

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5350591号  
(P5350591)

(45) 発行日 平成25年11月27日(2013.11.27)

(24) 登録日 平成25年8月30日(2013.8.30)

(51) Int.Cl.

C07H 19/067 (2006.01)

F 1

C07H 19/067

請求項の数 6 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2006-545995 (P2006-545995)  
 (86) (22) 出願日 平成16年12月15日 (2004.12.15)  
 (65) 公表番号 特表2007-515440 (P2007-515440A)  
 (43) 公表日 平成19年6月14日 (2007.6.14)  
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2004/014281  
 (87) 國際公開番号 WO2005/063786  
 (87) 國際公開日 平成17年7月14日 (2005.7.14)  
 審査請求日 平成18年8月10日 (2006.8.10)  
 審判番号 不服2011-26516 (P2011-26516/J1)  
 審判請求日 平成23年12月7日 (2011.12.7)  
 (31) 優先権主張番号 60/532,266  
 (32) 優先日 平成15年12月22日 (2003.12.22)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 591003013  
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー  
 F. HOFFMANN-LA ROCHE  
 E AKTIENGESELLSCHAFT  
 T  
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・  
 グレンツアーヘルストラッセ124  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敏  
 (74) 代理人 100087871  
 弁理士 福本 積  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】フルオロシチジン誘導体ための方法

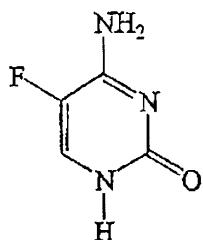
## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

以下の方法により製造されるアシリ化生成物を含む反応物であって、  
該方法が：

(a) 第一シリル化生成物を生成するために十分な条件下において、酸触媒の存在中、  
式：

## 【化1】



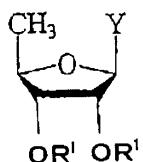
10

の5 - フルオロシトシンを、Z基を有する第一シリル化剤と混合する工程；

(b) カップリング生成物を生成するために十分な条件下において、上記第一シリル化  
生成物を、式：

20

## 【化2】



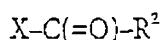
10

の - 2 , 3 - 二保護 - 5 - デオキシフラノシドと混合する工程；

(c) 第二シリル化生成物を生成するために、上記カップリング生成物を、Z基を有する第二シリル化剤と混合する工程；及び

(d) アシル化生成物を生成するために、上記第二シリル化生成物を、式

## 【化3】



20

のアシル化剤でアシル化する工程を含み、

式中、

R<sup>1</sup>がアセチルであり；

R<sup>2</sup>がペントキシであり；

Xがアシル活性化基であり；

Yが脱離基であり；そして

Zがトリメチルシリルである、

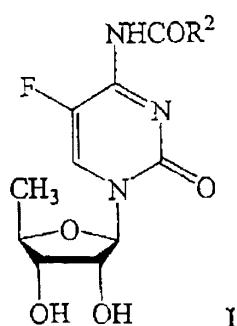
アシル化生成物を含む反応物。

## 【請求項2】

式：

30

## 【化4】



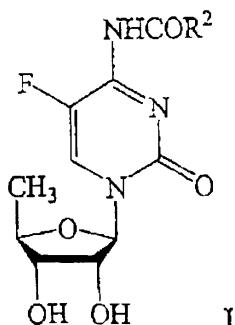
40

のN<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5'-フルオロシチジン化合物を製造するための方法であって、式Iであり、式中R<sup>2</sup>が請求項1に定義されたとおりのN<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5'-フルオロシチジン化合物を生成するために、請求項1のアシル化生成物のトリメチルシリル基及びヒドロキシ保護基であるアセチル基を選択的に除去するために十分な条件下において、請求項1のアシル化生成物を含む反応物と塩基を混合することを含んで成る、方法。

## 【請求項3】

50

式：  
【化5】

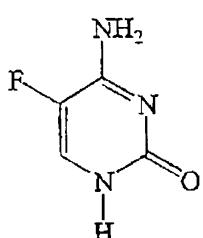


10

のN<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物の製造方法であって：  
(a)第一シリル化生成物を生成するために十分な条件下において、酸触媒の存在中、

式：  
【化6】

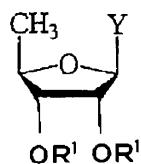
20



の5-フルオロシトシンを、Z基を有する第一シリル化剤と混合する工程；

30

(b)カップリング生成物を生成するために十分な条件下において、上記第一シリル化生成物を、式：  
【化7】



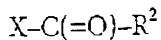
40

の-2,3-二保護-5-デオキシフラノシドと混合する工程；

(c)第二シリル化生成物を生成するために、上記カップリング生成物を、第二シリル化剤と混合する工程；

(d)アシル化生成物を生成するために、上記第二シリル化生成物を、式

## 【化 8】



のアシリル化剤でアシリル化する工程；及び、

(e) 式 I の  $N^4$ -アシリル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物を生成するためには十分な条件下において、上記工程(d)で得られたアシリル化生成物を含む反応物からシリル基及びヒドロキシ保護基を選択的に除去する工程、  
を含んで成り、

10

ここで

R<sup>1</sup>がヒドロキシ保護基であり；

R<sup>2</sup>がペントキシであり；

Xがアシリル活性化基であり；

Yが脱離基であり；そして

Zがトリ(ヒドロカルビル)シリル基であり、そして

前記第二シリル化剤がヘキサメチルジシラザンであることを特徴とする方法。

## 【請求項 4】

前記工程(c)において使用される第二シリル化剤の量が、5-フルオロシトシン化合物の量に対して0.35モル当量～0.45モル当量の範囲である、請求項3に記載の方法。  
20

## 【請求項 5】

前記方法が、反応溶媒としてアセトニトリルを含んで成る、請求項3に記載の方法。

## 【請求項 6】

シリル基及びヒドロキシ保護基を除去する前記工程が、溶媒としてトルエンを含んで成る、請求項3に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

