

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-524658
(P2024-524658A)

(43)公表日 令和6年7月5日(2024.7.5)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 F 9/6558(2006.01) C 0 7 F 9/6558 4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/675(2006.01) A 6 1 K 31/675 4 H 0 5 0

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全43頁)

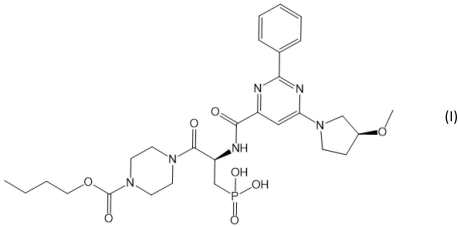
(21)出願番号	特願2024-501708(P2024-501708)	(71)出願人	517248845
(86)(22)出願日	令和4年7月11日(2022.7.11)		イドルシア・ファーマシューティカルズ
(85)翻訳文提出日	令和6年2月29日(2024.2.29)		・リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/069238		IDORSIA PHARMACEUT
(87)国際公開番号	WO2023/285342		ICALS LTD
(87)国際公開日	令和5年1月19日(2023.1.19)		スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘー
(31)優先権主張番号	PCT/EP2021/069486		ゲンハイマーマツヴェーグ 9 1
(32)優先日	令和3年7月13日(2021.7.13)		HEGENHEIMER MATTHEWEG
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		9 1, 4 1 2 3 ALLSCHWIL,
			SWITZERLAND
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100090398
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 大淵 美千栄
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100090387
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 布施 行夫
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(72)発明者	ニコル ブルメル
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 4-((R)-2-{[6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-ホスホノプロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル

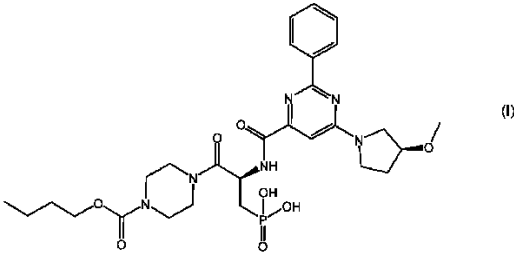
(57)【要約】

本発明は、4-((R)-2-{[6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-ホスホノプロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル又はその塩酸塩の合成方法；及び4-((R)-2-{[6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-ホスホノプロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル塩酸塩の結晶形に関する。

【化1】



【選択図】 なし

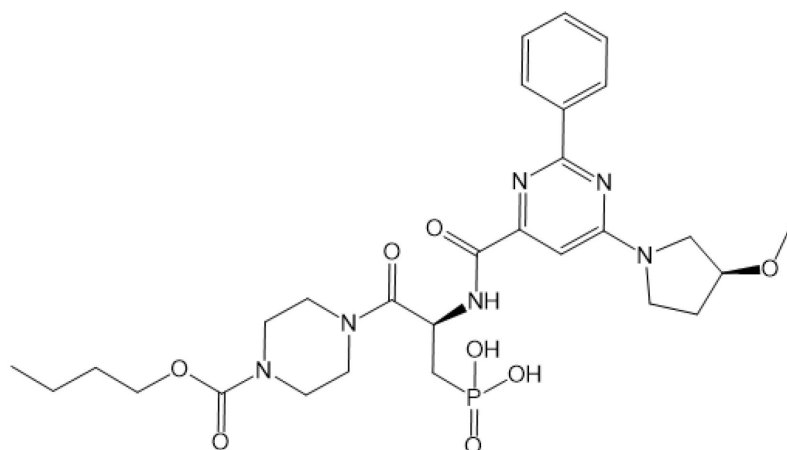


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4-((R)-2-{[6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-ホスホノプロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル(「化合物」)又はその塩酸塩の製造方法であって、

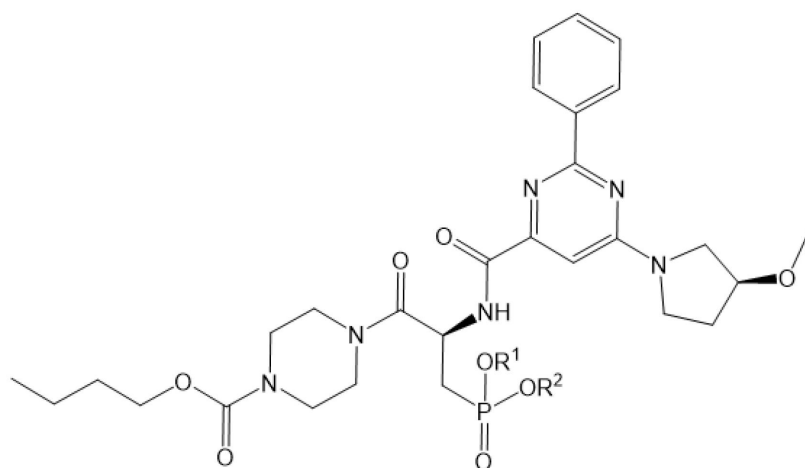
【化 1】



「化合物」

式 (I) の化合物

【化 2】



式(I)

(式中、 R^1 及び R^2 は、互いに独立に、 (C_{1-4}) アルキルを表す。)

を、有機溶媒及び水を有する混合物中において塩酸塩と反応させる工程を有し、上記有機溶媒は、アセトン、トルエン、 $R^3C(O)OR^4$ 又はそれらの任意の混合物であり、

R^3 は、水素又は (C_{1-2}) アルキルを表し、 R^4 は、水素又は (C_{1-3}) アルキルを表し；

上記水の量が、式 (I) の化合物の量に対して 1.2 当量未満である；

方法。

【請求項 2】

R¹ 及び R² が同じであり、メチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルを表す、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R¹ 及び R² がいずれもエチルを表す、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記塩酸塩を、塩酸塩ガスとして前記反応混合物に加えるか、又は、前記塩酸塩が、求電子クロリド源のプロトン性求核剤との反応により *in-situ* で生成される、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記塩酸塩が、求電子クロリド源のプロトン性求核剤との反応により *in-situ* で生成される、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 6】

前記塩酸塩が、(C₁ - 3) アルキル-C(O)Cl から選択される求電子クロリド源の、水及び (C₁ - 4) アルカノールから選択されるプロトン性求核剤との反応により *in-situ* で生成される、請求項 4 又は 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記反応混合物に塩酸塩ガスとして加えられるか、又は、求電子クロリド源のプロトン性求核剤との反応により *in-situ* で生成される前記塩酸塩の量が、式 (I) の化合物の量に対して、0.9 から 5.0 当量の間である、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 8】

前記有機溶媒が、R³C(O)OR⁴ 又はその任意の混合物であり、R³ は、水素又は (C₁ - 2) アルキルを表し、R⁴ は、水素又は (C₁ - 3) アルキルを表す、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記有機溶媒が酢酸である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記水の量が、式 (I) の化合物の量に対して、0.8 から 2.0 当量の間である、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記反応が 20℃ から 40℃ の間の温度で行われる、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 12】

貧溶媒を前記反応混合物に加え、前記貧溶媒が、アセトン、酢酸エチル又はそれらの任意の混合物から選択される、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

結晶形 (I) の「化合物」・HCl を、アセトンと水の混合物から再結晶化させる工程をさらに有する、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角 2θ : 5.7°、5.9° 及び 12.9° におけるピークの存在により特徴づけられる、4-((R)-2-{[6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-ホスホノプロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル塩酸塩の結晶形。

40

【請求項 15】

粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角 2θ : 5.1°、5.7°、5.9°、11.0° 及び 12.9° におけるピークの存在により特徴づけられる、請求項 14 に記載の結晶形。

【請求項 16】

粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角 2θ : 3.7°、5.1°、5.7°、

50

5.9°、11.0°、12.9°、15.2°、18.3°、20.2°及び21.0°におけるピークの存在により特徴づけられる、請求項14に記載の結晶形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

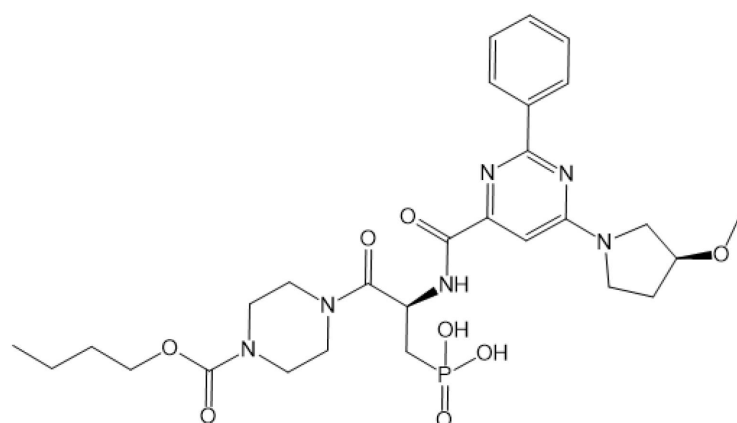
本発明は、4-((R)-2-{[6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-ホスホノプロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル(4-((R)-2-{[6-((S)-3-methoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phenyl-pyrimidine-4-carbonyl]-amino}-3-phosphono-propionyl)-piperazine-1-carboxylic acid butyl ester)(セラトグレル(selatogrel))としても知られており、以下、「化合物」とも記載する。)又はその塩酸塩の合成方法に; 4-((R)-2-{[6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-ホスホノプロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル塩酸塩(以下、「化合物」・HClとも記載する。)の結晶形に、及び、医薬として使用するための又は医薬の製造において使用するための「化合物」・HClの結晶形に関する。

10

【0002】

【化1】

20



30

「化合物」

【背景技術】

【0003】

「化合物」の製造及び医学的使用は、WO2009/069100; WO2018/167139; Baldoni Dら、Clin Drug Investig (2014)、34(11)、807-818; Caroff Eら、J. Med. Chem. (2015)、58、9133-9153; Storey R Fら、European Heart Journal、ehz807、doi:10.1093/eurheartj/ehz807; 及び Sinnaeve P Rら、J Am Coll Cardiol (2020)、75(20)、2588-97 (doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.059)に記載されている。

40

例えば、「化合物」・HClはスキーム1に示す手順に従って製造することができる: 化合物3は、T3P又はEDC、HOBT等のカップリング試薬の存在下、ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル又はその塩酸塩の(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(ジエトキシホスホリル)-プロピオン酸(化合物2)とのアミドカップリングにより得ることができる。化合物3中のアミノ保護基は、DCM中TFA又は

50

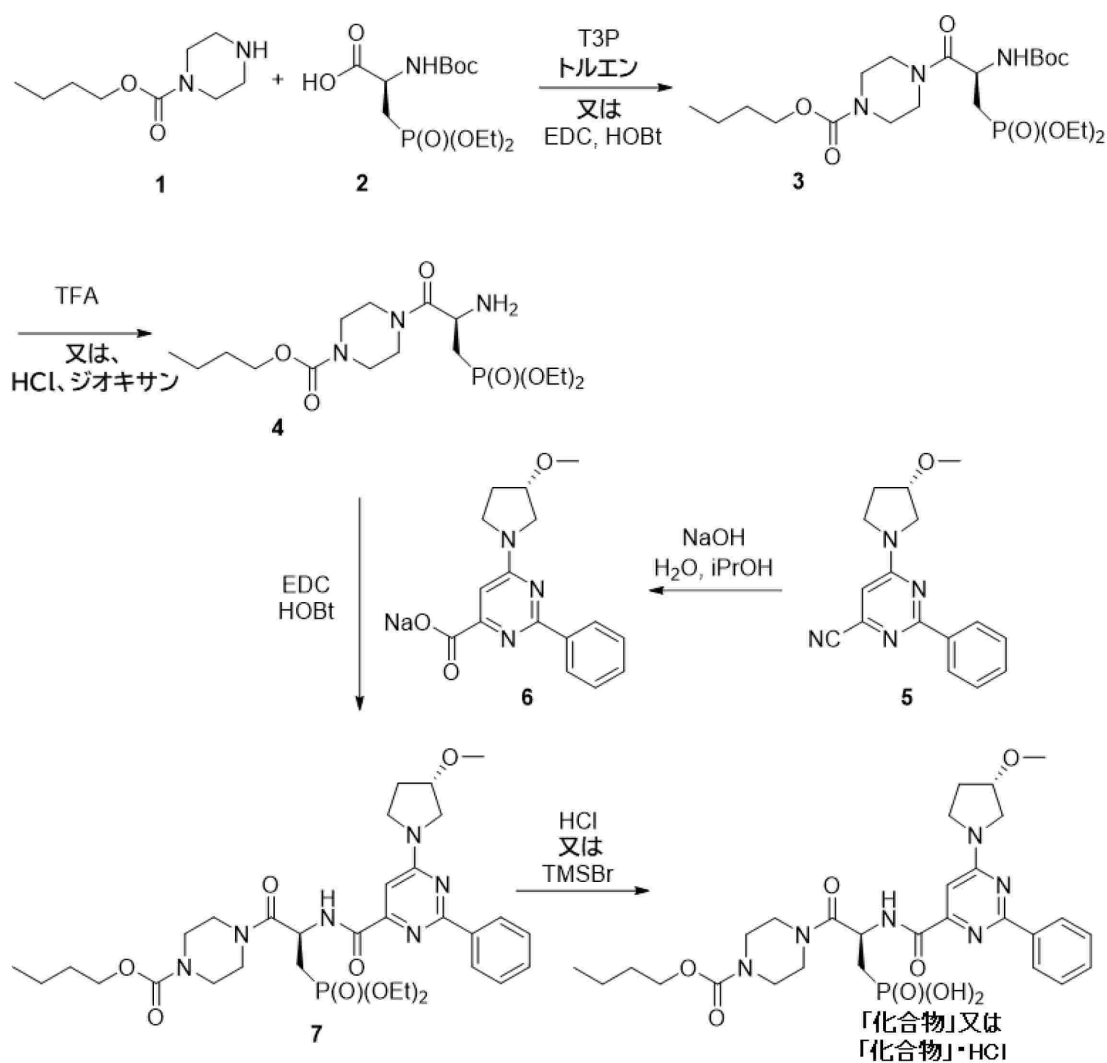
ジオキサン中HCl等の適切な酸性条件下で除くことができ、4-[(R)-2-アミノ-3-(ジエトキシホスホリル)プロピオニル]-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル(化合物4)を与える。化合物4は、EDC、HOBt等のカップリング試薬の存在下、(S)-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボン酸ナトリウム塩(化合物6)とカップリングすることができ、化合物7を与える。化合物6は、例えば、(S)-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボニトリル(化合物5)を、2-プロパノール等の溶媒中で、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基でけん化することにより得ることができる。

