

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-500420

(P2019-500420A)

(43) 公表日 平成31年1月10日(2019.1.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO7H 19/10 (2006.01)	CO7H 19/10	4CO57
CO7F 9/24 (2006.01)	CO7F 9/24 Z	4CO86
A61K 31/7068 (2006.01)	A61K 31/7068	4HO50
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁)

(21) 出願番号	特願2018-549633 (P2018-549633)	(71) 出願人	517395747 ニューカナ パブリック リミテッド カ ンパニー
(86) (22) 出願日	平成28年12月9日 (2016.12.9)		
(85) 翻訳文提出日	平成30年8月7日 (2018.8.7)		
(86) 国際出願番号	PCT/GB2016/053875	(71) 出願人	518204121 ローラス ラブス プライベート リミテ ッド
(87) 国際公開番号	W02017/098252		
(87) 国際公開日	平成29年6月15日 (2017.6.15)		
(31) 優先権主張番号	6635/CHE/2015		
(32) 優先日	平成27年12月11日 (2015.12.11)		
(33) 優先権主張国	インド (IN)		
(31) 優先権主張番号	1602185.9	(74) 代理人	100060759 弁理士 竹沢 莊一
(32) 優先日	平成28年2月8日 (2016.2.8)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホスフェート誘導体及びゲムシタピンプロドラッグNUC-1031のジアステレオ選択性合成

(57) 【要約】

本発明は、ゲムシタピン - [フェニル(ベンゾイル - L - アラニル)] - ホスフェートの合成において有用な中間体の製法を提供する。本発明は、また、ゲムシタピン - [フェニル(ベンゾイル - L - アラニル)] - ホスフェートの製法を提供する。

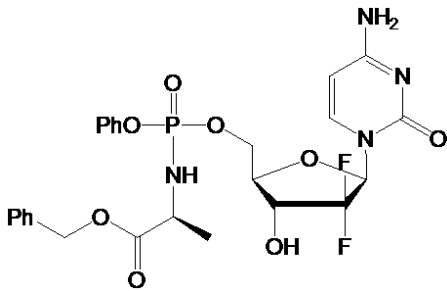
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】

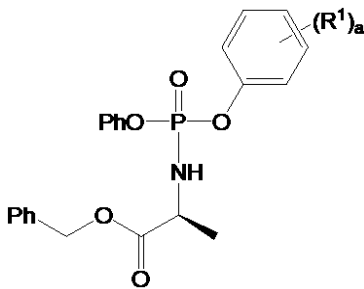


10

のゲムシタピン - [フェニル (ベンゾキシ - L - アラニル)] - ホスフェートを、実質的にジアステレオ異性的に純粋な型で製造する方法であって、当該方法は、

工程 a) : 式 I I

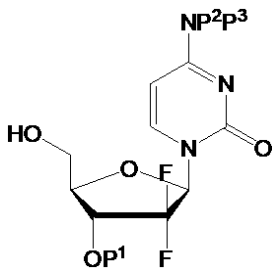
【化 2】



20

(ここで、 R^1 は電子吸引基であり、 a は 1 ~ 5 の整数である) の化合物を、塩基 (B 1) の存在下、式 I I I

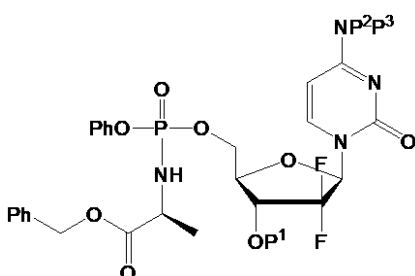
【化 3】



30

の化合物と反応させて、式 I V

【化 4】



40

の化合物を、実質的にジアステレオ異性的に純粋な型で生成する工程 (ここで、 P^1 、 P^2 、 P^3 は、独立して、水素又は保護基を表し; 及びここで、式 I I の化合物は、実質的にジアステレオ異性的に純粋な型である); 及び、任意に、

工程 b) : P^1 、 P^2 、 P^3 のいずれか 1 つ又はそれ以上が保護基である場合、任意に、式 I V の化合物から保護基 P^1 、 P^2 、 P^3 を除去して、実質的にジアステレオ異性的に純粋な型で、ゲムシタピン - [フェニル (ベンゾキシ - L - アラニル)] - ホスフェ

50

ートを提供する工程

を含んでなるゲムシタピン - [フェニル (ベンゾキシ - L - アラニニル)] - ホスフェートを製造する方法。

【請求項 2】

P¹ が、C (O) O C₁ - C₆ - アルキル又は任意に置換された - C (O) O C H₂ - アリールである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

P¹ が、- C (O) O t B u である請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

工程 b) を、工程 a) の生成物を、C₁ - C₄ - アルコール及び水の混合物と反応させることによって実施する請求項 3 に記載の方法。 10

【請求項 5】

P² が、H である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

P³ が、H である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

B 1 が、グリニャール試薬である請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

B 1 が、t B u M g C l である請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

工程 a) を、エーテル溶媒中で行う請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。 20

【請求項 10】

工程 a) を、T H F 中で行う請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

式 I I の化合物が、実質的にジアステレオ異性的に純粋な型の (S) - ジアステレオ異性体であり、製法が、実質的にジアステレオ異性的に純粋な型で、N U C - 1 0 3 1 の (S) - ジアステレオ異性体を製造する方法である請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

式 I I の化合物をジアステレオ異性的に富化する方法であって、該方法は、 30
 工程 c) : 式 I I の化合物の R - ジアステレオ異性体、又は式 I I の化合物の (R) - 及び (S) - ジアステレオ異性体の混合物を溶媒 (S 2) に懸濁又は溶解すること、
 工程 d) : 溶液又は懸濁液を塩基 (B 2) にて処理して、実質的にジアステレオ異性的に純粋な型で (S) - ジアステレオ異性体を得ること、及び
 工程 e) : 式 I I の (S) - ジアステレオ異性体を単離すること
 を含んでなるジアステレオ異性的に富化する方法。

【請求項 13】

さらに、式 I I の化合物を、(R) - 及び (S) - ジアステレオ異性体の混合物として得ることを含んでなり、ここで、工程 c) が、式 I I の化合物の (R) - 及び (S) - ジアステレオ異性体の混合物を、溶媒 (S 2) に溶解することを含んでなるものである請求 40
 項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

B 2 が 3 級アミンである請求項 12 又は 13 に記載の方法。

【請求項 15】

B 2 がトリエチルアミンである請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

S 2 が、炭化水素又は炭化水素を含んでなる混合物である請求項 12 ~ 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 17】

S 2 が、ヘキサン又はヘプタンである請求項 16 に記載の方法。 50

【請求項 18】

S 2 が、ヘキサン又はヘプタンと、極性有機溶媒との混合物であり、前記混合物は、ヘキサン又はヘプタン 50 容量%以上を含んでなるものである請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

S 2 が、ヘキサン又はヘプタンと、酢酸エチルとの混合物であり、前記混合物は、ヘキサン又はヘプタン 50 容量%以上を含んでなるものである請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

工程 d) が、式 I I の化合物及び塩基 B 2 の混合物を、6 時間以上、撹拌することを含んでなるものである請求項 12 ~ 19 のいずれかに記載の方法。

【請求項 21】

工程 d) が、式 I I の化合物及び塩基 B 2 の混合物を、0 ~ 50 の温度において、撹拌することを含んでなるものである請求項 12 ~ 20 のいずれかに記載の方法。

10

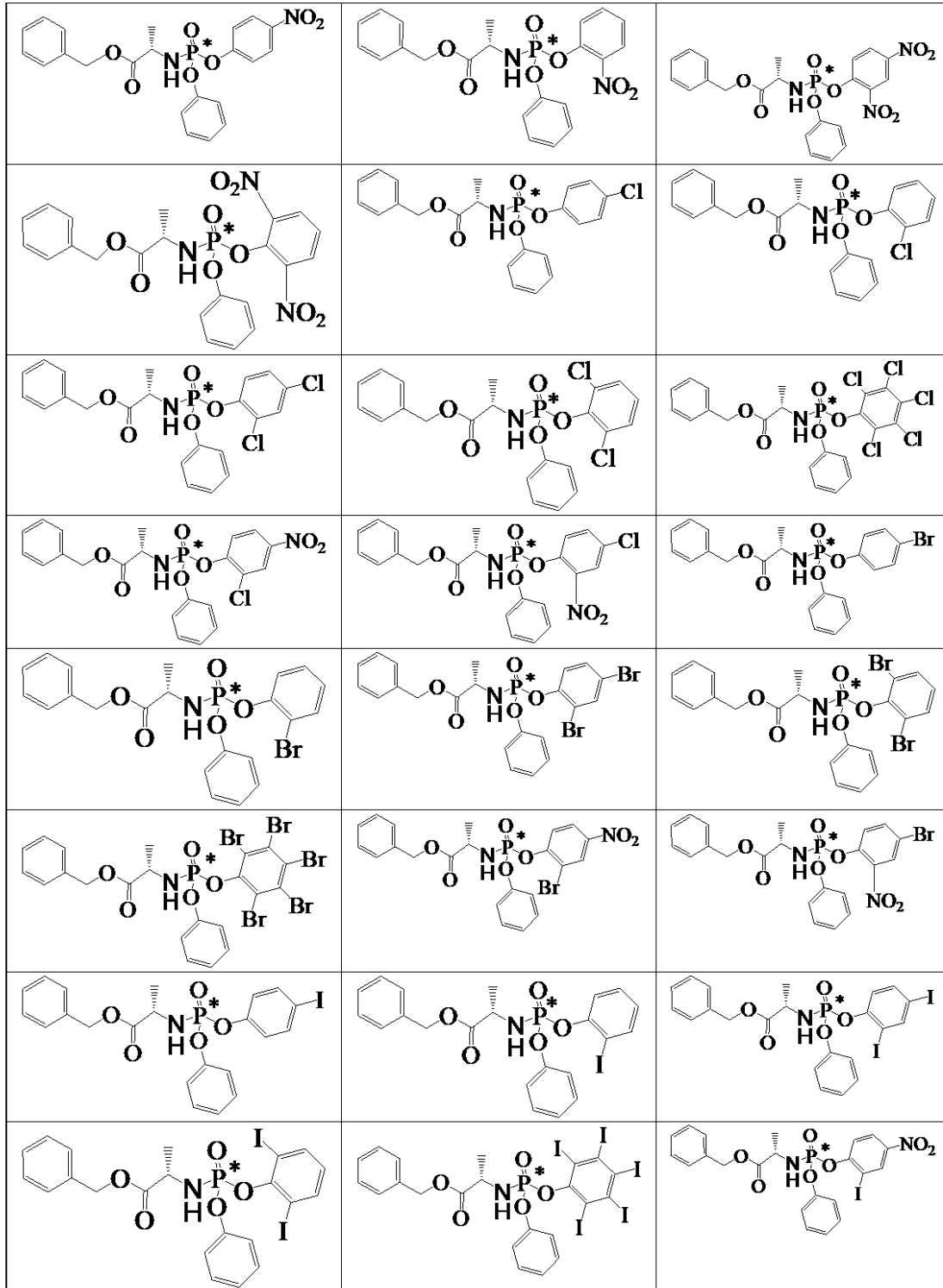
【請求項 22】

式 I I の化合物が、請求項 12 ~ 21 のいずれかに記載の方法に従って生成されたものである請求項 11 に記載の製法。

【請求項 23】

式 I I の化合物が、下記の中から選ばれるものである請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の方法。

