

(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2004-538317
(P2004-538317A)

(43) 公表日 平成16年12月24日(2004.12.24)

(51) Int. Cl.⁷
C07H 19/056

F I
C O 7 H 19/056

テーマコード (参考)
4 C O 5 7

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 28 頁)

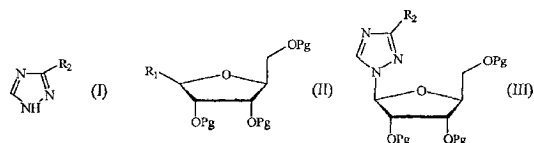
<p>(21) 出願番号 特願2003-517074 (P2003-517074)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成14年7月25日 (2002.7.25)</p> <p>(85) 翻訳文提出日 平成16年1月7日 (2004.1.7)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/EP2002/008330</p> <p>(87) 国際公開番号 W02003/011883</p> <p>(87) 国際公開日 平成15年2月13日 (2003.2.13)</p> <p>(31) 優先権主張番号 01830510.2</p> <p>(32) 優先日 平成13年7月30日 (2001.7.30)</p> <p>(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)</p>	<p>(71) 出願人 504010615 クラリアント・ライフ・サイエンス・モレ キュールズ (イタリア) ・エッセ・ピー・ アー イタリー国、イー-21040・オリツゴ ・バレセ、ピア・エウローパ・5</p> <p>(74) 代理人 100062007 弁理士 川口 義雄</p> <p>(74) 代理人 100113332 弁理士 一入 章夫</p> <p>(74) 代理人 100114188 弁理士 小野 誠</p> <p>(74) 代理人 100103920 弁理士 大崎 勝真</p>
--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 L-リバピリンの調製方法

(57) 【要約】

ルイス酸及び溶媒の存在下での3-置換トリアゾールのグリコシル化反応を含む、工業的規模でのL-リバピリンの調製方法が記載される。該方法は、a) 式(I)のトリアゾールと、式(II)の保護されたL-リボフラノースを反応させること、b) Pg基の除去、及び場合によっては、式(III)の得られた化合物のR₂基をカルボキシアミド基に変換して、L-リバピリンを得ることを含む。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 下記式

【化 1】

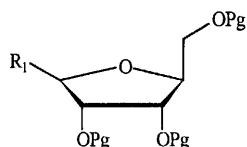


(I)

(式中、 R_2 は、 $C_1 - C_4$ アルコシカルボニル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、シアノ、カルボキシアミド基を表す。) のトリアゾールと、下記式

10

【化 2】

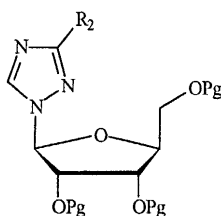


(II)

(式中、Pg は、ヒドロキシル基を保護する基を表し、及び、 R_1 は、 $C_1 - C_4$ アシルオキシ、アリールオキシ、及びハロゲンの中から選ばれる脱離基を表す。) の保護された L - リボフラノースを、ルイス酸 (IV) 及び溶媒の存在下で反応させること；及び、
b) Pg 基を除去する、及び場合によって、下記式

20

【化 3】



(III)

(式中、Pg 及び R_2 は、前に示される意味を持つ。) の得られた化合物の R_2 基をカルボキシアミド基に変換して、L - リバビリンを得ることを含む、L - リバビリンの調製方法。

30

【請求項 2】

R_2 が、 $C_1 - C_4$ アルコシカルボニル基、好ましくはカルボメトキシ基を表す、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

Pg が、アセチル、ベンゾイル又はベンジル、好ましくはアセチルを表す、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

R_1 が、塩素、臭素、及び $C_1 - C_4$ アシルオキシの中から選ばれる基、好ましくはアセトキシを表す、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 5】

ルイス酸 (IV) が、 $AlCl_3$ 、 $SbCl_5$ 、 BF_4 、 $SnCl_4$ 、及び $FeCl_3$ から選ばれ、好ましくは $SnCl_4$ である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ a) で使用される溶媒が、ハロゲン化炭化水素、好ましくはジクロロメタンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

ステップ a) の試薬が、1モルの (II) に対して 1 ~ 2モルの (I) 及び 1 ~ 1.5モルの (IV)、好ましくは 1モルの (II) に対して 1 ~ 1.2モルの (I) 及び 1 ~ 1.1モルの (IV) のモル比で使用される、請求項 1 に記載の方法。

50

【請求項 8】

ステップ a) における反応温度が、 -10 から溶媒の還流温度の間である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

L-リバピリンがメタノール水溶液から結晶化により単離される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

該結晶化が、 50 より低く冷却した温度で、及び水の 1 容量に対して 2 から 5 容量のメタノールを用いて行われる、請求項 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、リバピリンを調製する方法、より詳しくは、リバピリンの L-異性体を調製する方法に関する。

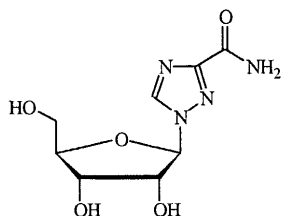
【背景技術】

【0002】

下記式

【0003】

【化 1】



20

のリバピリン、又は 1 - β - D - リボフラノシル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシアミド (メルクインデックス第 1 1 版) は、慢性 C 型肝炎の患者の治療においてアルファ - 2 b インターフェロンと共に通常投与される抗ウイルス剤として知られている。しかしながら、加えて非常に興味深い T - 細胞媒介性の免疫調節活性を示すリバピリンは、非常に有毒である。

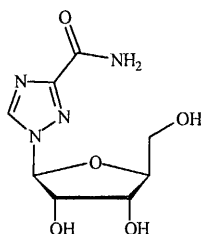
30

【0004】

下記式

【0005】

【化 2】



40

のリバピリンの L-異性体 (1 - α - L - リボフラノシル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシアミド、別名 ICN 17261 又は L-リバピリン又はレボピリン。J. Med. Chem., (2000), 43, 1019-1028 を参照。) が、免疫調節活性を保持しながら低減した毒性及び抗ウイルス作用を示し、及び、非常に有望な第二世代のリバピリン代用を表すことが開示されている。