【0004】

【化2】

10

スキーム1:「化合物」・HCl



20

30

40

【0005】

「化合物」は、例えば、4-((R)-3-(ジエトキシホスホリル)-2-{[6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル(化合物7)から、アセトニトリル中においてTMSBrで処理し、逆相のカラムクロマトグラフィーで精製することにより製造することができる(Caroff Eら、J. Med. Chem. (2015)、58、9133-9153)。この方法は、脱保護に高価なTMSBrを大量に使用し、カラムクロマトグラフィーによる精製工程を行うため、大量合成には不利である。これらの欠点は、DCM/THF混合物中において濃塩酸で4

50

ー（（R）－3－（ジエトキシ－ホスホリル）－2－{ [6－（（S）－3－メトキシ－ピロリジン－1－イル）－2－フェニル－ピリミジン－4－カルボニル]－アミノ}－プロピオニル）－ピペラジン－1－カルボン酸ブチルエステルを脱保護して「化合物」・HClを製造し、得られた生成物をWO2018/055016に記載のように結晶化することにより克服することができる。たとえこの方法が大量合成により適していたとしても、これらの反応条件下では、「化合物」がかなりの程度加水分解を受け、（R）－2－（6－（（S）－3－メトキシピロリジン－1－イル）－2－フェニルピリミジン－4－カルボキサミド）－3－ホスホノプロパン酸（以下、「加水分解生成物」とも記載する。）となることが見出された。例えば、4－（（R）－3－（ジエトキシ－ホスホリル）－2－{ [6－（（S）－3－メトキシ－ピロリジン－1－イル）－2－フェニル－ピリミジン－4－カルボニル]－アミノ}－プロピオニル）－ピペラジン－1－カルボン酸ブチルエステルのDCM（4 vol）及び32% w/w HCl水溶液（3.6 vol）中の溶液は、RTにて4時間攪拌した後、HPLCで分析すると、2.8% a/aの「加水分解生成物」と93.5% a/aの「化合物」・HClの混合物となる。20時間後、上記混合物中の「加水分解生成物」の量は15.2% a/aにさらに増大する。従って、濃塩酸中における脱保護は、所望の生成物の急速な分解という欠点を有し、より徹底した精製を必要とし、収率の低下を引き起こす。

10

【0006】

驚くべきことに、触媒量の水のみを含む特定の有機溶媒中で塩酸塩を用いてこの反応を行うと、副生成物である（R）－2－（6－（（S）－3－メトキシピロリジン－1－イル）－2－フェニルピリミジン－4－カルボキサミド）－3－ホスホノプロパン酸の量が顕著に減少し、「化合物」・HClがより高収率及び良好な反応速度で得られることが見出された。この反応は、（例えば、ヘプタン、アセトニトリル、2－メチル－テトラヒドロフラン又はエタノール等の溶媒中でHClを用いると）非常に遅く及び／又は大量の副生成物を生じさせるが、トルエン、アセトン、カルボン酸エステル、特にカルボン酸（例えば酢酸）中でHClを用いると驚くべきほど良好な結果を与える。

20

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】図1は、結晶形（I）の「化合物」・HClの粉末X線回折ダイアグラムを示し、上記粉末X線回折ダイアグラムは実験の項に記載したXRPD法を用いて測定され、Cu K α 照射に対して示す。上記X線回折ダイアグラムは、示した屈折角2シータにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（3－28°の範囲の2シータからの、10%より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）：3.7°（12%）、5.1°（50%）、5.7°（93%）、5.9°（100%）、10.2°（17%）、10.4°（16%）、10.7°（25%）、11.0°（20%）、12.9°（28%）、14.7°（13%）、15.2°（32%）、15.4°（26%）、18.0°（26%）、18.3°（23%）、18.8°（26%）、19.4°（21%）、19.6°（31%）、20.2°（58%）、21.0°（54%）、21.3°（49%）、22.2°（45%）、22.6°（33%）、25.2°（40%）及び26.4°（18%）。

30

40

【0008】

図1のX線回折ダイアグラムにおいては、屈折角2シータ（2 θ ）を横軸に、カウントを縦軸にプロットする。

【0009】

いかなる疑義をも避けるために、上記のピークは、図1に示す粉末X線回折の実験結果を記述する。上記のピークのリストとは対照的に、本発明の各結晶形の「化合物」・HClを完全に及び明確に特徴づけるためには、選択された特徴的なピークのみが必要であることが理解されるべきである。

【発明の概要】

50

【 0 0 1 0 】

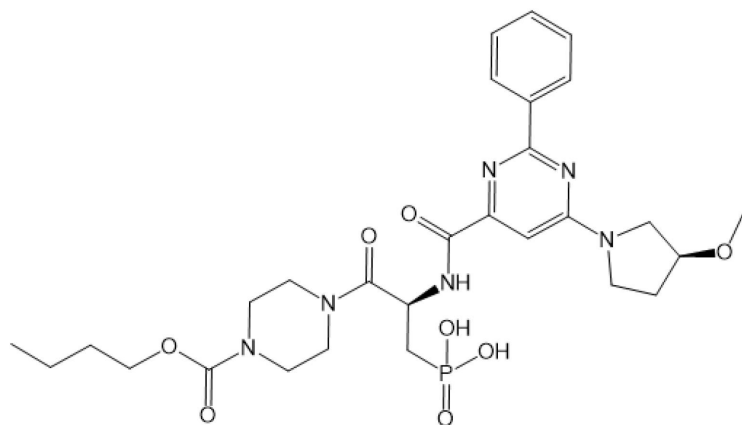
本発明の記述

以下に本発明を記述し、本発明の種々の態様を記載する。

1) 第1の態様において、本発明は、4-(R)-2-{[6-(S)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル]-2-フェニル-ピリジン-4-カルボニル}-アミノ}-3-ホスホノ-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル(「化合物」)又はその塩酸塩(「化合物」・HCl)の製造方法に関し、

【 0 0 1 1 】

【化3】



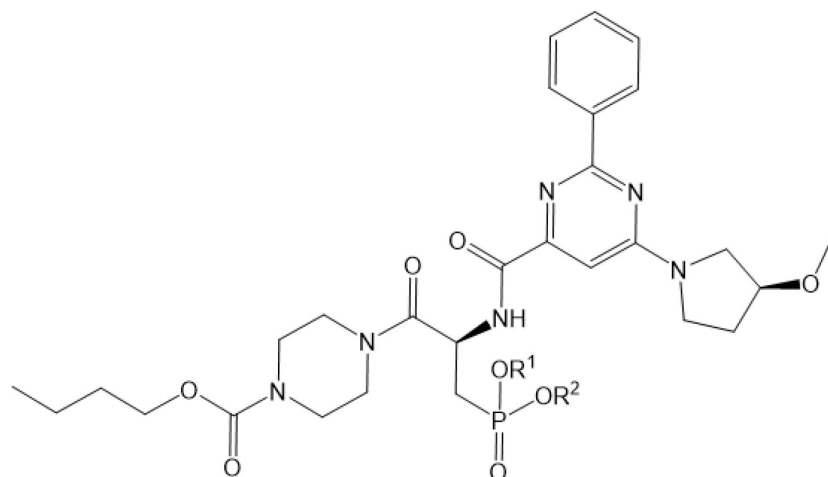
「化合物」

【 0 0 1 2 】

当該方法は、式(I)の化合物

【 0 0 1 3 】

【化4】



式(I)

【 0 0 1 4 】

(式中、R¹及びR²は、互いに独立に、(C₁₋₄)アルキルを表す。)

を、有機溶媒及び水を有する混合物中において塩酸塩と反応させる工程を有し、上記有機溶媒は、アセトン、トルエン、R³C(O)OR⁴又はそれらの任意の混合物であり、R³は、水素又は(C₁₋₂)アルキルを表し、R⁴は、水素又は(C₁₋₃)アルキルを表し；

上記水の量は、式 (I) の化合物の量に対して 12 当量未満である。

【0015】

ここに記載される定義は、特段の定義によってより広い又はより狭い定義が与えられない限り、本明細書及び請求項を通じて一律に適用される。当然ながら、ある用語の定義又は好ましい定義が、ここに定義されるいずれか又は他のすべての用語のいずれか又は好ましい定義とは独立して（及びそれらと共に）、それぞれの用語を定義し置き換えるものであってよい。

【0016】

上記反応において必要とされる塩酸塩は、塩酸塩の任意の適切な供給源に由来するものであってよいものとし、上記供給源は、上記反応混合物中の水の量を、式 (I) の化合物の量に対して 12 当量又はそれ以上に増大させない。例えば、上記塩酸塩は、上記反応混合物に、塩酸塩ガスとして又は溶媒中の溶液として加えてよく、上記溶媒は、有機溶媒（例：ジオキサン、エタノール及びイソプロパノール、特にジオキサン）又は水（特に、水溶液、とりわけ濃縮された水溶液）であり；又は、求電子クロリド源（*electrophilic chloride source*）（すなわち、求核剤との反応においてクロリドを放出する化合物）のプロトン性求核剤（*protic nucleophile*）（すなわち、水素原子に結合したヘテロ原子を有する官能基を有する化合物であり、上記ヘテロ原子は 1 又は 2 以上の自由電子対を有する。）との反応により *in-situ* で生成されてもよい。求電子クロリド源の例は、カルボン酸塩化物（特に (C_{1-3}) アルキル-C(O)Cl、とりわけ $CH_3C(O)Cl$ ）、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ 、 PCl_3 及び PCl_5 ；好ましくは、カルボン酸塩化物（特に (C_{1-3}) アルキル-C(O)Cl、とりわけ $CH_3C(O)Cl$ ）である。プロトン性求核剤の例は、水、アルコール（特に (C_{1-4}) アルカノール、とりわけエタノール）、アミン（特に (C_{1-3}) アルキル-NH₂ 及び $((C_{1-3})$ アルキル)₂-NH）及びチオール（特に (C_{1-4}) アルキル-SH）であり；好ましくは、水及びアルコール（特に (C_{1-4}) アルカノール、とりわけエタノール）であり；最も好ましくはエタノールである。求電子クロリド源とプロトン性求核剤の好ましい組み合わせは、カルボン酸塩化物とアルコール（特に、 (C_{1-3}) アルキル-C(O)Cl と (C_{1-4}) アルカノール、とりわけ、 $CH_3C(O)Cl$ とエタノール）である。さらに、カルボン酸無水物（特に $((C_{1-3})$ アルキル-C(O))₂O、とりわけ $(CH_3C(O))_2O$ ）の塩酸塩水溶液との反応は、低い水含量で（例えば 12 当量未満の水含量）、反応混合物中に塩酸塩を生成させるために使用することができることが理解されるべきである。「求電子クロリド源とプロトン性求核剤との反応により *in-situ* で生成」の文脈において、「*in-situ*」という用語は、求電子クロリド源をプロトン性求核剤を有する反応混合物に加えること、又は、プロトン性求核剤を求電子クロリド源を有する反応混合物に加えることのいずれかにより、塩酸塩が反応混合物中に生成されることを意味する。

【0017】

「上記有機溶媒は、アセトン、トルエン、 $R^3C(O)OR^4$ 又はそれらの任意の混合物である」という文言は、上記有機溶媒が、アセトン、トルエン、 $R^3C(O)OR^4$ 、1 種を超える（特に 2 又は 3 種、とりわけ 2 種の）異なる $R^3C(O)OR^4$ （ $R^3C(O)OR^4$ は、 R^3 、 R^4 のいずれか、又は、 R^3 と R^4 の両方において異なる。）の混合物、又は、アセトン、トルエン及び 1 又は 2 種以上の（特に、1、2 又は 3 種、とりわけ 1 又は 2 種の） $R^3C(O)OR^4$ （ $R^3C(O)OR^4$ は、該当する場合には、 R^3 、 R^4 のいずれか、又は、 R^3 と R^4 の両方において異なる。）の任意の混合物であることを意味する。上記有機溶媒が混合物である場合には、上記有機溶媒は、1 種を超える（特に 2 又は 3 種、とりわけ 2 種の）異なる $R^3C(O)OR^4$ （ $R^3C(O)OR^4$ は、 R^3 、 R^4 のいずれか、又は、 R^3 と R^4 の両方において異なる。）の混合物であることが好ましい。好ましい有機溶媒は、 $R^3C(O)OR^4$ 及び 2 種の異なる $R^3C(O)OR^4$ （ $R^3C(O)OR^4$ は、 R^3 、 R^4 のいずれか、又は、 R^3 と R^4 の両方において異なる。）の混合物であり；より好ましくは、 $CH_3C(O)OH$ 及び $CH_3C(O)O$

Hと $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ の混合物であり；最も好ましくは $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ （酢酸）である。

【0018】

「第1の化合物の量は、第2の化合物の量に対して「X」当量である。」の文脈において使用される「当量」という用語は、ある混合物が、（分子の数に関する任意の単位で）

「X」倍の量の第1の化合物を、（同じ単位で表された）第2の化合物の量に対して含んでいることを意味する。例えば、「当量」という用語は、「上記水の量は、式（I）の化合物の量に対して、12当量未満（あるいは、値「x」当量から値「y」当量の間）である」という文脈において、上記反応混合物が、記載された範囲の当量における水の（分子の数に関する任意の単位での）量を、（同じ単位で表された）式（I）の化合物の量に対して含んでいることを意味する。例えば、上記反応混合物中の水の量が、式（I）の化合物の量に対して12当量未満であると定義される場合、これは、上記反応混合物中における水と式（I）の化合物のモル比が12対1未満であることを意味し；上記反応混合物中の水の量が、式（I）の化合物の量に対して0.5から3.0当量の間であると定義される場合、これは、上記反応混合物中における水と式（I）の化合物のモル比が、1対2、3対1又はその間の任意の値であることを意味する。

10

【0019】

好ましくは、水の量は、式（I）の化合物の量に対して、0.2から9.5当量の間（より好ましくは0.5から3.0当量の間、最も好ましくは0.5から2.0当量の間）である。水の量は、上記反応混合物中に存在する水の総量、すなわち、加えた水の量に、試薬、溶媒、反応容器及び水の他の供給源中に存在する水の量を合わせたものを意味するものとする。

20

温度に関して使用されていない場合には、数値「X」の前に置かれる「約」という用語は、本出願において、 $X-X$ の10%から $X+X$ の10%にわたる間、特に $X-X$ の5%から $X+X$ の5%にわたる間、とりわけ $X-X$ の2%から $X+X$ の2%にわたる間を意味する。温度の特定の場合には、温度「Y」の前に置かれる「約」という用語は、この出願において、 $Y-10^\circ\text{C}$ から $Y+10^\circ\text{C}$ にわたる間、特に $Y-5^\circ\text{C}$ から $Y+5^\circ\text{C}$ にわたる間、とりわけ $Y-3^\circ\text{C}$ から $Y+3^\circ\text{C}$ にわたる間を意味する。室温は約 25°C の温度を意味する。

