

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-522151

(P2007-522151A)

(43) 公表日 平成19年8月9日(2007.8.9)

(51) Int.Cl.

C07H 19/06 (2006.01)

F I

C07H 19/06 C S P

テーマコード (参考)

4 C O 5 7

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2006-552382 (P2006-552382)	(71) 出願人	505216117 シコール インコーポレイティド アメリカ合衆国, カリフォルニア 926 18, アーバイン, ヒュース 19
(86) (22) 出願日	平成17年12月8日 (2005.12.8)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成18年8月8日 (2006.8.8)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/044369	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(87) 国際公開番号	W02006/063105	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 国際公開日	平成18年6月15日 (2006.6.15)	(74) 代理人	100108903 弁理士 中村 和広
(31) 優先権主張番号	60/634, 376		
(32) 優先日	平成16年12月8日 (2004.12.8)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジフルオロヌクレオシド及びその調製方法

(57) 【要約】

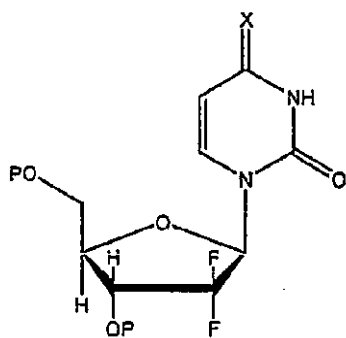
2', 2' - ジフルオロヌクレオシドの立体選択的調製方法が提供される。この方法においては、保護された2', 2' - ジフルオロフラノースが、ルイス酸の存在下で、ピリミジン及びプリン誘導体から成る群から選択された塩基によりカップリングされ、ここで前記保護された2', 2' - ジフルオロフラノースは、1 - 位の脱離基及び3 - 及び5 - 位の保護基を有し、そして前記塩基が1又はそれ以上の酸素原子を含む場合、塩基は保護された塩基であり、個々の酢酸原子は保護基により保護されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

HPLCによれば、約 1 : 4 ~ 約 1 : 6 の / 比を有する、下記式 I :

【化 1】



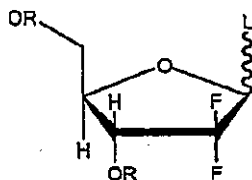
I

[式中、XはNH又はOのいずれかである]

で表される2', 2' - ジフルオロヌクレオシドの調製方法であって、

(a) HPLCにより測定される場合、約 1 : 1 ~ 1 : 2 の / 比を有する、下記式 II :

【化 2】



II

[式中、Lは、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{1-10} アリール - エステル、 C_{1-10} アルキル及び C_{1-10} アリール - スルホネート、及びハロゲンから成る群から選択される脱離基であり；そしてRは、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アリールエステル、エーテル、カルバメート及びアセタールから成る群から選択されたアルコール - 保護基であり、ここで、個々のアルキル基は同じであっても又は異なっても良い]

で表される弗素化され、保護された糖誘導体、水不混和性有機溶媒、及び下記式 III :

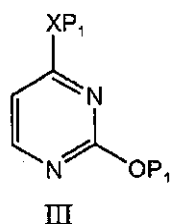
10

20

30

40

【化 3】



10

[式中、 P_1 は、 C_{1-6} トリアルキルシリルエーテルである]

で表される有機塩基と、ルイス酸とを一緒にして、混合物を得；

(b) 前記混合物を、その転換が少なくとも約80%になるまで、約40 ~ 約140 の温度に加熱し；

(c) 反応停止し、式 I の2', 2' - ジフルオロヌクレオシドを得る；
ことを含んで成る方法。

【請求項 2】

前記得られる2', 2' - ジフルオロヌクレオシドが、2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロアデノシン、2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロウリジン、2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロチミジン、2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオログアノシン、2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロシチジン又はそれらの類似体である請求項 1 記載の方法。

20

【請求項 3】

Rが、 C_{1-10} アルキル - エステル又は C_{1-10} アリール - エステルのいずれかである請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

Rが、 C_{1-10} アリール - エステルである請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

Rが、ベンゾイルエステルである請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

P_1 が、 C_{1-6} トリアルキルシリルエーテルである請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 7】

個々のアルキル基が同じであっても又は異なっても良い請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

P_1 が、 C_{1-3} トリアルキルシリルエーテルである請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

前記 C_{1-3} アルキルがメチルである請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

Lが、 C_{1-10} アルキル又は C_{1-10} アリール - エステルである請求項 1 記載の方法。

【請求項 11】

Lが、 C_{1-10} アルキルエステルである請求項10記載の方法。

40

【請求項 12】

Lが、メチルエステルである請求項11記載の方法。

【請求項 13】

ゲムシタビン (Gemcitabine) の調製方法であって、

(a) HPLCにより決定される場合、約 1 : 1 ~ 1 : 2 の / 比を有する、式IIの弗素化され、保護された糖誘導体、水不混和性有機溶媒及び式IIIの有機塩基と、ルイス酸と一緒にして、混合物を得；

(b) 転換が少なくとも約80%になるまで、前記混合物を約40 ~ 約140 の温度に加熱し；

50

(c) 反応停止し、式 I の 2', 2' - ジフルオロヌクレオシドを得；

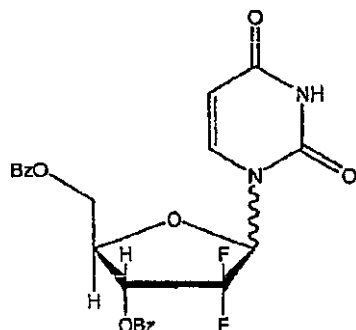
(d) 式 I の 2', 2' - ジフルオロヌクレオシドをゲムシタピンに転換する；

