

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-197539  
(P2017-197539A)

(43) 公開日 平成29年11月2日(2017.11.2)

(51) Int.Cl.

C07F 7/18 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/706 (2006.01)

F 1

C07F 7/18  
A61P 35/00  
A61K 31/706  
C07F 7/18

C S P U

テーマコード(参考)

4 C086  
4 H049

T

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2017-92160 (P2017-92160)  
 (22) 出願日 平成29年5月8日 (2017.5.8)  
 (62) 分割の表示 特願2016-565699 (P2016-565699)  
 の分割  
 原出願日 平成28年7月27日 (2016.7.27)  
 (31) 優先権主張番号 PCT/JP2016/065660  
 (32) 優先日 平成28年5月27日 (2016.5.27)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)  
 (31) 優先権主張番号 特願2016-85145 (P2016-85145)  
 (32) 優先日 平成28年4月21日 (2016.4.21)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 593030071  
 大原薬品工業株式会社  
 滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121番地15  
 (74) 代理人 100153394  
 弁理士 謝 卓峰  
 (74) 代理人 100116311  
 弁理士 元山 忠行  
 (72) 発明者 酒向 孫市  
 滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121番地15  
 大原薬品工業株式会社医薬開発研究所内  
 杉山 晋平  
 滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121番地15  
 大原薬品工業株式会社医薬開発研究所内

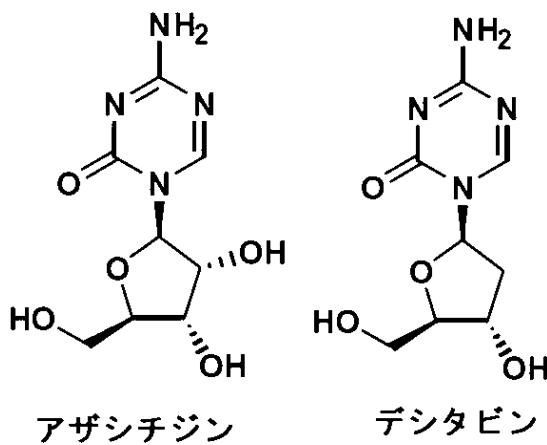
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】骨髄異形成症候群を含む様々な骨髄腫瘍の治療薬として、代謝酵素シチジンデアミナーゼに対する高い安定性を有する5-アザシチジン又は2'-デオキシ-5-アザシチジンのプロドラッグの提供。

【解決手段】アザシチジン類の水酸基がシリルエーテル化された化合物又は其の塩。



10

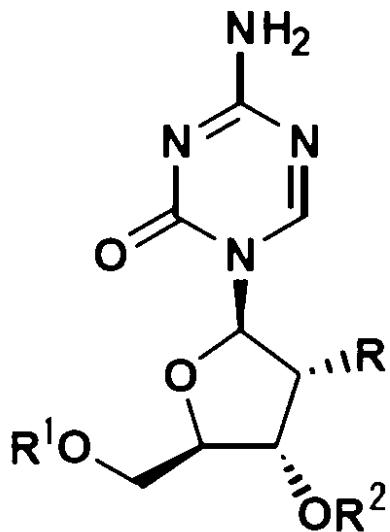
【選択図】なし

20

## 【特許請求の範囲】

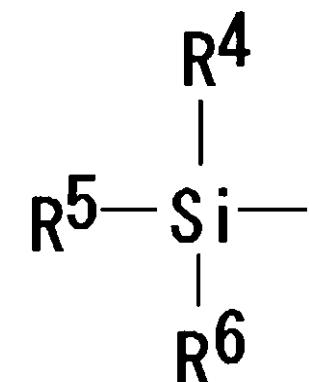
## 【請求項 1】

式(1)：



(1)

(式中、Rは、OR<sup>3</sup>基又は水素原子であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ水素原子又は式(2)：)



(2)

(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、それぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールアルキル基である。)で表されるシリル基である。ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、同時に水素原子である場合を除く。)で表される化合物又は其の塩。

30  
40

## 【請求項 2】

前記R<sup>1</sup>が、式(2)で表されるシリル基であり、前記R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、水素原子である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 3】

前記R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、それぞれ式(2)で表されるシリル基であり、前記R<sup>3</sup>が、水素原子である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 4】

前記R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それぞれ式(2)で表されるシリル基である、請求項1に記載の化合物。

50

**【請求項 5】**

前記 R<sup>1</sup> が、水素原子であり、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が、それぞれ式(2)で表されるシリル基である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 6】**

前記 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> が、それぞれ置換基を有していてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル、置換基を有していてもよい C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール基又は置換基を有していてもよい C<sub>7</sub> ~ C<sub>14</sub> アリールアルキル基である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 7】**

前記 C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール基がフェニル基又はナフチル基である、請求項 6 に記載の化合物。

10

**【請求項 8】**

C<sub>7</sub> ~ C<sub>14</sub> アリールアルキル基がベンジル基、フェネチル基又はナフチルメチル基である、請求項 6 に記載の化合物。

**【請求項 9】**

5 - アザシチジン又は 2' - デオキシ - アザシチジンをシリルハライド化合物と反応させることを包含する、請求項 1 に記載の化合物又は其の塩の製造方法。

**【請求項 10】**

請求項 1 ないし 8 のいずれかの化合物又は其の塩を含有する医薬組成物。

20

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

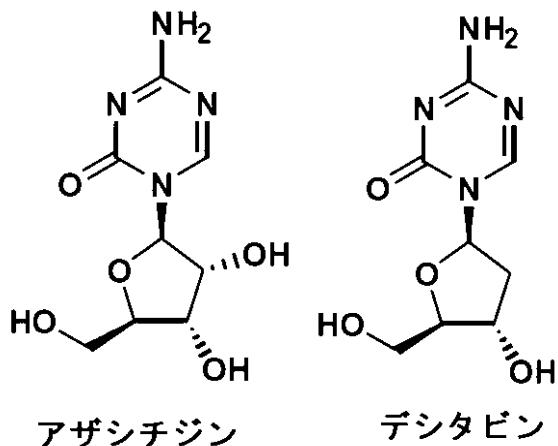
本発明は、代謝酵素シチジンデアミナーゼに対して高い安定性を有し、抗骨髄腫瘍薬 5 - アザシチジン又は其の 2' - デオキシ体のプロドラッグとして利用できる化合物の創製に関する。

30

**【背景技術】****【0002】**

5 - アザシチジン(別名アザシチジン又は製品名「ビダーザ(登録商標)」)及び 2' - デオキシ - 5 - アザシチジン(別名デシタビン又は製品名「ダコジエン(登録商標)」)は、それぞれ下記の化学構造を有する化合物であり、本明細書においては、これらを総称して「アザシチジン類」又は「5 - アザシチジン類」と称することがある。これらのアザシチジン類は、分裂が盛んな細胞において核酸生合成経路を経て RNA や DNA に取り込まれることによりタンパク質合成を阻害したり、殺細胞作用を示すことが知られている(特許文献 1、特許文献 2、非特許文献 1)。

40



10

アザシチジン

デシタビン

## 【0003】

また、これら5-アザシチジン類は、DNA中に取り込まれると、がん抑制遺伝子プロモーター領域でシトシン環5位メチル体が多く認められる高リスクな骨髄異形成症候群において、シトシン環5位のメチル化に関するDNAメチル基転移酵素に対し不可逆的に結合して酵素阻害することにより、その結果的として、がん抑制遺伝子の再活性化を促すことから、高リスクな骨髄異形成症候群患者に対して著効を示す治療薬（5-アザシチジンや2'-デオキシ-5-アザシチジンとして臨床使用されている（非特許文献2、非特許文献3）。

20

## 【0004】

しかし、これらの5-アザシチジン類はいずれも、血中や肝臓に存在する代謝酵素シチジンデアミナーゼにより不活性化されやすい（其の半減期は、30分以内とされている：非特許文献4）ため、高リスク骨髄異形成症候群患者の治療薬として臨床上あまり有効には利用できていないのが現状である。それ故、其の対策が強く求められている。

30

## 【0005】

一方、水酸基のシリルエーテル化は、化合物の沸点降下が大いに期待できるため、分析化学上ではガスクロマトグラフィー測定用試料の前処理法として（特に、水酸基部分のトリメチルシリルエーテル化が）利用されており（例えば、非特許文献5などを参照）、また、緩和な条件下での脱シリル化が可能であるため、有機合成化学上では水酸基の簡便な保護法として利用されている（非特許文献6-非特許文献11）。

40

## 【0006】

水酸基のシリルエーテル保護の応用としては、次のような例が挙げられる。すなわち、5-アザシチジン4位アミノ基へ位置選択的にアシリル基を導入するために、まずは、トリエチルアミン又はピリジンなどの塩基存在下、トリメチルシリルクロリドにて5-アザシチジンの糖部水酸基すべてをトリメチルシリルエーテル化した後、カルボン酸無水物又は酸クロリドで4位アミノ基をアシリル化し、その後、酢酸含有メタノールもしくはアルコール処理することにより糖部のトリメチルシリル保護基を脱離するという方法が用いられている（非特許文献12、非特許文献13）。

