

(43) 国際公開日
2009 年 7 月 23 日 (23.07.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/091031 A1(51) 国際特許分類:
C07D 473/18 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/050549

(22) 国際出願日: 2009 年 1 月 16 日 (16.01.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2008-007976 2008 年 1 月 17 日 (17.01.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本住友製薬株式会社 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 6 番 8 号 Osaka (JP). アストラゼネカ・アクチエボラージュ (ASTRAZENECA AKTIEBOLAG) [SE/SE]; SE15185 セーデルティエ Soedertaelje (SE).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 栗本 歩 (KURI-MOTO, Ayumu) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 嘉藤田 渉 (KATODA, Wataru) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 橋本 和樹 (HASHIMOTO, Kazuki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 高橋 和彦 (TAKAHASHI, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒5530001 大阪府大阪市福島区海老江 1 丁目 5 番 5 1 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

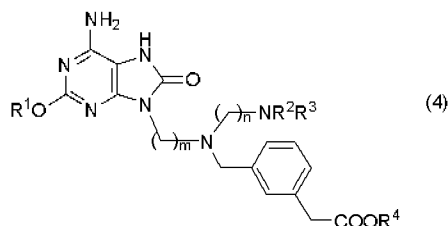
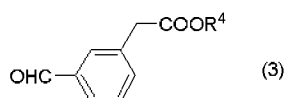
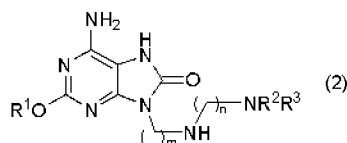
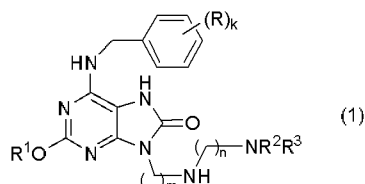
(74) 代理人: 田中 光雄, 外 (TANAKA, Mitsuo et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMP ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ADENINE COMPOUND

(54) 発明の名称: アデニン化合物の製造方法



(57) Abstract: Disclosed is a method for producing an adenine compound represented by Formula (4) which is useful as a pharmaceutical product. In the method, a compound represented by Formula (1) is converted into a compound represented by Formula (2) by a debenzilation reaction, and then the thus-obtained compound of Formula (2) is reacted with a compound represented by Formula (3) in the presence of a boron-containing reducing agent. [In Formula (1), k represents 1 or 2; m and n each represents a number of 2-5; R represents a hydrogen atom, a halogen atom or the like; R¹ represents an alkyl group having 1-6 carbon atoms; and R² and R³ are combined with an adjacent nitrogen atom and form pyrrolidine, morpholine, thiomorpholine or the like.] [In Formula (3), R⁴ represents an alkyl group having 1-3 carbon atoms.]

(57) 要約: (a) 式 (1): (式中、k は 1 又は 2、m 及び n は 2 ~ 5、R は水素原子、ハロゲン原子など、R¹ は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、R² 及び R³ は隣接する窒素原子と結合してピロリジン、モルホリン、チオモルホリンなどを表す。) の化合物を脱ベンジル化反応により式 (2): の化合物へ変換し、次いで得られた式 (2) の化合物と式 (3): (式中、R⁴ は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表す。) の化合物を、ホウ素系還元剤の存在下に反応させることとなる、式 (4): で表される医薬として有用なアデニン化合物の製造方法。



BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

アデニン化合物の製造方法

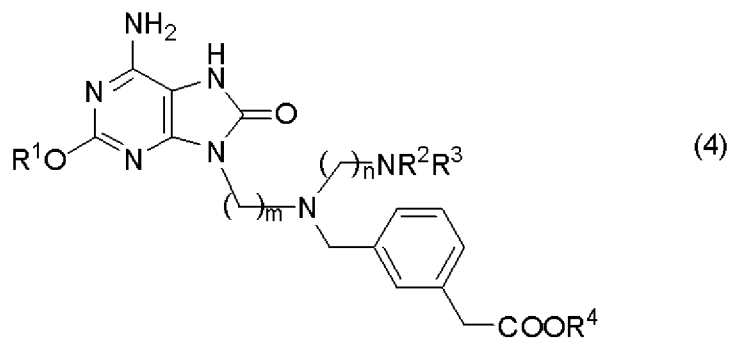
技術分野

[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(4)：

[化1]



(式中、R⁴は炭素数1～3のアルキル基を表し、m、n、R¹、R²及びR³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(4)で表される化合物の製造方法として、特許文献2には、6-アミノ-9-(3-ブロモプロピル)-2-ブトキシ-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オンを経由して6-アミノ-2-ブトキシ-9-[3-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]プロピル]-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オンを合成し、3-ブロモメチルフェニル酢酸メチルでアルキル化した後、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。

[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-アミンに3-モルホリノプロピルアミンを反応させ、2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]ブチル]-9H-プリン-6-アミンを合成した後、酸処理し、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。

しかしながら、製造中間体である6-アミノ-9-(3-ブロモプロピル)-2-ブトキシ-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン等の6位にアミノ基を有し、かつ8位にオキソ基を有する化合物は、式(4)で表される化合物と同様に薬理活性を有しており、製造過程での取り扱いに注意が必要であった。

以上のことから、活性中間体を經由せず、目的物を効率的に得ることが可能な式(4)で表される化合物の製造方法が求められている。

以下の特許文献3には、6位にベンジルアミノ基を有するアデニン化合物が開示されているが、6位ベンジル基を保護基として用いるアデニン化合物の製造方法は記載されていない。

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

特許文献3:国際公開第00/043394号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 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(4)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にある。

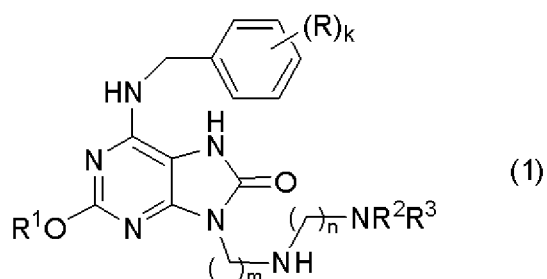
課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、式(4)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。

即ち、本発明は、以下の[1]～[10]に掲げる化合物(4)の製造法に関する。

[0006] [1] 式(1)、

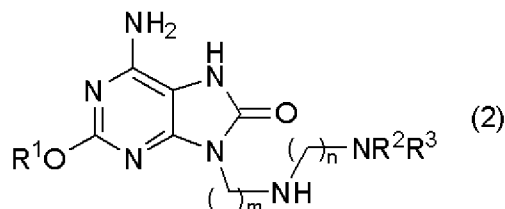
[化2]



(式中、 k は1又は2の整数を表し、 R は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルキルオキシ基、又はニトロ基を表し、ここにおいて、 k が2を表すとき、2つの R はそれぞれ同一または異なっているもよく、 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 が結合して、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るもよく、ここにおいて、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るもよい。)

で表される化合物又はその塩を脱ベンジル化反応に付し、式(2)：

[化3]

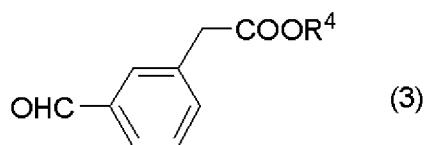


(式中、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩へ変換する工程(a)；と、ついで、

[0007] 上記工程(a)で得られた式(2)で表される化合物又はその塩と式(3)：

[化4]

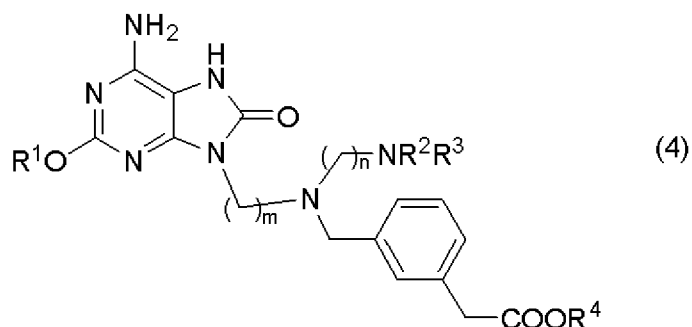


(式中、 R^4 は炭素数1～3のアルキル基を表す。)

で表される化合物を、ホウ素系還元剤の存在下に反応させる工程(b)；

を実施(carry out)することを特徴とする式(4)：

[化5]



(式中、m、n、R¹、R²、R³及びR⁴は前記と同義である。)

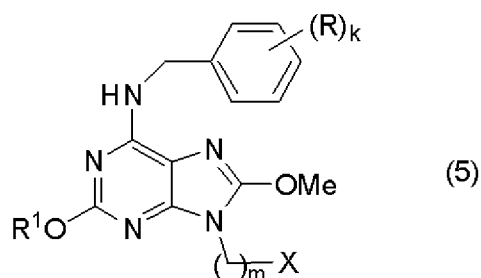
で表される化合物又はその薬学上許容される塩の製造方法。

[0008] [2] 工程(a)の脱ベンジル化反応が、(a1)水素ガス、ギ酸若しくはギ酸アンモニウム存在下、パラジウム炭素触媒若しくは水酸化パラジウム炭素触媒を用いて行なわれる水素添加反応、又は(a2)アルキルクロロホルメート、若しくは置換アルキルクロロホルメートを用いて行なわれる脱ベンジル化反応である、上記[1]に記載の製造方法。