【0006】

米国特許第 6 , 1 3 0 , 3 2 6 号に開示されている限りでは、レボピリンは、リバピリン

50

で用いられる方法と同じ合成方法に従って得られている。

【0007】

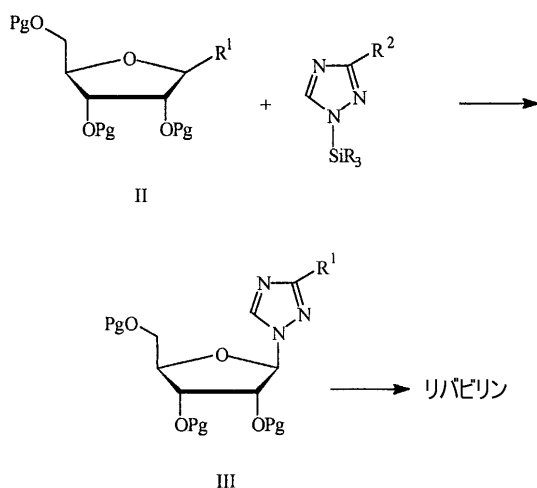
リバピリンの合成方法の中で特に重要なものは、予め生成したトリアゾール核と保護された糖誘導体とのカップリング反応である。

【0008】

該方法は、通常、シリル化剤による予め選択されたトリアゾール核の活性化、及び、その後の、以下の一般的スキーム：

【0009】

【化3】



10

20

スキーム1

(式中、 R^1 は、通常 O - アセチル基又はハロゲンを表し、Pg は、例えばアセチル又はベンゾイルのようなヒドロキシ基を保護する基であり、 R^2 は、好ましくはカルボメトキシ基であり、及び R は、アルキル、好ましくはメチルを表す。) による、中間体シリルアゾールと適切な保護されたリボフラノースとの反応をもたらす。

【0010】

その後、リバピリンは、通常、中間生成物 III から糖の脱保護及びエステル基のアミドへの変換によって得られる。

【0011】

例えば J. Med. Chem. (1972), 15, 1150 - 1154 に記載されたような前記の手順は、前記の D - リボフラノース (II) を安定に保護された L - リボフラノースに置換することによって、容易にレボピリンの調製に用いることができる。

【0012】

しかしながらこの方法は、それにより実用的な利益がほとんどない、いくつかの欠点を持つ。実際、問題のグリコシル化反応において、位置 1 のトリアゾール窒素上でグリコシル化された所望の生成物 III 及び位置 2 の窒素上でグリコシル化された部分異性体の 1 : 1 混合物からなる原料生成物が得られる。

40

【0013】

従って、特に工業的適用の場合において、該技術に関する全ての問題から、最終的な反応収量が理論よりも著しく少なくなるだけでなく、特に多量の副生成物の存在によって、クロマトグラフィーによる中間生成物 III の精製が必要とされる。

【0014】

それ以降、本質的にシリル化剤の調製そのものに [Rev. Roum. Chim. (1987), 32, 329 - 333] 又は適当な酸触媒の使用にある、さまざまな変異体が結果として得られる前記のリバピリンの合成方法は、多くの研究の題材であった。後者の、酸触媒、特にフリーデルクラフト触媒又はルイス酸の存在下でのシリル化 - グリコシル化

50

の反応は、ヌクレオシドを調製するための標準的手順を表し [Chem. Ber. (1981), 114, 1256 - 1268]、及びさまざまな場合において、これは特にリバピリンの調製に適用された。

【 0015】

このために、Vorbругgen等、Chem. Ber. (1981), 114, 1234 - 1255の中で、リバピリン前駆体の生成のためのトリメチルシリルトリアゾールの縮合における、例えばSnCl₄のようなより一般的なルイス酸に対する、シリルトリアゾールの触媒作用が検討されている。

【 0016】

該合成手順の具体的な適用の他の例として、HgBr₂による触媒作用が、Nucl. A 10
cid. Chem. (1978), 1, 255 - 260に報告されている。

【 0017】

続いて、特定の酸触媒 (CF₃CF₂OCF₂CF₂SO₃SiMe₃) の存在下で行われる類似のリバピリン合成法は、シンポジウム [ヌクレオシドヌクレオチド (1991)、10, 619 - 20] で発表された。

【 0018】

1972年の最初の文献からより最近の1991年の文献までの、前記のリバピリン合成法に関する文献の一般的な評価から、トリアゾールのグリコシル化によってリバピリンを調製するために、シリル化によるそれらの予備的活性化を行う必要があるという教示が明らかになる。

実際、前記の刊行物は、問題となっている特定のグリコシル化反応に対してシリルトリアゾールを常用することを特徴とし、その一方で、実験的な取り組みは、反応収量及び最終的な原料生成物の組成への酸触媒の影響についての評価に対して向けられた。

【 0019】

これまでに検討したシリル化 - グリコシル化反応とは別に、リバピリンの合成は、代わり
のかなり激しい融合の手順により行われてもよい。例えば、前に引用された同論文 [J. Med. Chem. (1972), 15, 1150 - 1154] に、ビス (p - ニトロフェニル) ホスフェートの存在下で、160 ~ 165 での、3 - カルボメトキシトリアゾール及びテトラ - アセチルリボースの1 : 1混合物の融合によるリバピリンの調製が記載
されている。レボピリンもまた、前記の米国特許第6, 130, 326号に記載の該融合
反応に従って合成された。

【 0020】

この方法は、収量が著しく高いにもかかわらず、融解物及び高温での反応といったかなり臨界的な条件のために工業的レベルで用いられることは困難である。

【 0021】

工業的規模で、特に単純な条件下で、高い収量が得られるL - リバピリンの新規な調製方法が今日見出されている。

【 0022】

従来技術に記載された手順に対して、本発明は、有利にトリアゾール系の予備的シリル化を行わず、及び、次の段階で原料となる反応生成物として直接使用できる純度を有するために面倒な精製工程がなく、式IIIの中間生成物を調製することを可能にする。

【 0023】

さらに、かなり緩やかな反応条件により、本方法は特に工業的適用に適している。

【 0024】

(発明の詳細な説明)

従って、本発明の主題は、

a) 下記式

【 0025】

【 化 4】

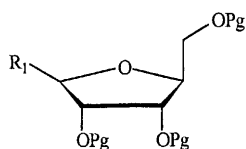


(I)

(式中、 R_2 は、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、アリアルコキシカルボニル、カルボキシ、シアノ、カルボキシアミド基を表す。) のトリアゾールと、下記式

【0026】

【化5】



(II)

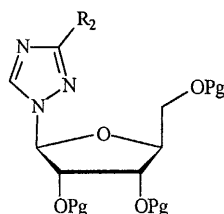
10

(式中、Pg は、ヒドロキシル基を保護する基を表し、及び R_1 は、 $C_1 - C_4$ アシルオキシ、アリアルオキシ、及びハロゲンの中から選ばれる脱離基を表す。) の保護された L-リボフラノースを、ルイス酸 (IV) 及び溶媒の存在下で反応させること；及び、
b) Pg 基を除去する、及び場合によって、下記式

