

(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
2017年10月26日(26.10.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/183215 A1

(51) 国際特許分類:

C07H 19/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/065660

(22) 国際出願日: 2016年5月27日(27.05.2016)

(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 2016-085145 2016年4月21日(21.04.2016) JP

(71) 出願人: 大原薬品工業株式会社
(OHARA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/
JP]; 〒5203403 滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野
1 2 1 番地 1 5 Shiga (JP).

(72) 発明者: 酒向 孫市(SAKO Magoichi); 〒5203433
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野 1 2 1 番地 1 5 大原
薬品工業株式会社医薬開発研究所内 Shiga (JP).
杉山 晋平(SUGIYAMA Shinpei); 〒5203433 滋
賀県甲賀市甲賀町鳥居野 1 2 1 番地 1 5 大原薬
品工業株式会社医薬開発研究所内 Shiga (JP).

(74) 代理人: 謝 卓峰(SHA Takuho); 〒5300047 大
阪府大阪市北区西天満 4 - 6 - 3
- 5 0 3 Osaka (JP).

(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, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY,
TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW.

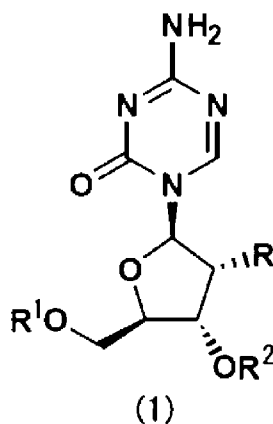
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

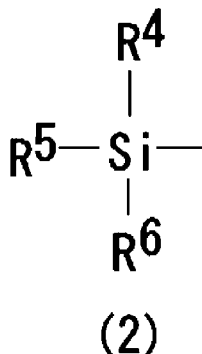
一 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: SUGAR MOIETY SILYL ETHER DERIVATIVE OF 5-AZACYTIDINE

(54) 発明の名称: 5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体



(1)



(2)

(57) Abstract: [Problem] To provide, as a substitute for a clinically used injected drug (5-azacytidine or 2'-deoxy-5-azacytidine), a 5-azacytidine or 2'-deoxy-5-azacytidine prodrug having high stability against the metabolic enzyme cytidine deaminase, as a therapeutic drug for various bone marrow tumors including myelodysplastic syndrome. [Solution] The aforementioned problem is solved by a compound, or salt thereof, represented in formula (1) (In the formula, R is an OR³ group or a hydrogen atom, R¹, R² and R³ are each a hydrogen atom or a silyl group represented by formula (2) (in that formula, R⁴, R⁵ and R⁶ are each an alkyl group optionally having a substituent, an aryl optionally having a substituent, or an arylalkyl group optionally having a substituent.)) However, R¹, R² and R³ cannot all simultaneously be a hydrogen atom.).

(57) 要約：【課題】 骨髓異形成症候群を含む様々な骨髓腫瘍の治療薬として臨床使用されている注射剤（５－アザシチジン又は２'-デオキシ－５－アザシチジン）に代わって、代謝酵素シチジンデアミナーゼに対する高い安定性を有する５－アザシチジン又は２'-デオキシ－５－アザシチジンのプロドラッグを提供すること。【解決手段】 式（１）：（式中、 R が、 OR^3 基又は水素原子であり、 R^1 、 R^2 及び R^3 が、それぞれ水素原子又は式（２）：（式中、 R^4 、 R^5 及び R^6 が、それぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールアルキル基である。）で表されるシリル基である。ただし、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、同時に水素原子である場合を除く。）で表される化合物又は其の塩が上記課題を解決した。

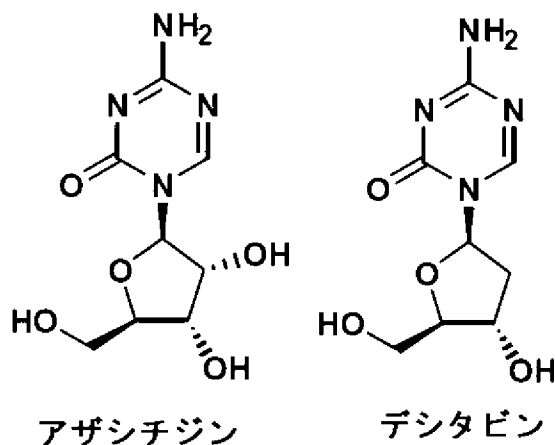
明 細 書

発明の名称： 5－アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体 技術分野

[0001] 本発明は、代謝酵素シチジンデアミナーゼに対して高い安定性を有し、抗骨髄腫瘍薬5－アザシチジン又は其の2’－デオキシ体のプロドラッグとして利用できる化合物の創製に関する。

背景技術

[0002] 5－アザシチジン（別名アザシチジン又は製品名「ビダーザ（登録商標）」）及び2’－デオキシ－5－アザシチジン（別名デシタビン又は製品名「ダコジェン（登録商標）」）は、それぞれ下記の化学構造を有する化合物であり、本明細書においては、これらを総称して「アザシチジン類」又は「5－アザシチジン類」と称することがある。これらのアザシチジン類は、分裂が盛んな細胞において核酸合成経路を経てRNAやDNAに取り込まれることによりタンパク質合成を阻害したり、殺細胞作用を示すことが知られている（特許文献1、特許文献2、非特許文献1）。



[0003] また、これら5－アザシチジン類は、DNA中に取り込まれると、がん抑制遺伝子プロモーター領域でシトシン環5位メチル体が多く認められる高リスクな骨髄異形成症候群において、シトシン環5位のメチル化に関与するDNAメチル基転移酵素に対し不可逆的に結合して酵素阻害することにより、

その結果的として、がん抑制遺伝子の再活性化を促すことから、高リスクな骨髓異形成症候群患者に対して著効を示す治療薬（5-アザシチジンや2'-デオキシ-5-アザシチジンとして臨床使用されている（非特許文献2、非特許文献3））。

