(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0072136
(43) 공개일자 2024년05월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/067 (2006.01) *C07H 1/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07H 19/067 (2013.01)
C07H 1/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7007804
(22) 출원일자(국제) 2022년09월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년03월07일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2022/036845
(87) 국제공개번호 WO 2023/054708
국제공개일자 2023년04월06일
(30) 우선권주장
JP-P-2021-161888 2021년09월30일 일본(JP)

(71) 출원인
닛산 가가쿠 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 쥬오쿠 니혼바시 2쵸메 5반 1고
(72) 발명자
후카츠, 유이치
일본, 치바 2748507, 푸나바시-시, 츠보이니시 2-쵸메, 10-1, 닛산 가가쿠 가부시키가이샤 물질과학연구소내
모로도메, 케이스케
일본, 치바 2748507, 푸나바시-시, 츠보이니시 2-쵸메, 10-1, 닛산 가가쿠 가부시키가이샤 물질과학연구소내
(74) 대리인
특허법인씨엔에스

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **2' 수식 피리미딘뉴클레오시드의 제조방법**

(57) 요 약

[과제] 피리미딘염기를 갖는 2'-카바모일알킬수식 뉴클레오시드의 신규한 제조방법을 제공한다.

[해결수단] 안하이드로우리딘 화합물과, 보호 또는 무보호 하이드록시기를 갖는 아미드 화합물을 붕소시약의 존재하, 에테르용매 등의 용매 중에서 반응시키는 것을 특징으로 하는, 2'-카바모일알킬수식 우리딘 화합물의 제조방법, 그리고 2'-카바모일알킬수식 우리딘 화합물의 우라실염기를, 사이토신염기로 변환하는 공정을 포함하는, 2'-카바모일알킬수식 시티딘 화합물의 제조방법이다.

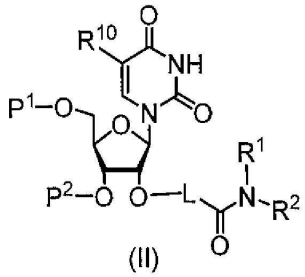
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 식(II)

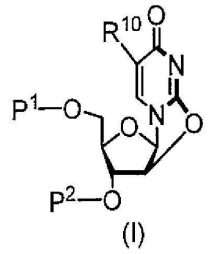
[화학식 1]



[식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이며, P^1 및 P^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자이거나 또는 하이드록시기의 보호기이다.]

로 표시되는 우리딘 화합물의 제조방법으로서, 하기 식(I)

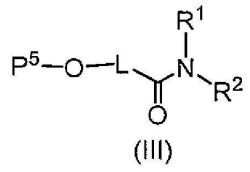
[화학식 2]



[식 중, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, P^1 및 P^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자이거나 또는 하이드록시기의 보호기이다.]

로 표시되는 안하이드로우리딘 화합물을, 용매 중, 붕소시약의 존재하, 하기 식(III)

[화학식 3]



[식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, P^5는, 수소원자이거나 또는 하이드록시기의 보호기이며, L은, 치환기를

가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이다.]

으로 표시되는 아미드 화합물과 반응시키는 2' 치환 반응공정(ii)을 포함하는,

제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 붕소시약이, 삼불화붕소디에틸에테르 착체인, 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 식(II)로 표시되는 화합물 1몰당량에 대하여, 1.0몰당량 내지 10몰당량의 상기 붕소시약의 존재하, 식(III)으로 표시되는 화합물을 반응시키는, 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

P^5가, 실릴계 보호기인, 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

P^5가, 트리메틸실릴기인, 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

L이, 1,2-에틸렌기인, 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

R^1 및 R^2가, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자 또는 C_{1-6}알킬기인, 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

R^1이, 수소원자이며, R^2가, C_{1-3}알킬기인, 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

R^{10}이, 수소원자 또는 메틸기인, 제조방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 용매가, 에테르계 용매 또는 아미드계 용매로부터 선택되는, 제조방법.

청구항 11

제1항에 있어서,

P^1이 실릴계 보호기이며, P^2가 수소원자인, 제조방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

P^1이, t-부틸디페닐실릴기인, 제조방법.

청구항 13

제11항에 있어서,

상기 용매가, 에테르계 용매로부터 선택되는, 제조방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 용매가, 1,2-디메톡시에탄, 테트라하이드로푸란, 4-메틸테트라하이드로피란 및 디옥산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, 제조방법.

청구항 15

제11항에 있어서,

상기 2' 치환 반응공정(ii)의 후, 추가로, P^1의 실릴계 보호기를 탈보호하고, 5'-하이드록시기를 생성하는 공정(iii)을 포함하는, 제조방법.

청구항 16

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

P^1 및 P^2가 수소원자인, 제조방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 용매가, 아미드계 용매로부터 선택되는, 제조방법.

청구항 18

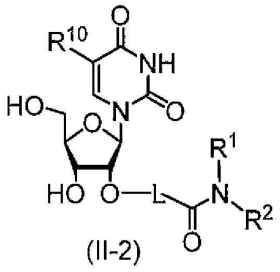
제17항에 있어서,

상기 용매가, N,N-디메틸아세트아미드인, 제조방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 기재된 제조방법을 사용하여, 하기 식(II-2)로 표시되는 화합물을 제조하고,

[화학식 4]



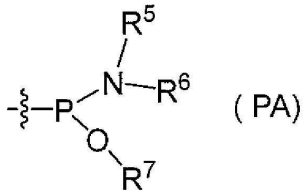
(II-2)

[식 중, R^1, R^2, R^{10}, L은 전술한 바와 같다.]

그 후, 상기 식(II-2)로 표시되는 화합물의 5'-하이드록시기를, 하이드록시기의 보호기로 변환하는 공정(iv), 및

3'-하이드록시기를 아미다이트화 시약에 의해, 하기 식(PA)

[화학식 5]

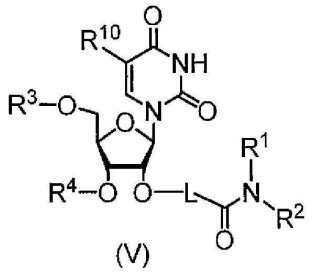


(PA)

[식 중, R^5 및 R^6은, 동일하거나 또는 상이하고 C_{1-6}알킬기이거나, 또는 R^5와 R^6이 서로 결합하여 그들이 결합하는 질소원자와 하나가 되어 환을 형성하고, R^7은 인산기의 보호기를 나타낸다.]로 표시되는 아미다이트기로 변환하는 공정(v)을 포함하는,

하기 식(V)

[화학식 6]



(V)

[식 중, R^1, R^2, R^{10}, L은 전술한 바와 같으며,

R^3은, 하이드록시기의 보호기이며, R^4는, 상기 식(PA)로 표시되는 아미다이트기이다.]

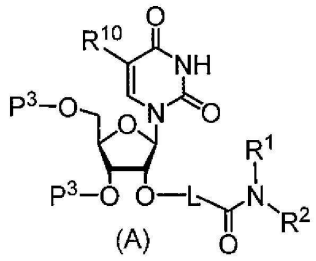
로 표시되는 우리딘아미다이트 화합물의 제조방법.

청구항 20

공정(b): 용매 중,

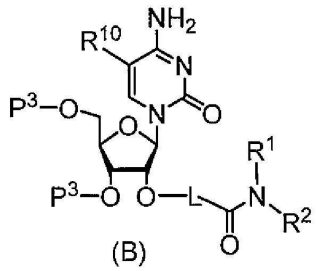
하기 식(A)

[화학식 7]



[식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이며, P^3은, 동일하거나 또는 상이하고 치환기를 가질 수도 있는 벤조일기이다.]로 표시되는 우리딘 보호 화합물을, 설포닐할라이드 화합물과 반응시킨 후, 추가로 암모니아수와 반응시키는 공정을 포함하는, 하기 식(B)

[화학식 8]



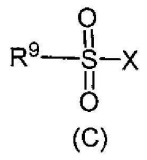
[식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이며, P^3은, 동일하거나 또는 상이하고 치환기를 가질 수도 있는 벤조일기이다.]로 표시되는 사이토신 화합물을 제조하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 설포닐할라이드 화합물이, 하기 식(C)

[화학식 9]



[식 중, X는 할로겐원자이며, R^9는, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이다.]로 표시되는,

제조방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 설포닐할라이드 화합물이, 메탄설포닐클로라이드, p-톨루엔설포닐클로라이드, 및 2,4,6-트리이소프로필벤젠설포닐클로라이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인,

제조방법.

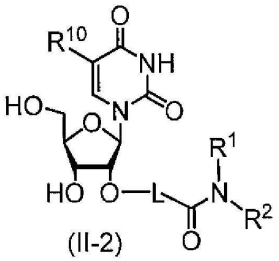
청구항 23

제20항에 있어서,

공정(b)의 전에,

하기 식(II-2)

[화학식 10]



[식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이다.]로 표시되는 우리딘 화합물을, 벤조일화 시약과 반응시켜, 상기 식(A)로 표시되는 우리딘 보호 화합물을 합성하는 공정(a1), 및

상기 식(A)로 표시되는 우리딘 보호 화합물을 고액분리에 의해 취득하는 공정(a2)을 포함하는,

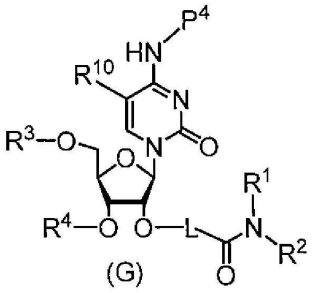
제조방법.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 기재된 제조방법에 의해 식(B)로 표시되는 사이토신 화합물을 제조하고, 이 사이토신 화합물을 출발물질로 하는,

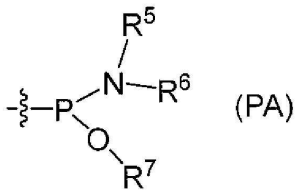
하기 식(G)

[화학식 11]



[식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이며, P^4는, 아미노기의 보호기이며, R^3은, 하이드록시기의 보호기이며, R^4는, 하기 식(PA)

[화학식 12]



(PA)

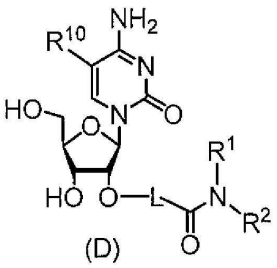
(식 중, R^5 및 R^6은, 동일하거나 또는 상이하고 C_{1-6}알킬기이거나, 또는 R^5와 R^6이 서로 결합하여 그들이 결합하는 질소원자와 하나가 되어 환을 형성하고, R^7은 인산기의 보호기를 나타낸다.)로 표시되는 아미다이트기이다]로 표시되는 사이토신아미다이트 화합물의 제조방법.

청구항 25

제24항에 있어서,

상기 식(B)로 표시되는 사이토신 화합물을, 1급 또는 2급 알킬아민과 반응시켜, 하기 식(D)

[화학식 13]



(D)

[식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이다.]로 표시되는 사이토신 화합물을 얻는 공정(c)을 포함하는,

제조방법.

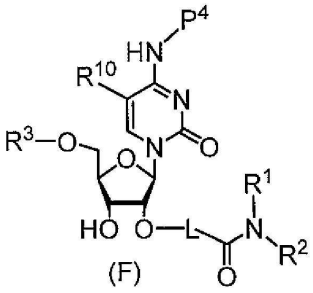
청구항 26

제25항에 있어서,

상기 식(D)로 표시되는 사이토신 화합물에 있어서의 5'-하이드록시기를, 하이드록시기의 보호기로 변환하는 공정(d1), 그리고,

사이토신염기의 아미노기를 보호하고, 하기 식(F)

[화학식 14]



[식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이며, P^4는, 아미노기의 보호기이며, R^3은, 하이드록시기의 보호기이다.]로 표시되는 사이토신 화합물을 제조하는 공정(d2)을 추가로 포함하는,

제조방법.

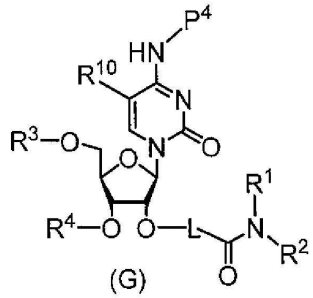
청구항 27

제26항에 있어서,

상기 식(F)로 표시되는 사이토신 화합물을 아미다이트화 시약에 의해,

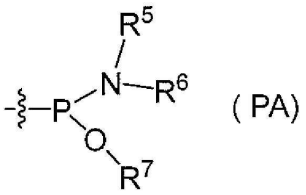
하기 식(G)

[화학식 15]



[식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이며, P^4는, 아미노기의 보호기이며, R^3은, 하이드록시기의 보호기이며, R^4는, 하기 식(PA)

[화학식 16]



(PA)

(식 중, R^5 및 R^6은, 동일하거나 또는 상이하고 C_{1-6}알킬기이거나, 또는 R^5와 R^6이 서로 결합하여 그들이 결합하는 질소원자와 하나가 되어 환을 형성하고, R^7은 인산기의 보호기를 나타낸다.)로 표시되는 아미다이트기이다]로 표시되는 사이토신아미다이트 화합물로 변환하는 공정(e)을 추가로 포함하는,

제조방법.

청구항 28

제27항에 있어서,

R^5 및 R^6이, i-프로필기이며, R^7은, 2-시아노에틸기인, 제조방법.

청구항 29

제24항에 있어서,

R^3이, 4,4'-디메톡시트리틸기인, 제조방법.

청구항 30

제24항에 있어서,

P^4가, 아세틸기, 프로피오닐기, i-부티릴기, 피발로일기, n-부티릴기, 벤조일기, 또는 페녹시아세틸기인, 제조방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 2' 수식 피리미딘뉴클레오시드의 신규한 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 핵산의약은, 표적이 되는 DNA 또는 RNA와 상보적 염기쌍을 형성하는 핵산(올리고뉴클레오티드)으로 이루어지는 의약품이며, 신규한 의약품으로서 기대되고 있다. 그리고, 핵산의약에 이용되는 핵산단위로서, 천연형의 핵산의 구조를 변화시킨 다양한 인공 핵산단위(인공 뉴클레오시드 또는 그의 인산 부가체인 인공 뉴클레오티드)가 개발되고 있다. 예를 들어, 리보뉴클레오시드의 당부 2' 위치의 산소원자의 메틸화 뉴클레오시드, 메톡시에틸화 뉴클레오시드(MOE)나 N-메틸카바모일에틸화 뉴클레오시드(MCE)가 보고되어 있다(예를 들어, 특허문헌 1, 2, 비특허문헌 1 참조). 그 중에서도 MCE올리고뉴클레오티드는, 2' 위치 메틸화 올리고뉴클레오티드보다도 뉴클레아제 내성을 향상시키는 것이 보고되어 있다(예를 들어, 비특허문헌 1 참조).

[0003] 상기 MCE 등의 2'-(N-치환 카바모일)에틸화 뉴클레오시드는, 아크릴산에스테르와 리보뉴클레오시드의 마이클반응과, 계속되는 아미드화 등에 의해 제조할 수 있는 것이 보고되어 있다(예를 들어, 특허문헌 2, 비특허문헌 1 참조).

[0004] 타이민이나 우라실 등의 피리미딘염기를 갖는 뉴클레오시드의 제조방법으로는, 안하이드로우리딘 유도체와, 수식하고자 하는 2' 위치의 치환기에 대응하는 보호 또는 무보호 알코올 유도체를 반응시켜 2' 위치를 치환하는 제조방법이 보고되어 있다(예를 들어, 특허문헌 3, 비특허문헌 2, 3 참조).

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 일본특허공개 H7-2889호 공보

(특허문헌 0002) 일본특허 제5194256호 공보

(특허문헌 0003) 미국특허 5739314호 공보

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) 저널 · 오브 · 오가닉 · 케미스트리, 제76권, 3042페이지(2011년)

(비특허문헌 0002) 저널 · 오브 · 메디시널 · 케미스트리, 제51권, 2766페이지(2008년)

(비특허문헌 0003) 테트라헤드론 · 레터즈, 제48권, 8554페이지(2007년)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 2' 위치에 N-메틸카바모일메틸기를 갖는 피리미딘뉴클레오시드의 2' 위치의 치환에 의한 제조방법은, 비특허문헌 2에 보고되어 있는데, 무용매 중 고온하(150℃)와 같은 가혹한 조건을 필요로 하고, 그 수율도 낮은 것이었다. 또한, 2' 위치에 N-메틸카바모일에틸기를 갖는 피리미딘뉴클레오시드의 제조방법은, 특허문헌 1에 보고되어 있는데, 아크릴산에스테르와의 마이클반응, 계속되는 아미드화반응 및, 그의 중간의 핵산염기의 탈보호반응 모두 칼럼크로마토그래피에 의한 번잡한 정제를 포함하여, 공업적 생산법으로서 과제가 있었다.

