(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2008年1月24日 (24.01.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/010571 A1

(51) 国際特許分類:
C07H 19/073 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/064328

(22) 国際出願日: 2007年7月20日 (20.07.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2006-199565 2006年7月21日 (21.07.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大鵬薬品工業株式会社 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町１丁目２７番地 Tokyo (JP). 佐々木 琢磨 (SASAKI, Takuma) [JP/JP]; 〒4660812 愛知県名古屋市昭和区八事富士見１０１番地１－２－４０４ Aichi (JP). 松田 彰 (MATSUDA, Akira) [JP/JP]; 〒0010024 北海道札幌市北区北２４条西十二丁目１番７－５０１号 Hokkaido (JP).

(72) 発明者; および

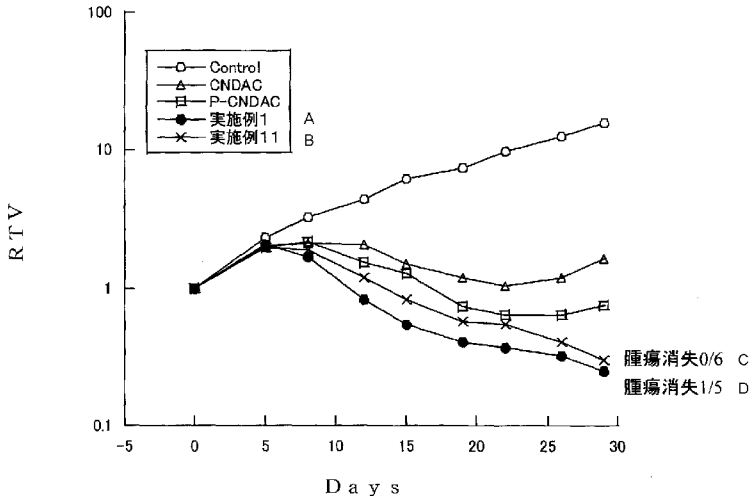
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 土肥 卓 (DOHI, Suguru) [JP/JP]; 〒3578527 埼玉県飯能市美杉台１－２７ 大鵬薬品工業株式会社内 Saitama (JP).

(74) 代理人: 三枝 英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町１－７－１ 北浜ＴＮＫビル Osaka (JP).

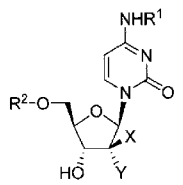
[続葉有]

(54) Title: 2'-CYANOPYRIMIDINE NUCLEOSIDE COMPOUND

(54) 発明の名称: 2'－シアノピリミジンヌクレオシド化合物



A EXAMPLE 1
B EXAMPLE 11
C TUMOR DISAPPEARANCE 0/6
D TUMOR DISAPPEARANCE 1/5



(1)

(57) Abstract: A pyrimidine nucleoside compound represented by the following general formula (1): [Chemical formula 1] (1) [wherein one of X and Y represents cyano and the other represents hydrogen, provided that i) R^1 represents hydrogen and R^2 represents alkyloxycarbonyl whose alkyl moiety is a C_{5-12} linear or branched alkyl (the alkyl group may have a substituent) or ii) R^1 represents alkyloxycarbonyl whose alkyl moiety is a C_9 linear or branched alkyl or alkenyloxycarbonyl whose alkenyl moiety is a C_9 linear or branched alkenyl and R^2 represents hydrogen] or a salt of the compound. The pyrimidine nucleoside compound or salt thereof is superior in antitumor effect to existing pyrimidine nucleoside compounds.

(57) 要約: 本発明は、下記一般式（１）[化１] [式中、Ｘ及びＹは一方がシアノ基、他方が水素原子を示す。但しi)R^1が水素原子を示しかつR^2はアルキル部分が炭素数５乃至１２の直鎖状もしくは分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基（該アルキル基上には置換基を有していてもよい）を示すか、あるいはii)R^1がアルキル部分が炭素数９の直鎖状もしくは分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基又はアルケニル部分が炭素数９の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基であるアルケニルオキシカルボニル基を示しかつR^2は水素原子を示す。] で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩を提供する。本発明のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩は、既存のピリミジンヌクレオシド化合物より優れた抗腫瘍効果を

[続葉有]

WO 2008/010571 A1

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

2’－シアノピリミジンヌクレオシド化合物

技術分野

[0001] 本発明は、優れた抗腫瘍効果を有する2’－シアノピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩に関するものである。

背景技術

[0002] 細胞の増殖異常を特徴とする癌は、現在も治療の難しい疾患であり、治療効果の高い薬剤の開発が望まれている。細胞増殖には核酸生合成が必須であることから、これまで核酸代謝を阻害する核酸代謝拮抗剤の開発が精力的に行われてきた。

[0003] その中で、シチジン系核酸代謝拮抗剤の創製が精力的に行われ、例えば、シタラビン（非特許文献1）、アンシタビン（非特許文献2）、シタラビンオクフォスファート（非特許文献3)及びゲムシタビン（特許文献1）等が開発され、臨床治療で使用されている。

[0004] これらの化合物は、DNAポリメラーゼ又はリボヌクレオチドリダクターゼを阻害することでDNA合成を阻害し、抗腫瘍活性を示す。これらの薬剤の臨床治療成績は、一定の成果を挙げているものの、シタラビン、アンシタビン及びシタラビンオクフォスファートは固形癌に対して治療効果を発揮できない（非特許文献4）。また、ゲムシタビンの使用は、特定の癌種に対してのみである（非特許文献4）。このようにシチジン系核酸代謝拮抗剤の抗腫瘍活性は未だ満足できるものではない。

[0005] このような問題点を克服するために、DNA鎖切断活性を有する2’－シアノ－2’－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン（CNDAC）が開発され、これまでのシチジン系化合物とは異なる抗腫瘍活性が期待されている（特許文献2、非特許文献5、6）。さらに、4－N－パルミトイル－2’－シアノ－2’－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン（P－CNDAC、特許文献3、非特許文献7、8）、及び5’－ホスファチジルピリミジンヌクレオチド（特許文献4）が経口剤として開発されている。これらのCNDAC化合物は注目すべき抗腫瘍活性を有することが示されている（非特許文献5～8）。さらに特許文献5には、P－CNDACを含む4－N位に置換基を有

するCNDAC化合物が膵癌治療に有用であることが示されている。しかしながら、これら既存のCNDAC化合物は、未だ上市に至っていない。

[0006] 前述の既存の経口抗腫瘍剤の課題のひとつとして、その低水溶性が挙げられる。水溶性の低い経口抗腫瘍剤の場合、AUC(血漿薬物濃度曲線下面積)又は最高血中濃度の飽和が見られ、ヒトに投与した場合に線形性が認められない、血中濃度が上がらない等の問題が多々見られる。ゆえに、また、経口抗腫瘍剤としては、高い水溶性を有し、かつ優れた薬物動態を示すものが望ましい。

[0007] 以上のことから、水溶性及び薬物動態に優れ、一段と優れた抗腫瘍活性を示す経口シチジン系抗腫瘍剤の開発、市場導入が強く望まれている。

特許文献1:特公平6－37394号公報

特許文献2:特許第2559917号公報

特許文献3:特許第2569251号公報

特許文献4:特開平7－179491号公報

特許文献5:国際公開2005000204号公報

非特許文献1:Evance, J. S. et al. Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 106, 350 (1961)

非特許文献2:Hoshi, A. et al. Gann, 67, 725 (1972)

非特許文献3:Kodama, K. et al. Jpn. J. Cancer Res., 80, 679-685 (1989)

非特許文献4:Matsuda, A., et al. Cancer Sci., 95, 105－111 (2004)

非特許文献5:Matsuda, A., et al. J. Med. Chem., 34, 2919－2922 (1991)

非特許文献6:Azuma, A., et al. J. Med. Chem., 36, 4183－4189 (1993)

非特許文献7:松田彰、佐々木琢磨. 蛋白質 核酸 酵素, 43, 1981－1989 (1998)

非特許文献8:Katz, M. H. et al. Cancer Res., 64, 1828－1833 (2004

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、既存のピリミジンヌクレオシド化合物より優れた抗腫瘍効果を示す、新規なピリミジンヌクレオシド化合物を提供することにある。

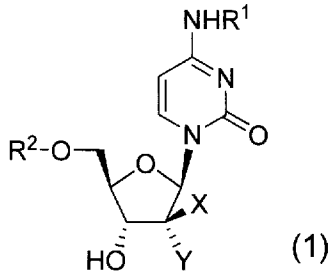
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、下記一般式(1)で

示される2'－シアノピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩が、経口投与において高い水溶性と優れたバイオアベイラビリティを有し、かつ優れた抗腫瘍活性を示すことを見出した。本発明は、このような知見に基づき完成されたものである。

[0010] すなわち本発明は、一般式(1)

[0011] [化1]



(1)

[0012] [式中、X及びYは一方がシアノ基、他方が水素原子を示す。

R^1は、水素原子、アルキル部分が炭素数9の直鎖状もしくは分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基、又はアルケニル部分が炭素数9の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基であるアルケニルオキシカルボニル基であり、

R^2は、水素原子、又はアルキル部分が炭素数5乃至12の直鎖状もしくは分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基(該アルキル基上には置換基を有していてもよい)である。但し、

i)R^1が水素原子である場合、R^2はアルキル部分が炭素数5乃至12の直鎖状もしくは分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基(該アルキル基上には置換基を有していてもよい)を示し、

ii)R^1が、アルキル部分が炭素数9の直鎖状もしくは分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基又はアルケニル部分が炭素数9の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基であるアルケニルオキシカルボニル基である場合、R^2は水素原子を示す。]で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩を提供するものである。

[0013] また、本発明は、一般式(1)で表される化合物又はその塩の有効量と薬学的担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

[0014] また、本発明は、一般式(1)で表される化合物又はその塩の有効量と薬学的担体を含有する抗腫瘍剤を提供するものである。

[0015] また、本発明は、一般式(1)で表される化合物又はその塩の、医薬組成物を製造するための使用を提供するものである。

[0016] また、本発明は、一般式(1)で表される化合物又はその塩の、抗腫瘍剤を製造するための使用を提供するものである。

[0017] また、本発明は、疾病の予防及び／又は治療に使用するための一般式(1)で表される化合物又はその塩を提供するものである。

[0018] また、本発明は、腫瘍の予防及び／又は治療に使用するための一般式(1)で表される化合物又はその塩を提供するものである。

[0019] また、本発明は、一般式(1)で表される化合物又はその塩の有効量を患者に投与することを含む、疾病を予防及び／又は治療する方法を提供するものである。

[0020] また、本発明は、一般式(1)で表される化合物又はその塩の有効量を患者に投与することを含む、腫瘍を予防及び／又は治療する方法を提供するものである。

[0021] 尚、本発明において、一般式(1)で表される化合物又はその塩は、一種単独又は複数種を組み合わせて用いられる。

発明の効果

[0022] 本発明の2'－シアノピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩は、優れた抗腫瘍活性を示す。また本発明の2'－シアノピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩は、優れた水溶性、経口吸収性、及びバイオアベイラビリティーを有し、薬物動態の点でも抗腫瘍剤として有用である。

図面の簡単な説明

[0023] [図1]図1は、本発明化合物1及び11、CNDACならびにP－CNDACについて、投与日数と腫瘍体積比(RTV)との関係を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

[0024] 新規ピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩

本発明の新規ピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩は、前記一般式(1)で表され、5'位が水酸基である場合には4－N位にアルキルオキシカルボニル基又はアルケニルオキシカルボニル基を有し、4－N位がアミノ基である場合には5'位にアルキルオキシカルボニル基を有することを特徴とする。なお国際出願PCT/JP06/30148

3においても、4－N位がアミノ基であり、5’位にシリル基を有する化合物を開示しているが、本発明化合物が、前述のように5’位がアルキルオキシカルボニル基である点で相違する。

[0025] 特許文献1には、2’位がフッ素置換された2’－デオキシアラビノフラノシルシトシン誘導体が記載されている。しかし、特許文献1には、CNDAC化合物は記載されておらず、本発明化合物のように4－N位にアルキルオキシカルボニル基又はアルケニルオキシカルボニル基を有するCNDAC化合物、及び5’位にアルキルオキシカルボニル基を有するCNDAC化合物は記載されていない。

[0026] 特許文献2には、4－N位にアルキル部分の炭素数が1乃至4のアルキルオキシカルボニル基又はアルケニル部分の炭素数が2乃至4のアルケニルオキシカルボニル基を有するCNDAC化合物が記載されている。しかし、特許文献2には、本発明化合物のように4－N位に炭素数9のアルキルオキシカルボニル基又はアルケニルオキシカルボニル基を有するCNDAC化合物は記載がなく、5’位にアルキルオキシカルボニル基を有するCNDAC化合物も記載されていない。

[0027] 特許文献3には、4－N位、及び5’位にアシル基を有するCNDAC化合物が記載されている。しかし、特許文献3には、本発明化合物のように4－N位にアルキルオキシカルボニル基又はアルケニルオキシカルボニル基を有するCNDAC化合物、及び5’位にアルキルオキシカルボニル基を有するCNDAC化合物は記載されていない。

[0028] 特許文献4には、5’－ホスファチジルピリミジンヌクレオチドが記載されているが、本発明化合物のような4－N位にアルキルオキシカルボニル基又はアルケニルオキシカルボニル基を有する化合物、及び5’位にアルキルオキシカルボニル基を有する化合物は記載されていない。

[0029] 特許文献5には、4－N位に置換基を有するCNDAC化合物が膵臓癌治療に有用であることが記載されている。しかし、特許文献5には、本発明化合物のように4－N位にアルキルオキシカルボニル基又はアルケニルオキシカルボニル基を有するCNDAC化合物及び、5’位にアルキルオキシカルボニル基を有するCNDAC化合物は具体的に記載されていない。

[0030] 一般式(1)中、R^1で示される「アルキル部分が炭素数9の直鎖状もしくは分枝状ア

ルキル基であるアルキルオキシカルボニル基」としては、ｎ－ノニルオキシカルボニル基、ノナン－２－イルオキシカルボニル基、ノナン－３－イルオキシカルボニル基、ノナン－４－イルオキシカルボニル基、ノナン－５－イルオキシカルボニル基、２－メチルオクタン－１－イルオキシカルボニル基、２－メチルオクタン－２－イルオキシカルボニル基、２－メチルオクタン－３－イルオキシカルボニル基、２－メチルオクタン－４－イルオキシカルボニル基、７－メチルオクタン－４－イルオキシカルボニル基、７－メチルオクタン－３－イルオキシカルボニル基、７－メチルオクタン－２－イルオキシカルボニル基、７－メチルオクタン－１－イルオキシカルボニル基、３－メチルオクタン－１－イルオキシカルボニル基、３－メチルオクタン－２－イルオキシカルボニル基、３－メチルオクタン－３－イルオキシカルボニル基、３－メチルオクタン－４－イルオキシカルボニル基、６－メチルオクタン－４－イルオキシカルボニル基、６－メチルオクタン－３－イルオキシカルボニル基、６－メチルオクタン－２－イルオキシカルボニル基、６－メチルオクタン－１－イルオキシカルボニル基、４－メチルオクタン－１－イルオキシカルボニル基、４－メチルオクタン－２－イルオキシカルボニル基、４－メチルオクタン－３－イルオキシカルボニル基、４－メチルオクタン－４－イルオキシカルボニル基、５－メチルオクタン－４－イルオキシカルボニル基、５－メチルオクタン－３－イルオキシカルボニル基、５－メチルオクタン－２－イルオキシカルボニル基、５－メチルオクタン－１－イルオキシカルボニル基、２，２－ジメチルヘプタン－１－イルオキシカルボニル基、２，２－ジメチルヘプタン－３－イルオキシカルボニル基、２，２－ジメチルヘプタン－４－イルオキシカルボニル基、６，６－ジメチルヘプタン－３－イルオキシカルボニル基、６，６－ジメチルヘプタン－２－イルオキシカルボニル基、６，６－ジメチルヘプタン－１－イルオキシカルボニル基、２，３－ジメチルヘプタン－１－イルオキシカルボニル基、２，３－ジメチルヘプタン－２－イルオキシカルボニル基、２，３－ジメチルヘプタン－３－イルオキシカルボニル基、２，３－ジメチルヘプタン－４－イルオキシカルボニル基、５，６－ジメチルヘプタン－３－イルオキシカルボニル基、５，６－ジメチルヘプタン－２－イルオキシカルボニル基、５，６－ジメチルヘプタン－１－イルオキシカルボニル基、２，４－ジメチルヘプタン－１－イルオキシカルボニル基、２，４－ジメチルヘプタン－２－イルオキシカルボニル基、２，４－ジメチルヘプ

