

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5577099号
(P5577099)

(45) 発行日 平成26年8月20日 (2014. 8. 20)

(24) 登録日 平成26年7月11日 (2014. 7. 11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 473/18 (2006. 01)

C O 7 D 473/18 C S P

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 37/02 (2006. 01)

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 31/12 (2006. 01)

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 37/08 (2006. 01)

A 6 1 P 37/08

請求項の数 10 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2009-550058 (P2009-550058)
 (86) (22) 出願日 平成21年1月16日 (2009. 1. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2009/050550
 (87) 国際公開番号 W02009/091032
 (87) 国際公開日 平成21年7月23日 (2009. 7. 23)
 審査請求日 平成23年12月19日 (2011. 12. 19)
 (31) 優先権主張番号 特願2008-7974 (P2008-7974)
 (32) 優先日 平成20年1月17日 (2008. 1. 17)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

前置審査

(73) 特許権者 000002912
 大日本住友製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 6 番 8 号
 (73) 特許権者 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
 ーデルティエ
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鯨島 睦
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アデニン化合物の製造方法

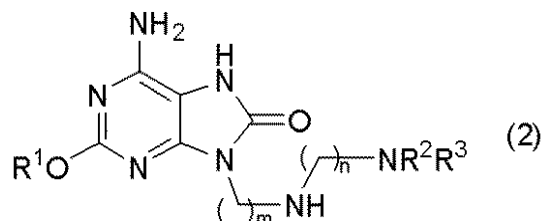
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の工程：

〔工程 1〕 式 (2)：

【化 1】

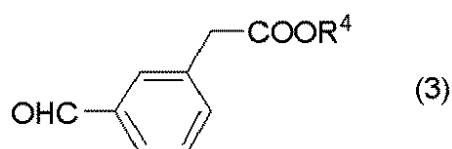


〔式中、m及びnは独立して2～5の整数を表し、R¹は炭素数1～6のアルキル基を表し、R²及びR³は同一もしくは異なってもよい水素原子もしくは炭素数1～6のアルキル基を表すか、あるいはR²及びR³は結合して、隣接する窒素原子とともにピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピペラジン又はホモピペラジンを形成していてもよく、当該ピペラジン又はホモピペラジンの4位窒素原子は、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい。〕

で表される化合物、又は式(2)で表される化合物の塩と塩基の混合物に、ホウ素系還元剤を添加する工程、次いで

〔工程 2〕 式 (3)：

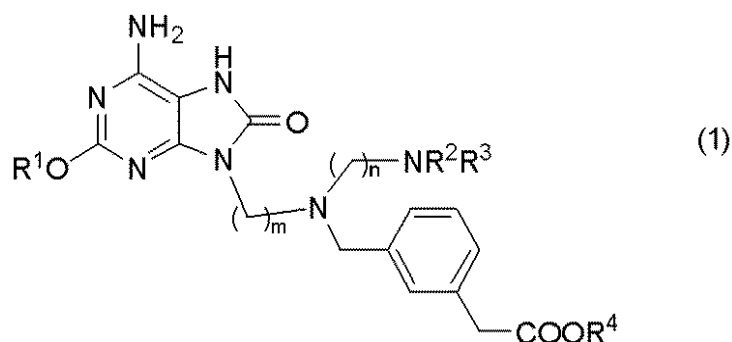
【化 2】

〔式中、 R^4 は炭素数 1～3 のアルキル基を表す。〕

で表される化合物を添加する工程、
を含むことを特徴とする

式 (1) :

【化 3】

〔式中、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記と同義である。〕

で表される化合物又はその薬学上許容される塩の製造方法。

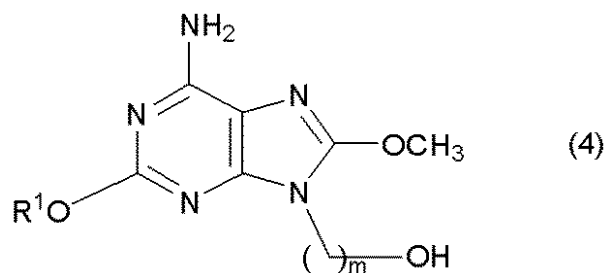
【請求項 2】

ホウ素系還元剤がナトリウムトリアセトキシボロハイドライドである、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

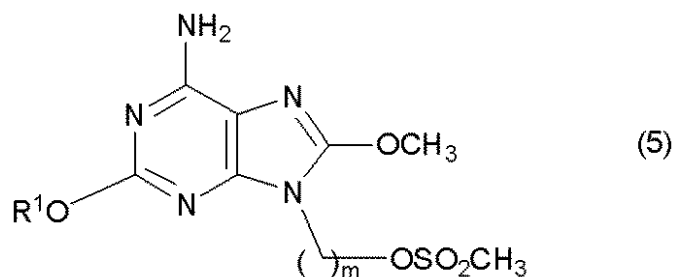
請求項 1 又は 2 に記載の製造法において、式 (4) :

【化 4】

〔式中、 m 及び R^1 は前記と同義である。〕

で表される化合物を、塩基の存在下に、メタンスルホニルクロリドと反応させ、式 (5) :

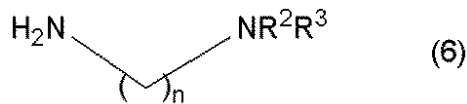
【化 5】

〔式中、 m 及び R^1 は前記と同義である。〕

で表される化合物を製造する工程 (a) ;

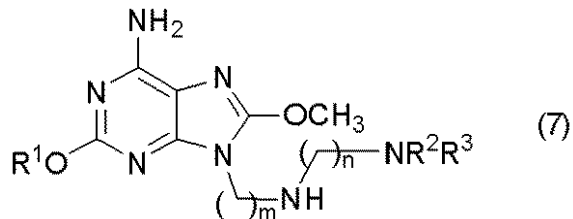
上記工程 (a) で得られた化合物を、式 (6) :

【化 6】

〔式中 n 、 R^2 及び R^3 は前記と同義である。〕

で表される化合物もしくはその塩と反応させて、式 (7) :

【化 7】



10

〔式中 m 、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同義である。〕

で表される化合物もしくはその塩を製造する工程 (b) ; ついで、

上記工程 (b) で得られた化合物を、酸で処理して式 (2) :

で表される化合物もしくはその塩を製造する工程 (c) ;

を更に含む、請求項 1 または 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】

工程 (b) において、溶媒として N -メチルピロリドンもしくはジメチルスルホキシドを用いるか、又は式 (6) の化合物が溶媒を兼ねることを特徴とする、請求項 3 に記載の製造方法。

20

【請求項 5】

工程 (b) において、式 (6) の化合物が式 (5) の化合物に対して 2 ~ 30 当量用いられることを特徴とする、請求項 3 又は 4 に記載の製造方法。

【請求項 6】

工程 (c) で用いられる酸が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸及びトルエンスルホン酸から選択される 1 又は複数の酸である、請求項 3 ~ 5 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 7】

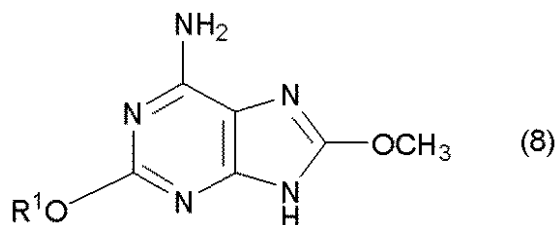
酸が、12 ~ 40 % の塩酸である、請求項 6 に記載の製造方法。

30

【請求項 8】

請求項 3 ~ 7 のいずれかに記載の製造法において、式 (8) :

【化 8】

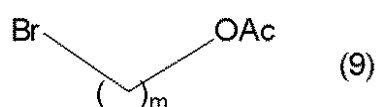


40

〔式中、 R^1 は前記と同義である。〕

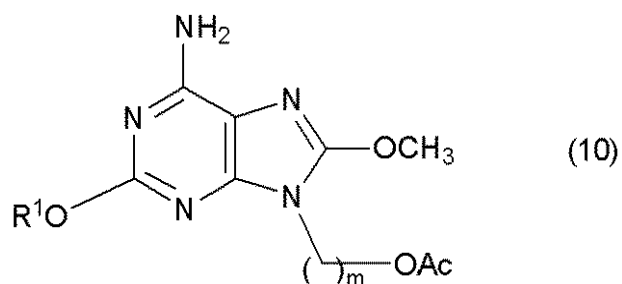
で表される化合物を、塩基の存在下に式 (9) :

【化 9】

〔式中、 m は前記と同義である。〕

で表される化合物と反応させて、式 (10) :

