(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2017-535520
(P2017-535520A)
(43)公表日　平成29年11月30日(2017.11.30)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07F 9/6561	(2006.01)	C07F	9/6561	Z	4C086
A61P 31/18	(2006.01)	A61P	31/18		4H050
A61P 31/20	(2006.01)	A61P	31/20		
A61K 31/675	(2006.01)	A61K	31/675		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 33 頁）

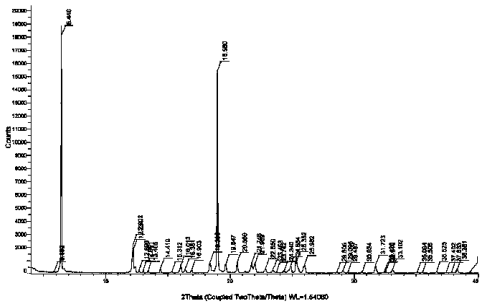
(21)出願番号　特願2017-516154 (P2017-516154)
(86)(22)出願日　平成27年9月24日 (2015.9.24)
(85)翻訳文提出日　平成29年3月17日 (2017.3.17)
(86)国際出願番号　PCT/KR2015/010114
(87)国際公開番号　WO2016/052930
(87)国際公開日　平成28年4月7日 (2016.4.7)
(31)優先権主張番号　10-2014-0131973
(32)優先日　平成26年9月30日 (2014.9.30)
(33)優先権主張国　韓国 (KR)
(31)優先権主張番号　10-2014-0194296
(32)優先日　平成26年12月30日 (2014.12.30)
(33)優先権主張国　韓国 (KR)

(71)出願人　517095722
ハンミ・ファイン・ケミカル・カンパニー・リミテッド
HANMI FINE CHEMICAL CO., LTD.
大韓民国１５０９３キョンギド、シフンシ、キョンジェロ５９番
(74)代理人　100100158
弁理士　鮫島　睦
(74)代理人　100150500
弁理士　森本　靖
(74)代理人　100176474
弁理士　秋山　信彦

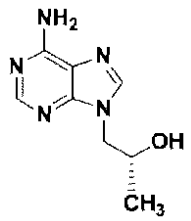
最終頁に続く

(54)【発明の名称】高純度の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンの製造方法

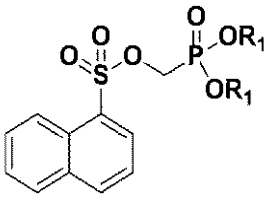
(57)【要約】
本発明は、高純度の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニン（ＰＭＰＡ）の製造方法に関し、反応工程が容易で、反応中不純物生成が少なく、純度の高い（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート又は（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネートを中間体として用いるので、純度の高いＰＭＰＡを製造することができる。また、本発明の方法で製造されたＰＭＰＡは、純度が非常に高いので、これを用いればテノホビルジソプロキシル及びこの酸付加塩を高純度で製造することができ、高品質の原料医薬品を生産するのに非常に有利である。
【選択図】図４



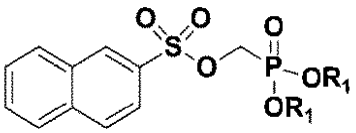
【特許請求の範囲】
【請求項１】
（１）下記式（３）の化合物を、下記式（４－１）の化合物又は式（４－２）の化合物及びマグネシウムアルコキシドと反応させて、下記式（５）の化合物を製造する工程；次いで
（２）前記工程（１）で得られた式（５）の化合物を脱アルキル化して、下記式（６）の化合物を製造する工程
を含む、（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンの製造方法：
【化１】



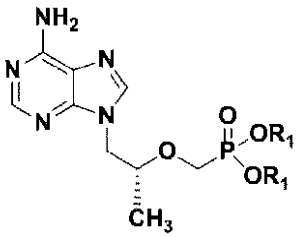
（３）
【化２】



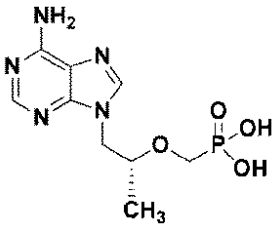
（４－１）
（式中、R_1は、それぞれ独立して、C_{1-6}アルキルである.）
【化３】



（４－２）
（式中、R_1は、それぞれ独立して、C_{1-6}アルキルである.）
【化４】



（５）
（式中、R_1は、それぞれ独立して、C_{1-6}アルキルである.）
【化５】



（６）。

【請求項２】

前記マグネシウムアルコキシドが、マグネシウムメトキシド、マグネシウムエトキシド、マグネシウムプロポキシド、マグネシウムブトキシド、又はマグネシウムｔ－ブトキシドである、請求項１に記載の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンの製造方法。

【請求項３】

前記マグネシウムアルコキシドが、マグネシウムｔ－ブトキシドである、請求項２に記載の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンの製造方法。

【請求項４】

前記工程（１）の反応が、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸メチル、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン及びこれらの混合溶媒よりなる群から選ばれる有機溶媒中で行われる、請求項１に記載の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンの製造方法。

【請求項５】

前記脱アルキル化が、前記式（５）の化合物を、有機溶媒中でブロモトリメチルシランと反応させて行われる、請求項１に記載の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンの製造方法。

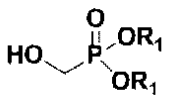
【請求項６】

前記脱アルキル化に用いられる有機溶媒が、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸メチル、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン及びこれらの混合溶媒よりなる群から選ばれる、請求項５に記載の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンの製造方法。

【請求項７】

前記式（４－１）の化合物又は式（４－２）の化合物が、下記式（１）の化合物を、下記式（２－１）の化合物又は式（２－２）の化合物とそれぞれ反応させて製造される、請求項１記載の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンの製造方法：

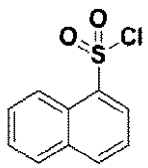
【化６】



（１）

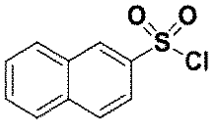
（式中、R_1は、それぞれ独立して、C_{1-6}アルキルである.）

【化７】



（２－１）

【化８】



（２－２）。

【請求項８】

前記式（４－１）又は（４－２）の化合物を製造するための反応が、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸メチル、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン、トルエン及びこれらの混合溶媒よりなる群から選ばれる有機溶媒中で、塩基の存在下で行われる、請求項７に記載の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンの製造方法。

【請求項９】

前記式（４－１）の化合物が、結晶形の化合物であり、

前記式（５）の化合物が、前記式（３）の化合物を前記結晶形の式（４－１）の化合物及びマグネシウムアルコキシドと反応させて製造される、請求項１に記載の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンの製造方法。

【請求項１０】

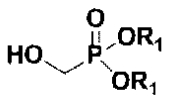
前記結晶形の式（４－１）の化合物が、

（１ａ）下記式（１）の化合物を、下記式（２－１）の化合物と反応させて、前記式（４－１）の化合物を製造する工程；次いで

（１ｂ）前記式（４－１）の化合物を水、有機溶媒、又はこれらの混合溶媒中で結晶化させる工程

を含む方法によって製造される、請求項９に記載の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンの製造方法：

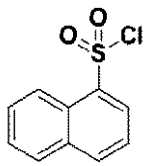
【化９】



（１）

（式中、R_1は、それぞれ独立して、C_{1-6}アルキルである.）

【化１０】



（２－１）。

【請求項１１】

前記工程（１ｂ）で用いられる有機溶媒が、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトン、エタノール、イソプロパノール、メタノール及びこれらの混合溶媒よりなる群から選ばれる、請求項１０に記載の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンの製造方法。

【請求項１２】

前記工程（１ａ）の反応が、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸メチル、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン、トルエン及びこれらの混合溶媒よりなる群から選ばれる有機溶媒中で、塩基の存在下で行われる、請求項１０に記載の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンの製造方法。

【請求項１３】

前記塩基が、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム及びこれらの混合物よりなる群から選ばれる、請求項８または１２に記載の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンの製造方法。

【請求項１４】

Ｘ線回折スペクトル上において、６．４４±０．２°、１２．２０±０．２°、１２．

７０±０．２°、１４．４２±０．２°、１６．０１±０．２°、１６．３８±０．２°、１６．９０±０．２°、１８．３９±０．２°、１８．９８±０．２°、１９．６５±０．２°、２０．５７±０．２°、２１．７５±０．２°、２１．９９±０．２°、２２．８５±０．２°、２３．４６±０．２°、２４．８６±０．２°、２５．３５±０．２°、２５．９８±０．２°、３１．７２±０．２°及び３３．１０±０．２°の回折角度（２θ）のピークを含む、結晶形の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート。

【請求項１５】

前記Ｘ線回折スペクトル上において、１２．９９±０．２°、１３．４１±０．２°、１５．３１±０．２°、２３．７４±０．２°、２４．３４±０．２°、２９．１０±０．２°、３０．６２±０．２°及び３２．５２±０．２°よりなる群から選ばれる回折角度（２θ）のピークを更に含む、請求項１４に記載の結晶形の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、高純度の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニン（ＰＭＰＡ）の製造方法及びこれに用いられる結晶形の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネートに関するものである。

【背景技術】

【０００２】

テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（ＴＤＦ、化学名：９－［（Ｒ）－２－［［ビス［［（イソプロポキシカルボニル）オキシ］メトキシ］ポスピニル］メトキシ］プロピル］アデニンフマル酸塩）は、Ｂ型肝炎疾患や後天性免疫欠乏症疾患の治療に医薬原料物質として便利に使用されている一種のプロドラッグ（prodrug）であり、経口投与すれば、ジソプロキシル基が加水分解されたホスホン酸形態のテノホビル（化学名：（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニン；ＰＭＰＡ）として代謝され、活性を示すことになる。

【０００３】

ＴＤＦは、現在の全世界的に多様な商品名で市販されており、例えば、後天性免疫欠乏症疾患治療剤としてツルバダ（登録商標）、アトリプラ（登録商標）、コムプレラ（登録商標）及びスタリビルド（登録商標）、が市販されている。また、Ｂ型肝炎疾患の治療剤としてビリアード（登録商標）が市販されている。

【０００４】

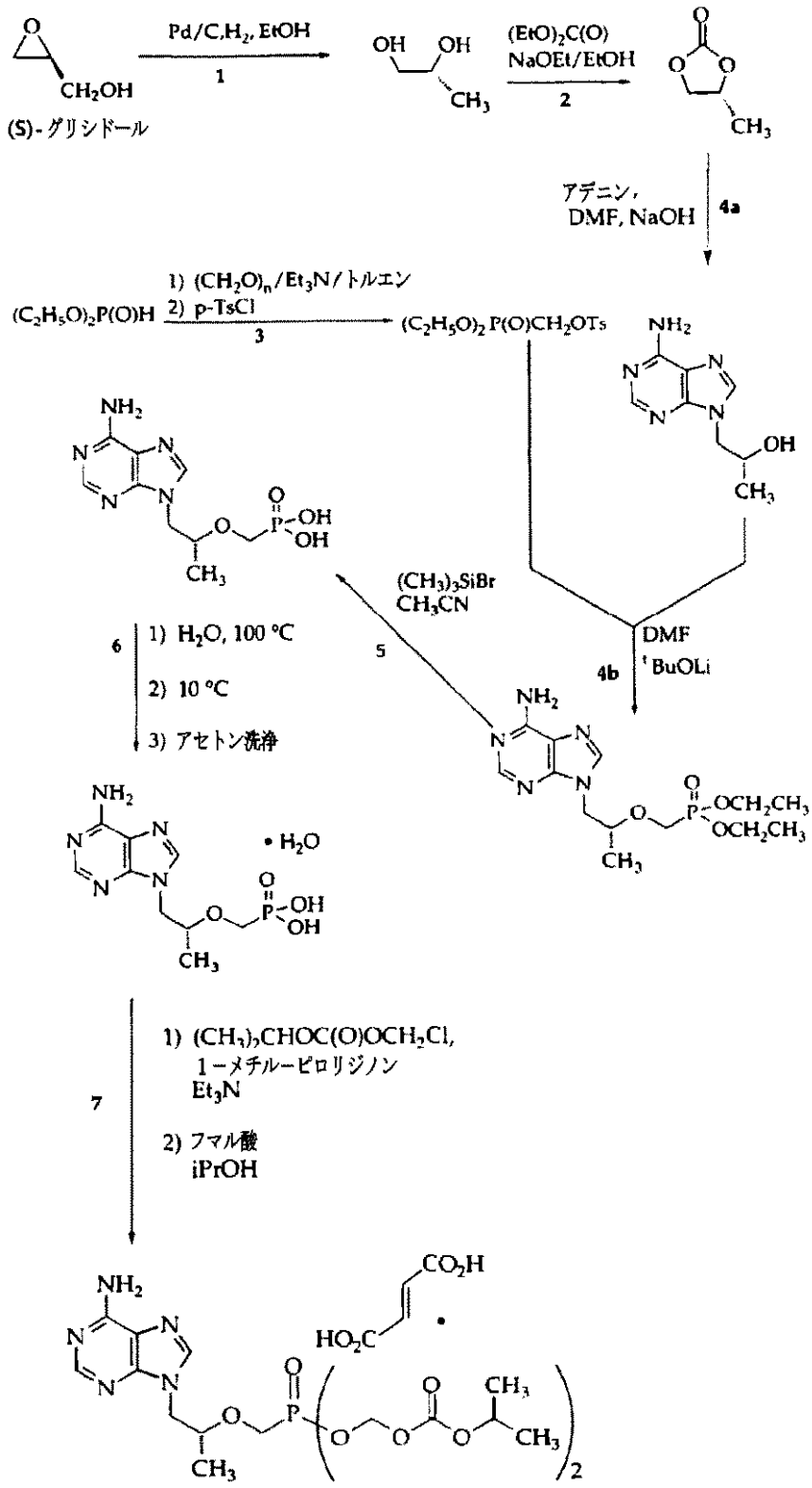
ＴＤＦを製造するために、以下のような多様な方法が公知されている。

【０００５】

特許文献１は、下記の反応式１のように、（Ｒ）－９－［２－（ヒドロキシ）プロピル］アデニン（ＨＰＡ）をジメチルホルムアミド中で、ジエチルｐ－トルエンスルホニルオキシメチルホスホネート（ＤＥＳＭＰ）及びリチウムｔ－ブトキシドと反応させて、中間体を製造した後、これをアセトニトリル中で、ブロモトリメチルシランを用いて脱アルキル化する方法を開示している。

