

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3762445号  
(P3762445)

(45) 発行日 平成18年4月5日(2006.4.5)

(24) 登録日 平成18年1月20日(2006.1.20)

(51) Int. Cl. F I  
**C O 7 H 1/00 (2006.01)**  
**C O 7 H 5/06 (2006.01)**  
**C O 7 H 19/073 (2006.01)**

C O 7 H 1/00  
 C O 7 H 5/06  
 C O 7 H 19/073

請求項の数 10 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願平6-219853  
 (22) 出願日 平成6年9月14日(1994.9.14)  
 (65) 公開番号 特開平7-149783  
 (43) 公開日 平成7年6月13日(1995.6.13)  
 審査請求日 平成13年8月3日(2001.8.3)  
 (31) 優先権主張番号 122876  
 (32) 優先日 平成5年9月16日(1993.9.16)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 590005922  
 イーライ・リリー・アンド・カンパニー  
 E L I L L Y A N D C O M P A N Y  
 アメリカ合衆国46285インディアナ州  
 インディアナポリス市、リリー・コーポ  
 レイト・センター  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (72) 発明者 ラリー・ウェイン・ハーテル  
 アメリカ合衆国46239インディアナ州  
 インディアナポリス、クワイエット・コー  
 ト2313番

最終頁に続く

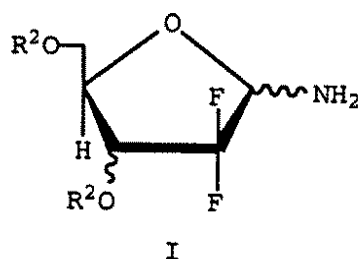
(54) 【発明の名称】 アノマー性フルオロリボシルアミン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式 I で示される化合物またはその混合物またはそれらの塩：

【化1】

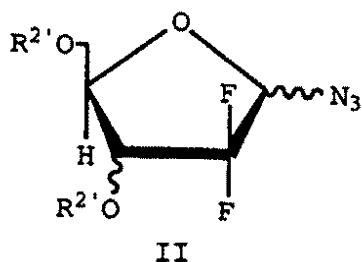


[式中、各  $R^2$  は H であるか、または各  $R^2$  は同一もしくは異なるヒドロキシ保護基である]。

【請求項2】

以下の式 II で示される化合物またはその混合物：

## 【化 2】



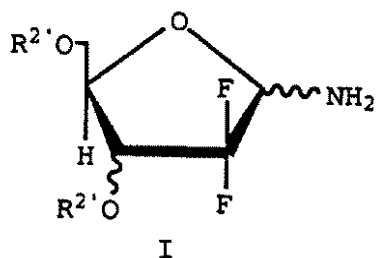
[式中、各  $R^{2'}$  は同一または異なるヒドロキシ保護基である]。

10

## 【請求項 3】

以下の式 I で示される化合物またはその混合物またはそれらの塩：

## 【化 3】

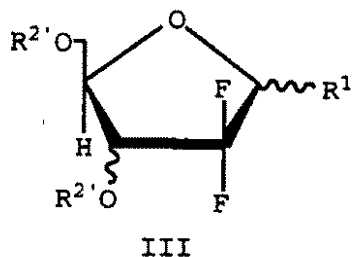


20

[式中、各  $R^{2'}$  は同一または異なるヒドロキシ保護基である]  
を製造する方法であって、以下の工程からなる方法：

a) 以下の式 III で示される化合物またはその混合物：

## 【化 4】



30

[式中、 $R^1$  は脱離基であり、 $R^{2'}$  は上記定義の通りである]  
をアジド求核試薬と反応させ；

b) 工程 a) からの反応生成物を還元し；そして

c) 所望により工程 b) からの反応生成物を塩化する。

## 【請求項 4】

工程 a) および b) を同じ容器内で行う請求項 3 に記載の方法。

40

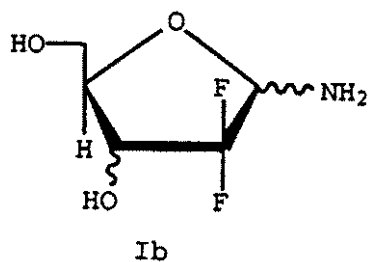
## 【請求項 5】

工程 a)、b) および c) を同じ容器内で行う請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 6】