ことを含んで成る方法。

【請求項 14】

L がメチルエステルであり、R がベンゾイルエステルであり、P₁ がトリメチルシリル基であり、そして得られる式 I の 2', 2' - ジフルオロヌクレオシドが、下記式 Ia：

【化 4】



Ia

10

20

で表される 3, 5 - ジベンゾエート - 2, 2 - ジフルオロ - ウリジンに対応する請求項 1 記載の方法。

【請求項 15】

前記水不混和性有機溶媒が、ハロゲン化された C₁₋₄ 炭化水素から成る群から選択される請求項 1 記載の方法。

【請求項 16】

前記ハロゲン化された C₁₋₄ 炭化水素が、ジクロロエタン又はジクロロメタンのいずれかである請求項 15 記載の方法。

30

【請求項 17】

前記ハロゲン化された C₁₋₄ 炭化水素が、ジクロロエタンである請求項 15 記載の方法。

【請求項 18】

前記有機塩基が、ピリミジン及びプリン誘導体から成る群から選択される請求項 1 記載の方法。

【請求項 19】

前記ピリミジン誘導体が、シトシン、ウラシル又はチミンである請求項 15 記載の方法。

【請求項 20】

前記プリン誘導体が、グアニン又はアデニンのいずれかである請求項 15 記載の方法。

【請求項 21】

前記塩基が、個々の酸素原子が保護基により保護されている保護された塩基である請求項 15 記載の方法。

40

【請求項 22】

前記塩基において、個々の酸素原子が、保護基により保護されている請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】

前記保護された塩基が、2 - O - トリメチルシリルシトシン、2 - O - トリメチル - N - トリメチルシリルアセチルシトシン、2, 4 - ビス - O - トリメチルシリルウラシル、2, 4 - ビス - O - トリメチルシリルチミン及び 6 - O - トリメチルシリルグアニンから成る群から選択される請求項 22 記載の方法。

50

【請求項 24】

前記保護された塩基が、2, 4 - ビス - 0 - トリメチルシリルウラシルである請求項23記載の方法。

【請求項 25】

前記ルイス酸が、 TiCl_4 、 AlCl_3 、 BF_3 、 ZnCl_2 、 SnCl_2 又は SnCl_4 である請求項1記載の方法。

【請求項 26】

前記ルイス酸が、 SnCl_4 である請求項25記載の方法。

【請求項 27】

前記ルイス酸が、式IIの化合物1モル当量当たり1.5モル当量～6モル当量の量で使用される請求項1記載の方法。

10

【請求項 28】

前記混合物が、約60～約120の温度に加熱される請求項1記載の方法。

【請求項 29】

前記反応が、約60～約120の温度で約1～約24時間、維持される請求項1記載の方法。

【請求項 30】

前記反応が、約60～約120の温度で約6～約24時間、維持される請求項1記載の方法。

【請求項 31】

20

前記段階(d)の混合物が、反応停止の前、約25～約20の温度に冷却される請求項1記載の方法。

【請求項 32】

前記反応停止が、炭酸水素カリウム又はナトリウムの飽和水溶液を用いて行われる請求項1記載の方法。

【請求項 33】

前記反応停止が、炭酸水素カリウムを用いて行われる請求項1記載の方法。

【請求項 34】

前記回収された式Iの2', 2' - ジフルオロヌクレオシドを粉砕することをさらに含んで成る請求項1記載の方法。

30

【請求項 35】

前記得られる式Iの2', 2' - ジフルオロヌクレオシドが、HPLCにより決定される場合、約2:98の / 比を有する請求項34記載の方法。

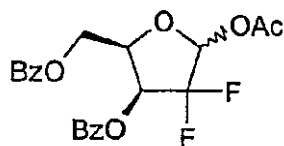
【請求項 36】

ゲムシタピンの調製方法であって、

(a) HPLCにより測定される場合、約1:1～1:2の / 比を有する、下記式II-a:

【化5】

40

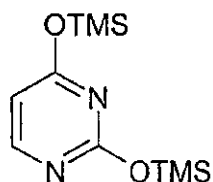


II-a

で表される1 - アセチル - 2 - デオキシ - 3, 5 - ジベンゾエート - 2', 2' - ジフルオロ - リボフラノース、水不混和性有機溶媒、及び下記式III a:

50

【化 6】



IIIa

10

で表される 2,4 - ビス - 0 - トリメチルシリルウラシルと、ルイス酸とを一緒にして、混合物を得；

(b) 前記混合物を、その転換が少なくとも約 80 % になるまで、約 40 ～ 約 140 の温度に加熱し；

(c) 反応停止し、式 Ia の 3, 5 - ジベンゾエート - 2, 2 - ジフルオロ - ウリジンを得；

(d) 式 Ia の 3, 5 - ジベンゾエート - 2, 2 - ジフルオロ - ウリジンをゲムシタピンに転換する；

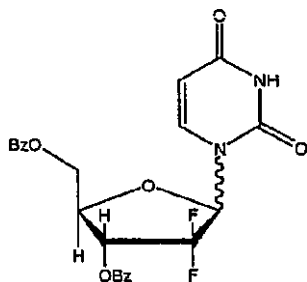
20

ことを含んで成る方法。

【請求項 37】

下記式 Ia：

【化 7】



Ia

30

で表される 2 - デオキシ - 3, 5 - ジベンゾエート - 2, 3 - ジフルオロ - ウリジン。

【請求項 38】

HPLC により決定される場合、約 1 : 4 ～ 約 1 : 6 の / 比を有する式 Ia の 2 - デオキシ - 3, 5 - ジベンゾエート - 2, 2 - ジフルオロ - ウリジン。

