

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：P313P468

※申請日期：P3. 12. 17

※IPC 分類：C07D

一、發明名稱：(中文/英文)

C07H 1/00, 19/067

(2006.01)

氟胞苷衍生物之製法

PROCESS FOR FLUOROCYTIDINE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 克里斯多福 R 羅伯茲

ROBERTS, CHRISTOPHER R.

2. 黃沾華

WONG, JIM-WAH

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 香港 HONG KONG

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年12月22日；60/532,266

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製備 N^4 -鹼基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之方法。

【先前技術】

N^4 -鹼基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物具有抗腫瘤之活性。例如參閱 *Japanese J. of Cancer Research* (《日本腫瘤研究雜誌》)，1990年，81卷，188-195，該文以引用的方式全文併入本文中。日本申請專利公開案第153,696/1989號揭示一種以5'-去氧-5-氟胞苷製備此種化合物之方法，該案以引用的方式全文併入本文中。然而，由於該方法之製備過程較長，此方法不適用於大規模之商業製備過程。

一種傳統商業製備 N^4 -鹼基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之方法與作為中間體之5'-去氧-5-氟- $N^4,2',3'$ -鹼基胞苷的合成作用有關。參閱，例如，1995年9月26日所頒布之美國專利第5,453,497號，該案以引用的方式全文併入本文中。該方法需要在2'-和3'-位置之羥基上進行選擇性脫鹼作用，以製備最終化合物。此方法及另一種替代方法(參閱，例如，1995年12月19日所頒布之美國專利第5,476,932號)為當前用於商業規模生產抗腫瘤藥劑之方法。然而，此等方法需要使用大量之致癌性鹵化溶劑(例如，二氯甲烷)，及作為偶合觸媒之氯化錫(IV)。

錫廢料不是對環境有利的，且需要一種特殊處理過程，因而增加了該藥物生產之總體成本。另外，用於製備 N^4 -

鹽基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之傳統商業生產方法需要分離中間體產物，進而更增加了生產該藥劑之總體時間和成本。

日本專利第60038395號和60038396號(以引用的方式完整併入本文中)討論經由胞苷及或5'-去氧胞苷在乙酸/HF或三氟乙酸溶液中之氟化作用，以改良用以製備N⁴-鹽基-5'-去氧-5-氟胞苷之方法的努力結果。然而，此方法為符合環境可行性，需要大量用於脫硫作用之Raney Ni(另一種重金屬)，並致使5'-去氧胞苷之產率較低。

Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 352 (1964)(《化學藥物公報》(東京))討論在偶合步驟前將5-氟胞苷鹽基化之方法，其試圖藉由利用一種對β-乙鹽呋喃糖苷具較弱鹼性之偶合配合劑來提供一種更為有效之偶合方法，該文以引用的方式完整併入本文中。不幸的是，改變偶合步驟與鹽基化步驟之順序後，會導致更高量之α-變旋異構物形成，在反應條件下，其顯示較β-變旋異構物不穩定。

除了使用某些傳統方法中之重金屬外，在製備N⁴-鹽基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之傳統商業方法中還存在其他缺點。例如，某些傳統方法的許多反應中使用相當大量之二氯甲烷作為溶劑。鹵化溶劑(例如，二氯甲烷)需要特殊的處理過程，從而增加藥物生產之總體成本。另外，鹵化溶劑比大多數非鹵化溶劑對工人具有更大的健康風險。

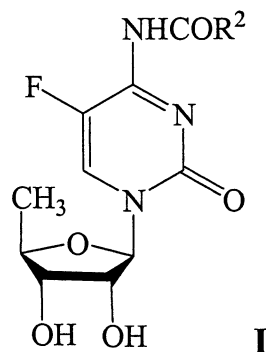
傳統方法之另外一個缺點為N⁴-鹽基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之總體產率僅有約62%。任何可顯著提高總體產率者

即可大大地降低製備 N^4 -鹽基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之總體生產成本。

因此，實有必要一種無需使用以重金屬為基礎之觸媒而製備 N^4 -鹽基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之方法；亦需要一種可顯著減少鹵化溶劑用量(例如二氯甲烷)而製備 N^4 -鹽基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之方法；亦需要提高製備 N^4 -鹽基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之總體產率。

【發明內容】

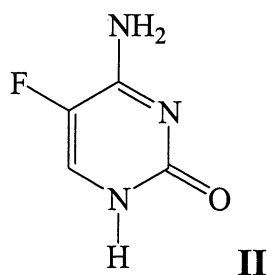
本發明一個主旨係提供用於製備具有如下化學式之 N^4 -鹽基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之方法：



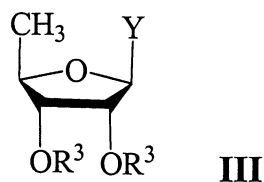
其中， R^2 為烷基、環烷基、芳烷基、芳基或烷氧基。

在一個特定具體實施例中，該方法包括：

(a)在足以產生經第一矽烷基化之化合物條件下，在酸觸媒之存在下，將具有如下化學式之5-氟胞嘧啶與第一矽烷基化試劑混合；

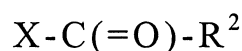


(b)在足以產生經偶合產物之條件下，將該經第一矽烷基化之化合物與具有如下化學式之 β -2,3-雙保護-5-去氧呋喃糖苷混合；



(c)將該經偶合產物與第二矽烷基化試劑混合，以產生經第二矽烷基化產物；

(d)使用具有如下化學式之醯基化試劑將該經第二矽烷基化產物醯基化，以產生醯基化產物；



及

(e)在足以產生式I之 N^4 -醯基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之條件下，選擇性除去共價鍵連接之矽烷部分和羥基保護基團(R^3)，其中

X為醯基活性基團；

Y為脫離基團；

R^2 為烷基、環烷基、芳烷基、芳基或烷氧基；

R^3 為羥基保護基團。

式 II 之 5-氟胞嘧啶化合物具有一個以上的矽烷基化反應位置。因此，該經第一矽烷基化之化合物包含具有不同區域選擇性經矽烷基化之化合物之混合物。類似地，該經第二矽烷基化產物也包含一個以上可能之經矽烷基化反應位置，因此可能包含具有不同區域選擇性經矽烷基化產物之混合物。