【0027】

【化6】

20



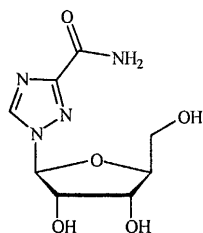
(III)

(式中、Pg 及び R_2 は、前に示される意味を持つ。) の得られた化合物の R_2 基をカルボキシアミド基に変換して、下記式

【0028】

【化7】

30



の L-リバピリンを得ることを含む、L-リバピリンの調製方法である。

【0029】

出発原料の式 I のトリアゾールは、一般的に、例えば米国特許第 3798209 号に記載されたような既知の手順に従って調製することができる。好ましい式 I の化合物は、 R_2 が $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル基を表すものであり、特に R_2 がカルボメトキシ基を表すものである。

【0030】

式 II の保護された L-リボフラノースは、糖の保護における従来技術に従って L-リボースから調製され得るか、又は商業的に入手可能である。

【0031】

本発明によると、Pg は、ヒドロキシル基を保護する基を表す。適切な保護基は、一般的

40

50

に、エーテル、エステル、ケタール、及び炭水化物化学の分野において通常使用される全ての基である。例として、T. Green及びP. Wuts「Protecting Group in Organic Synthesis」、第2章、17頁、第3版(1999)に記載の基を参照されたい。好ましい保護基は、アセチル、ベンゾイル、及びベンジル基である。本文脈において、アセチル基が特に好ましい。

【0032】

式IIの化合物のR₁基は、C₁-C₄アシルオキシ、アリールオキシ、及びハロゲンの中から選ばれ、好ましくは塩素、臭素、及びC₁-C₄アシルオキシから選ばれ、さらにより好ましくはアセトキシである脱離基を表す。

【0033】

本カップリング反応は、ルイス酸IVの存在下で行われる。「ルイス酸」という用語の定義について、例えば、J. March「Advanced Organic Chemistry」、227頁、第3版(1985)を参照されたい。本発明に従って、好ましいルイス酸は、AlCl₃、SbCl₅、BF₄、SnCl₄、及びFeCl₃であり、SnCl₄が特に有利であることが立証されている。

10

【0034】

本カップリング反応において使用できる溶媒は、一般的に、ハロゲン化炭化水素、エーテル、又は芳香族炭化水素である。ジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロエタン、及び高等同族体といったハロゲン化炭化水素が好ましい。ジクロロメタンが特に好ましい。

【0035】

本発明において、トリアゾール(I)、保護されたL-リボフラノース(II)、及びルイス酸(IV)は、一般的に、1モルの(II)に対して1~2モルの(I)及び1~1.5モルの(IV)のモル比で使用される。本方法において好ましく用いられるモル反応比は、1モルの(II)に対して1~1.2モルの(I)及び1~1.1モルの(IV)をもたらす。

20

【0036】

本発明のカップリング反応は、一般的に、-10 から溶媒の還流温度の間の温度で行われる。好ましくは、反応混合物は、ルイス酸を添加しながら+5から+20の間の温度に冷却されて、その後、加熱し還流される。

【0037】

式IIIのカップリング反応の生成物は、通常、例えば適当な溶媒での抽出、蒸発による有機層の濃縮、及び沈殿した原料生成物の濾過といった、当業者に既知の従来の手順に従って単離される。原料生成物は、好ましくはそのまま次の段階に使用されるか、あるいは、例えば結晶化又はクロマトグラフィーにより精製されてもよい。

30

【0038】

本発明のL-リバピリンの調製方法は、最終的に、Pg保護基の除去を、及び場合によって、式IIIの中間生成物のR₂基のカルボキシアミド基への変換をもたらす。

【0039】

Pg保護基の除去は、基自身の化学的性質に依存して変化する標準的な条件下で行われる。一般的に、T. Green及びP. Wuts、前に引用されたテキスト「Protecting Groups in Organic Synthesis」、第2章、17頁、第3版(1999)に記載の除去条件を参照されたい。

40

【0040】

例えば、保護基がエステルである場合、その除去は、塩基触媒条件下でのアルコール分解によって達成される。特に、Pgがアセチル基を表す場合、脱保護は、好ましくはナトリウムメチレート存在下でメタノールを用いて行われる。

【0041】

最終的に、R₂がCONH₂と異なる場合、L-リバピリンの合成は、既に糖において脱保護されている式IIIの中間生成物のR₂基の、カルボキシアミド基への変換によって達成されよう。

50

【0042】

該変換は、 R_2 の意味によって異なる条件下で、及び、いずれの場合においても当業者に周知の反応によって及び本発明の目的に拘束されずに行われよう。例として、J. March「Advanced Organic Chemistry」、1152頁、第3版(1985)に報告されたアミドの調製の反応が引用されてもよい。

【0043】

特に、 R_2 がカルボメトキシを表す場合、メタノール中のアンモニア用での処理によって、脱保護された中間生成物IIIの前記の変換を行うことが好ましい。このアンモニア分解反応は、1から4気圧の間の圧力で、好ましくは1.9~2.5気圧で行われてもよい。

10

【0044】

あるいは、糖の脱保護と、式IIIの化合物の R_2 基のカルボキシアミド基への変換が同時に進行して、L-リバピリンを直接得ることが可能である。

【0045】

例えば、J. Med. Chem. 1972, 15巻、No. 11、1150-1154にリバピリンについて記載されているように、L-リバピリンは、Pgがアセチルを表し、及び R_2 がカルボメトキシを表す中間生成物IIIをメタノール中のアンモニアで処理することによって、直接調製されてもよい。

【0046】

好ましい実施態様に従って、予め選択された溶媒中の式Iのトリアゾール及び式IIの保護されたL-リボースの予め冷却された懸濁液に、20より低い温度を維持し、不活性雰囲気下で攪拌しながら、ルイス酸IVが添加される。

20

【0047】

添加が終了したとき、反応は、完了するまで還流される。反応は、温度が20を超えないことを確認しながら酸性水を添加することによって終了する。層が分離し、有機層を再び酸性水で洗浄して、及び水層を有機溶媒で数回抽出する。有機層を減圧下で濃縮して、及び、共溶媒の添加による沈殿、部分蒸発、及び固体の濾過によって、原料生成物IIIを分離する。

【0048】

得られた固体は、予め選択されたアルコールを用いて取り出され、従来技術に従って、好ましくは相応するナトリウムアルコラートの存在下でのアルコール分解によって脱保護されて、その後、アルコール溶媒中でのアンモニア分解によってL-リバピリンに変換される。L-リバピリンは、その後、好ましくはメタノール水溶液からの結晶化によって分離される。本発明の最良の実施態様に従って、該結晶化は、50より低く冷却された温度で、水の1容量に対して2から5容量のメタノールを用いて行われる。