[0009] [3] 工程(b)の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、上記[1]又は[2]に記載の製造方法。

[0010] [4] 上記[1]～[3]に記載の製造法において、式(1)の化合物又はその塩を、
式(5)：

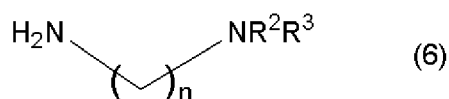
[化6]



(式中、Xは塩素原子、臭素原子又はメタンスルホニルオキシ基を表し、k、m、R及びR¹は前記と同義である。)

で表される化合物と、式(6)：

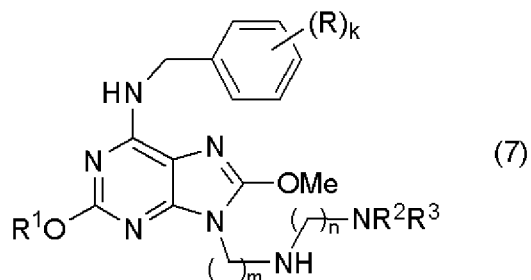
[化7]



(式中、n、R²及びR³は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩を反応させて、式(7)：

[化8]



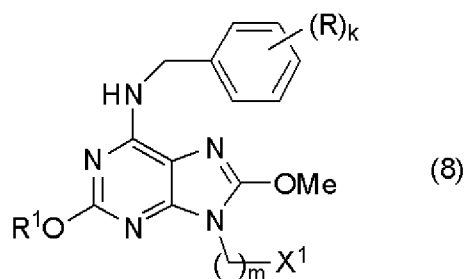
(式中、k、m、n、R、R¹、R²及びR³は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩を製造する工程(c)；と、ついで、

[0011] 工程(c)で得られた式(7)で表される化合物又はその塩を酸で処理して、式(1)で表される化合物又はその塩を製造する工程(d)を更に含む、上記[1]～[3]のいずれかに記載の製造方法。

[0012] [5] 上記[1]～[3]に記載の製造法において、式(1)の化合物又はその塩を、式(8)：

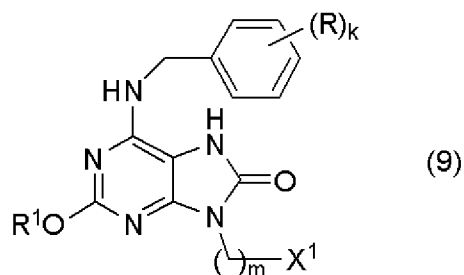
[化9]



(式中、X¹は塩素原子又は臭素原子を表し、k、m、R及びR¹は前記と同義である。)

で表される化合物を酸で処理して、式(9)：

[化10]

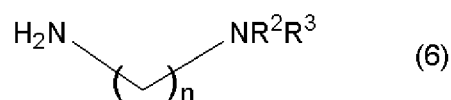


(式中、k、m、R、R¹及びX¹は前記と同義である。)

で表される化合物を製造する工程(e);と、ついで、

[0013] 工程(e)で得られた式(9)で表される化合物及び式(6):

[化11]



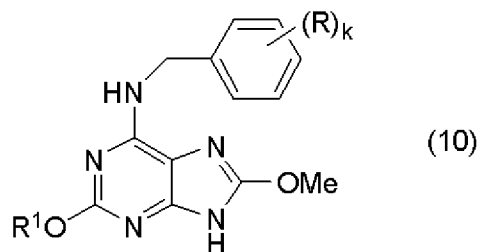
(式中、n、R²及びR³は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩を反応させて、式(1)で表される化合物又はその塩を製造する工程(f);を更に含む、上記[1]~[3]のいずれかに記載の製造方法。

[0014] [6] 上記[4]又は[5]に記載の製造法において、工程(d)又は工程(e)における酸が塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸及びp-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上記[4]又は[5]に記載の製造方法。

[0015] [7] 上記[4]~[6]のいずれかに記載の製造法において、式(8)の化合物又はその塩を、式(10)

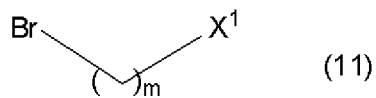
[化12]



(式中、k、R及びR¹は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩と、式(11):

[化13]

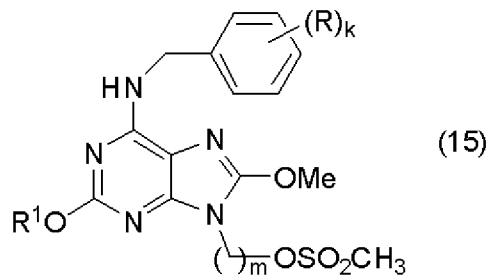


(式中、 X^1 及び m は前記と同義である。)

で表される化合物を、塩基存在下に反応させて、式(8)で表される化合物を製造する工程(g);を更に含む、上記[4]～[6]のいずれかに記載の製造方法。

[0016] [8] 上記[4]又は[6]に記載の製造法において、式(15)

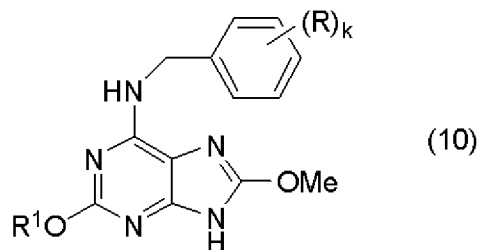
[化14]



(式中、 k 、 m 、 R 及び R^1 は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩を、式(10):

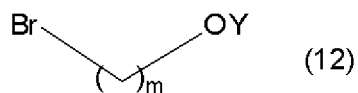
[化15]



(式中、 k 、 R 及び R^1 は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩と、式(12):

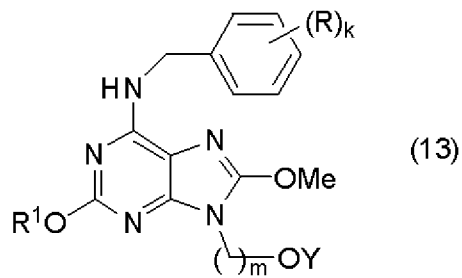
[化16]



(式中、 Y は水素原子又は水酸基の保護基を表し、 m は前記と同義である。)

で表される化合物を、塩基の存在下に反応させて、式(13):

[化17]

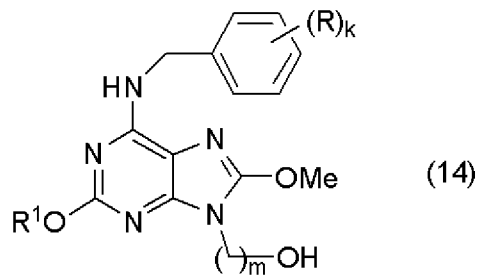


(式中、k、m、R、R¹及びYは前記と同義である。)

で表される化合物を製造する工程(h);と、ついで、

[0017] 工程(h)で得られた式(13)で表される化合物中、Yが水酸基の保護基を表す化合物に対して脱保護反応を行ない、式(14):

[化18]



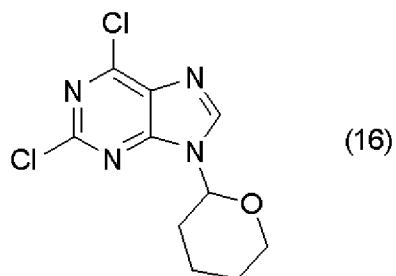
(式中、k、m、R及びR¹は前記と同義である。)

で表される化合物を製造する工程(i);と、ついで、

[0018] 工程(h)又は工程(i)で得られた式(14)で表される化合物と、メタンスルホニルクロリドを、塩基の存在下に反応させて、式(15)で表される化合物を製造する工程(j);を更に含む、上記[4]又は[6]に記載の製造方法。

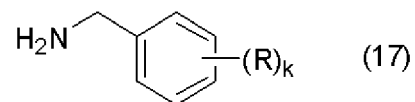
[0019] [9] 上記[7]又は[8]に記載の製造法において、式(10)の化合物又はその塩を、式(16):

[化19]



で表される化合物と、式(17)：

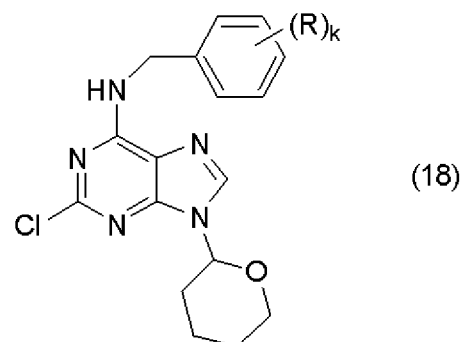
[化20]



(式中、k及びRは前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩を反応させて、式(18)：

[化21]

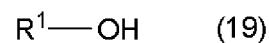


(式中、k及びRは前記と同義である。)