30

本発明は、 $N^4$ -アシリル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物のための方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

$N^4$ -アシリル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物は、抗腫瘍活性を有する。例えば、本明細書中に参考文献として組み入れられている、Japanese J. of Cancer Research, 1990, 81, 188-195を参照のこと。5'-デオキシ-5-フルオロシチジン由來のこのようないかの製造方法のひとつは、本明細書中に参考文献として組み入れられている、特許公開公報第153,696/1989号に記載されている。しかしながら、処理の長さにより、当該処理は大規模化学処理には受け入れられない。  
40

## 【0003】

$N^4$ -アシリル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物を製造するためのひとつの中間的な化学的方法は、中間体としての5'-デオキシ-5-フルオロ- $N^4$ , 2', 3' -トリアシリルシチジンの合成に関する。例えば、本明細書中に参考文献として組み入れられている、1995年9月26日に発行された、米国特許第5,453,497号を参照のこと。当該方法は、最終化合物を生成するために、2'及び3'位におけるヒドロキシ基の選択的な脱アシリル化を必要とする。当該方法は、別の方法(例えば、本明細書中に参考文献として組み入れられている、1995年12月19日に発行された、米国特許第5,476,932号を参照のこと)と一緒に、商業規模における抗腫瘍剤を生産するために現在使用されている。しかしながら、これらの方法は、大量の発癌性ハロゲン化  
50

溶媒（例えば、塩化メチレン）、及びカップリング触媒として塩化スズ(IV)を必要とする。

【0004】

スズの廃棄は、環境に優しくなく、しかも特別な廃棄手順を必要とし、これにより薬物製造において全体的なコストが増大する。更に、N<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物の慣習的な商業的製造方法は、中間体生成物の単離を必要とし、これにより更に全体的な製造時間及びコストが増大する。

【0005】

本明細書中に参考文献として組み入れられている、日本特許番号第60038395号、及び第60038396号は、酢酸/HF又はトリフルオロ酢酸溶液中におけるシチジン及び5'-デオキシシチジンのフッ素添加を介するN<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジンの製造方法を改善することを考察する。しかしながら、当該方法は、環境的に適した脱硫化のための大量のラネーニッケル（他の重金属）を必要とし、低収率の5'-デオキシシチジンをもたらす。

【0006】

本明細書中に参考文献として組み入れられている、Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 352 (1964) は、-アセチルフラノシドのための少量の塩基性カップリングパートナーを使用することによるより有効なカップリング方法を供するために、カップリング工程前の5-フルオロシチジンのアシル化の方法を考察する。残念ながらカップリング及びアシル化工程の順番の変更は、より多量の-アノマー構造を与え、これは反応条件下において-アノマーよりも乏しい安定性を示す。

【0007】

いくつかの慣習的な方法における重金属の使用に加えて、N<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物を生成するための慣習的な商業的方法において、他の不利益が存在する。例えば、いくつかの慣習的な方法は、多くの反応における溶媒として比較的多量の塩化メチレンを使用する。ハロゲン化溶媒、例えば、塩化メチレンは、特別な廃棄処理を必要とし、従って、全体的な製造コストの増加に起因する。更に、ハロゲン化溶媒は、大抵の非ハロゲン化溶媒よりも非常に高い健康上のリスクを労働者に与える。

【0008】

慣習的な方法の他の不利益は、N<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物の全体的な収率が約62%しかないことである。全体的な収率における有意な改善は、N<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物を製造するための全体的なコストを非常に低下するだろう。

【0009】

このように、重金属型触媒の使用を必要としない、N<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物の製造方法の必要性が存在する。また、有意に少量のハロゲン化溶媒、例えば、塩化メチレンを使用する、N<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物の製造方法の必要性が存在する。

【発明の開示】

【0010】

本発明のある観点は、式：

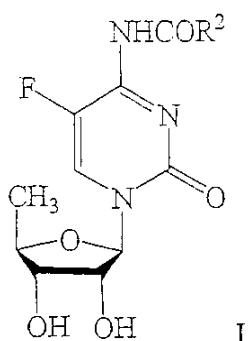
10

20

30

40

【化1】



であって、式中、 $R^2$ が、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、又はアルコキシである、 $N^4$ -アシリル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物を供する。

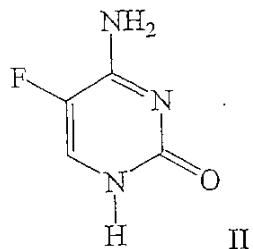
【0011】

ある特定の態様において、上記方法は、

(a) 第一シリル化化合物を生成するために十分な条件下における酸触媒の存在中、式：

【化2】

20

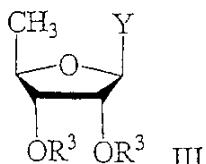


30

の5-フルオロシトシンを第一シリル化剤と混合する工程；

(b) カップリング生成物を生成するために十分な条件下において、第一シリル化化合物を、式：

【化3】



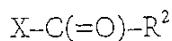
40

の-2,3-二保護-5-デオキシフラノシドと混合する工程；

(c) 第二シリル化生成物を生成するために、上記カップリング生成物を、第二シリル化剤と混合する工程；

(d) アシリル化生成物を生成するために、上記第二シリル化生成物を、式

## 【化4】



のアシル化剤でアシル化する工程；及び、

(e) 式Iであって、式中、

Xがアシル活性化基であり；

Yが脱離基であり；

R<sup>2</sup>が、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、又はアルコキシであり；  
そして、

R<sup>3</sup>がヒドロキシ保護基である、

N<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物を生成するために十分な条件下において、共有結合したシリル部分、及びヒドロキシ保護基のR<sup>3</sup>を選択的に除去する工程、