【化 5】

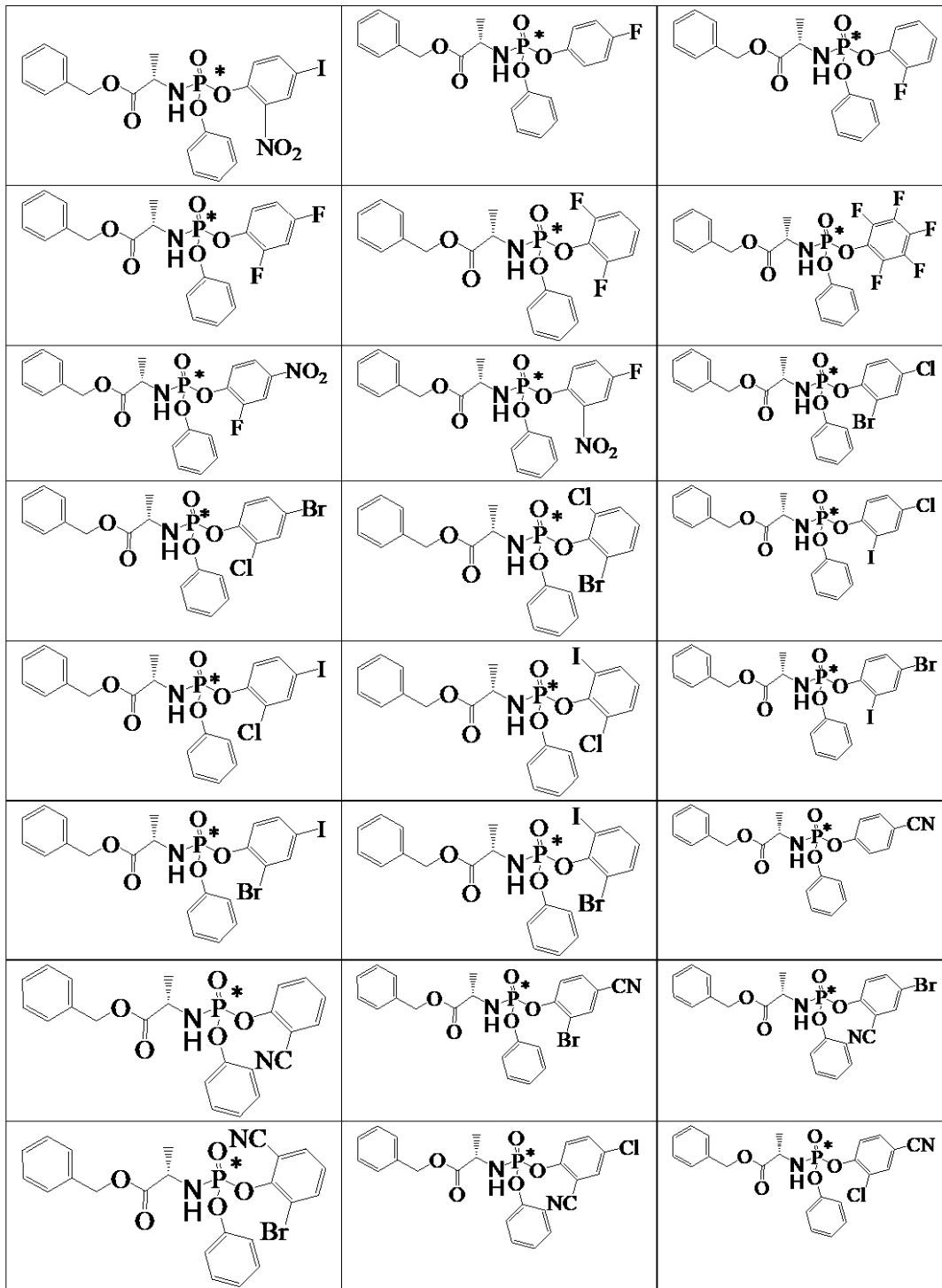


10

20

30

40

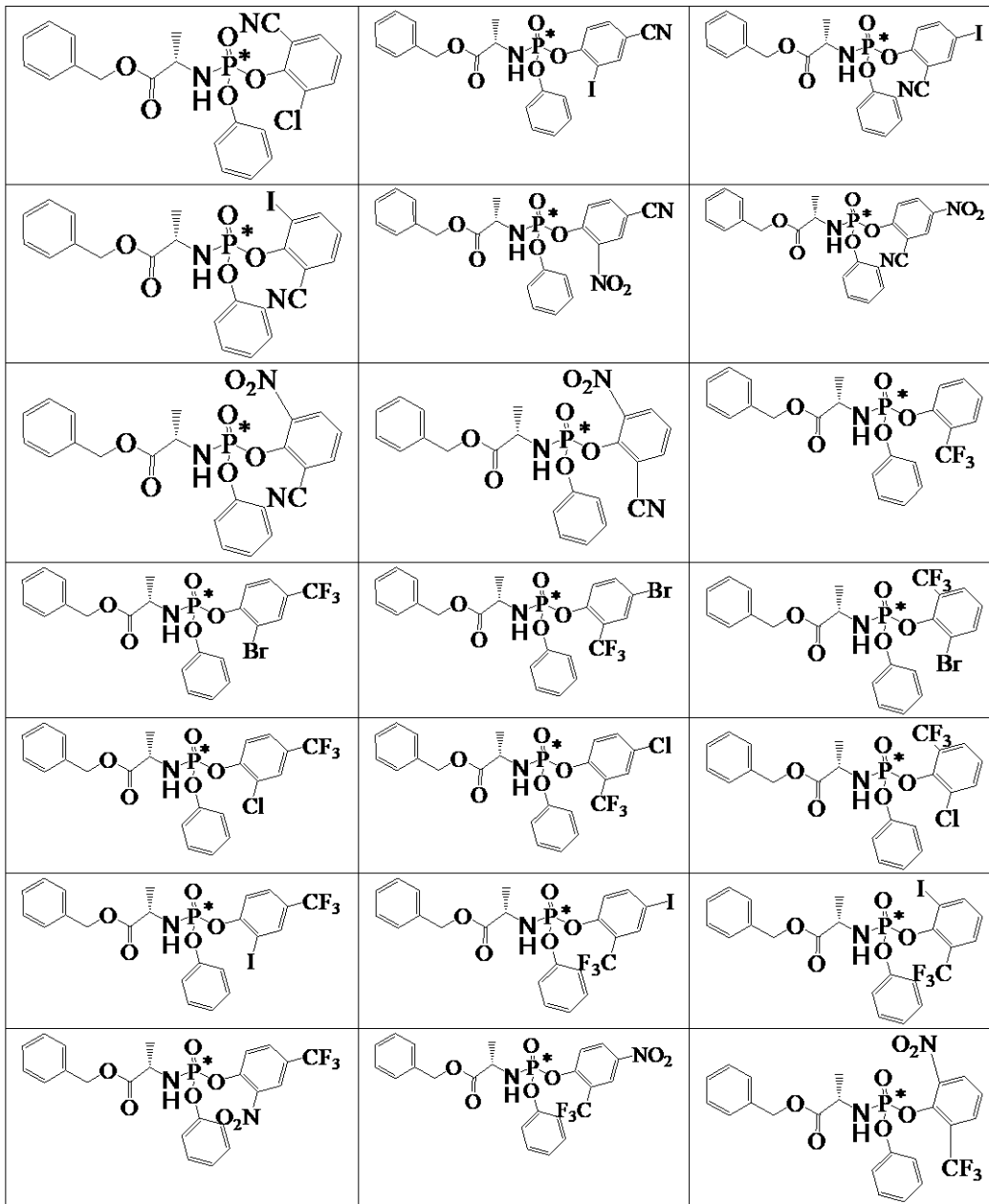


10

20

30

40



注：*はキラル中心を示す。

10

20

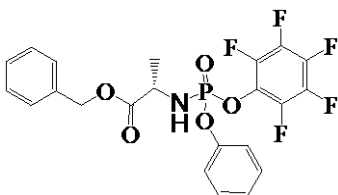
30

40

【請求項 24】

式 I I の化合物が、

【化 6】

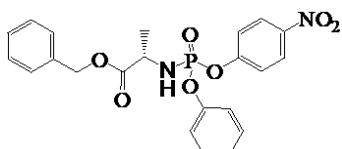


である請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の方法。

【請求項 25】

式 I I の化合物が、

【化 7】



である請求項 1 ~ 2 2 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、新規のホスホルアミデート中間体を使用するゲムシタピン - [フェニル(ベンゾイル - L - アラニル)] - ホスフェートの新規の製法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

シタラビン、フルダラビン、クラドリビン、カペシタピン、ゲムシタピン、及びペントスタチンのような多数のヌクレオシド類似体が、高度に効果的な抗悪性腫瘍薬として、臨床的に使用されている。これらの中でも、ゲムシタピン(2', 2' - ジフルオロ - 2' - デオキシシチジン; ジェムザール(登録商標)として販売されている)は、固形腫瘍に対するそのユニークな活性のため、特に興味深い。現在、乳癌、非小細胞肺癌、卵巣癌及び膵臓癌の治療用に認可され、膀胱癌、胆管癌、大腸癌及びリンパ腫を含む各種の他の癌を治療するために広く使用されている。

20

【0003】

このヌクレオシド類似体に特有のいくつかの自己増強メカニズムは、固形腫瘍に対するゲムシタピンの活性の要因であると考えられる。ゲムシタピンのジホスフェート代謝物は、リボヌクレオチドリダクターゼを阻害して、細胞内デオキシシチジン三リン酸(dCTP)の低下、及びこのようにして、三リン酸ゲムシタピン代謝物のDNAへの取り込みの増大を生じ、これによって、DNA合成の阻害を生じ、細胞分裂サイクルの完了をブロックする。さらに、dCTP濃度の減少は、ゲムシタピンの初期リン酸化(薬物によるDNA合成の阻害において必要な工程である)を担当する酵素シチジンキナーゼを制御する。最後に、ゲムシタピンの三リン酸代謝物は、シチジンデアミナーゼ(ウリジン代謝物への転化によって、ゲムシタピンの不活性化を担当する)の阻害剤である。従って、上記ファクターの付加的特性は、固形腫瘍の治療におけるゲムシタピンの効力を説明できる。

30

【0004】

ProTidesの親油性のため、これらの分子は、ヌクレオチドリン酸を、直接、無傷腫瘍細胞に送達できる。これまでの研究は、ヌクレオシド類似体薬物及びそれらの誘導体用の多重の細胞輸送メカニズムを特徴付けるものであった(例えば、Balimaneら, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183 - 209参照)。比較的親水性であるゲムシタピンは、受動拡散を介して、形質膜を透過する能力が限られており、いくつかの研究では、ゲムシタピンは、平衡型及び集中的なヌクレオチドトランスポーターのための基質(それぞれ、ENT'S及びCNT'S)であることが証明されている。具体的に言うと、ゲムシタピンは、ヒトENT1、ENT2、CNT1及びCNT3によって輸送されるが、プリン - 選択性の集中的トランスポーターCNT2ではない(Mackeyら, Cancer Res. 1998, 58, 4349 - 4357; Mackeyら, J. Natl. Cancer Inst. 1999, 91, 1876 - 1881; 及びFangら, Biochem. J. 1996, 317, 457 - 465参照)。

40

【0005】

米国特許第4,808,614号は、公知の抗ウイルス剤及び抗腫瘍薬である2', 2' - ジフルオロヌクレオシド、特に、2', 2' - ジフルオロ - 2' - デオキシシチジン(一般に、ゲムシタピンとして知られている)を開示している。

【0006】

50

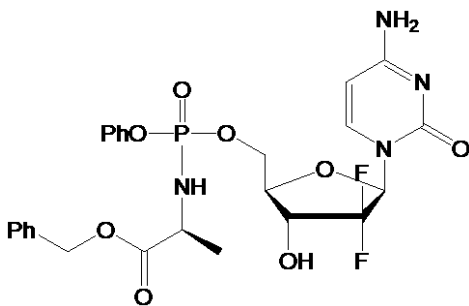
米国特許第 7,951,787 号は、2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロ-D-シチジン-5'-O-[フェニル(ベンゾキシ-L-アラニル)]ホスフェート(ゲムシタピン-[フェニル(ベンゾキシ-L-アラニル)]ホスフェート又は NUC-1031 として知られている)のようなヌクレオシドのホスホルアミデートを開示している。この特許には、N-メチルイミダゾールの存在下、ゲムシタピン又はその構造変異体を、式 I I のフェニル-(ベンゾキシ-L-アラニル)-ホスホクロリデートのようなホスホクロリデートのジアステレオ異性混合物と反応させ、続いて、カラムクロマトグラフィーによって、生成物を精製することにより、これらの誘導体を化学的に合成する方法が開示されているが、ジクロロメタン/メタノール(95/5)によって溶離する際、純粋な生成物が、白色の泡沫状固体として、非常に低い収率 16% で得られる。

10

【0007】

NUC-1031

【化1】



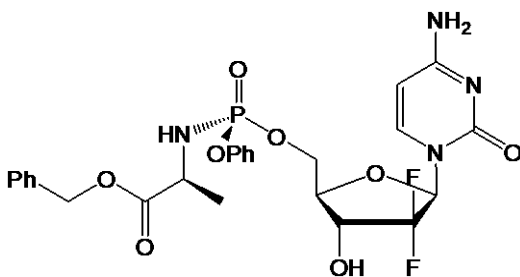
20

【0008】

NUC-1031 は、代表的には、ホスフェート中心においてエピマーである 2 つのジアステレオ異性体の混合物として調製される。NUC-1031 のジアステレオ異性体は、下記の構造を有する

(S)-NUC-1031

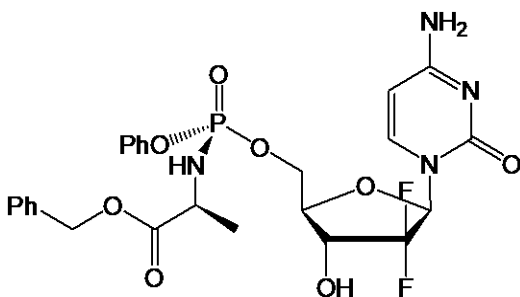
【化2】



30

(R)-NUC-1031

【化3】



40

【0009】

NUC-1031 は、極めて親油性であり、このように、水溶性に乏しく(計算によれば、 $< 0.1 \text{ mg/ml}$)であり、イオン化できる部分は、 pK_a を計算すると、非経口投与に適する pH 範囲外にある値を示す。NUC-1031 は、塩含量又は pH に関係なく、本質的に水に不溶性であり、これは、効果的な治療のために十分に高い用量で化合物

50

を送達するための処方の開発について密接な関係を有する。また、NUC-1031を効果的なコストで製造することを可能にする有効な製造法の開発にも密接な関係を有する。

【0010】

最近では、ゲムシタピン-[フェニル(ベンゾキシ-L-アラニル)]ホスフェートの(S)-エピマーが、多数の極性有機溶媒と水との混合物における十分な溶解度を有し、治療剤としての処方及び投与について、好適性を提供することが見出された。(R)-エピマーの溶解度は、かなり低い。特定の溶媒混合物中では、(S)-エピマーと(R)-エピマーとの間の溶解度の差は100倍以上である。従って、より臨床的に有効で、実用的で、かつ患者に優しい投与法は、(R)-エピマーを使用して又は混合物を使用して開発されるよりも、(S)-エピマーを使用することによって開発されると期待されている。このように、ゲムシタピン-[フェニル(ベンゾキシ-L-アラニル)]-(S)-ホスフェートを、実質的にジアステレオ異性的に純粋な型で提供できることが望まれている。

10

【0011】

多数の溶媒、特に、HPLCを使用する化合物の分離に一般的に使用される溶媒においてNUC-1031の溶解度が低いことは、各種のHPLC系分離には、大容量の溶媒が必要になることを意味する。これは、HPLC系の工業的規模での分離法が、高コストであること、大量のエネルギー及び物を消費すること、及び大量の廃棄物が生成することを意味する。

【0012】

出願時では、ゲムシタピン-[フェニル(ベンゾキシ-L-アラニル)]ホスフェートを(S)-エピマーとして投与することが好ましいと見られていたが、(R)-エピマーをジアステレオ異性的に純粋な型で得ることを必要とする理由も考えられる。これらは、(R)-エピマーを(S)-エピマーに転化するために、又は(R)-エピマーが、その低溶解度を上回る(S)-エピマー以上の利益を提供するとの理由から、比較テストの実施を包含するであろう。

20

【0013】

実際、(R)-エピマーは、ヒト肝細胞とのインキュベーションでは、(S)-エピマーの4倍の半減期を有することが示された。(R)-エピマーに関連するより長い半減期は、より短い固有クリアランスを示し、いくつかの利益を提供する(S)-エピマーとは異なった薬物動態及び薬物動力学プロファイルを生ずる。

30

【0014】

(S)-及び(R)-エピマーは、いずれも、治療的には活性である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

国際公開第2014/076490号には、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 CuCl 、 CuBr 、 CuI 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 CuSO_4 、 $\text{Cu}(\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3)_2$ 、 $\text{Me}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{La}(\text{OTf})_3$ のような金属塩を含んでなる触媒の存在下、ゲムシタピン又はその構造変異体を、ホスホクロリデートのジアステレオ異性混合物と反応させることによって、ゲムシタピン-[フェニル(ベンゾキシ-L-アラニル)]ホスフェートのようなヌクレオシドプロドラッグの製法が開示されており、その収率は45%である。

40

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明の特定具体例の目的は、実質的にジアステレオ異性的に純粋なゲムシタピン-[フェニル(ベンゾキシ-L-アラニル)]-(S)-ホスフェートを提供する方法を提供することにある。

【0017】

本発明の特定具体例の目的は、実質的にジアステレオ異性的に純粋なゲムシタピン-[

50

フェニル（ベンゾキシ - L - アラニル）] - (R) - ホスフェートを提供する方法を提供することにある。

【0018】

本発明の特定具体例の目的は、スケラブルで、経済的で及び / 又は効果的である、例えば、HPLCを使用する方法よりもスケラブルで、経済的で及び / 又は効果的である、(S) - エピマー及び / 又は (R) - エピマーを、実質的にジアステレオ異性的に純粋な型で提供する方法を提供することにある。このように、本発明の特定具体例の目的は、大規模製造に好適である、(S) - エピマー及び / 又は (R) - エピマーを、実質的にジアステレオ異性的に純粋な型で提供する方法を提供することにある。

【0019】

本発明の特定具体例の目的は、簡単な方法、例えば、最小数の工程数及び (S) - エピマー及び / 又は (R) - エピマーを実質的にジアステレオ異性的に純粋な型で提供する最少量の試薬を使用する方法を提供することにある。

【0020】

本発明の特定具体例の他の目的は、分離された (S) - エピマー又は (R) - エピマーを、実質的にジアステレオ異性的に純粋な型で提供し、同時に、合成及び分離から生ずる各種の微量不純物の量及び性質に関する米国FDAのような機関によって規定された必要限界に適合又は上回るようにする方法を提供することにある。