で表される化合物を製造する工程(k)；と、ついで、

[0020] 工程(k)で得られた式(18)で表される化合物と、式(19)：

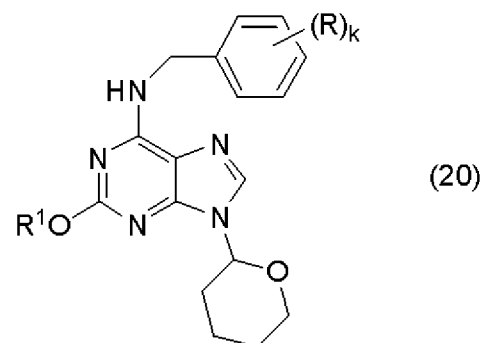
[化22]



(式中、R¹は前記と同義である。)

で表される化合物を、塩基の存在下に反応させて、式(20)：

[化23]

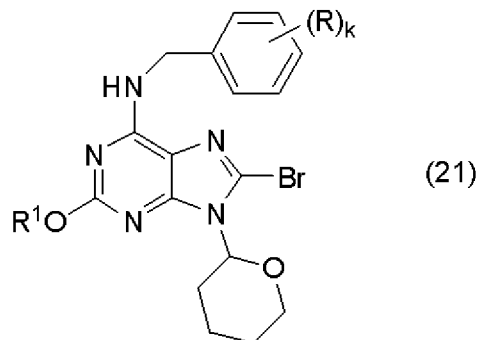


(式中、k、R及びR¹は前記と同義である。)

で表される化合物を製造する工程 (l) ; と、 ついで、

[0021] 工程 (l) で得られた式 (20) で表される化合物と臭素を、酢酸ナトリウム存在下、リン酸ナトリウムの存在下又は非存在下に反応させて、式 (21) :

[化24]

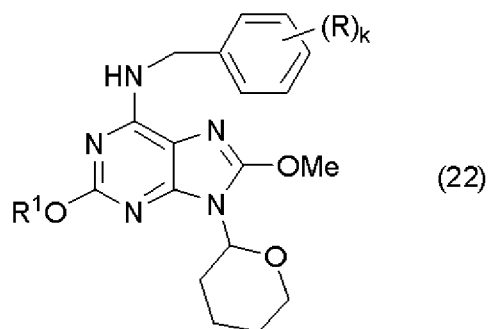


(式中、k、R及びR¹は前記と同義である。)

で表される化合物を製造する工程 (m) ; と、 ついで、

[0022] 工程 (m) で得られた式 (21) で表される化合物と、メタノールを、塩基の存在下に反応させて式 (22) :

[化25]



(式中、k、R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 (n) ; と、 ついで、

[0023] 工程 (n) で得られた式 (22) で表される化合物を、酸で処理して、式 (10) で表される化合物又はその塩を製造する工程 (o) ; を更に含む、上記[7]又は[8]に記載の製造方法。

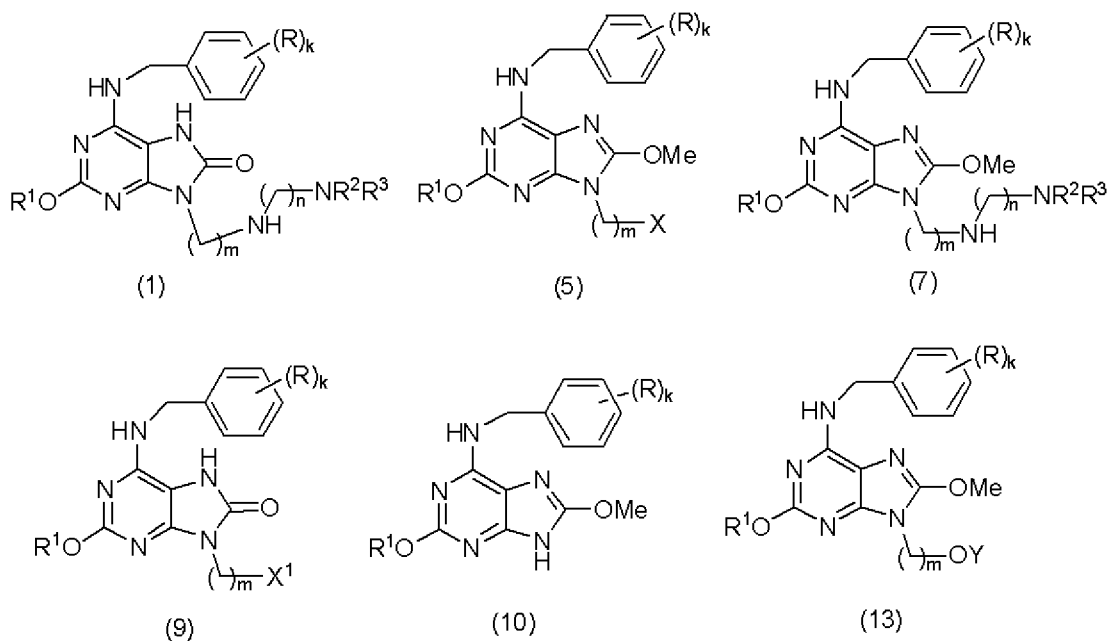
[0024] [10] 工程 (o) における酸がトリフルオロ酢酸である、上記[9]に記載の製造方法。

[0025] 本発明はまた、下記[11]及び[12]に挙げる化合物(4)の合成中間体として有用

な新規化合物に関する。

[11] 下記の式(1)、式(5)、式(7)、式(9)、式(10)又は式(13)：

[化26]

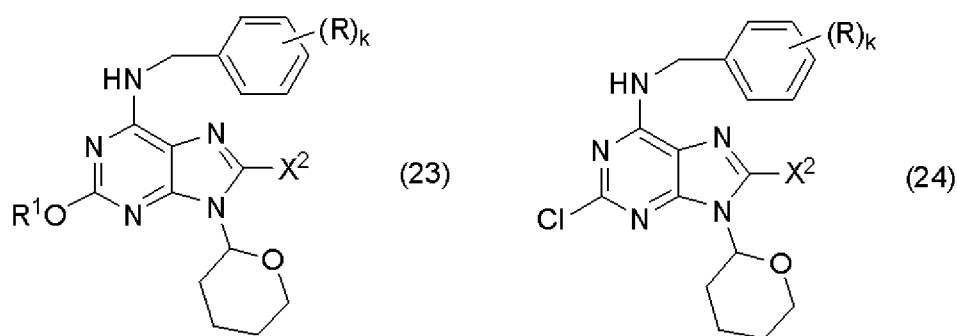


(式中、 k 、 m 、 n 、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 X^1 及び Y は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩。

[12] 下記の式(23)又は式(24)：

[化27]



(式中、 X^2 は水素原子、臭素原子又はメキシ基を表し、 k 、 R 及び R^1 は前記と同義である。)

で表される化合物。

本発明の製造中間体は、水和物および/又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物および/又は溶媒和物もまた本発明の製造中間体に包含される。ま

た、式(10)で表される中間体は、場合により互変異性体を生じることがあるので、これらの互変異性体も本発明の製造中間体に包含される。

発明の効果

- [0026] 本発明により、医薬品として有用な式(4)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が可能になった。本発明の製造法を用いれば、従来法で必要だったアンモニアを用いた高压反応装置が不要となった。更に本製造中間体は6位アミノ基にベンジル基を有することにより薬理活性を持たないため、一層簡便な設備で安全に製造が可能になった。

発明を実施するための最良の形態

- [0027] 以下に本発明を詳細に説明する。

本明細書において、「ハロゲン原子」としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられ、好ましくはフッ素原子又は塩素原子が挙げられる。

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、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

- [0028] 本明細書において、「炭素数1～6のアルキルオキシ基」としては炭素数1～6の直鎖もしくは分枝のアルキル基で置換されたヒドロキシル基が挙げられ、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

- [0029] 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1-メチルエチル基が挙げられる。

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

- [0030] 本明細書において、kは1又は2の整数を表す。

- [0031] 本明細書において、 R^2 及び R^3 は好ましくは同一又は異なって炭素数1～6のアルキル基を表すか、あるいは R^2 及び R^3 が結合して、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うる。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。 R^2 及び R^3 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する場合は特に好ましい。

本明細書において、 R^4 は好ましくはメチル基を表す。

[0032] 以下に本発明方法に係る各工程について詳細に説明する。

[0033] 工程(a)

上記[1]の工程(a)において、式(1)で表される化合物及び式(2)で表される化合物の塩としては、塩酸塩、臭化水素塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩等が挙げられる。

式(1)で表される化合物を式(2)で表される化合物へ変換する脱ベンジル化保護反応としては、(a1)水素ガス、ギ酸若しくはギ酸アンモニウム存在下、パラジウム炭素若しくは水酸化パラジウム炭素触媒を用いて行なわれる水素添加反応、又は(a2)アルキルクロホルメート、又は置換アルキルクロホルメートを用いて行なわれる脱ベンジル化反応等が挙げられる。アルキルクロホルメートまたは置換アルキルホルメートとしては、具体的に1-クロロエチルクロホルメート、2,2,2-トリクロロエチルクロホルメート、2-(トリメチルシリル)エチルクロホルメート、ビニルクロホルメート等が挙げられる。各々の反応条件については公知であり、例えばJ. Org. Chem., 52, 19 (1987), Tetrahedron Lett., 28, 2331 (1987), J. Org. Chem., 49, 2081 (1984), Tetrahedron Lett., 27, 3979 (1986), Tetrahedron Lett., 1567 (1977)等を参照することができる。