を含んで成る。

## 【0012】

式IIの5-フルオロシトシンは、1つ以上のシリル化のための反応部位を有する。従って、上記の最初のシリル化化合物は、位置選択的に異なるシリル化化合物の混合物を含んでよい。同様に、第二シリル化生成物もまた、1つ以上の可能な反応部位を含んで成り、従って位置選択的に異なるシリル化生成物の混合物を含んで成ってよい。

## 【0013】

好ましくは、本発明の方法は、上記工程(b)においてカップリング生成物を生成するために、重金属型触媒、例えば、塩化スズ(IV)を使用することを回避する。

## 【0014】

本発明の他の態様において、ハロゲン化溶媒、例えば、塩化メチレンの代わりにアセトニトリルが上述の多くの工程における反応溶媒として使用され、これにより環境に優しい方法をもたらす。好ましくは、本発明の方法に使用される反応溶媒は、ハロゲン化溶媒、例えば、塩化メチレンを含まない。

## 【0015】

本発明の方法の他の利点は、慣習的な方法に対するN<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物の全体的な収率の有意な増加である。全体的な収率のこの増加は、更には全体的な製造コストの低下につながる。

## 【0016】

本発明の更に他の態様において、上記反応の中間物は、単離及び／又は精製されない。しかしながら、所望する場合には、1又は複数の中間体の単離及び／又は精製工程を行うことができるることを理解すべきである。しかしながら、中間体生成物を単離及び／又は精製するための必要性はなく、全体的なコスト及び製造時間は更に有意に低下される。

## 【0017】

本発明の他の観点は、式：

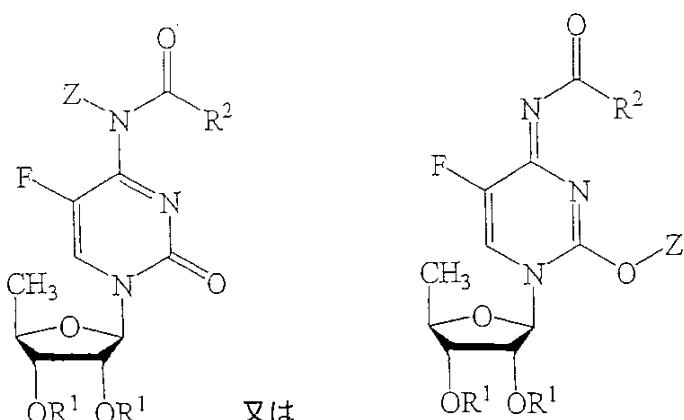
10

20

30

40

## 【化5】



であって、式中、R<sup>1</sup>がヒドロキシ保護基であり；Zがトリ（ヒドロカルビル）シリル基であり；R<sup>2</sup>がアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、又はアルコキシである、化合物を供する。

## 【0018】

20

他に言及しない限り、本明細書及び請求項において使用される以下の語は、以下に与えられる意味を有する：

## 【0019】

「アシル」は、式 - C (= O) - R<sup>2</sup>の部分を意味し、式中 R<sup>2</sup>は、本明細書中で定義されるとおりのヒドロカルビルである。

## 【0020】

30

「アシル活性化基」は、対応するエステル官能基よりも優位に反応性であるアシル基のエステル化を起こす部分を意味する。代表的なアシル活性化基は、無水物（即ち、R - C (= O) - O - ）の部分）、ハロゲン化物、チオエステル等を含む。アシル活性化基を含むカルボニル化合物は、無水物、又はアシルハロゲン化剤の使用を含む当業者に既知の方法を使用して、対応するカルボン酸又はエステルから容易に調製することができる。代表的なアシルハロゲン化剤、及び同じものを使用するための一般的な手順は、例えば、本明細書中に参考文献として組み入れられている、Comprehensive Organic Synthesis, vol. 6, Trost, Fleming and Winerfeldt eds., Pergamon Press, 1991, pp. 301-319, 及びThe Chemistry of Acyl Halides, Patai, ed., Interscience Publishers, 1972, pp. 35-64に開示されている。

## 【0021】

40

「アルキル」は、1～22個の、好ましくは1～10個の、そして最も好ましくは1～8個の炭素原子の直鎖状の飽和した一価の炭化水素部分、又は3～22個の、好ましくは3～12個の炭素原子の分岐鎖の不飽和の一価の炭化水素部分を意味する。アルキル基は、任意的に、1又は複数のハロゲン化物で置換されていてよい。代表的なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、ペンチル等を含む。

## 【0022】

50

「アルキレン」は、1～22個の、好ましくは1～10個の、そして最も好ましくは1～8個の炭素原子の直鎖状の飽和した二価の炭化水素部分、又は3～22個の、好ましくは3～12個の炭素原子の分岐鎖の不飽和の二価の炭化水素部分を意味する。アルキレン基は、任意的に、1又は複数のハロゲン化物で置換されていてよい。代表的なアルキレン基は、メチレン、エチレン、2,2-ジメチルエチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレン等を含む。

## 【0023】

「アルコキシ」は、式 - OR<sup>a</sup>の部分を意味し、式中、R<sup>a</sup>は、本明細書に定義したとおりのアルキルである。

## 【0024】

「アリール」は、一価の単環、二環、又は三環式芳香族炭化水素部分を意味する。アリール基は、任意的に1又は複数の、好ましくは1つ、2つ、又は3つの置換基で置換されていてよい。好ましいアリール置換基は、アルキル、任意的に保護されたヒドロキシ(アルコキシ及びアシルとして知られる基を含む)、ハロ、ニトロ、及びシアノを含む。代表的なアリール基は、任意的に置換されたフェニル、任意的に置換されたナフチル、及び任意的に置換されたアントラシルを含む。好ましいアリール基は、任意的に置換されたフェニルである。10

## 【0025】

「アラルキル」は、式 R<sup>b</sup> - R<sup>c</sup> - の部分を意味し、本明細書において定義されるとおり、式中 R<sup>b</sup> はアリールであり、そして R<sup>c</sup> はアルキレンである。