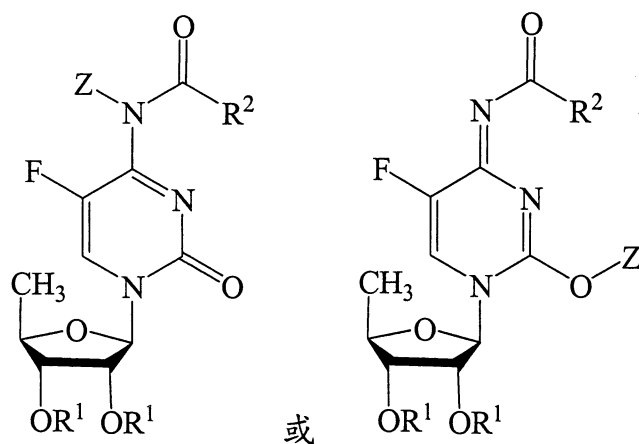
較佳地，本發明方法在上述步驟(b)中避免使用以重金屬為基礎之觸媒(例如，氯化錫(IV))製造經偶合產物。

在本發明另一個具體實施例中，在上述許多步驟中係採用乙腈作為反應溶劑，而未採常用於傳統商業方法中之鹵化溶劑(諸如，二氯甲烷)，因此使得該方法對環境較為有利。較佳地，用於本發明方法中之反應溶劑不包含鹵化溶劑，諸如，二氯甲烷。

本發明方法另一個優點是相對於傳統之方法可大幅度提高 N^4 -醯基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之總體產率。此所提高的總體產率轉而進一步降低總體生產成本。

在本發明另一具體實施例中，反應之中間體未經分離及/或純化。應瞭解，若有需要，吾人可進行一或多個中間體之分離及/或純化步驟。然而，藉由無需分離及/或純化中間體產物，因而生產總體成本和生產時間可進一步大幅度降低。

本發明另一方面係提供具有如下化學式之化合物，



其中 R^1 係羥基保護基團；Z 係三(烴基)矽烷基團； R^2 係烷基、環烷基、芳烷基、芳基或烷氧基。

除非另有說明，本說明書和申請專利範圍中所使用之下列術語具有如下所述之含義：

"醯基"係指具有化學式 $-C(=O)-R^z$ 之基團，其中 R^z 為本專利說明書所定義之烴基。

"醯基活性基團"係指一個基團，其能使醯基之酯化作用比對應之酯基官能團具更顯著之反應性之基團。例示性醯基活性基團包括酸酐(即，具有化學式 $R-C(=O)-O-$ 之基團)、鹵化物、硫酸酯等等。含有醯基活性基團之羧基化合物可以利用本技藝一般技術者所已知之方法，從對應之羧酸或酯輕易地製備得到，其中包括使用酸酐或醯基鹵化試劑。例示性醯基鹵化試劑及使用相同者之一般性方法揭示於(例如)Pergamon出版社，1991年出版之，Trost, Fleming 和 Winerfeldt 編著之 Comprehensive Organic Synthesis (《綜合有機合成》)，第6卷，第301-319頁，及Interscience出版社1972年所出版之Patai編著的The Chemistry of Acyl Halides(《醯基鹵化物化學》)，第35-64頁，上述全部文獻

以引用的方式完整併入本文中。

"烷基"意指具有1至22個碳原子(較佳為1至10個碳原子，更佳為1至8個碳原子)之直鏈狀飽和單價烴基，或為具有3至22個碳原子(較佳為3至12個碳原子)之具支鏈飽和單價烴基。烷基可選擇性經一或多個鹵化物取代。例示性烷基包括甲基、乙基、丙基、2-丙基、正-丁基、異-丁基、第三-丁基、戊基，及類似基團。

"伸烷基"意指具有1至22個碳原子(較佳為1至10個碳原子，更佳為1至8個碳原子)之直鏈狀飽和二價烴基，或為具有3至22個碳原子(較佳為3至12個碳原子)之具支鏈飽和二價烴基。伸烷基可選擇性地經一或多個鹵化物取代。例示性伸烷基包括伸甲基、伸乙基、2,2-二甲基伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基、伸戊基和類似基團。

"烷氧基"意指具有化學式-OR^a之基團，其中，R^a為本專利說明書所定義之烷基。

"芳基"意指具有單價的單環、雙環或三環芳烴基團。芳基可選擇性地經一或多個(較佳為一、二或三個)取代基取代。較佳之芳基取代基包括烷基、選擇性經保護之羥基(包括所知之烷氧基及醯基)、鹵基、硝基和氰基。例示性芳基包括選擇性經取代之苯基、選擇性經取代之萘基及選擇性經取代之蒽基，較佳之芳基為選擇性經取代之苯基。

"芳烷基"係指具有化學式R^b-R^c-之基團，其中R^b為本專利說明書所定義之芳基，而R^c為本專利說明書所定義之伸烷基。

"環烷基"係指非芳香族性(較佳為飽和的)之單價環烴基團，較佳具有3至22個(更佳具有3至12個)環碳原子。環烷基可選擇性經一或多個(較佳為一、二或三個)取代基取代。較佳之環烷基取代基可參考本專利說明書所描述之芳基之較佳取代基。例示性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基和環己基，其中每一基團皆可選擇性地經取代。

"環烷基烷基"指具有化學式 R^d-R^e -之部分，其中 R^d 為環烷基，而 R^e 為本專利說明書所定義之伸烷基。

術語"鹵基"和"鹵化物"在此處可交換使用，並且係指氟基、氯基、溴基或碘基。較佳之鹵化物為氟基和氯基，而氟基為特佳之鹵化物。

"烴基"係碳氫基團，並且包括本專利說明書具體定義之烷基、芳基、芳烷基、環烷基及環烷基烷基。

"脫離基團"具有合成有機化學中之慣用含義，即，可被親核劑取代之原子或基團。針對一特殊反應之適合脫離基團為擅長此項技術者所熟知者，其包括鹵基(例如氯基、溴基和碘基)、烷磺醯基氧基、芳烴磺醯基氧基、烷基羰基氧基(例如，乙醯氧基)、芳基羰基氧基、甲烷磺醯基氧基、甲苯磺醯基氧基、三氟甲烷磺醯基氧基、芳基氧基(例如，2,4-二硝基苯氧基)及類似基團。