[0034] 工程(b)

上記[1]の工程(b)において用いるホウ素系還元剤としては、具体的に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、ボラン-ジメチルスルフィド複合体、2-ピコリナーボラン複合体等が挙げられ、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又はナトリウムシアノボロハイドライドが挙げられ、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。

この反応は、式(2)で表される化合物が塩を形成している場合は式(2)で表される化合物と同じ当量数以下の塩基の存在下又は非存在下中性又は酸性条件下で実施できる。また(2)で表される化合物と同じ当量数より多くの塩基を加え、式(3)で表

される化合物と攪拌後、反応液を酸性に調整し、ホウ素系還元剤と反応させることによっても実施できる。好ましくは後者の方法である。ここで用いられる塩基としては、具体的にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等の有機アミン類が挙げられる。好ましくはトリエチルアミンが挙げられる。通常、式(2)で表される化合物と式(3)で表される化合物の還元的アミノ化反応は、酸性条件下で実施され、反応条件を酸性下で行うために加える酸としては、酢酸等が挙げられる。

反応温度は、15℃～40℃の範囲から、好ましくは20℃～30℃の範囲から選択される。

[0035] 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(NMP)、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキサイド(DMSO)、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等を用いることができ、好ましくは、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルホルムアミド(DMF)を、さらに好ましくは、N-メチルピロリドン(NMP)を用いることができる。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、N-メチルピロリドン(NMP)を挙げることができる。

反応時間は、通常3～24時間である。

式(4)で表される化合物はフリー体で単離してもよいし、適当な酸と塩を形成させてもよい。当該塩は、薬学上許容される無毒の塩であれば特に限定されないが、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、硝酸塩、オルトリン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、L-乳酸塩、アスパラギン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、クエン酸塩、1,5-ナフタレンジスルホン酸塩、琥珀酸塩、シュウ酸塩等が挙げられる。

[0036] 工程(c)

上記[4]の工程(c)において、式(6)で表される化合物の好ましい塩としては、塩酸塩、臭化水素塩等が挙げられる。

この反応に用いる式(6)で表される化合物の式(5)で表される化合物に対する当量としては、1当量から20当量の範囲から選択され、好ましくは、5当量から10当量の範囲から選択される。

この反応は、塩基の存在下又は非存在下で行なわれ、式(6)で表される化合物が

塩を形成している場合は少なくとも式(6)で表される化合物と同じ当量数の塩基を添加する必要がある。ここで用いられる塩基としては、具体的にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、2,6-ルチジン、ジメチルアミノピリジン等の有機アミン類が、好ましくは、トリエチルアミンが挙げられる。

反応温度は特に限定されず、通常15℃～40℃、好ましくは、25℃～35℃の範囲から選択される。

[0037] 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(NMP)、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキサイド(DMSO)等を用いることができ、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。或いは、本反応は好ましくは、無溶媒で行うことができる。

反応時間は、通常3～24時間である。

式(7)で表される化合物の塩としては、特に限定されないが、塩酸塩、臭化水素塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩等が挙げられる。

[0038] 工程(d)

上記[4]の工程(d)において、式(7)で表される化合物を式(1)で表される化合物へ変換する工程に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、好ましくは、塩酸又は臭化水素酸が挙げられる。塩酸、臭化水素酸の濃度としては0.1M～12M、好ましくは1M～6Mが挙げられる。

この工程は、無溶媒で行なうこともできるが、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、酸を加えて反応を行なう。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る限り、特に限定されないが、具体的には、メタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、これらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、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。

反応温度は、0℃～40℃、好ましくは、20℃～30℃の範囲から選択される。

反応時間は、通常1～5時間である。

[0039] 通常、式(7)で表される化合物の製造工程における反応混合物に酸を加えるか、又は適宜有機溶媒を用いて式(7)で表される化合物を抽出し、これに酸を加えること

により、式(7)で表される化合物を式(1)で表される化合物に変換することができる。

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。

[0040] 工程(e)

上記[5]の工程(e)、すなわち、式(8)で表される化合物を式(9)で表される化合物へ変換する工程は、上記工程(d)と同様に行うことができる。

[0041] 工程(f)

上記[5]の工程(f)、すなわち、式(9)で表される化合物を式(1)で表される化合物へ変換する工程は、上記工程(c)と同様に行うことができる。

[0042] 工程(g)

上記[7]の工程(g)において、式(10)で表される化合物及び式(11)で表される化合物の縮合反応は、通常塩基の存在下で行なわれる。塩基としては、具体的には炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

反応温度は、20℃～60℃、好ましくは、20℃～30℃の範囲から選択される。

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(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)、クロロホルム、ジクロロメタン等が挙げられる。

反応時間は、通常2～8時間である。

ここで、生成する式(8)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。

[0043] 工程(h)

上記[8]の工程(h)、すなわち、式(10)で表される化合物と式(12)で表される化合物の縮合反応により式(13)で表される化合物へ変換する工程は、上記工程(g)と同様に行うことができる。

式(12)及び式(13)におけるYが水酸基の保護基を表す場合、当該保護基としては、特に限定されず、「Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition (John Wil

ey & Sons, Inc.; 1999)」等に記載された水酸基の保護基を適宜用いることができる。例えば、アセチル基、ホルミル基等のエステル系保護基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等のシリルエーテル系保護基が挙げられる。

[0044] 工程(i)

上記[8]の工程(i)は、「Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1999)」等に記載された当業者に周知の脱保護反応を行えばよい。例えば、Yがエステル系保護基の場合は、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酸化物を用いてアルカリ加水分解反応を行なうことができる。又は、塩酸、硫酸等の酸を用いて酸加水分解反応を行なうことができる。

反応温度は、約20℃～100℃の範囲から選択される。

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、あるいは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、塩酸又は硫酸水を加えてもよい。具体的には、1,4-ジオキサンー水、テトラヒドロフランー水、アルコール系溶媒ー水が挙げられる。好ましくはメタノールー水が挙げられる。

反応時間は、通常1～24時間である。

[0045] Yがシリルエーテル系保護基の場合は、適宜当業者に公知の脱シリル化方法を用いることができる。具体的には、トリフルオロ酢酸、塩酸、フッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF)、フッ化水素酸 (HF)、フッ化セシウム (CsF)を用いて簡便に収率よく、脱シリル化反応を行なうことができる。

ここで、生成する式(14)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。

[0046] 工程(j)

上記[8]の工程(j)において、式(14)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(15)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、塩基の存在下に行なわれる。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、ピリジン等の有機塩基が挙げられ、好ましく

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。

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てもよく、或いは反応促進剤としてジメチルアミノピリジンを用いることもできる。

反応温度は、約0℃～20℃の範囲から選択される。

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(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジクロロメタン、クロロホルム、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。

[0047] 工程(k)

原料として用いられる式(16)で表される化合物は公知であり、市販品を用いてもよく、或いは当業者に周知の方法に準じて製造してもよい。

上記[10]の工程(k)において、式(17)で表されるベンジルアミン誘導体としては、ベンジルアミン、4-メトキシベンジルアミン、2,4-ジメトキシベンジルアミン、4-ニトロベンジルアミン等が挙げられ、好ましくはベンジルアミンが挙げられる。

反応は、塩基の存在下又は非存在下に行うことができる。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、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、メタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド(DMF)等が挙げられる。

反応温度は、約20℃から溶媒の沸点までの温度から選択される。

反応時間は、通常0.5～12時間である。

式(4)で表される化合物の公知の製造方法は、プリン環6位のアミノ基を保護しない方法であり、式(16)で表される化合物にアンモニアを高圧下反応させることにより得られる2-クロロ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミンを原料に用いていた。しかしながら、本発明方法に係る6位アミノ基をベンジル基等の保護基で保護する方法では、式(18)で表される中間体を常圧で製造することができ、高圧反応を要しないという利点がある。

[0048] 工程(l)

上記[10]の工程(l)において、塩基としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。又は、化合物(19)を溶媒として用いてもよい。

反応温度は、約20℃から溶媒の沸点までの温度から選択される。

反応時間は、通常0.5～12時間である。

[0049] 工程(m)

工程(m)において、溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

通常、式(20)で表される化合物を溶媒に溶解し、臭素を添加することにより反応は進行するが、テトラヒドロピラン環の脱離等の副反応を抑えるために酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等の添加剤を、さらに好ましくは酢酸ナトリウムの水溶液を加えることが好ましい。

反応温度は、約10℃～30℃の範囲から選択される。

反応時間は、通常1～6時間である。

[0050] 工程(n)

上記[10]の工程(n)において、塩基としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基等が挙げられる。

溶媒としては、メタノール、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド(DMF)、水、これらの混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、約20℃から溶媒の沸点までの温度から選択される。

反応時間は、通常1～12時間である。

[0051] 工程(o)

上記[10]の工程(o)において、酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等を、好ましくは、トリフルオロ酢酸を用いることができる。