以下の式 Ib で示される化合物またはその混合物またはそれらの塩：

## 【化 5】

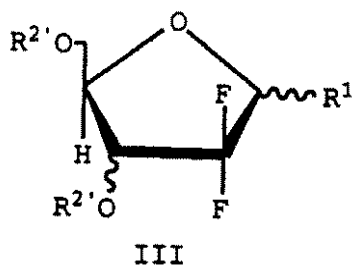


10

を製造する方法であって、以下の工程からなる方法：

a) 以下の式IIIで示される化合物またはその混合物：

## 【化 6】



20

[式中、 $R^1$  は脱離基であり、 $R^{2'}$  は同一または異なるヒドロキシ保護基である]  
をアジド求核試薬と反応させ；

b) 工程 a)からの反応生成物を還元し；

c) 工程 b)からの反応生成物の両ヒドロキシ置換基を脱保護し；そして

d) 所望により工程 c)からの反応生成物を塩化する。

## 【請求項 7】

工程 a)、b)および c)を同じ容器内で行う請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

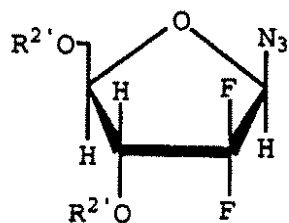
工程 a)、b)、c)および d)を同じ容器内で行う請求項 6 に記載の方法。

30

## 【請求項 9】

以下の式で示される化合物：

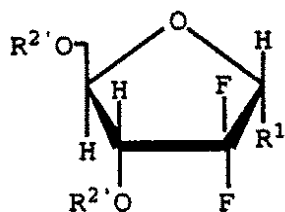
## 【化 7】



40

[式中、 $R^{2'}$  は同一または異なるヒドロキシ保護基である]  
を製造する方法であって、以下の式で示される化合物：

## 【化 8】



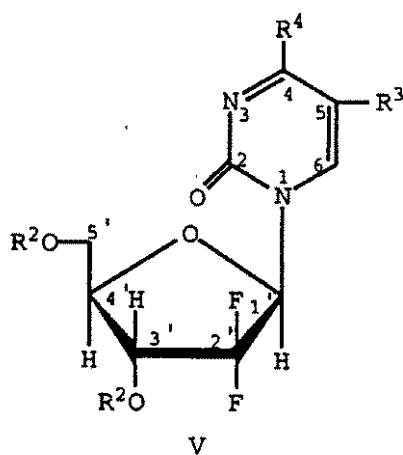
[式中、 $R^1$  は脱離基であり、 $R^{2'}$  は上記定義の通りである]  
をアジド試薬と反応させることからなる方法。

10

## 【請求項 10】

以下の式 V で示される化合物またはその塩：

## 【化 9】



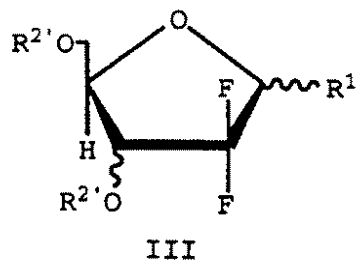
20

[式中、 $R^2$  は上記定義の通りであり、 $R^3$  は H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、ブromo、クロロ、フルオロまたはヨードであり、そして  $R^4$  は  $NH_2$  または OH である]  
を製造する方法であって、以下の工程からなる方法：

30

a) 以下の式 III で示される化合物またはその混合物：

## 【化 10】



40

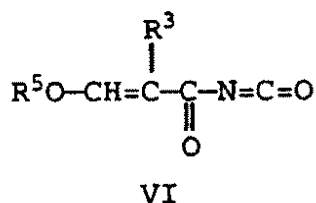
[式中、 $R^1$  は脱離基であり、 $R^{2'}$  は上記定義の通りである]  
をアジド求核試薬と反応させ；

b) 工程 a) からの反応生成物を還元し；

c) 所望により工程 b) からの反応生成物を塩化し；

d) 式 I の化合物を以下の式 VI で示される非環式化合物と縮合させ；

## 【化 1 1】



[式中、 $\text{R}^3$  は上記定義の通りであり、 $\text{R}^5$  は  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルである]；

e) 工程 d)からの反応生成物を環化し；

f) 所望により工程 e)からの反応生成物を脱保護し；

g) 所望により工程 f)からの反応生成物の 4 -位ヒドロキシ官能基をアミン基に変換し；そして

h) 所望により工程 g)からの反応生成物を塩化する。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【産業上の利用分野】

本発明は、医薬および有機化学の分野に関し、新規なアノマー性 2,2-ジフルオロリボシルアジド中間体および 2,2-ジフルオロリボシルアミン中間体を提供するものである。これらの各々は 2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロヌクレオシドの製造の際に有用である。

さらに本発明は中間体および薬理学的に活性な化合物を製造する方法に関する。

## 【0002】

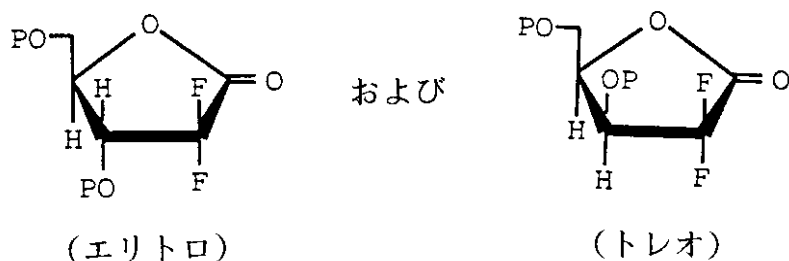
## 【従来の技術】

抗ウイルス薬および抗新生物薬として使用するための 2'-デオキシヌクレオシドを製造する方法は、医薬化学の分野において一般的に知られている。通常、当分野では、最初に所望の炭水化物を製造し、これとは別に所望の塩基を製造し、そして 2つの化合物を縮合させて所望の生成物を形成させることにより 2'-デオキシヌクレオシドを製造し得ることが教示されている(例えば、米国特許番号 5,118,820 を参照)。

## 【0003】

より詳細には、米国特許番号 4,965,374 は 2つまでのキラル中心を有する保護された 2,2-ジフルオロラクトン中間体の製造を開示している。キラル中心を有するこのような中間体の 1つは、次式で示されるエリトロおよびトレオ鏡像異性体からなる：

## 【化 1 2】



[式中、P は保護基である]。

この特許は、天然に存在するリボースの立体化学を有する炭水化物を提供するゆえに好ましいエリトロ鏡像異性体を教示している。天然に存在するリボースの立体化学を有する炭水化物は、優れた生物学的活性を呈する最終生成物ヌクレオシドを提供するから好ましい。

