

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年6月27日(27.06.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/134859 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 471/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2022/047526

(22) 国際出願日:

2022年12月23日(23.12.2022)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(71) 出願人: カルナ バイオサイエンス 株式会社(CARNA BIOSCIENCES, INC.) [JP/JP]; 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町 1丁目5番5号 Hyogo (JP).

(72) 発明者: サーデン, ジャン ポール(SEERDEN, Jean Paul); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町 1丁目5番5号 カルナバイオサイエンス株式会社内 Hyogo (JP). デ ヨング, ヨハン(DE JONG, Johannes); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町 1丁目5番5号 カルナバイオサイエンス株式会社内 Hyogo (JP). 志水 朋洋(SHIMIZU, Tomohiro); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町 1丁目5番5号 カルナバイオサイエンス株式会社内 Hyogo (JP). 入江 隆行(IRIE, Takayuki); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町 1丁目5番5号 カルナバイオサイエンス株式会社内 Hyogo (JP). 澤 匡明(SAWA, Masaaki); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町 1丁目5番5号 カルナバイオサイエンス株式会社内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 山尾 憲人, 外(YAMAOKA, Norihito et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町 8 番

1号 大阪梅田ツインタワーズ・ノース 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, 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, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

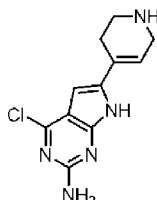
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: PRODUCTION INTERMEDIATE

(54) 発明の名称: 製造中間体



(Ia)

(57) Abstract: Formula (Ia) or a salt thereof, provided by the present invention, is useful as a production intermediate for producing a compound (A) having a BTK inhibitory action.

(57) 要約: 本発明により提供される、下式 (Ia): またはその塩は、BTK阻害作用を有する化合物 (A) を製造するための製造中間体として有用である。



WO 2024/134859 A1

明 細 書

発明の名称： 製造中間体

技術分野

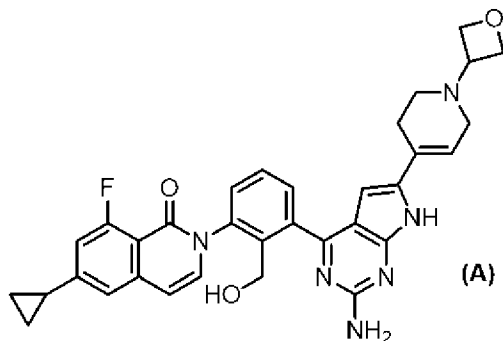
[0001] 本発明は、BTK阻害作用を有するオキソイソキノリン誘導体の製造における新規製造中間体およびその製造方法に関する。

背景技術

[0002] ブルトンチロシンキナーゼ (BTK) 阻害活性を有する化合物は、BTKのシグナルが関与している疾患、例えば、癌、B細胞リンパ腫および慢性リンパ性白血病等の治療に有用であり、またp65BTKが発現している固形がんの治療にも有用であると考えられる。さらにはアレルギー疾患、自己免疫疾患および炎症性疾患等の治療にも有用である。

オキソイソキノリン誘導体がBTK阻害剤として特に有用であることが見出され、特許文献1に、2-(3-{2-アミノ-6-[1-(オキセタン-3-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-6-シクロプロピル-8-フルオロイソキノリン-1(2H)-オン〔以下、化合物(A)〕：

[化1]



が例示されている。

しかしながら、特許文献1に記載された化合物(A)の製造法は、半工業的または工業的規模で実施することが極めて困難である。製造の操作性、精製効率および収率等について更なる改善工夫を行い、実生産に適合する製造

法を見出す必要があった。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：WO 2018/097234号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 医薬品として高品質の化合物を工業的に生産していくためには、実生産レベルに適合する新規製造中間体の開発に加えて、カラムクロマトグラフィー精製工程の削減、製造工程の操作性や収率の改善、純度の向上あるいは有害な溶剤等の削減といった課題を解決する必要がある。

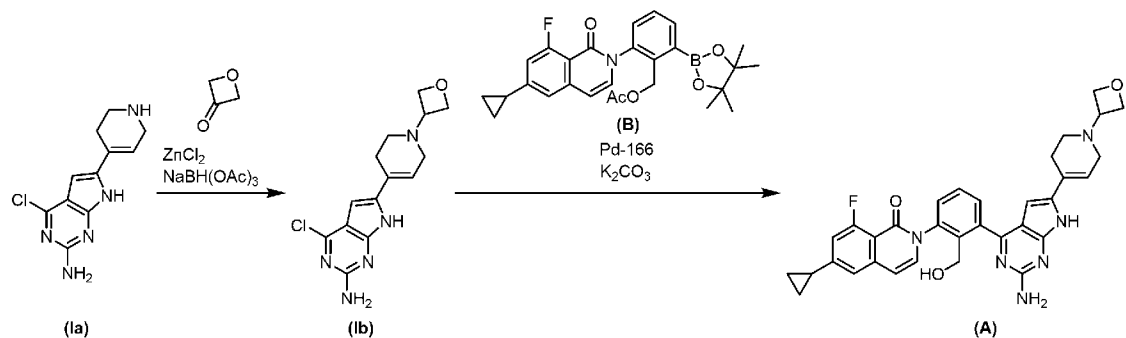
本発明は、新規製造中間体および当該中間体をもちいてオキソイソキノリン誘導体をより経済的かつ高収量で生成する製造方法を提供する。更に、本願明細書において記載した方法では、現在公知の製造方法（特許文献1に記載されたもの）に比べ、製造中間体の経済的なコスト削減可能な工程となりトータリックに高収量となる。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明により提供される化合物（A）の製造方法は、以下のとおりである。

（1）化合物（I a）をオキセタニル化して化合物（I b）を製造し、次いで既知化合物（B）を反応させて目的化合物（A）を得る製造方法。

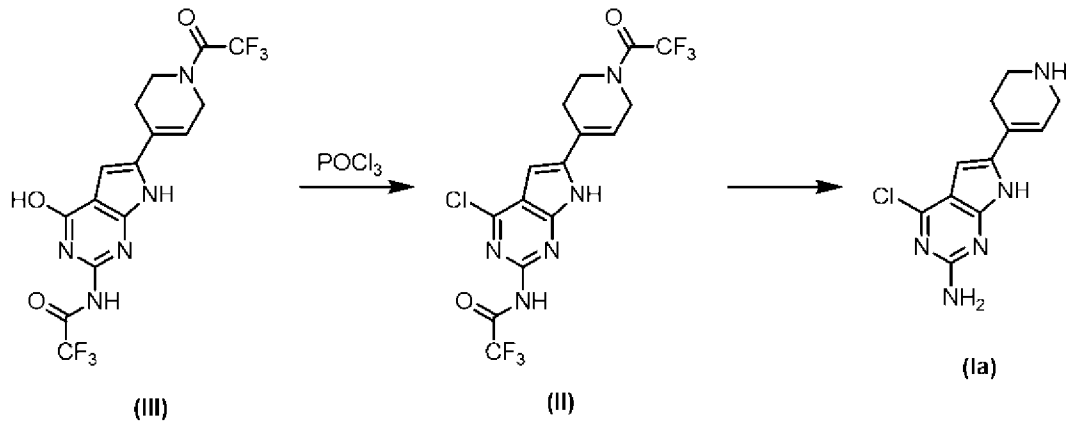
[化2]



