



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(51) Int. Cl.

C07H 19/06 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2007-0073958

(43) 공개일자

2007년07월10일

(21) 출원번호 10-2007-7012245

(22) 출원일자 2007년05월30일

심사청구일자 2007년05월30일

번역문 제출일자 2007년05월30일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/044369

(87) 국제공개번호 WO 2006/063105

국제출원일자 2005년12월08일

국제공개일자 2006년06월15일

(30) 우선권주장 60/634,376 2004년12월08일

미국(US)

(71) 출원인  
    시코르, 인크.  
    미국 캘리포니아주 92618 아이빈 19 후프스(72) 발명자  
    본 안네-루스  
    스위스 바젤 체하-4052 말츠가쎄 25  
    마틴 피에르  
    스위스 라인펠덴 체하-4310 마이젠백 38  
    시필포겔, 디르크  
    독일 프라이부르크 79104 도이취오르데슈트라쎄 5  
    빌라 마르코  
    이탈리아 밀라노 아이-20125 비알레 스테파니 7(74) 대리인  
    김성기  
    강승옥

전체 청구항 수 : 총 41 항

**(54) 디플루오로뉴클레오시드 및 이의 제조 방법****(57) 요약**

본 발명은 2',2'-디플루오로뉴클레오시드의 입체선택적 제조 방법을 제공한다. 이 방법에서는, 루이스 산의 존재 하에 피리미딘 및 푸린 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 염기와 보호된 2',2'-디플루오로푸라노스를 커플링시키며, 이 때 보호된 2',2'-디플루오로푸라노스는 1번 위치에 이탈기를 가지고, 3번 및 5번 위치에 보호기를 가지며, 염기는 1 이상의 산소 원자를 포함하고, 염기는 각 산소 원자가 보호기로 보호되어 있는 보호된 염기이다.

**특허청구의 범위**

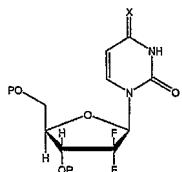
청구항 1.

(a) HPLC로 측정시  $\alpha/\beta$  비가 약 1:1~1:2인 하기 화학식 II의 플루오르화되고 보호된 당 유도체, 수 비혼화성 유기 용매 및 하기 화학식 III의 유기 염기를 루이스 산과 배합하여 혼합물을 얻는 단계;

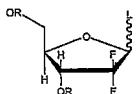
(b) 상기 혼합물을 전환율이 약 80% 이상이 될 때까지 약 40°C~약 140°C의 온도로 가열하는 단계;

(c) 켄칭시켜 하기 화학식 I의 2',2'-디플루오로뉴클레오시드를 얻는 단계를 포함하는, HPLC로 측정시  $\alpha/\beta$  비가 약 1:4~약 1:6인 하기 화학식 I의 2',2'-디플루오로뉴클레오시드의 제조 방법:

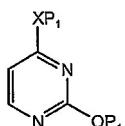
#### 화학식 I



#### 화학식 II



#### 화학식 III



상기 식에서,

L은  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-10}$  할로알킬,  $C_{1-10}$  아릴-에스테르,  $C_{1-10}$  알킬 및  $C_{1-10}$  아릴-설포네이트, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 이탈기이고; R은  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-10}$  아릴 에스테르, 에테르, 카르바메이트 및 아세탈로 이루어진 군으로부터 선택된 알코올 보호기이며;  $P_1$ 은  $C_{1-6}$  트리알킬 실릴 에테르로서, 이 때 각 알킬기는 동일하거나 상이할 수 있고; X는 NH 또는 O이다.

#### 청구항 2.

제1항에 있어서, 얻은 2',2'-디플루오로뉴클레오시드가 2'-데옥시-2',2'-디플루오로아데노신, 2'-데옥시-2',2'-디플루오로우리딘, 2'-데옥시-2',2'-디플루오로티미딘, 2'-데옥시-2',2'-디플루오로구아노신, 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘, 및 이의 유사체인 방법.

#### 청구항 3.

제1항에 있어서, R은  $C_{1-10}$  알킬- 또는  $C_{1-10}$  아릴-에스테르인 방법.

#### 청구항 4.

제3항에 있어서, R은 C<sub>1-10</sub> 아릴-에스테르인 방법.

### 청구항 5.

제4항에 있어서, R은 벤조일 에스테르인 방법.

### 청구항 6.

제1항에 있어서, P<sub>1</sub>은 C<sub>1-6</sub> 트리알킬 실릴 에테르인 방법.

### 청구항 7.

제6항에 있어서, 각 알킬기는 동일하거나 또는 상이할 수 있는 것인 방법.

### 청구항 8.

제1항에 있어서, P<sub>1</sub>은 C<sub>1-3</sub> 트리알킬 실릴 에테르인 방법.

### 청구항 9.

제8항에 있어서, C<sub>1-3</sub> 알킬은 메틸인 방법.

### 청구항 10.

제1항에 있어서, L은 C<sub>1-10</sub> 알킬 또는 C<sub>1-10</sub> 아릴-에스테르인 방법.

### 청구항 11.

제10항에 있어서, L은 C<sub>1-10</sub> 알킬 에스테르인 방법.