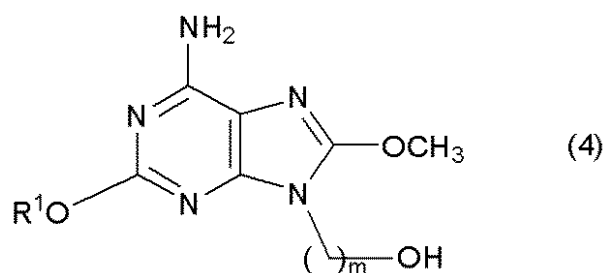
【化 1 0】



〔式中、Ac はアセチル基を表し、m 及び R¹ は前記と同義である。〕
 で表される化合物を製造する工程 (d) ; ついで、
 上記工程 (d) で得られた化合物に対して、加水分解反応を行い、式 (4) :

10

【化 1 1】



20

〔式中、m 及び R¹ は前記と同義である。〕
 で表される化合物を製造する工程 (e) ; を更に含む、請求項 3 ~ 7 のいずれかに記載の
 製造方法。

【請求項 9】

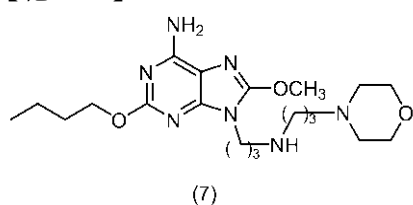
m 及び n が 3 であり、R¹ がブチルであり、R² 及び R³ が結合して、隣接する窒素原子と
 ともにモルホリンを形成し、R⁴ がメチルである、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の製造
 方法。

【請求項 10】

下記の式 (7) :

30

【化 1 2】



で表される化合物又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

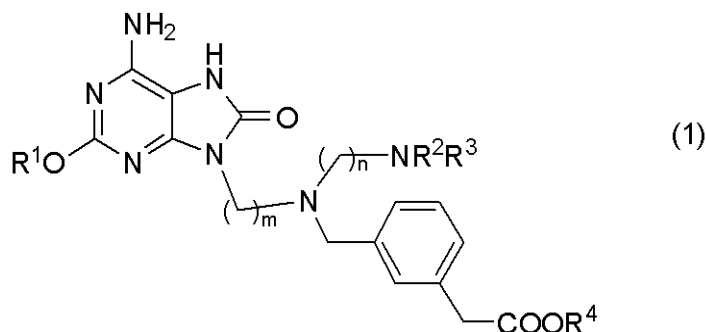
本発明は、医薬品として有用なアデニン化合物又はその薬学上許容される塩の製造方法
 、及びその製造中間体に関する。

【背景技術】

【0002】

式 (1) :

【化 1】



[式中、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は後記化合物(1)における定義と同義である。]

で表されるアデニン化合物及びその薬学上許容される塩は医薬品として有用であることが知られている(特許文献:1及び特許文献:2を参照)。式(1)の化合物の製造方法として、特許文献1には、9-(3-アミノプロピル)-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミンを3-ホルミルフェニル酢酸メチルと反応させ、2-モルホリノエチルクロリドでアルキル化した後に、酸処理することで、メチル(3-{[[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル](2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテートを製造する方法等が記載されている。

【0003】

また、特許文献1には、9-(4-ブロモブチル)-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミンをN-(3-アミノプロピル)モルホリンと反応させ、酸処理した後、3-ブロモメチルフェニル酢酸メチルでアルキル化することにより、メチル(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)アセテートを製造する方法等が記載されている。

また、特許文献2には、9-(3-ブロモプロピル)-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミンを酸処理した後、3-ヒドロキシプロピルアミン、メチル3-ブロモメチルフェニルアセテート、メシルクロライド、次いでジメチルアミンと反応させることにより、メチル(3-{[[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル](3-ジメチルアミノプロピル)アミノ]メチル}フェニル)アセテートを製造する方法等が記載されている。

【0004】

しかしながら、これらの方法では、いずれも一級アミンとアルキルハライドとの置換反応もしくはアルデヒドとの還元的アミノ化反応によりアルキル化する反応工程において、目的とするモノアルキル化化合物のみならず、副生成物であるジアルキル化化合物が生成するという問題点があった。更に、上記式(1)において m が3又は4を表す化合物の場合、反応条件によっては、プリン骨格の9位及び8位、或いは9位及び3位で架橋した三環性の化合物、又は β -脱離した副生成物が生成する。

更に、9-(3-ブロモプロピル)-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミン等の脱離基を有する化合物は、2分子が縮合した式(11)：

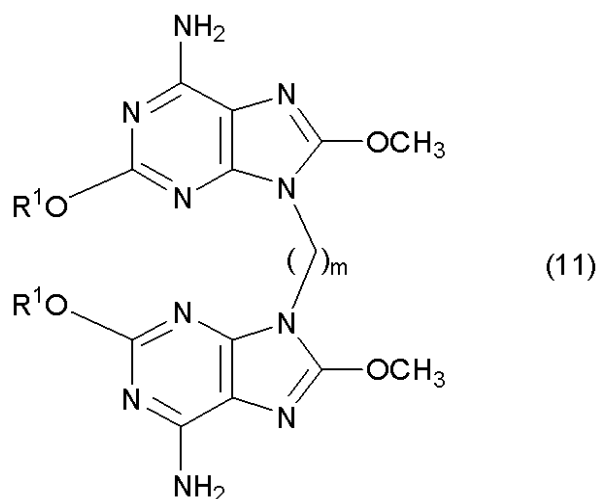
10

20

30

40

【化 2】



10

[式中、 m 及び R^1 は後記と同義である。]

で表される副生成物が生じるという問題点があった。

以上のことから、副生成物の生成量を抑え、かつ高収率で、式(1)で表される化合物を製造する方法が求められている。

【特許文献1】国際公開第2005/092893号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2007/031726号パンフレット

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明が解決しようとする課題は、医薬品として有用な式(1)で表されるアデニン化合物又はその薬学上許容される塩の新規製造方法、及びその製造中間体を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

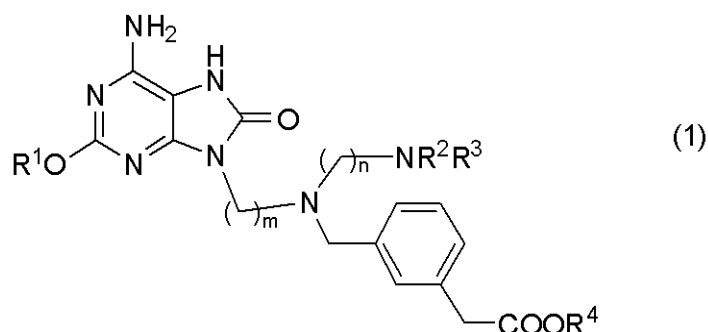
本発明者らは、式(1)で表されるアデニン化合物又はその薬学上許容される塩の新規製造方法を確立すべく鋭意検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

30

即ち、本発明は、

[1] 式(1)：

【化 3】



40

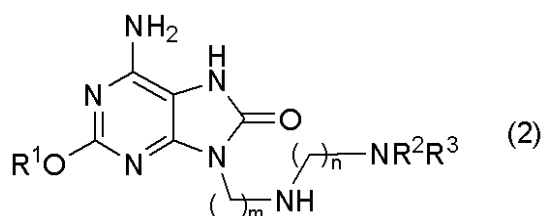
[式中、式中、 m 及び n は独立して2～5の整数を表し、 R^1 は炭素数1～6のアルキル基を表し、 R^2 及び R^3 は同一もしくは異なってもよい水素原子もしくは炭素数1～6のアルキル基を表すか、あるいは R^2 及び R^3 は結合して、隣接する窒素原子とともにピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピペラジン又はホモピペラジンを形成していてもよく、当該ピペラジン又はホモピペラジンの4位窒素原子は、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよく、そして R^4 は炭素数1～3のアルキル基を表す。]

で表される化合物又はその薬学上許容される塩の製造方法であって、

50

式 (2) :

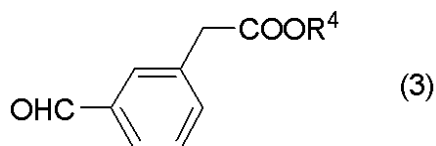
【化 4】



〔式中、m、n、R¹、R²及びR³は前記式 (1) における定義と同義である。〕

で表される化合物もしくはその塩及び、式 (3) :

