(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3868235号
(P3868235)
(45)発行日　平成19年1月17日(2007.1.17)　(24)登録日　平成18年10月20日(2006.10.20)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 498/14	(2006.01)	C07D	498/14
C07H 1/00	(2006.01)	C07H	1/00
C07H 19/067	(2006.01)	C07H	19/067

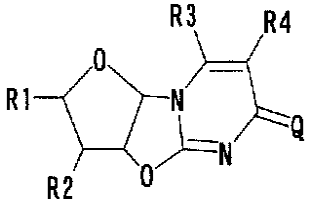
請求項の数 12　(全 15 頁)

(21)出願番号　特願2001-220077 (P2001-220077)
(22)出願日　平成13年7月19日 (2001.7.19)
(65)公開番号　特開2002-167388 (P2002-167388A)
(43)公開日　平成14年6月11日 (2002.6.11)
審査請求日　平成13年7月19日 (2001.7.19)
(31)優先権主張番号　特願2000-219546 (P2000-219546)
(32)優先日　平成12年7月19日 (2000.7.19)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者　000005887
三井化学株式会社
東京都港区東新橋一丁目５番２号
(72)発明者　鈴木　常司
千葉県茂原市東郷１１４４　三井化学株式会社内
(72)発明者　長瀬　洋
千葉県茂原市東郷１１４４　三井化学株式会社内
(72)発明者　甲斐　章義
千葉県茂原市東郷１１４４　三井化学株式会社内
(72)発明者　飯塚　肇
千葉県茂原市東郷１１４４　三井化学株式会社内
最終頁に続く

(54)【発明の名称】２，２’－アンヒドロ核酸化合物誘導体の製造法

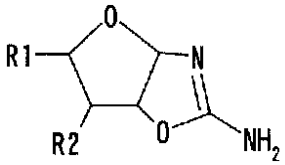
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（１）
【化１】



(1)

（式中、Ｒ１は水素原子、炭素数１～４のアルキル基、炭素数１～２のヒドロキシアルキル基または保護化された炭素数１～２のヒドロキシアルキル基を表し、Ｒ２は水素原子、ヒドロキシ基、保護化されたヒドロキシ基、ハロゲン原子、炭素数１～４のアルキル基または炭素数１～４のアルコキシ基を表し、Ｒ３、Ｒ４はそれぞれ独立して水素原子、炭素数１～４のアルキル基、炭素数１～４のパーフルオロアルキル基を表し、Ｑは酸素原子またはイミノ基を表す。）で表される２，２'－アンヒドロ核酸化合物誘導体またはその塩の製造方法であって、一般式（２）

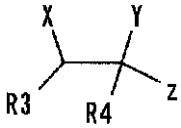
【化２】



(2)

（式中、Ｒ１、Ｒ２は前記と同義である。）で表されるアミノオキサゾリン誘導体と、一般式（３）

【化３】



(3)

（式中、Ｘ、Ｙはそれぞれ独立してハロゲン原子を表し、Ｚはシアノ基、カルボキシル基または炭素数１～４のアルキルオキシカルボニル基を表し、Ｒ３、Ｒ４は前記と同義である。）で表される化合物を反応させて一般式（１）で表される２，２'－アンヒドロ核酸化合物誘導体を得る工程を有することを特徴とする２，２'－アンヒドロ核酸化合物誘導体またはその塩の製造方法。

【請求項２】

一般式（１）において、Ｒ１が炭素数１～２のヒドロキシアルキル基または保護化された炭素数１～２のヒドロキシアルキル基または炭素数１～４のアルコキシ基であり、Ｒ２が水素原子、ヒドロキシ基、保護化されたヒドロキシ基または炭素数１～４のアルコキシ基であり、Ｒ３が水素原子である請求項１に記載の製造法。

【請求項３】

一般式（１）において、Ｒ１がヒドロキシメチル基であり、Ｒ２がヒドロキシ基であり、Ｒ４が水素原子、メチル基またはトリフルオロメチル基であり、一般式（３）において、Ｘ、Ｙがそれぞれ独立して塩素原子または臭素原子であり、Ｚがシアノ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基である請求項２に記載の製造法。

【請求項４】

一般式（１）において、Ｒ４がメチル基であり、Ｑが酸素原子であり、一般式（３）において、Ｚがメトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基である請求項３に記載の製造法。

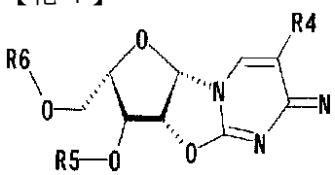
【請求項５】

一般式（１）において、Ｒ４が水素原子であり、Ｑがイミノ基であり、一般式（３）において、Ｚがシアノ基である請求項３に記載の製造法。

【請求項６】

一般式（６）

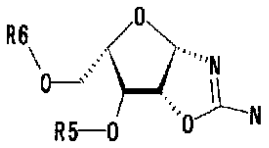
【化４】



(6)

（式中、Ｒ４は水素原子、炭素数１～４のアルキル基、炭素数１～４のパーフルオロアルキル基を表し、Ｒ５及びＲ６はそれぞれ独立して水素原子あるいは水酸基の保護基をあらわす。）で表される２、２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体またはその塩の製造方法であって、一般式（４）

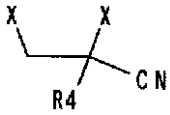
【化５】



(4)

