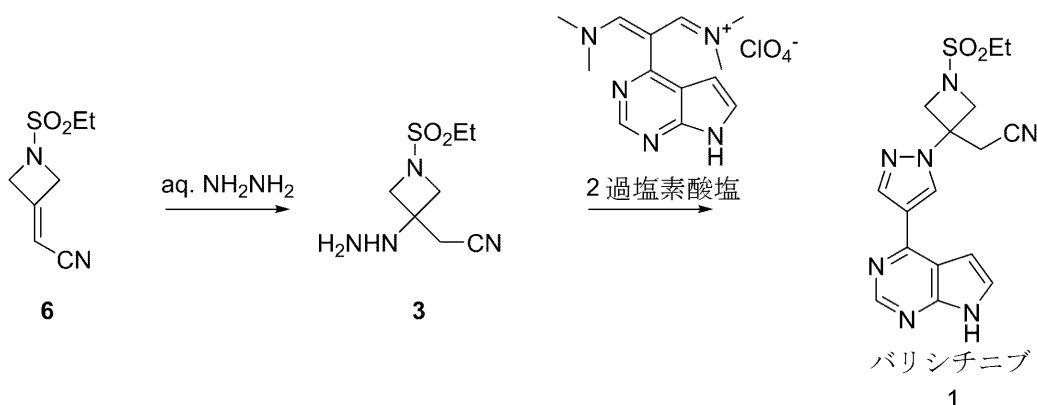
#### 【実施例】

#### 【0175】

実施例 1. 2-(3-(4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (バリシチニブ、化合物 1) の調製

30

#### 【化100】



40

工程 1. 2-(1-(エチルスルホニル)-3-ヒドラジネイルアゼチジン (hydrazineylazetidine)-3-イル)アセトニトリル (化合物 3) :

窒素下のフラスコに、2-(1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)ア

50

セトニトリル（化合物 6、1.0 g、5.37 mmol）及びアセトニトリル（10 mL）を投入した。ヒドラジン水化物（0.66 g、11.3 mmol、2.1 当量）を、25℃未満に制御された反応温度で、30 分間かけて反応混合物にゆっくりと添加した。反応は、雰囲気温度で 2 時間攪拌した後に完了した。完了後、反応溶媒を減圧下で蒸発させた。残留反応混合物をジクロロメタン（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、20 mL）で希釈し、ブライン（10 mL）で洗浄した。有機層を分離して回収した。水層をジクロロメタンの別の部分（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、10 mL）で抽出し、有機層を回収した。合わせた有機層を減圧下で蒸発させた。粗製の所望の生成物である 2-（1-（エチルスルホニル）-3-ヒドラジネイルアゼチジン-3-イル）アセトニトリル（化合物 3、0.82 g、72%）をゲルとして得、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。化合物 3 の場合：<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>、400 MHz）δ 3.97（d，J=8.8 Hz，2H），3.68（d，J=8.9 Hz，2H），3.35（br，3H），2.99（q，J=7.4 Hz，2H），2.93（s，2H），1.33（t，J=7.4 Hz，3H）ppm；<sup>13</sup>C NMR（CDCl<sub>3</sub>、101 MHz）δ 117.22，57.43，55.36，45.72，24.69，7.86 ppm；C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S（MW：218.28），LCMS（EI）m/e 219.2（M<sup>+</sup>+H）。

10

【0176】

工程 2. 2-（3-（4-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）-1-（エチルスルホニル）アゼチジン-3-イル）アセトニトリル（バリシチニブ、化合物 1）：

20

エタノール（8 mL）中の 2-（1-（エチルスルホニル）-3-ヒドラジネイルアゼチジン-3-イル）アセトニトリル（化合物 3、0.84 g、3.85 mmol、1.32 当量）の溶液に、ビニアミジニウム過塩素酸塩（vinamidinium perchlorate）（化合物 2 過塩素酸塩、1.0 g、2.91 mmol）を一度に添加した。得られた反応混合物を雰囲気温度で 16 時間攪拌した。反応混合物に n-ヘプタン（16 mL）を添加し、得られた混合物を雰囲気温度で更に 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体を n-ヘプタン（10 mL）で洗浄した。湿潤ケーキを通して空気を引き込むことによって終夜乾燥させた後で、所望の生成物である 2-（3-（4-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）-1-（エチルスルホニル）アゼチジン-3-イル）アセトニトリル（バリシチニブ、化合物 1、1.2 g、85%）を、褐色固体として得た。バリシチニブ（化合物 1）の場合：<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>，300 MHz）δ 12.15（s，1H），8.94（s，1H），8.72（s，1H），8.49（s，1H），7.63（d，1H），7.09（d，1H），4.62（d，2H），4.25（d，2H），3.71（s，2H），3.24（q，2H），1.26（t，3H）ppm；C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S（MW，371.42），LCMS（EI）m/e 372（M<sup>+</sup>+H）。

30

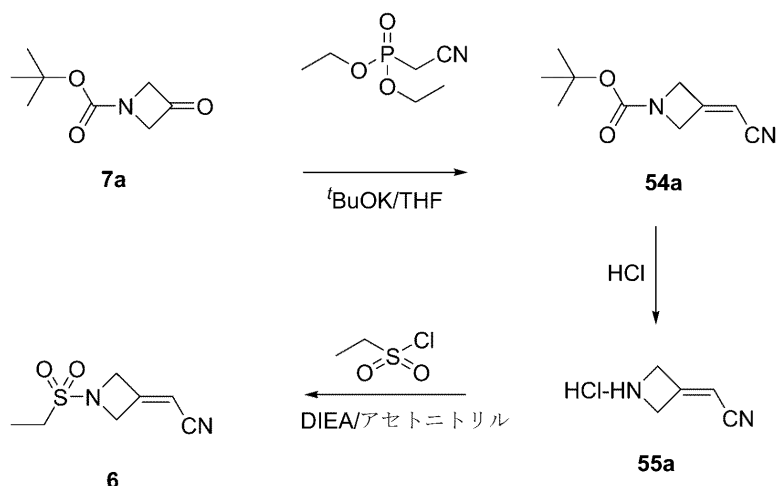
【0177】

実施例 2：2-（1-（エチルスルホニル）アゼチジン-3-イリデン）アセトニトリル（化合物 6）の調製

40

50

## 【化 1 0 1】



10

工程 1. *tert*-ブチル 3- (シアノメチレン) アゼチジン-1-カルボキシレート (化合物 54a) :

ジエチルシアノメチルホスフェート (745 g、4.20 mol、1.20 当量) 及び無水テトラヒドロフラン (THF、9 L) を、サーモウェル、添加漏斗、及び窒素保護チューブを装備した 4 口フラスコに室温で添加した。溶液を氷メタノール浴で  $-14^{\circ}\text{C}$  へ冷却し、無水テトラヒドロフラン (THF、3.85 L、3.85 mol、1.1 当量) 中のカリウム *tert*-ブトキシド (*t*-BuOK) の 1.0 M 溶液を、反応温度を  $-5^{\circ}\text{C}$  未満に保ちながら 20 分間にわたって添加した。得られた反応混合物を  $-10^{\circ}\text{C}$  で 3 時間攪拌し、無水テトラヒドロフラン (THF、2 L) 中の *tert*-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート (化合物 7a、600 g、3.50 mol) の溶液を、内部温度を  $-5^{\circ}\text{C}$  未満に保ちながら 2 時間にわたって添加した。反応混合物を  $-5 \sim -10^{\circ}\text{C}$  で 1 時間にわたって攪拌し、次いで徐々に室温まで暖め、室温で終夜攪拌した。続いて、反応混合物を水 (4.5 L) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (NaCl、4.5 L) により希釈し、酢酸エチル (EtOAc、 $2 \times 9$  L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (6 L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) で乾燥させた。有機溶媒を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、4 L) で希釈し、その後シリカゲル ( $\text{SiO}_2$ 、1.5 Kg) に吸収させた。シリカゲルに吸収させた粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、3.5 Kg、0~25% の EtOAc / ヘキサン勾配溶出) によって精製して、*tert*-ブチル 3- (シアノメチレン) アゼチジン-1-カルボキシレート (化合物 54a、414.7 g、理論上 679.8 g、収率 61%) を白色固体として得た。化合物 54a の場合： $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ 、300 MHz)， $\delta$  5.40 (m, 1H)，4.70 (m, 2H)，4.61 (m, 2H)，1.46 (s, 9H) ppm； $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (MW, 194.23)，LCMS (EI)  $m/e$  217 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ )。

20

30

40

## 【0178】

工程 2. 2- (1- (エチルスルホニル) アゼチジン-3-イリデン) アセトニトリル (化合物 6) :

アセトニトリル (7 L) 中 *tert*-ブチル 3- (シアノメチレン) アゼチジン-1-カルボキシレート (化合物 54a、1000 g、5.2 mol) 溶液、及び 3 N の HCl 水溶液 (7 L) を室温で 18 時間攪拌した。HPLC が、全ての出発物質 (*tert*-ブチル 3- (シアノメチレン) アゼチジン-1-カルボキシレート) が消費されたことを示した場合、反応混合物を減圧下で濃縮して乾燥させた。粗製の所望の脱保護生成物 (化合物 55a) を含む残留物を、続いてアセトニトリル (12 L) 中に懸濁させ、得られた懸

50

濁液を次いで 0～5℃に冷却した。続いて、ジイソプロピエチルアミン (Diisopropylethylamine) (DIEA、3.14 L、18.03 mol、3.5 当量) を、内部温度を 5℃未満に保ちながら徐々に添加した。得られた均質な溶液を 0℃に冷却させ、内部温度を 5℃未満に保ちながら、エタンスルホニルクロリド (EtSO<sub>2</sub>Cl、730 mL、7.73 mol、1.5 当量) を 1 時間かけて添加した。得られた反応混合物を徐々に室温まで温め、室温で終夜攪拌した。反応が完了したことを HPLC が示したら、反応混合物を減圧下で濃縮して容量を約 2 L にした。ロータリーエバポレーターの浴温は 45℃を超えないように設定した。続いて、濃縮した残留物をジクロロメタン (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、10 L) で希釈し、得られたジクロロメタン溶液を塩化ナトリウム水溶液 (10 L) で洗浄した。水相をジクロロメタンで逆抽出した (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、5 L)。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) で乾燥させ、残留物を減圧下でシリカゲル (SiO<sub>2</sub>、1 Kg) に吸収させた。ロータリーエバポレーターの浴温は 45℃を超えないように設定した。続いて、材料をシリカゲルカラム (SiO<sub>2</sub>、2.5 Kg) に充填し、ヘプタン中 20～60% 酢酸エチルで溶出して、2-(1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル (化合物 6、882 g、理論上 968.4 g、収率 91%) をオフホワイトの固体として得た。化合物 6 の場合：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.46 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 1.39 (t, 3H) ppm; C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (MW, 186.23), LCMS (EI) m/e 187 (M<sup>+</sup>+H)。

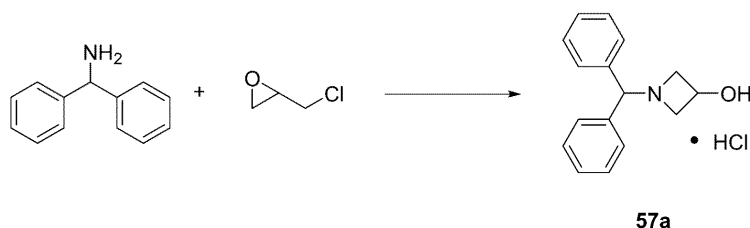
10

20

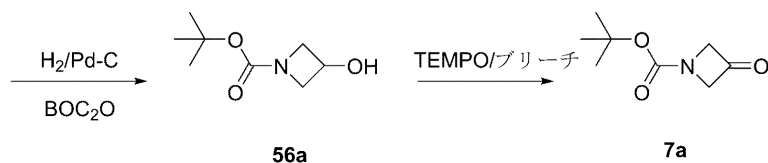
【0179】

実施例 3：tert-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート (化合物 7a) の調製

【化102】



30



工程 1. 1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オール塩酸塩 (化合物 57a) :

メタノール (MeOH、6 L) 中のジフェニルメタンアミン (2737 g、15.0 mol、1.04 当量) の溶液を、室温で、添加漏斗からの 2-(クロロメチル)オキシラン (1330 g、14.5 mol) で処理した。初回添加の間に、わずかな吸熱が認められた。得られた反応混合物を室温で 3 日間攪拌し、その後、更に 3 日間加温還流させた。反応が完了したとみなされたことを TLC が示した時に、反応混合物を、最初は室温へ、次に氷浴中で 0～5℃に冷却した。固形分を濾過によって回収し、アセトン (4 L) で洗浄して、粗製の所望の生成物の第 1 の収穫物 (1516 g) を得た。濾液を減圧下で濃縮し、得られた半固形分をアセトン (1 L) で希釈した。続いて、この固形分を濾過によって収集し、粗製の所望の生成物の第 2 の収穫物 (221 g) を得た。粗生成物である 1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オール塩酸塩 (化合物 57a、1737 g、理論上 3998.7 g、収率 43.4%) は、更なる精製を行うことなく後続の反応で使用するのに

40

50

十分なほど純粋であることが見出された。化合物 57a の場合： $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz),  $\delta$  12.28 (br. d, 1H), 7.7 (m, 5H), 7.49 (m, 5H), 6.38 (d, 1H), 4.72 (br. s, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.85 (m, 2H) ppm;  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}$  (57a の遊離塩基,  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$  MW, 239.31), LCMS (EI)  $m/e$  240 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ )。

【0180】

工程 2. tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (化合物 56a) :

炭酸ナトリウムの水溶液 ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 5 L) 及びジクロロメタン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5 L) の 10% 溶液中の 1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オール塩酸塩 (化合物 57a、625 g、2.27 mol) の懸濁液を、全ての固形分が溶解するまで室温で攪拌した。2つの層を分離し、水層をジクロロメタン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2 L) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この得られた 1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オール塩酸塩の粗製の遊離塩基をテトラヒドロフラン (THF、6 L) 中に溶解し、溶液を大きな Parr ボンベ中に配置した。ジ-tert-ブチルジカーボネート ( $\text{BOC}_2\text{O}$ , 545 g、2.5 mol、1.1 当量) 及び 20% のパラジウム (Pd) 炭素 (125 g、水分 50%) を、Parr ボンベに添加した。容器に水素ガス ( $\text{H}_2$ ) を 30 psi まで充填し、一定の水素雰囲気 (容器に 3 回再充填して圧力を 30 psi に維持した) 下で、室温で 18 時間攪拌した。反応が完了したことを HPLC が示したとき (これ以上水素が取り込まれなかったとき)、反応混合物をセライトパッドを介して濾過し、セライトパッドを THF (4 L) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、残留物を最小量のジクロロメタン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) と共に Biotage 150 カラムに充填した。カラムを、ヘプタン中 20~50% の酢酸エチルで溶出し、純粋な所望の生成物を含有する画分を収集して組み合わせた。溶媒を減圧下で除去して、tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (化合物 56a、357 g、理論上 393.2 g、収率 90.8%) を無色油として得、これを室温の真空中に放置すると固化した。化合物 56a の場合： $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  4.56 (m 1H), 4.13 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm。

【0181】

工程 3. tert-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート (化合物 7a) :

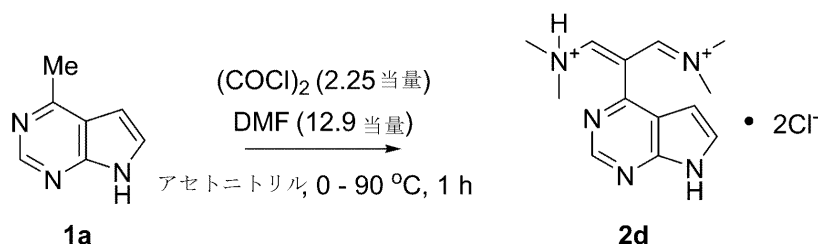
酢酸エチル (400 mL) 中の tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (化合物 56a、50 g、289 mmol) の溶液を、0°C に冷却した。続いて、得られた溶液を、0~5°C で、固体の TEMPO (0.5 g、3.2 mmol、0.011 当量)、及び水 (60 mL) 中の臭化カリウム (KBr、3.9 g、33.2 mmol、0.115 当量) の溶液で処理した。反応温度を 0~5°C に保ちながら、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 ( $\text{NaHCO}_3$ , 450 mL) 及び次亜塩素酸ナトリウム水溶液 ( $\text{NaClO}$ , 10~13% の有効塩素、450 mL) を添加した。次亜塩素酸ナトリウムの溶液を添加すると、反応混合物の色は直ちに变化した。追加量の次亜塩素酸ナトリウム溶液を添加したとき、反応混合物の色は徐々に退色した。全ての出発物質が消費されたことを TLC が示した時に、反応混合物の色はもはや変化しなかった。続いて、反応混合物を酢酸エチル (EtOAc, 500 mL) で希釈し、2つの層を分離した。有機層を、水 (500 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) で乾燥させた。続いて、溶媒を減圧下で除去して、粗生成物である tert-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート (化合物 7a、48 g、理論上 49.47 g、収率 97%) を得たが、これは十分に純粋であることが見出され、更なる精製を行うことなく後続の反応でそのまま使用された。粗製化合物 7a の場合： $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  4.65 (s, 4H), 1.42 (s, 9H)

