

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4173195号
(P4173195)

(45) 発行日 平成20年10月29日(2008.10.29)

(24) 登録日 平成20年8月22日(2008.8.22)

(51) Int.Cl. F I
 C O 7 D 411/04 (2006.01) C O 7 D 411/04
 C O 7 D 239/34 (2006.01) C O 7 D 239/34

請求項の数 14 (全 18 頁)

| | | | |
|---------------|-----------------------|-----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平8-528932 | (73) 特許権者 | 591203819 |
| (86) (22) 出願日 | 平成8年3月26日(1996.3.26) | | ザ ウェルカム ファウンデーション リミテッド |
| (65) 公表番号 | 特表平11-502826 | | THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED |
| (43) 公表日 | 平成11年3月9日(1999.3.9) | | イギリス国ミドルセックス, ユービー6 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP1996/001353 | | 〇エヌエヌ, グリーンフォード, パークレー・アベニュー, グラクソ・ウェルカム・ハウス |
| (87) 国際公開番号 | W01996/030369 | (74) 代理人 | 100075812 |
| (87) 国際公開日 | 平成8年10月3日(1996.10.3) | | 弁理士 吉武 賢次 |
| 審査請求日 | 平成15年2月24日(2003.2.24) | (74) 代理人 | 100091487 |
| (31) 優先権主張番号 | 9506644.5 | | 弁理士 中村 行孝 |
| (32) 優先日 | 平成7年3月31日(1995.3.31) | (74) 代理人 | 100094640 |
| (33) 優先権主張国 | 英国 (GB) | | 弁理士 紺野 昭男 |

最終頁に続く

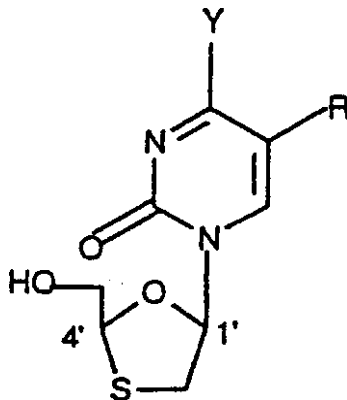
(54) 【発明の名称】ヌクレオシド類似体の合成方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】

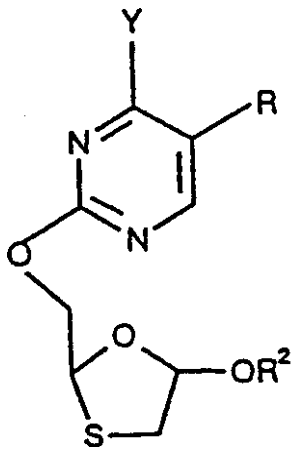


(I)

(式中、Rは水素、C₁₋₆アルキルまたはハロゲンであり、Yはヒドロキシ、アミノ、C₁₋₆アルコキシまたはOR¹であり、R¹は(d)-メントル、(l)-メントル、(d)-8-フェニルメントル、(l)-8-フェニルメントル、(+)-ノルエフェドリンまたは(-)-ノルエフェドリンである)

の化合物の製造方法であって、式(II)

【化2】



(II)

10

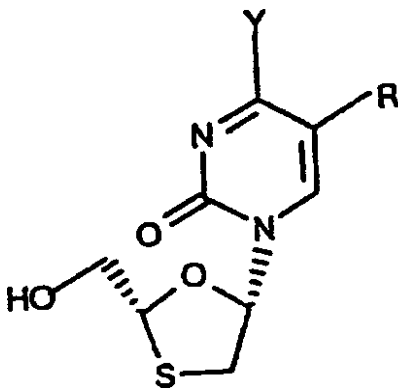
(式中、RおよびYは上記定義通りであり、R²は水素、C₁₋₆アシル、C₁₋₆アルキルまたはハロゲンである)

の化合物を、基OR²を脱離基に変換するのに適した適当なルイス酸または試薬で処理することを含む方法。

【請求項2】

式(Ia)

【化3】



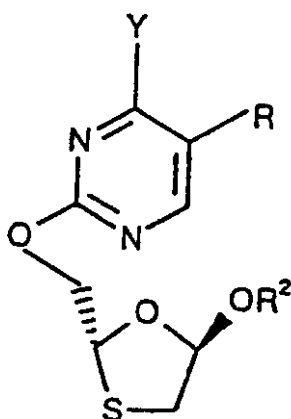
(Ia)

30

(式中、Rは水素、C₁₋₆アルキルまたはハロゲンであり、Yはヒドロキシ、アミノ、C₁₋₆アルコキシまたはOR¹であり、R¹は(d)-メンチル、(l)-メンチル、(d)-8-フェニルメンチル、(l)-8-フェニルメンチル、(+)-ノルエフェドリンまたは(-)-ノルエフェドリンである)

の化合物の製造方法であって、式(IIa)

【化4】



(IIa)

40

(式中、RおよびYは上記定義通りであり、R²は水素、C₁₋₆アシル、C₁₋₆アルキルまたはハロゲンである)

の化合物を、基OR²を変えるのに適した適当なルイス酸または試薬で処理する

50

ことを含む方法。

【請求項 3】

ルイス酸が塩化第二スズまたはトリメチルシリルトリフレートである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

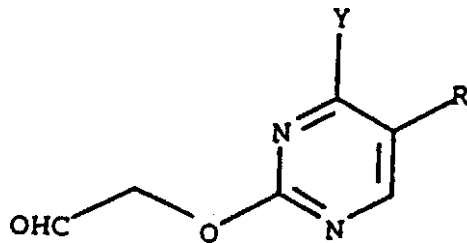
【請求項 4】

ルイス酸が塩化第二スズであり、処理を極性非プロトン性溶媒中、低温で行う、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

式 (II) の化合物を、式 (III)

【化 5】



(III)

(式中、R は水素、 C_{1-6} アルキルまたはハロゲンであり、Y はヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルコキシまたは OR^1 であり、 R^1 は (d) - メンチル、(l) - メンチル、(d) - 8 - フェニルメンチル、(l) - 8 - フェニルメンチル、(+) - ノルエフェドリンまたは (-) - ノルエフェドリンである)

の化合物と、1, 4 - ジチアン - 2, 5 - ジオールとを反応させ、そして必要または望ましいならば、誘導体化することによって製造する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

1, 4 - ジチアン - 2, 5 - ジオールとの反応を、非極性非プロトン性溶媒中、高温で行う、請求項 5 に記載の方法。

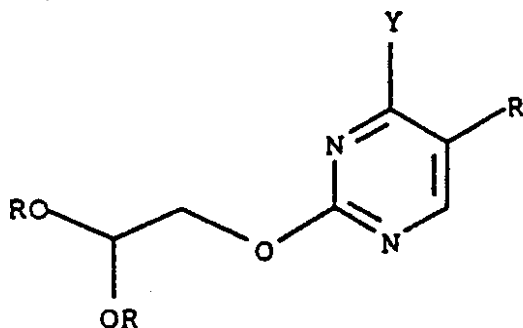
【請求項 7】

1, 4 - ジチアン - 2, 5 - ジオールとの反応を、無水トルエン中、約 100 °C で行う、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

式 (IV)

【化 6】



(IV)