【0020】

数値範囲を記述するために「間」又は「から（～）」の語が使用される場合は常に、示された範囲の末端の点は明示的にその範囲に含まれるものとする。例えば：温度範囲が 40°C から 80°C の間（又は 40°C から（～） 80°C ）であると記述される場合、末端の点である 40°C と 80°C はその範囲に含まれることを意味し；あるいは、可変数が1から4の間（又は1から（～）4）の整数であると定義される場合、可変数は整数の1、2、3又は4であることを意味する。

30

【0021】

$\%w/w$ という表現は、考慮している組成物の総重量に対する重量百分率を意味する。同様に、 v/v という表現は、考慮している2つの成分の体積比を意味する。

【0022】

「アルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、1～4個の炭素原子を有する、直鎖の又は分枝した飽和炭化水素鎖を意味する。「 (C_{x-y}) アルキル」（x及びyは、それぞれ整数である。）という用語は、x～y個の炭素原子を有する、先に定義したアルキル基を意味する。例えば、 (C_{1-4}) アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する。 (C_{1-4}) アルキル基の例は、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、sec-ブチル及びtert-ブチルである。 (C_{1-3}) アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル及びイソプロピルである。 (C_{1-2}) アルキル基の例は、メチル及びエチルである。「 R^1 」が「 (C_{1-4}) アルキル」基を表す場合には、「 (C_{1-4}) アルキル」という用語は、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、sec-

40

50

ーブチル及び *tert*．ーブチル、好ましくは、メチル、エチル、*n*ープロピル及びイソプロピル、最も好ましくはエチルを意味する。「 R^2 」が「 (C_{1-4}) アルキル」基を表す場合には、「 (C_{1-4}) アルキル」という用語は、メチル、エチル、*n*ープロピル、イソプロピル、*n*ーブチル、イソブチル、*sec*．ーブチル及び *tert*．ーブチル、好ましくは、メチル、エチル、*n*ープロピル及びイソプロピル、最も好ましくはエチルを意味する。「 R^3 」が「 (C_{1-2}) アルキル」基を表す場合には、「 (C_{1-2}) アルキル」という用語は、メチル及びエチル、好ましくはメチルを意味する。「 R^4 」が「 (C_{1-3}) アルキル」基を表す場合には、「 (C_{1-3}) アルキル」という用語は、メチル、エチル、*n*ープロピル及びイソプロピル、好ましくは、メチル及びエチル、最も好ましくはエチルを表す。

10

【0023】

「 (C_{1-3}) アルキル- $C(O)Cl$ 」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、炭素原子を介して- $C(O)Cl$ 基に結合する、1～3個の炭素原子を有する、先に定義したアルキル基を意味する。当該基の例は、塩化アセチル($CH_3C(O)Cl$)、塩化プロピオニル($CH_3CH_2C(O)Cl$)、塩化ブチリル($CH_3CH_2CH_2C(O)Cl$)及び塩化イソブチリル($(CH_3)_2CHC(O)Cl$)である。好ましくは、塩化アセチル($CH_3C(O)Cl$)及び塩化プロピオニル($CH_3CH_2C(O)Cl$)であり、最も好ましくは塩化アセチル($CH_3C(O)Cl$)である。

20

【0024】

「 $((C_{1-3})$ アルキル- $C(O))_2O$ 」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、両方の水素原子が、独立に、 (C_{1-3}) アルキル-カルボニル-基((C_{1-3}) アルキル- $C(O)-$)で置き換えられた水(H_2O)を意味し、上記 (C_{1-3}) アルキル-基は先に定義した通りである。 $((C_{1-3})$ アルキル- $C(O))_2O$ 基の例は、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸及び無水イソ酪酸である。好ましくは無水酢酸である。

【0025】

「 (C_{1-4}) アルカノール」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、1～4個の炭素原子を有し、1個の水素原子がヒドロキシで置き換えられた、直鎖の又は分枝したアルカンを意味する。当該基の例は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、*sec*．ーブタノール及び *tert*．ーブタノールである。好ましくは、メタノール、エタノール及びイソプロパノールであり、最も好ましくはエタノールである。

30

【0026】

「 (C_{1-4}) アルキル- SH 」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、1～4個の炭素原子を有し、1個の水素原子がスルファニル基(- SH)で置き換えられた、直鎖の又は分枝したアルカンを意味する。当該基の例は、メタンチオール、エタンチオール、プロパンチオール、イソプロパンチオール、ブタンチオール、イソブタンチオール、*sec*．ーブタンチオール及び *tert*．ーブタンチオールである。

40

【0027】

「 (C_{1-3}) アルキル- NH_2 」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、1個の水素原子が、先に定義した (C_{1-3}) アルキル基で置き換えられたアンモニア(NH_3)を意味する。当該基の例は、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*ープロピルアミノ及びイソプロピルアミノである。

【0028】

「 $((C_{1-3})$ アルキル) $_2-NH$ 」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、2個の水素原子が、独立に、先に定義した (C_{1-3}) アルキル基で置き換えられたアンモニア(NH_3)を意味し、上記2個のアルキル基は同じであっても異なってもよい。当該基の例は、ジメチルアミノ、メチル-エチルアミノ、

50

メチル-*n*-プロピルアミノ、メチル-イソプロピルアミノ、ジエチルアミノ、エチル-*n*-プロピルアミノ、エチル-イソプロピルアミノ、ジ-*n*-プロピルアミノ、*n*-プロピル-イソプロピルアミノ及びジ-イソプロピルアミノである。

【0029】

2) さらなる態様は、4-(*R*)-2-{[6-(*S*)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル]-2-フェニル-ピリミジン-4-カルボニル}-アミノ}-3-ホスホノ-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル塩酸塩(「化合物」・HCl)の製造方法である、態様1)に従う方法に関する。

【0030】

3) さらなる態様は、 R^1 が、メチル、エチル、*n*-プロピル又はイソプロピルを表す、態様1)又は2)のいずれか1つに従う方法に関する。

10

【0031】

4) さらなる態様は、 R^2 が、メチル、エチル、*n*-プロピル又はイソプロピルを表す、態様1)~3)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0032】

5) さらなる態様は、 R^1 及び R^2 が同じであり、メチル、エチル、*n*-プロピル又はイソプロピルを表す、態様1)又は2)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0033】

6) さらなる態様は、 R^1 及び R^2 がいずれもエチルを表す、態様1)又は2)のいずれか1つに従う方法に関する。

20

【0034】

7) さらなる態様は、前記塩酸塩を、塩酸塩ガスとして前記反応混合物に加えるか、又は、前記塩酸塩が、求電子クロリド源のプロトン性求核剤との反応により*in situ*で生成される、態様1)~6)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0035】

8) さらなる態様は、前記塩酸塩が、求電子クロリド源のプロトン性求核剤との反応により*in situ*で生成される、態様1)~6)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0036】

9) さらなる態様は、前記求電子クロリド源が、カルボン酸塩化物(特に、(C_{1-3})アルキル-C(O)Cl)、SOCl₂、POCl₃、PCl₃及びPCl₅から選択される、態様7)又は8)のいずれか1つに従う方法に関する。

30

【0037】

10) さらなる態様は、前記求電子クロリド源が(C_{1-3})アルキル-C(O)Clから選択される、態様7)又は8)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0038】

11) さらなる態様は、前記求電子クロリド源が塩化アセチル(CH₃C(O)Cl)である、態様7)又は8)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0039】

12) さらなる態様は、前記プロトン性求核剤が、水、アルカノール(特に(C_{1-4})アルカノール)、アミン(特に(C_{1-3})アルキル-NH₂)及びチオール(特に(C_{1-4})アルキル-SH)から選択される、態様7)~11)のいずれか1つに従う方法に関する。

40

【0040】

13) さらなる態様は、前記プロトン性求核剤が、水及び(C_{1-4})アルカノール(特にエタノール)から選択される、態様7)~11)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0041】

14) さらなる態様は、前記プロトン性求核剤が(C_{1-4})アルカノール(特にエタノール)から選択される、態様7)~11)のいずれか1つに従う方法に関する。

50

【0042】

15) さらなる態様は、前記塩酸塩が、 (C_{1-3}) アルキル-C(O)Cl から選択される求電子クロリド源の、水及び (C_{1-4}) アルカノール（特に (C_{1-4}) アルカノール）から選択されるプロトン性求核剤との反応により、*in-situ* で生成される、態様7) 又は8) のいずれか1つに従う方法に関する。

【0043】

16) さらなる態様は、前記塩酸塩が、塩化アセチル $(CH_3C(O)Cl)$ のエタノールとの反応により *in-situ* で生成される、態様7) 又は8) のいずれか1つに従う方法に関する。

【0044】

17) さらなる態様は、前記求電子クロリド源（特に (C_{1-3}) アルキル-C(O)Cl、とりわけ $CH_3C(O)Cl$ ）の量が、式(I)の化合物の量に対して、0.5から20当量の間である、態様7)～16) のいずれか1つに従う方法に関する。前記求電子クロリド源の下限は、0.5、0.8、0.9及び1.0当量であり、上限は、20、10、5.0、3.0及び2.0当量である。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることになる。

【0045】

18) さらなる態様は、前記求電子クロリド源（特に (C_{1-3}) アルキル-C(O)Cl、とりわけ $CH_3C(O)Cl$ ）の量が、式(I)の化合物の量に対して、0.9から5.0当量（特に1.0から3.0当量）の間である、態様7)～16) のいずれか1つに従う方法に関する。

【0046】

19) さらなる態様は、前記求電子クロリド源（特に (C_{1-3}) アルキル-C(O)Cl、とりわけ $CH_3C(O)Cl$ ）の量が、式(I)の化合物の量に対して、1.0から2.0当量の間（特に、約1.5当量）である、態様7)～16) のいずれか1つに従う方法に関する。

【0047】

20) さらなる態様は、前記プロトン性求核剤（特に、水及び (C_{1-4}) アルカノール、とりわけエタノール）の量が、前記求電子クロリド源の量に対して、1.0から10当量の間である、態様7)～19) のいずれか1つに従う方法に関する。前記プロトン性求核剤の下限は、1.0、1.2、1.4及び1.5当量であり、上限は、10、5.0、2.5及び2.0当量である。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることになる。

【0048】

21) さらなる態様は、前記プロトン性求核剤（特に、水及び (C_{1-4}) アルカノール、とりわけエタノール）の量が、前記求電子クロリド源の量に対して、1.2から5.0当量の間（特に1.4から2.5当量の間）である、態様7)～19) のいずれか1つに従う方法に関する。

【0049】

22) さらなる態様は、前記プロトン性求核剤（特に、水及び (C_{1-4}) アルカノール、とりわけエタノール）の量が、前記求電子クロリド源の量に対して、1.5から2.0当量の間（特に、約1.67当量）である、態様7)～19) のいずれか1つに従う方法に関する。

【0050】

23) さらなる態様は、前記塩酸塩が、 $((C_{1-3})$ アルキル-C(O))₂O（特に無水酢酸）の塩酸塩の水溶液との反応により *in-situ* で生成される、態様1)～6) のいずれか1つに従う方法に関する。

【0051】

24) さらなる態様は、前記塩酸塩が前記反応混合物に塩酸塩ガスとして加えられる

10

20

30

40

50

、態様 7) に従う方法に関する。

【0052】

25) さらに態様は、前記反応混合物に塩酸塩ガスとして加えられる；又は、求電子クロリド源のプロトン性求核剤との反応により *in-situ* で生成される；又は、
(C_{1-3}) アルキル-C(O))₂O の塩酸塩の水溶液との反応により *in-situ* で生成される；前記塩酸塩の量が、式 (I) の化合物の量に対して、0.5 から 20 当量の間である、態様 1) ~ 16)、23) 又は 24) のいずれか 1 つに従う方法に関する。前記塩酸塩の量の下限は、0.5、0.8、0.9 及び 1.0 当量であり、上限は、20、10、5.0、3.0 及び 2.0 当量である。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることになる。

10

【0053】

26) さらに態様は、前記反応混合物に塩酸塩ガスとして加えられる；又は、求電子クロリド源のプロトン性求核剤との反応により *in-situ* で生成される；前記塩酸塩の量が、式 (I) の化合物の量に対して、0.9 から 5.0 当量の間（特に 1.0 から 3.0 当量の間）である、態様 1) ~ 16) 又は 24) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0054】

27) さらに態様は、前記反応混合物に塩酸塩ガスとして加えられる；又は、求電子クロリド源のプロトン性求核剤との反応により *in-situ* で生成される；前記塩酸塩の量が、式 (I) の化合物の量に対して、1.0 から 2.0 当量の間（特に、約 1.5 当量）である、態様 1) ~ 16) 又は 24) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

20

【0055】

28) さらに態様は、前記有機溶媒が、トルエン、 $R^3C(O)OR^4$ 又はそれらの任意の混合物であり、 R^3 は、水素又は (C_{1-2}) アルキルを表し、 R^4 は、水素又は (C_{1-3}) アルキルを表す、態様 1) ~ 27) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0056】

29) さらに態様は、前記有機溶媒が、 $R^3C(O)OR^4$ 又はその任意の混合物であり、 R^3 は、水素又は (C_{1-2}) アルキルを表し、 R^4 は、水素又は (C_{1-3}) アルキルを表す、態様 1) ~ 27) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

30

【0057】

30) さらに態様は、 R^3 が、水素又はメチル（特にメチル）を表す、態様 1) ~ 29) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0058】

31) さらに態様は、 R^4 が、水素、メチル又はエチル（特に水素）を表す、態様 1) ~ 30) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0059】

32) さらに態様は、前記有機溶媒が、酢酸 ($CH_3C(O)OH$)、酢酸メチル ($CH_3C(O)OMe$) 又は酢酸エチル ($CH_3C(O)OEt$) 又はそれらの任意の混合物である、態様 1) ~ 27) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

40

【0060】

33) さらに態様は、前記有機溶媒が酢酸 ($CH_3C(O)OH$) である、態様 1) ~ 27) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0061】

34) さらに態様は、前記有機溶媒の体積が、式 (I) の化合物のキログラム当たり、1.5 から 20 リットルの間である、態様 1) ~ 33) のいずれか 1 つに従う方法に関する。前記有機溶媒の体積の下限は、式 (I) の化合物のキログラム当たり、1.5、2.0、2.5 及び 2.8 リットルであり、上限は、式 (I) の化合物のキログラム当たり、20、10、5.0 及び 3.3 リットルである。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることに

50

なる。

【0062】

35) さらなる態様は、前記有機溶媒の体積が、式(I)の化合物のキログラム当たり、2.0から10リットルの間（特に2.5から5.0リットルの間）である、態様1)～33)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0063】

36) さらなる態様は、前記有機溶媒の体積が、式(I)の化合物のキログラム当たり、2.5から3.3リットル（特に、約2.9リットル）である、態様1)～33)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0064】

37) さらなる態様は、前記有機溶媒中における式(I)の化合物の濃度が20から30% w/wの間（特に、約25% w/w）である、態様1)～33)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0065】

38) さらなる態様は、前記水の量が、式(I)の化合物の量に対して、0.2から9.5当量の間である、態様1)～37)のいずれか1つに従う方法に関する。前記水の量の下限は、0.2、0.3、0.5及び0.8当量であり、上限は、9.5、5.0、3.0及び2.0当量である。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることになる。

【0066】

39) さらなる態様は、前記水の量が、式(I)の化合物の量に対して、0.3から5.0当量の間（特に0.5から3.0当量の間）である、態様1)～37)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0067】

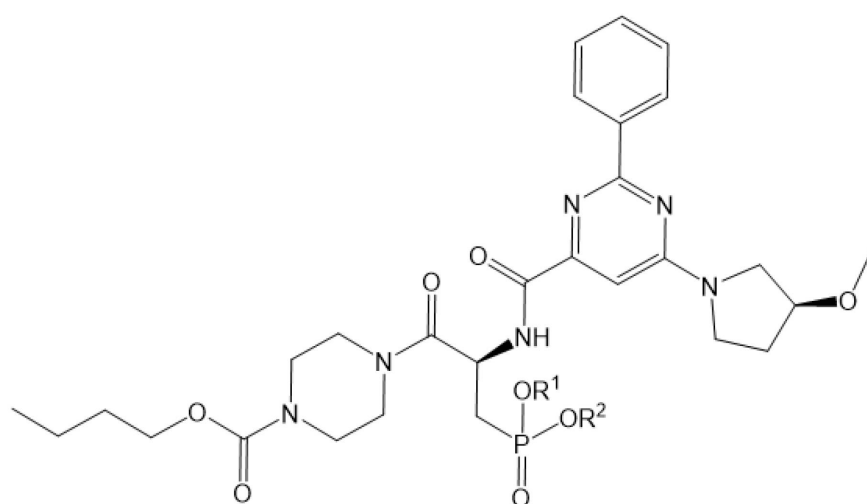
40) さらなる態様は、前記水の量が、式(I)の化合物の量に対して、0.5から2.0当量の間（特に0.8から2.0当量の間）である、態様1)～37)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0068】

41) さらなる態様は、式(I)の化合物

【0069】

【化5】



式(I)

【0070】

(式中、R¹及びR²は同じであり、メチル又はエチルを表す。)

を、有機溶媒及び水を有する混合物中において塩酸塩と反応させる工程を有し；
 上記塩酸塩が、塩酸塩ガスとして、式（I）の化合物の量に対して、1.0から3.0当量の間の（特に1.0から2.0当量の間の）量で、上記反応混合物に加えられ；
 上記有機溶媒が、酢酸、酢酸メチル（ $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OMe}$ ）又は酢酸エチル（ $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ ）又はそれらの任意の混合物（特に酢酸）であり、上記有機溶媒中における式（I）の化合物の濃度が10から40% w/wの間（特に20から30% w/wの間）であり；
 上記水の量が、式（I）の化合物の量に対して、0.3から5.0当量の間（特に0.5から3.0当量の間）である；
 態様1）又は2）のいずれか1つに従う方法に関する。

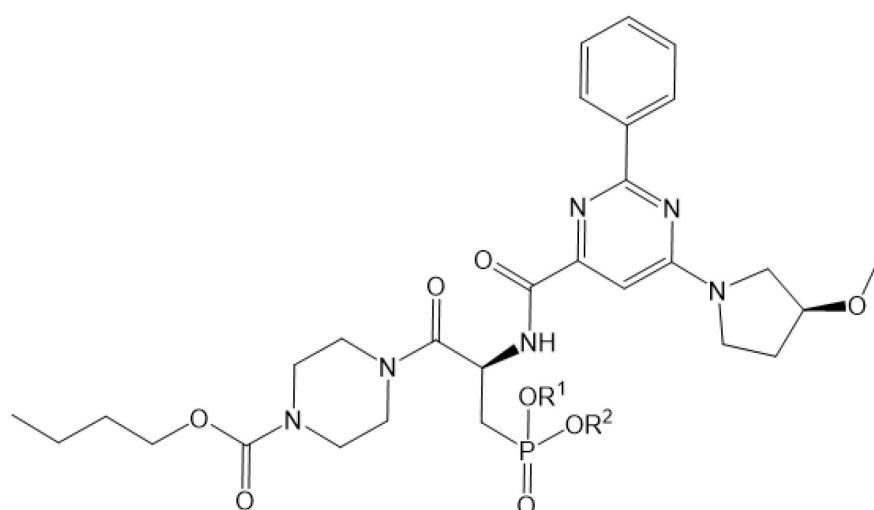
10

【0071】

42) さらなる態様は、式（I）の化合物

【0072】

【化6】



20

式(I)

30

【0073】

(式中、 R^1 及び R^2 は同じであり、メチル又はエチルを表す。)

を、有機溶媒及び水を有する混合物中において塩酸塩と反応させる工程を有し；
 上記塩酸塩が、(C_{1-3})アルキル-C(O)Cl（特に、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ ）と(C_{1-4})アルカノール（特にエタノール）の反応により*in-situ*で生成され、
*in-situ*で生成される上記塩酸塩の量が、式（I）の化合物の量に対して、1.0から3.0当量の間（特に1.0から2.0当量の間）であり；
 上記有機溶媒が、酢酸、酢酸メチル（ $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OMe}$ ）又は酢酸エチル（ $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ ）又はそれらの任意の混合物（特に酢酸）であり、上記有機溶媒中における式（I）の化合物の濃度が10から40% w/wの間（特に20から30% w/wの間）であり；
 上記水の量が、式（I）の化合物の量に対して、0.3から5.0当量の間（特に0.5から3.0当量の間）である；
 態様1）又は2）のいずれか1つに従う方法に関する。

40

【0074】

43) さらなる態様は、 R^1 及び R^2 が同じであり、エチルを表す、態様41)又は42)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0075】

44) さらなる態様は、前記有機溶媒が酢酸であり、前記有機溶媒中における式（I

50

）の化合物の濃度が、20から30% w/wの間である、態様41)～43)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0076】

45) さらなる態様は、前記有機溶媒中における式(I)の化合物の濃度が約25% w/wである、態様41)～44)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0077】

46) さらなる態様は、前記水の量が、式(I)の化合物の量に対して、0.8から2.0当量の間である、態様41)～45)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0078】

47) さらなる態様は、前記反応が20℃から40℃の間の温度で行われる、態様1)～46)のいずれか1つに従う方法に関する。上記反応温度の下限は、20℃、23℃、25℃及び27℃であり、上限は、40℃、37℃、35℃及び33℃である。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることになる。

10

【0079】

48) さらなる態様は、前記反応が25℃から35℃の間の（特に27℃から33℃の間の）温度で行われる、態様1)～46)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0080】

49) さらなる態様は、前記反応混合物を、少なくとも3時間（特に約4時間）の攪拌時間の間攪拌した後に、「化合物」・HClのシードクリスタル（seedling crystals）で処理する、態様1)～48)のいずれか1つに従う方法に関する。

20

【0081】

「攪拌時間」という用語は、最後の試薬／反応物質を前記反応混合物に加えた後から、前記シードクリスタルを加えるまでの時間を意味する。好ましくは、攪拌時間は、3時間から8時間の間、より好ましくは3.5時間から5時間の間、最も好ましくは約4時間である。

【0082】

好ましくは、「化合物」・HClの前記シードクリスタルは、WO2018/055016に記載の結晶形2又は本明細書に記載の結晶形(I)である。

【0083】

30

50) さらなる態様は、「化合物」・HClの前記シードクリスタルが、WO2018/055016に記載の結晶形2である、態様49)に従う方法に関する。

【0084】

結晶形2のシードクリスタルは、例えば、WO2018/055016に記載の方法から、又は、本明細書に記載の方法から得てよい。

【0085】

シードクリスタルは、internal seeding、すなわち、反応混合物から試料を除き、この試料に貧溶媒（anti-solvent）（特に酢酸エチル）を加え、得られた懸濁液を反応混合物に再添加することにより得てもよい。好ましくは、試料1グラム当たり2.0～4.0 mL（最も好ましくは約2.5 mL）の酢酸エチルを試料に加える。

40

【0086】

51) さらなる態様は、前記シードクリスタルの量が、式(I)の化合物の量に対して、0.1% w/wから2.0% w/wの間である、態様49)又は50)のいずれか1つに従う方法に関する。シードクリスタルの量の下限は、0.1、0.2及び0.3% w/wであり、上限は、2.0、1.0及び0.6% w/wである。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることになる。

【0087】

52) さらなる態様は、前記シードクリスタルの量が、式(I)の化合物の量に対し

50

て、0.1% w/w から 1.0% w/w の間（特に 0.1% w/w から 0.6% w/w の間）である、態様 49）又は 50）のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0088】

53）さらなる態様は、前記シードクリスタルの量が、式（I）の化合物の量に対して、0.2% w/w から 0.6% w/w の間である、態様 49）又は 50）のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0089】

54）さらなる態様は、貧溶媒を前記反応混合物に加え、前記貧溶媒が、トルエン、アセトン、酢酸エチル（特に、アセトン又は酢酸エチル）又はそれらの任意の混合物から選択される、態様 1）～53）のいずれか 1 つに従う方法に関する。

10

【0090】

55）さらなる態様は、前記貧溶媒が酢酸エチルである、態様 54）に従う方法に関する。

【0091】

56）さらなる態様は、加える貧溶媒（特に酢酸エチル）の体積が、式（I）の化合物のキログラム当たり、3.0 から 15 リットルの間である、態様 54）又は 55）のいずれか 1 つに従う方法に関する。前記貧溶媒の体積の下限は、式（I）の化合物のキログラム当たり、3.0、3.5、4.0 及び 4.5 リットルであり、上限は、式（I）の化合物のキログラム当たり、15、10、7.0 及び 6.0 リットルである。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることになる。

20

【0092】

57）さらなる態様は、加える貧溶媒（特に酢酸エチル）の体積が、式（I）の化合物のキログラム当たり、3.5 から 7.0 リットルの間である、態様 54）又は 55）のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0093】

58）さらなる態様は、加える酢酸エチル（貧溶媒）の体積が、式（I）の化合物のキログラム当たり、4.0 から 6.0 リットルの間（特に約 5.0 リットル）である、態様 54）又は 55）のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0094】

59）さらなる態様は、前記貧溶媒を、1 時間から 5 時間以内に（特に 1.5 時間から 3 時間以内に）前記反応混合物に加える、態様 1）～58）のいずれか 1 つに従う方法に関する。

30

【0095】

60）さらなる態様は、得られた沈殿物をろ過し、乾燥して（又は、ろ過し、貧溶媒（特に酢酸エチル）で洗浄し、乾燥して）、固体形態の「化合物」・HCl（以下、沈殿「化合物」・HCl と記載する。）を得る、態様 1）～59）のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0096】

酢酸（約 3 vol）中、水（約 2 当量）の存在下、約 30℃にて、式（I）の化合物を塩化アセチル（ $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ 、約 1.5 当量）及びエタノール（約 2.5 当量）と反応させると、攪拌、（WO2018/055016 に記載の）結晶形 2 の「化合物」・HCl によるシーディング（seedling）、酢酸エチル（約 5 vol）による処理、ろ過、酢酸エチルによる洗浄及び乾燥の後、結晶形（I）の「化合物」・HCl が得られる。

40

【0097】

61）さらなる態様は、沈殿「化合物」・HCl（特に、結晶形（I）の「化合物」・HCl）を、アセトンと水の混合物から再結晶化させる工程をさらに有する、態様 1）～60）のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0098】

50

62) さらなる態様は、沈殿「化合物」・HCl（特に、結晶形（I）の「化合物」・HCl）を、35℃から65℃の間の温度にて、沈殿「化合物」・HClのキログラム当たり、3.0から25リットルの間の体積のアセトンと水の前記混合物中に溶解させる、態様61）に従う方法に関する。前記アセトン／水混合物の体積の下限は、沈殿「化合物」・HClのキログラム当たり、3.0、3.2、3.4及び3.5リットルであり、上限は、沈殿「化合物」・HClのキログラム当たり、25、10、7.0及び5.0リットルである。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることになる。上記温度の下限は、35℃、40℃及び45℃であり、上限は、65℃、60℃及び55℃である。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることになる。

10

【0099】

好ましくは、沈殿「化合物」・HCl（特に、結晶形（I）の「化合物」・HCl）を、アセトンと水の混合物であって、各温度（例えば35℃から65℃の間の温度）に予め温めた混合物に加える。

【0100】

63) さらなる態様は、アセトンと水の前記混合物の体積が、沈殿「化合物」・HCl（特に、結晶形（I）の「化合物」・HCl）のキログラム当たり、3.2から7.0リットルの間である、態様62）に従う方法に関する。

【0101】

64) さらなる態様は、アセトンと水の前記混合物の体積が、沈殿「化合物」・HCl（特に、結晶形（I）の「化合物」・HCl）のキログラム当たり、3.4から5.0リットルの間（特に3.5±0.1リットル）である、態様62）に従う方法に関する。

【0102】

65) さらなる態様は、前記温度が40℃から60℃の間である、態様62）～64）のいずれか1つに従う方法に関する。

【0103】

66) さらなる態様は、前記温度が45℃から55℃の間（特に50℃±2℃）である、態様62）～64）のいずれか1つに従う方法に関する。

【0104】

67) さらなる態様は、アセトンと水の比が、2:1v/vから20:1v/vの間である、態様61）～66）のいずれか1つに従う方法に関する。アセトンと水の上記比の下限は、2:1v/v、5:2v/v、3:1v/v及び7:2v/vであり、上限は、20:1v/v、10:1v/v、7:1v/v及び5:1v/vである。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることになる。

【0105】

67) さらなる態様は、アセトンと水の前記比が、3:1v/vから7:1v/vの間である、態様61）～66）のいずれか1つに従う方法に関する。

【0106】

68) さらなる態様は、アセトンと水の前記比が、7:2v/vから7:1v/vの間（特に7:2v/vから5:1v/vの間）である、態様61）～66）のいずれか1つに従う方法に関する。