) ppm。

【0182】

実施例4. (E)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウムクロリド塩酸塩(化合物2のクロリド塩酸塩、または化合物2d)の調製

【化103】



無水アセトニトリル(65 mL)中の塩化オキサリル(21.88 g、15.1 mL、169 mmol、2.25 当量)の溶液を氷浴中で0~5 °Cに冷却した。無水DMF(70.8 g、75.0 mL、969 mmol、12.9 当量)を溶液に滴下して、対応するビルスマイヤー試薬を形成した。DMFの添加中、内部温度を10 °C未満に制御した。氷バッチ(ice batch)を取り除き、反応混合物を40分間かけて雰囲気温度まで徐々に温めた。メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(1a、10.0 g、75.1 mmol)を、インサイチュ生成されたビルスマイヤー試薬中に固体として雰囲気温度で一度に投入し、得られたスラリーを雰囲気温度で5~10分間攪拌して、完全な混合を確実にしてから、85~90 °Cまで温めた。反応混合物を85~90 °Cで1時間攪拌してから、雰囲気温度まで徐々に冷却した。無水テトラヒドロフラン(THF、100 mL)を投入し、得られたスラリーを雰囲気温度で2時間、続いて0~5 °Cで2時間攪拌した。固体を濾過により収集し、THF及びMTBEの1対1混合物(2×100 mL)で洗浄し、恒量まで真空乾燥させて、所望の生成物である(E)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウムクロリド塩酸塩(2d、24.38 g、理論上23.72 g、HPLC面積%により98.9%、NMRにより90.2重量%、収率92.6%)を、6~7%のDMF及びアセトニトリルならびに1~2%の水を含有する黄色から褐色の結晶性固体(形態I)として得、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。化合物2dの場合:  $^1\text{H}$  NMR(500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.65(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.48(s, 2H), 7.99-7.94(m, 1H), 6.84(dd,  $J=3.6, 1.6$  Hz, 1H), 3.48(s, 6H), 2.82(s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  163.8, 151.3, 147.6, 145.0, 132.1, 117.5, 102.9, 91.6, 48.9, 42.1 ppm;  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5$  (MW、化合物2cの場合は279.77、アニオンを含まない化合物2の場合は244.32) LCMS(EI)  $m/e$  244.2( $\text{M}^+$ 、基準ピーク)。

【0183】

化合物2dの結晶形態Iを、XRPD、DSC、及びTGAによって特性決定した。X線粉末回折(XRPD): X線粉末回折(XRPD)は、Bruker D8 Advance ECO X線粉末回折計(XRPD)機器から得た。XRPDのための一般的な実験手順は以下のとおりであった: (1) 1.5418 Åでの銅からのX線照射及びLYNXEYE(商標)検出器、(2) 40 kV、25 mAでのX線パワー、ならびに(3) 試料粉末はゼロバックグラウンド試料ホルダ上に分散させた。XRPDの一般的な測定条件は以下のとおりであった: 開始角度3度、停止角度30度、サンプリング0.015度、及び走査速度2度/分。

【0184】

化合物 2 d の形態 I は、X R P D 分析により結晶性固体であることが確認された。化合物 2 d、結晶形態 I の X R P D パターンを図 1 に示し、ピークデータを表 1 に提供する。  
【表 1】

表 1. 化合物 2 d、形態 I の X R P D ピークデータ

| 2 シー タ ( ° ) | 相 対 強 度 [%] |
|--------------|-------------|
| 7. 4         | 1 4. 9      |
| 9. 2         | 1. 9        |
| 1 1. 0       | 3. 4        |
| 1 1. 5       | 0. 8        |
| 1 2. 5       | 4 0. 1      |
| 1 3. 1       | 1 1. 4      |
| 1 4. 1       | 2 8. 9      |
| 1 4. 6       | 3 4. 0      |
| 1 5. 0       | 1 0. 2      |
| 1 5. 5       | 1. 0        |
| 1 5. 9       | 1 7. 3      |
| 1 7. 3       | 2. 8        |
| 1 7. 7       | 1 8. 4      |
| 1 8. 5       | 5 7. 3      |
| 1 9. 0       | 1 0. 2      |
| 1 9. 5       | 0. 6        |
| 2 0. 5       | 1 9. 1      |
| 2 0. 8       | 4 2. 2      |
| 2 1. 1       | 3. 2        |
| 2 1. 3       | 1. 8        |
| 2 2. 2       | 5 3. 8      |
| 2 3. 0       | 1 5. 9      |
| 2 3. 1       | 3. 6        |
| 2 4. 1       | 1 1. 5      |
| 2 4. 3       | 2 6. 7      |
| 2 4. 9       | 3. 2        |
| 2 5. 3       | 1 8. 9      |
| 2 5. 5       | 1 6. 9      |
| 2 6. 0       | 2 2. 4      |
| 2 6. 3       | 1 0 0       |
| 2 7. 2       | 1. 9        |
| 2 7. 9       | 8 1. 5      |
| 2 8. 2       | 6. 3        |
| 2 8. 8       | 1 1. 7      |
| 2 9. 2       | 1 9. 8      |
| 2 9. 5       | 3. 9        |

10

20

30

40

50

## 【 0 1 8 5 】

示差走査熱量測定 ( D S C ) : D S C は、オートサンプラーを備えた T A I n s t r u m e n t s 示差走査熱量計、D i s c o v e r y D S C 2 5 0 0 から得た。D S C 機器の条件は以下のとおりであった：1 0 ° C / 分で 2 0 ~ 3 0 0 ° C、T z e r o アルミニウム試料パン及び蓋、ならびに 5 0 m L / 分の窒素ガス流量。化合物 2 d、結晶形態 I の D S C 分析により、開始温度が 5 5. 6 ° C、及び最大 1 0 0. 6 ° C の 1 つの吸熱ピークが明らかになった。化合物 2 d、結晶形態 I の D S C サーモグラムを図 2 に提供する。

## 【0186】

熱重量分析 (TGA) : TGA は、オートサンプラーを備えた T A I n s t r u m e n t s 熱重量分析装置、D i s c o v e r y T G A 5 5 0 0 から得た。TGA の一般的な実験条件は以下のとおりであった : 1 0 ° C / 分で 2 5 ° C から 3 0 0 ° C の傾斜、2 5 m L / 分の窒素パージガス流、白金試料ホルダ。化合物 2 d、結晶形態 I の TGA 分析により、分解に起因した、1 0 0 ° C 未満で 8 . 0 % の重量減少及び 1 7 5 ° C 超で著しい重量減少があることが判明した。化合物 2 d、結晶形態 I の TGA サーモグラムを図 3 に提供する。

## 【0187】

実施例 5 : ( E ) - N - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アリリデン ) - N - メチルメタンアミニウムクロリド塩酸塩 ( 化合物 2 d ) の代替的調製

無水アセトニトリル ( 1 3 0 m L ) 中の塩化オキサリル ( 4 3 . 7 6 g、3 0 . 2 m L、3 3 8 m m o l、2 . 2 5 当量 ) の溶液を氷浴中で 0 ~ 5 ° C に冷却した。無水 D M F ( 1 4 1 . 6 g、1 4 0 . 0 m L、1 9 3 8 m m o l、1 2 . 9 当量 ) を溶液に滴下して、対応するビルスマイヤー試薬を形成した。D M F の添加中、内部温度を 1 0 ° C 未満に制御した。氷浴を取り除き、反応混合物を 4 0 分間かけて雰囲気温度まで徐々に温めた。メチル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン塩酸塩 ( 化合物 1 a の塩酸塩、2 5 . 4 4 g、1 5 0 m m o l ) を、インサイチュ生成されたビルスマイヤー試薬中に固体として雰囲気温度で一度に投入し、得られたスラリーを雰囲気温度で 5 ~ 1 0 分間攪拌して完全な混合を確実にした後、8 5 ~ 9 0 ° C まで温めた。反応混合物を 8 5 ~ 9 0 ° C で 1 時間攪拌してから、雰囲気温度まで徐々に冷却した。無水テトラヒドロフラン ( T H F、2 0 0 m L ) を投入し、得られたスラリーを雰囲気温度で 4 8 時間、続いて 0 ~ 5 ° C で 2 時間攪拌した。固体を濾過により収集し、T H F 及び M T B E の 1 対 1 混合物 ( 2 x 2 0 0 m L ) で洗浄し、恒量まで真空乾燥させて、所望の生成物である ( E ) - N - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アリリデン ) - N - メチルメタンアミニウムクロリド塩酸塩 ( 化合物 2 d、4 6 . 1 7 g、理論上 4 7 . 4 3 g、H P L C 面積 % により 9 9 . 5 %、N M R により 9 5 . 2 重量 %、収率 9 2 . 7 % ) を、2 . 3 % の D M F 及びアセトニトリルならびに 0 . 8 % の水を含む黄色から褐色の結晶性固体 ( 形態 I I ) として得、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。化合物 2 d の場合 :  $^1\text{H}$  N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> )  $\delta$  1 3 . 6 5 ( s , 1 H ) , 8 . 9 9 ( s , 1 H ) , 8 . 4 8 ( s , 2 H ) , 7 . 9 9 - 7 . 9 4 ( m , 1 H ) , 6 . 8 4 ( d d , J = 3 . 6 , 1 . 6 H z , 1 H ) , 3 . 4 8 ( s , 6 H ) , 2 . 8 2 ( s , 6 H ) p p m ;  $^{13}\text{C}$  N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> , 1 2 5 M H z )  $\delta$  1 6 3 . 8 , 1 5 1 . 3 , 1 4 7 . 6 , 1 4 5 . 0 , 1 3 2 . 1 , 1 1 7 . 5 , 1 0 2 . 9 , 9 1 . 6 , 4 8 . 9 , 4 2 . 1 p p m ; C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> C l <sub>2</sub> N <sub>5</sub> ( M W、化合物 2 c の場合は 2 7 9 . 7 7、アニオンを含まない化合物 2 の場合は 2 4 4 . 3 2 ) L C M S ( E I ) m / e 2 4 4 . 2 ( M <sup>+</sup> , 基準ピーク ) 。

## 【0188】

化合物 2 d の結晶形態 I I を、X R P D、D S C、及び T G A によって特性決定した。X 線粉末回折 ( X R P D ) : X 線粉末回折 ( X R P D ) は、B r u k e r D 8 A d v a n c e E C O X 線粉末回折計 ( X R P D ) 機器から得た。X R P D のための一般的な実験手順は以下のとおりであった : ( 1 ) 1 . 5 4 1 8 Å での銅からの X 線照射及び L Y N X E Y E ( 商標 ) 検出器、( 2 ) 4 0 k V、2 5 m A での X 線パワー、ならびに ( 3 ) 試料粉末はゼロバックグラウンド試料ホルダー上に分散させた。X R P D の一般的な測定条件は以下のとおりであった : 開始角度 3 度、停止角度 3 0 度、サンプリング 0 . 0 1 5 度、及び走査速度 2 度 / 分。

## 【0189】

化合物 2 d の結晶形態 I I は、X R P D 分析により結晶性固体であることが確認された。化合物 2 d、結晶形態 I I の X R P D パターンを図 4 に示し、ピークデータを表 2 に提供する。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2. 化合物 2 d、形態 I I の XRPD ピークデータ

| 2シータ (°) | 相対強度 [%] |
|----------|----------|
| 7. 3     | 7. 3     |
| 11. 1    | 0. 9     |
| 11. 5    | 49. 6    |
| 11. 9    | 17. 0    |
| 13. 3    | 29. 2    |
| 14. 6    | 3. 3     |
| 15. 5    | 27. 3    |
| 15. 8    | 26. 5    |
| 16. 1    | 13. 1    |
| 16. 4    | 1. 5     |
| 17. 4    | 32. 8    |
| 17. 9    | 8. 1     |
| 18. 2    | 6. 4     |
| 19. 1    | 19. 5    |
| 19. 4    | 16. 2    |
| 19. 6    | 14. 9    |
| 20. 7    | 5. 3     |
| 21. 4    | 40. 8    |
| 22. 0    | 35. 6    |
| 22. 4    | 10. 8    |
| 22. 6    | 26. 2    |
| 23. 2    | 71. 6    |
| 23. 8    | 4. 9     |
| 24. 0    | 8. 0     |
| 24. 9    | 70. 7    |
| 25. 5    | 100      |
| 26. 0    | 1. 7     |
| 26. 4    | 0. 9     |
| 26. 7    | 21. 1    |
| 27. 0    | 15. 3    |
| 27. 4    | 4. 6     |
| 27. 9    | 12. 6    |
| 29. 1    | 23. 1    |
| 29. 5    | 4. 2     |

10

20

30

40

## 【0190】

示差走査熱量測定 (DSC) : DSC は、オートサンプラーを備えた T A I n s t r u m e n t s 示差走査熱量計、D i s c o v e r y D S C 2 5 0 0 から得た。DSC 機器の条件は以下のとおりであった : 1 0 ° C / 分で 2 0 ~ 3 0 0 ° C、T z e r o アルミニウム試料パン及び蓋、ならびに 5 0 m L / 分の窒素ガス流量。化合物 2 d、結晶形態 I I の DSC 分析により、開始温度が 4 6 . 6 ° C、及び最大 9 9 . 2 ° C の 1 つの吸熱ピークが明らかになった。化合物 2 d、結晶形態 I I の DSC サーモグラムを図 5 に提供する。

## 【0191】

熱重量分析 (TGA) : TGA は、オートサンプラーを備えた T A I n s t r u m e n t s

50

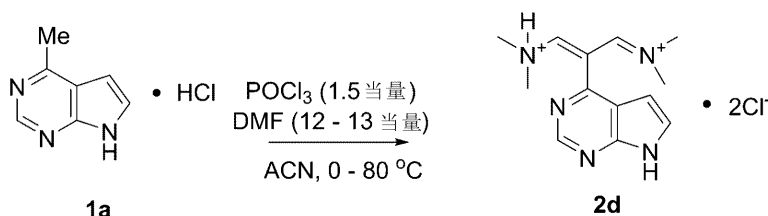
t s 熱重量分析装置、Discovery TGA 5500 から得た。TGA の一般的な実験条件は以下のとおりであった：10℃/分で25℃から300℃の傾斜、25 mL/分の窒素パージガス流、白金試料ホルダ。化合物 2 d、結晶形態 I I の TGA 分析により、分解に起因した、150℃未満で4.7%の重量減少及び175℃超で著しい重量減少があることが判明した。化合物 2 d、結晶形態 I I の TGA サーモグラムを図 6 に提供する。

【0192】

実施例 6：(E)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウムクロリド塩酸塩(2 d) の代替的調製