### 청구항 12.

제11항에 있어서, L은 메틸 에스테르인 방법.

### 청구항 13.

(a) HPLC로 측정시 α/β 비가 약 1:1~1:2인 하기 화학식 II의 플루오르화되고 보호된 당 유도체, 수비흔화성 유기 용매 및 하기 화학식 III의 유기 염기를 루이스 산과 배합하여 혼합물을 얻는 단계;

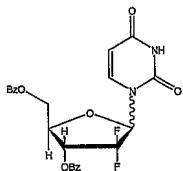
(b) 상기 혼합물을 전환율이 약 80% 이상이 될 때까지 약 40°C~약 140°C의 온도로 가열하는 단계;

- (c) 켄칭시켜 화학식 I의 2',2'-디플루오로뉴클레오시드를 얻는 단계;
- (d) 화학식 I의 2',2'-디플루오로뉴클레오시드를 쟈시타빈으로 전환시키는 단계  
를 포함하는 쟈시타빈의 제조 방법.

#### 청구항 14.

제1항에 있어서, L은 메틸에스테르이고, R은 벤조일 에스테르이고, P<sub>1</sub>은 트리메틸실릴기이며, 얻어진 화학식 I의 2',2'-디플루오로뉴클레오시드는 하기 화학식 Ia의 3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘에 해당하는 것인 방법.

화학식 Ia



#### 청구항 15.

제1항에 있어서, 수 비흔화성 유기 용매는 C<sub>1-4</sub> 할로겐화된 탄화수소로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 16.

제15항에 있어서, C<sub>1-4</sub> 할로겐화된 탄화수소는 디클로로에탄 또는 디클로로메탄인 방법.

#### 청구항 17.

제15항에 있어서, C<sub>1-4</sub> 할로겐화된 탄화수소는 디클로로에탄인 방법.

#### 청구항 18.

제1항에 있어서, 유기 염기는 피리미딘 및 푸린 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 19.

제15항에 있어서, 피리미딘 유도체는 시토신, 우라실 또는 티민인 방법.

#### 청구항 20.

제15항에 있어서, 푸린 유도체는 구아닌 또는 아데닌인 방법.

**청구항 21.**

제15항에 있어서, 염기는 각 산소 원자가 보호기로 보호되어 있는 보호된 염기인 방법.

**청구항 22.**

제21항에 있어서, 염기에서 각 산소 원자가 보호기로 보호되어 있는 것인 방법.

**청구항 23.**

제22항에 있어서, 보호된 염기는 2-O-트리메틸실릴시토신, 2-O-트리메틸-N-트리메틸실릴아세틸시토신, 2,4-비스-O-트리메틸실릴우라실, 2,4-비스-O-트리메틸실릴티민, 및 6-O-트리메틸실릴구아닌으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 24.**

제23항에 있어서, 보호된 염기는 2,4-비스-O-트리메틸실릴우라실인 방법.

**청구항 25.**

제1항에 있어서, 루이스산은  $TiCl_4$ ,  $AlCl_3$ ,  $BF_3$ ,  $ZnCl_2$ ,  $SnCl_2$  또는  $SnCl_4$ 인 방법.

**청구항 26.**

제25항에 있어서, 루이스산은  $SnCl_4$ 인 방법.

**청구항 27.**

제1항에 있어서, 루이스산은 화학식 II의 화합물 1 몰 당량당 1.5 몰 당량 내지 6 몰 당량의 양으로 사용되는 것인 방법.

**청구항 28.**

제1항에 있어서, 혼합물을 약 60~약 120 °C의 온도로 가열하는 것인 방법.

**청구항 29.**

제1항에 있어서, 반응을 약 1~약 24 시간 동안 약 60°C~약 120°C의 온도에서 유지하는 것인 방법.

**청구항 30.**

제1항에 있어서, 반응을 약 6~약 24 시간 동안 약 60°C~약 120°C의 온도에서 유지하는 것인 방법.

### 청구항 31.

제1항에 있어서, 단계 (d)의 혼합물을 켄칭 전에 약 25°C~약 20°C의 온도로 냉각시키는 것인 방법.

### 청구항 32.

제1항에 있어서, 켄칭은 중탄산칼륨 또는 중탄산나트륨 포화 수용액을 사용하여 실시하는 것인 방법.

### 청구항 33.

제1항에 있어서, 켄칭은 중탄산칼륨을 사용하여 실시하는 것인 방법.

### 청구항 34.

제1항에 있어서, 회수한 화학식 I의 2',2'-디플루오로뉴클레오시드를 분쇄하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

### 청구항 35.

제34항에 있어서, 얻어진 화학식 I의 2',2'-디플루오로뉴클레오시드는 HPLC로 측정 시  $\alpha/\beta$  비가 약 2:98인 방법.

