

PCT

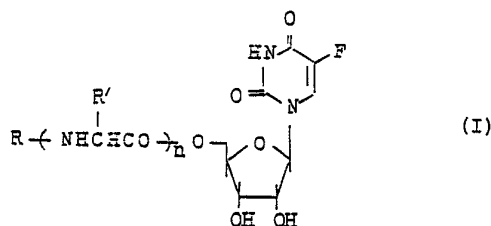
世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 ⁴ C07K 9/00 // A61K 37/02	A1	(11) 国際公開番号 WO 87/ 07276 (43) 国際公開日 1987年12月3日 (03.12.87)
(21) 国際出願番号 PCT/JP86/00278 (22) 国際出願日 1986年5月30日 (30. 05. 86) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 富士化学工業株式会社 (FUJI KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) (JP/JP) 〒930-03 富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 Toyama, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 酒井克美 (SAKAI, Katsumi) (JP/JP) 〒132 東京都江戸川区清新町1丁目1-17番1305号 Tokyo, (JP) 長 清秋 (CHOU, Kiyooki) (JP/JP) 〒930-03 富山県中新川郡上市町神田6番地の1 雇用促進住宅第二宿舍1号棟406号 Toyama, (JP) 遠藤 武 (ENDO, Takeshi) (JP/JP) 〒930-03 富山県中新川郡上市町広野975番地 Toyama, (JP) (74) 代理人 弁理士 南 孝夫 (MINAMI, Takao) 〒102 東京都千代田区麹町3丁目2番地 相互第一ビル Tokyo, (JP) (81) 指定国 CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), IT (欧州特許), US.		添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: NOVEL 5-FLUOROURIDINE COMPOUNDS AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION

(54) 発明の名称 新規な5-フルオロウリジン化合物およびその製造法

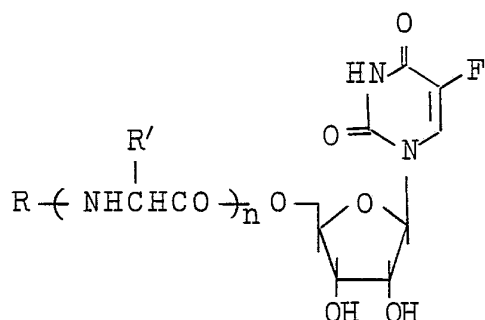


(57) Abstract

Novel 5-fluorouridine compounds represented by general formula (I), wherein n represents an integer of 1 to 3, R' represents a straight-chain or branched alkyl group containing 1 to 4 carbon atoms or a benzyl group, and R represents a residue of an amino acid selected from the group consisting of alanyl, phenylalanyl, valyl, tyrosyl, 3,4-dihydroxyphenylalanyl or lysyl, possess excellent malignant tumor-resisting, antiviral, and immunity-suppressing effects.

(57) 要約

下記一般式で表わされる新規な 5-フルオロウリジン化合物であつて、この化合物は優れた抗悪性腫瘍作用、抗ビールス作用、免疫抑制作用を有する。



(式中 n は 1 ~ 3 の整数であり、 R' は直鎖又は分枝鎖の炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、又はベンジル基を表わし、 R はアラニル基、フェニルアラニル基、バリル基、チロシル基、3,4-ジヒドロキシフェニルアラニル基又はリジル基から成る群より選ばれたアミノ酸残基を表わす)

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	MW	マラウイ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NL	オランダ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NO	ノルウエー
BG	ブルガリア	IT	イタリア	RO	ルーマニア
BJ	ベナン	JP	日本	SD	スーダン
BR	ブラジル	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CF	中央アフリカ共和国	KR	大韓民国	SN	セネガル
CG	コンゴ	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソビエト連邦
CH	スイス	LK	スリランカ	TD	チャード
CM	カメルーン	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
DE	西ドイツ	MC	モナコ	US	米国
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		
FI	フィンランド	ML	マリ		

(1)

明 細 書

新規な 5 - フルオロウリジン化合物

およびその製造法

技術分野

- 5 この発明は、抗悪性腫瘍剤、抗ビールス剤、免疫抑制剤として有用な新規な 5 - フルオロウリジン化合物およびその製造法に関する。

背景技術

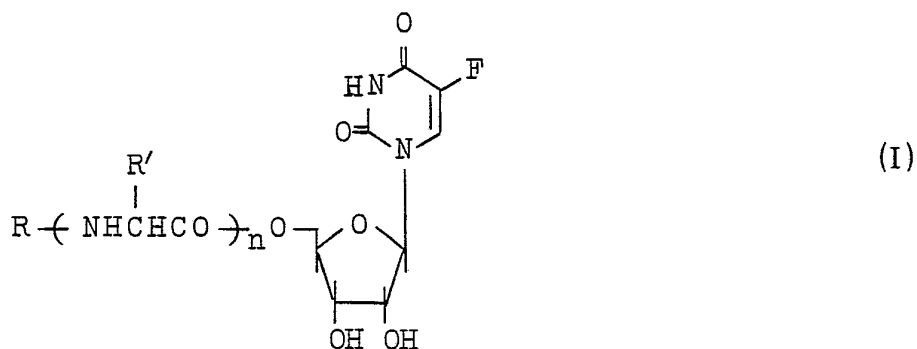
- 5 - フルオロウリジンは 1959 年に合成された化合物で
10 あり（米国特許第 2,885,396 号）、それが抗悪性腫瘍作用を有することが知られている。しかしながら、この 5 - フルオロウリジンは、その優れた抗悪性腫瘍作用にもかかわらず、副作用が強く表われるという欠点の為に現在まで実用には供されていない。5 - フルオロウリジンを種々の誘導体とすることにより、上記の欠点を解決し
15 ようとする試みは数多く行われているが（特開昭 50 年第 64,280 号、同 82,079 号、同 83,378 号、特開昭 51 年第 52,183 号等）、未だに有用な化合物は得られていない。

- 本発明者らは先に、新規な 5 - フルオロウリジン - 5' -
20 0 - アシル化合物を提供したが（特開昭 56 年第 77,298 号、同 57 年第 91,996 号、同 91,997 号）、この 5' - 0 - アシル化合物も、実用化の点で未だ満足し得る性質を備えていないものである。

発明の開示

- 25 本発明は、一般式

(2)



(式中 n は 1 ～ 3 の整数であり、 R' は直鎖又は分枝鎖の炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、又はベンジル基を表わし、 R はアラニル基、フェニルアラニル基、バリル基、チロ
 ジル基、3,4-ジヒドロキシフェニルアラニル基又はリ
 ジル基を表わす) で表わされる新規な 5'-O-オリゴペ
 プチジル-5-フルオロウリジン化合物及びその薬理学的
 に許容しうる塩ならびにそれらの製造方法を提供する
 ものである。

本発明に係る上記の新規な 5'-O-オリゴペプチジル
 -5-フルオロウリジン化合物およびその薬理学的に許
 容し得る塩は、抗癌性腫瘍作用、抗ビールス作用、免疫
 抑制作用を有するので、医薬、特に抗癌性腫瘍剤、抗ビ
 ールス剤、免疫抑制剤として有用である。

本発明に係る上記の一般式(I)により表わされる 5'-O
 -オリゴペプチジル-5-フルオロウリジン化合物にお

いて、その式中の $(\text{NH}-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CO})_n$ で表わされる部分はアラ
 ニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラ
 ニンなどのアミノ酸より選ばれた 1 ～ 3 種のアミノ酸の