30

【0049】

以下の実施例(これらは本発明を限定するものとして見なされるべきでない)から理解されるように、本方法は、高い収量及び純度で、いかなるトリアゾール環の活性化の準備段階にも頼らずに、時間、純度及び原料生成物に関して明らかな利点を有して、L-リバピリンを調製することを可能にするものである。

40

【0050】

(実施例)

1-(2,3,5-トリ-O-アセチル-L-リボフラノシル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸のメチルエステルの合成

(トリアセチル-L-リバピリン、3-カルボメトキシ、L-TARC、III、Pg = CH_3CO 、 $R_2 = COOCH_3$)

250mlの、温度計、コンデンサー及び機械攪拌器を備え付けた4首の無水反応器中に、窒素を流して攪拌しながら、42mlのジクロロメタン、10.0gのL-テトラ-アセチルリボース(Fluka)及び4.6gの3-カルボメトキシトリアゾールを入れる。

50

【0051】

反応混合物を約5℃に冷却して、攪拌しながら9.0gの四塩化スズを懸濁液に添加する。

【0052】

温度が15~20℃を超えないように、反応の発熱を氷浴で冷却することにより制御して、及び、添加が終了したときに、反応混合物を2時間加熱して還流する。これを、水と氷浴を用いて15分間で20℃に冷却する。

【0053】

その後、+20℃より低い温度で、30%塩酸(4.4ml)及び水(38.0ml)を添加して、45分間攪拌する。混合物を15分間放置し分離させて、その後、上部の水層を豊富な有機層から分離し、続けて有機層を30%塩酸(4.4ml)及び水(38.0ml)で処理する。

10

【0054】

45分間攪拌した後、混合物を15分間放置し分離させて、上部の水層を豊富な有機層から分離し、続けて有機層を30%塩酸(4.4ml)及び水(38.0ml)で処理する。

【0055】

45分間攪拌した後、混合物を15分間放置し分離させて、層を分離する。有機層を、大気圧で蒸留して(内部温度約45℃)、及び、油性の残留物に75mlのトルエンを添加して、混合物を減圧下で約200mbarの残圧で蒸留して、攪拌可能な湿潤ペーストとする。これを2時間で5~10℃に冷却して、トルエンで洗浄(2×5.0ml)しながら、ブフナー漏斗で濾過する。

20

【0056】

9.8gの乾燥生成物と同等の、12.5gの湿潤生成物が得られる。

【0057】

1-L-リボフラノシル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸のメチルエステルの合成

(L-リバピリンのメチルエステル、L-RIBEST、III、Pg=H、R₂=COCH₃)

得られた湿潤固体残留物に、50.0mlのメタノールを添加して、水分含有量が0.2%より低いことを確認する。混合物を10℃に冷却して、0.9gのメタノール中30%ナトリウムメトキシドを30分間添加する。

30

【0058】

透明な黄色の溶液が得られ、これを不活性雰囲気下で10℃で3時間攪拌しながら維持する。その後0.3gの氷酢酸を添加して、混合物を減圧下(300mbarから50mbar)で30~35℃で蒸留して油性の残留物とする。残留物を再びメタノールを用いて取り出して、減圧下で蒸留して油性の残留物とする。

【0059】

L-リバピリンの合成

得られた残留物に、25.0mlのメタノール及び1.6gのアンモニアガスを添加して、混合物を攪拌しながら20℃で4時間放置する。反応の過程において生成物の沈殿が生じる。

40

【0060】

減圧下で蒸留し(200mmHg;内部温度40℃)、約半分の容量にして、5.0mlの水を添加する。溶解するまで60~70℃に加熱して、10.0mlのメタノールを添加する。

【0061】

混合物を4時間で0~5℃に冷却して、固体をメタノールで洗浄しながらブフナー漏斗で濾過する。7.5gの湿潤した原料L-リバピリンが得られ、これを乾燥せずに結晶化する。

50

【 0 0 6 2 】

結晶化

7.5 g の湿潤 L - リバピリン (5.2 g の乾燥生成物と同等) を、 5.0 ml の水を用い、 60 の最高温度に加熱して処理して、溶解するまで攪拌する。その後、 12.5 ml のメタノールを添加する。結果として得られる pH は、 7 ~ 8 に等しい。

【 0 0 6 3 】

約 40 ° ~ 45 に冷却し、生成物を沈殿させて、これを室温で攪拌しながら 1 時間放置して結晶化させて、十分な沈殿物を形成させる。2 時間で 5 に冷却して、生成物を、 5 ml のメタノールで洗浄しながらプフナー漏斗で濾過する。

【 0 0 6 4 】

5.4 g の湿潤した結晶 L - リバピリンが得られ、これを減圧下で 60 で一晩乾燥して、 4.9 g の乾燥生成物を得る。

【 0 0 6 5 】

分析データ：

外観：結晶性の白色粉末

[]_D (10 mg / ml ; 水) : + 37 , 0 °

HPLC 純度： 99.5 %

NMR (Bruker 300 MHz、d₆ - DMSO) : ¹H 及び ¹³C NMR スペクトルによって、L - リバピリンの構造が確認される。NOESY スペクトルによって、

アノマーの存在は除外されて、及び、得られる部分異性体が、リボースの位置 1 がトリアゾール環の 1 の窒素原子に結合しているものであることが証明される。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 February 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/011883 A2

- (51) International Patent Classification: C07H 19/056
- (21) International Application Number: PCT/EP02/08330
- (22) International Filing Date: 25 July 2002 (25.07.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
01830510.2 30 July 2001 (30.07.2001) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): CLARANT LIFE SCIENCE MOLECULES (ITALIA) S.P.A. [IT/IT]; Via Europa 5, I-21040 Origgio Varese Italy (IT).
- (81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TL, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(72) Inventors: and

- (75) Inventors/Applicants (for US only): FRIGERIO, Marco [IT/IT]; Via Teobaldo Cicconi, 8, I-20147 Milano (IT); BANFI, Aldo [IT/IT]; Via Jonelli 12, I-20131 Milano (IT); DALL'ORO, Bruno [IT/IT]; Via Piave 29, I-24066 Peduggino (IT); MANCINI, Alfredo [IT/IT]; Via Adda 35, I-24020 Spinedo (IT).