[0008] 본 발명은, 피리미딘염기를 갖는 2'-카바모일알킬수식 뉴클레오시드의 신규한 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

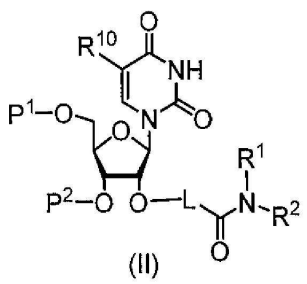
[0009] 본 발명자들은, 예의 검토한 결과, 안하이드로우리딘 화합물과, 보호 또는 무보호 하이드록시기를 갖는 아미드 화합물을 붕소시약의 존재하, 에테르용매 등의 용매 중에서 반응시키는 것을 특징으로 하는, 2'-카바모일알킬수식 우리딘 화합물의 신규한 제조방법을 발견하였다.

[0010] 나아가 본 발명자들은, 2'-카바모일알킬수식 우리딘 화합물의 우라실염기를, 사이토신염기로 변환하는 공정을 포함하는, 2'-카바모일알킬수식 시티딘 화합물의 신규한 제조방법을 발견하여, 본 발명을 완성시켰다. 즉 본 발명은, 이하에 관한 것이다.

[0011] [1]

[0012] 하기 식(II)

[0013] [화학식 1]

[0014] 

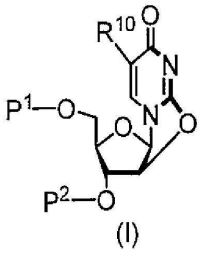
(II)

[0015] [식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질

수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이며, P^1 및 P^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자이거나 또는 하이드록시기의 보호기이다.]

[0016] 로 표시되는 우리딘 화합물의 제조방법으로서, 하기 식(I)

[0017] [화학식 2]



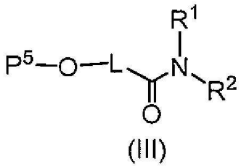
(I)

[0018]

[0019] [식 중, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, P^1 및 P^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자이거나 또는 하이드록시기의 보호기이다.]

[0020] 로 표시되는 안하이드로우리딘 화합물을, 용매 중, 붕소시약의 존재하, 하기 식(III)

[0021] [화학식 3]



(III)

[0022]

[0023] [식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, P^5는, 수소원자이거나 또는 하이드록시기의 보호기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이다.]

[0024] 으로 표시되는 아미드 화합물과 반응시키는 2’ 치환 반응공정(ii)을 포함하는,

[0025] 제조방법.

[0026] [2]

[0027] 상기 붕소시약이, 삼불화붕소디에틸에테르 착체인, [1]에 기재된 제조방법.

[0028] [3]

[0029] 상기 식(II)로 표시되는 화합물 1몰당량에 대하여, 1.0몰당량 내지 10몰당량의 상기 붕소시약의 존재하, 식(III)으로 표시되는 화합물을 반응시키는, [1] 또는 [2]에 기재된 제조방법.

[0030] [4]

[0031] P^5가, 실릴계 보호기인, [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0032] [5]

[0033] P^5가, 트리메틸실릴기인, [4]에 기재된 제조방법.

[0034] [6]

[0035] L이, 1,2-에틸렌기인, [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0036] [7]

[0037] R^1 및 R^2가, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자 또는 C_{1-6}알킬기인, [1] 내지 [6] 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0038] [8]

[0039] R^1이, 수소원자이며, R^2가, C_{1-3}알킬기인, [7]에 기재된 제조방법.

[0040] [9]

[0041] R^{10}이, 수소원자 또는 메틸기인, [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0042] [10]

[0043] 상기 용매가, 에테르계 용매 또는 아미드계 용매로부터 선택되는, [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0044] [11]

[0045] P^1이 실릴계 보호기이며, P^2가 수소원자인, [1] 내지 [10] 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0046] [12]

[0047] P^1이, t-부틸디페닐실릴기인, [11]에 기재된 제조방법.

[0048] [13]

[0049] 상기 용매가, 에테르계 용매로부터 선택되는, [11] 또는 [12]에 기재된 제조방법.

[0050] [14]

[0051] 상기 용매가, 1,2-디메톡시에탄, 테트라하이드로푸란, 4-메틸테트라하이드로피란 및 디옥산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, [13]에 기재된 제조방법.

[0052] [15]

[0053] 상기 2' 치환 반응공정(ii)의 후, 추가로, P^1의 실릴계 보호기를 탈보호하고, 5'-하이드록시기를 생성하는 공정(iii)을 포함하는, [11] 내지 [14] 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0054] [16]

[0055] P^1 및 P^2가 수소원자인, [1] 내지 [10] 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0056] [17]

[0057] 상기 용매가, 아미드계 용매로부터 선택되는, [16]에 기재된 제조방법.

[0058] [18]

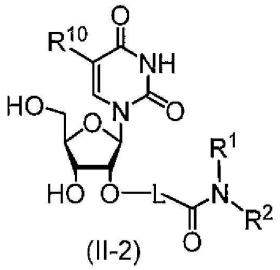
[0059] 상기 용매가, N,N-디메틸아세트아미드인, [17]에 기재된 제조방법.

[0060] [19]

[0061] [1] 내지 [18] 중 어느 하나에 기재된 제조방법을 사용하여,

[0062] 하기 식(II-2)로 표시되는 화합물을 제조하고,

[0063] [화학식 4]



(II-2)

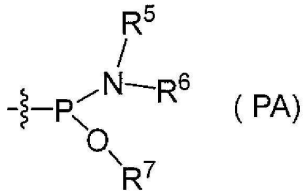
[0064]

[0065] [식 중, R^1, R^2, R^{10}, L은 전술한 바와 같다.]

[0066] 그 후, 상기 식(II-2)로 표시되는 화합물의 5'-하이드록시기를, 하이드록시기의 보호기로 변환하는 공정(iv), 및

[0067] 3'-하이드록시기를 아미다이트화 시약에 의해, 하기 식(PA)

[0068] [화학식 5]



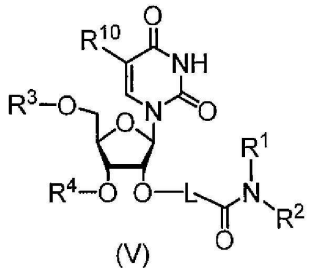
(PA)

[0069]

[0070] [식 중, R^5 및 R^6은, 동일하거나 또는 상이하고 C_{1-6}알킬기이거나, 또는 R^5와 R^6이 서로 결합하여 그들이 결합하는 질소원자와 하나가 되어 환을 형성하고, R^7은 인산기의 보호기를 나타낸다.]로 표시되는 아미다이트기로 변환하는 공정(v)을 포함하는,

[0071] 하기 식(V)

[0072] [화학식 6]



(V)

[0073]

[0074] [식 중, R^1, R^2, R^{10}, L은 전술한 바와 같으며,

[0075] R^3은, 하이드록시기의 보호기이며, R^4는, 상기 식(PA)로 표시되는 아미다이트기이다.]

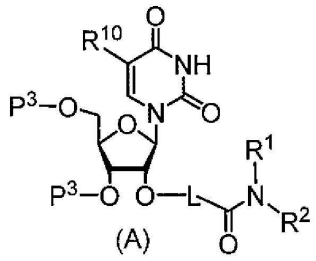
[0076] 로 표시되는 우리딘아미다이트 화합물의 제조방법.

[0077] [20]

[0078] 공정(b): 용매 중,

[0079] 하기 식(A)

[0080] [화학식 7]

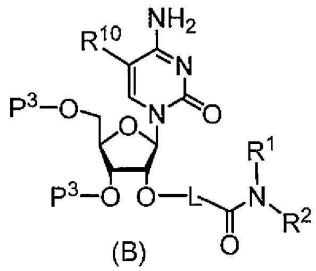


(A)

[0081]

[0082] [식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이며, P^3은, 동일하거나 또는 상이하고 치환기를 가질 수도 있는 벤조일기이다.]로 표시되는 우리딘 보호 화합물을, 설포닐할라이드 화합물과 반응시킨 후, 추가로 암모니아수와 반응시키는 공정을 포함하는, 하기 식(B)

[0083] [화학식 8]



(B)

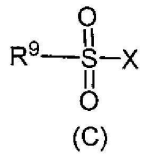
[0084]

[0085] [식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이며, P^3은, 동일하거나 또는 상이하고 치환기를 가질 수도 있는 벤조일기이다.]로 표시되는 사이토신 화합물을 제조하는 방법.

[0086] [21]

[0087] 상기 설포닐할라이드 화합물이, 하기 식(C)

[0088] [화학식 9]



(C)

[0089]

[0090] [식 중, X는 할로겐원자이며, R^9는, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이다.]로 표시되는, [20]에 기재된 제조방법.

[0091] [22]

[0092] 상기 설포닐할라이드 화합물이, 메탄설포닐클로라이드, p-톨루엔설포닐클로라이드, 및 2,4,6-트리이소프로필벤

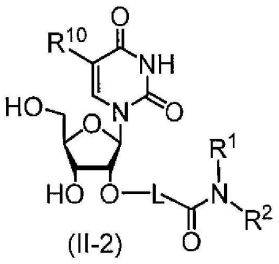
젠설포닐클로라이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, [21]에 기재된 제조방법.

[0093] [23]

[0094] 공정(b)의 전에,

[0095] 하기 식(II-2)

[0096] [화학식 10]

[0097] 

[0098] [식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이다.]로 표시되는 우리딘 화합물을, 벤조일화 시약과 반응시켜, 상기 식(A)로 표시되는 우리딘 보호 화합물을 합성하는 공정(a1), 및

[0099] 상기 식(A)로 표시되는 우리딘 보호 화합물을 고액분리에 의해 취득하는 공정(a2)을 포함하는,

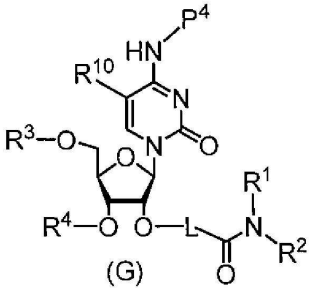
[0100] [20] 내지 [22] 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0101] [24]

[0102] [20] 내지 [23] 중 어느 하나에 기재된 제조방법에 의해 식(B)로 표시되는 사이토신 화합물을 제조하여, 이 사이토신 화합물을 출발물질로 하는,

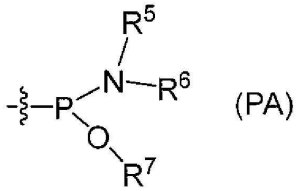
[0103] 하기 식(G)

[0104] [화학식 11]

[0105] 

[0106] [식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이며, P^4는, 아미노기의 보호기이며, R^3은, 하이드록시기의 보호기이며, R^4는, 하기 식(PA)

[0107] [화학식 12]



(PA)

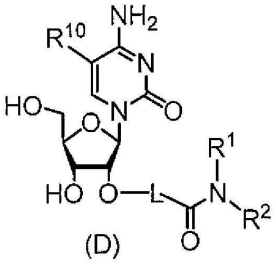
[0108]

[0109] (식 중, R^5 및 R^6은, 동일하거나 또는 상이하고 C_{1-6}알킬기이거나, 또는 R^5와 R^6이 서로 결합하여 그들이 결합하는 질소원자와 하나가 되어 환을 형성하고, R^7은 인산기의 보호기를 나타낸다.)로 표시되는 아미다이트기이다]로 표시되는 사이토신아미다이트 화합물의 제조방법.

[0110] [25]

[0111] 상기 식(B)로 표시되는 사이토신 화합물을, 1급 또는 2급 알킬아민과 반응시켜, 하기 식(D)

[0112] [화학식 13]



(D)

[0113]

[0114] [식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이다.]로 표시되는 사이토신 화합물을 얻는 공정(c)을 포함하는,

[0115] [24]에 기재된 제조방법.

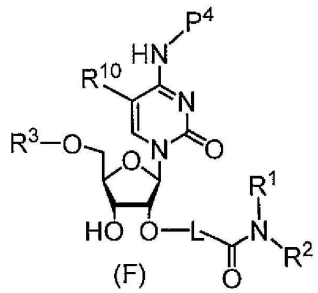
[0116] [26]

[0117] 추가로,

[0118] 상기 식(D)로 표시되는 사이토신 화합물에 있어서의 5’-하이드록시기를, 하이드록시기의 보호기로 변환하는 공정(d1), 그리고,

[0119] 사이토신염기의 아미노기를 보호하고, 하기 식(F)

[0120] [화학식 14]



(F)

[0121]

[0122] [식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이며, P^4는, 아미노기의 보호기이며, R^3은, 하이드록시기의 보호기이다.]로 표시되는 사이토신 화합물을 제조하는 공정(d2)을 포함하는,

[0123] [25]에 기재된 제조방법.

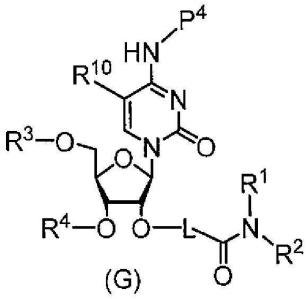
[0124] [27]

[0125] 추가로,

[0126] 상기 식(F)로 표시되는 사이토신 화합물을 아미다이트화 시약에 의해,

[0127] 하기 식(G)

[0128] [화학식 15]

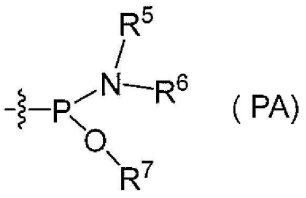


(G)

[0129]

[0130] [식 중, R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기이며, L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기이며, P^4는, 아미노기의 보호기이며, R^3은, 하이드록시기의 보호기이며, R^4는, 하기 식(PA)

[0131] [화학식 16]



(PA)

[0132]

[0133] (식 중, R^5 및 R^6은, 동일하거나 또는 상이하고 C_{1-6}알킬기이거나, 또는 R^5와 R^6이 서로 결합하여 그들이 결합하는 질소원자와 하나가 되어 환을 형성하고, R^7은 인산기의 보호기를 나타낸다.)로 표시되는 아미다이트기이다]로 표시되는 사이토신아미다이트 화합물로 변환하는 공정(e)을 포함하는,

[0134] [26]에 기재된 제조방법.

[0135] [28]

[0136] R^5 및 R^6이, i-프로필기이며, R^7은, 2-시아노에틸기인, [27]에 기재된 제조방법.

[0137] [29]

[0138] R^3이, 4,4'-디메톡시트리틸기인, [24] 내지 [28] 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0139] [30]

[0140] P^4가, 아세틸기, 프로피오닐기, i-부티릴기, 피발로일기, n-부티릴기, 벤조일기, 또는 페녹시아세틸기인, [24] 내지 [29] 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

발명의 효과

[0141] 본 발명에 의해, 2'-카바모일알킬수식 우리딘 화합물 및 2'-카바모일알킬수식 시티딘 화합물의 신규한 제조방법을 제공할 수 있다. 본 발명에 따르면, 2'-카바모일알킬수식 공정을, 고온을 필요로 하지 않고 온화한 조건으로 고수율로 진행시킬 수 있다. 또한, 본 발명은, 번잡한 칼럼크로마토그래피에 의한 정제를 삭감할 수 있다.

[0142] 이상, 본 발명에 의해, 2'-카바모일알킬수식 피리미딘뉴클레오시드의 공업적 생산에 적합한 신규한 제조방법을 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0143] 이하, 더욱 상세하게 본 발명을 설명한다.

[0144] 한편, 본 발명 중 「n-」은 노말, 「i-」는 이소, 「s-」는 세컨더리, 「t-」 및 「tert-」는 터셔리, 「o-」는 오르토, 「m-」은 메타, 「p-」는 파라, 「Me」는 메틸, 「TMS」는 트리메틸실릴, 「DMTr」은 디메톡시트리틸, 「TBDPS」는 tert-부틸디페닐실릴, 「Bz」는 벤조일을, 「Ac」는 아세틸을 각각 의미한다.

[0145] 우선, 본 명세서에 있어서의 화학구조의 기재에 이용하는 용어를 설명한다.

[0146] 「C_{1-3}알킬기」란, 탄소원자를 1 내지 3개 갖는, 직쇄 또는 분지상의 알킬기를 의미하고, 그의 구체예로는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 및 i-프로필기를 들 수 있다.