"保護基團"係指當其連接至一官能基團上時(例如以共價方式鍵結)，可降低或阻止該官能基團之反應性之一群集原子。針對特定反應之特定官能基團之適宜保護基團是擅長此項技術者所熟知的。例如，參見John Wiley & Sons出

版社於1999年在紐約出版之，T.W. Greene和P.G.M. Wuts編著之Protective Groups in Organic Synthesis(《有機合成中之保護基團》)，第三版，以及John Wiley & Sons於1971-1996年間出版之，Harrison和Harrison等人編著之Compendium of Synthetic Organic Methods(《合成有機方法綱要》)，1-8卷；其以引用的方式完整併入本文中。代表性胺基保護基團包括甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苄基、苄基氧羰基(CBZ)、第三-丁氧基羰基(Boc)、三甲基矽烷基(TMS)、2-三甲基矽烷基-乙烷磺醯基(SES)、三苯甲基及經取代三苯甲基、烯丙基氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基(FMOC)、硝基-芴基氧基羰基(NVOC)，及類似基團。代表性之羥基保護基團包括其中羥基經醯基化或經烷基化之基團。例示性羥基保護基團包括苄基及三苯甲基醚外，尚有烷基醚、四氫吡喃醚、三烷基矽醚、烯丙基醚，及其他擅長此項技術者所知之基團。

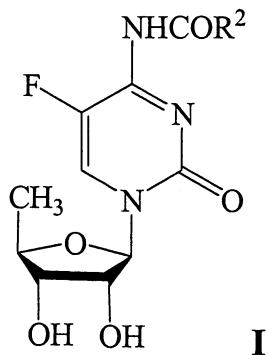
"三(烴基)矽烷基"係指具有化學式 $-\text{SiR}^f_3$ 基團，其中 R^f 各自獨立地為烴基。較佳地，每一 R^f 獨立選自烷基或芳基，或兩個 R^f 一起形成雙價環伸烷基(例如伸己基及伸丁基，通常被稱為矽環庚烷或矽環戊烷衍生物)。

當指一個化學反應時，術語"處理"、"接觸"、"混合"和"反應"在本專利說明書係可交換使用，該等術語係指在適宜之條件下，添加或混合兩或多種試劑，以製備需要及/或希望之產品。應瞭解，生產所需要及/或所希望之產品的反應不須直接將最初所添加之兩種試劑組合起來，換言

之，該試劑混合物中可產生一或多種中間體，並最終導致所需要及/或所希望之產品之形成。

本專利說明書所用"上述定義者"及"本專利說明書定義者"係指一變量時，其包括引用該變量之廣泛定義，及較佳、更佳和最佳定義，如果存在的話。

本發明一個主旨係提供用於製備一種如下化學式之 N^4 -醯基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之方法：

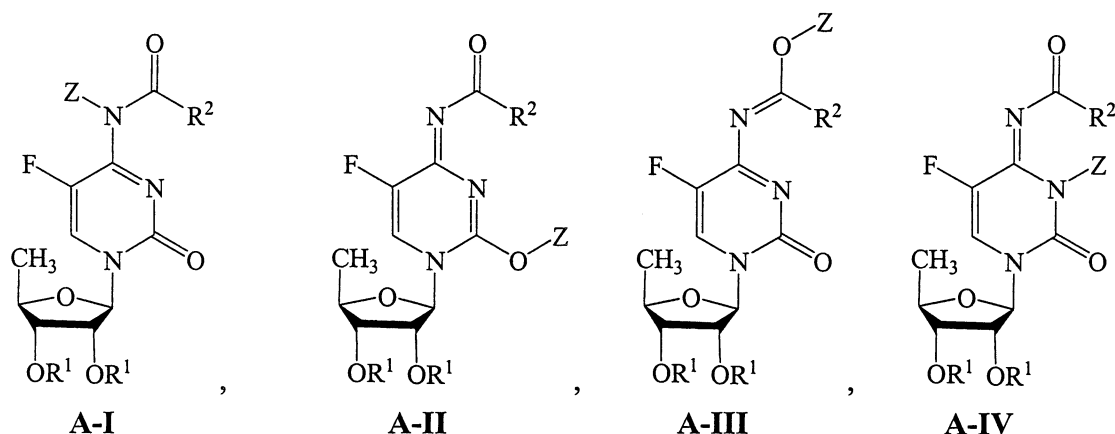


其中為 R^2 烷基、環烷基、芳烷基、醯基或烷氧基。式I化合物在醫藥學上可用以治療各種疾病，包括某些類型之癌症。因此，用以製備式I之 N^4 -醯基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之有效和高產率方法是具有極大的商業利益。

本發明提供用以製備 N^4 -醯基-5'-去氧-5-氟胞苷之式(I)化合物之方法，與傳統方法相比，本發明方法(例如)無需分離及/純化一或多個(較佳為所有的)中間體產物，因而能顯著提高產率及/或降低總生產時間及/或成本。另外，本發明方法避免使用重金屬，重金屬常係有害的，並且能顯著降低或消滅鹵化反應溶劑(例如，二氯甲烷)之需求。因此，與傳統商業方法相比，本發明方法顯著降低製備 N^4 -

鹽基-5'-去氧-5-氟胞苷之式(I)化合物之總生產成本，並且對環境較為有利。

用於製備 N^4 -鹽基-5'-去氧-5-氟胞苷之式(I)化合物之本發明一個方面包括選擇性地去除化學式



化合物上或其混合物(此處總稱及/或個別稱為"矽烷基-鹽基氟胞苷")中之三(烴基)矽烷基(Z)(即矽烷基團)及羥基保護基團(R^1)，其中， R^2 為烷基、環烷基、芳烷基、芳基或烷氧基，較佳地， R^2 為烷氧基；其中戊氧基為特佳之 R^2 基團。