## 【0026】

「シクロアルキル」は、非芳香族、好ましくは3~22個の、より好ましくは3~12個の炭素原子の、好ましくは飽和した、一価の環式炭化水素部分を意味する。シクロアルキルは、任意的に、1又は複数の、好ましくは1つ、2つ、又は3つの置換基で置換されていてよい。好ましいシクロアルキル置換基は、アリール基の好ましい置換基に関して本明細書中に記載されるものである。代表的なシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを含み、それぞれ任意的に置換されていてよい。20

## 【0027】

「シクロアルキルアルキル」は、式 R<sup>d</sup> - R<sup>e</sup> - の部分を意味し、本明細書において定義されるとおり、式中 R<sup>d</sup> はシクロアルキルであり、そして R<sup>e</sup> はアルキレンである。

## 【0028】

「ハロ」及び「ハロゲン化物」の語は、互換的に本明細書中に使用され。そしてフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを意味する。好ましいハロゲン化物は、フルオロ及びクロロであり、フルオロが特に好ましいハロゲン化物である。

## 【0029】

「ヒドロカルビル」は、炭化水素部分を意味し、そして本明細書に具体的に定義されたアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、及びシクロアルキルアルキルを含む。30

## 【0030】

「脱離基」は、合成有機化学において慣習的に可憐する意味を有し、即ち、求核試薬により置換されることができる原子又は基である。特定の反応に適当な脱離基は、当業者に周知であり、そしてハロ(例えば、クロロ、ブロモ、及びヨード)、アルカンスルホニルオキシ、アレーンスルホニルオキシ、アルキルカルボニルオキシ(例えば、アセトキシ)、アリールカルボニルオキシ、メシリオキシ、トリルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、アリールオキシ(例えば、2,4-ジニトロフェノキシ)等を含む。40

## 【0031】

「保護基」は、官能基に付着、例えば、共有結合する場合、当該官能基の反応性を減少させ又は防止する原子群を意味する。与えられた反応のための特定の官能基のための適当な保護基は当業者に周知である。例えば、本明細書に参考文献として組み入れられている、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 1999, 及び Compendium of Synthetic Organic Methods, Harrison and Harrison et al., Vols. 1-8, John Wiley and Sons, 1971-1996 を参照のこと。代表的なアミノ保護基は、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル(CBZ)、tert-ブトキシカルボニル(BOC)、トリメチルシリル(TMS)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル(SES)50

)、トリチル及び置換されたトリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(FMOC)、ニトロ-ベラトリルオキシカルボニル(NVOC)等を含む。代表的なヒドロキシ保護基は、ヒドロキシ基が、アシル化、又はアルキル化されるものを含む。代表的なヒドロキシ保護基は、ベンジル、及びトリチルエーテル、並びにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル、アリルエーテル、及び当業者に既知の他のものを含む。

#### 【0032】

「トリ(ヒドロカルビル)シリル」は、式-SiR<sup>f</sup><sub>3</sub>の部分を意味し、式中各R<sup>f</sup>は、独立にヒドロカルビルである。好ましくは、各R<sup>f</sup>は、独立にアルキル又はアリールから選択され、あるいは2つの各R<sup>f</sup>基は、一緒に、二価のシクロアルキレン部分(例えば、ヘキシレン、及びブチレン、シラシクロヘプタン又はシラシクロヘンタン誘導体として慣習的に称される)を形成する。

10

#### 【0033】

化学反応に関する場合の「処理する」、「接触させる」、「混合する」、及び「反応させる」の語は、本明細書において互換的に使用され、そして意図される及び/又は所望される生成物を生成するために、適当な条件下で2つ又はそれ以上の試薬を添加又は混合することを意味する。意図される及び/又は所望される生成物を生成する反応は、最初に添加された2つの試薬の組み合わせから直接的に生じる必要はないことを認識するべきである。即ち、最終的に意図される及び/又は所望される生成物に導く、混合物中に生成される1又は複数の中間体が存在してもよい。

20

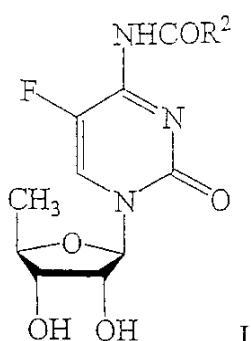
#### 【0034】

本明細書において使用されるとおり、「上述に定義されるもの」、及び「本明細書に定義されるもの」の語は、可変的な広い定義、又は好ましい、より好ましい、そして最も好ましい定義の参照により組み入れることを意味する。

#### 【0035】

本発明のある観点は、式：

#### 【化6】



30

であって、式中、R<sup>2</sup>が、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、又はアルコキシである、N<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物を製造する方法を供する。式Iの化合物は、多様な疾患、例えば、一定の種類の癌の治療において医薬的に有用である。このように、式IのN<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物を製造するための有効な且つ高収率の方法において商業的に極めて注目される。

40

#### 【0036】

本発明は、例えば、1又は複数の、好ましくは全ての中間体生成物の単離及び/又は精製を除外することにより、慣習的な方法と比較して収率を有意に増加し、及び/又は全体的な時間及び/又はコストを低下させる、式IのN<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物の製造方法を供する。更に、本発明の方法は、しばしば有害な重金属