### 청구항 36.

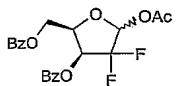
(a) HPLC로 측정 시  $\alpha/\beta$  비가 약 1:1~1:2인 하기 화학식 II-a의 1-아세틸-2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-리보푸라노스, 수 비흔화성 유기 용매 및 하기 화학식 IIIa의 2,4-비스-O-트리메틸실릴우라실을 루이스 산과 배합하여 혼합물을 얻는 단계;

(b) 상기 혼합물을 전환율이 약 80% 이상이 될 때까지 약 40~약 140°C의 온도로 가열하는 단계;

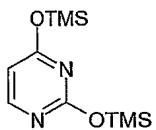
(c) 켄칭시켜 화학식 Ia의 3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘을 얻는 단계;

(d) 하기 화학식 Ia의 3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘을 쟁시타빈으로 전환시키는 단계를 포함하는 쟁시타빈의 제조 방법.

화학식 II-a



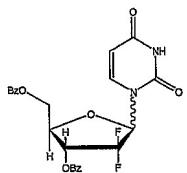
화학식 IIIa



### 청구항 37.

하기 화학식 Ia의 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘

화학식 Ia



### 청구항 38.

HPLC로 측정시  $\alpha/\beta$  비가 약 1:4 ~ 약 1:6인 화학식 Ia의 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘.

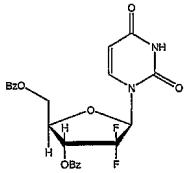
### 청구항 39.

제38항의 화학식 Ia의 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘.

### 청구항 40.

하기 화학식 Ia- $\beta$ 의 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘의  $\beta$  이성질체.

화학식 Ia- $\beta$



### 청구항 41.

제40항의 화학식 Ia- $\beta$ 의 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘의  $\beta$  이성질체.

**명세서**

**기술분야**

**관련 출원**

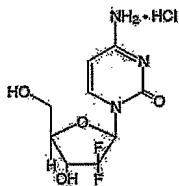
본 출원은 2004년 12월 8일 출원된 미국 가출원 60/634,376호를 우선권으로 주장하여, 본원에 참고 인용한다.

### 발명의 분야

본 발명은 신규한 디플루오로뉴클레오시드인 2'-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘, 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

### **배경기술**

젬시타빈 HCl은 하기와 같은 구조를 가지는 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 모노히드로클로라이드의 베타 이성질체이다.



**C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·HCl**  
Mw 299.66

이것은 항종양 활성을 나타내는 뉴클레오시드 유사체로서 상표명 Gemzar®로 시판되는 백색 내지 회백색의 고체이다. 젬시타빈 히드로클로라이드의 유리 염기인 젬시타빈은, 주로 DNA 합성을 진행하는 세포(S기)를 살해하고, G1/S기 경계를 통한 세포의 진행을 차단하는 세포기 특이성을 나타낸다. 젬시타빈은 뉴클레오시드 키나제에 의해 세포 내에서 활성 디포스페이트(dFdCDP) 및 트리포스페이트(dFdCTP) 뉴클레오시드로 대사된다. 젬시타빈의 세포독성 효과는, DNA 합성을 억제하는 디포스페이트 및 트리포스페이트 뉴클레오시드의 2가지 작용의 조합에 기인하는 것이다.

젬시타빈 히드로클로라이드는 젬시타빈으로부터 제조되는데, 이것은 상응하는 보호된 당 유도체의 1번 위치에서 적당한 보호된 염기의 공격에 의해 일반적으로 제조되는 2',2'-디플루오로뉴클레오시드 유도체이다.

미국 특허 4,965,374호는 1-설포닐옥시-2-데옥시-2,2,-디플루오로펜토푸라노스와 보호된 시티딘의 커플링 반응을 개시하는데, 이 반응 결과 젬시타빈의 전구체가 α/β 이성질체의 1:1 혼합물로서 얻어진다.

미국 특허 5,371,210호는 1-설포닐옥시-2-데옥시-2,2,-디플루오로펜토푸라노스와 보호된 시티딘의 커플링 반응에 대해 개시하지만, 단 이 반응은 어떤 용매도 없이 실시한다. 그러나, 1-설포닐옥시-2-데옥시-2,2,-디플루오로펜토푸라노스의 사전 정제 공정을 실시하여 이성질체적으로 농축된 출발 물질을 얻으며, 커플링 반응 후에 젬시타빈의 전구체를 최대 1 대 1.8의 α/β 비로 얻는다.

미국 특허 5,594,124호는 -78°C에서의 1-설포닐옥시-2-데옥시-2,2,-디플루오로펜토푸라노스와 보호된 시티딘의 커플링 반응을 개시하는데, 이 반응 결과 최종 생성물이 최대 1 대 2.5의 α/β 비로 얻어진다.

미국 특허 5,744,597호는, 미국 특허 5,371,210호에 개시된 바와 같이 사전 정제 공정 후의 1-설포닐옥시-2-데옥시-2,2,-디플루오로펜토푸라노스와 보호된 시티딘의 커플링 반응을 개시한다.

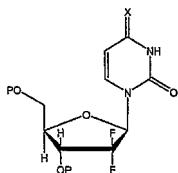
미국 약전에는 젬시타빈(β 이성질체) 중의 α 이성질체 농도를 매우 엄격하게 제한하여, HPLC로 측정 시 0.1 면적% 이하의 농도로 허용한다. 따라서, 당업계에서는 2',2'-디플루오로뉴클레오시드의 개선된 제조 방법이 필요하다.