[0147] 「C_{1-6}알킬기」란, 탄소원자를 1 내지 6개 갖는, 직쇄 또는 분지상의 알킬기를 의미하고, 그의 구체예로는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, i-프로필기, n-부틸기, i-부틸기, s-부틸기, t-부틸기, n-펜틸기, 2-메틸부틸기, 3-메틸부틸기, n-헥실기, 2-메틸펜틸기, 3-메틸펜틸기, 4-메틸펜틸기, 2-에틸부틸기, 및 3-에틸부틸기를 들 수 있다.

[0148] 「C_{3-6}시클로알킬기」란, 환을 구성하는 원자로서 탄소원자를 3 내지 6개 갖는 환상의 알킬기를 의미하고, 그의 구체예로는, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기를 들 수 있다.

[0149] 「C_{7-16}아랄킬기」란, 방향족 탄화수소를 치환기로서 갖는 알킬기이며, 또한 탄소원자를 치환기 전체에서 7 내지 16개 갖는 것을 의미한다. 그의 구체예로는, 페닐메틸기(벤질기), 1-페닐에틸기, 2-페닐에틸기, 1-페닐프로필기, 2-페닐프로필기, 3-페닐프로필기, 나프탈렌-1-일메틸기, 나프탈렌-2-일메틸기, 나프탈렌-1-일에틸기, 나프탈렌-2-일에틸기, 안트라센-1-일메틸기, 안트라센-2-일메틸기, 및 안트라센-9-일메틸기를 들 수 있다.

[0150] 「C_{2-6}알케닐기」란, 탄소원자를 2 내지 6개 갖고, 적어도 1개의 이중결합을 갖는 직쇄 또는 분지상의 알케닐기를 의미하고, 그의 구체예로는, 에테닐기, 1-프로페닐기, 2-프로페닐기, 1-부테닐기, 2-부테닐기, 3-부테닐기, 1-펜테닐기, 2-펜테닐기, 3-펜테닐기, 및 4-펜테닐기를 들 수 있다.

[0151] 「C_{2-6}알키닐기」란, 탄소원자를 2 내지 6개 갖고, 적어도 1개의 삼중결합을 갖는 직쇄 또는 분지상의 알키닐기를 의미하고, 그의 구체예로는, 에티닐기, 1-프로피닐기, 2-프로피닐기, 1-부티닐기, 2-부티닐기, 3-부티닐기, 1-펜티닐기, 2-펜티닐기, 3-펜티닐기, 및 4-펜티닐기를 들 수 있다.

[0152] 「C_{1-6}알킬렌기」란, 탄소원자를 1 내지 6개 갖는, 직쇄 또는 분지상의 알킬렌기를 의미하고, 그의 구체예로는, 메틸렌기, 1,1-에틸렌기, 1,2-에틸렌기, 트리메틸렌기, 테트라메틸렌기, 펜타메틸렌기, 헥사메틸렌기, 1-메틸트리메틸렌기, 2-메틸트리메틸렌기, 1,1-디메틸에틸렌기, 1-메틸테트라메틸렌기, 2-메틸테트라메틸렌기, 1,1-디메틸트리메틸렌기, 1,2-디메틸트리메틸렌기, 2,2-디메틸트리메틸렌기, 1-에틸트리메틸렌기 등을 들 수 있다.

[0153] 「C_{2-6}알킬렌기」란, 탄소원자를 2 내지 6개 갖는, 직쇄 또는 분지상의 알킬렌기로서, 상이한 2개의 탄소원자가 유리원자가를 갖는 기를 의미하고, 그의 구체예로는, 1,2-에틸렌기, 트리메틸렌기, 테트라메틸렌기, 펜타메틸렌기, 헥사메틸렌기, 1-메틸트리메틸렌기, 2-메틸트리메틸렌기, 1,1-디메틸에틸렌기, 1-메틸테트라메틸렌기, 2-메틸테트라메틸렌기, 1,1-디메틸트리메틸렌기, 1,2-디메틸트리메틸렌기, 2,2-디메틸트리메틸렌기, 1-에틸트리메틸렌기 등을 들 수 있다.

[0154] 「C_{1-6}알콕시기」란, 상기 「C_{1-6}알킬기」에 옥시기(-O-)가 결합한 기를 의미하고, 그의 구체예로는, 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, i-프로폭시기, n-부톡시기, i-부톡시기, s-부톡시기, t-부톡시기, n-펜틸옥시기, 1-메틸-n-부톡시기, 2-메틸-n-부톡시기, 3-메틸-n-부톡시기, 1,1-디메틸-n-프로폭시기, 1,2-디메틸-n-프로폭시기, 2,2-디메틸-n-프로폭시기, 1-에틸-n-프로폭시기, n-헥실옥시기, 1-메틸-n-펜틸옥시기, 2-메틸-n-펜틸옥시기, 3-메틸-n-펜틸옥시기, 4-메틸-n-펜틸옥시기, 1,1-디메틸-n-부톡시기, 1,2-디메틸-n-부톡시기, 1,3-디메틸-n-부톡시기, 2,2-디메틸-n-부톡시기, 2,3-디메틸-n-부톡시기, 3,3-디메틸-n-부톡시기, 1-에틸-n-부톡시기, 2-에틸-n-부톡시기, 1,1,2-트리메틸-n-프로폭시기, 1,2,2-트리메틸-n-프로폭시기, 1-에틸-1-메틸-n-프로폭시기 및 1-에틸-2-메틸-n-프로폭시기 등을 들 수 있다.

[0155] 「C_{6-14}아릴기」란, 탄소원자를 6 내지 14개 갖는, 방향족 탄화수소기를 의미하고, 그의 구체예로는, 페닐기, 1-나프틸기, 2-나프틸기, 1-안트라세닐기, 2-안트라세닐기, 및 9-안트라세닐기를 들 수 있다.

[0156] 「치환기를 가질 수도 있다」란, 비치환이거나, 또는 임의의 수의 임의의 치환기로 치환되어 있는 것을 의미한다. 「치환된」이란, 임의의 수의 임의의 치환기로 치환되어 있는 것을 의미한다. 임의의 수는, 예를 들어 1~3개이다. 상기의 「임의의 치환기」는, 본 반응에 악영향을 주지 않는 치환기이면 특별히 종류는 한정되지 않는다. 임의의 치환기의 예로는, 할로겐원자, 하이드록시기, 하이드록시기의 보호체, 아미노기, 아미노기의 보호체, 카르복시기, 카르복시기의 보호체, 니트로기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{3-6}시클로알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{6-14}아릴기, C_{7-16}아랄킬기, 및 5-10원 복소환기 등을 들 수 있고, 추가로, 이들 치환기에 의해 치환된 페닐기를 들 수 있다.

[0157] 「서로 결합하여 그들이 결합하는 질소원자와 함께 환을 형성한다」란, 1개의 질소원자에 결합하는 2개의 치환기가 서로 결합하고, 해당 질소원자와 함께 5 내지 7원환을 형성하는 것을 의미한다. 상기 5 내지 7원환의 구체예로는, 피롤리딘, 피페리딘, 아제핀, 모르폴린 및 호모모르폴린을 들 수 있다.

[0158] 할로겐원자란, 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 또는 요오드원자를 의미한다.

[0159] 「하이드록시기의 보호기」란, 유기합성화학(특히, 핵산합성)에 있어서 통상 이용하는 보호기를 말한다. 예를 들어, C_{1-6}알킬기(메틸기, 에틸기, tert-부틸기 등), 알릴기, 벤질계 보호기(벤질기, p-메톡시벤질기 등), 아실계 보호기(포밀기, 아세틸기, 벤조일기 등), 아세탈계 보호기(메톡시메틸기, 에톡시메틸기, 2-테트라하이드로피라닐기 등), 실릴계 보호기(트리메틸실릴기, 트리이소프로필실릴기, t-부틸디메틸실릴기, t-부틸디페닐실릴기 등), 트리아릴메틸계 보호기(트리틸기, 4,4'-디메톡시트리틸기 등)를 들 수 있는데, 이들로 한정되지 않는다. 각 공정에서 특히 바람직한 하이드록시기의 보호기에 대해서는, 후술한다.

[0160] 「아미노기의 보호기」란, 유기합성화학(특히, 핵산합성)에 있어서 통상 이용하는 보호기를 말한다. 예를 들어, 아실계 보호기(포밀기, 아세틸기, 벤조일기, 이소부티릴, 피발로일기, 트리플루오로아세틸기, 페녹시아세틸기 등), 카바메이트계 보호기(tert-부톡시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐기 등), 설폰계 보호기(메실기(メシル基), p-톨루엔설포닐기, 2-니트로벤젠설포닐기 등), 트리아릴메틸계 보호기(트리틸기, 4,4'-디메톡시트리틸기 등), 아미디닐계 보호기(N,N-디메틸아미노메틸렌기, N,N-디에틸아미노메틸렌기, N,N-디이소프로필아미노메틸렌기, 1-피롤리디노메틸렌기 등)를 들 수 있는데, 이들로 한정되지 않는다. 각 공정에서 특히 바람직한 아미노기의 보호기에 대해서는, 후술한다.

[0161] 「인산기의 보호기」란, 유기합성화학(특히, 핵산합성)에 있어서 통상 이용하는 보호기를 말한다. 예를 들어, 알킬계 보호기(2-시아노에틸기, 2,2,2-트리클로로에틸기, 벤질기), 아릴계 보호기(2-클로로페닐기, 4-클로로페닐기) 등을 들 수 있는데, 이들로 한정되지 않는다.

[0162] 「탈보호」란, 통상의 유기합성반응에 이용하는 보호기를 제거하는 것을 의미한다. 보호된 하이드록시기, 보호된 아미노기 및 보호된 인산기는, 탈보호반응(예를 들어, 프로텍티브·그룹스·인·오가닉·신세시스 제4판(Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth edition), 그린(T.W.Greence)저, 존·와일리·앤드·손스·

인코퍼레이티드(John Wiley & Sons Inc.)(2006년) 등 참조)을 행함으로써, 그 보호기를 제거할 수 있다.

[0163] 본 반응에 이용하는 염기의 종류는, 반응에 영향을 주지 않는 한 제한되지 않으나, 그 예로는, 트리알킬아민(트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등), N-메틸모르폴린, 피리딘류, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘, 나트륨메톡사이드, 칼륨메톡사이드, 나트륨-tert부톡사이드, 칼륨tert-부톡사이드 등을 들 수 있다. 각 공정에서 특히 바람직한 염기에 대해서는, 후술한다.

[0164] 이용하는 염기는 1종류를 단독으로 이용해도, 2종류 이상을 조합하여 이용해도 된다.

[0165] 본 발명에서 이용하는 용매는, 반응의 진행을 저해하지 않는 것이면 제한되지 않으나, 바람직한 예로는, 비프로톤성 극성 유기용매(예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 등의 아미드계 용매, 아세토니트릴 등의 니트릴계 용매, 디메틸설폭사이드, 테트라메틸우레아, 설포란, N-메틸-2-피롤리돈이나 N,N-디메틸이미다졸리디논 등), 에테르계 용매(예를 들어 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, t-부틸메틸에테르, 테트라하이드로푸란이나 디옥산 등), 지방족 탄화수소계 용매(예를 들어 펜탄, n-헥산, c-헥산, 옥탄, 데칸, 데칼린이나 석유 에테르 등), 방향족 탄화수소계 용매(벤젠, 니트로벤젠, 톨루엔, 자일렌, 메시틸렌이나 테트랄린 등), 피리딘계 용매, 할로겐화 탄화수소계 용매(예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄, 디클로로에탄이나 사염화탄소 등), 할로겐화방향족 탄화수소계 용매(클로로벤젠, o-디클로로벤젠 등), 저급 지방족 산에스테르계 용매(예를 들어 아세트산메틸, 아세트산에틸, 아세트산부틸이나 프로피온산메틸 등), 알콕시알칸계 용매(예를 들어 디메톡시에탄이나 디에톡시에탄 등), 알코올계 용매(예를 들어 메탄올, 에탄올, n-프로판올, i-프로판올, n-부탄올, tert-부탄올 등), 아세트산, 물 등을 들 수 있다. 각 공정에서 특히 바람직한 용매에 대해서는, 후술한다.

[0166] 이용하는 용매는 1종류의 용매를 단독으로 이용해도, 2종류 이상의 혼합용매를 이용해도 된다.

[0167] 「고액분리」란, 액체 중에 분산되어 있는 고체를, 액체로부터 분리하는 조작을 말한다. 구체적인 조작으로는, 여과나 원심분리 등을 들 수 있고, 여과가 바람직하다.

[0168] 「결정」이란, 원자 또는 분자가 규칙적으로 배열되어 있는 고체를 말한다. 예를 들어, 결정은 분말X선 회절장치로 특징적인 피크가 검출됨으로써 확인할 수 있다. 분말X선 회절장치에서는, ±0.2° 정도 이내의 오차로 특징적인 피크를 검출할 수 있다.

[0169] 이하, 본 발명에 대하여 상세히 설명한다. 한편, 이하로부터 실시예까지 기재된 도면에 있어서, 식 중의 R^1 내지 R^7, R^9 내지 R^{10}, R^{11}, P^1 내지 P^5, L, X는, 특별히 기재가 없는 한, 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

[0170] 본 발명의 일련의 화합물의 제조방법을 하기 스킴에 나타낸다. 스킴 중, step은 공정을 의미한다. 한편, 상기의 「식(식번호)으로 표시되는 화합물」을, 후술의 상세한 설명에 있어서, 「식(식번호) 화합물」이나 「화합물(식번호)」이라 칭하는 경우가 있다. 예를 들어, 식(I)로 표시되는 화합물을 식(I) 화합물이나 화합물(I)이라 칭하고, 식(A)로 표시되는 화합물을 식(A) 화합물이나 화합물(A)이라 칭하는 경우가 있다.

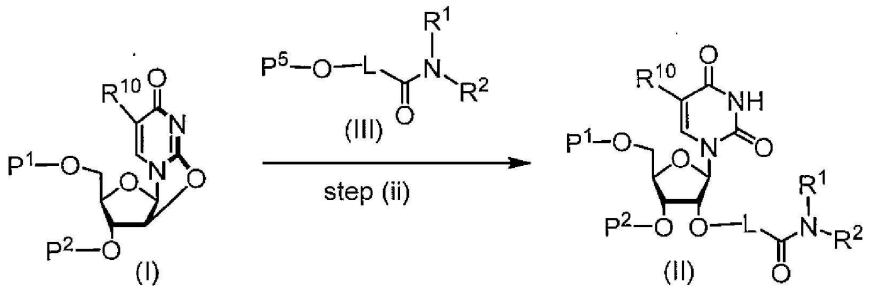
[0171] [2'-카바모일알킬수식 우리딘 화합물의 제조방법]

[0172] 본 발명은 하기 식(II)로 표시되는 우리딘 화합물의 제조방법에 관한 것으로, 본 제조방법은 하기 스킴과 같이, 식(I)로 표시되는 안하이드로우리딘 화합물을, 용매 중, 붕소시약의 존재하, 식(III)으로 표시되는 아미드 화합물과 반응시켜, 2' 위치를 치환하는 공정(2' 치환 반응공정)(ii)을 포함한다. 본 공정에 의해, 원하는 2' 치환 피리미딘뉴클레오시드를 합성할 수 있다.

[0173] 공정(ii)

[0174] (스킴I)

[0175] [화학식 17]



[0176]

[0177] R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알케닐기, 치환기를 가질 수도 있는 C_{2-6}알키닐기, 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기를 나타낸다.

[0178] R^1 및 R^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자 또는 C_{1-6}알킬기인 것이 바람직하다. R^1 및 R^2 중 적어도 일방이 수소원자인 것이 보다 바람직하고, R^1이 수소원자, R^2가 C_{1-6}알킬기인 것이 보다 바람직하다. R^1이 수소원자, R^2가 C_{1-3}알킬기인 것이 더욱 바람직하다. R^1이 수소원자, R^2가 메틸기인 것이 더욱더 바람직하다. 또한, R^1 및 R^2의 양방이 메틸기인 것도 바람직하다.

[0179] R^{10}은, 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{2-6}알키닐기를 나타낸다.

[0180] R^{10}은, 바람직하게는, 수소원자 또는 C_{1-6}알킬기이며, 보다 바람직하게는 수소원자 또는 C_{1-3}알킬기이며, 더욱 바람직하게는, 수소원자 또는 메틸기이며, 특히 바람직하게는 메틸기이다.