40

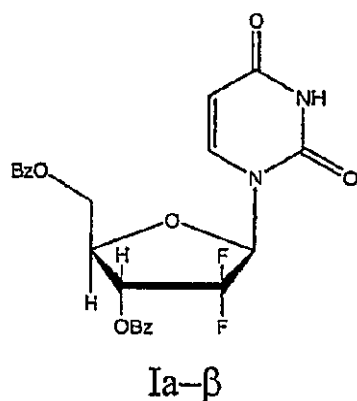
【請求項 39】

請求項 38 記載の式 Ia の 2 - デオキシ - 3, 5 - ジベンゾエート - 2, 2 - ジフルオロ - ウリジン。

【請求項 40】

下記 Ia - ：

【化 8】



10

で表される 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジンの異性体。

【請求項 4 1】

請求項40記載の 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジンの異性体。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の名称：

本発明は、新規ジフルオロヌクレオシド、すなわち 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジン及びその調製方法に向けられる。

【背景技術】

【0002】

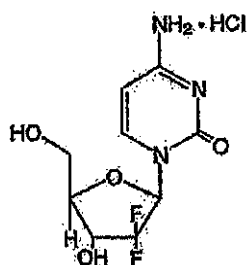
背景：

ゲムシタビン (Gemcitabine) HClは、次の構造を有する、2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロシチジンモノヒドロ塩酸塩の異性体である：

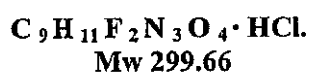
30

【0003】

【化 1】



40



【0004】

それは、抗腫瘍活性を示すヌクレオシド類似体として名称Gemzar (商標) の下で市販さ 50

れている白色～オフホワイト色の固形物である。ゲムシタピン塩酸塩の遊離塩基であるゲムシタピンは、DNA合成（S-期）を受ける細胞を主に殺害し、そしてまた、G1/S-期境界を通して細胞の進行を阻止する細胞期（cell phase）特異性を示す。ゲムシタピンは、ヌクレオシドキナーゼにより、活性二リン酸（dFdCDP）及び三リン酸（dFdCTP）ヌクレオシドに、細胞内代謝される。ゲムシタピンの細胞毒性効果は、DNA合成の阻害を導く、二リン酸及び三リン酸ヌクレオチドの2種の作用の組合せに寄与する。

【0005】

ゲムシタピン塩酸塩は、対応する保護された糖誘導体の1-位置上の適切な保護された塩基の攻撃により、通常調製される2', 2'-ジフルオロヌクレオシド誘導体であるゲムシタピンから調製される。

10

アメリカ特許第4,965,374号は、1:1の比での / 異性体の混合物としてゲムシタピンの前駆体を生成するために、1-スルホニルオキシ-2-デオキシ-2', 2'-ジフルオロペントフラノースと保護されたシチジンとの間のカップリング反応を開示する。

【0006】

アメリカ特許第5,371,210号は、1-スルホニルオキシ-2-デオキシ-2', 2'-ジフルオロペントフラノースと保護されたシチジンとの間のカップリング反応を開示するが、しかしその反応はいずれの溶媒も使用しないで行われている。しかしながら、1-スルホニルオキシ-2-デオキシ-2', 2'-ジフルオロペントフラノースの前精製方法が、異性体的に富化された出発材料を得るために行われ、これは、カップリング反応の後、1:1.8までの / 比を有するゲムシタピンの前駆体を誘導する。

20

【0007】

アメリカ特許第5,594,124号は、1:2.5までの / 比を有する最終生成物を付与する、1-スルホニルオキシ-2-デオキシ-2', 2'-ジフルオロペントフラノースと保護されたシチジンとの間の - 78 °Cでのカップリング反応を開示する。

アメリカ特許第5,744,597号は、アメリカ特許第5,371,210号に記載のように、前精製方法の後、1-スルホニルオキシ-2-デオキシ-2', 2'-ジフルオロペントフラノースと保護されたシチジンとの間のカップリング反応を開示する。

【0008】

アメリカ合衆国医療局は、ゲムシタピン（異性体）における異性体のレベルに基づいての非常に厳格な限界を設定し、従ってHPLCによる0.1面積%以下のレベルを可能にする。従って、2', 2'-ジフルオロヌクレオシドの改良された調製方法が当業界において必要である。

30

【発明の開示】

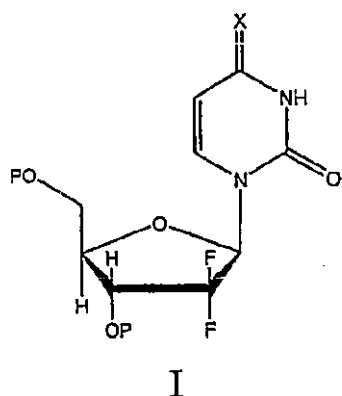
【0009】

発明の要約：

1つの観点においては、本発明は、HPLCによれば、約1:4～約1:6の / 比を有する、下記式I：

【0010】

【化 2】



10

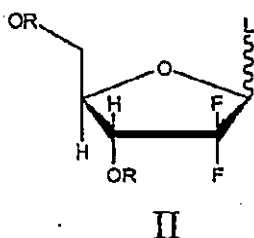
【0011】

で表される2', 2' - ジフルオロヌクレオシドの調製方法を提供し、ここで前記方法は、HPLCにより測定される場合、約 1 : 1 ~ 1 : 2 の / 比を有する、下記式II：