【0021】

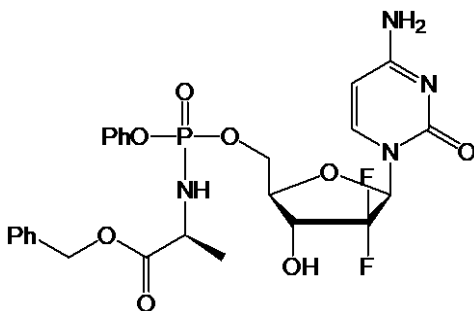
本発明の特定の具体例は、上記の目的のいくつか又は全てを満たす。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本発明の第1の態様によれば、実質的にジアステレオ異性的に純粋な型で、ゲムシタピン - [フェニル（ベンゾキシ - L - アラニル）] - ホスフェート（式I）：

【化4】

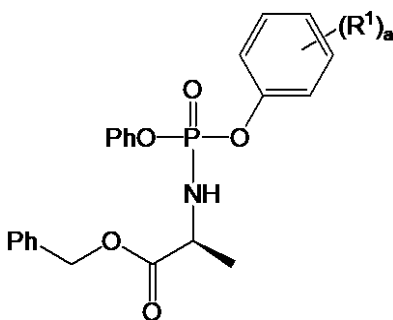


の製法が提供され、当該方法は、工程 a) 及び任意に工程 b) を含んでなる；

工程 a)

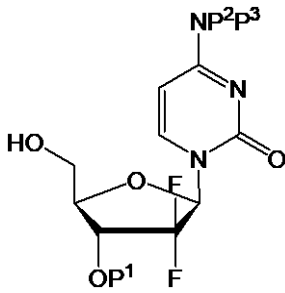
式 I I

【化5】



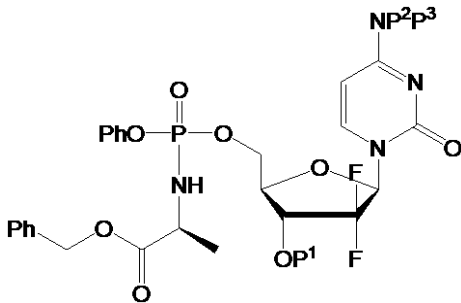
（ここで、R¹ は電子吸引基であり、a は 1 ~ 5 の整数である）の化合物を、塩基（B 1）の存在下、式 I I I

【化 6】



の化合物と反応させて、式 I V

【化 7】



を実質的にジアステレオ異性的に純粋な型で生成し、ここで、 P^1 、 P^2 、 P^3 は、独立して、水素又は保護基を表し、ここで、式 I I の化合物は、実質的にジアステレオ異性的に純粋な型である；

工程 b)

P^1 、 P^2 、 P^3 のいずれか 1 つ又はそれ以上が保護基である場合、任意に、式 I V の化合物から保護基 P^1 、 P^2 、 P^3 を除去して、実質的にジアステレオ異性的に純粋な型で、ゲムシタピン - [フェニル (ベンゾキシ - L - アラニル)] - ホスフェートを提供する。

【0023】

R^1 は、ハロ基 (例えば、フッ素、臭素、塩素、又はヨウ素から選ばれる)、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロからなる群から選ばれ、 a は 1 ~ 5 の整数である。 R^1 は、ハロ、例えば、フルオロでもよい。 a は 5 でもよい。

【0024】

置換フェノキシ基の変位は、ホスフェート立体化学の反転と伴って生ずる。このように、前駆体の (S) - ジアステレオ異性体は、NUC - 1031 の (S) - ジアステレオ異性体を提供し、前駆体の (R) - ジアステレオ異性体は、NUC - 1031 の (R) - ジアステレオ異性体を提供する。

【0025】

このように、第 1 の態様の方法は、NUC - 1031 の (S) - ジアステレオ異性体をジアステレオ異性的に富んだ型で製造する方法であり、式 I I の化合物は、ジアステレオ異性的に富んだ型の (S) - ジアステレオ異性体である。

【0026】

塩基 (B1) は、窒素塩基である。窒素塩基としては、N - アルキルイミダゾール (例えば、N - メチルイミダゾール (NMI))、イミダゾール、任意に置換されたピリジン (例えば、コリジン、ピリジン、2,6 - ルチジン) 及びトリアルキルアミン (例えば、トリエチルアミン、及びジイソプロピルエチルアミン) が含まれる。或いは、塩基 (B1) は、有機金属塩基又は水素化金属塩基 (例えば、NaH) でもよい。このように、塩基は、グリニャール試薬 (例えば、アルキルマグネシウムハロゲン化物) でもよい。例示的なグリニャール試薬としては、tBuMgCl、tBuMgBr のような t - ブチルマグネシウムハロゲン化物が含まれる。好ましくは、塩基は tBuMgCl である。

【0027】

10

20

30

40

50

方法は、溶媒 S 1 中で実施される。

【0028】

本発明の第2の態様では、式 I I の化合物をジアステレオ異性的に富化する方法が提供され、当該方法は、

c) 式 I I の化合物の R - ジアステレオ異性体、又は式 I I の化合物の (R) - 及び (S) - ジアステレオ異性体の混合物を溶媒 (S 2) に懸濁又は溶解すること、

d) 溶液又は懸濁液を塩基 (B 2) にて処理して、実質的にジアステレオ異性的に純粋な型で (S) - ジアステレオ異性体を得ること、及び

e) 式 I I の (S) - ジアステレオ異性体を単離すること

を含んでなる。

10

【0029】

発明者らは、式 I I の化合物を塩基で処理する際、化合物は異性化し、(R) - ジアステレオ異性体よりも、(S) - ジアステレオ異性体が優勢に形成される。このように、(R) - ジアステレオ異性体は、(S) - ジアステレオ異性体に転化されるか、又は (R) - ジアステレオ異性体及び (S) - ジアステレオ異性体のエピマー混合物は、(S) - ジアステレオ異性体に転化される。これは、本来的には、(R) - ジアステレオ異性体として形成されたものであっても、式 I I の化合物のすべてが使用され、全く廃棄されるものがないため、第1の態様の方法を合体する NUC - 1031 の (S) - ジアステレオ異性体を製造する各種の合成順序のネットの効率を増大させる。

【0030】

20

方法は、式 I I の化合物を、(R) - 及び (S) - ジアステレオ異性体の混合物として形成することを含んでなっている；及び工程 c) は、式 I I の化合物の (R) - 及び (S) - ジアステレオ異性体の混合物を溶媒 (S 2) に懸濁又は溶解することを含んでなっている；及び

【0031】

第1の態様において使用される式 I I の化合物は、第2の態様の方法に従って形成された (S) - ジアステレオ異性体でもよい。

【0032】

塩基 (B 2) は、有機アミン塩基 (例えば、1級、2級、3級アミン、環状アミン) からなる群から選ばれ、例示的な有機アミン塩基としては、N - アルキルイミダゾール (例えば、N - メチルイミダゾール (NMI))、イミダゾール、任意に置換されたピリジン (例えば、コリジン、ピリジン、2, 6 - ルチジン)、及びトリアルキルアミン (例えば、トリエチルアミン、及びジイソプロピルエチルアミン)、又は無機塩基 (例えば、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属アロキシド) が含まれる。好ましくは、B 2 は3級アミンである。このように、B 2 はトリアルキルアミンであってもよい。このように、B 2 はトリアルキルアミンでもよい。最も好ましくは、B 2 はトリエチルアミンである。

30

【0033】

溶媒 S 2 は、アミド、エーテル、エステル、ケトン、芳香族炭化水素、ハロゲン化溶媒、ニトリル、スルホキシド、スルホン、及びその混合物からなる群から選ばれる。S 2 は、有機溶媒でもよい。有機溶媒としては、エーテル (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル)；ケトン (例えば、アセトン及びメチルイソブチルケトン)；ハロゲン化溶媒 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、及び1, 2 - ジクロロエタン)；炭化水素 (例えば、シクロヘキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン)、芳香族溶媒 (例えば、ベンゼン及びトルエン)、エステル (例えば、酢酸エチル) 及びアミド (例えば、DMF、NMP)；又はその混合物が含まれる。好ましくは、S 2 は炭化水素であり、又は炭化水素を含んでなる混合物である。S 2 が混合物である場合、50容量%以上 (例えば、70%以上) の炭化水素を含んでなる混合物であってもよく、S 2 は炭化水素であってもよい。炭化水素はヘキサンである。炭化水素はヘプタンであってもよい。S 2 は、ヘキサン又はヘプタンと、極性有機溶媒 (例えば、エーテル、エステル、アルコール

40

50

、又はハロゲン化溶媒)との混合物でもよい。S 2は、ヘキサン又はヘプタンと、極性有機溶媒との混合物であって、50容量%以上(例えば、70%以上)のヘキサン又はヘプタンを含んでなる混合物でもよい。S 2は、ヘキサン又はヘプタンと酢酸エチルとの混合物でもよい。S 2は、ヘプタンと酢酸エチルとの混合物でもよい。S 2は、ヘキサン又はヘプタンと酢酸エチルとの混合物であって、50容量%以上(例えば、70%以上)のヘキサン又はヘプタンを含んでなる混合物でもよい。S 2は、ヘプタンと酢酸エチルとの混合物であって、50容量%以上(例えば、70%以上)のヘプタンを含んでなる混合物でもよい。

【0034】

工程d)は、式I Iの化合物と塩基B 2との混合物を、2時間以上、攪拌することを含むことができる。工程d)は、式I Iの化合物と塩基B 2との混合物を、6時間以上、攪拌することを含むことができる。工程d)は、式I Iの化合物と塩基B 2との混合物を、10時間以上、攪拌することを含むことができる。工程d)は、式I Iの化合物と塩基B 2との混合物を、16時間以上、攪拌することを含むことができる。工程d)は、式I Iの化合物と塩基B 2との混合物を、36時間以上、攪拌することを含むことができる。

10

【0035】

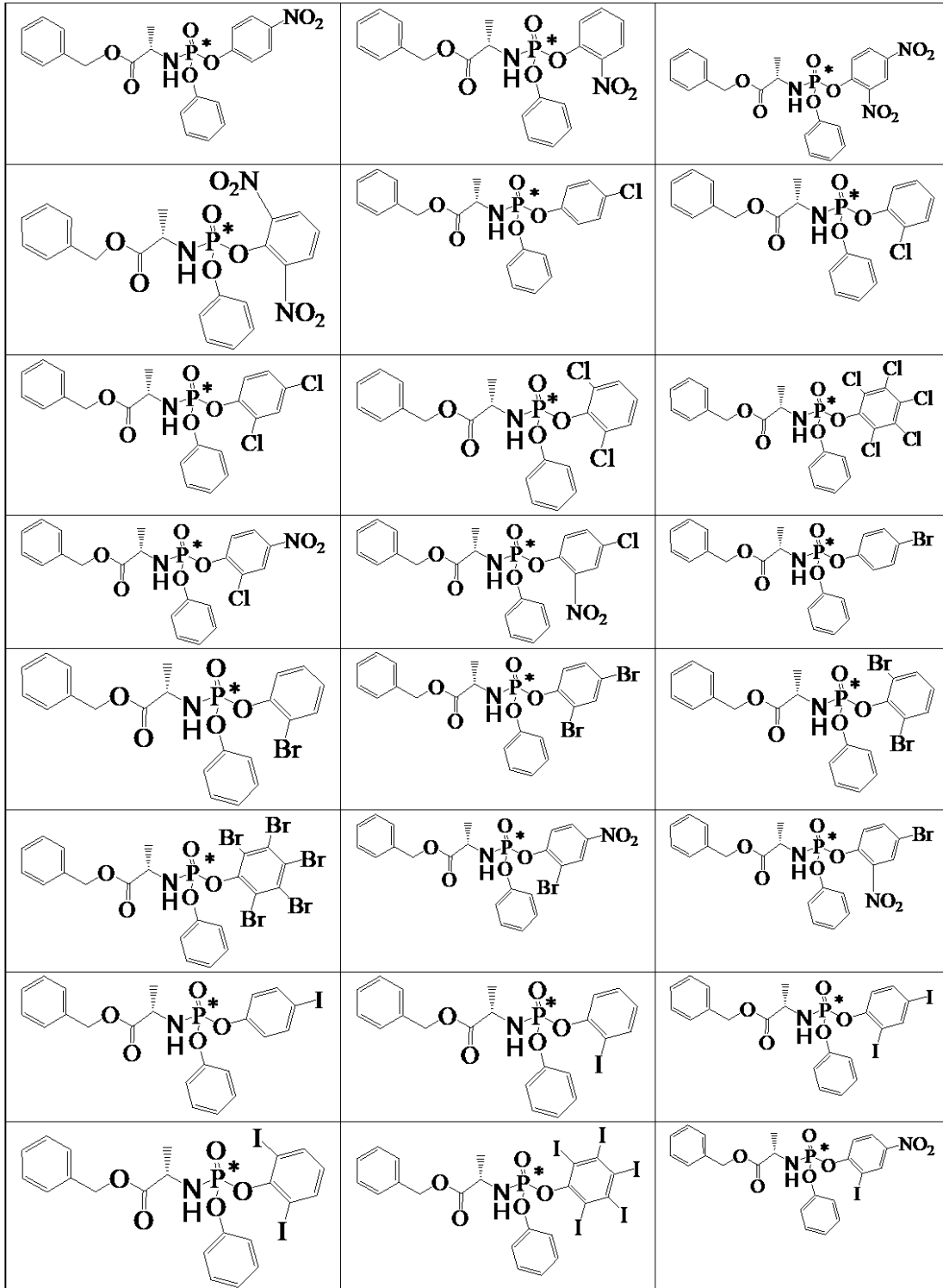
工程d)は、式I Iの化合物と塩基B 2との混合物を、0~50の温度で攪拌することを含むことができる。工程d)は、式I Iの化合物と塩基B 2との混合物を、10~35の温度で攪拌することを含むことができる。