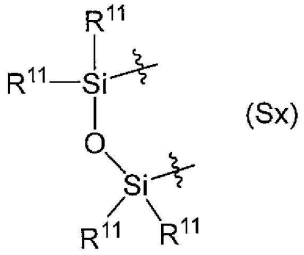
[0181] L은, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬렌기를 나타내고, 바람직하게는 C_{1-6}알킬렌기이며, 보다 바람직하게는 C_{2-6}알킬렌기이며, 특히 바람직하게는, 1,2-에틸렌기이다.

[0182] P^1 및 P^2는, 동일하거나 또는 상이하고 수소원자이거나 또는 하이드록시기의 보호기를 나타낸다.

[0183] 여기서 하이드록시기의 보호기란, 상기와 같이 유기합성화학(특히, 핵산합성)에 있어서 통상 이용하는 보호기이면 된다.

[0184] P^1 및 P^2는, 각각 독립적으로 5'-하이드록시기 및 3'-하이드록시기를 보호하는 기여도 되고, 또한 P^1 및 P^2는, 하나가 되어, 식(Sx)로 표시되는 바와 같이 3'-하이드록시기 및 5'-하이드록시기를 보호하는 기여도 된다.

[0185] [화학식 18]



[0186]

[0187] [식 중, R^{11}은, 동일하거나 또는 상이하고 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기 또는 치환기를 가질 수도 있는 페닐기이다].

[0188] R^{11}은 동일하거나 또는 상이하고 C_{1-6}알킬기가 바람직하고, 이소프로필기가 보다 바람직하다. 식(Sx)로 표시되는

보호기를 갖는 화합물은, 비특허문헌 1에 기재된 방법 또는 그에 준한 방법으로 합성할 수 있다.

[0189] P^1은, 바람직하게는, 실릴계 보호기이며, 보다 바람직하게는, 트리이소프로필실릴기, t-부틸디메틸실릴기 또는 t-부틸디페닐실릴기이며, 더욱 바람직하게는, t-부틸디메틸실릴기 또는 t-부틸디페닐실릴기이며, 특히 바람직하게는, t-부틸디페닐실릴기이다.

[0190] P^1은, 수소원자일 수도 있다.

[0191] P^2는, 바람직하게는, 수소원자 또는 실릴계 보호기이며, 특히 바람직하게는 수소원자이다.

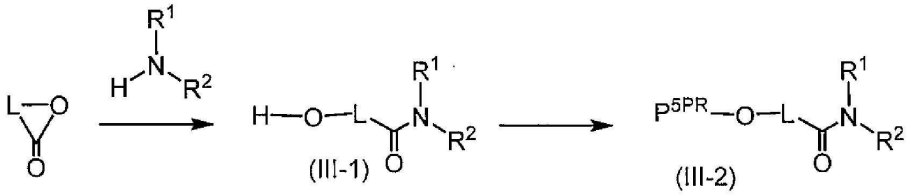
[0192] P^5는, 수소원자이거나 또는 하이드록시기의 보호기를 나타낸다. 이 보호기는, 상기와 같이 유기합성화학(특히, 핵산합성)에 있어서 통상 이용하는 보호기일 수 있다.

[0193] P^5는, 바람직하게는 하이드록시기의 보호기이다. P^5는, 보다 바람직하게는 실릴계 보호기이며, 더욱 바람직하게는, 트리메틸실릴기, 트리에틸실릴기 또는 트리이소프로필실릴기이며, 특히 바람직하게는 트리메틸실릴기이다.

[0194] 식(III)으로 표시되는 아미드 화합물에 있어서, P^5가 수소원자인 식(III-1)로 표시되는 아미드 화합물은, 대응하는 락톤 화합물과, 아민 화합물($HNR_1(R_2)$)을 알코올계 용매 등의 용매 중에서 반응시켜 제조할 수 있다. 반응에 있어서 염기를 이용해도 된다. 상기 P^5가 수소원자인 아미드 화합물의 하이드록시기(-OH)를, 하이드록시기의 보호기로 보호함으로써, P^5가 하이드록시기의 보호기(P^{5PR})인 식(III-2)로 표시되는 아미드 화합물을 제조할 수 있다.

[0195] (스킴II)

[0196] [화학식 19]

[0197] 

[0198] 상기 스킴에 있어서, R^1, R^2, 및 L은 상기와 동의이며, P^{5PR}은 하이드록시기의 보호기이다.

[0199] 상기 하이드록시기의 보호는, 유기합성화학에 잘 이용되는 보호기를 사용할 수 있고, 예를 들어 프로텍티브·그룹스·인·오가닉·신세시스 제4판(Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth edition), 그린(T.W.Greence)저, 존·와일리·앤드·손스·인코퍼레이티드(John Wiley & Sons Inc.)(2006년)에 기재된 방법으로 보호할 수 있다.

[0200] 본 공정에서 사용하는 붕소시약으로는, 보란트리플루오라이드디에틸에테르 착체, 보란테트라하이드로푸란 착체, 보란디메틸설파이드 착체 또는 피나콜보란을 이용할 수 있다. 보란트리플루오라이드디에틸에테르 착체가 바람직하다.

[0201] 예를 들어, 식(III)으로 표시되는 아미드 화합물로서 보호된 알코올아미드 화합물(P^5가 하이드록시기의 보호기, 화합물(III-2))을 이용하는 경우, 상기 붕소시약으로는, 삼불화붕소디에틸에테르 착체가 바람직하다.

[0202] 또한 식(III)으로 표시되는 아미드 화합물로서 알코올아미드 화합물(P^5가 수소원자, 화합물(III-1))을 이용하는 경우, 붕소시약으로는, 보란테트라하이드로푸란 착체가 바람직하다.

[0203] 붕소시약의 사용량은, 화합물(I)의 1몰당량에 대하여 1.0~10몰당량이 바람직하고, 1.0~5.0몰당량이 보다 바람직하고, 1.5~4.0몰당량이 더욱 바람직하다.

[0204] 식(III)으로 표시되는 아미드 화합물의 사용량은, 화합물(I)의 1몰당량에 대하여 2.0~10.0몰당량이 바람직하고, 2.0~7.0몰당량이 보다 바람직하고, 3.0~6.0몰당량이 더욱 바람직하다.

[0205] 본 공정에서 사용하는 용매로는, 반응이 양호하게 진행되는 용매이면 되고, 예를 들어, 알코올계 용매, 에테르계 용매, 아미드계 용매 등을 들 수 있다. 에테르계 용매 또는 아미드계 용매를 이용하는 것이 바람직하다.

[0206] 예를 들어 식(III)으로 표시되는 아미드 화합물로서 보호된 알코올아미드 화합물(화합물(III-2))을 이용하는 경우, 용매로는, 에테르계 용매가 바람직하고, 디옥산, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 4-메틸테트라하이드로피란, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜디메틸에테르가 보다 바람직하고, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 또는 4-메틸테트라하이드로피란이 더욱 바람직하고, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄 또는 4-메틸테트라하이드로피란이 더욱더 바람직하고, 디옥산이 특히 바람직하다.

[0207] 또한 식(III)으로 표시되는 아미드 화합물로서 알코올아미드 화합물(화합물(III-1))을 이용하는 경우, 용매로는, 아미드계 용매가 바람직하다.

[0208] 또한 P^1이 실릴계 보호기이며 P^2가 수소원자일 때, 용매로는, 에테르계 용매가 바람직하고, 1,2-디메톡시에탄, 테트라하이드로푸란, 4-메틸테트라하이드로피란 또는 디옥산이 바람직하다.

[0209] 또한 P^1 및 P^2가 수소원자일 때, 용매로는, 아미드계 용매가 바람직하고, N.N-디메틸아세트아미드가 바람직하다.

[0210] 본 공정의 반응온도로는, 20~150℃가 바람직하고, 30~120℃가 보다 바람직하고, 40~110℃가 더욱 바람직하고, 60~100℃가 더욱더 바람직하고, 80~100℃가 더욱더 바람직하고, 80~95℃가 특히 바람직하다.

[0211] 본 공정의 반응시간은, 예를 들어 0.5~48시간이며, 1~24시간이 바람직하고, 2~8시간이 더욱 바람직하고, 3~6시간이 특히 바람직하다.

[0212] 식(I) 화합물에 있어서, 5' 위치(P^1)가 하이드록시기의 보호기(예를 들어 실릴계 보호기)인 경우, 상기의 2' 치환 반응공정이 정량적으로 진행되고, 또한 본 공정을 보다 저온하(예를 들어, 120℃ 이하, 110℃ 이하, 100℃ 이하, 95℃ 이하)에서 실시할 수 있다. 나아가 이 경우, 2' 치환 반응공정 후에 얻어진 조생성물로부터, 분액조작에 의해 식(II) 화합물을 얻을 수 있으므로 바람직하다.

[0213] 상기 식(II)로 표시되는 화합물에 있어서 P^1, P^2, 또는 P^1 및 P^2의 쌍방이 하이드록시기의 보호기인 경우, 이들을 탈보호하여, 3' 위치 및 5' 위치가 하이드록시기인 화합물을 얻을 수 있다. 본 화합물은, 후술하는 식(V)로 표시되는 우리딘아미다이트 화합물의 제조에 관한 출발물질이 되고, 또한, 후술의 공정(a1)의 출발물질이 된다.

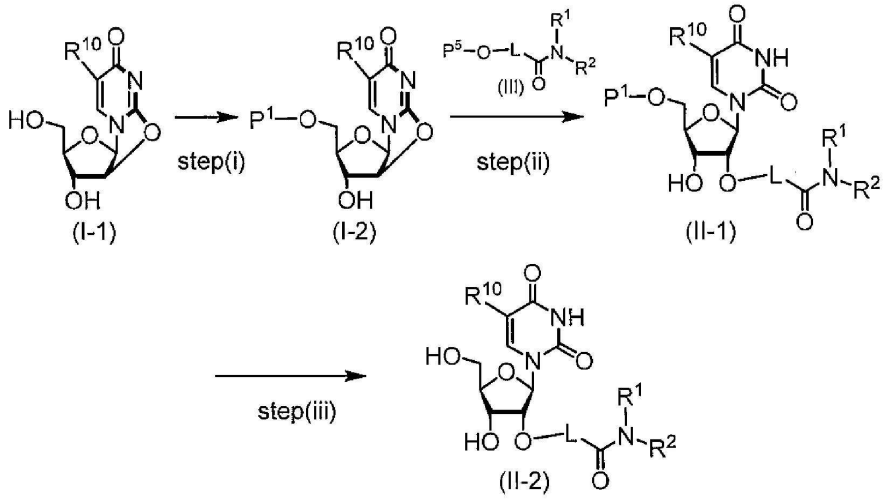
[0214] 식(I) 화합물에 있어서, P^1이 하이드록시기의 보호기인 화합물은, 식(I) 화합물에 있어서 P^1 및 P^2가 하이드록시기인 하기 화합물(I-1)에 있어서의 5' -하이드록시기를 보호하여 얻을 수 있다.

[0215] P^1이 하이드록시기의 보호기인 하기 화합물(I-2)은, 2' 치환 반응공정을 실시 후, P^1을 탈보호하여 P^1을 하이드록시기로 변환할 수 있다.

[0216] 식(I)로 표시되는 안하이드로우리딘 화합물(화합물(I-1))의 5' 위치의 보호, 2' 치환 반응, 및 5' 위치의 탈보호는 이하의 스킴으로 표시된다.

[0217] (스킴III)

[0218] [화학식 20]



[0219]

[0220] 상기 스킴 중, R^1, R^2, R^{10}, L, P^1 및 P^5는 상기와 동의이며, 공정(ii)는 상기와 같다.

[0221] 공정(i)

[0222] 식(I) 화합물에 있어서, P^1이 하이드록시기의 보호기인 화합물(I-2)은, 식(I) 화합물에 있어서 P^1 및 P^2가 하이드록시기인 화합물(I-1)에 있어서의 5'-하이드록시기를 보호하여 얻을 수 있다.

[0223] 5'-하이드록시기의 보호는, 유기합성화학(예를 들어, 핵산화학)에 잘 이용되는 보호기를 사용할 수 있고, 예를 들어 프로텍티브·그룹스·인·오가닉·신세시스 제4판(Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth edition), 그린(T.W.Greence)저, 존·와일리·앤드·손스·인코퍼레이티드(John Wiley & Sons Inc.)(2006년)에 기재된 방법으로 보호할 수 있다.

[0224] 예를 들어, 실릴계 보호기(예를 들어, 트리메틸실릴기, 트리이소프로필실릴기, t-부틸디메틸실릴기, t-부틸디페닐실릴기)일 때는, 염기성 조건하(예를 들어, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 또는 피리딘), 대응하는 실릴화제(예를 들어, t-부틸디페닐실릴클로라이드)를 용매 중 반응시킴으로써, 5'-하이드록시기에 실릴계 보호기를 도입할 수 있다. 용매로는 반응에 영향을 주지 않는 것이면 된다. N-디메틸포르미아미드 등의 아미드계 용매가 바람직하다. 염기 자체를 용매로서 이용할 수도 있다.

[0225] 반응온도는, 0℃~용매환류온도가 바람직하고, 20~30℃가 보다 바람직하다.

[0226] 반응시간은, 예를 들어 0.5~48시간이며, 0.5~24시간이 바람직하고, 0.5~4시간이 더욱 바람직하다.

[0227] 반응 후의 조(粗)생성물은, 고액분리에 의해 목적물인 식(I-2) 화합물을 회수할 수 있다.

[0228] 공정(iii)

[0229] 화합물(II-1)의 5' 위치의 하이드록시기의 탈보호는, 예를 들어 프로텍티브·그룹스·인·오가닉·신세시스 제4판(Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth edition), 그린(T.W.Greence)저, 존·와일리·앤드·손스·인코퍼레이티드(John Wiley & Sons Inc.)(2006년)에 기재되어 있는 조건으로 행할 수 있다.

[0230] 예를 들어, 5' 위치의 하이드록시기의 탈보호는, 반응기질을, 용매 중 불소 화합물(예를 들어, 불화암모늄, 테트라부틸암모늄플루오라이드, 트리에틸아민삼불화수소염 등)과 반응시킴으로써 행할 수 있다. 용매는 에테르계 용매, 또는 알코올계 용매가 바람직하고, 알코올계 용매가 보다 바람직하고, 메탄올이 더욱 바람직하다. 반응온도는, -20℃~용매환류온도가 바람직하고, 0~60℃가 보다 바람직하고, 20~40℃가 더욱 바람직하다. 반응시간은, 예를 들어 0.5~48시간이며, 1~36시간이 바람직하고, 1~24시간이 더욱 바람직하다.

[0231] 반응 후의 조생성물은, 고액분리에 의해 목적물인 식(II-2) 화합물을 회수할 수 있다. 고액분리 전에 슬러리 정제에 의해, 조생성물을 정제할 수 있다. 슬러리정제는, 목적물의 현탁액을 일정시간 교반함으로써 행할 수 있다.

[0232] 상기 스킴III은, 전술한 바와 같이, 공정(i)의 목적물을 고액분리로, 공정(ii)의 목적물을 분액조작으로, 공정

(iii)의 목적물을 슬러리정제로, 각각 회수할 수 있다.

[0233] 또한 상기 스킴에 있어서의 공정(ii)은, 전술한 바와 같이, 용매 중, 비교적 온화한 온도조건(예를 들어 40~110℃, 바람직하게는 60~100℃, 더욱 바람직하게는 80~100℃, 더욱더 바람직하게는 80~95℃)에서 실시할 수 있고, 또한 양호한 수율로 공정(ii)의 목적물을 얻을 수 있다.

[0234] 즉 본 스킴은, 칼럼크로마토그래피에 의한 번잡한 정제를 필요로 하지 않으므로, 공업적 생산법으로서 우위로 이용할 수 있다.