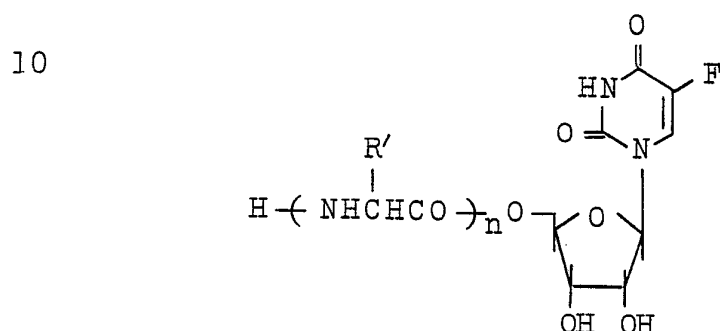
(3)

ペプチド結合によるペプチド構造を示すものである。

これらの化合物の薬理上許容しうる塩としては塩酸、硝酸、硫酸等の鉱酸との塩や、メタンスルホン酸、ハトルエンスルホン酸等の有機酸との塩があげられる。

5 次に上記の 5'-O-オリゴペプチジル-5-フルオロウリジン化合物の製造方法について述べる。

本発明に係る 5'-O-オリゴペプチジル-5-フルオロウリジン化合物は、一般式



15 (式中 n は 1 ~ 3 の整数であり、 R' は直鎖又は分枝鎖の炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、又はベンジル基を表わす) で表わされる 5'-O-アシル-5-フルオロウリジン誘導体又は 5'-O-オリゴペプチジル-5-フルオロウリジン誘導体をアラニン、フェニルアラニン、バリン、チロシン、3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン、又はリジンから成る群より選ばれた一種のアミノ酸又はそれらの酸無水物により、N-アシル化することによつて得られる。

20

この反応は溶媒中で縮合剤及び塩基性物質の存在下に行われる。上記の溶媒としてはジメチルホルムアミド、

25

(4)

ジメチルアセトアミド、メタノール、エタノール、イソ
プロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセ
トニトリル、ピリジン等がその例としてあげられ、上記
の縮合剤としてはジエチルシアノフオスフエート、ジシ
5 クロヘキシルカルボジイミド、p-トルエンスルフォニ
ルクロリド、メタンスルフォニルクロリド等がその例と
してあげられ、上記の塩基性物質としてはトリエチルア
ミン、トリブチルアミン、ピリジン、ルチジン等がその
例としてあげられる。通常は、反応温度は室温条件であ
10 り、反応成分のモル比は 1 : 1 で行われる。反応後、得
られた生成物は、カラムクロマトグラフィー又は再結晶
法にて、精製する。前述の薬理学的に許容し得る塩は、
後に述べる種々の保護基を除去する工程において、薬理
学的に許容し得る酸を共存させることにより生成させる
15 ことができるが、精製後更に他の酸の塩に変換すること
もできる。

上記の反応においては、しばしば目的以外の反応を起
すことがあるので、それを防止するために、出発原料の
一方又は双方に保護基を付加しておき、反応後にそれら
20 の保護基を除去すると良い。

出発原料の一つである 5'-O-アシル-5-フルオロ
ウリジン誘導体又は 5'-O-オリゴペプチジル-5-フ
ルオロウリジン誘導体にあつては、目的以外の反応を起
す部位は 2',3'位の水酸基である。これらの 2',3'位の水酸
25 基は例えばイソプロピリデン、エトキシエチリデン、ベ

(5)

ンジリデン等のアルキリデン基やベンジリデン基によつて保護しておくことが出来る。もう一方の原料であるアミノ酸類にあつては、アミノ基が目的以外の反応を起すので、保護することを要する。このアミノ基の保護基として
5 としては、例えば α -ブトキシカルボニル基、トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基や、メトキシ、メチル、ニトロ等の置換基を1～2個有するベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。

これらの保護基は、反応終了後目的に応じて常法に従つて容易に除去される。例えば2',3'位水酸基の保護基は
10 酸処理又は還元により、アミノ基の保護基は還元により除去される。

N-アシル化反応において用いる縮合剤の種類によつては、5'-O-アシル-5-フルオロウリジン誘導体又は
15 は5'-O-オリゴペプチジル-5-フルオロウリジン誘導体の2',3'位の水酸基の保護が不要であることもある。

本発明の出発原料の一種である5'-O-アシル-5-フルオロウリジン誘導体は既知の化合物であつて、その製造方法も知られている（特開昭56年第77,298号、特開
20 昭57年第91,996号、同91,997号）。

本発明に係る新規な5'-O-オリゴペプチジル-5-フルオロウリジン化合物は、優れた抗悪性腫瘍作用を有する。

下記の表1、表2、表3に、後記実施例で得られた化合物の数例を用い、マウス白血病細胞（L-1210）を移
25

(6)

植した CDF₁ 系マウスに投与して、平均生存期間を対照群と対比して得られた生命延長率を示す。

試験方法は下記のとおりである。

1 群 6 匹の CDF₁ 系マウスに、リンパ性白血病腫瘍細胞 L-1210 (NIH 系) を 1 匹当り 1×10^5 個腹腔内に移植する。生理食塩水に Tween-80 を用いて懸濁した投与化合物を表 1、表 2、表 3 に示した投与量に従い 1 日 1 回、移植後の 1 日目、5 日目、9 日目の 3 回腹腔内に投与し、下記の計算式により生命延長率を求めた。

10

$$\text{生命延長率 (\%)} = \frac{T - C}{C} \times 100$$

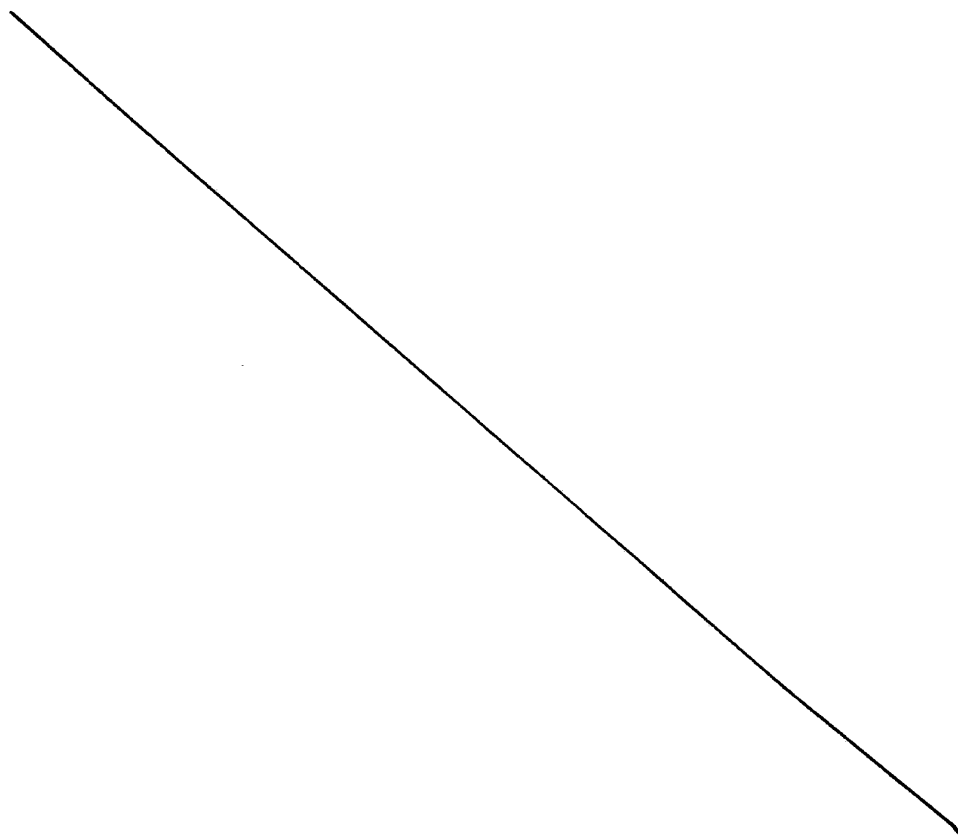
T : 化合物投与群の平均生存日数

C : 非投与群の平均生存日数

15

20

25



(7)