## 【0007】

また、医薬品のプロドラッグ化を目的に、水酸基のシリルエーテル化が検討された例としては、例えば、表面上に水酸基を有する有機ポリマーと分子内に水酸基を有するカンプトテシンやダサチニブ、ゲムシタビンなどの医薬品とをジアルキルシリル基で架橋すると、酸性の生理的条件下で、それぞれの医薬品が遊離するDDS(Drug, Delivery System)製品として利用できる可能性がある（非特許文献14）ことが示されたり、抗腫瘍剤ドセタキセルの2'位水酸基をアルキルシリルエーテル化してナノ粒子化すると、酸性の生理的条件下で、ドセタキセルが遊離するDDS製品として利用できる（非特許文献15）ことが示された。

## 【0008】

50

しかし、5-アザシチジン類のプロドラッグ化のために糖部水酸基のシリルエーテル化を検討した例はなく、また、シチジン類の糖部水酸基をシリルエーテル化することにより、代謝酵素シチジンデアミナーゼに対して安定化することを明確にした例はない。

#### 【0009】

なお、シチジン類の糖部水酸基のシリルエーテル化に関しては、アラ-Cやゲムシタビンの糖部水酸基への種々のアルキル基を有するシリルエーテル化についての報告例があるが、それら誘導体の安定性や反応性に関する明示はなく、また、化学療法剤としての利用の詳細な例示もない（特許文献3、特許文献4）。

#### 【先行技術文献】

##### 【特許文献】

##### 【0010】

【特許文献1】米国特許第3816619号明細書。

【特許文献2】独国特許第1922702号明細書。

【特許文献3】国際特許第2004/050665号明細書

【特許文献4】国際特許第2004/050666号明細書

#### 【非特許文献】

##### 【0011】

【非特許文献1】オンコロジー（Oncology），1974年，第30巻，第5号，p. 405-422.

【非特許文献2】エキスパート オピニオン オン ファーマコセラピー（Expert Opinion on Pharmacotherapy），2013年，第14巻，第9号，p. 1255-1268.

【非特許文献3】ザ ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲーション（The Journal of Clinical Investigation），2014年，第124巻，第1号，p. 40-46.

【非特許文献4】ザ ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲーション（The Journal of Clinical Investigation），1974年，第53巻，p. 922-931.

【非特許文献5】ぶんせき，2008年，第7巻，p. 332-336.

【非特許文献6】ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ（Journal of American Chemical Society），1972年，第94巻，p. 6190-6191.

【非特許文献7】テトラヘドロン レタース（Tetrahedron Letters），1981年，第22巻，p. 3455-3458.

【非特許文献8】シンテシス（Synthesis），1996年，p. 1031-1069.

【非特許文献9】プロテクティブ グループス イン オーガニック シンテシス 8 Protective Groups in Organic Synthesis），1999年.

【非特許文献10】テトラヘドロン（Tetrahedron），2004年，第60巻，p. 5833-5871.

【非特許文献11】テトラヘドロン（Tetrahedron），2013年，第69巻，p. 2383-2417.

【非特許文献12】コレクション オブ チェコスロバク ケミカル コミュニケーション（Collectin of Czechoslovak Chemical Communication），1996年，第61巻，S23-S25

【非特許文献13】バイオケミカル アンド バイオフィジカル レサーチ コミュニケーション（Biochemical and Biophysical Research Communication），2003年，第306巻，P. 558-563.

【非特許文献14】ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ（Journal of American Chemical Society），2012年，第134巻，p. 7978-7982.

【非特許文献15】ナノ レタース（Nano Letters），2014年，第14巻、3号，p. 1472-1476.

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

##### 【0012】

本発明の課題は、5-アザシチジン又は其の2'-デオキシ体（式（1）を参照）の誘導体であって、代謝酵素シチジンデアミナーゼに対する高い安定性を有し、且つ対応する5-アザシチジン類を生理的条件下で徐々に遊離できる化合物を抗骨髄腫瘍薬5-アザシチジン又は其の2'-デオキシ体のプロドラッグとして提供することにある。

10

20

30

40

50

## 【課題を解決するための手段】

## 【0013】

本発明者らは、骨髓異形成症候群を含む様々な骨髓腫瘍の治療薬として更に有用な医薬を提供するため、代謝酵素シチジンデアミナーゼに対する高い安定性を有し、且つ、生体内で核酸合成経路へ入り込むことができる優れた薬理作用と優れた物理化学的性質を兼ね備えた新たな化合物を見出すべく鋭意研究を行った。そして、種々の5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体を合成し、それらの化学的反応性を調べた結果、特定構造を有する5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体が、予想外に代謝酵素シチジンデアミナーゼに対する優れた高い安定性と物理化学的性質を示すなど、医薬として極めて優れた性質を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

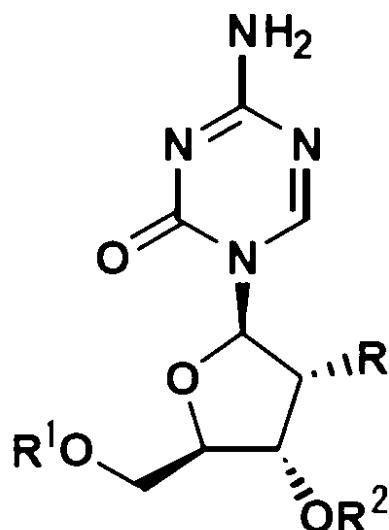
10

## 【0014】

すなわち、本発明は、下記〔1〕～〔14〕に記載の発明を提供することにより、上記課題を解決したものである。

## 〔1〕

式(1)：

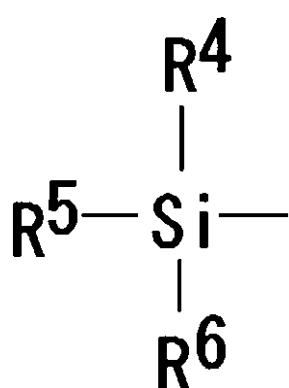


(1)

20

30

(式中、Rは、OR<sup>3</sup>基又は水素原子であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ水素原子又は式(2)：



(2)

40

(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、それぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基

50

を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールアルキル基である。)で表されるシリル基である。ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、同時に水素原子である場合を除く。)で表される化合物又は其の塩。

[ 2 ]

前記R<sup>1</sup>が、式(2)で表されるシリル基であり、前記R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、水素原子である、[1]に記載の化合物。

[ 3 ]

前記R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、それぞれ式(2)で表されるシリル基であり、前記R<sup>3</sup>が、水素原子である、[1]に記載の化合物。

[ 4 ]

前記R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それぞれ式(2)で表されるシリル基である、[1]に記載の化合物。

[ 5 ]

前記R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それぞれ式(2)で表されるシリル基である、[1]に記載の化合物。

[ 6 ]

前記R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が、それぞれ置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール基又は置換基を有していてもよいC<sub>7</sub>～C<sub>14</sub>アリールアルキル基である、[1]に記載の化合物。

[ 7 ]

前記C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール基がフェニル基又はナフチル基である、[6]に記載の化合物。

[ 8 ]

C<sub>7</sub>～C<sub>14</sub>アリールアルキル基がベンジル基、フェネチル基又はナフチルメチル基である、[6]に記載の化合物。

[ 9 ]

5-アザシチジン又は2'-デオキシ-5-アザシチジンをシリルハライド化合物と反応させることを包含する、[1]に記載の化合物又は其の塩の製造方法。

[ 10 ]

[1]ないし[8]のいずれかの化合物又は其の塩を含有する医薬組成物。

[ 11 ]

骨髄腫瘍細胞の増殖抑制剤である、[10]に記載の医薬組成物。

[ 12 ]

骨髄異形成症候群を含む様々な骨髄腫瘍の予防又は治療剤である、[10]に記載の医薬組成物。

[ 13 ]

[1]ないし[8]のいずれかの化合物又は其の塩の有効量を哺乳動物に投与することを包含する、哺乳動物における骨髄腫瘍細胞の増殖抑制方法。

[ 14 ]

[1]ないし[8]のいずれかの化合物又は其の塩の有効量を哺乳動物に投与することを包含する、哺乳動物における骨髄異形成症候群を含む様々な骨髄腫瘍の予防又は治療方法。

### 【発明の効果】

【 0 0 1 5 】

本発明によれば、5-アザシチジン又は其の2'-デオキシ体の糖部水酸基をシリルエーテル化すると、脂溶性が高くなるので経口投与が可能になり、腸部で吸収された後、血中もしくは肝臓内で代謝酵素シチジンデアミナーゼによる加水分解の影響を受けることなく、細胞分裂の盛んながん細胞内に挿入されて、生理的条件下(例えば、pH 5～pH 7付近)で非酵素的に徐々に加水分解され、対応する5-アザシチジン類を適切なスピードで効率良く遊離し、結果的に核酸生合成経路を経てRNA及びDNAに組み込ま

10

20

30

40

50

れることによりタンパク質合成を阻害したり、殺細胞作用を示す一方、骨髄異形成症候群を含む骨髄腫瘍細胞の増殖抑制をすることにより様々な骨髄腫瘍の治療薬として期待される。