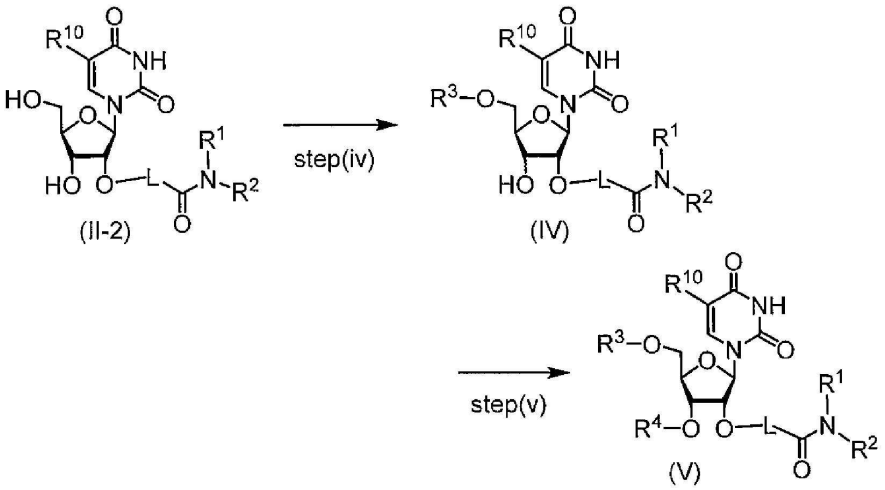
[0235] [우리딘아미다이트 화합물의 제조방법]

[0236] 또한 본 발명은, 상기 공정(ii), 혹은 공정(i)과 공정(ii)을 거쳐 식(II-2) 화합물을 제조하고, 이것을 출발물질로 하여 우리딘아미다이트 화합물을 제조하는 방법도 대상으로 한다.

[0237] 즉, 하기 스킴에 나타내는 바와 같이, 식(II)로 표시되는 화합물에 있어서, 3' 위치 및 5' 위치가 하이드록시기의 식(II-2)로 표시되는 화합물은, 그 후, 5' -하이드록시기를, 트리아릴메틸계 보호기 등의 하이드록시기의 보호기로 변환하는 공정(iv), 및, 3' -하이드록시기를 아미다이트화 시약에 의해 아미다이트기 변환하는 공정(v)을 거쳐, 하기 식(V)로 표시되는 우리딘아미다이트 화합물을 얻을 수 있다.

[0238] (스킴IV)

[0239] [화학식 21]



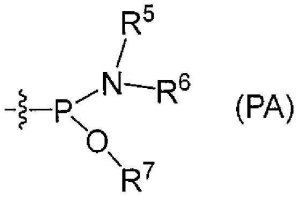
[0240]

[0241] 상기 스킴 중, R^1, R^2, R^{10}, 및 L은 상기와 동의이다.

[0242] R^3은, 하이드록시기의 보호기를 나타내고, 바람직하게는 트리아릴메틸계 보호기이며, 특히 바람직하게는 4,4' -디메톡시트리틸기이다.

[0243] R^4는, 하기 식(PA)

[0244] [화학식 22]



[0245]

[0246] (식 중, R^5 및 R^6은, 동일하거나 또는 상이하고 C_{1-6}알킬기이거나, 또는 R^5와 R^6이 서로 결합하여 그들이 결합하는 질소원자와 함께 환을 형성하고, R^7은 인산기의 보호기를 나타낸다.)이다.

[0247] R^5 및 R^6은, 특히 바람직하게는 i-프로필기이다.

[0248] R^7은, 특히 바람직하게는 2-시아노에틸기이다.

[0249] 공정(iv)

[0250] 공정(iv)(5'-하이드록시기의 보호)에서는, 상기와 같이, 유기합성화학(예를 들어, 핵산화학)에 잘 이용되는 보호기를 사용할 수 있고, 그것은 예를 들어 프로텍티브·그룹스·인·오가닉·신세시스 제4판(Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth edition), 그린(T.W.Greence)저, 존·와일리·앤드·손스·인코퍼레이티드(John Wiley & Sons Inc.)(2006년)에 기재된 방법으로 보호할 수 있다.

[0251] 예를 들어, R^3이 트리아릴메틸계 보호기(예를 들어, 트리틸기, 4,4'-디메톡시트리틸기)일 때는, 염기성 조건하(예를 들어, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 또는 피리딘), 대응하는 트리아릴메틸화제(예를 들어, 트리틸클로라이드, 4,4'-디메톡시트리틸클로라이드)를 용매 중 반응시킴으로써, 5'-하이드록시기에 트리아릴메틸계 보호기를 도입할 수 있다. 용매로는 반응에 영향을 주지 않는 것이면 된다. 디클로로메탄 등의 할로겐화 탄화수소계 용매가 바람직하다. 염기 자체를 용매로서 이용할 수도 있다.

[0252] 반응온도는, 0℃~용매환류온도가 바람직하고, 20~30℃가 보다 바람직하다.

[0253] 반응시간은, 예를 들어 0.5~48시간이며, 1~24시간이 바람직하고, 1~4시간이 더욱 바람직하다.

[0254] 공정(v)

[0255] 본 공정은, 예를 들어 프로텍티브·그룹스·인·오가닉·신세시스 제4판(Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth edition), 그린(T.W.Greence)저, 존·와일리·앤드·손스·인코퍼레이티드(John Wiley & Sons Inc.)(2006년)에 기재되어 있는 조건으로 행할 수 있다.

[0256] 구체적으로는, 예를 들어, 활성화제(예를 들어 4,5-디시아노이미다졸, 5-페닐테트라졸, 또는 1H-테트라졸)와, 아미다이트화 시약(예를 들어, 2-시아노에톡시N,N,N',N'-테트라이소프로필포스포로디아미다이트, 또는 2-시아노에톡시N,N-디이소프로필클로로포스포로아미다이트)을 사용하여 실시할 수 있다. 용매로는 반응에 영향을 주지 않는 것이면 된다. 디클로로메탄 등의 할로겐화 탄화수소계 용매나, 아세토니트릴 등의 니트릴계 용매가 바람직하다.

[0257] 반응온도로는, 0~50℃가 바람직하고, 20~30℃가 보다 바람직하다.

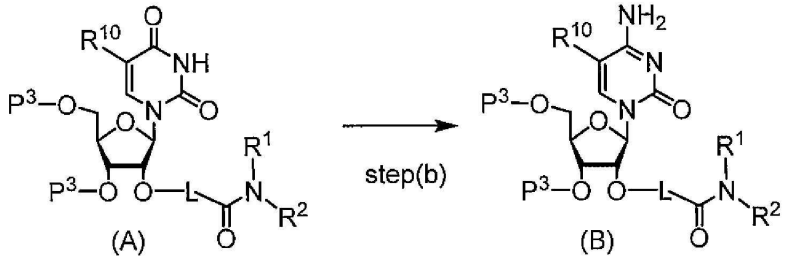
[0258] 반응시간은, 예를 들어 0.5~48시간이며, 1~36시간이 바람직하고, 4~24시간이 더욱 바람직하다.

[0259] [2'-카바모일알킬수식 시티딘 화합물의 제조방법]

[0260] 본 발명은 또한 사이토신 화합물의 제조방법에 관한 것이다. 구체적으로는, 하기 식(A)로 표시되는 우리딘 보호 화합물과, 설포닐할라이드 화합물을, 용매 중에서 반응시킨 후, 암모니아수를 반응시키는 공정(b)을 포함하여, 식(B)로 표시되는 사이토신 화합물을 제조한다.

[0261] 공정(b): 타이민으로부터 사이토신으로의 변환공정

[0262] [화학식 23]



[0263]

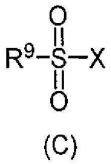
[0264] 상기 스킴 중, R^1, R^2, R^{10} 및 L은 상기와 동의이다.

[0265] P^3은, 동일하거나 또는 상이하고 치환기를 가질 수도 있는 벤조일기를 나타낸다.

[0266] 바람직하게는, P^3은, 동일하거나 또는 상이하고, 할로겐원자, C_{1-6}알킬기, 및 C_{1-6}알콕시기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기를 가질 수도 있는 벤조일기이며, 특히 바람직하게는 비치환의 벤조일기이다.

[0267] 상기 설포닐할라이드 화합물은, 예를 들어 하기 식(C)로 표시되는 화합물을 사용할 수 있다.

[0268] [화학식 24]

[0269] 

(C)

[0270] [식 중, X는 할로겐원자이며, R^9는, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기 또는 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이다.]

[0271] R^9가, 치환기를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기일 때, R^9는, 바람직하게는 할로겐원자를 갖고 있을 수도 있는 C_{1-6}알킬기이며, 보다 바람직하게는 1 내지 5개의 할로겐원자를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기이며, 더욱 바람직하게는, 1 내지 5개의 불소원자를 가질 수도 있는 C_{1-6}알킬기이다.

[0272] R^9가, 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기일 때, R^9는, 바람직하게는, 할로겐원자 및 C_{1-6}알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기를 가질 수도 있는 C_{6-14}아릴기이며, 보다 바람직하게는 할로겐원자 및 C_{1-6}알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 5개의 치환기를 가질 수도 있는 페닐기이며, 더욱 바람직하게는, 1 내지 3개의 C_{1-6}알킬기를 가질 수도 있는 페닐기이다.

[0273] 상기 설포닐할라이드 화합물은, 예를 들어, 메탄설포닐클로라이드, 트리플루오로메탄설포닐클로라이드, 벤젠설포닐클로라이드, p-톨루엔설포닐클로라이드, 2,4,6-트리메틸설포닐클로라이드, 2,4,6-트리이소프로필벤젠설포닐클로라이드, 및 나프틸설포닐클로라이드 등을 들 수 있다. 본 공정에 이용되는 설포닐 화합물은, 바람직하게는, 메탄설포닐클로라이드, p-톨루엔설포닐클로라이드, 또는 2,4,6-트리이소프로필벤젠설포닐클로라이드이며, 특히 바람직하게는, p-톨루엔설포닐클로라이드이다.

[0274] 설포닐할라이드 화합물의 사용량은, 화합물(A)의 1몰당량에 대하여 1.0~5.0몰당량이 바람직하고, 2.0~4.0몰당량이 보다 바람직하고, 2.5~3.5몰당량이 더욱 바람직하다.

[0275] 식(A)로 표시되는 우리딘 보호 화합물과, 설포닐할라이드 화합물을, 용매 중에서 반응시킬 때, 염기를 이용하는 것이 바람직하다. 염기로는, N,N-디메틸아미노피리딘, 트리알킬아민(트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등), 또는 이들의 조합이 바람직하고, N,N-디메틸아미노피리딘과 트리에틸아민 또는 그의 조합이 보다 바람직하고, N,N-디메틸아미노피리딘과 트리에틸아민의 조합이 특히 바람직하다.

[0276] 염기의 사용량은, 화합물(A)의 1몰당량에 대하여 1.0~20몰당량이 바람직하고, 1.0~15몰당량이 보다 바람직하고, 2.0~10몰당량이 더욱 바람직하다.

[0277] 염기로서, N,N-디메틸아미노피리딘과 트리알킬아민을 조합하여 이용하는 경우, N,N-디메틸아미노피리딘의 사용량은, 화합물(A)의 1몰당량에 대하여 1.0~10몰당량이 바람직하고, 1.0~5.0몰당량이 보다 바람직하고, 2.0~4.0몰당량이 더욱 바람직하고, 트리알킬아민의 사용량은, 화합물(A)의 1몰당량에 대하여 1.0~20몰당량이 바람직하고, 2.0~15몰당량이 보다 바람직하고, 5.0~15몰당량이 더욱 바람직하다.

[0278] 용매로는, 반응이 양호하게 진행되는 용매이면 되고, 예를 들어, 니트릴계 용매, 할로겐계 용매(할로겐화 방향족 탄화수소계 용매, 할로겐화 탄화수소계 용매), 에테르계 용매, 아미드계 용매 등을 들 수 있다. 니트릴계 용매를 이용하는 것이 바람직하다.

[0279] 식(A)로 표시되는 우리딘 보호 화합물과 설포닐할라이드 화합물의 반응온도로는, 0~100℃가 바람직하고, 10~60℃가 보다 바람직하고, 10~30℃가 더욱 바람직하다.

[0280] 식(A)로 표시되는 우리딘 보호 화합물과 설포닐할라이드 화합물의 반응시간은, 예를 들어 0.5~48시간이며, 1~24

시간이 바람직하고, 2~6시간이 더욱 바람직하다.

[0281] 설포닐할라이드 화합물과의 반응 후, 계 내에 암모니아수를 첨가하고, 이것을 반응시킨다.

[0282] 첨가하는 암모니아수의 농도는, 반응이 양호하게 진행되는 농도이면 되고, 예를 들어, 5~90질량%가 바람직하고, 5~40질량%가 보다 바람직하고, 10~30질량%가 더욱 바람직하고, 20~30질량%가 특히 바람직하다.

[0283] 암모니아수의 사용량은, 화합물(A)의 1몰당량에 대하여 1.0~20몰당량이 바람직하고, 5.0~15몰당량이 보다 바람직하고, 8.0~9.0몰당량이 더욱 바람직하다.

[0284] 암모니아수와의 반응온도로는, 0~100℃가 바람직하고, 10~60℃가 보다 바람직하고, 10~30℃가 더욱 바람직하다.

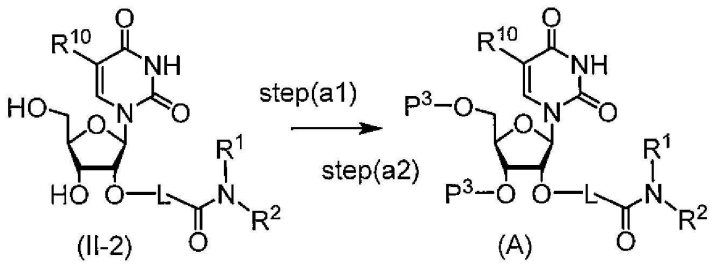
[0285] 암모니아수와의 반응시간은, 예를 들어 0.5~48시간이며, 1~24시간이 바람직하고, 2~6시간이 더욱 바람직하다.

[0286] 공정(a)(공정(a1) 및 (a2)): 3',5'의 보호공정(사이토신화 전의 하이드록시기보호)

[0287] 본 발명에서는, 공정(b)의 전에, 하기 식(II-2)로 표시되는 우리딘 화합물을 벤조일화 시약과 반응시켜, 상기 식(A)로 표시되는 우리딘 보호 화합물(벤조일형 보호 우리딘 화합물)을 합성하는 공정(a1), 그리고, 공정(a1)의 후, 식(A)로 표시되는 우리딘 보호 화합물을 고액분리로부터 취득하는 공정(a2)을 포함할 수 있다.

[0288] 본 공정은, 합성한 식(A)로 표시되는 우리딘 보호 화합물을, 칼럼크로마토그래피 등의 번잡한 정제공정을 필요로 하지 않고, 고액분리에 의해 취득할 수 있는 점을 특징으로 한다.

[0289] [화학식 25]

[0290] 

[0291] 상기 스킴 중, R^1, R^2, R^{10}, L 및 P^3은 상기와 동의이다.

[0292] 화합물(II-2)의 3' 위치 및 5' 위치의 치환 혹은 비치환 벤조일기에 의한 보호(공정(a1))는, 예를 들어 프로텍티브·그룹스·인·오가닉·신세시스 제4판(Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth edition), 그린(T.W.Greence)저, 존·와일리·앤드·손스·인코퍼레이티드(John Wiley & Sons Inc.)(2006년)에 기재되어 있는 조건으로 행할 수 있다.

[0293] 구체적으로는, 예를 들어, 반응기질인 식(II-2)로 표시되는 우리딘 화합물을, 용매 중, 치환기를 가질 수도 있는 벤조일할라이드(예를 들어, 벤조일클로라이드, p-톨루엔벤조일클로라이드, p-메톡시벤조일클로라이드, 2,4-디메톡시벤조일클로라이드 등)와 반응시킴으로써, 벤조일기에 의한 보호공정을 행할 수 있다.

[0294] 본 공정에서 이용하는 용매로는 피리딘계 용매가 바람직하고, 피리딘이 보다 바람직하다. 반응온도는, -20℃~용매환류온도가 바람직하고, 0~60℃가 보다 바람직하고, 20~40℃가 더욱 바람직하다. 반응시간은, 예를 들어 0.5~48시간이며, 1~36시간이 바람직하고, 1~24시간이 더욱 바람직하다.

[0295] 3' 위치 및 5' 위치가, 치환기를 가질 수도 있는 벤조일기로 보호되고, 또한, 2' 위치가, 치환기를 가질 수도 있는 카바모일알킬수식된 벤조일형 보호 우리딘 화합물(화합물(A))은, 고체이므로, 이 벤조일형 보호 우리딘 화합물을 고액분리(공정(a2))에 의해 얻는 것이 가능하다.