タン－３－イルオキシカルボニル基、２，４－ジメチルヘプタン－４－イルオキシカルボニル基、４，６－ジメチルヘプタン－３－イルオキシカルボニル基、４，６－ジメチルヘプタン－２－イルオキシカルボニル基、４，６－ジメチルヘプタン－１－イルオキシカルボニル基、２，５－ジメチルヘプタン－１－イルオキシカルボニル基、２，５－ジメチルヘプタン－２－イルオキシカルボニル基、２，５－ジメチルヘプタン－３－イルオキシカルボニル基、２，５－ジメチルヘプタン－４－イルオキシカルボニル基、３，６－ジメチルヘプタン－３－イルオキシカルボニル基、３，６－ジメチルヘプタン－２－イルオキシカルボニル基、３，６－ジメチルヘプタン－１－イルオキシカルボニル基、２，６－ジメチルヘプタン－１－イルオキシカルボニル基、２，６－ジメチルヘプタン－２－イルオキシカルボニル基、２，６－ジメチルヘプタン－３－イルオキシカルボニル基、２，６－ジメチルヘプタン－４－イルオキシカルボニル基、３，３－ジメチルヘプタン－１－イルオキシカルボニル基、３，３－ジメチルヘプタン－２－イルオキシカルボニル基、３，３－ジメチルヘプタン－４－イルオキシカルボニル基、５，５－ジメチルヘプタン－３－イルオキシカルボニル基、５，５－ジメチルヘプタン－２－イルオキシカルボニル基、５，５－ジメチルヘプタン－１－イルオキシカルボニル基、３，４－ジメチルヘプタン－１－イルオキシカルボニル基、３，４－ジメチルヘプタン－２－イルオキシカルボニル基、３，４－ジメチルヘプタン－３－イルオキシカルボニル基、３，４－ジメチルヘプタン－４－イルオキシカルボニル基、４，５－ジメチルヘプタン－３－イルオキシカルボニル基、４，５－ジメチルヘプタン－２－イルオキシカルボニル基、４，５－ジメチルヘプタン－１－イルオキシカルボニル基、３，５－ジメチルヘプタン－１－イルオキシカルボニル基、３，５－ジメチルヘプタン－２－イルオキシカルボニル基、３，５－ジメチルヘプタン－３－イルオキシカルボニル基、３，５－ジメチルヘプタン－４－イルオキシカルボニル基、４，４－ジメチルヘプタン－１－イルオキシカルボニル基、４，４－ジメチルヘプタン－２－イルオキシカルボニル基、４，４－ジメチルヘプタン－３－イルオキシカルボニル基、２，２，３－トリメチルヘキサン－１－イルオキシカルボニル基、２，２，３－トリメチルヘキサン－３－イルオキシカルボニル基、４，５，５－トリメチルヘキサン－３－イルオキシカルボニル基、４，５，５－トリメチルヘキサン－２－イルオキシカルボニル基、４，５，５－トリメチルヘキサン－１－イルオキシカルボニル基、２，

2，4－トリメチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2，2，4－トリメチルヘキサン－3－イルオキシカルボニル基、3，5，5－トリメチルヘキサン－3－イルオキシカルボニル基、3，5，5－トリメチルヘキサン－2－イルオキシカルボニル基、3，5，5－トリメチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2，2，5－トリメチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2，2，5－トリメチルヘキサン－3－イルオキシカルボニル基、2，5，5－トリメチルヘキサン－3－イルオキシカルボニル基、2，5，5－トリメチルヘキサン－2－イルオキシカルボニル基、2，5，5－トリメチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2，3，3－トリメチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2，3，3－トリメチルヘキサン－2－イルオキシカルボニル基、4，4，5－トリメチルヘキサン－3－イルオキシカルボニル基、4，4，5－トリメチルヘキサン－2－イルオキシカルボニル基、4，4，5－トリメチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2，3，4－トリメチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2，3，4－トリメチルヘキサン－2－イルオキシカルボニル基、2，3，4－トリメチルヘキサン－3－イルオキシカルボニル基、3，4，5－トリメチルヘキサン－3－イルオキシカルボニル基、3，4，5－トリメチルヘキサン－2－イルオキシカルボニル基、3，4，5－トリメチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2，3，5－トリメチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2，3，5－トリメチルヘキサン－2－イルオキシカルボニル基、2，3，5－トリメチルヘキサン－3－イルオキシカルボニル基、2，4，5－トリメチルヘキサン－3－イルオキシカルボニル基、2，4，5－トリメチルヘキサン－2－イルオキシカルボニル基、2，4，5－トリメチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2，4，4－トリメチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2，4，4－トリメチルヘキサン－2－イルオキシカルボニル基、2，4，4－トリメチルヘキサン－3－イルオキシカルボニル基、3，3，5－トリメチルヘキサン－2－イルオキシカルボニル基、3，3，5－トリメチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、3－エチル－2－メチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、4－エチル－2－メチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2－エチル－3－メチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、3－エチル－3－メチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、3－エチル－3－メチルヘキサン－2－イルオキシカルボニル基、4－エチル－4－メチルヘキサン－3－イルオキシカルボニル基、4－エ

チル－4－メチルヘキサン－2－イルオキシカルボニル基、4－エチル－4－メチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、4－エチル－3－メチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、4－エチル－3－メチルヘキサン－2－イルオキシカルボニル基、4－エチル－3－メチルヘキサン－3－イルオキシカルボニル基、3－エチル－4－メチルヘキサン－3－イルオキシカルボニル基、3－エチル－4－メチルヘキサン－2－イルオキシカルボニル基、3－エチル－4－メチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2－エチル－4－メチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2－エチル－5－メチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、3－エチル－5－メチルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2－プロピルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、3－プロピルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、4－プロピルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2－イソプロピルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、3－イソプロピルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、4－イソプロピルヘキサン－1－イルオキシカルボニル基、2, 2, 3, 3－テトラメチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、3, 3, 4, 4－テトラメチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、3, 3, 4, 4－テトラメチルペンタン－2－イルオキシカルボニル基、2, 2, 3, 4－テトラメチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、2, 2, 3, 4－テトラメチルペンタン－3－イルオキシカルボニル基、2, 3, 4, 4－テトラメチルペンタン－2－イルオキシカルボニル基、2, 2, 4, 4－テトラメチルペンタン－3－イルオキシカルボニル基、2, 3, 3, 4－テトラメチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、2－エチル－2, 3－ジメチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、2－エチル－2, 4－ジメチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、2－エチル－3, 3－ジメチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、2－エチル－3, 4－ジメチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、2－エチル－4, 4－ジメチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、3－エチル－2, 2－ジメチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、3－エチル－2, 3－ジメチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、3－エチル－2, 4－ジメチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、3－エチル－3, 4－ジメチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、3－エチル－4, 4－ジメチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、3－エチル－3, 4－ジメチルペンタン－2－イルオキシカル

ボニル基、2，2－ジエチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、2，3－ジエチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、3，3－ジエチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、2－メチル－2－プロピルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、4－メチル－2－プロピルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、2－イソプロピル－2－メチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、2－イソプロピル－3－メチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基、2－イソプロピル－4－メチルペンタン－1－イルオキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくはn－ノニルオキシカルボニル基、及びノナン－5－イルオキシカルボニル基であり、より好ましくはn－ノニルオキシカルボニル基である。

[0031] 一般式(1)中、R^1で示される「アルケニル部分が炭素数9の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基であるアルケニルオキシカルボニル基」としては、8－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(E)－7－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(Z)－7－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(E)－6－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(Z)－6－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(E)－5－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(Z)－5－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(E)－4－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(Z)－4－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(E)－3－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(Z)－3－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(E)－2－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(Z)－2－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(E)－1－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(Z)－1－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、1－ノネン－3－イルオキシカルボニル基、1－ノネン－4－イルオキシカルボニル基、1－ノネン－5－イルオキシカルボニル基、8－ノネン－4－イルオキシカルボニル基、8－ノネン－3－イルオキシカルボニル基、8－ノネン－2－イルオキシカルボニル基、(E)－7－ノネン－2－イルオキシカルボニル基、(Z)－7－ノネン－2－イルオキシカルボニル基、(E)－7－ノネン－3－イルオキシカルボニル基、(Z)－7－ノネン－3－イルオキシカルボニル基、(E)－2－ノネン－5－イルオキシカルボニル基、(Z)－2－ノネン－5－イルオキシカルボニル基、(E)－2－ノネン－4－イルオキシカルボニル基、(Z)－2－ノネン－4－イルオキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくは、アルケニル部分が炭素数9の直鎖状アルケ

ニル基であるアルケニルオキシカルボニル基、より好ましくは、アルケニル部分が炭素数9でZの立体化学を有する直鎖状のアルケニル基であるアルケニルオキシカルボニル基であり、更に好ましくは(Z)－6－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(Z)－3－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、及び(Z)－2－ノネン－1－イルオキシカルボニル基である。

[0032] 一般式(1)中、R^2で表される「アルキル部分が炭素数5乃至12の直鎖状もしくは分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基(該アルキル基上には置換基を有していてもよい)」における「置換基」としては、ヒドロキシル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基等の炭素数1乃至3のアルコキシ基、アミノ基、塩素、臭素等のハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基等が挙げられる。置換基の個数は、好ましくは1個である。

[0033] 一般式(1)中、R^2で表される「アルキル部分が炭素数5乃至12の直鎖状もしくは分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基(該アルキル基上には置換基を有していてもよい)」における「アルキルオキシカルボニル基」としては、例えばn－ペンチルオキシカルボニル基、n－ヘキシルオキシカルボニル基、n－ヘプチルオキシカルボニル基、n－オクチルオキシカルボニル基、n－ノニルオキシカルボニル基、n－デシルオキシカルボニル基、n－ウンデシルオキシカルボニル基、n－ドデシルオキシカルボニル基、ペンタン－3－イルオキシカルボニル基、ヘプタン－4－イルオキシカルボニル基、ノナン－5－イルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、4－メチルペンチルオキシカルボニル基、3－メチルペンチルオキシカルボニル基、2－メチルペンチルオキシカルボニル基、1－メチルペンチルオキシカルボニル基、3, 3－ジメチルブチルオキシカルボニル基、2, 2－ジメチルブチルオキシカルボニル基、1, 1－ジメチルブチルオキシカルボニル基、1, 2－ジメチルブチルオキシカルボニル基、1, 3－ジメチルブチルオキシカルボニル基、2, 3－ジメチルブチルオキシカルボニル基、2－エチルブチルオキシカルボニル基、1－メチルヘキシルオキシカルボニル基、2－メチルヘキシルオキシカルボニル基、3－メチルヘキシルオキシカルボニル基、4－メチルヘキシルオキシカルボニル基、5－メチルヘキシルオキシカルボニル基、4, 4－ジメチルペンチルオキシ

カルボニル基、1－メチルヘプチルオキシカルボニル基、2－メチルヘプチルオキシカルボニル基、3－メチルヘプチルオキシカルボニル基、4－メチルヘプチルオキシカルボニル基、5－メチルヘプチルオキシカルボニル基、6－メチルヘプチルオキシカルボニル基、1－プロピルペンチルオキシカルボニル基、2－エチルヘキシルオキシカルボニル基、5，5－ジメチルヘキシルオキシカルボニル基、3－メチルオクチルオキシカルボニル基、4－メチルオクチルオキシカルボニル基、5－メチルオクチルオキシカルボニル基、6－メチルオクチルオキシカルボニル基、1－プロピルヘキシルオキシカルボニル基、2－エチルヘプチルオキシカルボニル基、6，6－ジメチルヘプチルオキシカルボニル基、1－メチルノニルオキシカルボニル基、3－メチルノニルオキシカルボニル基、8－メチルノニルオキシカルボニル基、3－エチルオクチルオキシカルボニル基、3，7－ジメチルオクチルオキシカルボニル基、7，7－ジメチルオクチルオキシカルボニル基、4，8－ジメチルノニルオキシカルボニル基、tert－オクチル基等が挙げられ、好ましくは、アルキル部分が置換基を有さない炭素数5乃至12の直鎖状もしくは分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基であり、より好ましくは、アルキル部分が置換基を有さない炭素数6乃至9の直鎖状もしくは分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基であり、更に好ましくはアルキル部分が置換基を有さない炭素数6乃至8の直鎖状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基、及びアルキル部分が置換基を有さない炭素数9の分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基であり、特に好ましくはn－ヘキシルオキシカルボニル基、n－ヘプチルオキシカルボニル基、n－オクチルオキシカルボニル基、及びノナン－5－イルオキシカルボニル基である。

[0034] ＜好ましいピリミジンヌクレオシド化合物＞

本発明における好ましい化合物は、以下の(A)～(G)である。

[0035] 本発明において、下記の化合物(A)が好ましく、化合物(B)がより好ましく、そして化合物(C)が特に好ましい。

(A)一般式(1)において、X及びYは一方がシアノ基、他方が水素原子であり、R^1が水素原子であり、R^2は、アルキル部分が置換基を有さない炭素数5乃至12の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基であるアルキルオキシカルボニル基である化合物。

(B)一般式(1)において、X及びYは一方がシアノ基、他方が水素原子であり、R^1が水素原子であり、R^2は、アルキル部分が置換基を有さない炭素数6乃至8の直鎖状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基、又はアルキル部分が置換基を有さない炭素数9の分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基である化合物。

(C)一般式(1)において、X及びYは一方がシアノ基、他方が水素原子であり、R^1が水素原子であり、R^2がn－ヘキシルオキシカルボニル基、n－ヘプチルオキシカルボニル基、n－オクチルオキシカルボニル基、又はノナン－5－イルオキシカルボニル基である化合物。

[0036] また、本発明の別の実施形態において、下記の化合物(D)が好ましく、化合物(E)がより好ましく、そして化合物(F)が特に好ましい。

(D)一般式(1)において、X及びYは一方がシアノ基、他方が水素原子であり、R^2が水素原子であり、R^1が、アルキル部分が炭素数9の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基であるアルキルオキシカルボニル基、又はアルケニル部分が炭素数9の直鎖状のアルケニル基であるアルケニルオキシカルボニル基である化合物。

(E)一般式(1)において、X及びYは一方がシアノ基、他方が水素原子であり、R^2が水素原子であり、R^1がn－ノニルオキシカルボニル基、ノナン－5－イルオキシカルボニル基、又はアルケニル部分が炭素数9でZの立体化学を有する直鎖状のアルケニル基であるアルケニルオキシカルボニル基である化合物。

(F)一般式(1)において、X及びYは一方がシアノ基、他方が水素原子であり、R^2が水素原子であり、R^1がn－ノニルオキシカルボニル基、(Z)－3－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(Z)－6－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、又は(Z)－2－ノネン－1－イルオキシカルボニル基である化合物。

[0037] 具体的な化合物として好ましくは、

(G)以下の(a)～(n)のいずれかに記載のピリミジンヌクレオシド化合物が挙げられる。

(a)4－N－(n－ノニルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(b)4－N－(ノナン－5－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(c)4－N－[(Z)－6－ノネン－1－イルオキシカルボニル]－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(d)4－N－[(Z)－3－ノネン－1－イルオキシカルボニル]－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(e)4－N－[(E)－2－ノネン－1－イルオキシカルボニル]－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(f)4－N－(8－ノネン－1－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(g)4－N－[(Z)－2－ノネン－1－イルオキシカルボニル]－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(h)5'－O－(n－ヘキシルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(i)5'－O－(n－ヘプチルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(j)5'－O－(n－オクチルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(k)5'－O－(ノナン－5－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(l)5'－O－(n－ノニルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(m)5'－O－(ヘプタン－4－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(n)5'－O－(2, 6－ジメチルヘプタン－4－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン。

[0038] 本発明のピリミジンヌクレオシド化合物の塩としては、薬学的に許容される塩であればいずれでもよく、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の