10

【化104】



無水アセトニトリル(65 mL)中のオキソ塩化リン( $\text{POCl}_3$ 、17.25 g、10.5 mL、112.5 mmol、1.5 当量)の溶液を氷浴中で0~5℃に冷却した。無水DMF(70.8 g、70.0 mL、968 mmol、12.9 当量)を溶液に滴下して、対応するビルスマイヤー試薬を形成した。DMFの添加中、内部温度を10℃未満に制御した。氷パッチを取り除き、反応混合物を雰囲気温度まで徐々に温めた。メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩(化合物 1 a の塩酸塩、12.72 g、75.0 mmol)を、インサイチュ生成されたビルスマイヤー試薬中に固体として雰囲気温度で一度に投入し、得られたスラリーを雰囲気温度で5~10分間攪拌して完全な混合を確実にした後、75~80℃まで温めた。反応混合物を75~80℃で1時間攪拌してから、雰囲気温度まで徐々に冷却した。無水テトラヒドロフラン(THF、100 mL)を投入し、得られたスラリーを雰囲気温度で2時間、続いて0~5℃で2時間攪拌した。固体を濾過により収集し、THF及びMTBEの1対1混合物(2×100 mL)で洗浄して、所望の生成物である(E)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウムクロリド塩酸塩(化合物 2 d、27.83 g、理論上23.72 g、HPLC面積%により96.1%、NMRにより69.0重量%、収率81.0%)を、11.49%のDMF及びアセトニトリルならびに1.38%の水を含有する黄色から褐色の結晶性(形態 I)固体として得、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。化合物 2 d の場合： $^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.65 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.99-7.94 (m, 1H), 6.84 (dd,  $J=3.6, 1.6$  Hz, 1H), 3.48 (s, 6H), 2.82 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  163.8, 151.3, 147.6, 145.0, 132.1, 117.5, 102.9, 91.6, 48.9, 42.1 ppm;  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5$  (MW、化合物 2 c の場合は279.77、アニオンを含まない化合物 2 の場合は244.32) LCMS(EI) m/e 244.2 ( $\text{M}^+$ , 基準ピーク)。

20

30

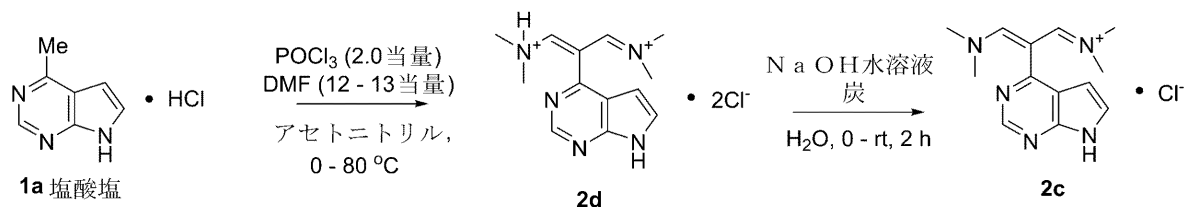
40

【0193】

実施例 7： $\text{POCl}_3$ を用いた(E)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウムクロリド(化合物 2 の塩化物または化合物 2 c)の調製

50

## 【化 1 0 5】

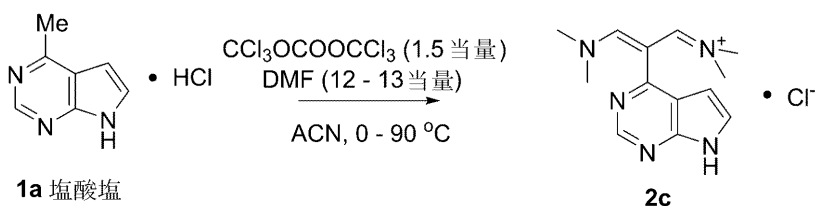


無水アセトニトリル（65 mL）中のオキソ塩化リン（ $\text{POCl}_3$ 、23.0 g、14.0 mL、150 mmol、2.0 当量）の溶液を氷浴中で0～5℃に冷却した。無水DMF（70.8 g、70.0 mL、968 mmol、12.9 当量）を溶液に滴下して、対応するビルスマイヤー試薬を形成した。DMFの添加中、内部温度を10℃未満に制御した。氷パッチを取り除き、反応混合物を雰囲気温度まで徐々に温めた。メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩（化合物1aの塩酸塩、12.72 g、75.0 mmol）を、インサイチュ生成されたビルスマイヤー試薬中に固体として雰囲気温度で一度に投入し、得られたスラリーを雰囲気温度で5～10分間攪拌して完全な混合を確実にした後、75～80℃まで温めた。反応混合物を75～80℃で1時間攪拌してから、雰囲気温度まで徐々に冷却した。無水テトラヒドロフラン（100 mL）を投入し、得られたスラリーを雰囲気温度で2時間、続いて0～5℃で2時間攪拌した。固体を濾過により収集し、THF及びMTBEの1対1混合物（2×100 mL）で洗浄して、所望の生成物である（E）-N-（3-（ジメチルアミノ）-2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）アリリデン）-N-メチルメタンアミニウムクロリド塩酸塩（化合物2d）を、黄色から褐色の湿潤ケーキとして得た。続いて、湿潤ケーキを水（120 mL）に溶解し、得られた水溶液のpHを、0～5℃で、50%水酸化ナトリウム水溶液（NaOH、19.06 g）で処理することにより、7～8に調整した。中和された水溶液を、続いて炭（5.5 g）で処理し、雰囲気温度で12時間攪拌した。炭をセライト床を通して濾過することにより除去し、セライト床を水（50 mL）で洗浄した。所望の生成物である（E）-N-（3-（ジメチルアミノ）-2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）アリリデン）-N-メチルメタンアミニウムクロリド（化合物2c、HPLC面積%により99.0%超の純度）を含む得られた水溶液を、更なる処理を行うことなく後続の反応に使用した。

## 【0 1 9 4】

実施例8：トリホスゲンを用いた（E）-N-（3-（ジメチルアミノ）-2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）アリリデン）-N-メチルメタンアミニウムクロリド（化合物2c）の合成

## 【化 1 0 6】



無水アセトニトリル（73 mL）中のトリホスゲン（ $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$ 、37.4 g、126 mmol、1.5 当量）の溶液を氷浴中で0～5℃に冷却した。無水DMF（79.0 g、84 mL、1083 mmol、12.9 当量）を溶液に滴下して、対応するビルスマイヤー試薬を形成した。DMFの添加中、内部温度を10℃未満に制御した。氷パッチを取り除き、反応混合物を40分間かけて雰囲気温度まで徐々に温めた。メチル-

7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩（化合物1aの塩酸塩、14.25g、84.0mmol）を、インサイチュ生成されたビルスマイヤー試薬中に固体として雰囲気温度で一度に投入し、得られたスラリーを雰囲気温度で5～10分間攪拌して完全な混合を確実にした後、80～90℃まで温めた。反応混合物を80～90℃で1時間攪拌してから、雰囲気温度まで徐々に冷却した。無水テトラヒドロフラン（THF、112mL）を投入し、得られたスラリーを雰囲気温度で12時間、続いて0～5℃で2時間攪拌した。固体を濾過により収集し、THF及びMTBEの1対1混合物（2×200mL）で洗浄し、恒量まで真空乾燥させて、所望の生成物である（E）-N-（3-（ジメチルアミノ）-2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）アリリデン）-N-メチルメタンアミニウムクロリド（化合物2c）、28.3g、理論上23.5g、HPLC面積%により98.8%、HPLCにより64.9重量%、収率78.2%）を、19.7%のDMF及び0.8%の水を含有する黄色から褐色の非晶質固体として得、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。化合物2cの場合：<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.65（s, 1H），8.99（s, 1H），8.48（s, 2H），7.99-7.94（m, 1H），6.84（dd, J=3.6, 1.6 Hz, 1H），3.48（s, 6H），2.82（s, 6H）ppm；<sup>13</sup>C NMR（DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz）δ 163.8, 151.3, 147.6, 145.0, 132.1, 117.5, 102.9, 91.6, 48.9, 42.1 ppm；C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>（MW、化合物2cの場合は279.77、アニオンを含まない化合物2の場合は244.32）LCMS（EI）m/e 244.2（M<sup>+</sup>, 基準ピーク）。

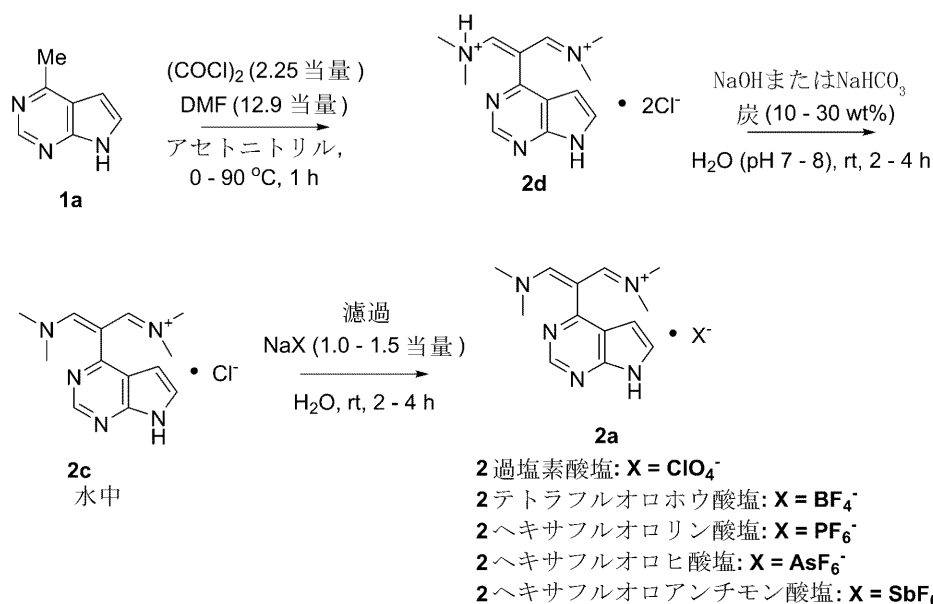
10

20

【0195】

実施例9：（E）-N-（3-（ジメチルアミノ）-2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）アリリデン）-N-メチルメタンアミニウム塩の調製

【化107】



30

40

（E）-N-（3-（ジメチルアミノ）-2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）アリリデン）-N-メチルメタンアミニウム過塩素酸塩（化合物2の過塩素酸塩）

水（8.06mL）中の（E）-N-（3-（ジメチルアミノ）-2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）アリリデン）-N-メチルメタンアミニウムクロリド（化合物2c、2.94g、10.525mmol）の溶液に、雰囲気温度で過塩素酸ナトリウム（NaClO<sub>4</sub>、1.933g、15.79mmol、1.50当量）を添

50

加した。20～25℃で12時間攪拌した後、スラリーを氷浴中で2時間冷却した。固体を濾過し、冷H<sub>2</sub>O（3×2mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、粗製の所望の生成物である（E）-N-（3-（ジメチルアミノ）-2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）アリリデン）-N-メチルメタンアミニウム過塩素酸塩（化合物2の過塩素酸塩）を白色固体として得、これを更に精製することなく後続の反応に使用した。

<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 12.50-12.17（s，1H），8.94-8.73（s，1H），8.08-7.87（s，2H），7.77-7.57（dd，J=3.4，2.3Hz，1H），6.56-6.31（dd，J=3.5，1.7Hz，1H），3.54-3.04（s，6H），2.45-2.17（s，6H）ppm；C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>（MW、化合物2の過塩素酸塩の場合は343.77、アニオンを含まない化合物2の場合は244.32）LCMS（EI）m/e 244.2（M<sup>+</sup>，基準ピーク）。

【0196】

（E）-N-（3-（ジメチルアミノ）-2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）アリリデン）-N-メチルメタンアミニウムテトラフルオロホウ酸塩（化合物2のテトラフルオロホウ酸塩）

水（8.06mL）中の（E）-N-（3-（ジメチルアミノ）-2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）アリリデン）-N-メチルメタンアミニウムクロリド（化合物2c、2.94g、10.525mmol）の溶液に、雰囲気温度でテトラフルオロホウ酸ナトリウム（NaBF<sub>4</sub>、1.733g、15.79mmol、1.50当量）を添加した。20～25℃で12時間攪拌した後、スラリーを氷浴中で2時間冷却した。固体を濾過し、冷H<sub>2</sub>O（3×2mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、粗製の所望の生成物である（E）-N-（3-（ジメチルアミノ）-2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）アリリデン）-N-メチルメタンアミニウムテトラフルオロホウ酸塩（化合物2のテトラフルオロホウ酸塩、1.80g、理論上3.49g、収率51.6%）を白色固体として得、これを更に精製することなく後続の反応に使用した。

<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 12.39-12.34（s，1H），8.85-8.80（s，1H），7.99-7.94（s，2H），7.71-7.65（dd，J=3.4，2.2Hz，1H），6.52-6.46（dd，J=3.5，1.7Hz，1H），3.34-3.29（s，6H），2.38-2.33（s，6H）ppm；<sup>11</sup>B NMR（DMSO-d<sub>6</sub>，128MHz）δ -1.27ppm；<sup>19</sup>F NMR（DMSO-d<sub>6</sub>，376.5MHz）δ -148.23及び-148.28ppm；C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>（MW、化合物2のテトラフルオロホウ酸塩の場合は331.13、アニオンを含まない化合物2の場合は244.32）m/e 244.2（M<sup>+</sup>，基準ピーク）。

【0197】

（E）-N-（3-（ジメチルアミノ）-2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）アリリデン）-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロリン酸塩（化合物2のヘキサフルオロリン酸塩）

実施例4で説明した対応するビルスマイヤー反応を介して4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（12.19g、91.6mmol）から生成された、水（80mL）中の粗製（E）-N-（3-（ジメチルアミノ）-2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）アリリデン）-N-メチルメタンアミニウムクロリド塩酸塩（化合物2d、25.61g、91.6mmol）の溶液に、0～5℃で水酸化ナトリウム（NaOH）水溶液を添加して、溶液のpHを7～8に調整した。得られた水溶液に炭（7.69g）を添加し、混合物を雰囲気温度で2～4時間攪拌した。炭をセライト床を通して濾過することにより除去し、湿潤炭ケーキを水（15mL）で洗浄した。続いて、合わせた水溶液にヘキサフルオロリン酸ナトリウム（NaPF<sub>6</sub>、20.08g、120mmol、1.31当量）を雰囲気温度で添加した。20～25℃で1時間攪拌した後、スラリーを氷浴中で30分間冷却した。固体を濾過し、冷H<sub>2</sub>O（2×25mL）で洗浄

し、真空下で乾燥させて、粗製の所望の生成物である (E)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-4-イル)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロリン酸塩 (化合物2のヘキサフルオロリン酸塩、24.30 g、理論上35.81 g、収率67.9%、HPLC面積%により98.7%) を白色の結晶性固体として得、これを更に精製することなく後続の反応に使用した。粗製の化合物2のヘキサフルオロリン酸塩は、水からの再結晶化によって精製され、白色の結晶性固体として純粋な生成物を生成することができる。化合物2のヘキサフルオロリン酸塩の場合：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.36 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.97 (br s, 2H), 7.68 (dd, J=3.2, 2.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, J=3.4, 1.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 6H), 2.36 (br s, 6H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.7, 152.9, 151.4, 151.0, 128.9, 120.7, 101.5, 99.8, 48.9, 40.0 ppm; <sup>19</sup>F NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 470.6 MHz) δ -70.2 (d, <sup>1</sup>J(PF)=711.1 Hz) ppm; <sup>31</sup>P NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 162 MHz) δ -144.19 (septet, <sup>1</sup>J(PF)=711 Hz) ppm. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>P (MW、化合物2のヘキサフルオロリン酸塩の場合は389.29、アニオンを含まない化合物2の場合は244.32) LCMS (EI) m/e 244.2 (M<sup>+</sup>, 基準ピーク)。化合物2のヘキサフルオロリン酸の結晶化度を、XRPD、DSC及びTGAによって特性決定した。

10

20

30

40

50

【0198】

X線粉末回折 (XRPD) : X線粉末回折 (XRPD) は、Bruker D8 Advance ECO X線粉末回折計 (XRPD) 機器から得た。XRPDのための一般的な実験手順は以下のとおりであった：(1) 1.5418 Åでの銅からのX線照射及びLYNX EYE (商標) 検出器、(2) 40 kV、25 mAでのX線パワー、ならびに(3) 試料粉末はゼロバックグラウンド試料ホルダー上に分散させた。XRPDの一般的な測定条件は以下のとおりであった：開始角度3度、停止角度30度、サンプリング0.015度、及び走査速度2度/分。化合物2のヘキサフルオロリン酸塩は、XRPD分析により結晶性固体であることが確認された。化合物2のヘキサフルオロリン酸塩のXRPDパターンを図7に示し、ピークデータを表3に提供する。