（式中、Ｒ５、Ｒ６は前記と同義を表す。）で表されるＬ－アミノオキサゾリン誘導体と，一般式（５）

【化６】



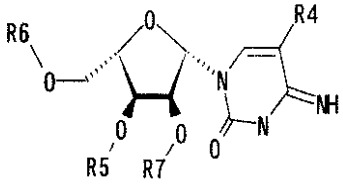
(5)

（式中、Ｒ４およびＸは前記と同義を表す。）で表される化合物を反応させて前記一般式（６）で表される２、２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体を得る工程を有することを特徴とする２、２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体またはその塩の製造方法。

【請求項７】

一般式（８）

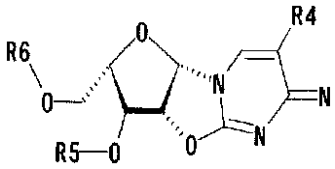
【化７】



(8)

（式中、Ｒ４は水素原子、炭素数１～４のアルキル基、炭素数１～４のパーフルオロアルキル基を表し、Ｒ５及びＲ６はそれぞれ独立して水素原子あるいは水酸基の保護基を表し、Ｒ７は炭素数１～４のアルキル基、炭素数１～１０のアラルキル基、炭素数１～４のパーフルオロアルキル基、炭素数１～１０のアルキルアミノアルキル基または炭素数１～１０のアルコキシアルキル基を表す。）で表されるＬ－シチジン誘導体またはその塩を製造する方法であって、一般式（６）

【化８】



(6)

（式中、Ｒ４、Ｒ５及びＲ６は前記と同じ意味を表わす。）で表される２、２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体と、一般式（７）

$(R7\text{-}O)_n\text{-}M$ （７）

で表される金属アルコキシド（Ｒ７は前記と同じ意味を表し、ｎは１から３の整数を表し、Ｍは金属を表す。）を反応させ、上記一般式（８）で表されるＬ－シチジン誘導体を得る工程を有することを特徴とするＬ－シチジン誘導体またはその塩の製造方法。

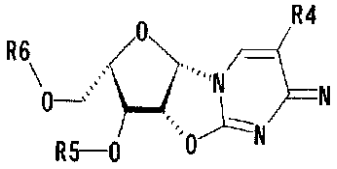
【請求項８】

一般式（８）において、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６が水素原子である請求項７に記載の製造法。

【請求項９】

一般式（６）

【化９】



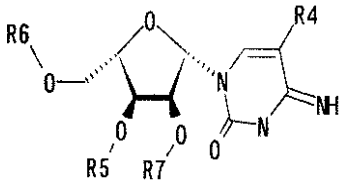
(6)

（式中、Ｒ４は水素原子、炭素数１～４のアルキル基、炭素数１～４のパーフルオロアルキル基を表し、Ｒ５及びＲ６はそれぞれ独立して水素原子あるいは水酸基の保護基をあらわす。）で表される２、２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体またはその塩。

【請求項１０】

一般式（８）

【化１０】



(8)

（式中、Ｒ４は水素原子、炭素数１～４のアルキル基、炭素数１～４のパーフルオロアルキル基を表し、Ｒ５及びＲ６はそれぞれ独立して水素原子あるいは水酸基の保護基を表し、Ｒ７は炭素数１～４のアルキル基、炭素数１～１０のアラルキル基、炭素数１～４のパーフルオロアルキル基、炭素数１～１０のアルキルアミノアルキル基または炭素数１～１０のアルコキシアルキル基を表す。）で表されるＬ－シチジン誘導体またはその塩。

【請求項１１】

一般式（６）のＲ４、Ｒ５およびＲ６が水素原子である請求項９記載の２、２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体または許容されるその塩。

【請求項１２】

一般式（８）のＲ５とＲ６が水素原子である請求項１０記載の２'－アルコキシ－Ｌ－シチジン誘導体または許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、農薬の中間体として有用な２，２'－アンヒドロ核酸化合物誘導体および２'－アルコキシ核酸化合物誘導体の製造法、またそれらの製造法により合成される、２'－アルコキシ－Ｌ－シチジン誘導体および２、２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体に関する。

【０００２】

【従来の技術】

核酸は遺伝子の重要構成成分であり、医薬品としての利用が様々検討されてきた。医薬品としては、抗ウイルス薬や制癌剤に多く見られるような天然型核酸の一部を変換した、非天然型の核酸誘導体が非常に多く用いられている。また、アンチセンス医薬品のような新しい治療分野での利用も盛んに行われており、その中でも、一部が変換された非天然型の核酸誘導体が用いられており、核酸誘導体の効率的な合成や変換方法が必要とされている。これまで様々な核酸誘導体が合成されているが、中でも２'位が様々に変換された誘導体が多く合成され盛んに用いられている。２’位変換のための重要な合成中間体として２，２'－アンヒドロ核酸化合物誘導体が古くから知られている。例えばＳａｎｃｈｅｚらによる２、２’－Ａｎｈｙｄｒｏ－１－β－Ｄ－ａｒａｂｉｎｏｓｙｌｃｙｔｏｓｉｎｅおよび２、２’－Ａｎｈｙｄｒｏ－１－β－Ｄ－ａｒａｂｉｎｏｓｙｌｕｒａｃｉｌの合成が知られている（Ｊ．Ｏ．Ｃ、３８（３）、ｐ５９３－５９８（１９７３））。これに