表 1 生命延長率 (1)

5

投与量 (mg/kg)	5	10	60	80	100
投与化合物					
実施例1の化合物	26	37	121	60	58
実施例2の化合物	34	40	135	81	78

表 2 生命延長率 (2)

10

投与量 (mg/kg)	2.5	5	10	20	50	75	100
投与化合物							
実施例6の化合物	8	24	38	44	98	134	140

表 3 生命延長率 (3)

15

20

投与量 (mg/kg)	3.13	6.25	12.5	25	50	75	100
投与化合物							
実施例7の化合物	—	60	114 (1/6)	179 (2/6)	173 (2/6)	—	96 (1/6)
実施例11の化合物	17	20	—	—	74	160 (2/6)	173 (2/6)

註；30日以上生存した動物は、30日として計算

(8)

〔 実施例 〕

実施例 1

5' - O - (N - チロシルイソロイシル) - 5 - フルオロ
ウリジン - 塩酸塩 ;

- 5 5' - O - イソロイシル - 2',3' - O - イソプロピリデン
- 5 - フルオロウリジン - 塩酸塩 4.0 g (8.90 mmol)
をジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、次いでジエ
チルリン酸シアニド 3.30 g (18 mmol) を加えた。この溶
液に N, O - ジベンジルオキシカルボニルチロシン 8.20 g
10 (18 mmol) とトリエチルアミン 3.7 g (36 mmol) とのジ
メチルホルムアミド (50 ml) 溶液を氷冷下 30 分間で滴下
した。一夜、室温で放置後、減圧濃縮し、残分をクロロ
ホルム (200 ml) に溶解し、1.5 % 炭酸水素ナトリウム
(50 ml × 3 回) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄ 使用)
15 後、減圧濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (クロロホルム → 5 % のメタノールを含むクロロ
ホルム直線濃度勾配) で分離し、減圧下濃縮した。この
ものを 90 % トリフルオロ酢酸 (50 ml) に溶解し、室温で
20 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残分をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー { 酢酸エチルエステル - n
- ヘキサン (1 : 1) → 7 % のメタノールを含む酢酸エ
チルエステル - n - ヘキサン (1 : 1) の直線濃度勾配 }
で分離精製し、5' - O - { N - (N, O - ジベンジルオ
キシカルボニルチロシル) イソロイシル - 5 - フルオロ
25 ウリジン 1.90 g (26 %) を無色の粉末状固体として得た。

(9)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 0.9 (メチルプロトン), 5.8 (1 H, bs, H_1'), 6.53 (s, 芳香環プロトン), 7.79 { 1 H, d ($J = 6.6$ Hz), H_6 }。

元素分析 ($\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{F} \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$ として)

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
5 実測値 (%)	58.89	5.59	6.86
計算値 (%)	59.15	5.41	6.90

上記の方法で得られたエステル 1.90 g (2.37 mmol) をエタノール (300 ml) に溶解し、10 % パラジウム - 炭素 0.30 g、36 % 塩化水素 - エタノール 0.75 g (7.39 mmol) を加え、水素気流中、室温、常圧で 4 時間攪拌した。触媒をろ過して除いた後、ろ液を減圧濃縮した。残分にエチルエーテルを加え析出する沈殿をろ取することにより、目的物の 5' - O - (N - チロシルイソロイシル) - 5 - フルオロウリジン - 塩酸塩 1.32 g (定量的) が無色の粉末状固体として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 0.9 (メチルプロトン), 5.8 (1 H, bs, H_1'), 6.75 { 2 H, d ($J = 8.79$ Hz), 芳香環プロトン }, 7.10 { 2 H, d ($J = 8.54$ Hz), 芳香環プロトン }, 7.82 { 1 H, d ($J = 6.59$ Hz), H_6 }。

元素分析 ($\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_9\text{F} \cdot \text{HCl} \cdot 1.2 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.2 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ として)

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
実測値 (%)	48.54	6.20	9.04
計算値 (%)	48.37	5.92	9.25

25 実施例 2

(10)

5'-O-(N-リジリイソロイシル)-5-フルオロウ
リジン二塩酸塩；

5'-O-イソロイシル-5-フルオロウリジン塩酸塩
1.00 g (2.42 mmol) をジメチルホルムアミド (20 ml)
5 に溶解した。次いで N^{α} , N^{ϵ} -ジ-ベンジルオキシカルボ
ニルリジン 1.00 g (2.85 mmol) とジエチルリン酸シア
ニド 0.67 g (3.69 mmol) を加えた。この溶液にトリエ
チルアミン 1.54 g (15.2 mmol) を氷冷下加えた。室温
で一夜攪拌した後、反応液に氷水を加え、クロロホルム
10 (200 ml) で抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4 使用) 後、
減圧濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(1 回目、 $2.5 \times 11 \text{ cm}$ 、4 % のメタノールを含むクロ
ロホルム、2 回目、 $5 \times 14 \text{ cm}$ 、酢酸エチルエステル-n
-ヘキサン (1 : 1) $\rightarrow$ 6 % のメタノールを含む酢酸エ
15 チルエステル-n-ヘキサン (1 : 1) の直線濃度勾配)
で分離精製し、5'-O-{ N-(N^{α} , N^{ϵ} -ジ-ベンジル
オキシカルボニルリジリ) イソロイシル }-5-フルオ
ロウリジン 0.46 g (26 %) が無色の粉末状固体として得
られた。

20 ^1H -NMR (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 0.9 (メチルプロトン), 5.01
(s, メチレンプロトン), 5.79 (1 H, bs, H_1'), 7.29 (フェニル
プロトン), 7.80 (1 H, d, H_6)。

元素分析 ($\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{F}$ として)

(11)

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
実測値(%)	57.56	6.21	8.99
計算値(%)	57.58	6.01	9.07

上記の方法で得られたエステル 3.00 g (3.88 mmol)
 5 をメタノール (100 ml) に溶解し、10 % パラジウム - 炭素 1.20 g、36 % 塩化水素 - メタノール 0.80 g (7.70 mmol) を加え、水素気流中、室温、常圧で 3 時間攪拌した。触媒をろ過して除いた後、ろ液を減圧濃縮した。残分を少量のエタノールに溶かし、エチルエーテルを加えて沈殿
 10 させ、目的物の 5' - O - (N - リジルイソロイシル) - 5 - フルオロウリジン二塩酸塩 2.08 g (93 %) が無色の粉末状固体として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 1.0 (メチル), 3.0 (2 H, t, メチレン), 5.84 (1 H, bs, H_1'), 7.90 { 1 H, d ($J = 6.47$ Hz), H_6 }。
 15

元素分析 ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_8\text{F} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.90\text{H}_2\text{O}$ として)

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
実測値(%)	41.49	6.77	11.44
計算値(%)	41.30	6.57	11.47

20 実施例 3

5' - O - (N - バリルアラニル) - 5 - フルオロウリジン塩酸塩 ;

5' - O - (N - ベンジルオキシカルボニルアラニル) - 5 - フルオロウリジン 1.30 g (2.78 mmol) をエタノール (50 ml) に溶解し、10 % - パラジウム - 炭素 0.20 g、
 25

(12)