[0004] しかし、これらの5-アザシチジン類はいずれも、血中や肝臓に存在する代謝酵素シチジindeアミナーゼにより不活性化されやすい（其の半減期は、30分以内とされている：非特許文献4）ため、高リスク骨髓異形成症候群患者の治療薬として临床上あまり有効には利用できていないのが現状である。それ故、其の対策が強く求められている。

[0005] 一方、水酸基のシリルエーテル化は、化合物の沸点降下が大いに期待できるため、分析化学上ではガスクロマトグラフィー測定用試料の前処理法として（特に、水酸基部分のトリメチルシリルエーテル化が）利用されており（例えば、非特許文献5などを参照）、また、緩和な条件下での脱シリル化が可能であるため、有機合成化学上では水酸基の簡便な保護法として利用されている（非特許文献6-非特許文献11）。

[0006] 水酸基のシリルエーテル保護の応用としては、次のような例が挙げられる。すなわち、5-アザシチジン4位アミノ基へ位置選択的にアシル基を導入するために、まずは、トリエチルアミン又はピリジンなどの塩基存在下、トリメチルシリルクロリドにて5-アザシチジンの糖部水酸基すべてをトリメチルシリルエーテル化した後、カルボン酸無水物又は酸クロリドで4位アミノ基をアシル化し、その後、酢酸含有メタノールもしくはアルコール処理することにより糖部のトリメチルシリル保護基を脱離するという方法が用いられている（非特許文献12、非特許文献13）。

[0007] また、医薬品のプロドラッグ化を目的に、水酸基のシリルエーテル化が検討された例としては、例えば、表面上に水酸基を有する有機ポリマーと分子内に水酸基を有するカンプトテシンやダサチニブ、ゲムシタビンなどの医薬品とをジアルキルシリル基で架橋すると、酸性の生理的条件下で、それぞれの医薬品が遊離するDDS (Drug, Delivery System) 製品として利用できる可

能性がある（非特許文献14）ことが示されたり、抗腫瘍剤ドセタキセルの2'位水酸基をアルキルシリルエーテル化してナノ粒子化すると、酸性の生理的条件下で、ドセタキセルが遊離するDDS製品として利用できる（非特許文献15）ことが示された。

[0008] しかし、5-アザシチジン類のプロドラッグ化のために糖部水酸基のシリルエーテル化を検討した例はなく、また、シチジン類の糖部水酸基をシリルエーテル化することにより、代謝酵素シチジンデアミナーゼに対して安定化することを明確にした例はない。

[0009] なお、シチジン類の糖部水酸基のシリルエーテル化に関しては、アラ-Ｃやゲムシタピンの糖部水酸基への種々のアルキル基を有するシリルエーテル化についての報告例があるが、それら誘導体の安定性や反応性に関する明示はなく、また、化学療法剤としての利用の詳細な例示もない（特許文献3、特許文献4）。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：米国特許第3816619号明細書。

特許文献2：独国特許第1922702号明細書。

特許文献3：国際特許第2004/050665号明細書

特許文献4：国際特許第2004/050666号明細書

非特許文献

[0011] 非特許文献1：オンコロジー（Oncology），1974年，第30巻，第5号，p. 405 - 422.

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

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

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

非特許文献5：ぶんせき, 2008年, 第7巻, p. 332 - 336.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 本発明の課題は、5 - アザシチジン又は其の2' - デオキシ体 (式 (1))

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

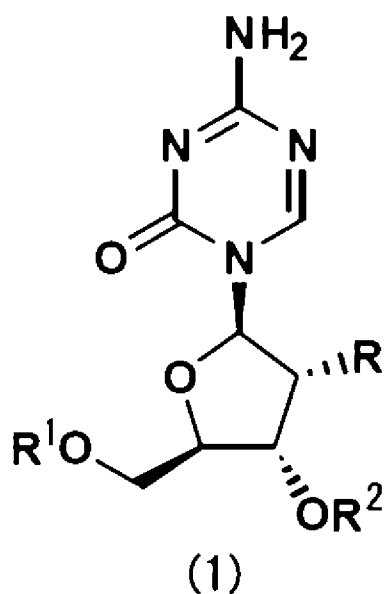
課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、骨髓異形成症候群を含む様々な骨髓腫瘍の治療薬として更に有用な医薬を提供するため、代謝酵素シチジンデアミナーゼに対する高い安定性を有し、且つ、生体内で核酸生合成経路へ入り込むことができる優れた薬理作用と優れた物理化学的性質を兼ね備えた新たな化合物を見出すべく鋭意研究を行った。そして、種々の5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体を合成し、それらの化学的反応性を調べた結果、特定構造を有する5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体が、予想外に代謝酵素シチジンデアミナーゼに対する優れた高い安定性と物理化学的性質を示すなど、医薬として極めて優れた性質を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

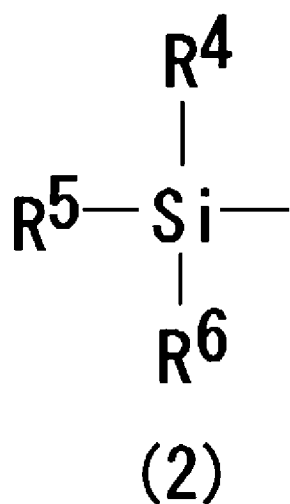
[0014] すなわち、本発明は、下記〔1〕～〔14〕に記載の発明を提供することにより、上記課題を解決したものである。

〔1〕

式(1)：



(式中、Rは、OR³基又は水素原子であり、R¹、R²及びR³は、それぞれ水素原子又は式(2)：



(式中、R⁴、R⁵及びR⁶は、それぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールアルキル基である。)で表されるシリル基である。ただし、R¹、R²及びR³が、同時に水素原子である場合を除く。)で表される化合物又は其の塩。

[2]

前記R¹が、式(2)で表されるシリル基であり、前記R²及びR³が、水素

原子である、〔１〕に記載の化合物。

〔３〕

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

〔４〕

前記 R^1 、 R^2 及び R^3 が、それぞれ式（２）で表されるシリル基である、〔１〕に記載の化合物。

〔５〕

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

〔６〕

前記 R^4 、 R^5 及び R^6 が、それぞれ置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基又は置換基を有していてもよい $C_7 \sim C_{14}$ アリールアルキル基である、〔１〕に記載の化合物。