### **발명의 상세한 설명**

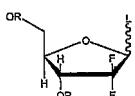
### 발명의 개요

일 측면에서, 본 발명은 HPLC로 측정시  $\alpha/\beta$  비가 약 1:1~1:2인 하기 화학식 II의 플루오르화되고 보호된 당 유도체, 수비흔화성 유기 용매 및 하기 화학식 III의 유기 염기를 루이스 산과 배합하여 혼합물을 얻는 것을 포함하는, HPLC로 측정시  $\alpha/\beta$  비가 약 1:4~약 1:6인 하기 화학식 I의 2',2'-디플루오로뉴클레오시드의 제조 방법을 제공한다. 이어서, 상기 혼합물을 전환율이 80% 이상이 될 때까지 약 40~약 140°C의 온도로 가열한 후 켄칭시켜 하기 화학식 I의 2',2'-디플루오로뉴클레오시드를 얻는다.

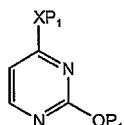
### 화학식 I



### 화학식 II



### 화학식 III



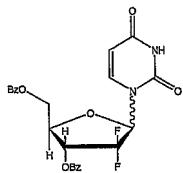
상기 식에서,

L은  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-10}$  할로알킬,  $C_{1-10}$  아릴-에스테르,  $C_{1-10}$  알킬 및  $C_{1-10}$  아릴-설포네이트와 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 이탈기이고; R은  $C_{1-10}$  알킬- 및  $C_{1-10}$  아릴-에스테르 에스테르, 카르바메이트 및 아세탈로 이루어진 군으로부터 선택된 알코올 보호기이며;  $P_1$ 은  $C_{1-6}$  트리알킬 실릴 에테르로서, 이 때 각 알킬기는 동일하거나 상이할 수 있고; X는 NH 또는 O이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 상기한 바와 같은 화학식 I의 2',2'-디플루오로뉴클레오시드를 제조한 후 이를 챔시타빈으로 추가 전환시키는 것을 포함하는 챔시타빈의 제조 방법을 제공한다.

또 다른 측면에서, 상기한 바와 같은 공정에서 L은 아세테이트기이고, R은 벤질기이며,  $P_1$ 은 트리메틸실릴기이고, 얻어지는 생성물은 하기 화학식 Ia의 3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘이다.

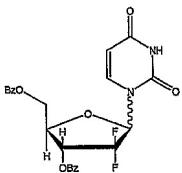
### 화학식 Ia



일 측면에서, 본 발명은 상기한 바와 같이 화학식 Ia의 3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘을 제조한 후 이를 챔시타빈으로 추가 전환시키는 것을 포함하는 챔시타빈의 제조 방법을 제공한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 신규 화합물인 하기 화학식 Ia의 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘을 제공한다.

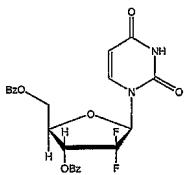
화학식 Ia



또 다른 측면에서, 본 발명은 HPLC로 측정시  $\alpha/\beta$  비가 약 1:4~약 1:6인 화학식 Ia의 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘을 제공한다.

일 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia- $\beta$ 로 표시되는 신규한 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘의  $\beta$  이성질체를 제공한다.

#### [화학식 Ia- $\beta$ ]

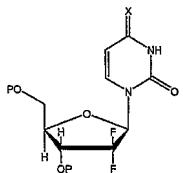


#### 발명의 상세한 설명

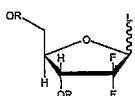
본 발명은 온화한 조건 하에서 실시하는 입체선택적 커플링 반응에 의해 젬시타빈을 얻는 방법으로서,  $\beta$ 형 농축 젬시타빈 전구체로 유도하여 크로마토그래피와 같은 정제 단계를 생략할 수 있는 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명의 방법을 공업용 규모에 적용할 수 있다.

본 발명은 HPLC로 측정시  $\alpha/\beta$  비가 약 1:1~1:2인 하기 화학식 II의 플루오르화되고 보호된 당 유도체, 수비흔화성 유기 용매 및 하기 화학식 III의 유기 염기를 루이스 산과 배합하여 혼합물을 얻는 것을 포함하는, HPLC로 측정시  $\alpha/\beta$  비가 약 1:4~약 1:6인 하기 화학식 I의 2',2'-디플루오로뉴클레오시드의 제조 방법을 제공한다. 이어서, 상기 혼합물을 전환율이 약 80% 이상이 될 때까지 약 40~약 140°C의 온도로 가열한 후 켄칭시켜 하기 화학식 I의 2',2'-디플루오로뉴클레오시드를 얻는다.

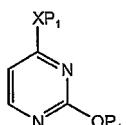
#### 화학식 I



#### 화학식 II



#### 화학식 III



상기 식에서,

L은 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 할로알킬, C<sub>1-10</sub> 아릴-에스테르, C<sub>1-10</sub> 알킬 및 C<sub>1-10</sub> 아릴-설포네이트와 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 이탈기이고; R은 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 아릴 에스테르, 에테르, 카르바메이트 및 아세탈로 이루어진 군으로부터 선택된 알코올 보호기이며; P<sub>1</sub>은 C<sub>1-6</sub> 트리알킬 실릴 에테르로서, 이 때 각 알킬기는 동일하거나 상이할 수 있고; X는 NH 또는 O이다.