(式中、R (同一でも異なってもよい) は水素、 C_{1-6} アルキルまたはハロゲンであり、Y はヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルコキシまたは OR^1 であり、 R^1 は (d) - メンチル、(l) - メンチル、(d) - 8 - フェニルメンチル、(l) - 8 - フェニルメンチル、(+) - ノルエフェドリンまたは (-) - ノルエフェドリンである)

の化合物であって、2 - (2, 2 - ジメトキシエトキシ) - 4 - エトキシ - 5 - フルオロピリミジンおよび 2 - (2, 2 - ジメトキシエトキシ) - 4 - エトキシ - 5 - ピリミジンから選択される化合物。

【請求項 9】

10

20

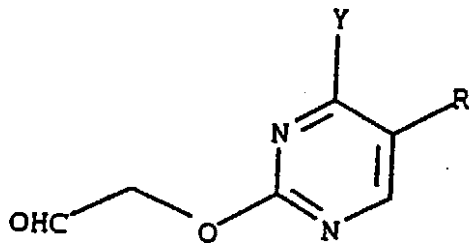
30

40

50

請求項 5 で定義した式 (III)

【化 7】



(III)

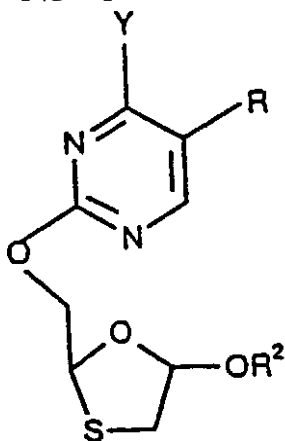
の化合物であって、2 - [(4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 2 - ピリミジニル) オキシ] アセトアルデヒドおよび 2 - [(4 - エトキシ - 2 - ピリミジニル) オキシ] アセトアルデヒドから選択される化合物。

10

【請求項 10】

請求項 1 で定義した式 (II)

【化 8】



(II)

20

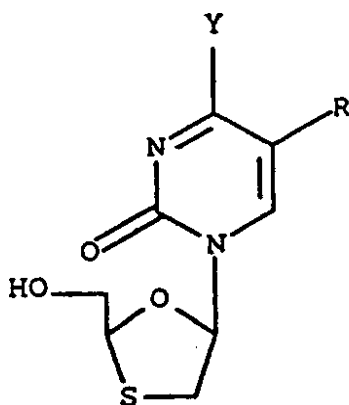
の化合物であって、2 - { [(4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 2 - ピリミジニル) オキシ] メチル } - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - オール、2 - { [(4 - エトキシ - 2 - ピリミジニル) オキシ] メチル } - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - オール、2 - { [(4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 2 - ピリミジニル) オキシ] メチル } - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル アセテートおよび 2 - { [(4 - エトキシ - 2 - ピリミジニル) オキシ] メチル } - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル アセテートから選択される化合物。

30

【請求項 11】

請求項 1 で定義した式 (I)

【化 9】



(I)

40

の化合物であって、(2 S^{*}, 5 R^{*}) - 4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル] ピリミジン - 2 - オンおよび (2 S^{*}, 5 R^{*}) - 4 - エトキシ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラ

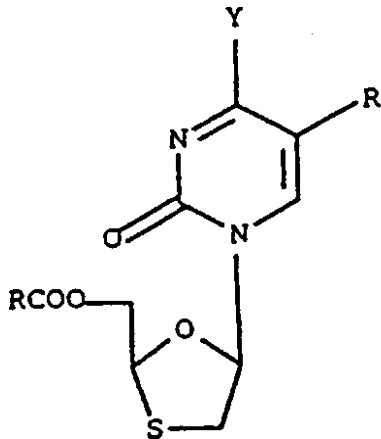
50

ン - 5 - イル]ピリミジン - 2 - オンから選択される化合物。

【請求項 1 2】

式 (VIII)

【化 1 0】



(VIII)

10

(式中、R (同一でも異なってもよい) は水素、 C_{1-6} アルキルまたはハロゲンであり、Y はヒドロキシ、アミノまたは C_{1-6} アルコキシである)

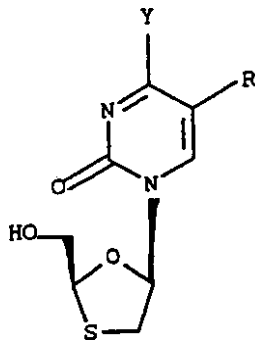
の化合物であって、(2S*, 5R*) - 4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ブタノイルオキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル]ピリミジン - 2 - オンおよび(2S*, 5R*) - 4 - エトキシ - 1 - [2 - (ブタノイルオキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル]ピリミジン - 2 - オンから選択される化合物。

20

【請求項 1 3】

式 (IX)

【化 1 1】



(IX)

30

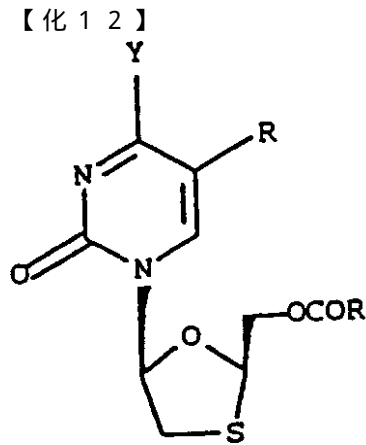
(式中、R は水素、 C_{1-6} アルキルまたはハロゲンであり、Y はヒドロキシ、アミノまたは C_{1-6} アルコキシである)

の化合物であって、(2S, 5R) - 4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル]ピリミジン - 2 - オンおよび(2S, 5R) - 4 - エトキシ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル]ピリミジン - 2 - オンから選択される化合物。

40

【請求項 1 4】

式 (X)



10

(式中、R (同一でも異なっていてもよい) は水素、 C_{1-6} アルキルまたはハロゲンであり、Y はヒドロキシ、アミノまたは C_{1-6} アルコキシである)

の化合物であって、(2R, 5S) - 4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ブタノイルオキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル]ピリミジン - 2 - オンおよび (2R, 5S) - 4 - エトキシ - 1 - [2 - (ブタノイルオキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル]ピリミジン - 2 - オンから選択される化合物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、分子内グリコシル化を用いて - ジアステレオマーのみを生成する、抗ウイルス性の 1, 3 - オキサチオランヌクレオシドの製造方法に関する。本発明はまた、本方法によって得られる新規な中間体にも関する。

20

1, 3 - ジオキサチオランヌクレオシドは 2 つのキラル中心 (フラノースナンバリングシステムによる C1 - および C4 - 位置) を有し、一般に - および - 形のジアステレオマー対として存在し、各形は 2 つの光学的对掌体を含む。 - および - ジアステレオマーは異なる抗ウイルス活性を有する傾向があり、 - 形の方が一般により有効である。同様に、各ジアステレオマーの光学的对掌体対は異なる性質を有する傾向がある。

- ジアステレオマーはこれまで、ジアステレオマー混合物を製造し、その後、溶解度差またはクロマトグラフィーのような物理的方法による - 形の煩雑な分離によって得られてきた。 - 異性体の全体収率は一般に 50% 未満である。