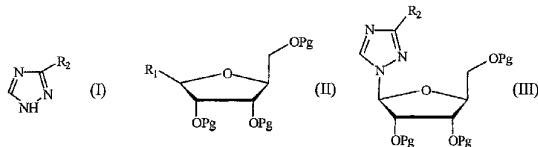
Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

- (74) Agents: PISTOLESI, Roberto et al.; Dragotti & Associati Srl, Galleria San Babila 4/C, I-20122 Milano (IT).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF L-RIBAVIRIN



(57) Abstract: A process for the preparation of L-ribavirin on an industrial scale is described which comprises the reaction of glycosylation of 3-substituted triazoles in the presence of a Lewis acid and of a solvent. Said process comprises: a) the reaction of a triazole of formula (I) with a protected 1-ribofuranose of formula (II) b) the removal of the Pg groups and, optionally, the conversion into a carboxamide group of the R₂ group of the compound obtained of formula (III) to give L-ribavirin.

WO 03/011883

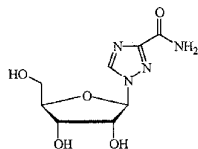
PCT/EP02/08330

1

Process for the preparation of L-ribavirin

The present invention relates to a process for preparing ribavirin and, more particularly, to a process for preparing the L-isomer of ribavirin.

Ribavirin, or 1-β-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide (Merck Index 11th edition), of formula

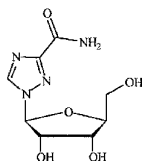


10

is a known antiviral agent which is normally administered in association with alpha-2b interferon for treating patients affected by chronic hepatitis C. However ribavirin, which in addition shows a very interesting T-cell mediated immunomodulatory activity, is quite toxic.

15

It has been discovered that the L-isomer of ribavirin (1-β-L-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide, also named ICN17261 or L-ribavirin or levovirin, see J. Med. Chem., (2000), 43, 1019-1028) of formula



20

25

demonstrates reduced toxicity and antiviral effects with retention of the immunomodulatory activity and represents a very promising second-generation ribavirin substitute.

Insofar, levovirin has been obtained following the same synthetic approaches used for ribavirin, as disclosed in the US patent n.6,130,326.

30

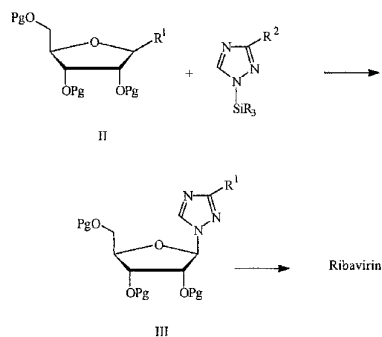
WO 03/011883

PCT/EP02/08330

2

Particularly important among the processes for the synthetic preparation of ribavirin are the reactions of coupling of the preformed triazole nucleus with protected derivatives of the sugar.

Such processes customarily provide for the activation of the preselected triazole nucleus with silylating agents and the subsequent reaction of the intermediate silyltriazole with the appropriate protected ribofuranose, according to the following general scheme:



Scheme 1

10 wherein R^1 usually represents an O-acetyl group or a halogen, Pg is a group protecting the hydroxyl function, such as for example acetyl or benzoyl, R^2 is preferably a carbomethoxy group and R represents alkyl, preferably methyl.

Ribavirin is then customarily obtained from the intermediate product III by deprotection of the sugar and conversion of the ester group into amide.

15 The sequence given above, described, for example, in *J. Med. Chem.* (1972), 15, 1150-1154, can be easily used for the preparation of levovirin by substituting the above D-ribofuranose (II) with a suitably protected L-ribofuranose.

However, the process has some drawbacks which make it of little applicative interest. In fact, in the glycosylation reaction in question there is obtained a raw

product consisting of a 1:1 mixture of the desired product III, glycosylated on the triazole nitrogen in position 1, and of the glycosylated regioisomer on the nitrogen in position 2.

Consequently, not only is the final reaction yield significantly less than theory but, above all, the presence of large amounts of by-product necessitates the purification of the intermediate product III by chromatography, with all the problems that said technique involves, especially in the case of industrial application.

Subsequently, the method of synthesis of ribavirin described above was the subject of numerous studies, from which different variants resulted, consisting essentially in the preparation *in situ* of the silylating agent [*Rev. Roum. Chim.* (1987), 32, 329-333], or in the use of a suitable acid catalyst. The latter reaction of silylation-glycosylation in the presence of acid catalysts, in particular Friedel-Crafts catalysts or Lewis acids, represents a standard methodology for preparing nucleosides [*Chem. Ber.* (1981), 114, 1256-1268] and, in various cases, this was applied specifically to the preparation of ribavirin.

To this end, Vorbrüggen et al., in *Chem. Ber.* (1981), 114, 1234-1255, studied the catalytic effect of silyltriflates with respect to the more conventional Lewis acids, such as, for example, SnCl₄ in the condensation of trimethylsilyltriazoles to give ribavirin precursors.

Another example of specific application of said synthetic procedure, catalysed by HgBr₂, is reported in *Nucl. Acid. Chem.* (1978), 1, 255-260.

Subsequently, an analogous synthesis of ribavirin, conducted in the presence of particular acid catalysts (CF₃CF₂O CF₂CF₂SO₂SiMe₃), was presented at a symposium [*Nucleosides Nucleotides* (1991), 10, 619-20].

From a general evaluation of the literature pertaining to the above-mentioned synthesis of ribavirin, starting from the first work in 1972 up to the more recent work of 1991, the teaching clearly emerges that, in order to prepare ribavirin through glycosylation of the triazole, it is necessary to carry out preliminary activation thereof by silylation.

In fact, the publications mentioned above are characterized by the constant use of the silyltriazole for the specific reaction of glycosylation in question while

WO 03/011883

PCT/EP02/08330

4

experimental activity was directed to evaluating the influence of the acid catalysis on the reaction yield and on the composition of the final raw product.

Apart from the reaction of silylation-glycosylation discussed hitherto, the synthesis of ribavirin may be conducted according to an alternative, rather drastic, fusion procedure. For example, the same article cited previously [*J. Med. Chem.* (1972), 15, 1150-1154] describes the preparation of ribavirin by fusion at 160-165°C of a 1:1 mixture of 3-carbomethoxytriazole and tetra-acetylribose, in the presence of bis(p-nitrophenyl)phosphate. Levovirin was synthesized according to said fusion reaction too, as described in the already mentioned US patent n. 6,130,326.

This process, however, the yield of which is remarkably high, is difficult to be used on an industrial level because of the rather critical conditions, such as the reaction in the melt and the high temperature.

A new process has now been found for the preparation of L-ribavirin on an industrial scale, under particularly simple conditions and with high yields.