溶媒としては、メタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。

反応温度は、約10℃～30℃の範囲から選択される。

反応時間は、通常1～24時間である。

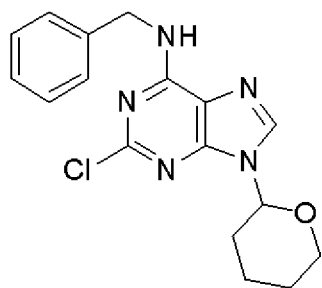
[0052] 以下に実施例を挙げて、本発明について具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

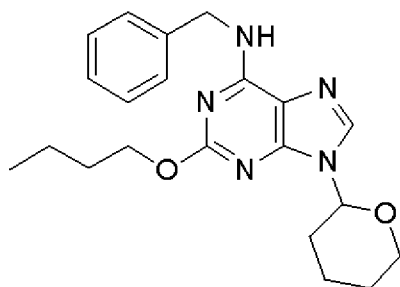
以下に示す実施例において、試薬および溶媒は市販品を用いた。また、特に言及しない限り有機溶液は無水硫酸ナトリウムで乾燥した。¹H NMRのケミカルシフトはテトラメチルシランを内部標準として報告した。式中、Meはメチル基を意味する。TFAはトリフルオロ酢酸を意味する。

実施例 1

[0053] N-ベンジル-2-クロロ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン

[化28]





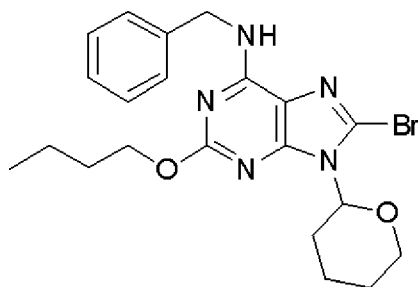
実施例1で得られた化合物(8.00g, 23.27mmol)をブタノール(80ml)とナトリウム(1.60g, 69.81mmol)から調整したブトキシナトリウム-ブタノール溶液に溶解し、120℃で2時間攪拌した。得られた懸濁液を室温まで冷却した後、溶媒を留去し、残渣に水を加えトルエンで抽出した。有機層を水洗し、乾燥後、減圧下濃縮した。残渣にトルエン-ヘキサンを加え結晶化後、濾取し、標記化合物(8.03g, 94%)を得た。

^1H NMR δ (CDCl_3) 7.61 (1H, s), 7.36–7.22 (5H, s), 6.86 (1H, bs), 5.62 (1H, dd, $J=11.3, 2.4$ Hz), 4.81 (2H, s), 4.33 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.13–4.09 (1H, m), 3.76–3.69 (1H, m), 2.04–1.44 (10H, m), 0.95 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

実施例 3

[0055] N-ベンジル-8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン

[化30]



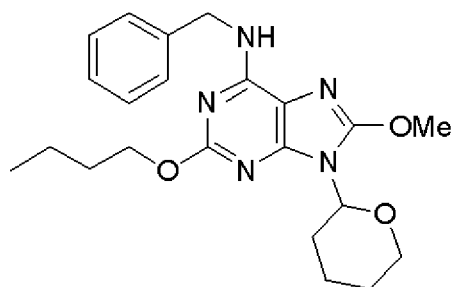
実施例2で得られた化合物(18.70g, 49.02mmol)の酢酸エチル(935ml)溶液に、酢酸ナトリウム(9.70g, 118.27mmol)と水(1.87ml)を加えた後、臭素(15.67g, 98.04mmol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え分液した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1)により精製し、標記化合物(22.35g, 99%)を得た。

^1H NMR δ (CDCl_3) 7.34–7.21 (5H, m), 5.94 (1H, bs), 5.62 (2H, dd, $J = 11.3, 2.4$ Hz), 4.77 (2H, s), 4.33 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.18–4.14 (1H, m), 3.73–3.66 (1H, m), 3.03–2.96 (1H, m), 2.10–1.44 (9H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

実施例 4

[0056] N-ベンジル-2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン

[化31]



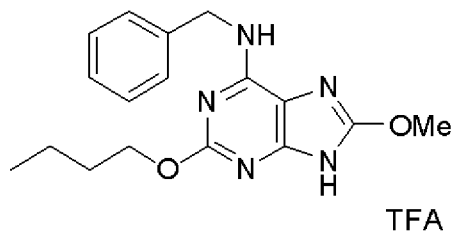
実施例3で得られた化合物(22.30g, 48.44mmol)のメタノール(558ml)溶液に5N 水酸化ナトリウム(112ml)水溶液を加え3時間加熱還流した。水を加えメタノールを減圧下留去し、トルエンで抽出した。有機層を水洗し乾燥後、減圧下濃縮し、標記化合物(20.04g, quant.)を得た。

^1H NMR δ (CDCl_3) 7.37–7.26 (5H, m), 5.63 (1H, bs), 5.52(1H,dd, $J = 11.3, 2.4$ Hz), 4.80 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.30 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.12–4.09 (1H, m), 4.07 (3H, s), 3.72–3.65 (1H, m), 2.76–2.71 (1H, m), 2.04–1.43 (9H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

実施例 5

[0057] N-ベンジル-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

[化32]



実施例4で得られた化合物(20.00g, 48.60mmol)のメタノール(500ml)溶液に、トリフ

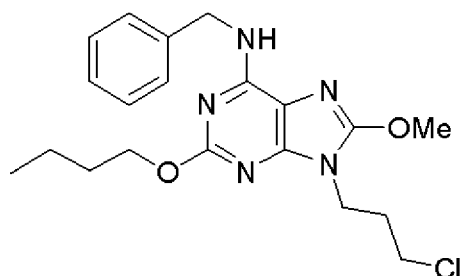
リオロ酢酸(100ml)を滴下し、室温で24時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加え結晶化後、濾取し、標記化合物(16.13g, 75%)を得た。

^1H NMR δ (DMSO- d_6) 7.93 (1H, bs), 7.37-7.22 (5H, m), 4.68 (2H, s), 4.24 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.03 (3H, s), 1.67-1.60 (2H, m), 1.39-1.33 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J=7.3$ Hz).

実施例 6

[0058] N-ベンジル-2-ブトキシ-9-(3-クロロプロピル)-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミン

[化33]



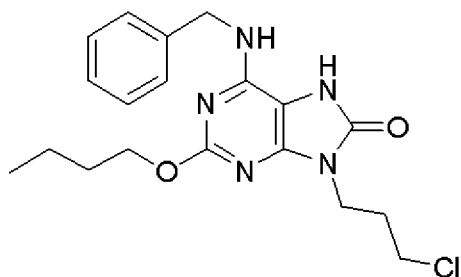
実施例5で得られた化合物(15.00g, 33.98mmol)のジメチルホルムアミド(150ml)溶液に、炭酸カリウム(14.09g, 101.95mmol)を加えた後、1-ブromo-3-クロロプロパン(10.70g, 67.97mmol)を加え室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加えトルエンで抽出した。有機層を水洗し、乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1)により精製し、標記化合物(12.05g, 88%)を得た。

^1H NMR δ (CDCl_3) 7.37-7.24 (5H, m), 5.76 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 4.80 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.30 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.07 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.06 (3H, s), 3.52 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.27-2.20 (2H, m), 1.80-1.73 (2H, m), 1.50-1.42 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

実施例 7

[0059] 6-(ベンジルアミノ)-2-ブトキシ-9-(3-クロロプロピル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

[化34]



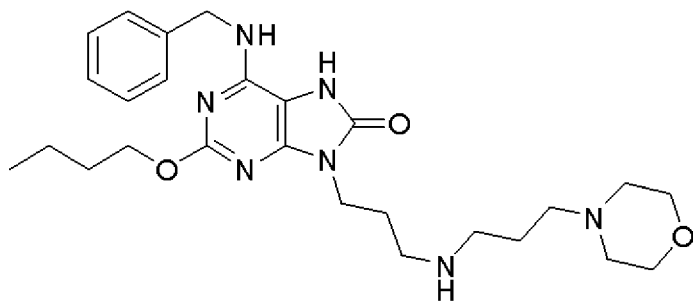
実施例6で得られた化合物(12.00g, 29.71mmol)のメタノール(240ml)溶液に、4N塩酸ジオキサン(60ml)を加え、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、アンモニア水で中和した。析出した結晶を濾取し、標記化合物(10.08g, 87%)を得た。

^1H NMR δ (DMSO- d_6) 9.81 (1H, bs), 7.36–7.26 (5H, m), 7.01 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.61 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.81 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.66 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.14–2.07 (2H, m), 1.66–1.58 (2H, m), 1.39–1.33 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

実施例 8

[0060] 6-(ベンジルアミノ)-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

[化35]



実施例7で得られた化合物(5.00g, 12.82mmol)のジメチルスルホキシド(5ml)溶液に、3-モルホリノプロピルアミン(18.50g, 128.24mmol)を加えた後、80℃で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で3回水洗した。有機層を乾燥後、減圧下濃縮し、標記化合物(5.92g, 93%)を得た。

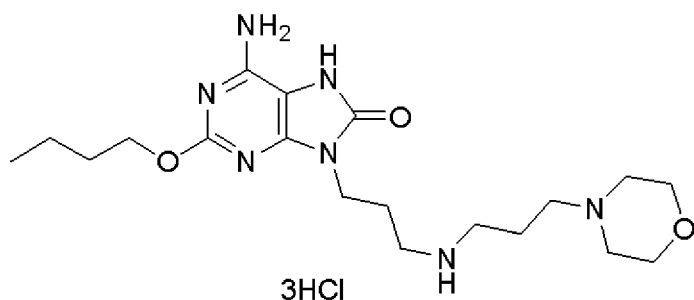
^1H NMR δ (CDCl $_3$) 7.33–7.21 (5H, m), 6.92 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.77 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.25 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.72–3.65 (2H, m), 3.68 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.58 (2H,

t, J= 6.4 Hz), 2.57–2.31 (10, m), 1.78–1.62 (6H, m), 1.42–1.38 (2H, m), 0.93 (3H, t, J= 7.4 Hz).