【化 5】



〔式中、R⁴は前記式 (1) における定義と同義である。〕

で表される化合物を、ホウ素系還元剤の存在下に反応させることを特徴とする式 (1) で表される化合物又はその薬学上許容される塩の製造方法に関する。

【発明の効果】

【0007】

本発明により、医薬品として有用な式 (1) で表されるアデニン化合物又はその薬学上許容される塩の新規製造方法を提供することが可能になった。当該製造方法は、既知の製法に比べて、副生成物の生成量が少なく、かつ収率よく目的物が得られる。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図 1】実施例 5 の化合物の XRPD データを示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

以下に本発明を詳細に説明する。

本明細書において、「炭素数 1～6 のアルキル基」としては炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝のアルキル基が挙げられる。当該アルキル基として具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

本明細書において、「炭素数 1～3 のアルキル基」としてはメチル基、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基が挙げられる。

本明細書において、m 及び n は、好ましくは独立して 2～4 の整数を、更に好ましくは 3 を表す。

本明細書において、R¹は好ましくは炭素数 3～5 の直鎖アルキル基を表し、更に好ましくはブチル基を表す。

【0010】

本明細書において、R²及びR³は好ましくは同一もしくは異なる炭素数 1～4 のアルキル基を表すか、あるいはR²及びR³は結合して、隣接する窒素原子とともにピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピペラジン又はホモピペラジンを表す。前記ピペラジン又はホモピペラジンの 4 位窒素原子は、炭素数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよい。更に好ましくは、R²及びR³は結合して、隣接する窒素原子とともにモルホリンを形成する場合である。

【0011】

本明細書において、R⁴は好ましくはメチル基を表す。

本明細書において、式 (1) で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩、及び式 (1) で表される化合物の製造中間体もしくはその塩は、水和物および/又は溶媒和物も包含する。また、式 (1) で表される化合物もしくはその薬学的許容される塩、及び式

10

20

30

40

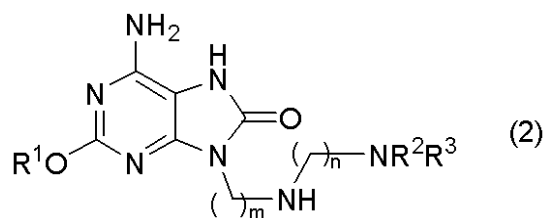
50

(1) で表される化合物の製造中間体もしくはその塩は、場合により互変異性体を生じることがあるが、これらの互変異性体も本発明に包含される。

【0012】

本明細書において、式(2)：

【化6】

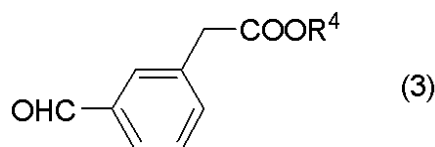


10

〔式中、m、n、R¹、R²及びR³は、前記式(1)における定義と同義である。〕
で表される化合物の塩としては、特に限定は無く、当業者に汎用される塩を用いることができる。具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩又はトリフルオロ酢酸塩等が挙げられ、好ましくは塩酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩又はマロン酸塩が挙げられる。

式(2)で表される化合物及び式(3)：

【化7】



20

〔式中、R⁴は前記式(1)における定義と同義である。〕
で表される化合物を縮合する反応において用いられるホウ素系還元剤としては、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド、ナトリウムシアノボロハイドライド、ジメチルスルフィド-ボラン錯体、2-ピコリン-ボラン錯体等が挙げられ、好ましくはナトリウムトリアセトキシボロハイドライド、ナトリウムシアノボロハイドライド等が挙げられる。更に好ましくは、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライドが挙げられる。

【0013】

前記反応は、塩基の存在下又は非存在下で行われる。式(2)の化合物が塩を形成している場合は、遊離アミノ基を生成させるために適量の塩基を添加してもよい。具体的には、式(2)の化合物の0～4当量、好ましくは2～3当量の塩基を添加してもよい。ここで用いられる具体的な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等の3級アミン類が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンが挙げられる。

30

反応温度は特に限定されず、通常15℃～40℃、好ましくは20℃～30℃で反応させる。

【0014】

反応溶媒としては特に限定はないが、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン(THF)等を用いることができる。好ましくは、N-メチルピロリドン(NMP)を用いることができる。特に、塩基としてトリエチルアミンを用いる場合の溶媒として、特に好ましくはNMPを挙げることができる。

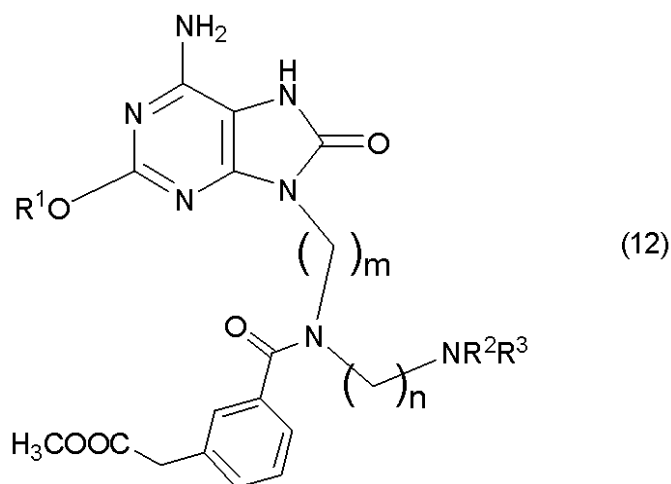
40

反応時間は、通常3～24時間である。

【0015】

上記反応において、原料化合物及び試薬を加える順序に特に限定はないが、(i)式(2)で表されるアミン化合物、(ii)トリエチルアミン等の塩基、(iii)ホウ素系還元剤、ついで(iv)式(3)で表されるアルデヒド化合物の順序で添加することが、以下の式(12)：

【化 8】



10

[式中、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記式(1)における定義と同義である。]
で表される副生成物の生成を抑制する上で好ましい。

【0016】

式(1)の化合物は遊離塩基で単離してもよいし、適当な酸との塩を形成させてもよい。当該塩は、薬学上許容される塩であれば特に限定はないが、塩酸塩、硫酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、オルトリン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、メタン

20

スルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、L-乳酸塩、アスパラギン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、クエン酸塩、1,5-ナフトレンジスルホン酸塩、琥珀酸塩等が挙げられる。
式(1)の化合物の好ましい態様として、実施例5又は8に記載の化合物(メチル(3-{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル](3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ}メチル)フェニル)アセテート)が挙げられる。当該化合物は80%、好ましくは90%、更に好ましくは95%以上の純度の単一の結晶形を有する。当該結晶形は表1に記載の数値 ± 0.2 の回折角度(2θ)を示すことを特徴とし、表1に記載のピークの5以上、好ましくは10以上のピークが一致することで同一の結晶形であると同定することができる。

【0017】

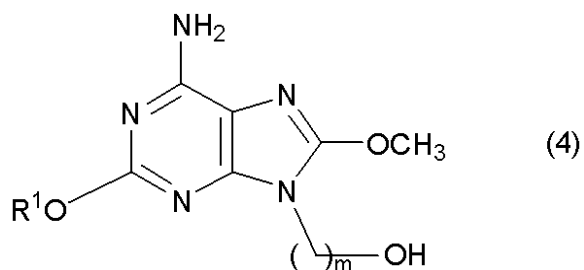
30

更に本発明は、

[2] 上記[1]に記載の製造法において、式(2)で表される化合物又はその塩を、以下の工程(a)～工程(c)：

工程(a) 式(4)：

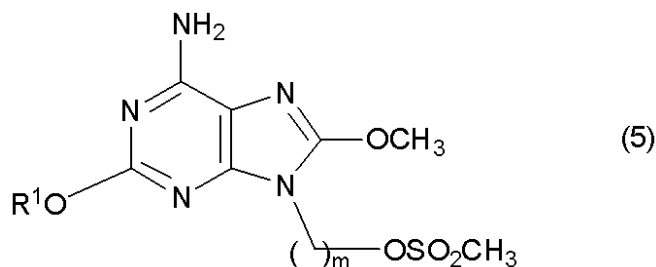
【化 9】



40

[式中、 m 及び R^1 は前記式(1)における定義と同義である。]
で表される化合物を、塩基の存在下に、メタンスルホニルクロリドと反応させ、式(5)：
：

【化 1 0】



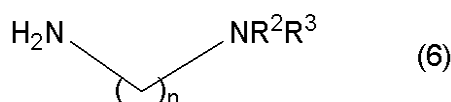
〔式中、 m 及び R^1 は前記式（１）における定義と同義である。〕
で表される化合物を製造する工程；