【0107】

69) さらなる態様は、アセトンと水の混合物中の沈殿「化合物」・HCl（特に、結晶形（I）の「化合物」・HCl）の前記溶液を、25℃から55℃の間の温度にて、アセトンで希釈し及び／又は「化合物」・HClのシードクリスタルで処理する、態様61）～68）のいずれか1つに従う方法に関する。上記温度の下限は25℃及び30℃であり、上限は、55℃、45℃及び35℃である。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることになる。

50

る。

【0108】

上記溶液をアセトンで希釈し、かつ、シードクリスタルで処理する場合には、上記溶液をアセトンで希釈する前に、シードクリスタルを加えてよく、又は、シードクリスタルを加える前に、上記溶液をアセトンで希釈してよいものとする。好ましくは、アセトンで希釈する前にシードクリスタルを加える。

【0109】

70) さらなる態様は、アセトンによる希釈及び／又は「化合物」・HC₁のシードクリスタルによる処理の間の、沈殿「化合物」・HC₁（特に、結晶形（I）の「化合物」・HC₁）の前記溶液の温度が、25℃から35℃の間（特に30℃±2℃）である、態様69）に従う方法に関する。

10

【0110】

71) さらなる態様は、アセトンと水の混合物中の沈殿「化合物」・HC₁（特に、結晶形（I）の「化合物」・HC₁）の前記溶液を、アセトンで希釈し、かつ、「化合物」・HC₁のシードクリスタルで処理する、態様69）又は70）のいずれか1つに従う方法に関する。

【0111】

72) さらなる態様は、アセトンと水の混合物中の沈殿「化合物」・HC₁（特に、結晶形（I）の「化合物」・HC₁）の前記溶液を、まずアセトンで希釈し、次いで、「化合物」・HC₁のシードクリスタルで処理する、態様69）～71）のいずれか1つに従う方法に関する。

20

【0112】

73) さらなる態様は、アセトンと水の混合物中の沈殿「化合物」・HC₁（特に、結晶形（I）の「化合物」・HC₁）の前記溶液を、まず「化合物」・HC₁のシードクリスタルで処理し、次いでアセトンで希釈する、態様69）～71）のいずれか1つに従う方法に関する。

【0113】

74) さらなる態様は、アセトンと水の混合物中の沈殿「化合物」・HC₁（特に、結晶形（I）の「化合物」・HC₁）の前記溶液を、沈殿「化合物」・HC₁のキログラム当たり、6.0から20リットルの間の量のアセトンで希釈する、態様69）～73）のいずれか1つに従う方法に関する。アセトンの量の下限は、沈殿「化合物」・HC₁のキログラム当たり、6.0、8.0及び10リットルであり、上限は、沈殿「化合物」・HC₁のキログラム当たり、20、17及び14リットルである。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることになる。

30

【0114】

75) さらなる態様は、アセトンと水の混合物中の沈殿「化合物」・HC₁（特に、結晶形（I）の「化合物」・HC₁）の前記溶液を、沈殿「化合物」・HC₁のキログラム当たり、8.0から17リットルの間の（特に10から14リットルの間の）量のアセトンで希釈する、態様69）～73）のいずれか1つに従う方法に関する。

40

【0115】

76) さらなる態様は、アセトンの総体積（すなわち、沈殿「化合物」・HC₁の溶解に使用されたアセトン／水混合物中のアセトンの体積に、アセトンと水の混合物中の沈殿「化合物」・HC₁の前記溶液の希釈に使用されたアセトンの体積を合わせたもの）が、沈殿「化合物」・HC₁（特に、結晶形（I）の「化合物」・HC₁）のキログラム当たり、12から35リットルの間である、態様69）～75）のいずれか1つに従う方法に関する。アセトンの総体積の下限は、沈殿「化合物」・HC₁のキログラム当たり、12、13.5及び15リットルであり、上限は、沈殿「化合物」・HC₁のキログラム当たり、35、25、20及び17リットルである。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることにな

50

る。

【0116】

77) さらなる態様は、アセトンの総体積が、沈殿「化合物」・HCL（特に、結晶形（I）の「化合物」・HCL）のキログラム当たり、13.5から20リットルの間（特に、15から20リットルの間）である、態様69）～75）のいずれか1つに従う方法に関する。

【0117】

78) さらなる態様は、アセトンの総体積が、沈殿「化合物」・HCL（特に、結晶形（I）の「化合物」・HCL）のキログラム当たり、15から17リットルの間である、態様69）～75）のいずれか1つに従う方法に関する。

10

【0118】

79) さらなる態様は、アセトンと水の混合物中の沈殿「化合物」・HCL（特に、結晶形（I）の「化合物」・HCL）の溶液の前記希釈を、1時間から10時間以内に（特に、3時間から6時間以内に、とりわけ3時間から4時間の間に）行う、態様69）～78）のいずれか1つに従う方法に関する。

【0119】

80) さらなる態様は、「化合物」・HCLの前記シードクリスタルが、WO2018/055016に記載の「化合物」・HCLの結晶形2である、態様69）～79）のいずれか1つに従う方法に関する。

【0120】

20

81) さらなる態様は、「化合物」・HCLの（特に、WO2018/055016に記載の結晶形2の「化合物」・HCLの）前記シードクリスタルの量が、沈殿「化合物」・HCL（特に、結晶形（I）の「化合物」・HCL）の量に対して、0.05%w/wから5.0%w/wの間である、態様69）～80）のいずれか1つに従う方法に関する。シードクリスタルの量の下限は、0.05、0.1、0.2及び0.4%w/wであり、上限は、5.0、2.0、1.0及び0.6%w/wである。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることになる。

【0121】

結晶形2のシードクリスタルは、例えば、WO2018/055016に記載の方法から、又は、本明細書に記載の方法から得てよい。シードクリスタルは、internal seeding、すなわち、アセトンと水の混合物中の沈殿「化合物」・HCL（特に、結晶形（I）の「化合物」・HCL）の溶液から試料を除き、この溶液をアセトンに加え、得られた懸濁液を、アセトンと水の混合物中の沈殿「化合物」・HCLの溶液に再添加することにより得てもよい。好ましくは、1ミリリットルの試料当たり、5～40mL（より好ましくは10～20mL、最も好ましくは約15mL）のアセトンを、RTにおいてinternal seedingに使用する。

30

【0122】

82) さらなる態様は、前記シードクリスタルの量が、沈殿「化合物」・HCL（特に、結晶形（I）の「化合物」・HCL）の量に対して、0.1%w/wから2.0%w/wの間（特に、0.4%w/wから2.0%w/wの間）である、態様81）に従う方法に関する。

40

【0123】

83) さらなる態様は、前記シードクリスタルの量が、沈殿「化合物」・HCL（特に、結晶形（I）の「化合物」・HCL）の量に対して、0.2%w/wから1.0%w/wの間（特に、0.4%w/wから0.6%w/wの間）である、態様81）に従う方法に関する。

【0124】

84) さらなる態様は、前記混合物（特に、アセトンと水の混合物中の沈殿「化合物」・HCL（特に、結晶形（I）の「化合物」・HCL）の前記溶液から、アセトンによ

50

る希釈及び／又は「化合物」・HClのシードクリスタルによる処理の後に得られる前記懸濁液を、0℃から20℃の間の（特に0℃から10℃の間の）温度に冷却し、沈殿物を単離し、任意でアセトンで洗浄する、態様61）～83）のいずれか1つに従う方法に関する。母液からの沈殿物の単離は、ろ過（好ましい）又は遠心分離等の、液体から固体を分離するために適切な任意の手段により行ってよい。「沈殿物を単離し、任意でアセトンで洗浄する」という文脈で使用される「任意で」という用語は、上記沈殿物をアセトンで洗浄する工程が、前記方法中に存在しても存在しなくてもよいことを意味する。

【0125】

85）さらなる態様は、単離された沈殿物中の水含量が4.0%w/wから8.2%w/wの間（好ましくは5.0%w/wから7.0%w/wの間）になるまで、単離された沈殿物を真空下で乾燥する、態様84）に従う方法に関する。水含量はKarl Fischer滴定（titration）により測定してよい。得られた生成物は、WO2018/055016に記載の結晶形2の「化合物」・HClである。

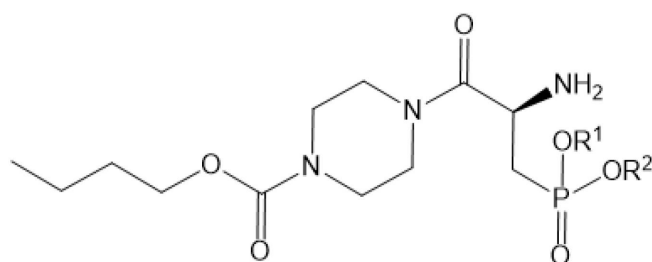
10

【0126】

86）さらなる態様は、式（II）の化合物

【0127】

【化7】



20

式（II）

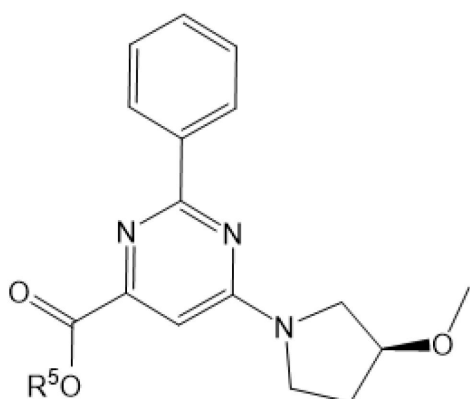
【0128】

（式中、 R^1 及び R^2 は、互いに独立に、 (C_{1-4}) アルキルを表す。）を式（III）の化合物

30

【0129】

【化8】



40

式（III）

【0130】

（式中、 R^5 は、水素、ナトリウム又はカリウム（特にナトリウム）を表す。）と反応させて、式（I）の化合物を得る工程をさらに有する、態様1）～85）のいずれ

50

か 1 つに従う方法に関する。

【0131】

87) さらに態様は、 R^1 及び R^2 がいずれもエチルを表す、態様 86) に従う方法に関する。

【0132】

88) さらに態様は、 R^5 がナトリウムを表す、態様 86) 又は 87) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0133】

好ましくは、式 (III) の化合物は、三水和物形態等の水和物形態におけるナトリウム塩 (R^5 はナトリウムを表す。) として使用される。

【0134】

89) さらに態様は、前記反応が、EDC と HOBt の混合物の存在下で行われる、態様 86) ~ 88) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0135】

90) さらに態様は、前記反応が、THF、トルエン及び水の 2 又は 3 種から選択される溶媒 (特に THF と水) の混合物中で行われる、態様 86) ~ 89) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0136】

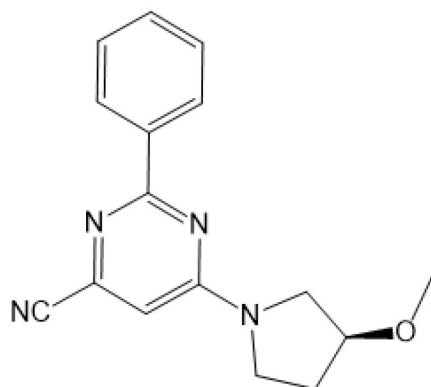
91) さらに態様は、前記反応が、4.5 から 6.0 の間 (特に、4.8 から 5.5 の間) の pH 値で行われる、態様 86) ~ 90) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0137】

式 (III) の化合物は、2-プロパノール中における、式 (IV) の化合物の水酸化ナトリウム水溶液との反応により得てよい。

【0138】

【化 9】



式 (IV)

【0139】

前記反応は高温にて (例えば約 80 °C にて) 行ってよく、式 (III) の化合物は (例えば、約 80 °C から約 20 °C に冷却することによる) 結晶化により単離してよい。好ましくは、反応混合物を、得られた結晶のろ過性を改善するために、約 80 °C から約 20 °C にゆっくりと (少なくとも 4 h) 冷却する。例えば、反応混合物を、2 h で約 80 °C から約 50 °C に冷却し、約 50 °C にさらに 30 min に保ち、4 h 以内に約 20 °C にさらに冷却する。得られた結晶はトルエンで洗浄し、乾燥してよい。

【0140】

91) さらに態様は、式 (V) の化合物

【0141】

10

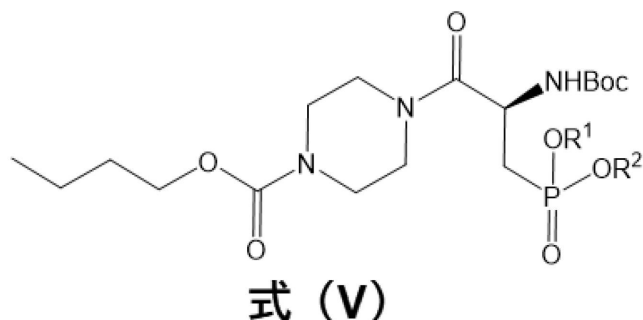
20

30

40

50

【化 10】



10

【0142】

(式中、R¹及びR²は、互いに独立に、(C₁ - 4)アルキルを表す。)
をTFAと反応させて、式(II)の化合物を得る工程をさらに有する、態様1) ~ 90)
)のいずれか1つに従う方法に関する。

【0143】

92) さらに態様は、R¹及びR²がいずれもエチルを表す、態様91)に従う方法
に関する。

【0144】

93) さらに態様は、式(V)の化合物のトルエン中の溶液を、30℃から60℃
の間の温度にてTFAに加える、態様91)又は92)のいずれか1つに従う方法に関す
る。上記温度の下限は、30℃、35℃及び40℃であり、上限は、60℃、55℃及び
50℃である。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべ
ての組み合わせが本明細書中に開示されていることになる。

20

【0145】

94) さらに態様は、式(V)の化合物のトルエン中の溶液を、40℃から50℃
の間の(特に約45℃の)温度にてTFAに加える、態様91)又は92)のいずれか1
つに従う方法に関する。

【0146】

95) さらに態様は、トルエン中の前記溶液中の式(V)の化合物の量が、50%
w/wから85%w/wの間である、態様93)又は94)のいずれか1つに従う方法に
関する。トルエン中の前記溶液中の式(V)の化合物の量の下限は、50%w/w、60
%w/w及び70%w/wであり、上限は、85%w/w及び80%w/wである。各下
限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、すべての組み合わせが本明
細書中に開示されていることになる。

30

【0147】

96) さらに態様は、トルエン中の前記溶液中の式(V)の化合物の量が、60%
w/wから85%w/wの間(特に約70%w/w)である、態様93)又は94)のい
ずれか1つに従う方法に関する。

【0148】

97) さらに態様は、TFAの体積が、式(V)の化合物のキログラム当たり、0
．5から1．5リットルの間である、態様91) ~ 96)のいずれか1つに従う方法に関
する。TFAの体積の下限は、式(V)の化合物のキログラム当たり、0．5、0．7及
び0．9リットルであり、上限は、式(V)の化合物のキログラム当たり、1．5、1．
3及び1．1リットルである。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。
従って、すべての組み合わせが本明細書中に開示されていることになる。