With respect to the procedures described in the prior art, the present invention makes it possible to prepare the intermediate product of the formula III advantageously without the preliminary silylation of the triazole system and with a purity such as to permit the direct use of the raw reaction product in the subsequent stages, thus avoiding tedious purification processes.

Moreover, the rather mild reaction conditions make the present process particularly suitable for industrial application.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

The subject of the present invention is therefore a process for the preparation of L-ribavirin which comprises:

- a) the reaction of a triazole of formula



(I)

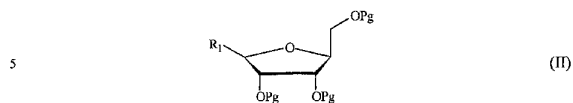
30

WO 03/011883

PCT/EP02/08330

5

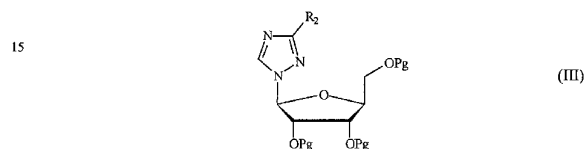
wherein R_2 represents a C_1 - C_4 alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, carboxy, cyano, carboxamide group with a protected L-ribofuranose of formula



wherein Pg represents a group protecting the hydroxyl function and R_1 represents a leaving group selected from among C_1 - C_4 acyloxy, aryloxy and halogen;

10 in the presence of a Lewis acid (IV) and of a solvent; and

b) the removal of the Pg groups and, optionally, the conversion into a carboxamide group of the R_2 group of the compound obtained of formula



20 wherein Pg and R_2 have the meanings given above, to give L-ribavirin of formula



The starting triazole of the formula I can generally be prepared according to known procedures, for example as described in US Patent 3798209. Preferred compounds of the formula I are those in which R_2 represents a C_1 - C_4

30

WO 03/011883

PCT/EP02/08330

6

alkoxycarbonyl group, particularly those in which R_2 represents a carbomethoxy group.

The protected L-ribofuranose of the formula II can be prepared from L-ribose according to conventional techniques for protection of sugars or is commercially available.

5 According to the present invention, Pg represents a group protecting the hydroxyl function. Suitable protecting groups are generally ethers, esters, ketals and all the groups commonly used in the field of carbohydrate chemistry. See for example the groups described by T. Green and P. Wuts in "Protecting Groups in Organic
10 Synthesis", chapter 2, page 17, 3rd Ed. (1999). Preferred protecting groups are acetyl, benzoyl and benzyl groups. In this context, the acetyl group is particularly preferred.

The R_1 group of the compound of the formula II represents a leaving group selected from among C_1 - C_4 acyloxy, aryloxy and halogen, preferably chlorine,
15 bromine and C_1 - C_4 acyloxy, and even more preferably acetoxy.

The present coupling reaction is conducted in the presence of a Lewis acid IV. For a definition of the term "Lewis acid" see, for example, J. March in "Advanced Organic Chemistry", page 227, 3rd Ed. (1985). According to the present
20 invention, preferred Lewis acids are $AlCl_3$, $SbCl_5$, BF_3 , $SnCl_4$ and $FeCl_3$; $SnCl_4$ has proved particularly advantageous.

Solvents usable in the present coupling reaction are generally halogenated hydrocarbons, ethers or aromatic hydrocarbons. Halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, trichloroethane and higher homologues are preferred. Dichloromethane is particularly preferred.

25 In the present invention, the triazole (I), the protected L-ribofuranose (II) and the Lewis acid (IV) are generally used in a molar ratio of 1-2 moles of (I) and 1-1.5 moles of (IV), for each mole of (II). The molar reaction ratios preferably used in the present process provide for 1-1.2 moles of (I) and 1-1.1 moles of (IV) for each mole of (II).

30 The coupling reaction according to the present invention is generally conducted at a temperature of between $-10^\circ C$ and the reflux temperature of the solvent.

WO 03/011883

PCT/EP02/08330

7

Preferably, the reaction mixture is cooled to a temperature of between +5 and +20°C during the addition of the Lewis acid and is afterwards heated to reflux.

The product of the coupling reaction of formula III is customarily isolated according to conventional procedures, known to an expert in the field, such as, for example, extraction with suitable solvents, concentration of the organic phase by evaporation and filtration of the raw product thus precipitated. The raw product is preferably used as such in the subsequent stages or, alternatively, it can be purified, for example through crystallization or chromatography.

The process for the preparation of L-ribavirin according to the present invention finally provides for the removal of the Pg protecting groups and, optionally, the conversion of the R₂ group, of the intermediate product of the formula III, into a carboxamide group.

The removal of the Pg protecting groups is performed under standard conditions, which vary depending on the chemical nature of the group itself. In general, see the removal conditions described by T. Green and P. Wuts in the text cited above, "Protecting Groups in Organic Synthesis", chapter 2, page 17, 3rd Ed. (1999).

For example in the case where the protecting group is an ester, its removal will be effected by alcoholysis under basic catalysis conditions. In particular, when Pg represents an acetyl group, deprotection is preferably performed with methanol in the presence of sodium methylate.

Finally, if R₂ is different from CONH₂, the synthesis of L-ribavirin will be completed through conversion of the R₂ group of the intermediate product of formula III already deprotected on the sugar, into a carboxamide group.

Said conversion will be conducted under different conditions based on the meaning of R₂ and in any case through reactions well known to an expert in the field and not binding for the purposes of the present invention. By way of example there may be cited the reactions of preparation of amides reported by J. March in "Advanced Organic Chemistry", page 1152, 3rd Ed. (1985).

In particular, when R₂ represents carbomethoxy, it is preferred to perform the aforesaid transformation of the deprotected intermediate product III by treatment

WO 03/011883

PCT/EP02/08330

8

with ammonia in methanol. This reaction of ammonolysis may be conducted at a pressure of between 1 and 4 atmospheres, preferably at 1.9-2.5 atm.

Alternatively, it is possible to proceed at the same time with the deprotection of the sugar and with the conversion of the R₂ group of the compound of formula III into a carboxamide group, to give L-ribavirin directly.

For example, L-ribavirin may be prepared directly by treatment of the intermediate product III, in which Pg represents acetyl and R₂ represents carbomethoxy, with ammonia in methanol, as described for ribavirin in *J. Med. Chem.* 1972. Vol. 15, No. 11, 1150-1154.

According to a preferred embodiment, to the pre-cooled suspension of the triazole of formula I and of the protected L-ribose of formula II in the preselected solvent, the Lewis acid IV is added while stirring and under inert atmosphere, maintaining the temperature below 20°C.

When the addition is finished, the reaction is brought to reflux until completed.