10

【００１８】

工程（ｂ）工程（ａ）で得られた化合物（５）を、式（６）：

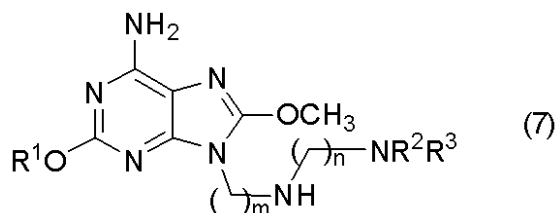
【化 1 1】



〔式中、 n 、 R^2 及び R^3 は前記式（１）における定義と同義である。〕
で表される化合物もしくはその塩と反応させて、式（７）：

【化 1 2】

20



〔式中、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記式（１）における定義と同義である。〕
で表される化合物もしくはその塩を製造する工程；ついで、

【００１９】

工程（ｃ）工程（ｂ）で得られた化合物を、酸で処理して式（２）で表される化合物もしくはその塩を製造する工程；

30

を更に含む、前述の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩の製造方法に関する。

以下各工程について詳細に説明する。

【００２０】

工程（ａ）

工程（ａ）において、式（４）で表される化合物は、通常メタンスルホニルクロリドによりメタンスルホニル化し、式（５）で表される化合物とすることができる。

メタンスルホニル化反応は通常、塩基の存在下に行われ、塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリン等の３級アミン類を用いることができる。好ましい塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

40

反応に用いるメタンスルホニルクロリドの、式（４）で表される化合物に対する当量としては、１当量から２当量の範囲から選択され、好ましくは、１当量から１．３当量の範囲から選択される。

【００２１】

また、副反応抑制剤としてトリメチルアミン塩酸塩を用いたり、反応促進剤としてジメチルアミノピリジンを用いたりすることもできる。

反応温度は、約０℃～４０℃であり、好ましくは約０℃～１５℃である。

反応溶媒は、特に限定されないが、 N -メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジ

50

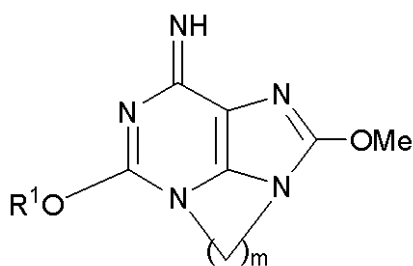
メチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

反応時間は、通常10分～60分である。

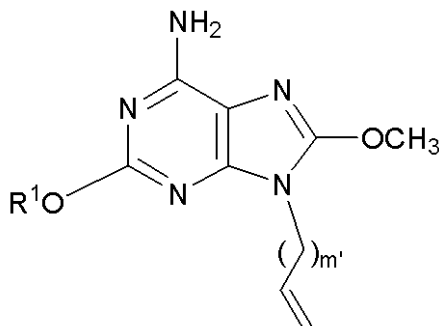
【0022】

反応終了後は、反応混合物に後に水を加えて、目的とする化合物を晶析させることにより、式(5)で表される化合物を得ることができる。尚、式(5)で表される化合物は、加熱されると下記の式(13)及び式(14)：

【化13】



(13)



(14)

〔式中、m及びR¹は前記式(1)における定義と同義であり、m'は1～3の整数を表す。〕

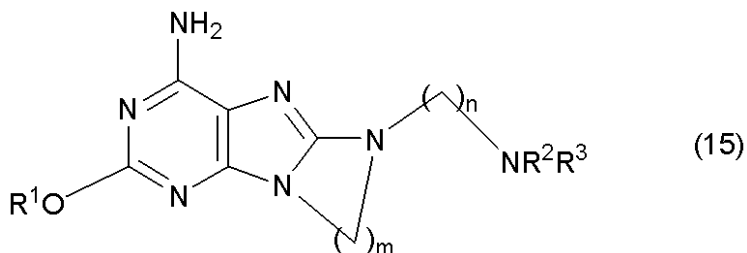
を生成するため、0℃～40℃で乾燥された後、好ましくは0℃～20℃で乾燥された後、更に好ましくは乾燥されることなく次の工程で使用される。

【0023】

工程(b)

前述のとおり、式(6)で表される一級アミンとハロゲン化アルキル等を用いる式(7)で表される化合物の従来の製造方法では、ジアルキル化合物や三環性の化合物が副生成物として生成する等の問題があった。具体的には、塩素原子等の反応性の低い脱離基を持つハロゲン化アルキルを用いた場合、加熱(約60℃)条件が必要であるが、この条件下では副生成物を生じる場合がある。具体的には、例えば式(7)においてmが2又は3の場合、以下の式(15)：

【化14】



(15)

〔式中m、n、R¹、R²及びR³は前記式(1)における定義と同義である。〕
で表される環化副生成物が生成する場合がある。

【0024】

また、臭素原子等の反応性が高い脱離基を持つハロゲン化アルキルを用いた場合は、以下の式(16)：

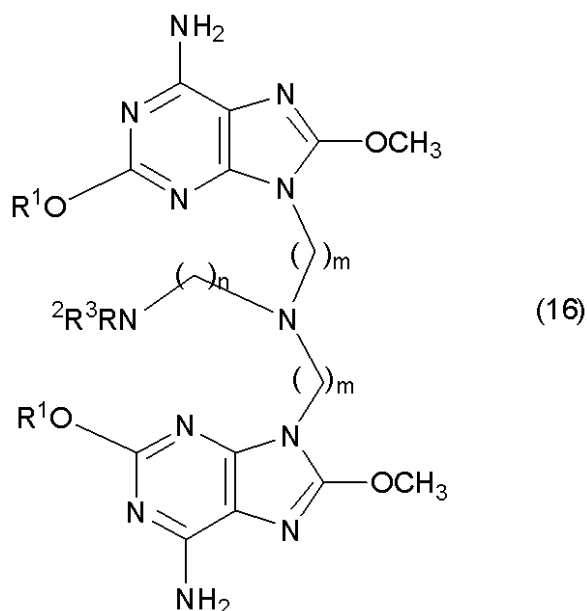
10

20

30

40

【化 1 5】



〔式中、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記式（１）における定義と同義である〕
で表されるビスアデニン化合物が副生成物として生成する。

【００２５】

しかしながら、脱離基としてメタンスルホニルオキシ基（メシル基）を用いた場合、式（５）で表される化合物におけるメシル基は高反応性を有し、室温（約 5°C ～ 35°C ）で反応するにも拘わらず、副生成物の生成量が抑えられ、収率良く式（７）で表される化合物が得られる。また、原料となる式（５）で表される化合物に対して、式（６）で表される化合物を２～３０当量、好ましくは１０～１５当量用いることにより、前記式（１６）で表されるビスアデニン化合物の生成を抑制することができる。

【００２６】

反応助剤（例えば、ナトリウムブロマイド、カリウムブロマイド、ナトリウムアイオダイド、カリウムアイオダイドなど）の存在下に反応を行なってもよい。

反応溶媒としては、適宜 N -メチルピロリドンやジメチルスルホキシド等を用いてもよいが、通常は式（６）で表される化合物を過剰量用い、他の溶媒を添加せずに反応を行う。

即ち、式（６）で表される化合物は、通常式（５）で表される化合物に対して過剰量用いられるが、具体的には約２～３０当量、好ましくは約１５当量用いることにより、副生成物の生成を抑制することができる。

反応温度は、約 20°C ～ 35°C が好ましい。

反応時間は、通常６～２４時間である。

【００２７】

尚、原料として用いられる式（６）で表される化合物は公知であり、市販品を用いたり、当業者に周知の方法に準じて製造したりすることができる。

反応後は、抽出操作により式（６）で表される化合物を除去できる。具体的には、トルエンと THF の混合溶媒、またはクロロホルムを使用することにより抽出することができる。抽出溶液は、濃縮を経ることなく次工程に使用することができるが、当業者に周知の方法で、適宜他の酸との塩に変換して単離することもできる。好適な酸として具体的には、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、マロン酸等を挙げることができる。

【００２８】

工程（ｃ）

式（７）で表される化合物を式（２）で表される化合物へ変換する工程において用いられる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の強酸が挙げられ、好ましい酸としては、塩酸、臭化水素酸が挙げられ、更に好ましい酸と

10

20

30

40

50

しては 12～40% の塩酸が挙げられる。

反応温度は、約 0～40℃ が好ましい。

本工程は、無溶媒で行われることもあるが、通常は式 (7) で表される化合物を適切な有機溶媒に溶解した後、酸を加えて行われる。ここで用いられる有機溶媒としては、式 (7) で表される化合物が溶解すれば特に限定は無いが、好ましくは、トルエン、テトラヒドロフラン、これらの混合溶媒等が挙げられる。具体的にはトルエンとテトラヒドロフランの混合溶媒が挙げられる。