【0036】

特別な具体例では、式I Iの化合物は、下記の中から選ばれる化合物である。

20

【化 8】

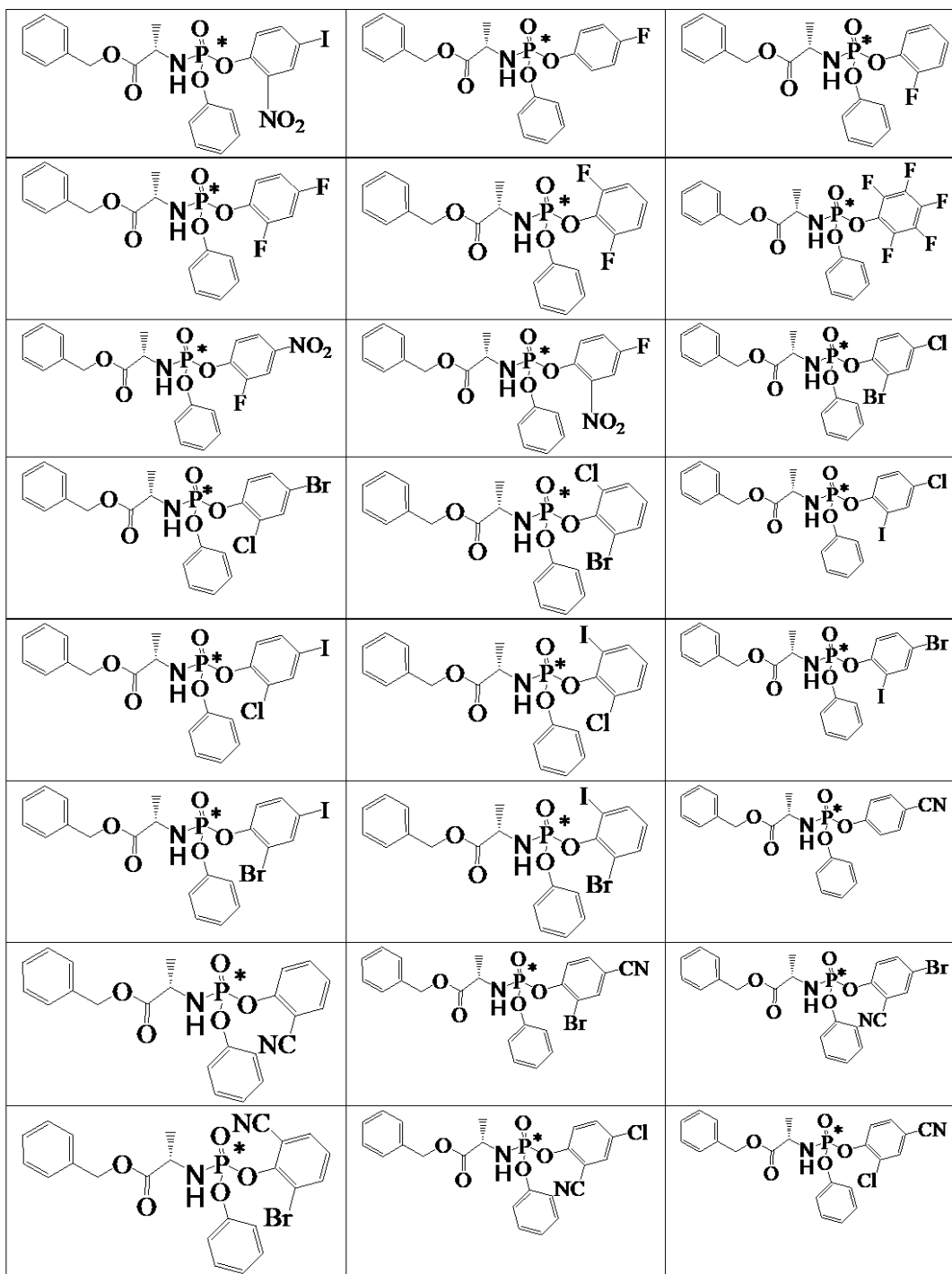


10

20

30

40

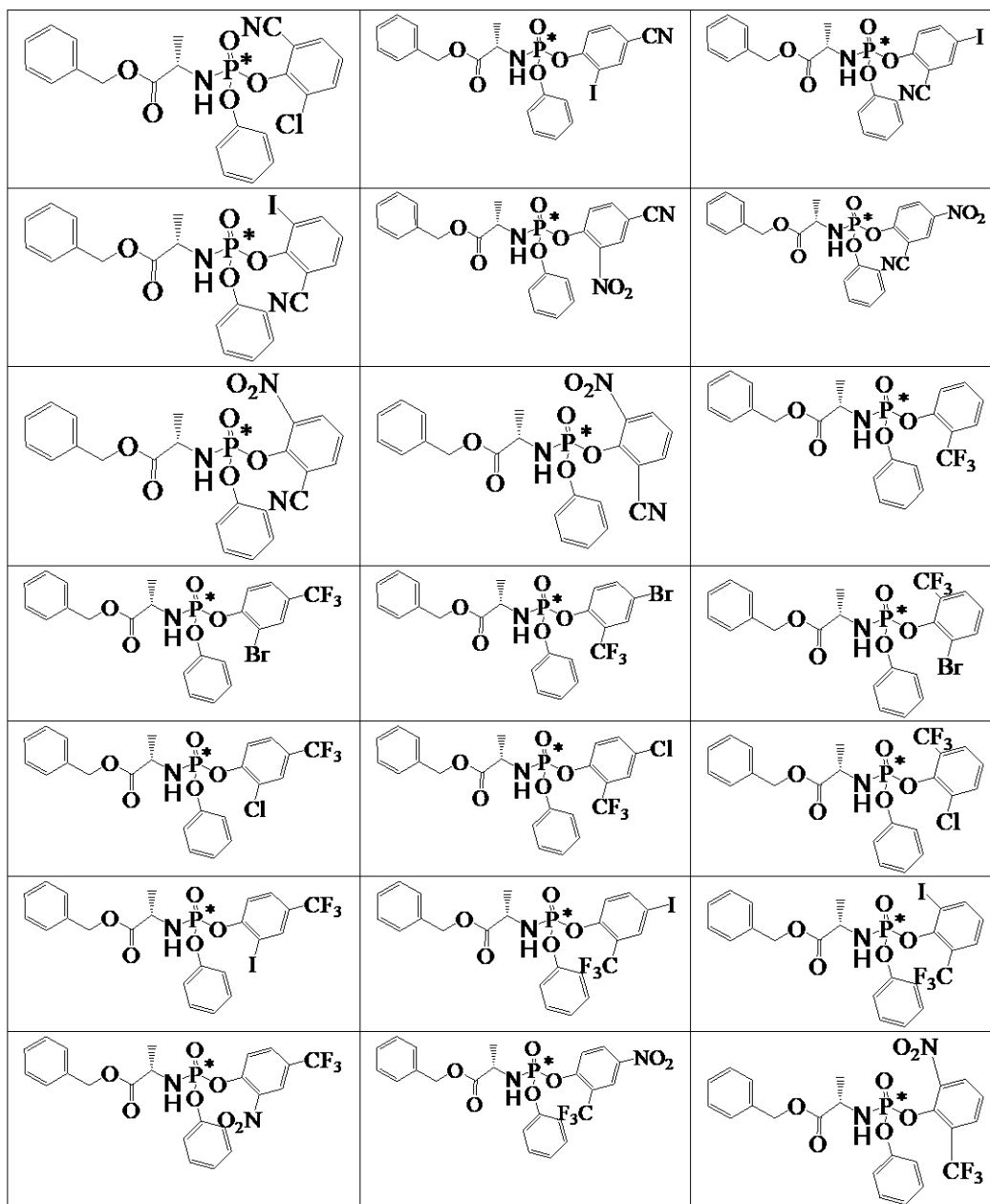


10

20

30

40

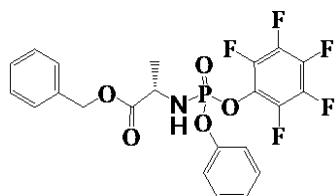


注：*はキラル中心を示す。

【0037】

式 I I の化合物は、

【化 9】



である。

【0038】

式 I I の化合物は、

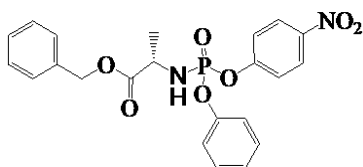
10

20

30

40

【化10】



である。

【0039】

ヒドロキシ基用の保護基（例えば、 P^1 ）は、独立して、任意に置換された - Si (C_{1-6} アルキル)₃、任意に置換された - C(O) - C_{1-6} - アルキル、任意に置換された - C(O) - アリール、任意に置換された - C(O) - OC₁₋₆ - アルキル、
10 - C(O) - O - アリル、- C(O) - O - CH₂ - フルオレニル、任意に置換された - CH (アリール)₃、任意に置換された - (C_{1-3} - アルキレン) - アリール、任意に置換された - C(O) OCH₂ - アリール、及び - C_{1-4} - アルキル - O - C_{1-4} - アルキルから選ばれる。

【0040】

アミノ基用の保護基（例えば、 P^2 及び / 又は P^3 ）は、それぞれ、独立して、- C(O) OC₁₋₆ - アルキル、任意に置換された - C(O) OCH₂ - アリール、- C(O) - O - アリル、- C(O) - O - CH₂ - フルオレニル、任意に置換された - CH (アリール)₃、任意に置換された - (C_{1-3} - アルキレン) - アリール、任意に置換された - C(O) - C_{1-6} - アルキル、任意に置換された - C(O) - アリール、
20 - S(O)₂ - C_{1-6} - アルキル、任意に置換された - S(O)₂ - アリール、及び任意に置換された - Si (C_{1-6} アルキル)₃ から選ばれる。

【0041】

式 I I I の保護化原料化合物の多くは、当分野において公知であるか、又は公知の方法によって調製される。例えば、式 I I I の原料化合物は、ゲムシタピンから、3' - ヒドロキシ及び 4 - アミノ基を好適な保護基にて保護することによって、合成される。保護基は、代表的には、例えば、「有機化学における保護基」, J W F M c O m i e 編 (1973); 「有機化学における保護基」, 2 版, Y W G r e e n (1991); 及び「保護基」, 追補 3 版, P . J K o s c i e n s k i (1955) に記載されたような一般的な保護基の方法論を使用して、付加又は除去される。
30

【0042】

一般的には、初めに、ゲムシタピンのヒドロキシ基を、3' - ヒドロキシ及び 4 - アミノ基を保護するために使用されるものに対して直交する保護基（例えば、所望の 3' - ヒドロキシ及び 4 - アミノ基を除去することなく除去される基）にて保護することによって、3' - ヒドロキシ及び 4 - アミノ基を保護した化合物を調製する必要がある。同時に又は続いて、3' - ヒドロキシ及び 4 - アミノ基を、所望の保護基にて保護し、5' - ヒドロキシ保護基を除去して、式 I I I の化合物を生成できる。特定の保護基は、3' - ヒドロキシ及び 5' - ヒドロキシ及び任意に 4 - アミノ基に、同時に、導入され、ついで、3' - ヒドロキシ及び 4 - アミノ基から除去されることなく、5' - ヒドロキシ基から選択的に除去される。
40

【0043】

いくつかの具体例によれば、 P^1 は、独立して、任意に置換された - Si (C_{1-6} アルキル)₃、任意に置換された - C(O) - C_{1-6} - アルキル、任意に置換された - C(O) - アリール、任意に置換された - C(O) - OC₁₋₆ - アルキル、- C(O) - O - アリル、- C(O) - O - CH₂ - フルオレニル、任意に置換された - CH (アリール)₃、に置換された - (C_{1-3} - アルキレン) - アリール、任意に置換された - C(O) OCH₂ - アリール及び - C_{1-4} - アルキル - O - C_{1-4} - アルキルから選ばれる。

【0044】

P^1 は、独立して、任意に置換された $-Si(C_{1-6} \text{アルキル})_3$ 、任意に置換された $-C(O)-C_1-C_6$ -アルキル、及び $-C(O)OCH_2$ -アリール、 $-C(O)OCH_2$ -アリルから選ばれる。好ましくは、 P^1 は、 $-C(O)O-tBu$ 、 $-C(O)O$ -ベンジル及び $-C(O)-O$ -アリルから選ばれる。このように、 P^1 は、 $-C(O)OCH_2$ -アリールでもよい。 P^1 は、 $-C(O)O-tBu$ でもよい。

【0045】

或いは、 P^1 は、独立して、任意に置換された $-C(O)-C_1-C_6$ -アルキル及び任意 $-C(O)$ -アリールから選ばれてもよく、例えば、 P^1 は、独立して、ベンゾイル及びアセチルから選ばれてもよい。

【0046】

P^2 は、 $-C(O)OC_1-C_6$ -アルキル、任意に置換された $-C(O)OCH_2$ -アリール、 $-C(O)-O$ -アリル、 $-C(O)-O-CH_2$ -フルオレニル、任意に置換された $-CH$ (アリール) $_3$ 、任意に置換された $-(C_1-C_3$ -アルキレン)-アリール、任意に置換された $-C(O)-C_1-C_6$ -アルキル、任意に置換された $-C(O)$ -アリール、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ -アルキル、任意に置換された $-S(O)_2$ -アリール及び任意 $-Si(C_{1-6} \text{アルキル})_3$ から選ばれる。

10

【0047】

P^2 は、独立して、 $-C(O)OC_1-C_6$ -アルキル、任意に置換された $-C(O)OCH_2$ -アリール、 $-C(O)-O$ -アリル、任意に置換された $-CH$ (アリール) $_3$ 、及び任意に置換された $-Si(C_{1-6} \text{アルキル})_3$ から選ばれる。好ましくは、 P^2 は、 $-C(O)O-tBu$ 、 $-C(O)O$ -ベンジル及び $-C(O)OCH_2$ -アリルから選ばれてもよい。このように、 P^2 は、 $-C(O)OCH_2$ -アリールであってもよい。

20

【0048】

或いは、 P^2 は、独立して、任意に置換された $-C(O)-C_1-C_6$ -アルキル及び任意 $-C(O)$ -アリールから選ばれてもよく、例えば、 P^2 は、独立して、ベンゾイル及びアセチルから選ばれてもよい。

【0049】

他の変形例では、 P^2 はHである。

【0050】

同様に、 P^3 は、H、 $-C(O)OC_1-C_6$ -アルキル、任意に置換された $-C(O)OCH_2$ -アリール、 $-C(O)-O$ -アリル、 $-C(O)-O-CH_2$ -フルオレニル、任意に置換された $-CH$ (アリール) $_3$ 、任意に置換された $-(C_1-C_3$ -アルキレン)-アリール、任意に置換された $-C(O)-C_1-C_6$ -アルキル、任意に置換された $-C(O)$ -アリール、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ -アルキル、任意に置換された $-S(O)_2$ -アリール、及び任意に置換された $-Si(C_{1-6} \text{アルキル})_3$ から選ばれる。

30

【0051】

好ましくは、 P^3 はHである

【0052】

任意に置換された $-Si(C_{1-6} \text{アルキル})_3$ 基は、 $-Si(C_{1-4} \text{アルキル})_3$ 基であってもよい。基(例えば、アルキル基)は、好ましくは、未置換である。例示的な実施例としては、トリエチルシリル及び t -ブチル-ジメチルシリルが含まれる。

40

【0053】

任意に置換された $-C(O)-C_1-C_6$ -アルキル基は、 $-C(O)-C_1-C_6$ -アルキル基であってもよい。基(例えば、アルキル基)は、好ましくは、未置換である。例示的な実施例としては、アセチル及びプロピオニルが含まれる。

【0054】

任意に置換された $-C(O)$ -アリール基は、 $-C(O)$ -フェニル基であってもよい。基(例えば、フェニル基)は、好ましくは、未置換である。例示的な実施例としては、

50

ベンゾイルが含まれる。

【0055】

任意に置換された $-C(O)-OC_1-C_6$ - アルキル基は、 $-C(O)-C_1-C_4$ - アルキル基であってもよい。基（例えば、アルキル基）は、好ましくは、未置換である。例示的な実施例としては、 $-C(O)-O$ - メチル及び $-C(O)-O$ - エチル含まれる。特に好適な具体例は、 $C(O)OtBu$ である。

【0056】

任意に置換された $-(C_1-C_3$ - アルキル) - アリール基は、好ましくは、任意に置換されたベンジル基である。例示的な実施例としては、ベンジル、フェネチル、4 - メトキシベンジル、4 - ニトロベンジル、4 - プロモベンジル、2, 3 - ジメトキシベンジル及び2, 4 - ジメトキシベンジルが含まれる。