（反応式１）

【化１】

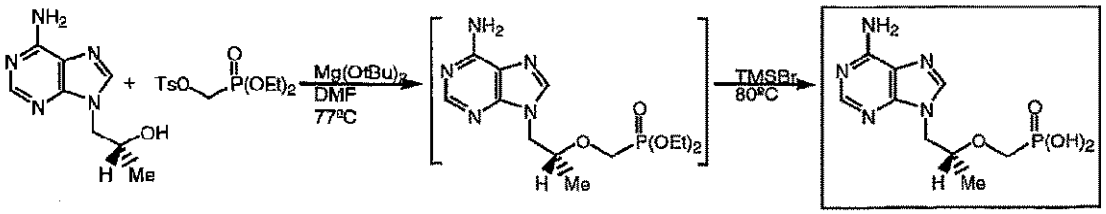


【０００６】

また、特許文献２は、下記の反応式２のように、ＨＰＡとＤＥＳＭＰをジメチルホルムアミド中で、マグネシウムｔ－ブトキシドと反応させて、中間体を製造し、ブロモトリメチルシランを用いて、脱アルキル化する方法を開示している。

（反応式２）

【化２】



【０００７】

また、特許文献３は、ＨＰＡとジアルキルｐ－トルエンスルホニルオキシメチルホスホネート又はジアルキルメチルスルホニルオキシメチルホスホネートを、アルコールを含む有機溶媒中で、２，２，６，６－テトラメチルピペリジニルマグネシウムと反応させて、中間体を製造した後、脱アルキル化する方法を開示している。

【０００８】

前記方法は、全てテノホビルジソプロキシル及びこの酸付加塩を製造するために用いる重要な中間体である、（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニン（ＰＭＰＡ）を製造する工程に関するものであり、反応に用いる原料の脱離基が、ｐ－トルエンスルホニル基を含む構造を有している。この原料の場合、液状として存在するため、精製及び取り扱いが難しく、高純度で製造することが相当難しい。そのため、この中間体製造工程で不純物生成を最小化し、高純度のＰＭＰＡを製造することが製薬工業分野のニーズに応える高純度のテノホビルジソプロキシル及びこの酸付加塩を製造することが核心といえる。

【０００９】

これに対し、本発明者らは、高純度のＰＭＰＡを製造するために、一連の研究を重ねた結果、ＨＰＡを（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート又は（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネート及びマグネシウムアルコキシドと反応させる場合、高純度のＰＭＰＡを製造することができるという結果を見出し、本発明を完成した。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１０】

【特許文献１】韓国公開特許公報第２０００－２９７０５号

【特許文献２】韓国公開特許公報第２００６－１０５８０７号

【特許文献３】ＷＯ２０１４／０３３６８８号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１１】

従って、本発明の目的は、高純度の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンを製造する方法を提供することである。

【００１２】

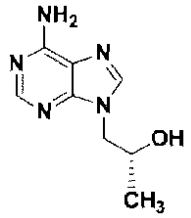
本発明の別の目的は、前記方法に用いられる結晶形の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネートを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【００１３】

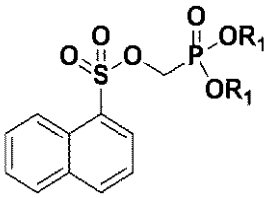
前記目的により、本発明は、（１）下記式（３）の化合物を、下記式（４－１）の化合物又は式（４－２）の化合物及びマグネシウムアルコキシドと反応させて、下記式（５）の化合物を製造する工程；及び（２）前記工程（１）で得られた式（５）の化合物を脱アルキル化して、下記式（６）の化合物を製造する工程を含む、（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンの製造方法を提供する：

【化３】



（３）

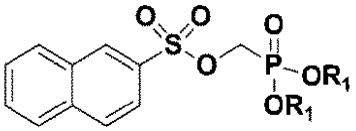
【化４】



（４－１）

（式中、R_1は、それぞれ独立して、C_{1-6}アルキルである。）

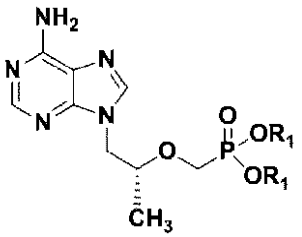
【化５】



（４－２）

（式中、R_1は、それぞれ独立して、C_{1-6}アルキルである。）

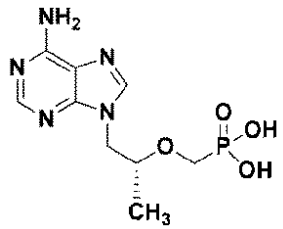
【化６】



（５）

（式中、R_1は、それぞれ独立して、C_{1-6}アルキルである.）

【化７】



（６）

【００１４】

本発明は、また、Ｘ線回折スペクトル上において、６．４４±０．２°、１２．２０±０．２°、１２．７０±０．２°、１４．４２±０．２°、１６．０１±０．２°、１６．３８±０．２°、１６．９０±０．２°、１８．３９±０．２°、１８．９８±０．２°、１９．６５±０．２°、２０．５７±０．２°、２１．７５±０．２°、２１．９９±０．２°、２２．８５±０．２°、２３．４６±０．２°、２４．８６±０．２°、２５．３５±０．２°、２５．９８±０．２°、３１．７２±０．２°及び３３．１０±０

．２°の回折角度（２θ）におけるピークを含む、結晶形の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネートを提供する。

【発明の効果】

【００１５】

本発明に係る（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニン（ＰＭＰＡ）の製造方法は、反応工程が容易で、反応中不純物生成が少なく、純度の高い（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート又は（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネートを使用するので、純度の高いＰＭＰＡを製造することができる。

【００１６】

特に、（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネートは、固体状の物質であり、既に知らされた油状のジエチルｐ－トルエンスルホニルオキシメチルホスホネートよりＰＭＰＡ製造に使用時、取り扱いが容易で、大量生産に適しており、固体状の物質であるので、油状物質より均質であり、一定の品質で生産が可能であり、反応時、正確な当量の投入が可能な長所を有している。

【００１７】

また、グリニャール試薬のように水分及び空気接触に敏感な試薬を使用しないので、安全で、再現性のある生産が可能であり、反応に用いるマグネシウムアルコキシドの取り扱いが容易であるので、大量生産に適した長所を有している。

【００１８】

また、本発明の方法で製造されたＰＭＰＡは、純度が非常に高いので、これを用いれば、テノホビルジソプロキシル（ＴＤ）及びテノホビルジソプロキシル（ＴＤ）の酸付加塩を高純度に製造することができ、高品質の原料医薬品を生産することに非常に有利である。

【図面の簡単な説明】

【００１９】

【図１】製造例３－１で得られた１－ＤＥＮＭＰ結晶のＤＳＣ分析結果である。

【図２】製造例３－２で得られた１－ＤＥＮＭＰ結晶のＤＳＣ分析結果である。

【図３】製造例３－１で得られた１－ＤＥＮＭＰ結晶のＸＲＤ分析結果である。

【図４】製造例３－２で得られた１－ＤＥＮＭＰ結晶のＸＲＤ分析結果である。

【発明を実施するための形態】

【００２０】

本発明の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニン（ＰＭＰＡ）の製造方法は、

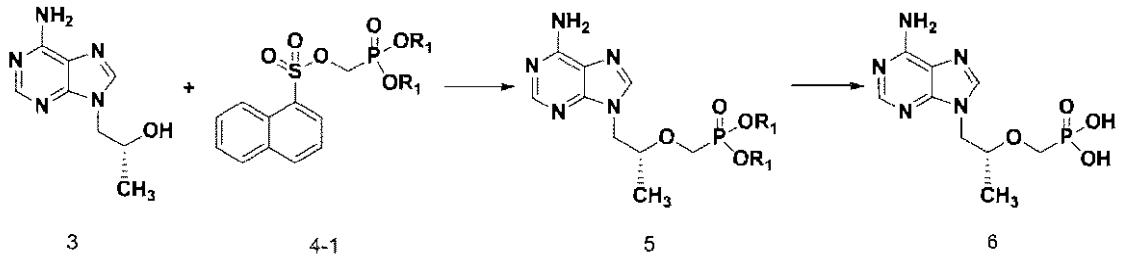
下記の反応式３－１又は３－２に示されたように、

（１）下記式（３）の化合物（（Ｒ）－９－［２－（ヒドロキシ）プロピル］アデニン）を、下記式（４－１）の化合物（（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート）又は式（４－２）の化合物（（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネート）及びマグネシウムアルコキシドと反応させて、下記式（５）の化合物（（Ｒ）－９－［２－（ジアルキルホスホノメトキシ）プロピル］アデニン）を製造する工程；及び

（２）前記工程（１）で得られた式（５）の化合物（（Ｒ）－９－［２－（ジアルキルホスホノメトキシ）プロピル］アデニン）を脱アルキル化して、下記式（６）の化合物（（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニン）を製造する工程；を含む：

（反応式３－１）

【化８】

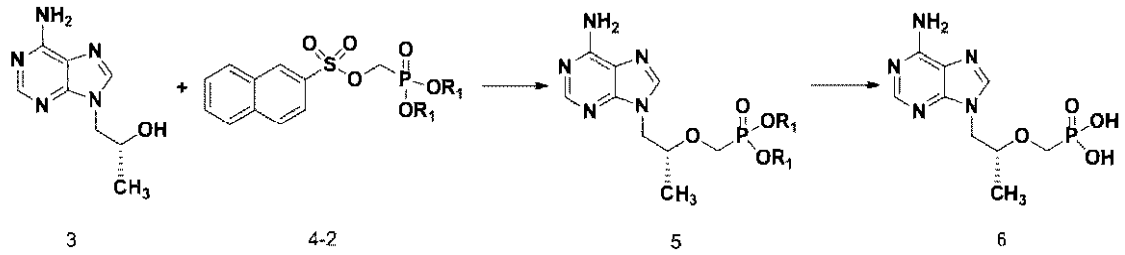


3 4-1 5 6

（式中、R_1は、それぞれ独立して、C_{1-6}アルキルである。）

（反応式３－２）

【化９】



3 4-2 5 6

（式中、R_1は、それぞれ独立して、C_{1-6}アルキルである。）

【００２１】

本発明の製造方法の各工程をより具体的に説明すれば下記のとおりである。

【００２２】

工程（１）の手順

工程（１）では、（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート又は（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネートを有機溶媒中で、（Ｒ）－９－［２－（ヒドロキシ）プロピル］アデニン及びマグネシウムアルコキシドと反応させて、（Ｒ）－９－［２－（ジアルキルホスホノメトキシ）プロピル］アデニンを製造する。

【００２３】

より具体的に、（Ｒ）－９－［２－（ヒドロキシ）プロピル］アデニンとマグネシウムアルコキシドを有機溶媒に加え、撹拌した後、（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート又は（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネートを加えて撹拌する。反応物を冷却後、濃縮し、有機溶媒を加え、固体を析出した後、反応物をろ過し、ろ液を再び濃縮させて、（Ｒ）－９－［２－（ジアルキルホスホノメトキシ）プロピル］アデニンを製造することができる。