## 【表 3 - 1】

表 3. 化合物 2 のヘキサフルオロリン酸塩の XRPD ピークデータ

| 2 シー タ ( ° ) | 相 対 強 度 [%] |
|--------------|-------------|
| 8. 2         | 0. 7        |
| 8. 9         | 0. 4        |
| 10. 8        | 3. 2        |
| 12. 0        | 2. 9        |
| 12. 9        | 0. 3        |
| 13. 5        | 0. 3        |
| 13. 9        | 5. 5        |
| 14. 3        | 100         |
| 15. 2        | 3. 0        |
| 15. 5        | 0. 5        |
| 16. 6        | 19. 9       |
| 17. 0        | 5. 7        |
| 17. 6        | 5. 4        |
| 18. 1        | 24. 1       |
| 19. 4        | 0. 2        |
| 20. 1        | 36. 3       |
| 20. 4        | 26. 7       |
| 20. 6        | 3. 3        |
| 21. 3        | 28. 2       |
| 21. 5        | 38. 7       |
| 22. 1        | 10. 7       |
| 22. 4        | 5. 6        |
| 22. 9        | 1. 1        |
| 23. 5        | 11. 5       |
| 24. 0        | 6. 1        |
| 24. 2        | 12. 3       |
| 24. 7        | 23. 1       |
| 25. 0        | 10. 7       |
| 26. 3        | 26. 8       |
| 26. 6        | 2. 6        |
| 26. 9        | 0. 3        |
| 27. 3        | 5. 8        |
| 27. 5        | 1. 9        |
| 27. 8        | 1. 7        |
| 28. 1        | 0. 3        |
| 28. 3        | 1. 5        |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

| 2 シー タ ( ° ) | 相 対 強 度 [%] |
|--------------|-------------|
| 2 8 . 6      | 6 . 7       |
| 2 8 . 8      | 1 . 8       |
| 2 9 . 0      | 0 . 9       |
| 2 9 . 5      | 0 . 4       |

10

## 【 0 1 9 9 】

示差走査熱量測定 (DSC) : DSC は、オートサンプラーを備えた T A I n s t r u m e n t s 示差走査熱量計、D i s c o v e r y D S C 2 5 0 0 から得た。DSC 機器の条件は以下のとおりであった：10℃/分で20～300℃、T z e r o アルミニウム試料パン及び蓋、ならびに50mL/分の窒素ガス流量。化合物2のヘキサフルオロリン酸塩の結晶性試料のDSC分析により、融解に起因する、開始温度が231.7℃、及び最大232.7℃の1つの吸熱ピーク、ならびに分解に起因する、開始温度が241.1℃、及び最大242.1℃の第2の吸熱ピークが明らかになった。化合物2のヘキサフルオロリン酸塩のDSCサーモグラムを図8に示す。

20

## 【 0 2 0 0 】

熱重量分析 (TGA) : TGA は、オートサンプラーを備えた T A I n s t r u m e n t s 熱重量分析装置、D i s c o v e r y T G A 5 5 0 0 から得た。TGA の一般的な実験条件は以下のとおりであった：10℃/分で25℃から300℃の傾斜、25mL/分の窒素パージガス流、白金試料ホルダ。化合物2のヘキサフルオロリン酸塩の結晶性試料のTGA分析によって、分解に起因する、250℃を超える著しい重量減少が明らかとなった。化合物2のヘキサフルオロリン酸塩のTGAサーモグラムを図9に示す。

## 【 0 2 0 1 】

30

(E) - N - ( 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン - 4-イル) アリリデン) - N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロヒ酸塩 (化合物2のヘキサフルオロヒ酸塩) :

水 (8.06mL) 中の (E) - N - ( 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン - 4-イル) アリリデン) - N-メチルメタンアミニウムクロリド (化合物2c、2.94g、10.525mmol) の溶液に、雰囲気温度でヘキサフルオロヒ酸ナトリウム (NaAsF<sub>6</sub>、3.35g、15.79mmol、1.50当量) を添加した。20～25℃で12時間攪拌した後、スラリーを氷浴中で2時間冷却した。固体を濾過し、冷H<sub>2</sub>O (3×2mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、粗製の所望の生成物である (E) - N - ( 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン - 4-イル) アリリデン) - N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロヒ酸塩 (化合物2のヘキサフルオロヒ酸塩、4.51g、理論上4.56g、収率99%) を白色固体として得、これを更に精製することなく後続の反応に使用した。化合物2のヘキサフルオロヒ酸塩の場合：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.76-7.57 (t, J=2.9Hz, 1H), 6.59-6.36 (dd, J=3.2, 1.8Hz, 1H), 3.32 (s, 6H), 2.35 (s, 6H) ppm; <sup>19</sup>F NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 376.5MHz) δ -62.16 (quartet, <sup>1</sup>J (AsF) = 937.5Hz) ppm; C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>As (MW、化合物2のヘキサフルオロヒ酸塩の場合は433.23、アニオンを含まない化合物2の場合は244.32) LCM

40

50

S (EI) m/e 244.2 (M<sup>+</sup>, 基準ピーク)。

【0202】

(E)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロアンチモン酸塩 (化合物2のヘキサフルオロアンチモン酸塩)

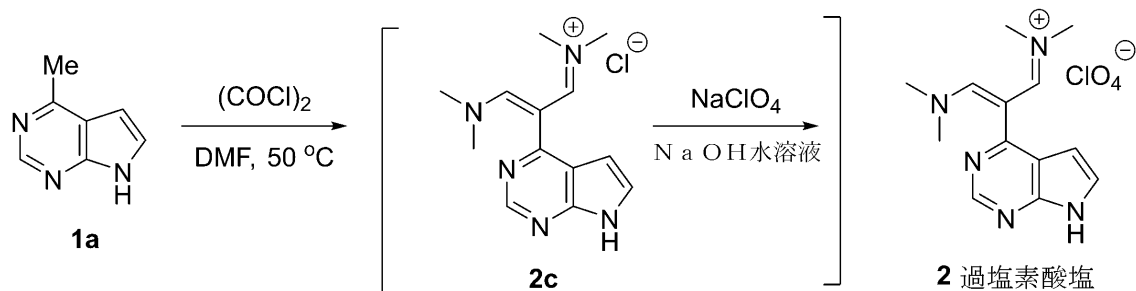
水(8.06 mL)中の(E)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウムクロリド(化合物2c、2.94 g、10.525 mmol)の溶液に、雰囲気温度でヘキサフルオロアンチモン酸ナトリウム(NaSBF<sub>6</sub>、4.08 g、15.79 mmol、1.50当量)を添加した。20~25℃で12時間攪拌した後、スラリーを氷浴中で2時間冷却した。固体を濾過し、冷H<sub>2</sub>O(3×2 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させて、粗製の所望の生成物である(E)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロアンチモン酸塩(化合物2のヘキサフルオロアンチモン酸塩、2.61 g、理論上5.05 g、収率51.7%)を白色固体として得、これを更に精製することなく後続の反応に使用した。化合物2のヘキサフルオロアンチモン酸塩の場合：<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.37 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.32 (s, 6H), 2.35 (s, 6H) ppm; <sup>19</sup>F NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 376.5 MHz) δ -166.86 ppm; C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>Sb (MW、化合物2のヘキサフルオロアンチモン酸塩の場合は480.07、アニオンを含まない化合物2の場合は244.32) LCMS (EI) m/e 244.2 (M<sup>+</sup>, 基準ピーク)。

【0203】

実施例10: (E)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウム過塩素酸塩(化合物2の過塩素酸塩)の代替的調製

方法1

【化108】



内部温度を50℃未満に保ちながら、塩化オキサリル(20.0 mL、228 mmol、3.04当量)を15分間かけて徐々にDMF(107 mL、1378 mmol、18.4当量)に投入した。添加後、得られたスラリーを雰囲気温度まで冷却し、雰囲気温度で2時間攪拌した。4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(化合物1a、10.0 g、75 mmol)を雰囲気温度でスラリーに添加し、得られた反応混合物を雰囲気温度で16時間、続いて50℃で5.5時間攪拌した。反応混合物を雰囲気温度に冷却し、氷(60 g)でクエンチした。クエンチした反応混合物を真空下で濃縮して残留物にし、続いてこれを水(50 mL)に溶解した。続いて、過塩素酸ナトリウム(NaClO<sub>4</sub>、20.23 g、165 mmol、2.2当量)を、雰囲気温度で水溶液に添加した。得られた混合物を氷浴中で冷却した後、水酸化ナトリウム(NaOH、7.5 g、188 mmol、2.5当量)を徐々に添加した。固体を濾過によって回収し、水(30 mL)で洗浄し、真空乾燥させて、粗製の所望の生成物である(E)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アリリデン)-N

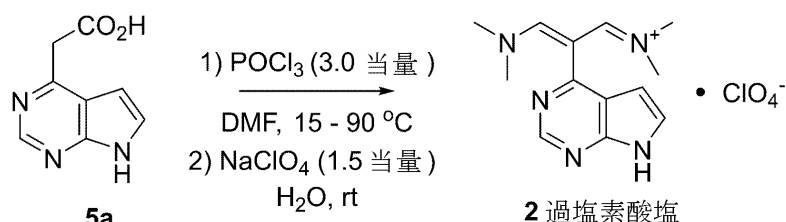
ーメチルメタンアミニウム過塩素酸塩（化合物 2 の過塩素酸塩、18.7 g、理論上 25.78 g、収率 72.5%）を灰色の固体として得、これを更に精製することなく後続の反応に使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.50–12.17 (s, 1H), 8.94–8.73 (s, 1H), 8.08–7.87 (s, 2H), 7.77–7.57 (dd, J = 3.4, 2.3 Hz, 1H), 6.56–6.31 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 3.54–3.04 (s, 6H), 2.45–2.17 (s, 6H) ppm; C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (MW、化合物 2 の過塩素酸塩の場合は 343.77、アニオンを含まない化合物 2 の場合は 244.32) LCMS (EI) m/e 244.2 (M<sup>+</sup>, 基準ピーク)。

【0204】

10

## 方法 2

【化109】



20

無水 DMF (2.92 g、3.1 mL、40 mmol、20 当量) 中の 2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)酢酸塩（化合物 5a、354 mg、2.0 mmol）の溶液に、雰囲気温度でオキシ塩化リン（POCl<sub>3</sub>、920 mg、0.56 mL、6.0 mmol、3.0 当量）を添加した。続いて、得られた反応混合物を 80~90 °C に温め、80~90 °C で 30 分間攪拌した。反応が完了したら、反応混合物を雰囲気温度まで冷却した。冷却した反応混合物を、氷（10 g）に注ぎ込むことによってクエンチした。続いて溶液を減圧下で濃縮し、得られた残留物を水（3 mL）で処理した。この水溶液を NaOH 水溶液で pH 7~8 に中和し、それから活性炭（50 mg）で処理した。混合物を雰囲気温度で 30 分間攪拌し、それからセライト床を通して濾過した。セライト床を水（2 mL）で洗浄した。続いて、合わせた濾液及び洗浄溶液を、雰囲気温度で固体の過塩素酸ナトリウム（NaClO<sub>4</sub>、367 mg、3.0 mmol、1.5 当量）で処理した。混合物を雰囲気温度で 1 時間攪拌し、続いて 0~5 °C で 1 時間攪拌した。続いて固体を濾過によって回収し、水（2×2 mL）で洗浄し、真空乾燥させて、粗製の所望の生成物である（E）-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アリリデン)-N-メチルメタンアミニウム過塩素酸塩（化合物 2 の過塩素酸塩、330 mg、理論上 688 mg、収率 48%）を灰色の固体として得、これを更に精製することなく後続の反応に使用した。化合物 2 の過塩素酸塩の場合：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.50–12.17 (s, 1H), 8.94–8.73 (s, 1H), 8.08–7.87 (s, 2H), 7.77–7.57 (dd, J = 3.4, 2.3 Hz, 1H), 6.56–6.31 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 3.54–3.04 (s, 6H), 2.45–2.17 (s, 6H) ppm; C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (MW、化合物 2 の過塩素酸塩の場合は 343.77、アニオンを含まない化合物 2 の場合は 244.32) LCMS (EI) m/e 244.2 (M<sup>+</sup>, 基準ピーク)。

30

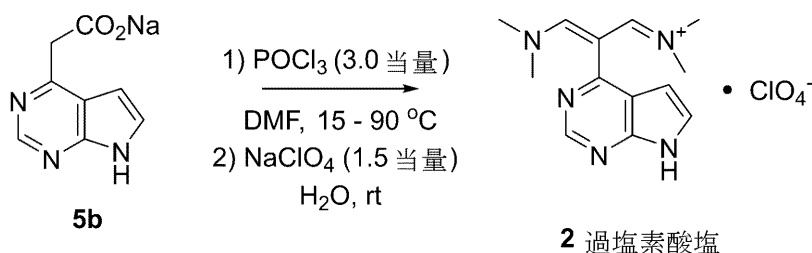
40

【0205】

## 方法 3

50

## 【化 1 1 0】



10

無水DMF（12.48g、13.2mL、171mmol、20当量）中の酢酸ナトリウム2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）（化合物5b、1.70g、8.54mmol）の溶液に、雰囲気温度でオキシ塩化リン（POCl<sub>3</sub>、3.93g、2.4mL、25.6mmol、3.0当量）を添加した。続いて、得られた反応混合物を80～90℃に温め、80～90℃で30分間攪拌した。反応が完了したら、反応混合物を雰囲気温度まで冷却した。冷却した反応混合物を、氷（40g）に注ぎ込むことによってクエンチした。続いて溶液を減圧下で濃縮し、得られた残留物を水（10mL）で処理した。この水溶液をNaOH水溶液でpH7～8に中和し、それから活性炭（200mg）で処理した。混合物を雰囲気温度で30分間攪拌し、それからセライト床を通して濾過した。セライト床を水（5mL）で洗浄した。続いて、合わせた濾液及び洗浄溶液を、雰囲気温度で固体の過塩素酸ナトリウム（NaClO<sub>4</sub>、1.57g、12.8mmol、1.5当量）で処理した。混合物を雰囲気温度で1時間攪拌し、続いて0～5℃で1時間攪拌した。続いて固体を濾過によって回収し、水（2×5mL）で洗浄し、真空乾燥させて、所望の生成物である（E）-N-（3-（ジメチルアミノ）-2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）アリリデン）-N-メチルメタンアミニウム過塩素酸塩（化合物2の過塩素酸塩、1.3g、理論上2.94g、収率44.3%）をオフホワイトの固体として得、これを更に精製することなく後続の反応に使用した。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 12.50-12.17（s, 1H）, 8.94-8.73（s, 1H）, 8.08-7.87（s, 2H）, 7.77-7.57（dd, J=3.4, 2.3Hz, 1H）, 6.56-6.31（dd, J=3.5, 1.7Hz, 1H）, 3.54-3.04（s, 6H）, 2.45-2.17（s, 6H）ppm；C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>（MW、化合物2の過塩素酸塩の場合は343.77、アニオンを含まない化合物2の場合は244.32）LCMS（EI）m/e 244.2（M<sup>+</sup>, 基準ピーク）。

20

30

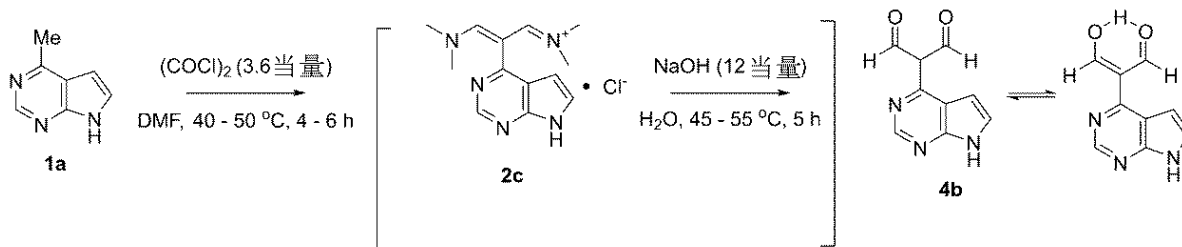
## 【0206】

実施例11：2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）マロンアルデヒド（（E）-3-ヒドロキシ-2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）アクリルアルデヒド（化合物2b）の調製