## 【0004】

米国特許番号 4,965,374 において教示されている第二の中間体は、ラクトンのカル

【化 1 3】



2,2-ジフルオロヌクレオシドを製造する方法において、1-位のヒドロキシ基はシトシンなどの複素環塩基により最終的に置換され、生物学的に活性な2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロヌクレオシドのための保護された前駆体を与える。この $\beta$ -アノマー前駆体は、脱保護の後に、優れた生物学的活性を保持する2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロヌクレオシドを与えるので好ましい。

20

2'-デオキシ-2'-シフルオロヌクレオシド製造の技術分野の発展において、本発明は薬理学的活性を有する2'-デオキシヌクレオシドの製造に有用な新規な中間体を提供する。さらにこのような新規な中間体および薬理学的に活性な化合物を製造するために好都合な方法を提供する。

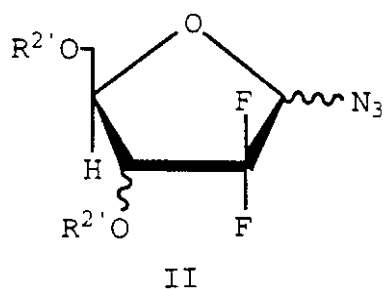
【課題を解決するための手段】

【化 1 4】



40

【化 1 5】



10

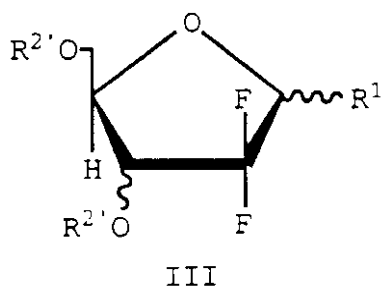
[式中、各  $R^{2'}$  は同一または異なるヒドロキシ保護基である]  
 が提供される。また、式IIの化合物は2'-デオキシヌクレオシドを製造するための有用な  
 中間体である。

【0009】

さらに本発明は、以下の工程からなる式Iの化合物を製造する方法を提供する：

a) 以下の式IIIで示される化合物またはその混合物：

【化16】



20

[式中、 $R^1$  は脱離基であり； $R^{2'}$  は上記定義の通りである]  
 をアジド求核試薬と反応させ；

b) 工程a)からの反応生成物を還元し；そして

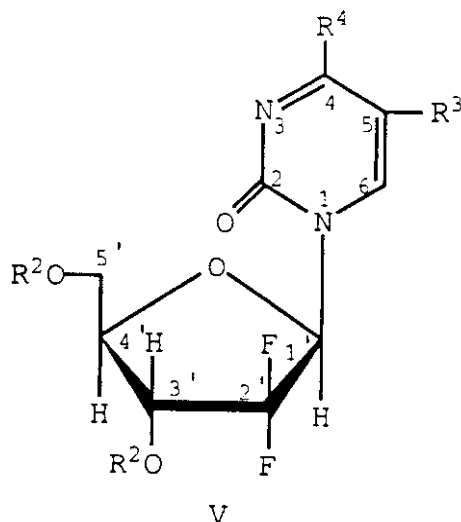
c) 所望により工程b)からの反応生成物を塩化する。

【0010】

さらに本発明は、以下の式Vで示される化合物：

【化17】

30



10

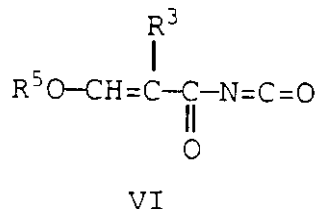
[式中、 $R^2$ は上記定義の通りであり； $R^3$ はH、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ブromo、クロロ、フルオロまたはヨードであり；そして $R^4$ は $NH_2$ またはOH(またはその互変異性体)である]

20

またはその塩を製造する方法であって、式Iの化合物を製造するための上記の工程およびさらに以下の工程からなる方法を提供する：

d) 式Iの化合物を以下の式VIで示される非環式化合物と縮合させ；

【化18】



30

[式中、 $R^3$ は上記定義の通りであり、 $R^5$ は $C_1 \sim C_4$ アルキルである]；

e) 工程d)からの反応生成物を環化し；

f) 所望により工程e)からの反応生成物を脱保護し；

g) 所望により工程f)からの反応生成物の4-位ヒドロキシ官能基をアミン基に変換し；そして

h) 所望により工程g)からの反応生成物を塩化する。

【0011】

「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」の用語は、1～4個の炭素原子からなる直鎖または分岐鎖の脂肪族鎖を指し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルなどを指す。

40

【0012】

「またはその混合物」の用語は、1またはそれ以上のキラル中心を保持する本明細書中に記載の個々の化合物の1より多い立体化学配置を言及するものである。

【0013】

本発明は薬理学的活性を有する2'-デオキシヌクレオシドを製造するために有用な新規な中間体に関する。

【0014】

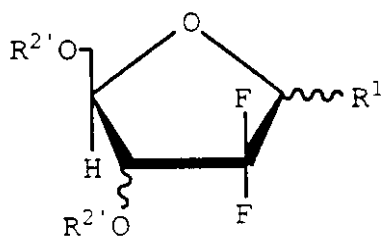
本発明の方法において有用な出発物質は、以下の式IIIで示される化合物またはその混合

50



物である：

【化 19】



III

10

[式中、 $R^1$ は脱離基であり；各 $R^{2'}$ は同一または異なるヒドロキシ保護基である]。

【0015】

「またはその互変異性体」の用語は、式Vの化合物の $R^4$ 置換基(OHまたは $NH_2$ )がその認められている互変異性体との平衡状態にあることを示す。例えば、特定の式Vの化合物のヒドロキシ $R^4$ 置換基はその化合物のケト型と互変異性体の関係にあることが理解されるであろう。