酸は、適宜水又は有機溶媒に溶解して反応に用いることができる。例えば、塩酸又は臭化水素酸を用いる場合、塩酸水、臭化水素酸水、又はエタノールもしくはジオキサン等の有機溶媒に塩化水素もしくは臭化水素を溶解させた溶液を用いることができる。

10

反応温度は、通常 0℃～40℃、好ましくは約 25℃ である。

反応時間は、通常 1～5 時間である。

【0029】

通常は、前記工程 (b) の反応混合物に濃縮することなく酸を加えるか、あるいは前記反応混合物から式 (7) で表される化合物を抽出した溶液に酸を加えることによって、式 (2) で表される化合物が製造される。

式 (2) で表される化合物は熱安定性に優れた化合物であり、反応終了後、溶液の加熱減圧留去を行った後、イソプロピルアルコールとメタノールの混合溶媒等で再結晶化・濾過を行うことにより高純度の式 (2) で表される化合物を得ることができる。

【0030】

20

式 (2) で表される化合物は前記工程 (c) で用いた酸の塩として得られるが、当業者に周知の方法で、適宜他の酸との塩に変換してもよい。具体的には、工程 (c) で得られる式 (2) で表される化合物の塩に炭酸ナトリウム等の塩基を加えてフリー体とした後、酸を加えることにより塩交換を行う方法や、工程 (c) の反応混合物に、他の酸を加えることにより、他の酸の塩として単離する方法が挙げられる。式 (2) で表される化合物の塩の吸湿性が高かったり、当該酸が次の工程で用いる塩基と難溶性の塩を形成したりする場合には、式 (2) で表される化合物の塩を他の酸の塩に変換することが好ましい。式 (2) で表される化合物の好適な塩として具体的には、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩等を挙げることができる。

【0031】

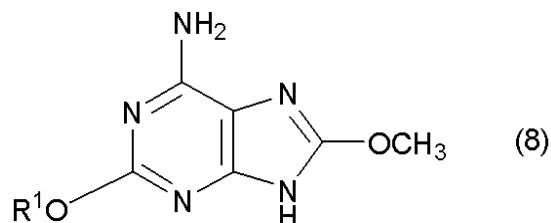
30

更に、本発明は、

〔3〕上記〔2〕に記載の製造法において、式 (4) で表される化合物を、以下の工程 (d) 及び工程 (e) :

工程 (d) 式 (8) :

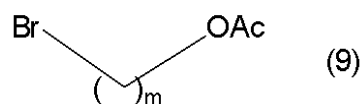
【化16】



40

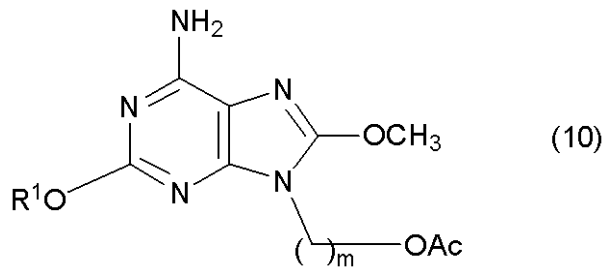
〔式中、R¹は前記式 (1) における定義と同義である。〕
で表される化合物を、塩基の存在下に式 (9) :

【化17】



〔式中、mは前記式 (1) における定義と同義である。〕
で表される化合物と反応させて、式 (10) :

【化 1 8】



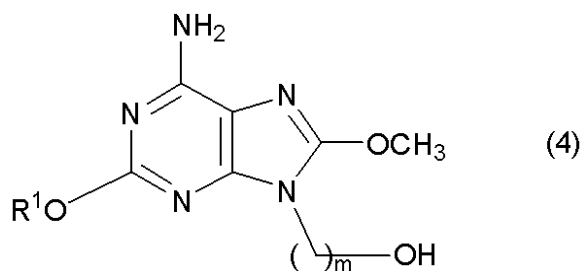
〔式中、Ac はアセチル基を表し、m 及び R¹ は前記式 (1) における定義と同義である。〕 10

で表される化合物を製造する工程；及び、

【0032】

工程 (e) 工程 (d) で得られた化合物に対して、加水分解反応を行い、式 (4)：

【化 1 9】



〔式中、m 及び R¹ は前記式 (1) における定義と同義である。〕

で表される化合物を製造する工程；

を更に含む、前述の式 (1) で表される化合物又はその薬学上許容される塩の製造方法に関する。

以下、工程 (d) 及び (e) について詳細に説明する。

【0033】

工程 (d)

工程 (d) において、式 (8) で表される化合物及び式 (9) で表される化合物の縮合反応は、通常塩基の存在下で行われ、具体的な塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

反応に用いる式 (9) で表される化合物の、式 (8) で表される化合物に対する当量としては、1 当量から 2 当量の範囲から選択され、好ましくは、1 当量から 1.3 当量の範囲から選択される。

反応温度は、約 20℃～40℃である。

【0034】

反応溶媒としては、特に限定されないが、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

反応時間は、通常 2～8 時間である。

ここで、生成する式 (10) で表される化合物は単離することもできるし、単離精製を行うことなく、次の工程に用いることもできる。

また、原料として用いられる式 (8) で表される化合物及び式 (9) で表される化合物は公知であり、市販品を用いたり、当業者に公知の方法に準じて製造したりすることができる。

【0035】

工程 (e)

工程 (e) において、加水分解反応は、適宜当業者に公知のエステル加水分解方法を用いることができる。具体的には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水

20

30

40

50

酸化物を用いて加水分解反応を行うことができる。

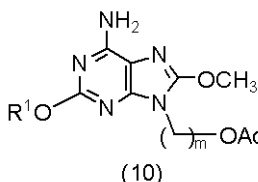
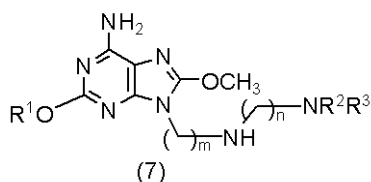
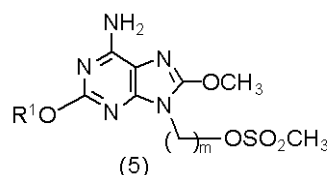
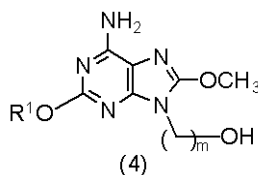
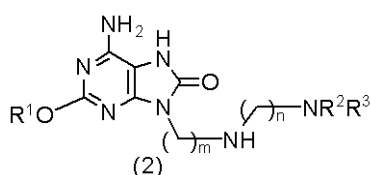
反応温度は、約 20℃～70℃である。

反応溶媒としては、特に限定されず、エステル加水分解反応の溶媒として当業者に汎用される有機溶媒を用いてもよいし、有機溶媒を用いることなくアルカリ金属水酸化物水溶液を加えてもよい。具体的には、アルコール系溶媒－水、好ましくはメタノール－水が挙げられる。

反応時間は、通常 1～5 時間である。

【0036】

〔4〕 上述の製造方法における製造中間体である、式(2)、式(4)、式(5)、式(7)又は式(10)：



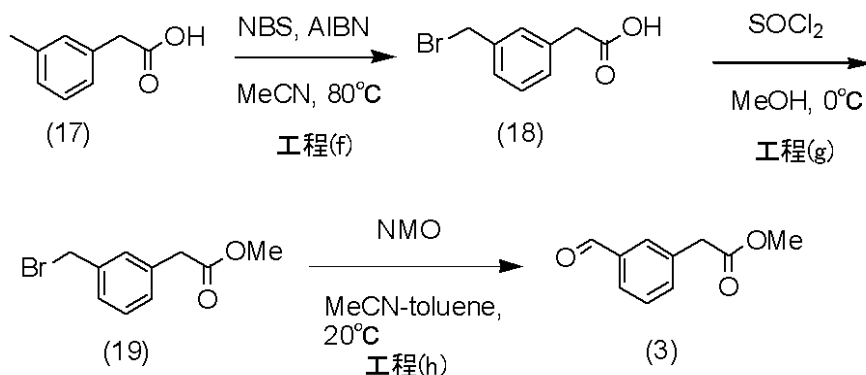
〔式中、Acはアセチル基を表し、m、n、R¹、R²及びR³は、前記式(1)における定義と同義である。〕