【発明を実施するための形態】

【0016】

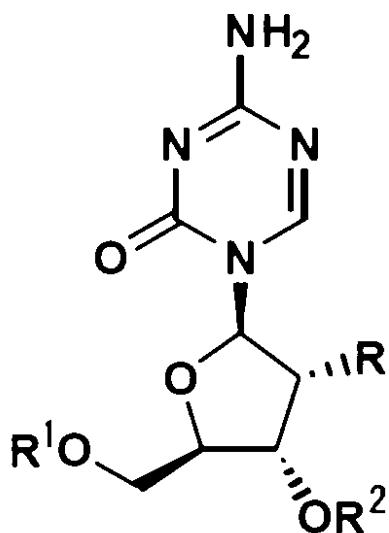
特に言及しない限り、本明細書及び特許請求の範囲で用いた用語は以下に述べる意味を有する。

【0017】

本発明の化合物又は其の塩

本発明の化合物は、下記の式(1)で表される化合物である。

10

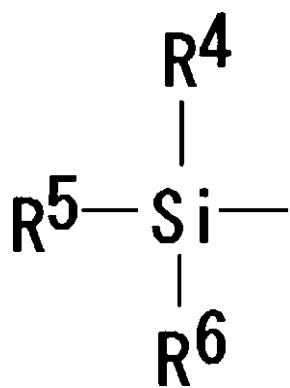


(1)

20

ここで、式中、Rは、OR<sup>3</sup>基又は水素原子であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ水素原子又は式(2)：

30



(2)

40

(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、それぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールアルキル基である。)で表されるシリル基である。ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、同時に水素原子である場合を除く。

【0018】

「アルキル基」とは、特に限定しない限り、飽和脂肪族炭化水素基、例えば炭素数が1

50

~20の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1,1-ジメチルペンチル基、2,2-ジメチルペンチル基、4,4-ジメチルペンチル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、1,1,3-トリメチルブチル基、1,2,2-トリメチルブチル基、1,3,3-トリメチルブチル基、2,2,3-トリメチルブチル基、2,3,3-トリメチルブチル基、1-プロピルブチル基、1,1,2,2-テトラメチルプロピル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、5,5-ジメチルヘキシル基、2,4,4-トリメチルペンチル基、1-エチル-1-メチルペンチル基、ノニル基、1-メチルオクチル基、2-メチルオクチル基、3-メチルオクチル基、7-メチルオクチル基、1-エチルヘプチル基、1,1-ジメチルヘプチル基、6,6-ジメチルヘプチル基、デシル基、1-メチルノニル基、2-メチルノニル基、6-メチルノニル基、1-エチルオクチル基、1-プロピルヘプチル基、n-ノニル基、n-デシル等の基を挙げることができるが、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルの基が好ましい。C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルの基の好ましい例はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1,1-ジメチルペンチル基、2,2-ジメチルペンチル基、4,4-ジメチルペンチル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、1,1,3-トリメチルブチル基、1,2,2-トリメチルブチル基、1,3,3-トリメチルブチル基、2,2,3-トリメチルブチル基、2,3,3-トリメチルブチル基、1-プロピルブチル基、1,1,2,2-テトラメチルプロピル基、オクチル基等である。  
10

#### 【0019】

「アリール」とは、単環式又は二環式芳香族性炭化水素を示し、好ましくは、例えばフェニル基、ナフチル基等のC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール基であり、もっと好ましくは、フェニル基である。

#### 【0020】

「アリールアルキル」とは、アリールにより置換されたアルキル基を意味する。好ましくは、フェニルC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基である。フェニルC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基の例は、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基等を含むが、これらに限定されるものではない。  
30

#### 【0021】

「置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールアルキル基」とは、置換基を有していても、無置換であってもよい。置換されている場合、置換基は前記アルキル基、アリール基又はアリールアルキル基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1~3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一又は異なっていてもよい。置換基としては、アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基等が挙げられるが、好ましい置換基の例は、アルキル基又はハロゲンである。  
40

#### 【0022】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を示し、好ましい例は、フッ素原子及び塩素原子である。

#### 【0023】

本発明の化合物(1)の塩は、薬理学的に許容される塩であれば如何なる塩であってもよい。化合物(1)の塩としては、例えば、無機酸塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩(例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔥酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等)等の酸付加塩等が挙げられるが、こ  
50

れらに限定されるものではない。

【0024】

本発明の化合物(1)は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても、複数の結晶形の混合物であってもよい。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

【0025】

また、本発明の化合物(1)は、溶媒和物(例えば、水和物など)であってもよく、溶媒和物及び無溶媒和物(例えば、非水和物など)のいずれも化合物(1)に包含される。

【0026】

本発明の化合物(1)の製造法

本発明の化合物(1)は、例えば、以下に示す方法又はこれに準じた方法など(例えば、Corey, E. J. et al., J. Am. Chem. Soc., 94, 6190, 1972; Morita, T. et al., Tetrahedron Lett., 21, 835, 1980; Y. Kita, et al., Tetrahedron Lett., 4311, 1979に記載されたシリルエーテル化など。総説として、Lalonde, M., Chan, T. H., Synthesis, 817-845, 1985なども参照のこと)によって製造することができる。

【0027】

化合物(1)又は其の塩は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。例えば、市販の5-アザシチジン又は2'-デオキシ-5-アザシチジンを適切な溶媒中、塩基の存在下、シリルハライド化合物と反応させることにより、目的とする5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体を得ることができる。

【0028】

シリルハライド化合物

シリルハライド化合物の種類は特に限定されず、当業界で用いられるものはいずれも本発明の方法に使用できる。例えば、トリアルキルシリルハライド化合物、モノアルキルジアリールシリルハライド化合物、トリアリールシリルハライド化合物などを用いることができる。シリルハライド化合物がアルキル基を有する場合には、アルキル基として、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、又はtert-ブチル基などを用いることができる。これらのうち、メチル基又はエチル基が好ましい。シリルハライド化合物がアリール基を有する場合にはフェニル基などを用いることができる。シリルハライド化合物を構成するハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子などを用いることができ、塩素原子を用いることが好ましい。シリルハライド化合物として、より具体的には、トリメチルシリルクロライド(トリメチルクロロシランと呼ばれる場合もある。以下の化合物についても同様である)、トリエチルシリルクロライド、tert-ブチルジメチルシリルクロライド、tert-ブチルジフェニルシリルクロライド、トリフェニルシリルクロライドなどを挙げることができる。

【0029】

(塩基) 使用塩基としては、有機塩基及び無機塩基が挙げられ、有機塩基としては、これらに限られないが、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、イミダゾール、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、n-ブチルリチウム、カリウムtert-ブトキシドが挙げられ、イミダゾール及びピリジンが好ましい。無機塩基としては、これらに限られないが、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸セシウムが挙げられる。塩基の使用量としては、原料化合物の当量以上が好ましい。更には、原料化合物1モルに対して通常1.0~10.0当量の範囲を例示できるが、好ましくは2.0~6.0当量の範囲が良く、より好ましくは2.0~4.0当量の範囲であることが良い。

【0030】

10

20

30

40

50

(溶媒)

反応の円滑な進行等の観点から、本発明の反応は溶媒の存在下で実施することが好ましい。本発明の反応における溶媒は、反応が進行する限りは、いずれの溶媒でもよい。

【0031】

本発明の反応における溶媒としては、例えば、アミド類（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミド（DMAc）、N,N-ジエチルアセトアミド、N-メチルピロリドン（NMP）等、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミド（DMAc）、N-メチルピロリドン（NMP）より好ましくはN,N-ジメチルホルムアミド（DMF））、スルホキシド類（例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO）等）、を含むが、これらに限定されるものではない。溶媒の使用量は、反応が進行する限りは、いずれの量でもよい。本発明の反応における溶媒の使用量は当業者により適切に調整されることがある。

10

【0032】

(反応温度)

本発明の反応温度は、特に制限されない。一つの態様においては、収率の向上、副生成物の抑制、及び経済効率等の観点から、-20～50（すなわち、マイナス20～プラス50）、好ましくは-10～30（すなわち、マイナス10～プラス30）の範囲を例示できる。

【0033】

(反応時間)

本発明の反応時間は、特に制限されない。一つの態様においては、収率の向上、副生成物の抑制、及び経済効率等の観点から、0.5時間～120時間、好ましくは1時間～72時間、より好ましくは1時間～48時間、さらに好ましくは1時間～24時間の範囲を例示できる。しかしながら、本発明の反応時間は当業者により適切に調整されることがある。

20

【0034】

本発明の医薬組成物

本発明の化合物（1）は、そのまま、あるいは自体公知の方法により薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギなど）に対して安全な医薬として用いることができる。

30

【0035】

ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤及び緩衝剤；などが挙げられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

【0036】

医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、徐放剤などの経口剤などが挙げられ、これらは経口的に安全に投与できる。また、液剤も可能であるので、これに限られたものではない。

40

【0037】

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法などにより製造することができる。

【0038】

本発明の化合物（1）の用途

本発明の化合物（1）は多くの治療的及び予防的用途を有する。好ましい実施態様では、本発明の化合物（1）は、シチジン類似体又は誘導体（例えばデシタビン又はアザシチジン）による治療に感受性を有する極めて多様な疾患の治療に用いられる。本発明の化合