30

国際特許出願 WO 91 / 11186 には、特定のルイス酸、一般に塩化第二スズの存在下、炭水化物または炭水化物類似成分と複素環式塩基とを縮合することによって 1, 3 - オキサチオランヌクレオシドを高い - ジアステレオマー選択性で得る方法が記載されている。この方法はまた国際特許出願 WO 92 / 14743 にも例示されている。

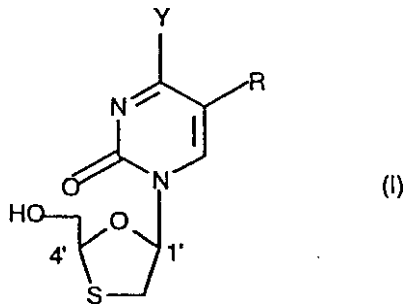
炭水化物または類似成分とプリンまたはピリミジン塩基との縮合にかかわるヌクレオシド類似体の別のジアステレオ選択的製造方法は、WO 92 / 20669 および WO 95 / 29174 に記載されている。

我々はこのたび、 - 汚染物質を含まない 1, 3 - オキサチオランピリミジンヌクレオシドの - ジアステレオマーのみを生成する効率的で新規な方法を開発した。合成にかかわる重要な工程は、適当な複素環式アセトアルデヒドを 1, 4 - ジチアン - 2, 5 - ジオールで環化して "5 - テザード (tethered)" 1, 3 - オキサチオランヌクレオシド類似体を得、その後、炭水化物環の同じ面で分子内グリコシル化して (1 - テザード) - ジアステレオマーのみを得るものである。5 - テザードフラノースヌクレオシドの分子内グリコシル化は、特に日本国特許第 06263792 - A 号から公知であるが、これにはそのような方法を抗ウイルス性 1, 3 - オキサチオランヌクレオシドの製造に適用する記載はない。得られる - ジアステレオマーは、相当するシチジン類似体に加水分解しても、あるいは当業者に公知の適当な技術によって、例えばエステル化し、その後、酵素による選択的加水分解をし、"不所望な" 光学的对掌体を除去し、そして所望の光学的对掌体形のエステルの加水分解を行うことによって分割してもよい。あるいは、例えば、キラル補助体を用いることによって実質的に光学对掌的に純粋な中間体を得ることも可能であ

40

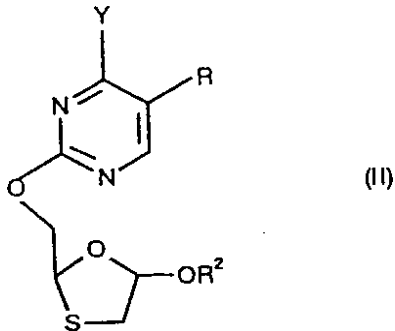
50

り、この中間体を用いて所望の光学対掌的に純粋な生成物を得ることができる。
本発明の1つの態様は、式(I)



(I)

(式中、Rは水素、C₁₋₆アルキルまたはハロゲンであり、Yはヒドロキシ、アミノ、C₁₋₆アルコキシまたはOR¹であり、R¹はキラル補助基である)
の化合物の製造方法であって、式(II)



(II)

(式中、RおよびYは上記定義通りであり、R²は水素、C₁₋₆アシル、C₁₋₆アルキルまたはハロゲンである)

の化合物を、基OR²を脱離基に変換するのに適した適当なルイス酸または試薬で処理することを含む方法を提供するものである。

適当なルイス酸には、例えば、塩化第二スズまたはトリメチルシリルトリフレートが含まれる。ルイス酸との反応は極性非プロトン性溶媒中、低温(例えば、0 ~ -20)で行うのが適しており、その後、塩基で処理する。

R²がHである場合、基OR²をハロゲン化剤、例えばチエニルハライドもしくはオキサリルハライド、またはトシルもしくはメシルハライドとの反応によって脱離基に変えると好都合である。OR²を脱離基(すなわち、環窒素原子が容易に置換しうる基)へ変える別の方法は、当業者にとって明らかなことである。

変化しうるRが一般式において2回以上生じる場合、各々の位置の基が同じでも異なってもよいことは、無論のことである。

ここで用いるように、ハロゲンは臭素、塩素、フッ素またはヨウ素、特に塩素またはフッ素、とりわけフッ素を意味する。

”キラル補助体(chiral auxiliary)”は、ラセミ混合物の化学分割に用いる非対称分子を意味する。そのようなキラル補助体は、*p*-メチルベンジルアミンのように1つのキラル中心またはメタノールのようにいくつかのキラル中心を有していてもよい。キラル補助体の目的は、出発物質に組み込んで、得られるジアステレオマー混合物の分離を容易にすることである。例えば、J. Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, pp. 251-369, John Wiley & Sons, New York (1981) 参照。R¹がキラル補助基である場合、これは(*d*)-メンチル、(*l*)-メンチル、(*d*)-8-フェニルメンチル、(*l*)-8-フェニルメンチル、(+)-ノルエフェドリンおよび(-)-ノルエフェドリンから選択するのが好ましい。さらに好ましくは、R¹は(*l*)-メンチルまたは(*d*)-メンチルであり、最も好ましくは(*l*)-メンチルである。

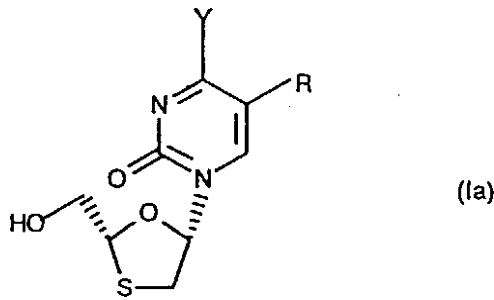
本発明の別の態様は、式(Ia)

10

20

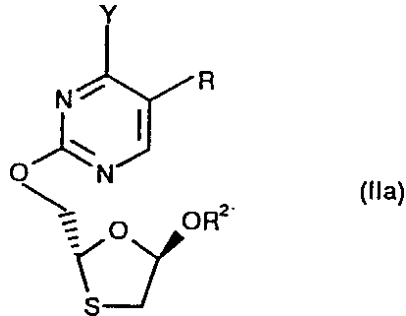
30

40



(式中、RおよびYは前記定義通りである)
の化合物の製造方法であって、式(IIa)

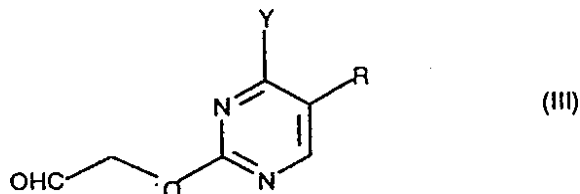
10



(式中、R、YおよびR²は上記定義通りである)
の化合物を、基OR²を脱離基に変えるのに適した適当なルイス酸または試薬で処理する
ことを含む方法を提供するものである。

20

本発明の別の態様は、式(III)



(式中、RおよびYは上記定義通りである)

の化合物を、1,4-ジチアン-2,5-ジオールと、非極性非プロトン性溶媒中、高温
(例えば、100)で反応させて、R²がHである式(II)の化合物を得ることを含む、
式(II)の化合物の製造方法を提供するものである。R²がH以外である式(II)の化合物
は相当するヒドロキシ化合物から、標準的な方法を用いる、例えばアルカノイルハライド
/塩基または無水カルボン酸/塩基で処理する誘導化によって製造しうる。