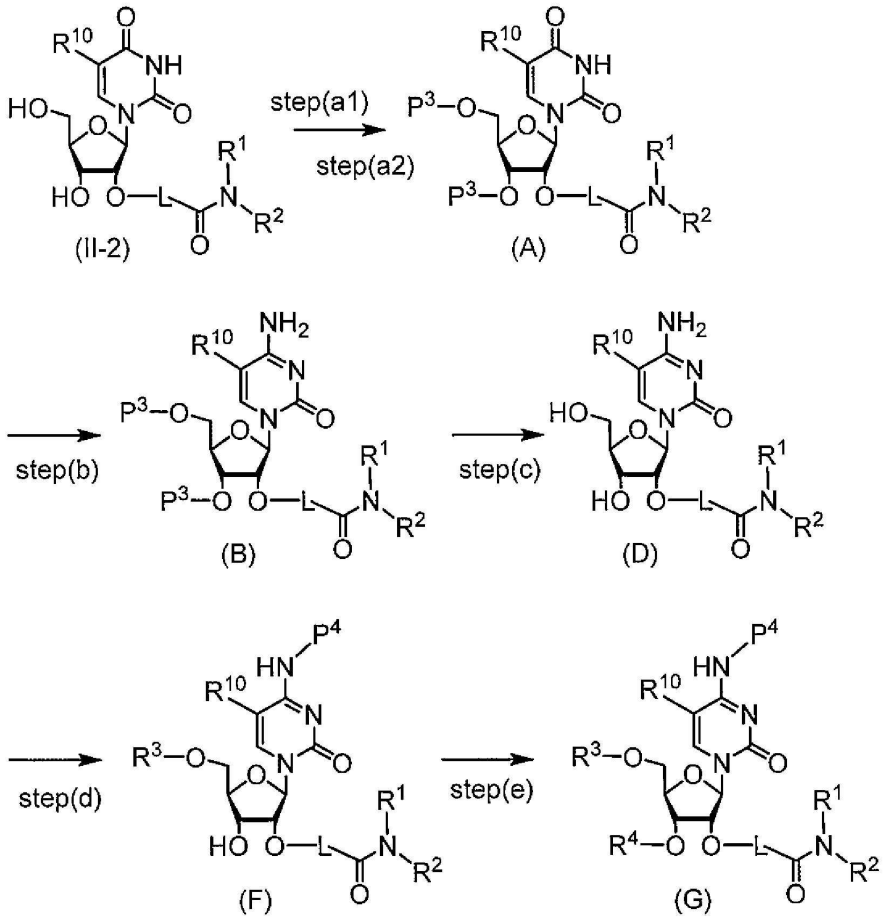
[0296] 따라서, 3' 위치 및 5' 위치의 보호기에 벤조일형 보호기를 이용함으로써, 칼럼크로마토그래피에 의한 번잡한 정제를 삭감할 수 있다.

[0297] [사이토신아미다이트 화합물 및 그의 중간체의 제조방법]

[0298] 또한 본 발명은, 상기 공정(b), 또한 공정(a)(공정(a1) 및 (a2))과 공정(b)을 거쳐 얻은 식(B)로 표시되는 사이토신 화합물을 출발물질로 하는, 식(G)로 표시되는 사이토신아미다이트 화합물 및 그의 중간체의 제조방법도 대상으로 한다.

[0299] 사이토신아미다이트 화합물의 제조방법의 전체스킴은 이하와 같다.

[0300] [화학식 26]



[0301]

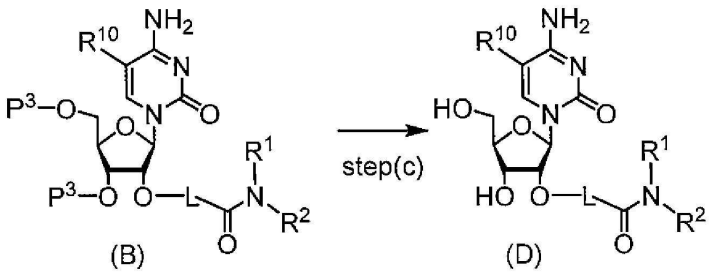
[0302] 상기 스킴 중, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{10}, L 및 P^3은 상기와 동의이며, 공정(a1)(a2), 공정(b)은 상기와 같다.

[0303] P^4는, 아미노기의 보호기를 나타내고, 바람직하게는 아실계 보호기이며, 보다 바람직하게는 아세틸기, 프로피오닐기, i-부티릴기, 피발로일기, n-부티릴기, 벤조일기, 또는 페녹시아세틸기이며, 더욱 바람직하게는 아세틸기 또는 벤조일기이며, 특히 바람직하게는 벤조일기이다.

[0304] 공정(c): 3' 위치 및, 5' 위치의 탈보호공정

[0305] 공정(c)은, 화합물(B)의 벤조일형 보호기를 탈보호하여, 3' 위치 및 5' 위치를 하이드록시기로 변환하는, 식(D)로 표시되는 사이토신 화합물을 얻는 공정이다.

[0306] [화학식 27]



[0307]

[0308] 상기 스킴 중, R^1, R^2, R^{10}, L 및 P^3은 상기와 동의이다.

[0309] 화합물(B)의 3' 위치 및 5' 위치의 벤조일형 보호기의 탈보호는, 예를 들어 프로텍티브 · 그룹스 · 인 · 오가닉 ·

신세시스 제4판(Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth edition), 그린(T.W.Greence)저, 존 · 와일리 · 앤드 · 손스 · 인코퍼레이티드(John Wiley & Sons Inc.)(2006년)에 기재되어 있는 조건으로 행할 수 있다.

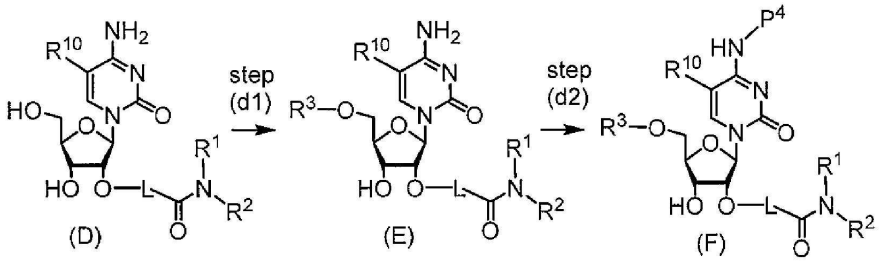
[0310] 구체적으로는, 예를 들어, 반응기질인 식(B)로 표시되는 화합물을, 용매 중, 1급 또는 2급의 알킬아민(예를 들어, 메틸아민, 에틸아민, 디메틸아민 등)과 반응시킴으로써 행할 수 있다. 1급의 알킬아민은, 암모니아의 수소원자의 1개가 알킬기(예를 들어, C_{1-6}알킬기)로 치환된 화합물을 말하고, 2급의 알킬아민은, 암모니아의 수소원자의 2개가 각각 알킬기(예를 들어, C_{1-6}알킬기)로 치환된 화합물을 말한다. 1급 또는 2급의 알킬아민은, 바람직하게는 1급의 알킬아민이며, 특히 바람직하게는 메틸아민이다.

[0311] 용매는 알코올계 용매가 바람직하고, 메탄올이 보다 바람직하다. 반응온도는, -20℃~용매환류온도가 바람직하고, 0~60℃가 보다 바람직하고, 20~40℃가 더욱 바람직하다. 반응시간은, 예를 들어 0.5~48시간이며, 1~36시간이 바람직하고, 1~24시간이 더욱 바람직하다.

[0312] 공정(d): 사이토신염기의 보호공정

[0313] 공정(d)은, 화합물(D)에 있어서의 5'-하이드록시기의 보호(공정(d1))와, 사이토신염기의 아미노기를 보호(공정(d2))하는 공정이다. 본 공정을 거쳐, 식(F)로 표시되는 보호사이토신 화합물을 얻는다.

[0314] [화학식 28]

[0315] 

[0316] 상기 스킴 중, R^1, R^2, R^3, R^{10}, L 및 P^4는 상기와 동의이다.

[0317] 화합물(D)의 사이토신염기의 보호(공정(d2))는, 상기와 같이, 유기합성화학(예를 들어, 핵산화학)에 잘 이용되는 보호기를 사용할 수 있고, 그것은 예를 들어 프로텍티브 · 그룹스 · 인 · 오가닉 · 신세시스 제4판(Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth edition), 그린(T.W.Greence)저, 존 · 와일리 · 앤드 · 손스 · 인코퍼레이티드(John Wiley & Sons Inc.)(2006년)에 기재된 방법으로 보호할 수 있다. 아미노기의 보호기로는, 페녹시아세틸기, 4-이소프로필페녹시아세틸기, 아세틸기, 프로피오닐기, 이소부티릴기, 피발로일기, n-부티릴기, 벤조일기, 또는 N,N-디메틸아미노메틸렌기가 바람직하고, 아세틸기 또는 벤조일기가 보다 바람직하고, 벤조일기가 특히 바람직하다.

[0318] 예를 들어, 아미노기의 보호기가 아실계 보호기(예를 들어, 이소부티릴, 아세틸, 벤조일, 페녹시아세틸)일 때는, 염기성 조건하(예를 들어, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 또는 피리딘), 대응하는 아실할라이드(예를 들어, 이소부티릴클로라이드, 아세틸클로라이드, 벤조일클로라이드, 페녹시아세틸클로라이드)를 용매 중 반응시킴으로써, 아미노기를 보호할 수 있다. 용매로는 보호반응이 양호하게 진행되면, 특별히 한정되지 않으나, 테트라하이드로푸란 등의 에테르계 용매, 디클로로메탄 등의 할로겐화 탄화수소계 용매, 아세트산에틸 등의 저급 지방족 산에스테르계 용매, N,N-디메틸포름아미드 등의 아미드계 용매가 바람직하고, 아미드계 용매가 보다 바람직하고, N,N-디메틸포름아미드가 보다 바람직하다.

[0319] 아미노기의 보호에 따른 반응온도는, -20~20℃가 바람직하고, -10~10℃가 보다 바람직하다.

[0320] 또한 아미노기의 보호에 따른 반응시간은, 예를 들어 0.5~48시간이며, 1~24시간이 바람직하고, 1~6시간이 더욱 바람직하다.

[0321] 한편 본 공정에서는, 사이토신염기의 보호 전에, 화합물(D)에 있어서의 5'-하이드록시기의 보호(공정(d1))를 함께 행한다.

[0322] 5'-하이드록시기의 보호는, 상기와 같이, 유기합성화학(예를 들어, 핵산화학)에 잘 이용되는 보호기를 사용할 수 있고, 그것은 예를 들어 프로텍티브 · 그룹스 · 인 · 오가닉 · 신세시스 제4판(Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth edition), 그린(T.W.Greence)저, 존 · 와일리 · 앤드 · 손스 · 인코퍼레이티드(John Wiley &

Sons Inc.)(2006년)에 기재된 방법으로 보호할 수 있다.

[0323] 예를 들어, 트리아릴메틸계 보호기(예를 들어, 트리틸기, 4,4'-디메톡시트리틸기)일 때는, 염기성 조건하(예를 들어, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 또는 피리딘), 대응하는 트리아릴메틸화제(예를 들어, 트리틸클로라이드, 4,4'-디메톡시트리틸클로라이드)를 용매 중 반응시킴으로써, 5'-하이드록시기에 트리아릴메틸계 보호기를 도입할 수 있다. 용매로는 반응에 영향을 주지 않는 것이면 된다. 디클로로메탄 등의 할로겐화 탄화수소계 용매가 바람직하다. 염기 자체를 용매로서 이용할 수도 있다.

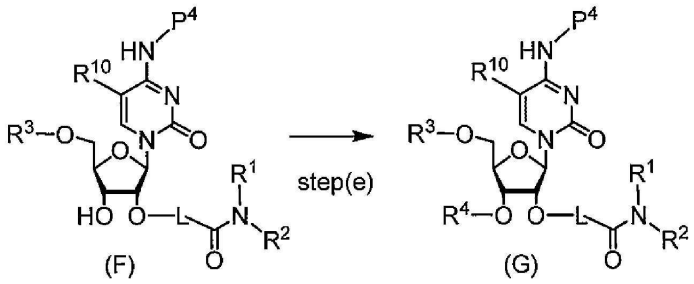
[0324] 반응온도는, 0℃~용매환류온도가 바람직하고, 20~30℃가 보다 바람직하다.

[0325] 반응시간은, 예를 들어 0.5~48시간이며, 1~24시간이 바람직하고, 1~4시간이 더욱 바람직하다.

[0326] 공정(e): 아미다이트화 공정

[0327] 공정(e)은, 화합물(F)을 아미다이트화 시약에 의해 식(G)로 표시되는 사이토신아미다이트 화합물로 변환하는 공정이며, 즉 화합물(F)의 3'-하이드록시기를 포스포로아미다이트(ホスホロアミダイト)화하는 공정이다.

[0328] [화학식 29]



[0329]

[0330] 상기 스킴 중, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{10}, L 및 P^4는 상기와 동의이다.

[0331] 본 공정은, 예를 들어 프로텍티브·그룹스·인·오가닉·신세시스 제4판(Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth edition), 그린(T.W.Greence)저, 존·와일리·앤드·손스·인코퍼레이티드(John Wiley & Sons Inc.)(2006년)에 기재되어 있는 조건으로 행할 수 있다.

[0332] 구체적으로는, 예를 들어, 활성화제(예를 들어 4,5-디시아노이미다졸, 5-페닐테트라졸, 또는 1H-테트라졸)와, 아미다이트화 시약(예를 들어, 2-시아노에톡시N,N,N',N'-테트라이소프로필포스포로디아미다이트, 또는 2-시아노에톡시N,N-디이소프로필클로로포스포로아미다이트)을 사용하여 실시할 수 있다. 용매로는 반응에 영향을 주지 않는 것이면 된다. 디클로로메탄 등의 할로겐화 탄화수소계 용매나, 아세토니트릴 등의 니트릴계 용매가 바람직하다.

[0333] 반응온도로는, 0~50℃가 바람직하고, 20~30℃가 보다 바람직하다.

[0334] 반응시간은, 예를 들어 0.5~48시간이며, 1~36시간이 바람직하고, 4~24시간이 더욱 바람직하다.

[0335] 식(G)로 표시되는 사이토신아미다이트 화합물로는, 예를 들어, N4-(벤조일)-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸시티딘-3'-(2-시아노에틸N,N-디이소프로필포스포로아미다이트)나, N4-(아세틸)-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸시티딘-3'-(2-시아노에틸N,N-디이소프로필포스포로아미다이트)를 들 수 있다.

[0336] 실시예

[0337] 이하에 실시예를 나타내어, 본 발명을 더욱 상세히 설명하는데, 본 발명은 이들 실시예로 한정되는 것은 아니다.

[0338] 참고합성예 및 실시예 중, 「HPLC」는 고속 액체 크로마토그래피, 「LC-MS」는 액체 크로마토그래프-질량분석계, 「NMR」은 핵자기공명을 의미한다.

[0339] 「(v/v)」는 (체적/체적)을 의미한다. 각 크로마토그래피 및 실험조작에 있어서, 「숫자/숫자」는, 특별히 기재가 없는 한 각 용매의 체적비를 의미한다.

[0340] 실시예 중, 실리카겔 칼럼크로마토그래피에서의 정제는, 특별히 기술이 없는 경우, SHOKO SCIENCE제 Purif-Pack(SI-50μm)을 이용하였다.

[0341] ^{1}H-NMR데이터가 기재되어 있는 경우에는, 300MHz(JNM-ECP300; 일본전자(JEOL)사제, 또는 JNM-ECX300; 일본전자(JEOL)사제)로 측정하고, 테트라메틸실란을 내부표준으로 한 시그널의 화학시프트δ(단위: ppm)(분열패턴, 적분값)를 나타낸다. 「s」는 싱글렛, 「d」는 더블렛, 「t」는 트리플렛, 「dd」는 더블렛·오브·더블렛, 「m」은 멀티플렛, 「brs」는 브로드싱글렛, 「$CDCl_3$」은 중클로로포름, 「DMSO-d_6」은 중디메틸설폭사이드, 「D_2O」는 중수를 의미한다.

[0342] 질량(MS 또는 MASS)은, 특별히 기술이 없는 경우는, 이하의 조건으로, ESI(일렉트로스프레이이온화)법을 이용하여 측정하였다. 「ESI+」는 ESI양이온모드, 「ESI-」는 ESI음이온모드를 의미한다.