較佳地，Z為三(烷基)矽烷基團。特佳之三(烷基)矽烷基團包括三甲基矽烷基(TMS)、第三-丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、三異丙基矽烷基(TIPS)和類似基團，其中TMS為特佳之Z部分。

較佳之 R^1 基團為鹽基。特佳之 R^1 為乙鹽基(即具有化學式 $-C(=O)-CH_3$ 之基團)。

較佳地，係藉由添加碳酸氫鈉與水將矽烷基團除去。通常製備式A-I至A-IV(本專利說明書總稱及/或個別稱為式A)

之矽烷基-醯基氟胞苷或其混合物係使用一偶合觸媒將適合之氟胞苷部分及呋喃糖苷進行偶合，然後將所得之偶合產物進行矽烷基化及醯基化，參閱下文。添加碳酸氫鈉與水所進行之淬滅與洗滌過程通常會除去至少一部分(較佳為實質性全部)的觸媒及其殘餘物，及其他可能出現在反應混合物中之雜質。根據所使用之反應條件，矽烷基及羥基保護基團可在同一反應條件(例如，在單反應槽中)下去除，或以逐步方式去除。

通常，當 R^1 為乙醯基時，添加碳酸氫鈉可去除大部分的矽烷基團，然而，如果存在羥基保護基團的話，碳酸氫鈉只能去除相當少量之羥基保護基團。一般地，使用相對比碳酸氫鈉強之鹼可有效地去除該羥基保護基團。適合用於去除羥基保護基團之鹼包括具有約pH 12至約pH 20範圍內之共軛酸之pKa值的鹼，例如鹼金屬、鹼土金屬、過渡金屬和稀土金屬之氧化物和氫氧化物。典型地，使用氫氧化物鹼(例如，氫氧化鈉)可用以去除醯基羥基保護基團(例如，乙醯基)。

雖然許多溶劑適合於水解步驟，但包含甲苯和甲醇之反應溶劑混合物特別有用。特定言之，咸信在甲醇存在下，甲苯和鹼水溶液(例如，氫氧化鈉溶液)之兩相系統可作為相轉移試劑之用，其在本發明方法中是特別有用的。該兩相反應混合物的一個優點在於其可以產生乾淨且有效之水解作用。另外，實質上所有以鹽形式(例如鈉鹽)存在之水解基質皆分配至水層中，而絕大多數其他有機雜質似乎仍

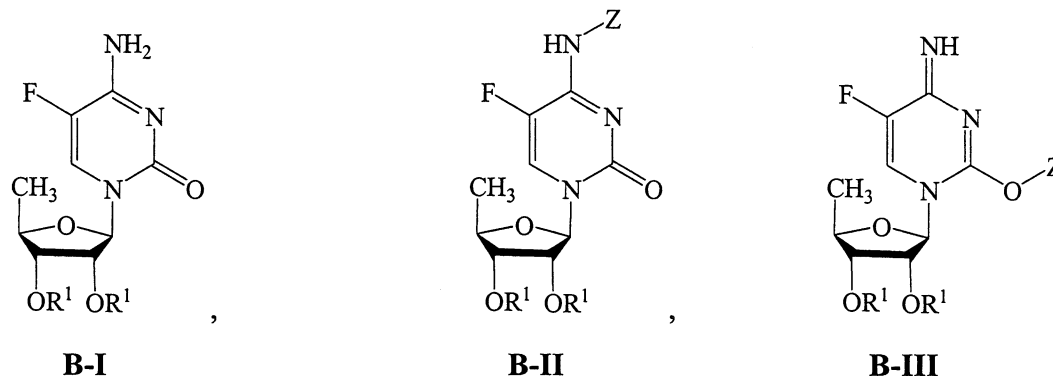
殘留在甲苯層中。按照此種方式，當分離兩種溶劑相時，即使不是幾乎，也有大部分來自早前轉化(即反應)之雜質仍留在甲苯層，因此彼等雜質可從所要之產品中分離出來。因此，選擇此步驟中所用溶劑能夠從水層中簡單地分離出有機層，從而簡單地純化出所要的產品。

典型地，將用於水解作用之反應混合物冷卻至約0°C，並且添加氫氧化鈉水溶液。然後，攪拌該反應混合物30分鐘，或直至水解反應實質上已經完成。該水層分離至一個預冷至(例如)約5°C至10°C之容器中，經分離有機層進一步用水萃取，然後將水層合併，且酸化至pH約3至約7，較佳約pH 4至約pH 6，更佳約pH 5至5.5，然後，用二氯甲烷將式I之化合物自該水層萃取出來。

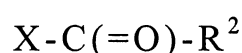
可用擅長此項技術者所已之任何純化方法(例如，色譜法、結晶法和昇華法等)純化式I化合物。以大規模生產而言，結晶法為純化式I化合物之較佳方法。此種純化方法一般係使用乙酸乙酯和正-庚烷混合物作為再結晶溶劑。較佳地，乙酸乙酯和正-庚烷之比率約50:50至60:40，其中55:45為較佳之比率。在結晶過程中，混合物之水含量較佳地保持低於約0.3%。相對高之水含量(例如，約0.3%或更高)會產生較低之分離產率及/或著色(例如發黃)之產品。因此，在該結晶過程中，水含量較佳低於約0.5%，較佳地約0.3%或更低。

可藉由擅長此項技術者所熟悉之各種合成方法製備矽烷基-醯基氟胞苷。在本發明一個方面中，該矽烷基-醯基氟

胞苷係在足以產生該矽烷基-鹽基氟胞苷之條件下，將化合物：



或其混合物(每一化合物或該等化合物組合在下文通稱為式B化合物)與矽烷基化試劑反應，然後與化學式為



之鹽基化試劑反應而生產的，其中 R^1 、 R^2 和 Z 為本專利說明書所定義者，而 X 為鹽基活性基團。較佳地，式B化合物包括式B-II、B-III化合物，或其混合物。應瞭解，矽烷基化和鹽基化之順序可以顛倒，端視矽烷基化試劑及鹽基化試劑之反應性而定，然而，較佳係在添加鹽基化試劑前添加矽烷基化試劑。