50

物(1)を用いて治療することができる好ましい適応症には、望ましくない又は無制御の細胞分裂を伴うものが含まれる。そのような適応症には、血液学的異常、良性腫瘍、種々のタイプの癌(例えば原発性腫瘍及び転移腫瘍)、再狭窄(例えば冠状動脈、頸動脈及び脳動脈病巣)、内皮細胞の異常な刺激(アテローム性硬化症)、外科手術による体組織の傷害、異常な創傷治癒、異常な血管形成、組織の線維症を生じる疾患、反復性運動異常、高度に血管が形成されていない組織の異常、及び器官移植に伴う増殖性応答が含まれる。

#### 【0039】

血液学的異常には、血液細胞の形成異常変化をもたらし得る血球の異常増殖及び血液学的悪性疾患(例えば種々の白血病)が含まれる。血液学的異常の例には、急性類骨髄球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄形成不全症候群及び鐸状赤血球貧血が含まれるが、ただしこれらに限定されない。

10

#### 【0040】

いくつかの実施態様では、本発明の化合物(1)を用いて、遺伝性血液異常及び/又はヘモグロビン欠損異常(例えば鐸状赤血球貧血)を含む血液異常が治療される。いくつかの実施態様では、本発明の化合物(1)を用いて癌を治療することができる。前記癌には、白血病、前白血病及び他の骨髄関連癌、例えば骨髄異形成症候群(MDS)とともに肺癌、例えば非小細胞肺癌(NSCL)が含まれる。NSCLには類表皮癌又は扁平上皮癌、腺癌及び大型細胞癌が含まれ得る。MDSには、不応性貧血、形質転換中の過剰芽球を有する不応性貧血、及び骨髓単球性白血病が含まれ得る。

20

#### 【0041】

本発明で使用される適切な医薬組成物には、活性成分が有効な量で、すなわち治療される症状(例えば血液異常(例えば鐸状赤血球貧血)、MDS及び/又は癌(例えばNSCL))で、治療的及び/又は予防的目的を達成するために有効な量で存在する組成物が含まれる。

#### 【0042】

本発明で使用される医薬組成物は、経口投与用剤形として提供される。本明細書において提供される医薬組成物は、経口投与のために、固形、半固形、又は液状投与剤形で提供され得る。本明細書で用いられる場合、経口投与には、顆粒、舌及び舌下投与も含まれる。適切な経口投与剤形には、錠剤、カプセル、丸剤、トローチ、薬用キャンディー、芳香製剤、カシェ剤、ペレット剤、薬物添加チューリングガム、顆粒剤、原末、発泡製剤、又は非発泡粉末若しくは顆粒剤、溶液、エマルジョン、懸濁液、溶液、ウェハ、スプリンクル(sprinkles)、エリキシル剤、及びシロップ剤が含まれるが、これらに限定されない。活性成分に加え、医薬組成物は、結合剤、充填材、希釈剤、崩壊剤、潤滑剤、滑沢剤、流動促進剤、着色剤、色素遊走阻止剤、甘味剤及び香味料を含むが、これらに限定されない1種以上の医薬として許容し得る担体又は賦形剤を含んでもよい。

30

#### 【0043】

医薬組成物又は剤形内の本発明の化合物(1)の量は、例えば、約1mg～約2,000mg、約10mg～約2,000mg、約20mg～約2,000mg、約50mg～約1,000mg、約100mg～約500mg、約150g～約500mg、又は約150mg～約250mgの範囲であってもよい。

40

本発明の化合物を抗がん剤として用いる場合、その有効投与量は、がんの性質、がんの進行程度、治療方針、転移の程度、腫瘍の量、体重、年齢、性別及び患者の(遺伝的)人種的背景等に依存して適宜選択できるが、薬学的有効量は一般に、臨床上観察される症状、がんの進行度合い等の要因に基づいて決定される。一日あたりの投与量は、例えば、ヒトに投与する場合は、約0.01/kg～約10mg/kg(体重60kgの成人では、約0.5mg～約500mg)、好ましくは約0.05/kg～約5mg/kg、より好ましくは約0.1/kg～約2mg/kg、である。投与は、1回で投与しても複数回に分けて投与してもよい。

#### 【0044】

このようにして得られた5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体について、シチジンデアミナーゼ存在下での安定性を調べたところ、本発明に係る誘導体のうち、5'位にシリルエーテル基を有する誘導体(式(1)中、R<sup>1</sup>が三置換シリル基である。)はいずれの場合も、シチジンデアミナーゼ存在下でも非常に安定であることが判明し、これ

50

ら 5 - アザシチジン - 5' - シリルエーテル誘導体は血中や肝臓にある酵素シチジンデアミナーゼによる加水分解的代謝を受けにくいことが確認できた。一方、5' 位に水酸基を有する 5 - アザシチジンや其の 2' - デオキシ体（式（1）を参照）は、用いた条件下で、30 分以内に分解した。

( 0 0 4 5 )

また、このようにして得られた 5 - アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体（式（1）を参照）について、生理的条件に近い環境下（例えば、37℃、PBS 液中）で安定性を調べたところ、本発明に係る誘導体のうち、シリル基に直結した置換基（R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup>）を適切に選択すると、適度なスピードで加水分解され、対応する 5 - アザシチジン類を効率良く与えることが確認できた。また、適度なスピードで加水分解される 5 - アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体は、抗骨髄腫瘍活性（例えば、リンパ芽腫の増殖抑制活性）を示すことも確認できた。

( 0 0 4 6 )

それ故、上記の加水分解的代謝酵素に対する高い安定性を有し、且つ、生理的条件下で適度な加水分解反応性を有する本発明に係る5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体（式（1）を参照）は、骨髄異形成症候群を含む様々な骨髄腫瘍治療薬のプロドラッグとなり得る。

[ 0 0 4 7 ]

それら 5 - アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体（式（1）を参照）の製造と代謝酵素シチジンデアミナーゼに対する安定性や PBS 溶液中の加水分解反応性に関する実験の詳細や抗骨髄腫活性につき、以下に示す。

[ 0 0 4 8 ]

**実施例** 以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

[ 0 0 4 9 ]

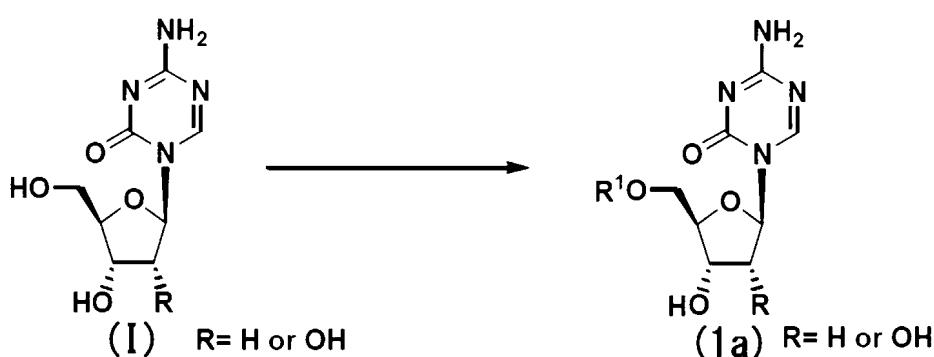
以下の実施例において、室温は、約 15 ~ 30 を意味する。<sup>1</sup>H-NMR 及び <sup>13</sup>C-NMR は、日本電子 JNM-ECZ 400R を用いて測定し、CDCl<sub>3</sub>、DMSO-d<sub>6</sub>、CD<sub>3</sub>OD を溶媒として用い、内部標準のテトラメチルシランからのケミカルシフト (ppm) を示した。その他の本明細書中の記号は以下の意味を示す。s : シングレット d : ダブル렛 t : トリプレット m : マルチプレット br : ブロード br-s : ブロードシングレット br-t : ブロードトリプレット n : 結晶定量

また、各化合物の Masses は、Yamazen Smart Flash MS system 装置を用いて測定したデータである。

### 【实施例 1】

[ 0.050 ]

5'-(三置換)シリルオキシ-5-アザシチジン類(1a)の合成



5-アザシチジン類(Ⅰ)(1 mM)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)懸濁液にイミダゾール(1.5 mM)を加えた後、対応するシリルクロリド(1.2 mM)を氷冷下に約10分間かけて滴下し、次いで、徐々に室温にもどしながら原料が消失するまで(