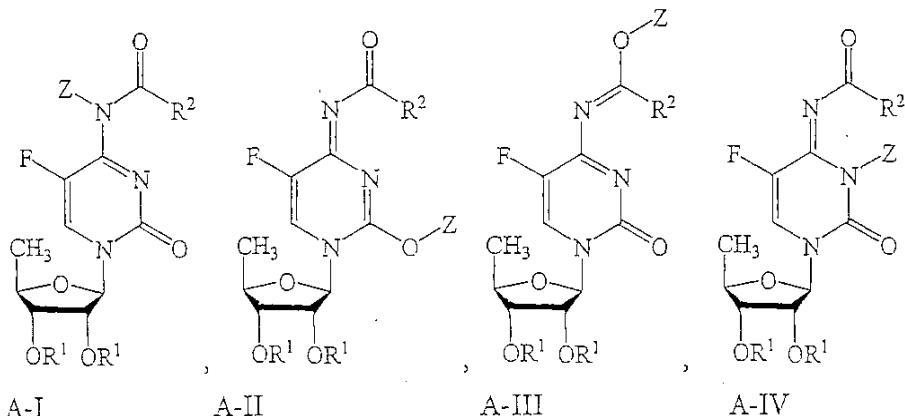
50

属の使用を避け、そしてハロゲン化反応溶媒、例えば、塩化メチレンを有意に減少又は除外する。従って、本発明の方法は、慣習的な商業的方法と比較して、N<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物の全体的な製造コストを低下させ、そしてより環境に優しい。

## 【0037】

式IのN<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン化合物を製造するための本発明のある観点は、トリ(ヒドロカルビル)シリル基(即ち、シリル基)、Z、及びヒドロキシ保護基、R<sup>1</sup>を、式：

## 【化7】



10

20

の化合物、又はこれらの混合物(「シリル-アシルフルオロシチジン」として本明細書に集団的及び/又は個別的に称される)から選択的に除去することを含んで成り、ここでR<sup>2</sup>は、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、又はアルコキシである。好ましくはR<sup>2</sup>は、アルコキシであり、ペントキシが特に好ましいR<sup>2</sup>部分である。

## 【0038】

好ましくは、Zは、トリ(アルキル)シリル基である。特に好ましいトリ(アルキル)シリル基は、トリメチルシリル(TMS)、t-ブチルジメチルシリル(TBDMs)、トリイソプロピルシリル(TIPS)等を含み、TMSが特に好ましいZ部分である。

30

## 【0039】

好ましいR<sup>1</sup>基は、アシルである。特に好ましいR<sup>1</sup>基は、アセチル(即ち、式-C(=O)-CH<sub>3</sub>の部分)である。

## 【0040】

好ましくは、シリル基の除去は、炭酸水素ナトリウム、及び水を添加することにより達成される。式A-I～A-IVのシリル-アシルフルオロシチジン、又はこれらの混合物(式Aとして本明細書に集団的及び/又は個別的に称される)は、カップリング触媒を使用して適当なフルオロシチジン部分とフラノシドをカップリングすること、それから生じたカップリングされた生成物をシリル化し、そしてアシル化することにより、一般的に生成される。下記を参照のこと。炭酸水素ナトリウムと水の添加の急冷及び洗浄工程は、典型的には、少なくとも部分的に、実質的に全ての触媒、及びその残渣、並びに反応混合物中に存在しうる他の不純物を除去する。利用される反応条件に依存して、シリル基、及びヒドロキシ保護基は、同じ反応条件下において、即ち一つの容器において、又は段階的な手段により除去されることができる。

40

## 【0041】

一般的に、R<sup>1</sup>がアセチル部分である場合、シリル基の大部分は炭酸水素ナトリウムの添加により除去される。しかしながら、存在するとしても比較的少量のみのヒドロキシ保護基が炭酸水素ナトリウムにより除去される。典型的には、ヒドロキシ保護基を有効に除

50

去するために、炭酸水素ナトリウムよりも相対的に強い塩基が使用される。ヒドロキシ保護基を除去するための適当な塩基は、約 pH 1.2 ~ 約 pH 2.0 の共益酸の pKa を有する塩基、例えば、アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、及び希土類金属のオキシド及びヒドロキシドを含む。典型的には、ヒドロキシド塩基、例えば、ナトリウムヒドロキシドは、アシリルヒドロキシ保護基、例えば、アセチル基を除去するために使用される。

#### 【0042】

多様な溶媒が加水分解工程において適当であるが、トルエン及びメタノールを含んで成る反応溶媒混合物が特に有用である。特に、相間移動試薬として作用すると信じられる、メタノールの存在下におけるトルエンと水性塩基性溶液（例えば、水酸化ナトリウム）の二相系が、本発明の方法において特に有用である。二相反応混合物の利点のひとつは、きれいで有効な加水分解を供することである。更に、塩（例えば、ナトリウム塩）として存在する実質的に全ての加水分解基質が水層中に分離し、一方大半の他の有機不純物はトルエン層に残存するようである。当該手段における2つの溶媒相の分離において、大半でない場合、初期の変換（即ち、反応）から存在する大部分の不純物は、トルエン層に残存し、そして所望の生成物から分離される。これにより、当該工程において使用される溶媒の選択は水層から有機層を単純に分離することにより所望の生成物の簡単な精製を許容する。

#### 【0043】

典型的には、加水分解のための反応混合物を約 0° に冷却し、そして水酸化ナトリウムの水溶液を添加する。当該反応混合物を約 30 分間、又は加水分解が実質的に完了するまで攪拌する。それから当該水層を更に水で抽出する。それから当該水層を併せ、そして約 3 ~ 約 7 の pH、好ましくは約 4 ~ 約 6 の pH、そしてより好ましくは約 5 ~ 約 5.5 の pH に酸性化する。それから式 I の化合物を、水層から塩化メチレンで抽出する。