30

式(III)の化合物と1,4-ジチアン-2,5-ジオールとの反応で、R²がHである式
(II)の化合物の異性体混合物が得られる。YがOR¹である場合、式(IIa)の化合物
はジアステレオマー混合物から選択的に結晶化しうる。本発明のさらに別の態様は、Rが
Hであり、YがOR¹である式(IIa)の化合物を異性体混合物から、少なくとも一部が
溶液中の異性体混合物を、RがHであり、YがOR¹である所望の単一の光学的对掌体
(IIa)の結晶化を完全に抑制することなく異性体の相互変換を行うことができる薬剤で処
理することによって得る方法を提供するものである。式(IIa)の他の化合物は、RがH

40

トランス異性体の結晶化を完全に抑制することなく異性体の相互変換を行うことができる
薬剤は、例えば、アルコール、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、i-
プロパノール、n-ブタノール、i-ブタノール、t-ブタノール、および有機塩基、特
にt-アミン、例えばピリジンおよびトリエチルアミン並びにHunig塩基である。好
ましい薬剤はトリエチルアミンである。

異性体の相互変換は、所望の異性体または異性体混合物の結晶化を可能にし、かつ所望の
異性体または異性体混合物の有意な分解を生じない濃度および温度条件下で、式(II)の
アルコールと反応しない適当な溶媒または溶媒混合物中で行いうる。適した溶媒は、例え
ば、脂肪族または芳香族炭化水素、エーテル、エステルおよび塩素化炭化水素である。相

50

互変換は約 - 20 ~ 120 、より好ましくは約 - 10 ~ 80 、例えば約 0 ~ 50 で行うのが好ましい。

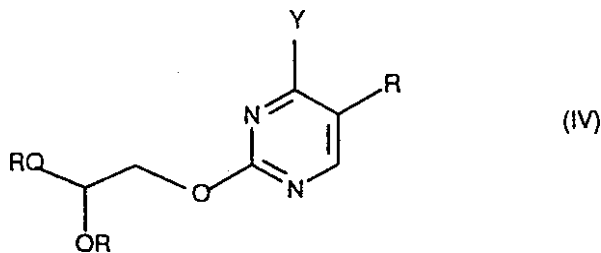
溶媒、温度、相互変換剤、および特に相互変換剤の量の選択は、異性体中に存在する基 R、R¹およびR²の性質に基づく実験の積み重ねとして行うのがベストであることは、当業者にとって明らかなことである。しかしながら、有機塩基を相互変換剤として用いるとき、好ましい量は一般に、存在する(II)の全ての異性体の合計に基づいて2モル当量未満である。

異性体の相互変換は異性体混合物の製造とは別に行ってもよい；しかしながら、製造と同時に進行すると都合である。

相互変換法は、単離された(IIa)の異性体純度を高めるのにも用いる。

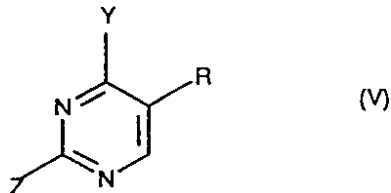
相互変換法により、所望の異性体(IIa)の単離収率は理論値の50%以上に(全ての立体異性体の形成に基づいて)、一般には理論値の約60~約90%に高めうる；しかし、理論値の100%に近い収率が得られることもある。

式(III)の化合物は、式(IV)

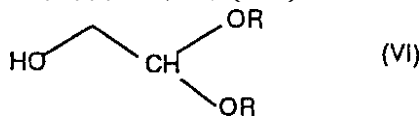


(式中、R(同一でも異なるものでもよい)およびYは上記定義通りである)の化合物を水性トリフルオロ酢酸(90%)と高温で反応させることによって製造しうる。

式(IV)の化合物は、式(V)



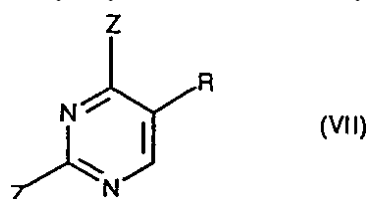
(式中、RおよびYは上記定義通りであり、Zは適当な脱離基、例えば塩素である)の化合物を、式(VI)



(式中、R(同一でも異なるものでもよい)は上記定義通りである)

の化合物と、低温にて、極性非プロトン性溶媒中、塩基の存在下で反応させることによって製造しうる。

式(V)の化合物は、式(VII)



(式中、RおよびZ(同一でも異なるものでもよい)は上記定義通りである)の化合物を適当な求核試薬、例えば、式(V)の化合物中のYがエトキシである場合、EtO⁻(NaOEt/EtOH)と反応させることによって製造しうる。

式(VI)および(VII)の化合物は商業的に得ても、あるいは商業的に入手しうる出発物質から当業者に公知の方法、例えば、式(VII)の化合物中のRがフッ素であり、Zが塩素である場合、5-フルオロウラシルとオキシ塩化リンとを塩基の存在下、高温で処理することによって製造してもよい。

10

20

30

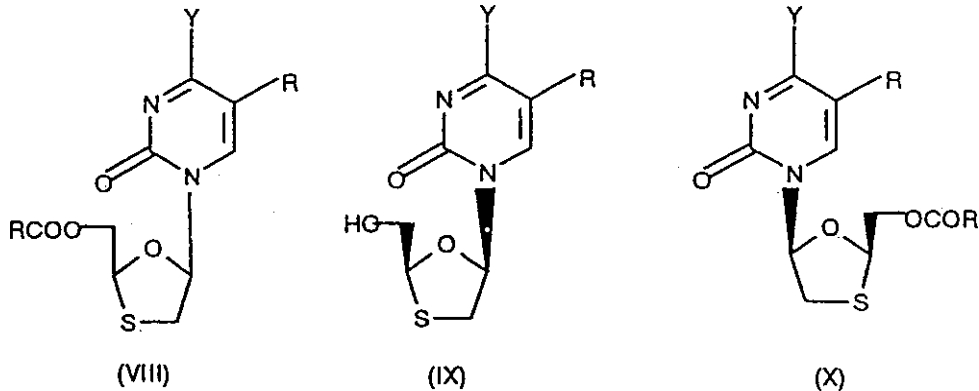
40

50

上述のように、C 4 - 位置の Y が C₁₋₆アルコキシまたは OR¹である式 (I) の化合物は、アンモニア性メタノールと共に加熱することによって、シチジン類似体 (Y = NH₂) に変換でき、あるいはラセミの場合、当業者に公知の適当な技術、例えば国際特許 WO 9 2 / 1 4 7 4 3 に記載の酵素法の 1 つによって分割してもよい。

そのような方法によると、ラセミ - ジアステレオマー (I) を、例えば無水酪酸を用いて、C 5 - 位置でエステル化し、そしてラセミエステル (VIII) を適当な酵素、一般にはブタの肝臓のエステラーゼで処理して " 不所望の " 光学的对掌体を選択的に加水分解し、水溶性でありかつ所望の (非加水分解) 光学的对掌体 (X) から分離することができる 5 - OH 化合物 (IX) に戻す。光学的对掌体 (X) は、アンモニア性メタノールと共に加熱することによって、所望の光学的对掌体形の 4 - NH₂ , 5 - OH 化合物に変換する。

