

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 29 年 6 月 15 日 (2017.6.15)

【公開番号】特開 2016-56184 (P2016-56184A)

【公開日】平成 28 年 4 月 21 日 (2016.4.21)

【年通号数】公開・登録公報 2016-024

【出願番号】特願 2015-254522 (P2015-254522)

【国際特許分類】

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 49/02 B

A 6 1 K 49/02 C

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【誤訳訂正書】

【提出日】平成 29 年 4 月 24 日 (2017.4.24)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

放射に基づく画像診断において使用するための放射性標識ホスホジエステラーゼ 1 (P D E 1) 阻害剤であって、該 P D E 1 阻害剤が P D E 1 に対する低いナノモル力価および他の P D E 酵素ファミリーと比べて 10 倍以上の選択性を有し、該 P D E 1 阻害剤が遊離または塩の形態であって、化学的に結合した放射性核種を含有し、該 P D E 1 阻害剤が

i) 7, 8 - ジヒドロ - [1 H または 2 H] - イミダゾ[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン - 4 (5 H) - オン;

i i) 7, 8, 9 - トリヒドロ - [1 H または 2 H] - ピリミド[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン 4 (5 H) - オン;

i i i) 3 - (所望によりヘテロ)アリールアミノ - [2 H] - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン; および

i v) (6 a R^{*}, 9 a S^{*}) - 3 - (フェニルアミノ) - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチルシクロペンタ[4, 5]イミダゾ[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン - 4 (1 H または 2 H) - オン

[ここで、(i)、(i i)、(i i i) および (i v) の各々は、1 - または 2 - 位にて、C₂ - ₉ アルキル、C₃ - ₉ シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、または置換アリールアルキルにより置換される]

から選択されるものである、放射性標識ホスホジエステラーゼ 1 (P D E 1) 阻害剤。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0001

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、診断技術における使用のためのトレーサーに関し、特にSPECTのための放出体標識トレーサーおよびPETのための陽電子放出体標識組成物、インビボでのホスホジエステラーゼ1(PDE1)のバイオマーカー、肺動脈高血圧(PAH)などのPDE1に関連した症状のための新規治療方法を開発するための方法、ならびに検出および処置方法に関する。特に目的とする組成物は、様々な組織および臓器において目的とする症状と関連があるPDE1に選択的に結合する放射性標識組成物である。例えば、PDE1Cは、動脈の平滑筋細胞、心筋およびアテローム性動脈硬化創傷中に多く存在しており、PDE1Cが平滑筋増殖との関連を示す証拠が増えている。PDE1Cを標的とする陽電子放出体標識組成物は、PAHに特徴的な機能劣化の危険性のある組織のPET診断の画像化が可能となり、中枢神経系(CNS)および心血管(CV)疾患のための新規治療方法についての基礎を提供する。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0002

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0002】

発明の背景

放射に基づく画像化技術は、画像化すべき身体に導入されるトレーサー化合物を用いる。該トレーサー化合物は、直接的または間接的に光子を放出する放射性核種を含有しており、身体内の元々のその場所はその後の放射検出器によって収集した傍受データ(intercept data)から計算される。2つの共通して用いられる放射に基づく画像化技術は、陽電子断層法(PETという)および単光子放射型コンピュータ断層撮影(SPECTという)である。PETでは、該放射性核種は一对の逆方向性の光子を間接的に放出する。該PET放射性核種は、陽電子を放出し、これがその直ぐ近傍にある電子と接触する際に両粒子の反物質消滅を開始して、この事象により光子対が放出される。SPECTでは、該放射性核種は、直接的な放出体である。放射に基づく画像化において有用なアイソトープの例には、炭素-11(^{11}C またはC11という)、フッ素-18(^{18}F またはF18という)、テクネチウム-99m($^{99\text{m}}\text{Tc}$ またはTc99mという)、インジウム-111(^{111}In またはIn111という)およびヨウ素-123(^{123}I またはI123という)が含まれる。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0004

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0004】

11種のホスホジエステラーゼ(PDE)ファミリーの中で、唯一PDE1は、活性化されたカルシウムおよびカルモジュリンである。それ故に、増加した細胞内カルシウムの慢性的ストレス条件下において、このシステムは最適である。細胞内カルシウムの慢性的な増加は、高血圧において十分に確立されている。PDE1は、3つの下位群であるPDE1-A、B、およびCのファミリーである。PDE1Bは、主に脳内に存在する。PDE1Aは脳および精子中で発現される。PDE1Cは、動脈の平滑筋細胞、心筋およびアテローム性動脈硬化創傷ならびに他の組織に多く存在する。PDE1Cと平滑筋増殖および心疾患に関連した心肥大が関連するという証拠が増加している。近年まで、PDE1の分野に関する従来技術は、好適で選択的かつ強力な阻害剤を提供するまでには進歩していなかった。文献で使用される阻害剤は、極めて非

