

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5453279号
(P5453279)

(45) 発行日 平成26年3月26日 (2014. 3. 26)

(24) 登録日 平成26年1月10日 (2014. 1. 10)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 H 19/12 (2006. 01)

C O 7 H 19/12

C O 7 B 51/00 (2006. 01)

C O 7 B 51/00

F

A 6 1 K 31/53 (2006. 01)

A 6 1 K 31/53

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

A 6 1 P 31/12

C O 7 B 61/00 (2006. 01)

C O 7 B 61/00

3 0 0

請求項の数 6 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2010-528403 (P2010-528403)
 (86) (22) 出願日 平成20年10月10日 (2008. 10. 10)
 (65) 公表番号 特表2011-518759 (P2011-518759A)
 (43) 公表日 平成23年6月30日 (2011. 6. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/063581
 (87) 国際公開番号 W02009/047313
 (87) 国際公開日 平成21年4月16日 (2009. 4. 16)
 審査請求日 平成23年9月16日 (2011. 9. 16)
 (31) 優先権主張番号 07019826. 2
 (32) 優先日 平成19年10月10日 (2007. 10. 10)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 504354586
 シラグ・アクチエンゲゼルシャフト
 スイス・シーエイチ8205シャフハウゼ
 ン・ホーホシュトラーセ201
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 ユングマン, オリビエ
 ドイツ・78166ドナウエシンゲン・タ
 ネンバーク15
 (72) 発明者 クラウト, ノルベルト
 ドイツ・78250テンゲン・ホーエント
 ビールシュトラーセ16

審査官 東 裕子

最終頁に続く

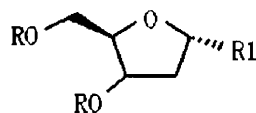
(54) 【発明の名称】 2'-デオキシ-5-アザシチジン (デシタビン) の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

[式中、

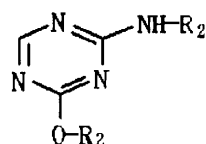
R はフェニルカルボニル、トリルカルボニル、キシリルカルボニル、アセチルおよび p
 ークロロフェニルカルボニルからなる群より選ばれる除去可能な置換基であり、

R₁ はハロゲン、イミデートおよびチオアルキル誘導体からなる群より選ばれる除去可
 能な置換基である]

で表される化合物を、

式 (II)

【化 2】

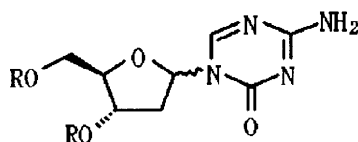


(II)

〔式中、 R_2 はトリメチルシリル（TMS）－残基である〕
 で表されるシリル化された塩基と、無水溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸のリチウム塩である触媒の存在下に反応させる工程を含み、それによって式（I I I）

10

【化 3】



(III)

で表される化合物を得、そして生成物 2'－デオキシ－5－アザシチジンを得るために置換基 R を除去することを特徴とする生成物 2'－デオキシ－5－アザシチジンの製造方法

20

【請求項 2】

R がアセチルまたは p －クロロフェニルカルボニルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R_1 が塩素、臭素、フッ素、トリクロロメチルイミデートおよびチオメチルからなる群より選ばれる、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

R_1 が塩素である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

溶媒が有機溶媒、塩素化された溶媒、キシロール、アセトニトリルおよびプロピレンカーボネートからなる群より選ばれる、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 6】

溶媒がベンゼン、トルエンまたはキシレンである、請求項 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、グリコシドドナー、好ましくは、1－ハロゲン誘導体、またはイミデート、好ましくはトリクロロメチル誘導体、またはブロック化された単糖類のチオアルキル誘導体を選ばれたシリル化された塩基と、選ばれた触媒の存在下に反応させることによって 2'－デオキシ－5－アザシチジン（デシタビン（Decitabine））を製造する方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