実施例 9

[0061] 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

[化36]



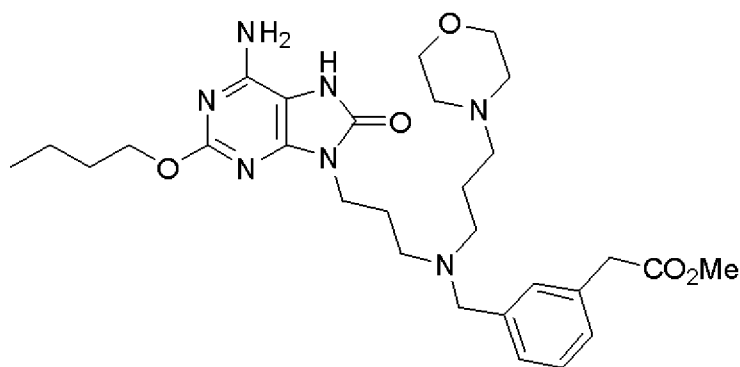
実施例8で得られた化合物(5.92g, 11.90mmol)のメタノール(120 ml)溶液に塩酸(12ml)とPd-C(6.00g, 50% wet)を加え、水素雰囲気下室温で2.5時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にメタノール(60ml)と2-プロパノール(120ml)を加え攪拌した後、結晶を濾取し、標記化合物(4.72g, 77%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ δ (DMSO- d_6) 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 10

[0062] 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

[化37]



実施例9で得られた化合物(1.00g, 1.93mmol)のN-メチル-2-ピロリジノン(10ml)溶液にトリエチルアミン(1.14ml, 7.73mmol)とメチル (3-ホルミルフェニル)アセテート(0.52 g, 2.90mmol)を加え、室温で0.5時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.82 g, 3.87mmol)を加え、さらに24時間攪拌した。反応混合物に水を加え、希アンモニア水でpH8に調整した。析出した結晶を濾取し、標記化合物(0.98g, 89%)を得た。

^1H NMR δ (DMSO- d_6) 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).

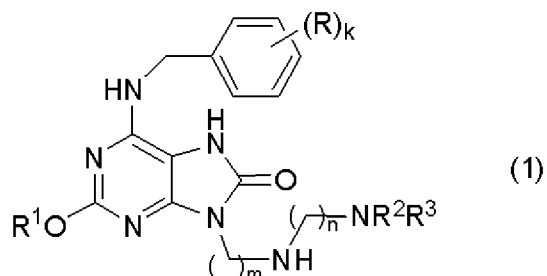
産業上の利用可能性

[0063] 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として有用である。

請求の範囲

[1] 式(1):

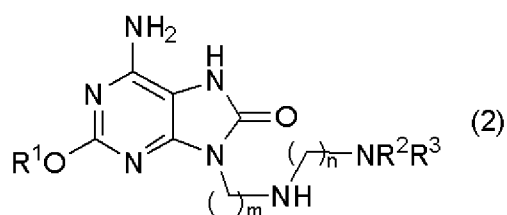
[化1]



(式中、kは1又は2の整数を表し、Rは水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルキルオキシ基、又はニトロ基を表し、ここにおいて、kが2を表すとき、2つのRはそれぞれ同一又は異なってもよく、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は同一又は異なって水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を表すか、あるいはR²及びR³が結合して、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、ここにおいて、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その塩を脱ベンジル化反応に付し、式(2):

[化2]

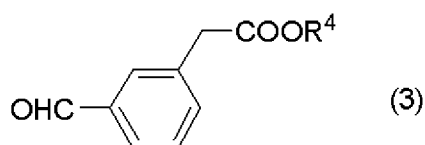


(式中、m、n、R¹、R²及びR³は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩へ変換する工程(a);と、ついで、

上記工程(a)で得られた式(2)で表される化合物又はその塩と式(3):

[化3]

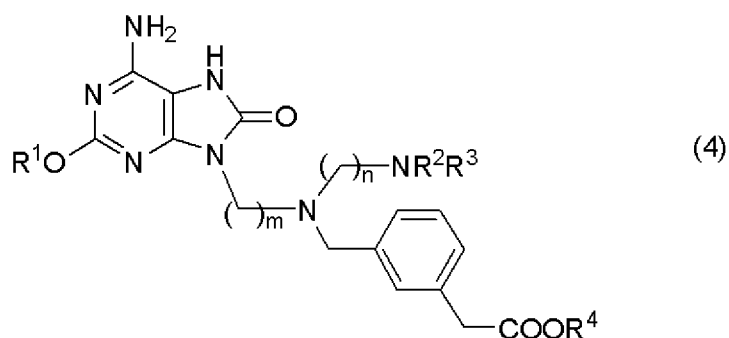


(式中、 R^4 は炭素数1～3のアルキル基を表す。)

で表される化合物を、ホウ素系還元剤の存在下に反応させる工程(b)；

を実施することを特徴とする、式(4)：

[化4]



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

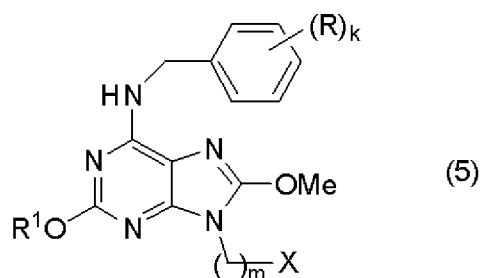
で表される化合物又はその薬学上許容される塩の製造方法。

[2] 工程(a)の脱ベンジル化反応が、(a1)水素ガス、ギ酸若しくはギ酸アンモニウム存在下、パラジウム炭素触媒若しくは水酸化パラジウム炭素触媒を用いて行なわれる水素添加反応、又は(a2)アルキルクロロホルメート、若しくは置換アルキルクロロホルメートを用いて行なわれる脱ベンジル化反応である、請求項1に記載の製造方法。

[3] 工程(b)の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又は2に記載の製造方法。

[4] 請求項1～3のいずれかに記載の製造法において、式(1)の化合物又はその塩を、式(5)：

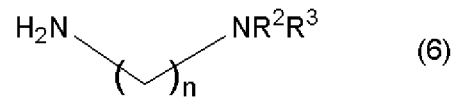
[化5]



(式中、Xは塩素原子、臭素原子又はメタンスルホニルオキシ基を表し、k、m、R及びR¹は前記と同義である。)

で表される化合物と、式(6)：

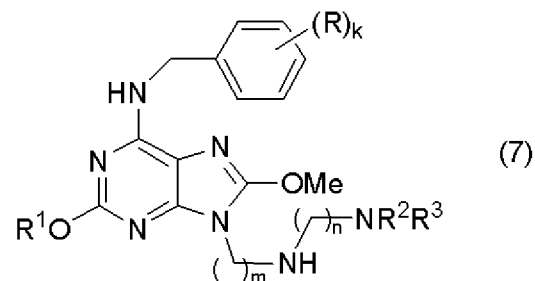
[化6]



(式中、n、R²及びR³は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩を反応させて、式(7)：

[化7]



(式中、k、m、n、R、R¹、R²及びR³は前記と同義である。)

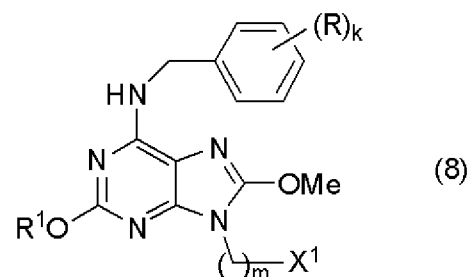
で表される化合物又はその塩を製造する工程(c)；と、ついで、

工程(c)で得られた式(7)で表される化合物又はその塩を酸で処理して、式(1)

で表される化合物又はその塩を製造する工程(d)を、更に含む、請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。

- [5] 請求項1～3のいずれかに記載の製造法において、式(1)の化合物又はその塩を、式(8)：

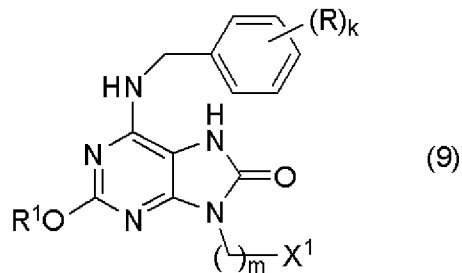
[化8]