10

【0057】

任意に置換された $-C(O)OCH_2$ - アリール基は、好ましくは、任意に置換された $-C(O)O$ ベンジル基である。例示的な実施例としては、 $-C(O)O$ ベンジル及び $-C(O)O$ - (4 - メトキシベンジル) が含まれる。

【0058】

任意に置換された $-C_1-C_4$ - アルキル - $O-C_1-C_4$ - アルキル基は、 $-C_1-C_2$ - アルキル - $O-C_1-C_2$ - アルキル基であってもよい。基（例えば、アルキル基）は、好ましくは、未置換である。例示的な実施例としては、メトキシ - メチル (MOM) 及び2 - メトキシ - エトキシ - メチル (MEM) が含まれる。

20

【0059】

任意に置換された $-S(O)_2-C_1-C_6$ - アルキル基は、 $-S(O)_2-C_1-C_4$ - アルキル基であってもよい。基（例えば、アルキル基）は、好ましくは、未置換である。例示的な実施例としては、メタンスルホネートアセチル及びプロピオニルが含まれる。

【0060】

任意に置換された $-S(O)_2$ - アリール基は、 $-S(O)_2$ - フェニル基であってもよい。例示的な実施例としては、フェニルスホネート、4 - メチルフェニルスホネート及び4 - ニトロフェニルスホネートが含まれる。

【0061】

任意に置換された $-CH$ (アリール)₃ 基は、 $-CH$ (フェニル)₃ 基であってもよい。例示的な実施例としては、トリチルが含まれる。

30

【0062】

P^1 、 P^2 及び P^3 の2以上が保護基である場合、脱保護工程は、2又は3つの別々の脱保護反応を含んでなる。これは、2又は3つの異なった保護基が使用され、これら2又は3つの保護基が同じ条件下で除去されるケースである。

【0063】

しかし、脱保護工程は、全ての保護基を除去できる単一の脱保護反応を含んでなることもできる。このように、 P^1 及び P^2 は、同じ条件下で除去される保護基であってもよい。 P^1 及び P^2 が同一であってもよい。

40

【0064】

P^1 及び P^2 の両方が、任意に置換された $-C(O)OC_1-C_6$ - アルキル、 $-C(O)-O$ - アリル及び任意に置換された $-C(O)OCH_2$ - アリールから選ばれる基であってもよい。このように、 P^1 及び P^2 の両方が、 $-C(O)OtBu$ 、 $-C(O)-O$ - アリル及び $-C(O)O$ - ベンジルから選ばれる基であってもよい。いくつかの具体例では、 P^1 及び P^2 は、共に、 $-C(O)OtBu$ 基である。

【0065】

好ましくは、 P^3 はHである。このように、特別な具体例では、 P^1 及び P^2 が同一の基であり、 P^3 がHである。特別な具体例では、 P^1 及び P^2 が $-C(O)OtBu$ 基であり、 P^3 が水素である。

50

【0066】

P² 及び P³ が、それぞれ、Hであり、及び P¹ が保護基であってもよい。P² 及び P³ が、それぞれ、Hであり、及び P¹ が、-C(O)O-tBu、-C(O)O-ベンジル及び -C(O)OCH₂-アリルから選ばれる保護基であってもよい。P² 及び P³ が、それぞれ、Hであり、及び P¹ が、-C(O)O-tBuであってもよい。

【0067】

明細書を通して、「ジアステレオ異性的に富んだ型」及び「実質的にジアステレオ異性的に純粋な型」とは、ジアステレオ異性純度が95%以上であることを意味する。「ジアステレオ異性的に富んだ型」及び「実質的にジアステレオ異性的に純粋な型」とは、ジアステレオ異性純度が98%以上、99%以上、又は99.5%以上であることを意味する。

10

【0068】

上述のアルキル及びアリアル基（例えば、フェニル基（ベンジル基におけるフェニル基を含む）は、いずれも、化学的に可能であれば、1～3個の置換基（それぞれ独立して、オキソ、=NR^a、=NOR^a、ハロ、ニトロ、シアノ、NR^aR^a、NR^aS(O)₂R^a、NR^aCONR^aR^a、NR^aCO₂R^a、OR^a、SR^a、SOR^a、SO₃R^a、SO₂R^a、SO₂NR^aR^a、CO₂R^aC(O)R^a、CONR^aR^a、C₁-C₄-アルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₂-C₄-アルケニル、及びC₁-C₄ハロアルキル（ここで、R^aは、それぞれ独立して、H、C₁-C₄アルキル及びC₁-C₄ハロアルキルから選ばれる）から選ばれる）によって、任意に置換される。

20

【0069】

上述のアルキル基は、いずれも、未置換であってもよい。

【0070】

上述のアリアル基（例えば、フェニル基（ベンジル基におけるフェニル基を含む）は、いずれも、化学的に可能であれば、1～3個の置換基（それぞれ独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、NR^aR^a、NR^aS(O)₂R^a、NR^aCONR^aR^a、NR^aCO₂R^a、OR^a、SR^a、SOR^a、SO₃R^a、SO₂R^a、SO₂NR^aR^a、CO₂R^aC(O)R^a、CONR^aR^a、C₁-C₄-アルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₂-CRR₄-アルケニル及びC₁-C₄ハロアルキル（ここで、R^aは、それぞれ独立して、H、C₁-C₄アルキル及びC₁-C₄ハロアルキルから選ばれる）から選ばれる）によって、任意に置換されてもよい。

30

【0071】

上述のアリアル基（例えば、フェニル基（ベンジル基におけるフェニル基を含む）は、いずれも、任意に、1～3個の置換基（それぞれ独立して、ハロ、ニトロ、OR^a、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄ハロアルキル（ここで、R^aは、それぞれ独立して、H、C₁-C₄アルキル及びC₁-C₄ハロアルキルから選ばれる）から選ばれる）によって置換されてもよい。

【0072】

アリアル基は、結合価要件を満足するに適切なように、6～20個の炭素原子有する。アリアル基は、ヒュッケル則を満足する炭素環式基である（例えば、アリアル基は、2(2n+1)個の電子を含有する簡素環式環系を含有する）。アリアル基は、任意に置換されたフェニル基、任意に置換されたビフェニル基、任意に置換されたナフタレニル基、又は任意に置換されたアントラニル基でもよい。同様に、アリアル基は、非芳香族の炭素環式部分を含むことができる。好ましくは、アリアル基は、任意に置換されたフェニル基である。

40

【0073】

アルキル基は、直鎖状又は分枝状である。このように、例えば、C₄アルキル基は、n-ブチル、i-ブチル、又はt-ブチルである。

【0074】

第1の態様の工程a)は、有機溶媒(S1)中で行われる。有機溶媒としては、エーテ

50

ル（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル）；ケトン（例えば、アセトン及びメチルイソブチルケトン）；ハロゲン化溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン）；及びアミド（例えば、DMF、NMP）；又はその混合物が含まれるが、これらに限定されない。工程 a）がグリニャール試薬の存在下で行われる場合、有機溶媒は、好ましくは、エーテルである。最も好ましくは、溶媒はテトラヒドロフランである。

【0075】

第1の態様の工程 a）が窒素塩基の存在下で行われる場合、有機溶媒は、最も好ましくは、ハロゲン化溶媒又はアミドである。

【0076】

反応は、一般的に、好適な温度、例えば、約 - 5 ~ 約 40 で行われる。好ましくは、反応温度は、約 25 ~ 約 30 である。反応では、約 15 分 ~ 約 16 時間、好ましくは、約 30 分 ~ 約 60 分間の時間、撹拌されてもよい。

【0077】

得られた式 I I の保護化ホスホルアミデートを含有する有機層を、同一の反応容器において、直接処理して、式 I のゲムシタピン - [フェニル（ベンゾイル - L - アラニル）] - ホスフェートを生成できる。或いは、反応終了時、当分野において公知の各種の方法、例えば、蒸留、蒸発、回転乾燥（例えば、Buchiroターエバポレーターによる）、凍結乾燥、流動床乾燥、フラッシュ乾燥、スピンフラッシュ乾燥によって、有機層から溶媒を濃縮して、粗製生成物残渣を得ることもできる。好ましくは、真空蒸留によって、溶媒を除去する。

【0078】

本発明の方法は、ヒドロキシ及びアミン保護基の脱保護化を含むこともできる。

【0079】

脱保護工程（工程 b））は、工程 a）の生成物を精製することなく、実施されてもよい。

【0080】

保護基が、酸感受性である、例えば、トリル、C(O)OtBu、MOM、MEM、2, 4 - ジメトキシベンジル、2, 3 - ジメトキシベンジルである場合、脱保護工程は、好適な酸を使用して行われる。酸は、ブレンステッド酸（例えば、TFA、リン酸、HCl、又はギ酸）又はルイス酸（例えば、ZnBr₂）である。ルイス酸（例えば、ZnBr₂）は、あまり好ましくはない。同様に、HCl もあまり好ましくはない。好ましくは、酸は TFA である。

【0081】

保護基が、塩基感受性である、例えば、アセチル、ベンゾイルである場合、脱保護工程は、好適な塩基、例えば、NH₃ 水溶液、又は NaOH 水溶液を使用して行われる。塩基感受性基は、あまり好ましくはない。

【0082】

保護基が、シリル基（例えば、トリエチルシリル又は t - ブチルジメチルシリル）である場合、脱保護工程は、好適な酸（例えば、TFA）又は好適なフッ素源（例えば、フッ化テトラブチルアンモニウム、フルオロケイ酸、HF）を使用して行われる。

【0083】

保護基が、ベンジル基又は C(O)Oベンジル基である場合、脱保護工程は、H₂ 及び好適な触媒（例えば、Pd/C）を使用して行われる。このような保護基は、あまり好ましくはない。

【0084】

保護基が、4 - メトキシベンジル、2, 3 - ジメトキシベンジル、2, 4 - ジメトキシベンジル、又は C(O)O - (4 - メトキシベンジル) である場合、脱保護工程は、好適な酸化剤（例えば、m - クロロ過安息香酸）を使用して行われる。

【0085】

10

20

30

40

50

保護基が、 $-C(O)-O-$ アリルである場合、脱保護工程は、 $(PPh_3)_4Pd$ を使用して行われる。

【0086】

保護基が、 $-C(O)-O-CH_2-$ フルオレニルである場合、脱保護工程は、ピペリジンを使用して行われる。

【0087】

P^1 が $C(O)OtBu$ である場合、脱保護は、 C_1-C_4 -アルコール及び/又は水を使用して行われる。 P^1 が $C(O)OtBu$ である場合、脱保護は、 C_1-C_4 -アルコール及び水の混合物を使用して行われる。脱保護は、イソプロピルアルコール(IPA)及び水の混合物を使用して行われる。

10

【0088】

脱保護は、有機溶媒又はその混合物中でも行われる。例示的な有機溶媒としては、ハロゲン化溶媒(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン);アルコール(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール)及びエーテル(例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテル)が含まれるが、これらに限定されない。

【0089】

脱保護が、酸(例えば、TFA)の存在下で行われる場合、有機溶媒は、好ましくは、ハロゲン化溶媒、例えば、ジクロロメタンである。

【0090】

脱保護反応は、例えば、 $-10 \sim 30$ (例えば、 10 まで)の範囲の温度で行われる。反応を行うための一般的な温度は、 $-5 \sim 5$ である。反応では、約15分から16時間、好ましくは、約1時間~約4時間、最も好ましくは、約2時間~約3時間の時間で攪拌されてもよい。

20

【0091】

工程b)を、 C_1-C_4 -アルコール及び/又は水(例えば、イソプロパノール(IPA)及び水の混合物)を使用して行う場合、反応混合物を、例えば、 $30 \sim 90$ の温度又は $60 \sim 85$ の温度に加熱してもよい。

【0092】

脱保護が、酸(例えば、TFA)の存在下で行われる場合、脱保護後に得られた生成物の単離は、一般に、脱保護工程で使用した過剰の酸を失活させ、生成物を、水非混和性の有機溶媒にて抽出し、有機溶媒の蒸発により生成物を回収することによって行われる。

30

【0093】

抽出において有用な水非混和性有機溶媒の例としては、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸イソプロピル等のようなエステル;ジクロロメタン、クロロホルム等のような塩素化溶媒;トルエン、キシレン等のような芳香族炭化水溶媒が含まれる。

【0094】

P^1 及び P^2 が、ともに、 $C(O)OtBu$ 基であり、及び P^3 が水素であり、工程a)が $tBuMgCl$ (例えば、TFA中)の存在下で行われ、及び工程b)が、TFA(例えば、DCM中)を使用して行われてもよい。

【0095】

P^1 が $C(O)OtBu$ 基であり、 P^2 及び P^3 が、それぞれ、水素であり、工程a)が $tBuMgCl$ (例えば、TFA中)の存在下で行われてもよい。工程b)は、工程a)の生成物を単離することなく、工程a)の反応が終了した後、工程a)の反応混合物に、IPA及び水の混合物を添加することによって行われる。

40

【0096】

特定の具体例では、本発明の第1の態様の方法から得られたゲムシタピン-[フェニル(ベンゾイル-L-アラニル)]-ホスフェートを精製することが、なお望ましいことがある。同様に、本発明の第2の態様の方法から得られた式IIの化合物を精製することが、なお望ましいこともある。精製方法は当業者によく知られており、クロマトグラフィー(例えば、カラムクロマトグラフィー)、再結晶及び蒸留が含まれる。他の具体例では、

50

精製は不要である。

【0097】

この明細書を通して、下記の略称を使用している：

DCM = ジクロロメタン；DIPE = ジイソプロピルエーテル；DMF = N, N - ジメチルホルムアミド；DMSO = ジメチルスルホキシド；IPA = イソプロピルアルコール；MTBE = メチル - t - ブチルエーテル；NMP = N - メチルピロリジノン；TBDMS = t - ブチルジメチルシリル；TEA = トリエチルアミン；TFA = トリフルオロ酢酸；THF = テトラヒドロフラン。

【0098】

[実施例]

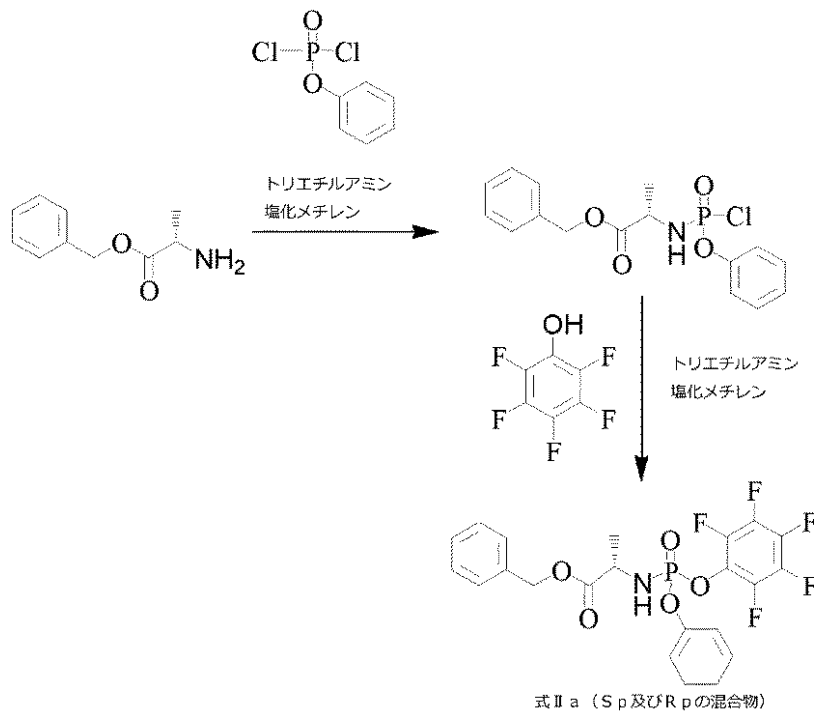
下記の実施例によって、本発明をさらに詳述するが、これらの実施例は、説明のためにもみ例示するものであり、本発明の精神を限定するものとして解釈されてはならない。