【0012】

20

【化 3】

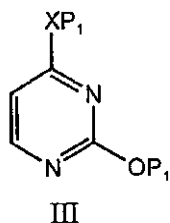


30

【0013】

で表される弗素化され、保護された糖誘導体、水不混和性有機溶媒、及び下記式III：

【化 4】



40

【0014】

で表される有機塩基と、ルイス酸とを一緒にして、混合物を得ることを含んで成る。次に、前記混合物は、転換が少なくとも80%になるまで、約40 ~ 約140 の温度に加熱され、続いて反応停止 (quenching) され、式Iの2', 2' - ジフルオロヌクレオシドが得られ；前記式中、Lは、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ハロアルキル、C₁₋₁₀アリール - エステル、C₁₋₁₀アルキル及びC₁₋₁₀アリール - スルホネート、及びハロゲンから成る群から選択される脱

50

離基であり；そしてRは、 C_{1-10} アルキル - 、 C_{1-10} アリール - エステル、エーテル、カルバメート及びアセタールから成る群から選択されたアルコール - 保護基であり； P_1 は、 C_{1-6} トリアルキルシリルエーテルであり、ここで個々のアルキル基は同じであっても又は異なっても良く、そしてXはNH又はOのいずれかである。

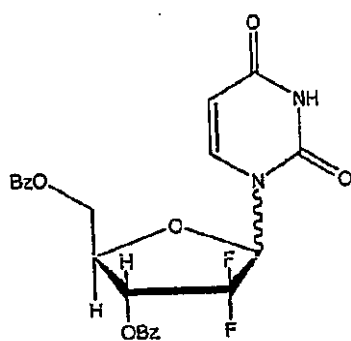
【0015】

もう1つの観点においては、本発明は、上記のようにして式Iの2', 2' - ジフルオロヌクレオシドを調製し、そしてさらに、それをゲムシタピンに転換することを含んで成るゲムシタピンの調製方法を提供する。

さらにもう1つの観点においては、上記方法におけるLはアセテート基であり、Rはベンジル基であり、そして P_1 はトリメチルシリル基であり、そして得られる生成物は、下記式 1a： 10

【0016】

【化5】



Ia

で表される3, 5 - ジベンゾエート - 2, 2 - ジフルオロ - ウリジンである。

【0017】

1つの観点においては、本発明は、上記のようにして、式Iaの3, 5 - ジベンゾエート - 2, 2 - ジフルオロ - ウリジンを調製し、そしてさらに、それをゲムシタピンに転換することを含んで成るゲムシタピンの調製方法を提供する。

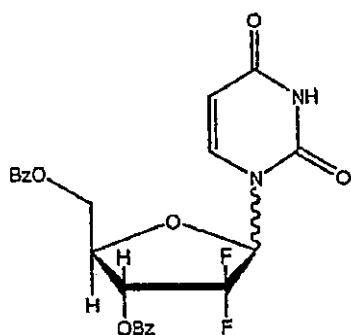
【0018】

もう1つの観点においては、本発明は、新規化合物、すなわち下記式Ia：

20

30

【化 6】



Ia

10

【0019】

で表される 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジンを提供する。

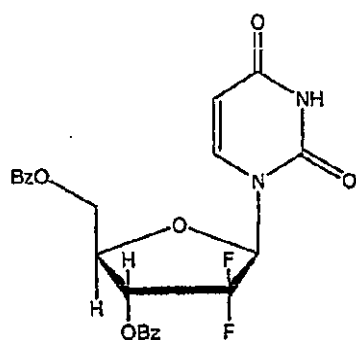
さらにもう 1 つの観点においては、本発明は、HPLCにより決定される場合、約 1 : 4 ~ 約 1 : 6 の / 比を有する式 Ia の 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジンを提供する。

20

【0020】

1 つの観点においては、本発明は、次の構造の 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジンの新規 異性体を提供する：

【化 7】



Ia-β

30

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

発明の特定の記載：

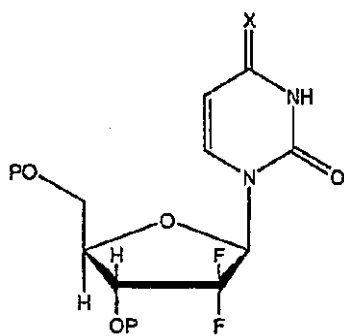
本発明は、ゲムシタピンの 富化された前駆体を誘導し、従って、精製段階、例えばクロマトグラフィー処理を回避する、穏やかな条件下で行われる、立体選択的カップリング反応により、ゲムシタピンを得るための方法を提供する。従って、本発明の方法は、産業規模に適合され得る。

【0022】

本発明は、HPLCによれば、約 1 : 4 ~ 約 1 : 6 の / 比を有する、下記式 I :

50

【化 8】



I

10

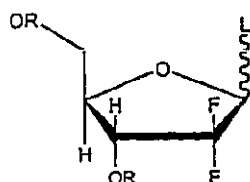
【0023】

で表される2', 2'-ジフルオロヌクレオシドの調製方法を提供し、ここで前記方法は、HPLCにより測定される場合、約1 : 1 ~ 1 : 2の / 比を有する、下記式II :

【0024】

20

【化 9】



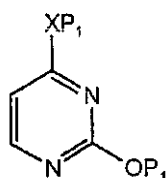
II

30

で表される弗素化され、保護された糖誘導体、水不混和性有機溶媒、及び下記式III :

【0025】

【化 10】



III

40

【0026】

で表される有機塩基と、ルイス酸とを組合し、混合物を得ることを含んで成る。次に、前記混合物は、転換が少なくとも80%になるまで、約40 ~ 約140 の温度に加熱され、続いて反応停止され、式Iの2', 2'-ジフルオロヌクレオシドが得られ；前記式中、Lは、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ハロアルキル、C₁₋₁₀アリール - エステル、C₁₋₁₀アルキル及びC₁₋₁₀アリール - スルホネート、及びハロゲンから成る群から選択された脱離基であり；そし