[0006] （2）上記製法（1）において、化合物（III）をクロル化した後、トリフル

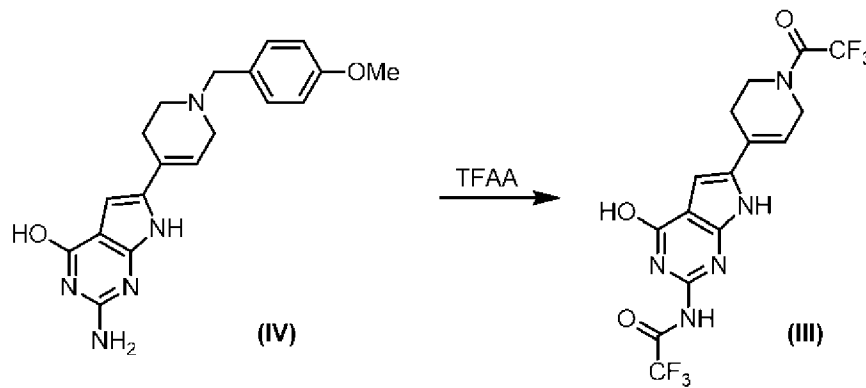
オロアセチル基を脱保護して得た化合物 (I a) を用いる、化合物 (A) の製造方法。

[化3]



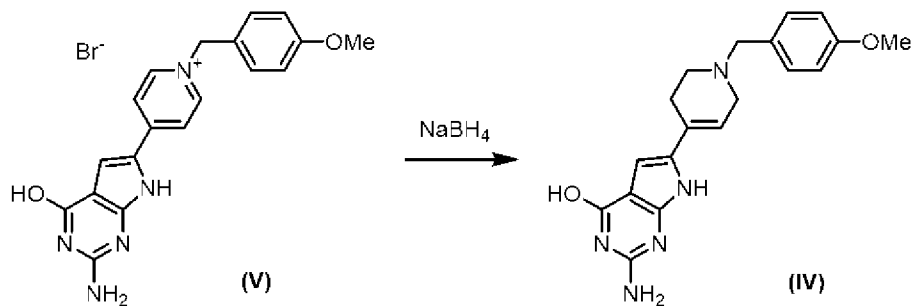
[0007] (3) 上記製法 (2) において、化合物 (I V) をトリフルオロ酢酸無水物で処理して得た化合物 (I I I) を用いる、化合物 (A) の製造方法。

[化4]



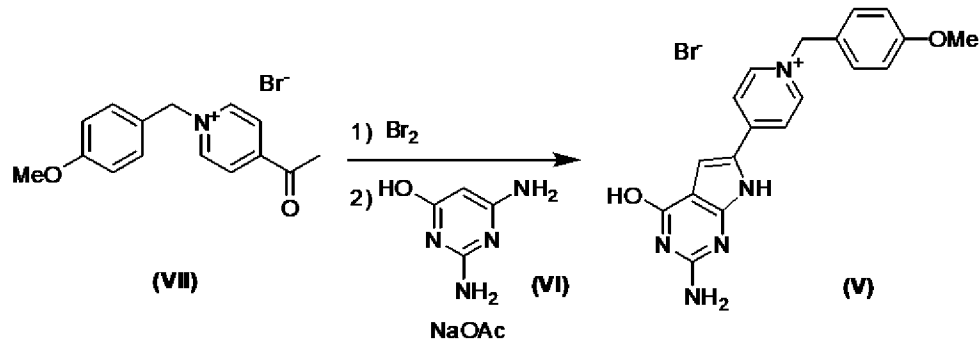
[0008] (4) 上記製法 (3) において、化合物 (V) を水素化ホウ素ナトリウムで処理して得た化合物 (I V) を用いる、化合物 (A) の製造方法。

[化5]



[0009] (5) 上記製法 (4) において、化合物 (VII) に臭素化剤を反応させ、その後化合物 (VI) と反応させて得られた化合物 (V) を用いる、化合物 (A) の製造方法。

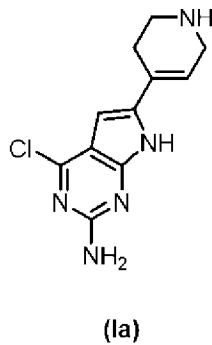
[化6]



[0010] 本発明はまた、以下の通り、化合物 (A) を製造するための中間体である化合物 (I a) およびその製造方法を提供する。

(6) 下式 (I a) :

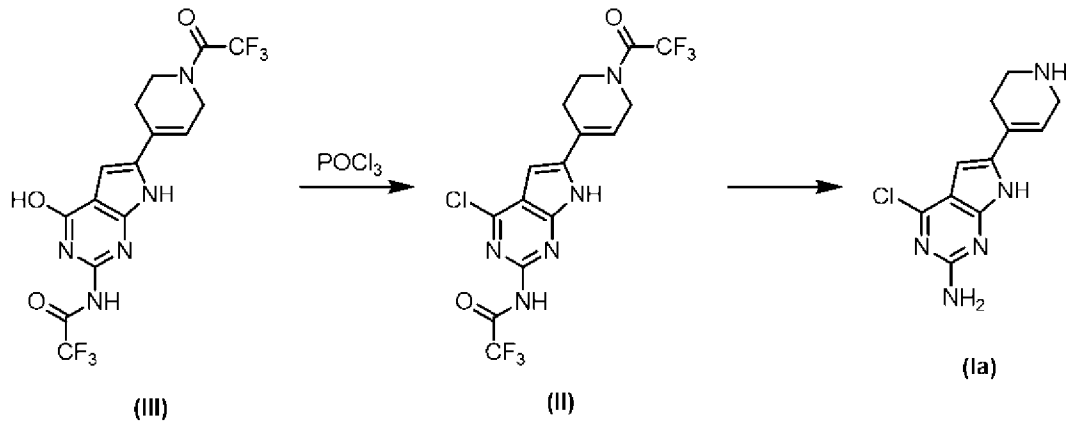
[化7]



で表される化合物またはその塩。

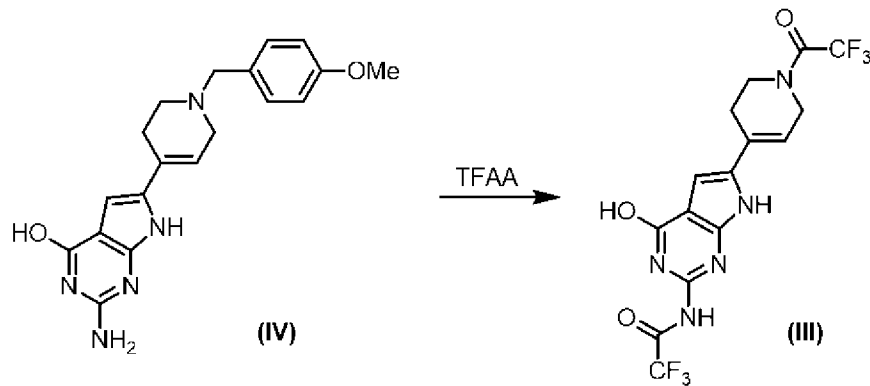
[0011] (7) 化合物 (I I I) を塩素化した後、アンモニア水で処理して化合物 (I a) を製造する製法。