【実施例1】

【0099】

2 - [(2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ) - フェノキシ - ホスホリルアミノ] プロピオン酸ベンジルエステル (式 I I a) のジアステレオ異性体混合物の調製

【化11】



塩化メチレン (1 L) 中に L - アラニンベンジルエステル塩酸塩 (100 g) を含む攪拌した混合物に、25 ~ 35 °C において、フェニルジクロロホスフェート (77 ml) を添加し、得られた混合物を - 70 ~ - 78 °C に冷却し、トリメチルアミン (130 . 5 ml) を添加し、同じ温度で、1時間攪拌した。反応混合物の温度を25 ~ 35 °C に上昇させ、2時間、攪拌した。反応完了後、反応混合物を、35 °C 以下、真空下で濃縮して、残渣を得た。得られた残渣に、25 ~ 35 °C において、ジイソプロピルエーテル (2 L) を添加し、同じ温度において、30分間、攪拌した。反応混合物を濾過し、ジイソプロピルエーテル (500 ml) で洗浄し、続いて、濾液を、35 °C 以下において、真空下で濃縮して、フェニル - (ベンゾキシ - L - アラニル) - ホスホクロリドを得た。得られた化合物を、25 ~ 35 °C において、塩化メチレン (1 L) に溶解し、- 5 ~ - 10 °C に冷却した。同じ温度において、反応混合物に、ペンタフルオロフェノール (85 . 5 g)、トリエチルアミン (65 . 2 ml) を添加し、2時間、攪拌した。反応完了後、反応混合物を、35 °C 以下において、真空下で濃縮し、25 ~ 35 °C において、酢酸エチル

50

(1 L) を添加し、同じ温度において、30 分間、撹拌した。固体を濾過し、酢酸エチル (1 L) で洗浄した。濾液を、水 (1 L)、10% 炭酸ナトリウム (2 × 1 L)、及び食塩水 (1 L) での洗浄に供し、有機層を無水の硫酸ナトリウムにて乾燥し、35 ~ 45 において、真空下で濃縮して、題記の化合物のジアステレオ異性体混合物を、白色の半固体として得た。

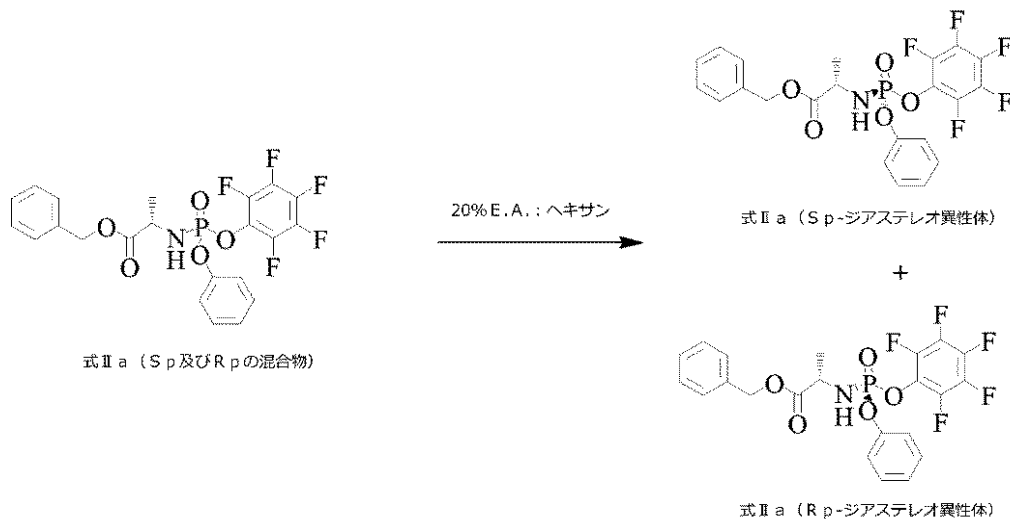
収量：210 g

HPLC によるキラル純度 (%面積) : 33.74 : 66.26% (R_p : S_p)

【実施例 2】

【0100】

2 - [(2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ) - フェノキシ - ホスホリル アミノ] プロピオン酸ベンジルエステル (式 I I a) の S_p - ジアステレオ異性体の分離
【化 1 2】



上記の得られた式 I I a のジアステレオ異性体混合物 (R_p : S_p = 33.74 : 66.26%) に、25 ~ 35 において、酢酸エチルの 20% ヘキサン溶液 (1.2 L) を添加し、1 時間、撹拌した。固体を濾過し、酢酸エチルの 20% ヘキサン溶液 (300 ml) にて洗浄して、式 I I a の化合物の混合物を得た。

収量：112 g

HPLC によるキラル純度 (%面積) : 22.13 : 77.87% (R_p : S_p)

濾液を、真空下で濃縮して、式 I I a の化合物のジアステレオ異性体混合物を得た (75 g ; R_p : S_p = 65.43 : 34.57%)。

上記の得られた式 I I a のジアステレオ異性体混合物 (R_p : S_p = 22.13 : 77.87%) に、25 ~ 35 において、酢酸エチルの 20% ヘキサン溶液 (1.2 L) を添加し、1 時間、撹拌した。固体を濾過し、酢酸エチルの 20% ヘキサン溶液 (300 ml) にて洗浄して、式 I I a の化合物の純粋な S_p - ジアステレオ異性体を得た。

収量：80 g

HPLC によるキラル純度 (%面積) : 0.20 : 99.80% (R_p : S_p)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 7.18 - 7.41 (m, 10H), 6.91 - 6.99 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.01 - 4.11 (m, 1H), 1.30 - 1.32 (d, 3H)

ESI-MS (m/z) : 524 ($M+1$)

濾液を、真空下で濃縮して、式 I I a の化合物のジアステレオ異性体混合物を得た (28 g ; R_p : S_p = 80.77 : 19.23%)。

【実施例 3】

【0101】

10

20

30

40

50

2 - [(2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ) - フェノキシ - ホスホリルアミノ] プロピオン酸ベンジルエステル (式 I I a) の異性化

酢酸エチルの 20%ヘキサン溶液 (1.1 L) 中に、上記の得られた式 I I a の 2 - [(2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ) - フェノキシ - ホスホリルアミノ] プロピオン酸ベンジルエステル (75 g ; $R_p : S_p = 65.43 : 34.57\%$) を含有する、攪拌した溶液に、25 ~ 35 において、トリエチルアミン (7.5 ml) を添加し、同じ温度において、6 時間、攪拌した。反応完了後、反応混合物を水 (750 ml) に添加して失活させ、酢酸エチル (750 ml) にて抽出した。有機層を無水の硫酸ナトリウムにて乾燥し、真空下で濃縮して、題記の化合物を固体として得た。

収量 : 45 g

HPLC によるキラル純度 (%面積) : 91.29 : 8.71% ($S_p : R_p$)

上記の得られた式 I I a の 2 - [(2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ) - フェノキシ - ホスホリルアミノ] プロピオン酸ベンジルエステルの R_p 及び S_p - ジアステレオ異性体混合物 (45 g ; $R_p : S_p = 8.71 : 91.29\%$) を、25 ~ 35 において、酢酸エチルの 20%ヘキサン溶液 (1.1 L) 中にスラリー化し、同じ温度において、1 時間、攪拌した。固体を濾過し、酢酸エチルの 20%ヘキサン溶液 (225 ml) にて洗浄して、題記の化合物の S_p - ジアステレオ異性体を得た。

収量 : 19 g

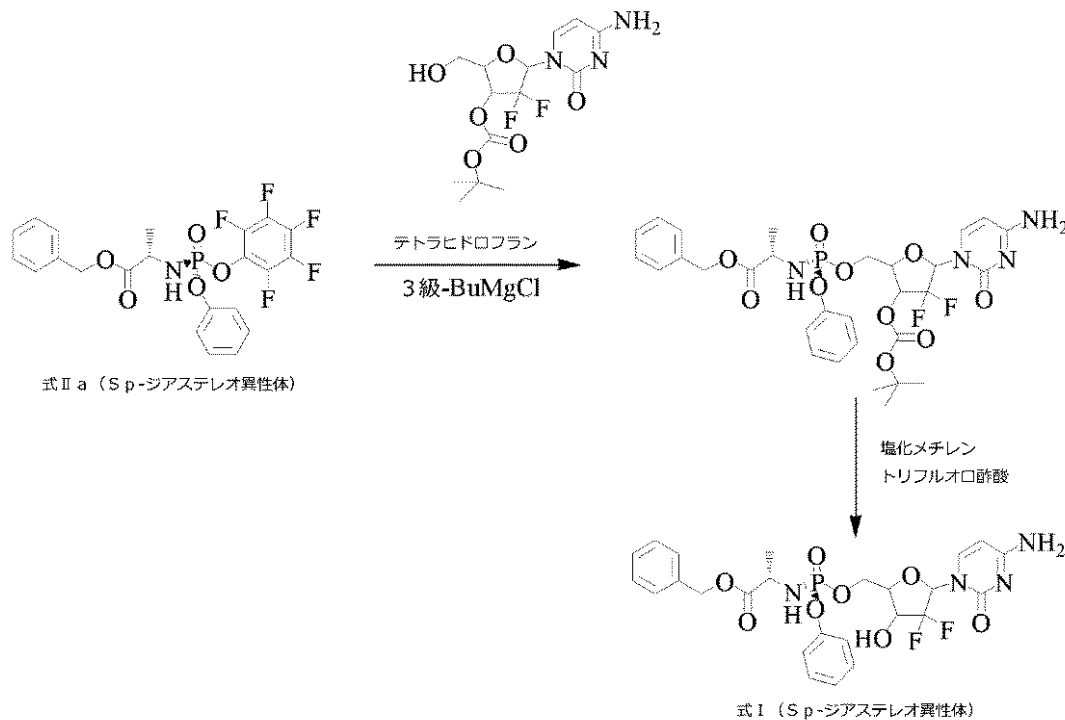
HPLC によるキラル純度 (%面積) : 99.92 : 0.08% ($S_p : R_p$)

【実施例 4】

【0102】

NUC - 1031 の S_p - ジアステレオ異性体の調製 (式 I I a の S_p - ジアステレオ異性体を使用する)

【化 13】



テトラヒドロフラン (75 ml) 中に 3' - O - (3 級 - ブトキシカルボニル) ゲムシタピン (5 g) を含有する攪拌した混合物に、0 ~ 5 において、3 級 - ブチルマグネシウム塩化物 (2.0 M テトラヒドロフラン溶液 15.2 ml) 及び式 I I a の 2 - [(2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロフェノキシ) - フェノキシ - ホスホリルアミノ] プロピオン酸ベンジルエステルの S_p - ジアステレオ異性体 (8.3 g、テトラヒドロフラン 50 ml で希釈) を添加し、温度を 25 ~ 30 に上げ、同じ温度において、30 分

10

20

30

40

50

間、攪拌した。反応完了後、反応混合物を、0.5 N 塩酸 (50 ml) に添加して失活させ、酢酸エチルにて抽出した (2 × 75 ml)。有機層を、順次、10% 炭酸ナトリウム (2 × 50 ml)、食塩水 (50 ml) での洗浄に供した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、真空下で濃縮して、残渣を得た。

得られた残渣を塩化メチレン (50 ml) にて採取し、0 ~ 5 において、トリフルオロ酢酸 (18.5 ml) を添加した。反応混合物を、25 ~ 35 において、2時間、維持し、20% 炭酸ナトリウム溶液 (125 ml) に添加して失活させた。酢酸エチル (165 ml) にて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、40 ~ 45 において、真空下で蒸発処理した。得られた残渣を、ヘプタン (150 ml) における50% 酢酸エチル混合物中でスラリー化して、題記の化合物を得た。

収量：4.8 g

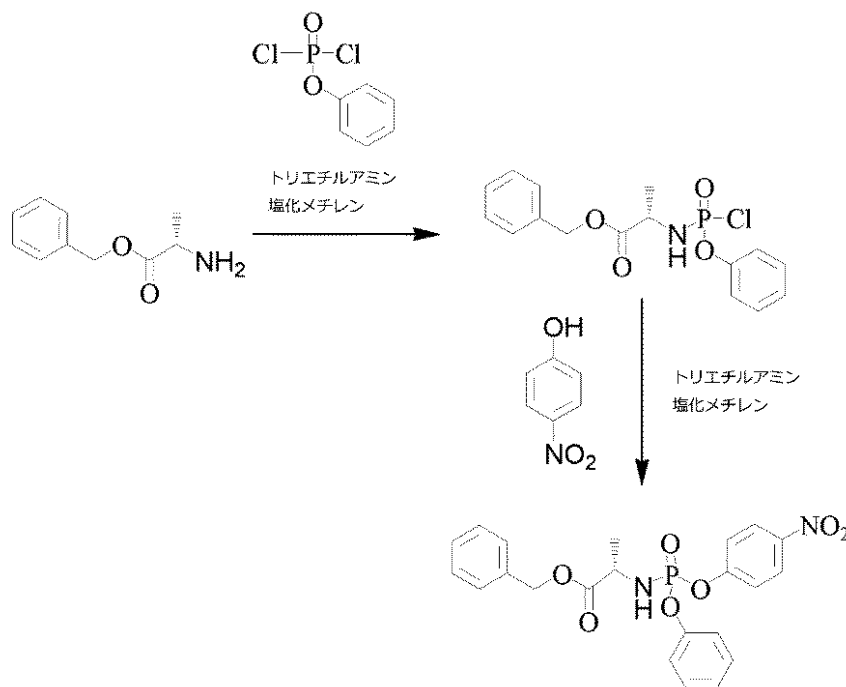
HPLCによるキラル純度 (%面積)：99.4% (S_p-ジアステレオ異性体)