内部温度を50℃未満に保ちながら、塩化オキサリル（12.00mL、137mmol、3.64当量）をDMF（50mL、646mmol、17.18当量）に滴下した。

40

## 【化 1 1 1】



50

## 10

20

**実施例 12：4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（化合物 12a）の調製**

## 30



50

とした発熱現象が生じ、反応温度が0.5時間かけて約12℃に上昇した。残りの4,6-ジクロロピリミジンを0.25時間かけて少しずつ添加し、反応温度が12から27℃まで上昇した。反応温度を断続的な冷却で25~27℃に維持し、その間に黄色の懸濁液はより希薄になり、続いて再度より濃厚になった。約1時間で発熱現象が静まった後、反応混合物をゆっくりと加熱した。約55℃で、反応混合物は極めて濃厚になり、第2の穏やかな発熱現象が起きた。加熱マントルを除去したが、反応温度は約63℃まで上昇し続け、この温度に数分間留まってから低下した。混合物の加熱を再開すると、やがて穏やかな還流(約100℃)が達成された。約95℃で、HClガスの安定したかなり急速な放散が開始され、反応混合物は徐々に希薄になりかつ黒ずんできた。約0.5時間後、透明な褐色の溶液が生じ、還流温度が1.25時間かけて115℃までゆっくりと上昇した。合計で2.5時間の還流後に、反応混合物を雰囲気温度へ冷却し、雰囲気温度で終夜撹拌した。過剰量のPOCl<sub>3</sub>(可能な限り多量の)を減圧下で除去した(浴温45~50℃)。濃厚な残留褐色油を、20Lの分離漏斗中で冷H<sub>2</sub>O(5L)の中へ非常にゆっくりと注ぎ込み、必要に応じて氷を添加して、水性混合物を室温近くに維持した。水性混合物を、EtOAc(2×3L、続いて1×2L)で抽出した。合わせたEtOAc抽出物をH<sub>2</sub>O(2×2.5L)、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(1L)、ブライン(1L)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(浴温35℃)、粗製4,6-ジクロロピリミジン-5-カルバルデヒド(化合物9a、270g、理論上395g、68.4%)を黄橙色固体として得た。この粗製材料の20g分量をクーゲルロール蒸留(90~100℃のオープン温度、225mTorr)で精製して、15.3gの純粋な4,6-ジクロロピリミジン-5-カルバルデヒド(化合物9a)を白色の固体として得、これを室温で放置すると黄色に変色した。4,6-ジクロロピリミジン-5-カルバルデヒドの場合:<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.46(s, 1H), 8.89(s, 1H) ppm。

10

20

【0209】

工程2. 4-アミノ-6-クロロピリミジン-5-カルバルデヒド(化合物10a):  
MeOH(265mL、1.855mol、2.0当量)中の7MのNH<sub>3</sub>の溶液を、雰囲気温度で1.25時間にわたり、トルエン(3L)中の4,6-ジクロロピリミジン-5-カルバルデヒド(化合物9a、163.7g、0.9301mol)の溶液に添加した。反応温度は20から26℃までゆっくりと増加して、黄色の懸濁液が形成された。穏やかな冷却を適用して、反応温度を26℃未満に保った。懸濁液を雰囲気温度で3.5時間撹拌し、その後固体を濾過によって回収した。固体をEtOAc(1L)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、固体をトルエン及びn-ヘプタン(2:1v/v、600mL)で粉碎し、濾過し、乾燥させて、71.1gの4-アミノ-6-クロロピリミジン-5-カルバルデヒドを黄色の固体として得た。反応混合物から濾過した元の固体は、追加量の4-アミノ-6-クロロピリミジン-5-カルバルデヒドを含有していた。EtOAc(1.25L)中で1.5時間撹拌し、濾過し、続いてTHF(750mL)中で1時間撹拌し、濾過することによって、濾過した固体から生成物を抽出した。EtOAc及びTHFの両方の濾液を減圧下で濃縮し、得られた固体をトルエン及びn-ヘプタン(2:1v/v、450mL)で粉碎し、濾過し、乾燥させて、追加の44.1gの4-アミノ-6-クロロピリミジン-5-カルバルデヒド(115.2g、理論上146.5g)の合わせた収率は78.6%であった。4-アミノ-6-クロロピリミジン-5-カルバルデヒドの場合:<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.23(s, 1H), 8.71(bs, 1H), 8.55(bs, 1H), 8.39(s, 1H) ppm; C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>3</sub>O(MW, 157.56), LCMS(EI) m/e 158(M<sup>+</sup>+H)。

30

40

【0210】

工程3. 6-クロロ-5-(2-メトキシビニル)ピリミジン-4-イルアミン(化合物11a):

THF(1.5L)中の(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(27

50

6.0 g、0.807 mol、1.1 当量) の懸濁液を氷／塩浴中で $-2^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、THF (807 mL、0.807 mol、1.1 当量) 中の1 Mのカリウム *tert*-ブトキシド ( $\text{KO}^t\text{Bu}$ ) を $-2\sim-3^{\circ}\text{C}$ で1.5時間かけて添加した。濃い赤橙色の混合物を $-2\sim-3^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。続いて、4-アミノ-6-クロロピリミジン-5-カルバルデヒド (化合物10a、115.2 g、0.7338 mol、1.0 当量) を、THF (200 mL) を使用して容器及び漏斗をすすぎなら、固体形態としての反応混合物に少しずつ添加した。添加の間に、反応温度は $-3$ から $13^{\circ}\text{C}$ へ上昇し、褐色が生じた。反応温度が $10^{\circ}\text{C}$ に低下した時、冷却浴を除去し、反応混合物を雰囲気温度まで温めさせ、雰囲気温度で42時間攪拌した。反応混合物を $-2^{\circ}\text{C}$ へ冷却し、その後 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 飽和水溶液 (750 mL) のゆっくりした添加によってクエンチした。混合物を減圧下で濃縮して、大部分のTHFを除去した。残留物を、EtOAc (3 L) と $\text{H}_2\text{O}$  (1 L) とに分配した。有機相を濾過して界面の不溶性物質を除去し、次に2 NのHCl (4×250 mL)、続いて3 NのHCl (2×250 mL) で抽出した。合わせたHCl抽出物をEtOAc (500 mL) で逆抽出し、続いてセライトに通して濾過して不溶性物質を除去した。濾液を氷／ブライン浴中で冷却し、6 NのNaOH水溶液でpH 8に調整し、EtOAc (3×1 L) で抽出した。合わせたEtOAc抽出物をブライン (1 L) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、炭 (10 g) 及びシリカゲル (10 g) と共に1時間攪拌した。混合物を、EtOAc (1 L) でセライトパッドを洗浄しながらセライトに通して濾過した。濾液を濃縮して、残留EtOAcを*n*-ヘプタン (500 mL) と共蒸発させた。得られた淡褐色の固体を高真空下で2時間ポンピングして、粗製6-クロロ-5-(2-メトキシビニル)ピリミジン-4-イルアミン (化合物11a、72.3 g、理論上136.2 g、53.1%) を得た。粗製の所望の生成物である化合物11aを更に精製することなく次の反応に使用した。粗生成物である化合物11aの試料 (2.3 g) を、0%~35% EtOAc/*n*-ヘプタンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、1.7 gの純粋な6-クロロ-5-(2-メトキシビニル)ピリミジン-4-イルアミン (化合物11a) を白色固体として得、これはE/Z異性体の1対2混合物であることが見出された。6-クロロ-5-(2-メトキシビニル)ピリミジン-4-イルアミンの場合： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) E-異性体の場合： $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.08 (bs, 2H), 6.92 (d, 1H,  $J=13.1$ ), 5.35 (d, 1H,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 3.68 (s, 3H) ppm、Z-異性体の場合： $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.08 (bs, 2H), 6.37 (d, 1H,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 5.02 (d, 1H,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 3.69 (s, 3H) ppm;  $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$  (MW, 185.61), LCMS (EI)  $m/e$  186/188 ( $\text{M}^++\text{H}$ )。

【0211】

工程4. 4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (化合物12a) :

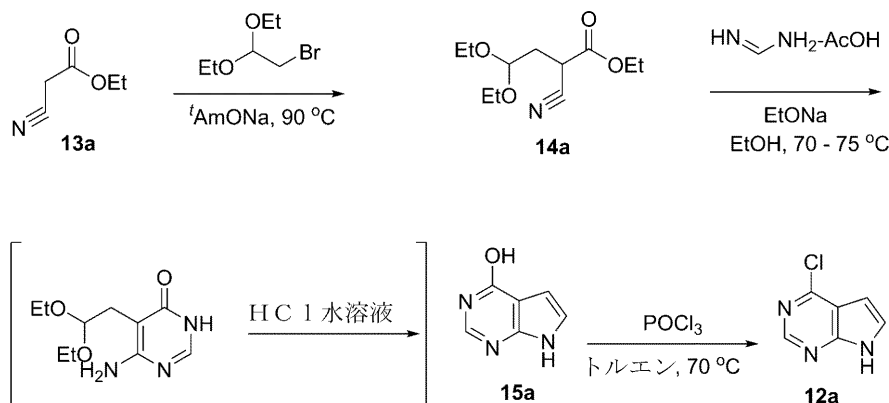
濃塩酸水溶液 (HCl、5 mL) を、THF (700 mL) 中の粗製6-クロロ-5-(2-メトキシビニル)ピリミジン-4-イルアミン (化合物11a、70.0 g、0.3784 mol) の溶液に添加し、得られた反応混合物を7.5時間加熱還流させた。温まると、軽い懸濁液が形成され、これは徐々に再溶解した。HPLCによりモニタリングして反応が完了したとみなされたとき、反応混合物を雰囲気温度まで冷却し、雰囲気温度で終夜攪拌した。固体 $\text{NaHCO}_3$  (15 g) を反応混合物に添加し、得られた混合物を雰囲気温度で1時間攪拌した。炭 (7 g)、シリカゲル (7 g)、及び $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (20 g) を添加し、混合物を1時間かけて $40^{\circ}\text{C}$ まで加熱した。続いて、混合物を雰囲気温度まで冷却し、セライトパッドをTHF (1 L) で洗浄しながらセライトに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた固体を減圧下で乾燥させて、粗製4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (化合物12a、58.1 g、理論上58.1 g、100%) を黄褐色の固体として得た。この粗製の所望の生成物である化合物12をEtOAc (1.0 L) 中に $50\sim55^{\circ}\text{C}$ で溶解させ、活性炭 (3 g) で処理した。混合物を温かいうちにセライトに通して濾過し、セライトパッドを温かいEtOAc (250 mL)

で洗浄した。濾液を約 500 mL に濃縮し、懸濁液を雰囲気温度で終夜静置した。次に、懸濁液を 2 時間かけて 0～5℃まで冷却した後、固体を濾過によって回収した。固体を乾燥させて、純粋な 4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（化合物 12a、54.5 g、理論上 58.1 g、94%）を黄褐色の結晶として得た。化合物 12a の場合：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.58 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.5 Hz) ppm; LCMS (EI) m/e 154/156 (M<sup>+</sup> + H).

【0212】

実施例 13：4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（化合物 12a）の代替的調製

【化 113】



工程 1．エチル 2-シアノ-4,4-ジエトキシブタノエート（化合物 14a）：

シアノ酢酸エチル（化合物 13a、182 Kg、1609 モル）及び DMSO（325 Kg）の混合物に、5℃でナトリウム *tert*-アミロキシド（*t*-AmONa、158.8 Kg）を少しずつ添加した。続いて、混合物を 70～75℃まで温め、シアノ酢酸エチル（191 Kg、1689 モル、合計 3298 モル、5.0 当量）を投入した。混合物を 70～75℃で 30 分間攪拌した後に、ブromoアセトアルデヒドジエチルアセタール（130.4 Kg、665.2 モル）を添加した。続いて得られた反応混合物を 90℃まで加熱し、反応が完了するまで 90℃で攪拌した。反応混合物を 5℃に冷却し、16%塩化アンモニウム（NH<sub>4</sub>Cl）水溶液を添加した。混合物を 30 分間攪拌した後に、酢酸エチル（490 Kg）を投入した。有機相を分離し、水（695 Kg）で洗浄した。水相を酢酸エチル（455 Kg）で抽出した。合わせた有機相を、17%塩化ナトリウム水溶液（NaCl、318 Kg）、及びブライン（325 Kg）で洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル（390 Kg）中に溶解させ、60℃にて炭で処理した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固して、粗製エチル 2-シアノ-4,4-ジエトキシブタノエート（化合物 14a、146.6 Kg、理論上 152.5 Kg、96.1%）を黄色～褐色の油として得、これを更に精製することなく後続の反応でそのまま利用した。

【0213】

工程 2．7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール（化合物 15a）：

反応容器に、エタノール中 18%ナトリウムエトキシド（EtONa）溶液（1558 Kg）及び酢酸ホルムアミジン（153.5 Kg、1474.4 モル）を投入した。混合物を雰囲気温度で 1 時間攪拌した後に、エチル 2-シアノ-4,4-ジエトキシブタノエート（化合物 14a、269.8 Kg、1176.7 モル、1.25 当量）を投入した。反応混合物を 75℃に加熱し、未反応のエチル 2-シアノ-4,4-ジエトキシブタノエート（化合物 14）が検出されなくなるまで 75℃で攪拌した。混合物を 0℃に冷却し、21%塩化アンモニウム水溶液（NH<sub>4</sub>Cl、783 Kg）を投入した。得られた混合物を 0℃で 30 分間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留溶液を 20～30℃に冷却してから濾

過した。ケーキを、水（493 Kg）で再度スラリー化してから濾過した。固体を水（474 Kg）中に懸濁させ、濃塩酸（HCl、89.2 Kg）を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌し、続いて環化反応が完了するまで30℃に加温した。続いて、混合物を5℃に冷却し、水酸化アンモニウム水溶液（NH<sub>4</sub>OH、72 Kg）を添加した。添加後、混合物を5℃で1時間攪拌し、続いて濾過した。湿潤ケーキを水で洗浄し、真空オーブン中で乾燥させて、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール（化合物15a、99.6 Kg、理論上159 Kg、62.6%）をオフホワイト～黄色の固体として得、これを更に精製することなく後続の反応に使用した。

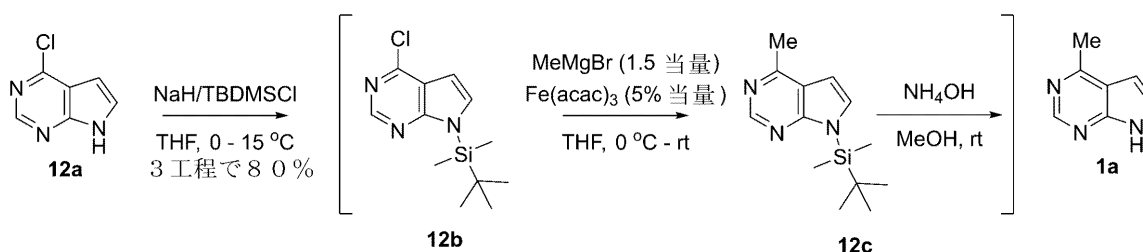
【0214】

工程3. 4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（化合物12a）：

7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール（化合物15a、99.6 Kg、737 モル）を、トルエン（500 Kg）中のDIEA（128.4 Kg、99.5 モル、1.35 当量）の溶液に雰囲気温度で添加し、得られた混合物を0℃に冷却した。続いて、POCl<sub>3</sub>（338 Kg、2202 モル、3.0 当量）を混合物に0℃で添加し、得られた反応混合物を70℃に加熱し、反応が完了するまで70℃で攪拌した。反応混合物を30℃に冷却し、水（3500 Kg）、炭酸ナトリウム（Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、700 Kg）、及び2-メチルテトラヒドロフラン（MeTHF、1200 Kg）を添加した。続いて、得られた混合物を濾過した。濾液の有機相を分離し、ブライン（424 Kg）で洗浄し、硫酸ナトリウム（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）で乾燥させてから濾過した。濾液を濃縮して、約1000 KgのMeTHFを除去した。残りの溶液を、60℃で炭（28 Kg）で1時間処理してから濾過した。濾液を濃厚なスラリーになるまで濃縮し、0℃に冷却してから濾過した。ケーキを減圧下で乾燥させて、純粋な4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（化合物12a、71.9 Kg、理論上113.2 Kg、63.5%）を黄色～褐色の結晶として得た。この合成法によって製造された4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（化合物12a）は、実施例12によって得られた化合物と全ての比較可能な側面で同一である。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 12.58（bs, 1H）, 8.58（s, 1H）, 7.69（d, 1H, J=3.5 Hz）, 6.59（d, 1H, J=3.5 Hz）ppm；LCMS（EI）m/e 154/156（M<sup>+</sup>+H）。