較佳地， X 為酸酐(即具有化學式 $R-C(=O)-O-$ 之部分，其中 R 為烴基)或鹵化物。特佳之鹽基活性基團為鹵化物，其中氯為特佳之鹽基活性基團。

鹽基化反應之過程典型地包括將該反應混合物冷卻至溫度範圍約 0°C 至約 10°C 。在一個具體實施例中，係使用氯甲酸正-戊酯為鹽基化試劑，乙腈作為反應溶劑。較佳地，在該反應混合物中添加溫和的鹼(諸如，吡啶)作為促

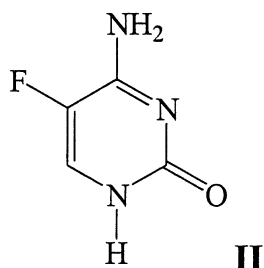
進劑及/或酸清除劑。

雖然許多適宜的矽烷基化試劑係擅長此項技術者所熟知者，但從式B化合物製備矽烷基-鹼基氟胞苷之較佳矽烷基化試劑為六甲基二矽氮烷。一般地，相對於5-氟胞嘧啶化合物之使用量，添加至矽烷基-鹼基氟胞苷之矽烷基化試劑之含量為約0.35莫耳當量至約0.45莫耳當量。

有許種溶劑適合用以從式B化合物製備矽烷基-鹼基氟胞苷，然而，乙腈是特別有用之溶劑。藉由使用乙腈作為反應溶劑，本發明方法避免使用鹵化反應溶劑，例如二氯甲烷。

不侷限於任何理論，咸信在式B化合物中添加矽烷基化試劑可"淬滅"或失活原存於用以製備式B化合物過程中之混合物中之試劑及/或副產物(諸如，偶合觸媒及/或乙酸)，參閱下文。

可以藉由多種合成方法製備式B化合物。在本發明一個特別方面，製備該式B化合物係在足以產生經第一矽烷基化化合物之條件下，於酸觸媒存在下，以第一矽烷基化試劑將化學式之5-氟胞嘧啶：



進行矽烷基化作用。適當第一矽烷基化試劑是擅長此項

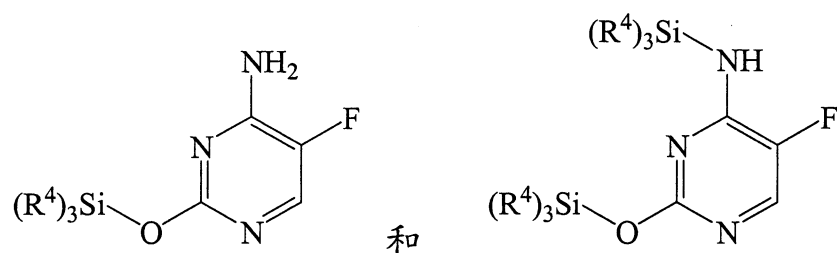
技術者所熟知的。在一個特別具體實施例中，該第一矽烷基化試劑為六甲基二矽氮烷。

在傳統方法中，係使用約相對於5-氟胞嘧啶使用量之0.75莫耳當量之第一矽烷基化試劑，然而，使用此一含量會導致偶合產物中所要變旋異構物(即 β -端基異構物)之總體產率較低，參閱下文。因此，在本發明方法中，用於矽烷基化5-氟胞嘧啶之第一矽烷基化試劑的含量範圍是5-氟胞嘧啶之約0.60莫耳當量至約0.70莫耳當量。特佳第一矽烷基化試劑之含量為5-氟胞嘧啶之約0.65莫耳當量。除了發現在矽烷基化作用中使用相對高量的第一矽烷基化試劑(例如0.75莫耳當量或更高)會增加不想要的異構物的含量外，還發現使用相對少量的第一矽烷基化試劑(例如0.6莫耳當量或更低)時，會導致隨後與5-氟胞嘧啶之偶合反應中偶合反應不完全及/或反應緩慢。

通常，式I化合物之矽烷基化作用包括將試劑溶解於非鹵化反應溶劑中，較佳地為含有乙腈之溶劑。然後，在第一矽烷基化試劑及酸觸媒存在下加熱回流該反應混合物。適合之矽烷基化觸媒係擅長此項技術者所熟知的。然而，較佳矽烷基化觸媒為三氟甲烷磺酸，其較佳使用量範圍相對於5-氟胞嘧啶約0.01至約0.3%莫耳比，更佳者為0.1%莫耳比。

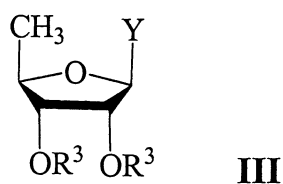
在本發明一個具體實施例中，該經第一矽烷基化之化合物未經純化，而被直接用於下一步驟中。在某些情形中，該經第一矽烷基化之化合物要經歷處理過程，用以淬滅及/

或去除可能干擾後續反應之試劑及/或反應副產物。一般地，例如藉由蒸發或真空蒸餾可將所有在第一矽烷基化過程中可能形成之氮化合物實質性去除。不受任何理論之限制，咸信去除該第一矽烷基化反應之氮化合物副產物可避免後續偶合反應中形成三氟甲烷磺酸胺。另咸信該第一矽烷基化反應會導致形成化學式：



之矽烷基化化合物之混合物，其中， R^4 各自獨立地為烴基。

在本發明一個特別具體實施例中，該經第一矽烷基化之化合物與化學式：



之2,3-雙保護-5-去氧呋喃糖苷(較佳地， β -變旋異構物)進行偶合。無須任何處理、分離及/或純化過程。應瞭解，雖然該 β -變旋異構物是較佳的，但式III之2,3-雙保護-5-去氧呋喃糖苷可以為 α -變旋異構物、 β -變旋異構物或其混合物。在上述式III之2,3-雙保護-5-去氧呋喃糖苷中，Y為脫離基團； R^3 為羥基保護基團，較佳者為乙醯基(即具