【実施例5】

【0103】

式 I I b の 2 - [(4 - ニトロフェノキシ) - フェノキシ - ホスホリルアミノ] プロピオン酸ベンジルエステルのジアステレオ異性体混合物の調製

【化14】



塩化メチレン (500 ml) 中に L-アラニンベンジルエステル塩酸塩 (50 g) を含有する攪拌した混合物に、25 ~ 35 において、フェニルジクロロホスフェート (54 g) を添加し、得られた混合物を -70 ~ -78 に冷却し、トリエチルアミン (65.2 ml) を添加し、同じ温度において、1時間、攪拌した。反応混合物の温度を、25 ~ 35 に上げ、2時間、攪拌した。反応完了後、反応混合物を、35 以下において、真空下で濃縮して、残渣を得た。得られた残渣に、25 ~ 35 において、ジイソプロピルエーテル (1 L) を添加し、同じ温度において、30分間、攪拌した。反応混合物を濾過し、ジイソプロピルエーテル (250 ml) にて洗浄し、続いて、濾液を、35 以下において、真空下で濃縮して、フェニル - (ベンゾキシ - L-アラニル) - ホスホクロリドを得た。得られた化合物を、25 ~ 35 において、塩化メチレン (500 ml) に溶解し、-5 ~ -10 に冷却した。同じ温度において、反応混合物に、ペンタフルオロフェノール (27.5 g)、トリエチルアミン (65.2 ml) を添加し、2時間、

撈拌した。反応完了後、反応混合物を、35 以下において、真空下で濃縮し、25 ~ 35 において、酢酸エチル (500 ml) を添加し、同じ温度において、30 分間、撈拌した。固体を濾過し、酢酸エチル (500 ml) にて洗浄した。濾液を、水 (500 ml)、10% 炭酸ナトリウム (2 x 500 ml)、食塩水 (500 ml) での洗浄に供し、有機層を無水の硫酸ナトリウムにて乾燥し、35 ~ 40 において、真空下で濃縮して、題記の化合物のジアステレオ異性体混合物を、濃い油状液体として得た。

収量：90 g

HPLC によるキラル純度 (%面積) : 45.06 : 54.94% (R_p : S_p)

上記の得られた式 I I b の 2 - [(4 - ニトロフェノキシ) - フェノキシ - ホスホリル アミノ] プロピオン酸ベンジルエステルのジアステレオ異性体混合物 (40 g、R_p : S_p = 45.06 : 54.94%) を、HPLC によって、純粋な S_p 及び R_p ジアステレオ異性体に分離し、純粋なフラクションを、真空下で濃縮して、それぞれ、S_p 及び R_p ジアステレオ異性体を得た。

10

収量：

S_p - ジアステレオ異性体：8 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : - 8.15 - 8.19 (d, 2 H), 7.15 - 8.37 (m, 12 H), 5.12 (s, 2 H), 4.02 - 4.24 (m, 2 H), 1.39 - 1.42 (d, 3 H)

ESI - MS (m / z) : - 479 (M + Na)

R_p - ジアステレオ異性体：6 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : - 8.08 - 8.13 (d, 2 H), 7.15 - 7.34 (m, 12 H), 5.10 (s, 2 H), 4.48 - 4.56 (m, 1 H), 4.11 - 4.20 (m, 1 H), 1.39 - 1.41 (d, 3 H)

ESI - MS (m / z) : - 457 (M + 1)⁺

S_p 及び R_p - ジアステレオ異性体混合物：20 g

【実施例 6】

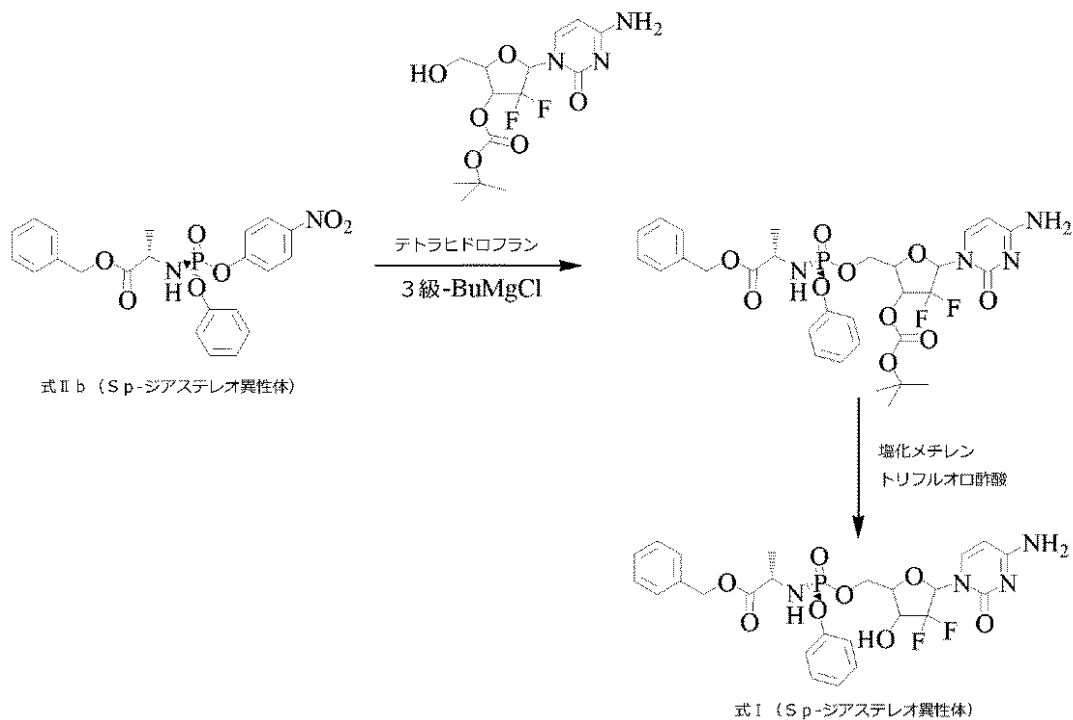
【0104】

NUC - 1031 の S_p - ジアステレオ異性体の調製 (式 I I b の S_p - ジアステレオ異性体を使用する)

20

30

【化 15】



10

20

テトラヒドロフラン (30 ml) 中に 3'-O-(3級-ブトキシカルボニル)ゲムシタピン (2 g) を含有する撹拌した混合物に、0 ~ 5 °C において、N-メチルピリジン (2 ml)、3級-ブチルマグネシウム塩化物 (2.0 M テトラヒドロフラン溶液 5.5 ml) 及び式 II b の 2-[(4-ニトロフェノキシ)-フェノキシ-ホスホリルアミノ]プロピオン酸ベンジルエステルの S_p-ジアステレオ異性体 (4 g、テトラヒドロフラン 20 ml で希釈) を添加し、温度を 25 ~ 35 °C に上げ、同じ温度において、30 分間、撹拌した。反応完了後、反応混合物を、0.5 N 塩酸 (20 ml) に添加して失活させ、酢酸エチルにて抽出した (2 × 30 ml)。有機層を、順次、10% 炭酸ナトリウム (2 × 20 ml)、食塩水 (20 ml) での洗浄に供した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、真空下で濃縮して、残渣を得た。

30

得られた残渣を塩化メチレン (20 ml) にて採取し、0 ~ 5 °C において、トリフルオロ酢酸 (7.4 ml) を添加した。反応混合物を、25 ~ 35 °C において、2 時間、維持し、20% 炭酸ナトリウム溶液 (30 ml) に添加して失活させた。酢酸エチル (66 ml) にて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、40 ~ 45 °C において、真空下で蒸発処理した。得られた残渣 (3 g、S_p- : 85.98%) を、カラムクロマトグラフィーにより、塩化メチレンにおける 2 ~ 10% イソプロパノール混合物にて溶離することによって精製した。生成物を含有するフラクションを集め、真空下で濃縮して、題記の化合物を固体として得た。

40

収量 : 1.1 g

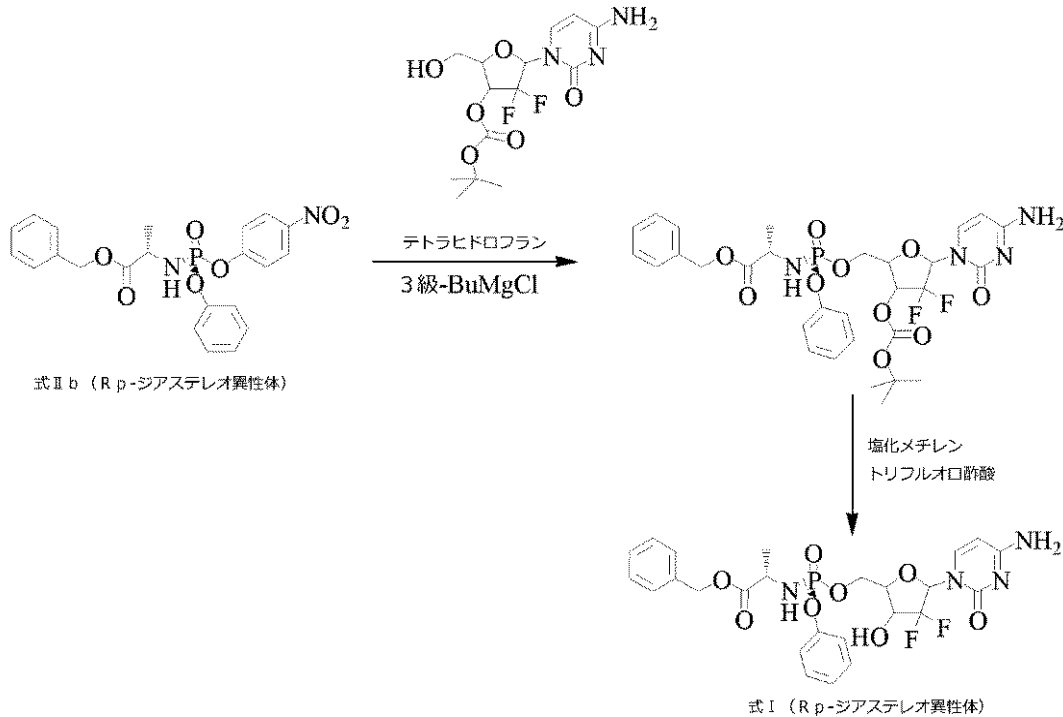
HPLC によるキラル純度 (%面積) : 97.88 : 0.48% (S_p : R_p)

【実施例 7】

【0105】

式 I のゲムシタピン - [フェニル (ベンゾキシ - L - アラニニル)] - ホスフェートの R_p-ジアステレオ異性体の調製 (式 II b の R_p-ジアステレオ異性体を使用する)

【化 16】



10

20

テトラヒドロフラン (30 ml) 中に 3'-O-(3級-ブトキシカルボニル)ゲムシ
 タピン (2 g) を含有する攪拌した混合物に、0 ~ 5 において、N-メチルピリジ
 ン (2 ml)、3級-ブチルマグネシウム塩化物 (2.0 M テトラヒドロフラン溶液 5 .
 5 ml) 及び式 I I b の 2 - [(4 - ニトロフェノキシ) - フェノキシ - ホスホリルアミ
 ノ] プロピオン酸ベンジルエステルの R_p - ジアステレオ異性体 (4 g、テトラヒドロフ
 ラン 20 ml で希釈) を添加し、温度を 25 ~ 35 に上げ、同じ温度において、30 分
 間、攪拌した。反応完了後、反応混合物を、0.5 N 塩酸 (20 ml) に添加して失活さ
 せ、酢酸エチルにて抽出した (2 x 30 ml)。有機層を、順次、10% 炭酸ナトリウム
 (2 x 20 ml)、食塩水 (20 ml) での洗浄に供した。有機層を分離し、硫酸ナトリ
 ウムにて乾燥し、真空下で濃縮して、残渣を得た。

30

得られた残渣を塩化メチレン (20 ml) にて採取し、0 ~ 5 において、トリフル
 オロ酢酸 (7.4 ml) を添加した。反応混合物を、25 ~ 35 において、2 時間、維
 持し、20% 炭酸ナトリウム溶液 (30 ml) に添加して失活させた。酢酸エチル (66
 ml) にて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、40 ~ 45 において、真空下で蒸発処
 理した。得られた残渣 (2.9 g、R_p - : 84.05%) を、カラムクロマトグラフィー
 により、塩化メチレンにおける 2 ~ 10% イソプロパノール混合物にて溶離すること
 によって精製した。生成物を含有するフラクションを集め、真空下で濃縮して、題記の化合
 物を固体として得た。

40

収量 : 1.4 g

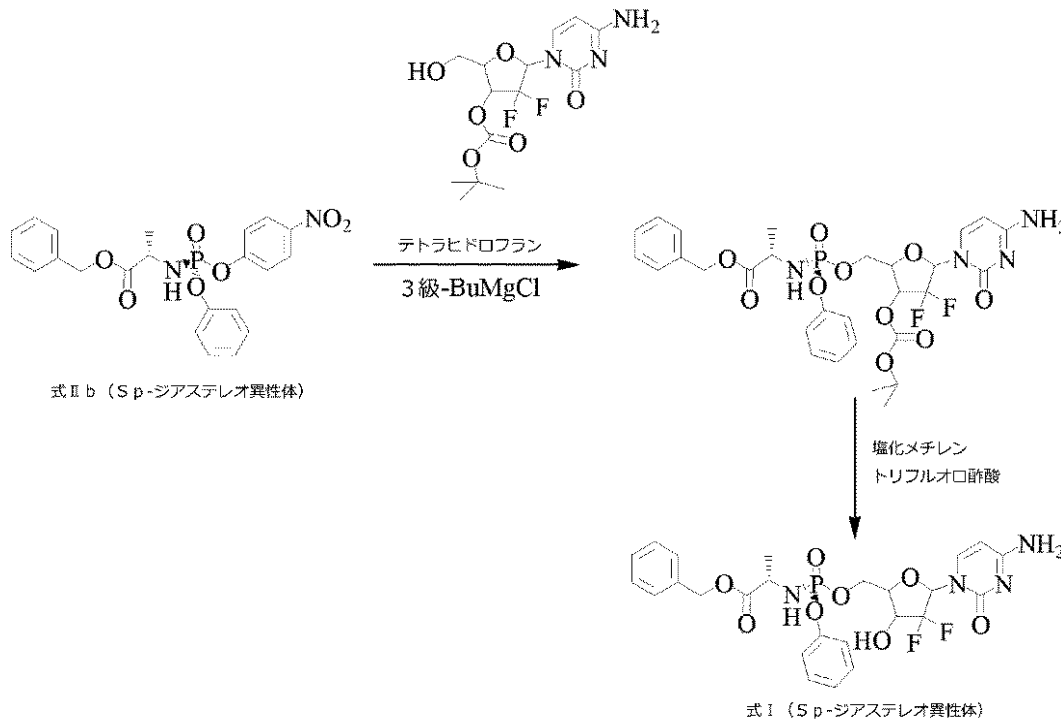
HPLC によるキラル純度 (% 面積) : 97.99 : 0.86% (R_p : S_p)

【実施例 8】

【0106】

式 I のゲムシタピン - [フェニル (ベンゾキシ - L - アラニニル)] - ホスフェートの
 S_p - ジアステレオ異性体の調製 (実施例 3 からの異性化した式 I I a の S_p - ジアステ
 レオ異性体を使用する)