【0215】

実施例14. 4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（化合物1a）の調製【化114】



THF（4.0 L）中の水素化ナトリウム（NaH、鉱油中60%懸濁液、309、7726 mmol、1.211 当量）の懸濁液を、氷浴中で0～5℃に冷却した後に、4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（化合物12a、980.0 g、6381 mmol）を投入した。混合物を0～15℃で30分間攪拌した後に、THF中のTBDMSCl（1165 g、7728 mmol、1.211 当量）の溶液を0～15℃で投入した。得られた混合物を0～15℃で1～2時間攪拌した。混合物を-10℃に冷却し、鉄（III）アセチルアセトネート（Fe（acac）<sub>3</sub>、113 g、319 mmol、0.05 当量）を投入した。THF中の臭化メチルマグネシウムの溶液（3260 mL、9780 mmol、1.53 当量）を混合物にゆっくりと投入し、内部温度を15℃未満に制御した。得られた反応混合物を15～30℃で2時間攪拌した。カップリング反

応が完了したら、塩化アンモニウムの水溶液 ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、8.0 L) を投入して反応混合物をクエンチし、クエンチングの間、内部温度は  $10^\circ\text{C}$  未満に制御した。メチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE、5.0 L) をクエンチした反応混合物に投入し、得られた混合物をセライト床に通して濾過した。セライト床を MTBE ( $2 \times 500\text{ mL}$ ) で洗浄した。合わせた濾液及び洗浄溶液の2つの相を分離させ、水相を MTBE ( $2 \times 5.0\text{ L}$ ) で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下で濃縮し、残留物をメタノール ( $\text{MeOH}$ 、5.0 L) 中に溶解した。続いて、溶液を 26~28% 水酸化アンモニウム水溶液 ( $\text{NH}_4\text{OH}$ 、1.0 L) で処理し、得られた混合物を  $15 \sim 40^\circ\text{C}$  で 16 時間撹拌した。N-TBDMS-脱保護反応が完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、*n*-ヘプタン ( $2 \times 4.0\text{ L}$ ) を投入して、共沸条件下で水を除去した。続いて残留物を *n*-ヘプタン (8.0 L) で処理し、得られた混合物を雰囲気温度で少なくとも 1 時間撹拌した。固体を濾過によって回収し、*n*-ヘプタン ( $2 \times 1.0\text{ L}$ ) で洗浄して、粗製の所望の生成物である 4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (化合物 1a、840 g、理論上 849.6 g、98.9%) を褐色の粉末として得、これを、酢酸エチル及び *n*-ヘプタンの混合物中の再結晶化によって精製した。

10

【0216】

メタノール ( $\text{MeOH}$ 、8.0 L) 中の粗製メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (化合物 1a、1640 g) の溶液を炭 (2.0 Kg) で処理し、得られた混合物を雰囲気温度で 16 時間撹拌した。混合物をセライト床に通して濾過し、セライト床を  $\text{MeOH}$  ( $2 \times 8.0\text{ L}$ ) で洗浄した。合わせたメタノール溶液を減圧下で濃縮し、残留物に酢酸エチル (8.0 L) を添加した。得られた溶液を減圧下で濃縮して、酢酸エチルの大部分 (約 6.0 L) を除去した後に、*n*-ヘプタン (8.0 L) を導入した。得られた混合物を雰囲気温度で 14 時間撹拌した。固体を濾過によって回収し、酢酸エチル及び *n*-ヘプタンの混合物、続いて *n*-ヘプタンによって洗浄し、恒量まで乾燥させて、精製されたメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (化合物 1a、1325 g、理論上 1640 g、再結晶による精製で 80.8%、及び全体で 80%) を、黄色~薄褐色の結晶性粉末として得た。化合物 1a の場合： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  12.10 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.47 (dd,  $J=3.3, 2.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.62 (s, dd,  $J=3.5, 1.7\text{ Hz}$ , 1H), 2.64 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  158.7, 151.3, 151.2, 126.5, 117.6, 99.6, 21.3 ppm;  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3$  (MW, 133.15) LCMS (EI)  $m/e$  134.1 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 基準ピーク)。

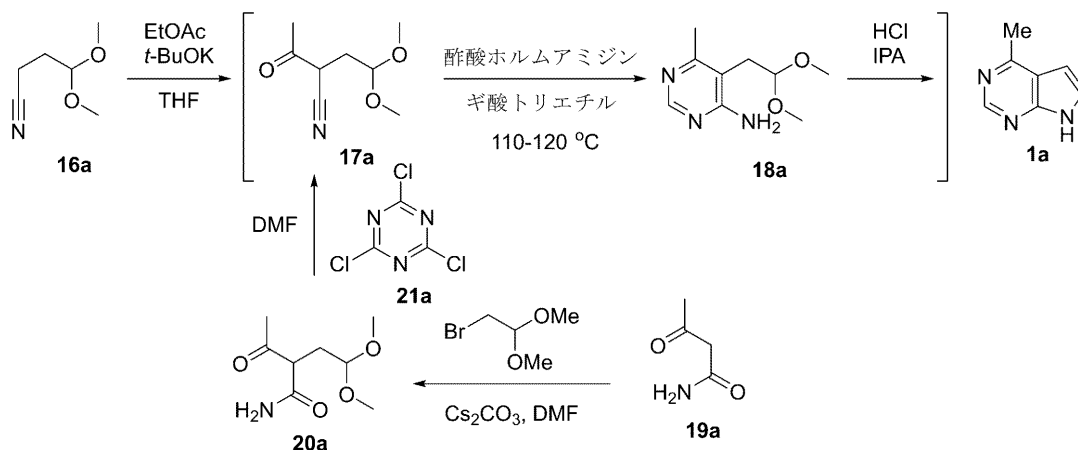
20

30

【0217】

実施例 15. 4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (化合物 1a) の代替的な調製

【化 115】



40

50

工程 1. 4-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (化合物 1 a) :

THF (100 mL) 中のカリウム *tert*-ブトキシド (18.31 g、163 mmol、2.12 当量) の混濁混合物を氷浴中で冷却した後に、THF (20 mL) 中の 4, 4-ジメトキシブタンニトリル (化合物 16 a、10.00 g、77 mmol) 及び酢酸エチル (7.46 g、85 mmol、1.1 当量) の溶液を 15 分間かけて投入した。混合物を室温まで温め、雰囲気温度で 3 時間攪拌した。続いて、インサイチュ生成された 2-アセチル-4, 4-ジメトキシブタンニトリルを、雰囲気温度で、酢酸ホルムアミジン (65.0 g、624 mmol、8.1 当量)、1-ブタノール (80 mL)、及びオルトギ酸トリエチル (56.2 mL、337 mmol、4.38 当量) で処理した。得られた混合物を 110~120℃ に加熱し、110~120℃ で 1 時間攪拌した。追加のオルトギ酸トリエチル (26.5 mL、159 mmol、2.06 当量) を添加した。混合物を 110℃ で更に 16 時間攪拌した。追加の酢酸ホルムアミジン (31.38 g、302 mmol、3.92 当量) 及びオルトギ酸トリエチル (56.5 mL、115 mmol、1.5 当量) を 24 時間にわたり 3 回に分けて添加した。混合物を更に 24 時間加熱し、減圧下で濃縮して残留物にした。残留物を水 (150 mL) 及び MeTHF (210 mL) で処理した。得られた混合物をセライトの床 (12 g) に通した。濾液の 2 つの相を分離させ、水相を MeTHF (175 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を IPA 中 HCl 溶液 (5.5 M、50.8 g)、水 (31 mL)、及び濃 HCl (12 M、15.6 g) で処理した。この混合物を室温で 3 日間攪拌した。濃 NH<sub>4</sub>OH 水溶液 (38.6 g、28~30%) を添加し、混合物を濃縮して残留物にし、これを THF (170 mL、2 × 150 mL) で粉碎した。濾液を合わせ、濃縮して残留物にし、これを DCM (30 mL) 中に溶解し、DCM 中 0%~100% EtOAc で溶出するシリカゲル (SiO<sub>2</sub>、120 g) のカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物である 4-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (化合物 1 a、5.1 g、理論上 10.25 g、3 工程で 49.8%) をオフホワイトの結晶性固体として得たが、これは、実施例 14 によって得られた化合物と全ての比較可能な側面で同一である。

10

20

【0218】

工程 2. 2-アセチル-4, 4-ジメトキシブタンアミド (化合物 20 a) :

DMF (15 mL) 中 3-オキソブタンアミド (化合物 19 a、5.0 g、49.5 mmol) の溶液を、雰囲気温度で、炭酸セシウム (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、16.11 g、49.5 mmol、1.0 当量) で処理した。得られた混合物を雰囲気温度で攪拌した。次に、2-ブロモ-1, 1-ジメトキシエタン (8.36 g、49.5 mmol、1.0 当量) を混合物に添加し、得られた反応混合物を 5~8 時間かけて 80℃ まで加熱した。反応混合物を雰囲気温度に冷却し、続いて水 (20 mL) でクエンチした。続いて、クエンチした反応混合物を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を水 (2 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル (SiO<sub>2</sub>) カラムクロマトグラフィーによって精製して、2-アセチル-4, 4-ジメトキシブタンアミド (化合物 20 a、5.8 g、理論上 9.37 g、61.9%) を、いくつかの残留 DMF を含有する濃厚な油として得た。2-アセチル-4, 4-ジメトキシブタンアミドの場合: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 6.70 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.47 (t, 1H), 3.23 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.19, (m, 1H), 2.00 (m, 1H); C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (MW, 189.21), LCMS (EI) m/e 190.2 (M<sup>+</sup> + H)。

30

40

【0219】

工程 3. 2-アセチル-4, 4-ジメトキシブタンニトリル (化合物 17 a) :

DMF (4 mL) 中の 2-アセチル-4, 4-ジメトキシブタンアミド (化合物 20 a、1.0 g、4.23 mmol) の溶液を塩化シアヌル (化合物 21 a、0.39 g、2.11 mmol、0.5 当量) で処理した。得られた反応混合物を雰囲気温度で 1 時間攪

50

拌した。反応が完了したら、反応混合物を水（10 mL）でクエンチし、クエンチした反応混合物を酢酸エチル（3 × 10 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（2 × 10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル（SiO<sub>2</sub>）カラムクロマトグラフィーによって精製して、2-アセチル-4,4-ジメトキシブタンニトリル（化合物17a、280 mg、理論上724 mg、38.7%）を濃厚な油として得た。2-アセチル-4,4-ジメトキシブタンニトリルの場合：<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz、ケトン型及びエノール型の混合物が得られた）δ 10.7（br. s、エノール型の-OHの場合は1/2 H）、4.38（m, 1 H）、3.25（m、2つのOMeの場合は6 H、及びケトン型の-CH-の場合は1/2 H）、2.25-2.50（m, 2 H）、2.15及び2.25（s, 3 H）；C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>（MW, 171.196）、LCMS（EI）m/e 172.2（M<sup>+</sup>+H）。この方法によって生成された2-アセチル-4,4-ジメトキシブタンニトリル（化合物17a）を、酢酸ホルムアミジンと反応させ、続いてHClで処置して、上記の実施例14に従う4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（化合物1a）を得る。

10

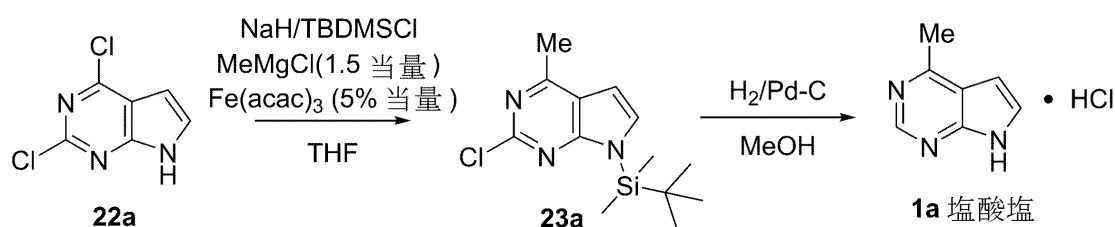
【0220】

実施例16. 4-メチル-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)塩酸塩（化合物1aの塩酸塩）の調製

窒素下の反応容器に2,4-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（化合物22a、200 g、1.064 mol）及びTHF（1.2 L）を投入した。

20

【化116】



反応容器の内容物を-5℃未満まで冷却した後に、鉱油中60% NaH（51 g、1.28 mol、1.2当量）を少しずつ添加した。NaHの添加中、内部温度を-5～5℃に保った。添加後、攪拌を30分間継続し、続いてTHF（200 mL）中のTBDMS-Cl（193 g、1.28 mol、1.2当量）の溶液を、内部温度を-5～5℃に保つことによってゆっくりと添加した。反応混合物の攪拌を30分間継続し、続いてFe(acac)<sub>3</sub>（18.8 g、53.2 mmol、0.05当量）を添加し、続いてTHF中3.0 MのMeMgCl溶液（532 mL、1.596 mol、1.5当量）を-5～5℃で添加した。反応混合物を更に1時間保ち、それまでにHPLCによるIPCによりカップリング反応の完了が示された後、反応混合物を水（2.0 L）中のEDTA二ナトリウム塩二水和物（200 g）の溶液の中に、内部温度を15℃未満に制御しながら注ぎ込んだ。二相混合物をメチルtert-ブチルエーテル（MTBE、2.0 L）で希釈し、セライト（150 g）で処理し、遠心分離によって濾過した。固体ケーキをMTBEで洗浄し、濾液を相分離させた。水相を分離し、MTBE（1.0 L）で抽出した。有機相を合わせ、3%クエン酸水溶液（2 × 400 mL）及びブライン（600 mL）で順々に洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、有機相を濾過し、濃縮乾固した。残留物を石油エーテル（2.0 L）で溶解させ、シリカゲルの薄層に通した濾過によって一切の不溶性物質を除去した。濾液を濃縮して、粗製の所望の生成物である7-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-クロロ-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（化合物22a、300 g）を油性の残留物として得、これを、更なる精製を行うことなく後続の反応でそのまま使用した。

30

40

【0221】

50

メタノール（１．８Ｌ）中の粗製 7-（tert-ブチルジメチルシリル）-2-クロロ-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（化合物 22a、300g、1.064mol）及び 5%パラジウム炭素（Pd/C、30g）の混合物を 1 気圧の水素下、50～55℃で 3 時間激しく攪拌した。HPLC による IPC により反応の完了が確認された後、反応混合物を 20～25℃に冷却してから濾過した。濾過ケーキをメタノールで洗浄し、濾液を濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル（EtOAc、225mL）中に懸濁させ、10～15℃で 1 時間攪拌した。固体を濾過によって収集し、酢酸エチルで洗浄し、40～45℃で真空乾燥させて、4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩（化合物 1a の塩酸塩、151.5g、理論上 180.5g、2 工程で収率 84%）を薄黄色の結晶性粉末として得た。化合物 1a の塩酸塩の場合：<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz）δ ppm 13.54（br s, 1H）, 9.04（s, 1H）, 7.95（dd, J=3.4, 2.4Hz, 1H）, 7.13（s, dd, J=3.4, 1.5Hz, 1H）, 2.97（s, 3H）；<sup>13</sup>C NMR（DMSO-d<sub>6</sub>, 125MHz）δ ppm 154.0, 151.0, 144.0, 131.6, 117.2, 103.1, 17.6；C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>（MW, 169.61；遊離塩基の場合は C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>, MW 133.15）LCMS（EI）m/e 134.1（M<sup>+</sup>+H, 基準ピーク）。