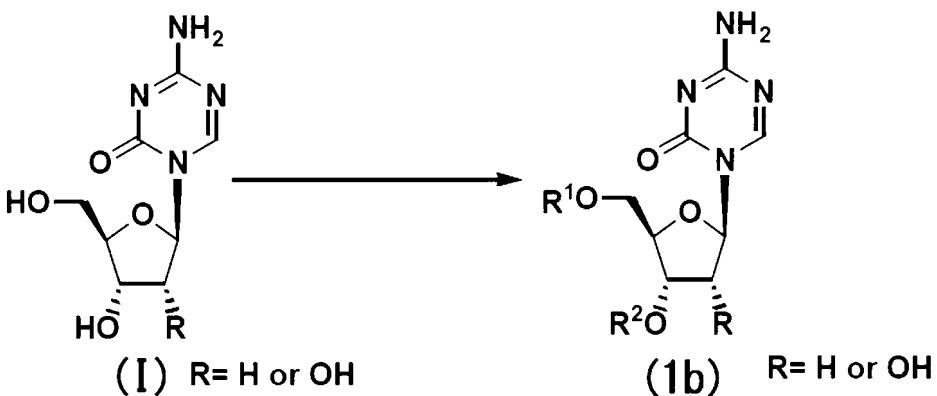
約 1 ~ 17 時間) 揹拌した。其の反応液を酢酸エチル - 飽和食塩水(2 : 1)混液 50 mL に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。其の抽出液を飽和食塩水(10 mL、二度)にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物を除いた抽出液を減圧乾固して得られた油状の残留物をシリカゲルパックカラム(Yamazen Smart Flash MS system 装置)にて分離精製することにより、目的とする 5'-アザシチジン類の 5' 位シリルエーテル誘導体(式(1a)中、R が水酸基又は水素原子であり、R<sup>1</sup> が三置換シリル基である化合物。)を白色粉末として単離することができた。なお、以後は、これを合成法 A と称する。

【实施例 2】

〔 0 0 5 1 〕

3 , , 5 , - ジ (三置換)シリルオキシ - 5 - アザシチジン類 (1b) の合成

10



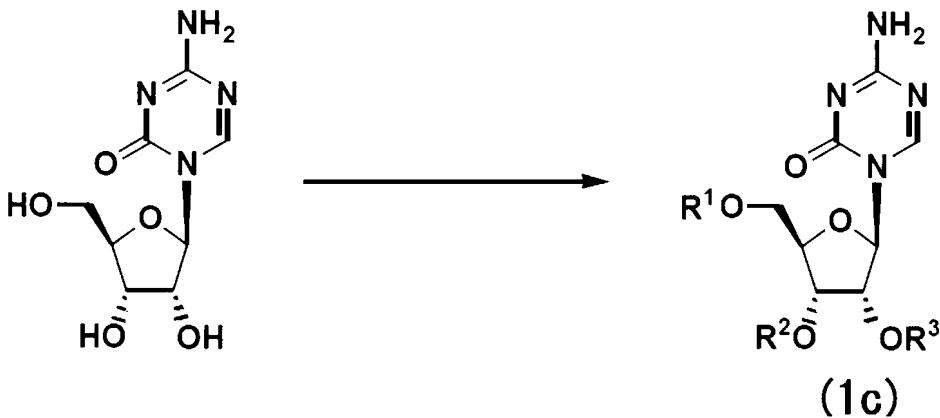
5 - アザシチジン類 (I) ( 1 mM ) の無水N,N-ジメチルホルムアミド ( 3 mL ) 懸濁液にイミダゾール ( 2 mM ) を加えた後、対応するシリルクロリド ( 1 . 5 mM ) を氷冷下に約 10 分間かけて滴下し、次いで、徐々に室温にもどしながら原料が消失するまで ( 数時間 ) 搅拌した。其の反応液を酢酸エチル - 飽和食塩水 ( 2 : 1 ) 混液 50 mL に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。其の抽出液を飽和食塩水 ( 10 mL ) で二度洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物を除いた抽出液を減圧乾固して得られた油状の残留物をシリカゲルパックカラム ( Yamazen Smart Flash MS system 装置 ) にて分離精製することにより、目的とする 5 - アザシチジン類の 3' , 5' 位ジシリルエーテル誘導体 ( 式 ( 1 b ) 中、R が水酸基又は水素原子であり、 R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が三置換シリル基である化合物。 ) を白色粉末として単離することができた。なお、以後は、これを合成法Bと称する。

30

【实施例 3】

( 0 0 5 2 )

2', , 3', , 5' - トリ(三置換)シリルオキシ-5-アザシチジン類(1c)の合成



5 - アザシチジン ( 1 mM ) の無水N,N-ジメチルホルムアミド ( 2 mL ) 懸濁液にイミダゾール ( 4 mM ) を加えた後、対応するシリルクロリド ( 3 . 5 mM ) を氷冷下に約 10 分間かけて滴下し、次いで、徐々に室温にもどしながら原料が消失するまで ( 数時間 ) 搅拌

50

した。其の反応液を酢酸エチル - 飽和食塩水 (2 : 1) 混液 50 mL に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。其の抽出液を飽和食塩水 (10 mL、二度) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物を除いた抽出液を減圧乾固して得られた油状の残留物をシリカゲルパックカラム (Yamazen Smart Flash MS system 装置) にて分離精製することにより、目的とする 5 - アザシチジン類の 2' , 3' , 5' - トリシリルエーテル誘導体 (式 (1c) 中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が三置換シリル基である化合物。) は白色粉末として単離することができた。なお、以後は、これを合成法 C と称する。

## 【0053】

以下に、本検討で得られた 5 - アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体に関する反応時間、カラム溶出溶媒系、単離収率や機器データを示す。

10

## 【0054】

5' - O - トリメチルシリル - 5 - アザシチジン (化合物A) : 5' -O-Triethylsilyl-5-azacytidine: (式 (1a) 中、R = OH, R<sup>1</sup> = Trimethylsilyl 基)

合成法： A 法 (反応時間：約 1 時間、カラム溶出溶媒：酢酸エチル - メタノール系、単離収率：14 %)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.53 (s, 1H), 6.20 (br, 1H), 5.81 (d, J = 3.2Hz, 1H), 5.69 (br, 1H), 5.30 (br, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.87 (d, J = 10.8Hz, 1H), 3.72 (d, J = 10.8Hz, 1H), 3.45 (br, 1H), and 0.09 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 166.7, 155.9, 155.5, 93.3, 87.8, 78.1, 72.6, 62.1, and -0.82 ppm.

20

Mass: 317.2 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si, MW= 316.39).

## 【0055】

5' - O - トリメチルシリル - 2' - デオキシ - 5 - アザシチジン (化合物B) : 5' -O-Trimethylsilyl-2'-deoxy-5-azacytidine: (式 (1a) 中、R = H, R<sup>1</sup> = Trimethylsilyl 基)

合成法： A 法 (反応時間：約 1 時間、カラム溶出溶媒：酢酸エチル - メタノール系)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.66 (s, 1H), 6.13 (t, J = 6.0Hz, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 3.67-4.02 (m, 9H), 2.34-2.50 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), and 0.14 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 166.3, 156.0, 154.1, 87.6, 86.8, 71.6, 62.3, 42.6, and 0.1 ppm.

30

Mass: 301.3 (M<sup>+</sup>+1) (calculated for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si, MW= 300.13.)

## 【0056】

5' - O - エチルジメチルシリル - 5 - アザシチジン (化合物C) : 5' -O-Ethylidimethylsilyl-5-azacytidine: (式 (1a) 中、R = OH, R<sup>1</sup> = Ethylidimethylsilyl 基)

合成法： A 法 (反応時間：約 1 時間、カラム溶出溶媒：酢酸エチル - メタノール系、単離収率：12 %)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.56 (s, 1H), 6.61 (br, 1H), 5.94 (br, 1H), 5.83 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 4.23-4.28 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 11.6 and 2.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 11.6 and 2.4Hz, 1H), 0.92 (t, J = 8.0Hz, 3H), 0.56 (t, J = 8.0Hz, 2H), 0.09 (s, 3H), and 0.08 (s, 3H) ppm.

40

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 166.5, 155.7, 155.6, 92.8, 87.3, 72.0, 62.0, 7.6, 6.6, and -3.03 ppm.

Mass: 331.2 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si, MW= 330.41).

## 【0057】

5' - O - イソプロピルジメチルシリル - 5 - アザシチジン (化合物D) : 5' -O-(i-Propylidemethylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1a) 中、R = OH, R<sup>1</sup> = i-Propylidemethylsilyl 基)

合成法： A 法 (反応時間：約 1 時間、カラム溶出溶媒：酢酸エチル - メタノール系、単離収率：13 %)

50

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.56 (s, 1H), 6.81 (br, 1H), 6.08 (br, 1H), 5.85 (d, J= 3.6Hz, 1H), 5.62 (br, 1H), 4.31-4.33 (m, 1H), 4.24-4.28 (m, 2H), 3.92 (dd, J= 11.6 and 2.4Hz, 1H), 3.76 (dd, J= 11.6 and 2.4Hz, 1H), 3.72 (br, 1H), 0.93 (d, J= 6.8Hz, 6H), 0.79-0.88 (m, 1H), 0.07 (s, 3H), and 0.06 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 166.4, 155.6, 155.4, 92.4, 87.0, 71.7, 62.2, 16.8, 16.7, 14.1, -4.7, and -4.8 ppm.

Mass: 345.2 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si, MW= 344.44).