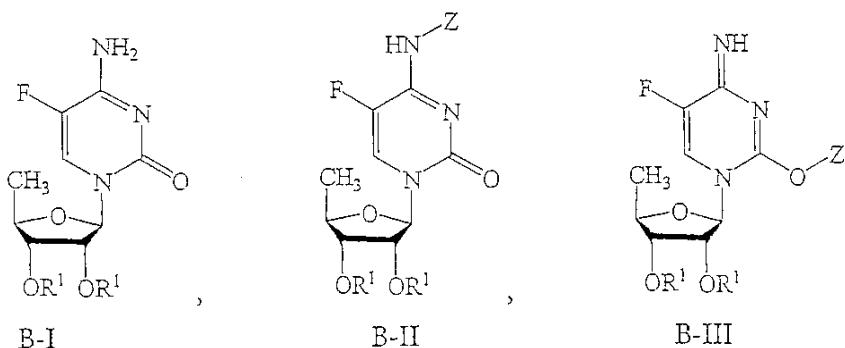
#### 【0044】

式 I の化合物は、当業者に既知のいずれかの精製方法、例えば、クロマトグラフィー、結晶化、及び昇華等を使用して精製することができる。大規模製造のために、結晶化が式 I の化合物の精製の好ましい方法である。このような精製方法は、典型的には、再結晶溶媒として酢酸エチルと n - ヘプタン混合物を使用することにより達成される。好ましくは、酢酸エチルと n - ヘプタンの割合は、約 50 : 50 ~ 60 : 40 であり、約 55 : 45 が好ましい割合である。結晶化工程の間、当該混合物中の含水量は、好ましくは約 0.3 % 以下に保たれる。比較的高い含水量（例えば、約 0.3 %、又はそれ以上）は、低い単離収率及び / 又は有色（例えば、黄色）の生成物をもたらす。従って、結晶化工程における当該含水量は、約 0.5 % 以下、好ましくは約 0.3 % 以下であることが好ましい。

#### 【0045】

シリル - アシリルフルオロシチジンは、当業者に既知の多様な合成法により調製することができる。本発明のある態様において、シリル - アシリルフルオロシチジンはシリル - アシリルフルオロシチジンを生成するために十分な条件下において、式：

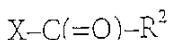
【化 8】



10

の化合物、又はこれらの混合物（式 B の化合物として、以下の本明細書において一般的に称されるもののそれぞれ又は組み合わせ）をシリル化剤と反応させ、続いて式：

【化 9】



20

のアシリル化剤と反応させることにより生成することができ、ここで R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び Z は、本明細書に定義されたものであり、そして X は、アシリル活性化基である。好ましくは式 B の化合物は、式 B - II、B - III、又はこれらの混合物を含んで成る。シリル化とアシリル化の順番は、シリル化剤とアシリル化剤の反応性に依存して逆にしてもよいが；しかしながら、アシリル化剤を添加する前にシリル化剤を添加することが好ましい。

【 0 0 4 6 】

好ましくは、Xは無水物（即ち、式R-C(=O)-O-であって、式中Rがヒドロカルビルである）、又はハロゲン化物である。特に好ましいアシル活性化基は、ハロゲン化物であり、塩化物が特に好ましいアシル活性化基である。

30

【 0 0 4 7 】

アシル化反応の工程は、典型的には、反応混合物を約0 ℃～約10 ℃の範囲における室温に冷却する工程を含んで成る。具体的な態様において、n-ペンチルクロロホルマートがアシル化剤として、そしてアセトニトリルが反応溶媒として使用される。好ましくは弱塩基、例えば、ピリジンが促進剤及び／又は酸捕捉剤として、当該反応混合物に添加される。

【 0 0 4 8 】

当業者に既知な入手可能な適当なシリル化剤が多く存在するが、式 B の化合物からシリル - アシルフルオロシチジンを生成するための好ましいシリル化剤は、ヘキサメチルジシラザンである。典型的には、シリル - アシルフルオロシチジンに添加されるシリル化剤の量は、5 - フルオロシトシン化合物に使用される量に関して約 0.35 モル当量～約 0.45 モル当量である。

40

【 0 0 4 9 】

多様な溶媒が式 B の化合物からのシリル - アシルフルオロシチジンの調製に適当であるが、アセトニトリルが特に有用な溶媒である。反応溶媒としてアセトニトリルを使用することにより、本発明の方法は、ハロゲン化反応溶媒、例えば、塩化メチレンの使用を避けることができる。

〔 0 0 5 0 〕

いずれかの理論に結びつけることなく、シリル化剤の式 B の化合物の添加は、式 B の化

50

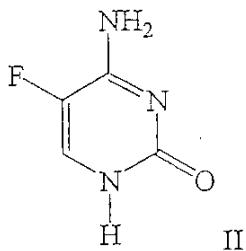
合物を生成するために使用される方法由来の混合物中に存在しうる試薬及び／又は副生物（例えば、カップリング触媒及び／又は酢酸）を「失活」させ、又は非活性化させる。以下を参照のこと。

**【0051】**

式Bの化合物は、多様な合成方法により調製することができる。本発明のある特定な観点において、式Bの化合物は、第一シリル化化合物を生成するために十分な条件下において酸触媒の存在中、式：

**【化10】**

10



の5-フルオロシトシンを第一シリル化剤でシリル化することにより調製される。適当な第一シリル化剤は当業者に周知である。ある具体的な態様において、当該第一シリル化剤はヘキサメチルジシラザンである。

20

**【0052】**

慣習的な方法において、5-フルオロシトシンの量に対して約0.75モル当量の第一シリル化剤が使用される。しかしながら、このような量の使用はカップリング生成物の所望のアノマー（即ち、-アノマー）の全般的に乏しい収率をもたらす。以下を参照のこと。従って、本発明の方法における5-フルオロシトシンのシリル化において使用される第一シリル化剤の量は、5-フルオロシトシンの約0.60モル当量～約0.70モル当量である。特に好ましい第一シリル化剤の量は5-フルオロシトシンの約0.65モル当量である。比較的多量（例えば、約0.75モル当量又はそれ以上）の第一シリル化剤がシリル化に使用される場合に、所望されない異性体が増加することの発見に追加して、比較的少量（例えば、約0.6モル当量又はそれ以下）の第一シリル化剤の使用は、続く5-フルオロシトシンとのカップリング反応において不完全及び／又は遅いカップリング反応をもたらす。以下を参照のこと。