より合成された２，２’－アンヒドロ核酸誘導体は２’位の誘導体を合成するために非常に有用な物質であったが、原料として非常に高価なｐｒｏｐｉｏｌｏｎｉｔｒｉｌｅやｍｅｔｈｙｌ　ｐｒｏｐｉｏｌａｔｅを用いており、医薬品への実用的合成法という点では大きな問題であった。そこで、より安価に２，２'－アンヒドロ核酸化合物誘導体を製造するために、例えば次のような方法が考えられた。

（１）シチジン、ウリジンなど天然の核酸を原料に$POCl_3$、エチレンカーボネート、ルイス酸等を用いて環化させる方法（特開昭４８－６７２８６、特開昭５２－５９１９５）

（２）Ｓａｎｃｈｅｚらの方法でｐｒｏｐｉｏｌｏｎｉｔｒｉｌｅを２－ブロモアクリロニトリルなどのアクリロニトリル類へ変更し製造する方法（Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ １３(１９９４)６－７、１６４７－１６５４）などが知られている。しかし、天然から容易に入手できるシチジンやウリジンから誘導できる誘導体を除き、様々な検討にも関わらず、広く応用できる安価な合成方法はなかった。

【０００３】

また、これまでの核酸合成研究は、糖の立体が天然型であるＤ型の研究がほとんどであり、Ｌ型核酸誘導体の研究はほとんど行われていなかった。しかし、近年、Ｌ型の糖を持つ非天然核酸誘導体がウイルス性疾患、特にＢ型肝炎などに効果を示すことが明らかになり、その重要性が高まっている。例えば、Ｌ－ｄＴ、Ｌ－ｄＣ、Ｌ－ｄＡなど（ＷＯ０００９５３１）のＬ型核酸がＢ型肝炎に高い治療効果を示すことが知られている。また、Ｌ－ＦＭＡＵ（Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｎｔｓ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．１９９５，３９，９７９）は、Ｄ型から鏡像体であるＬ型に変換することで、大幅な毒性の低減が得られ、肝炎治療薬として期待されている。そこで、Ｌ型核酸誘導体を安価に合成する方法が強く求められている。

【０００４】

さらに、様々な方法で合成された２，２'－アンヒドロ核酸化合物誘導体の２’位をアルコキシ基に変換するために金属アルコキシドで開環させる反応は非常に有用な反応であるが、これまでＤ型のウリジンやチミジン誘導体に対し行われており（Ｄｉｖａｋａｒら、Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．、ＰｅｒｋｉｎＴｒａｎｓ１（１９８２）、１１７１およびｒａｓｅｒら、Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅ　Ｃｈｅｍ．、３０、１２７７（１９９３）など）、Ｌ型の２'－アルコキシシチジン誘導体が直接合成できることは知られていなかった。

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】

本発明が解決しようとする課題は、より安価な化合物を出発原料に、医農薬の中間体として有用な２，２'－アンヒドロ核酸化合物誘導体の製造法を提供することにある。また、２，２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体から直接２'－アルコキシ－Ｌ－シチジンを合成する方法を提供することにある。さらに、近年重要性が認められてきているＬ型シチジン誘導体を提供することである。

【０００６】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、課題に対し鋭意検討を重ねた結果、糖とシアナミドから容易に合成できる出発原料の一般式（２）で表される化合物と、アクリル酸誘導体あるいはアクリロニトリル誘導体より安価に合成できる一般式（３）で表される化合物とを反応させることにより、一般式（１）で表される化合物が合成できるとことを見出し、本発明を完成するに至った。また、２，２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体から直接２'－アルコキシ－Ｌ－シチジンを合成する方法を見いだした。さらに、それらの方法によって有用なＬ型シチジン誘導体を合成できることを見いだした。

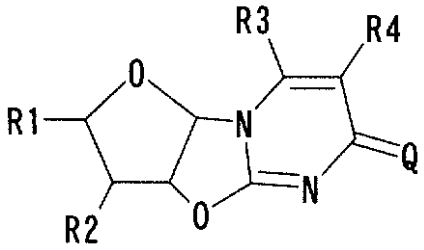
【０００７】

すなわち本発明は以下の各態様を含む。

【０００８】

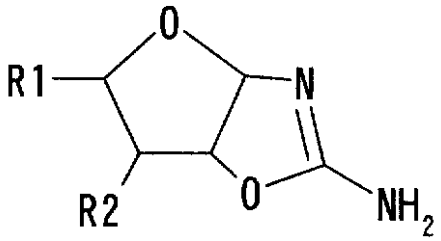
［１］　一般式（１）

【０００９】
【化１１】



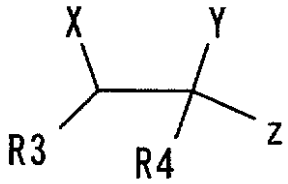
(1)

【００１０】
（式中、Ｒ１は水素原子、炭素数１～４のアルキル基、炭素数１～２のヒドロキシアルキル基または保護化された炭素数１～２のヒドロキシアルキル基を表し、Ｒ２は水素原子、ヒドロキシ基、保護化されたヒドロキシ基、ハロゲン原子、炭素数１～４のアルキル基または炭素数１～４のアルコキシ基を表し、Ｒ３、Ｒ４はそれぞれ独立して水素原子、炭素数１～４のアルキル基、炭素数１～４のパーフルオロアルキル基を表し、Ｑは酸素原子またはイミノ基を表す。）で表される２，２'－アンヒドロ核酸化合物誘導体またはその塩の製造方法であって、一般式（２）
【００１１】
【化１２】