で表される化合物は新規化合物であり、これらの化合物又はそれらの塩、あるいは水和物、溶媒和物も又、本発明に含まれる。又、式(2)で表される化合物の互変異性体も本発明に含まれる。

式(2)で表される化合物又は式(7)で表される化合物が塩を形成する場合の塩としては特に限定は無く、当業者に汎用される塩を用いることができる。具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等が挙げられる。

【0037】

また、本発明において原料となる式(3)で表される化合物は、以下の製造方法：



で製造することができる。以下に各工程を詳細に説明する。

【0038】

工程(f)

3-メチルフェニル酢酸のメチル基をNBS(N-ブロモコハク酸イミド)を用いてブrom化することにより、3-ブロモメチルフェニル酢酸を製造することができる。ラジカル開始剤としてAIBN(α, α'-アゾビスイソブチロニトリル)を用いる。

反応溶媒としては、特に限定されず、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、酢酸エチル又は

10

20

30

40

50

アセトニトリルが挙げられる。好ましくは、アセトニトリルを用いることができる。この工程では副生成物を晶析によって除去することが可能であり、具体的には、晶析溶媒として無水酢酸ブチル等を用いればよい。

【0039】

工程 (g)

工程 (f) で得られる 3-ブロモメチルフェニル酢酸を、実施例に記載の方法又は当業者に公知の方法でメチルエステル化することができる。

【0040】

工程 (h)

NMO (4-メチルモルホリン-N-オキシド) を使用して3-ブロモメチルフェニル酢酸メチルをアルデヒドに酸化することができる。NMOの使用量は通常原料となる3-ブロモメチルフェニル酢酸メチルに対して1~10当量であるが、好ましくは2~3当量用いる。溶媒としては特に限定は無く、極性溶媒のアセトニトリル、DMSO、又は極性溶媒と非極性溶媒の混合溶媒などを用いることができる。好ましくはアセトニトリルとトルエンの混合溶媒を用いることができる。

上記のようにして、式 (3) の化合物を製造することができる。

以下に実施例を挙げて本発明について具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0041】

以下に示す実施例において、試薬および溶媒は市販品を用いた。また、特に言及しない限り、有機溶液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

¹H NMRのケミカルシフトはテトラメチルシランを内部標準として報告した。式中、Meはメチル基を意味する。TFAはトリフルオロ酢酸を意味する。Msはメタンスルホニル基を意味する。

【0042】

また、純度分析におけるHPLC条件は以下のとおりである：

逆相HPLCカラム：Mightysil RP-18 GP(5μm、4.6mm径 x 150mm) ；

カラム温度：40℃ ；

流速：1.0ml/min ；

測定UV波長：254nm ；

溶出：A液 0.1%TFA水、B液 アセトニトリル (10%~100%/21分の濃度勾配) 。

【0043】

融点は、密封セル示差走査熱量測定 (SC/DSC: Sealed Cell / Differential Scanning Calorimetry) で測定した。すなわち、セイコーインスツルメンツ社製DSC6200Rを用いて、サンプルホルダSUS密閉容器、昇温速度毎分10℃、窒素ガス雰囲気 (流量毎分60mL)、測定範囲-20℃~560℃の条件にて、アルミニウムオキシド 2.31ミリグラムをリファレンスとし、サンプル量2.01ミリグラムを用いて測定を行った。

粉末エックス線回折装置 (XRPD) は、RINT2500V (リガク) を用いて回折角度2θが4度~40度の範囲でCu Kα線 (集中法光学系)、エックス線出力50kV-300mA、スキャン法θ-2θ、スキャン速度2θ = 毎分4.0度、スキャン間隔2θ = 0.02度、測角範囲2θ = 2~40度、発散スリット-1/2度、受光スリット-0.15mm、散乱スリット-1/2度の条件にて測定した。

【実施例1】

【0044】

3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロパン-1-オール (3-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)propan-1-ol)

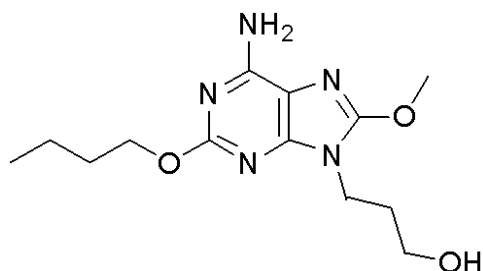
10

20

30

40

【化 2 1】



2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミン トリフルオロ酢酸塩 (2-butoxy-8-methoxy-9H-purine-6-amine trifluoroacetate) (20.00g, 56.93mmol) にNMP (111.24g) を加えて懸濁させ、続いて水 (1.65g)、炭酸カリウム (23.61g, 170.80mmol) を加えた。更に3-アセトキシプロピルプロマイド (12.37g, 68.32mmol) を加えた後、30℃で3時間攪拌した。反応溶液にメタノール (79.10g)、2%水酸化ナトリウム水溶液 (100g) を加え、70℃で3時間攪拌した。水 (200g) を加えた後に7℃まで冷却し、析出した固体をろ取・乾燥し、標記化合物 (13.03g, 77.5%) を得た。純度：99.46% (HPLC)

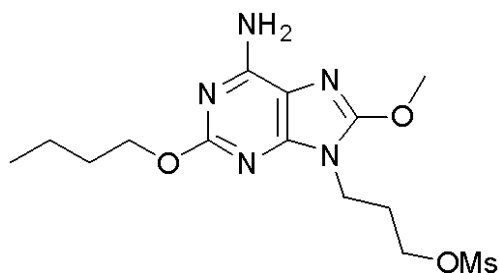
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.77 (2H, bs), 4.57 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.04 (3H, s), 3.89 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.42-3.38 (2H, m), 1.85-1.78 (2H, m), 1.68-1.61 (2H, m), 1.44-1.35 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

【実施例 2】

【0045】

3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル メタンサルホネート (3-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)propyl methanesulfonate)

【化 2 2】



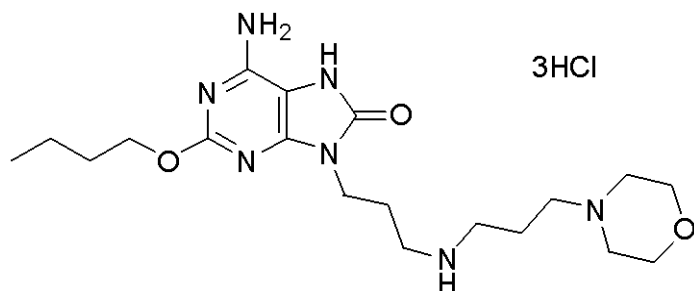
3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロパン-1-オール (3-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)propan-1-ol) (12.00g, 40.63mmol) にNMP (97.45g) を加えて完溶させ、続いてトリエチルアミン (6.17g, 90.65mmol) を加え5℃に冷却した。メタンサルホニルクロライド (6.05g, 52.82mmol) を滴下し、5℃で30分間攪拌した後、水 (244.00g) を加えた。1時間攪拌した後、析出した固体をろ取し、標記化合物 (粗生成物として30.34g) を得た。純度：98.39% (HPLC)

【実施例 3】

【0046】

6-アミノ-2-ブトキシ-9-{3-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]プロピル}-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 3塩酸塩 (6-Amino-2-butoxy-9-{3-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]propyl}-7,9-dihydro-8H-purine-8-one trihydrochloride)

【化 2 3】



N-(3-アミノプロピル)モルホリン (86.90g, 602.52mmol) を3℃に冷却し、3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル メタンスルホネート (3-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)propyl methanesulfonate) (乾燥重量で15.00g (40.17mmol) に相当分) を温度が20℃以上にならないように分割添加した。28℃で10時間攪拌後、15%食塩水 (160.00g) を加え、トルエン (194.08g)、THF (199.8g) の混合溶媒で抽出を行った。有機溶媒を分離後、濃塩酸 (41.84g) を加えて25℃で3時間攪拌した。有機溶媒を留去後、メタノール (118.65g) を加え、55℃まで昇温した。イソプロパノール (353.25g) を滴下し、結晶を析出させ、更に70℃まで昇温した。1時間後、20℃に冷却し、結晶を濾取・洗浄・乾燥し、標記化合物 (16.80g, 77.5 % by 2 steps) を得た。純度：99.70% (HPLC)