【0016】

Chouら[米国特許番号4,965,374]が教示している方法により式IIIの化合物を製造することができる。式IIIの化合物の製造に関するこの特許は本明細書の一部を構成するものとする。

20

【0017】

式IIIの化合物のための適当な $R^1$ 脱離基には、スルホネート、例えばメタンスルホネート、4-ブロモベンゼンスルホネート、トルエンスルホネート、エタンスルホネート、イソプロパンスルホネート、4-メトキシベンゼンスルホネート、4-ニトロベンゼンスルホネート、2-クロロベンゼンスルホネート、トリフレートなど、ハロゲン、例えばヨード、ブロモ、クロロなど、および他の関連する脱離基が含まれる。好ましい脱離基はトリフレートであり、メタンスルホネートおよびブロモが特に好ましい。

【0018】

式II、IIIおよびIVで示される化合物の $R^{2'}$ 置換基、および $R^2$ がHでない場合の式IおよびVで示される化合物の $R^2$ 置換基は、各々が同一もしくは異なるヒドロキシ保護基を表す。このような保護基は、最終の治療用化合物においては通常存在しないが、化学的操作の過程で反応するであろう基を保護するために合成工程の一部で計画的に導入され、そして後の合成段階で除去される基を意味する。このような保護基の形成および除去のための数多くの反応は、多くの標準的な研究、例えば、「有機化学における保護基7」[Plenum Press (London and New York, 1973)]; Green, Th.W., 「有機合成における保護基7」, [Wiley (New York, 1981)]; および「ペプチド7」, Vol.1, [SchrooderおよびLubke, Academic Press (London and New York, 1965)]に記載されている。

30

【0019】

Chouら[上記]はベンゾイルが好ましいヒドロキシ保護基であることを教示しているが、他の保護基を用いてもよい。このような他の基には、エステル形成基、例えばホルミル、アセチル、置換されたアセチル、プロピオニル、ブタノイル、ピバロイルアミド、2-クロロアセチル、置換されたベンゾイル、フェノキシアセチル、メトキシアセチルなど、炭酸エステル誘導体、例えばフェノキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなど、アルキルエーテル形成基、例えばベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、*t*-ブチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、アリル、テトラヒドロチエニル、2-メトキシエトキシメチルなど、およびシリルエーテル形成基、例えばトリアルキルシリル、トリメチルシリル、イソプロピルジアルキルシリル、アルキルジイソプロピルシリル、トリイソプロピルシリル、*t*-ブチルジアルキルシリルなど、

40

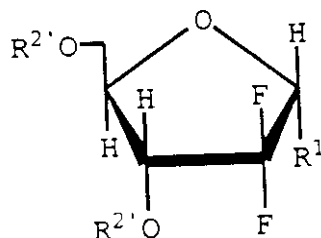
50

およびカルバメート、例えばN-フェニルカルバメートおよびN-イミダゾイルカルバメートなどが含まれる。これらの中で、ベンゾイルおよびt-ブチルジメチルシリルが好ましい。

【0020】

上に示したように、式I、II、IIIおよびVIIの1-位および3-位に示される波線はこれら化合物の立体化学が変化し得ることを示している。これら式により表される各化合物の全ての配置が有用であると考えられており、化合物の立体化学は本発明に対する限定事項であると解釈すべきではない。しかし、好ましい出発物質は、以下の式IVで示される天然に存在するリボースの立体化学を保持しているのが普通である：

【化20】



IV

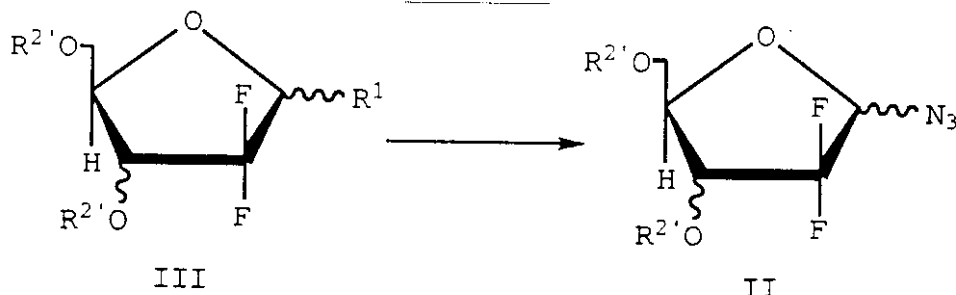
[式中、 $R^1$ および $R^{2'}$ は上記定義の通りである。]

【0021】

式IIで示される新規な中間体は、式IIIの化合物を等モルないし過剰量のアジド求核試薬と反応させることにより製造する。通常のアジド求核試薬には、アルカリ金属アジド、例えばアジ化リチウム、アジ化ナトリウム、アジ化カリウムなど、第四アミンアジド、例えばアジ化テトラブチルアンモニウムなど、およびアジ化テトラメチルゲアニジニウム(TMGA)が含まれる。アジ化リチウムおよびTMGAが好ましい。この反応を以下の反応式Iに示す：

【化21】

反応式 I



[式中、 $R^1$ および $R^{2'}$ は上記定義の通りである]

【0022】

この反応は1またはそれ以上の適当な溶媒の存在下、約25 から約100 の温度で不活性雰囲気下に行う。適当な溶媒には、非プロトン性溶媒が含まれるが、アジ化リチウムをアジド求核試薬として用いる場合にはN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)が好ましく、TMGAを用いる場合にはクロロホルムが好ましい。