The reaction is terminated by the addition of acidified water, checking that the temperature does not exceed 20°C. The phases are separated, the organic phase is washed again with acidified water and the aqueous phases are extracted several times with organic solvent. The organic phases are concentrated under vacuum and the raw product III is isolated through precipitation by the addition of a co-solvent, partial evaporation and filtration of the solid.

The solid thus obtained is taken up with the preselected alcohol and de-protected, according to conventional techniques, preferably by alcoholysis in the presence of the corresponding sodium alcoholate, and then converted into L-ribavirin, by ammonolysis in an alcoholic medium. L-ribavirin is then isolated by crystallisation, preferably from aqueous methanol; according to the best embodiment of the invention, said crystallisation is carried out at a temperature of cooling below 50°C and using from 2 to 5 volumes of methanol per volume of water.

As will be seen from the following examples, which should not be regarded as limiting the invention, the present process makes it possible to prepare L-ribavirin with high yields and purities without having recourse to any preliminary stage of

WO 03/011883

PCT/EP02/08330

9

activation of the triazole ring, with obvious advantages in terms of time, purity and raw materials.

EXAMPLES

Synthesis of methyl ester of 1-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-L-ribofuranosyl)-1H-1,2,4-
5 triazole-3-carboxylic acid

(triacetyl-L-ribavirin, 3-carbomethoxy, L-TARC, III, $P_g=CH_3CO$, $R_2=COOCH_3$)

In a 250 ml, 4-neck anhydrous reactor equipped with thermometer, condenser and mechanical stirrer, there are placed, while stirring and with a flow of nitrogen, 42 ml of dichloromethane, 10.0 g of L-tetra-acetylribose (Fluka) and 4.6 g of 3-
10 carbomethoxytriazole.

The mixture is cooled to about 5°C and 9.0 g of tin tetrachloride are added to the suspension while stirring.

The exothermy of the reaction is controlled by cooling with an ice bath so that the temperature does not exceed 15-20°C and, when the addition is finished,
15 the reaction mixture is heated to reflux for 2 hours. It is cooled to 20°C with a water and ice bath in 15 minutes.

Then 30% hydrochloric acid (4.4 ml) and water (38.0 ml) are added at a temperature below +20°C and stirring is carried out for 45 minutes; the mixture is left to separate for 15 minutes, then the upper aqueous phase is separated from the
20 rich organic phase which is subsequently treated with 30% hydrochloric acid (4.4 ml) and water (38.0 ml).

After 45 minutes' stirring, the mixture is left to separate for 15 minutes and the upper aqueous phase is separated from the rich organic phase, which is subsequently treated with 30% hydrochloric acid (4.4 ml) and water (38.0 ml).

After 45 minutes' stirring, the mixture is left to separate for 15 minutes and the phases are separated: the organic phase is distilled at atmospheric pressure (internal T approx. 45°C), and to the oily residue 75 ml of toluene are added and the mixture is distilled under vacuum at about 200 mbar of residual pressure to a stirrable moist paste. It is cooled to 5-10°C for 2 hours and filtered over a Buchner
30 filter while washing with toluene (2 x 5.0 ml).

12.5 g of moist product are obtained, equal to 9.8 g dry product.

WO 03/011883

PCT/EP02/08330

10

Synthesis of methyl ester of 1-β-L-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid

(methyl ester of L-ribavirin, L-RIBEST, III, Pg=H, R₂=COOCH₃)

To the moist solid residue thus obtained, 50.0 ml of methanol are added and it is checked that the moisture content is below 0.2%. The mixture is cooled to 10°C and 0.9 g of 30% sodium methoxide in methanol are added in 30 minutes.

A clear yellow solution is obtained which is maintained while stirring in an inert atmosphere for 3 hours at 10°C. Then 0.3 g of glacial acetic acid are added and the mixture is distilled under vacuum (from 300 mbar to 50 mbar) at 30-35°C to an oily residue. The residue is taken up again with methanol, distilling under vacuum to an oily residue.

Synthesis of L-ribavirin

To the residue thus obtained, 25.0 ml of methanol and 1.6 g of gaseous ammonia are added and the mixture left for 4 hours at 20°C while stirring; there is precipitation of product in the course of the reaction.

Distillation under reduced pressure (200 mmHg; internal T 40°C) is carried out to about half volume and 5.0 ml of water are added; heating to 60°-70°C is carried out until dissolved and 10.0 ml of methanol are added.

The mixture is cooled to 0°-5°C for 4 hours and the solid is filtered over a Buchner filter while washing with methanol; 7.5 g of moist raw L-Ribavirin are obtained and this is crystallised without desiccation.

Crystallization

7.5 g of moist L-ribavirin (equal to 5.2 g dry product), are treated with 5.0 ml of water heating to a maximum temperature of 60°C while stirring until dissolved. Then 12.5 ml of methanol are added; the resultant pH is equal to 7-8. Cooling to around 40°-45°C is carried out, bringing about the precipitation of the product and this is left to crystallize for one hour while stirring at ambient temperature: formation of abundant precipitate. Cooling to 5°C is carried out for 2 hours and the product is filtered over a Buchner filter, while washing with 5 ml of methanol.

WO 03/011883

PCT/EP02/08330

11

5.4 g of moist crystallized L-Ribavirin are obtained which are dried at 60°C under vacuum overnight to give 4.9 g of dry product.

Analytical data:

Appearance: crystalline white powder,

5 $[\alpha]_D^{20}$ (10 mg/ml; H₂O): + 37,0°

HPLC purity: 99.5%

NMR (Brucker 300MHz, d₆-DMSO): the ¹H and ¹³C NMR spectra confirm the structure of the L-ribavirin. The NOESY spectrum excludes the presence of α anomer and demonstrates that the regioisomer obtained is that in which position 1
10 of the ribose is bonded to the nitrogen atom in 1 of the triazole ring.

WO 03/011883

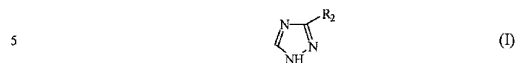
PCT/EP02/08330

12

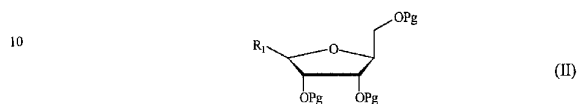
CLAIMS

1. A process for the preparation of L-ribavirin which comprises:

a) the reaction of a triazole of formula

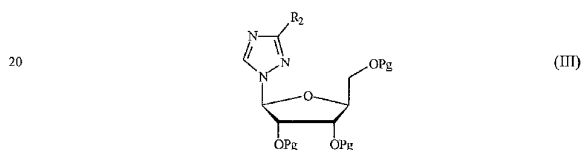


wherein R₂ represents a C₁-C₄ alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, carboxy, cyano, carboxamide group with a protected L-ribofuranose of formula



wherein Pg represents a group protecting the hydroxyl function and R₁ represents a leaving group selected from among C₁-C₄ acyloxy, aryloxy and halogen; in the presence of a Lewis acid (IV) and of a solvent; and

15 b) the removal of the Pg groups and, optionally, the conversion of the R₂ group of the compound obtained of formula



wherein Pg and R₂ have the meanings given above, into a carboxamide group, to give L-ribavirin.