【００２４】

前記マグネシウムアルコキシドとしては、マグネシウムメトキシド、マグネシウムエトキシド、マグネシウムプロポキシド、マグネシウムブトキシド、又はマグネシウムｔ－ブトキシドを用いてもよい。

【００２５】

また、前記マグネシウムアルコキシドは、（Ｒ）－９－［２－（ヒドロキシ）プロピル］アデニン１当量に対して、０．９～３当量の量、好ましくは１～２当量の量で用いてもよい。

【００２６】

前記反応に用いる有機溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸メチル、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトンなどを単独で又は混合して用いてもよい。

【００２７】

また、前記分離（固体析出）のために用いる有機溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸メチル、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサンなどを単独で又は混合して用いてもよい。

【００２８】

前記（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート又は（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネートは、（Ｒ）－９－［２－（ヒドロキシ）プロピル］アデニン１当量に対して、０．９～３当量の量で用いてもよく、好ましくは１～２当量の量で用いてもよい。一実施例によれば、工程（１）は、以下の通りに行うことができる。まず、容器に、（Ｒ）－９－［２－（ヒドロキシ）プロピル］アデニンとマグネシウムｔ－ブトキシドを投入し、ジメチルホルムアミドを加えた後、約５５～６５℃まで昇温し、３０～６０分間撹拌する。再び約７０～８０℃まで昇温し、（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート又は（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネートを加えた後、約２時間撹拌する。反応液を室温で冷却し、酢酸を投入し、室温で３０～６０分間撹拌した後、減圧濃縮し、ジクロロメタンを加えた。反応液を室温で３０～６０分間撹拌し、ろ過した後、ろ液を減圧濃縮させて、油状の（Ｒ）－９－［２－（ジエチルホスホノメトキシ）プロピル］アデニンを得た。

【００２９】

工程（２）の手順

本発明の製造方法の工程（２）では、（Ｒ）－９－［２－（ジアルキルホスホノメトキシ）プロピル］アデニンを脱アルキル化して、（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンを製造しており、前記脱アルキル化反応は、公知された任意の方法、例えば、特許文献１に開示された方法に従って行うことができる。

【００３０】

本発明の一実施例では、（Ｒ）－９－［２－（ジアルキルホスホノメトキシ）プロピル］アデニンを有機溶媒中でブロモトリメチルシランと反応させて、脱アルキル化することによって、（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンを製造する。

【００３１】

より具体的に、（Ｒ）－９－［２－（ジアルキルホスホノメトキシ）プロピル］アデニンを有機溶媒に加え、ブロモトリメチルシランを加えた後、撹拌する。反応液を濃縮し、有機溶媒及び水で結晶化した後、析出された固体をろ過して、（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンを製造することができる。

【００３２】

このとき、ブロモトリメチルシランは、（Ｒ）－９－［２－（ジアルキルホスホノメトキシ）プロピル］アデニン１当量に対して、１～５当量の量で用いてもよく、好ましくは３～４当量の量で用いてもよい。

【００３３】

前記反応に用いる有機溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸メチル、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトンなどを単独で又は混合して用いてもよい。

【００３４】

また、前記結晶化のために用いる有機溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ｔ－ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸メチル、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン、水などを単独で又は混合して用いてもよい。

【００３５】

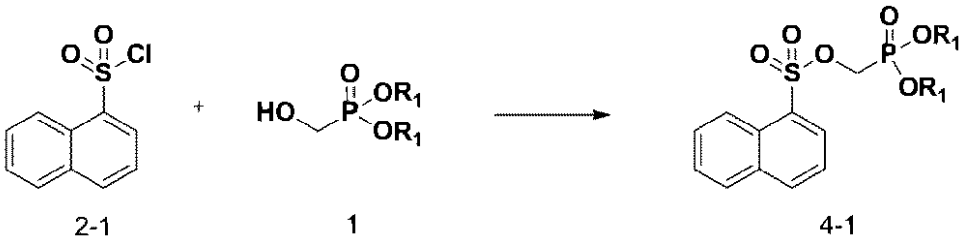
出発物質の製造

一方、本発明の方法において、出発物質として用いられる（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート（化合物４－１）又は（ジエトキシホスホリル）メチ

ルナフタレン－２－スルホネート（化合物４－２）は、下記の反応式４－１又は４－２に示されるように、ジアルキルヒドロキシメチルホスホネート（化合物１）と１－ナフタレンスルホニルクロリド（化合物２－１）又は２－ナフタレンスルホニルクロリド（化合物２－２）を反応させて、それぞれ製造することができる。

（反応式４－１）

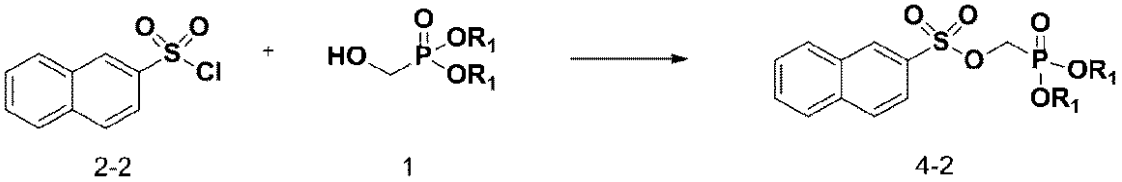
【化１０】



（式中、R_1は、それぞれ独立してC_{1-6}アルキルである。）

（反応式４－２）

【化１１】



（式中、R_1は、それぞれ独立してC_{1-6}アルキルである。）

より具体的に、前記式（１）の化合物（ジアルキルヒドロキシメチルホスホネート）を有機溶媒に加え、塩基を加えた後、冷却した後、前記式（２－１）の化合物（１－ナフタレンスルホニルクロリド）又は前記式（２－２）の化合物（２－ナフタレンスルホニルクロリド）を加え、撹拌し、固体を析出した後、反応物をろ過し、ろ液を分離し、抽出及び濃縮して、固体状の前記式（４－１）の化合物（（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート）又は油状の前記式（４－２）の化合物（（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネート）を製造することができる。

【００３６】

ここで、前記有機溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸メチル、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン、トルエンなどを単独で又は混合して用いてもよい。

【００３７】

また、前記塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの有機塩基及び無機塩基を単独で又は混合して用いてもよい。前記塩基は、ジアルキルヒドロキシメチルホスホネート１当量に対して、０．５～５当量の量で用いてもよく、好ましくは１～２当量の量で用いてもよい。

【００３８】

また、前記１－ナフタレンスルホニルクロリド又は２－ナフタレンスルホニルクロリドは、ジアルキルヒドロキシメチルホスホネート１当量に対して、０．５～３．０当量の量で用いてもよく、好ましくは０．５～１．５当量の量で用いてもよい。

【００３９】

前記反応の反応温度は、０℃～８０℃であってもよく、好ましくは２０℃～４０℃であってもよい。また、反応時間は、２～４８時間であってもよく、好ましくは２～２４時間であってもよい。

【００４０】

結晶形の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネートを用いた製造

本発明の一実施例によれば、本発明の製造方法において、前記式（４－１）の化合物が結晶形の化合物であり、前記式（５）の化合物が前記式（３）の化合物を前記結晶形の式（４－１）の化合物及びマグネシウムアルコキシドと反応させて製造される。

【００４１】

前記結晶形の式（４－１）の化合物は、

（１ａ）前記式（１）の化合物を前記式（２－１）の化合物と反応させて、前記式（４－１）の化合物を製造する工程；及び

（１ｂ）前記式（４－１）の化合物を水、有機溶媒、又はこれらの混合溶媒中で結晶化する工程を含む方法によって製造することができる。

【００４２】

工程（１ａ）の手順

まず、前記反応式４－１に示されるように、前記式（１）の化合物（ジアルキルヒドロキシメチルホスホネート）と前記式（２－１）の化合物（１－ナフタレンスルホニルクロリド）を反応させて、前記式（４－１）の化合物（（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート）を製造することができる。

【００４３】

より具体的に、前記式（１）の化合物（ジアルキルヒドロキシメチルホスホネート）を有機溶媒に加え、塩基を加えた後、冷却した後、前記式（２－１）の化合物（１－ナフタレンスルホニルクロリド）を加え、撹拌し、固体を析出した後、反応物をろ過し、ろ液を分離し、抽出及び濃縮させて、固体状の前記式（４－１）の化合物（（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート）を製造することができる。

【００４４】

ここで、前記有機溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸メチル、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン、トルエンなどを単独で又は混合して用いてもよい。

【００４５】

また、前記塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの有機塩基及び無機塩基を単独で又は混合して用いてもよい。前記塩基は、ジアルキルヒドロキシメチルホスホネート１当量に対して、０．５～５当量の量で用いてもよく、好ましくは１～２当量の量で用いてもよい。

【００４６】

また、１－ナフタレンスルホニルクロリドは、ジアルキルヒドロキシメチルホスホネート１当量に対して、０．５～３．０当量の量で用いてもよく、好ましくは０．５～１．５当量の量で用いてもよい。

【００４７】

前記反応の反応温度は、０℃～８０℃であってもよく、好ましくは２０℃～４０℃であってもよい。また、反応時間は、２～４８時間であってもよく、好ましくは２～２４時間であってもよい。

【００４８】

工程（１ｂ）の手順

次に、前記工程（１ａ）で得られた式（４－１）の化合物を水、有機溶媒、又はこれらの混合溶媒中で結晶化して、結晶形の式（４－１）の化合物を製造する工程である。このとき、前記有機溶媒としては、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトン、エタノール、イソプロパノール、メタノール及びこれらの混合溶媒よりなる群から選ばれる有機溶媒を用いてもよい。前記結晶化時には、前記水と有機溶媒を交互に１回以上用いてもよい。

【００４９】

前記結晶化反応において、水又は有機溶媒の使用量は、ジアルキルヒドロキシメチルホスホネート１ｇに対して、１～４０ｍＬであってもよく、より具体的には１～８ｍＬであ

ってもよい。前記結晶化反応の温度条件は、例えば、０～６０℃であってもよく、より具体的には０～３５℃であってもよい。前記結晶化反応の時間は、例えば、１～２４時間であってもよく、より具体的には１～６時間であってもよい。

【００５０】

その結果、結晶形の式（４－１）の化合物（（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート）を得ることができる。

【００５１】

前記結晶形の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネートは、Ｘ線回折スペクトル上において、６．４４±０．２°、１２．２０±０．２°、１２．７０±０．２°、１４．４２±０．２°、１６．０１±０．２°、１６．３８±０．２°、１６．９０±０．２°、１８．３９±０．２°、１８．９８±０．２°、１９．６５±０．２°、２０．５７±０．２°、２１．７５±０．２°、２１．９９±０．２°、２２．８５±０．２°、２３．４６±０．２°、２４．８６±０．２°、２５．３５±０．２°、２５．９８±０．２°、３１．７２±０．２°及び３３．１０±０．２°の回折角度（２θ）におけるピークを含む。前記ピークは、相対強度（Relative intensity）が１．０％以上であり、２θが３５°以下のピークであってもよい。

【００５２】

また、前記結晶形の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネートは、Ｘ線回折スペクトル上において、１２．９９±０．２°、１３．４１±０．２°、１５．３１±０．２°、２３．７４±０．２°、２４．３４±０．２°、２９．１０±０．２°、３０．６２±０．２°及び３２．５２±０．２°よりなる群から選ばれる回折角度（２θ）におけるピークを更に有してもよい。前記追加されるピークは、相対強度が０．３％以上１．０％未満であり、２θが３５°以下のピークであってもよい。

【００５３】

前記一実施例に係る（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニン（ＰＭＰＡ）の製造方法は、反応工程が容易で、反応中不純物生成が少なく、純度の高い結晶形の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネートを中間体として用いるので、純度の高いＰＭＰＡを製造することができる。

【００５４】

特に、結晶形の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネートは固体状の物質であり、既に知らされた油状のジエチルｐ－トルエンスルホニルオキシメチルホスホネートよりＰＭＰＡの製造に使用時、取り扱いが容易であり、大量生産に適合しており、固体状の物質であるので、油状の物質より均質であり、一定の品質で生産が可能であり、反応時正確な当量の投入が可能な長所を有している。

【００５５】

また、グリニャール試薬のように水分及び空気接触に敏感な試薬を用いないので、安全で、再現性のある生産が可能であり、反応に用いるマグネシウムアルコキシドの取り扱いが容易であるので、大量生産に適した長所を有している。