【0023】

これらの反応を完結するまで進行させるのに必要な時間は当業者にはわかるであろう。クロマトグラフィ-アッセイ法、例えばTLCまたはHPLCがこれら反応の完結を測定する際に助けとなるであろうが、これら反応は約数時間から約10時間で完結するのが普通

10

20

30

40

50

である。

【 0 0 2 4 】

反応式 I において、式 II の化合物の立体化学は選択された式 III の出発物質の立体化学により主に指定される。式 III の化合物の  $\alpha$ -アノマーを出発物質として選択して上記のようにアジド求核試薬と反応させた場合には、得られる式 II の化合物は実質的に  $\alpha$ -配置を有するであろう。同様に、式 III の化合物の  $\beta$ -アノマーを出発物質として選択した場合には、得られる生成物は実質的に  $\beta$ -配置を有するであろう。ゆえに、式 II の化合物の  $\alpha$ -アノマー、 $\beta$ -アノマーおよび  $\alpha$ -、 $\beta$ -混合物の各々は本発明の重要な態様である。

【 0 0 2 5 】

また、3-位の保護されたヒドロキシ官能基の立体化学は出発物質の立体化学により指定される。ゆえに、出発物質が3-位保護ヒドロキシ置換基でエリトロ配置を保持し1-位に  $\alpha$ -配置の脱離基を保持する場合には、得られる式 II のアジドはC-3中心に実質的に同じ立体化学を保持するであろうが、1-位脱離基は1-位アジド基で置換される。従って本発明は、3-位にエリトロ配置、トレオ配置およびそれらの組み合わせ、および上記の様々な1-位配置およびそれらの混合を保持する式 II のジアステレオマー化合物を含む。

【 0 0 2 6 】

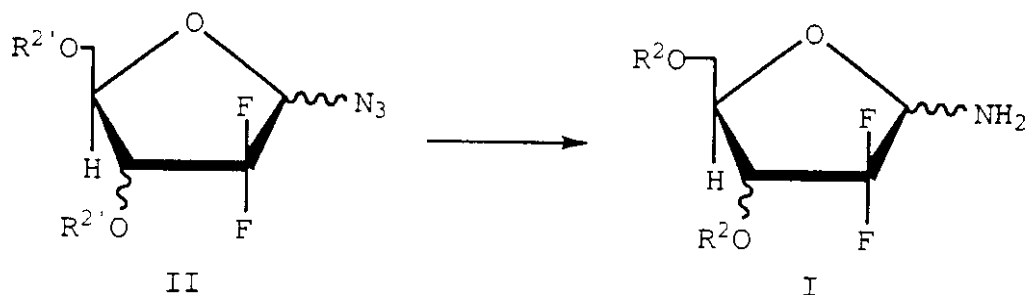
式 II の化合物は、特に薬理学的活性を有する2'-デオキシヌクレオシドを製造する際の有用な中間体である。

【 0 0 2 7 】

式 I の化合物は式 II の化合物のアジド部分を還元して対応するアミンを得ることにより製造する。以下の反応式 II において示すこの反応を、有機化学分野の当業者に周知である多数の還元反応のうちの1つを用いて行う。しかし、接触還元が好ましい。

【 化 2 2 】

反応式 II



[式中、 $R^2$ および $R^{2'}$ は上記定義の通りである]

【 0 0 2 8 】

反応式 II において、式 II の化合物(反応式 I の生成物)を適当な溶媒または溶媒の混合物の存在下で接触還元して式 I の化合物を得る。

【 0 0 2 9 】

適当な接触還元には、炭素または炭酸カルシウムなどの支持体上の貴金属および酸化物、例えば酸化ロジウム、パラジウムおよび白金が含まれる。しかし、パラジウム-炭素およびパラジウム-炭酸カルシウムが好ましい。

【 0 0 3 0 】

この反応のための溶媒は、反応中に不活性のままである溶媒または溶媒の混合物である。通常は、アルコールおよび特に酢酸エチルが適当な溶媒である。

この工程で用いられる温度は、水素添加反応の完結をもたらすのに十分なものでなくてはならない。通常、周囲温度が十分であり、好ましい。

この反応は約 20 psi から約 60 psi の圧力下で行うことができることを当業者なら理解するであろう。反応を周囲圧力で行わないときには、約 40 psi が好ましい。

## 【 0 0 3 1 】

反応式IIの生成物は実質的にその出発物質の3-位立体化学を維持するであろう。ゆえに、式IIの化合物が3-位エリトロ配置を保持するときには、反応式IIの式Iの生成物も実質的にその配置を保持するであろう。また、反応式Iの出発物質の3-位立体化学はその反応生成物中で実質的に維持されているから、3-位置換基の好ましいエリトロ配置は反応式Iおよび反応式IIにおいて示される工程中において実質的に維持されるであろう。

## 【 0 0 3 2 】

本発明方法の第二工程(反応式II)において、生成物は式IIの反応物の立体化学にかかわらず - および - 配置アノマーの1:1比を実質的に保持するであろう。しかし、当業者は常法を使用することにより、好ましい - アノマーを分離することができるであろう。ゆえに、反応式IIの新規な反応生成物である式Iの化合物は様々な立体化学配置を有するであろうが、1-位に - 配置および3-位にエリトロ配置を有する式Iの化合物が好ましい。