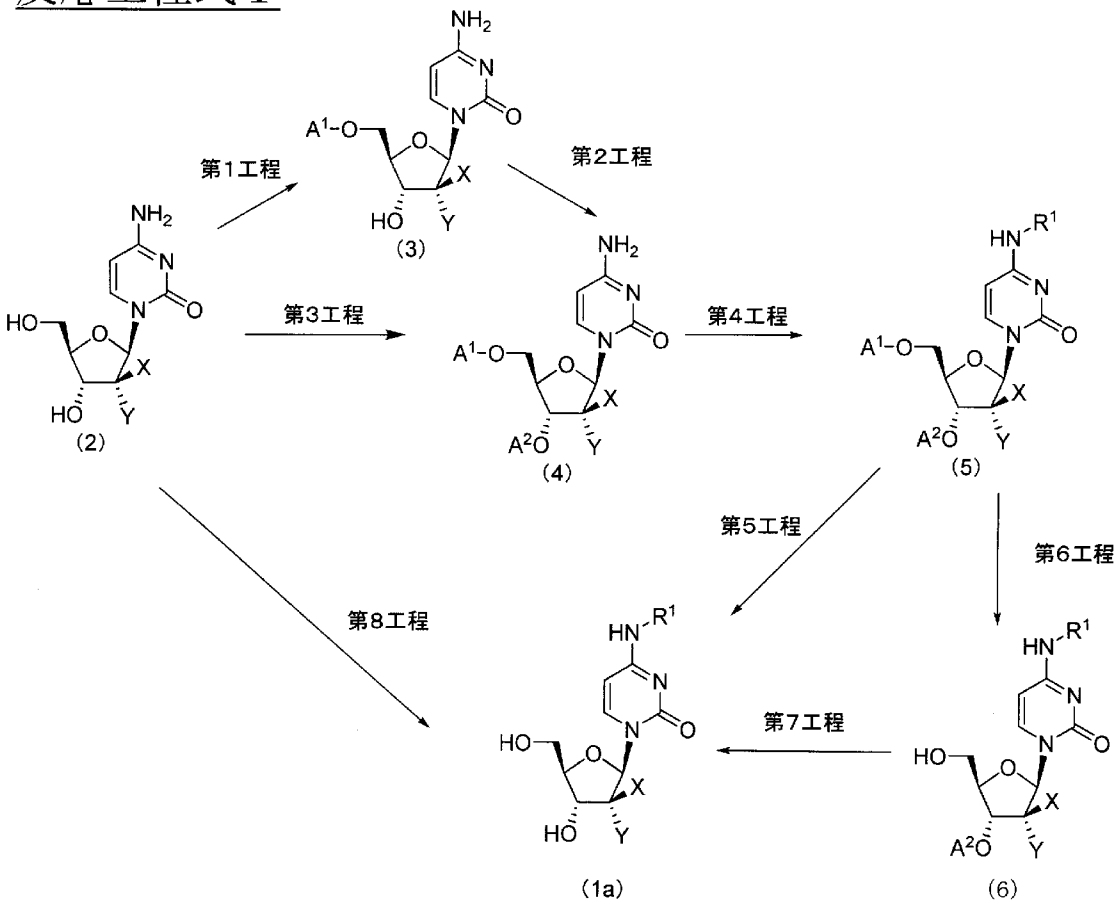
鉱酸塩;酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩を形成することができる。また、本発明のピリミジンヌクレオシド化合物は、置換基の種類によって光学異性体又は幾何異性体を生じることがあるが、本発明はそのいずれも包含するものである。そして、それらの異性体は、分離して単一の化合物として利用することもできるし、混合物のままでも利用することができる。さらに、本発明のピリミジンヌクレオシド化合物は、水和物に代表される溶媒和物、無晶形(アモルファス)又は結晶多形も包含する。

[0039] 本発明のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩は、種々の方法により製造することができるが、例えば、下記反応工程式1～3に従い製造することができる。

[0040] 反応工程式1～3において、X及びYは前記と同義である。A^1及びA^2は水酸基の保護基であり、その保護基が酸性又は中性条件下で除去できるものであれば特に制限はなく、ヌクレオシドの保護基として通常使用されるものが例示される。好ましくは、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert－ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ジメチルテキシルシリル基、tert－ブチルジフェニルシリル基等のトリ置換シリル基、トリフェニルメチル基、4－メトキシトリフェニルメチル基、4，4'－ジメトキシフェニルメチル基等の置換基を有してもよいトリアリールメチル基が挙げられる。A^3はアミノ基の保護基であり、その保護基が酸性又は中性条件下で除去できるものであれば特に制限はなく、ヌクレオシドの保護基として通常使用されるものが例示される。好ましくは、tert－ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリクロロエトキシカルボニル基、アセチル基等が挙げられる。Bは－(R^3)(R^4)Si－O－Si(R^5)(R^6)－を示し、R^3，R^4，R^5及びR^6は、同一又は異なって、炭素数1乃至4の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基を示し、好ましくはイソプロピル基である。

[0041] [化2]

反応工程式１



[0042] ［製造法1（反応工程式1）］

（第1工程）

本工程では、一般式（2）で表される公知のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩と、水酸基の保護化試薬とを反応させて、一般式（2）で表される化合物の5’位のみを選択的に保護し、一般式（3）で表わされる化合物を製造できる（例えば、特許文献3、5）。本反応に用いる保護化試薬としては、5’位のみを選択的に保護でき、酸性、中性条件下除去できるものであれば特に制限はないが、A^1-Z^1（A^1は前記と同義である。Z^1はハロゲン原子を示す。）で表されるトリ置換ハロゲン化シラン及びトリアリールメチルハライドが挙げられる。

[0043] トリ置換ハロゲン化シランとしては、例えば、トリメチルクロロシラン、トリエチルクロロシラン、tert－ブチルジメチルクロロシラン、トリイソプロピルクロロシラン、ジメチルテキシルクロロシラン等が挙げられる。

[0044] トリアリールメチルハライドとしては、例えば、トリチルクロリド、モノメトキシトリチルクロリド、ジメトキシトリチルクロリド等が挙げられる。

[0045] 本反応に用いる溶媒としては、反応に関与しないものであれば、特に制限はなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。反応に際しては、必要に応じ塩基を用いてもよい。塩基としては、例えばイミダゾール、1－メチルイミダゾール、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機アミン及び炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられ、塩基のみを溶媒として使用しても良い。この反応において、一般式(2)で表される化合物1モルに対し、前記のA^1-Z^1を0．5～20モル量程度、好ましくは1～10モル量程度使用し、塩基を0．5～100モル量程度、好ましくは1～20モル量程度使用する。反応温度は－30～100℃、好ましくは－10～60℃であり、反応時間は0．1～100時間、好ましくは1～24時間である。本反応により製造される一般式(3)で表される化合物は、必要に応じ単離精製することができるが、精製することなく次工程に用いることもできる。

[0046] （第2工程）

本工程では、一般式(3)で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩と水酸基の保護化試薬を反応させて、一般式(4)で表わされる化合物を製造できる（例えば、特許文献3、5）。本反応に用いる保護化試薬としては、酸性、中性条件下除去できるものであれば特に制限はないが、A^2-Z^1（A^2及びZ^1は前記と同義である）で表されるトリ置換ハロゲン化シラン及びトリアリールメチルハライドが挙げられる。

[0047] トリ置換ハロゲン化シランとしては、例えば、トリメチルクロロシラン、トリエチルクロロシラン、tert－ブチルジメチルクロロシラン、トリイソプロピルクロロシラン、ジメチルテキシルクロロシラン等が挙げられる。

[0048] トリアリールメチルハライドとしては、例えば、トリチルクロリド、モノメトキシトリチルクロリド、ジメトキシトリチルクロリド等が挙げられる。

[0049] 本反応に用いる溶媒としては、反応に関与しないものであれば、特に制限はなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。反応に際しては、必要に応じ塩基を用いてもよい。塩基としては、例えばイミダゾール、1－メチルイミダゾール、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機アミン及び炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられ、塩基のみを溶媒として使用しても良い。この反応において、一般式（3）で表される化合物1モルに対し、前記のA^2－Z^1を0．5～20モル量程度、好ましくは1～10モル量程度使用し、塩基を0．5～100モル量程度、好ましくは1～20モル量程度使用する。反応温度は－30～100℃、好ましくは－10～60℃であり、反応時間は0．1～100時間、好ましくは2～48時間である。本反応により製造される一般式（4）で表される化合物は、必要に応じ単離精製することができるが、精製することなく次工程に用いることもできる。

[0050] （第3工程）

本工程では、一般式（2）で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩と水酸基の保護化試薬を反応させて、一般式（4）（但し、本工程においては置換基A^1とA^2は同じ置換基を示す）で表わされる化合物を製造できる（例えば、特許文献3、5）。本反応に用いる保護化試薬としては、酸性、中性条件下除去できるものであれば特に制限はないが、A^1－Z^1（A^1及びZ^1は前記と同義である）で表されるトリ置換ハロゲン化シラン及びトリアリールメチルハライドが挙げられる。

[0051] トリ置換ハロゲン化シランとしては、例えば、トリメチルクロロシラン、トリエチルクロロシラン、tert－ブチルジメチルクロロシラン、トリイソプロピルクロロシラン、ジメチルテキシルクロロシラン等が挙げられる。

[0052] トリアリールメチルハライドとしては、例えば、トリチルクロリド、モノメトキシトリチルクロリド、ジメトキシトリチルクロリド等挙げられる。

[0053] 本反応に用いる溶媒としては、反応に関与しないものであれば、特に制限はなく、

例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。反応に際しては、必要に応じ塩基を用いてもよい。塩基としては、例えばイミダゾール、1－メチルイミダゾール、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機アミン及び炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられ、塩基のみを溶媒として使用しても良い。この反応において、一般式（2）で表される化合物1モルに対し、前記のA^1-Z^1を1～40モル量程度、好ましくは2～20モル量程度使用し、塩基を1～100モル量程度、好ましくは4～60モル量程度使用する。反応温度は－30～100℃、好ましくは－10～60℃であり、反応時間は0．1～100時間、好ましくは1～48時間である。本反応により製造される一般式（4）で表される化合物は、必要に応じ単離精製することができるが、精製することなく次工程に用いることもできる。

[0054] （第4工程）

本工程では、一般式（4）で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩と$R^{1a}OCO-Z^2$（Z^2はハロゲン、p－ニトロフェノキシ基、又は1－H－イミダゾール－1－イル基を示す。R^{1a}は、炭素数9の直鎖状もしくは分枝状アルキル基又は炭素数9の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基を示す。）又は$R^{1a}OCOR^{1b}$（R^{1b}は、R^{1a}と同義、又は炭素数1～5の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基を示し、例えばイソブチル基である。）で表されるアルキルオキシカルボニル化剤又はアルケニルオキシカルボニル化剤と反応させると、一般式（5）で表わされる化合物が製造できる。

[0055] ここで、$R^{1a}OCO-Z^2$（R^{1a}及びZ^2は前記と同義である）で表されるアルキルオキシカルボニル化剤及びアルケニルオキシカルボニル化剤としては、公知のものを広く使用することができ、例えば、アルキルハロホルメート、アルケニルハロホルメート、アルキル（4－ニトロフェニル）カーボネート、アルケニル（4－ニトロフェニル）カーボネート、1－H－イミダゾール－1－カルボン酸アルキルエステル、1－H－イミダゾール－1－カルボン酸アルケニルエステル等を挙げることができる。

[0056] また、$R^{1a}OCO_2R^{1b}$（R^{1a}及びR^{1b}は前記と同義である）で表されるアルキルオキシカルボニル化剤及びアルケニルオキシカルボニル化剤としては、公知のものを広く使用することができ、例えば、ジアルキルジカーボネート、ジアルケニルジカーボネート等を挙げることができる。

[0057] 本反応で用いる$R^{1a}OCO-Z^2$（R^{1a}及びZ^2は前記と同義である）で表されるアルキルオキシカルボニル化剤及びアルケニルオキシカルボニル化剤のうち、アルキルハロホルメート及びアルケニルハロホルメートは、通常公知の方法に従い調製してもよい。例えば、トリホスゲンを、対応するアルキルアルコール又はアルケニルアルコールと反応させることによって得ることもできる。

[0058] また、本反応で用いる$R^{1a}OCO-Z^2$（R^{1a}及びZ^2は前記と同義である）で表されるアルキルオキシカルボニル化剤及びアルケニルオキシカルボニル化剤のうち、アルキル（4－ニトロフェニル）カーボネート及びアルケニル（4－ニトロフェニル）カーボネートも、通常公知の方法に従い調製できる。例えば、クロロぎ酸－4－ニトロフェニルを、対応するアルキルアルコール又はアルケニルアルコールと反応させることによって得ることもできる。

[0059] また、本反応で用いる$R^{1a}OCO-Z^2$（R^{1a}及びZ^2は前記と同義である）で表されるアルキルオキシカルボニル化剤及びアルケニルオキシカルボニル化剤のうち、1－H－イミダゾール－1－カルボン酸アルキルエステル、及び1－H－イミダゾール－1－カルボン酸アルケニルエステルも、通常公知の方法に従い調製してもよい。例えば、1，1’－カルボニルジイミダゾールを、対応するアルキルアルコール又はアルケニルアルコールと反応させることによって得ることもできる。

[0060] $R^{1a}OCO-Z^2$（R^{1a}及びZ^2は前記と同義である）で表されるアルキルハロホルメート、アルケニルハロホルメート、アルキル（4－ニトロフェニル）カーボネート、アルケニル（4－ニトロフェニル）カーボネート、1－H－イミダゾール－1－カルボン酸アルキルエステル、及び1－H－イミダゾール－1－カルボン酸アルケニルエステルは必要に応じ単離精製することができるが、精製することなく本工程に用いることもできる。

[0061] 本反応は通常公知の方法に従えばよいが、用いる溶媒としては、反応に関与しないものであれば、特に制限はなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル

、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。反応に際しては、必要に応じ塩基を用いてもよい。塩基としては、例えばイミダゾール、1－メチルイミダゾール、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－(N, N－ジメチルアミノ)ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機アミン及び炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられ、塩基のみを溶媒として使用しても良い。この反応において、一般式(4)で表される化合物1モルに対し、前記の$R^{1a}OCO-Z^2$(R^{1a}及びZ^2は前記と同義である)を0．5～20モル量程度、好ましくは1～10モル量程度使用し、塩基を0．5～100モル量程度、好ましくは1～20モル量程度使用する。反応温度は－30～100℃、好ましくは－10～30℃であり、反応時間は0．1～100時間、好ましくは1～72時間である。本反応により製造される一般式(5)で表される化合物は、必要に応じ単離精製することができるが、精製することなく次工程に用いることもできる。

[0062] (第5工程)

本工程では、一般式(5)で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩に脱保護化試薬を反応させて、一般式(1a)で表される化合物を製造できる。使用される溶媒としては、反応に関与しないものであれば、特に制限はなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、アセトン、N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、水等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。使用される脱保護化試薬としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、又はトリフルオロ酢酸、酢酸、プロピオン酸、ギ酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられ、これらの酸を水と混合して用いても良い。また、一般式(5)においてA^1及びA^2が共にトリ置換シリル基である場合には、脱保護化試薬として通常シリル基の脱保護に用いられるものを広く使用できる。例えばテトラブチルアンモニウムフロリド、フッ化水素、フッ化カリウム等のフッ化物イオン試薬を用いてもよい。この反応において、一般式(5)で表される化合物1モルに対し、

前記脱保護化試薬を0．5～200モル量程度、好ましくは2～100モル量程度使用する。反応温度は－30～150℃、好ましくは－10～50℃であり、反応時間は0．1～100時間、好ましくは1～48時間である。前記の第3工程から第5工程までは連続して行うこともできる。

[0063] （第6工程）

本工程では、一般式(5)で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩に脱保護化試薬を反応させて、選択的に一般式(5)で表される化合物の5'位のみを脱保護し、一般式(6)で表される化合物を製造できる。使用される溶媒としては、反応に関与しないものであれば、特に制限はなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、アセトン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、水等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。一般式(5)においてA[1]にトリ置換シリル基を用いた場合、使用される脱保護化試薬としては、A[1]のみを除去できるものを広く使用できる。例えば、テトラブチルアンモニウムフロリド、フッ化水素、フッ化カリウム等のフッ化物イオン試薬、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、又はトリフルオロ酢酸、酢酸、プロピオン酸、ギ酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。一般式(5)においてA[1]にトリアリールメチル基を用いた場合、脱保護化試薬としては、A[1]のみが除去できるものを広く使用できる。例えば、前記の鉱酸又は有機酸が挙げられ、これらの酸を水と混合して用いても良い。この反応において、一般式(5)で表される化合物1モルに対し、前記脱保護化試薬を0．5～200モル量程度、好ましくは1～100モル量程度使用する。反応温度は－30～150℃、好ましくは－10～50℃であり、反応時間は0．1～100時間、好ましくは0．5～24時間である。

[0064] （第7工程）

本工程では、一般式(6)で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩に脱保護化試薬を反応させて、一般式(1a)で表される化合物を製造できる。使用される溶媒としては、反応に関与しないものであれば、特に制限はなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベ

ンゼン、トルエン、アセトン、N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、水等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。一般式(6)においてA^2にトリ置換シリル基を用いた場合、使用される脱保護化試薬としては、通常シリル基の脱保護に用いられるものを広く使用できる。例えば、テトラブチルアンモニウムフロリド、フッ化水素、フッ化カリウム等のフッ化物イオン試薬、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、又はトリフルオロ酢酸、酢酸、プロピオン酸、ギ酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。一般式(6)においてA^2にトリアリールメチル基を用いた場合、脱保護化試薬としては、通常トリアリールメチル基の脱保護に用いられるものを広く使用できる。例えば、前記の鉱酸又は有機酸が挙げられ、これらの酸を水と混合して用いても良い。この反応において、一般式(6)で表される化合物1モルに対し、前記脱保護化試薬を0．5～200モル量程度、好ましくは1～100モル量程度使用する。反応温度は－30～150℃、好ましくは－10～50℃であり、反応時間は0．1～100時間、好ましくは1～48時間である。