40

【0149】

98) さらに態様は、TFAの体積が、式(V)の化合物のキログラム当たり、0
．7から1．3リットルの間(特に約1．0リットル)である、態様91) ~ 96)のい
ずれか1つに従う方法に関する。

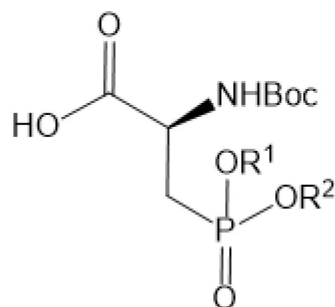
50

【 0 1 5 0 】

99) さらなる態様は、式 (V I) の化合物

【 0 1 5 1 】

【 化 1 1 】



式 (VI)

10

【 0 1 5 2 】

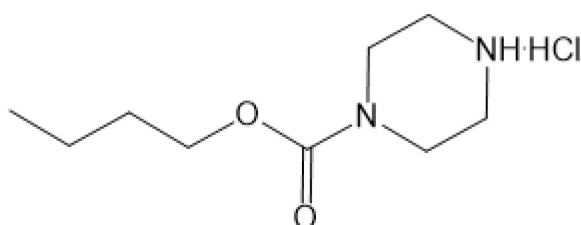
(式中、 R^1 及び R^2 は、互いに独立に、 (C_{1-4}) アルキルである。)

を式 (V I I) の化合物

【 0 1 5 3 】

20

【 化 1 2 】



式 (VII)

30

【 0 1 5 4 】

と反応させて、式 (V) の化合物を得る工程をさらに有する、態様 1) ~ 98) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【 0 1 5 5 】

100) さらなる態様は、 R^1 及び R^2 がいずれもエチルを表す、態様 99) に従う方法に関する。

【 0 1 5 6 】

101) さらなる態様は、前記反応が、2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2- λ^5 , 4- λ^5 , 6- λ^5 -トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6-トリオキシド (T3P)、又は、EDCとHOBtの混合物の存在下で行われる、態様 99) 又は 100) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

40

【 0 1 5 7 】

102) さらなる態様は、前記反応が、酢酸エチル、トルエン、及び、THFと水の混合物から選択される溶媒中で行われる、態様 99) ~ 101) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【 0 1 5 8 】

103) さらなる態様は、前記反応が、2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2- λ^5 , 4- λ^5 , 6- λ^5 -トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6-トリオキシド (T3P) の存在下、かつ、酢酸エチル及びトルエンから選択される溶媒 (特にトルエン) 中で

50

行われる、態様 99) 又は 100) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0159】

104) さらに態様は、前記溶媒の体積が、式 (VI) の化合物のキログラム当たり、3.5 リットルから 7.5 リットルの間 (特に約 3.9 リットル) である、態様 102) 又は 103) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0160】

105) さらに態様は、T3P (特に、式 (VI) の化合物の量に対して、約 1.03 当量の量の T3P) のトルエン中の溶液を、式 (VI) の化合物、式 (VII) の化合物 (特に、式 (VI) の化合物の量に対して、約 1.03 当量の量の式 (VII) の化合物) 及びトリエチルアミン (特に、式 (VI) の化合物の量に対して、約 3.5 当量の量のトリエチルアミン) のトルエン中の混合物に加える、態様 99) ~ 104) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

10

【0161】

106) さらに態様は、前記反応が、 -5°C から 25°C の間の (特に 10°C から 20°C の間の) 温度にて行われる、態様 99) ~ 105) のいずれか 1 つに従う方法に関する。

【0162】

107) 本発明のさらに態様は、粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角 2θ : 5.7° 、 5.9° 及び 12.9° におけるピークの存在により特徴づけられる、 $4 - ((R) - 2 - \{ [6 - ((S) - 3 - \text{メトキシピロリジン} - 1 - \text{イル}) - 2 - \text{フェニルピリミジン} - 4 - \text{カルボニル}] - \text{アミノ} \} - 3 - \text{ホスホノプロピオニル}) - \text{ペラジン} - 1 - \text{カルボン酸ブチルエステル塩酸塩}$ (「化合物」・HCl) の結晶形 (I) に関する。

20

【0163】

態様 107) に従う結晶形は、塩酸塩 (hydrochloric acid salt) (塩酸塩 (hydrochloride)) の形態の「化合物」・HCl を包含するものとする。さらに、当該結晶形は、非配位及び／又は配位溶媒 (特に、非配位及び／又は配位水) を含有してよい。配位溶媒 (特に配位水) は、本明細書において、結晶性溶媒和物 (特に結晶性水和物) についての用語として使用される。疑義を避けるために、本出願において、「結晶性水和物」という用語は、不定比水和物 (non-stoichiometric hydrates) を包含する。同様に、非配位溶媒は、本明細書において、物理吸着又は物理補足溶媒についての用語として使用される (Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006)、Chapter 8: U. J. Griesser: The Importance of Solvates による定義)。

30

【0164】

108) 別の態様は、粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角 2θ : 5.1° 、 5.7° 、 5.9° 、 11.0° 及び 12.9° におけるピークの存在により特徴づけられる、態様 107) に従う「化合物」・HCl の結晶形に関する。

【0165】

109) 別の態様は、粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角 2θ : 3.7° 、 5.1° 、 5.7° 、 5.9° 、 11.0° 、 12.9° 、 15.2° 、 18.3° 、 20.2° 及び 21.0° におけるピークの存在により特徴づけられる、態様 107) に従う「化合物」・HCl の結晶形に関する。

40

【0166】

110) 別の態様は、図 1 に示す粉末 X 線回折パターンを本質的に示す、態様 107) に従う「化合物」・HCl の結晶形に関する。

【0167】

本明細書で使用される略語及び用語

略語:

50

下記の略語が本明細書及び実施例を通じて使用される：

A c	アセチル	
A c C l	塩化アセチル	
A c O H	酢酸	
A c O E t	酢酸エチル	
A c O M e	酢酸メチル	
A q	水性	
B o c	t e r t . - ブチルオキシカルボニル	
d b a	ジベンジリデンアセトン	
D C M	ジクロロメタン	10
E D C	N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチル - カルボジイミド塩酸塩	
e q .	当量	
E t	エチル	
h	時間	
H O B t	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
I P A	2 - プロパノール	
I P A c	酢酸イソプロピル	
I P C	インプロセス制御	
J T	ジャケット温度	20
M	モル濃度	
M e	メチル	
m i n	分	
N M P	1 - メチル - 2 - ピロリドン	
N M R	核磁気共鳴	
o r g .	有機	
o . t .	理論上の	
R T	室温	
% a / a	面積比により決定された百分率	
T 3 P	2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 λ 5 , 4 λ 5 , 6 λ 5 - トリ	30
オキサトリホスフィナン	2 , 4 , 6 - トリオキシド	
T H F	テトラヒドロフラン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T M S B r	トリメチルシリルブロミド	
v o l	1 v o l は、関連する出発物質 1 k g 当たり 1 L の溶媒を意味する	

【 0 1 6 8 】

実験の項

粉末 X 線回折分析 (X R P D)

粉末 X 線回折パターンは、反射モード (結合 2 シータ / シータ) で作動する L y n x e y e 検出器を備えた B r u k e r D 8 A d v a n c e X 線回折計上で収集した。典型的には、C u - X - 線チューブを 4 0 k V / 4 0 m A で走査させた。3 ~ 5 0 ° の 2 θ の走査範囲にわたって、0 . 0 2 ° (2 θ) のステップサイズ及び 7 6 . 8 秒のステップタイムを適用した。発散スリットは、f i x e d s a m p l e i l l u m i n a t i o n (可変スリットサイズ (v a r i a b l e s l i t s i z e)) に設定し、散乱防止スリット (a n t i s c a t t e r s l i t) は 0 . 3 ° に設定した。粉末を、0 . 5 m m の深さのシリコン単結晶サンプルホルダー内にわずかにプレスし、測定の間、試料をそれ自体のプレイン中で回転させた。回折データは、C u K α ($\lambda = 1 . 5 4 1 8 \text{ \AA}$) 照射を用いてレポートされる。これまでに記録された粉末 X 線回折パターンが一般的にそうであるように、本明細書で提供される 2 θ 値の精度は、+ / - 0 . 1 ~ 0 . 2 ° の範囲内である。

【0169】

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

HPLCシステム：オンラインデガッサ（online degasser）、低圧クオ
ータナリーポンプ、オートサンプラー、温度制御カラムコンパートメント及びダイオード
アレイ検出器を備えたAgilent 1100/1200/1260シリーズシステム
流速：1.0mL/min

カラム温度：15℃

オートサンプラー温度：5±1℃

注入体積：10μL

カラム：Agilent Zorbax SB C18、150x4.6mm、3.5μm

波長：263nm

溶媒A：水/メタノール/TFA 95:5:0.5 v/v/v

溶媒B：水/メタノール/TFA 5:95:0.5 v/v/v

【0170】

【表1】

勾配：

時間(min)	%溶媒A	%溶媒B
0.0	50	50
30	5.0	95
31	50	50
35	50	50

【0171】

【表2】

ピーク：

	保持時間 [min]	相対保持時間
「化合物」・HCl	16.65	1.00
「加水分解生成物」	4.83	0.29

【0172】

実施例1：

(S)-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボニトリルの合成：

100mLのシュレンク管を窒素で3回フラッシュした。管にNMP（30.0mL、1.5vol）を仕込み、NMPに3サイクル（真空/窒素）の脱気を行い、Pd₂dba₃（0.38g、0.41mmol、0.006eq.）及び1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（0.57g、1.04mmol、0.015eq.）を加え、JT≤30℃にて混合物に再び3サイクル（真空/窒素）の脱気を行った。次いで、混合物に窒素を15min通気し、次いで溶液を20～30℃にて30min攪拌した。

【0173】

500mLの反応器に、(S)-4-クロロ-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン（20.0g、69.02mmol、1.00eq.）、Zn(CN)₂（4.46g、37.96mmol、0.55eq.）、トルエン（60mL、3.0vol）及びNMP（30mL、1.5vol）を仕込んだ。ゆるいスラリーに、JT≤30℃にて3サイクル（真空/窒素）の脱気を行った。その後、混合物に窒素を15min通気し、次いで溶液を20～30℃にて30min攪拌した。混合物を8

0～115℃（目標：110℃）に温め、触媒溶液を80～115℃（目標：110℃）にて2hにわたって加えた。添加完了後、混合物を105～115℃（目標：110℃）にて30min攪拌した。

【0174】

500mLの反応器に、トルエン（200.0mL、10.0vol）、アンモニア25%（44.0mL、2.2vol）及び水（100.0mL、5.0vol）を仕込み、30～40℃にて攪拌し、反応混合物をこの乳濁液に30～40℃にて加えた。添加完了後、乳濁液を30～40℃にて30min攪拌し、次いで相を5min分離させた。次いで、有機相を、予め調製した（調製中にガスが発生する！）N-アセチル-L-システイン（5.6g、34.32mmol、0.5eq.）、ソーダ（8.0g、66.04mmol、0.96eq.）及び水（100.0mL、5.0vol）の溶液で25～35℃にて30min、3回抽出し、相を5min分離させた。その後、有機相を30～35℃にて水（100.0mL、5.0vol）で2回抽出し、相を5min分離させた。次いで、有機相を、減圧下（通常：150～300mbar）、40～60℃にて5.0volに濃縮した。IPA（500.0mL、25.0vol）を加えることにより一定の体積を維持しながら、蒸留を減圧下（通常：50～200mbar）で40～60℃にて継続した。蒸留の間に生成物が沈殿物した。IPA（40.0mL、2.0vol）を加え、スラリーを75～82℃に温め、この温度にて30min後攪拌（post stirred）を行った。次いで、溶液を60minで60～70℃に冷却し、60～70℃にて60min、後攪拌を行った。次いで、スラリーを4hで0～10℃に冷却し、0～10℃で2h、後攪拌を行った。固体を0～10℃にてろ過し、フィルターケーキを0～25℃にてIPA（40.0mL、2.0vol）で2回洗浄した（置換（displacement））。水分を含んだ生成物を、一定の重量になるまで、キャビネット内で50℃にて乾燥し、生成物（16.2g）を固体として得た。

10

20

【0175】

再結晶化：

500mLの反応器を窒素で3回フラッシュし、粗製（S）-6-（3-メトキシピロリジン-1-イル）-2-フェニルピリミジン-4-カルボニトリル（20.0g、71.34mmol）、活性炭（Norit CGP Super）及びIPA（200mL、10.0vol）をJT≤40℃にて仕込んだ。次いで、スラリーを65～75℃に温め、65～75℃にて60min、後攪拌を行った。溶液を、調整した（約75℃）加圧フィルター（pressure filter）を通して第2の500mL反応器内にろ過した。第1の反応器及びフィルターをIPA（40.0mL、2.0vol）でリンスした。溶液を、85～95℃にて常圧で4～5volに濃縮した。ヘプタン（160.0mL、8.0vol）を85～95℃にて加え、次いで、溶液を60minで65～75℃に冷却した。得られたスラリーを3hで0～10℃に冷却し、0～10℃にて2h、後攪拌を行った。固体を0～10℃にてろ過し、フィルターケーキを、0～25℃にて、IPA／ヘプタン 1：2v／vで2回洗浄（置換）した。水分を含んだ生成物を、一定の重量になるまで、キャビネット内で50℃にて乾燥し、生成物（16.8g）を固体として得た。

30

40

【0176】

実施例2：

（S）-6-（3-メトキシピロリジン-1-イル）-2-フェニルピリミジン-4-カルボン酸ナトリウム塩の合成：

500mLの反応器を窒素で3回フラッシュし、水（323mL、6.5vol）を仕込み、20～40℃に温めた。（S）-6-（3-メトキシピロリジン-1-イル）-2-フェニルピリミジン-4-カルボニトリル（50.0g、178mmol、1.0eq.）及び2-プロパノール（532mL、10.6vol）を加え、反応混合物を70～85℃に温めた。水酸化ナトリウム水溶液（30%、29mL、0.58vol）を、添加漏斗（addition funnel）を介して30minにわたって加え、漏斗を水

50

(5.0 mL、0.1 vol) でリンスした。反応混合物を 75～85℃にて少なくとも 6 h 攪拌し、少なくとも 2 h にわたって 45～55℃に冷却し、45～55℃にてさらに 30 min 攪拌した。得られた懸濁液を、少なくとも 4 h にわたって 15～25℃に冷却し、15～25℃にて少なくとも 30 min 攪拌した。生成物をろ過し、フィルターケーキを、2-プロパノール (136 mL) と水 (14 mL) の混合物でまず洗浄し、次いでトルエン (150 mL) で洗浄した。水分を含んだ生成物を 45～55℃にて真空下で乾燥し、生成物を固体として得た。