### 【 0 0 5 8 】

5' - O - (ターシャリーブチルジメチルシリル) - 5 - アザシチジン (化合物E) : 5' -O-(t-Butyldimethylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1a) 中、R = OH, R<sup>1</sup> = t-Butyldimethylsilyl基)

合成法： A法 (反応時間：約3時間、カラム溶出溶媒：酢酸エチル - メタノール系、単離収率：12%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (s, 1H), 6.32 (br, 1H), 5.81 (d, J= 3.6Hz, 1H), 5.76 (br, 1H), 5.45 (br, 1H), 4.35 (d, J= 2.0Hz, 1H), 4.24-4.29 (m, 2H), 3.93 (dd, J= 12.0 and 2.4Hz, 1H), 3.78 (dd, J= 12.0 and 2.0Hz, 1H), 3.54 (br, 1H), 0.86 (s, 9H), and 0.06 (s, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 167.2, 156.4, 156.0, 93.6, 88.2, 78.1, 72.8, 63.7, 26.5, 18.9, -5.0, and -5.1 ppm.

Mass: 359.2 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si, MW= 358.47).

### 【 0 0 5 9 】

5' - O - ベンジルジメチルシリル - 5 - アザシチジン (化合物F) : 5' -O-Benzylidemethylsilyl-5-azacytidine: (式 (1a) 中、R = OH, R<sup>1</sup> = Benzylidemethylsilyl基)

合成法： A法 (反応時間：約17時間、カラム溶出溶媒：酢酸エチル - メタノール系、単離収率：23%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.45 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.06-7.10 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 2H), 6.18 (br, 1H), 5.77 (d, J= 4.0Hz, 1H), 5.67 (br, 1H), 5.27 (br, 1H), 4.31-4.32 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 2H), 3.84 (dd, J= 8.0 and 2.4Hz, 1H), 3.68 (dd, J= 11.6 and 1.6Hz, 1H), 3.38 (br, 1H), 2.16 (s, 2H), 0.12 (s, 3H), and 0.11 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 166.6, 155.9, 155.4, 138.1, 128.5, 128.3, 124.7, 93.1, 87.5, 72.3, 62.5, 26.3, -2.53, and -2.58 ppm.

Mass: 393.2 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si, MW= 392.48).

### 【 0 0 6 0 】

5' - O - (ノルマルオクチルジメチルシリル) - 5 - アザシチジン (化合物G) : 5' -O-(n-Octyldimethylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1a) 中、R = OH, R<sup>1</sup> = n-Octyldimethylsilyl基)

合成法： A法 (反応時間：約1時間、カラム溶出溶媒：酢酸エチル - メタノール系、単離収率：18%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.78 (s, 1H), 5.79 (d, J= 1.6Hz, 1H), 4.13-4.19 (m, 2H), 4.07 (dt, J= 6.8 and 2.0Hz, 1H), 4.03 (dd, J= 12.0 and 2.4Hz, 1H), 3.82 (dd, J= 12.0 and 2.0Hz, 1H), 1.22-1.42 (m, 8H), 0.86-0.93 (m, 4H), 0.62-0.72 (m, 3H), 0.15 (s, 6H), and 0.14-0.18 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 156.6, 156.0, 155.2, 90.8, 84.1, 75.2, 68.5, 60.5, 33.2, 18.8, 29.1, 29.0, 22.9, 22.4, 15.5, 13.1, -3.6, and -3.7 ppm.

Mass: 415.4 (M<sup>+</sup>+1) (calculated for C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si, MW= 414.23).

### 【 0 0 6 1 】

5' - O - (ノルマルオクチルジメチルシリル) - 2' - デオキシ - 5 - アザシチジン (化合物H) : 5' -O-(n-Octyldimethylsilyl)-2' -deoxy-5-azacytidine: (式 (1a) 中、R = H, R<sup>1</sup> = n-Octyldimethylsilyl基)

10

20

30

40

50

合成法：A法（反応時間：約1時間、カラム溶出溶媒：酢酸エチル-メタノール系、単離収率：24%）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.65 (s, 1H), 6.12 (t, J= 5.6Hz, 1H), 4.34-4.37 (m, 1H), 4.00-4.02 (m, 1H), 3.91-3.95 (m, 1H), 3.76-3.79 (m, 1H), 2.45 (ddd, J= 13.6, 6.4, and 4.4Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.27-1.34 (m, 8H), 0.87-0.89 (m, 4H), 0.61-0.63 (m, 3H), and 0.12 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 156.2, 155.8, 155.1, 87.9, 86.7, 70.5, 61.8, 41.6, 33.2, 31.8, 29.1, 22.4, 15.6, 13.1, -1.38, -2.96, -3.73, and -3.83 ppm.

Mass: 399.3 (M<sup>+</sup>+1) (calculated for C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si, MW= 398.23).

#### 【0062】

5'-O-(ターシャリーブチルジフェニルシリル)-5-アザシチジン（化合物I）：5'-O-(t-Butyldiphenylsilyl)-5-azacytidine:（式（1a）中、R=OH, R<sup>1</sup>=t-Butyldiphenylsilyl基）

合成法：A法（反応時間：約2時間、カラム溶出溶媒：酢酸エチル-メタノール系、単離収率：48%）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.63 (s, 1H), 7.69-7.72 (m, 4H), 7.38-7.47 (m, 6H), 5.81 (d, J= 2.4Hz, 1H), 4.32 (dd, J= 7.2 and 5.2Hz, 1H), 4.23 (dd, J= 5.2 and 2.4Hz, 1H), 4.03-4.09 (m, 2H), 3.82 (dd, J= 11.6 and 2.8Hz, 1H), and 1.08 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 166.4, 155.5, 155.0, 135.4, 135.2, 132.5, 132.3, 129.6, 127.5, 90.8, 83.9, 74.7, 68.7, 62.5, and 26.0 ppm.

Mass: 483.4 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si, MW= 482.60).

#### 【0063】

5'-O-トリエチルシリル-5-アザシチジン（化合物J）：5'-O-Triethylsilyl-5-azacytidine:（式（1a）中、R=OH, R<sup>1</sup>=Triethylsilyl基）

合成法：A法（反応時間：約1時間、カラム溶出溶媒：酢酸エチル-メタノール系、単離収率：10%）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.77 (s, 1H), 5.80 (d, J= 2.0Hz, 1H), 4.22 (dd, J= 6.8 and 4.8Hz, 1H), 4.15 (dd, J= 4.8 and 2.0Hz, 1H), 4.03-4.10 (m, 2H), 3.85 (dd, J= 11.6 and 2.0Hz, 1H), 1.00 (t, J= 8.4Hz, 9H), and 0.67-0.74 (m, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 163.0, 152.3, 151.5, 87.1, 80.4, 71.6, 64.7, 57.1, 2.07, and 0.00 ppm.

Mass: 359.2 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si, MW= 358.47).

#### 【0064】

5'-O-トリエチルシリル-2'-デオキシ-5-アザシチジン（化合物K）：5'-O-Triethylsilyl-2'-deoxy-5-azacytidine:（式（1a）中、R=H, R<sup>1</sup>=Triethylsilyl基）

合成法：A法（反応時間：約1時間、カラム溶出溶媒：酢酸エチル-メタノール系、単離収率：81%）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.62 (s, 1H), 6.26 (t, J= 6.0Hz, 1H), 6.25 (br, 1H), 5.58 (br, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 3.93 (dd, J= 10.8 and 2.4Hz, 1H), 3.82 (dd, J= 11.6 and 2.0Hz, 1H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.66 (br, 1H), 2.23 (dt, J= 12.0 and 6.4Hz, 1H), 0.96 (t, J= 8.0Hz, 9H), and 0.63 (t, J= 8.0Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 166.3, 156.0, 154.1, 87.6, 86.8, 71.6, 62.3, 42.6, 6.7, and 4.1 ppm.

Mass: 343.3 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si, MW= 342.47).

#### 【0065】

5'-O-(イソプロピルジエチルシリル)-5-アザシチジン（化合物L）：5'-O-(i-Propyldiethylsilyl)-5-azacytidine:（式（1a）中、R=OH, R<sup>1</sup>=i-Propyldiethylsilyl基）

10

20

30

40

50

基 )

合成法 : A法 (反応時間 : 約1時間、カラム溶出溶媒 : 酢酸エチル - メタノール系、単離収率 : 21%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.56 (s, 1H), 7.04 (br, 1H), 6.21 (br, 1H), 5.85 (d, J= 2.8Hz, 1H), 5.70 (br, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.98 (d, J= 11.2Hz, 1H), 3.81 (d, J= 11.2Hz, 1H), 3.79 (br, 1H), 0.93-0.99 (m, 13H), and 0.61-0.65 (m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 166.4, 155.6, 155.5, 92.2, 87.0, 71.5, 62.5, 17.3, 17.2, 12.5, 7.0, 3.0, and 2.9 ppm.

Mass: 373.3 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si, MW= 372.49).