【００５６】

また、本発明の方法で製造されたＰＭＰＡは、純度が非常に高いので、これを用いれば、テノホビルジソプロキシル及びこの酸付加塩を高純度で製造することができ、高品質の原料医薬品を生産するのに非常に有利である。

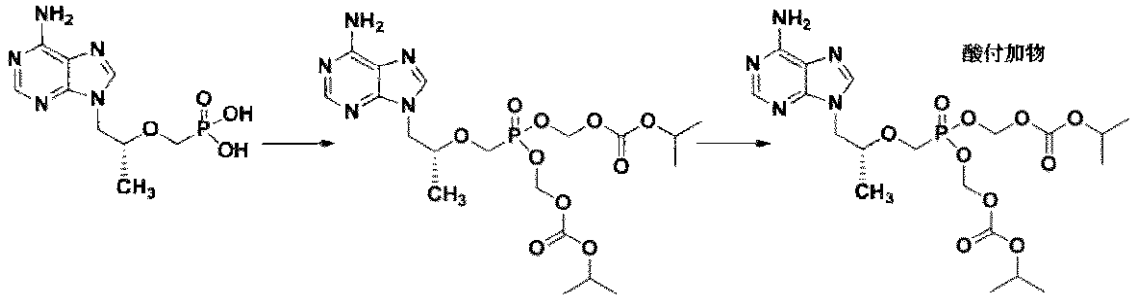
【００５７】

テノホビルジソプロキシル及びこの酸付加塩の製造

本発明の方法で製造した高純度の（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニンを用いて、下記の反応式５のように、高純度のテノホビルジソプロキシル及びテノホビルジソプロキシルの酸付加塩を製造することができる。

（反応式５）

【化１２】



前記酸付加塩としては、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、サッカラート（saccharate）、酒石酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、シュウ酸塩、オレアノラート（oleanolate）、クマル酸塩、オロチン酸塩等が付加された塩が挙げられる。

【００５８】

前記製造工程において、具体的な反応は、公知された先行技術、例えば、国際特許公開ＷＯ１９９９／００５１５０号、ＷＯ２００９／０７４３５１号、ＷＯ２０１０／１４２７６１号などに記載されたものを参照して行うことができる。

【００５９】

本発明で製造されたＰＭＰＡとテノホビルジソプロキシル酸付加塩は、必要な場合、精製を通して所望の水準まで純度を向上させることができる。

【実施例】

【００６０】

以下、本発明を実施例によって詳細に説明する。しかし、下記実施例は、本発明を例示するためだけであり、本発明の内容が下記実施例によって限定されるのではない。

【００６１】

使用機器及び測定条件

テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の分析法は、米国薬局方に登録進行中であるモノグラフに、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）分析法及び不純物の管理基準が詳しく登載されている（2011年, Authorized USP pending Monograph Ver. 1）。

【００６２】

下記実施例において、化合物の純度は高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）で測定しており、このとき、固定相（Ｃａｐ　Ｃｅｌｌ　ｐａｋ　ＭＧＩＩカラム、２５０×４．６ｍｍ）、移動相Ａ（メタノール：ｔ－ブチルアルコール：緩衝液＝１１：１：２８（ｖ／ｖ／ｖ））及び移動相Ｂ（メタノール：ｔ－ブチルアルコール：緩衝液＝２７：１：１２（ｖ／ｖ／ｖ））を用い、流速１．０ｍＬ／分、オーブン温度３５℃、波長２６０ｎｍで測定した。また、化合物の光学純度はキラル高速液体クロマトグラフィー（Ｃｈｉｒａｌ　ＨＰＬＣ）で測定しており、このとき、固定相（Ｃｈｒｏｍｔｅｃｈ　Ｃｈｉｒａｌ　ＡＧＰカラム、１５０×４．０ｍｍ）及び移動相（メタノール：緩衝液＝１５：８５（ｖ／ｖ））を用い、流速０．８ｍＬ／分、オーブン温度１５℃、波長２６０ｎｍで測定した。前記緩衝液は、０．０１Ｍのリン酸水素二ナトリウム水溶液にリン酸を加え、ｐＨ５．５に調節して調製した。

【００６３】

また、核磁気共鳴スペクトル（ＮＭＲ）は、３００ＭＨｚ　ＦＴ－ＮＭＲスペクトロメータ（Bruker, Germany）を使用して測定した。また、Ｘ線回折分光スペクトル（Thin Film X-ray Diffraction Spectrum）は、D2 Phaser X-ray powder diffraction spectrometer（Bruker, Germany）を使用して測定した。また、時差走査熱量計（ＤＳＣ）は、ＤＳＣ１（Mettler Toledo, Swiss）を使用した。

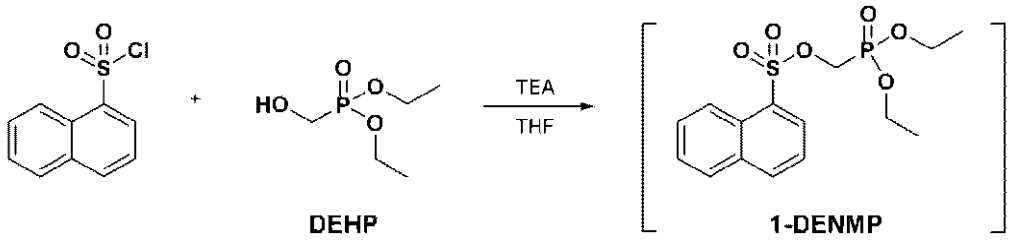
反応に用いた（Ｒ）－９－［２－（ヒドロキシ）プロピル］アデニン（Jingmen ShuaiBang Chem. Sci. & Tech. Co. Ltd.製、中国）、ジエチル（ヒドロキシメチル）ホスホネート（LEAPChem社製、中国）、１－ナフタレンスルホニルクロリド（ＴＣＩ社製、日本）

、及び２－ナフタレンスルホニルクロリド（Alfa Aesar社製、英国）は商業的に購入した。

【００６４】

製造例１：（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート（１－ＤＥＮＭＰ）製造

【化１３】



下記製造例１－１～１－３のいずれか一つの手順により、（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート（１－ＤＥＮＭＰ）を製造した。

【００６５】

＜製造例１－１＞

容器に、ジエチル（ヒドロキシメチル）ホスホネート（ＤＥＨＰ）１０ｇと酢酸エチル５０ｍＬを投入し、トリエチルアミン９．１ｍＬを加えた。２５℃で、１－ナフタレンスルホニルクロリド１３．５ｇをゆっくり投入後、２時間撹拌した。前記反応液の生成された結晶をろ過し、酢酸エチル２０ｍＬで洗浄した後、ろ液に水５０ｍＬを加えて抽出した。層分離後、水溶液層を酢酸エチル５０ｍＬで再び抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した後、残ったろ液を減圧濃縮させて、固体状の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート（１－ＤＥＮＭＰ）１８．１ｇを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.57(d, 1H, J= 8.6 Hz), 8.23(dd, 1H, J= 1.2 Hz), 8.10(d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.91(d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.66(t, 1H, J= 7.8 Hz), 7.58(t, 1H, J= 8.2 Hz), 7.52(t, 1H, J= 7.8 Hz), 4.11(d, 2H, J= 10.0 Hz), 3.89-4.06(m, 4H), 1.15(t, 6H, J= 7.1 Hz).

【００６６】

＜製造例１－２＞

容器に、ジエチル（ヒドロキシメチル）ホスホネート（ＤＥＨＰ）１０ｇとテトラヒドロフラン２０ｍＬを投入し、トリエチルアミン９．１ｍＬを加えた後、約５℃まで冷却した。前記反応液を１０℃以下に保持しながら、１－ナフタレンスルホニルクロリド１３．５ｇとテトラヒドロフラン３０ｍＬの混合液をゆっくり加え、温度を室温に昇温し、６０分間撹拌した。前記反応液の生成された結晶をろ過し、テトラヒドロフラン２０ｍＬで洗浄後、残ったろ液を減圧濃縮した。水５０ｍＬとジクロロメタン５０ｍＬを加えて抽出し、層分離後、水溶液層をジクロロメタン５０ｍＬで再び抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した後、残ったろ液を減圧濃縮させて、固体状の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート（１－ＤＥＮＭＰ）１９．８ｇを得た。

【００６７】

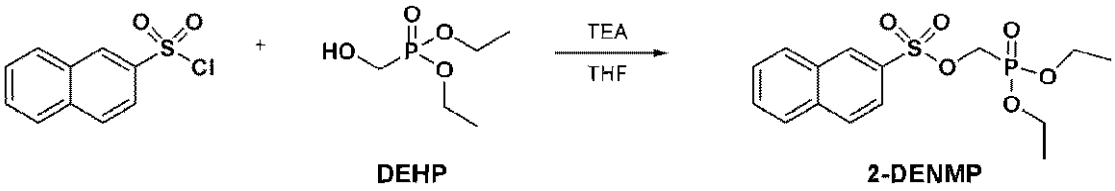
＜製造例１－３＞

容器に、ジエチル（ヒドロキシメチル）ホスホネート（ＤＥＨＰ）１０ｇとトルエン５０ｍＬを投入し、トリエチルアミン９．１ｍＬを加えた。２５℃で１－ナフタレンスルホニルクロリド１３．５ｇをゆっくり投入後、２時間撹拌した。前記反応液の生成された結晶をろ過し、トルエン２０ｍＬで洗浄した後、ろ液に水５０ｍＬと酢酸エチル５０ｍＬを加え、抽出した。層分離後、水溶液層を酢酸エチル５０ｍＬで再び抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した後、残ったろ液を減圧濃縮させて、固体状の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート（１－ＤＥＮＭＰ）１８．１ｇを得た。

【００６８】

製造例２：（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネート（２－ＤＥＮＭＰ）製造

【化１４】



DEHP　　2-DENMP

下記製造例２－１～２－３のいずれか一つの手順により、（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネート（２－ＤＥＮＭＰ）を製造した。

【００６９】

＜製造例２－１＞

容器に、ジエチル（ヒドロキシメチル）ホスホネート（ＤＥＨＰ）１０ｇと酢酸エチル５０ｍＬを投入し、トリエチルアミン９．１ｍＬを加えた。２５℃で２－ナフタレンスルホニルクロリド１３．５ｇをゆっくり投入後、２時間撹拌した。前記反応液の生成された結晶をろ過し、酢酸エチル２０ｍＬで洗浄した後、ろ液に水５０ｍＬを加え、抽出した。層分離後、水溶液層を酢酸エチル５０ｍＬで再び抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した後、残ったろ液を減圧濃縮させて、油状の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネート（２－ＤＥＮＭＰ）１７．９ｇを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.50(s, 1H), 8.00(t, 2H, J= 8.4 Hz), 7.94(d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.86(dd, 1H, J= 1.8 Hz), 7.68(m, 2H), 4.24(d, 2H, J= 9.8 Hz), 4.08-4.17(m, 4H), 1.28(t, 6H, J= 7.2 Hz).