[化8]



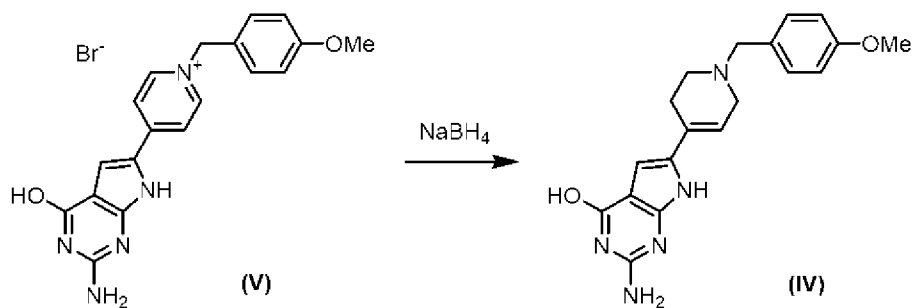
[0012] (8) 上記製法 (7) において、化合物 (I V) をトリフルオロ酢酸無水物で処理して得た化合物 (I I I) を用いる、化合物 (I a) の製造方法。

[化9]



[0013] (9) 上記製法 (8) において、化合物 (V) を水素化ホウ素ナトリウムで処理して得た化合物 (I V) を用いる、化合物 (I a) の製造方法。

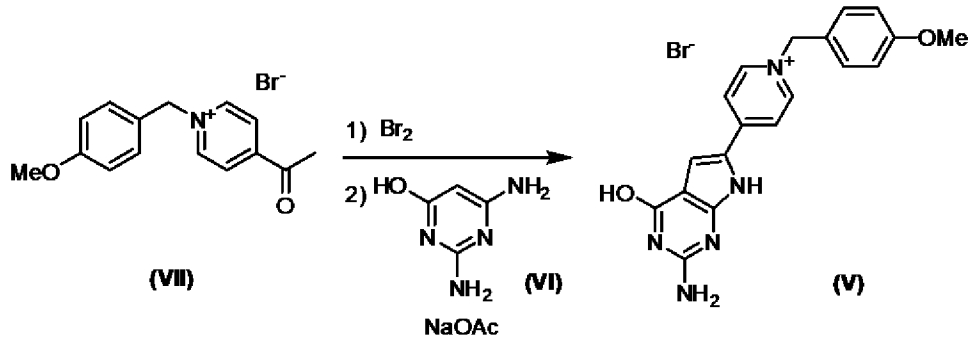
[化10]



[0014] (10) 上記製法 (9) において、化合物 (VII) に臭素化剤を反応させ、その後化合物 (V I) と反応させて得られた化合物 (V) を用いる、化合物

(I a) の製造方法。

[化11]



発明の効果

[0015] 本発明にかかる新規製造中間体を用いる製造方法により、目的とする化合物 (A) をより経済的かつ高収量で製造することができる。更に、本願明細書において記載した方法では、現在公知の製造方法 (特許文献 1 に記載されたもの) に比べ、製造中間体の経済的なコスト削減可能な工程となり、トータリックに高収量となる。

発明を実施するための形態

[0016] 本願発明の実施態様は以下のとおりである。

以下の説明で使用される略語、記号の意味は次の通りである。

A c : アセチル基

D C M : ジクロロメタン

D M A : N, N-ジメチルアセトアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

E t O H : エタノール

T H F : テトラヒドロフラン

N B S : N-ブロモスクシンイミド

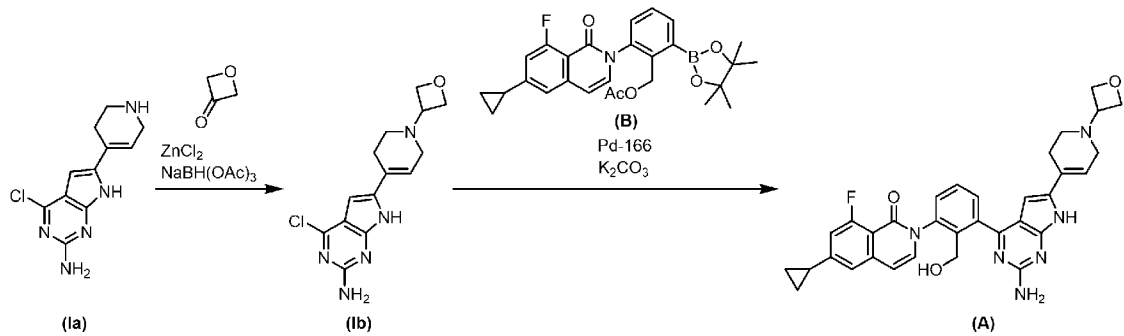
P d - 1 6 6 : ビスジシクロヘキシルターシャリーブチルホスフィンパラジウム (I I) ジクロリド

T B M E : ターシャリーブチルメチルエーテル

[0017] (1) 化合物 (I a) をオキシタニル化し、次いで既知化合物 (B) を反応

させる工程により、目的化合物（A）を製造する。

[化12]



（1－1）化合物（1b）の製造

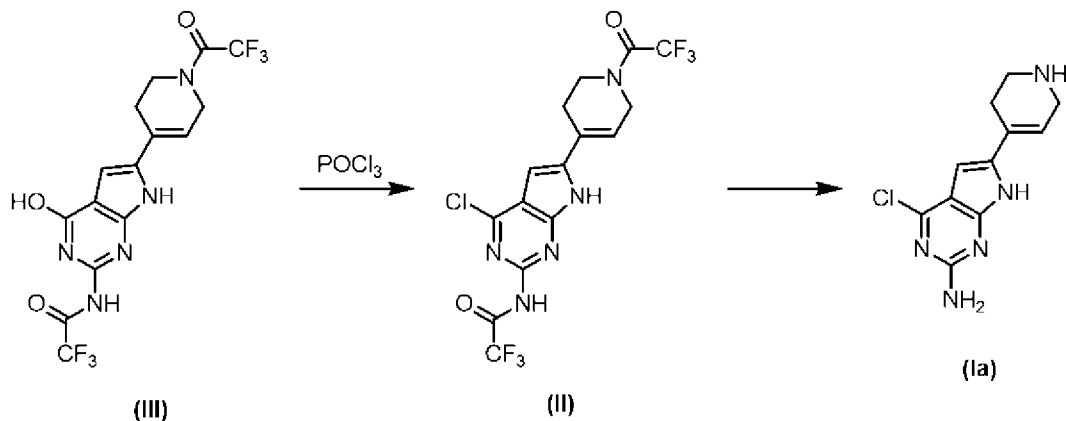
DMF中、化合物（1a）に、2当量の3-オキサタン、0.1当量の塩化亜鉛を加え、最後にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム2.4当量を添加して反応させる。その後、アンモニア水を加えてクエンチし、析出した化合物（1b）を得る。

（1－2）化合物（A）の製造

DMSO-水の混合溶媒中、2当量の炭酸カリウム、0.008当量のPd-166の存在下、化合物（1b）と化合物（B）を90～100℃で1～2時間反応させる。その後、水を加え、析出した化合物をろ取り、目的とする化合物（A）を得る。