10



20

本発明の方法は特に、(2 R , 5 S) - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル] シトシン、(2 R , 5 S) - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル] シトシン、(±) - シス - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル] シトシンおよび (±) - シス - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル] シトシンの製造に適用しうる：

本発明の別の態様は、式 (IV)、(III)、(II) および (I) の新規な化合物 (後者には、ラセミ化合物、(2 S , 5 R) - 光学的对掌体 (IX)、エステル化ラセミ化合物 (VI) およびエステル化 (2 R , 5 S) - 光学的对掌体 (X) が含まれる) を提供するものである。(2 R , 5 S) - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル] シトシン、(2 R , 5 S) - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル] シトシン、(±) - シス - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル] シトシンおよび (±) - シス - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル] シトシンの製造から生じる具体的な中間体化合物の例を以下に示す：

30

- 2 - (2 , 2 - ジメトキシエトキシ) - 4 - エトキシ - 5 - フルオロピリミジン
- 2 - (2 , 2 - ジメトキシエトキシ) - 4 - エトキシ - ピリミジン
- 2 - [(4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 2 - ピリミジニル) オキシ] アセトアルデヒド
- 2 - [(4 - エトキシ - 2 - ピリミジニル) オキシ] アセトアルデヒド
- 2 - { [(4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 2 - ピリミジニル) オキシ] メチル } - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - オール
- 2 - { [(4 - エトキシ - 2 - ピリミジニル) オキシ] メチル } - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - オール
- 2 - { [(4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 2 - ピリミジニル) オキシ] メチル } - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル アセテート
- 2 - { [(4 - エトキシ - 2 - ピリミジニル) オキシ] メチル } - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル アセテート
- (2 S * , 5 R *) - 4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル] ピリミジン - 2 - オン

40

50

(2 S^{*}, 5 R^{*}) - 4 - エトキシ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル] ピリミジン - 2 - オン

(2 S^{*}, 5 R^{*}) - 4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ブタノイルオキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル] ピリミジン - 2 - オン

(2 S^{*}, 5 R^{*}) - 4 - エトキシ - 1 - [2 - (ブタノイルオキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル] ピリミジン - 2 - オン

(2 S^{*}, 5 R^{*}) - 4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル] ピリミジン - 2 - オン

(2 S^{*}, 5 R^{*}) - 4 - エトキシ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル] ピリミジン - 2 - オン

(2 R^{*}, 5 S^{*}) - 4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ブタノイルオキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル] ピリミジン - 2 - オン

(2 R^{*}, 5 S^{*}) - 4 - エトキシ - 1 - [2 - (ブタノイルオキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル] ピリミジン - 2 - オン

本発明の方法の次の実施例は説明のためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。全ての場合において、¹H NMRおよびC, H, N元素分析は表示構造と一致した。

実施例 1

(2 R, 5 S) - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル] シトシンの製造

(a) 2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロピリミジン

5 - フルオロウラシル (アルドリッチ、8.00 g、61.5 mmol) のオキシ塩化リン (25.0 mL、41.12 g、268 mmol) 中の懸濁液に、N, N - ジエチルアニリン (12.6 mL、11.81 g、80 mmol) を加え、混合物を100 で1.5時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物をH₂O / Et₂O (400 mL、1 : 1) に注ぎ入れた。水性相をEt₂Oで抽出し、一緒にした有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発させて (水流ポンプ、35)、所望の生成物 (10.2 g、99%) を黄色がかった固体として得た：融点34 ~ 36 (文献によると35 ~ 36)。

(b) 2 - クロロ - 4 - エトキシ - 5 - フルオロピリミジン

工程 (a) からの生成物 (10.0 g、59.9 mmol) の無水EtOH (40 mL) 中の溶液に、0、窒素雰囲気下で、1M NaOEt / EtOH (61 mL、61 mmol) を加え、混合物を1時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物をH₂OとEt₂Oとの間で分配した。水性相をEt₂Oで抽出し、一緒にした有機相をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発させて (水流ポンプ、35)、所望の生成物 (8.74 g、83%) を黄色がかった固体として得た：融点30 ~ 32 (文献によると31 ~ 32) ; ¹H NMR (CDCl₃) : 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.53 (4重線, J = 7 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H); MS m/z 179 (M + 3, 17%), 177 (M + 1, 50%), 149 (100%)。分析値：C₆H₆ClFN₂Oとして計算した理論値C, 40.81; H, 3.42; N, 15.86。実測値C, 40.90; H, 3.45; N, 15.81。

(c) 2 - (2, 2 - ジメトキシエトキシ) - 4 - エトキシ - 5 - フルオロピリミジン

無水DMF (70 mL) 中の60% NaH / 鉱油 (2.88 g、72.2 mmol) の懸濁液に、0、窒素雰囲気下で、グリコールアルデヒドジメチルアセタール (ランカスター、6.13 g、57.7 mmol) を加えた。混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次に、工程 (b) からの生成物 (8.5 g、48.1 mmol) の無水DMF (70 mL) 中の溶液に、-55 で15分かけて移した。混合物を2時間かけて-20 に温め、次に、AcOHで中和した。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物をH₂OとCH₂Cl₂との間で分配した。水性相をCH₂Cl₂で抽出し、一緒にした有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 5) にかき、所望の生成物 (9.75 g、82%) を油状物として得た；¹H NMR (CDCl₃) : 1.

10

20

30

40

50

4.2 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.43 (s, 6H), 4.32 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.50 (4重線, J = 7.0 Hz, 2H), 4.75 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H); MS m/z 215 (M - OCH₃, 100%). 分析値: C₁₀H₁₅FN₂O₄として計算した理論値 C, 48.78; H, 6.14; N, 11.38。実測値 C, 48.84; H, 6.06; N, 11.36。

(d) 2 - [(4 - エトキシ - 5 - フルオロピリミジニル) オキシ] アセトアルデヒド
 工程 (c) からの生成物 (6.0 g、24.4 mmol) と 90% TFA / H₂O (50 mL) との混合物を 50 で 2.5 時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を CHCl₃ と飽和 NaHCO₃ / H₂O との間で分配した。水性相を CHCl₃ (×2) で抽出し、一緒にした抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発させて、所望の生成物 (4.82 g、99%) を無色油状物として得た。これはそれ以上精製することなく次の工程で用いた。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 2) で分析的に純粋な物質を無色油状物として得た: ¹H NMR (CDCl₃): 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.40 (4重線, J = 7.0 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 8.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.74 (s, 1H); MS m/z 201 (M + 1, 100%)。分析値: C₈H₉FN₂O₃ · 0.25 H₂Oとして計算した理論値 C, 46.95; H, 4.68; N, 13.69。実測値 C, 46.81; H, 4.61; N, 13.64。

(e) 2 - { [(4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 2 - ピリミジニル) オキシ] メチル } - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - オール