有化學式 -C(=O)-CH_3 之基團)。較佳地，此偶合過程導致形成約2%或更少之 α -變旋異構物偶合產物。

該偶合過程典型地包括在經第一矽烷基化反應產物中添加偶合觸媒及式III之2,3-雙保護-5-去氧呋喃糖苷。適合之偶合觸媒包括路易士酸，諸如，三甲基甲矽烷三氟甲烷磺酸酯(TMSOTf)、氯化錫、氯化鐵、氯化鉍、三甲基矽烷基碘(TMSI)、三甲基矽烷基溴、九氟丁烷磺酸三甲基矽烷酯、甲烷磺酸三甲基矽烷酯、三氟乙酸三甲基矽烷酯、 $(\text{TMSO})_2\text{SO}_2$ 、 TMSOSO_2Cl 、二甲基氯化錫(IV)、四氯化鈦和三氟甲烷磺酸。針對高產率和高純度之所要偶合產物而言，較佳的偶合觸媒為三氟甲烷磺酸。

通常，所用偶合觸媒之含量範圍為5-氟胞嘧啶之約0.35莫耳當量至約0.65莫耳當量，較佳為0.60莫耳當量。在偶合反應中，將該經第一矽烷基化產物之粗混合物冷卻至約45°C至約55°C溫度範圍(較佳約50°C)，將式III之2,3-雙保護-5-去氧呋喃糖苷伴隨著乙腈加至該反應混合物中。

為控制反應溫度，該偶合觸媒(例如，三氟甲烷磺酸)一邊冷卻一邊添加到反應混合物中。一般地，在添加偶合觸媒後，反應混合物之溫度會升至約50°C，並且保持約14-24小時。然後將反應混合物冷卻至約20°C，並且保持直到下一個步驟。較佳地，該原始反應混合物進行到下一個步驟，而沒有進行分離或純化過程。

與傳統方法不同的是，本發明方法在偶合反應中無需使用二氯甲烷作為溶劑，及無需使用之氯化錫(IV)觸媒。藉

由避免使用錫(IV)觸媒，本發明方法省去了過濾觸媒之步驟，該步驟常常係困難的及/或費時的。儘管在本發明方法中，矽烷基化試劑(例如，六甲基二矽氮烷)之總體使用量較高，然而用於本發明方法偶合過程中之六甲基二矽氮烷之實際含量較傳統方法少，例如，相對於所用之5-氟胞嘧啶含量而言，本發明使用0.65莫耳當量之六甲基二矽氮烷，而傳統方法則使用0.75莫耳當量之六甲基二矽氮烷。

相比於傳統方法，本發明方法具有許多優點，例如較高之產率、純度，產物容易分離。另外，本發明方法大幅度降低不想要的 α -變旋異構物偶合產物的含量。另外，與傳統方法相比，本發明方法降低對環境有害化學品的使用量、及反應必需的時間長度，並產生高產率的式I化合物。例如，本發明方法避免使用氯化錫(IV)觸媒，省去過濾觸媒的步驟，減少了二氯甲烷之使用量，降低或消除分離中間體之必要性，並且得到式I化合物之總體產率為68-85%，此產率比傳統商業方法總體產率62%顯著提高。

擅長此項技術者經檢視下列實例將可明白本發明其他額外目的、優點和新穎特性。此等實例係說明性的而非限制性的。

【實施方式】

此實例說明從5-氟胞嘧啶製備N⁴-鹽基-5'-去氧-5-氟胞苷之方法。

在一裝備有氮氣入口，機械攪拌器、底閥(或漏斗)、回流冷凝器和熱電偶之4公升反應容器中添加200公克5-氟胞

嘧啶、162公克六甲基二矽氮烷、400公克乙腈及138微升三氟甲烷磺酸。將反應混合物加熱回流2小時，然後冷卻至約20°C。在所得之混合物中添加431公克 β -乙醯基呋喃糖苷、400公克乙腈和140公克三氟甲烷磺酸，同時保持在55°C或更低之溫度。然後，將反應混合物加熱到50°C $\pm$ 5°C持續約14小時，然後冷卻到20°C。而後添加約100公克六甲基二矽氮烷，混合物再冷卻到5°C，此後添加123公克吡啶，該反應器之混合物再次冷卻到5°C，再添加303公克氯甲酸正-戊酯，同時保持溫度低於10°C，所得混合物攪拌30分鐘，然後在約20°C下攪拌2小時，該反應混合物然後冷卻到0至5°C，保持溫度低於10°C，在30分鐘到60分鐘內，添加約600公克水及隨後添加的大約260公克碳酸氫鈉。所得混合物攪拌30到60分鐘，然後靜置。

分離包含所要中間體之有機層，用足量水洗滌，以去除實質性所有三氟甲烷磺酸，並加以濃縮。用約1400毫升甲苯稀釋所得之殘餘物，並且加入約1000毫升1%之氫氯酸，冷卻至約5°C，攪拌混合物然後靜置。除去水層。用1000毫升飽和碳酸氫鈉水溶液攪拌分離水層重複一次，用1000毫升水攪拌分離水層重複兩次。在有機層添加約200毫升至600毫升甲醇，混合物冷卻到0°C。然後保持溫度低於5°C，添加約310公克氫氧化鈉水溶液(15%)，所得混合物攪拌30分鐘，然後靜置，水層分離，有機層用約300毫升水萃取，合併水層並且冷卻到約5°C。