50

てRは、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アリールエステル、エーテル、カルバメート及びアセター
 ルから成る群から選択されたアルコール - 保護基であり； P_1 は、 C_{1-6} トリアルキルシリル
 エーテルであり、ここで個々のアルキル基は同じであっても又は異なっても良く、そ
 してXはNH又はOのいずれかである。

【0027】

好ましくは、本発明の方法は、本発明の方法により得られる保護された2', 2' - ジフル
 オロヌクレオシドの保護解除反応の後に得られる、2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロア
 デノシン、2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロウリジン、2' - デオキシ - 2', 2' - ジフル
 オロチミジン、2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオログアノシン、2' - デオキシ - 2', 2' -
 ジフルオロシチジン又はそれらの類似体の合成のために使用され得る。保護解除反応は、
 当業界において知れている方法、例えばJ. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1982, 1171, J
 . Org. Chem., 1988, 53, 2406, Helv. Chim. Acta, 1995, 490及びOrg. Proc. Res. Dev
 ., 2004, 8, 564に記載される方法に従って行われ得る。

10

【0028】

好ましくは、Rは、 C_{1-10} アルキル - エステル又は C_{1-10} アリール - エステルのいずれか
 、より好ましくは C_{1-10} アリール - エステル及び最も好ましくは、ベンゾイルエステルで
 ある。より好ましい P_1 は、 C_{1-4} アルキル、及び最も好ましくは、トリメチルシリルである
 。好ましくは、Lは C_{1-10} アルキル又は C_{1-10} アリール - エステルのいずれか、より好まし
 くは C_{1-10} アルキルエステル、及び最も好ましくはメチルエステルである。

【0029】

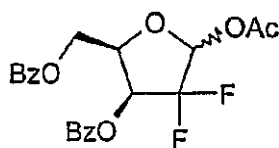
本発明はさらに、上記のようにして式1の2', 2' - ジフルオロヌクレオシドを調製し、
 そしてさらに、それをゲムシタピンに転換することを含んで成る、ゲムシタピンの調製方
 法を提供する。

20

本発明はまた、上記方法を提供し、ここでLはメチルエステルであり、そしてRはベンゾ
 イルエステルであり、従って式IIの弗素化された、保護された糖誘導体は、下記式II-a：

【0030】

【化11】



30

II-a

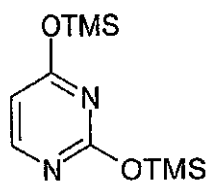
【0031】

で表される1 - アセチル - 2 - デオキシ - 3, 5 - ジベンゾエート - 2', 2' - ジフルオロ
 - リボフラノースに対応し、そして P_1 はトリメチルシリル基であり、従って式III 有機塩
 基は、下記式III a：

40

【0032】

【化 1 2】



IIIa

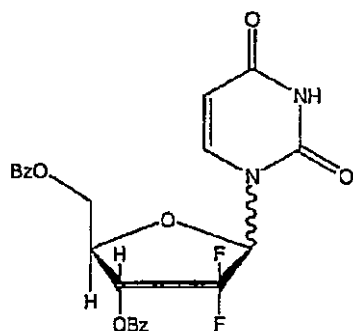
10

【0033】

で表される 2, 4 - ビス - 0 - トリメチルシリルウラシルに対応し、そして得られる式 I の 2', 2' - ジフルオロヌクレオシドは、下記式 Ia :

【0034】

【化 1 3】



Ia

20

30

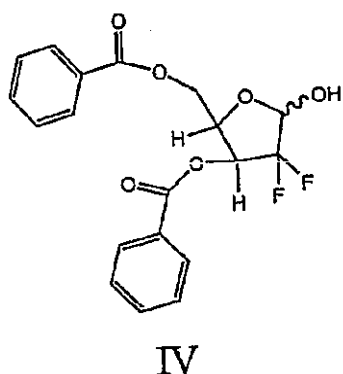
で表される 3, 5 - ジベンゾエート - 2, 2 - ジフルオロ - ウリジンに対応する。

【0035】

式 IIa の 1 - アセチル - 2 - デオキシ - 3, 5 - ジベンゾエート - 2, 2 - ジフルオロ - リボフラノースは、例 2 に例示されるようにして調製され得る。例 3 に例示される方法によれば、下記式 IV :

【0036】

【化 1 4】



10

【0037】

で表される化合物が、有機塩基及びアセチル化試薬と組合され、混合物が得られる。次に、その混合物は、約0 ~ 約40 の温度で約1 ~ 約18時間、維持され、1 - アセチル - 2 - デオキシ - 3, 5 - ジベンゾエート - 2, 2 - ジフルオロ - リボフラノースが得られ、次にこれが回収される。

【0038】

好ましくは、水不混和性有機溶媒は、C₁₋₄ハロゲン化された炭化水素から成る群から選択され、より好ましくは、ジクロロエタン又はジクロロメタンのいずれかであり、最も好ましくはジクロロエタンである。

好ましくは、カップリング段階における有機塩基は市販されている。

好ましくは、カップリング段階における有機塩基は、ピリジン及びプリン誘導体から成る群から選択される。好ましくは、ピリジン誘導体は、シトシン、ウラシル又はチミジンである。好ましいプリン誘導体は、グアニン又はアデニンのいずれかである。

【0039】

好ましくは、塩基は、個々の酸素原子が保護基により保護されている、保護された塩基である。好ましくは、塩基は、個々の酸素原子が保護基により保護されている、保護された塩基である。好ましくは、保護された塩基は、2 - 0 - トリメチルシリルシトシン、2 - 0 - トリメチル - N - トリメチルシリルアセチルシトシン、2, 4 - ビス - 0 - トリメチルシリルウラシル、2, 4 - ビス - 0 - トリメチルシリルチミン及び6 - 0 - トリメチルシリルグアニンから成る群から選択される。最も好ましくは、保護された塩基が、2, 4 - ビス - 0 - トリメチルシリルウラシルである。