(2)

【００１２】
（式中、Ｒ１、Ｒ２は前記と同義である。）で表されるアミノオキサゾリン誘導体と、一般式（３）
【００１３】
【化１３】



(3)

【００１４】
（式中、Ｘ、Ｙはそれぞれ独立してハロゲン原子を表し、Ｚはシアノ基、カルボキシル基または炭素数１～４のアルキルオキシカルボニル基を表し、Ｒ３、Ｒ４は前記と同義である。）で表される化合物を原料として反応させて前記一般式（１）で表される化合物を得る工程を有することを特徴とする２，２'－アンヒドロ核酸化合物誘導体またはその塩の製造法。
【００１５】

［２］　一般式（１）において、Ｒ１が炭素数１～２のヒドロキシアルキル基または保護化された炭素数１～２のヒドロキシアルキル基または炭素数１～４のアルコキシ基であり、Ｒ２が水素原子、ヒドロキシ基、保護化されたヒドロキシ基または炭素数１～４のアルコキシ基であり、Ｒ３が水素原子である上記[１]項の製造法。

【００１６】

［３］　一般式（１）において、Ｒ１がヒドロキシメチル基であり、Ｒ２がヒドロキシ基であり、Ｒ４が水素原子、メチル基またはトリフルオロメチル基であり、一般式（３）において、Ｘ、Ｙがそれぞれ独立して塩素原子または臭素原子であり、Ｚがシアノ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基である上記[２]項の製造法。

【００１７】

［４］　一般式（１）において、Ｒ４がメチル基であり、Ｑが酸素原子であり、一般式（３）において、Ｚがメトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基である上記[３]項の製造法。

【００１８】

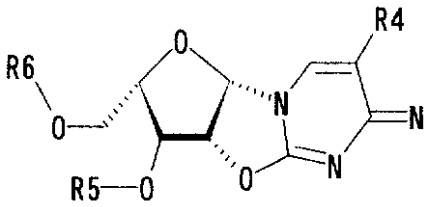
［５］　一般式（１）において、Ｒ４が水素原子であり、Ｑがイミノ基であり、一般式（３）において、Ｚがシアノ基である上記[３]項の製造法。

【００１９】

［６］　一般式（６）

【００２０】

【化１４】



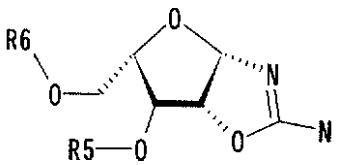
(6)

【００２１】

（式中、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は前記と同義を表す。）で表される，２、２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体またはその塩の製造方法であって、一般式（４）

【００２２】

【化１５】



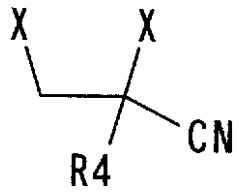
(4)

【００２３】

（式中、Ｒ５、Ｒ６は水素原子あるいは水酸基の保護基をあらわす。）で表されるＬ－アミノオキサゾリン誘導体と、一般式（５）

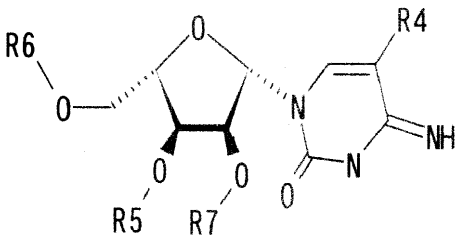
【００２４】

【化１６】



(5)

【００２５】
（式中、Ｒ４およびＸは前記と同義を表す。）で表される化合物を反応させて上記一般式（６）で表される２、２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体を得る工程を有することを特徴とする２、２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体または許容されるその塩の製造方法。
【００２６】
［７］　一般式（８）
【００２７】
【化１７】



(8)

【００２８】
（式中、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６およびＲ７は前記と同じ意味を表わす。）で表されるＬ－シチジン誘導体またはその塩を製造する方法であって、上記一般式（６）で示される化合物と一般式（７）
(R7-O)n-M　（７）
で表される金属アルコキシド（Ｒ７は炭素数１～４のアルキル基、炭素数１～１０のアラルキル基、炭素数１～４のパーフルオロアルキル基、炭素数１～１０のアルキルアミノアルキル基または炭素数１～１０のアルコキシアルキル基を表し、ｎは１から３の整数を表し、Ｍは金属を表す。）を反応させ、上記一般式（８）で表されるＬ－シチジン誘導体を得る工程を有することを特徴とするＬ－シチジン誘導体またはその塩の製造方法。
【００２９】
［８］　一般式（８）において、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６が水素原子である上記[７]項に記載の製造法。
【００３０】
［９］　上記[６]項の製造方法により合成される、一般式（６）で表される２、２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体またはその塩、および上記[７]項の方法により合成される、一般式（８）によって表される２'－アルコキシ－Ｌ－シチジン誘導体またはその塩。
【００３１】
［１０］　一般式（６）で表される上記[９]項の２、２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体またはその塩。
【００３２】
［１１］　一般式（６）のＲ４、Ｒ５およびＲ６が水素原子である上記[１０]項の２、２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体またはその塩。
【００３３】