選択的であることが知られている。PDE1がcAMPおよびcGMP両方を加水分解できるという事実は、平滑筋細胞の増殖および肺血管の高血圧の双方に対する有益な効果を示すであろうという別の肯定的側面である。PDE1に特異的な薬物候補が開発されており、ナノモル力価および顕著な特異性を有するいくつかの薬剤系統が含まれる。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0007

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0007】

本発明の別の局面において、卓越した放射化学生成物収率、化学純度および比活性を有するPETリガンドを提供する。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0009

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0009】

別の局面は、阻害剤の標的占有率についてレポート (report) し、薬物作用の適切な評価を可能にするバイオマーカー、例えば新規PETリガンドを提供する。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0013

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0013】

PETまたはSPECTにおいて使用するためのPDE1リガンドとして有用である化合物のクラスのある特別な例には、以下のものの放射性標識された誘導体が含まれる：

- i) 7,8-ジヒドロ-[1Hまたは2H]-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-4(5H)-オン；
- ii) 7,8,9-トリヒドロ-[1Hまたは2H]-ピリミド[1,2-a]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン4(5H)-オン；
- iii) 3-(所望によりヘテロ)アリールアミノ-[2H]-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオン；および
- iv) (6aR^{*},9aS^{*})-3-(フェニルアミノ)-5-6a,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-5-メチルシクロペンタ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-4(1Hまたは2H)-オン；

ここで、(i)、(ii)、(iii)および(iv)の各々は、1-または2-位で、C₂₋₉アルキル、C₃₋₉シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、または置換アリールアルキルにより置換される。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0016

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0016】

ITIにて過去7年にわたり構築されたPDE1B酵素の結晶構造ならびに広範囲にわたる構造-活性の関係を基にした分子モデリングは、良好な脳浸透性および長い半減期を有するものから、脳に侵入出来ない薬剤までの様々な薬物動態特性を有する幅広い化合物をもたらした。我々は、この知識を応用して、肺、心臓および脳組織における使用のためのPETリガンドを測定および最適化する。

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0017

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0017】

別の局面は、PET放射化学研究室に好適な化学的方法を用いて、放射性同位元素標識法をふくめた、例えば合成の最終工程における、特定の選択的かつ強力なPDE1阻害剤の製造方法である。有用な放射性核種の例示は、炭素-11(^{11}C または C^{11} と示す)、フッ素-18(^{18}F または $\text{F}18$ と示す)、テクネチウム-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ または $\text{Tc}99\text{m}$ と示す)、インジウム-111 (^{111}In または $\text{In}111$ と示す)およびヨウ素-123 (^{123}I または $\text{I}123$ と示す)である。この過程の例を図1に示す。

【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0023

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0023】

標識後、該薬剤を動物またはヒト対象に投薬し、適切な臓器において経時的に分布を評価する。シグナル対ノイズ比が確立され、該分布は肺血管系におけるPDE1の既知の分布と一致する。

【誤訳訂正 11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0025

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0025】

一般的なヒヒのPET方法：橈骨動脈ラインが、放射性血漿採取およびHPLC代謝試験のために取り付けられる。走査型画像化プロトコールは、経時的な複数のスキャン収集からなる。画像収集後に全血漿濃度を決定した。

【誤訳訂正 12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0026

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0026】

非放射性阻害剤による放射性トレーサーの置換

放射化学基準を満たす放射性トレーサーを、非放射性の特異的かつ強力なPDE1阻害剤による肺内の置換について評価した。この放射性トレーサー候補は、脳の取り込み、反応速度、特異的な非放射性阻害剤による置換、および非特異的な非放射性阻害剤による非置換に関して順位付けされる。