36 % 塩化水素 - エタノール 1.00 g (9.87 mmol) を加え、
水素気流中、室温、常圧で 6 時間攪拌した。触媒をろ過
して除いた後、ろ液を減圧濃縮し、5'-O-アラニル-
5-フルオロウリジン塩酸塩 1.00 g (定量的) が無色の
5 粉末状固体として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 1.60 { 3 H, d ($J = 7.32$
Hz), メチルプロトン }, 5.76 { 1 H, bd ($J = 3.54$ Hz), H_1' },
7.85 { 1 H, d ($J = 6.59$ Hz), H_6 }。

上記の方法で得られたエステル 1.00 g (2.70 mmol)
10 をジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解した。次いで N-
ベンジルオキシカルボニルバリル 0.80 g (3.20 mmol)
とジエチルリン酸シアニド 0.63 g (3.86 mmol) を加え
た。この溶液にトリエチルアミン 2.70 g (26.7 mmol)
を氷冷下加えた後、室温で 4 時間攪拌した。4 °C で一夜
15 保存した後減圧濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (3 × 20 cm、3 % のメタノールを含むクロ
ロホルム → 6 % のメタノールを含むクロロホルム直線濃
度勾配) で分離精製し、5'-O- { N- (N-ベンジル
オキシカルボニルバリル) -アラニル } -5-フルオロ
20 ウリジン 0.70 g (45.7 %) が無色の粉末状固体として
得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 1.40 { 3 H, d ($J = 7.32$
Hz), メチルプロトン }, 5.08 (2 H, s, メチレンプロトン), 5.79
{ 1 H, bd ($J = 3.54$ Hz), H_1' }, 7.31 { 5 H, s, フェニルプロト
ン }, 7.85 { 1 H, d ($J = 6.59$ Hz), H_6 }。

(13)

元素分析 ($C_{25}H_{31}N_4O_{10}F \cdot 0.2CHCl_3$ として)

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
実測値 (%)	51.39	5.53	9.61
計算値 (%)	51.49	5.35	9.53

5 上記の方法で得られたエステル 0.60 g (1.06 mmol)
 をメタノール (50 ml) に溶解し、10 % - パラジウム - 炭
 素 0.20 g、36 % 塩化水素 - エタノール 0.50 g (4.94 mmol)
 を加え、水素気流中、室温、常圧で一夜攪拌した。触媒
 をろ過して除いた後、ろ液を減圧濃縮し、目的物の 5' -
 10 0 - (N - バリルアラニル) - 5 - フルオロウリジン塩
 酸塩 0.60 g (定量的) が白色の粉末状固体として得られ
 た。

1H -NMR (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 1.08 { d ($J = 6.83$ Hz),
 メチルプロトン }, 1.10 { d ($J = 6.84$ Hz), メチルプロトン },
 15 1.47 { d ($J = 7.32$ Hz), メチルプロトン }, 5.79 (1 H, bd, H_1'),
 7.88 { 1 H, d ($J = 6.71$ Hz), H_6 }。

元素分析 ($C_{17}H_{25}N_4O_8F \cdot HCl \cdot 0.2H_2O \cdot 1.2C_2H_5OH$ として)

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
実測値 (%)	43.98	6.43	10.38
20 計算値 (%)	44.15	6.42	10.62

実施例 4

5' - 0 - (N - アラニルイソロイシル) - 5 - フルオロ
 ウリジン塩酸塩 ;

5' - 0 - (N - ベンジルオキシカルボニルイソロイシ
 25 ル) - 5 - フルオロウリジン 2.00 g (3.93 mmol) をエ

(14)

タノール (80 ml) に溶解し、10 % - パラジウム - 炭素
0.90 g、36 % 塩化水素 - エタノール 0.90 g (8.87 mmol)
を加え、水素気流中、室温、常圧で 2 時間攪拌した。触
媒をろ過して除いた後、ろ液を減圧濃縮し、残分をジメ
5 チルホルムアミド (30 ml) に溶解した。次いで N - ベン
ジルオキシカルボニルアラニン 1.00 g (4.48 mmol) と
ジエチルリン酸シアニド 0.80 g (4.90 mmol) を加えた。
この溶液にトリエチルアミン 1.20 g (11.9 mmol) のジ
メチルホルムアミド (10 ml) の溶液を氷冷下、滴下した
10 後、室温でこの反応液を 2 時間攪拌した。減圧濃縮した
後、残分をクロロホルム (150 ml) に溶解し、3 % - 炭
酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄した。有機層
を乾燥 (Na_2SO_4 使用) 後、減圧濃縮し、残分をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (5 × 25 cm、3 % -、4 %
15 -、5 % - のメタノールを含むクロロホルム溶液) で分
離精製し、5' - O - { N - (N - ベンジルオキシカルボ
ニルアラニル) イソロイシル } - 5 - フルオロウリジン
0.7 g (30.7 %) が無色の粉末状固体として得られた。

^1H -NMR (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 0.9 (メチルプロトン), 1.33
20 { d ($J = 7.08$ Hz), メチルプロトン }, 5.08 (2 H, s, メチレンプ
ロトン), 5.77 { 1 H, d ($J = 3.90$ Hz), H_1' }, 7.32 (5 H, s,
フェニルプロトン), 7.82 { 1 H, d ($J = 6.59$ Hz), H_6 }。

上記の方法で得られたエステル 0.79 g (3.10 mmol)
をメタノール (50 ml) に溶解し、10 % パラジウム - 炭素
25 0.35 g、36 % 塩化水素 - エタノール溶液 0.20 g (1.90

(15)

mmol)を加え、水素気流中、常温、常圧で攪拌した。触媒をろ過して除いた後、ろ液を減圧濃縮し、目的物の 5'-O-(N-アラニルイソロイシル)-5-フルオロウリジン塩酸塩 0.46 g (79.4%)が無色の粉末状固体として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 1.53 { d ($J=7.08$ Hz), メチルプロトン }, 5.81 (1 H, bs, H_1'), 7.86 { 1 H, d ($J=6.59$ Hz), H_6 }。

実施例 5

5'-O-(N-フェニルアラニルイソロイシル)-5-フルオロウリジン塩酸塩 ;

5'-O-(N-ベンジルオキシカルボニルイソロイシル)-5-フルオロウリジン 3.60 g (7.70 mmol) をメタノール (80 ml) に溶解し、10% - パラジウム - 炭素 0.36 g、36% 塩化水素 - エタノール 1.00 g (9.86 mmol) を加え、水素気流中、室温、常圧で一夜攪拌した。触媒をろ過して除いた後、ろ液を減圧濃縮し、残分をジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解した。次いで N-ベンジルオキシカルボニルフェニルアラニン 2.41 g (8.48 mmol) とジエチルリン酸シアニド 1.61 g (9.90 mmol) を加えた。この溶液にトリエチルアミン 2.60 g (25.2 mmol) を氷冷下滴下した後、室温でこの反応液を 1 時間攪拌した。減圧濃縮した後、残分をクロロホルム (300 ml) とピリジン (50 ml) に溶解し、3% - 炭酸水素カリウム水溶液 (200 ml) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4 使用)

(16)

後、減圧濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー（クロロホルムから6%のメタノールを含むクロ
 ロホルムの直線濃度勾配）で分離精製し、5'-O- { N
 - (N - ベンジルオキシカルボニルフエニルアラニル)
 5 イソロイシル } - 5 - フルオロウリジン 3.10 g (68 %)
 が無色の粉末状固体として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 5.00 (2 H, s, メチレンプ
 ロトン), 5.73 (1 H, bs, H_1'), 7.21 (フェニルプロトン), 7.26
 (フェニルプロトン), 7.80 { 1 H, d ($J = 6.59$ Hz), H_6 }。