［１２］ 一般式（８）で表される上記[９]項の２'－アルコキシ－Ｌ－シチジン誘導体またはその塩。

【００３４】

［１３］ 一般式（８）のＲ５とＲ６が水素原子である上記[１２]項の２'－アルコキシ－Ｌ－シチジン誘導体またはその塩。

【００３５】

【発明の実施の形態】

以下に本発明について詳細に説明するが、これらの説明になんら限定されるものではない。

【００３６】

本発明中、炭素数１～４のアルキル基とはメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、n－ブチル基、イソブチル基、sec－ブチル基、tert－ブチル基があげられる。

【００３７】

炭素数１～２のヒドロキシアルキル基とはヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシエチル基、１，２－ジヒドロキシエチル基等があげられる。

【００３８】

炭素数１～４のパーフルオロアルキル基とは、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基、ノナフルオロブチル基等があげられる。

【００３９】

炭素数２～４のポリヒドロキシアルキル基とは１，２－ジヒドロキシエチル基、１，２－ジヒドロキシプロピル基、２，３－ジヒドロキシプロピル基、１，２，3 －トリヒドロキシプロピル基、１，２－ジヒドロキシブチル基、１，３－ジヒドロキシブチル基、２，３－ジヒドロキシブチル基等があげられる。

【００４０】

ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。

【００４１】

炭素数1～４のアルコキシ基とはメトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、n－ブトキシ基、イソブトキシ基、sec－ブトキシ基、tert－ブトキシ基があげられる。

【００４２】

炭素数1～４のアルキルチオ基とはメチルチオ基、エチルチオ基、ｎ－プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n－ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec－ブチルチオ基、tert－ブチルチオ基があげられる。

【００４３】

炭素数１～４のアルキルオキシカルボニル基とはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｎ－プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n－ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec－ブトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基があげられる。

【００４４】

保護化されたとは、容易に脱保護可能な保護基により水酸基を保護した構造を意味し、合成化学上一般的に知られている保護基を用いることができ、２つの水酸基を同時に保護し環状構造をとることもできる。より具体的には、ベンジル基誘導体に代表されるエーテル系保護基、ＴＢＤＭＳ基に代表されるシリルエーテル系保護基、ベンゾイル基誘導体に代表されるアシル系保護基、ＣＩＰＳ基に代表される環状保護基などがあげられる。

【００４５】

炭素数１～１０のアラルキル基とは、ベンジル基に代表される置換ベンジル誘導体あるいはアリール置換アルキル基、ピリジルメチル基に代表されるヘテロ環置換アルキル基などがあげられる。

【００４６】

炭素数１～１０のアルキルアミノアルキル基とは、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチル基、Ｎ

，Ｎ－ジエチルアミノエチル基、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロピル基、Ｎ－メチル－Ｎ－フェニルアミノプロピル基などがあげられる。

【００４７】

炭素数１～１０のアルコキシアルキル基とは、メトキシエチル基、エトキシエチル基、メトキシプロピル基、ベンジルオキシエチル基などがあげられる。

【００４８】

金属アルコキシドとは、リチウムアルコキシド、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、セシウムアルコキシド、アルミニウムアルコキシド、マグネシウムアルコキシド、カルシウムアルコキシド、バリウムアルコキシド、ボランアルコキシド（ボラン酸トリメチル）などがあげられ、これまで知られた方法を用いて合成することができる。

【００４９】

また、一般式（１）、（６）、（８）で表される化合物の塩とは、塩を形成しうる場合それらのことをいうが、具体的には例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、フッ水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸あるいは酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、ギ酸塩などの有機酸を用いて形成される塩があげられる。また、化合物の目的用途によって、その目的、例えば医薬用や農薬用として許容される塩が形成される。

【００５０】

一般式（１）、（４）、（６）、（８）で表される化合物は、可能な光学異性体を含むことができる。

【００５１】

具体的に化合物を例示すれば、一般式（１）の化合物としては、２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｄ－アラビノフラノシルシトシン、２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｌ－アラビノフラノシルシトシン、２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｄ－アラビノフラノシル－５－メチルシトシン、２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｌ－アラビノフラノシル－５－メチルシトシン、２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｄ－アラビノフラノシル－５－トリフルオロメチルシトシン、
２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｌ－アラビノフラノシル－５－トリフルオロメチルシトシン、２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｄ－アラビノフラノシルウラシル、２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｌ－アラビノフラノシルウラシル、
２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｄ－アラビノフラノシルチミン、２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｌ－アラビノフラノシルチミン、２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｄ－アラビノフラノシル－５－トリフルオロメチルウラシル、２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｌ－アラビノフラノシル－５－トリフルオロメチルウラシル、２，２'－アンヒドロ－１－α－Ｄ－リボフラノシルシトシン、２，２'－アンヒドロ－１－α－Ｌ－リボフラノシルシトシン、２，２'－アンヒドロ－１－α－Ｄ－リボフラノシル－５－メチルシトシン、２，２'－アンヒドロ－１－α－Ｌ－リボフラノシル－５－メチルシトシン、２，２'－アンヒドロ－１－α－Ｄ－リボフラノシル－５－トリフルオロメチルシトシン、２，２'－アンヒドロ－１－α－Ｌ－リボフラノシル－５－トリフルオロメチルシトシン、２，２'－アンヒドロ－１－α－Ｄ－リボフラノシルウラシル、２，２'－アンヒドロ－１－α－Ｌ－リボフラノシルウラシル、２，２'－アンヒドロ－１－α－Ｄ－リボフラノシルチミン、
２，２'－アンヒドロ－１－α－Ｌ－リボフラノシルチミン、２，２'－アンヒドロ－１－α－Ｄ－リボフラノシル－５－トリフルオロメチルウラシル、２，２'－アンヒドロ－１－α－Ｌ－リボフラノシル－５－トリフルオロメチルウラシル、２，２'－アンヒドロ－３，５－ジ－Ｏ－ベンジル－１－β－Ｌ－アラビノフラノシルシトシン、２，２'－アンヒドロ－３，５－ジ－Ｏ－アセチル－１－β－Ｌ－アラビノフラノシルシトシン、２，２'－アンヒドロ－３，５－ジ－Ｏ－ｔ－ブチルジメチルシリル－１－β－Ｌ－アラビノフラノシルシトシン、２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｄ－ガラクトフラノシルシトシン、２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｄ－グルコフラノシルシトシン、２，２'－アンヒドロ－５－デオキシ－１－β－Ｌ－アラビノフラノシルシトシン、２，２'－アンヒドロ－３－デオキシ－１－β－Ｌ－アラビノフラノシルシトシンなどがあげられる。