[0018]（2）化合物（111）をクロル化した後、トリフルオロアセチル基を脱保護して化合物（1a）を製造し、次いで上記工程（1）を経て、目的化合物（A）を製造する。

[化13]



(2-1) 化合物(1a)の製造

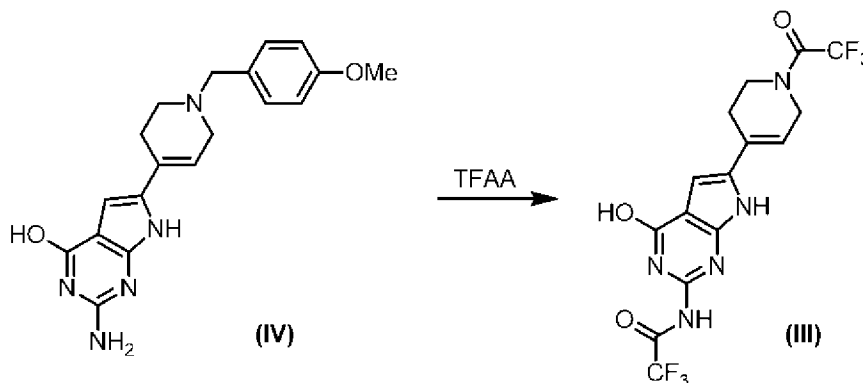
化合物(111)に対し、アセトニトリル中、塩化ホスホリルを4~8当量、好ましくは6当量を反応させて化合物(11)を製造する。反応温度は50℃~80℃、好ましくは55℃~65℃である。その後、化合物(11)をアンモニア水で処理して化合物(1a)を製造する。化合物(11)は単離せずに、後処理後の溶液を濃縮して、アンモニア水で処理し、化合物(1a)を製造することもできる。

(2-2) 化合物(A)の製造

上記で得られた化合物(1a)から、前述の工程(1)を経て、目的化合物(A)を製造する。

[0019] (3) 化合物(1V)をトリフルオロ酢酸無水物で処理して化合物(111)を製造し、

[化14]



次いで上記工程(2)を経て、目的化合物(A)を製造する。

(3-1) 化合物(111)の製造

アセトニトリルまたは1,2-ジクロロエタン、好ましくはアセトニトリル中、化合物(1V)に対して、アミン化合物の存在下、トリフルオロ酢酸無水物を反応させる。アミン化合物はトリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジンから選択されるが、2,6-ルチジンが好ましい。化合物(1V)に対して、アミン化合物は6当量以上、トリフルオロ酢酸無水物は5当量以上添加することが好ましい、反応温度は30℃~60℃、好ましくは35℃~45℃である。

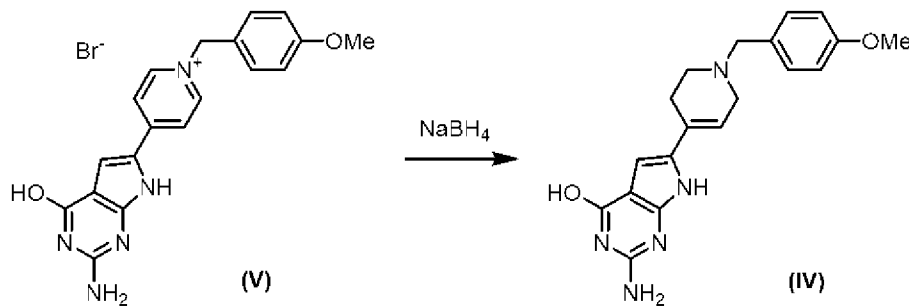
化合物(111)は容易に単離することができ、単離された固体を次の工程に使用することが好ましい。

(3-2) 化合物(A)の製造

上記で得られた化合物(111)から、前述の工程(2)を経て、目的化合物(A)を製造する。

[0020] (4) 化合物(V)を水素化ホウ素ナトリウムで処理して化合物(IV)を製造し、

[化15]



次いで上記工程(3)を経て、目的化合物(A)を製造する。

(4-1) 化合物(IV)の製造

化合物(V)に対し、水素化ホウ素ナトリウムを3当量~6当量、好ましくは4当量を用いて反応させる。溶媒は、メタノール、エタノール、DMA、ピリジン、水を使用することができ、いずれかを単一で用いてもよく、複数種を混合して用いてもよい。中でも、メタノールとピリジンの混合物が最適であり、その場合のピリジンの比率は25%~75%が好ましい。反応温度は40℃~80℃、好ましくは、50℃~70℃である。

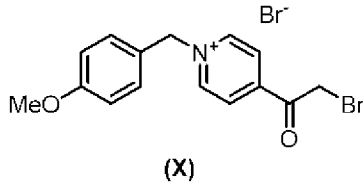
生成物の化合物(IV)は遊離塩基としても塩酸塩としても単離することができ、塩酸塩として単離することが好ましい。

(4-2) 化合物(A)の製造

上記で得られた化合物(IV)から、前述の工程(3)を経て、目的化合物(A)を製造する。

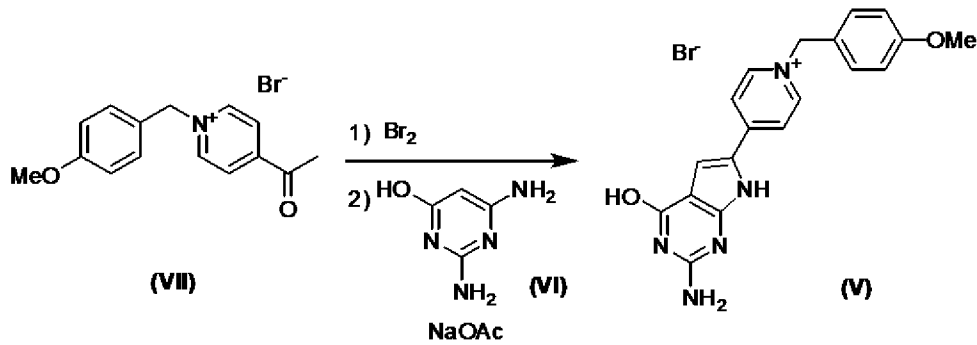
[0021] (5) 化合物(VII)に臭素化剤を反応させてプロモ体(X)

[化16]



とした後、ジアミノピリミジン (VI) と反応させて化合物 (V) を製造する。

[化17]



その後、上記工程 (4) を経て、目的化合物 (A) を製造する。

(5-1) 化合物 (V) の製造

化合物 (VII) を、臭素またはNBSにより臭素化する。NBSを使用する場合は臭化水素の酢酸溶液を添加する。溶媒は、酢酸、ジクロロメタンおよびクロロホルムから選択され、反応温度は0℃～30℃が好ましい。発生したブロモ体 (X) は単離してもよいが、反応混合物のまま、次の反応に用いることもできる。

ブロモ体 (X) とジアミノピリミジン (VI) との反応は、酢酸または酢酸と水の混合物中で行う。酢酸と水の混合物を用いる場合、水の比率は1%～90%とするのが好ましい。反応温度は50℃～90℃、好ましくは70℃～85℃である。