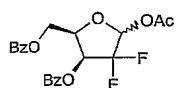
바람직하게는, 본 발명의 방법은 2'-데옥시-2',2'-디플루오로아데노신, 2'-데옥시-2',2'-디플루오로우리딘, 2'-데옥시-2',2'-디플루오로티미딘, 2'-데옥시-2',2'-디플루오로구아노신, 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘, 및 이의 유사체의 합성에 사용할 수 있는데, 이들 화합물은 본 발명의 방법으로 얻은 보호된 2',2'-디플루오로뉴클레오시드를 탈보호 반응시킨 후에 얻어진다. 탈보호 반응은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 문헌[J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1982, 1171], 문헌[J. Org. Chem., 1988, 53, 2406, Helv. Chim. Acta, 1995, 490] 및 [Org. Proc. Res. Dev., 2004, 8, 564]에 개시된 방법으로 실시할 수 있다.

R은 바람직하게는 C<sub>1-10</sub> 알킬-에스테르 또는 C<sub>1-10</sub> 아릴-에스테르, 더욱 바람직하게는 C<sub>1-10</sub> 아릴-에스테르, 가장 바람직하게는 벤조일 에스테르이다. 더욱 바람직한 P<sub>1</sub>은 C<sub>1-3</sub> 알킬, 가장 바람직하게는 트리메틸실릴이다. L은 바람직하게는 C<sub>1-10</sub> 알킬 또는 C<sub>1-10</sub> 아릴-에스테르, 더욱 바람직하게는 C<sub>1-10</sub> 알킬 에스테르, 가장 바람직하게는 메틸에스테르이다.

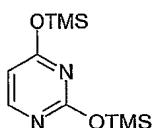
또한, 본 발명은 상기한 바와 같은 화학식 I의 2',2'-디플루오로뉴클레오시드를 제조한 후 이를 켐시타빈으로 추가 전환시키는 것을 포함하는 켐시타빈의 제조 방법을 제공한다.

또, 본 발명은 상기한 바와 같은 방법을 제공하는데, 이 때 L은 메틸 에스테르이고, R은 벤조일 에스테르이며, 따라서 화학식 II의 플루오르화되고 보호된 당 유도체는 하기 화학식 II-a의 1-아세틸-2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-리보푸라노스에 해당하며, P<sub>1</sub>은 트리메틸실릴기이고, 따라서 화학식 III의 유기 염기는 하기 화학식 IIIa의 2,4-비스-O-트리메틸실릴우라실에 해당하며, 얻어진 화학식 I의 2',2'-디플루오로뉴클레오시드는 하기 화학식 Ia의 3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘에 해당한다.

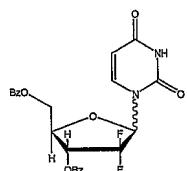
[화학식 II-a]



[화학식 IIIa]

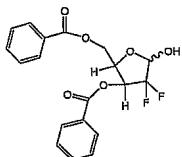


[화학식 Ia]



화학식 IIa의 1-아세틸-2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-리보푸라노스는 실시예 2에 예시된 바와 같이 제조할 수 있다. 실시예 3에 예시된 방법에 따르면, 하기 화학식 IV의 화합물을 유기 염기 및 아세틸화제와 배합하여 혼합물을 얻는다. 이어서, 이 혼합물을 약 1~약 18 시간 동안 약 0°C~약 40°C의 온도에서 유지하여 1-아세틸-2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-리보푸라노스를 얻은 다음, 이를 회수한다.

#### 화학식 IV



수비혼화성 유기 용매는 바람직하게는  $C_{1-4}$  할로겐화된 탄화수소로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 디클로로에탄 또는 디클로로메탄이며, 가장 바람직하게는 디클로로에탄이다.

바람직하게는, 커플링 단계에서의 유기 염기는 시판중인 것이다.

바람직하게는, 커플링 단계의 유기 염기는 피리미딘 및 푸린 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 피리미딘 유도체는 시토신, 우라실 또는 티민이다. 바람직한 푸린 유도체는 구아닌 또는 아데닌이다.

바람직하게는, 염기는 각 산소 원자가 보호기로 보호되어 있는 보호된 염기이다. 바람직하게는, 염기는 각 산소 원자가 보호기로 보호되어 있는 보호된 염기이다. 바람직하게는, 보호된 염기는 2-O-트리메틸실릴시토신, 2-O-트리메틸-N-트리메틸실릴아세틸시토신, 2,4-비스-O-트리메틸실릴우라실, 2,4-비스-O-트리메틸실릴티민, 및 6-O-트리메틸실릴구아닌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 보호된 염기는 2,4-비스-O-트리메틸실릴우라실이다.

바람직하게는, 루이스산은  $TiCl_4$ ,  $AlCl_3$ ,  $BF_3$ ,  $ZnCl_2$ ,  $SnCl_2$  또는  $SnCl_4$ , 더욱 바람직하게는  $SnCl_4$ 이다.

바람직하게는, 루이스산은 화학식 IV의 화합물 1 몰 당량에 대해 1.5 몰 당량 내지 6 몰 당량의 양으로 사용된다.