30

**【0053】**

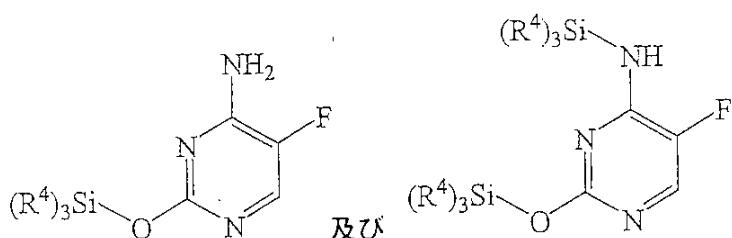
式Iの化合物の時折のシリル化は、非ハロゲン化反応溶媒中に試薬を溶解させることを含んで成り、好ましくはアセトニトリルを含んで成る。それから当該反応混合物を還流温度で第一シリル化剤及び酸触媒の存在下において加熱する。適当なシリル化触媒は当業者に既知である。しかしながら好ましいシリル化触媒は、トリフルオロメタンスルホン酸(triflic acid)であり、これは5-フルオロシトシンの量に対して約0.01～約0.3モル%の範囲、より好ましくは約0.1モル%の量において使用される。

40

**【0054】**

本発明のある態様において、第一シリル化化合物は精製されず、次の工程に直接使用される。いくつかの例において、当該第一シリル化化合物は、続く反応に干渉しうる試薬及び／又は反応副生物を失活及び／又は除去するために、ワークアッププロセスにかけられる。典型的には、蒸発又は真空蒸留を介して、第一シリル化工程中に形成されうる実質的に全てのアンモニア化合物が除去される。いずれかの理論に結びつけることなく、第一シリル化反応のアンモニア化合物副生物の除去は、次のカップリング反応中のアンモニウムトリフレートの形成を回避すると考えられる。また、当該第一シリル化反応は、式：

## 【化11】



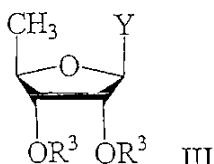
10

であって、式中各  $R^4$  が独立にヒドロカルビルである、シリル化化合物の混合物の形成をもたらすと考えられる。

## 【0055】

本発明のある特定の態様において、当該シリル化化合物は、いずれかのワークアップ、単離、及び／又は精製をすることなく、式：

## 【化12】



20

の 2 , 3 - 二保護 - 5 - デオキシフラノシド（好ましくは、 - アノマー）とカップリングする。 - アノマーが好ましいが、式III の 2 , 3 - 二保護 - 5 - デオキシフラノシドは、 - アノマー、 - アノマー、又はこれらの混合物であってよい。上記式III の 2 , 3 - 二保護 - 5 - デオキシフラノシドにおいて、Yは脱離基であり；そして  $R^3$  はヒドロキシ保護基、好ましくはアセチル基（即ち、式 - C(=O) - CH<sub>3</sub> の部分）である。好ましくは当該カップリング工程は、約 2 % 以下の - アノマーカップリング生成物の形成をもたらす。

30

## 【0056】

上記カップリング工程は、典型的に、カップリング触媒、及び、式III の 2 , 3 - 二保護 - 5 - デオキシフラノシドを第一シリル化反応生成物に添加することを含んで成る。適当なカップリング触媒は、ルイス酸、例えば、トリメチルシリルトリフレート（TMSOTf）、塩化スズ、塩化第二鉄、塩化セシウム、ヨウ化トリメチルシリル（TMSI）、トリメチルシリルトリフルオロアセテート、(TMSO)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>、TMSOSO<sub>2</sub>Cl、塩化ジメチルスズ（IV）、四塩化チタン、及びトリフルオロメタンスルホン酸を含む。所望のカップリング生成物の高い収率及び純度のために、好ましいカップリング触媒はトリフルオロメタンスルホン酸である。

40

## 【0057】

一般的に、使用されるカップリング触媒の量は、5 - フルオロシトシンの約 0 . 35 モル当量～約 0 . 65 モル当量の範囲であり、約 0 . 60 モル当量が好ましい。上記カップリング反応において、第一シリル化生成物の粗混合物は、約 45 ～ 約 55 、好ましくは約 50 の範囲の温度に冷却し、そして式III の 2 , 3 - 二保護 - 5 - デオキシフラノシドが追加的なアセトニトリルと一緒に反応混合物に添加される。

## 【0058】

反応温度を制御するために、カップリング触媒（例えば、トリフルオロメタンスルホン酸）を冷却しながら反応混合物に添加する。典型的には、カップリング触媒の添加後、反

50

応混合物の温度を約50℃に上昇し、そして約14～24時間保つ。それから当該反応混合物を約20℃に冷却し、そして次の工程を行う。好ましくは粗反応混合物は、単離又は精製することなく次の工程で用いた。

#### 【0059】

慣習的な方法と異なり、本発明の方法は、カップリング反応において、溶媒として塩化メチレン、及び塩化スズ(IV)触媒の使用を除く。スズ(IV)触媒の使用を避けることにより、本発明の方法はしばしば困難であり及び/又は時間を消費するスズ触媒のろ過工程を除外する。慣習的な方法と比較して、使用されるシリル化剤、例えば、ヘキサメチルジシラザンの全体的な量は、本発明の方法においてより多いが、カップリング工程において使用されるヘキサメチルジシラザンの量は、慣習的な方法と比較して本発明の方法においてより少量であり、例えば、使用される5-フルオロシトシンの量に対して0.75モル当量対0.65モル当量のヘキサメチルジシラザンである。10