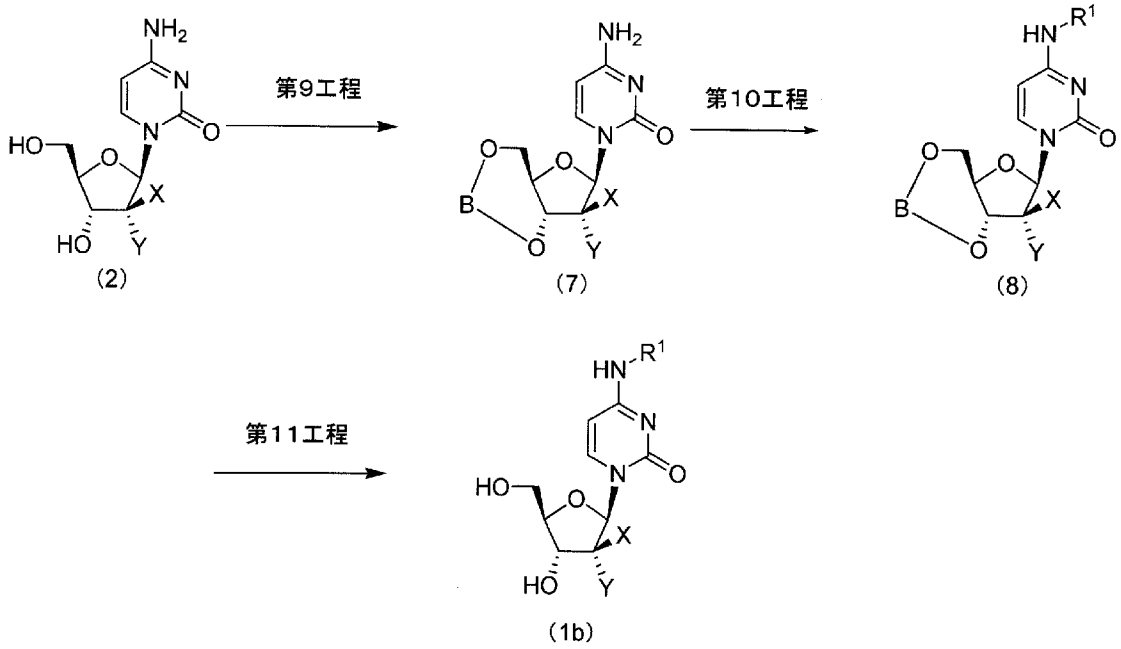
[0065] （第8工程）

本工程では、一般式(2)で表される無保護のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩と$R^{1a}OCO-Z^2$（R^{1a}及びZ^2は前記と同義である）で表されるアルキルオキシカルボニル化剤又はアルケニルオキシカルボニル化剤とを反応させ、一般式(1a)で表わされる化合物を製造する工程であり、第4工程と同様にして行うことができる。

[0066] $R^{1a}OCO-Z^2$（R^{1a}及びZ^2は前記と同義である）で表されるアルキルオキシカルボニル化剤及びアルケニルオキシカルボニル化剤としては、公知のものを広く使用することができ、例えば、アルキルハロホルメート、アルケニルハロホルメート、アルキル(4－ニトロフェニル)カーボネート、アルケニル(4－ニトロフェニル)カーボネート、1－H－イミダゾール－1－カルボン酸アルキルエステル、1－H－イミダゾール－1－カルボン酸アルケニルエステル等が挙げられる。

[0067] [化3]

反応工程式２



[0068] [製造法2(反応工程式2)]

(第9工程)

本工程では、一般式(2)で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩とZ^1－(R^3)(R^4)Si－O－Si(R^5)(R^6)－Z^1(R^3, R^4, R^5, R^6及びZ^1は前述と同義を示し、Z^1は、好ましくは塩素又は臭素である)で表される化合物と反応させることにより、一般式(7)で表わされる化合物が製造できる。一般式(7)で表される化合物は、通常公知の方法に準じて製造できる(例えば、特許文献3)。本反応に用いる溶媒としては、反応に関与しないものであれば、特に制限はなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。反応に際しては、必要に応じ塩基を用いてもよい。塩基としては、例えばイミダゾール、1－メチルイミダゾール、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－(N, N－ジメチルアミノ)ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機アミン及び炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられ、塩基のみを溶媒として使用しても良い。この反応において、一般

式(2)で表される化合物1モルに対し、前記の$Z^1-(R^3)(R^4)Si-O-Si(R^5)(R^6)-Z^1$で表される化合物を0．5～20モル量程度、好ましくは1～10モル量程度使用し、塩基を0．5～100モル量程度、好ましくは1～20モル量程度使用する。反応温度は－30～100℃、好ましくは0～60℃であり、反応時間は0．1～100時間、好ましくは1～24時間である。本反応により製造される一般式(7)で表される化合物は、必要に応じ単離精製することができるが、精製することなく次工程に用いることもできる。

[0069] (第10工程)

本工程では、一般式(7)で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩と$R^{1a}OCO-Z^2$(R^{1a}及びZ^2は前記と同義である)で表されるアルキルオキシカルボニル化剤又はアルケニルオキシカルボニル化剤と反応させ、一般式(8)で表わされる化合物を製造する工程であり、第4工程と同様にして行うことができる。

[0070] $R^{1a}OCO-Z^2$(R^{1a}及びZ^2は前記と同義である)で表されるアルキルオキシカルボニル化剤及びアルケニルオキシカルボニル化剤としては、公知のものを広く使用することができ、例えば、アルキルハロホルメート、アルケニルハロホルメート、アルキル(4－ニトロフェニル)カーボネート、アルケニル(4－ニトロフェニル)カーボネート、1－H－イミダゾール－1－カルボン酸アルキルエステル、1－H－イミダゾール－1－カルボン酸アルケニルエステル等が挙げられる。

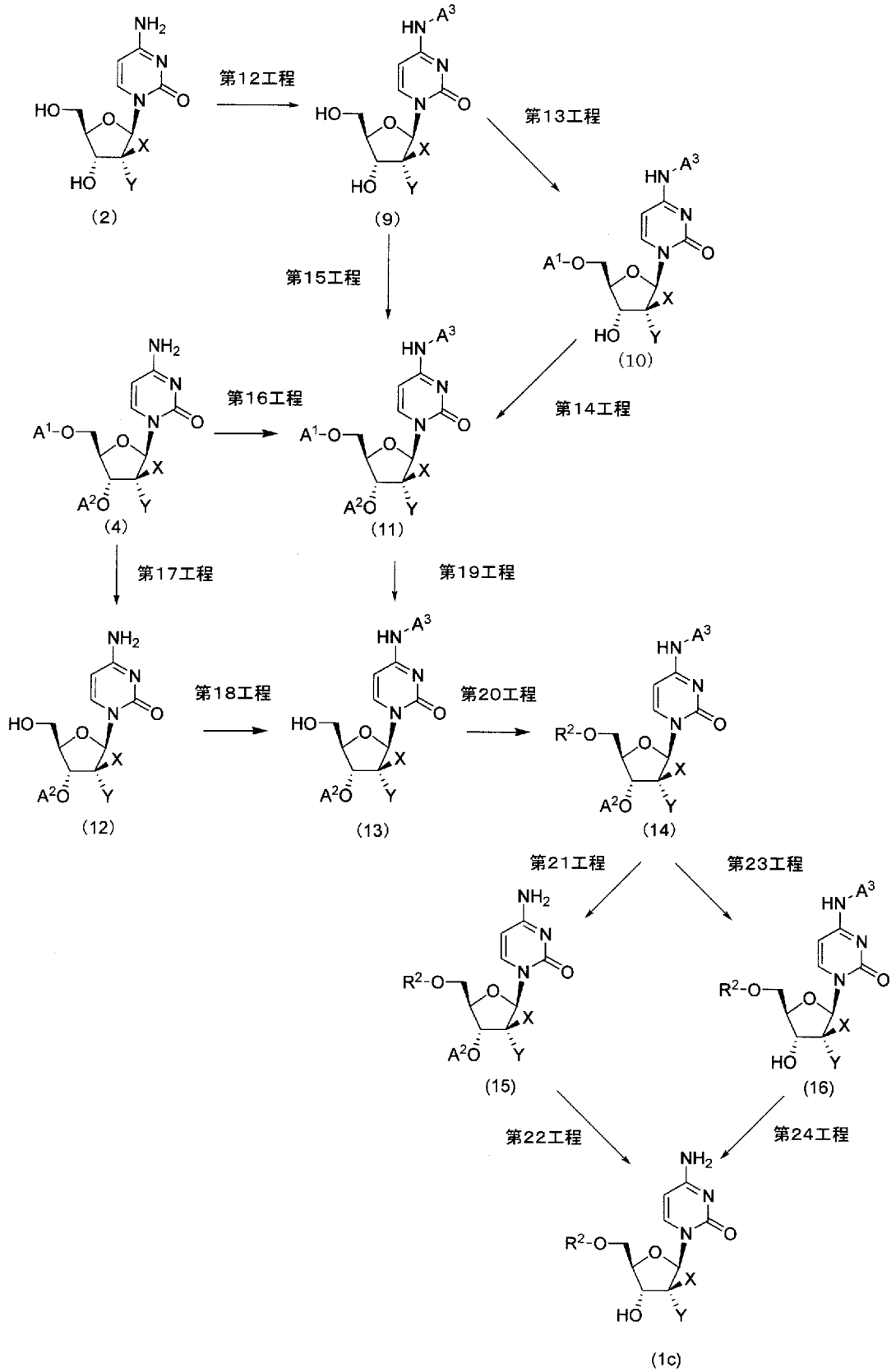
[0071] (第11工程)

本工程では、一般式(8)で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩に水酸基の脱保護化試薬を反応させて、一般式(1b)で表される化合物を製造できる。使用される溶媒としては、反応に関与しないものであれば、特に制限はなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、アセトン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。使用される脱保護化試薬としては、通常シリル基の脱保護に用いられるものを広く使用できる。例えば、テトラブチルアンモニウムフロリド、フッ化水素、フッ化カリウム等のフッ化物イオン試薬、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、又はトリフルオロ酢酸、酢酸、プロピオン酸、ギ酸、メタンスルホン酸、p－トルエ

ンスルホン酸等の有機酸が挙げられ、これらの酸を水と混合して用いても良い。この反応において、一般式(8)で表される化合物1モルに対し、前記脱保護化試薬を1～200モル量程度、好ましくは2～100モル量程度使用する。反応温度は－30～150℃、好ましくは－10～50℃であり、反応時間は0．1～100時間、好ましくは1～48時間である。

[0072] [化4]

反応工程式３


第12工程
第13工程
第14工程
第15工程
第16工程
第17工程
第18工程
第19工程
第20工程
第21工程
第22工程
第23工程
第24工程
(2)
(9)
(10)
(4)
(11)
(12)
(13)
(14)
(15)
(16)
(1c)

[0073] [製造法3(反応工程式3)]

(第12工程)

本工程では、一般式(2)で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩をアミノ基の保護化試薬と反応させて、一般式(9)で表される化合物を製造することができる。使用する溶媒としては反応に関与しないものであれば、特に制限はなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。反応に際しては、必要に応じ塩基を用いてもよい。塩基としては、例えばイミダゾール、1-メチルイミダゾール、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機アミン及び炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられ、塩基のみを溶媒として使用しても良い。使用させるアミノ基の保護化試薬としては、その保護基が酸性又は中性条件下で除去できるものであれば特に制限はなく、例えばA^3-Z^1(A^3及びZ^1は前記と同義である)又はA^3-O-A^3(A^3は前記と同義である)で表される化合物が挙げられる。

[0074] A^3-Z^1(A^3及びZ^1は前記と同義である)で表される化合物としては、例えば、酢酸ハライド、トリクロロエトキシカルボニルクロリドのようなハロアルコキシカルボニルハライド、ベンジルオキシカルボニルクロリド等のアルケニルオキシカルボニルハライドが挙げられる。

[0075] A^3-O-A^3(A^3は前記と同義である)で表される化合物としては、例えば、無水酢酸、ジ-tert-ブチルジカーボネート等が挙げられる。

[0076] この反応において、一般式(2)で表される化合物1モルに対し、前記のA^3-Z^1又はA^3-O-A^3を0.5～10モル量程度、好ましくは1～5モル量程度使用する。塩基を用いる場合、一般式(2)で表される化合物1モルに対し、塩基を0.5～20モル量程度、好ましくは1～10モル量程度使用する。反応温度は-30～150℃、好ましくは-10～70℃であり、反応時間は0.1～100時間、好ましくは1～40時間である。本

反応により製造される一般式(9)で表される化合物は、必要に応じ単離精製することができるが、精製することなく次工程に用いることもできる。

[0077] (第13工程)

本工程は、一般式(9)で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩と水酸基の保護化試薬を反応させ、選択的に一般式(9)で表される化合物の5'位のみを保護した一般式(10)で表される化合物を製造する工程であり、第1工程と同様にして行うことができる。

[0078] (第14工程)

本工程は、一般式(10)で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩と水酸基の保護化試薬を反応させ、一般式(11)で表される化合物を製造する工程であり、第2工程と同様にして行うことができる。

[0079] (第15工程)

本工程は、一般式(9)で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩と水酸基の保護化試薬を反応させ、一般式(11)で表される化合物(但し、本工程においてはA^1とA^2は同じ置換基)を製造する工程であり、第3工程と同様にして行うことができる。

[0080] (第16工程)

本工程は、一般式(4)で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩とアミノ基の保護化試薬を反応させ、一般式(11)で表される化合物を製造する工程であり、第12工程と同様にして行うことができる。

[0081] (第17工程)

本工程は、一般式(4)で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩に脱保護化試薬を反応させて、選択的に一般式(4)で表される化合物の5'位のみを脱保護し、一般式(12)で表される化合物を製造する工程であり、第6工程と同様にして行うことができる。

[0082] (第18工程)

本工程は、一般式(12)で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩とアミノ基の保護化試薬を反応させ、一般式(13)で表される化合物を製造する工程であり、

第12工程と同様にして行うことができる。

[0083] （第19工程）

本工程は、一般式（11）で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩に中性条件下脱保護化試薬を反応させて、一般式（11）で表される化合物の5'位のみを脱保護し、一般式（13）で表される化合物を製造できる（但し、本工程においてA^1はトリ置換シリル基である）。使用される溶媒としては、反応に関与しないものであれば、特に制限はなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、アセトン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。使用される脱保護化試薬としては、通常シリル基の脱保護に用いられるものであれば特に制限はないが、例えばテトラブチルアンモニウムフロリド、フッ化水素、フッ化カリウム等のフッ化物イオン試薬が挙げられる。この反応において、一般式（11）で表される化合物1モルに対し、前記脱保護化試薬を1～20モル量程度、好ましくは2～10モル量程度使用する。反応温度は－30～150℃、好ましくは－10～50℃であり、反応時間は0．1～100時間、好ましくは1～48時間である。

[0084] （第20工程）

本工程では、一般式（13）で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩と$R^{2a}OCO-Z^2$（Z^2は前記と同義である。R^{2a}は、置換基を有していてもよい炭素数5乃至12の直鎖状もしくは分枝状アルキル基を示す。R^{2a}が置換基を有する場合、置換基の数は、好ましくは1個である。当該置換基の種類は、前記R^2で示されるアルキルオキシカルボニル基が有していてもよい置換基と同様である。）で表されるアルキルオキシカルボニル化剤又はアルケニルオキシカルボニル化剤と反応させることにより、一般式（14）で表わされる化合物が製造できる。

[0085] $R^{2a}OCO-Z^2$（Z^2及びR^{2a}は前記と同義である。）で表されるアルキルオキシカルボニル化剤及びアルケニルオキシカルボニル化剤としては、公知のものを広く使用することができ、例えば、アルキルハロホルメート、アルケニルハロホルメート、アルキル（4－ニトロフェニル）カーボネート、アルケニル（4－ニトロフェニル）カーボネート、1－H

－イミダゾール－１－カルボン酸アルキルエステル、又は１－Ｈ－イミダゾール－１－カルボン酸アルケニルエステル等が挙げられる。

[0086] 本反応で用いる$R^{2a}OCO-Z^2$（Z^2及びR^{2a}は前記と同義である。）で表されるアルキルオキシカルボニル化剤及びアルケニルオキシカルボニル化剤のうち、アルキルハロホルメート及びアルケニルハロホルメートは、通常公知の方法に従い調製してもよい。例えば、トリホスゲンを、対応するアルキルアルコール又はアルケニルアルコールと反応させることによって得ることもできる。また、本反応で用いる$R^{2a}OCO-Z^2$（Z^2及びR^{2a}は前記と同義である。）で表されるアルキルオキシカルボニル化剤及びアルケニルオキシカルボニル化剤のうち、アルキル（４－ニトロフェニル）カーボネート及びアルケニル（４－ニトロフェニル）カーボネートも、通常公知の方法に従い調製できる。例えば、クロロぎ酸－４－ニトロフェニルを、対応するアルキルアルコール又はアルケニルアルコールと反応させることによって得ることもできる。また、本反応で用いる$R^{2a}OCO-Z^2$（Z^2及びR^{2a}は前記と同義である。）で表されるアルキルオキシカルボニル化剤及びアルケニルオキシカルボニル化剤のうち、１－Ｈ－イミダゾール－１－カルボン酸アルキルエステル及び１－Ｈ－イミダゾール－１－カルボン酸アルケニルエステルも、通常公知の方法に従い調製してもよい。例えば、１，１’－カルボニルジイミダゾールを、対応するアルキルアルコール又はアルケニルアルコールと反応させることによって得ることもできる。