工程 (d) からの生成物 (4.6 g、23.0 mmol) と 1, 4 - ジチアン - 2, 5 - ジオール (アルドリッチ、1.92 g、12.65 mmol) の無水トルエン (90 mL) 中の混合物を 100 で 2 時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、真空中で乾燥して、所望の生成物 (6.27 g、99%) をワックス状の薄い黄色の固体として得た。これはそれ以上精製することなく次の工程で用いた (¹H NMR 分光分析によるジアステレオマー比 ~ 1 : 1)。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 2) で分析的に純粋な物質を白色固体として得た: 融点 85 ~ 87 ; ¹H NMR (CDCl₃): 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.42 (br s, 1H), 3.10 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 4.43 (4重線, J = 7.0 Hz, 2H), 4.77 (dd, J = 12.0, 7.0 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 2H), 5.92 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H); 他のジアステレオマーに見られるのと同様な組の信号; MS m/z 201 (M - C₂H₃OS, 100%)。分析値: C₁₀H₁₃FN₂O₄Sとして計算した理論値 C, 43.47; H, 4.74; N, 10.14; S, 11.61。実測値 C, 43.56; H, 4.78; N, 10.04; S, 11.66。

(f) 2 - { [(4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 2 - ピリミジニル) オキシ] メチル } - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル アセテート

工程 (e) からの生成物 (1.0 g、3.62 mmol) とピリジン (0.8 mL、0.78 g、9.88 mmol) の CH₂Cl₂ (12 mL) 中の溶液に 0 で、AcCl (0.35 mL、0.37 g、4.7 mmol) を加えた。周囲温度で 1 時間後、飽和 NaHCO₃ / H₂O を加え、水性相を CHCl₃ で抽出した。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発させ、真空中で乾燥して、所望の生成物 (1.13 g、99%) を黄色油状物として得た。これはそれ以上精製することなく次の工程で用いた (¹H NMR 分光分析によるジアステレオマー比 ~ 2 : 1)。フラッシュクロマトグラフィー (アセトン / CH₂Cl₂、1 : 24) で分析的に純粋な物質を無色油状物として得た: ¹H NMR (CDCl₃): 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.15 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.60 (m, 4H), 5.73 (m, 1H), 6.70 (d,

10

20

30

40

50

$J = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H), $8.03 \text{ (d, } J = 2.5 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$; 他のジアステレオマーに見られるのと同様な組の信号; $MS \ m/z \ 259 \text{ (M-OAc, } 9\%)$, 159 (100\%) 。分析値: $C_{12}H_{15}FN_2O_5S$ として計算した理論値 $C, 45.28$; $H, 4.75$; $N, 8.80$; $S, 10.07$ 。実測値 $C, 45.35$; $H, 4.76$; $N, 8.83$; $S, 10.11$ 。

(g) (2S*, 5R*) - 4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル]ピリミジン - 2 - オン

工程 (f) からの生成物 (0.21 g , 0.66 mmol) と 4 オングストローム分子ふるい (0.3 g) の無水 CH_3CN (20 mL) 中の混合物へ、窒素雰囲気下、 -20°C で、トリメチルシリルトリプレート (アルドリッチ、 0.14 mL , 0.16 g , 0.73 mmol) をゆっくり加えた。混合物を 2 時間 -20°C で攪拌した後、 $1 \text{ M NaOH/H}_2\text{O}$ (2.0 mL , 2.0 mmol) を加えた。 0°C で 2 時間後、混合物を $AcOH$ で中和した。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン、 $9:1$) で所望の生成物 (0.11 g , 60%) を白色固体として得た: 融点 $162 \sim 164^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)}$: $1.39 \text{ (t, } J = 7.0 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$, $3.29 \text{ (d, } J = 12.0, 2.7 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $3.60 \text{ (dd, } J = 12.0, 5.4 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $3.82 \text{ (ddd, } J = 12.5, 5.4, 3.5 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $3.95 \text{ (ddd, } J = 12.5, 5.4, 3.5 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $4.45 \text{ (4重線, } J = 7.0 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $5.31 \text{ (t, } J = 3.5 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $5.63 \text{ (t, } J = 5.4 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $6.20 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $8.74 \text{ (d, } J = 6.7 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$; $MS \ m/z \ 277 \text{ (M+1, } 4\%)$, 159 (100\%) 。分析値: $C_{10}H_{13}FN_2O_4S$ として計算した理論値 $C, 43.47$; $H, 4.74$; $N, 10.14$; $S, 11.61$ 。実測値 $C, 43.54$; $H, 4.76$; $N, 10.18$; $S, 11.52$ 。

(h) (2S*, 5R*) - 4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ブタノイルオキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル]ピリミジン - 2 - オン

工程 (g) からの生成物 (90 mg) のピリジン (0.2 mL) 中の溶液へ、無水酪酸 (1.0 mL) を加え、得られた混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。氷水を加え、水溶液を $1 \text{ N HCl/H}_2\text{O}$ で $\text{pH } 2$ に調整し、 $CHCl_3$ ($\times 3$) で抽出した。一緒にした有機相を $NaHCO_3/H_2O$ およびブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。得られた油状物を真空中、 50°C で 18 時間、窒素流下で乾燥して、所望の生成物 (100 mg) を無色固体として得た: $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: $0.99 \text{ (t, } 3 \text{ H)}$, $1.42 \text{ (t, } 3 \text{ H)}$, $1.70 \text{ (6重線, } 2 \text{ H)}$, $2.42 \text{ (t, } 2 \text{ H)}$, $3.23 \text{ (d, } 1 \text{ H)}$, $3.60 \text{ (dd, } 1 \text{ H)}$, $4.45 \text{ (dd, } 1 \text{ H)}$, $4.50 \text{ (4重線, } 2 \text{ H)}$, $4.65 \text{ (dd, } 1 \text{ H)}$, $5.40 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $6.30 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $8.15 \text{ (d, } 1 \text{ H)}$; $MS \ m/z \ 347 \text{ (M+1, } 25\%)$, 159 (100\%) 。

(i) (2R, 5S) - 4 - エトキシ - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ブタノイルオキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル]ピリミジン - 2 - オン

工程 (h) からの生成物 (10 mg) の $20\% \text{ CH}_3\text{CN/バッファ}$ (3.0 mL , 0.05 M , $\text{pH } 8.0$, リン酸塩) 中の溶液へ、PLE (ブタの肝臓のエステラーゼ、 $1.5 \mu\text{l}$, シグマ) を加え、混合物を周囲温度で 24 時間攪拌した。水溶液をヘキサン ($2 \times$) で抽出し、一緒にした抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。有機抽出物の HPLC 分析 (キラル パック AS; EtOH; 1.5 mL/分) は、単一の光学的対掌酪酸エステル (4 mg) の存在を示した。光学的対掌アルコールは水性相で検出された。エステル: $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: $0.97 \text{ (t, } J = 7.4 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$, $1.42 \text{ (t, } J = 7.0 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$, $1.67 \text{ (6重線, } J = 7.4 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $2.40 \text{ (t, } J = 7.4 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $3.23 \text{ (d, } J = 12.8 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $3.60 \text{ (dd, } J = 12.8, 5.3 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $4.46 \text{ (dd, } J = 12.6, 2.5 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $4.52 \text{ (4重線, } J = 7.0 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $4.65 \text{ (dd, } J = 12.6, 4.0 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $5.37 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $6.29 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, 8