【誤訳訂正 13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0027

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0027】

かかるリガンドは、新規治療剤の開発の促進および新規PETリガンドの提供に有益である。

【誤訳訂正 14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0028

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0028】

別の局面は、ヒツジおよびラットの肺動脈高血圧(PAH)モデルに対する効果について関連のあるPDE1阻害剤の薬理学的投与量の効果を評価するための方法である。

本願は、以下の発明を含む。

(発明1) 放射性標識されたPDE1阻害剤。

(発明2) 放射に基づく画像診断において使用するための、以下の化合物を含む放射性トレーサー組成物：

a) 以下から選択される遊離、塩またはプロドラッグ形態のホスホジエステラーゼ1-選択的リガンド：

i) 7,8-ジヒドロ-[1Hまたは2H]-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-4(5H)-オン；

ii) 7,8,9-トリヒドロ-[1Hまたは2H]-ピリミド[1,2-a]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン4(5H)-オン；

iii) 3-(所望によりヘテロ)アリールアミノ-[2H]-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H, 7H)-ジオン；および

iv) (6aR⁺, 9aS⁺)-3-(フェニルアミノ)-5-6a,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-5-メチルシクロペンタ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-4(1Hまたは2H)-オン；

ここで、(i)、(ii)、(iii)および(iv)の各々は、1-または2-位にて、C₂₋₉アルキル、C₃₋₉シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、または置換アリールアルキルにより置換される；ならびに

b) 該リガンドに化学的に結合した放射性核種。

(発明3) 該放射性核種が、炭素-11、フッ素-18、テクネチウム-99m、インジウム-111およびヨウ素-123から選択される、上記発明2記載の組成物。

(発明4) (a) 有効量の請求項1記載の化合物を対象に投与すること、

(b) 目的の組織および臓器において、十分な期間、放射性トレーサーをホスホジエステラーゼ1と有効に結合させること、および

(c) 陽電子断層法を用いて目的の組織および臓器を分析すること、を含む、陽電子断層法を用いて、インビボでの目的とする組織および/または臓器において機能的ホスホジエステラーゼ1活性を選択的かつ可逆的に結合し、マッピングする方法。

(発明5) 上記発明1記載の放射性トレーサー組成物を対象に投与すること、

陽電子断層装置により該対象を画像化すること、

放射性核種を含有しないホスホジエステラーゼ1阻害剤を、所定の用量にて該対象に投与すること、

該対象を陽電子断層装置により画像化すること、

得られたデータを比較すること、そして

ホスホジエステラーゼ1に関連した症状において目的とする組織に対するホスホジエステラーゼ1阻害剤の効果的な送達を評価すること、

を含む、ホスホジエステラーゼ1に関連した症状に対する治療的処置。

(発明6) 該症状が肺動脈高血圧、中枢神経系疾患および心血管疾患からなる群から選択される、上記発明5記載の方法。

【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0029

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 2 9 】

実施例

実施例1. ^{11}C -標識されたPETリガンド、7-イソブチル-5-メチル-2-(4-(1- ^{11}C)-メチルピペリジン-2-イル)ベンジル)-3-(フェニルアミノ)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオンの製造

【誤訳訂正 1 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 3 0 】

(a) (4-(ピペリジン-2-イル)フェニル)メタノール

無水THF (2 ml) の LiAlH_4 (72 mg, 1.8 mmol) 懸濁液に、0 でメチル 4-(ピペリジン-2-イル)ベンゾエートハイドロクロライド (250 mg, 0.98 mmol) のTHF溶液を滴加した。反応混合物を、室温にて4時間攪拌し、次いで注意深く0 で水を用いて停止させた。濾過後、濾液を蒸発乾固させ、粗製生成物 (187 mg) を白色固体として得、これをさらなる精製をせずに次の反応に使用する。

【誤訳訂正 1 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 3 3 】

(c) 6-クロロ-1-イソブチル-3-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

無水DMF (200 mL) 中の6-クロロ-3-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (3 g, 18.8 mmol)、イソブチルヨウ化物 (5 mL, 43.5 mmol) および炭酸カリウム (5.3 g, 38.4 mmol) の混合物を、50 で8時間加熱した。追加のイソブチルヨウ化物 (4.3 mL, 37.5 mmol) を添加し、該反応混合物を50 で24時間加熱した。熱濾過後、濾液を減圧下で蒸発乾固させた。得られた油を、さらにシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、純粋な生成物 (2.1 g) を得た (収率: 52%)。

【誤訳訂正 1 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 3 5 】

(e) 7-イソブチル-5-メチル-3-(フェニルアミノ)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオン

フェニルイソチオシアネート (0.17 mL, 1.4 mmol) を、DMF (10 mL) 中の6-ヒドラジニル-1-イソブチル-3-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (31 mg, 0.47 mmol) 溶液に添加した。該反応混合物を120 で6時間加熱し、次いで減圧下にて溶媒を蒸発除去する。該残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物 (20 mg) を得た (収率: 41%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.95 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.77 (d, 2H), 7.16-7.43 (m, 5H), 7.61 (s, 1H). MS (FAB) m/z 314.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【誤訳訂正 1 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0040】