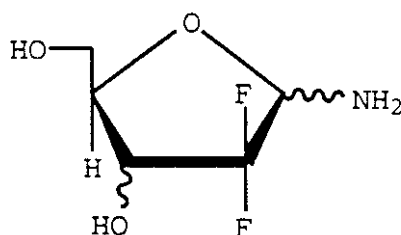
## 【 0 0 3 3 】

上記のように、本発明は式Iの化合物の塩形態をも包含する。即ち、式Iの化合物を多くの無機酸および有機酸と反応させて酸付加塩を得ることができる。酸付加塩を得るために通常用いる酸は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸など、および有機酸、例えばp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、p-プロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸などである。このような塩の例には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 - ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩などが挙げられる。好ましい酸付加塩は鉱酸、例えば塩酸および臭化水素酸を用いて得られる塩、および有機酸、例えばマレイン酸およびメタンスルホン酸を用いて得られる塩である。好ましい酸の中で、塩酸が特に好ましい。

## 【 0 0 3 4 】

式Iの化合物のR<sup>2</sup>ヒドロキシ保護基を、以下に説明するように環化工程の前または後に除去することができる(水素添加を含む脱保護)。脱保護が環化の前に行われる場合には、脱保護工程は上記の工程a)およびb)と同様に同じ容器中で行うことができる。脱保護は当分野で周知の方法を用いて行い、以下の式Ibで示される化合物：

## 【 化 2 3 】



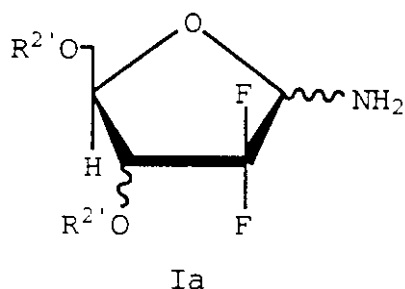
Ib

またはその混合物またはそれらの塩が得られる。

## 【 0 0 3 5 】

好ましくは式 I b の化合物は、以下の式 I a で示される化合物またはその混合物：

【化 2 4】



10

[式中、 $R^{2'}$  は上記定義の通りである]

を適当な溶媒または溶媒の混合物中で無水酸、例えば無水臭化水素などで飽和するまで処理することにより塩として製造する。

【0036】

適当な溶媒または溶媒の混合物は、式 I b の化合物の製造中に不活性のままである溶媒である。ジクロロメタンが好ましい。

【0037】

通常、式 I b の化合物の製造は周囲温度下で行う。しかし、この反応のための最適温度は当分野での通常の方法に従って容易に見い出される。

20

【0038】

また当業者は、式 I a の化合物から式 I b の化合物を製造するために必要な時間がわかるであろう。通常、この反応は約数時間から約 10 時間で完結する。

【0039】

式 I a および I b の化合物を製造する際に、本方法を、各工程からの反応生成物を単離して精製する独立工程として行うか、または好ましくは該方法の各工程を同じ容器内で連続してその場で行うことができる。

【0040】

本発明の別の態様において、式 I の化合物を製造するための方法および以下の追加の工程により 2'-デオキシヌクレオシドを製造する。

30

【0041】

2'-デオキシヌクレオシドは、式 I a または I b のアノマー性アミン(本明細書においてはこれらと一緒にして式 I の化合物と称する)をアクリロイルまたはアクリルアミン誘導体と縮合させ、縮合工程からの反応生成物を環化して、式 I の化合物と縮合した天然または非天然の塩基を得ることにより製造することができる。本発明方法のこの態様は当分野で周知であり、例えば Cusack ら [J.Chem.Soc.Perkin I, 1: 73-81 (1974)]; Cusack ら [Chemical Communications, 190-191 (1971)] および Lofthouse ら [J.Chem.Soc.Perkin I, 9: 997-1002 (1977)] が開示している。

【0042】

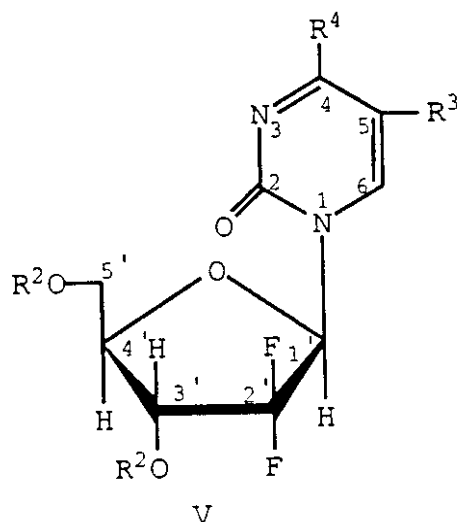
40

式 I のアノマー性アミンは縮合工程前には保護された形態にあるのが好ましい(各  $R^2$  がヒドロキシ保護基である場合)。環化の後に、反応生成物を所望により当分野で既知の常法により脱保護し、所望により環化した塩基の 4-位でアミン化し、アミン化工程の生成物を所望により既知の方法を用いて塩化する。

【0043】

ゆえに、本発明の別の態様は、以下の式 V で示される化合物またはその塩：

【化 2 5】



10

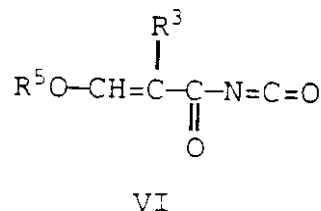
[式中、 $R^2$ は上記定義の通りであり； $R^3$ はH、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ブromo、クロロ、フルオロまたはヨードであり；そして $R^4$ は $NH_2$ またはOH(またはその互変異性体)である]