. 1 2 (d , J = 6 H z , 1 H) 。

(j) (2 R , 5 S) - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル] シトシン

工程 (i) からのエステル (4 m g) の $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$ (2 m L) 中の溶液をテフロンライナーを施した鋼ポンベに装填し、密閉し、70 で18時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させて、所望の生成物 (2 m g) を得た。HPLC, ^1H NMRおよびMS特性は確実な試料のものと同であった。

実施例 2

(2 R , 5 S) - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル] シトシンの製造

(a) 2 - クロロ - 4 - エトキシピリミジン

2 , 4 - ジクロロピリミジン (アルドリッチ 10 . 0 g , 67 . 12 mmol) の無水 EtOH (120 mL) 中の溶液に、窒素雰囲気下、-3 で、1 M NaOEt / EtOH (68 mL , 68 mmol) をゆっくり (2 時間かけて) 加え、得られた混合物を1時間撈拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を H_2O と Et_2O との間で分配した。水性相 Et_2O で抽出し、一緒にした有機相をブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4) 、蒸発させた (水流ポンプ、35) 。得られた残留物を濾過し、石油エーテルで洗浄して、所望の生成物 (8 . 05 g , 75 %) を黄色がかった固体として得た：融点 30 ~ 31 (文献によると 35) ; ^1H NMR (CDCl_3) : 1 . 40 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) , 4 . 44 (4 重線 , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 6 . 62 (d , J = 5 . 7 H z , 1 H) , 8 . 27 (d , J = 5 . 7 H z , 1 H) ; MS m / z 161 (M + 3 , 34 %) , 159 (M + 1 , 100 %) 。分析値： $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$ として計算した理論値 C , 45 . 44 ; H , 4 . 45 ; N , 17 . 66 ; Cl , 22 . 36 。実測値 C , 45 . 32 ; H , 4 . 41 ; N , 17 . 60 ; Cl , 22 . 43 。

(b) 2 - (2 , 2 - ジメトキシエトキシ) - 4 - エトキシピリミジン

60 % NaH / 鉱油 (2 . 55 g , 63 . 96 mmol) の無水 DMF (70 mL) 中の懸濁液に、0 、窒素雰囲気下で、グリコールアルデヒドジメチルアセタール (アルドリッチ、5 . 65 g , 53 . 3 mmol) をゆっくり加えた。混合物を周囲温度で1時間撈拌し、次に、工程 (a) からの生成物 (8 . 05 g , 50 . 76 mmol) の無水 DMF (70 mL) 中の溶液に、-55 で15分かけて移した。混合物を -20 に2時間かけて温め、次いで、AcOHで中和した。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を H_2O と CH_2Cl_2 との間で分配した。水性相を CH_2Cl_2 で抽出し、一緒にした有機相を乾燥し (Na_2SO_4) 、真空中で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 4) にかけて、所望の生成物 (7 . 92 g , 69 %) を無色の油状物として得た： ^1H NMR (CDCl_3) : 1 . 37 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) , 3 . 44 (s , 6 H) , 4 . 36 - 4 . 43 (m , 4 H) , 4 . 78 (t , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 6 . 34 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 8 . 15 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) ; MS m / z 229 (M = 1 , 13 %) , 197 (100 %) 。分析値： $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算した理論値 C , 52 . 62 ; H , 7 . 07 ; N , 12 . 27 。実測値 C , 52 . 45 ; H , 7 . 01 ; N , 12 . 26 。

(c) 2 - [(4 - エトキシ - 2 - ピリミジニル) オキシ] アセトアルデヒド

工程 (b) からの生成物 (6 . 0 g , 24 . 4 mmol) および 90 % TFA / H_2O (45 mL) の混合物を50 で2時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を CHCl_3 と飽和 $\text{NaHCO}_3 / \text{H}_2\text{O}$ との間で分配した。水性相を CHCl_3 (x 2) で抽出し、一緒にした抽出物を乾燥し (Na_2SO_4) 、真空中で蒸発させて、所望の生成物 (4 . 48 g , 94 %) を無色の油状物として得た； ^1H NMR (CDCl_3) : 1 . 38 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) , 4 . 37 (4 重線 , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 4 . 80 (s , 2 H) , 6 . 40 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 8 . 15 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 9 . 74 (s , 1 H) ; MS m / z 183 (M + 1 , 100 %) 。分析値： $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0 . 25 \text{H}_2\text{O}$ として計算した理論値 C , 51 . 47 ; H , 5 . 67 ; N ,

10

20

30

40

50

15.01. 実測値 C, 51.38; H, 5.69; N, 14.76.

(d) 2 - { [(4 - エトキシ - 2 - ピリミジニル) オキシ] メチル } - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - オール

工程 (c) からの生成物 (4.0 g、22.0 mmol) および 1, 4 - ジチアン - 2, 5 - ジオール (アルドリッチ、1.67 g、11.0 mmol) の無水トルエン (80 mL) 中の混合物を 100 で 2 時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、真空中で乾燥して、所望の生成物 (6.27 g、99%) をワックス状の薄い黄色油状物として得た。これはそれ以上精製することなく次の工程で用いた (^1H NMR 分光分析によるジアステレオマー比 ~ 1 : 1)。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、2 : 3) で分析的に純粋な物質を無色油状物として得た; ^1H NMR (CDCl₃): 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.07 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.26 (dm, J = 11.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.58 (m, 3H), 4.85 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 6.0, 4.5 Hz, 1H), 5.92 (m, 1H), 6.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 他のジアステレオマーに見られるのと同様な組の信号; MS m/z 197 (M - C₂H₅O, 41%), 133 (100%)。分析値: C₁₀H₁₄N₂O₄S として計算した理論値 C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85; S, 12.41。実測値 C, 46.40; H, 5.44; N, 10.79; S, 12.49。

10

(e) 2 - { [(4 - エトキシ - 2 - ピリミジニル) オキシ] メチル } - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル アセテート

工程 (d) からの生成物 (1.0 g、3.9 mmol)、ピリジン (0.7 mL、0.68 g、8.65 mmol) および Ac₂O (2.0 mL、2.26 g、21.2 mmol) の混合物を周囲温度で 1.5 時間攪拌した。氷水を加え、得られた混合物を 15 分間攪拌した。混合物を EtOAc で抽出し、一緒にした抽出物を飽和 NaHCO₃ / H₂O で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発させ、真空中で乾燥して、所望の生成物 (1.15 g、99%) をオレンジ色の油状物として得た。これはそれ以上精製することなく次の工程で用いた (^1H NMR 分光分析によるジアステレオマー比 ~ 2 : 1)。 ^1H NMR (CDCl₃): 1.40 (t, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.08 (d, 1H), 3.27 (dd, 1H), 4.40 - 4.70 (m, 4H), 5.79 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 8.18 (d, 1H); 他のジアステレオマーに見られるのと同様な組の信号; MS m/z 241 (M - OAc, 4%), 141 (100%)。分析値: C₁₂H₁₆FN₂O₅S として計算した理論値 C, 47.99; H, 5.37; N, 9.33; S, 10.68。実測値 C, 47.88; H, 5.43; N, 9.22; S, 10.60。