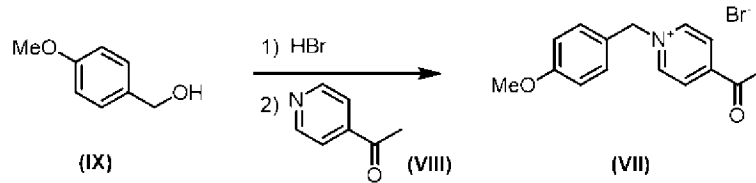
(5-2) 化合物 (A) の製造

上記で得られた化合物 (V) から、前述の工程 (4) を経て、目的化合物 (A) を製造する。

なお、上記 (5-1) の原料として用いる化合物 (VII) は、例えば下

記スキームに示されるとおり、アニスアルコール（IX）から製造することができる。

[化18]

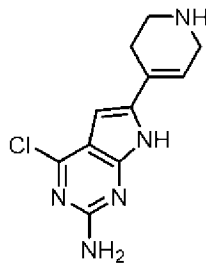


すなわち、アニスアルコール（IX）に臭化水素を作用させ、臭化4-メトキシベンジルとした後、化合物（VIII）と反応させる。

アニスアルコール（IX）と臭化水素との反応は、トルエン、ジクロロメタンおよびクロロホルムから選択される溶媒中、臭化水素は水溶液として添加される。反応温度は0℃～50℃であり、15℃～30℃がより望ましい。生成物の臭化4-メトキシベンジルは、一度単離した後に次の反応に用いてもよく、反応溶媒に溶解させた溶液の状態でもよい。続く化合物（VIII）との反応は、トルエン、ジクロロメタンおよびクロロホルムから選択される溶媒中、反応温度は0℃～50℃、望ましくは15℃～30℃で行う。生成物の化合物（VII）は、容易に固体として単離することができ、単離した後に次の工程に使用することが好ましい。

[0022] 下式（Ia）：

[化19]

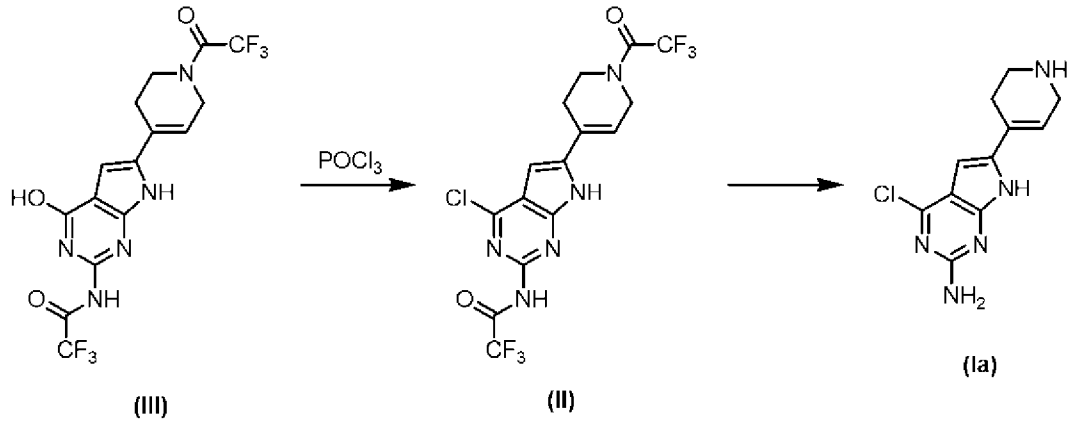


(Ia)

で表される化合物またはその塩は、化合物（A）を製造するための製造中間体であり、本願発明に含まれる。以下は、この製造中間体を製造する発明の実施態様である。

[0023] (6) 化合物 (I I I) をクロル化した後、トリフルオロアセチル基を脱保護して製造中間体 (I a) を製造する。

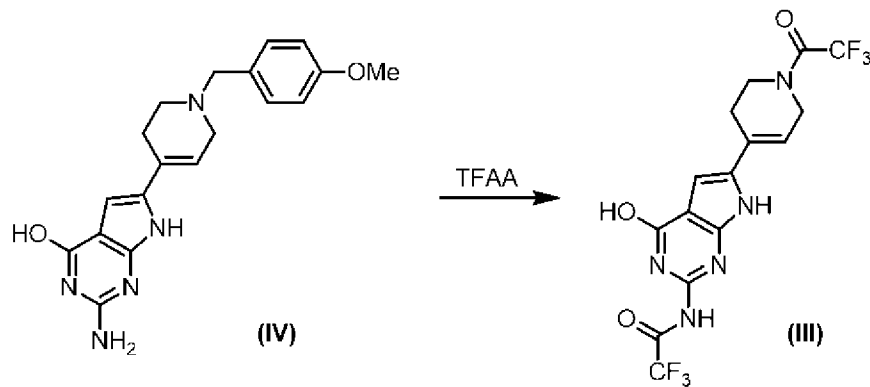
[化20]



化合物 (I I) および (I a) の製造は、前記の工程 (2-1) に記載のとおりである。

[0024] (7) 化合物 (I V) をトリフルオロ酢酸無水物で処理して化合物 (I I I) を製造し、

[化21]

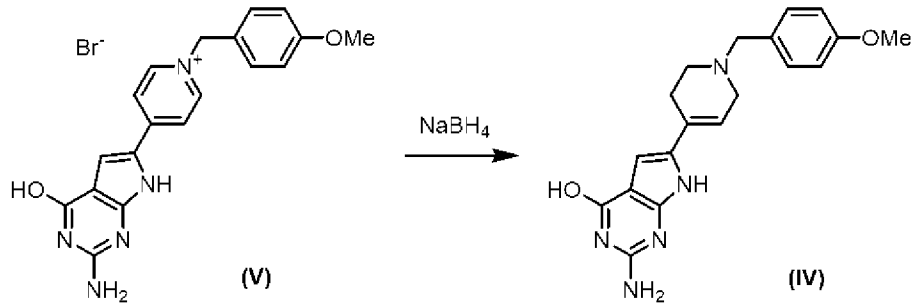


次いで上記工程 (6) を経て、製造中間体 (I a) を製造する。

化合物 (I I I) の製造は、前記工程 (3-1) に記載のとおりである。

[0025] (8) 化合物 (V) を水素化ホウ素ナトリウムで処理して化合物 (I V) を製造し、

[化22]

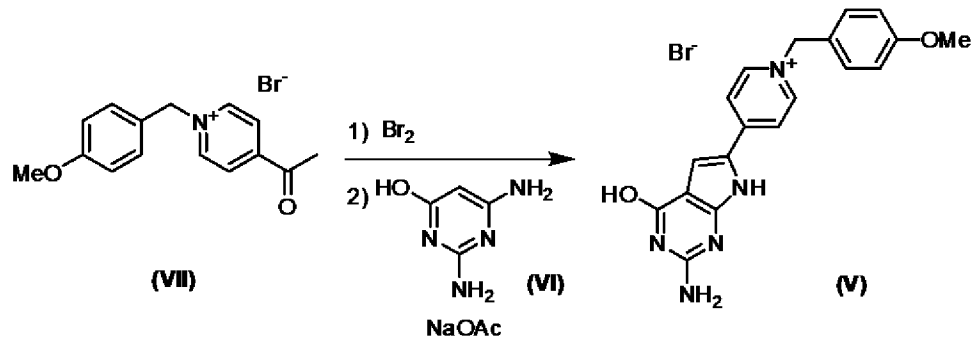


次いで上記工程（7）を経て、製造中間体（I a）を製造する。

化合物（IV）の製造は、前記工程（4-1）に記載のとおりである。

[0026] (9) 化合物（V）に臭素化剤を反応させ、その後ジアミノピリミジン（VI）と反応させて化合物（V）を製造し、

[化23]