【化 17】



10

20

テトラヒドロフラン (75 ml) 中に 3'-O-(3級-ブトキシカルボニル)ゲムシ
 タピン (5 g) を含有する攪拌した混合物に、0 ~ 5 において、3級-ブチルマ
 グネシウム塩化物 (2.0 Mテトラヒドロフラン溶液 15.2 ml) 及び式 I I a の 2-[
 (2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノキシ)-フェノキシ-ホスホリルアミノ]
 プロピオン酸ベンジルエステルの S_p-ジアステレオ異性体 (実施例 3 からのもの (99
 .92%) 8.3 g、テトラヒドロフラン 50 ml で希釈) を添加し、温度を 25 ~ 35
 に上げ、同じ温度において、30 分間、攪拌した。反応完了後、反応混合物を、0.5
 N 塩酸 (50 ml) に添加して失活させ、酢酸エチルにて抽出した (2 × 75 ml)。有
 機層を、順次、10% 炭酸ナトリウム (2 × 50 ml)、食塩水 (50 ml) での洗浄に
 供した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、真空下で濃縮して、残渣を得た。

30

得られた残渣を塩化メチレン (50 ml) にて採取し、0 ~ 5 において、トリフル
 オロ酢酸 (18.5 ml) を添加した。反応混合物を、25 ~ 35 において、2 時間、
 維持し、20% 炭酸ナトリウム溶液 (125 ml) に添加して失活させた。酢酸エチル (
 165 ml) にて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、40 ~ 45 において、真空下で
 蒸発処理した。得られた残渣を、ヘプタン (150 ml) における 50% 酢酸エチル混
 合物中でスラリー化して、題記の化合物を得た。

収量: 4.9 g

HPLC によるキラル純度 (%面積): 99.72% (S_p-ジアステレオ異性体)

【0107】

40

ここに記載の具体例に対して各種の変更が加えられることは理解されるであろう。従っ
 て、上記記載は、限定するためのものとして理解されてはならず、単なる好適な具体例の
 例示として理解されなければならない。例えば、本発明の操作に関して上述し、最良の形
 態として示す機能は、単に、説明を目的とするものである。他の配置及び方法については
 、本発明の範囲及び精神を逸脱することなく、当業者によって想起されるであろう。さら
 に、当業者であれば、ここに示す明細書の範囲及び精神の範囲内で、他の変更を想起でき
 るであろう。

【実施例 9】

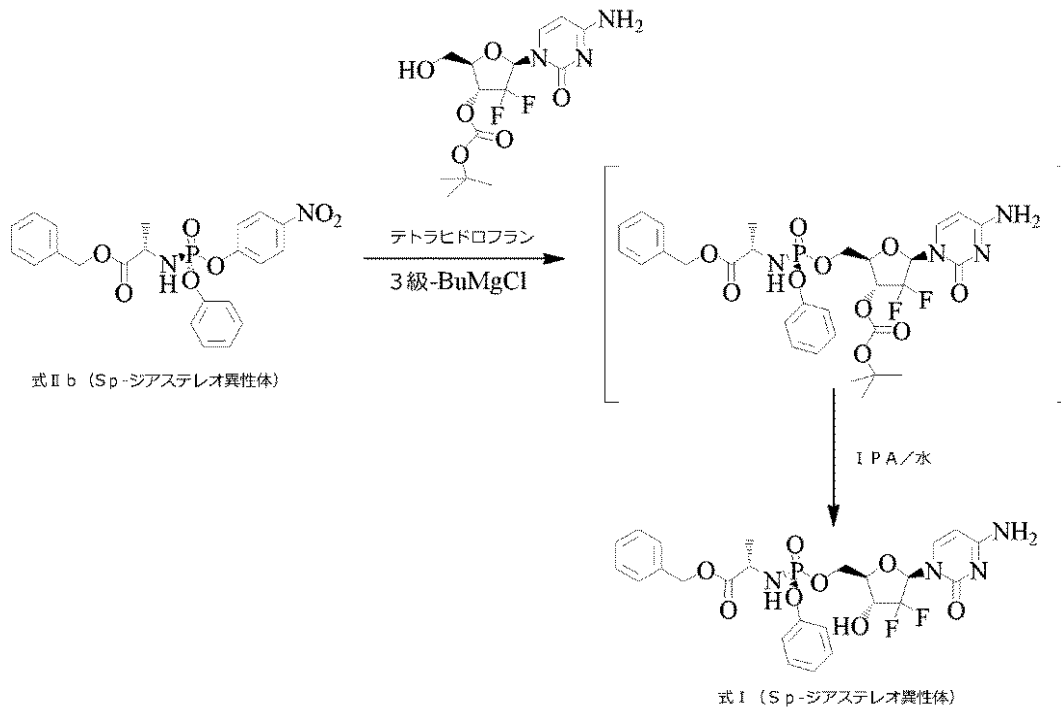
【0108】

脱保護のために IPA / 水を使用する NUC-1031 の S_p-ジアステレオ異性体の

50

調製 (式 I I b の S_p - ジアステレオ異性体を使用する)

【化 1 8】



テトラヒドロフラン (1 L) 中に 3'-O-(3級-ブトキシカルボニル)ゲムシタピン (100 g) を含有する攪拌した混合物に、-5 ~ 0 において、3級-ブチルマグネシウム塩化物 (2.0 Mテトラヒドロフラン溶液 292 ml) 及び式 I I b の 2-[(4-ニトロフェノキシ)-フェノキシ-ホスホリルアミノ]プロピオン酸ベンジルエステルの S_p-ジアステレオ異性体 (166 g、テトラヒドロフラン 700 ml で希釈) を添加し、温度を 25 ~ 35 に上げ、同じ温度において、3時間、攪拌した。反応完了後、反応混合物を、0.5 N塩酸 (1 L) に添加して失活させ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を、順次、10%炭酸ナトリウム、水、及び食塩水 (20 ml) にて洗浄した。有機層を分離し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣に、イソプロピルアルコール (IPA; 850 ml) 及び水 (2.5 L) を添加し、さらに、水 (2.5 L) を添加する前に、混合物を、75 において、加熱し、混合物を 25 に冷却し、濾過した。得られた固体を酢酸エチルにて洗浄し、乾燥した。生成物 124 g が得られた (78%)。HPLC によるキラル純度 (%面積) : 99.95% (S_p-ジアステレオ異性体)。

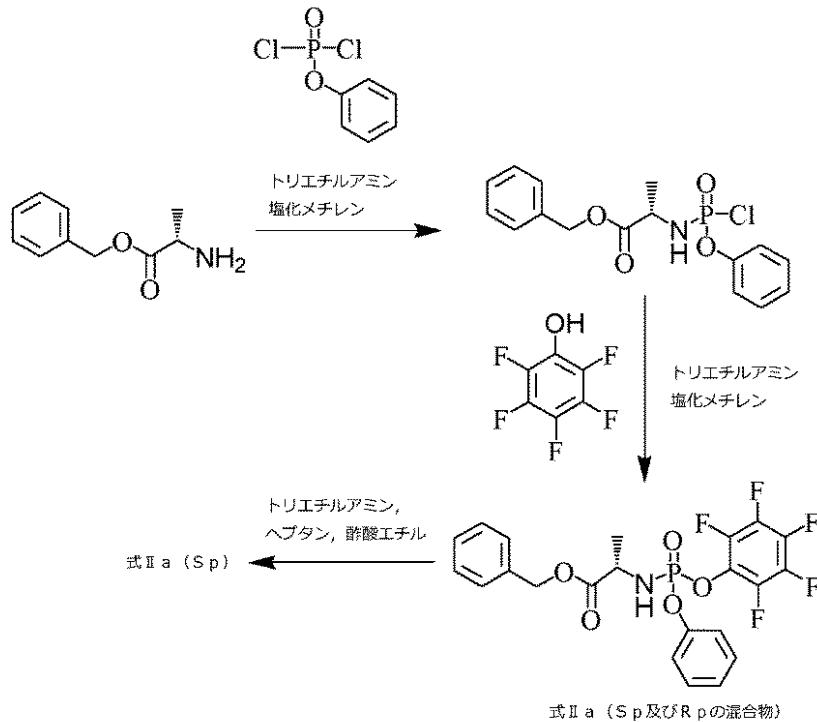
30

【実施例 10】

【0109】

(S_p)-2-[(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノキシ)-フェノキシ-ホスホリルアミノ]プロピオン酸ベンジルエステル (式 I I a) の調製

【化 19】



10

20

塩化メチレン (1000 ml) 中に L-アラニンベンジルエステル・HCl (100 g) を含む攪拌した混合物に、30 において、フェニルジクロロホスフェート (97.8 g) を添加した。混合物を -20 に冷却し、トリメチルアミン (93.8 g) をゆっくりと添加し、温度を -20 に維持した。反応混合物を、-20 において、1時間、攪拌し、ついで、10 (10 ± 5) に加温し、さらに1.5時間、攪拌した。

二塩化メチレン 100 ml 中にペンタフルオロフェノール (85.3 g) を含有する溶液を、10 において、ゆっくりと添加し、続いて、温度を 10 に維持しながら、トリメチルアミン (46.8 g) をゆっくりと添加した。窒素雰囲気下、10 (10 ± 5) において、トリエチルアミン 46.9 g を、反応混合物にゆっくりと添加した。0.5 N HCl 溶液のゆっくりとした添加によって失活させる前に、反応混合物を、温度を 10 に維持しながら、2時間、攪拌した。室温に加温した後、混合物を分離し、真空下で濃縮する前に、有機層を、飽和重炭酸塩溶液、水、及び食塩水にて洗浄した。

30

粗製の混合物を、25 において、20% 酢酸エチルの n-ヘプタン溶液 1500 ml に懸濁した。トリエチルアミン (12.2 g) を添加し、25 において、混合物を攪拌した。混合物を濾過し、固体を、酢酸エチル 2500 ml に溶解し、水及び食塩水にて洗浄し、真空下で濃縮した。固体を、20% 酢酸エチルの n-ヘプタン溶液 1200 ml に懸濁し、45 ~ 60 分間、攪拌し、濾過した。物質を、真空下で乾燥して、所望の生成物を得た。収率は 40 ~ 80% の範囲であり、ジアステレオ異性体純度は 99% 以上であった。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2016/053875

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07H1/00 C07H19/06 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MAGDALENA SLUSARCZYK ET AL: "Application of ProTide Technology to Gemcitabine: A Successful Approach to Overcome the Key Cancer Resistance Mechanisms Leads to a New Agent (NUC-1031) in Clinical Development", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 4, 27 February 2014 (2014-02-27), pages 1531-1542, XP055205033, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm401853a abstract page 1532, right-hand column, line 16 - page 1533, left-hand column, line 3 from the bottom; compounds 6a-6l ----- -/--	1-25
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
7 February 2017		16/02/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Gohlke, Pascale

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2016/053875

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/076490 A1 (UNIV CARDIFF [GB]) 22 May 2014 (2014-05-22) abstract; claims page 7, line 26 page 26; examples 9, 10 page 30; table 7 -----	1-25
Y	BRUCE S. ROSS ET AL: "Synthesis of Diastereomerically Pure Nucleotide Phosphoramidates", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 76, no. 20, 21 October 2011 (2011-10-21), pages 8311-8319, XP055137289, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo201492m -----	1-11, 23-25
A	the whole document -----	12-22
Y	WO 2011/123645 A2 (PHARMASSET INC [US]; ROSS BRUCE S [US]; SOFIA MICHAEL JOSEPH [US]; PAM) 6 October 2011 (2011-10-06) -----	1-11, 23-25
A	page 34, line 25 - page 39, line 25 page 63 - page 65; examples 10-2, 10-3 -----	12-22
X,P	WO 2016/030335 A1 (MEDIVIR AB [SE]) 3 March 2016 (2016-03-03) page 53, lines 8-14 page 54; compounds I-53. dia-1 & 2 -----	1-11, 23-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2016/053875

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014076490 A1	22-05-2014	AU 2013346515 A1	04-06-2015
		CA 2891266 A1	22-05-2014
		CL 2015001307 A1	11-12-2015
		CN 104903339 A	09-09-2015
		EA 201590955 A1	31-08-2015
		EP 2920192 A1	23-09-2015
		HK 1210784 A1	06-05-2016
		JP 2016506371 A	03-03-2016
		KR 20150103669 A	11-09-2015
		PH 12015501090 A1	27-07-2015
		SG 10201510322U A	28-01-2016
		SG 10201510324Y A	28-01-2016
		SG 11201503750Y A	29-06-2015
		US 2015291650 A1	15-10-2015
		WO 2014076490 A1	22-05-2014
		WO 2011123645 A2	06-10-2011
AR 080819 A1	09-05-2012		
AR 080870 A1	16-05-2012		
AU 2011235044 A1	22-11-2012		
AU 2011235112 B2	09-07-2015		
BR 112012024884 A2	18-10-2016		
BR 112012024923 A2	14-06-2016		
CA 2794671 A1	06-10-2011		
CN 102858790 A	02-01-2013		
CN 102906102 A	30-01-2013		
CN 104017020 A	03-09-2014		
CO 6630166 A2	01-03-2013		
CO 6630167 A2	01-03-2013		
CR 20120532 A	05-02-2013		
CR 20120534 A	05-02-2013		
DK 2552930 T3	07-12-2015		
EA 201290988 A1	30-04-2013		
EA 201290993 A1	30-04-2013		
EC SP12012282 A	31-05-2013		
EP 2552930 A2	06-02-2013		
EP 2552931 A2	06-02-2013		
ES 2516466 T3	30-10-2014		
ES 2551944 T3	24-11-2015		
HK 1178171 A1	01-04-2016		
HK 1181775 A1	19-06-2015		
HK 1199645 A1	10-07-2015		
HR P20151075 T1	04-12-2015		
IL 222174 A	30-06-2016		
JP 6058528 B2	11-01-2017		
JP 2013523767 A	17-06-2013		
JP 2013527145 A	27-06-2013		
JP 2015205903 A	19-11-2015		
KR 20120138242 A	24-12-2012		
KR 20130064064 A	17-06-2013		
NZ 603232 A	27-02-2015		
PE 01512013 A1	21-02-2013		
PE 01832013 A1	21-02-2013		
PT 2552930 E	17-11-2015		
SG 184323 A1	29-11-2012		
SG 184324 A1	29-11-2012		
SM T201500285 B	08-01-2016		
TW 201136593 A	01-11-2011		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2016/053875

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		TW 201139457 A	16-11-2011
		US 2011245484 A1	06-10-2011
		UY 33311 A	31-10-2011
		WO 2011123645 A2	06-10-2011
		WO 2011123668 A2	06-10-2011
		ZA 201207799 B	26-03-2014
		ZA 201207800 B	29-05-2013

WO 2016030335	A1	03-03-2016	NONE

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(74)代理人 100083389

弁理士 竹ノ内 勝

(74)代理人 100198317

弁理士 横堀 芳徳

(72)発明者 マニ ブスハン コタラ

インド国 テランガーナ 500 078 ハイデラバード ターカパリー シャミアペット マンダル ジェノーム ヴァレー アイケーピー ナレッジ パーク シーノオー ローラス ラブス プライベート リミテッド

(72)発明者 ヴェンカタ ラクシュミー ナラシンハ ラーオ ダムマラパティ

インド国 テランガーナ 500 078 ハイデラバード ターカパリー シャミアペット マンダル ジェノーム ヴァレー アイケーピー ナレッジ パーク シーノオー ローラス ラブス プライベート リミテッド

Fターム(参考) 4C057 AA20 CC02 DD03 LL17 LL19 LL21 LL23

4C086 AA04 EA17 GA16 MA01 MA04 NA15 NA20 ZB26

4H050 AA02 AC40 AC81 AC83 AD15 BB12