〔７〕

前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基がフェニル基又はナフチル基である、〔６〕に記載の化合物。

〔８〕

$C_7 \sim C_{14}$ アリールアルキル基がベンジル基、フェネチル基又はナフチルメチル基である、〔６〕に記載の化合物。

〔９〕

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

〔１０〕

〔１〕ないし〔８〕のいずれかの化合物又は其の塩を含有する医薬組成物。

〔１１〕

骨髓腫瘍細胞の増殖抑制剤である、〔10〕に記載の医薬組成物。

〔12〕

骨髓異形成症候群を含む様々な骨髓腫瘍の予防又は治療剤である、〔10〕に記載の医薬組成物。

〔13〕

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

〔14〕

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

発明の効果

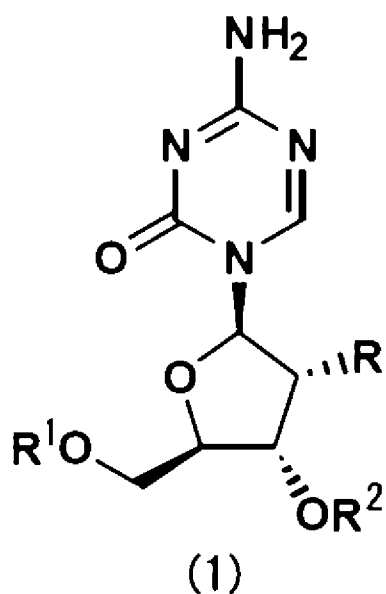
[0015] 本発明によれば、5-アザシチジン又は其の2'-デオキシ体の糖部水酸基をシリルエーテル化すると、脂溶性が高くなるので経口投与が可能になり、腸部で吸収された後、血中もしくは肝臓内で代謝酵素シチジindeアミナーゼによる加水分解の影響を受けることなく、細胞分裂の盛んながん細胞内に挿入されて、生理的条件下（例えば、37℃のpH5～pH7付近）で非酵素的に徐々に加水分解され、対応する5-アザシチジン類を適切なスピードで効率良く遊離し、結果的に核酸生合成経路を経てRNA及びDNAに組み込まれることによりタンパク質合成を阻害したり、殺細胞作用を示す一方、骨髓異形成症候群を含む骨髓腫瘍細胞の増殖抑制をすることにより様々な骨髓腫瘍の治療薬として期待される。

発明を実施するための形態

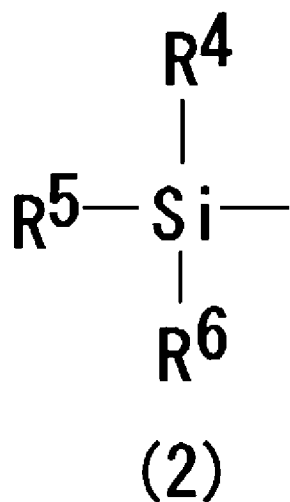
[0016] 特に言及しない限り、本明細書及び特許請求の範囲で用いた用語は以下に述べる意味を有する。

[0017] 本発明の化合物又は其の塩

本発明の化合物は、下記の式（1）で表される化合物である。



ここで、式中、Rは、OR³基又は水素原子であり、R¹、R²及びR³は、それぞれ水素原子又は式(2)：



(式中、R⁴、R⁵及びR⁶は、それぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールアルキル基である。)で表されるシリル基である。ただし、R¹、R²及びR³が、同時に水素原子である場合を除く。

[0018] 「アルキル基」とは、特に限定しない限り、飽和脂肪族炭化水素基、例えば炭素数が1～20の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基

、イソブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1, 1-ジメチルペンチル基、2, 2-ジメチルペンチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、1, 1, 3-トリメチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルブチル基、1, 3, 3-トリメチルブチル基、2, 2, 3-トリメチルブチル基、2, 3, 3-トリメチルブチル基、1-プロピルブチル基、1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、5, 5-ジメチルヘキシル基、2, 4, 4-トリメチルペンチル基、1-エチル-1-メチルペンチル基、ノニル基、1-メチルオクチル基、2-メチルオクチル基、3-メチルオクチル基、7-メチルオクチル基、1-エチルヘプチル基、1, 1-ジメチルヘプチル基、6, 6-ジメチルヘプチル基、デシル基、1-メチルノニル基、2-メチルノニル基、6-メチルノニル基、1-エチルオクチル基、1-プロピルヘプチル基、*n*-ノニル基、*n*-デシル等の基を挙げることができるが、 $C_1 \sim C_8$ アルキルの基が好ましい。 $C_1 \sim C_8$ アルキルの基の好ましい例はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1, 1-ジメチルペンチル基、2, 2-ジメチルペンチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、1, 1, 3-トリメチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルブチル基、1, 3, 3-トリメチルブチル基、2, 2, 3-トリメチルブチル基、2, 3, 3-トリメチルブチル基、1-プロピルブチル基、1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル基、オクチル基等である。

[0019] 「アリール」とは、単環式又は二環式芳香族性炭化水素を示し、好ましくは、例えばフェニル基、ナフチル基等の C_{6-10} アリール基であり、もっと好ましくは、フェニル基である。

- [0020] 「アリールアルキル」とは、アリールにより置換されたアルキル基を意味する。好ましくは、フェニル $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。フェニル $C_1 \sim C_6$ アルキル基の例は、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基等を含むが、これらに限定されるものではない。
- [0021] 「置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールアルキル基」とは、置換基を有していても、無置換であってもよい。置換されている場合、置換基は前記アルキル基、アリール基又はアリールアルキル基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一又は異なってもよい。置換基としては、アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基等が挙げられるが、好ましい置換基の例は、アルキル基又はハロゲンである。
- [0022] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を示し、好ましい例は、フッ素原子及び塩素原子である。
- [0023] 本発明の化合物(1)の塩は、薬理学的に許容される塩であれば如何なる塩であってもよい。化合物(1)の塩としては、例えば、無機酸塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩(例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等)等の酸付加塩等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。
- [0024] 本発明の化合物(1)は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても、複数の結晶形の混合物であってもよい。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。
- [0025] また、本発明の化合物(1)は、溶媒和物(例えば、水和物など)であってもよく、溶媒和物及び無溶媒和物(例えば、非水和物など)のいずれも化