10 上記の方法で得られたエステル 3.00 g (4.67 mmol)
 をメタノール (100 ml) に溶解し、10%パラジウム-炭
 素 0.30 g、36%塩化水素-エタノール 1.00 g (9.86 mmol)
 を加え、水素気流中、室温、常圧で1時間攪拌した。触
 媒をろ過して除いた後、ろ液を減圧濃縮し、目的物の 5'
 15 - O - { N - (フェニルアラニル) イソロイシル } - 5
 - フルオロウリジン塩酸塩 2.50 g (97.8 %) が無色の
 粉末状固体として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 0.9 (メチルプロトン), 5.78
 (1 H, d-d, H_1'), 7.31 (5 H, s, フェニルプロトン), 7.81
 20 { 1 H, d ($J = 5.69$ Hz), H_6 }。

実施例 6

5'-O- { N - (3,4 - ジ - ハイドロキシフェニルアラ
 ニル) イソロイシル } - 5 - フルオロウリジン塩酸塩 ;
 5'-O-イソロイシル-2',3'-O-イソプロピリデン
 25 - 5 - フルオロウリジン塩酸塩 4.0 g (8.90 mmol) に

(17)

溶解し、次いでジエチルリン酸シアニド 3.30 g (18 mmol) を加えた。この溶液に N, O, O - トリ - ベンジルオキシカルボニル - 3, 4 - ジ - ヒドロキシフェニルアラニン 11.0 g (18 mmol) とトリエチルアミン 3.70 g (36 mmol) との
5 ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液を氷冷下 30 分間で滴下した。一夜室温で放置後、減圧濃縮し、残分をクロロホルム (200 ml) に溶解し、1.5 % 炭酸水素ナトリウム (50 ml × 3 回) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄ 使用) 後、減圧濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラ
10 フィー (クロロホルム → 5 % のメタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) で分離した。この残分を 90 % - トリフルオロ酢酸 (50 ml) に溶解し、室温で 20 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル - n - ヘキサン
15 (1 : 1) → 7 % のメタノールを含む酢酸エチルエステル - n - ヘキサン (1 : 1) の直線濃度勾配) で分離精製し、5' - O - { N - (N, O, O - トリ - ベンジルオキシカルボニル - 3, 4 - ジヒドロキシフェニルアラニル) イソロイシル - 5 - フルオロウリジン 2.0 g (23 %) を無
20 色の粉末状固体として得た。

¹H-NMR (CD₃OD, TMS) ; δ ppm, 0.9 (メチルプロトン), 5.01 (2 H, s, メチレンプロトン), 5.17, 5.18 (4 H, s, s, メチレンプロトン), 5.73 (1 H, bd, H₁'), 7.27, 7.34 (s, s, フェニルプロトン), 7.79 { 1 H, d (J = 5.59 Hz), H₆ }。

25 元素分析 (C₄₈H₄₉N₄O₁₆F · H₂O として)

(18)

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
実測値(%)	59.43	5.48	5.78
計算値(%)	59.13	5.27	5.75

上記の方法で得られたエステル 0.60 g (0.62 mmol)
 5 をエタノール (50 ml) に溶解し、10 % パラジウム - 炭素
 0.12 g、36 % 塩化水素 - エタノール 1.00 g (9.80 mmol)
 を加え、水素気流中、室温、常圧で 1.5 時間攪拌した。
 触媒をろ過して除いた後、ろ液を減圧濃縮した。残分に
 エチルエーテルを加え、析出する沈殿をろ取すること
 10 より、5' - O - { N - (3,4 - ジーヒドロキシフェニル
 アラニル) イソロイシル } - 5 - フルオロウリジン - 塩
 酸塩 0.21 g (56.6 %) が無色の粉末状固体として得ら
 れた。

¹H-NMR (CD₃OD, TMS) ; δ ppm, 0.9 (メチルプロトン), 5.78
 15 (1 H, bd, H_{1'}), 6.5 - 7.0 (芳香環プロトン), 7.82 { 1 H, d (J =
 5.61 Hz), H₆ }。

元素分析 (C₂₄H₃₁N₄O₁₀F · HCl · 2.5 H₂O として)

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
実測値(%)	45.43	5.56	8.84
20 計算値(%)	45.32	5.86	8.80

実施例 7

5' - O - { N - (N - リジルバリル) アラニル } - 5 -
 フルオロウリジン二塩酸塩 ;

実施例 3 で得られた 5' - O - (N - バリルアラニル)
 25 - 5 - フルオロウリジン塩酸塩 0.6 g をジメチルホルム

(19)

アミド (10 ml) に溶解した。次いで N^{α} , N^{ϵ} - ジーベンジ
ルオキシカルボニルリジン 0.40 g (1 mmol) とジエチル
リン酸シアニド 0.17 g (1 mmol) を加えた。この溶液に
トリエチルアミン 0.30 g (3 mmol) を氷冷下に加え、20 分
5 間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残分をクロロホルム
(120 ml) に溶解し、4 % 炭酸水素カリウム (50 ml)
で洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4 使用) 後、減圧濃縮
し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 %
のメタノールを含むクロロホルム → 6 % のメタノールを
含むクロロホルム直線濃度勾配) で分離精製し、5' - O
10 - [N - { N - (N^{α} , N^{ϵ} - ジーベンジルオキシカルボ
ニルリジル) バリル } アラニル] - 5 - フルオロウリジン
0.50 g (49 % : 5' - O - { N - (N - ベンジルオキシカ
ルボニルバリル) アラニル } - 5 - フルオロウリジンか
15 ら) が無色の粉末状固体として得られた。

1H -NMR (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 0.92 { d ($J = 6.47$ Hz),
メチルプロトン }, 0.97 { d ($J = 6.71$ Hz), メチルプロトン }, 1.38
{ d ($J = 7.32$ Hz), メチルプロトン }, 3.10 (2 H, bt, メチレン
プロトン), 5.05, 5.07 (4 H, s, s, メチレンプロトン), 5.78
20 { 1 H, bd ($J = 3.42$ Hz), H_1' }, 7.30 (10 H, s, フェニルプロト
ン), 7.84 (1H , d ($J = 6.71$ Hz), H_6) 。

上記の方法で得られたエステル 0.45 g (0.54 mmol)
をメタノール (100 ml) に溶解し、36 % 塩化水素 - エタ
ノール 0.10 g (1 mmol) を加え、水素気流中、室温、常
25 圧で一夜攪拌した。触媒をろ過して除いた後、ろ液を減

(20)

圧濃縮した。残分を少量のメタノールに溶解し、エチル
 エーテルで沈殿させ、目的物の 5'-O- { N - (N - リ
 ジルバリル) アラニル } - 5 - フルオロウリジン二塩酸
 塩 0.33 g (95 %) が無色の粉末状固体として得られた。

5. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 1.04 { 6 H, d ($J = 6.35$ Hz), メチルプロトン }, 1.45 { d ($J = 6.59$ Hz), メチルプロトン }, 3.00 (2 H, bt, メチレンプロトン), 5.81 (1 H, bs, H_1'), 7.92 { 1 H, d ($J = 5.86$ Hz), H_6 }。

元素分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_9\text{F} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot 0.8\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ として)

10	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
実測値 (%)	42.08	6.77	11.84
計算値 (%)	41.82	6.82	11.90

実施例 8

- 5'-O- { N - (N - リジルアラニル) イソロイシル }
 15 - 5 - フルオロウリジン二塩酸塩 ;