【００７０】

＜製造例２－２＞

容器に、ジエチル（ヒドロキシメチル）ホスホネート（ＤＥＨＰ）１０ｇとテトラヒドロフラン２０ｍＬを投入し、トリエチルアミン９．１ｍＬを加えた後、約５℃まで冷却した。前記反応液を１０℃以下に保持しながら、２－ナフタレンスルホニルクロリド１３．５ｇとテトラヒドロフラン３０ｍＬの混合液をゆっくり加え、温度を室温に昇温し、６０分間撹拌した。前記反応液の生成された結晶をろ過し、テトラヒドロフラン２０ｍＬで洗浄後、残ったろ液を減圧濃縮した。水５０ｍＬとジクロロメタン５０ｍＬを加え、抽出し、層分離後、水溶液層をジクロロメタン５０ｍＬで再び抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した後、残ったろ液を減圧濃縮させて、油状の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネート（２－ＤＥＮＭＰ）１９．３ｇを得た。

【００７１】

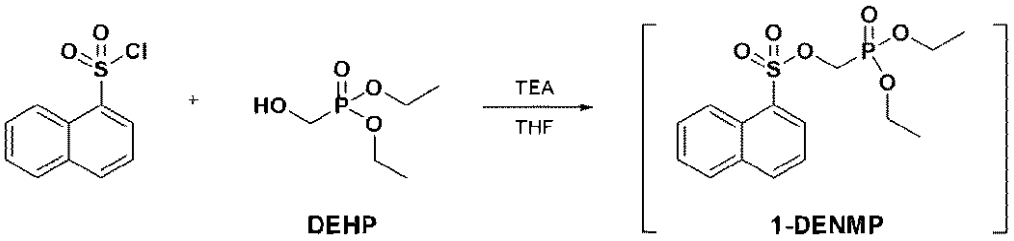
＜製造例２－３＞

容器に、ジエチル（ヒドロキシメチル）ホスホネート（ＤＥＨＰ）１０ｇとトルエン５０ｍＬを投入し、トリエチルアミン９．１ｍＬを加えた。２５℃で２－ナフタレンスルホニルクロリド１３．５gをゆっくり投入後、２時間撹拌した。前記反応液の生成された結晶をろ過し、トルエン２０ｍＬで洗浄した後、ろ液に水５０ｍＬと酢酸エチル５０ｍＬを加え、抽出した。層分離後、水溶液層を酢酸エチル５０ｍＬで再び抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した後、残ったろ液を減圧濃縮させて、油状の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネート（２－ＤＥＮＭＰ）１８．０ｇを得た。

【００７２】

製造例３：（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート（１－ＤＥＮＭＰ）製造

【化１５】



下記製造例３－１又は３－２の手続きにより、（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート（１－ＤＥＮＭＰ）を製造した。

【００７３】

＜製造例３－１＞

容器に、ジエチル（ヒドロキシメチル）ホスホネート（ＤＥＨＰ）２０ｇと酢酸エチル１００ｍＬを投入し、トリエチルアミン１８．３ｍＬを加えた。２５℃で１－ナフタレンスルホニルクロリド２４．３ｇをゆっくり投入後、２０時間撹拌した。前記反応液の生成された結晶をろ過し、酢酸エチル４０ｍＬで洗浄した後、ろ液に水１００ｍＬを加え、抽出した。層分離後、水溶液層を酢酸エチル１００ｍＬで再び抽出した。有機層を水１００ｍＬで再び洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、残ったろ液を減圧濃縮した。濃縮液に水６０ｍＬを加え、室温で３時間撹拌した。結晶をろ過し、水４０ｍＬで洗浄した後、約４０℃で温風乾燥して、結晶形の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート（１－ＤＥＮＭＰ）２２．２ｇ（収率：５７．８％）を得た。

純度：98.3% by HPLC

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.57(d, 1H, J= 8.6 Hz), 8.23(dd, 1H, J= 1.2 Hz), 8.10(d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.91(d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.66(t, 1H, J= 7.8 Hz), 7.58(t, 1H, J= 8.2 Hz), 7.52(t, 1H, J= 7.8 Hz), 4.11(d, 2H, J= 10.0 Hz), 3.89-4.06(m, 4H), 1.15(t, 6H, J= 7.1 Hz).

【００７４】

ＤＳＣ分析結果は、図１に示した。ＸＲＤデータは図３及び下記表１に示した（下記表１には相対強度０．３％以上、２θが３５°以下のピークだけを記載した）。

【表１】

No.	2θ(°)	d値	No.	2θ(°)	d値	No.	2θ(°)	d値	No.	2θ(°)	d値
1	6.34	13.93	8	15.93	5.56	15	21.67	4.10	22	25.33	3.51
2	12.12	7.30	9	16.29	5.44	16	21.89	4.06	23	25.88	3.44
3	12.63	7.00	10	16.82	5.27	17	22.77	3.90	24	29.01	3.08
4	12.90	6.86	11	18.29	4.85	18	23.37	3.80	25	30.53	2.93
5	13.32	6.64	12	18.86	4.70	19	23.66	3.76	26	31.62	2.83
6	14.32	6.18	13	19.56	4.54	20	24.23	3.67	27	32.41	2.76
7	15.22	5.82	14	20.48	4.33	21	24.75	3.59	28	33.00	2.71

【００７５】

＜製造例３－２＞

容器に、ジエチル（ヒドロキシメチル）ホスホネート（ＤＥＨＰ）２０ｇと酢酸エチル１００ｍＬを投入し、トリエチルアミン１８．３ｍＬを加えた。２５℃で１－ナフタレンスルホニルクロリド２４．３ｇをゆっくり投入後、２０時間撹拌した。前記反応液の生成された結晶をろ過し、酢酸エチル４０ｍＬで洗浄した後、ろ液に水１００ｍＬを加え、抽出した。層分離後、水溶液層を酢酸エチル１００ｍＬで再び抽出した。有機層を水１００

ｍＬで再び洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、残ったろ液を減圧濃縮した。濃縮液にジメチルスルホキシド２０ｍＬを加え、完全に溶解した後、水８０ｍＬをゆっくり加え、室温で３時間撹拌した。結晶をろ過し、水４０ｍＬで洗浄した後、約４０℃で温風乾燥して、結晶形の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート（１－ＤＥＮＭＰ）３０．０ｇ（収率：７８．１％）を得た。

純度：99.2% by HPLC

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.57(d, 1H, J= 8.6 Hz), 8.23(dd, 1H, J= 1.2 Hz), 8.10(d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.91(d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.66(t, 1H, J= 7.8 Hz), 7.58(t, 1H, J= 8.2 Hz), 7.52(t, 1H, J= 7.8 Hz), 4.11(d, 2H, J= 10.0 Hz), 3.89-4.06(m, 4H), 1.15(t, 6H, J= 7.1 Hz).

【００７６】

ＤＳＣ分析結果は図２に示した。ＸＲＤデータは図４及び下記表２に示した（下記の表２には相対強度０．３％以上、２θが３５°以下のピークだけ記載した）。

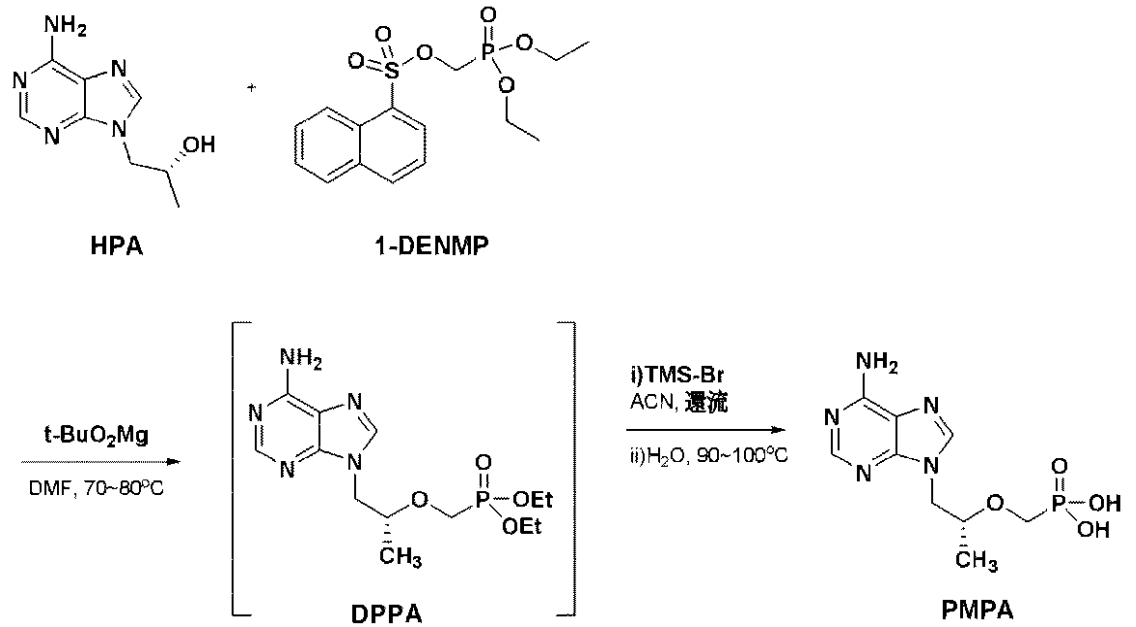
【表２】

No.	2θ(°)	d値	No.	2θ(°)	d値	No.	2θ(°)	d値	No.	2θ(°)	d値
1	6.44	13.71	8	16.01	5.53	15	21.75	4.08	22	25.35	3.51
2	12.20	7.25	9	16.38	5.41	16	21.99	4.04	23	25.98	3.43
3	12.70	6.97	10	16.90	5.24	17	22.85	3.89	24	29.10	3.07
4	12.99	6.81	11	18.39	4.82	18	23.46	3.78	25	30.62	2.92
5	13.41	6.60	12	18.98	4.67	19	23.74	3.74	26	31.72	2.82
6	14.42	6.14	13	19.65	4.51	20	24.34	3.65	27	32.52	2.75
7	15.31	5.78	14	20.57	4.31	21	24.86	3.58	28	33.10	2.70

【００７７】

実施例１：テノホビル（ＰＭＰＡ）の製造

【化１６】



容器に、（Ｒ）－９－［２－（ヒドロキシ）プロピル］アデニン（ＨＰＡ）５．０ｇ及びマグネシウムｔ－ブトキシド４．５ｇを投入し、ジメチルホルムアミド１０ｍＬを加えた後、約６０℃まで昇温し、６０分間撹拌した。反応液を約７８℃まで昇温し、前記製造

例１で製造された固体状の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート（１－ＤＥＮＭＰ）１３．３ｇ及びジメチルホルムアミド２．０ｍＬの混合液を反応液にゆっくり加えた後、２時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸３．６ｍＬを投入し、前記温度で６０分間撹拌した後、減圧濃縮させて、ジメチルホルムアミドを除去した。前記濃縮液に水５．０ｍＬとジクロロメタン７５ｍＬを投入し、室温で約６０分間撹拌した。前記反応液をろ過した後、残ったろ液を減圧濃縮させて、中間体である油状の（Ｒ）－９－［２－（ジエチルホスホノメトキシ）プロピル］アデニン（ＤＰＰＡ）を得た。

【００７８】

油状の（Ｒ）－９－［２－（ジエチルホスホノメトキシ）プロピル］アデニン（ＤＰＰＡ）に、アセトニトリル５ｍＬ及びブロモトリメチルシラン１４ｍＬを加え、約６５℃で１時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、減圧濃縮し、水５ｍＬとメタノール５０ｍＬを投入し、完全に溶解した。２０％水酸化ナトリウム水溶液を用いてｐＨ３．０に調節し、室温で２時間撹拌した。前記結晶をろ過し、水２５ｍＬとアセトン１０ｍＬの順で洗浄した後、室温で窒素乾燥して、目的化合物であるテノホビル（ＰＭＰＡ）５．０ｇ（収率：６７％）を得た。

【００７９】

前記得られたテノホビル（ＰＭＰＡ）４．９ｇに水９０ｍＬを投入し、約９５℃に昇温し、３０分間完全に溶解した。溶解された反応液を約２５℃まで徐々に冷却し、再び３℃に冷却した後、前記温度を保持しながら３時間撹拌した。結晶をろ過し、水２５ｍＬとアセトン１０ｍＬの順で洗浄した後、室温で窒素乾燥して、テノホビル（ＰＭＰＡ）４．２ｇ（収率：８６％）を得た。

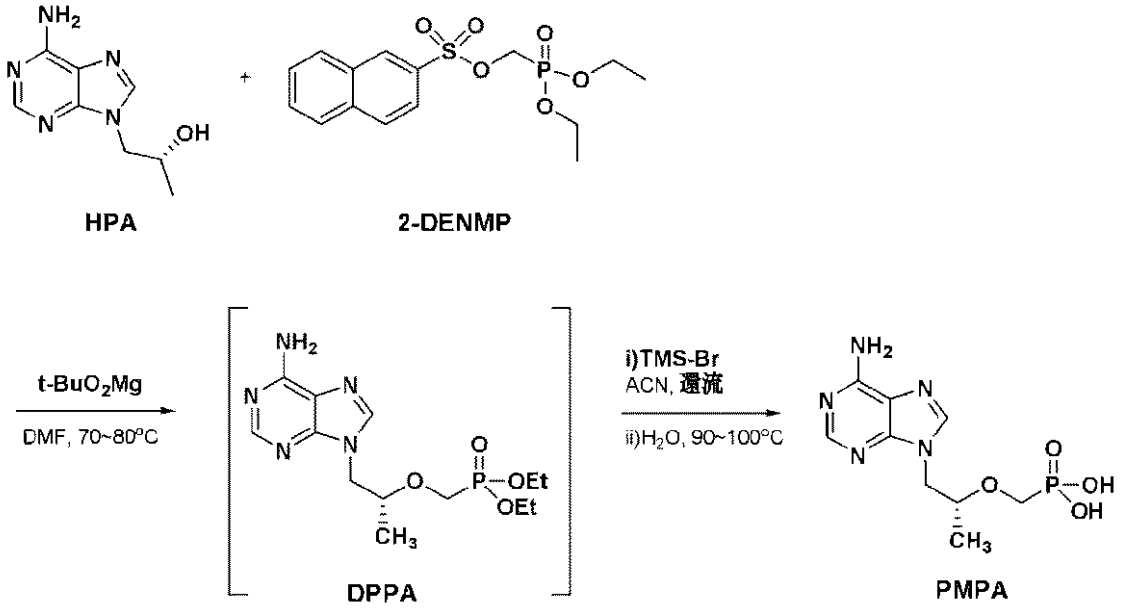
純度測定：98.7% by HPLC

^{1}H-NMR(D_2O, 300 MHz) δ 8.25(s, 1H), 8.09(s, 1H), 4.35(dd, 1H), 4.22(dd, 1H), 3.97(m, 1H), 3.57(dd, 1H), 3.46(dd, 1H), 1.11(d, 3H).