水層的pH值調節到約4至5.9，一般地調節到約pH

5.25，然後用一或多份之二氯甲烷萃取水層，合併有機層，用水洗滌，過濾，減壓濃縮，此過程中保持溫度在大約35°C或低於35°C。

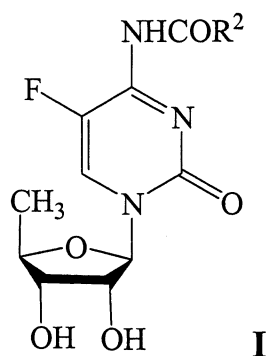
用約3200毫升乙酸乙酯稀釋該殘餘物，並且再次減壓濃縮。在去除約1600毫升乙酸乙酯之後，進行Karl Fisher分析，如果水含量>0.3%，再添加1600毫升乙酸乙酯，重複該過程，直到水含量<0.3%，當水含量<0.3%時，添加1150毫升正-庚烷，濃縮至體積為約1600毫升，分析溶劑組合物，並且添加正-庚烷，若需要，使乙酸乙酯和正-庚烷的體積比為55:45。藉由冷卻並且保持該混合物的溫度約10°C持續至少1小時，使該產物進行結晶作用，過濾所得固體，用約400毫升冰冷(0-5°C)乙酸乙酯和400毫升正-庚烷洗滌，真空乾燥，產率為68-85%。

本發明之上述討論僅用於說明和描述之目的。上述內容非試圖將本發明侷限於本專利說明書所揭示的形式。儘管本發明的描述已經包括一或多個具體實例及某些變化和修改，其他變化與修改亦在本發明的範圍內，即，在瞭解本發明的所揭示之內容後，此等變化與修改包括在擅長此項技術者的技術和知識之範圍內。本發明咸欲獲得包括其他具體實施例至所擴展之允許範圍內之權利，包括：申請專利範圍所請求替代方案、可互換及/或等效結構、功能、範圍或步驟者，不論該等替代方案、可互換及/或等效結構、功能、範圍或步驟是否揭示於本專利說明書中，且本發明無意公開貢獻任何可授予專利之主題。本專利說明書

所引用之所有公開出版物、專利及專利申請案係以引用的方式完整併入本文中。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種製備具有如下化學式之 N^4 -鹼基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之方法：



其中， R^2 為烷基、環烷基、芳烷基、芳基或烷氧基。

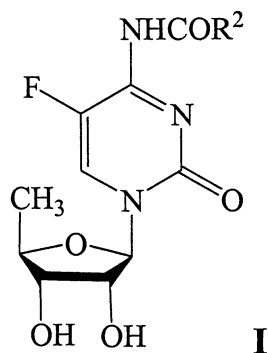
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

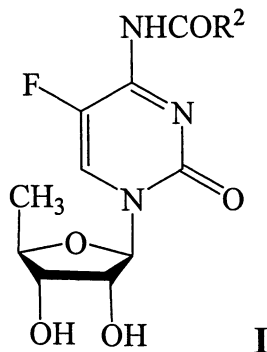
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



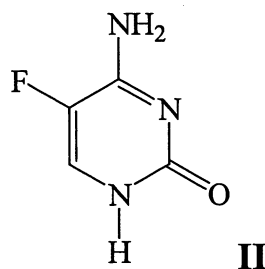
十、申請專利範圍：

1. 一種方法，其係用以製備化學式為：



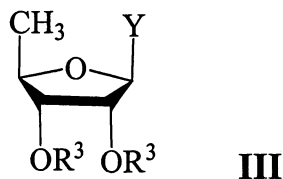
之 N^4 -醯基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物，該方法包括：

- (a) 在足以產生經第一矽烷基化之化合物的條件下，於酸觸媒存在下，將化學式為：



之 5-氟胞嘧啶與第一矽烷基化試劑混合；

- (b) 在足以產生經偶合產物的條件下，將該經第一矽烷基化之化合物與化學式為：

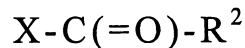


之 β -2,3-雙保護-5-去氧呋喃糖苷混合；

- (c) 將該經偶合產物與第二矽烷基化試劑混合，以產生

經第二矽烷基化產物；

(d) 使用化學式為：



之醯基化試劑將該經第二矽烷基化產物醯基化，以產生經醯基化產物；及

(e) 在足以產生式I的N⁴-醯基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物的條件下，選擇性地去除以共價鍵連接的矽烷部分和羥基保護基團(R³)，其中

X為醯基活性基團；

Y為脫離去基團；

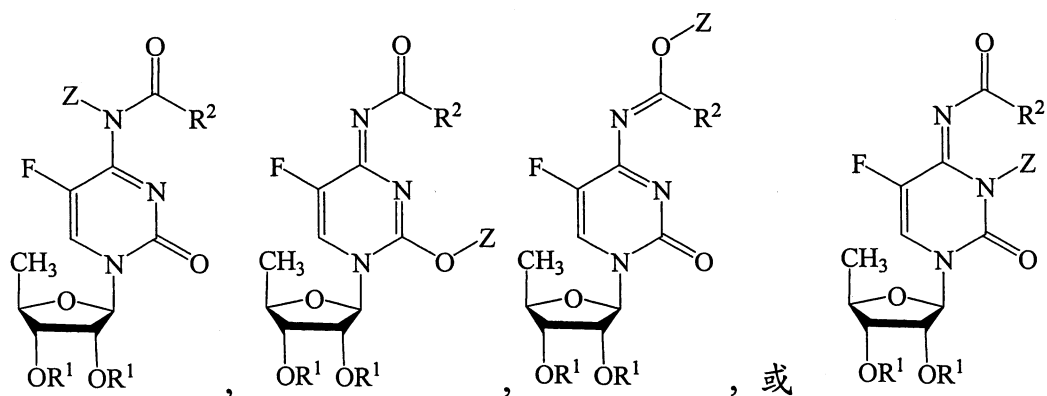
R²為烷基、環烷基、芳烷基、芳基或烷氧基；及

R³為羥基保護基團。

2. 如請求項1之方法，其中該第一矽烷基化試劑為六甲基二矽氮烷。
3. 如請求項2之方法，其中步驟(a)中所用之第一矽烷基化試劑含量範圍為相對5-氟胞嘧啶含量之約0.60莫耳當量至約0.70莫耳當量。
4. 如請求項3之方法，其中步驟(a)中所用之第一矽烷基化試劑含量為相對5-氟胞嘧啶含量之約0.65莫耳當量。
5. 如請求項1之方法，其中該偶合步驟(b)會導致形成約2%或更少之 α -變旋異構物偶合產物。
6. 如請求項5之方法，其中該酸觸媒為三氟甲烷磺酸。
7. 如請求項6之方法，其中該偶合步驟(b)所用之酸觸媒含