25 2. A process according to claim 1, wherein R₂ represents a C₁-C₄ alkoxy carbonyl group, preferably a carbomethoxy group.

3. A process according to claim 1, wherein Pg represents acetyl, benzoyl or benzyl, preferably acetyl.

30 4. A process according to claim 1, wherein R₁ represents a group selected among chlorine, bromine and C₁-C₄ acyloxy, preferably acetoxy.

WO 03/011883

PCT/EP02/08330

13

5. A process according to claim 1, wherein the Lewis acid (IV) is selected from AlCl_3 , SbCl_5 , BF_3 , SnCl_4 and FeCl_3 , preferably SnCl_4 .
6. A process according to claim 1, wherein the solvent used in step a) is a halogenated hydrocarbon, preferably dichloromethane.
- 5 7. A process according to claim 1, wherein the reagents in step a) are used in a molar ratio of 1-2 moles of (I) and 1-1.5 moles of (IV) to each mole of (II), preferably 1-1.2 moles of (I) and 1-1.1 moles of (IV) to each mole of (II).
8. A process according to claim 1, wherein the reaction temperature in step a) is between -10°C and the reflux temperature of the solvent.
- 10 9. A process according to claim 1, wherein L-ribavirin is isolated by crystallization from aqueous methanol.
10. A process according to claim 9, wherein said crystallization is carried out at a temperature of cooling below 50°C and using from 2 to 5 volumes of methanol per volume of water.

15

【国際公開パンフレット(コレクション)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 February 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/011883 A3(51) International Patent Classification: C07H 19/056,
1/00, A61K 31/7056, A61P 31/12CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, UZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/JP02/08330

(22) International Filing Date: 25 July 2002 (25.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 01830510.2 30 July 2001 (30.07.2001) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): CLARI-
ANT LIFE SCIENCE MOLECULES (ITALIA) S.P.A.
[IT/IT]; Via Europa 5, I-21040 Origgio Varese Italy (IT).Declaration under Rule 4.17:
of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(72) Inventors; and

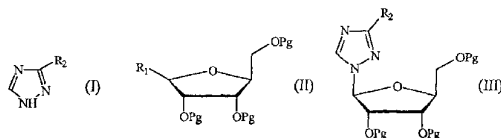
(75) Inventors/Applicants (for US only): FRIGERIO, Marco
[IT/IT]; Via Teobaldo Cicconi, 8, I-20147 Milano (IT).
BANFI, Aldo [IT/IT]; Via Jomelli 12, I-20131 Milano
(IT). DALL'ORO, Bruno [IT/IT]; Via Piave 29, I-24066
Pedrengo (IT). MANCINI, Alfredo [IT/IT]; Via Adda 35,
I-26020 Spinaresco (IT).

Published:

with international search report
before the expiration of the time limit for amending the
claims, and to be republished in the event of receipt of
amendments(74) Agents: PISTOLESI, Roberto et al.; Dragotti & Asso-
ciati Srl, Galleria San Babila 40/C, I-20122 Milano (IT).(88) Date of publication of the international search report:
17 April 2003(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF L-RIBAVIRIN

WO 03/011883 A3

(57) Abstract: A process for the preparation of L-ribavirin on an industrial scale is described which comprises the reaction of glycosylation of 3-substituted triazoles in the presence of a Lewis acid and of a solvent. Said process comprises: a) the reaction of a triazole of formula (I) with a protected L-ribofuranose of formula (II) b) the removal of the Pg groups and, optionally, the conversion into a carboxamide group of the R₂ group of the compound obtained of formula (III) to give L-ribavirin.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PCT/EP 02/08330
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07H19/056 C07H1/00 A61K31/7056 A61P31/12		
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) IPC 7 C07H A61K A61P		
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 practical, search terms used) PAJ, EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 130 326 A (AVERETT DEVRON ET AL) 10 October 2000 (2000-10-10) cited in the application column 13, line 58 -column 14, line 35	1
A	VORBRÜGGEN H ET AL: "Nucleoside Synthesis with Trimethylsilyl Triflate and Perchlorate as Catalysts" CHEMISCHE BERICHTE, VERLAG CHEMIE GMBH, WEINHEIM, DE. vol. 114, 1981, pages 1234-1255, XP002121064 ISSN: 0009-2940 the whole document	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claims 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 principles 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 *** 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 *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
30 January 2003		06/02/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 540-2040, Tx: 31 651 epo-rl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer de Nooy, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No. PC1/EP 02/08330
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 6130326	A	10-10-2000	AU 738170 B2	13-09-2001
			AU 4986797 A	11-05-1998
			BR 9712527 A	08-03-2000
			CN 1268140 A	27-09-2000
			CZ 9901206 A3	15-09-1999
			EP 1132393 A1	12-09-2001
			EP 1254911 A1	06-11-2002
			EP 1027359 A2	16-08-2000
			HU 0001107 A2	28-06-2001
			JP 2002503212 T	29-01-2002
			KR 2000049224 A	25-07-2000
			NO 991785 A	15-06-1999
			NZ 334915 A	24-11-2000
			PL 333419 A1	06-12-1999
			RU 2188828 C2	10-09-2002
			SI 20076 A	30-04-2000
			SK 47199 A3	11-12-2000
			WO 9816186 A2	23-04-1998
			US 2002095033 A1	18-07-2002

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72) 発明者 フリジエリオ, マルコ

イタリア国、イ - 2 0 1 4 7 ・ ミラノ、ピア・テオバルド・チコーニ、 8

(72) 発明者 バンファイ, アルド

イタリア国、イ - 2 0 1 3 1 ・ ミラノ、ピア・ジヨメツリ・ 1 2

(72) 発明者 ダローロ, ブルーノ

イタリア国、イ - 2 4 0 6 6 ・ ペドレンゴ、ピア・ピアベ・ 2 9

(72) 発明者 マンチャーニ, アルフレド

イタリア国、イ - 2 6 0 2 0 ・ スピナデスコ、ピア・アツダ・ 3 5

Fターム(参考) 4C057 AA17 CC03 DD01 LL07