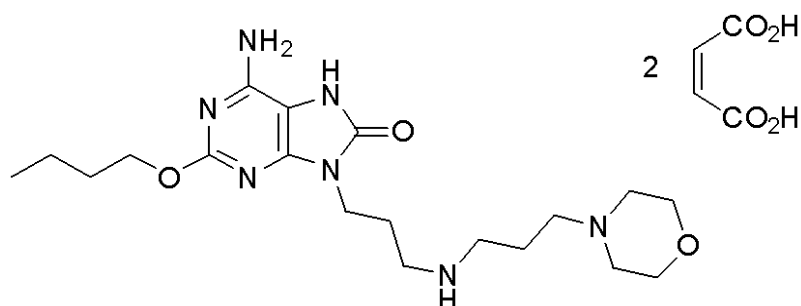
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.12 (1H, bs), 10.58 (1H, bs), 8.93 (2H, bs), 4.20 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.97-3.94 (2H, m), 3.84-3.74 (4H, m), 3.40 (1H, bs), 3.38 (1H, bs), 3.19-3.14 (2H, m), 3.07-2.92 (6H, m), 2.10-1.91 (4H, m), 1.69-1.62 (2H, m), 1.45-1.35 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

【実施例 4】

【0047】

6-アミノ-2-ブトキシ-9-{3-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]プロピル}-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 2 マレイン酸塩 (6-Amino-2-butoxy-9-{3-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]propyl}-7,9-dihydro-8H-purine-8-one dimaleate)

【化 2 4】



6-アミノ-2-ブトキシ-9-{3-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]プロピル}-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 3 塩酸塩 (6-Amino-2-butoxy-9-{3-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]propyl}-7,9-dihydro-8H-purine-8-one trihydrochloride) (15.00g, 29.02mmol) を10%食塩水 (105.00g) に溶解させ、10%炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和した。クロロホルム (335.7g) を加えた後、53℃に加熱し、水層を分離・除去した。有機層を濃縮後、メタノール (296.63g) を加え、50℃に昇温した。マレイン酸 (6.74g, 58.04mmol) のメタノール (59.33g) 溶液を滴下した後、白色固体の析出を確認した。70℃で1時間攪拌した後、5℃に冷却し、結晶を濾取・洗浄・乾燥し、標記化合物 (17.60g, 94.8%) を得た。純度：99.62% (HPLC)

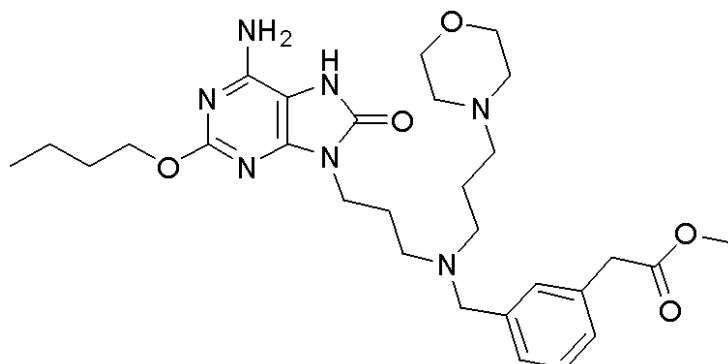
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.95 (1H, bs), 8.36 (1.7H, bs), 6.48 (2H, bs), 6.08 (4H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.77 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.70 (4H, bs), 2.95 (4H, bt, J = 7.2 Hz), 2.77 (6H, bs), 2.01-1.94 (2H, m), 1.86-1.80 (2H, m), 1.68-1.60 (2H, m), 1.44-1.35 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

【実施例 5】

【0048】

メチル (3-{{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル](3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ}メチル}フェニル)アセテート (Methyl (3-{{[3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl](3-morpholin-4-ylpropyl)amino}methyl}phenyl)acetate)

【化 2 5】



10

6-アミノ-2-ブトキシ-9-{{3-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]プロピル}-8-オキソ-7,9-ジヒドロ-8H-プリン 2 マレイン酸塩 (6-Amino-2-butoxy-9-{{3-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]propyl}-8-oxo-7,9-dihydro-8H-purine dimaleate) (15.00g, 23.45mmol) にNMP (54.08g) を加えて懸濁させ、続いてトリエチルアミン (7.12g, 70.35mmol) を 25℃で加えた。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (8.45g, 39.87mmol) を加え、25℃で15分間攪拌した。メチル(3-ホルミルフェニル)アセテート (Methyl (3-formylphenyl)acetate) (6.27g, 35.18mmol) を加え、25℃で8時間攪拌した後、5℃に冷却、更に冷水 (240.00) で希釈した。10%炭酸ナトリウムでpHを7に調整し、種結晶を加えた。更に15分間攪拌した後、10%炭酸ナトリウムでpHを8に調整し、更に水 (15g) を加えた。5℃で1時間保温した後、析出した白色固体を濾取・洗浄・乾燥し、標記化合物 (12.10g, 90.6%) を得た。尚、種結晶としては、上記実施例 5 の方法で種結晶を添加することなく得られた白色固体を用いた。純度：94.81% (HPLC)

20

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.82 (1H, bs), 7.24-7.15 (3H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.39 (2H, bs), 4.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.64 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.46-3.49 (6H, m), 2.41-2.34 (4H, m), 2.22-2.16 (6H, m), 1.85-1.80 (2H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.52-1.45 (2H, m), 1.40-1.31 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz). 融点：152.7℃

30

【0049】

標記化合物のXRPDデータを下記に示す。

【表 1】

2 θ (°)	d space (Å)	Rel Int (%)
4.8	18.5	100
9.5	9.3	49
11.6	7.6	2
11.9	7.4	2
12.1	7.3	2
13.9	6.3	3
14.3	6.2	15
15.2	5.8	2
16.1	5.5	7
17.1	5.2	19
17.8	5.0	11
18.2	4.9	9
19.0	4.7	21
19.7	4.5	16
21.0	4.2	6
22.0	4.0	4
22.6	3.9	31
23.4	3.8	6
23.8	3.7	37
24.3	3.7	27
25.7	3.5	2
26.6	3.4	7
27.1	3.3	4
28.2	3.2	8
28.9	3.1	6
30.8	2.9	4
32.8	2.7	7
33.6	2.7	5
33.9	2.6	4
34.2	2.6	2

10

20

30

表中、(2 θ (°)) : 回折角度、d space (Å) : 結晶面の面間隔、
Rel Int (%) : 相対強度、Accuracy - +/- 0.1° 2 θ : 測定誤差 +/- 0.1° 2 θ)

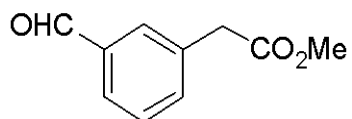
【実施例 6】

【0050】

40

メチル (3-ホルミルフェニル) アセテート (Methyl (3-formylphenyl)acetate) の合成

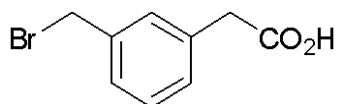
【化 26】



【0051】

工程(i): 3-(ブロモメチル)フェニル酢酸 ([3-(Bromomethyl)phenyl]acetic acid)

【化 2 7】



m-トリル酢酸(m-Tolylacetic acid) 4.0g(26.64mmol)とAIBN (α, α'-Azobisisobutyronitrile) 0.044 g(0.266mmol)をアセトニトリル 11.9gに溶解し、80℃まで昇温した。この溶液に、N-ブロモコハク酸イミド(N-Bromosuccinimide) 4.98 g(27.97 mmol)とAIBN (α, α'-Azobisisobutyronitrile) 0.044 g(0.266 mmol)をアセトニトリル 32gに溶解させた溶液を1.5時間かけて滴下した。30分攪拌した後50℃まで冷却し、酢酸ブチル 38.7gを追加入して濃縮を行いアセトニトリルのみを留去した。析出したコハク酸イミドを濾別した後に水で3回洗浄を行った。所定の濃度まで濃縮した後、45℃で n-ヘプタン 45.6gを加えると結晶が析出した。5℃まで冷却した後に結晶をろ過し、白色結晶として副題化合物 3.76gを得た。収率62%。

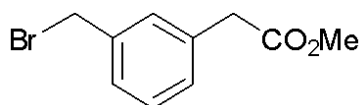
10

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34-7.33 (3H, m), δ 7.25-7.23 (1H, m), 4.49 (2H, s), 3.67 (2H, s).