- 実施例 4 で得られた 5'-O- (N - アラニルイソロイ
 シル) - 5 - フルオロウリジン塩酸塩 0.46 g をジメチル
 ホルムアミド (30 ml) に溶解した。次いで N^α , N^ϵ - ジー
 ベンジルオキシカルボニルリジン 1.42 g (3.42 mmol)
 20 とジエチルリン酸シアニド 0.90 g (5.52 mmol) を加え
 た。この溶液にトリエチルアミン 1.30 g (12.9 mmol)
 のジメチルホルムアミド溶液を氷冷下加えた後、室温で
 1 時間攪拌した。室温で一夜放置後減圧濃縮し、残分を
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 × 20 cm, 3 %
 25 のメタノールを含むクロロホルム → 6 % のメタノールを

(21)

含むクロロホルム直線濃度勾配)で分離精製し、5'-O-
 - [N - { N - (N^α, N^ε - ジーベンジルオキシカルボニ
 ルリジル) アラニル } イソロイシル] - 5 - フルオロウ
 リジン 1.20 g (45.9 %) が無色の粉末状固体として得ら
 5 れた。

¹H-NMR (CD₃OD, TMS) ; δ ppm, 0.9 (メチルプロトン), 5.05,
 5.08 (4 H, s, s, メチレンプロトン), 5.76 (1 H, bs, H₁'),
 7.31 (10 H, s, フェニルプロトン), 7.84 { 1 H, d (J = 6.59 Hz),
 H₆ }。

10 元素分析 (C₄₀H₅₁N₆O₁₃F · 0.2 H₂O として)

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
実測値 (%)	56.49	6.20	9.95
計算値 (%)	56.75	6.12	9.93

上記の方法で得られたエステル 0.94 g (1.11 mmol)
 15 をエタノール (100 ml) とメタノール (20 ml) に溶解し、
 10 % パラジウム - 炭素 0.40 g、36 % 塩化水素 - エタノー
 ル 0.50 g (4.93 mmol) を加え、水素気流中、室温、常
 圧で 2 時間攪拌した。触媒をろ過して除いた後、ろ液を
 減圧濃縮した。残分をエーテル (20 ml) で洗浄し、目的
 20 物の 5'-O- { N - (N - リジラルアラニル) イソロイシ
 ル } - 5 - フルオロウリジン二塩酸塩 0.71 g (99 %) が
 無色の粉末状固体として得られた。

¹H-NMR (CD₃OD, TMS) ; δ ppm, 1.41 { d (J = 6.96 Hz),
 メチルプロトン }, 2.97 (t, メチレンプロトン), 5.79 (1 H, bd,
 25 H₁'), 7.89 { 1 H, d (J = 6.46 Hz), H₆ }。

(22)

元素分析 ($C_{24}H_{39}N_6O_9F \cdot 2HCl \cdot H_2O \cdot 0.3 C_2H_5OH$ として)

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
実測値(%)	43.20	6.71	12.04
計算値(%)	43.49	6.65	12.37

5 実施例 9

5' - O - { N - (N - アラニルフエニルアラニル) イソ
ロイシル } - 5 - フルオロウリジン塩酸塩 ;

実施例 5 で得られた 5' - O - { N - (フェニルアラニ
ル) イソロイシル } - 5 - フルオロウリジン塩酸塩 2.50
10 g をジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解した。次いで
N - ベンジルオキシカルボニルアラニン 1.25 g (5.60
mmol) とジエチルリン酸シアニド 1.07 g (6.53 mmol)
を加えた。この溶液にトリエチルアミン 1.70 g (16.8
mmol) を氷冷下、1 時間以内に滴下した後、室温でこの
15 反応液を 1 時間攪拌した。減圧濃縮した後、残分をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (1 回目 ; クロロホルム
→ 6 % のメタノールを含むクロロホルム直線濃度勾配、
2 回目 ; 2 % のメタノールを含むクロロホルム → 6 % の
メタノールを含むクロロホルム直線濃度勾配) で分離精
20 製し、5' - O - [N - { N - ベンジルオキシカルボニル
アラニル) フェニル } イソロイシル] - 5 - フルオロウ
リジン 1.84 g (54 %) が無色の粉末状固体として得られ
た。

1H -NMR (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 1.21 { d ($J = 7.20$ Hz),
25 メチルプロトン }, 5.04 (2 H, s, メチレンプロトン), 5.78 (1 H,

(23)

bd, H_1'), 7.20 (5 H, s, フェニルプロトン), 7.32 (5 H, s, フェニルプロトン), 7.79 { 1 H, d ($J = 6.59$ Hz), H_6 }。

上記の方法で得られたエステル 1.29 g (1.64 mmol) をメタノール (100 ml) に溶解し、10 % - パラジウム - 炭素 0.20 g、36 % 塩化水素 - エタノール 0.20 g (2 mmol) を加え、水素気流中、室温、常圧で 2 時間攪拌した。触媒をろ過して除いた後、ろ液を減圧濃縮し、目的物の 5'-O- { N - (N - アラニルフエニルアラニル) イソロイシル } - 5 - フルオロウリジン塩酸塩 1.01 g (99 %) が白色の粉末状固体として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 1.48 { d ($J = 7.08$ Hz), メチルプロトン }, 5.74 (1 H, bd, H_1'), 7.25 (5 H, s, フェニルプロトン), 7.84 { 1 H, d ($J = 6.59$ Hz), H_6 }。

実施例 10

5'-O- { N - (N - フェニルアラニルアラニル) イソロイシル } - 5 - フルオロウリジン塩酸塩 ;

実施例 4 で得られた 5'-O- (N - アラニルイソロイシル) - 5 - フルオロウリジン塩酸塩 0.46 g をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解した。次いで、N - ベンジルオキシカルボニルフエニルアラニン 1.51 g (5.30 mmol) とジエチルリン酸シアニド 1.10 g (6.74 mmol) を加えた。この溶液にトリエチルアミン 2.40 g (23.8 mmol) のジエチルホルムアミド (3 mmol) の溶液を氷冷下滴下した後、 -20°C でこの反応液を 17 時間保存した。減圧濃縮した後、残分をクロロホルム (200 ml) に溶解し、3

(24)

5 % - 炭酸水素カリウム水溶液 (100 ml) で洗浄した。水層はさらにクロロホルム (100 ml) で抽出した。これらの有機層を乾燥 (Na_2SO_4 使用) 後、減圧濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 回目 ; 3 % のメタノールを含むクロロホルム → 6 % のメタノールを含むクロロホルム、2 回目 ; 3 % のメタノールを含むクロロホルム → 6 % のメタノールを含むクロロホルム直線濃度勾配) で分離精製し、5'-O-[N - { (N - ベンジルオキシカルボニルフエニルアラニル) アラニル } イソロイシル] - 5 - フルオロウリジン 1.25 g (35 %) が無色の粉末状固体として得られた。

^1H -NMR (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 1.33 { d ($J = 6.96$ Hz), メチルプロトン }, 5.79 { 1 H, d - d ($J = 3.78$ Hz), H_1' }, 7.21, 7.25 (10 H, s, s, フェニルプロトン), 7.81 { 1 H, d ($J = 6.60$ Hz), H_6 }。

元素分析 ($\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{F} \cdot 0.3 \text{CHCl}_3$ として)

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
実測値 (%)	55.79	5.63	9.30
計算値 (%)	55.53	5.58	9.17

20 上記の方法で得られたエステル 1.20 g (1.65 mmol) をメタノール (50 ml) に溶解し、10 % - パラジウム - 炭素 0.20 g、36 % 塩化水素 - エタノール 0.30 g (2.96 mmol) を加え、水素気流中、室温、常圧で 1 時間攪拌した。触媒をろ過して除いた後、ろ液を減圧濃縮し、目的物の 5'-O-[N - { (N - フェニルアラニルアラニル) イソロ

(25)