を製造する方法であって、式Iの化合物を製造するための上記の工程およびさらに以下の工程からなる方法を提供するものである；

20

d) 式Iの化合物を以下の式VIで示される非環式化合物と縮合させ；

【化26】



30

[式中、 $R^3$ は上記定義の通りであり、 $R^5$ は $C_1 \sim C_4$ アルキルである]

e) 工程d)からの反応生成物を環化し；

f) 所望により工程e)からの反応生成物を脱保護し；

g) 所望により工程f)からの反応生成物の4-位ヒドロキシ官能基をアミン基に変換し；  
そして

h) 所望により工程g)からの反応生成物を塩化する。

【0044】

この方法を用いて、 $R^3$ がHであって $R^4$ が $NH_2$ である式Vの好ましい化合物を製造することができる。

【0045】

40

【実施例】

**実施例 1** 1- -アジド-2-デオキシ-2,2-ジフルオロ-D-リボフラノシル-3,5-ジ-O-ベンゾエート

DMF (5.0 ml)中の2-デオキシ-2,2-ジフルオロ-D-リボフラノシル-3,5-ジ-O-ベンゾイル-1-O- -メタンスルホネート(0.2 g)の溶液に $LiN_3$ (0.214 g)を加え、得られた混合物を $N_2$ 雰囲気下、70℃油浴中で4時間加熱した。TLC( $SiO_2$ 、EtOAc/トルエン 2:8)により判定したときに、出発物質は完全に消費されていた。反応物を23℃に冷却した後に、食塩水中に注いだ。粗生成物をEtOAcで抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮して油状物とし、これをクロマトグラフィー(LP-1、トルエン)にかけて無色油状物(0.129 g; 73%)を得た。この油状物は静置により結晶化した。融点：72

50

~ 3. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMF-d<sub>7</sub>) 4.66 ppm (dd, 2H, H5), 4.93 (q, 1H, H4), 5.59 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H, H3), 6.17 (d, J = 11.0 Hz, 1H, H1), 7.4 ~ 7.5 (m, 4H, Ar-メタ), 7.53 ~ 7.64 (m, 2H, Ar-パラ), 7.85 ~ 8.0 (m, 4H, Ar-オルト); FDMS 405 + (m + 2), 361 + (m - N<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>) 2123, 1727, 1317 cm<sup>-1</sup>。

#### 【0046】

**実施例 2** 1- -アジド-2-デオキシ-2,2-ジフルオロ-D-リボフラノシル-3,5-ジ-O-ベンゾエート

DMF-d<sub>7</sub> (2.0 ml) 中の 2-デオキシ-2,2-ジフルオロ-D-リボフラノシル-3,5-ジ-O-ベンゾイル-1- - (p-ブロモベンゼン)スルホネート (0.0116 g) の溶液に LiN<sub>3</sub> (0.097 g) を加え、得られた混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下、70 の油浴中で 4 時間加熱した。TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/トルエン 2:8) により判定したときに、出発物質は完全に消費されていた。<sup>1</sup>H NMR スペクトルは、> 90% の変換率で得られた主生成物が実施例 1 で単離した化合物と同一であることを示した。

#### 【0047】

**実施例 3** 1- -アジド-2-デオキシ-2,2-ジフルオロ-D-リボフラノシル-3,5-ジ-O-ベンゾエート

DMF (5.0 ml) 中の 2-デオキシ-2,2-ジフルオロ-D-リボフラノシル-3,5-ジ-O-ベンゾイル-1-O- -メタンスルホネート (0.2 g) の溶液に LiN<sub>3</sub> (0.214 g) を加え、得られた混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下、70 の油浴中で 4 時間加熱した。TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/トルエン 2:8) により判定したときに、出発物質は完全に消費されていた。反応物を 23 に冷却した後に、食塩水中に注いだ。粗生成物を EtOAc で抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して油状物とし、これをクロマトグラフィー (LP-1, トルエン) にかけて無色油状物 (0.133 g; 76%) を得た。この油状物は静置により結晶化した。融点: 63 ~ 4. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMF-d<sub>7</sub>) 4.69 ppm (m, 2H, H5), 4.78 (m, 1H, H4), 5.79 (m, 1H, H3), 5.86 (dd, J = 5.4 Hz, 1H, H1), 7.42 ~ 7.56 (m, 4H, Ar-メタ), 7.59 ~ 7.7 (m, 2H, Ar-パラ), 8.01 (m, 4H, Ar-オルト); FDMS 405 + (m + 2), 361 + (m - N<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>) 2123, 1728, 1452 cm<sup>-1</sup>。

#### 【0048】

**実施例 4** 1- -アジド-2-デオキシ-2,2-ジフルオロ-D-リボフラノシル-3,5-ジ-O-ベンゾエート

DMF (5.0 ml) 中の 2-デオキシ-2,2-ジフルオロ-D-リボフラノシル-3,5-ジ-O-ベンゾイル-1- -ブロミド (0.390 g) の溶液に LiN<sub>3</sub> (0.432 g) を加え、得られた混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下で 6 時間、70 に加熱した。TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/トルエン 2:8) により判定したときに、出発物質は完全に消費されていた。反応混合物を 23 に冷却した後に、食塩水中に注いだ。粗生成物を EtOAc で抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して油状物とし、これをクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, トルエン) にかけて無色油状物 (0.210 g; 60%) を得た。この油状物は静置により結晶化した。<sup>1</sup>H NMR スペクトルは実施例 3 において単離した化合物のものと同一であった。

#### 【0049】

**実施例 5** 3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-1- / -アジド-2-デオキシ-2,2-ジフルオロリボース

3 A 分子ふるいを通した DMF (10 ml) 中の 3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-メタンスルホニルオキシ-2-デオキシ-2,2-ジフルオロリボース (1.3 g) にアジ化リチウム (0.40 g) を加えた。周囲温度で一晩攪拌した後、この溶液を氷上に注いだ。有機層を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下 40 で濃縮して標記化合物 (1.1 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): アノマーについて 0.035 ~ 0.129 (m, 12H), 0.86 ~ 0.91 (m, 18H), 3.68 ~ 3.875 (m の連続, 3H, H4 および H5), 5.04 (dd, 1H, H1); アノマーについて 0.035 ~ 0.129 (m, 1