#### 【0060】

慣習的な方法と比較して本発明の方法には多くの利点、例えば、高収率、生成物の単離の容易性が存在する。しかしながら更に、本発明の方法は所望されない-アノマーカップリング生成物の量を有意に低下する。更に、慣習的な方法と比較して本発明の方法は、使用される環境的に問題の化学物質の数、反応に必要な時間の長さを減少し、そしてより高収率の式Iの化合物をもたらす。例えば、本発明の方法は、塩化スズ(IV)触媒の使用を除外し、触媒ろ過工程を除外し、使用される塩化メチレンの量を減少し、中間体の単離の必要性を減少又は除外し、そして式Iの化合物の68～85%の全体的な収率をもたらし、これは慣習的な商業的方法における62%の全体的な収率よりも有意に高い。20

#### 【0061】

本発明の他の更なる対象、利点、及び新規な特性は、制限することなく例示的に示される以下の実施例の検討において当業者に明確となるだろう。

#### 【実施例】

#### 【0062】

当該実施例は、5-フルオロシトシンからのN<sup>4</sup>-アシル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジンの製造方法を説明する。

#### 【0063】

窒素入口、自動攪拌器、ボトムバルブ、還流冷却器、及びサーモカプラーを備えた4Lの反応容器に、200gの5-フルオロシトシン、162gのヘキサメチルジシラザン、400gのアセトニトリル、及び138μLのトリフルオロメタンスルホン酸を添加する。当該反応混合物を還流温度で2時間加熱し、それから約20℃に冷却する。生じる反応混合物に431gの-アセチルフラノシド、400gのアセトニトリル、及び140gのトリフルオロメタンスルホン酸を添加し、その間55℃以下の温度に保つ。当該反応混合物を50±5℃に約14時間加熱し、それから20℃に冷却する。約100gのヘキサメチルジシラザンを添加し、そして123gのピリジンを添加後に混合物を5℃に冷却し、そして10℃以下の温度に保ちながら303gのn-ペンチルクロロホルマートを添加する前に再びバッチを5℃に冷却する。生じる反応混合物を30分間攪拌し、それから約20℃に2時間置く。それから当該反応混合物を0～5℃に冷却し、そして約260gの炭酸水素ナトリウムを添加し、続いて10℃以下の温度に保ちながら600gの水を30～60分間に渡り添加する。生じる混合物を30～60分間攪拌し、そして安定させる。3040

#### 【0064】

所望の中間体を含む有機層を分離し、十分量の水で洗浄し、実質的に全てのトリフレート塩を除去し、そして濃縮する。生じる残渣を約1400mLのトルエンで希釈し、そして約1000mLの1%塩酸を添加する前に約5℃に冷却する。当該混合物を攪拌し、それから安定させ、そして水層を除去する。当該攪拌及び水層の分離工程を1000mLの飽和水性炭酸水素ナトリウムで1度、そして1000mLの水で2度繰り返す。それから約200mL～600mLのメタノールを有機層に添加し、そして5℃以下の温度に保ち50

ながら約310gの水酸化ナトリウム水溶液(15%)を添加する前に当該混合物を0以下に冷却する。生じる混合物を30分間攪拌し、それから安定させる。当該水層を分離し、そして当該有機層を約300mLの水で抽出する。当該水層を併せ、そして約5℃に冷却する。

#### 【0065】

上記水層のpHを約4~5.9、典型的には約5.25のpHに調節する。それから当該水層を1又は複数のポーションの塩化メチレンで抽出する。当該有機層を併せ、水で洗浄し、ろ過し、そして約35℃以下の温度に維持しながら真空下で濃縮する。

#### 【0066】

上記残渣を約3200mLの酢酸エチルで希釈し、そして真空下で再度濃縮する。<sup>10</sup> ~1600mLの酢酸エチルを除去する場合には、カールフィッシャー分析を行う。水レベルが>0.3%である場合、更に1600mLの酢酸エチルを添加し、そして水レベルが<0.3%に達するまで当該工程を繰り返す。水レベルが<0.3%である場合、1150mLのn-ヘプタンを添加し、約1600mLの容量に濃縮する。当該溶媒組成物を分析し、そして必要であれば、酢酸エチル:n-ヘプタンの割合が55:45容量:容量となるようにn-ヘプタンを添加する。当該生成物を冷却し、そして混合物の温度を約10℃で少なくとも1時間維持することにより結晶化させる。生じる固形物をろ過し、約400mLの冷(0~5℃)酢酸エチル、及び400mLのn-ヘプタンで洗浄し、そして真空下で乾燥させる。収率:68~85%。

#### 【0067】

本発明の先の考察は例示及び説明の目的のために行われてきた。先の記述は本発明を本明細書に開示される形態に制限することを意図しない。本発明の記載は1又は複数の態様の記載、並びに一定の種類及び修飾を含むが、他の種類及び修飾も本発明の範囲内であり、例えば、本開示を理解した後に当業者の技術及び知識の範囲内となろう。別の、互換的な、及び/又は等価な構造、機能、範囲、又は工程が本明細書中に記載されているか否かにかかわらず、そしていかなる特許性を有する主題が公に供されることなくとも、許される範囲内で、請求項に記載される別の、互換的な、及び/又は等価な構造、機能、範囲、又は工程を含む別の態様を含む権利を得ることが意図される。本明細書中に引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、全ての目的のために本明細書中に参考文献として組み入れられている。

10

20

30

---

フロントページの続き

(74)代理人 100117019  
弁理士 渡辺 陽一  
(74)代理人 100141977  
弁理士 中島 勝  
(74)代理人 100138210  
弁理士 池田 達則  
(72)発明者 ロバーツ, クリストファー アール.  
アメリカ合衆国, コロラド 80513, バーサウド, ノース カントリー ロード 721 2  
7イー  
(72)発明者 ワン, ジム - ワー<sup>1</sup>  
アメリカ合衆国, コロラド 80304 ボルダー, ノースブルック ブレイス 2714

合議体

審判長 井上 雅博  
審判官 門前 浩一  
審判官 斎藤 恵

(56)参考文献 特開平07-300492(JP,A)  
特開平06-211891(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 1/00-99/00