技術水準

デシタビンはヌクレオシドであり、そして既知の製薬学的に活性な化合物である。米国特許第 3, 817, 980 号明細書からは、対応するヌクレオシド塩基をシリル化すること、およびシリル化された塩基をグリコシルドナー、好ましくはブロック化された単糖の 1－ハロゲン誘導体と、選ばれた触媒の存在下で反応させることによって、ヌクレオシドを合成することが知られている。用いられる触媒は、例えば $SnCl_4$ 、 $TiCl_4$ 、 $ZnCl_2$ 、 BF_3 －エーテルラート、 $AlCl_3$ および $SbCl_5$ から選ばれる。重大な

50

不利益は、これらの触媒が加水分解される傾向があり、HClのような刺激性加水分解生成物を与え、および／または不溶性酸化物（ TiO_2 、 SnO_2 ）を生成することであり、それらは反応生成物から除去することが難しい。これらの触媒は、特に大規模生産の場合に、取り扱いが困難である。

【0003】

米国特許第4,082,911号明細書は、シリル化されたヌクレオシド塩基を糖の保護された誘導体と反応させる類似したプロセスに関し、そして触媒として、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナートのような強有機酸のトリアルキルシリルエステルを用いることが提案されている。米国特許第4,209,613号明細書には、単一ステップのプロセスを用いることによって、米国特許第4,082,911号明細書に開示された方法のための改良が提案されており、そこでは、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナートのような強有機酸のトリアルキルシリルエステルが、その場で（*in situ*）遊離酸から、遊離酸をシリル化剤、例えばトリアルキルクロロシランと反応させることによって遊離酸からその場で（*in situ*）生成せしめられ、それが適したモル量で存在する。トリアルキルクロロシランのようなシリル化剤は非常に反応性であり、そして急速に反応して、反応混合物中に存在する遊離酸のトリアルキルシリルエステルを生成する。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

20

【特許文献1】米国特許第3,817,980号明細書

【特許文献2】米国特許第4,082,911号明細書

【特許文献3】米国特許第4,209,613号明細書

【発明の概要】

【0005】

本発明の説明

今回、1-ハロ単糖誘導体をシリル化されたまたはアルキル化された5-アザシトシンと、触媒としての塩の存在下に反応させることができ、ここで、該触媒はトリフルオロメタンスルホナートのような脂肪族スルホン酸の塩、または過塩素酸塩のような強無機酸の塩を含んでなる群から選ばれることが見出された。触媒としてのエステル化合物を用いる必要がない。これは、2'-デオキシ-5-アザシチジン（デシタビン）の製造を、本発明において記載されるように非常に単純化する。さらに、本発明での触媒を用いることにより、ベータ異性体（ β -異性体）が有利な改良された選択性、例えば少なくとも1:2の選択性を得ることができる。本発明の反応は、反応収率の約4分の3がベータ異性体であるように実施することができ、そして特定の反応条件に依存して、12:88のアルファ異性体対ベータ異性体の比が得られた。さらに、本発明によれば、最終粗反応混合物中に存在するアノマーの合計量に対して計算して、95%より高い、そして普通は97~99%の範囲内である反応収率を得ることができる。

30

【0006】

本発明に従い用いるような触媒のタイプは水性条件下で安定であり、取り扱いが容易であり、刺激的な加水分解生成物を生成せず、そして容易に除去することができる。その上、望ましいアノマー、すなわち、アルファアノマー／ベータアノマーの比率を得るための反応の選択性、および最終的な収率は著しく改善される。

40

【発明を実施するための形態】

【0007】

本発明は請求の範囲において規定される。本発明は式（I）

【化 1】



[式中、

R はそれ自体既知の除去可能な置換基（保護基）、好ましくは（C₁－C₈）アルキルカルボニル、または場合により置換されていてもよいフェニルカルボニル、または場合により置換されていてもよいベンジルカルボニルであり、

R₁ は除去可能な置換基、好ましくはハロゲン、好ましくは塩素、臭素、フッ素、好ましくは塩素、またはイミデート、好ましくはトリクロロメチルイミデート、またはチオアルキル誘導体、好ましくは－S－メチルである]