【0066】

3', 5' -ジ(O-トリメチルシリル)-2' -デオキシ-5-アザシチジン(化合物M) : 3', 5' -Di(O-trimethylsilyl)-2' -deoxy-5-azacytidine: (式(1b)中、R=H, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Trimethylsilyl基)

合成法 : B法 (反応時間 : 約1時間、カラム溶出溶媒 : 酢酸エチル - メタノール系、単離収率 : 70%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.69 (s, 1H), 6.17 (dd, J= 6.4 and 4.4Hz, 1H), 5.89 (br s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 4.36 (q, J= 5.6Hz, 1H), 3.94-3.96 (m, 1H), 3.88 (d, J= 11.6 and 2.8Hz, 1H), 3.71 (dd, J= 12.0 and 2.4Hz), 2.50 (q, J= 6.8Hz, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 0.16 (s, 9H), and 0.12 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 166.4, 156.2, 154.0, 87.6, 86.6, 69.7, 60.8, 42.2, 0.10, and -0.69ppm.

Mass: 373.3 (M<sup>+</sup>+1) (calculated for C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>, MW= 372.16.)

【0067】

3', 5' -ジ(O-ノルマルオクチルジメチルシリル)-2' -デオキシ-5-アザシチジン(化合物N) : 3', 5' -Di(O-n-octyldimethylsilyl)-2' -deoxy-5-azacytidine: (式(1b)中、R=H, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=n-Octyldimethylsilyl基)

合成法 : B法 (反応時間 : 約2時間、カラム溶出溶媒 : 酢酸エチル - n-ヘキサン系、単離収率 : 54%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.61 (s, 1H), 6.10 (t, J= 5.2Hz, 1H), 4.46 (dd, J= 10.0 and 4.8Hz, 1H), 3.97 (dd, J= 6.4 and 2.8Hz, 1H), 3.88 (dd, J= 11.6 and 3.2Hz, 1H), 3.76 (dd, J= 11.2 and 2.4Hz, 1H), 2.41 (dt, J= 13.6 and 6.0Hz, 1H), 2.24 (dt, J= 13.6 and 5.6Hz, 1H), 1.29-1.34 (m, 24H), 0.87-0.91 (m, 6H), 0.61-0.68 (m, 4H), 0.14 (s, 6H), and 0.12 (s, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR : 166.7, 155.8, 155.0, 88.0, 86.5, 70.8, 61.2, 41.6, 33.3, 31.8, 29.1, 29.12, 29.11, 23.0, 22.9, 22.4, 16.0, 15.6, 13.2, -2.78, -2.89, -3.57, and -3.75 ppm.

Mass: 569.5 (M<sup>++1</sup>) (calculated for C<sub>28</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>, MW= 568.38).

【0068】

3', 5' -ジ(O-トリエチルシリル)-5-アザシチジン(化合物P) : 3', 5' -Di(O-triethylsilyl)-5-azacytidine: (式(1b)中、R=OH, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Triethylsilyl基)

合成法 : B法 (反応時間 : 約1時間、カラム溶出溶媒 : 酢酸エチル - n-ヘキサン系、単離収率 : 25%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.58 (s, 1H), 6.43 (br, 1H), 5.92 (d, J= 3.2Hz, 1H), 5.58 (br, 1H), 4.34 (t, J= 5.2Hz, 1H), 4.12 (br, 1H), 4.08 (dt, J= 6.0 and 2.0Hz, 1H), 3.98 (dd, J= 11.6 and 2.4Hz, 1H), 3.75 (dd, J= 11.2 and 2.4Hz, 1H), 3.09 (br, 1H), 0.97 (dt, J= 8.0 and 5.2Hz, 18H), and 0.61-0.70 (m, 12H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 166.2, 156.1, 154.0, 90.3, 84.9, 76.0, 70.2, 61.1, 6.73, 6.64, 4.62, and 4.10 ppm.

Mass: 473.4 (M<sup>++1</sup>) (calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>, MW= 472.73).

【0069】

10

20

30

40

50

3', 5' - ジ( O - トリエチルシリル ) - 2' - デオキシ - 5 - アザシチジン ( 化合物 Q ) : 3', 5' -Di(O-triethylsilyl)-2' -deoxy-5-azacytidine: ( 式 ( 1b ) 中、 R = H, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Triethylsilyl 基 )

合成法 : B 法 ( 反応時間 : 約 2 時間、カラム溶出溶媒 : 酢酸エチル - n-ヘキサン系、単離収率 : 54 % )

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.67 (s, 1H), 6.19 (dd, J = 6.4 and 4.8Hz, 1H), 5.61 (br, 1H), 5.38 (br, 1H), 4.41 (q, J = 4.8Hz, 1H), 3.96-3.98 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 11.6 and 2.8Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 11.6 and 2.0Hz, 1H), 2.51 (dt, J = 13.2 and 6.0Hz, 1H), 2.15-2.21 (m, 1H), 0.92-0.99 (m, 18H), and 0.56-0.68 (m, 12H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 166.4, 156.2, 154.0, 88.0, 86.6, 70.2, 61.5, 42.7, 6.8, 4.7, and 4.2 ppm. 10

Mass: 457.4 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>, MW= 456.73).

### 【 0 0 7 0 】

2', 3', 5' - トリ( O - トリメチルシリル ) - 5 - アザシチジン ( 化合物 R ) : 2', 3', 5' -Tri(O-trimethylsilyl)-5-azacytidine: ( 式 ( 1c ) 中、 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Trimethylsilyl 基 )

合成法 : C 法 ( 反応時間 : 約 1 時間、カラム溶出溶媒 : 酢酸エチル - n-ヘキサン系、単離収率 : 64 % )

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.82 (s, 1H), 6.23 (br, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.49 (br, 1H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.01 (dd, J = 12.0 and 1.2Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 11.6 and 1.2Hz, 1H), 0.20 (s, 9H), 0.19 (s, 9H), and 0.13 (s, 9H) ppm. 20

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 166.5, 156.4, 153.9, 91.2, 82.7, 76.4, 68.3, 59.3, 0.4, 0.2, and -0.7 ppm.

Mass: 461.3 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>3</sub>, MW 460.75).

### 【 0 0 7 1 】

2', 3', 5' - トリ( O - エチルジメチルシリル ) - 5 - アザシチジン ( 化合物 S ) : 2', 3', 5' -Tri(O-ethyldimethylsilyl)-5-azacytidine: ( 式 ( 1c ) 中、 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Dimethylethylsilyl 基 )

合成法 : C 法 ( 反応時間 : 約 1 時間、カラム溶出溶媒 : 酢酸エチル - n-ヘキサン系、単離収率 : 67 % )

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.80 (s, 1H), 6.27 (br, 1H), 5.71 (d, J = 0.8Hz, 1H), 5.49 (br, 1H), 4.08-4.16 (m, 3H), 4.01 (dd, J = 12.0 and 0.8Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 11.6 and 0.8Hz, 1H), 0.90-1.01 (m, 9H), 0.57-0.74 (m, 6H), 0.19 (s, 3H), 0.16 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), and 0.09 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 166.5, 156.3, 153.9, 91.1, 82.8, 68.4, 59.6, 8.6, 8.3, 7.7, 6.8, -1.8, -1.9, -2.1, -2.8, and -3.0 ppm.

Mass: 503.4 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>3</sub>, MW= 502.83).

### 【 0 0 7 2 】

2', 3', 5' - トリ( O - イソプロピルジメチルシリル ) - 5 - アザシチジン ( 化合物 T ) : 2', 3', 5' -Tri(O-i-propyldimethylsilyl)-5-azacytidine: ( 式 ( 1c ) 中、 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = i-Propyldimethylsilyl 基 )

合成法 : C 法 ( 反応時間 : 約 1 時間、カラム溶出溶媒 : 酢酸エチル - n-ヘキサン系、単離収率 : 74 % )

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.76 (s, 1H), 6.68 (br, 1H), 5.71 (d, J = 1.2Hz, 1H), 5.55 (br, 1H), 4.09-4.17 (m, 3H), 4.03 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.6Hz, 1H), 0.92-1.02 (m, 21H), 0.18 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), and 0.07 (s, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 166.5, 156.2, 153.9, 90.9, 83.0, 76.4, 68.7, 59.9, 17.0, 16.9, 14.9, 14.6, 14.3, -3.4, -3.5, -3.9, -4.1, -4.5, and -4.8 ppm.

Mass: 545.4 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>3</sub>, MW= 544.91).

10

30

40

50

## 【0073】

2', 3', 5' - トリ( O - ターシャリーブチルジメチルシリル ) - 5 - アザシチジン ( 化合物U ) : 2', 3', 5' -Tri(O-t-butyldimethylsilyl)-5-azacytidine: ( 式 ( 1c ) 中、 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = t-Butyldimethylsilyl 基 )

合成法 : C法 ( 反応時間 : 約15時間、カラム溶出溶媒 : 酢酸エチル - n-ヘキサン系、単離収率 : 67% )

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.73 (s, 1H), 6.46 (br, 1H), 5.73 (d, J= 2Hz, 1H), 5.45 (br, 1H), 4.17 (dd, J= 3.6 and 1.6Hz, 1H), 4.06-4.13 (m, 3H), 3.80 (d, J= 1.2Hz, 0.5H), 3.77 (d, J= 1.6Hz, 0.5H), 0.96 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), and 0.06 (s, 3H) ppm. 10

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 171.9, 161.7, 159.4, 95.9, 88.7, 81.5, 74.6, 66.3, 31.7, 3 1.4, 24.2, 23.6, 23.5, 1.45, 1.31, 0.52, 0.44, and 0.22 ppm.