イシル } - 5 - フルオロウリジン塩酸塩 1.05 g (定量的)
が無色の粉末状固体として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 1.39 { d ($J = 7.08$ Hz),
メチルプロトン }, 5.79 { 1 H, d ($J = 3.55$ Hz), H_1' }, 7.32 (5 H,
5 s, フェニルプロトン), 7.88 { 1 H, d ($J = 6.59$ Hz), H_6 }。

実施例 11

5' - O - [N - { N - (リジルアラニル) フェニルアラ
ニル } イソロイシル] - 5 - フルオロウリジン二塩酸塩 ;

実施例 9 で得られた 5' - O - { N - (N - アラニル -
10 フェニルアラニル) イソロイシル } - 5 - フルオロウリ
ジン塩酸塩 1.04 g (1.65 mmol) をジメチルホルムアミ
ド (10 ml) に溶解した。次いで N^α , N^ϵ - ジ - ベンジルオ
キシカルボニル - リジン 0.815 g (1.97 mmol) とジエチ
ルリン酸シアニド 0.375 g (2.30 mmol) を加えた。この
15 溶液にトリエチルアミン 0.60 g (5.90 mmol) を氷冷下
加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、
残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 回目 ;
2 % のメタノールを含むクロロホルム $\rightarrow$ 6 % のメタノー
ルを含むクロロホルム直線濃度勾配、2 回目 ; 3 % のメ
20 タノールを含むクロロホルム $\rightarrow$ 6 % のメタノールを含む
クロロホルム直線濃度勾配) で分離精製し、5' - O - [N
- [N - { N - (N^α , N^ϵ - ジベンジルオキシカルボニル
リジル) アラニル } フェニルアラニル] イソロイシル]
- 5 - フルオロウリジン 0.85 g (52.3 %) が無色の粉
25 末状固体として得られた。

(26)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 1.21 { d ($J = 7.33$ Hz),
メチルプロトン }, 5.04 (2 H, s, メチレンプロトン), 5.09 (2 H,
s, メチレンプロトン), 5.78 (1 H, bd, H_1'), 7.18 (5 H, s, フ
エニルプロトン), 7.30 (10 H, s, フェニルプロトン), 7.78 { 1 H,
5 d ($J = 6.47$ Hz), H_6 }。

元素分析 ($\text{C}_{49}\text{H}_{60}\text{N}_7\text{O}_{14}\text{F} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
実測値 (%)	58.43	6.12	9.89
計算値 (%)	58.38	6.20	9.73

10 上記の方法で得られたエステル 0.85 g (0.86 mmol)
をメタノール (150 ml) に溶解し、10 % - パラジウム -
炭素 0.20 g、36 % 塩化水素 - エタノール 0.20 g (1.97
mmol) を加え、水素気流中、室温、常圧で 3 時間攪拌し
た。触媒をろ過して除いた後、ろ液を減圧濃縮し、目的
15 物の 5' - O - [N - { N - (N - リジルアラニル) フェ
ニルアラニル } イソロイシル] - 5 - フルオロウリジン
二塩酸塩 0.55 g (80.5 %) が無色の粉末状固体として
得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 5.74 (1 H, bs, H_1'),
20 7.24 (5 H, s, フェニルプロトン), 7.82 (1 H, d, H_6)。

元素分析 ($\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{F} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ として)

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
実測値 (%)	47.45	6.52	11.38
計算値 (%)	47.20	6.36	11.67

25 実施例 12

(27)

5' - O - [N - { N - (N - リジルフエニルアラニル)
アラニル } イソロイシル] - 5 - フルオロウリジン二塩
酸塩 ;

実施例 10 で得た 5' - O - { N - (N - フェニルアラニ
5 ルアラニル) イソロイシル } - 5 - フルオロウリジン塩
酸塩 1.05 g をジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解した。
次いで N^{α} , N^{ϵ} - ジーベンジルオキシカルボニル - リジン
0.68 g (1.64 mmol) とジエチルリン酸シアニド 0.30 g
(1.83 mmol) を加えた。この溶液にトリエチルアミン
10 0.50 g (4.95 mmol) のジメチルホルムアミド (1 ml)
溶液を氷冷下加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液
を減圧濃縮した後、残分をクロロホルム (200 ml) に溶
解し、0.2 % - 炭酸水素カリウム水溶液 (100 ml) で洗
浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4 使用) 後、減圧濃縮し、
15 残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 回目 ;
2 % のメタノールを含むクロロホルム → 4 % のメタノール
を含むクロロホルム直線濃度勾配、2 回目 ; 3 % のメ
タノールを含むクロロホルム → 6 % のメタノールを含む、
クロロホルム直線濃度勾配) で分離精製し、5' - O - [N
20 - [N - { N - (N^{α} , N^{ϵ} - ジーベンジルオキシカルボニ
ル - リジル) フェニルアラニル } アラニル] イソロイシ
ル] - 5 - フルオロウリジン 0.83 g (50 %) が無色の粉
末状固体として得られた。

^1H -NMR (CD_3OD , TMS) ; δ ppm, 1.33 { d ($J = 7.08$ Hz),
25 メチルプロトン }, 5.04 (4 H, s, メチレンプロトン), 7.19, 7.29,

(28)

7.31 (15 H, s, s, s, フェニルプロトン), 7.78 { 1 H, d (J = 6.35 Hz), H₆ }。

元素分析 (C₄₉H₆₀N₇O₁₄F · 0.25 CHCl₃ として)

		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
5	実測値 (%)	57.73	5.81	9.73
	計算値 (%)	58.00	5.95	9.61

上記の方法で得られたエステル 0.87 g (0.88 mmol) をエタノール (60 ml) に溶解し、10 % パラジウム - 炭素 0.20 g、36 % 塩化水素 - エタノール 0.20 g (2.0 mmol) を加え、水素気流中、室温、常圧で一夜攪拌した。触媒をろ過して除いた後、ろ液を減圧濃縮し、残分をエーテルで洗浄し、目的物の 5' - O - [N - { N - (N - リジルフエニルアラニル) アラニル } イソロイシル] - 5 - フルオロウリジン二塩酸塩 0.64 g (91 %) が無色の粉末状固体として得られた。

¹H-NMR (CD₃OD, TMS) ; δ ppm, 1.37 { d (J = 6.96 Hz), メチルプロトン }, 5.78 (bs, H_{1'}), 7.27 (s, フェニルプロトン), 7.87 { d (J = 6.59 Hz), H₆ }。

元素分析 (C₃₃H₄₈N₇O₁₀ · 2 HCl · 2.2 H₂O · 0.46 C₂H₅OH として)

		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
20	実測値 (%)	47.41	6.55	11.21
	計算値 (%)	47.62	6.73	11.46

産業上の利用性

本発明に係る新規な 5' - O - オリゴペプチジル - 5 - フルオロウリジン化合物は優れた抗悪性腫瘍作用、抗ビ

(29)

ールス作用、免疫抑制作用を有するので、医薬として、
あるいは医薬製造用中間体としての用途に用いることが
できる。

5

10

15

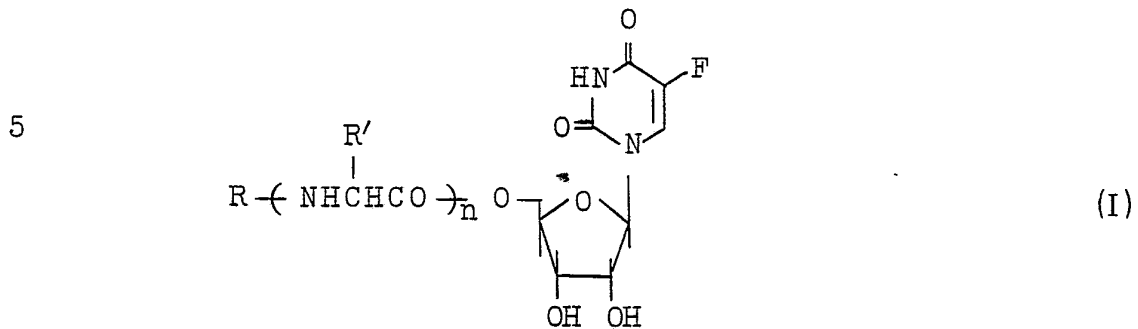
20

25

(30)