(式中、X¹は塩素原子又は臭素原子を表し、k、m、R及びR¹は前記と同義である。)

で表される化合物を酸で処理して、式(9)：

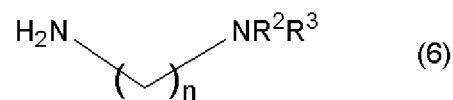
[化9]



(式中、k、m、R、R¹及びX¹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);と、ついで、
工程(e)で得られた式(9)で表される化合物及び式(6)：

[化10]



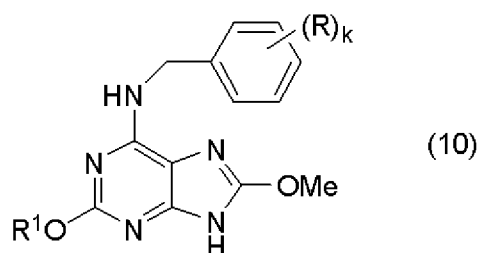
(式中、n、R²及びR³は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩を反応させて、式(1)で表される化合物又はその塩を
製造する工程(f);を更に含む、請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。

[6] 請求項4又は5に記載の製造法において、工程(d)又は工程(e)における酸が塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸及びp-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4又は5に記載の製造方法。

[7] 請求項4～6のいずれかに記載の製造法において、式(8)の化合物又はその塩を、式(10)

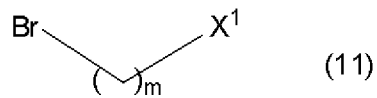
[化11]



(式中、k、R及びR¹は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩と、式(11)：

[化12]

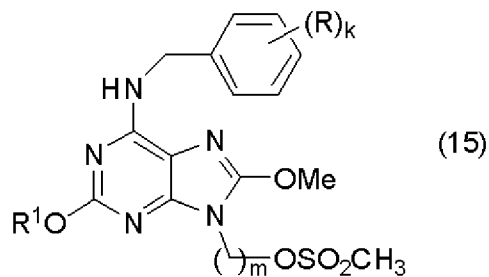


(式中、m及びX¹は前記と同義である。)

で表される化合物を、塩基の存在下に反応させて、式(8)で表される化合物を製造する工程(g);を更に含む、請求項4～6のいずれかに記載の製造方法。

[8] 請求項4又は6の製造法において、式(15)

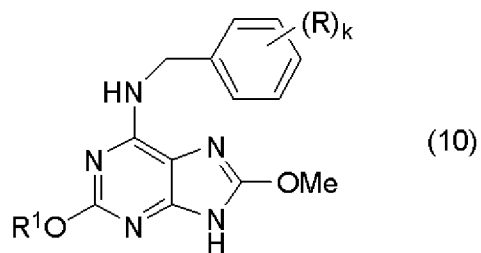
[化13]



(式中、k、m、R及びR¹は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩を、式(10):

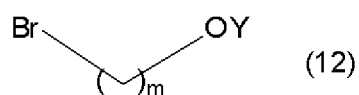
[化14]



(式中、k、R及びR¹は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩と、式(12):

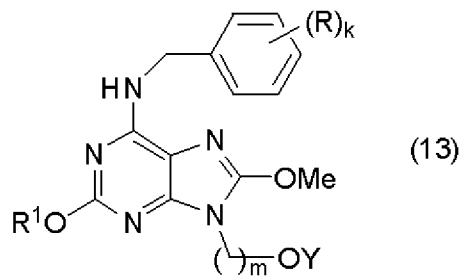
[化15]



(式中、Yは水素原子又は水酸基の保護基を表し、mは前記と同義である。)

で表される化合物を、塩基の存在下に反応させて式(13):

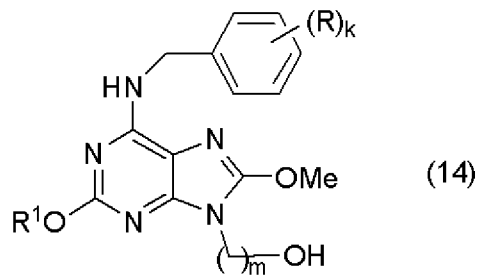
[化16]



(式中、k、m、R、R¹及びYは前記と同義である。)

で表される化合物を製造する工程(h);と、ついで、
工程(h)で得られた式(13)で表される化合物中、Yが水酸基の保護基を表す化合物に対して脱保護反応を行ない、式(14):

[化17]

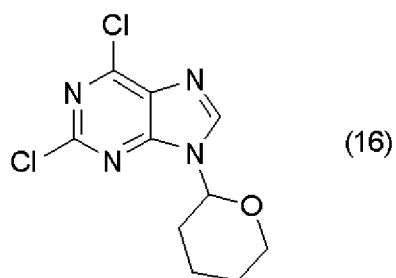


(式中、k、m、R及びR¹は前記と同義である。)

で表される化合物を製造する工程(i);と、ついで、
工程(h)又は工程(i)で得られる式(14)で表される化合物と、メタンスルホニルクロリドを、塩基の存在下に反応させて、式(15)で表される化合物を製造する工程(j);を更に含む、請求項4又は6に記載の製造方法。

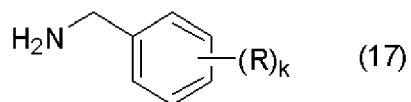
[9] 請求項7又は請求項8に記載の製造法において、式(10)の化合物又はその塩を、
式(16):

[化18]



で表される化合物と、式(17)：

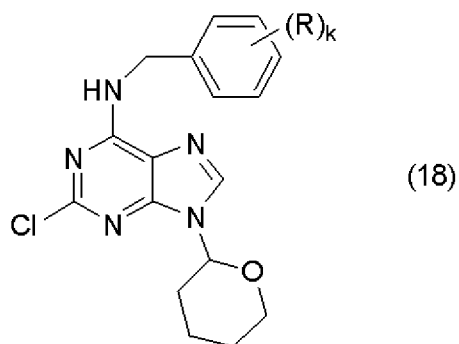
[化19]



(式中、k及びRは前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩を反応させ、式(18)：

[化20]

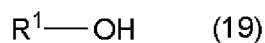


(式中、k及びRは前記と同義である。)

で表される化合物を製造する工程(k)；と、ついで、

工程(k)で得られる式(18)で表される化合物と、式(19)：

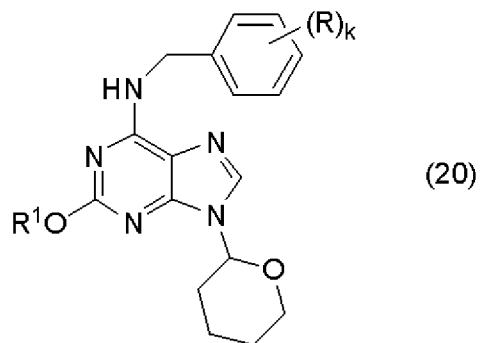
[化21]



(式中、R¹は前記と同義である。)

で表される化合物を、塩基存在下に反応させて、式(20)：

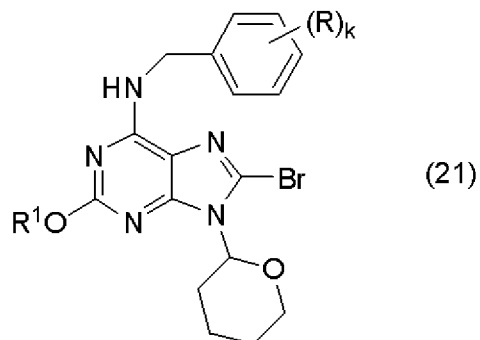
[化22]



(式中、k、R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 (l) ; と、ついで、
工程 (l) で得られた式 (20) で表される化合物と臭素を反応させて、式 (21) :

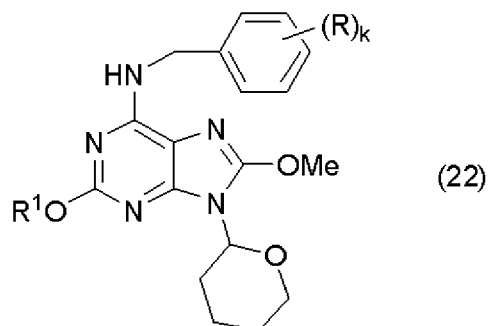
[化23]



(式中、k、R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 (m) ; と、ついで、
工程 (m) で得られた式 (21) で表される化合物とメタノールを、塩基の存在下に反応
させて式 (22) :

[化24]