(h2) 7-イソブチル-5-メチル-3-(フェニルアミノ)-2-(4-(ピペリジン-2-イル)ベンジル)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオン (8 mg, 0.015 mmol) を、 $[^{18}\text{F}]$ ヨウ化フルオロメチル、 $[^{18}\text{F}]$ 臭化フルオロメチル、または $[^{18}\text{F}]$ フルオロメチルトリフラート(triflate)と、 K_2CO_3 および Cs_2CO_3 などの塩基存在下で反応させた後、HPLC精製を行った。

【誤訳訂正20】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0044

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0044】

(a) Tert-ブチル 2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート
4-(1-(Tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)安息香酸(350 mg, 1.2 mmol)を、無水メタノール(2mL)に溶解し、次いでEDC(310 mg, 1.67 mmol)、その後にDIEA(0.3 mL, 1.7 mmol)を添加した。該混合物を、室温で終夜攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および塩水を用いて連続して洗浄した。有機相を蒸発乾固させて、シリカゲルカラムにより精製して、生成物(247 mg)を透明な油(収率:67%)として得た。

【誤訳訂正21】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0045

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0045】

(b) Tert-ブチル 2-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート
 LiAlH_4 を、0 で無水THF(2 mL)に懸濁し、次いで無水THF(5 mL)中のtert-ブチル 2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(238 mg, 0.78 mmol)を5分かけて滴加した。該混合物を、0 で1時間攪拌し、次いで注意深く水(1 mL)を用いて反応を停止させた。該混合物を、THFで希釈し、セライト層を通して濾過した。回収した濾液を蒸発乾固させて、生成物(232 mg)を得た。これをさらなる精製なしに次の反応に使用する。

【誤訳訂正22】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0046

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0046】

(c) Tert-ブチル 2-(4-((7-イソブチル-5-メチル-4,6-ジオキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)メチル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

Tert-ブチル 2-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(232 mg, 0.84 mmol)を、無水THF(7 mL)に溶解し、次いでトリフェニルホスフィン(230 mg, 0.87 mmol)を添加し、その後7-イソブチル-5-メチル-3-(フェニルアミノ)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオン(262 mg, 0.84 mmol)を添加した。該混合物を、-78℃まで冷却し、次いでDIAD(95%, 262 μL)をゆっくりと添加した。該反応が完了した後、該

混合物をシリカゲルカラム上で精製し、生成物(227 mg)を白色固体として得た。

【誤訳訂正 2 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 8】

(e1) 7-イソブチル-5-メチル-2-(4-(1- ^{18}F)フルオロメチルピロリジン-2-イル)ベンジル)-3-(フェニルアミノ)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオン

7-イソブチル-5-メチル-3-(フェニルアミノ)-2-(4-(ピロリジン-2-イル)ベンジル)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオンを、 ^{18}F ヨウ化フルオロメチル、 ^{18}F 臭化フルオロメチル、または ^{18}F フルオロメチルトリフラートと、 K_2CO_3 および Cs_2CO_3 などの塩基存在下で反応させた後、HPLC精製を行った。

と反応させた。

【誤訳訂正 2 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 5 0】

(e2) 7-イソブチル-5-メチル-3-(フェニルアミノ)-2-(4-(ピロリジン-2-イル)ベンジル)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオンを、 K_2CO_3 の存在下で ^{11}C ヨウ化メチルと反応させた。

【誤訳訂正 2 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 5 1】

比較実施例6

非放射性参照物、7-イソブチル-5-メチル-2-(4-(1-メチルピロリジン-2-イル)ベンジル)-3-(フェニルアミノ)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオンの調製

最終工程(e1)の代わりに以下の工程(e3)を行う以外、実施例4の方法を繰り返した。

【誤訳訂正 2 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 5 2】

(e3) 7-イソブチル-5-メチル-2-(4-(1-メチルピロリジン-2-イル)ベンジル)-3-(フェニルアミノ)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオン

7-イソブチル-5-メチル-3-(フェニルアミノ)-2-(4-(ピロリジン-2-イル)ベンジル)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオンTFA塩(390 mg)を、無水塩化メチレン(7.5 mL)およびメタノール(2.5 mL)に溶解し、次いで37%ホルムアルデヒド水溶液(300 μL)を添加した。該混合物を室温にて20分間攪拌した後、 NaBH_3CN (120 mg)を添加した。該反応混合物を、室温で90分攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止させた。通常の後処理(workup)の後、得られた粗製生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な生成物(112 mg)を白色固体として得た。