合物（１）に包含される。

[0026] 本発明の化合物（１）の製造法

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

[0027] 化合物（１）又は其の塩は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。例えば、市販の５－アザシチジン又は２’－デオキシ－５－アザシチジンを適切な溶媒中、塩基の存在下、シリルハライド化合物と反応させることにより、目的とする５－アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体を得ることができる。

[0028] シリルハライド化合物

シリルハライド化合物の種類は特に限定されず、当業界で用いられるものはいずれも本発明の方法に使用できる。例えば、トリアルキルシリルハライド化合物、モノアルキルジアリールシリルハライド化合物、トリアリールシリルハライド化合物などを用いることができる。シリルハライド化合物がアルキル基を有する場合には、アルキル基として、例えばメチル基、エチル基、*n*－プロピル基、イソプロピル基、*n*－ブチル基、*sec*－ブチル基、イソブチル基、又は*tert*－ブチル基などを用いることができる。これらのうち、メチル基又はエチル基が好ましい。シリルハライド化合物がアリール基を有する場合にはフェニル基などを用いることができる。シリルハライド化合物を構成するハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子などを用いることができ、塩素原子を用いることが好ましい。シリルハ

ライド化合物として、より具体的には、トリメチルシリルクロライド（トリメチルクロロシランと呼ばれる場合もある。以下の化合物についても同様である）、トリエチルシリルクロライド、*tert*-ブチルジメチルシリルクロライド、*tert*-ブチルジフェニルシリルクロライド、トリフェニルシリルクロライドなどを挙げることができる。

[0029]（塩基） 使用塩基としては、有機塩基及び無機塩基が挙げられ、有機塩基としては、これらに限られないが、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、イミダゾール、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン（DMA P）、*n*-ブチルリチウム、カリウム*tert*-ブトキシドが挙げられ、イミダゾール及びピリジンが好ましい。無機塩基としては、これらに限られないが、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸セシウムが挙げられる。塩基の使用量としては、原料化合物の当量以上が好ましい。更には、原料化合物 1 モルに対して通常 1.0～10.0 当量の範囲を例示できるが、好ましくは 2.0～6.0 当量の範囲が良く、より好ましくは 2.0～4.0 当量の範囲であることが良い。

[0030]（溶媒）

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

[0031] 本発明の反応における溶媒としては、例えば、アミド類（例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド（DMF）、*N,N*-ジメチルアセトアミド（DMAC）、*N,N*-ジエチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン（NMP）等、好ましくは *N,N*-ジメチルホルムアミド（DMF）、*N,N*-ジメチルアセトアミド（DMAC）、*N*-メチルピロリドン（NMP）より好ましくは *N,N*-ジメチルホルムアミド（DMF））、スルホキシド類（例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO）等）、を含むが、これらに限定されるものではない。溶媒の使用量は、反応が進行する限りは、いずれの量でもよい。本発明の反応における溶媒の使用量は当業者により適切に調整されるこ

とができる。

[0032] (反応温度)

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

[0033] (反応時間)

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

[0034] 本発明の医薬組成物

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

[0035] ここにおいて、薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤及び緩衝剤；などが挙げられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

[0036] 医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、徐放剤などの経口剤などが挙げられ、これらは経口的に安全に投与できる。また、液剤も可能であるので、これに限られたものではない。

[0037] 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法などにより製造することができる。

[0038] 本発明の化合物（１）の用途

本発明の化合物（１）は多くの治療的及び予防的用途を有する。好ましい実施態様では、本発明の化合物（１）は、シチジン類似体又は誘導体（例えばデシタビン又はアザシチジン）による治療に感受性を有する極めて多様な疾患の治療に用いられる。本発明の化合物（１）を用いて治療することができる好ましい適応症には、望ましくない又は無制御の細胞分裂を伴うものが含まれる。そのような適応症には、血液学的異常、良性腫瘍、種々のタイプの癌（例えば原発性腫瘍及び転移腫瘍）、再狭窄（例えば冠状動脈、頸動脈及び脳動脈病巣）、内皮細胞の異常な刺激（アテローム性硬化症）、外科手術による体組織の傷害、異常な創傷治癒、異常な血管形成、組織の線維症を生じる疾患、反復性運動異常、高度に血管が形成されていない組織の異常、及び器官移植に伴う増殖性応答が含まれる。

[0039] 血液学的異常には、血液細胞の形成異常変化をもたらす得る血球の異常増殖及び血液学的悪性疾患（例えば種々の白血病）が含まれる。血液学的異常の例には、急性類骨髄球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄形成不全症候群及び鎌状赤血球貧血が含まれるが、ただしこれらに限定されない。

[0040] いくつかの実施態様では、本発明の化合物（１）を用いて、遺伝性血液異常及び/又はヘモグロビン欠損異常（例えば鎌状赤血球貧血）を含む血液異常が治療される。いくつかの実施態様では、本発明の化合物（１）を用いて癌を治療することができる。前記癌には、白血病、前白血病及び他の骨髄関連癌、例えば骨髄異形成症候群（MDS）とともに肺癌、例えば非小細胞肺癌（NSCL）が含まれる。NSCLには類表皮癌又は扁平上皮癌、腺癌及び大型細胞癌が含まれ得る。MDSには、不応性貧血、形質転換中の過剰芽球を有する不応性貧血、及び骨髄単球性白血病が含まれ得る。

[0041] 本発明で使用される適切な医薬組成物には、活性成分が有効な量で、すなわち治療される症状（例えば血液異常（例えば鎌状赤血球貧血）、MDS及び/又は癌（例えばNSCL））で、治療的及び/又は予防的目的を達成するために有