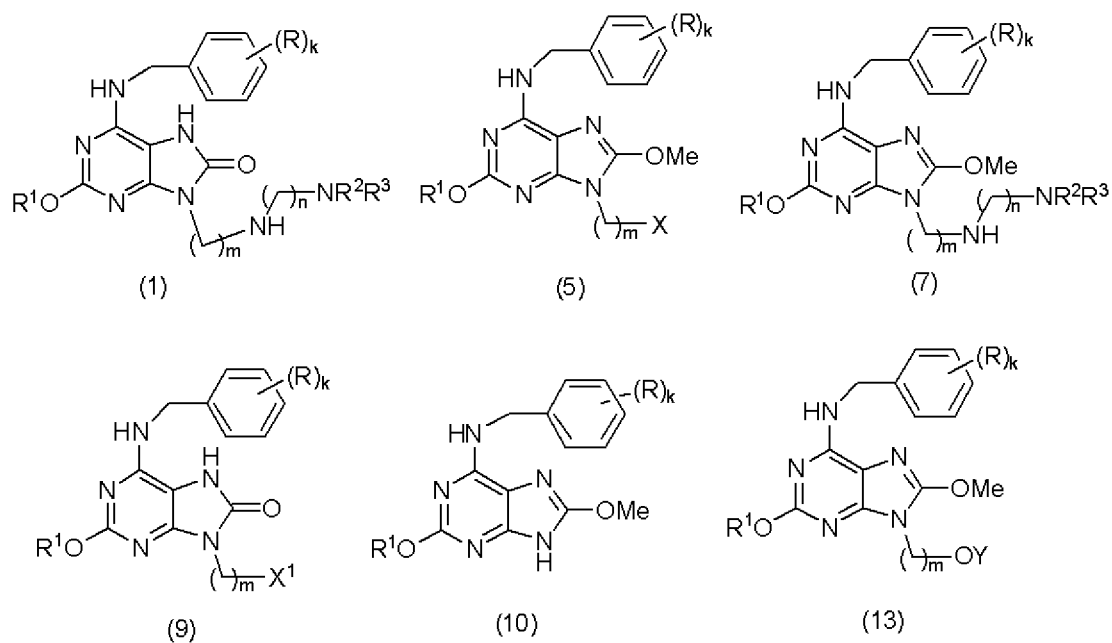
(式中、k、R及びR¹は前記と同義である。)

で表される化合物を製造する工程 (n) ; と、ついで、
工程 (n) で得られた式 (22) で表される化合物を、酸で処理して、式 (10) で表される
化合物又はその塩を製造する工程 (o) ; を更に含む、請求項7又は8に記載の製造方
法。

[10] 工程 (o) における酸がトリフルオロ酢酸である、請求項9に記載の製造方法。

[11] 下記の式 (1)、式 (5)、式 (7)、式 (9)、式 (10) 又は式 (13) :

[化25]

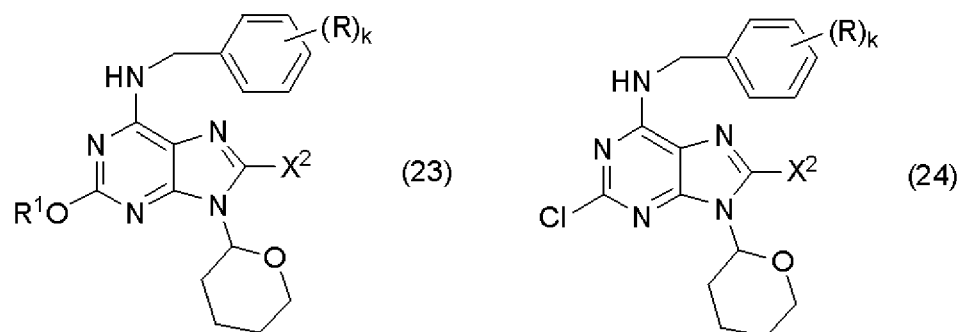


(式中、 k 、 m 、 n 、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 X^1 及び Y は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩。

[12] 下記の式(23)又は式(24)：

[化26]



(式中、 X^2 は水素原子、臭素原子又はメキシ基を表し、 k 、 R 及び R^1 は前記と同義である。)

で表される化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/050549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D473/18 (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)

C07D473/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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

CAPLUS (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2001/027131 A1 (Pfizer Inc.), 19 April, 2001 (19.04.01), PREPARATION 15 & EP 1220862 A1 & US 6448236 B1 & JP 2003-511460 A	12
Y	WO 2007/031726 A1 (Astra Zeneca AB.), 22 March, 2007 (22.03.07), Full text; particularly, page 10; page 14, lines 13 to 17; example 4(ii) & EP 1928876 A1	1-12

☒ 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
13 March, 2009 (13.03.09)

Date of mailing of the international search report
24 March, 2009 (24.03.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/050549

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/034173 A1 (Astra Zeneca AB.), 29 March, 2007 (29.03.07), Full text; particularly, pages 13, 17; page 18, line 28 to page 19, line 2; examples 1, 10, 20 & EP 1928877 A1	1-12
Y	WO 2007/034881 A1 (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 29 March, 2007 (29.03.07), Full text; particularly, pages 39 to 45; Par. No. [0079]; examples 16(i)(ii) & EP 1939198 A1	1-12
Y	WO 2003/011864 A1 (SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.), 13 February, 2003 (13.02.03), Full text; particularly, SCHEME 1 bis & JP 2005-500355 A & US 2007/249638 A1 & EP 1412354 A1	1-12
Y	TARKOV, M. et al, Nucleic-acid analogs with constraint conformational flexibility in the sugar-phosphate backbone ('bicyclo-DNA'). Part 1. Preparation of (3'S, 5'R)-2'-deoxy-3', 5'-ethano- $\alpha\beta$ -D-ribonucleosides (bicyclonucleosides), Helvetica Chimica Acta, 1993, Vol.76, No.1, pp.481-510	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/050549

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).

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 extra 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 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.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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 SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/050549

Continuation of Box No. III of continuation of first sheet (2)

The technical feature common to the inventions of claims 1-12 is a purine compound having a benzylamino in the 6-position.

The international search, however, has revealed that a purine compound having a benzylamino in the 6-position is not novel since it is disclosed in Document (WO 01/027131, PREPARATION 15).

Consequently, the common technical feature is not a special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence, since a purine compound having a benzylamino in the 6-position makes no contribution over the prior art. Since there is no other common feature which can be considered as a special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence, no technical relationship within the meaning of PCT Rule 13 can be seen between those different inventions.

It is therefore obvious that the inventions of claims 1-12 do not satisfy the requirement of unity of invention, and claims 1-12 are considered to include the following two inventions.

I. The invention of claims 1-11, which is related to a purine compound wherein an oxygen atom is bonded in the 2-position and in the 8-position, and an amino group in the 6-position is protected by a benzyl group

II. The invention of claim 12, which is related to a purine compound having a benzylamino in the 6-position and a tetrahydropyran in the 9-position

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D473/18 (2006. 01) i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D473/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN)、CASREACT (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2001/027131 A1 (ファイザー・インク) 2001. 04. 19, PREPARATION15 & EP 1220862 A1 & US 6448236 B1 & JP 2003-511460 A	12
Y	WO 2007/031726 A1 (アストラゼネカ・アクチエボラーク) 2007. 03. 22, 全文、特に第 10 頁、第 14 頁第 13-17 行、Example 4(ii) & EP 1928876 A1	1-12

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 3 . 0 3 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

2 4 . 0 3 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

植原 克典

4 P

4 0 4 2

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 2007/034173 A1 (アストラゼネカ・アクチエボラーグ) 2007.03.29, 全文、特に第13頁、第17頁、第18頁第28行-第19 頁第2行、Example 1, 10, 20 & EP 1928877 A1	1-12
Y	WO 2007/034881 A1 (大日本住友製薬株式会社) 2007.03.29, 全文、特に第39-第45頁、段落[0079]、実施例16(i)(ii) & EP 1939198 A1	1-12
Y	WO 2003/011864 A1 (シグマータウ・インドゥストリエ・ファルマチ ュウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル・アチオニ) 2003.02.13, 全文、特に SCHEME 1 bis & JP 2005-500355 A & US 2007/249638 A1 & EP 1412354 A1	1-12
Y	TARKOV, M. et al, Nucleic-acid analogs with constraint conformational flexibility in the sugar-phosphate backbone (‘bicyclo-DNA’). Part 1. Preparation of (3’ S, 5’ R)-2’-deoxy-3’, 5’-ethano- α β -D-ribonucleosides (bicyclonucleosides), Helvetica Chimica Acta, 1993, Vol.76, No.1, pp.481-510	1-12

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。
特別ページ参照。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☒ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

請求の範囲1-12に係る発明の共通事項は、6位がベンジルアミノであるプリン化合物である。

しかしながら、調査の結果、6位がベンジルアミノであるプリン化合物は文献（国際公開第01/027131号のPREPARATION15）に開示されているから、新規でないことが明らかとなった。

結果として、6位がベンジルアミノであるプリン化合物は先行技術の域を出ないから、PCT規則13.2の第2文の意味において、この共通事項は特別な技術的特徴ではない。

そして、PCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、それらの相違する発明の間にPCT規則13の意味における技術的な関連を見いだすことはできない。

よって、請求の範囲1-12に係る発明は発明の単一性の要件を満たしていないことが明らかであり、請求の範囲1-12に係る発明には下記2の発明があると認められる。

I. 請求の範囲1-11に係る発明は、2位、8位に酸素原子が結合し、6位のアミノ基がベンジル基で保護されたプリン化合物に関するものである。

II. 請求の範囲12に係る発明は、6位がベンジルアミノ、9位がテトラヒドロピランであるプリン化合物の発明である。