の化合物（ブロック化された単糖誘導体）を準備し、

さらに、式（I I）

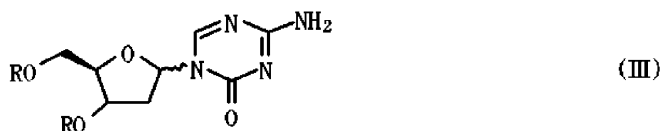
【化 2】



[式中、R₂ は保護基、好ましくはトリメチルシリル（TMS）－残基である]のシリル化された塩基を準備し、

式（I）の化合物および式（I I）の化合物と一緒に、適切な無水溶媒中で適切な触媒の存在下に反応させ、それによって式（I I I）

【化 3】



の化合物を得、そして化合物 2'－デオキシ－5－アザシチジン（デシタビン）を得るために、置換基 R を除去することにより 2'－デオキシ－5－アザシチジン（デシタビン）を製造する方法であって、該触媒が、脂肪族スルホン酸の塩または強無機酸の塩を含んでなる群から選ばれることを特徴とする方法に関する。

【0008】

本発明は、また、望ましい選択性をもたらす、好ましくはベータアイソマー（β－異性体）に有利な、好ましくは少なくとも 1：2 の比率で生成し、そして好ましくは反応収率の約 4 分の 3 が β 異性体である、本発明の触媒を用いる式（I I I）の化合物の製造に関する。式（I I I）の β－配糖体が好ましい。

【0009】

該反応において用いられる触媒が脂肪族スルホン酸（aliphatic sulfonic acid）の塩である場合、該触媒は好ましくはメチルスルホン酸（メシレート）またはエチルスルホン酸の塩であるか、またはフッ素化された脂肪族スルホン酸（fluorinated aliphatic sulfonic acid）の塩、例えばトリフルオロメタンスルホン酸、ペンタフルオロエチルスルホン酸の、またはヘプタフルオロプロピルスルホン酸の塩である。

【0010】

該反応において用いられる触媒が強無機酸の塩である場合、該触媒は強無機酸および非求核性アニオンの塩に関してここで規定されるカチオンから構成される塩である。該非求核性アニオンは溶液中で該カチオンと錯体（complex）を形成しない。該強無機酸

の塩は好ましくは MBPh_4 、 $\text{MB}(\text{Me})_4$ 、 MPF_6 、 MBF_4 、 MClO_4 、 MBrO_4 、 MJO_4 、 M_2SO_4 、 MNO_3 、および M_3PO_4 を含んでなる群から選ばれる。(M=金属カチオン; F=フッ素; Cl=塩素; Br=臭素; B=ホウ素; Ph=フェニル; Me=メチル; P=リン; J=ヨウ素)。好ましくは MBPh_4 、 $\text{MB}(\text{Me})_4$ 、 MPF_6 、 MBF_4 、 MClO_4 、 MBrO_4 、 MJO_4 であり、最も好ましくは過塩素酸の塩(MClO_4)およびテトラフルオロホウ酸(MBF_4)の塩である。最も好ましくはM=リチウムの塩である。

【0011】

これらの塩の好ましいものはメチルスルホン酸(メシレート)の塩、トリフルオロメタンスルホン酸の塩、および過塩素酸の塩である。

10

【0012】

好ましい脂肪族スルホン酸塩、フッ素化された脂肪族スルホン酸塩および強無機酸の塩は、アルカリ塩およびアルカリ土類塩、好ましくはリチウム、ナトリウム、カリウム、またはマグネシウムの塩である。好ましくはリチウム塩、好ましくはメチルスルホン酸リチウム(リチウムメシレート)、リチウムトリフルオロメタンスルホネート(LiOTf 、リチウムトリフレート)、過塩素酸リチウム、およびテトラフルオロホウ酸リチウムである。また、他の塩、例えば、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ のようなスカンジウムの塩、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ のような亜鉛の塩、または $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ のような銅の塩を用いることができる。しかし、リチウム塩および特に LiOTf が好ましい。