効な量で存在する組成物が含まれる。

[0042] 本発明で使用される医薬組成物は、経口投与用剤形として提供される。本明細書において提供される医薬組成物は、経口投与のために、固形、半固形、又は液状投与剤形で提供され得る。本明細書で用いられる場合、経口投与には、頬、舌及び舌下投与も含まれる。適切な経口投与剤形には、錠剤、カプセル、丸剤、トローチ、薬用キャンディー、芳香剤、カシエ剤、ペレット剤、薬物添加チューイングガム、顆粒剤、原末、発泡剤、又は非発泡粉末若しくは顆粒剤、溶液、エマルジョン、懸濁液、溶液、ウェハ、スプリングル (sprinkles)、エリキシル剤、及びシロップ剤が含まれるが、これらに限定されない。活性成分に加え、医薬組成物は、結合剤、充填材、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、流動促進剤、着色剤、色素遊走阻止剤、甘味剤及び香料を含むが、これらに限定されない1種以上の医薬として許容し得る担体又は賦形剤を含んでもよい。

[0043] 医薬組成物又は剤形内の本発明の化合物(1)の量は、例えば、約1mg～約2,000mg、約10mg～約2,000mg、約20mg～約2,000mg、約50mg～約1,000mg、約100mg～約500mg、約150mg～約500mg、又は約150mg～約250mgの範囲であってもよい。

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

[0044] このようにして得られた5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体について、シチジンデアミナーゼ存在下での安定性を調べたところ、本発明に係る誘導体のうち、5'位にシリルエーテル基を有する誘導体(式(1))

中、 R^1 が三置換シリル基である。)はいずれの場合も、シチジンデアミナーゼ存在下でも非常に安定であることが判明し、これら5-アザシチジン-5'-シリルエーテル誘導体は血中や肝臓にある酵素シチジンデアミナーゼによる加水分解的代謝を受けにくいことが確認できた。一方、5'位に水酸基を有する5-アザシチジンや其の2'-デオキシ体(式(1)を参照)は、用いた条件下で、30分以内に分解した。

[0045] また、このようにして得られた5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体(式(1)を参照)について、生理的条件に近い環境下(例えば、37℃、PBS溶液中)で安定性を調べたところ、本発明に係る誘導体のうち、シリル基に直結した置換基(R^4 、 R^5 及び R^6)を適切に選択すると、適度なスピードで加水分解され、対応する5-アザシチジン類を効率良く与えることが確認できた。また、適度なスピードで加水分解される5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体は、抗骨髓腫瘍活性(例えば、リンパ芽腫の増殖抑制活性)を示すことも確認できた。

[0046] それ故、上記の加水分解的代謝酵素に対する高い安定性を有し、且つ、生理的条件下で適度な加水分解反応性を有する本発明に係る5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体(式(1)を参照)は、骨髓異形成症候群を含む様々な骨髓腫瘍治療薬のプロドラッグとなり得る。

[0047] それら5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体(式(1)を参照)の製造と代謝酵素シチジンデアミナーゼに対する安定性やPBS溶液中の加水分解反応性に関する実験の詳細や抗骨髓腫瘍活性につき、以下に示す。

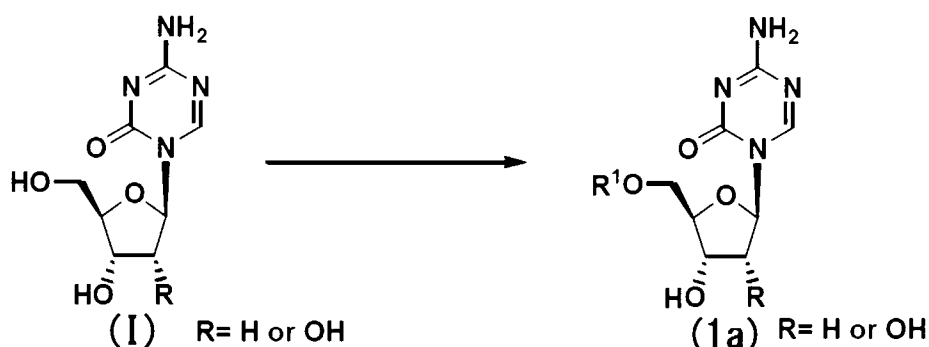
[0048] 実施例 以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

[0049] 以下の実施例において、室温は、約15～30℃を意味する。 $^1\text{H-NMR}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$ は、日本電子JNM-ECZ 400Rを用いて測定し、 CDCl_3 、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 CD_3OD を溶媒として用い、内部標準のテトラメチルシランからのケミカルシフト δ (ppm)を示した。その他の本明細書中の記号は以下の意味を示す。s : シングレット d : ダブルット

t : トリプレット m : マルチプレット b r : ブロード b r s : ブロードシングレット b r t : ブロードトリプレット J : 結合定数 また、各化合物の M a s s は、Yamazen Smart Flash MS system装置を用いて測定したデータである。

実施例 1

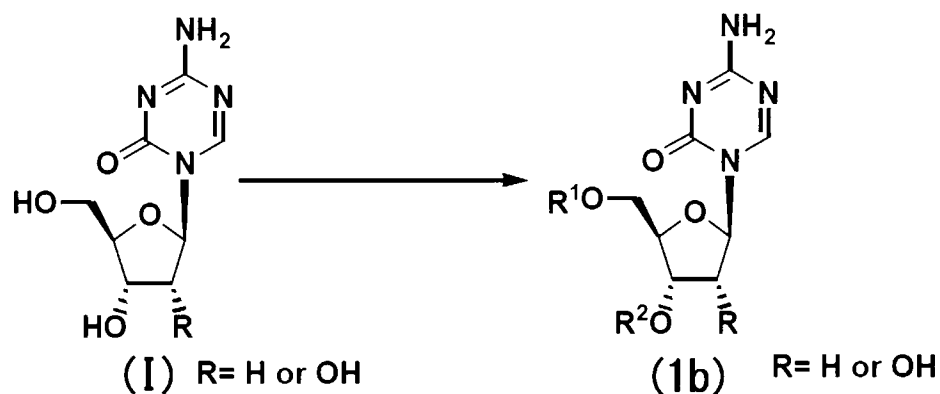
[0050] 5' - (三置換) シリルオキシ-5-アザシチジン類 (1a) の合成