請 求 の 範 囲

1. 一般式



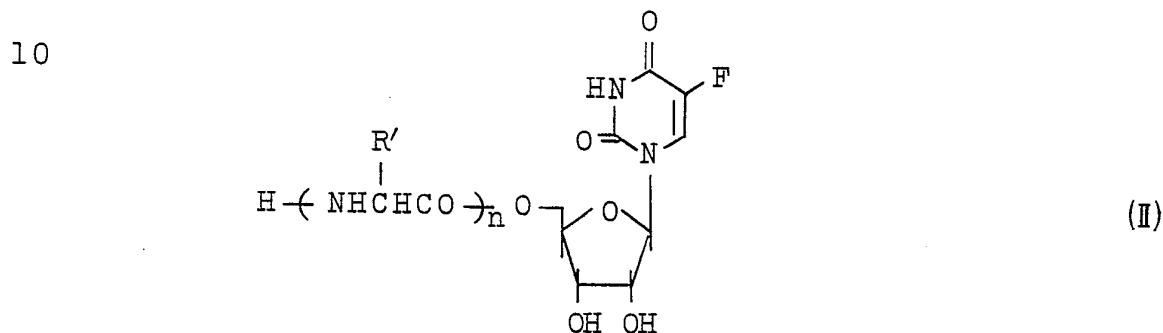
(式中 n は 1 ~ 3 の整数であり、 R' は直鎖又は分枝鎖
 10 の炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、又はベンジル基を表わ
 し、 R はアラニル基、フェニルアラニル基、バリル基、
 チロシル基、3,4 - ジヒドロキシフェニルアラニル基
 又はリジル基から成る群より選ばれたアミノ酸残基を
 表わす) で表わされる 5' - O - オリゴペプチジル - 5
 15 - フルオロウリジン化合物又はその薬理学的に許容し
 うる塩。

2. 上記式 (I) 中の基、 $\text{R} - \left(\text{NH} \overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}} \text{CO} \right)_n$ が、N - チロシル
 イソロイシル、N - リジルイソロイシル、N - バリル
 20 アラニル、N - アラニルイソロイシル、N - フェニル
 アラニルイソロイシル、N - (3,4 - ジ - ハイドロキ
 シフェニルアラニル) イソロイシル、N - (N - リジ
 ルバリル) アラニル、N - (N - リジルアラニル) イ
 ソロイシル、N - (N - アラニルフェニルアラニル)
 25 イソロイシル、N - (N - フェニルアラニルアラニル)

(31)

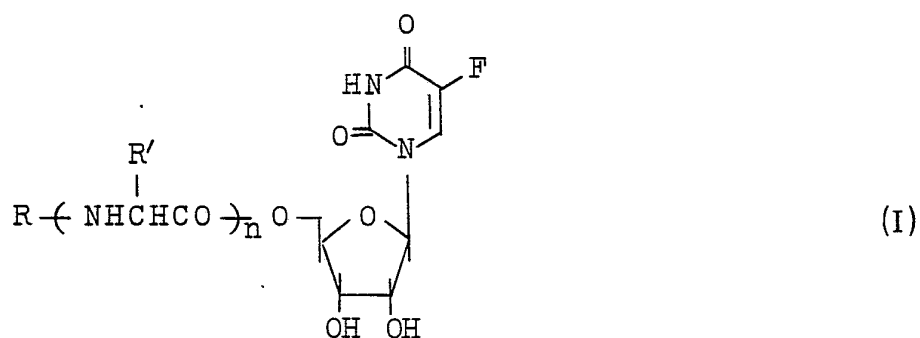
イソロイシル、N - { N - (リジルアラニル) フェニ
 ルアラニル } イソロイシル、および N - { N - (N -
 リジルフエニルアラニル) アラニル } イソロイシルか
 ら成る群から選ばれたオリゴペプチジル基である特許
 5 請求の範囲第 1 項記載の 5' - O - オリゴペプチジル -
 5 - フルオロウリジン化合物又はその薬理的に許容
 し得る塩。

3. 一般式



15 (式中 n は 1 ~ 3 の整数であり、R' は直鎖又は分枝鎖
 の炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、又はベンジル基を表わ
 す) で表わされる 5' - O - アシル - 5 - フルオロウリ
 ジン誘導体をアラニン、フェニルアラニン、バリン、
 チロシン、3,4 - ジヒドロキシフェニルアラニン、又
 20 はリジンから成る群より選ばれた一種のアミノ酸を用
 いて N - アシル化することを特徴とする一般式

(32)



(式中、R はアラニル基、フェニルアラニル基、バ
 ル基、チロジル基、3,4-ジヒドロキシフェニルアラ
 ニル基又はリジル基から成る群より選ばれた一種のア
 シル基を表わし、n および R' は、それぞれ前記の意味
 10 を表わす) で表わされる 5'-O-オリゴペプチジル-
 5-フルオロウリジン化合物又はその薬理学的に許容
 し得る塩の製造法。

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP86/00278

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl ⁴ C07K9/00 // A61K37/02		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁴		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07K9/00, C07H19/06	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴		
Category [*]	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
X	JP, A, 56-77298 (Fuji Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha) 25 June 1981 (25. 06. 81) & US, A, 4340728	1 - 3
X	JP, A, 57-91994 (Fuji Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha) 8 June 1982 (08. 06. 82) & US, A, 4340728	1 - 3
X	JP, A, 57-91996 (Fuji Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha) 8 June 1982 (08. 06. 82) & US, A, 4340728	1 - 3
X	JP, A, 57-91997 (Fuji Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha) 8 June 1982 (08. 06. 82) & US, A, 4340728	1 - 3
X	JP, A, 57-91998 (Fuji Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha) 8 June 1982 (08. 06. 82) & US, A, 4340728	1 - 3
[*] Special categories of cited documents: ¹⁵ "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 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 "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		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search ²	Date of Mailing of this International Search Report ²	
August 5, 1986 (05. 08. 86)	August 18, 1986 (18. 08. 86)	
International Searching Authority ¹	Signature of Authorized Officer ²⁰	
Japanese Patent Office		

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C07K9/00 // A61K37/02		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	C07K9/00, C07H19/06	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 56-77298 (富士化学工業株式会社) 25. 6月. 1981 (25. 06. 81) & US, A, 4340728	1-3
X	JP, A, 57-91994 (富士化学工業株式会社) 8. 6月. 1982 (08. 06. 82) & US, A, 4340728	1-3
X	JP, A, 57-91996 (富士化学工業株式会社) 8. 6月. 1982 (08. 06. 82) & US, A, 4340728	1-3
X	JP, A, 57-91997 (富士化学工業株式会社) 8. 6月. 1982 (08. 06. 82) & US, A, 4340728	1-3
*引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日 05. 08. 86	国際調査報告の発送日 18.08.86	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 田 中 靖 敏	

第2ページから続く情報

X	(Ⅱ欄の続き) JP, A, 57-91998 (富士化学工業株式会社) 8. 6月. 1982 (08. 06. 82) & US, A, 4340728	1-3
---	---	-----

V. ☐ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲_____は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. ☐ 請求の範囲_____は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. ☐ 請求の範囲_____は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲_____
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲_____
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。