【0052】

工程(ii): メチル[3-(ブロモメチル)フェニル]アセテート (Methyl [3-(bromomethyl)phenyl]acetate)

【化 2 8】



20

工程(i)で得られた化合物 2.8g(12.22mmol)をメタノール 7g に溶解し、トルエン14 gを加え、0℃に冷却した。そこに塩化チオニル 0.87g(7.33mmol)を滴下し、0℃で3時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム 1.85g (12.22mmol)を水 30.24g に溶解しトルエン 14gを加え0℃に冷却後、上記の反応溶液を滴下した。油層を水 14gで洗浄し、濃度が 25%になるまで溶媒をした。この溶液はそのまま次の工程で使用した。

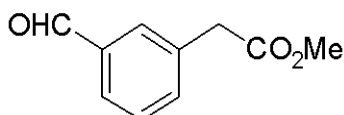
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.31-7.19 (4H, m), 4.48 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.64 (2H, s).

【0053】

工程(iii): メチル(3-ホルミルフェニル)アセテート (Methyl (3-formylphenyl)acetate)

30

【化 2 9】



4-メチルモルホリン N-オキシド(4-Methylmorpholine N-oxide) 3.58g (30.54mmol)をアセトニトリル 22.3gに溶解し、トルエン19.3gを加えた。この溶液に工程(ii)で得られた溶液全量を室温で滴下し、3時間室温で攪拌した。水で洗浄後、溶媒を留去し表題化合物 1.7gを得た。収率 78 %。

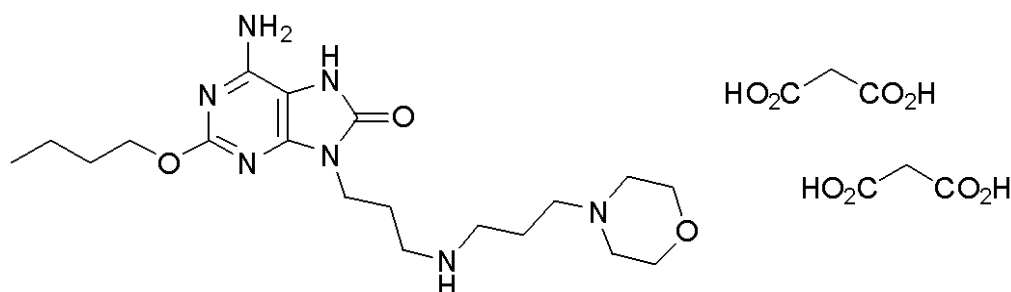
¹H NMR (CDCl₃) δ 10.03 (1H, s), 7.83-7.80 (2H, m), 7.59-7.57 (1H, m), 7.54-7.50 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.73 (3H, s).

40

【実施例 7】

【0054】

6-アミノ-2-ブトキシ-9-{3-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]}プロピル}-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン・2マロン酸塩 (6-Amino-2-butoxy-9-{3-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]}propyl}-7,9-dihydro-8H-purine-8-one dimalonate)



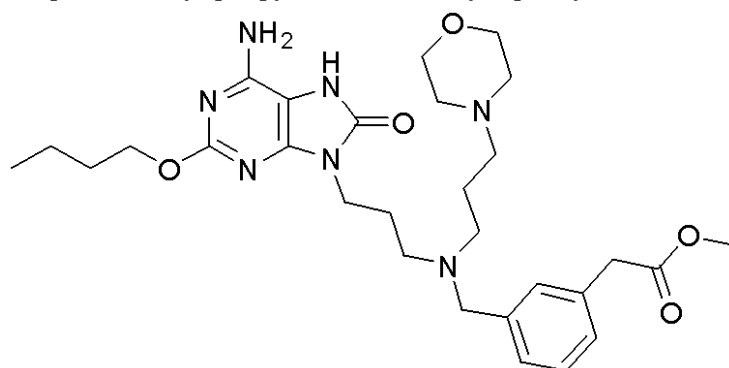
N-(3-アミノプロピル)モルホリン (102.54g, 710.98mmol) を3℃に冷却し、3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル メタンスルホネート (3-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purine-9-yl)propyl) methanesulfonate)のウエット晶 (乾燥重量で17.70g(47.40 mmol)に相当分)を温度が20℃以上にならないように分割添加した。28℃で10時間攪拌後、15%食塩水 (189g)を加え、トルエン (230g)、THF (234 g)の混合溶媒で抽出を行った。有機溶媒を分離後、濃塩酸 (48 g)を加えて25℃で加熱攪拌した。3時間後に水層を分離し、残った有機層に10%食塩水 (106g)を加えて抽出を行い、2つの水層を合わせて酸性水溶液とした。12%水酸化ナトリウム水溶液 (142 g)で中和、続いて10%炭酸ナトリウム水溶液 (69g)を加えてアルカリ溶液とし、クロロホルム (528g)を加えて50℃で熱抽出を行った。分離した有機層に、50℃でマロン酸 (9.87g, 94.80mmol)のメタノール溶液 (140g)を加えることで結晶の析出を確認した。溶液を5℃に冷却、結晶を濾取・洗浄・乾燥することで白色結晶として標記化合物 (21.34g, 73.1%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.99 (1H, bs), 8.32 (2H, bs), 6.49 (2H, bs), 4.15 (2H, t, J = 8 Hz), 3.76 (2H, t, J = 8 Hz), 3.57 (4H, bt, J = 5 Hz), 2.94 (8H, s+bt, J = 8 Hz), 2.36 (6H, m), 2.00-1.93 (2H, m), 1.75-1.67 (2H, m), 1.67-1.60 (2H, m), 1.43-1.34 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 8 Hz).

【実施例 8】

【0055】

メチル (3-{[[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル](3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート (Methyl (3-{[[3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl](3-morpholin-4-ylpropyl)amino]methyl}phenyl)acetate)



6-アミノ-2-ブトキシ-9-{3-(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ}プロピル}-7,9-ジヒドロ-8-プリン-8-オン・2マロン酸塩 (6-Amino-2-butoxy-9-{3-(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]propyl}-7,9-dihydro-8H-purine-8-one dimalonate) (2.80g, 4.55mmol)にNMP (11.5g)を加えて懸濁させ、続いてトリエチルアミン (1.38g, 13.64mmol)を25℃で加えた。10分攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1.64g, 7.73mmol)を加え、25℃で10分間攪拌した。メチル(3-ホルミル)アセタート (Methyl (3-formylphenyl)acetate) (1.42g, 7.96mmol)を加えた。25℃で8時間攪拌した後、NMP (11.5g)を加え、5℃に冷却し、冷水 (45 g)でクエンチを行った。10%炭酸ナトリウムでpHを7に調整し、種結晶 (10mg, 0.017mmol)を加えた。15分間攪拌した後、10%炭

酸ナトリウムでpHを8に調整し、更に水（8g）を加えた。5℃で1時間保温した後、析出した白色固体を濾取・洗浄・乾燥することで標記化合物（2.48 g, 95.7 %）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.82 (1H, bs), 7.24-7.15 (3H, m), 7.10 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.39 (2H, bs), 4.11 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.67 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.64 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.46-3.49 (6H, m), 2.41-2.34 (4H, m), 2.22-2.16 (6H, m), 1.85-1.80 (2H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.52-1.45 (2H, m), 1.40-1.31 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

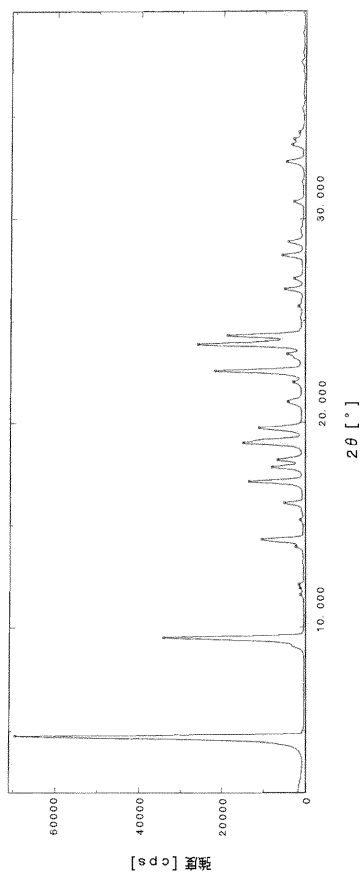
【産業上の利用可能性】

【0056】

本発明は、医薬品として有用なアデニン化合物又はその薬学上許容される塩の製造方法、及びその製造中間体を提供するものである。

10

【図1】



フロントページの続き

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100176474

弁理士 秋山 信彦

(72)発明者 橋本 和樹

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 嘉藤田 渉

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 高橋 和彦

大阪府大阪市福島区海老江1丁目5番51号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 栗本 歩

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2007/031726 (WO, A1)

国際公開第2007/034173 (WO, A1)

国際公開第2007/034881 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D473/00-475/14

A61K 31/33- 33/44

A61P 1/00- 43/00

CAplus/REGISTRY (STN)