[0087] $R^{2a}OCO-Z^2$（Z^2及びR^{2a}は前記と同義である。）で表されるアルキルハロホルメート、アルケニルハロホルメート、アルキル（４－ニトロフェニル）カーボネート、アルケニル（４－ニトロフェニル）カーボネート、１－Ｈ－イミダゾール－１－カルボン酸アルキルエステル及び１－Ｈ－イミダゾール－１－カルボン酸アルケニルエステルは必要に応じ単離精製することができるが、精製することなく本工程に用いることもできる。本反応は通常公知の方法に従えばよいが、用いる溶媒としては、反応に関与しないものであれば、特に制限はなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。反応に際しては、必要に応じ塩基

を用いてもよい。塩基としては、例えばイミダゾール、1－メチルイミダゾール、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－(N, N－ジメチルアミノ)ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機アミン及び炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられ、塩基のみを溶媒として使用しても良い。この反応において、一般式(13)で表される化合物1モルに対し、前記の$R^{2a}OCO-Z^2$(Z^2及びR^{2a}は前記と同義である。)を0．5～20モル量程度、好ましくは1～10モル量程度使用する。塩基を用いる場合、一般式(13)で表される化合物1モルに対し、塩基を0．5～100モル量程度、好ましくは1～20モル量程度使用する。反応温度は－30～100℃、好ましくは－10～50℃であり、反応時間は0．1～100時間、好ましくは1～24時間である。本反応により製造される一般式(14)で表される化合物は、必要に応じ単離精製することができるが、精製することなく次工程に用いることもできる。

[0088] (第21工程)

本工程では、一般式(14)で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩とアミノ基の保護基の脱保護化試薬を反応させて、一般式(15)で表される化合物を製造できる。使用される脱保護化試薬としてはA^3で示される置換基のみが除去できるものであれば特に制限はなく、A^3がアセチル基、tert－ブトキシカルボニル基等の場合には塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、又はトリフルオロ酢酸、酢酸、プロピオン酸、ギ酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられ、これらの酸を水と混合して用いても良い。A^3がベンジルオキシカルボニル基のようなアルケニルオキシカルボニル基の場合には、接触還元を用いることができる。使用する溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、n－プロパノール、イソプロパノール、水等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。この反応において、一般式(14)で表される化合物1モルに対し、前記脱保護化試薬を0．5～200モル量程度、好ましくは1～100モル量程度使用する。反応温度は－30～150℃、好ましくは－10～50℃であり、反応時間は0．1～1

00時間、好ましくは1～24時間である。

[0089] （第22工程）

本工程は、一般式（15）で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩と水酸基の保護基の脱保護化試薬を反応させ、一般式（1c）で表される化合物を製造する工程であり、第7工程と同様にして行うことができる。

[0090] （第23工程）

本工程は、一般式（14）で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩と水酸基の保護基の脱保護化試薬を反応させ、一般式（16）で表される化合物を製造する工程であり、第7工程と同様にして行うことができる。

[0091] （第24工程）

本工程は、一般式（16）で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩とアミノ基の保護基の脱保護化試薬を反応させ、一般式（1c）で表される化合物を製造する工程であり、第21工程と同様にして行うことができる。

[0092] 前記のごとく得られた本発明化合物、及びその他の各化合物は通常公知の方法で塩、とりわけ薬学的に許容される塩を形成することができる。

[0093] 本発明化合物もしくはその塩、又はその他化合物もしくはその塩は、通常公知の分離精製手段、例えば濃縮、溶媒抽出、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等を用いることにより単離精製可能である。

[0094] 医薬組成物

本発明は、一般式（1）で表される本発明化合物の少なくとも1種又はその薬学的に許容される塩の有効量を含有する医薬組成物を提供するものである。

[0095] 本発明の化合物を医薬として用いるにあたっては、薬学的担体と配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能である。投与形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等のいずれでもよく、好ましくは、経口剤が採用される。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

[0096] 薬学的担体としては、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、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、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、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。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。

[0097] 経口用固形製剤を調製する場合は、本発明化合物に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されるものでよく、例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等を、結合剤としては、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等が用いられ、崩壊剤としては、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等を、滑沢剤としては、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等を、着色剤としては、酸化チタン、酸化鉄等を、矯味・矯臭剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等を例示できる。

[0098] 経口用液体製剤を調製する場合は、本発明化合物に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合矯味・矯臭剤としては、前記に挙げられたものでよく、緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム等が、安定剤としては、トラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

[0099] 注射剤を調製する場合は、本発明化合物にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。この場合のpH調節剤及び緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖等が例示できる。

[0100] 坐剤を調製する場合は、本発明化合物に当業界において公知の製剤用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセリド等を、さらに必要に応じてツイーン(登録商標)のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

[0101] 軟膏剤を調製する場合は、本発明化合物に通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

[0102] 貼付剤を調製する場合は、通常の支持体に前記軟膏、クリーム、ゲル、ペースト等を常法により塗布すればよい。支持体としては、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布及び軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルムあるいは発泡体シートが適当である。

[0103] 前記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明化合物又はその塩の量は、これを適用すべき患者の症状により、あるいはその剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤では約0.05～1000mg、注射剤では約0.01～500mg、坐剤では約1～1000mgとするのが望ましい。また、前記投与形態を有する薬剤の1日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、通常成人1日あたり約0.05～5000mg、好ましくは0.1～1000mgとすればよく、これを1日1回又は2～4回程度に分けて投与するのが好ましい。

[0104] 本発明化合物を含有する薬剤を投与することにより治療できる疾病としては、例えば悪性腫瘍の場合、頭頚部癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、胆嚢・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頚癌、子宮体癌、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍、骨・軟部肉腫、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、皮膚癌、脳腫瘍等が挙げられる。

[0105] 以下に比較例、実施例、薬理試験例及び製剤例を示し、本発明をさらに詳しく説明する。しかしながら、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

[0106] 実施例1

4－N－(n－ノニルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－3', 5'－O－(1, 1, 3, 3－テトライソプロピルジシロキサン－1, 3－ジイル)－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物1a)

3', 5'－O－(1, 1, 3, 3－テトライソプロピルジシロキサン－1, 3－ジイル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(以下、3', 5'－O－TIPDS－CNDAC)(500mg)をピリジン(3. 0ml)に溶解し、窒素雰囲気下クロロぎ酸－n－ノニル(244mg)を加え、混合物を室温で1. 5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%メタノール／クロロホルム)により精製し、化合物1a(532mg, 81%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 10.8 (1H, br s), 8.00(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.76 - 4.65 (1H, m), 4.26 - 3.90 (6H, m), 1.61 - 1.56 (2H, m), 1.38 - 1.12 (12H, m), 1.09 - 0.96 (28H, m), 0.86 - 0.82 (3H, m); FAB-LRMS(negative) m/z 663 $(M-H)^-$.

4－N－(n－ノニルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物1)

化合物1a(532mg)のTHF(2. 9ml)溶液に、窒素雰囲気下1. 0M テトラブチルアンモニウムフロリド(以下、TBAF)／THF溶液(1. 44ml)と酢酸(82. 2μL)の混合溶液を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。反応溶液を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0－5%メタノール／クロロホルム)により精製し、化合物1(174mg, 52%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 10.8 (1H, br s), 8.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.27 - 6.24 (1H, m), 6.20 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.22 (1H, t, J = 5.4 Hz), 4.47-4.37 (1H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.95-3.71 (3H, m), 3.67-3.59 (1H, m), 1.61 - 1.54 (2H, m), 1.40 - 1.21 (12H, m), 0.86 - 0.82 (3H, m); FAB-LRMS m/z 423 $(M H^+)$.

mp 66℃。

[0107] 実施例2

クロロギ酸－5－ノニル(化合物2a)

トリホスゲン(4．97g)のジクロロメタン(12．5ml)溶液に、窒素雰囲気下0℃で5－ノナノール(8．69ml)を滴下した。得られた溶液にピリジン(4．0ml)のジクロロメタン(2．5ml)溶液を内温が10℃を越えないように滴下し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと冷水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、塩化カルシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を減圧下(13mmHg、95－96℃)蒸留により精製し、化合物2a(8．68g，84%)を無色液体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 4.96 (1H, m), 1.66－1.57 (4H, m), 1.41-1.36(8H, m), 0.93(6H, t, J = 7.3Hz).

4－N－(ノナン－5－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－3', 5'－O－(1, 1, 3, 3－テトライソプロピルジシロキサン－1, 3－ジイル)－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物2b)

原料化合物として3', 5'－O－TIPDS－CNDAC(650mg)とクロロギ酸－5－ノニル(化合物2a)(407mg)を用い、化合物1と同様にして、化合物2b(780mg，89%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR($DMSO-d_6$) δ 10.7 (1H, br s), 7.98(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.19 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.81 - 4.72 (2H, m), 4.62 - 4.15 (2H, m), 3.98 - 3.90 (2H, m), 1.62 - 1.43 (4H, m), 1.38 - 1.16 (8H, m), 1.12 - 1.00 (28H, m), 0.95 - 0.84 (6H, m); FAB-LRMS (negative) m/z 663 $(M-H)^-$.

4－N－(ノナン－5－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物2)

化合物2b(780mg)と1．0M TBAF／THF溶液(2．35ml)と酢酸(0．13ml)との混合溶液を用い、化合物1と同様にして、化合物2(296mg，60%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR($DMSO-d_6$) δ 10.7 (1H, br s), 8.32 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.26 (1H, br s), 6.19 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.25 (1H, br s), 4.81 - 4.72 (1H, m), 4.43 - 4.39 (1H, m), 3.92-3.60 (4H, m), 1.55-1.53 (4H, m), 1.35 - 1.20 (8H, m),

0.91 - 0.83 (6H, m); FAB-LRMS (negative) m/z 421 $(M-H)^-$.

mp 83.6℃。

[0108] 実施例3

4－ニトロフェニル－(Z)－6－ノネン－1－イルカーボネート(化合物3a)

クロロぎ酸－4－ニトロフェニル(3.54g)のジクロロメタン(25.8ml)溶液に、窒素雰囲気下0℃で(Z)－6－ノネン－1－オール(5.0g)、ピリジン(2.99ml)とジクロロメタン(11.2ml)の混合溶液を加えた。混合物をその後室温に昇温し、一終夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(11%酢酸エチル／ヘキサン)により精製した。化合物3a(3.48g, 64%)を無色液体として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 8.28 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 9.2 Hz), 5.44 - 5.27 (1H, m), 4.29 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.10 - 1.99 (2H, m), 1.82 - 1.65 (2H, m), 1.54 - 1.35 (6H, m), 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz); FAB-LRMS m/z 308 (MH^+).

4－N－[(Z)－6－ノネン－1－イルオキシカルボニル]－2'－シアノ－2'－デオキシ－3', 5'－O－(1, 1, 3, 3－テトライソプロピルジシロキサン－1, 3－ジイル)－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物3b)

3', 5'－O－TIPDS－CNDAC(700mg)のジクロロメタン(4.24ml)溶液に、窒素雰囲気下化合物3a(1.74g)と4－(N, N－ジメチルアミノ)ピリジン(173mg)を加え、混合物を室温で3日間攪拌した。これにクロロぎ酸－n－ノニル(244mg)を加え、得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0－5%メタノール／クロロホルム)により精製した。化合物3b(678mg, 72%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 10.7 (1H, br s), 8.00(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.38 - 5.24 (2H, m), 4.75 - 4.65 (1H, m), 4.26 - 4.08 (4H, m), 3.98 - 3.90 (2H, m), 2.01 - 1.96 (4H, m), 1.62 - 1.57 (2H, m), 1.35 - 1.30 (4H, m), 1.08 - 0.94 (28H, m), 0.90 - 0.86 (3H, m); FAB-LRMS (negative) m/z 661 $(M-H)^-$.

4－N－[(Z)－6－ノネン－1－イルオキシカルボニル]－2'－シアノ－2'－デオキ

シー1－β－D－アラビノフラノシルシトシン（化合物3）

化合物3b（678mg）と1．0M TBAF／THF溶液（2．04ml）と酢酸（0．12ml）との混合溶液を用い、化合物1と同様にして化合物3（298mg，69％）を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 10.8 (1H, br s), 8.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.25 (1H, d, J = 5.7 Hz), 6.20 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.40 - 5.21 (2H, m), 4.46-4.39 (1H, m), 4.10 (2H, d, J = 6.5 Hz), 3.92-3.71 (3H, m), 3.66-3.58 (1H, m), 2.04 - 1.93 (4H, m), 1.62 - 1.57 (2H, m), 1.38 - 1.30 (4H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.6 Hz); FAB-LRMS m/z 421 (MH$^+$).

mp 72．4 ℃。

[0109] 実施例4

4－ニトロフェニル－（Z）－3－ノネン－1－イルカーボネート（化合物4a）

（Z）－3－ノネン－1－オール（5．0g）を用い、化合物3aと同様にして化合物4a（2．91g，54％）を無色液体として得た。

^{1}H-NMR(CDCl$_3$) δ 8.28 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 9.2 Hz), 5.64 - 5.53 (1H, m), 5.44 - 5.33 (1H, m), 4.31 - 4.26 (2H, m), 2.56 - 2.53 (2H, m), 2.08 - 2.03 (2H, m), 1.43 - 1.23 (6H, m), 0.91 - 0.86 (3H, m); FAB-LRMS m/z 308 (MH$^+$).

4－N－［（Z）－3－ノネン－1－イルオキシカルボニル］－2’－シアノ－2’－デオキシ－3’，5’－O－（1，1，3，3－テトライソプロピルジシロキサン－1，3－ジイル）－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン（化合物4b）

3’，5’－O－TIPDS－CNDAC（700mg）と化合物4a（1．74g）を用い、化合物3aと同様にして化合物4b（693mg，74％）を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 10.8 (1H, br s), 8.00(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.19 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.52 - 5.30 (2H, m), 4.80 - 4.60 (1H, m), 4.26 - 4.08 (4H, m), 3.96 - 3.90 (2H, m), 2.40 - 2.32 (2H, m), 2.03 - 1.95 (2H, m), 1.34 - 1.23 (6H, m), 1.14 - 0.94 (28H, m), 0.84 - 0.79 (3H, m); FAB-LRMS m/z 663 (MH$^+$).

4－N－［（Z）－3－ノネン－1－イルオキシカルボニル］－2’－シアノ－2’－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン（化合物4）

化合物4b(693mg)と1．0M TBAF／THF溶液(2．09ml)と酢酸(0．12ml)との混合溶液を用い、化合物1と同様にして化合物4(312mg，71％)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$)δ 10.8 (1H, br s), 8.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.25 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.19 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.52 - 5.43 (1H, m), 5.40 -5.31 (1H, m), 5.22 (1H, t, J = 5.1 Hz), 4.46-4.39 (1H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.92 - 3.58 (4H, m), 2.40 - 2.32 (2H, m), 2.03 - 1.96 (2H, m), 1.35 - 1.20 (6H, m), 0.88 - 0.80 (3H, m); FAB-LRMS m/z 421 (MH$^+$).

mp 65 ℃。

[0110] 実施例5

4－ニトロフェニル－(E)－2－ノネン－1－イルカーボネート(化合物5a)

(E)－2－ノネン－1－オール(5．0g)を用い、化合物3aと同様にして化合物5a(2．04g，38％)を無色液体として得た。

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ 8.28 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 9.2 Hz), 5.97 - 5.86 (1H, m), 5.70 - 5.60 (1H, m), 4.73 - 4.71 (2H, m), 2.14 - 2.03 (2H, m), 1.43 - 1.28 (8H, m), 0.91 - 0.86 (3H, m); FAB-LRMS m/z 308 (MH$^+$).

4－N－[(E)－2－ノネン－1－イルオキシカルボニル]－2'－シアノ－2'－デオキシ－3'，5'－O－(1，1，3，3－テトライソプロピルジシロキサン－1，3－ジイル)－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物5b)

3'，5'－O－TIPDS－CNDAC(700mg)と化合物5a(1．74g)を用い、化合物3aと同様にして化合物5b(719mg，75％)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$)δ 10.8 (1H, br s), 8.00(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.70 - 5.45 (2H, m), 4.69 - 4.67 (1H, m), 4.26 - 4.08 (4H, m), 3.96 - 3.91 (2H, m), 2.10 - 2.00 (2H, m), 1.45 - 1.23 (8H, m), 1.11 - 0.94 (28H, m), 0.86 - 0.81 (3H, m); FAB-LRMS m/z 663 (MH$^+$).

4－N－[(E)－2－ノネン－1－イルオキシカルボニル]－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物5)

化合物5b(719mg)と1．0M TBAF／THF溶液(2．17ml)と酢酸(0．12 ml)

との混合溶液を用い、化合物1と同様にして化合物5(227mg, 50%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 10.8 (1H, br s), 8.34 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.25 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.19 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.69 - 5.47 (2H, m), 5.22 (1H, t, J = 5.4 Hz), 4.67 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.46-4.39 (1H, m), 3.92 - 3.71 (3H, m), 3.66 - 3.58 (1H, m), 2.12 - 2.05 (2H, m), 1.35 - 1.24 (8H, m), 0.89 - 0.82 (3H, m); FAB-LRMS(negative) m/z 419 $(M-H)^-$.

mp 71.1 ℃。

[0111] 実施例6

4－ニトロフェニル－8－ノネン－1－イルカーボネート(化合物6a)

8－ノネン－1－オール(5.0g)を用い、化合物3aと同様にして化合物6a(3.80g, 70%)を無色液体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 8.28 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 9.2 Hz), 5.89 - 5.74 (1H, m), 5.04 - 4.92 (2H, m), 4.29 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.09 - 2.02 (2H, m), 1.82 - 1.74 (2H, m), 1.45 - 1.36 (6H, m); FAB-LRMS m/z 308 (MH^+).