次いで上記工程（8）を経て、製造中間体（I a）を製造する。

化合物（V）の製造は、前記工程（5-1）に記載のとおりである。

[0027] 以下に、実施例および参考例を記載して本発明を具体的に説明するが、これら実施例および参考例は、本発明の範囲を限定するものではない。

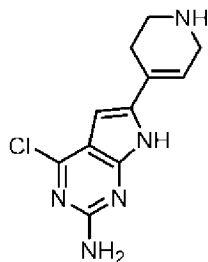
また、本発明の製造中間体を經由して製造される化合物（A）は、現在、臨床開発中である。化合物（A）の製造法を参考例として記載する。

実施例

[0028] 実施例 1

4-クロロ-6-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-2-アミン（I a）の製造

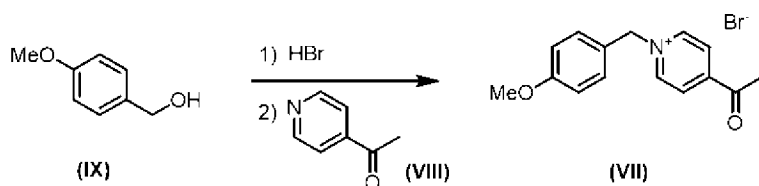
[化24]



(Ia)

(工程1) 4-アセチル-1-(4-メトキシベンジル)ピリジン-1-イウム臭化物 (V I I)

[化25]

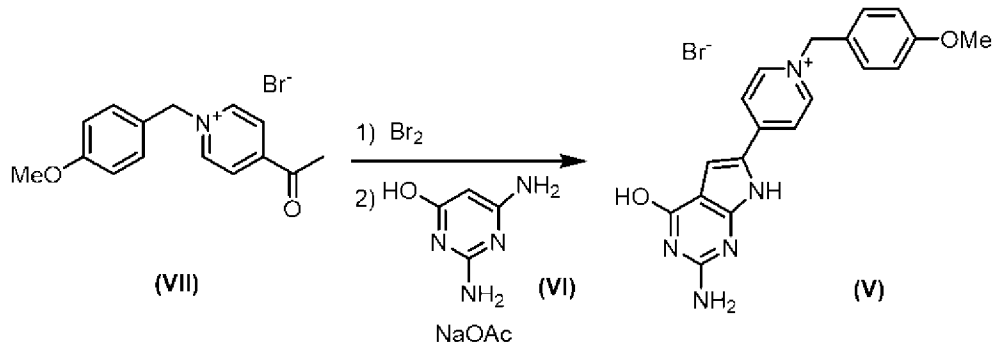


アニスアルコール (IX) (400 g, 1 Eq, 2.89 mol) をトルエン 2 L 中で攪拌機により攪拌し、48%臭化水素酸水溶液 (987 mL, 8.8 molar, 3 Eq, 8.68 mol) を加えた。1時間攪拌した後、二層を分離して、水層をトルエン (500 mL) で二回抽出した。有機層を合一して硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過して固体をトルエン (400 mL) で洗浄した。1-(ピリジン-4-イル)エタン-1-オン (V I I I) (351 g, 1 Eq, 2.89 mol) を一度に加え、反応混合物を 60°C で 23 時間加熱した。固体を吸引ろ過して、トルエンで洗浄し減圧乾燥して生成物 133.13 g を得た。容器の底に付着した大きな塊を取り出して小片に砕き、第二晶 730.5 g を得た。総収量 863.63 g (93%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 - 9.36 (m, 2H), 8.48 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.07 - 6.96 (m, 2H), 5.89 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). LCMS (m/z) : 242.4 $[\text{M}]^+$

[0029] (工程2) 4-(2-アミノ-4-ヒドロキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1-(4-メトキシベンジル)ピリジン-1-イウム臭化物 (V)

[化26]



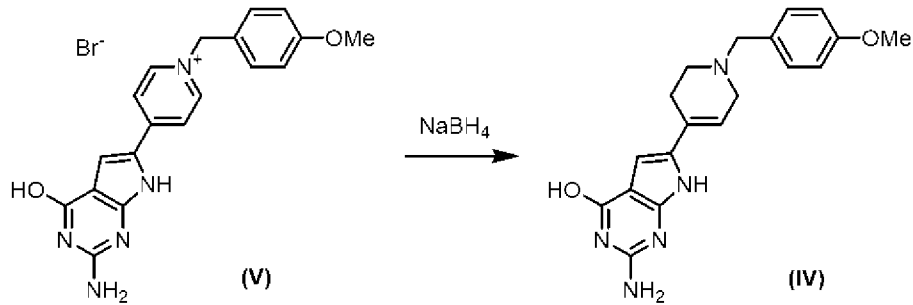
20 L フラスコ中、4-アセチル-1-(4-メトキシベンジル)ピリジン-1-イウム臭化物 (VII) (617 g, 1.0 Eq, 1.91 mol) を酢酸 (1.25 L) に溶解させ臭素 (306 g, 98.7 mL, 1.0 Eq, 1.91 mol) の酢酸 (625 mL) 溶液を、滴下漏斗を用いて 10 分間で滴下した。5.5 分間攪拌の後、2,6-ジアミノピリミジン-4-オール (VI) (242 g, 1.0 Eq, 1.91 mol) を一度に加え、続いて酢酸ナトリウム三水和物 (521 g, 2.0 Eq, 3.83 mol) の水溶液を加えた。

室温で 1 時間 45 分間攪拌し、さらに 80 °C で 3 時間 30 分間攪拌した後、加熱を停止して混合物を室温で終夜攪拌した。P2 グラスフィルターを用いて反応混合物を吸引ろ過し、薄オレンジ色の湿固体とオレンジ色のろ液を得た。ガラスフィルター上のオレンジ色固体を水洗し (3 x 500 mL) た後減圧乾燥し、オレンジ色の標記化合物を得た。収量 637.42 g (78%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.81 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).
LCMS (m/z): 348.4 [M]⁺

[0030] (工程 3) 2-アミノ-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール (IV)

[化27]