혼합물을 약 60°C~약 120°C의 온도로 가열하는 것이 바람직하다.

바람직하게는, 80% 이상의 전환율이 얻어질 때까지 약 1~약 24 시간, 바람직하게는 약 6~약 24 시간 동안 약 60°C~약 120°C의 온도에서 반응을 유지한다. 이 단계에서 이성질체 비율이 고정되며, 켄칭으로 반응을 중단시킬 수 있다. 통상적으로, 관찰되는 화학식 Ia의 3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘의  $\alpha:\beta$  비율은 출발 당의 초기 아노머 비율에 의해 결정되지는 않지만, 촉매의 특성 및 반응 용매에 의해 유도된다.

전환율은 HPLC로 측정하는 것이 바람직하다.

생성물의 회수 전에 약 25°C~약 20°C의 온도로 혼합물을 냉각시키는 것이 바람직하다.

바람직하게는, 중탄산칼륨 또는 중탄산나트륨, 더욱 바람직하게는 중탄산칼륨의 포화 수용액을 사용하여 켄칭시킨다.

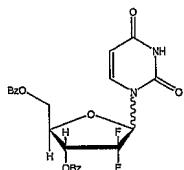
화학식 Ia의 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘은, 켄칭 후에 얻은 혼탁액을 여과한 후, 이 여과물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하고 감압 하에 농축함으로써 반응 혼합물로부터 회수할 수 있다.

HPLC에 의해 측정시 이성질체 비율이 약 1:4~약 1:6인 회수한 화학식 Ia의 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘을 2:1 비율의 햅탄 및 에틸 아세테이트의 혼합물에서 분쇄하여 HPLC에 의해 측정시  $\alpha/\beta$  비율이 약 2:98인 화학식 Ia의 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘을 얻는다.

본 발명은, 예를 들어, 문헌 [J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1982, 1171], [J. Org. Chem., 1988, 53, 2406; Helv. Chim. Acta, 1995, 490] 또는 [Org. Proc. Res. Dev., 2004, 8, 564]에 기재된 바와 같은 당업계에 공지된 방법에 따라 상기한 바와 같이 화학식 Ia의 3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘을 제조하고, 이를 챔시타빈으로 추가로 전환시키는 것을 포함하는 챔시타빈의 제조 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 신규 화합물인 하기 화학식 Ia의 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘을 제공한다.

#### 화학식 Ia

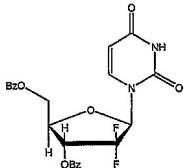


또한, 본 발명은 HPLC에 의해 측정시  $\alpha/\beta$  비가 약 1:4~약 1:6인 화학식 Ia의 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘을 제공한다.

본 발명의 화학식 Ia의 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘은, 약 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 및 11.65 ppm에서 피크를 나타내는  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼을 특징으로 한다. 이 화합물에 대한  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼은 도 1에 예시되어 있다.

본 발명은 하기 화학식 Ia- $\beta$ 로 표시되는 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘의 신규한  $\beta$  이성질체를 제공한다.

#### 화학식 Ia- $\beta$



본 발명의 화학식 Ia- $\beta$ 의 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘의  $\beta$  이성질체는 약 4.92-4.85, 5.77, 5.95-5.85, 6.37, 7.80-7.42, 7.90, 8.10 및 11.65 ppm에서 피크를 나타내는  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼을 특징으로 한다. 이 화합물에 대한  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼은 도 2에 예시되어 있다.

#### 실시예

#### HPLC

하기 HPLC 방법으로 이성질체의 비율을 결정하였다:

컬럼 & 충전제: HP Hypersil BDS-C 18 (125 \* 4 mm) 또는 등가물

용리제 A: 아세토니트릴 (0.1% TFA 함유)

용리제 B: 물

구배 조건:

시간(분)	용리제 A(%)	용리제 B(%)	유량
0	1	99	1 mL/분
10	100	0	1 mL/분
12	100	0	1 mL/분

검출기: 254 nm

회석제: 아세토니트릴

샘플 농도: 아세토니트릴 중 2 mg/mL

#### 실시예 1: 화학식 I의 2',2'-디플루오로뉴클레오시드의 제조를 위한 일반적인 절차

본 발명에 따르면, 디플루오로 당 유도체를 용매 20~30 부피 중에 용해시킨 다음, 1.5~4.5 당량의 2,4-비스-O-트리메틸실릴우라실과 2~4.5 당량의 Sn(II) 또는 (IV) 염을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 20~105°C에서 가열하고, 반응을 HPLC로 모니터링하였다. 목적하는 전환율이 관찰되면, 혼합물을 실온으로 냉각한 다음 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축 건조하였다. 선택적으로, 입체이성질체의 미정제 혼합물을 햅탄/에틸 아세테이트 중에서 분쇄하고 여과하여 순수한 베타 아노머를 백색 고체로서 얻었다.