Mass: 587.5 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>3</sub> MW= 586.99).

## 【0074】

2', 3', 5' - トリ( O - トリエチルシリル ) - 5 - アザシチジン ( 化合物V ) : 2', 3', 5' -Tri(O-triethylsilyl)-5-azacytidine: ( 式 ( 1c ) 中、 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Triethylsilyl 基 )

合成法 : C法 ( 反応時間 : 約1時間、カラム溶出溶媒 : 酢酸エチル - n-ヘキサン系、収率 : 99% )

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.78 (s, 1H), 5.87 (br, 1H), 5.73 (d, J= 1.2Hz, 1H), 4.10-4.17 (m, 3H), 4.04 (dd, J= 11.6 and 1.6Hz, 1H), 3.77 (dd, J= 11.6 and 1.2Hz, 1H), 0.92-1.01 (m, 27H), and 0.57-0.78 (m, 18H) ppm. 20

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 166.4, 156.3, 153.8, 90.6, 83.0, 76.4, 68.8, 60.2, 6.82, 6.80, 6.74, 4.80, 4.75, and 4.07 ppm.

Mass: 587.5 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>3</sub>, MW= 586.99).

## 【0075】

2', 3', 5' - トリ( O - イソプロピルジエチルシリル ) - 5 - アザシチジン ( 化合物W ) : 2', 3', 5' -Tri-(O-i-propyldiethylsilyl)-5-azacytidine: ( 式 ( 1c ) 中、 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = i-Propyldiethylsilyl 基 )

合成法 : C法 ( 反応時間 : 約1時間、カラム溶出溶媒 : 酢酸エチル - n-ヘキサン系、単離収率 : 74% ) 30

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.76 (s, 1H), 6.38 (br, 1H), 5.75 (d, J= 2.0Hz, 1H), 5.47 (br, 1H), 4.07-4.22 (m, 4H), 3.81 (d, J= 10.4Hz, 1H), 0.94-1.05 (m, 36H), and 0.63-0.76 (m, 15H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 166.4, 156.4, 153.9, 90.3, 83.2, 69.3, 60.6, 17.4, 17.3, 1 3.1, 13.0, 12.4, 7.2, 7.1, 7.0, 3.9, 3.8, 3.7, 3.0, and 2.8 ppm.

Mass: 629.5 (M<sup>+</sup>+1) (calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>60</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>3</sub>, MW= 629.07).

## 【実施例4】

## 【0076】

2', 3' - デ( O - ターシャリーブチルジメチルシリル ) - 5 - アザシチジン ( 化合物X ) : 2', 3' - Di(O-t-butyldimethylsilyl)-5-azacytidine: ( 式 ( 1c ) 中、 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = t-Butyldimethylsilyl 基、 ) 40

化合物U 200mg (0.34mM)を無水テトラフラン溶液 5 mLに溶解し、氷冷下、テトラブチルアンモニウム・フルオリド (1モル濃度のテトラヒドロフラン溶液) 0.34mL (0.34mM) を添加し、2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル - 飽和食塩水 (2 : 1) 30 mLで希釈し、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を飽和食塩水 10 mLで二回洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、不溶物を濾去し、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムにかけて (クロロホルム : メタノール = 10 : 1で溶出) 分離精製したところ、目的とする化合物(X)が白色粉末として単離できた (単離収率 : 37% )。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.22 (s, 1H), 5.45 (br, 1H), 5.30 (d, J= 5.6Hz, 1H),

50

4.82 (dd,  $J = 6.0$  and  $4.8\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (dd,  $J = 4.4$  and  $3.2\text{Hz}$ , 1H), 4.11-4.13 (m, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.78-3.80 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), and 0.02 (s, 3H) ppm.  
 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 170.9, 163.3, 158.6, 100.1, 92.1, 77.4, 76.8, 66.7, 30.7, 23.0, 22.8, 4.90, 0.43, 0.24, 0.10, and 0.00 ppm.

## 【0077】

## 試験例 1

5 - アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体のシチジンデアミナーゼに対する安定性

5 - アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体（式（1a）を参照）約 1 mg をアセトニトリル 1 mL に溶解し、其の 10  $\mu\text{L}$  を PBS 1 mL に添加し、得られた溶液にシチジンデアミナーゼの PBS 溶液 10  $\mu\text{L}$  を加えて、37°にて約1時間攪拌した。其の反応液にアセトニトリル 1 mL を加えて遠心分離し、上澄液を HPLC 分析した。例えば、5' -O-(t-Butyldimethylsilyl)-5-azacytidine（化合物E）、5' -O-(Triethylsilyl)-5-azacytidine（化合物J）及び 5' -O-Triethylsilyl-2' -deoxy-5-azacytidine（化合物K）の場合の分析結果を表1に示す。

シチジンデアミナーゼ : CDA(1-146aa), Human, His-tagged, Recombinant cytidine deaminase (ATGen社)

## HPLC 測定条件 :

カラム : CAPCELL PAK ADME

4.6 mm × 150 mm、粒子サイズ : 3  $\mu\text{m}$

溶出 : 溶出液A = 10 mM 融酸アンモニウム含有精製水

溶出液B = アセトニトリル

A : B = 99 : 1 5 : 95、30分間のグラジエントモード

流出速度 : 1.0 mL / 分 オーブン温度 : 40

検出器 : UV 240 nm

## 【0078】

## 【表1】

原料	HPLC 分析上での変化
5-Azacytidine	30分後には、原料ピークは完全に消失していた。
2' -Deoxy-5-azacytidine	30分後には、原料ピークは完全に消失していた。
5' -O-(t-Butyldimethylsilyl)-5-azacytidine (化合物E)	1時間後でも、原料ピークに殆ど変化は認められなかった。
5' -O-(Triethylsilyl)-5-azacytidine (化合物J)	1時間後でも、原料ピークに殆ど変化は認められなかった。
5' -O-Triethylsilyl-2' -deoxy-5-azacytidine (化合物K)	1時間後でも、原料ピークに殆ど変化は認められなかった。

## 【0079】

このように、本発明に係る 5 - アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体は、シチジンデアミナーゼに対して非常に安定であった。一方、5 - アザシチジンや 2' - デオキシ - 5 - アザシチジンはいずれの場合も、上記した反応条件下で完全に消失した。

## 【0080】

## 試験例 2

5 - アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体の非酵素的加水分解

5 - アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体（式（1a）を参照）、例えば、5' -O-Triethylsilyl-5-azacytidine（化合物J）約 1 mg をアセトニトリル 1 mL に溶解し、其の 5  $\mu\text{L}$  を 10 mM PBS 溶液 100  $\mu\text{L}$  に添加し、37°にて攪拌した。其の反応物を経時的に HPLC 分析した結果、5 - アザシチジンの生成が確認でき、他の分解物の生成は

10

20

30

40

50

認められなかった。また、5'-O-Triethylsilyl-2'-deoxy-5-azacytidine（化合物K）の場合も同様な結果が得られ、対応する脱シリル体（2'-Deoxy-5-azacytidine）の生成が確認できた。

なお、HPLC測定条件は、試験例1の場合と同じ分析条件である。

#### 【0081】

【表2】

	5-Azacytidine or 2'-Deoxy-5-azacytidine (%)		
	4時間後	8時間後	24時間後
5'-O-Triethylsilyl-5-azacytidine（化合物J）	16	22	62
5'-O-Triethylsilyl-2'-deoxy-5-azacytidine（化合物K）	10	12	48

#### 【0082】

##### 試験例3

##### 5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体の抗骨髄腫瘍活性

骨髄腫細胞RPMI-8226（約4000個）含有溶液に、0.0033 μM, 0.01 μM, 0.033 μM, 0.1 μM, 0.33 μM, 1 μM, 3.3 μM, 10 μM, 33 μM, 100 μM 各濃度の5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体含有溶液を添加し、RPMI-1640（10% FBS and 1% Penn-strep含有）培地の中で72時間インキュベーションした後に、細胞数を計測し、細胞の増殖抑制効果をIC<sub>50</sub>値として算出する（Journal of Clinical Pathology, 2006, 59, 947-951. を参照）。

#### 【0083】

【表3】

化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
5'-O-Triethylsilyl-5-azacytidine（化合物J）	0.656
5'-O-Triethylsilyl-2'-deoxy-5-azacytidine（化合物K）	0.27
2'-Deoxy-5-azacytidine	0.03

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0084】

本発明によれば、骨髄異形成症候群を含む様々な骨髄腫瘍の治療薬として臨床使用されている注射剤（5-アザシチジン及び2'-デオキシ-5-アザシチジン）に代わり得、且つ、代謝酵素シチジンデアミナーゼに対する高い安定性を有するプロドラッグ化合物を医療現場へ薬剤として提供することができる。

10

20

30

---

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA03 AA10 EA16 MA22 MA23 MA35 MA37 MA38 MA41  
MA52 NA03 NA15 ZB26  
4H049 VN01 VP01 VQ59 VR23 VR41 VS12 VU07 VV12 VW01 VW02