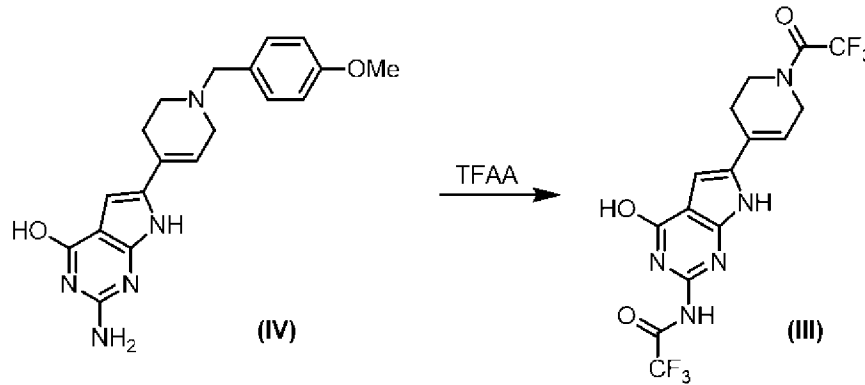
メタノール(1.675 L)とピリジン(5.025 L)の混合溶媒に4-(2-アミノ-4-ヒドロキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1-(4-メトキシベンジル)ピリジニウム臭化物(V)(843.46 g, 1.0 Eq, 1.96 mol)を懸濁させ、室温で攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム(223.5 g, 3.0 Eq, 5.9081 mol)を少しずつ加えた。内温を40℃付近に保ちながら4時間15分加熱した後、反応混合物を氷冷した。水(5 L)を加えてから、温度を28℃以下に抑えながら濃塩酸(1 L)を徐々に加えた。ろ紙を2枚重ねてブフナー漏斗で固体を吸引ろ過した。黄色固体を水(2 x 2 L)、アセトニトリル(1 L)、次いでTBME(2 x 1 L)で洗浄した。窒素気流下で終夜乾燥し、その後50℃で減圧乾燥して標記化合物を得た。収量: 628.4 g (91%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 10.37 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.53 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 2H), 6.33 - 6.23 (m, 3H), 6.02 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 2H), 3.79 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.12 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.70 (s, 2H).

LCMS (m/z): 352.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0031] (工程4) 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-ヒドロキシ-6-(1-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-2-イル)アセトアミド(III)

[化28]



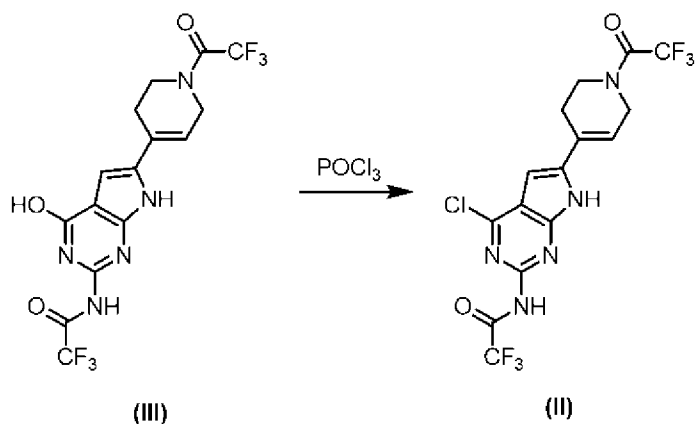
アセトニトリル(1.0 L)中に2, 6-ルチジン(467 g, 505 mL, 7.66 Eq, 4.36 mol)を加え、2-アミノ-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オール(IV)(200 g, 1.0 Eq, 569 mmol)を懸濁させ、内温を35℃未満に保ちながらトリフルオロ酢酸無水物(598 g, 402 mL, 5 Eq, 2.85 mol)を、滴下漏斗を使って徐々に加えた。35分後、滴下が終了し氷冷浴は除去した。さらに3時間攪拌してから、反応混合物を、氷(6 L)を含む水(2.5 L)中に注いだ。ブフナー漏斗とろ紙で、赤/オレンジ色の固体を吸引ろ過により単離した。単離した化合物を丸底フラスコに移し、アセトニトリル(約400 mL)中で70℃に加熱した後に氷冷し、ブフナー漏斗とろ紙でろ過して、アセトニトリルとTBMEで洗浄した。得られた固体を50℃で減圧乾燥して(20 mbar)標記化合物を得た。収量: 163.37g(68%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 0.6\text{ Hz}$, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.26 (d, $J = 10.5\text{ Hz}$, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.57 (s, 2H).

LCMS (m/z): 424.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0032] (工程5) N-(4-クロロ-6-(1-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド(II)

[化29]



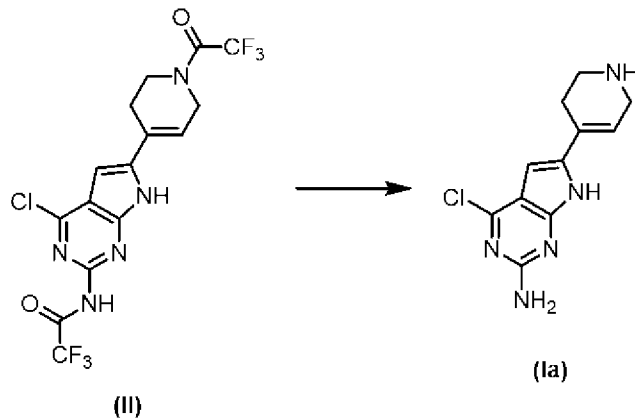
攪拌機および還流濃縮器付の三口丸底フラスコに、2, 2, 2-トリフルオロ-N- {4-ヒドロキシ-6- [1- (2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2-イル} アセタミド (I I I) (163.3 g, 1 Eq, 385.8 mmol)、アセトニトリル(500 mL)およびオキシ塩化リン(354.9 g, 2 15.7 mL, 6 Eq, 2.315 mol)を加え、加熱還流した。終夜加熱した後、褐色の溶液を氷冷した。反応混合物をそのまま、氷(3.0 L)を含む水(1.8 L)中に注いで、5分間手で激しく攪拌した。その後30分間、攪拌機で攪拌した。ブフナー漏斗で固体を吸引ろ過し水洗した(3 x 250 mL)。黄色固体にアセトニトリル(3 x 250 mL)を加え、水分を減圧下で共沸させ、さらに50°Cで減圧乾燥した。収量：87.9 g (52%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 12.19 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.66 (m, 2H).

LCMS (m/z): 442.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0033] (工程6) 4-クロロ-6- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2-アミン (I a)

[化30]



2-プロパノール(200 mL)中、N- {4-クロロ-6- [1- (2, 2, 2-トリフルオロアセチル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2-イル} -2, 2, 2-トリフルオロアセタミド (II) (50.0 g, 1 Eq, 113 mmol)を懸濁し、室温で攪拌した。ほとんどすべての固体が溶解してから、アンモニア水(154 g, 196 mL, 25.0% Wt, 20 Eq, 2.26 mol)を加えた。室温で終夜攪拌後、P3フィルターで吸引ろ過して白色固体を単離し、アセトニトリル、次いでジエチルエーテルで洗浄し、アセトニトリルで250 mLの丸底フラスコへ移した。混合物を40~50°Cで減圧下に濃縮した。収量: 26.89 g (収率 95%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.60 (s, 2H).