#### 실시예 2: 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘 (아세테이트로부터 얻음)

1-아세틸-2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-리보푸라노스 샘플(예컨대 특허 출원 WO2005095430호에 보고된 방법으로 시판 재료로부터 얻을 수 있는 화학식 IV의 화합물) 0.46 g을 디클로로메탄 15 mL에 용해시키고, 2,4-비스-O-트리메틸실릴우라실 1.26 g 및  $\text{SnCl}_4$  0.89 mL를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 22 시간 동안 83°C로 가열하였다. 그 후 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화 중탄산나트륨 용액 20 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 셀라이트 패드 상에서 디클로로메탄 100 mL로 용리시켜 혼탁액을 여과하였다. 여과물을 포화 중탄산나트륨 용액 20 mL로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 회백색 발포체를 얻었다.

아노머의 1:5 혼합물을 2:1 햅탄/에틸 아세테이트 혼합물 중에서 분쇄하고, 여과하였다. 용해되지 않은 고체는 표제 화합물의  $\beta$ -아노머(95% de)로서 확인되었다(1H, 19F NMR, HPLC).

<sup>1</sup>H NMR: δ (300 MHz, 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)

#### 실시예 3: 1-아세틸-2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-리보푸라노스

2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-리보푸라노스 샘플 4.0 g을 트리에틸아민 40 mL 중에 용해시키고, 아세트산 무수물 20 mL를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 17 시간 동안 실온에서 교반한 다음, 디클로로메탄 100 mL와 중탄산나트륨 포화 용액 40 mL 사이에 분배시켰다. 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 상에서 햅탄/에틸 아세테이트 용리제로 잔류물을 크로마토그래피하여 백색 고체로서 표제 화합물(3.78 g, 아노머의 1:1.19 혼합물, <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F NMR 및 HPLC에 의해 확인)을 얻었다.

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

#### 비교예 4: 미국 특허 5,594,124호에 따른 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-1-메틸설포닐옥시-리보푸라노스의 제조

2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-리보푸라노스 샘플 4.0 g을 트리에틸아민 1.92 mL 및 디클로로메탄 50 mL 중에 용해시켰다. 이어서, 메틸설포닐 클로라이드 1.00 mL를 서서히 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 17 시간 동안 실온에

서 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 100 mL 및 포화 중탄산나트륨 용액 40 mL 사이에 분배시켰다. 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 실리카 젤 상에서 잔류물을 크로마토그래피(용리제 헵坦/에틸 아세테이트임)하여 백색 고체로서 표제 화합물(4.91 g, 아노미의 1:1 혼합물,  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  NMR 및 HPLC에 의해 확인)을 얻었다.

비교예 5: 미국 특허 4,965,374호에 따른 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-우리딘의 제조(메실레이트로부터 얻음)

전술한 바와 같이 얻은 2-데옥시-3,5-디벤조에이트-2,2-디플루오로-1-메틸설포닐옥시-리보푸라노스 (500 mg)를 내압 용기 중에서 디클로로에탄 (10 mL)으로 용해시켰다.

2,4-O-비스-트리메틸실릴우라실 (420 mg) 및 트리메틸실릴트리플레이트 (0.297 mL)를 용액에 첨가하였다. 혼합물을 17 시간 동안 83°C로 가열한 다음 25°C로 냉각하고, 디클로로메탄(40 mL)과 포화 중탄산나트륨 용액(20 mL) 사이에 분배하였다.

합한 유기 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조하고, 감압 하에 농축하여 회백색 발포체로서 미정제 생성물(540 mg)을 얻었다;  $\alpha/\beta$  아노미 비율 (1.14/1, HPLC).