4－N－(8－ノネン－1－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－3', 5'－O－(1, 1, 3, 3－テトライソプロピルジシロキサン－1, 3－ジイル)－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物6b)

3', 5'－O－TIPDS－CNDAC(700mg)と化合物6a(1.74g)を用い、化合物3aと同様にして化合物6b(632mg, 67%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 10.8 (1H, br s), 8.00(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.85 - 5.70 (1H, m), 5.02 - 4.89 (2H, m), 4.78 - 4.68 (1H, m), 4.26 - 4.08 (4H, m), 3.90 - 3.80 (2H, m), 2.04 - 1.90 (2H, m), 1.61 - 1.56 (2H, m), 1.39 - 1.20 (6H, m), 1.28 - 0.82 (28H, m); FAB-LRMS(negative) m/z 661 $(M-H)^-$.

4－N－(8－ノネン－1－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物6)

化合物6b(632mg)と1.0M TBAF／THF溶液(1.91 ml)と酢酸(0.11ml)

との混合溶液を用い、化合物1と同様にして化合物6(269mg, 67%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 10.8 (1H, br s), 8.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.25 (1H, d, J = 5.7 Hz), 6.20 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.85 - 5.79 (1H, m), 5.76 - 5.70 (1H, m), 5.24 -5.20 (1H, m), 4.46 - 4.39 (1H, m), 4.10 (1H, t, J = 6.8 Hz), 3.92 - 3.72 (3H, m), 3.66 - 3.58 (1H, m), 2.04 - 1.96 (2H, m), 1.65 - 1.50 (2H, m), 1.40 - 1.20 (8H, m); FAB-LRMS m/z 421 (MH^+).

mp 72.7 ℃。

[0112] 実施例7

4－ニトロフェニル－(Z)－2－ノネン－1－イルカーボネート(化合物7a)

(Z)－2－ノネン－1－オール(5.0g)を用い、化合物3aと同様にして化合物7a(3.80g, 71%)を無色液体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 8.28 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 9.2 Hz), 5.83 - 5.73 (1H, m), 5.67 - 5.57 (1H, m), 4.85 - 4.82 (2H, m), 2.19 - 2.11(2H, m), 1.48 - 1.23 (6H, m), 0.91 - 0.86 (3H, m); FAB-LRMS m/z 308 (MH^+).

mp 62 ℃

4－N－[(Z)－2－ノネン－1－イルオキシカルボニル]－2'－シアノ－2'－デオキシ－3', 5'－O－(1, 1, 3, 3－テトライソプロピルジシロキサン－1, 3－ジイル)－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物7b)

3', 5'－O－TIPDS－CNDAC(700mg)と化合物7a(1.74g)を用い、化合物3aと同様にして化合物7b(852mg, 91%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 10.8 (1H, br s), 8.00(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.19 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.87 - 5.76 (1H, m), 5.61 - 5.51 (1H, m), 4.75 - 4.65 (1H, m), 4.58 - 4.56 (2H, m), 4.26 - 4.15 (2H, m), 3.97 - 3.92 (2H, m), 2.20 - 1.98(2H, m), 1.32 - 1.23 (8H, m), 1.12 - 0.99 (28H, m), 0.90 - 0.81 (3H, m); FAB-LRMS m/z 663 (MH^+).

4－N－[(Z)－2－ノネン－1－イルオキシカルボニル]－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物7)

化合物7b(852mg)と1．0M TBAF／THF溶液(2．57ml)と酢酸(0．15ml)との混合溶液を用い、化合物1と同様にして化合物7(234mg, 43%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 10.8 (1H, br s), 8.34 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.25 (1H, d, J = 5.7 Hz), 6.19 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.87 - 5.76 (1H, m), 5.61 - 5.51 (1H, m), 5.22 (1H, t, J = 5.4 Hz), 4.57 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.46 - 4.39 (1H, m), 3.92 - 3.72 (3H, m), 3.66 - 3.59 (1H, m), 2.05 - 1.98 (2H, m), 1.30 - 1.20 (8H, m), 0.90 - 0.81 (3H, m); FAB-LRMS (negative) m/z 419 $(M-H)^-$。

[0113] 実施例8

<u>4－N－アセチル－5'－O－(n－ヘキシルオキシカルボニル)－3'－O－トリイソプロピルシリル－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物8a)</u>

4－N－アセチル－3'－O－トリイソプロピルシリル－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(以下、4－N－アセチル－3'－O－TIPS－CNDAC)(450mg)のピリジン(3．0ml)溶液に、窒素雰囲気下、クロロぎ酸－n－ヘキシル(980μL)を加え、混合物を室温で一終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル／ヘキサン)により精製し、化合物8a(462mg, 80%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 11.0 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.21 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.80 (1H, m), 4.42(2H, m), 4.07 (4H, m), 2.11 (3H, s), 1.57 (2H, m), 1.25 (6H, m), 1.12-1.05 (21H, m), 0.83 (3H, m); FAB-LRMS m/z (negative)577$(M-H)^-$.

<u>4－N－アセチル－5'－O－(n－ヘキシルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(8b)</u>

化合物8a(462mg)のTHF(3．9ml)溶液に、1．0M TBAF／THF溶液(874μL)と酢酸(50．6μL)の混合溶液を加え、混合物を室温で一時間攪拌した。反応溶液を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0－5%メタノール／クロロホルム)に

より精製し、化合物8b(220mg, 65%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 11.0 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.46 (1H, bs), 6.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.49-4.34 (3H, m), 4.00-3.77(4H, m), 2.16 (3H, s), 1.58 (2H, m), 1.33 (6H, m), 0.81 (3H, m); FAB-LRMS m/z 423(MH^+).

5'－O－(n－ヘキシルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物8)

化合物8b(220mg)を10%塩酸／メタノール溶液(5. 2ml)に溶解し、室温で5時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、これにヘキサンを加え、超音波により粉末化した。固体を濾取し、化合物8(120mg, 61%)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 7.59 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.36 (2H, br d), 6.34 (1H, m), 6.17 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.77 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.39 (2H, m), 4.32 (1H, m), 4.08 (2H, t, 6.6 Hz), 3.92 (1H, m), 3.83 (1H, t, J = 7.6 Hz), 1.58 (2H, m), 1.26 (6H, m), 0.84(3H, m); FAB-LRMS m/z (negative)379($M-H)^-$.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{24}N_4O_6$: C, 53.68; H, 6.36; N, 14.73. Found: C, 53.55; H, 6.29; N, 14.57;

mp 154. 1 ℃。

[0114] 実施例9

4－N－アセチル－5'－O－(n－ヘプチルオキシカルボニル)－3'－O－ジメチルテキシルシリル－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物9a)

4－N－アセチル－3'－O－ジメチルテキシルシリル－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(以下、4－N－アセチル－3'－O－TDS－CNDAC)(300mg、0. 69mmol)とクロロぎ酸－n－ヘプチル(490μL)を用い、化合物8aと同様にして化合物9a(360mg, 90%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 11.0 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.26 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.67 (1H, m), 4.37(2H, m), 4.07 (4H, m), 2.11 (3H, s),

1.57 (3H, m), 1.26 (8H, m), 0.83 (15H, m), 0.19 (6H, m); FAB-LRMS m/z 579(MH^+).

4－N－アセチル－5’－O－(n－ヘプチルオキシカルボニル)－2’－シアノ－2’－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物9b)

化合物9a(360mg)と1．0M TBAF／THF溶液(746μL)と酢酸(43μL)との混合溶液を用い、化合物8bと同様にして化合物9b(150mg，55%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 11.0 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.46 (1H, bs), 6.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.49-4.34 (3H, m), 4.00-3.77(4H, m), 2.16 (3H, s), 1.58 (2H, m), 1.33 (8H, m), 0.81 (3H, m); FAB-LRMS m/z 437(MH^+).

5’－O－(n－ヘプチルオキシカルボニル)－2’－シアノ－2’－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物9)

化合物9b(150mg)と10%塩酸／メタノール溶液(3．4ml)とを用い、化合物8と同様にして化合物9(96mg，72%)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 7.60 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.40 (2H, br d), 6.35 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.40 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 12.0 Hz), 4.08 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.93 (1H, m), 3.83 (1H, m), 1.58 (2H, m), 1.25 (8H, m), 0.84 (3H, t, J = 6.6 Hz); FAB-LRMS m/z 395(MH^+).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{26}N_4O_6$: C, 54.81; H, 6.64; N, 14.20. Found: C, 54.58; H, 6.68; N, 14.09;

mp 152．2 ℃。

[0115] 実施例10

4－N－アセチル－5’－O－(n－オクチルオキシカルボニル)－3’－O－トリイソプロピルシリル－2’－シアノ－2’－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物10a)

4－N－アセチル－3’－O－TIPS－CNDAC(300mg)とクロロぎ酸－n－オクチル(157μL)を用い、化合物8aと同様にして化合物10a(583mg，70%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 11.0 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.28 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.27 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.63 (2H, m), 4.38(2H, m), 4.05 (2H, m), 2.11 (3H, s), 1.57 (5H, m), 1.25 (8H, m), 0.84 (18H, m), 0.19 (6H, m); FAB-LRMS m/z 607 (MH^+).

4－N－アセチル－5’－O－(n－オクチルオキシカルボニル)－2’－シアノ－2’－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物10b)

化合物10a(580mg)と1．0M TBAF／THF溶液(1．05ml)と酢酸(60μL)との混合溶液を用い、化合物8bと同様にして化合物10b(193mg，45％)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 11.0 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28 (1H, d, J =7.6 Hz), 6.46 (1H, bs), 6.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.49-4.34 (3H, m), 4.00-3.77(4H, m), 2.16 (3H, s), 1.58 (2H, m), 1.33 (10H, m), 0.81 (3H, m).

5’－O－(n－オクチルオキシカルボニル)－2’－シアノ－2’－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物10)

化合物10b(2．4g)と10％塩酸／メタノール溶液(50ml)とを用い、化合物8と同様にして化合物10(1．95g，90％)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 7.57 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.29 (2H, br d), 6.34 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.40 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 12.0 Hz), 4.08 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.93 (1H, m), 3.83 (1H, m), 1.58 (2H, m), 1.25 (8H, m), 0.84 (3H, t, J = 6.6 Hz); FAB-LRMS m/z 409 (MH^+).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{28}N_4O_6$: C, 55.87; H, 6.91; N, 13.72. Found: C, 55.71; H, 6.92; N, 13.62

mp 143．1 ℃。

[0116] 実施例11

4－N－アセチル－5’－O－(ノナン－5－イルオキシカルボニル)－3’－O－ジメチルテキシルシリル－2’－シアノ－2’－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物11a)

4－N－アセチル－3’－O－TDS－CNDAC(300mg)と化合物2a(713 mg)

を用い、化合物8aと同様にして化合物11a(392mg, 94%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 11.0 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.30 (1H, d, J =7.6 Hz), 6.28 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.83 (1H, m), 4.65(1H, m), 4.40 (2H, m),4.07(2H,m), 2.13 (3H, s), 1.63-1.34 (12H, m), 0.85 (18H, m),0.19 (6H, m); FAB-LRMS m/z 607 (MH^+).

4－N－アセチル－5'－O－(ノナン－5－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物11b)

化合物11a(390mg)と1.0M TBAF／THF溶液(704μL)と酢酸(40μL)との混合溶液を用い、化合物8bと同様にして化合物11b(200mg, 67%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 11.0 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28 (1H, d, J =7.6 Hz), 6.46 (1H, bs), 6.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.49-4.34 (3H, m), 4.00-3.77(4H, m), 2.16 (3H, s),1.51 (4H, m), 1.24 (8H, m), 0.84 (6H, m) ; FAB-LRMS m/z(negative)449 $(M-H)^-$.

5'－O－(ノナン－5－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物11)

化合物11b(200mg)と10%塩酸／メタノール溶液(4.3ml)とを用い、化合物8と同様にして化合物11(143mg, 79%)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 7.57 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.30 (2H, br d), 6.34 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.18 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.75 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.61 (1H, m), 4.41 (2H, m), 4.31 (1H, dd, 6.6 Hz, 12.2 Hz), 3.93 (1H, m), 3.83 (1H, t, J = 7.6 Hz), 1.51 (4H, m), 1.24 (8H, m), 0.84 (6H, m); FAB-LRMS m/z 423 (MH^+).

Anal. Calcd for $C_{20}H_{30}N_4O_6$: C, 56.86; H, 7.16; N, 13.26. Found: C, 56.55; H, 7.14; N, 13.24;

mp 167.2 ℃。

[0117] 実施例12

4－N－アセチル－5'－O－(n－ノニルオキシカルボニル－3'－O－トリイソプロピ

ルシリル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物12a)

4－N－アセチル－3'－O－TIPS－CNDAC(190mg)とクロロぎ酸－n－ノニル(180μL)を用い、化合物8aと同様にして化合物12a(250mg, 96%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 10.8 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.21 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.79 (1H, m),4.41 (2H,m) 4.15-4.02(4H, m), 2.11 (3H, s), 1.57-1.04 (2H, m), 0.84 (3H, t, J = 6.6 Hz); FAB-LRMS m/z 621 (MH^+).

4－N－アセチル－5'－O－(n－ノニルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物12b)

化合物12a(250mg)と1.0M TBAF／THF溶液(0.44ml)と酢酸(25μL)との混合溶液を用い、化合物8bと同様にして化合物12b(158mg, 63%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 11.0 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28 (1H, d, J =7.6 Hz), 6.46 (1H, bs), 6.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.49-4.34 (3H, m), 4.00-3.77(4H, m), 2.16 (3H, s), 1.58(2H, m), 1.33 (12H, m), 0.81 (3H, m).

5'－O－(n－ノニルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物12)

化合物12b(158mg)と10%塩酸／メタノール溶液(2.5ml)とを用い、化合物8と同様にして化合物12(72mg, 68%)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 7.57 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.31, 7.27 (each 1H, each br s), 6.34 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.17 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.76 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.39 (1H, m), 4.31 (1H, m), 4.08 (2H, t, J =6.3 Hz), 3.92 (1H, m), 3.82 (1H, m), 1.58 (2H, m), 1.25 (12H, m), 0.83 (3H, m); FAB-LRMS m/z 409 (MH^+).

FAB-LRMS m/z 424 (MH^+).

mp 143.1 ℃。

[0118] 実施例13

クロロギ酸－4－ヘプチル(化合物13a)

トリホスゲン(4．97g)と4－ヘプタノール(7．0ml)を用い、化合物2aと同様にして減圧下(13mmHg、69－70℃)蒸留により精製し、化合物13a(6．85g，77％)を無色液体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 4.96 (1H, m), 1.74－1.54 (4H, m), 1.50-1.29(4H, m), 0.94(6H, m).

4－N－アセチル－5'－O－(ヘプタン－4－イルオキシカルボニル)－3'－O－ジメチルテキシルシリル－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物13b)

4－N－アセチル－3'－O－TDS－CNDAC(300mg)と化合物13a(493mg)を用い、化合物8aと同様にして化合物13b(368mg，92％)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR($DMSO-d_6$) δ 11.0 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.28 (1H, d, J =7.8 Hz), 6.26 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.66 (2H, m),4.38 (2H, m) 4.04(2H, m), 2.11 (3H, s), 1.59-1.48 (5H, m), 1.29(4H,m),0.86 (18H, m),0.19,0.16(each 3H,each s); FAB-LRMS m/z 579 (MH^+).

4－N－アセチル－5'－O－(ヘプタン－4－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物13c)

化合物13b(360mg)と1．0M TBAF／THF溶液(0．68ml)と酢酸(39μL)との混合溶液を用い、化合物8bと同様にして化合物13c(200mg，74％)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR($DMSO-d_6$) δ 11.0 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28 (1H, d, J =7.6 Hz), 6.46 (1H, bs), 6.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.49-4.34 (3H, m), 4.00-3.77(4H, m), 2.16 (3H, s),1.51 (4H, m), 1.27 (4H, m), 0.86 (6H, m).

5'－O－(ヘプタン－4－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物13)

化合物13c(200mg)と10％塩酸／メタノール溶液(4．6ml)とを用い、化合物8と同様にして化合物13(130mg，72％)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR($DMSO-d_6$) δ 7.60 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.51,7.37 (each 1H, br s), 6.36 (1H

, d, J = 5.6 Hz), 6.18 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.78 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.65 (1H, t, J = 6.3 Hz), 4.42 (2H, m), 4.30 (1H, dd, J = 6.3 Hz, 12.0 Hz), 3.93 (1H, m), 3.84 (1H, t, J = 7.6 Hz), 1.51 (4H, m), 1.27 (4H, m), 0.86 (6H, m) ; FAB-LRMS m/z 397(MH^+)

.

mp 164.2 ℃。

[0119] 実施例14

2,6－ジメチルヘプタン－4－イルクロロホルメート(化合物14a)

トリホスゲン(4.97g)と2,6－ジメチル－4－ヘプタノール(8.9ml)を用い、化合物2aと同様にして減圧下(19mmHg、89－90℃)蒸留により精製し、化合物14a(8.85g, 86%)を無色液体として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 4.96 (1H, m), 1.50 (4H, m), 1.34 (2H, m), 0.86 (12H, m).