[0343] <LC-MS 분석조건>

[0344] 고속 액체 크로마토그래피: SHIMADZU제 HPLC

[0345] 칼럼: Agilent사제 InfinityLab Poroshell 120 EC-C18(1.9μm, 2.1×50mm)

[0346] 칼럼오븐온도: 40℃

[0347] 용리액: A: 10mM 아세트산암모늄수용액

[0348] B: 아세토니트릴

[0349] A/B: 90/10(0-1분), 90/10-5/95(1-3분), 5/95(3-5분)(체적비)

[0350] 용리액속도: 0.5mL/분

[0351] 검출파장: 210nm

[0352] HPLC상대순도는, 특별히 기술이 없는 경우는, 이하의 조건으로 측정하고, 면적백분율법에 따라 산출하였다.

[0353] <HPLC분석조건>

[0354] 고속 액체 크로마토그래피: SHIMADZU제 HPLC

[0355] 칼럼: YMC사제 Triart C18(5μm, 4.6×250mm)

[0356] 칼럼오븐온도: 40℃

[0357] 용리액: A: 10mM 아세트산암모늄수용액

[0358] B: 아세토니트릴

[0359] 중간체의 분석조건

[0360] A/B: 95/5(0-15분), 95/5-5/95(15-25분), 5/95(25-30분)(체적비)

[0361] 아미다이트체의 분석조건

[0362] A/B: 50/50(0-5분), 50/50-5/95(5-15분), 5/95(15-25분), 50/50(25-30분)(체적비)

[0363] 용리액속도: 1.0mL/분

[0364] 검출파장: 254nm

[0365] 분말X선 회절은, 특별히 기술이 없는 경우는, 이하의 조건으로 측정하였다.

[0366] <X선 회절조건>

[0367] X선 개설장치: Rigaku제 MiniFlex600

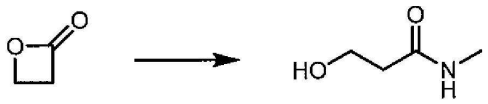
[0368] 선원: Cukα

[0369] 측정범위: 2Θ, 3° ~40°

[0370] 〔참고합성예 1〕

[0371] 3-하이드록시-N-메틸프로판아미드(３－ヒドロキシ－Ｎ－メチルプロパナミド)의 합성

[0372] [화학식 30]



[0373]

[0374] 메틸아민메탄올용액(191mL)을 -40℃로 냉각교반하고, β-프로피오락톤(39mL)을 30분에 걸쳐 적하하였다. 4시간 교반 후, 실온까지 승온하였다. 반응용액을 감압유거하여 표제 화합물(황색 유상 물질, 76.6g)의 조생성물을 얻었다.

[0375] 〔참고합성예 2〕

[0376] 3-[(트리메틸실릴)옥시]-N-메틸프로판아미드의 합성

[0377] [화학식 31]



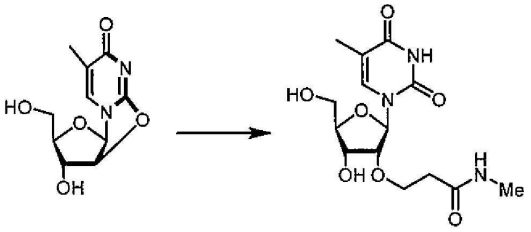
[0378]

[0379] 3-하이드록시-N-메틸프로판아미드(52.0g)의 디클로로메탄(520mL)용액을 빙랭하고, 트리에틸아민(80.4mL)을 첨가하였다. 반응용액에, 클로로트리메틸실란(66.9mL)을 30분에 걸쳐 적하하였다. 실온으로 승온하고, 1시간 교반 후, 디이소프로필에테르(520mL)를 첨가하고, 빙랭 후에 석출물을 여과하였다. 여액을 감압농축함으로써 표제 화합물의(황색 유상 물질, 94.1g)의 조생성물을 얻었다.

[0380] 〔실시예 1〕

[0381] 공정1: 2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸우리딘의 합성(공정(ii))

[0382] [화학식 32]



[0383]

[0384] 빙랭한 3-[(트리메틸실릴)옥시]-N-메틸프로판아미드(13.2g, 75.0mmol)의 N,N-디메틸아세트아미드(15.0mL)용액에, 2,2'-O-안하이드로-5-메틸우리딘(3.0g, 12.5mmol) 및 삼불화붕소디에틸에테르 착체(4.71mL, 37.5mmol)를 첨가하였다. 100℃에서 7시간 교반한 후, 실온으로 되돌렸다. 반응용액에 물(50mL)을 첨가하고, 클로로포름(100mL)으로 2회 세정하였다. 수층에 황산암모늄(25g) 및 물(50mL)을 첨가하고, 테트라하이드로푸란(100mL)으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고 감압하 유거하여, 얻어진 잔사를 실리카겔크로마토그래피에 충전하고, 클로로포름/메탄올(9/1→4/1, v/v)로 용출하여, 표제 화합물(2.93g, 수율 68%)의 아몰퍼스를 얻었다. 표제 화합물 1.0g을 메탄올(5.0mL)에 용해시켜, 60℃로 가온하고, 서서히 0℃까지 냉각하였다. 석출한 백색 고체를 여과한 후, 빙랭한 메탄올(2.0mL)로 2회 세정하였다. 감압하 건조하여 표제 화합물을 얻었다(723mg, 회수율 72%). 얻어진 백색 고체는, 분말X선 회절에 의해 결정인 것이 확인되었다.

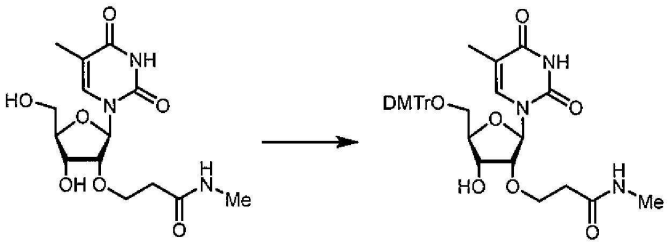
[0385] ^{1}H-NMR(D_2O) δ:7.58(1H,t,J=1.2Hz),5.80(1H,t,J=5.1Hz),4.21(1H,t,J=5.7Hz),4.02(1H,t,J=5.1Hz),3.99-3.96(1H,m),3.86-3.65(4H,m),2.58(3H,s),2.40(2H,m),1.78(3H,d,J=1.2Hz)

[0386] MASS(ESI+)m/z; 343.95(M+H)+

[0387] 분말X선 회절의 특징적인 피크; 6.6,10.4,15.2,19.0,19.5,23.4

[0388] 공정2: 5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸우리딘의 합성(공정(iv))

[0389] [화학식 33]



[0390]

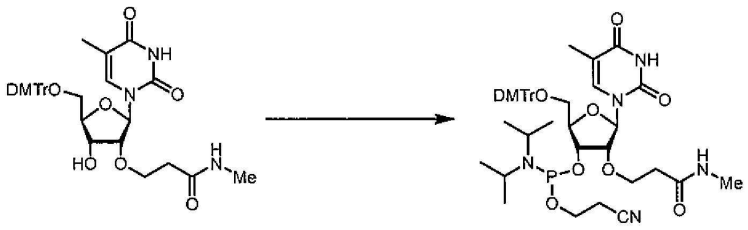
[0391] 2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸우리딘(500mg, 1.46mmol)의 피리딘(5.0mL)용액에, N,N-디이소프로필에틸아민(495μL, 2.92mmol)과 4,4'-디메톡시트리틸클로라이드(543mg, 1.61mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16.5시간 교반한 후, 4,4'-디메톡시트리틸클로라이드(98.9mg, 0.292mmol)를 첨가하고, 추가로 3시간 교반하였다. 반응혼합물에 메탄올(2mL)을 첨가하여 교반 후, 아세트산에틸(10mL)을 첨가하였다. 유기층을 포화탄산수소나트륨수용액, 물, 포화탄산수소나트륨수용액, 포화염화나트륨수용액으로 순차 세정하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 감압하 유거하여, 얻어진 잔사를 실리카겔크로마토그래피에 충전, 1체적%의 트리에틸아민을 포함하는 클로로포름/메탄올(20/1, v/v)로 용출하여, 감압하 농축해서 표제 화합물(893mg, 수율 95%)을 얻었다.

[0392] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:7.85(1H,d,J=4.8Hz),7.47-7.21(10H,m),6.90(4H,d,J=8.5Hz),5.81(1H,d,J=5.1Hz),5.28(1H,d,J=5.4Hz),4.31-4.26(1H,m),4.11-4.05(1H,m),3.95(1H,brs),3.85-3.74(8H,m),3.33-3.16(3H,m),2.56(3H,d,J=4.8Hz),2.39-2.35(1H,m),1.40(3H,d,J=0.9Hz)

[0393] MASS(ESI-)m/z; 644.30

[0394] 공정3: 5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸우리딘-3'-(2-시아노에틸 N,N-디이소프로필포스포로아미다이트)(공정(v))

[0395] [화학식 34]



[0396]

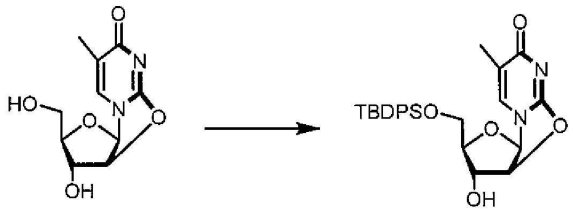
[0397] 5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸우리딘(893mg, 1.38mmol)의 아세토니트릴(1.8mL)/디클로로메탄(5.4mL)용액에 4,5-디시아노이미다졸(97.8mg, 0.928mmol)과 2-시아노에틸-N,N,N',N'-테트라이소프로필포스포로디아미다이트(788μL, 2.48μmol)를 첨가하였다. 16시간 교반한 후, 반응용액에 아세트산에틸(20mL)을 첨가하였다. 유기층을 포화탄산수소나트륨수용액(10mL) 및 포화염화나트륨수용액(10mL)으로 세정하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 감압하 유거하여 얻어진 잔사를 실리카겔크로마토그래피에 충전, 0.5체적%의 트리에틸아민을 포함하는 클로로포름/아세톤(4/1→1/1, v/v)으로 용출하여, 감압하 농축하여 표제 화합물(870mg, 수율 75%)을 얻었다.

[0398] MASS(ESI+)m/z; 846.60

[0399] 〔합성예 1〕

[0400] 5'-O-(tert-부틸디페닐실릴)-2,2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸우리딘의 합성(공정(i): 5'의 보호)

[0401] [화학식 35]



[0402]

[0403] 2,2'-O-안하이드로-5-메틸우리딘(42.0g, 175mmol)의 피리딘(420mL)과 N,N-디메틸포름아미드(210mL) 현탁액을 60℃에서 교반하여, 균일용액으로 하였다. 용액을 실온으로 되돌리고, tert-부틸디페닐실릴클로라이드(40g, 146mmol)를 8분에 걸쳐 적하하였다. 30분 교반 후, 물(820mL)에 반응용액을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 석출한 고체를 여취한 후, 물(40mL)과 n-헥산(40mL)으로 세정하고, 감압하 건조하였다. 얻어진 백색 고체(63.4g)를 아세트산에틸/디이소프로필에테르(1/1, 507mL) 중에 현탁시키고, 1시간 교반 후, 여과하였다. 얻어진 고체를 건조하여, 표제 화합물(53.3g)을 취득하였다.

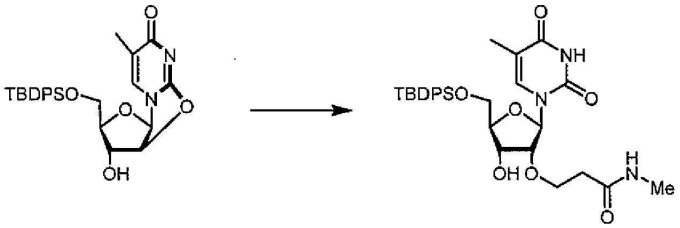
[0404] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :7.78(1H,d,J=1.4Hz),7.54-7.34(10H,m),6.30(1H,d,J=5.8Hz),5.97(1H,d,J=4.4Hz),5.21(1H,dd,J=5.7,1.5Hz),4.40(1H,brs),4.19-4.14(1H,m),3.56(1H,dd,J=11.7,4.8Hz),3.40(1H,dd,J=11.4,6.9),1.75(3H,d,J=1.2Hz),0.90(9H,s)

[0405] MASS(ESI+)m/z; 479.15

[0406] 〔실시예 2〕

[0407] 5'-O-(tert-부틸디페닐실릴)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸우리딘의 합성(공정(ii))

[0408] [화학식 36]



[0409]

[0410] 3-[(트리메틸실릴)옥시]-N-메틸프로판아미드(0.879g, 5.01mmol)의 디옥산(6.0mL)용액에, 삼불화붕소디에틸에테르 착체(356mg, 2.51mmol)를 첨가하고, 실온에서 30분 교반한 후, 5'-O-(tert-부틸디페닐실릴)-2,2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸우리딘(600mg, 1.25mmol)을 첨가하였다. 90℃에서 6시간 교반한 후, 실온으로 되돌렸다. 반응용액에 아세트산에틸(12mL)을 첨가하고, 물(6mL) 및 10% 염화나트륨수용액(6mL)으로 세정 후에 감압하 농축하여, 표제 화합물(729mg)의 조생성물을 얻었다.

[0411] MASS(ESI+)m/z; 582.30(M+H)+

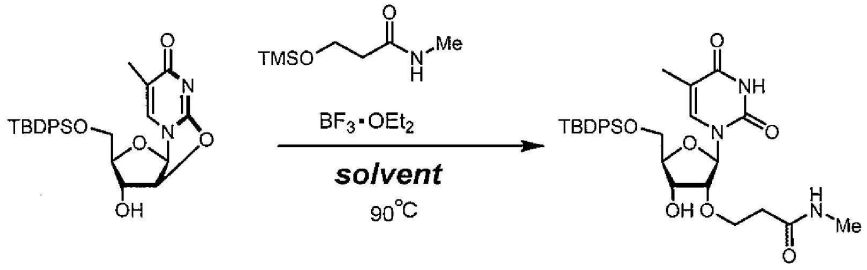
[0412] 〔실시예 3〕

[0413] 5'-O-(tert-부틸디페닐실릴)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸우리딘의 합성(공정(ii))

[0414] 실시예 2의 반응조건을 검토하였다. 구체적으로는 기질인 우리딘 화합물 50mg에 대하여, 4.0당량의 실란 화합물과, 2.0당량의 삼불화붕소디에틸에테르 착체를 이용하여, 표 1에 기재된 용매를 검토하였다. 용매량으로는, 0.5mL를 이용하였다. 원료인 우리딘 화합물을 첨가하여 16시간 경과 후의 전화율을 산출한 결과를 이하의 표에 나타낸다. 식 중, 「$BF_3 \cdot OEt_2$」는, 삼불화붕소디에틸에테르 착체를 의미하고, 「Solvent」는 용매를 의미한다.

표 1 중, 「사용용매(10vol.)」는, 기질 0.050g에 대하여, 0.5mL의 용매를 사용한 것을 의미한다(0.5(mL)/0.05(g)=10).

[0415] [화학식 37]



[0416]

[0417] [표 1]

[표 1]

사용용매 (10vol.)	목적물에의 전화율 (16h)
아세트산에틸	흔적량
아세토니트릴	4%
테트라하이드로푸란	88%
클로로포름	51%
4-메틸테트라하이드로피란	99.5%
디옥산	99.5%
1,2-디메톡시에탄	98.8%
피리딘	11.3%

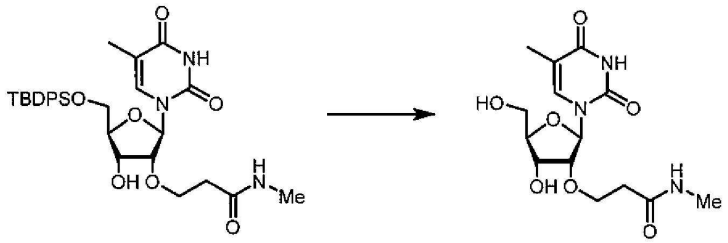
[0418]

[0419] 표 1에 나타낸 바와 같이, 용매를 디옥산, 4-메틸테트라하이드로피란, 1,2-디메톡시에탄으로 한 경우의 목적물에의 전화율은 98%를 초과하고, 이어서 테트로하이드로푸란을 사용한 경우의 전화율이 85%를 초과하는 결과가 되었다. 그 중에서도, 디옥산은 반응 중에 오일아웃현상을 나타내지 않고, 또한, 6시간으로 반응이 완결되었다.