【0013】

20

本発明に従い反応を実施するのに好ましい溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシロール、または塩素化された溶媒、たとえば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、クロロベンゼン、またはアセトニトリルおよび／またはプロピレンカーボネートのような有機溶媒および／または関連した溶媒である。トルエンおよび塩素化された溶媒が好ましい。塩素化された溶媒中、好ましくはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、クロロベンゼン中および／またはトルエンもしくはキシレンのような芳香族溶媒中のリチウムトリフルオロメタンスルホネート(LiOTf)の使用が好ましい。各溶媒または溶媒の混合物はベータ-異性体(β -異性体)に関して異なる選択性を生じうる。ベータ異性体が有利な望ましい選択性を得るために、触媒および／または溶媒もしくは溶媒の混合物を最適化することは、当業者にとって問題ではない。

30

【0014】

式(I)の化合物は配糖体ドナー化合物である。式(I)の化合物の製造はそれ自体既知である。

【0015】

除去可能な置換基Rは好ましくは(C_1-C_4)アルキルカルボニル、またはフェニルカルボニル、トリルカルボニル、キシリルカルボニルまたはベンジルカルボニルのような場合により置換されていてもよいフェニルカルボニル;好ましくはアセチルまたはp-クロロフェニルカルボニルである。

【0016】

除去可能な置換基 R_1 は好ましくはハロゲン、好ましくは塩素、臭素、フッ素、好ましくは塩素、またはイミデート、好ましくはトリクロロメチルイミデート $[-\text{NH}-(\text{O})\text{C}-\text{CCl}_3]$ 、またはチオアルキル誘導体、好ましくは-S-メチルである。

40

【0017】

式(II)の化合物およびその製造は既知である。該化合物は好ましくは遊離塩基をトリメチルクロロシランまたはヘキサメチルジシラザンと反応させることによって製造される。

【0018】

式(I)および式(II)の化合物を一緒に反応させる場合、反応温度は一般に 0°C から約 90°C までの範囲内、好ましくはおよそ室温にあり、それによって成分が約等モル量において、または式(II)の化合物の過剰量で反応する。触媒は好ましくは2つの反応

50

成分の合計モルの存在に対して計算して、約10モル%から100モル%までの濃度で使用する。当業者にとって、成分のモル比を最適化することは何ら問題ではない。

【0019】

遊離ヒドロキシル基を含む、化合物2'-デオキシ-5-アザシチジン（デシタビン）を得るために、式（III）の化合物から置換基Rを除去するに際して、既知の方法が用いられる。置換基Rは好ましくは、たとえば、アンモニアまたはアルコールのアルコール性溶液中で処置することによって除去することができるが、他の既知の方法を適用することもできる。以下の実施例は本発明を例示するものである。

【実施例】

【0020】

10

実施例 1

（A）5-アザシトシン（20 g、178.4 mmol）、硫酸アンモニウム（2.4 g、18.16 mmol）、およびヘキサメチルジシラザン（160 g、991.3 mmol）の混合物を、澄明な溶液が得られるまで、加熱還流させた。ヘキサメチルジシラザンの過剰量を真空下で60℃にて除去した。

（B）264 gのジクロロメタンを、次いでトリフルオロメタンスルホン酸リチウム（27.84 g、178.4 mmol）および“クロロ糖（chloro sugar）” C-137：1-クロロ-3, 5-ジ-*o*-*p*-クロロベンゾイル-2-デオキシ- α -D-リボフラノース [76.67 g、178.4 mmol、式（I）の化合物に相当する] を工程（A）において得られた残渣に加えた。

20

（C）混合物を周囲温度（20～25℃）にて4時間攪拌した。反応は組み合わされたアノマー99.2%、選択性アルファ/ベータ27/73を生じる。

（D）次いで、溶媒を40℃にて真空下で除去し、そして得られた残分を60 gの酢酸エチル中に溶解した。溶液を220 gの水性炭酸水素ナトリウム（2.5% w-溶液）、174 gの酢酸エチル、36 gのシクロヘキサンおよび70 gのアセトニトリルの混合物に30℃にて滴加し、そして得られた反応混合物を0℃に冷却し、そして3時間（h）攪拌した。ブロック化された（保護された）アミノトリアジンの沈殿物をろ過し、水を用いてそして最終的にアセトニトリルおよび酢酸エチル（1：1）の混合物を用いて洗浄した。