【００８０】

実施例２：テノホビル（ＰＭＰＡ）の製造

【化１７】



容器に、（Ｒ）－９－［２－（ヒドロキシ）プロピル］アデニン（ＨＰＡ）５．０ｇ及びマグネシウムｔ－ブトキシド４．５ｇを投入し、ジメチルホルムアミド１０ｍＬを加えた後、約６０℃まで昇温し、６０分間撹拌した。反応液を約７８℃まで昇温し、前記製造例２で製造された油状の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネート（２－ＤＥＮＭＰ）１３．３ｇ及びジメチルホルムアミド２．０ｍＬの混合液を反応液にゆっくり加えた後、２時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸３．６ｍＬを投入し、前記温度で６０分間撹拌した後、減圧濃縮させて、ジメチルホルムアミドを除去した。前

記濃縮液に水５．０ｍＬとジクロロメタン７５ｍＬを投入し、室温で約６０分間撹拌した。前記反応液をろ過した後、残ったろ液を減圧濃縮して、中間体である油状の（Ｒ）－９－［２－（ジエチルホスホノメトキシ）プロピル］アデニン（ＤＰＰＡ）を得た。

【００８１】

油状の（Ｒ）－９－［２－（ジエチルホスホノメトキシ）プロピル］アデニン（ＤＰＰＡ）にアセトニトリル５ｍＬ及びブロモトリメチルシラン１４ｍＬを加え、約６５℃で１時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、減圧濃縮し、水５ｍＬとメタノール５０ｍＬを投入し、完全に溶解した。２０％水酸化ナトリウム水溶液を用いてｐＨ３．０に調節し、室温で２時間撹拌した。前記結晶をろ過し、水２５ｍＬとアセトン１０ｍＬの順で洗浄した後、室温で窒素乾燥して、目的化合物であるテノホビル（ＰＭＰＡ）４．４ｇ（収率：５９％）を得た。

【００８２】

前記得られたテノホビル（ＰＭＰＡ）４．３ｇに水８０ｍＬを投入し、約９５℃に昇温し、３０分間完全に溶解した。溶解された反応液を約２５℃まで徐々に冷却し、再び３℃に冷却した後、前記温度を保持しながら３時間撹拌した。結晶をろ過し、水２５ｍＬとアセトン１０ｍＬの順で洗浄した後、室温で窒素乾燥して、テノホビル（ＰＭＰＡ）３．５ｇ（収率：８２％）を得た。

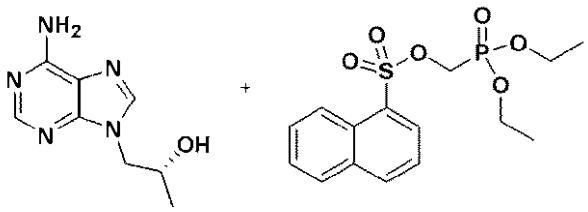
純度測定：98.8% by HPLC

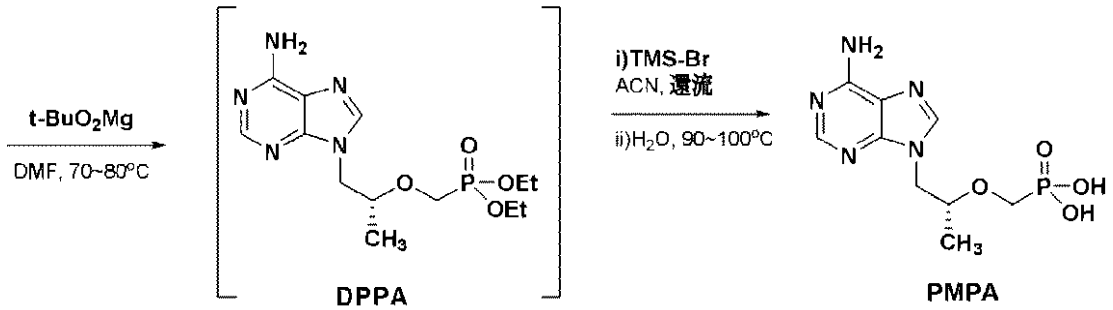
^{1}H-NMR(D_2O, 300 MHz) δ 8.25(s, 1H), 8.09(s, 1H), 4.35(dd, 1H), 4.22(dd, 1H), 3.97(m, 1H), 3.57(dd, 1H), 3.46(dd, 1H), 1.11(d, 3H).

【００８３】

実施例３：テノホビル（ＰＭＰＡ）の製造

【化１８】





容器に、（Ｒ）－９－［２－（ヒドロキシ）プロピル］アデニン（ＨＰＡ）１０．０ｇ及びマグネシウムｔ－ブトキシド９．０ｇを投入し、ジメチルホルムアミド２０ｍＬを加えた後、約６０℃まで昇温し、６０分間撹拌した。反応液を約７８℃まで昇温し、前記製造例３で製造された結晶形の（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート（１－ＤＥＮＭＰ）２４．１ｇを投入した後、２時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸７．３ｍＬを投入し、前記温度で６０分間撹拌した後、減圧濃縮して、ジメチルホルムアミドを除去した。前記濃縮液に水１０ｍＬとジクロロメタン２００ｍＬを投入し、室温で約６０分間撹拌した。前記反応液をろ過した後、残ったろ液を減圧濃縮させて、中間体である油状の（Ｒ）－９－［２－（ジエチルホスホノメトキシ）プロピル］アデニン（ＤＰＰＡ）を得た。

【００８４】
油状の（Ｒ）－９－［２－（ジエチルホスホノメトキシ）プロピル］アデニン（ＤＰＰＡ）にアセトニトリル１０ｍＬ及びブロモトリメチルシラン２６．８ｍＬを加え、約６５℃で１時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、減圧濃縮し、水１０ｍＬとメタノール１００ｍＬを投入して、完全に溶解した。２０％水酸化ナトリウム水溶液を用いてｐＨ３．０に調節し、室温で２時間撹拌した。前記結晶をろ過し、水５０ｍＬとアセトン２０ｍＬの順で洗浄した後、室温で窒素乾燥して、粗テノホビル（ＰＭＰＡ）１２．０ｇ（収率：８１％）を得た。

【００８５】
前記得られた粗テノホビル（ＰＭＰＡ）１０．０ｇに水１８５ｍＬを投入し、約９５℃に昇温し、３０分間完全に溶解した。溶解された反応液を約２５℃まで徐々に冷却し、再び３℃に冷却した後、前記温度を保持しながら３時間撹拌した。結晶をろ過し、水５０ｍＬとアセトン２０ｍＬの順で洗浄した後、室温で窒素乾燥して、テノホビル（ＰＭＰＡ）９．０ｇ（収率：９０％）を得た。

純度測定：99.3% by HPLC

^{1}H-NMR(D_2O, 300 MHz) δ 8.25(s, 1H), 8.09(s, 1H), 4.35(dd, 1H), 4.22(dd, 1H), 3.97(m, 1H), 3.57(dd, 1H), 3.46(dd, 1H), 1.11(d, 3H).

【００８６】
比較例１：テノホビル（ＰＭＰＡ）の製造

以下の比較例では、特許文献１に開示された手順により、ジエチルｐ－トルエンスルホニルオキシメチルホスホネート（ＤＥＳＭＰ）及びリチウムｔ－ブトキシドを用いてテノホビルを製造した。

【００８７】
具体的に、容器に、（Ｒ）－９－［２－（ヒドロキシ）プロピル］アデニン（ＨＰＡ）１０．０ｇ及びリチウムｔ－ブトキシド４．６ｇを投入し、ジメチルホルムアミド４０ｍＬを加えた後、約３０～４０℃まで昇温し、６０分間撹拌した。反応液にジエチルｐ－トルエンスルホニルオキシメチルホスホネート（ＤＥＳＭＰ）１８．４ｇを投入した後、１時間撹拌した。反応液にリチウムｔ－ブトキシド０．８gをさらに投入し、３０分間撹拌した後、ジエチルｐ－トルエンスルホニルオキシメチルホスホネート（ＤＥＳＭＰ）３．３ｇをさらに投入し、３０分間撹拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸７．６ｍＬを投入し、前記温度で６０分間撹拌した後、減圧濃縮させて、ジメチルホルムアミドを除去した。前記濃縮液に水３０ｍＬとジクロロメタン５０ｍＬを投入し、抽出した。前記溶液を層分離後、水層をジクロロメタン５０ｍＬで再び抽出した。この過程を５回繰り返した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。残ったろ液を減圧濃縮させて、中間体である油状の（Ｒ）－９－［２－（ジエチルホスホノメトキシ）プロピル］アデニン（ＤＰＰＡ）を得た。

【００８８】
油状の（Ｒ）－９－［２－（ジエチルホスホノメトキシ）プロピル］アデニン（ＤＰＰＡ）にアセトニトリル１０ｍＬ及びブロモトリメチルシラン１６．１ｍＬを加え、約６５℃で２時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、減圧濃縮し、水１０ｍＬとメタノール１００ｍＬを投入して、完全に溶解した。２０％水酸化ナトリウム水溶液を用いてｐＨ３．０に調節し、室温で２時間撹拌した。前記結晶をろ過し、水３０ｍＬとメタノール２０ｍＬ混合液で洗浄した後、室温で窒素乾燥して、粗テノホビル（ＰＭＰＡ）７．０ｇ（収率：４７％）を得た。

【００８９】
前記得られた粗テノホビル（ＰＭＰＡ）５．０ｇに水９２．５ｍＬを投入し、約９５℃にお昇温し、３０分間完全に溶解した。溶解された反応液を約２５℃まで徐々に冷却し、再び３℃で冷却した後、前記温度を保持しながら３時間撹拌した。結晶をろ過し、水１５ｍＬとアセトン１５ｍＬの順で洗浄した後、室温で窒素乾燥して、テノホビル（ＰＭＰＡ）４．３５ｇ（収率：８７％）を得た。

純度測定：96.5% by HPLC

^{1}H-NMR(D_2O, 300 MHz) δ 8.25(s, 1H), 8.09(s, 1H), 4.35(dd, 1H), 4.22(dd, 1H), 3.97(m, 1H), 3.57(dd, 1H), 3.46(dd, 1H), 1.11(d, 3H).

【００９０】

また、前記本発明に係る実施例１～３におけるテノホビル製造時の反応液の純度を、比較例１（特許文献１）によるテノホビル製造時と比較して、下記表３に整理した。

【表３】

純度	比較例１	実施例１	実施例２	実施例３
製造方法	DESMP及びリチウムtert-ブトキシド使用	固体状の1-DENMP及びマグネシウムtert-ブトキシド使用	油状の2-DENMP及びマグネシウムtert-ブトキシド使用	結晶形の1-DENMP及びマグネシウムtert-ブトキシド使用
DPPA製造時の２時間反応液の純度	49.9%	82.5%	79.6%	86.0%
粗テノホビル製造（脱アルキル反応）時の１時間反応液の純度	70.5%	86.2%	79.3%	84.3%
粗テノホビルの純度	89.9%	96.9%	96.8%	97.2%
テノホビル（PMPA）の純度	96.5%	98.7%	98.8%	99.3%
テノホビル（PMPA）の収率	41.0%	57.6%	48.4%	73.0%