4－N－アセチル－5'－O－(2,6－ジメチルヘプタン－4－イルオキシカルボニル)－3'－O－ジメチルテキシルシリル－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物14b)

4－N－アセチル－3'－O－TDS－CNDAC(300mg)と化合物14a(1.0ml)を用い、化合物8aと同様にして化合物14b(408mg, 97%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 11.0 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28 (1H, d, J =7.6 Hz), 6.24 (1H, d, J = 7.6 Hz),4.79 (1H, m), 4.40 (2H, m), 4.31 (1H, dd, J = 6.3 Hz, 12.2 Hz), 3.92 (1H, m), 3.83 (1H, t, J = 7.6 Hz), 2.16 (3H, s), 1.50 (5H, m), 1.34 (2H, m), 0.86 (24H, m),0.19, 0.16(each 3H,each s)

4－N－アセチル－5'－O－(2,6－ジメチルヘプタン－4－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物14c)

化合物14b(408mg)と1.0M TBAF／THF溶液(0.74ml)と酢酸(42μL)との混合溶液を用い、化合物8bと同様にして化合物14c(135mg, 43%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 11.0 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.6 H

z), 6.46 (1H, bs), 6.24 (1H, d, J = 7.6 Hz),4.79 (1H, m), 4.40 (2H, m), 4.31 (1H, dd, J = 6.3 Hz, 12.2 Hz), 3.92 (1H, m), 3.83 (1H, t, J = 7.6 Hz), 2.16 (3H, s), 1.50 (4H, m), 1.34 (2H, m), 0.86 (12H, m).

5'－O－(2, 6－ジメチルヘプタン－4－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物14)

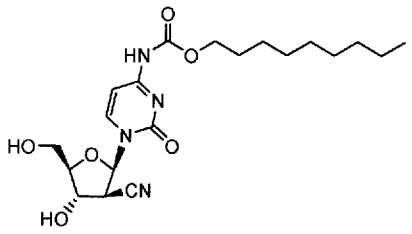
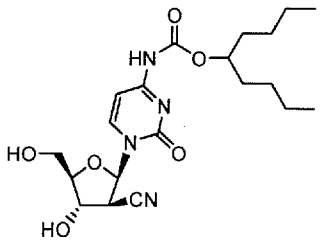
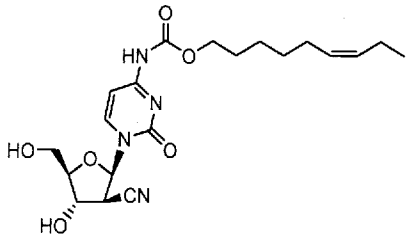
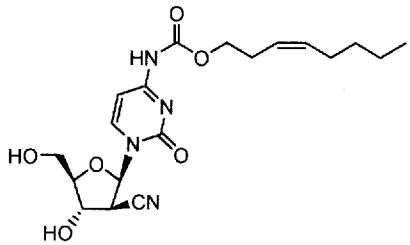
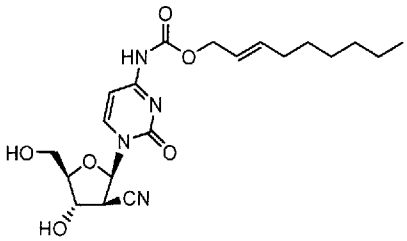
化合物14c(135mg)と10%塩酸／メタノール溶液(2. 9ml)とを用い、化合物8と同様にして化合物14(55mg, 45%)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$) δ 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33, 7.28 (each 1H, br s), 6.36 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.75 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.79 (1H, m), 4.40 (2H, m), 4.31 (1H, dd, J = 6.3 Hz, 12.2 Hz), 3.92 (1H, m), 3.83 (1H, t, J = 7.6 Hz), 1.50 (4H, m), 1.34 (2H, m), 0.86 (12H, m) ; FAB-LRMS m/z 423(MH^+).

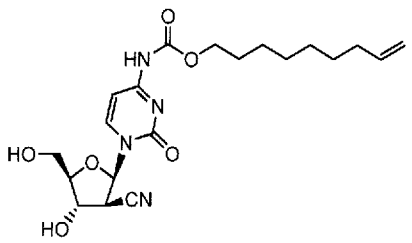
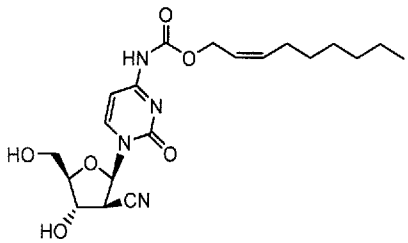
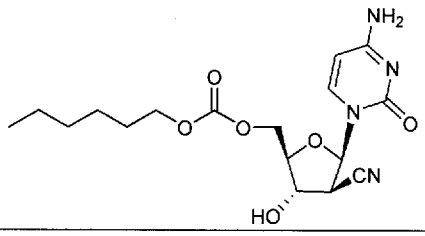
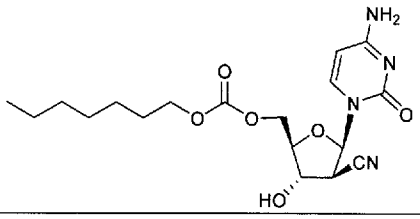
mp 182. 7 ℃ (decomp.)。

[0120] 以下の表1～3によって、前記実施例で得た化合物1～14の構造式を示す。

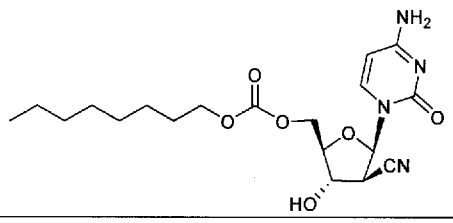
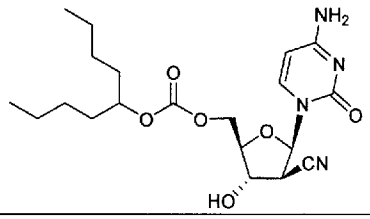
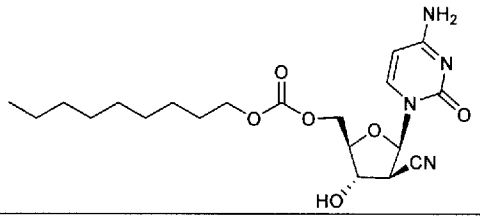
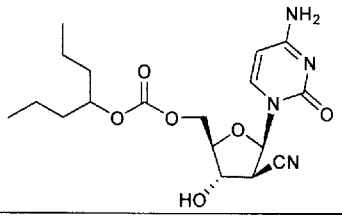
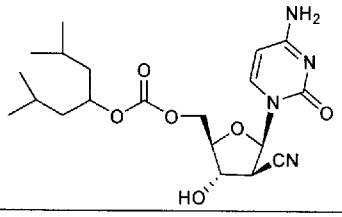
[0121] [表1]

化合物	構造式
1	
2	
3	
4	
5	

[0122] [表2]

6	
7	
8	
9	

[0123] [表3]

10	
11	
12	
13	
14	

[0124] 比較例1

4－N－(n－デシルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－3', 5'－O－(1, 1, 3, 3－テトライソプロピルジシロキサン－1, 3－ジイル)－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物15a)

3', 5'－O－TIPDS－CNDAC(500mg)とクロロぎ酸－n－デシル(282mg)を用い、化合物1aと同様にして化合物15a(504mg, 76%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 10.8 (1H, br s), 8.00(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.72 - 4.70 (1H, m), 4.30 - 3.90 (6H, m), 1.59 - 1.56 (2H, m), 1.38 - 1.23 (14H, m), 1.15 - 1.03 (28H, m), 0.95 - 0.81 (3H, m); FAB-LRMS m/z 679 (MH^+).

4－N－(n－デシルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物15)

化合物15a(503mg)と1.0M TBAF／THF溶液(1.48ml)と酢酸(84.9μL)との混合溶液を用い、化合物1と同様にして化合物15(323mg, 46%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 10.8 (1H, br s), 8.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.72 - 4.70 (1H, br s), 4.30 - 3.90 (6H, m), 1.59-1.56 (2H, m), 1.38 - 1.23 (14H, m), 1.15-1.03 (28H, m), 0.95-0.81 (3H, m); FAB-LRMS m/z 437 (MH^+).

mp 97 ℃。

[0125] 比較例2

4－N－(n－オクチルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物16)

CNDAC塩酸塩(500mg)のピリジン(3.5ml)溶液に、トリメチルシリルクロリド(0.68ml)を加え、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応液にクロロギ酸－n－オクチル(500mg)を加え、混合物を室温でさらに30分攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をTHFに溶解し、1.0M TBAF／THF溶液(3.98ml)と酢酸(230μL)との混合溶液を加えて10分攪拌した。溶媒を留去し、中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%メタノール／クロロホルム)により精製し、化合物16(537mg, 76%)を白色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 10.8 (1H, br s), 8.34 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz),6.27(1H,br s), 6.21 (1H, d, J = 7.1 Hz), 5.24 (1H, br s),4.43 (1H, m), 4.11 (2H, t, J = 6.3Hz),3.91 (1H, m),3.83 (1H, m), 3.66 (1H, m), 1.61 (2H, m), 1.31 (4H, m), 0.88(3H, m); FAB-LRMS m/z 409 (MH^+).

mp 67.5 ℃

比較例3

4－N－アセチル－5'－O－(4－クロロフェニルオキシカルボニル)－3'－O－ジメチルテキシルシリル－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物17a)

4－N－アセチル－3'－O－TDS－CNDAC(1.0g)と4－クロロフェニルクロロホルメート(1.15ml)を用い、化合物8aと同様にして化合物17a(670mg, 50%)を橙色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 11.0 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 7.6 Hz),7.60 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.27 (3H,m), 6.42 (1H, d, J = 5.6 Hz),6.23 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.56-4.43 (3H, m), 4.03 (1H, m), 3.85 (1H, m), 2.16 (3H, s), 1.59 (1H, m), 0.86 (12H,m),0.21, 0.18(each 3H,each s).

4－N－アセチル－5'－O－(4－クロロフェニルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物17b)

化合物17a(500mg)と1.0M TBAF／THF溶液(1ml)と酢酸(61μL)との混合溶液を用い、化合物8bと同様にして化合物17b(240mg, 63%)を橙色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 11.0 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.27 (3H,m), 6.42 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.23 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.56-4.43 (3H, m), 4.03 (1H, m), 3.85 (1H, m), 2.16 (3H, s).

5'－O－(4－クロロフェニルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン(化合物17)

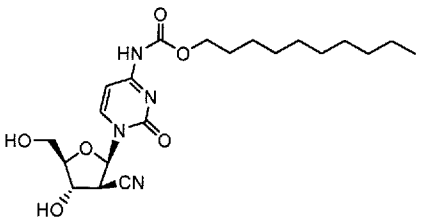
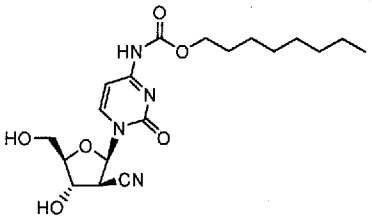
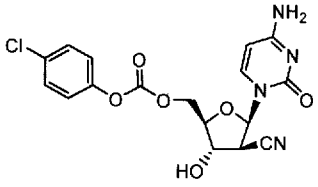
化合物17b(240mg)と10%塩酸／メタノール溶液(5.5ml)とを用い、化合物8と同様にして化合物17(154mg, 71%)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ 7.60 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.30(4H,m), 6.39(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.77 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.56-4.43 (3H, m), 4.03 (1H, m), 3.85 (1H, m); FAB-LRMS m/z 405 (MH^+).

mp 113.0 ℃。

[0126] 以下の表4によって、前記比較例で得た化合物15～17の構造式を示す。

[0127] [表4]

化合物	構造式
15	
16	
17	

[0128] [試験例1]

ヌードマウス皮下腫瘍移植系、経口投与における抗腫瘍試験

BALB／cA Jcl－nuマウス(日本クレア(株))に皮下継代したヒト大腸癌株KM20Cを2mm角のフラグメントにし、6週齢のBALB／cA Jcl－nuマウスの背部皮下に移植した。平均腫瘍体積が100mm^3を超える時期に、腫瘍の長径及び短径を測定し、下記の式にて腫瘍体積を算出後、各群の腫瘍体積にばらつきの無いように群分けを行った(1群当たり5匹又は6匹)。

(式1) $Vt=1/2(Vl)\times(Vs)^2$

[式中、Vtは腫瘍体積を示し、Vlは腫瘍長径を、Vsは腫瘍短径を示す。]

100mMクエン酸緩衝液(pH5.0)で調製した0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液に試験化合物をそれぞれ溶解あるいは懸濁し、群分けの翌日より1日1回14日間連日経口投与した。投与量はCNDAC 18mg/kg/dayと等モル数となる投与量に設定した。

[0129] 群分けから29日後に、各群のマウスの皮下移植腫瘍の長径及び短径を測定し、腫瘍体積比(relative tumor volume, RTV)、腫瘍増殖抑制率(inhibition rate, IR)を下記の式から算出し、抗腫瘍効果の判定を行った。試験結果を表5に示した。

(式2) RTV=Vt1/Vt2

[式中、RTVは腫瘍体積比を示し、Vt1は判定日の腫瘍体積、Vt2は群分け日の腫瘍体積を示す。]

(式3) IR(%)=[1-(RTVtest)/(RTVcont)]×100

[式中、IRは腫瘍増殖抑制率を示し、RTVtestは薬剤投与群の平均RTV値、RTVcontは無処置群の平均RTV値を示す。]

[0130] [表5]

試験化合物	ＩＲ (%)
化合物１	９６
化合物４	９３
化合物７	９６
化合物８	７６
化合物９	７８
化合物１０	８９
化合物１１	９３
ＣＮＤＡＣ	５４
化合物１５	２２
化合物１６	３８
化合物１７	５８

[0131] 表5の結果より、本発明化合物(化合物1、4、及び7～10)がCNDACよりも優れた抗腫瘍効果を有することが明らかとなった。また、本発明化合物が化合物15～17に比較しても優れた抗腫瘍効果を有することが明らかとなった。

[0132] ［試験例2］

水に対する溶解度の測定

試験化合物（2mg以上）を水（1ml）に懸濁し、10秒間超音波破砕した後、37℃で75分間インキュベーションした。メンブランフィルター（Millex－LG，　0．2　μm，MILLIPORE）でろ過し、得られたろ液100μLをアセトニトリル（100μL）で希釈し、高速液体クロマトグラフ装置にて分析した。検量線より、試験化合物の水に対する溶解度を算出し、その結果を表6に示した。

[0133] ［試験例3］

SD（IGS）ラットにおける薬物動態試験

SD（IGS）ラット（日本チャールスリバー、8週齢）に対して試験化合物を経口投与し、それぞれの血中CNDAC濃度から、経口吸収性及び生体内でのCNDACへの活性化について比較検討した。

[0134] 試験日は午前中より所定量の試験化合物を、100mMクエン酸緩衝液（pH4．5）で調製した0．5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液にて溶解あるいは懸濁して経口投与した。尚、試験化合物は、CNDACについては10mg／kg投与し、これ以外の化合物についてはCNDAC　10mg／kgに相当する量投与した。試験化合物の投与後、30分，1，2，4，6及び8時間後に頚静脈より採血し血清を得た（1ポイントあたり2ないしは3匹）。得られた血清中の化合物濃度及びCNDAC濃度をLC／MSにて測定し、0～8時間における血中CNDACの血中濃度下面積（area　under concentration、AUC）を算出し、その結果を表6に示した。

[0135] ［表6］

試験化合物	水溶性 （μｇ／ｍｌ）	ＡＵＣ０－８ｈｒ （ｎｇ・ｈｒ／ｍｌ）
化合物１	２１．１	１１３６
化合物４	５０＜	１１９４
化合物７	５０＜	１０７３
化合物８	５０＜	８３６
化合物９	５０＜	９２１
化合物１０	５０＜	９２６
化合物１１	４９．５	８９０
ＣＮＤＡＣ	１０００＜	４９３
Ｐ－ＣＮＤＡＣ	＜０．５	９５６

[0136] 表6に示されるように、CNDACは、非常に高い水溶性を有するが、AUCが493（ng・hr／ml）と非常に低く、また既知の経口CNDAC化合物であるP－CNDACは低水溶性であった。これに対し、本発明化合物（化合物1、4及び7～11）は優れた水溶性及び高いAUCをともに示すことが明らかとなった。