合計収率 79.2 g（87.8%）の組み合わされたアノマー；比率 アルファ/ベータ31：69。スキーム 1は化学反応を示す。

30

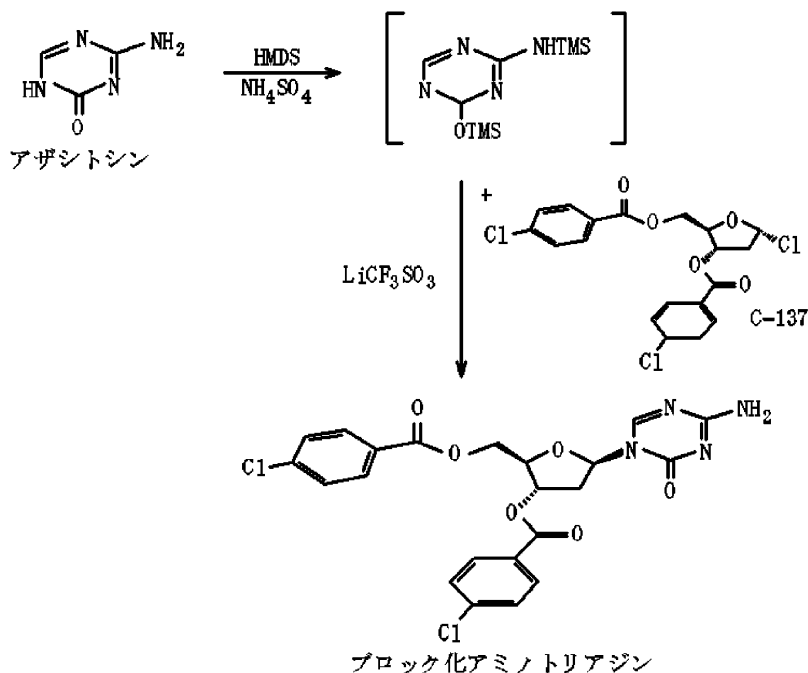
【0021】

実施例 2：

実施例 1 において得られるような式（III）に相当する化合物は、アンモニアのアルコール性溶液で2'-デオキシ-5-アザシチジン（デシタビン）が実際上の定量的収率で得られるように、既知の方法で更に処理される。