DESMP:ジエチルｐ－トルエンスルホニルオキシメチルホスホネート

1-DENMP:（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート

2-DENMP:（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネート

DPPA:（Ｒ）－９－［２－（ジエチルホスホノメトキシ）プロピル］アデニン

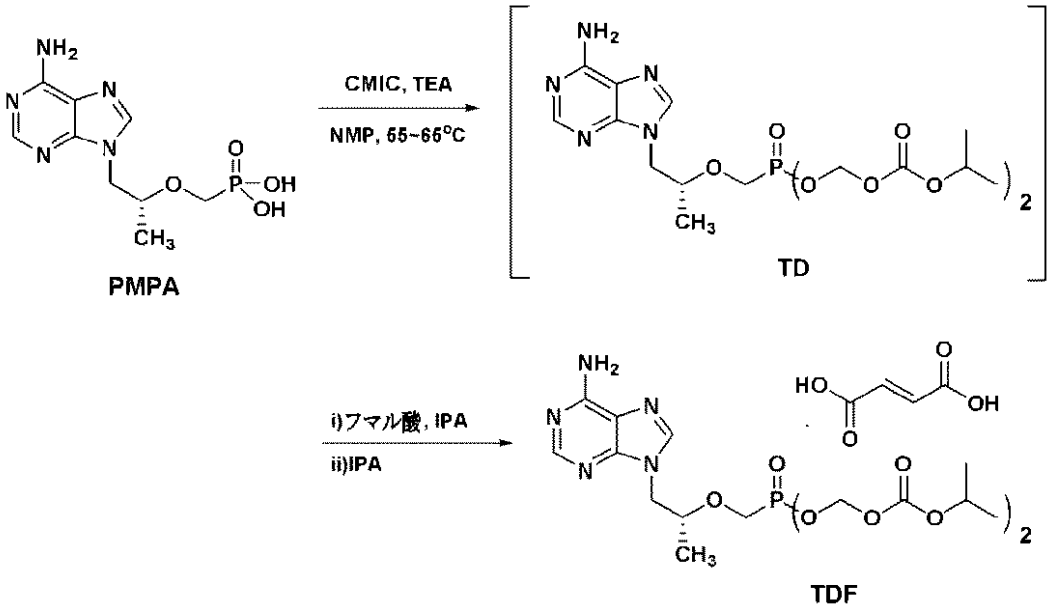
【００９１】

前記表３に示されるように、実施例１～３による（Ｒ）－９－［２－（ホスホノメトキシ）プロピル］アデニン（ＰＭＰＡ）の製造方法は、反応工程が容易で、反応中不純物生成が少なく、純度の高い（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－１－スルホネート又は（ジエトキシホスホリル）メチルナフタレン－２－スルホネートを用いることによって、従来の方法による比較例１よりも純度の高いＰＭＰＡを製造する可能性があることを確認することができた。

【００９２】

参照例１：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（ＴＤＦ）の製造

【化１９】



容器に、前記実施例１又は実施例３で製造されたテノホビル（ＰＭＰＡ）４．０ｇを投入し、Ｎ－メチルピロリドン１５ｍＬとトリエチルアミン５．８ｍＬを加えた。反応液を約６３℃に昇温し、３０分間撹拌し、クロロメチルイソプロピルカーボネート１０gを投入した後、前記温度で４時間撹拌した。反応液を室温で冷却後、再び５℃に冷却し、１５℃以下に保持下に、冷水２５ｍＬを投入した。１５℃で１時間撹拌し、ジクロロメタン１５ｍＬで２回抽出した。層分離後、有機層を水１０ｍＬで再び洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過し、残ったろ液を減圧濃縮させて、油状のテノホビルジソプロキシル（ＴＤ）を得た。

【００９３】

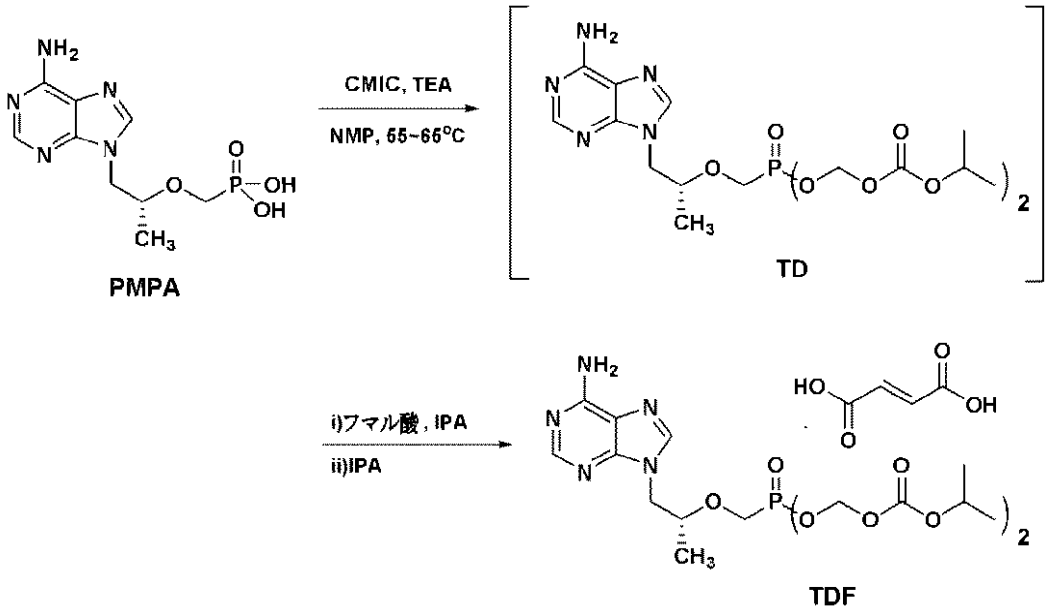
油状のテノホビルジソプロキシル（ＴＤ）にイソプロピルアルコール３５ｍＬとフマル酸１．６ｇを投入し、約５０℃に昇温し、３０分間完全に溶解した。溶解された反応液を約２５℃まで徐々に冷却し、再び３℃に冷却した後、前記温度を保持しながら４時間撹拌した。結晶をろ過し、イソプロピルアルコール１０ｍＬで洗浄した後、約４０℃で真空乾燥させて、目的化合物であるテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（ＴＤＦ）４．７ｇ（収率：５３％）を得た。

前記得られたテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（ＴＤＦ）４．７ｇにイソプロピルアルコール４０ｍＬを投入し、約５０℃に昇温し、３０分間完全に溶解した。溶解された反応液を約２５℃まで徐々に冷却し、再び３℃に冷却した後、前記温度を保持しながら４時間撹拌した。結晶をろ過し、イソプロピルアルコール１００ｍＬで洗浄した後、約４０℃で真空乾燥して、結晶形のテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（ＴＤＦ）４．３ｇ（収率：９０％）を得た。

【００９４】

参照例２：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（ＴＤＦ）の製造

【化２０】



容器に、前記実施例２で製造されたテノホビル（ＰＭＰＡ）３．５ｇを投入し、Ｎ－メチルピロリドン１５ｍＬとトリエチルアミン５．１ｍＬを加えた。反応液を約６３℃に昇温し、３０分間撹拌し、クロロメチルイソプロピルカーボネート８．７ｇを投入した後、前記温度で４時間撹拌した。反応液を室温で冷却後、再び５℃に冷却し、１５℃以下の保持下に冷水２５ｍＬを投入した。１５℃で１時間撹拌し、ジクロロメタン１５ｍＬで２回抽出した。層分離後、有機層を水１０ｍＬで２回洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過し、残ったろ液を減圧濃縮させて、油状のテノホビルジソプロキシル（ＴＤ）を得た。

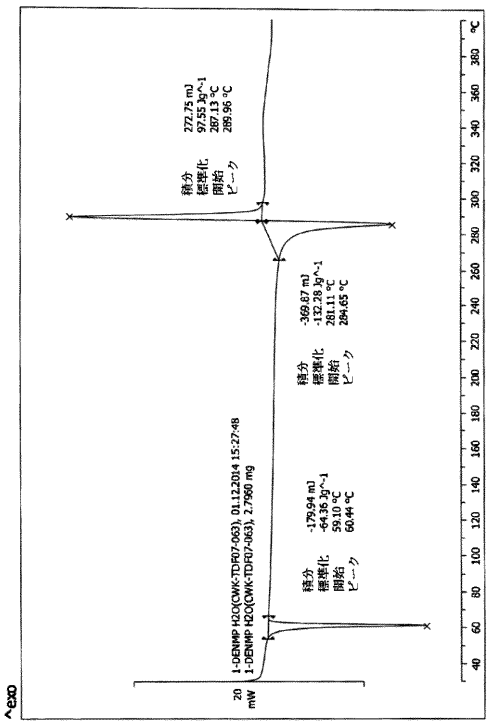
【００９５】

油状のテノホビルジソプロキシル（ＴＤ）にイソプロピルアルコール３０ｍＬとフマル酸１．４ｇを投入し、約５０℃に昇温し、３０分間完全に溶解した。溶解された反応液を約２５℃まで徐々に冷却し、再び３℃に冷却した後、前記温度を保持しながら４時間撹拌した。結晶をろ過し、イソプロピルアルコール１００ｍＬで洗浄した後、約４０℃で真空乾燥して、目的化合物であるテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（ＴＤＦ）４．０ｇ（収率：５２％）を得た。

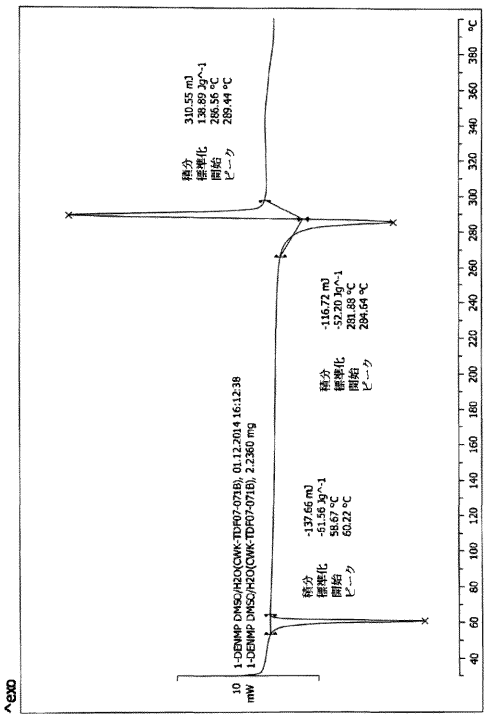
【００９６】

前記得られたテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（ＴＤＦ）４．０ｇにイソプロピルアルコール３５ｍＬを投入し、約５０℃に昇温し、３０分間完全に溶解した。溶解された反応液を約２５℃まで徐々に冷却し、再び３℃に冷却した後、前記温度を保持しながら４時間撹拌した。結晶をろ過し、イソプロピルアルコール１００ｍＬで洗浄した後、約４０℃で真空乾燥して、結晶形のテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（ＴＤＦ）３．６ｇ（収率：９０％）を得た。

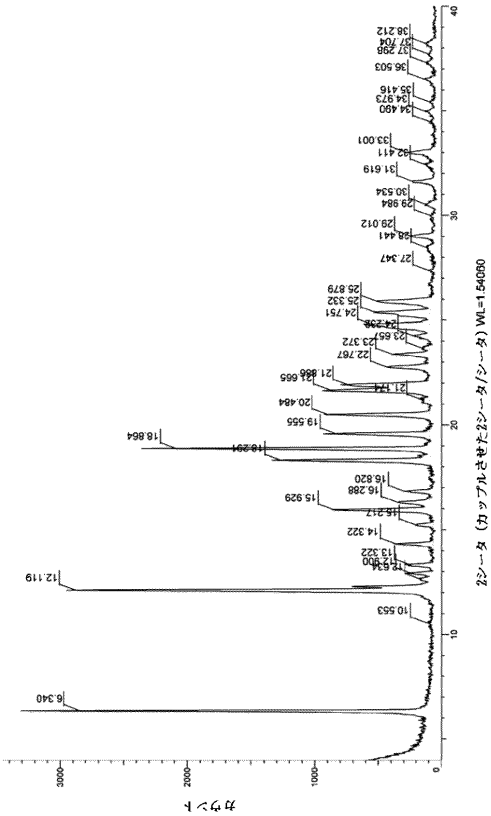
【図１】


1-DENMP H2O(CWK-TDF07-063), 01.12.2014 15:27:48
1-DENMP H2O(CWK-TDF07-063), 2.7960 mg
積分 -179.94 mJ
標準化 -64.36 Jg^-1
開始 59.10 °C
ピーク 60.44 °C
積分 -369.87 mJ
標準化 -132.26 Jg^-1
開始 281.11 °C
ピーク 284.65 °C
積分 272.75 mJ
標準化 97.55 Jg^-1
開始 287.13 °C
ピーク 289.96 °C
exo
mW
°C