【００５２】
一般式（３）で表される化合物としては、２，３－ジクロロプロピオニトリル、２，３－ジブロモプロピオニトリル、３－ブロモ－２－クロロプロピオニトリル、２－ブロモ－３－クロロプロピオニトリル、２，３－ジクロロ－２－メチルプロピオニトリル、２，３－ジブロモ－２－メチルプロピオニトリル、３－ブロモ－２－クロロ－２－メチルプロピオニトリル、２－ブロモ－３－クロロ－２－メチルプロピオニトリル、２，３－ジクロロ－２－トリフルオロメチルプロピオニトリル、２，３－ジブロモ－２－トリフルオロメチルプロピオニトリル、３－ブロモ－２－クロロ－２－トリフルオロメチルプロピオニトリル、２－ブロモ－３－クロロ－２－トリフルオロメチルプロピオニトリル、２，３－ジクロロプロピオン酸、２，３－ジブロモプロピオン酸、３－ブロモ－２－クロロプロピオン酸、２－ブロモ－３－クロロプロピオン酸、２，３－ジクロロ－２－メチルプロピオン酸、２，３－ジブロモ－２－メチルプロピオン酸、３－ブロモ－２－クロロ－２－メチルプロピオン酸、２－ブロモ－３－クロロ－２－メチルプロピオン酸、２，３－ジクロロ－２－トリフルオロメチルプロピオン酸、２，３－ジブロモ－２－トリフルオロメチルプロピオン酸、３－ブロモ－２－クロロ－２－トリフルオロメチルプロピオン酸、２－ブロモ－３－クロロ－２－トリフルオロメチルプロピオン酸、２，３－ジクロロプロピオン酸メチルエステル、２，３－ジブロモプロピオン酸メチルエステル、３－ブロモ－２－クロロプロピオン酸メチルエステル、２－ブロモ－３－クロロプロピオン酸メチルエステル、２，３－ジクロロ－２－メチルプロピオン酸メチルエステル、２，３－ジブロモ－２－メチルプロピオン酸メチルエステル、３－ブロモ－２－クロロ－２－メチルプロピオン酸メチルエステル、２－ブロモ－３－クロロ－２－メチルプロピオン酸メチルエステル、２，３－ジクロロ－２－トリフルオロメチルプロピオン酸メチルエステル、２，３－ジブロモ－２－トリフルオロメチルプロピオン酸メチルエステル、３－ブロモ－２－クロロ－２－トリフルオロメチルプロピオン酸メチルエステル、２－ブロモ－３－クロロ－２－トリフルオロメチルプロピオン酸メチルエステル、２，３－ジクロロプロピオン酸エチルエステル、２，３－ジブロモプロピオン酸エチルエステル、３－ブロモ－２－クロロプロピオン酸エチルエステル、２－ブロモ－３－クロロプロピオン酸エチルエステル、２，３－ジクロロ－２－メチルプロピオン酸エチルエステル、２，３－ジブロモ－２－メチルプロピオン酸エチルエステル、３－ブロモ－２－クロロ－２－メチルプロピオン酸エチルエステル、２－ブロモ－３－クロロ－２－メチルプロピオン酸エチルエステル、２，３－ジクロロ－２－トリフルオロメチルプロピオン酸エチルエステル、２，３－ジブロモ－２－トリフルオロメチルプロピオン酸エチルエステル、３－ブロモ－２－クロロ－２－トリフルオロメチルプロピオン酸エチルエステル、２－ブロモ－３－クロロ－２－トリフルオロメチルプロピオン酸エチルエステルなどが挙げられる。

【００５３】
一般式（２）で表される化合物としては、２－アミノ－α－Ｄ－リボフラノ[１'，２'：３，４]－２－オキサゾリン、２－アミノ－α－Ｌ－リボフラノ[１'，２'：３，４]－２－オキサゾリン、２－アミノ－β－Ｄ－アラビノフラノ[１'，２'：３，４]－２－オキサゾリン、２－アミノ－β－Ｌ－アラビノフラノ[１'，２'：３，４]－２－オキサゾリン、２－アミノ－β－Ｄ－ガラクトフラノ[１'，２'：３，４]－２－オキサゾリンなどが挙げられる。