【化 4】

スキーム1：



10

20

【0022】

実施例 3：

トリフルオロメタンスルホン酸リチウムの代わりに1.0当量のリチウムメシラートを用いて実施例1を繰り返した。

段階(C)の後の反応収率：組み合わされたアノマー95.2%、

選択性アルファ/ベータ60:40。

処理段階(D)の後の合計収率85.2%の組み合わせたアノマー；比率アルファ/ベータ63:37。

【0023】

30

実施例 4：

トリフルオロメタンスルホン酸リチウムの代わりに1.0当量の過塩素酸リチウムを用いて実施例1を繰り返した。

段階(C)の後の反応収率：組み合わされたアノマー99.4%、

選択性アルファ/ベータ37:63。

処理段階(D)の後の合計収率85.2%の組み合わせたアノマー；比率アルファ/ベータ36:64。

【0024】

実施例 5：

トリフルオロメタンスルホン酸リチウムの代わりに1.0当量のテトラフルオロホウ酸リチウムを用いて実施例1を繰り返した。

段階(C)の後の反応収率：組み合わされたアノマー94.5%、

選択性アルファ/ベータ59:41。

処理段階(D)の後の合計収率47.9%の組み合わされたアノマー；比率アルファ/ベータ70:30。

【0025】

実施例 6：

トリフルオロメタンスルホン酸リチウムの代わりに1.0当量のトリフルオロメタンスルホン酸ナトリウムを用いて実施例1を繰り返した。

段階(C)の後の反応収率：組み合わされた複合アノマー99.2%、

50

選択性アルファ／ベータ 40 : 60。

処理段階 (D) の後の合計収率 80.7% の組み合わせられたアノマー；比率アルファ／ベータ 40 : 60。

【0026】

実施例 7：

トリフルオロメタンスルホン酸リチウムの代わりに 1.0 当量のトリフルオロメタンスルホン酸カリウムを用いて実施例 1 を繰り返した。

段階 (C) の後の反応収率：組み合わせられたアノマー 99.0%、

選択性アルファ／ベータ 44 : 56。

処理段階 (D) の後の合計収率 79.9% の組み合わせられたアノマー；比率アルファ／ベータ 46 : 54。 10

【0027】

実施例 8：

トリフルオロメタンスルホン酸リチウムの代わりに 1.0 当量のトリフルオロメタンスルホン酸亜鉛を用いて実施例 1 を [段階 (D) を除外して] 繰り返した。

段階 (C) の後の反応収率：組み合わせられたアノマー 96.0%、

選択性アルファ／ベータ 54 : 46。

【0028】

実施例 9：

溶媒としてジクロロメタンの代わりに同じ容量のトルエンを用いて実施例 1 を繰り返した。 20

段階 (C) の後の反応収率：組み合わせられたアノマー 99.4%、

選択性アルファ／ベータ 27 : 73。

処理段階 (D) の後の合計収率 88.7% の組み合わせられたアノマー；比率アルファ／ベータ 31 : 69。

【0029】

実施例 10：

溶媒としてジクロロメタンの代わりに同じ容量のアセトニトリルを用いて実施例 1 を繰り返した。

段階 (C) の後の反応収率：組み合わせられたアノマー 99.2%、 30

選択性アルファ／ベータ 50 : 50。

処理段階 (D) の後の合計収率 82.5% の組み合わせられたアノマー；比率アルファ／ベータ 52 : 48。

【0030】

実施例 11

(A) 5-アザシトシン (0.5 g、4.46 mmol、1 当量 (equ.))、硫酸アンモニウム (40 mg、0.3 mmol、0.07 当量)、およびヘキサメチルジシラザン (4 g、24.8 mmol、5.6 当量) の混合物を、澄明な溶液が得られるまで加熱還流させた。ヘキサメチルジシラザンの過剰量を真空下で 60℃ にて除去した。

(B) その後、10 ml のジクロロメタン、トリフルオロメタンスルホン酸リチウム (0.33 g、2.11 mmol；0.47 当量) および “クロロ糖” C-137 : 1-クロロ-3, 5-ジ-*O*-*p*-クロロベンゾイル-2-デオキシアルフ-*D*-リボフラノース [0.73 g、1.70 mmol、0.38 当量；式 (I) の化合物に相当する] を段階 (A) において得られる残渣に加えた。混合物を 4 時間周囲温度 (20~25℃) にて攪拌した。 40

反応収率は組み合わせられたアノマー 99.1%；アルファ／ベータ = 16 / 84。

【0031】

実施例 12：

トリフルオロメタンスルホン酸リチウムの代わりに 0.47 当量のトリフルオロメタンスルホン酸銅を用いて実施例 11 を繰り返した。 50

段階（B）の後の反応収率：組み合わされたアノマー 98.0%、
選択性アルファ／ベータ 42：58。

【0032】

実施例 13：

フルオロメタンスルホン酸リチウムの代わりに 0.47 当量のトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウムを用いて実施例 11 を繰り返した。

段階（B）の後の反応収率：組み合わされたアノマー 88.0%、
選択性アルファ／ベータ 43：57。

【0033】

実施例 14：

トリフルオロメタンスルホン酸リチウムの代わりに 0.47 当量のトリフルオロメタンスルホン酸マグネシウムを用いて実施例 11 を繰り返した。

段階（B）の後の反応収率：組み合わされたアノマー 89.0%、
選択性アルファ／ベータ 58：42。

【0034】

実施例 15：

溶媒としてジクロロメタンの代わりに同じ容量のアセトニトリルを使って実施例 11 を繰り返した。

段階（B）の後の反応収率：組み合わされたアノマー 97.6%、
選択性アルファ／ベータ 39：61。

【0035】

実施例 16：

溶媒としてジクロロメタンの代わりに同じ容量のクロロベンゼンを使って実施例 11 を繰り返した。

段階（B）の後の反応収率：組み合わされたアノマー 96.2%、
選択性アルファ／ベータ 26：74。

【0036】

実施例 17：

溶媒としてジクロロメタンの代わりに同じ容量のプロピレンカルボナートを使って実施例 11 を繰り返した。

段階（B）の後の反応収率：組み合わされたアノマー 96.8%、
選択性アルファ／ベータ 42：58。

【0037】

実施例 18：

実施例 11 を、溶媒として 10 ml の純粋なジクロロメタンの代わりに、10 ml のジクロロメタンおよび 3.5 ml のキシレンの混合物を用いて繰り返した。