量範圍為相對5-氟胞嘧啶之約0.35莫耳當量至約0.65莫耳當量。

8. 如請求項1之方法，其中產生經偶合產物之步驟(b)的反應溫度範圍約45°C至約55°C。
9. 如請求項8之方法，其中產生經偶合產物之步驟(b)的反應溫度約50°C。
10. 如請求項1之方法，其中步驟(c)中之第二矽烷基化試劑為六甲基二矽氮烷。
11. 如請求項10之方法，其中步驟(c)中所用之第二矽烷基化試劑含量範圍為相對5-氟胞嘧啶含量之約0.35莫耳當量至約0.45莫耳當量。
12. 如請求項1之方法，其中R³為乙醯基。
13. 如請求項12之方法，其中該選擇性去除羥基保護基團之步驟(e)包括在足以產生式I的N⁴-醯基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物的條件下，將該經第二矽烷基化產物與鹼混合。
14. 如請求項13之方法，其中該鹼為烷氧化物或氫氧化物。
15. 如請求項1之方法，其中該式III之2,3-雙保護-5-去氧呋喃糖苷為β-變旋異構物。
16. 一種化合物，其化學式為：



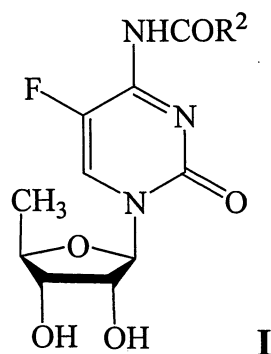
其中

R^1 為乙醯基；

Z 為三甲基矽烷；及

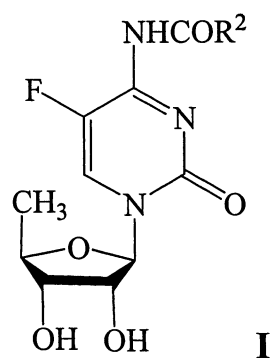
R^2 為戊氧基。

17. 一種方法，其係用於製備化學式為：



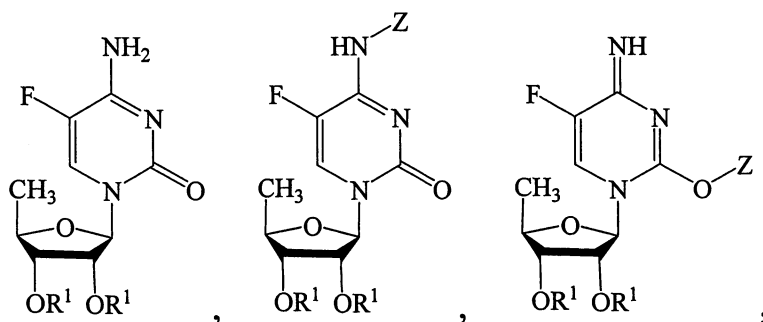
之 N^4 -醯基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物，其包括：在足以選擇性去除三烷基矽烷基 (Z) 和羥基保護基團 (R^1) 之條件下，將至少一種如請求項 16 之化合物與一鹼混合，以製備式 I 之 N^4 -醯基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物，其中 R^2 如請求項 16 所定義之基團。

18. 一種方法，其係用於製備化學式為：

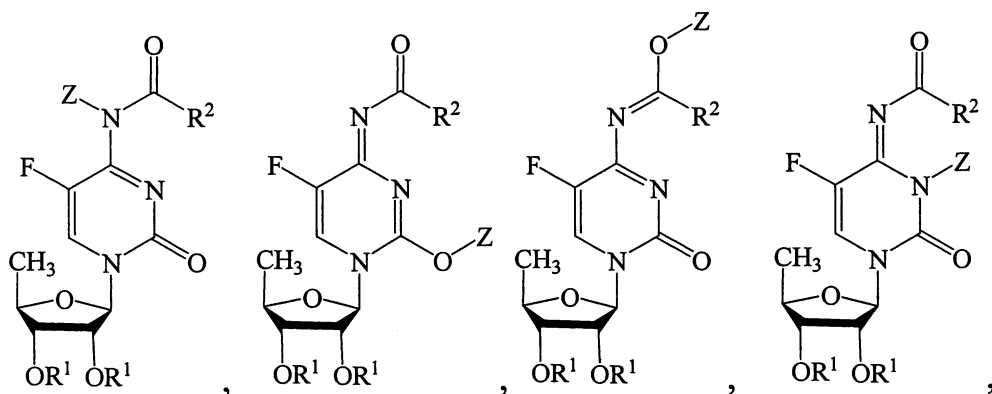


之 N^4 -鹽基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物，該方法包括：

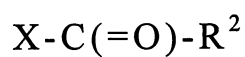
(a) 在一足以產生化學式為：



之經矽烷基化合物及經鹽基化合物或其混合物的條件下，將包含具有化學式為：



之5-氟胞苷化合物或其混合物之反應混合物依序與矽烷基化試劑及化學式為：



之醯基化試劑混合；

及

(b) 在足以產生該式I之N⁴-醯基-5'-去氧-5-氟胞苷化合物之條件下，選擇性去除該經矽烷基化化合物和經醯基化化合物上之矽烷基團和羥基保護基團，其中

R¹為乙醯基；

R²為戊氧基；

X為醯基活性基團；

Z為三甲基矽烷。

19. 如請求項18之方法，其中矽烷基化試劑為六甲基二矽氮烷。

20. 如請求項19之方法，其中步驟(a)中所用之矽烷基化試劑含量範圍為相對5-氟胞嘧啶化合物含量之約0.35莫耳當量至約0.45莫耳當量。

21. 如請求項18之方法，其中該方法包括乙腈作為反應溶劑。

22. 如請求項18之方法，其中去除矽烷基與羥基保護基之步驟包括甲苯作為溶劑。