[0420] 〔합성예 2〕

[0421] 2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸우리딘의 합성(공정(iii): 5'의 탈보호)

[0422] [화학식 38]



[0423]

[0424] 5'-O-(tert-부틸디페닐실릴)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸우리딘(40.0g)의 메탄올(600mL)용액에, 불화암모늄(13.9g, 138mmol)을 첨가하였다. 60℃에서 4시간 교반 후, 반응용액을 농축하고, 물(600mL)과 아세트산에틸(400mL)을 첨가하여 세정 후, 수층에 테트라하이드로푸란(600mL)과 황산암모늄(310g)과 첨가하고, 표제 화합물을 유기층에 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하 농축하여, 고체(25.1g)를 취득하였다. 메탄올(250mL)에 고체(25.1g)를 현탁시키고, 50℃에서 2시간 교반한 후, 5시간에 걸쳐 0도까지 냉각 후, 여과하였다. 얻어진 고체를 건조하여, 표제 화합물(16.0g, 수율 68%)을 취득하였다. 백색 고체는, 분말X선 회절에 의해 결정인 것이 확인되었다.

[0425] ^{1}H-NMR(D_2O) δ :7.58(1H,t,J=1.2Hz),5.80(1H,t,J=5.1Hz),4.21(1H,t,J=5.7Hz),4.02(1H,t,J=5.1Hz),3.99-3.96(1H,m),3.86-3.65(4H,m),2.58(3H,s),2.40(2H,m),1.78(3H,d,J=1.2Hz)

[0426] MASS(ESI+)m/z; 343.95

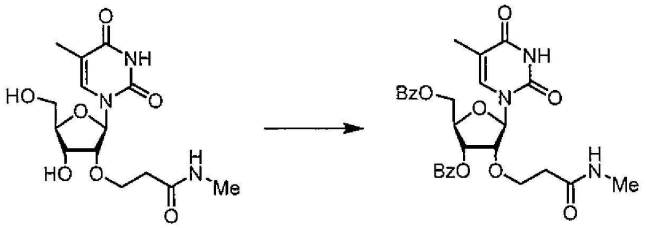
[0427] 분말X선 회절의 특징적인 피크; 6.6,10.4,15.2,19.0,19.5,23.4

[0428] [MCE 5mC(Bz)아미다이트의 합성]

[0429] 〔실시예 4〕

[0430] 3',5'-디-O-(벤조일)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸우리딘의 합성(공정(a1), (a2))

[0431] [화학식 39]



[0432]

[0433] 빙랭한 2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸우리딘(1.67g, 4.86mmol)의 피리딘(16.7mL)용액에, 벤조일클로라이드(1.23mL, 10.70mmol)를 적하하고, 30분 교반하였다. 반응용액에 아세트산에틸(20mL)을 첨가 후, 포화탄산수소나트륨수용액으로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후, 톨루엔을 첨가하고 감압하 유거함으로써, 백색 고체(2.70g)를 얻었다. 백색 고체를 아세트산에틸(27mL)에 현탁시키고, 60℃로 가온 후, 실온에서 30분 교반하고, 여과하였다. 건조시켜 표제 화합물의 결정(1.93g, 수율 72%)을 얻었다. 여액을 농축하여 얻어진 고체(772mg)를 아세트산에틸(5.0mL)에 현탁시키고 30분 교반하여, 여과하였다. 얻어진 고체를 건조하고, 표제 화합물의 결정을 합계 2.27g(수율 85%) 얻었다. 백색 고체는, 분말X선 회절에 의해 결정인 것이 확인되었다.

[0434] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :8.28(1H,s),8.09-8.04(4H,m),7.77-7.59(2H,m),7.51-7.46(4H,m),7.23(1H,d,J=1.4Hz),6.05(1H,d,J=4.4Hz),5.89(1H,brs),5.48(1H,t,J=5.7Hz),4.83(1H,dd,J=12.3,2.7Hz),4.68-4.64(1H,m),4.59(1H,dd,J=12.3,3.3Hz),4.33(1H,t,J=4.9Hz),3.90-3.86(2H,m),2.59(3H,d,J=4.8Hz),2.39-2.33(2H,m),1.62(3H,d,J=0.9Hz)

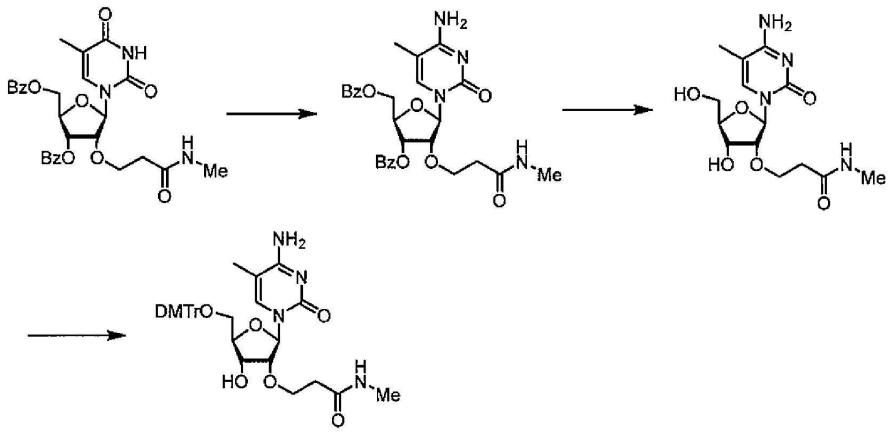
[0435] MASS(ESI+)m/z; 552.25

[0436] 분말X선 회절의 특징적인 피크; 6.3,11.1,12.3,16.5,17.4,20.6

[0437] 〔실시예 5〕

[0438] 5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸시티딘의 합성(공정(b), 공정(c), 공정(d1))

[0439] [화학식 40]



[0440]

[0441] 1)공정(b)

[0442] 3',5'-디-O-(벤조일)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸우리딘(3.79g, 6.85mmol)의 아세토니트릴(76mL)용액에, 트리에틸아민(9.55mL, 68.5mmol) 및 N,N-디메틸아미노피리딘(2.51g, 20.6mmol)을 첨가 후, 빙랭하고, 디메틸아미노피리딘(418mg, 3.43mmol) 및 p-톨루엔설포닐클로라이드(3.92g, 20.6mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 교반 후, 28% 암모니아수(40mL)를 첨가하고, 1.5시간 교반하였다. 반응용액에 아세트산에틸(150mL)을 첨가하고, 1M 염산(50mL)으로 2회 세정 후, 포화탄산수소나트륨수용액(50mL)으로 세정하고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조하였다. 감압하 농축하여, 3',5'-디-O-(벤조일)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸시티딘을 포함하는 유상 물질(8.3g)을 얻었다.

[0443] 2)공정(c)

[0444] 1)에서 얻어진 그의 유상물(988mg)의 메탄올(5mL)용액에 9.8M 메틸아민-메탄올용액(3.0mL)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 교반 후, 감압하 농축하였다. 물(5mL)을 첨가하고, 아세트산에틸(10mL)로 세정하였다. 아세토니트릴을 첨가하고 감압하 농축 후, 2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸시티딘의 조생성물(388mg)을 얻었다.

[0445] 3)공정(d1)

[0446] 2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸시티딘(2.23g)의 피리딘(22mL)용액에, N,N-디이소프로필에틸아민(2.33mL) 및 4,4'-디메톡시트리틸클로라이드(2.55g)를 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 교반 후, 메탄올(2.0mL)을 첨가하고, 추가로 1시간 교반하였다. 반응용액에 아세트산에틸(100mL)을 첨가하고, 포화탄산수소나트륨수용액(50mL) 및 포화염화나트륨수용액(20mL)으로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압하 유거하여, 얻어진 잔사를 실리카겔크로마토그래피(CHROMATOREX NH-DM1020)에 충전, 0.5체적%의 트리에틸아민을 포함하는 클로로포름/메탄올(30/1, v/v)로 용출하여, 표제 화합물의 유상 물질(3.41g, 3공정에서 수율 77%)을 얻었다.

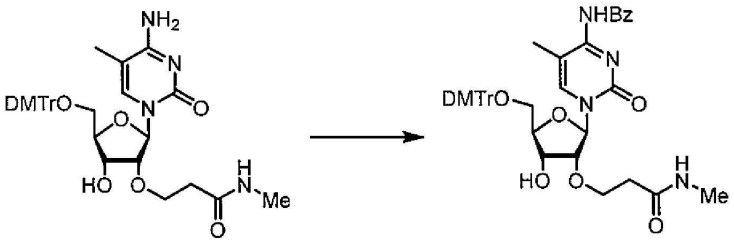
[0447] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:7.89-7.84(1H,m),7.45-7.23(10H,m),6.89(4H,d,J=9.0Hz),5.81(1H,d,J=3.6Hz),5.21(1H,brs),4.24(1H,brs),3.93-3.86(2H,m),3.81-3.77(2H,m),3.72(6H,s),2.55(3H,d,J=4.5Hz),2.42-2.28(2H,m),1.41(3H,s)

[0448] MASS(ESI-)m/z; 643.30

[0449] 〔실시예 6〕

[0450] N4-(벤조일)-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸시티딘의 합성(공정(d2))

[0451] [화학식 41]



[0452]

[0453] 5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸시티딘(3.41g, 5.28mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(68mL)용액에 무수안식향산(1.19g, 5.28mmol)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 교반 후, 반응용액에 아세트산에틸(340mL)을 첨가하고, 포화탄산수소나트륨수용액(100mL)으로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압하 유거하여, 얻어진 잔사를 실리카겔크로마토그래피에 충전, 1체적%의 트리에틸아민을 포함하는 클로로포름/메탄올(1/0→4/1, v/v)로 용출하여, 표제 화합물의 유상 물질(2.11g, 수율 53%)을 얻었다. 얻어진 유상 물질(2.11g)에 아세토니트릴(18mL)을 첨가하고 고화시켰다. 현탁액을 여과한 후, 감압하 건조하여 백색 고체(1.67g, 회수율 79%)를 얻었다. 백색 고체는, 분말X선 회절에 의해 결정인 것이 확인되었다.

[0454] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :8.11(1H,brs),7.83-7.76(2H,m),7.59-7.20(12H,m),6.96-6.82(4H,m),5.81(1H,d,J=3.9Hz),5.32(1H,d,J=6.3Hz),4.30(1H,m),4.08(1H,brs),3.97(1H,brs),3.80(2H,m),3.68(6H,s),2.56(3H,d,J=4.5Hz),2.42-2.31(2H,m),1.60(3H,s)

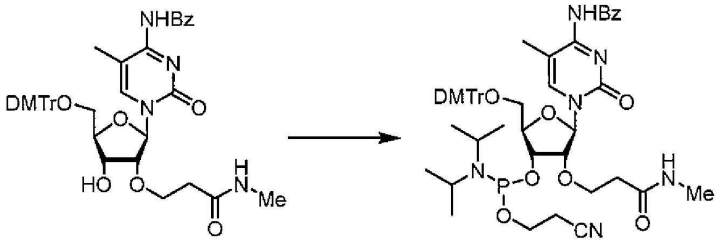
[0455] MASS(ESI+)m/z; 749.40

[0456] 분말X선 회절의 특징적인 피크; 5.6,10.8,13.2,14.4,17.2,18.9,21.1

[0457] 〔실시예 7〕

[0458] N4-(벤조일)-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸시티딘-3'-(2-시아노에틸N,N-디이소프로필포스포로아미다이트)의 합성(공정(e))

[0459] [화학식 42]



[0460]

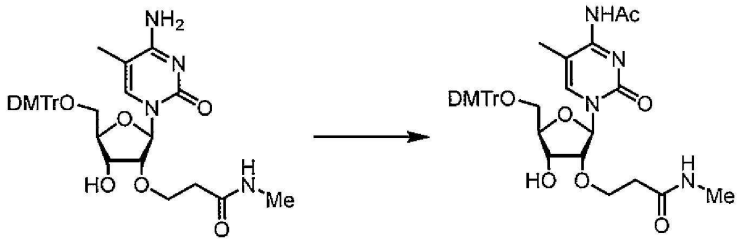
[0461] N4-(벤조일)-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸시티딘(100mg, 133μmol)의 아세토니트릴(1.5mL)/디클로로메탄(500μL)용액에, 2-시아노에틸-N,N,N',N'-테트라이소프로필포스포로디아미다이트(63.3μL, 200μmol)를 첨가하고 빙랭하였다. 반응용액에 피리딘-트리플루오로아세트산염(30.8mg, 160μL)을 첨가하고, 2시간 교반하였다. 탄산수소나트륨(100mg) 및 톨루엔(3.0mL)을 첨가하고, N,N-디메틸포름아미드/물(1/1, 2.0mL)로 4회 세정하고, 물(2.0mL)로 2회 세정, 포화염화나트륨수용액으로 1회 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압하 유거하여, 얻어진 잔사를 실리카겔크로마토그래피(CHROMATOREX NH-DM1020)에 충전, n-헥산/아세트산에틸(1/1→1/4, v/v)로 용출하여, 표제 화합물(77mg, 수율 61%)을 얻었다.

[0462] MASS(ESI+)m/z; 847.50

[0463] 〔실시예 8〕

[0464] N4-(아세틸)-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸시티딘의 합성(공정(d2))

[0465] [화학식 43]



[0466]

[0467] 5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸시티딘(1.05g, 1.63mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(5.17g)용액에 무수아세트산(0.25g, 2.45mmol)을 첨가하였다. 실온에서 24시간 교반 후, 반응용액에 아세트산에틸(21.02g)을 첨가하고, 포화탄산수소나트륨수용액(10.51g)과 물(10.50g)을 첨가하여 분액하였다. 수층을 아세트산에틸(20.80g)로 추출한 후, 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압하 유거하여, 표제 화합물의 유상 물질(1.18g)을 얻었다.

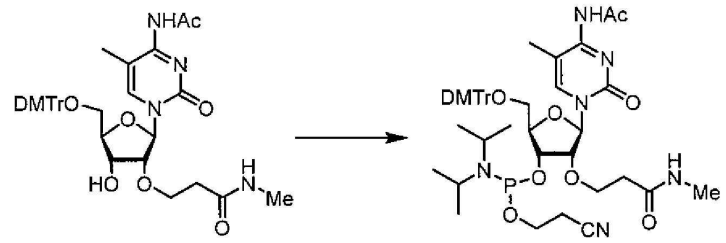
[0468] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:9.82(1H,brs),7.87-7.83(2H,m),7.40-7.38(2H,m),7.33-7.30(2H,m),7.27-7.23(5H,m),6.91-6.87(4H,m),5.79(1H,d,J=2.4Hz),5.27(1H,d,J=6.8Hz),4.30-4.25(1H,m),4.01-3.98(1H,m),3.96-3.94(1H,m),3.91-3.80(2H,m),3.73(6H,s),3.29-3.24(2H,m),2.55(3H,d,J=4.8Hz),2.41-2.34(2H,m),2.23(3H,s),1.51(3H,s)

[0469] MASS(ESI-)m/z; 685.30

[0470] 〔실시예 9〕

[0471] N4-(아세틸)-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸시티딘-3'-(2-시아노에틸N,N-디이소프로필포스포로아미다이트)의 합성(공정(e))

[0472] [화학식 44]



[0473]

[0474] N4-(아세틸)-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-O-[2-(N-메틸카바모일)에틸]-5-메틸시티딘(조물 1.18g)의 디클로로메탄(11.14g)용액에, 2-시아노에틸-N,N,N',N'-테트라이소프로필포스포로디아미다이트(0.73g, 2.42mmol)를 첨가하고 빙랭하였다. 4,5-디시아노이미다졸(145.5mg, 1.23mmol)을 아세토니트릴(2.24g)에 용해하고, 반응용액에 첨가하였다. 실온에서 3시간 교반한 후, 톨루엔(11.28g) 및 아세토니트릴(4.50g)을 첨가하고, 5% 탄산수소나트륨수용액(11.60g 및 11.05g)으로 2회 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압하 유거하여, 얻어진 잔사를 실리카겔크로마토그래피(야마젠 Hi-Flash칼럼)에 충전, 1체적%의 트리에틸아민을 포함하는 클로로포름/아세톤(100/0→60/40, v/v)으로 용출하였다. 표제 화합물을 포함하는 프랙션을 합하여, 감압농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카겔크로마토그래피(야마젠 Hi-Flash칼럼)에 충전, 1체적%의 트리에틸아민을 포함하는 클로로포름/아세톤(100/0→80/20, v/v)으로 용출하여, 표제 화합물(543.1mg, 수율 38%(실시예 8 및 9의 2공정수율)을 얻었다.

[0475] MASS(ESI-)m/z; 885.39

[0476] 산업상 이용가능성

[0477] 본 발명에 의해 뉴클레오시드의 신규한 제조방법을 제공할 수 있다.