段階（B）の後の反応収率：組み合わされたアノマー 93.3%、
選択性アルファ／ベータ 27：73。

【0038】

実施例 19

（A）5-アザシトシン（0.5 g、4.46 mmol、1 当量）、硫酸アンモニウム（40 mg、0.3 mmol、0.07 当量）、およびヘキサメチルジシラザン（4 g、24.8 mmol、5.6 当量）の混合物を、澄明な溶液が得られるまで加熱還流した。

（B）その後、10 ml の 1,2-ジクロロベンゼン、トリフルオロメタンスルホン酸リチウム（0.33 g、2.11 mmol、0.47 当量）および“クロロ糖”C-137：1-クロロ-3,5-ジ-*O*-*p*-クロロベンゾイル-2-デオキシ- α -D-リボフラノース；[1.15 g、2.68 mmol、0.60 当量；式（I）の化合物に相当する]を、段階（A）において得られる残渣に加えた。混合物を周囲温度（20～25℃）で4時間攪拌した。

反応収率は組み合わされたアノマー 91.2%；アルファ／ベータ = 27／73。

10

20

30

40

50

【0039】

実施例 20：

溶媒として 1, 2-ジクロロベンゼンの代わりに同じ容量の 1, 2-ジクロロエタンを使って実施例 19 を繰り返した。

段階 (B) の後の反応収率：組み合わされたアノマー 93.4%、

選択性アルファ/ベータ 27:73。

【0040】

実施例 21

(A) 5-アザシトシン (0.5 g、4.46 mmol、1 当量)、硫酸アンモニウム (40 mg、0.3 mmol、0.07 当量)、およびヘキサメチルジシラザン (4 g、24.8 mmol、5.6 当量) の混合物を、澄明な溶液が得られるまで加熱還流した。ヘキサメチルジシラザンの過剰量を 60℃にて真空下で除去した。

(B) その後、10 ml のジクロロメタン、トリフルオロメタンスルホン酸リチウム (0.33 g、2.11 mmol; 0.47 当量) および“クロロ糖” C-137:1-クロロ-3, 5-ジ-O-p-クロロベンゾイル-2-デオキシーアルファ-D-リボフラノース; [0.38 g、0.88 mmol、0.20 当量; 式 (I) の化合物に相当する] を、段階 (A) において得られる残渣に加えた。混合物を周囲温度 (20~25℃) で 4 時間攪拌した。

反応収率：組み合わされたアノマー 99.3%; アルファ/ベータ = 12/88。

フロントページの続き

(56)参考文献 米国特許第03817980 (US, A)

特開平06-157570 (JP, A)

K-C Lu, S-H Hsieh, L.N.Patkar, C-T Chen and C-C Lin, "Simple and efficient per-O-acetylation of carbohydrates by lithium perchlorate catalyst", TETRAHEDRON, 2004年, Vol.60, pp.8967-8973

J.Ben-Hattar, J.Jiricny, "An improved synthesis of 2'-deoxy-5-azacytidine by condensation of a 9-fluorenylmethoxycarbonyl-protected sugar onto the silylated base", J.Org.Chem., 1986年, Vol.51, pp.3211-3213

M.W.Winkley, R.K.Robins, "Direct glycosylation of 1,3,5-triazinones A new approach to the synthesis of the nucleoside antibiotic 5-azacytidine(4-amino-1-beta-D-ribofuranosyl-1,3,5-triazin-2-one) and related derivatives", J.Org.Chem, 1970年 2月, Vol.35, No.2, pp.491-495

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 19/00