30

【0040】

好ましくは、ルイス酸が、TiCl₄, AlCl₃, BF₃, ZnCl₂, SnCl₂又はSnCl₄、より好ましくはSnCl₄である。

好ましくは、ルイス酸は、式IVの化合物1モル当量当たり1.5モル当量 ~ 6モル当量の量で使用される。

40

好ましくは、混合物は、約60 ~ 約120 の温度に加熱される。

【0041】

好ましくは、反応は、約60 ~ 約120 の温度で約1 ~ 約24時間、好ましくは、少なくとも80%の転換率を得るまで、約6 ~ 約24時間、維持される。この段階で、異性体比は固定され、そして反応は急冷により停止され得る。便利には、式Iaの3, 5 - ジベンゾエート - 2, 2 - ジフルオロ - ウリジンにおける観察される 比は、出発糖におけるアノマーの初期比により決定されないが、しかし触媒の性質及び反応溶媒により駆動される。

【0042】

転換は好ましくは、HPLCにより測定される。

好ましくは、混合物は、生成物の回収の前、約25 ~ 約20 の温度に冷却される。

50

好ましくは、反応停止は、炭酸水素カリウム又はナトリウム、より好ましくは炭酸水素カリウムの飽和水溶液を用いて行われる。

式 Ia の 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジンは、反応停止の後に得られる懸濁液を濾過し、続いて濾液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液により洗浄し、そして減圧下で濃縮することにより、反応混合物から回収され得る。

【 0 0 4 3 】

HPLCにより決定される約 1 : 4 ~ 約 1 : 6 の異性体比を有する、その回収された式 Ia の 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジンは、2 : 1 の比でのヘプタン：酢酸エチルの混合物において粉碎され、そして濾過され、HPLCにより決定される場合、約 2 : 98 の / 比を有する式 Ia の 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - デフルオロ - ウリジンが得られる。

10

【 0 0 4 4 】

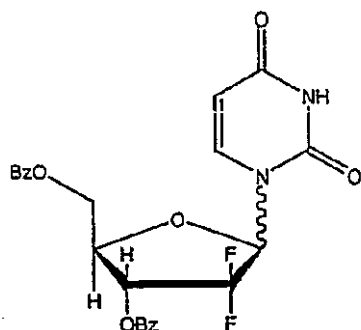
本発明は、上記のようにして、式 Ia の 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジンを調製し、そしてさらに、当業界において知られている方法、例えば J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1982, 1171, J. Org. Chem., 1988, 53, 2406, Helv. Chim. Acta, 1995, 490 及び Org. Proc. Res. Dev., 2004, 8, 564 に記載される方法に従って、それをゲムシタピンに転換することを含んで成る、ゲムシタピンの調製方法を提供する。

【 0 0 4 5 】

本発明はさらに、新規化合物、すなわち下記式 Ia :

【 化 1 5 】

20



Ia

30

【 0 0 4 6 】

で表される 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジンを提供する。

本発明はまた、HPLCにより決定される場合、約 1 : 4 ~ 約 1 : 6 の / 比を有する式 Ia の 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジンを提供する

40

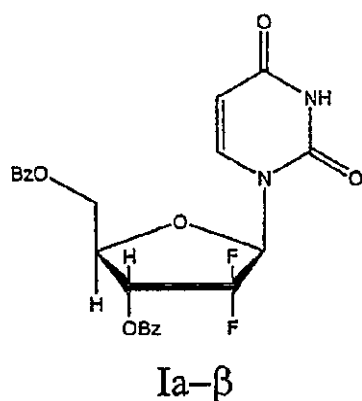
【 0 0 4 7 】

本発明の式 Ia の 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジンは、約 4.85 - 4.55、4.85、5.25、5.77、5.95 - 5.80、6.37、6.60、7.75 - 7.42、7.90、7.95 - 8.10 及び 11.65 ppm でピークを有する ^1H - NMR スペクトルにより特徴づけられる。この化合物についての ^1H - NMR スペクトルは、図 1 に示される。

【 0 0 4 8 】

本発明はさらに、新規化合物、すなわち下記式 Ia - :

【化 1 6】



10

【0049】

で表される 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジンを提供する。

本発明の式 Ia- の 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジンの 異性体は、約 4.92 - 4.85、5.77、5.95-5.85、6.37、7.80-7.42、7.90、8.10、及び 11.65ppm でピークを有する ^1H - NMR スペクトルにより特徴づけられる。この化合物についての ^1H - NMR スペクトルは、図 2 に示される。

20

【実施例】

【0050】

HPLC :

異性体比を、次の HPLC 方法により決定した :

カラム & 充填物 : HP Hypersil BDS-C18 (125 * 4mm) 又は同等物

溶離剤 A : アセトニトリル (0.1% の TFA を含む)

溶離剤 B : 水

30

【0051】

グラジエント条件 :

【表 1】

表 1

時間 (分)	%溶離剤A	%溶離剤B	流速
0	1	99	1ml/分
10	100	0	1ml/分
12	100	0	1ml/分

40

【0052】

検出器 : 254nm

希釈剤 : アセトニトリル

サンプル濃度 : アセトニトリル 1ml 当たり 2mg

【0053】

例 1 : 式 I の 2' , 2' - ジフルオロヌクレオシドの一般的調製方法 :

本発明の方法に従って、ジフルオロ糖誘導体を、20 ~ 30 体積の溶媒に溶解し、次に 1.5 ~ 4.5 当量の 2 , 4 - ビス - 0 - トリメチルシリルウラシル及び 2 - 4.5 当量の Sn (II) 又