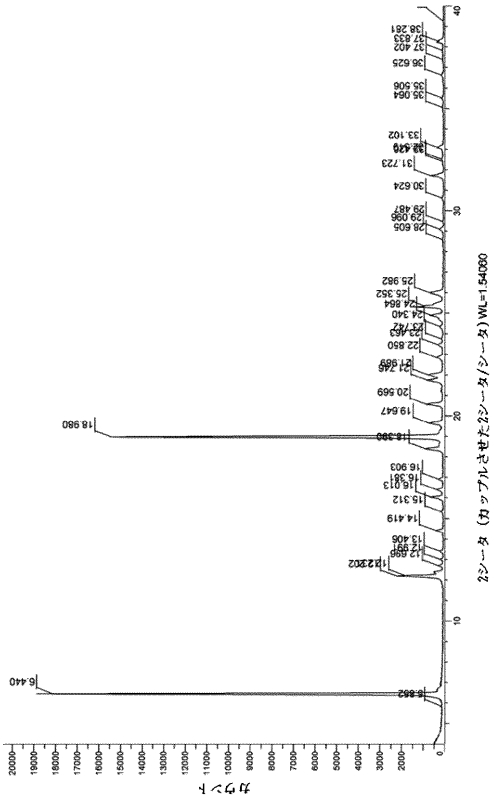
【図２】


1-DENMP DMSO/H2O(CWK-TDF07-071B), 01.12.2014 16:12:38
1-DENMP DMSO/H2O(CWK-TDF07-071B), 2.2360 mg
積分 -137.66 mJ
標準化 -61.56 Jg^-1
開始 58.67 °C
ピーク 60.22 °C
積分 -116.72 mJ
標準化 -52.20 Jg^-1
開始 281.88 °C
ピーク 284.64 °C
積分 310.55 mJ
標準化 138.89 Jg^-1
開始 286.56 °C
ピーク 289.44 °C
exo
mW
°C

【図３】


2シータ（カップルさせた2シータ/シータ）WL=1.54060
カウント

【図４】


2シータ（カップルさせた2シータ/シータ）WL=1.54060
カウント

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2015/010114

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F 9/6561(2006.01)i, C07F 9/38(2006.01)i, C07D 473/34(2006.01)i, A61K 31/52(2006.01)i

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 9/6561; C07D 473/34; C07M 7/00; C07F 9/40; A61K 31/675; C07C 57/15; C07D 473/00; C07F 9/38; A61K 31/52

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: (R)-9-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine, tenofovir, PMPA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014-033688 A1 (ITHEMBA PHARMACEUTICALS (PROPRIETARY) LIMITED) 06 March 2014 See abstract; examples 1-27, claims 1-16, figure 1.	1-13
A		14-15
Y	KR 10-2011-0133913 A (LG LIFE SCIENCES LTD.) 14 December 2011 See abstract; claim 1; paragraphs [0050]-[0052]; examples 6-7.	1-13
X		14-15
A	WO 2008-007392 A2 (MATRIX LABORATORIES LIMITED) 17 January 2008 See abstract; scheme of page 5; example 3.	1-15
A	WO 99-05150 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 04 February 1999 See abstract; steps 3-4 of pages 16-17.	1-15
A	US 2013-0165413 A1 (APTUIT LAURUS PRIVATE LIMITED) 27 June 2013 See abstract; paragraphs [0003], [0089]; examples 1-6.	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 DECEMBER 2015 (14.12.2015)	**14 DECEMBER 2015 (14.12.2015)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2015/010114

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2014-033688 A1	06/03/2014	GB 2012-15696 D0	17/10/2012
KR 10-2011-0133913 A	14/12/2011	NONE	
WO 2008-007392 A2	17/01/2008	EP 2046792 A2	15/04/2009
		EP 2046792 B1	25/02/2015
		ES 2532502 T3	27/03/2015
		US 2009-0286981 A1	19/11/2009
		US 8049009 B2	01/11/2011
		WO 2008-007392 A3	17/07/2008
WO 99-05150 A1	04/02/1999	AT 228526 T	15/12/2002
		AT 288914 T	15/02/2005
		AT 305009 T	15/10/2005
		AU 1998-85827 B2	23/01/2003
		AU 756793 B2	23/01/2003
		AU 8582798 A	16/02/1999
		BR 9811045 A	22/08/2000
		CA 2298059 A1	04/02/1999
		CA 2298059 C	30/12/2008
		CA 2605226 A1	04/02/1999
		CA 2605226 C	13/01/2009
		CN 100383148 C	23/04/2008
		CN 101181277 A	21/05/2008
		CN 101181277 B	25/04/2012
		CN 101181277 C	21/05/2008
		CN 1264367 A	23/08/2000
		CN 1554350 A	15/12/2004
		CN 1554350 C	19/04/2006
		CN 1745755 A	15/03/2006
		CN 1745755 C	24/09/2008
		DE 69809750 D1	09/01/2003
		DE 69809750 T2	21/08/2003
		DE 69829010 D1	17/03/2005
		DE 69829010 T2	13/04/2006
		DE 69831694 D1	27/10/2005
		DE 69831694 T2	13/07/2006
		DK 0998480 T3	24/03/2003
		DK 1243593 T3	14/11/2005
		EP 0998480 A1	10/05/2000
		EP 0998480 B1	27/11/2002
		EP 1243590 A2	25/09/2002
		EP 1243590 A3	18/12/2002
		EP 1243590 B1	09/02/2005
		EP 1243593 A2	25/09/2002
		EP 1243593 A3	04/12/2002
		EP 1243593 B1	21/09/2005
		ES 2187989 T3	16/06/2003
		ES 2236389 T3	16/07/2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2015/010114

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		ES 2249511 T3	01/04/2006
		HK 1029793 A1	20/06/2003
		HK 1051360 A1	14/10/2005
		HK 1051373 A1	07/04/2006
		ID 24701 A	03/08/2000
		IN 190780 B	23/08/2003
		JP 04173202 B2	29/10/2008
		JP 04628437 B2	09/02/2011
		JP 05398662 B2	29/01/2014
		JP 2002-511098 A	09/04/2002
		JP 2002-511098 T	09/04/2002
		JP 2008-208126 A	11/09/2008
		JP 2010-280694 A	16/12/2010
		JP 2013-213071 A	17/10/2013
		KR 10-0617608 B1	01/09/2006
		KR 10-0661153 B1	26/12/2006
		KR 10-0707505 B1	16/04/2007
		KR 2006-0038451 A	03/05/2006
		KR 2006-0038452 A	03/05/2006
		NZ 501287 A	28/09/2001
		PT 1243590 E	31/05/2005
		PT 1243590 T	31/05/2005
		PT 998480 E	31/03/2003
		PT 998480 T	31/03/2003
		SG 106656 A1	29/10/2004
		SG 106657 A1	29/10/2004
		TW I224103 B	21/11/2004
		TW I242561 B	01/11/2005
		US 05935946 A	10/08/1999
		WO 99-05150 A1	04/02/1999
US 2013-0165413 A1	27/06/2013	CN 103298812 A	11/09/2013
		EP 2462935 A1	13/06/2012
		EP 2462935 B1	21/01/2015
		US 8791259 B2	29/07/2014
		WO 2012-081032 A1	21/06/2012

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2015/010114

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07F 9/6561(2006.01)i, C07F 9/38(2006.01)i, C07D 473/34(2006.01)i, A61K 31/52(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07F 9/6561; C07D 473/34; C07M 7/00; C07F 9/40; A61K 31/675; C07C 57/15; C07D 473/00; C07F 9/38; A61K 31/52

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: (R)-9-[2-(포스포노메톡시)프로필]아데닌, 태노포비어, PMPA

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	WO 2014-033688 A1 (ITHEMBA PHARMACEUTICALS (PROPRIETARY) LIMITED) 2014.03.06 초록; 실시예 1-27, 청구항 1-16, 그림 1.	1-13
A		14-15
Y	KR 10-2011-0133913 A (주식회사 엘지생명과학) 2011.12.14 초록; 청구항 1; 단락 [0050]-[0052]; 실시예 6-7.	1-13
X		14-15
A	WO 2008-007392 A2 (MATRIX LABORATORIES LIMITED) 2008.01.17 초록; 페이지 5의 스킴; 실시예 3.	1-15
A	WO 99-05150 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 1999.02.04 초록; 페이지 16-17의 스텝 3-4.	1-15
A	US 2013-0165413 A1 (APTUIT LAURUS PRIVATE LIMITED) 2013.06.27 초록; 단락 [0003],[0089]; 실시예 1-6.	1-15

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2015년 12월 14일 (14.12.2015)	2015년 12월 14일 (14.12.2015)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관
방성철
전화번호 +82-42-481-8697

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2015년 1월)

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2015/010114

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2014-033688 A1	2014/03/06	GB 2012-15696 D0	2012/10/17
KR 10-2011-0133913 A	2011/12/14	없음	
WO 2008-007392 A2	2008/01/17	EP 2046792 A2	2009/04/15
		EP 2046792 B1	2015/02/25
		ES 2532502 T3	2015/03/27
		US 2009-0286981 A1	2009/11/19
		US 8049009 B2	2011/11/01
		WO 2008-007392 A3	2008/07/17
WO 99-05150 A1	1999/02/04	AT 228526 T	2002/12/15
		AT 288914 T	2005/02/15
		AT 305009 T	2005/10/15
		AU 1998-85827 B2	2003/01/23
		AU 756793 B2	2003/01/23
		AU 8582798 A	1999/02/16
		BR 9811045 A	2000/08/22
		CA 2298059 A1	1999/02/04
		CA 2298059 C	2008/12/30
		CA 2605226 A1	1999/02/04
		CA 2605226 C	2009/01/13
		CN 100383148 C	2008/04/23
		CN 101181277 A	2008/05/21
		CN 101181277 B	2012/04/25
		CN 101181277 C	2008/05/21
		CN 1264387 A	2000/08/23
		CN 1554350 A	2004/12/15
		CN 1554350 C	2006/04/19
		CN 1745755 A	2006/03/15
		CN 1745755 C	2008/09/24
		DE 69809750 D1	2003/01/09
		DE 69809750 T2	2003/08/21
		DE 69829010 D1	2005/03/17
		DE 69829010 T2	2006/04/13
		DE 69831694 D1	2005/10/27
		DE 69831694 T2	2006/07/13
		DK 0998480 T3	2003/03/24
		DK 1243593 T3	2005/11/14
		EP 0998480 A1	2000/05/10
		EP 0998480 B1	2002/11/27
		EP 1243590 A2	2002/09/25
		EP 1243590 A3	2002/12/18
		EP 1243590 B1	2005/02/09
		EP 1243593 A2	2002/09/25
		EP 1243593 A3	2002/12/04
		EP 1243593 B1	2005/09/21
		ES 2187989 T3	2003/06/16
		ES 2236389 T3	2005/07/16

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2015/010114

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		ES 2249511 T3	2006/04/01
		HK 1029793 A1	2003/06/20
		HK 1051360 A1	2005/10/14
		HK 1051373 A1	2006/04/07
		ID 24701 A	2000/08/03
		IN 190780 B	2003/08/23
		JP 04173202 B2	2008/10/29
		JP 04628437 B2	2011/02/09
		JP 05398662 B2	2014/01/29
		JP 2002-511098 A	2002/04/09
		JP 2002-511098 T	2002/04/09
		JP 2008-208126 A	2008/09/11
		JP 2010-280694 A	2010/12/16
		JP 2013-213071 A	2013/10/17
		KR 10-0617608 B1	2006/09/01
		KR 10-0661153 B1	2006/12/26
		KR 10-0707505 B1	2007/04/16
		KR 2006-0038451 A	2006/05/03
		KR 2006-0038452 A	2006/05/03
		NZ 501287 A	2001/09/28
		PT 1243590 E	2005/05/31
		PT 1243590 T	2005/05/31
		PT 998480 E	2003/03/31
		PT 998480 T	2003/03/31
		SG 106656 A1	2004/10/29
		SG 106657 A1	2004/10/29
		TW I224103 B	2004/11/21
		TW I242561 B	2005/11/01
		US 05935946 A	1999/08/10
		WO 99-05150 A1	1999/02/04
US 2013-0165413 A1	2013/06/27	CN 103298812 A	2013/09/11
		EP 2462935 A1	2012/06/13
		EP 2462935 B1	2015/01/21
		US 8791259 B2	2014/07/29
		WO 2012-081032 A1	2012/06/21

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ

(72)発明者 チェ・ウォンギョン
大韓民国１５８６６キョンギド、クンポシ、サンボンチョンロ３４番、６４０－３０３
(72)発明者 パク・ウンラン
大韓民国１４７４３キョンギド、プチョンシ、ソサグ、ソンジュロ１２ボンギル１６、ナドン、３０１ホ
(72)発明者 チョ・ヨンボム
大韓民国１４０６１キョンギド、アニャンシ、トンアング、ハギロ３９０番、１０２－１９０５
(72)発明者 イ・ジェホン
大韓民国１６８１７キョンギド、ヨンインシ、スジグ、シンボン２ロ２６番、１１５－１００３
(72)発明者 チャン・ヨンギル
大韓民国１６８５３キョンギド、ヨンインシ、スジグ、ソンボク１ロ１６４ボンギル２０、１０７－８０４

Ｆターム(参考) 4C086 DA38 ZB33
4H050 AA02 AC40 AD15 BB21 BB31