[0137] ［試験例4］

ヌードマウス皮下腫瘍移植系、経口投与におけるCNDAC，P－CNDACならびに及び本発明化合物1及び11の等毒性用量における抗腫瘍試験

BALB／cA Jcl－nuマウス（日本クレア（株））に皮下継代したヒト大腸癌株KM20Cを2mm角のフラグメントにし、6週齢のBALB／cA Jcl－nuマウスの背部皮下に移植した。移植から15日後に、腫瘍の長径及び短径を測定し、下記の式にて腫瘍体積を算出後、各群の腫瘍体積にばらつきの無いように群分けを行った（1群当たり5匹又は6匹）。

（式5） $Vt=1/2(Vl)\times(Vs)^2$

［式中、Vtは腫瘍体積を示し、Vlは腫瘍長径を、Vsは腫瘍短径を示す。］

100mMクエン酸バッファー（pH5．0）で調製した0．5％ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液にCNDAC、P－CNDACならびに化合物1及び11をそれぞれ溶解

あるいは懸濁し、群分けの翌日より、各化合物の等毒性用量を1日1回14日間連日経口投与した。

[0138] 週に2回、各群のマウスの皮下移植腫瘍の長径及び短径を測定し、腫瘍増殖の指標としてRTVを下記の式から算出し、抗腫瘍効果の判定を行った。試験結果を図1に示した。

(式6) RTV＝Vt1／Vt2

[式中、RTVは腫瘍体積比を示し、Vt1は判定日の腫瘍体積、Vt2は群分け日の腫瘍体積を示す。]

図1の結果より、等毒性用量において、化合物1及び11は、CNDAC、P－CNDACと比較して強い腫瘍体積の縮小が認められた。またCNDAC、P－CNDACでは、群分けの翌日から20～25日(投薬終了後、約1週間程度)で腫瘍の再増殖が見られたのに対し、化合物1及び11では、投薬終了後も腫瘍縮小が継続した。さらにCNDAC、P－CNDACでは腫瘍消失が認められなかったが、化合物1では5例中1例で腫瘍消失が確認された。

[0139] 以上より、優れた水溶性及び高いAUCを有する本発明化合物が、CNDAC、P－CNDACと比較して優れた経口抗腫瘍剤であることが明らかとなった。

[0140] 製剤例1 錠剤

[0141] [表7]

化合物１１	５０ｍｇ
トウモロコシデンプン	５０ｍｇ
微結晶セルロース	５０ｍｇ
ハイドロキシプロピルセルロース	１５ｍｇ
乳糖	４７ｍｇ
タルク	２ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	２ｍｇ
エチルセルロース	３０ｍｇ
不飽和グリセリド	２ｍｇ
二酸化チタン	２ｍｇ

[0142] 前記配合割合で、常法に従い、1錠当たり250mgの錠剤を調製した。

[0143] 製剤例2 顆粒剤

[0144] [表8]

化合物１	３００ｍｇ
乳糖	５４０ｍｇ
トウモロコシデンプン	１００ｍｇ
ハイドロキシプロピルセルロース	５０ｍｇ
タルク	１０ｍｇ

[0145] 前記配合割合で、常法に従い、1包当たり1000mgの顆粒剤を調製した。

[0146] 製剤例3 カプセル剤

[0147] [表9]

化合物１０	１００ｍｇ
乳糖	３０ｍｇ
トウモロコシデンプン	５０ｍｇ
微結晶セルロース	１０ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	３ｍｇ

[0148] 前記配合割合で、常法に従い、1カプセル当たり193mgのカプセル剤を調製した。

[0149] 製剤例4 注射剤

[0150] [表10]

化合物４	１００ｍｇ
塩化ナトリウム	３．５ｍｇ
注射用蒸留水	適量（１アンプル当たり２ｍｌ）

[0151] 前記配合割合で、常法に従い、注射剤を調製した。

製剤例5 シロップ剤

[0152] [表11]

化合物７	２００ｍｇ
精製白糖	６０ｇ
パラヒドロキシ安息香酸エチル	５ｍｇ
パラヒドロキシ安息香酸ブチル	５ｍｇ
香料	適量
着色料	適量
精製水	適量

[0153] 前記配合割合で、常法に従い、シロップ剤を調製した。

[0154] 製剤例6 坐剤

[0155] [表12]

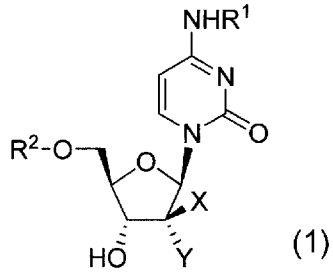
化合物８	３００ｍｇ
ウィテップゾールＷ－３５（登録商標、ラウリン酸からステアリン酸までの飽和脂肪酸のモノ－、ジ－及びトリ－グリセライド混合物、ダイナマイトノーベル社製）	１４００ｍｇ

[0156] 前記配合割合で、常法に従い、坐剤を調製した。

請求の範囲

[1] 下記一般式(1)

[化1]



(1)

[式中、X及びYは一方がシアノ基、他方が水素原子を示す。

R^1は、水素原子、アルキル部分が炭素数9の直鎖状もしくは分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基、又はアルケニル部分が炭素数9の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基であるアルケニルオキシカルボニル基であり、

R^2は、水素原子、又はアルキル部分が炭素数5乃至12の直鎖状もしくは分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基(該アルキル基上には置換基を有していてもよい)である。但し、

i)R^1が水素原子である場合、R^2はアルキル部分が炭素数5乃至12の直鎖状もしくは分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基(該アルキル基上には置換基を有していてもよい)を示し、

ii)R^1が、アルキル部分が炭素数9の直鎖状もしくは分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基又はアルケニル部分が炭素数9の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基であるアルケニルオキシカルボニル基である場合、R^2は水素原子を示す。]

で表されるピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩。

[2] X及びYは一方がシアノ基、他方が水素原子であり、

R^1が水素原子であり、R^2は、アルキル部分が置換基を有さない炭素数5乃至12の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基であるアルキルオキシカルボニル基である、

請求項1記載のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩。

[3] X及びYは一方がシアノ基、他方が水素原子であり、

R^1が水素原子であり、R^2は、アルキル部分が置換基を有さない炭素数6乃至8の直

鎖状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基、又はアルキル部分が置換基を有さない炭素数9の分枝状アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基である、請求項1又は2に記載のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩。

[4] X及びYは一方がシアノ基、他方が水素原子であり、

R^1が水素原子であり、R^2がn－ヘキシルオキシカルボニル基、n－ヘプチルオキシカルボニル基、n－オクチルオキシカルボニル基、又はノナン－5－イルオキシカルボニル基である、

請求項1乃至3のいずれかに記載のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩。

[5] X及びYは一方がシアノ基、他方が水素原子であり、

R^2が水素原子であり、R^1が、アルキル部分が炭素数9の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基であるアルキルオキシカルボニル基、又はアルケニル部分が炭素数9の直鎖状のアルケニル基であるアルケニルオキシカルボニル基である、

請求項1記載のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩。

[6] X及びYは一方がシアノ基、他方が水素原子であり、

R^2が水素原子であり、R^1がn－ノニルオキシカルボニル基、ノナン－5－イルオキシカルボニル基、又はアルケニル部分が炭素数9でZの立体化学を有する直鎖状のアルケニル基であるアルケニルオキシカルボニル基である、

請求項1又は5に記載のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩。

[7] X及びYは一方がシアノ基、他方が水素原子であり、

R^2が水素原子であり、R^1がn－ノニルオキシカルボニル基、(Z)－3－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、(Z)－6－ノネン－1－イルオキシカルボニル基、又は(Z)－2－ノネン－1－イルオキシカルボニル基である、

請求項1、5又は6に記載のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩。

[8] 次の(a)～(n)のいずれかに記載のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩：

(a)4－N－(n－ノニルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(b)4－N－(ノナン－5－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(c)4－N－[(Z)－6－ノネン－1－イルオキシカルボニル]－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(d)4－N－[(Z)－3－ノネン－1－イルオキシカルボニル]－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(e)4－N－[(E)－2－ノネン－1－イルオキシカルボニル]－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(f)4－N－(8－ノネン－1－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(g)4－N－[(Z)－2－ノネン－1－イルオキシカルボニル]－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(h)5'－O－(n－ヘキシルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(i)5'－O－(n－ヘプチルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(j)5'－O－(n－オクチルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(k)5'－O－(ノナン－5－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(l)5'－O－(n－ノニルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(m)5'－O－(ヘプタン－4－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

(n)5'－O－(2, 6－ジメチルヘプタン－4－イルオキシカルボニル)－2'－シアノ－2'－デオキシ－1－β－D－アラビノフラノシルシトシン

[9] 請求項1乃至8のいずれかに記載のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩の有効量と薬学的担体を含有する医薬組成物。

[10] 請求項1乃至8のいずれかに記載のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩の有効量と薬学的担体を含有する抗腫瘍剤。

[11] 請求項1乃至8のいずれかに記載のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩の、医薬組成物を製造するための使用。

[12] 請求項1乃至8のいずれかに記載のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩の、抗腫瘍剤を製造するための使用。

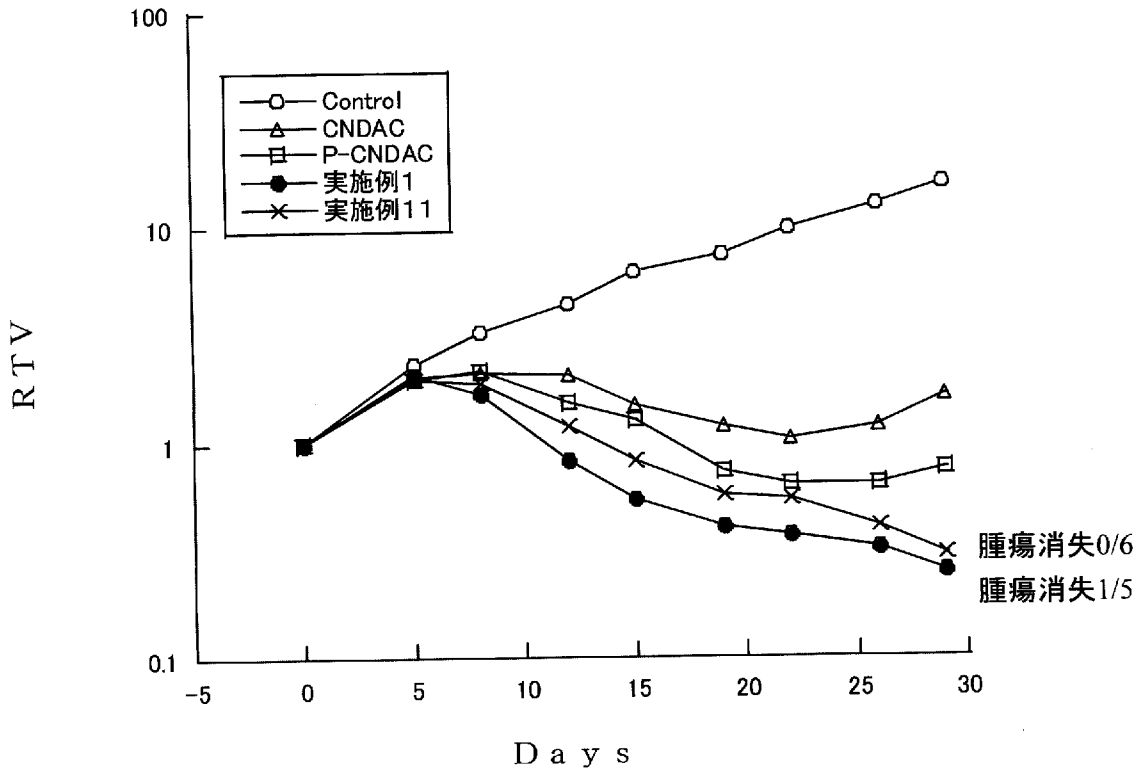
[13] 疾病の予防及び／又は治療に使用するための請求項1乃至8のいずれかに記載のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩。

[14] 腫瘍の予防及び／又は治療に使用するための請求項1乃至8のいずれかに記載のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩。

[15] 請求項1乃至8のいずれかに記載のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩の有効量を患者に投与することを含む、疾病を予防及び／又は治療する方法。

[16] 請求項1乃至8のいずれかに記載のピリミジンヌクレオシド化合物又はその塩の有効量を患者に投与することを含む、腫瘍を予防及び／又は治療する方法。

[図1]


100
10
1
0.1
RTV
Control
CNDAC
P-CNDAC
実施例1
実施例11
腫瘍消失0/6
腫瘍消失1/5
-5
0
5
10
15
20
25
30
Days

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/064328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07H19/073(2006.01)i, *A61K31/7068*(2006.01)i, *A61P35/00*(2006.01)i

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)
C07H19/00-99/00, A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WPI, CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 5-194497 A (Sankyo Co., Ltd.), 03 August, 1993 (03.08.93), Claims; examples & EP 536936 A1 & AU 9226026 A & FI 9204381 A & HU 62310 T & NO 9203794 A & CA 2079413 A & TW 205042 A & ZA 9207474 A & CZ 9202985 A3 & NZ 244574 A & CN 1072686 A & AU 654212 B & EP 536936 B1 & NO 179675 B & DE 69212759 E & JP 2569251 B2 & ES 2093211 T3 & IL 103301 A & US 5691319 A & RU 2085557 C1 & BR 1100621 A3 & FI 105556 B1 & KR 255491 B1 & CZ 289477 B6 & HU 221812 B1 & CA 2079413 C & MX 9205623 A1 & PH 1199245022 B1	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 August, 2007 (06.08.07)	14 August, 2007 (14.08.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/064328

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& MX 221672 B	
Y	WO 2004/041203 A2 (XENOPORT INC.), 21 May, 2004 (21.05.04), Claims; examples & US 2004/142857 A1 & AU 2003291726 A1 & EP 1567169 A2 & AU 2003291726 A8	1-14
P,X	WO 2006/080509 A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 August, 2006 (03.08.06), Full text (Family: none)	1-14
A	JP 2004-505899 A (Koron Industries Inc.), 26 February, 2004 (26.02.04), & WO 2002/011668 A2 & AU 200178804 A & KR 2002012916 A & EP 1311524 A2 & KR 2003009649 A & US 2003/166606 A1 & CN 1446225 A	1-14
A	WO 91/19713 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 26 December, 1991 (26.12.91), & JP 04-235182 A & EP 535231 A1 & HU 62582 T & EP 535231 B1 & DE 69109482 E & ES 2074719 T3 & JP 2559917 B2 & US 5616567 A & US 5654420 A & KR 9711306 B1 & RU 2116306 C1 & HU 218924 B & CA 2085345 C	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/064328

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 15, 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 15 and 16 pertain to methods for treatment of the human body by therapy (PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv)).

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６４３２８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07H19/073(2006.01)i, A61K31/7068(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07H19/00-99/00, A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

WPI, CAplus(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

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	関連する請求の範囲の番号
Y	JP 5-194497 A (三共株式会社) 1993.08.03, 請求の範囲, 実施例, & EP 536936 A1 & AU 9226026 A & FI 9204381 A & HU 62310 T & NO 9203794 A & CA 2079413 A & TW 205042 A & ZA 9207474 A & CZ 9202985 A3 & NZ 244574 A & CN 1072686 A & AU 654212 B & EP 536936 B1 & NO 179675 B & DE 69212759 E & JP 2569251 B2 & ES 2093211 T3 & IL 103301 A & US 5691319 A & RU 2085557 C1 & BR 1100621 A3 & FI 105556 B1 & KR 255491 B1 & CZ 289477 B6 & HU 221812 B1 & CA 2079413 C & MX 9205623 A1 & PH 1199245022 B1 & MX 221672 B	１－１４

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　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」国際出願日前の出願または特許であるが、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文献

国際調査を完了した日 ０６．０８．２００７	国際調査報告の発送日 １４．０８．２００７
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　９７３６ 荒　木　　英　則 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（２００５年４月）

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

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	関連する請求の範囲の番号
Ｙ	WO 2004/041203 A2 (XENOPORT INC) 2004.05.21, 請求の範囲, 実施例, & US 2004/142857 A1 & AU 2003291726 A1 & EP 1567169 A2 & AU 2003291726 A8	１－１４
ＰＸ	WO 2006/080509 A1（大鵬薬品工業株式会社）2006.08.03, 全文（ファミリーなし）	１－１４
Ａ	JP 2004-505899 A（コーロン　インダストリーズ　インク） 2004.02.26, & WO 2002/011668 A2 & AU 200178804 A & KR 2002012916 A & EP 1311524 A2 & KR 2003009649 A & US 2003/166606 A1 & CN 1446225 A	１－１４
Ａ	WO 91/19713 A1（三共株式会社）1991.12.26, & JP 04-235182 A & EP 535231 A1 & HU 62582 T & EP 535231 B1 & DE 69109482 E & ES 2074719 T3 & JP 2559917 B2 & US 5616567 A & US 5654420 A & KR 9711306 B1 & RU 2116306 C1 & HU 218924 B & CA 2085345 C	１－１４

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６４３２８

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求の範囲　１５，１６　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲１５及び１６に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
（ＰＣＴ１７条(2)(a)(i)、ＰＣＴ規則39.1(iv)）

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿　は、有意義な国際調査をすることができる程度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。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☐ 追加調査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、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。