【００５４】
また、一般式（６）の化合物としては、２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｌ－アラビノフラノシルシトシン、２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｌ－アラビノフラノシル－５－メチルシトシン、２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｌ－アラビノフラノシル－５－トリフルオロメチルシトシン、２，２'－アンヒドロ－３’、５’－ジ－Ｏ－ベンジル－１－β－Ｌ－アラビノフラノシルシトシン、２，２'－アンヒドロ－３’、５’－ジ－Ｏ－アセチル－１－β－Ｌ－アラビノフラノシルシトシン、２，２'－アンヒドロ－３’、５’－ジ－Ｏ－ｔ－ブチルジメチルシリル－１－β－Ｌ－アラビノフラノシルシトシンなどがあげられる。

【００５６】
本発明によれば、目的化合物である２，２'－アンヒドロ核酸化合物誘導体は一般式（２）および一般式（３）で表される化合物を、溶媒中、後述の条件下にて反応させることにより合成することができる。また、一般式（６）および一般式（７）で表される化合物を反応させることで２’位アルコキシシチジン誘導体を合成することができる。
【００５７】
本発明に用いる反応溶媒としては、反応に対して不活性(ただし、反応基質が溶媒兼用の場合を除く)であればよく、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルアセトアミド等の非プロトン性極性溶媒類、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン含有溶媒、ニトロメタン、ニトロエタン等のニトロ化合物、酢酸エチル、プロピオン酸エチル等のカルボン酸エステル類、ピリジン、ピコリン、ルチジン等のアミン類、フェノール、クレゾール、キシレノール等のフェノール類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸類、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、ピリジン、水等を単独あるいは2種以上を混合して使用することができる。
【００５８】
反応温度は使用溶媒によって異なり、特に限定されるものではないが、0℃から用いた溶媒の沸点以下までがよく、好ましくは室温～１５０℃がよい。
【００５９】
反応圧力は特に限定しないが、好ましくは常圧～３０ＭＰａがよい。
【００６０】
反応は、効率的におこなわせるために、通常用いられる酸またはアルカリを加えて行ってもよく、場合によってはそれらを適宜組み合わせておこなってもよい。また、その加える時間、量、方法等は限定されない。
【００６１】
使用されるアルカリとしては、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、tert－ブトキシカリウム、炭酸水素ナトリウム、酸化マグネシウム等の無機塩基、トリエチルアミン、モルホリン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン等の有機塩基などがあげられ、使用される酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸等の有機酸、アンバーリスト１５等の固体酸等があげられる。
【００６２】
反応は相間移動触媒の存在下に行ってもよい。使用される相間移動触媒としては、例えばトリエチルベンジルアンモニウムクロリド（またはブロミド）、テトラメチルアンモニウムクロリド（またはブロミド）、テトラエチルアンモニウムクロリド（またはブロミド）、テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムクロリド（またはブロミド）、テトラ－ｎ－ブチルアンモニウハイドロジェンサルファイト等の第４級アンモニウム塩等、１８－クラウン－６－エーテル、１２－クラウン－６－エーテル、ジベンゾ－２４－クラウン－８－エーテル、ジシクロヘキサノ－２４－クラウン－８－エーテル等のクラウンエーテル等である。
【００６３】
反応時間は、とくに限定しないが好ましくは1時間～72時間がよい。
【００６４】
上記反応後の処理方法は、例えば、カラムクロマトグラフィー、再結晶など通常の精製方法が利用できる。
【００６５】
【実施例】
以下に、本発明の化合物の実施例を記載するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