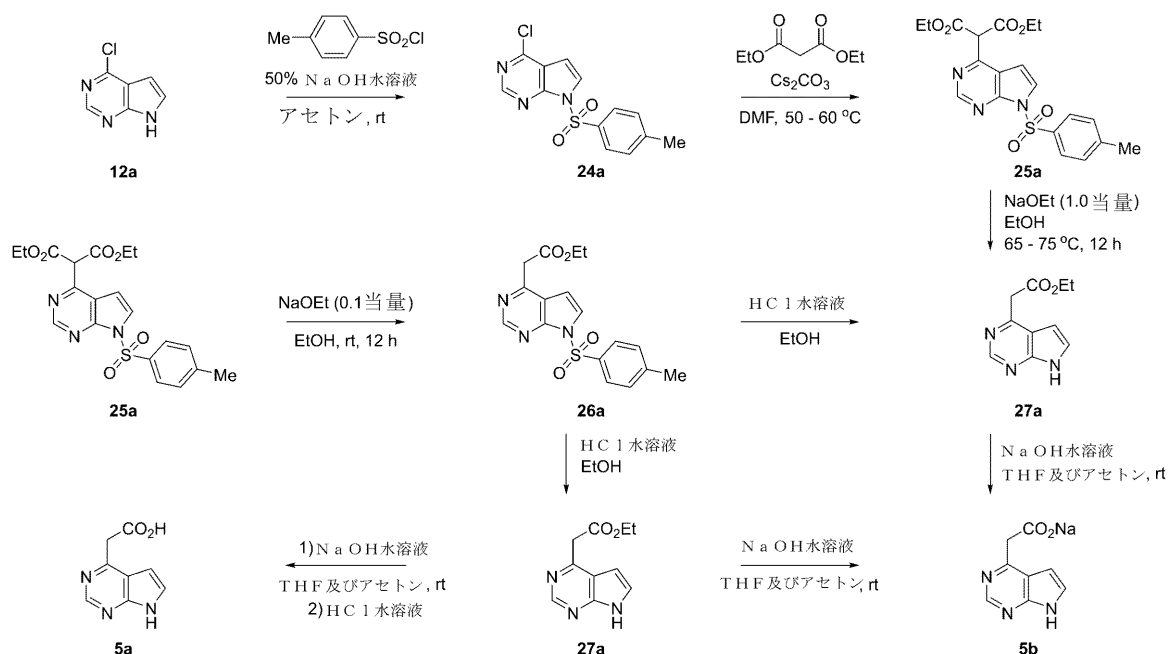
10

【0222】

実施例 17. 2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）酢酸ナトリウム（5b）及び 2-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）酢酸（化合物 5a）の調製

20

【化 117】



30

40

工程 1. 4-クロロ-7-トシル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（化合物 24a）：

アセトン（180mL）中の 4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（化合物 12a、18.0g、117mmol）の懸濁液に 50%水酸化ナトリウム水溶液（NaOH、14.07g、176mmol、1.5 当量）を雰囲気温度で添加した。続いて、得られた混合物を、明澄な溶液が生成されるまで雰囲気温度で攪拌した。p-トルエンスルホニルクロリド（pTSCl、25.7g、135mmol、1.15 当量）を雰囲気温度で溶液に添加し、得られた反応混合物を雰囲気温度で 1 時間攪拌した。反応が完

50

了したら、反応混合物を濾過し、固体をアセトンで洗浄した後に廃棄した。次に、濾液を減圧下で濃縮し、残留物をメチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE、180 mL) 及び *n*-ヘプタン (180 mL) で処理した。得られた混合物を雰囲気温度で1時間攪拌した。固体を濾過によって回収し、*n*-ヘプタン (180 mL) で洗浄し、真空オーブン中で恒量まで乾燥させて、所望の生成物である4-クロロ-7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン (化合物 24 a、32.1 g、理論上 36.0 g、収率 89.2%) をオフホワイトの粉末として得、これを更に精製することなく後続の反応に使用した。4-クロロ-7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジンの場合、<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 2.41 (s, 3H) ppm; C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (MW, 307.75), LCMS (EI) m/e 308.1 (M<sup>+</sup>+H)。

10

## 【0223】

工程 2. 2-(7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) マロン酸ジエチル (化合物 25 a) :

無水DMF (30 mL) 中の4-クロロ-7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン (化合物 24 a、7.0 g、22.75 mmol) 及びマロン酸ジエチル (5, 46 g、34.1 mmol、1.5 当量) の溶液を、雰囲気温度で、固体炭酸セシウム (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、18.53 g、56.9 mmol、2.5 当量) で処理した。続いて、得られた反応混合物を50~60℃に温め、50~60℃で2~3時間攪拌した。反応が完了したら、反応混合物を雰囲気温度まで冷却した後に、水 (H<sub>2</sub>O、80 mL) で処理した。次に、クエンチした反応混合物を雰囲気温度で1時間、続いて0~5℃で1時間攪拌した。固体を濾過によって回収し、水 (50 mL)、続いて *n*-ヘプタン (50 mL) で洗浄し、40℃の真空オーブン中で恒量まで乾燥させて、所望の生成物である2-(7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) マロン酸ジエチル (化合物 25 a、6.2 g、理論上 9.81 g、収率 63.2%) をオフホワイトの粉末として得、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。2-(7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) マロン酸ジエチルの場合：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.25 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.27 (m, 6H) ppm; C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (MW, 431.46), LCMS (EI) m/e 432.3 (M<sup>+</sup>+H)。

20

30

## 【0224】

工程 3. 2-(7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) 酢酸エチル (化合物 26 a) :

エタノール (EtOH、20 mL) 中の2-(7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) マロン酸ジエチル (化合物 25 a、4.0 g、9.27 mmol) の溶液を、雰囲気温度で、エタノール中21%のナトリウムエトキシド (NaOEt、21重量%、0.30 g、0.927 mmol、0.10 当量) の溶液で処理し、得られた反応混合物を雰囲気温度で12時間攪拌した。反応混合物を0.1 Nの塩酸水溶液 (10 mL) でクエンチし、得られた混合物を減圧下で濃縮した。次に、残留物をシリカゲル (SiO<sub>2</sub>) カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物である2-(7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) 酢酸エチル (化合物 26 a、2.08 g、理論上 3.33 g、収率 62.6%) をオフホワイトの粉末として得、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。2-(7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) 酢酸エチルの場合：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.19 (q, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.25 (t, 3H) ppm; C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (MW, 359.40), LCMS (EI) m/e 360.2 (M<sup>+</sup>+H)。

40

50

## 【0225】

工程4. 2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)酢酸エチル(化合物27a):

エタノール(EtOH、20mL)中の2-(7-トシル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)マロン酸ジエチル(化合物25a、4.0g、9.27mmol)の溶液を、雰囲気温度で、エタノール中21%ナトリウムエトキシド(NaOEt、21重量%、3.0g、9.27mmol、1.0当量)の溶液で処理した。得られた反応混合物を65~75℃まで加熱し、65~75℃で12時間撹拌した。反応混合物を1.0Nの塩酸水溶液でクエンチし、得られた混合物を減圧下で濃縮した。次に、残留物をシリカゲル(SiO<sub>2</sub>)カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物である2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)酢酸エチル(化合物27a、1.3g、理論上1.9g、収率68.3%)をオフホワイトの粉末として得、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)酢酸エチルの場合:<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 11.40 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.23 (q, 2H), 4.13 (s, 2H), 1.27 (t, 3H) ppm; C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MW, 205.22), LCMS(EI) m/e 206.2 (M<sup>+</sup>+H)。

10

## 【0226】

工程5. 2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)酢酸ナトリウム(化合物5b):

アセトン(10mL)及びTHF(10mL)中の2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)酢酸エチル(化合物27a、1.2g、5.85mmol)の溶液を、雰囲気温度で、6Nの水酸化ナトリウムの水溶液(6NのNaOH、1.462mL、8.77mmol、1.5当量)で処理した。得られた反応混合物を雰囲気温度で5時間撹拌した。固体を濾過により回収し、単離した固体をメタノール(MeOH、4.0mL)中に懸濁させた。次に、得られた懸濁液にアセトン(15mL)を添加し、混合物を雰囲気温度で1時間撹拌した。固体を濾過によって回収し、アセトン(2×5mL)で洗浄し、真空乾燥させて、所望の生成物である2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)酢酸ナトリウム(化合物5b、1.1g、理論上1.164g、収率94.5%)をオフホワイトの粉末として得、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)酢酸ナトリウムの場合:<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 3.61 (s, 2H) ppm; C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub> (MW, 199.15; 対応する酸の場合はC<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, MW 177.16), LCMS(EI) m/e 178.1 (M<sup>+</sup>+H)。

20

30

## 【0227】

工程6. 2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)酢酸(化合物5a):

アセトン(10mL)及びTHF(10mL)中の2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)酢酸エチル(化合物27a、1.2g、5.85mmol)の溶液を、雰囲気温度で、6Nの水酸化ナトリウムの水溶液(6NのNaOH、1.462mL、8.77mmol、1.5当量)で処理した。得られた反応混合物を雰囲気温度で5時間撹拌した。続いて、反応混合物を1Nの塩酸水溶液(1NのHCl、9.0mL)で処理した後に、減圧下で濃縮した。次に、残留物をシリカゲル(SiO<sub>2</sub>)カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物である2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)酢酸(化合物5a、0.83g、理論上1.04g、収率79.8%)をオフホワイトの固体として得、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)酢酸の場合:<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 12.01 (br s, 1H), 8.56 (s,

40

50

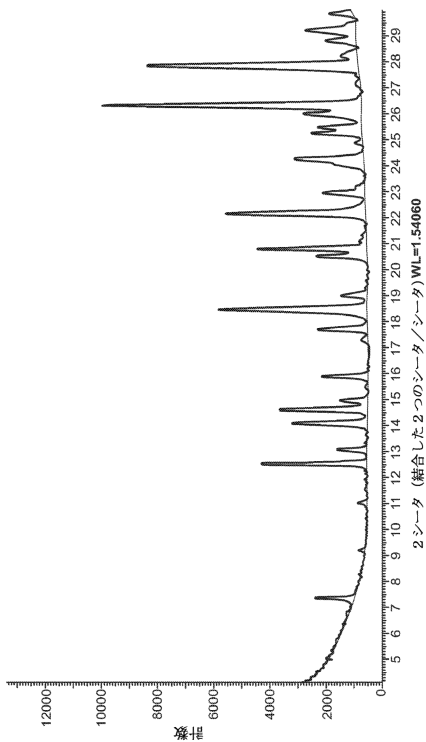
1 H) , 7 . 3 6 ( d , 1 H ) , 6 . 5 7 ( d , 1 H ) , 3 . 6 6 ( s , 2 H ) p p m ;  
C 8 H 7 N 3 O 2 ( MW , 1 7 7 . 1 6 ) , L C M S ( E I ) m / e 1 7 8 . 1 ( M +  
+ H ) 。

【 0 2 2 8 】

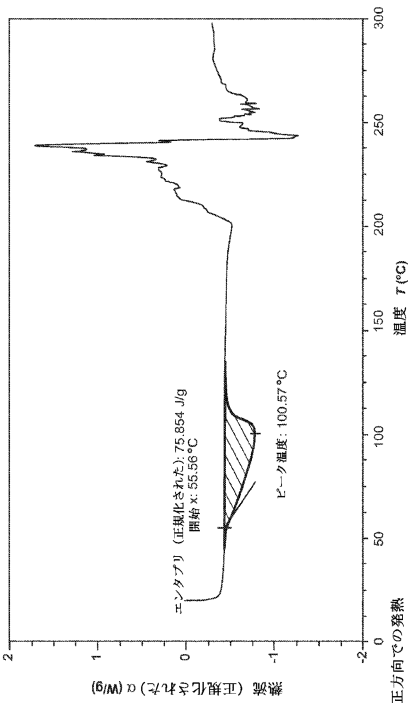
本明細書で説明されたものに加えて、本発明の様々な修正が、前述の説明から当業者には明らかとなろう。こうした修正もまた、添付の特許請求の範囲に含まれることが意図される。本出願で引用されたすべての特許、特許出願、及び刊行物を含む各参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



10

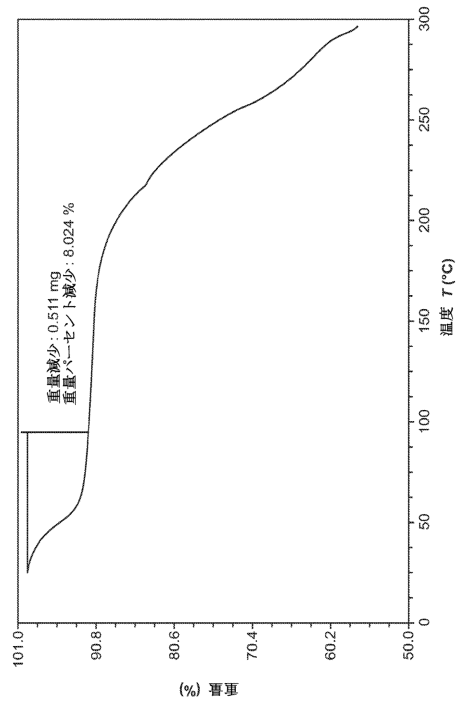
20

30

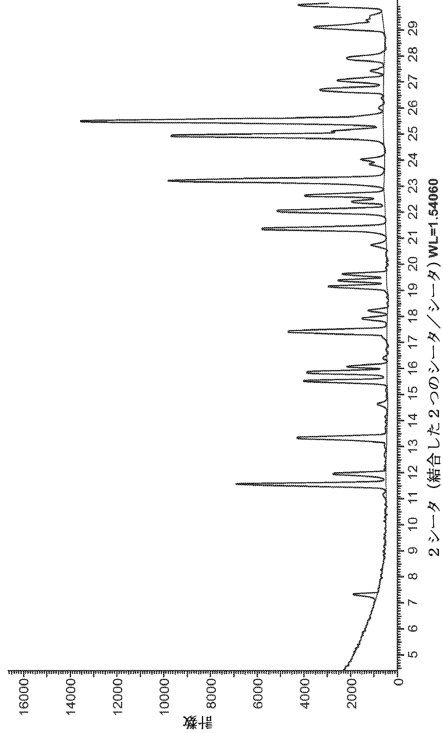
40

50

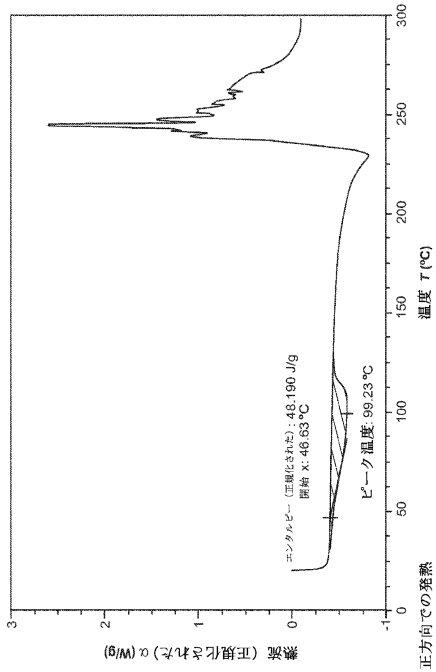
【図 3】



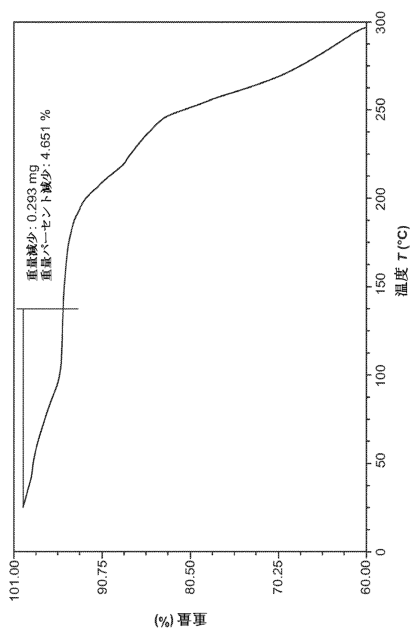
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