50

は(IV)塩を室温で添加した。その混合物を、20 ~ 105 の温度で加熱し、そして反応をHPLCによりモニターした。所望する転換が観察される場合、混合物を室温に冷却し、そして次に、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加した。その混合物を濾過し、そして濾液を濃縮乾燥した。任意には、立体異性体の粗混合物を、ヘプタン/酢酸エチルにおいて粉碎し、そして濾過し、白色固形物として純粋な アノマーを得た。

【0054】

例2：2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジン (酢酸塩からの) :

1 - アセチル - 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - リボフラノース (例えば特許出願W02005095430号に報告される方法により、市販の材料から得られる化合物IV) のサンプル0.46gを、15mlのジクロロエタンに溶解し、そして1.26gの2 , 4 - ビス - 0 - トリメチルシリルウラシル及び0.89mlのSnCl₄を室温で添加した。次に、混合物を83 に22時間、加熱した。次に、混合物を、室温に冷却し、そして20mlの飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加により急冷した。その懸濁液を、100mlのジクロロメタンにより溶出するセライトのパッドを通して濾過した。濾液を、20mlの飽和炭酸水素ナトリウム溶液により洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして濾過し、そして減圧下で濃縮し、オフホワイト色の発泡体を得た。

【0055】

粗生成物、すなわちアノマーの1 : 5混合物を、2 : 1のヘプタン/酢酸エチル混合物において粉碎し、そして濾過した。溶解しなかった固形物を、標記化合物の アノマー (95%) として固定した (¹H, ¹⁹F NMR, HPLC) 。

¹H NMR : (300MHz, DMSO) : 11.65 (1H, s); 8.10 (2H, d); 7.90 (2H, d); 7.80-7.42 (7H, m); 6.37(1H, t); 5.95-5.85 (1H, m); 5.77 (1, d); 4.92-4.85 (3H, m)。

【0056】

例3：1 - アセチル - 2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - リボフラノース :

2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - リボフラノースのサンプル4.0gを、40mlのトリエチルアミンに溶解し、そして20mlの無水酢酸をゆっくり添加した。その混合物を、室温で17時間、撹拌し、そして次に、100mlのジクロロメタンと炭酸水素ナトリウムの飽和溶液40mlとの間に分けた。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。ヘプタン/酢酸エチル溶離剤によるシリカゲル上での残渣のクロマトグラフィー処理により、標記化合物 (3.78g, ¹H, ¹⁹F NMR及びHPLCによれば、1:1.19のアノマーの混合物) を、白色固形物として得た。

(300MHz, DMSO) : 8.10-7.90 (4H, d); 7.85-7.50 (6H, d); 6.40及び6.31 (1H, d); 6.00-5.90 (1H, m); 4.95-4.45 (3H, m); 2.18及び2.00 (3H, s) 。

【0057】

比較例4：アメリカ特許第5,594,124号に従っての2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - メチルスルホニルオキシ - リボフラノースの調製 :

2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - リボフラノースのサンプル4.0gを、1.92mlのトリエチルアミン及び50mlのジクロロメタンに溶解した。次に、1.00mlの塩化メタンスルホニルをゆっくりと添加した。得られる混合物を、室温で17時間、撹拌した。次に、その混合物を、100mlのジクロロメタンと炭酸水素ナトリウムの飽和溶液40mlとの間に分けた。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲル上での残渣のクロマトグラフィー処理 (溶離剤 : ヘプタン/酢酸エチル) により、¹H, ¹⁹F NMR及びHPLCを通してアノマーの1 : 1混合物における標記化合物4.91gを、白色固形物として得た。

【0058】

比較例5：アメリカ特許第4,965,374号に従っての2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオロ - ウリジンの調製 (メシレートからの) :

上記のようにして得られた2 - デオキシ - 3 , 5 - ジベンゾエート - 2 , 2 - ジフルオ

ロ - 1 - メチルスルホニルオキシ - リボフラノース (500mg) を、ジクロロエタン (10ml) を含む耐圧性容器において溶解した。

【 0 0 5 9 】

2, 4 - 0 - ビス - トリメチルシリルウラシル (420mg) 及びトリメチルシリルトリフレート (0.297ml) を前記溶液に添加した。その混合物を 83 に 17 時間、加熱し、次に 25 に冷却し、そしてジクロロメタン (40ml) と飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20ml) との間に 2 度、分けた。

組合された有機抽出物を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして減圧下で濃縮し、粗生成物を、オフホワイト色の発泡体 (540mg) として得た； / アノマー比 (1.14/1、HPLC)

10

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 6 0 】

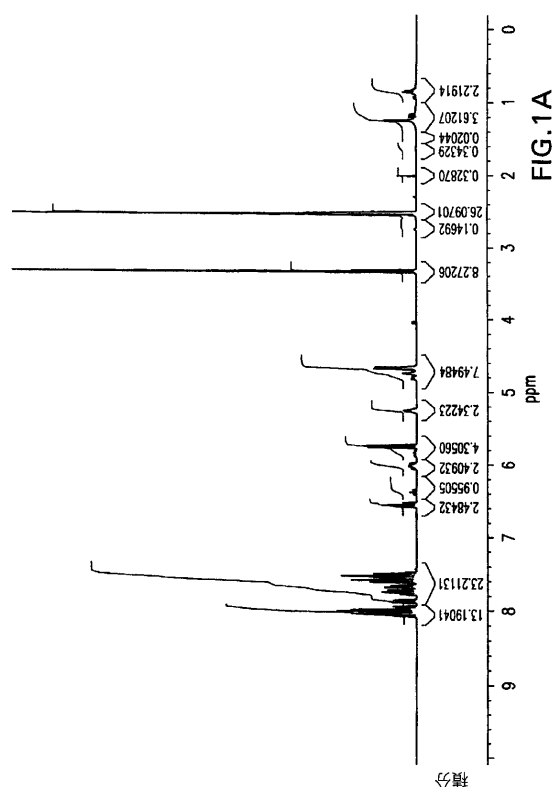
【 図 1 A 】 図 1 A は、式 Ia の化合物について ^1H - NMR スペクトルを示す。