30

(f) (2S*, 5R*) - 4 - エトキシ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル] ピリミジン - 2 - オン

工程 (e) からの生成物 (0.20 g、0.66 mmol) の無水 CH₃CN (12 mL) 中の溶液へ、窒素雰囲気下、0 で、塩化第二スズ (アルドリッチ、0.12 mL、0.27 g、1.05 mmol) をゆっくり加えた。混合物を 2 時間 0 で攪拌した後、1 M NaOH / H₂O (5.5 mL、5.5 mmol) を加えた。0 で 1 時間後、混合物を AcOH で中和した。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を CHCl₃ と水との間で分配した。水性相を CHCl₃ (× 2) で抽出し、一緒にした抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、2 : 1、次いで EtOAc) にかけて、所望の生成物 (0.10 g、60%) を白色固体として得た: 融点 117 ~ 118 ; ^1H NMR (DMSO - d₆): 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.15 (dd, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 3.71 - 3.84 (m, 2H), 4.26 (4 重線、J = 7.0 Hz, 2H), 5.22 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.0 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, J =

40

50

5.5, 3.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H); MS m/z 259 (M+1, 4%), 141 (100%). 分析値: C₁₀H₁₄N₂O₄Sとして計算した理論値 C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85; S, 12.41。実測値 C, 46.58; H, 5.49; N, 10.84; S, 12.34。

(g) (2S*, 5R*) - 4 - エトキシ - 1 - [2 - (ブタノイルオキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル]ピリミジン - 2 - オン

工程(f)からの生成物(0.30g、1.16mmol)のピリジン(0.19mL、0.18g、2.32mmol)中の溶液へ、無水酪酸(0.37mL、0.36g、2.32mmol)を加え、得られた混合物を周囲温度で2時間撹拌した。飽和NaHCO₃/H₂Oを加え、1時間後、混合物をEtOAc(x2)で抽出し、一緒にした抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:1)にかけて、所望の生成物(0.21g、55%)を黄色がかった固体として得た:

融点59~61; ¹H NMR(CDC1₃): 0.96(t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.36(t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.68(6重線、J = 7.4 Hz, 2H), 1.80(br s, 1H), 2.36(t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.14(dd, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 3.59(dd, J = 12.3, 5.2 Hz, 1H), 4.40(m, 3H), 4.59(dd, J = 12.3, 5.2 Hz, 1H), 5.36(dd, J = 5.2, 3.4 Hz, 1H), 5.89(d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.34(dd, J = 5.2, 3.9 Hz, 1H), 7.91(d, J = 7.3 Hz, 1H); MS m/z 329 (M=1, 11%), 141 (100%)。分析値: C₁₄H₂₀N₂O₅Sとして計算した理論値 C, 51.21; H, 6.14; N, 8.53; S, 9.76。実測値 C, 51.08; H, 6.15; N, 8.39; S, 9.69。

(h) (2R, 5S) - 4 - エトキシ - 1 - [2 - (ブタノイルオキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル]ピリミジン - 2 - オン

工程(g)からの生成物(10mg)の20%CH₃CN/バッファー(3.0mL、0.05M、pH8.0、リン酸塩)中の溶液に、PLE(ブタの肝臓のエステラーゼ)を加え、混合物を周囲温度で24時間撹拌した。水溶液をヘキサン(x2)で抽出し、一緒にした抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、所望の生成物を得た。有機相のHPLC分析は、単一の光学的対掌酪酸エステル存在を示した。光学的対掌アルコールは水性相で検出された。

(i) (2R, 5S) - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル]シトシン

工程(h)からのエステル(4mg)のNH₃/MeOH(2mL)中の溶液を、テフロンライナーを施した鋼ポンベに装填し、密閉し、70で18時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させて、所望の生成物を得た。HPLC、¹H NMRおよびMS特性は確実な試料のものと一致した。

実施例3

(2S*, 5R*) - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル]シトシン

工程(g)からの生成物(10mg)のNH₃/MeOH(0で45分間、NH₃ガスで飽和したMeOH2mL)中の溶液を、テフロンライナーを施した鋼ポンベに装填し、密閉し、70で18時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、アセトンを加えて、所望の生成物(8.8mg、99%)を白色固体として得た: 融点195~196; ¹H NMR(DMSO-d₆): 3.10(dd, J = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 3.40(dd, J = 12.0, 5.3 Hz, 1H), 3.70(ddd, J = 12.0, 5.5, 3.5 Hz, 1H), 3.77(ddd, J = 12.0, 5.5, 3.5 Hz, 1H), 5.16(t, J = 3.5 Hz, 1H), 5.39(t, J = 3.5 Hz, 1H), 6.11(m, 1H), 7.56(br s, 1H), 7.80(br s, 1H), 8.17(d, J = 7.4 Hz, 1H); MS m/z 248 (M+1, 34%), 130 (100%)。分析値: C₈H₁₀FN₃O₃Sとして計算した理論値 C, 38.86;

H, 4.08; N, 17.00; S, 12.97。実測値 C, 38.97; H, 4.05; N, 16.96; S, 12.95。

実施例 4

(2S*, 5R*) - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル] シトシン

(2S*, 5R*) - 4 - エトキシ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル] ピリミジン - 2 - オン (0.21 g) のアンモニア/メタノール (0 で45分間、アンモニアガスで飽和したメタノール8 mL) 中の溶液を、テフロンライナーを施した鋼ポンペに装填し、密閉し、70 で18時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物 (0.16 g、89%) を白色固体として得た：融点 184 ~ 185 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 3.00 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 3.63 - 3.80 (m, 2H), 5.15 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.18 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.20 (brd, 2H, NH₂), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H); MS m/z 229.8 (M+1, 4%), 112 (100%)。分析値：C₈H₁₁N₃O₃Sとして計算した理論値 C, 41.91; H, 4.84; N, 18.33; S, 13.99。実測値 C, 41.97; H, 4.83; N, 18.24; S, 13.93。

フロントページの続き

- (74)代理人 100107342
弁理士 横田 修孝
- (74)代理人 100126099
弁理士 反町 洋
- (72)発明者 サマノ, ミルナ シー .
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ボックス、13398
、ファイブ、ムーア、ドライブ、グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内
- (72)発明者 サマノ, ビセンテ
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ボックス、13398
、ファイブ、ムーア、ドライブ、グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内
- (72)発明者 グッドイヤー, マイケル デイビッド
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブニッジ、ガネルス、ウッド、ロード、グラクソ、リ
サーチ、アンド、ディベロップメント、リミテッド内

審査官 長部 喜幸

- (56)参考文献 特表平05-505794(JP,A)
特表平06-508605(JP,A)
特開平05-186463(JP,A)
特開平06-263792(JP,A)
国際公開第94/014802(WO,A1)
国際公開第94/019362(WO,A1)
国際公開第95/029174(WO,A1)
Michael E. JUNG, New Approach to the Synthesis of -2 -Deoxyribonucleosides: Intramo
lecular Vorbruggen Coupling, J. Org. Chem., 1993年, Vol.58, No.4, Pages 807-808

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D411/04
C07D239/34
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)