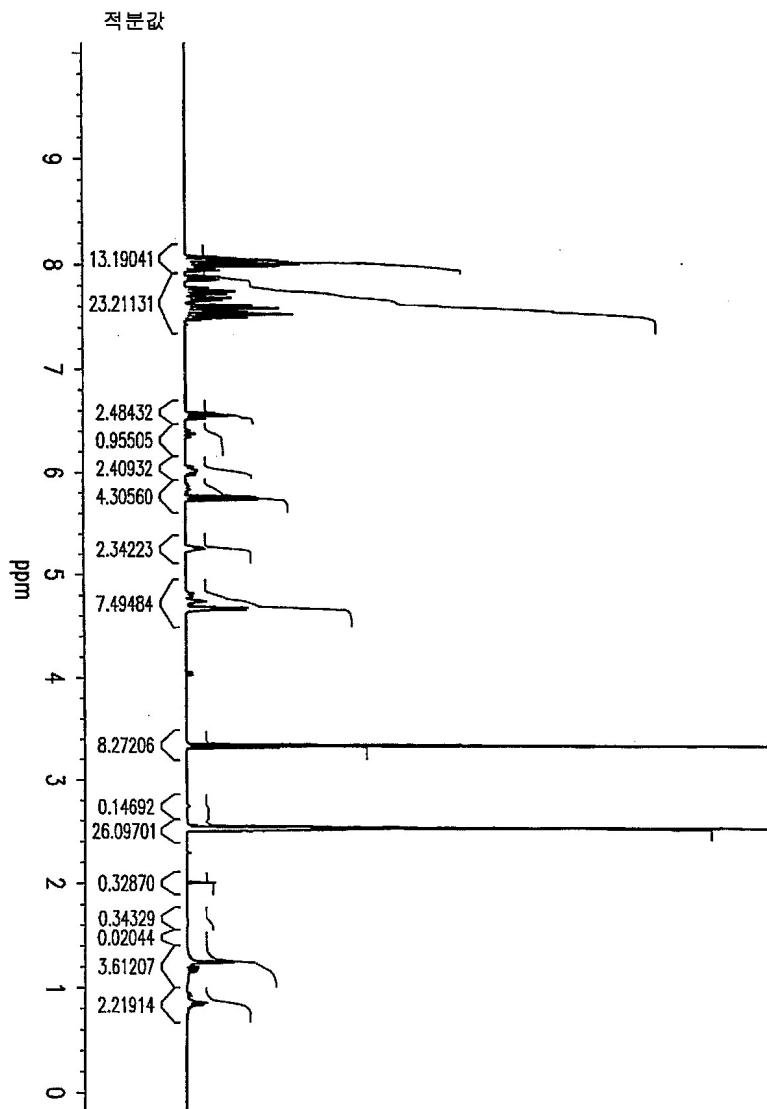
### 도면의 간단한 설명

도 1은 화학식 Ia의 화합물에 대한  $^1\text{H}$ -NMR 스펙트럼을 예시한다.

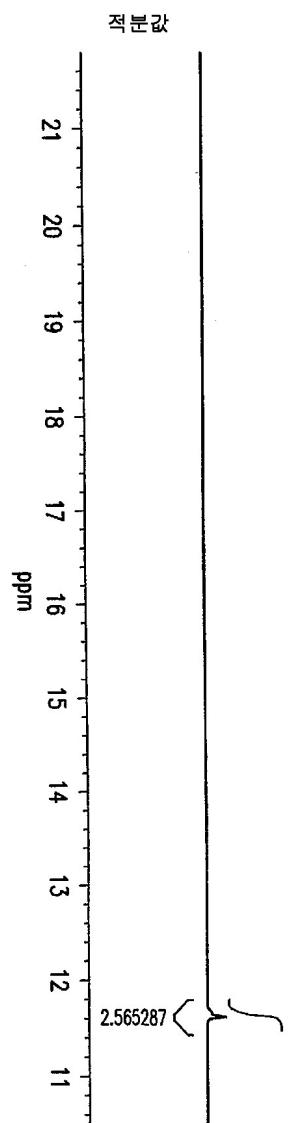
도 2는 화학식 Ia- $\beta$ 의 화합물에 대한  $^1\text{H}$ -NMR 스펙트럼을 예시한다.

### 도면

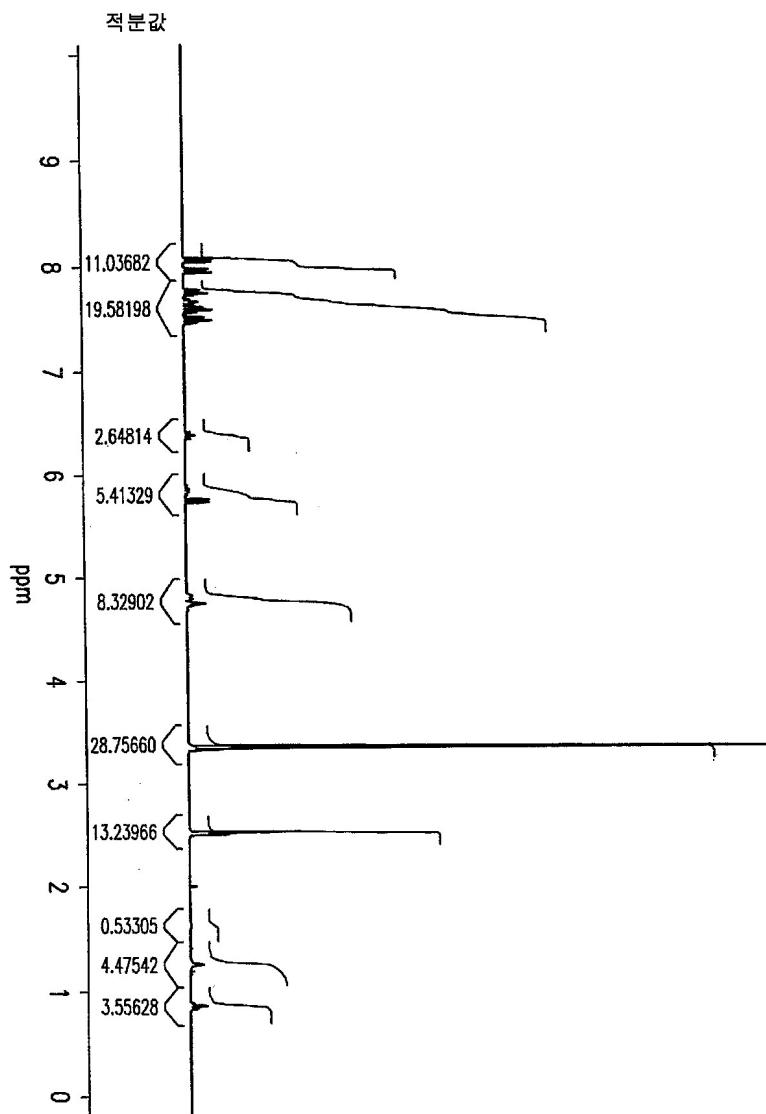
도면1a



도면1b



도면2a



도면2b