【 図 1 B 】 図 1 B は、式 Ia の化合物について ^1H - NMR スペクトルを示す。

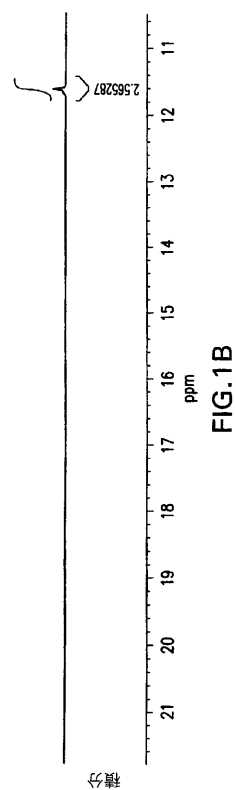
【 図 2 A 】 図 2 A は、式 Ia - の化合物についての ^1H - NMR スペクトルを示す。

【 図 2 B 】 図 2 B は、式 Ia - の化合物についての ^1H - NMR スペクトルを示す。

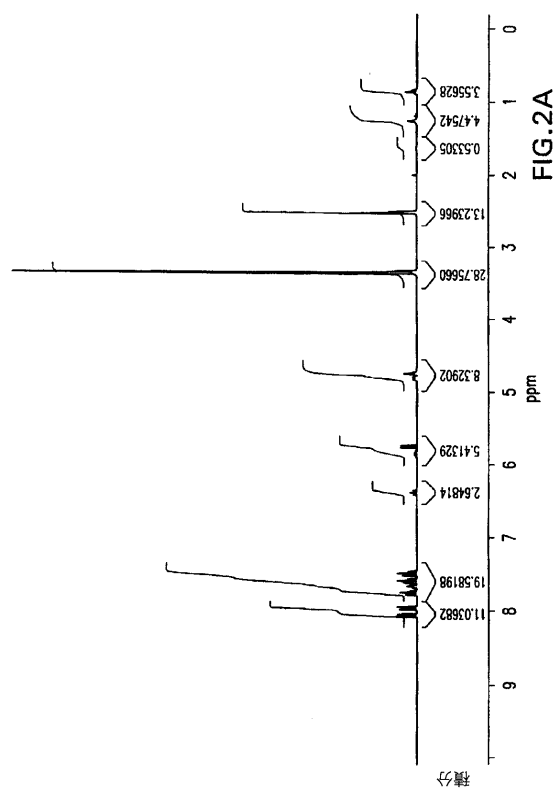
【 図 1 A 】



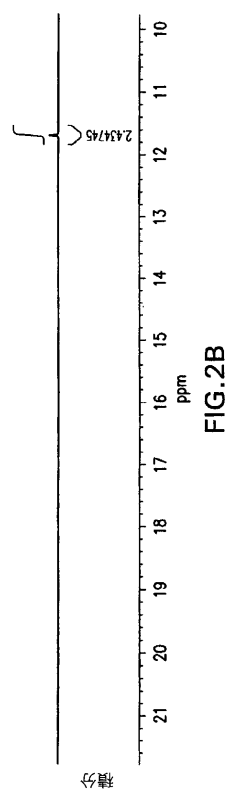
【 図 1 B 】



【 図 2 A 】



【 図 2 B 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2005/044369
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07H19/06		
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) C07H		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EP0-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHOU T S ET AL: "STEREOSPECIFIC SYNTHESIS OF 2-DEOXY-2,2-DIFLUORORIBONOLACTONE AND ITS USE IN THE PREPARATION OF 2'-DEOXY-2'.2'-DIFLUORO-BETA-D-RIBOFURANOSYL PYRIMIDINE NUCLEOSIDES: THE KEY ROLE OF SELECTIVE CRYSTALLIZATION" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, no. 6, 1 June 1992 (1992-06-01), pages 565-570, XP000572747 ISSN: 0039-7881 the whole document	1-9, 13, 15-35, 37-41
X	US 5 401 838 A (CHOU ET AL) 28 March 1995 (1995-03-28) column 13; example 2	37-41
A	US 5 606 048 A (CHOU ET AL) 25 February 1997 (1997-02-25) column 2, lines 16-26	1, 36
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt 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 25 April 2006		Date of mailing of the international search report 10/05/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl, Fax (+31-70) 340-3015		Authorized officer Duval, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International application No

PCT/US2005/044369

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5401838	A	28-03-1995	US 5371210 A	06-12-1994
US 5606048	A	25-02-1997	NONE	

フロントページの続き

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

(72)発明者 ボーン, アン - ルース

スイス国, ツェーハー - 4 0 5 2 ベーゼル, マルツガーセ 2 5

(72)発明者 マルティン, ピエール

スイス国, ツェーハー - 4 3 1 0 ラインフェルデン, マイゼンベーク 3 8

(72)発明者 スピールフォーゲル, ディルク

ドイツ連邦共和国, 7 9 1 0 4 フライビュク, ドイツホルデシュトラッセ 5

(72)発明者 ビッラ, マルコ

イタリア国, イ - 2 0 1 2 5 ミラノ, ピアレ ステフィーニ 7

F ターム(参考) 4C057 AA03 BB02 CC02 DD01 LL10