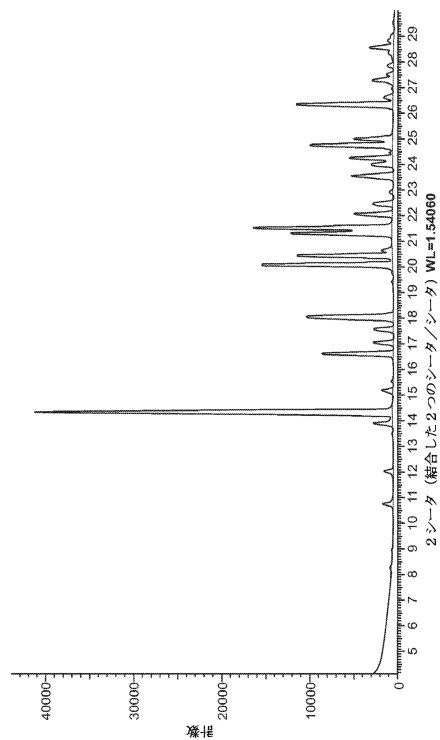
20

30

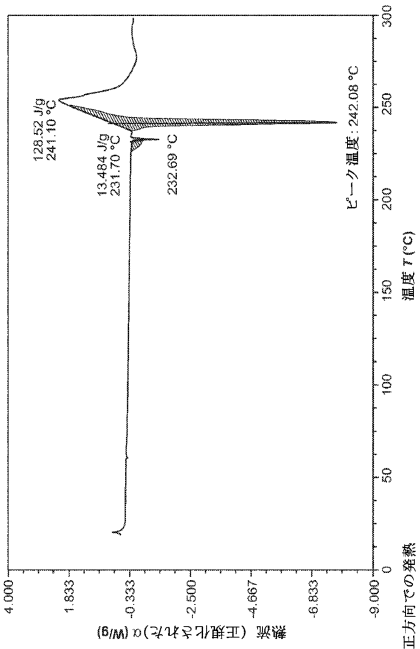
40

50

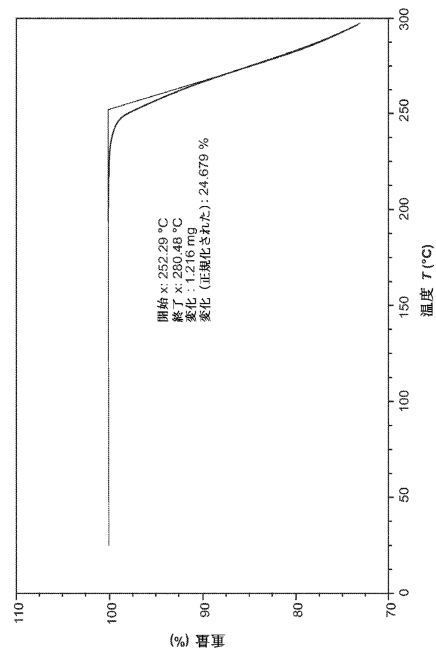
【図 7】



【図 8】



【図 9】



10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
**PCT/US2022/073599**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**INV. C07D205/04 C07D487/04**  
**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**

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.    |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Y</b>  | <b>US 2009/233903 A1 (RODGERS JAMES D [US] ET AL) 17 September 2009 (2009-09-17) cited in the application reaction schemes on pages 6 and 13, coupling between pyrazole 1b with azetidine derivative 1f; Example 1 on page 26; Example 69 on page 64; Example 72 + scheme on page 66; Example 77 + scheme on page 69; claims 1,13,68</b><br><br>-----<br><br>-/-- | <b>1-22,26, 28-30,32</b> |

☒ 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

**22 September 2022**

Date of mailing of the international search report

**30/09/2022**

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

**Guspanová, Jana**

1

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

page 1 of 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2022/073599

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                              |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                               | Relevant to claim No.                        |
| Y                                                    | <p>EP 3 398 952 A1 (CHAI TAI TIANQING<br/>PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD [CN])<br/>7 November 2018 (2018-11-07)</p> <p>Example 2, reaction scheme on page 23;<br/>Example 3, protection reaction; Example 4,<br/>reaction scheme on page 26;<br/>claims 1-4</p> <p>-----</p>                                                                                        | <p>1-5,<br/>10-12,<br/>20-22,<br/>30, 32</p> |
| Y                                                    | <p>ALEKSANYAN ISKUH ET AL: "Synthesis and<br/>transformations of novel<br/>formyl-substituted quinolines",<br/>HETEROCYCLIC COMMUNICATIONS.,<br/>vol. 17, no. 3-4,<br/>1 January 2011 (2011-01-01), XP055854919,<br/>DE<br/>ISSN: 0793-0283, DOI: 10.1515/hc.2011.029<br/>Scheme 1, Scheme 3</p> <p>-----</p>                                                    | <p>1-10, 28,<br/>29, 32</p>                  |
| Y                                                    | <p>JOHN T. GUPTON ET AL: "Preparation of<br/>indole containing building blocks for the<br/>regiospecific construction of indole<br/>appended pyrazoles and pyrroles",<br/>TETRAHEDRON,<br/>vol. 69, no. 29, 1 July 2013 (2013-07-01),<br/>pages 5829-5840, XP055096110,<br/>ISSN: 0040-4020, DOI:<br/>10.1016/j.tet.2013.05.045<br/>Schemes 1-3</p> <p>-----</p> | <p>1, 2, 4-9,<br/>26, 28,<br/>29, 32</p>     |
| Y                                                    | <p>US 2010/190981 A1 (ZHOU JIACHENG [DE] ET<br/>AL) 29 July 2010 (2010-07-29)<br/>reaction schemes on pages 100 and 101</p> <p>-----</p>                                                                                                                                                                                                                         | <p>13-19</p>                                 |
| X,P                                                  | <p>CN 113 480 546 A (JIANGSU JUNRUO<br/>PHARMACEUTICAL CO LTD)<br/>8 October 2021 (2021-10-08)<br/>compound II in reaction scheme on page 2</p> <p>-----</p>                                                                                                                                                                                                     | <p>32</p>                                    |
| A,P                                                  | <p>WO 2022/040172 A1 (INCYTE CORP [US])<br/>24 February 2022 (2022-02-24)<br/>the whole document</p> <p>-----</p>                                                                                                                                                                                                                                                | <p>1-33</p>                                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/073599

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 2009233903 A1                          | 17-09-2009          | AR 070828 A1               | 05-05-2010          |
|                                           |                     | AU 2009223640 A1           | 17-09-2009          |
|                                           |                     | BR PI0909040 B1            | 22-10-2019          |
|                                           |                     | CA 2718271 A1              | 17-09-2009          |
|                                           |                     | CL 2009000576 A1           | 19-06-2009          |
|                                           |                     | CN 102026999 A             | 20-04-2011          |
|                                           |                     | CN 103788098 A             | 14-05-2014          |
|                                           |                     | CO 6290658 A2              | 20-06-2011          |
|                                           |                     | CY 1118176 T1              | 28-06-2017          |
|                                           |                     | DK 2288610 T3              | 28-11-2016          |
|                                           |                     | DO P2010000270 A           | 15-10-2010          |
|                                           |                     | DO P2013000036 A           | 15-03-2013          |
|                                           |                     | EA 201071057 A1            | 28-02-2011          |
|                                           |                     | EC SP10010475 A            | 30-10-2010          |
|                                           |                     | EP 2288610 A1              | 02-03-2011          |
|                                           |                     | ES 2602577 T3              | 21-02-2017          |
|                                           |                     | HK 1149005 A1              | 23-09-2011          |
|                                           |                     | HN 2010001761 A            | 02-09-2013          |
|                                           |                     | HR P20161390 T1            | 02-12-2016          |
|                                           |                     | HU E029767 T2              | 28-04-2017          |
|                                           |                     | HU S1700031 I1             | 28-09-2017          |
|                                           |                     | IL 208023 A                | 31-08-2015          |
|                                           |                     | JP 5275371 B2              | 28-08-2013          |
|                                           |                     | JP 2011514909 A            | 12-05-2011          |
|                                           |                     | JP 2013155179 A            | 15-08-2013          |
|                                           |                     | KR 20100121657 A           | 18-11-2010          |
|                                           |                     | KR 20120108042 A           | 04-10-2012          |
|                                           |                     | LT 2288610 T               | 12-12-2016          |
|                                           |                     | LT PA2017023 I1            | 10-08-2017          |
|                                           |                     | LU C00027 I1               | 12-07-2017          |
|                                           |                     | MA 32219 B1                | 01-04-2011          |
|                                           |                     | MY 165582 A                | 05-04-2018          |
|                                           |                     | NO 2017033 I1              | 11-07-2017          |
|                                           |                     | NZ 587928 A                | 31-08-2012          |
|                                           |                     | PA 8819201 A1              | 27-07-2010          |
|                                           |                     | PE 20091712 A1             | 21-11-2009          |
|                                           |                     | PE 20140099 A1             | 06-02-2014          |
|                                           |                     | PL 2288610 T3              | 29-12-2017          |
|                                           |                     | PT 2288610 T               | 17-10-2016          |
|                                           |                     | SG 191660 A1               | 31-07-2013          |
|                                           |                     | SV 2010003662 A            | 17-03-2011          |
|                                           |                     | TN 2010000415 A1           | 29-12-2011          |
|                                           |                     | TW 200942545 A             | 16-10-2009          |
|                                           |                     | UA 101493 C2               | 10-04-2013          |
|                                           |                     | US 2009233903 A1           | 17-09-2009          |
|                                           |                     | US 2012077798 A1           | 29-03-2012          |
|                                           |                     | US 2013225556 A1           | 29-08-2013          |
|                                           |                     | UY 31705 A1                | 03-08-2009          |
|                                           |                     | WO 2009114512 A1           | 17-09-2009          |
|                                           |                     | ZA 201006000 B             | 25-01-2012          |
| EP 3398952 A1                             | 07-11-2018          | CN 108699063 A             | 23-10-2018          |
|                                           |                     | CN 111763209 A             | 13-10-2020          |
|                                           |                     | EP 3398952 A1              | 07-11-2018          |
|                                           |                     | ES 2882118 T3              | 01-12-2021          |
|                                           |                     | JP 6921087 B2              | 18-08-2021          |
|                                           |                     | JP 2019506379 A            | 07-03-2019          |
|                                           |                     | US 2019023712 A1           | 24-01-2019          |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/073599

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
|                                           |                     | WO 2017114461 A1           | 06-07-2017          |
| US 2010190981 A1                          | 29-07-2010          | AR 082747 A1               | 09-01-2013          |
|                                           |                     | AU 2010204772 A1           | 04-08-2011          |
|                                           |                     | AU 2016216537 A1           | 01-09-2016          |
|                                           |                     | AU 2018202625 A1           | 10-05-2018          |
|                                           |                     | AU 2020201709 A1           | 26-03-2020          |
|                                           |                     | AU 2022201630 A1           | 31-03-2022          |
|                                           |                     | BR PI1006794 A2            | 25-08-2015          |
|                                           |                     | BR 122020005528 B1         | 17-05-2022          |
|                                           |                     | BR 122020005540 B1         | 02-03-2021          |
|                                           |                     | CA 2749483 A1              | 22-07-2010          |
|                                           |                     | CA 3121743 A1              | 22-07-2010          |
|                                           |                     | CL 2011001668 A1           | 03-02-2012          |
|                                           |                     | CL 2013002617 A1           | 28-03-2014          |
|                                           |                     | CL 2016000346 A1           | 25-11-2016          |
|                                           |                     | CN 102348693 A             | 08-02-2012          |
|                                           |                     | CN 105669675 A             | 15-06-2016          |
|                                           |                     | CN 105669676 A             | 15-06-2016          |
|                                           |                     | CN 108395433 A             | 14-08-2018          |
|                                           |                     | CO 6400137 A2              | 15-03-2012          |
|                                           |                     | EA 201170935 A1            | 28-02-2012          |
|                                           |                     | EA 201400575 A1            | 27-02-2015          |
|                                           |                     | EA 201991779 A2            | 30-12-2019          |
|                                           |                     | EC SP11011268 A            | 30-12-2011          |
|                                           |                     | EP 2398774 A2              | 28-12-2011          |
|                                           |                     | EP 3272738 A2              | 24-01-2018          |
|                                           |                     | ES 2641761 T3              | 13-11-2017          |
|                                           |                     | IL 214061 A                | 29-06-2017          |
|                                           |                     | IL 242752 A                | 29-06-2017          |
|                                           |                     | IL 267122 A                | 29-08-2019          |
|                                           |                     | IL 274422 A                | 30-06-2020          |
|                                           |                     | IL 283038 A                | 30-06-2021          |
|                                           |                     | JO 3441 B1                 | 20-10-2019          |
|                                           |                     | JP 5650662 B2              | 07-01-2015          |
|                                           |                     | JP 6054355 B2              | 27-12-2016          |
|                                           |                     | JP 6430464 B2              | 28-11-2018          |
|                                           |                     | JP 6630802 B2              | 15-01-2020          |
|                                           |                     | JP 6843955 B2              | 17-03-2021          |
|                                           |                     | JP 2012515212 A            | 05-07-2012          |
|                                           |                     | JP 2015091805 A            | 14-05-2015          |
|                                           |                     | JP 2017081934 A            | 18-05-2017          |
|                                           |                     | JP 2019048835 A            | 28-03-2019          |
|                                           |                     | JP 2020073491 A            | 14-05-2020          |
|                                           |                     | JP 2021100930 A            | 08-07-2021          |
|                                           |                     | KR 20110104119 A           | 21-09-2011          |
|                                           |                     | KR 20180011887 A           | 02-02-2018          |
|                                           |                     | KR 20190083010 A           | 10-07-2019          |
|                                           |                     | KR 20200095568 A           | 10-08-2020          |
|                                           |                     | KR 20210022770 A           | 03-03-2021          |
|                                           |                     | KR 20210130846 A           | 01-11-2021          |
|                                           |                     | KR 20220104280 A           | 26-07-2022          |
|                                           |                     | MA 33038 B1                | 01-02-2012          |
|                                           |                     | MX 349632 B                | 07-08-2017          |
|                                           |                     | MX 357874 B                | 27-07-2018          |
|                                           |                     | MX 363976 B                | 10-04-2019          |
|                                           |                     | MY 163540 A                | 15-09-2017          |
|                                           |                     | MY 186533 A                | 25-07-2021          |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/073599

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
|                                           |                     | NZ 594057 A                | 29-11-2013          |
|                                           |                     | NZ 617077 A                | 29-05-2015          |
|                                           |                     | NZ 706894 A                | 25-11-2016          |
|                                           |                     | NZ 725585 A                | 25-05-2018          |
|                                           |                     | NZ 739757 A                | 25-01-2019          |
|                                           |                     | PE 20110858 A1             | 04-12-2011          |
|                                           |                     | PE 20160788 A1             | 04-09-2016          |
|                                           |                     | PE 20171102 A1             | 07-08-2017          |
|                                           |                     | PE 20211639 A1             | 24-08-2021          |
|                                           |                     | PH 12016502060 A1          | 18-09-2017          |
|                                           |                     | PL 2398774 T3              | 30-11-2017          |
|                                           |                     | PT 2398774 T               | 29-09-2017          |
|                                           |                     | SG 172468 A1               | 29-08-2011          |
|                                           |                     | SG 10201705183S A          | 28-07-2017          |
|                                           |                     | SG 10201913261Q A          | 30-03-2020          |
|                                           |                     | TN 2011000329 A1           | 27-03-2013          |
|                                           |                     | TW 201038575 A             | 01-11-2010          |
|                                           |                     | TW 201524982 A             | 01-07-2015          |
|                                           |                     | TW 201718591 A             | 01-06-2017          |
|                                           |                     | TW 201936608 A             | 16-09-2019          |
|                                           |                     | TW 202003521 A             | 16-01-2020          |
|                                           |                     | TW 202118766 A             | 16-05-2021          |
|                                           |                     | TW 202146417 A             | 16-12-2021          |
|                                           |                     | US 2010190981 A1           | 29-07-2010          |
|                                           |                     | US 2013253190 A1           | 26-09-2013          |
|                                           |                     | US 2013253191 A1           | 26-09-2013          |
|                                           |                     | US 2013253193 A1           | 26-09-2013          |
|                                           |                     | US 2015218174 A1           | 06-08-2015          |
|                                           |                     | US 2016257687 A1           | 08-09-2016          |
|                                           |                     | US 2018237442 A1           | 23-08-2018          |
|                                           |                     | US 2020002341 A1           | 02-01-2020          |
|                                           |                     | US 2021253584 A1           | 19-08-2021          |
|                                           |                     | WO 2010083283 A2           | 22-07-2010          |
|                                           |                     | ZA 201104909 B             | 28-11-2018          |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| CN 113480546                              | A                   | 08-10-2021                 | NONE                |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| WO 2022040172                             | A1                  | 24-02-2022                 | TW 202212341 A      |
|                                           |                     |                            | US 2022056034 A1    |
|                                           |                     |                            | WO 2022040172 A1    |
| -----                                     |                     |                            |                     |

## フロントページの続き

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,N  
E,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,  
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J  
M,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,ST,SV,SY,T  
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ 1 8 0 1

(72)発明者 ジア, ジョンジアン

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ 1 8 0 1

(72)発明者 リウ, ピンリー

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ 1 8 0 1

(72)発明者 メローニ, デイビッド

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ 1 8 0 1

(72)発明者 パン, ヨンチュン

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ 1 8 0 1

(72)発明者 スー, ナイジン

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ 1 8 0 1

(72)発明者 シア, マイケル

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ 1 8 0 1

F ターム (参考) 4C086 AA04 CB05 NA20 ZB11 ZB27 ZC20