5-アザシチジン類 (I) (1 mM) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 懸濁液にイミダゾール (1.5 mM) を加えた後、対応するシリルクロリド (1.2 mM) を氷冷下に約10分間かけて滴下し、次いで、徐々に室温にもどしながら原料が消失するまで (約1~17時間) 攪拌した。其の反応液を酢酸エチル-飽和食塩水 (2:1) 混液50 mLに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。其の抽出液を飽和食塩水 (10 mL、二度) にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物を除いた抽出液を減圧乾固して得られた油状の残留物をシリカゲルパックカラム (Yamazen Smart Flash MS system装置) にて分離精製することにより、目的とする5-アザシチジン類の5'位シリルエーテル誘導体 (式 (1a) 中、Rが水酸基又は水素原子であり、R'が三置換シリル基である化合物。) を白色粉末として単離することができた。なお、以後は、これを合成法Aと称する。

実施例 2

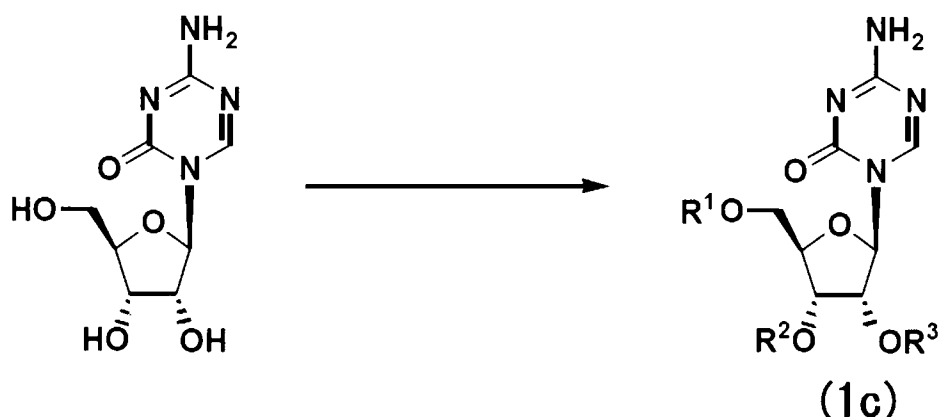
[0051] 3', 5'-ジ (三置換) シリルオキシ-5-アザシチジン類 (1b) の合成



5-アザシチジン類 (I) (1 mM) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 懸濁液にイミダゾール (2 mM) を加えた後、対応するシリルクロリド (1.5 mM) を氷冷下に約10分間かけて滴下し、次いで、徐々に室温にもどしながら原料が消失するまで(数時間)撹拌した。其の反応液を酢酸エチル-飽和食塩水 (2 : 1) 混液50 mLに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。其の抽出液を飽和食塩水 (10 mL) で二度洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物を除いた抽出液を減圧乾固して得られた油状の残留物をシリカゲルパックカラム (Yamazen Smart Flash MS system装置) にて分離精製することにより、目的とする5-アザシチジン類の3', 5' 位ジシリルエーテル誘導体 (式 (1b) 中、Rが水酸基又は水素原子であり、R¹及びR²が三置換シリル基である化合物。) を白色粉末として単離することができた。なお、以後は、これを合成法Bと称する。

実施例 3

[0052] 2', 3', 5' -トリ (三置換) シリルオキシ-5-アザシチジン類 (1c) の合成



5-アザシチジン（1 mM）の無水N,N-ジメチルホルムアミド（2 mL）懸濁液にイミダゾール（4 mM）を加えた後、対応するシリルクロリド（3.5 mM）を氷冷下に約10分間かけて滴下し、次いで、徐々に室温にもどしながら原料が消失するまで（数時間）攪拌した。其の反応液を酢酸エチル-飽和食塩水（2：1）混液50 mLに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。其の抽出液を飽和食塩水（10 mL、二度）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物を除いた抽出液を減圧乾固して得られた油状の残留物をシリカゲルパックカラム（Yamazen Smart Flash MS system装置）にて分離精製することにより、目的とする5-アザシチジン類の2'，3'，5'-トリシリルエーテル誘導体（式（1c）中、R¹、R²及びR³が三置換シリル基である化合物。）は白色粉末として単離することができた。なお、以後は、これを合成法Cと称する。

[0053] 以下に、本検討で得られた5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体に関する反応時間、カラム溶出溶媒系、単離収率や機器データを示す。

[0054] 5'-O-トリメチルシリル-5-アザシチジン（化合物A）：5'-O-Trimethylsilyl-5-azacytidine：（式（1a）中、R=OH, R¹=Trimethylsilyl基）

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

¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）δ：8.53（s, 1H），6.20（br, 1H），5.81（d, J=3.2Hz, 1H），5.69（br, 1H），5.30（br, 1H），4.38（s, 1H），4.25（s, 2H），3.87（d, J=10.8Hz, 1H），3.72（d, J=10.8Hz, 1H），3.45（br, 1H），and

0.09 (s, 9H) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 166.7, 155.9, 155.5, 93.3, 87.8, 78.1, 72.6, 62.1, and -0.82 ppm.

Mass: 317.2 ($\text{M}^+ + 1$) (calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$, MW= 316.39).

[0055] 5' -O-トリメチルシリル-2' -デオキシ-5-アザシチジン (化合物B) : 5' -O-Trimethylsilyl-2' -deoxy-5-azacytidine: (式 (1a) 中、R=H, R^1 =Trimethylsilyl基)

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

^1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8.66 (s, 1H), 6.13 (t, J = 6.0Hz, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 3.67-4.02 (m, 9H), 2.34-2.50 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), and 0.14 (s, 9H) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 166.3, 156.0, 154.1, 87.6, 86.8, 71.6, 62.3, 42.6, and 0.1 ppm.

Mass: 301.3 ($\text{M}^+ + 1$) (calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}$, MW= 300.13).