10

20

30

40

50

2 H)、0.86 ~ 0.91 (m, 1.8 H)、3.68 ~ 3.875 (mの連続, 3 H, H 4 および H 5)、5.13 (dd, 1 H, H 1); MS 366 (親; t-ブチルの欠失); IR (CHCl<sub>3</sub>) 2121 cm<sup>-1</sup>。

# 【0050】

**実施例 6** 1- / -アミノ-2-デオキシ-2,2-ジフルオロ-D-リボフラノシル-3,5-ジ-O-ベンゾエート

EtOAc (20.0 ml) 中の 1-アジド-2-デオキシ-2,2-ジフルオロ-D-リボフラノシル-3,5-ジ-O-ベンゾエートの 1:1 / 混合物 (1.0 g) を、23 °C および周囲圧での H<sub>2</sub> 雰囲気下、5% Pd/CaCO<sub>3</sub> (0.05 g) 上で水素添加した。TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc / トルエン 2:8) により判定したときに、出発物質は 1 時間後に完全に消費されていた。混合物を Celite<sup>R</sup> により濾過し、濾液を濃縮して無色の油状物 (0.91 g; 97%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.22 (d, 2 H, NH<sub>2</sub>)、4.30 (m, 0.66 H, H 5)、4.71 ~ 4.51 (m, 2.33 H, H 4' および H 5')、4.86 (m, 0.66 H, H 3)、5.12 (m, 0.33 H, H 3)、5.48 (m, 0.66 H, H 1)、5.7 (m, 0.33 H, H 1)、7.4 ~ 7.5 (m, 4 H, Ar)、7.53 ~ 7.64 (m, 2 H, Ar)、7.85 ~ 8.0 (m, 4 H, Ar); FD MS 378 + (m+2); IR (CHCl<sub>3</sub>) 1726、1602、1452 cm<sup>-1</sup>; C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub> の理論値: C: 60.80、H: 4.57、N: 3.73 に対し、実測値: C: 60.80、H: 4.38、N: 3.42。

# 【0051】

**実施例 7** 3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-1- / -アミノ-2-デオキシ-2,2-ジフルオロリボース

3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-1- / -アジド-2-デオキシ-2,2-ジフルオロリボース (0.5 g) を周囲温度および 40 psi での H<sub>2</sub> 雰囲気下、3 Å エタノール中の 5% Pd/C (0.5 g) 上で 3 時間水素添加した。混合物を濾過して、3 Å エタノールですすぎ、濾液を真空下で濃縮して無色の油状物 (0.45 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): アノマーについて 0.05 ~ 0.1 (m, 1.2 H)、0.88 ~ 0.89 (m, 1.8 H)、3.6 ~ 5.7 (mの連続, 4 H, H 3, H 4, H 5)、4.83 (t, J = 9 Hz, 1 H, H 1); アノマーについて 0.05 ~ 0.1 (m, 1.2 H)、0.88 ~ 0.89 (m, 1.8 H)、3.6 ~ 5.7 (mの連続, 4 H, H 3, H 4, H 5)、4.97 (t, J = 7 Hz, 1 H, H 1); 質量スペクトル m = 340 (親; t-ブチルの欠失); IR (アジド伸縮の欠失)。

# 【0052】

**実施例 8** 1- / -アミノ-2-デオキシ-2,2-ジフルオロリボース臭化水素酸塩ジクロロメタン (5.0 ml) 中の 3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-1- / -アミノ-2-デオキシ-2,2-ジフルオロリボース (0.19 g) に無水臭化水素を飽和するまで加え、この溶液を周囲温度で一晩攪拌した。溶媒を真空下、40 °C で除去して黄色の泡状物 (0.12 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): NMR は構造と一致した; MS 169。



---

フロントページの続き

- (72)発明者 チャールズ・デイビッド・ジョーンズ  
アメリカ合衆国 4 6 2 2 7 インディアナ州インディアナポリス、イースト・ブランズウィック・ア  
ベニュー 2 2 3 番
- (72)発明者 ジュリアン・スタンリー・クロイン  
アメリカ合衆国 4 6 2 3 4 インディアナ州インディアナポリス、ヒルトップ・ドライブ 8 4 1 8 番
- (72)発明者 トーマス・エドワード・マブリー  
アメリカ合衆国 4 6 2 2 7 インディアナ州インディアナポリス、ハイ - ビュ・ドライブ 8 1 0 4 番

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 米国特許第5118820 ( U S , A )  
特開平2 - 32093 ( J P , A )  
特開昭61 - 148193 ( J P , A )  
J.Chem.Soc., Parkin I, 1980 , No.10 , 2304-2309  
J.Carbohydr.Chem., 1992 , Vol.11, No.2 , 159-169  
Carbohydr. Res., 1992 , Vol.232 , 359-365  
J.Carbohydr.Chem., 1986 , Vol.5, No.2 , 161-168  
Carbohydr. Res., 1980 , Vol.83, No.1 , 152-156  
J. Chem. Soc., Perkin I., 1977 , No.9 , 997-1002

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07H  
CAPLUS(STN)  
REGISTRY(STN)  
CAOLD(STN)  
CASREACT(STN)  
MEDLINE(STN)  
BIOSIS(STN)  
EMBASE(STN)