【0177】

実施例 3： (WO 2018/055016 に記載の) 結晶形 2 の 4-((R)-2-{[6-((S)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-2-フェニル-ピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-ホスホノ-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル塩酸塩の合成：

段階 1： 4-[(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(ジエトキシ-ホスホリル)-プロピオニル]-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステルの合成：メカニカルスターラー及び滴下漏斗を備えた 2.5 L のガラス反応器に、トルエン (780 mL、3.9 vol)、(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(ジエトキシ-ホスホリル)-プロピオン酸 (200 g、614.8 mmol、1.0 eq.)、ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル塩酸塩 (141.0 g、633.3 mmol、1.03 eq.) 及びトリエチルアミン (217.75 g、2152 mmol、3.5 eq.) を仕込み、軽めのスラリーの温度を 10～20℃に調整した。トルエン中 50% w/w T3P (430.4 g、676.30 mmol、1.10 eq.) を、10～20℃にて 1～2 h にわたって、反応混合物中に直接投入した。次いで、投入システム (dosage system) を 20 mL のトルエン (0.1 vol) でリンスした。反応混合物を少なくとも 1 h ねかせた。反応混合物をエルレンマイヤーフラスコ中に移し、水 (800 mL、4 vol) を反応器に仕込んだ。反応混合物を、反応器に仕込んだ水の上で、10～25℃にて、少なくとも 10 min にわたってクエンチした。次いで、30% w/w の苛性ソーダ (123.0 g、922.2 mmol、1.5 eq.) を、10～25℃にて、少なくとも 10 min にわたって仕込んだ。最大体積：2.6 L、13 vol。下側の水層を 15～25℃にて排出した (速やかな相分離、中間層 (interphase) なし)。水 (200 mL、1 vol) を有機層に加え、pH を、15～25℃にて、30% w/w の硫酸 (約 241 g) で 2.5～3.0 に調整した。下側の水層を排出した (速やかな相分離、中間層なし)。水 (200 mL、1 vol) を有機層に加え、混合物を少なくとも 5 min 攪拌した。相を少なくとも 30 min 分離させ、下側の水層を排出した。有機層を、40～60℃ (p=100～300 mbar) にて約 30% w/w に濃縮し、澄んだ黄色の溶液を得た。

【0178】

段階 2： 4-[(R)-2-アミノ-3-(ジエトキシ-ホスホリル)-プロピオニル]-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステルの合成

バッチを、段階 1 の製造で使用した (R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(ジエトキシ-ホスホリル)-プロピオン酸の量に基づいて計算した。

メカニカルスターラー、滴下漏斗及び蒸留アダプター (distillation adaptor) を備えた 1.0 L のガラス反応器に、トルエン中の段階 1 の溶液 (500 g、100 g の (R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(ジエトキシ-ホスホリル)-プロピオン酸から調製) を仕込んだ。溶液を、40～60℃ (50～250 mbar) にて、215 g に濃縮し、滴下漏斗に移した。次いで、反応器に、TFA (150 mL、(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(ジエトキシ-ホスホリル)-プロピオン酸に対して 1.5 vol) を仕込み、温度を 45℃に調整した。その後、段階 1 の溶液を、45℃にて 2 h にわたって滴下により加えた (ガスの発生を調整しながら添加)。バッチを 1 h ねかせ、次いで蒸留を 45～50℃、150 mbar にて開始した。温度を 45～50℃に維持しながら、圧力を徐々に 100 mbar に低下さ

せた。蒸留を含む総後攪拌時間は4 hであった。水(300 mL、3 vol)と25%アンモニア(167.6 g、8.0 eq.)の混合物で、反応混合物を10~25℃にてクエンチした。ジクロロメタン(300 mL、3 vol)を10~25℃にて加えた。下側のDCM層を分離し、水層をDCM(150 mL、1.5 vol)で2回再抽出した。DCM層を合わせて、20%KHCO₃水溶液(100 mL、1 vol)で洗浄した。トルエンを加え(92 mL、0.9 vol)、有機層を40~60℃にて濃縮した(>60℃で蒸留を止める。)。次いで、より多くのトルエン(258 mL、2.6 vol)を加え、溶液を、40~60℃(100~400 mbar)にて300 gに濃縮して、生成物を黄色の溶液として得た。

【0179】

段階3: 4-((R)-3-(ジエトキシ-ホスホリル)-2-{[6-((S)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-2-フェニル-ピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステルの合成:

段階2(100 g、254.18 mmol、1.0 eq.、滴定に基づく。)を、トルエン中の溶液(約226 g、44.2% w/w)として仕込み、水(200 mL、2 vol)を加えた。pHを、15~25℃にて、33% HCl水溶液(約28 g)で4.0~5.0に調整した。水層を含む段階2を分離し、有機層を廃棄した。段階2の水溶液をTHF中の3% HOBt-水和物(274.8 g、7.8 g HOBt-水和物+300 mL THF)で希釈し、(S)-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボン酸ナトリウム塩(83.3 g、259 mmol、1.02 eq.)を加えた。軽めのスラリーのpHを33% HClで5.0~5.5(目標: 5.2)に調整した。15~25℃にて、EDC(58.47 g、305.02 mmol、1.2 eq.)を、少なくとも10分量にして、少なくとも1 hにわたって加えた。反応混合物のpHをモニターし、10% K₂CO₃又は33% HCl水溶液(数ミリリットル)の添加により、4.5~5.5の範囲に維持した。pHは添加の間ほとんど安定であり、添加の終盤に<5.0に下がったのみであった。添加の間に、反応混合物が二相性となり、固体が徐々に溶解した。反応混合物を15~25℃にて3 h攪拌した。反応混合物をトルエン(150 mL、1.5 vol)で希釈し、水層を15~25℃にて排出した。トルエン(150 mL、1.5 vol)を15~25℃にて加え、有機層を、10% w/w K₂CO₃水溶液(2 x 150 mL、2 x 1.5 vol)及び水(100 mL、1 vol)で順次洗浄した。有機相にトルエン(150 mL、1.5 vol)を加え、生成物の溶液を40~60℃(150~300 mbar)にて<300 gに濃縮し、酢酸(500 mL、5 vol)で希釈し、40~60℃(50~200 mbar)にて<550 gに濃縮した; IPC: THF ≤ 0.5% a/a、トルエン ≤ 5.0% a/a、水 ≤ 0.5% w/w。酢酸の添加により、溶液の重量を686 gに調整した(25% w/w、理論収率に基づいて算出。)

【0180】

段階4: 結晶形(I)の4-((R)-2-{[6-((S)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-2-フェニル-ピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-ホスホノ-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル塩酸塩の合成:

段階3(171.5 g、254.18 mmol)のAcOH(490 mL、2.9 vol)中の溶液に、エタノール(29.3 g、635.45 mmol、2.5 eq.)を加えた。次いで、温度を25~35℃に維持しながら、塩化アセチル(29.9 g、381.27 mmol、1.5 eq.)を、少なくとも20 minにわたって滴下により加えた。反応混合物を30℃にて4~5 h攪拌し、次いで、0.5 gの4-((R)-2-{[6-((S)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-2-フェニル-ピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-ホスホノ-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル塩酸塩のシードクリスタル(seed crystals)でシードし、30℃にて30 min攪拌した。得られたスラリーを30℃にてさらに14 h後攪拌した。30℃にて、少なくとも2 hにわたって、AcOEt(860 mL、5 vol)を滴下

10

20

30

40

50

により加えた。スラリーを1 hにわたって20℃に冷却し、少なくとも2 hねかせ、次いでろ過した。水分を含んだ生成物をAcOEt(345 mL、2 vol、置換洗浄(displacement wash))及びAcOEt(345 mL、2 vol、スラリー洗浄)で洗浄した。水分を含んだ生成物を、一定の重量になるまで、キャビネット内で45℃にてcarrying gasで乾燥し、生成物(159.4 g、非補正)を白色～灰白色の結晶性固体として得た。

【0181】

【表3】

表1：結晶形(1)の「化合物」・HClの特性データ

技術	データの要約	備考
XRPD	結晶性	図1参照
¹ H-NMR (400MHz、 CD ₃ OD)	δ=8.23(t、2H、J=8Hz)、7.72(t、1H、J=8Hz)、7.63(t、2H、J=8Hz)、7.32(s、1H)、5.47-5.36(m、1H)、4.33-4.11(m、4H)、3.95-3.67(m、7H)、3.64-3.55(m、3H)、3.51-3.40(m、4H)、2.47-2.10(m、4H)、1.72-1.62(m、2H)、1.49-1.38(m、2H)、0.98(t、3H、J=8 Hz)。	
副生成物 (HPLC)：	「加水分解生成物」：0.2～0.4% a/a	
	4-((R)-3-(ジエトキシ-ホスホリル)-2-[[6-((S)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-2-フェニル-ピリミジン-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル： ＜0.05% a/a	
	4-((R)-3-(エトキシ(ヒドロキシ)ホスホリル)-2-[[6-((S)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-2-フェニル-ピリミジン-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル：≤ 0.2% a/a	

【0182】

段階5：(WO2018/055016に記載の)結晶形2の4-((R)-2-[[6-((S)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-2-フェニル-ピリミジン-4-カルボニル]-アミノ]-3-ホスホノ-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル塩酸塩の合成：

段階4(30.0 g、91.7% w/w、42.0 mmol)を反応器に仕込み、アセトン／水 4：1 v/v(105 mL、3.5 vol、予め50℃に加温)を加え、澄んだ溶液を形成させた。溶液を30℃に冷却し、4-((R)-2-[[6-((S)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-2-フェニル-ピリミジン-4-カルボニル]-アミノ]-3-ホスホノ-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル塩酸塩のシードクリスタル0.5 gでシードし、25～35℃にて30 min攪拌した。得られたスラリーに、25～35℃にて、アセトン(360 mL、12 vol)を3 hにわたって加えた。スラリーを2 hにわたって0～10℃に冷却し、0～10℃にて60 min、後攪拌を行い、次いでろ過した。水分を含んだ生成物をアセトン(2 x 75 mL、2.5 vol)で洗浄した。水分を含んだ生成物を、一定の重量になるまで、ロータリーエバポレータ内で20～35℃にてcarrying gas(水で飽和させた窒素ガス)で乾燥し、生成物を、92%の収率で、(WO2018/055016に記載の)結晶形2の白色の固体として得た。

【0183】

あるいは、水分を含んだ生成物を、8.2% w/w以下の水含量まで、carrying gasの非存在下で乾燥してもよい。

【0184】

参照実施例1：DCMと濃塩酸の混合物中における4-((R)-3-(ジエトキシ-ホスホリル)-2-[[6-((S)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-2-

フェニル-ピリミジン-4-カルボニル}-アミノ}-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステルのジエトキシ-ホスホリル基の開裂：
4-((R)-3-(ジエトキシ-ホスホリル)-2-{[6-((S)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-2-フェニル-ピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル(1.05g)のDCM(4.0vol)中の溶液を、25mLのスクリュートップバイアル(screw topped vial)2本に均等に分けた。溶液を、1.8vol又は3.6volの32%w/w HCl水溶液で処理し、RTにて攪拌した。試料を表2に記載の時点で採取し、HPLCで分析して、加水分解生成物(R)-2-(6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボキサミド)-3-ホスホノプロパン酸(「加水分解生成物」)の相対量を決定した：

【0185】

【表4】

表2：

	3.6vol 32%HCl、24eq.		1.8vol 32%HCl、12eq.	
	4h	20h	4h	20h
「化合物」・HCl [%a/a]	93.5	79.1	92.7	80.3
「加水分解生成物」 [%a/a]	2.8	15.2	2.2	13.0

10

20

【0186】

参照実施例2：濃塩酸中における4-((R)-3-(ジエトキシ-ホスホリル)-2-{[6-((S)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-2-フェニル-ピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステルのジエトキシ-ホスホリル基の開裂：
4-((R)-3-(ジエトキシ-ホスホリル)-2-{[6-((S)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-2-フェニル-ピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル(200mg、0.30mmol)の37%w/w HCl水溶液中の混合物を、表3に記載の条件下で攪拌した。試料を表3に記載の時点で採取し、HPLCで分析して、加水分解生成物(R)-2-(6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボキサミド)-3-ホスホノプロパン酸(「加水分解生成物」)の相対量を決定した：

30

【0187】

【表5】

表3：

反応条件		結果		
HCl 37%w/w (eq.)	Temp. [°C]	時間 [h]	「化合物」・HCl [%a/a]	「加水分解生成物」 [%a/a]
5	RT	2.5	56.5	0.42
		24	87.9	6.4
5	40	2.5	93.0	3.7
		24	72.8	16.5
10	RT	2.5	95.4	1.1
		24	86.4	8.0

40

【0188】

参照実施例3：希釈塩酸中における4-((R)-3-(ジエトキシ-ホスホリル)-2-{[6-((S)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-2-フェニル-ピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブ

50

チルエステルのジエトキシーホスホリル基の開裂：

37%w/w HCl水溶液と水の混合物中の4-((R)-3-(ジエトキシーホスホリル)-2-{[6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル(200mg、0.30mmol)の混合物(表4参照)を、表4に記載の条件下でRTにて攪拌した。試料を表4に記載の時点で採取し、HPLCで分析して、加水分解生成物(R)-2-(6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボキサミド)-3-ホスホノプロパン酸(「加水分解生成物」)の相対量を決定した：

【0189】

10

【表6】

表4：

反応条件		結果		
HCl 37%w/w (eq.)	水 [vol]	時間 [h]	「化合物」・HCl [%a/a]	「加水分解生成物」 [%a/a]
30	2vol	1	57.9	0.36
		4	93.0	2.1
		24	87.8	11.0

20

【0190】

実施例4： 4-((R)-3-(ジエトキシーホスホリル)-2-{[6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステルのジエトキシーホスホリル基のアセトン中HClによる開裂：

アセトン及びHCl中の4-((R)-3-(ジエトキシーホスホリル)-2-{[6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル(200mg、0.30mmol)の混合物(表5参照)を、表5に記載の条件下でRTにて攪拌した。試料を表5に記載の時点で採取し、HPLCで分析して、加水分解生成物(R)-2-(6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボキサミド)-3-ホスホノプロパン酸(「加水分解生成物」)の相対量を決定した：