[0056] 5' -O-エチルジメチルシリル-5-アザシチジン (化合物C) : 5' -O-Ethyldimethylsilyl-5-azacytidine: (式 (1a) 中、R=OH, R^1 =Ethyldimethylsilyl基)

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

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.56 (s, 1H), 6.61 (br, 1H), 5.94 (br, 1H), 5.83 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 4.23-4.28 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 11.6 and 2.4Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 11.6 and 2.4Hz, 1H), 0.92 (t, J = 8.0Hz, 3H), 0.56 (t, J = 8.0Hz, 2H), 0.09 (s, 3H), and 0.08 (s, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 166.5, 155.7, 155.6, 92.8, 87.3, 72.0, 62.0, 7.6, 6.6, and -3.03 ppm.

Mass: 331.2 ($\text{M}^+ + 1$) (calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$, MW= 330.41).

[0057] 5' -O-イソプロピルジメチルシリル-5-アザシチジン (化合物D) : 5' -O-(i-Propyldimethylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1a) 中、R=OH, R¹=i-Propyldimethylsilyl基)

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

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.56 (s, 1H), 6.81 (br, 1H), 6.08 (br, 1H), 5.85 (d, J= 3.6Hz, 1H), 5.62 (br, 1H), 4.31-4.33 (m, 1H), 4.24-4.28 (m, 2H), 3.92 (dd, J= 11.6 and 2.4Hz, 1H), 3.76 (dd, J= 11.6 and 2.4Hz, 1H), 3.72 (br, 1H), 0.93 (d, J= 6.8Hz, 6H), 0.79-0.88 (m, 1H), 0.07 (s, 3H), and 0.06 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 166.4, 155.6, 155.4, 92.4, 87.0, 71.7, 62.2, 16.8, 16.7, 14.1, -4.7, and -4.8 ppm.

Mass: 345.2 (M⁺+1) (calcd. for C₁₃H₂₄N₄O₅Si, MW= 344.44).

[0058] 5' -O-(ターシャリーブチルジメチルシリル)-5-アザシチジン (化合物E) : 5' -O-(t-Butyldimethylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1a) 中、R=OH, R¹=t-Butyldimethylsilyl基)

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

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.50 (s, 1H), 6.32 (br, 1H), 5.81 (d, J= 3.6Hz, 1H), 5.76 (br, 1H), 5.45 (br, 1H), 4.35 (d, J= 2.0Hz, 1H), 4.24-4.29 (m, 2H), 3.93 (dd, J= 12.0 and 2.4Hz, 1H), 3.78 (dd, J= 12.0 and 2.0Hz, 1H), 3.54 (br, 1H), 0.86 (s, 9H), and 0.06 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 167.2, 156.4, 156.0, 93.6, 88.2, 78.1, 72.8, 63.7, 26.5, 18.9, -5.0, and -5.1 ppm.

Mass: 359.2 (M⁺+1) (calcd. for C₁₄H₂₆N₄O₅Si, MW= 358.47).

[0059] 5' -O-ベンジルジメチルシリル-5-アザシチジン (化合物F) : 5' -O-Benzoyldimethylsilyl-5-azacytidine: (式 (1a) 中、R=OH, R¹=Benzoyldimethylsilyl基)

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

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (s, 1H), 7.19–7.25 (m, 2H), 7.06–7.10 (m, 1H), 6.98–7.00 (m, 2H), 6.18 (br, 1H), 5.77 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 5.67 (br, 1H), 5.27 (br, 1H), 4.31–4.32 (m, 1H), 4.10–4.16 (m, 2H), 3.84 (dd, $J=8.0$ and 2.4Hz , 1H), 3.68 (dd, $J=11.6$ and 1.6Hz , 1H), 3.38 (br, 1H), 2.16 (s, 2H), 0.12 (s, 3H), and 0.11 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 166.6, 155.9, 155.4, 138.1, 128.5, 128.3, 124.7, 93.1, 87.5, 72.3, 62.5, 26.3, -2.53, and -2.58 ppm.

Mass: 393.2 ($M+1$) (calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$, MW= 392.48).

[0060] 5' -O- (ノルマルオクチルジメチルシリル) -5-アザシチジン (化合物G) : 5' -O-(n-Octyldimethylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1a) 中、 $R=\text{OH}$, $R^1=\text{n-Octyldimethylsilyl}$ 基)

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

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.78 (s, 1H), 5.79 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 4.13–4.19 (m, 2H), 4.07 (dt, $J=6.8$ and 2.0Hz , 1H), 4.03 (dd, $J=12.0$ and 2.4Hz , 1H), 3.82 (dd, $J=12.0$ and 2.0Hz , 1H), 1.22–1.42 (m, 8H), 0.86–0.93 (m, 4H), 0.62–0.72 (m, 3H), 0.15 (s, 6H), and 0.14–0.18 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) δ : 156.6, 156.0, 155.2, 90.8, 84.1, 75.2, 68.5, 60.5, 33.2, 31.8, 29.1, 29.0, 22.9, 22.4, 15.5, 13.1, -3.6, and -3.7 ppm.

Mass: 415.4 ($M+1$) (calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$, MW= 414.23).

[0061] 5' -O- (ノルマルオクチルジメチルシリル) -2' -デオキシ-5-アザシチジン (化合物H) : 5' -O-(n-Octyldimethylsilyl)-2' -deoxy-5-azacytidine: (式 (1a) 中、 $R=\text{H}$, $R^1=\text{n-Octyldimethylsilyl}$ 基)

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

^1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8.65 (s, 1H), 6.12 (t, J = 5.6Hz, 1H), 4.34–4.37 (m, 1H), 4.00–4.02 (m, 1H), 3.91–3.95 (m, 1H), 3.76–3.79 (m, 1H), 2.45 (ddd, J = 13.6, 6.4, and 4.4Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.27–1.34 (m, 8H), 0.87–0.89 (m, 4H), 0.61–0.63 (m, 3H), and 0.12 (s, 6H).

^{13}C -NMR (CD_3OD) δ : 156.2, 155.8, 155.1, 87.9, 86.7, 70.5, 61.8, 41.6, 33.2, 31.8, 29.1, 22.4, 15.6, 13.1, -1.38, -2.96, -3.73, and -3.83 ppm.