LCMS (m/z): 250.2 [M+H] $^+$

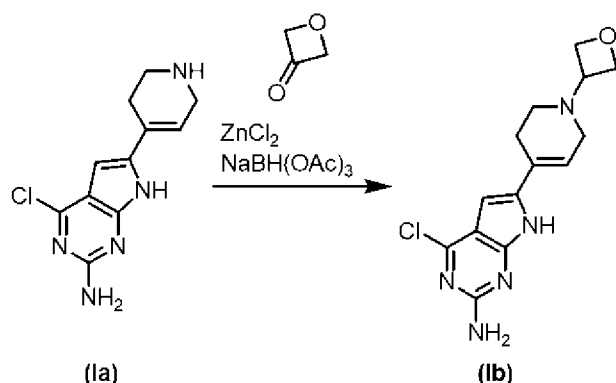
[0034] 参考例 1

2- (3- {2-アミノ-6- [1- (オキサタン-3-イル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル} -2- (ヒドロキシメチル) フェニル) -6-シクロプロピル-8-フルオロイソキノリン-1 (2H) -オン (化合物A) の製造

(1) 4-クロロ-6- [1- (オキサタン-3-イル) -1, 2, 3, 6

ーテトラヒドロピリジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(1b)の製造

[化31]



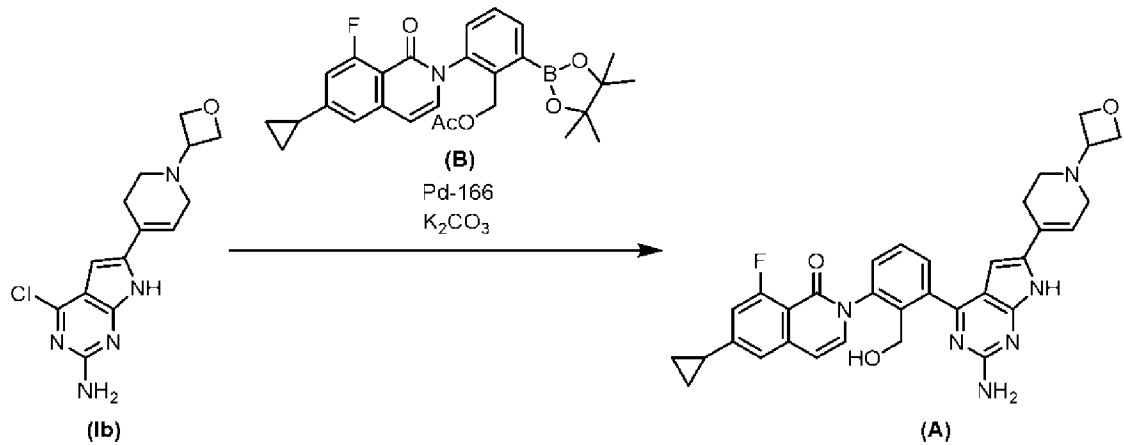
DMF (128 mL, 8.5vol.)中で化合物(1a) (15.00g、1.0eq)を攪拌し、窒素下で、3-オキサタン (8.66g、2.0eq)を加え、続いて塩化亜鉛 (0.82g、0.10eq)を加えた。混合物を20°Cで1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (30.56g、2.4eq)を三分割し、90分かけて加え、その後20°Cで1時間攪拌した。内部温度を10°C以下に保ちながら、水(75mL, 5vol.)及び20%アンモニア水(30mL, 2vol.)を添加し、さらに水(118mL, 7.9vol.)を添加した。一旦20°Cまで昇温した後に再び5°Cまで冷却して、析出した生成物をろ取した。濾過ケーキを水(45mL x 3回)及び2-プロパノール(45mL, 3vol.)で洗浄し、55°Cで終夜乾燥し化合物(1b)を得た。5°C(内部温度)に冷却して、水を加えると発熱して気体が発生したが、内部温度は10°C以下に保った。さらに10°C以下で水を追加し、pHが11-12であることを確認した。5~20°Cで14~15時間攪拌後、生成物をろ取した。固形物を、母液が中性になるまで水洗し、次いで2-プロパノールで洗浄した。55°Cで終夜乾燥し化合物(1b)を粗生成物として得た。収量14.7g(収率80%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.53 (dt, J = 12.2, 6.3 Hz, 4H), 3.53 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.46 (d, J = 3.8 Hz, 4H).

LCMS (m/z): 306.8 [M+H]⁺

[0035] (2) 化合物Aの製造

[化32]



DMSO-水 (8 : 3) の溶媒中、化合物 (I b) (15.0g、1.0eq)、化合物 (B) (25.76g、1.1eq)、炭酸カリウム (13.56g、2.0eq) を加え、窒素雰囲気下、Pd-166 (0.27g、0.8%mol) を追加した。反応混合物を100℃ (内部温度) で約40分加熱し、その後同温度で3時間以上攪拌した。混合物を15分以上かけて90℃に下げ、DMSOと同量の水を1.5時間以上かけて追加した。混合物を90℃で少なくとも1時間攪拌し、その後20℃ (内部温度) で2時間以上攪拌した。生成物をろ取し、DMSO-水 (1.5 : 3) で洗浄し、水洗した。減圧下60℃で減圧乾燥し、目的物を得た。収量 : 29.5 g (収率97%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 13.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.18 (dd, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.53 (dt, $J = 30.5, 6.3$ Hz, 4H), 4.25 (dd, $J = 12.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.9, 9.0$ Hz, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.46 (d, $J = 4.0$ Hz, 4H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.14-1.05 (m, 2H), 0.93-0.80 (m, 2H).

産業上の利用可能性

[0036] 本発明化合物は、BTK阻害作用を有する化合物 (A) の製造中間体とし

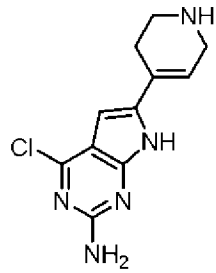
て有用である。

当該中間体を用いることで、より経済的かつ高収量でもって化合物（A）を製造することが可能となる。

請求の範囲

[請求項1] 下式 (I a)

[化1]



(Ia)

で示される化合物またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/047526

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 471/04(2006.01)i FI: C07D471/04 102		
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) C07D471/04		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/097234 A1 (CARNA BIOSCIENCES, INC) 31 May 2018 (2018-05-31) paragraphs [0094]-[0102]	1
A	Journal of Medicinal Chemistry. 2021, 64(19), 14129-14141, DOI 10.1021/acs.jmedchem.1c01279 scheme 2. scheme 3. 14138-14139	1
A	STN Online REGISTRY. RN 261025-78-7. 2021 (accession date), RN 261025-78-7 entire text	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 24 January 2023		Date of mailing of the international search report 07 February 2023
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/047526

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2018/097234 A1	31 May 2018	US 2019/0359616 A1 example 23	
		EP 3546462 A1	
		CA 3044933 A	
		CN 109963852 A	
		KR 10-2019-0104142 A	
		BR 112019010617 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07D 471/04(2006.01)i FI: C07D471/04 102		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07D471/04 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2023年 日本国実用新案登録公報 1996-2023年 日本国登録実用新案公報 1994-2023年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2018/097234 A1 (カルナバイオサイエンス株式会社) 31.05.2018 (2018-05-31) [0094]-[0102]	1
A	Journal of Medicinal Chemistry, 2021, 64(19), 14129-14141, DOI 10.1021/ acs.jmedchem.1c01279 Scheme 2., Scheme 3., 14138-14139	1
A	STN Online REGISTRY, RN 261025-78-7, 2021 (受入日), RN 261025-78-7 全文	1
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	24.01.2023	国際調査報告の発送日 07.02.2023
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 水島 英一郎 4P 3968 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2022/047526

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2018/097234	A1	31.05.2018	US	2019/0359616	A1	
				Example 23			
				EP	3546462	A1	
				CA	3044933	A	
				CN	109963852	A	
				KR	10-2019-0104142	A	
				BR	112019010617	A	
.....							