（実施例１）　２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｄ－アラビノフラノシルシトシン臭化水素酸塩
２－アミノ－β－D－アラビノフラノ－[１'，２'：３，４]－２－オキサゾリン（０．５０ｇ，２．８７ｍｍｏｌ）と２，３－ジブロモプロピオニトリル（０．７４ｇ，３．４８ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（２０ｍＬ）にトリエチルアミン（０．３３ｇ，３．２６ｍｍｏｌ）を加え，７０℃で５時間、攪拌を行った。室温に冷却後、反応溶液を減圧下，濃縮した。得られた残渣をメタノール／クロロホルム＝１／２の混合溶媒で洗浄することによって目的物の白色結晶を０．１４ｇ（０．６２２ｍｍｏｌ，２２％）得た。
【００６６】
^{1}H-NMR(400MHz,D_2O) δ ppm: 3.59 (dd, 1H, J=3.2Hz, J=12.9Hz), 3.62 (dd, 1H, J=3.2Hz, J=12.9Hz), 4.45 (dd, 1H, J=3.2Hz, J=4.8Hz), 4.71 (s, 1H), 5.57 (d, 1H, J=6.1Hz), 6.59 (d, 1H, J=7.3Hz), 6.65 (d, 1H, J=6.1Hz), 8.13 (d, 1H, J=7.3Hz)
（実施例２）　２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｌ－アラビノフラノシルシトシン臭化水素酸塩
２－アミノ－β－Ｌ－アラビノフラノ－[１'，２'：３，４]－２－オキサゾリン（５．３０ｇ，８８．３ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（１０．７４ｇ，１０６ｍｍｏｌ）のメタノール溶液を５０℃に加熱した。６時間かけて、２，３－ジブロモプロピオニトリル（２５ｇ，１１７．５ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（８０ｍＬ）を滴下した。さらに、３．５時間、５０℃に加熱攪拌した。反応溶液を、固体が析出するまで減圧濃縮し、５００ｍｌのクロロホルムを加え、析出した結晶をろ取した。５０℃で減圧乾燥し、目的物を黄色結晶として８．７３ｇ（３２％）得た。
融点：２１７℃（分解）
^{1}H-NMR(400MHz,D_2O) δ ppm: 3.59 (dd, 1H, J=3.2Hz, J=12.9Hz), 3.62 (dd, 1H, J=3.2Hz, J=12.9Hz), 4.45 (dd, 1H, J=3.2Hz, J=4.8Hz), 4.71 (s, 1H), 5.57 (d, 1H, J=6.1Hz), 6.59 (d, 1H, J=7.3Hz), 6.65 (d, 1H, J=6.1Hz), 8.13 (d, 1H, J=7.3Hz)
IR(KBr)ν_{max}1677, 1501, 1201, 1110, 1030, 787cm^{-1}。
【００６７】
（実施例３）　２'－Ｏ－メチル－Ｌ－シチジン塩酸塩（４－アミノ－１－（２－Ｏ－メチル－β－Ｌ－リボフラノシル）－２（１Ｈ）－ピリミジノン塩酸塩）
１．０ｇの２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｌ－アラビノフラノシルシトシン臭化水素酸塩を２０ｍｌのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドに溶解した。室温で７．０ｍｌのマグネシウムメトキシド（１０％メタノール溶液）を加えた。１００℃で５時間反応した後、室温で一夜放置した。０．７ｍｌの酢酸を加えた後、濃縮、乾固して褐色の油状物を得た。クロロホルム：メタノール＝２：１の混合溶媒を用いシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。目的物を含むフラクションを濃縮、乾固してアモルファス状の目的物０．５４ｇを得た。この物をエタノールに溶解し、４Ｎ塩酸－ジオキサンで酸性とした。次いで濃縮すると不溶物が析出した。濃縮を止め、イソプロピルアルコールを加えて氷冷下にかき混ぜた。濾取して題記目的物０．３１ｇを得た。
融点：２０４℃（分解）
^{1}H-NMR(DMSO-d6,400MHz)δppm:3.424(s,3H), 3.568-3.623(m,1H), 3.717-3.755(m,1H), 3.813-3.831(m,1H), 3.879-3.908(m,1H), 4.074-4.103(m,1H), 5.776(d,1H,J=3Hz), 6.192(d,1H,J=7Hz), 8.372(d,1H,J=7Hz), 8.687(s,1H), 9.835(s,1H)
IR(KBr)ν_{max} 3414, 1720, 1672, 1275, 1102cm^{-1}。
【００６８】
（実施例４）　２'－Ｏ－（２－メトキシエチル）－Ｌ－シチジン塩酸塩（４－アミノ－１－［２－Ｏ－（２－メトキシエチル）－β－Ｌ－リボフラノシル］－２（１Ｈ）－ピリミジノン塩酸塩）
２００ｍｇのアルミ箔の細片を４０ｍｌの２－メトキシエタノールと混合し、徐徐に加温した。１３０℃付近から反応が開始し、約１０分間でアルミ箔は溶解した。この溶液を室温に冷却後、０．５ｇの２，２'－アンヒドロ－１－β－Ｌ－アラビノフラノシルシトシ

ン臭化水素酸塩を加えた。還流下、５時間反応し、室温に冷却後、０．５ｍｌの酢酸を加え濃縮、乾固して褐色のアモルファスを得た。クロロホルム：メタノール＝２：１の混合溶媒を用いシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。目的物を含むフラクションを濃縮、乾固して油状の目的物０．２７ｇを得た。この物を少量のエタノールに溶解し、４Ｎ塩酸－ジオキサンで酸性とした。次いで濃縮して褐色油状物を得た。イソプロピルアルコールを加えて溶解し、少し溶媒が残るまで濃縮した。約１時間かき混ぜ、析出した不溶物を濾取、少量のイソプロピルアルコールで洗浄して題記目的物０．１９ｇを得た。
融点：１９４℃（分解）
^{1}HNMR(DMSO-d6,400MHz)δppm:3.249(s,3H), 3.467-3.492(m,2H), 3.584-3.621(m,1H), 3.693-3.754(m,3H), 3.769-3.975(m,2H), 4.054-4.082(m,1H), 5.757(d,1H,J=3Hz), 6.171(d,1H,J=8Hz), 8.360(d,1H,J=8Hz), 8.669(s,1H), 9.791(s,1H)IR(KBr)ν_{max} 3398, 1726, 1683, 1279, 1107cm^{-1}

【００６９】

【発明の効果】

本発明により、安価な出発原料から、医農薬の中間体として有用な２，２'－アンヒドロ核酸化合物誘導体を製造することができる。また、本発明により製造された２，２'－アンヒドロ－Ｌ－シチジン誘導体から直接２'－アルコキシ－Ｌ－シチジンを合成することができる。

フロントページの続き

審査官　今村　玲英子

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D498/14
C07H 1/00
C07H 19/067
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)