30

【0191】

【表7】

表5：

反応条件		結果		
HCl	溶媒 [vol]	時間 [h]	「化合物」・HCl [%a/a]	「加水分解生成物」 [%a/a]
HCl 37%w/w (aq.):20eq.	アセトン (2vol)	1	59.4	0.37
		3	91.0	1.55
		4	94.5	2.33
		26	79.9	13.5
乾燥HCl (ジオキサン中 4M、5eq.)	アセトン (2vol)	1	20.3	0
		4	44.5	0.22
		24	91.2	0.68
		96	97.4	1.09

40

【0192】

実施例5： 4-((R)-3-(ジエトキシーホスホリル)-2-{[6-((S)-

50

－３－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－２－フェニル－ピリミジン－４－カルボニル
]－アミノ}－プロピオニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ブチルエステルのジエトキ
 シーホスホリル基の、異なる溶媒中のHClによる開裂：

HClガスを、４－（（R）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）－２－{ [6－（（S）
 －３－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－２－フェニル－ピリミジン－４－カルボニル
]－アミノ}－プロピオニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ブチルエステルの各溶媒（
 表６参照）中の溶液に穏やかに２０min通気させ、混合物を表６に記載の条件下でRT
 にて攪拌した。試料を表６に記載の時点で採取し、HPLCで分析して、加水分解生成物
 （R）－２－（６－（（S）－３－メトキシピロリジン－１－イル）－２－フェニルピリ
 ミジン－４－カルボキサミド）－３－ホスホノプロパン酸（「加水分解生成物」）の相対
 量を決定した：

10

【０１９３】

【表８】

表６：

反応条件		結果		
反応スケール	溶媒 [vol]	時間 [h]	「化合物」・HCl [%a/a]	「加水分解生成物」 [%a/a]
200mg、 0.30mmol	トルエン (10vol)	2	11.0	0
		3	11.2	0
		22	52.9	0.34
		48 (ML)	72.4	0.40
		48 (PPT)	95.1	0
200mg、 0.30mmol	AcOMe (10vol)	1	14.5	0
		18	86.2	0.44
		PPT*)	97.8	0.28
200mg、 0.30mmol	AcOH (10vol)	2.5	97.8	0.5
500mg、 0.74mmol	AcOH (5vol)	1	97.0	0.44
		2	98.4	0.52
500mg、 0.74mmol	AcOH (2vol)	1	46.0	0.11
		2	78.7	0.37
		4	97.0	0.41
2.5g、 3.7mmol	AcOH (1.5vol)	1	14.2	0.05
		3	80.7	0.23
		5	98.3	0.42

20

30

ML：母液；PPT：沈殿物；*）：１８h後に、沈殿物をろ過し、分析した。

【０１９４】

実施例６： ４－（（R）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）－２－{ [6－（（S）
 －３－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－２－フェニル－ピリミジン－４－カルボニル
]－アミノ}－プロピオニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ブチルエステルのジエトキ
 シーホスホリル基の、in-situで生成したHClによる開裂：

40

４－（（R）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）－２－{ [6－（（S）－３－メトキシ
 －ピロリジン－１－イル）－２－フェニル－ピリミジン－４－カルボニル]－アミノ}－
 プロピオニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ブチルエステル（１．０g）、Ac₂O（
 ４．９５eq．）及び濃HCl水溶液（３２％w/w、１．５eq）のAcOH（２．０
 vol）中の混合物を、RTにて１．５h攪拌し、４－（（R）－２－{ [6－（（S）
 －３－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－２－フェニル－ピリミジン－４－カルボニル
]－アミノ}－３－ホスホノプロピオニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ブチルエス
 テル塩酸塩の結晶でシードし、RTにてさらに攪拌した。１４h後、反応液をAcOH（
 ４vol）で希釈し、試料を表７に記載の時点で採取して、加水分解生成物（R）－２－

50

〔 6 - ((S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - フェニルピリミジン - 4 - カルボキサミド) - 3 - ホスホノプロパン酸 (「加水分解生成物」) の相対量を決定した :

〔 0 1 9 5 〕

〔表 9 〕

表 7 :

時間 [h]	「化合物」・HCl [%a/a]	「加水分解生成物」 [%a/a]
1 4	8 8 . 5	0 . 2 4
2 1	9 6 . 5	0 . 3 7

10

〔 0 1 9 6 〕

実施例 7 : 4 - ((R) - 3 - (ジエトキシ - ホスホリル) - 2 - { [6 - ((S) - 3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - フェニル - ピリミジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピオニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸ブチルエステルのジエトキシ - ホスホリル基の、 i n - s i t u で生成した HCl による開裂 :

4 - ((R) - 3 - (ジエトキシ - ホスホリル) - 2 - { [6 - ((S) - 3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - フェニル - ピリミジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピオニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸ブチルエステル (1 . 0 g)、AcCl (1 . 5 e q .) 及びエタノール (2 . 5 e q) の、異なる体積の AcOH (表 8 参照) 中の混合物を、RT にて攪拌した。試料を表 8 に記載の時点で採取して、加水分解生成物 (R) - 2 - (6 - ((S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - フェニルピリミジン - 4 - カルボキサミド) - 3 - ホスホノプロパン酸 (「加水分解生成物」) の相対量を決定した :

20

〔 0 1 9 7 〕

〔表 1 0 〕

表 8 :

AcOH (vol)	時間 [h]	「化合物」・HCl [%a/a]	「加水分解生成物」 [%a/a]
1.5vol	2	6.7	<0.05
	4	17.6	<0.05
	21	87.6	0.22
2.5vol	2	24.1	<0.05
	4	50.0	<0.05
	21	98.8	0.44
4.0vol	2	28.2	<0.05
	4	57.0	<0.05
	21	98.7	0.44

30

40

〔 0 1 9 8 〕

実施例 8 : 4 - ((R) - 3 - (ジエトキシ - ホスホリル) - 2 - { [6 - ((S) - 3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - フェニル - ピリミジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピオニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸ブチルエステルのジエトキシ - ホスホリル基の、 i n - s i t u で生成した HCl による開裂 :

出発物質 (SM) 4 - ((R) - 3 - (ジエトキシ - ホスホリル) - 2 - { [6 - ((S) - 3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - フェニル - ピリミジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピオニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸ブチルエステル (2 0 g)、AcCl (1 . 5 e q .) 及びエタノール (2 . 5 e q) の AcOH (3 v o l)

50

中の混合物を、35℃にて4h攪拌し、4-((R)-2-{[6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-ホスホノプロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル塩酸塩の結晶でシードし、35℃にてさらに4h攪拌し、RTに冷却した。試料を表9に記載の時点で採取して、加水分解生成物(R)-2-(6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボキサミド)-3-ホスホノプロパン酸(「加水分解生成物」)の相対量を決定した：

【0199】

【表11】

表9：

時間 [h]	「化合物」・HCl [%a/a]	「加水分解生成物」 [%a/a]	SM [%a/a]
0.5	8.7	<0.05	76.5
2	45.9	<0.05	40.1
4	76.5	0.10	16.8
6	87.4	0.21	8.6
21	98.7	0.48	0.13

10

【0200】

20

実施例9：(WO2018/055016に記載の)結晶形2の4-((R)-2-{[6-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-ホスホノプロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ブチルエステル塩酸塩の合成の別の手順：

a) 「化合物」・HCl(2.0g、3.1mmol)を、44mLのアセトン及び2.3mLの水中に65℃にて溶解させた。溶液を55℃に冷却し、結晶形2の「化合物」・HCl、3%でシードし、1h攪拌した。混合物を3℃/hにて15℃に冷却して、結晶形2の「化合物」・HClを得た(収率60%)。

【0201】

b) 「化合物」・HCl(2.0g、3.1mmol)を、6mLのアセトン及び3.5mLの水中にRTにて溶解させた。溶液を、結晶形2の「化合物」・HClのシードクリスタル50mgを含む60mLのアセトンの冷却した混合物(5℃)に10mL/hの速度で加え、一晚攪拌して、結晶形2の「化合物」・HClを得た(収率78%)。

30

【0202】

c) 「化合物」・HCl(5.0g、7.6mmol)を、アセトンと水の混合物(4:1v/v、20mL)中に50℃にて溶解させた。溶液をアセトン(32.5mL)で希釈し、結晶形2の「化合物」・HClのシードクリスタル(100mg)で処理した。アセトン(38mL)を混合物に1h以内に加え、混合物を2.8℃/hにて5℃に冷却して、結晶形2の「化合物」・HClを得た(収率78%)。

【0203】

d) 「化合物」・HCl(18g、27.5mmol)を、アセトンと水の混合物(4:1v/v、63mL)中に65℃にて溶解させた。溶液を30℃に冷却し、結晶形2の「化合物」・HClのシードクリスタル(90mg)で処理し、1h攪拌した。アセトン(216mL)を混合物に1.5h以内に加えた。混合物を1h攪拌し、5℃/hにて5℃に冷却し、さらに2h攪拌して、結晶形2の「化合物」・HClを得た(収率87%)。

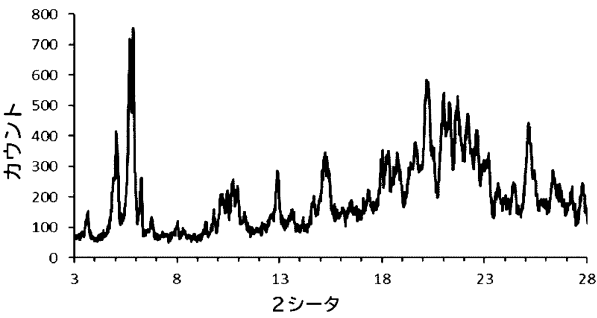
40

。

50

【図面】

【図 1】



10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07F9/6558 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) C07F		
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.
Y	WO 2018/055016 A1 (IDORSIA PHARMACEUTICALS) 29 March 2018 (2018-03-29) cited in the application	14-16
A	page 7, lines 4-20; claims 1-3 -----	1-13
A	WO 2009/069100 A1 (ACTELION PHARMACEUTICALS) 4 June 2009 (2009-06-04) cited in the application scheme 1; pages 47-48 ----- -/--	1-13
☒ 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 9 March 2023	Date of mailing of the international search report 17/03/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer English, Russell	

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/069238

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	E. CAROFF, ET AL.: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 58, no. 23, 18 November 2015 (2015-11-18), pages 9133-9153, XP055414260, American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00933 cited in the application page 9147, right-hand column, lines 43-68; compound 30d -----	1-13
Y	M.R. CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, vol. 198, 26 February 1999 (1999-02-26), pages 163-208, XP008166276, Springer Nature, Berlin, DE ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 chapter 3.1; pages 165-166 -----	14-16

4

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2022/069238

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2022/069238

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-13

Process for manufacturing

4-((R)-2-([6-((S)-3-methoxypyrrolidin-1-yl)-2-phenylpyrimidin-4-carbonyl]-amino)-3-phosphonopropionyl)piperazine-1-carboxylic acid butyl ester or a hydrochloride thereof

2. claims: 14-16

A crystalline form of

4-((R)-2-([6-((S)-3-methoxypyrrolidin-1-yl)-2-phenylpyrimidin-4-carbonyl]-amino)-3-phosphonopropionyl)piperazine-1-carboxylic acid butyl ester hydrochloride

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/069238

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018055016 A1	29-03-2018	AU 2017331930 A1	07-03-2019
		BR 112019004845 A2	04-06-2019
		CA 3037794 A1	29-03-2018
		CL 2019000728 A1	05-07-2019
		CN 109715639 A	03-05-2019
		DK 3515924 T3	21-03-2022
		EA 201990723 A1	31-10-2019
		EP 3515924 A1	31-07-2019
		EP 3981774 A1	13-04-2022
		ES 2908572 T3	03-05-2022
		HR P20220234 T1	13-05-2022
		HU E057772 T2	28-06-2022
		IL 265445 A	30-05-2019
		JP 7097369 B2	07-07-2022
		JP 2019529553 A	17-10-2019
		KR 20190052704 A	16-05-2019
		LT 3515924 T	10-03-2022
		MA 46266 A	31-07-2019
		MY 193080 A	26-09-2022
		PH 12019500567 A1	18-11-2019
		PL 3515924 T3	11-04-2022
		PT 3515924 T	11-03-2022
		RS 62946 B1	31-03-2022
		SI 3515924 T1	29-04-2022
		TW 201813965 A	16-04-2018
		US 2020017534 A1	16-01-2020
		US 2021009614 A1	14-01-2021
		US 2022275011 A1	01-09-2022
		WO 2018055016 A1	29-03-2018
WO 2009069100 A1	04-06-2009	AR 069494 A1	27-01-2010
		AU 2008331163 A1	04-06-2009
		BR PI0819696 A2	16-06-2015
		CA 2706475 A1	04-06-2009
		CN 101868469 A	20-10-2010
		CY 1113151 T1	13-04-2016
		DK 2225253 T3	27-08-2012
		EP 2225253 A1	08-09-2010
		ES 2388958 T3	22-10-2012
		HK 1148287 A1	02-09-2011
		HR P20120735 T1	31-10-2012
		IL 205947 A	26-02-2015
		JP 4729133 B2	20-07-2011
		JP 2011505352 A	24-02-2011
		KR 20100082366 A	16-07-2010
		MA 31983 B1	03-01-2011
		MY 153749 A	13-03-2015
		NZ 586445 A	29-06-2012
		PL 2225253 T3	30-11-2012
		PT 2225253 E	19-09-2012
		RU 2010126048 A	10-01-2012
		SI 2225253 T1	28-09-2012
		TW 200922602 A	01-06-2009
		US 2010261678 A1	14-10-2010
		WO 2009069100 A1	04-06-2009

フロントページの続き

(54)【発明の名称】 ペラジン-1-カルボン酸ブチルエステルの合成方法

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

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマツヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 ロマン クラヴォー

イギリス国 ビーティー6 3 5 キューディー クレイガボン シーゴー インダストリアル エステ
ート 2 0 アルマック内

(72)発明者 ファビアン フェイアン

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマツヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 リアン ホール

イギリス国 ビーティー6 3 5 キューディー クレイガボン シーゴー インダストリアル エステ
ート 2 0 アルマック内

(72)発明者 スティーブン ヒューズ

イギリス国 ビーティー6 3 5 キューディー クレイガボン シーゴー インダストリアル エステ
ート 2 0 アルマック内

(72)発明者 ステファン リーバー

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマツヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ
シューティカルズ リミテッド内

F ターム (参考) 4C086 AA03 AA04 DA38 GA13 GA15 GA16 MA01 MA04 MA66 NA20
ZA40 ZC42
4H050 AA02 AA03 AB20 AC50 AC80 AD15 BB16 BB17 BB31 WA13
WA23