Mass: 399.3 ($M+1$) (calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}$, MW= 398.23).

[0062] 5' -O-(ターシャリーブチルジフェニルシリル)-5-アザシチジン (化合物I) : 5' -O-(*t*-Butyldiphenylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1a) 中、 $R=OH$, $R^1=t$ -Butyldiphenylsilyl基)

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

^1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8.63 (s, 1H), 7.69–7.72 (m, 4H), 7.38–7.47 (m, 6H), 5.81 (d, J = 2.4Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 7.2 and 5.2Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 5.2 and 2.4Hz, 1H), 4.03–4.09 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 11.6 and 2.8Hz, 1H), and 1.08 (s, 9H) ppm.

^{13}C -NMR (CD_3OD) δ : 166.4, 155.5, 155.0, 135.4, 135.2, 132.5, 132.3, 129.6, 127.5, 90.8, 83.9, 74.7, 68.7, 62.5, and 26.0 ppm.

Mass: 483.4 ($M+1$) (calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$, MW= 482.60).

[0063] 5' -O-トリエチルシリル-5-アザシチジン (化合物J) : 5' -O-Triethylsilyl-5-azacytidine: (式 (1a) 中、 $R=OH$, $R^1=$ Triethylsilyl基)

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

^1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8.77 (s, 1H), 5.80 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 6.8 and 4.8Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 4.8 and 2.0Hz, 1H), 4.03–4.10 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 11.6 and 2.0Hz, 1H), 1.00 (t, J = 8.4Hz, 9H), and 0.67–0.74 (m, 6H) ppm.

^{13}C -NMR (CD_3OD) δ : 163.0, 152.3, 151.5, 87.1, 80.4, 71.6, 64.7, 57.1, 2.07, and 0.00 ppm.

Mass: 359.2 ($\text{M}^+ + 1$) (calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$, MW= 358.47).

[0064] 5' -O-トリエチルシリル-2' -デオキシ-5-アザシチジン (化合物K)
: 5' -O-Triethylsilyl-2' -deoxy-5-azacytidine: (式 (1a) 中、 $\text{R}=\text{H}$,
 $\text{R}^1=\text{Triethylsilyl}$ 基)

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

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.62 (s, 1H), 6.26 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.25 (br, 1H), 5.58 (br, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 3.93 (dd, $J=10.8$ and 2.4Hz , 1H), 3.82 (dd, $J=11.6$ and 2.0Hz , 1H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.66 (br, 1H), 2.23 (dt, $J=12.0$ and 6.4Hz , 1H), 0.96 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 9H), and 0.63 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 6H) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 166.3, 156.0, 154.1, 87.6, 86.8, 71.6, 62.3, 42.6, 6.7, and 4.1 ppm.

Mass: 343.3 ($\text{M}^+ + 1$) (calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}$, MW= 342.47).

[0065] 5' -O-(イソプロピルジエチルシリル)-5-アザシチジン (化合物L)
: 5' -O-(i-Propyldiethylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1a) 中、 $\text{R}=\text{OH}$, $\text{R}^1=\text{i-Propyldiethylsilyl}$ 基)

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

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.56 (s, 1H), 7.04 (br, 1H), 6.21 (br, 1H), 5.85 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 5.70 (br, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.98 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.81 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.79 (br, 1H), 0.93-0.99 (m, 13H), and 0.61-0.65 (m, 4H) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 166.4, 155.6, 155.5, 92.2, 87.0, 71.5, 62.5, 17.3, 17.2, 12.5, 7.0, 3.0, and 2.9 ppm.

Mass: 373.3 ($\text{M}^+ + 1$) (calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$, MW= 372.49).

[0066] 3', 5' -ジ (オートリメチルシリル) -2' -デオキシ-5-アザシチジン (化合物M) : 3', 5' -Di(0-trimethylsilyl)-2' -deoxy-5-azacytidine : (式 (1b) 中、R=H, R¹=R²=Trimethylsilyl基)

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

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.69 (s, 1H), 6.17 (dd, J= 6.4 and 4.4Hz, 1H), 5.89 (br s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 4.36 (q, J= 5.6Hz, 1H), 3.94-3.96 (m, 1H), 3.88 (dd, J= 11.6 and 2.8Hz, 1H), 3.71 (dd, J= 12.0 and 2.4Hz), 2.50 (q, J= 6.8Hz, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 0.16 (s, 9H), and 0.12 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 166.4, 156.2, 154.0, 87.6, 86.6, 69.7, 60.8, 42.2, 0.10, and -0.69ppm.

Mass: 373.3 (M⁺+1) (calculated for C₁₄H₂₈N₄O₄Si₂, MW= 372.16).

[0067] 3', 5' -ジ (ノルマルオクチルジメチルシリル) -2' -デオキシ-5-アザシチジン (化合物N) : 3', 5' -Di(0-n-octyldimethylsilyl)-2' -deoxy-5-azacytidine: (式 (1b) 中、R=H, R¹=R²=n-Octyldimethylsilyl基)

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

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8.61 (s, 1H), 6.10 (t, J= 5.2Hz, 1H), 4.46 (dd, J= 10.0 and 4.8Hz, 1H), 3.97 (dd, J= 6.4 and 2.8Hz, 1H), 3.88 (dd, J= 11.6 and 3.2Hz, 1H), 3.76 (dd, J= 11.2 and 2.4Hz, 1H), 2.41 (dt, J= 13.6 and 6.0Hz, 1H), 2.24 (dt, J= 13.6 and 5.6Hz, 1H), 1.29-1.34 (m, 24H), 0.87-0.91 (m, 6H), 0.61-0.68 (m, 4H), 0.14 (s, 6H), and 0.12 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR δ : 166.7, 155.8, 155.0, 88.0, 86.5, 70.8, 61.2, 41.6, 33.3, 31.8, 29.16, 29.12, 29.11, 23.0, 22.9, 22.4, 16.0, 15.6, 13.2, -2.78, -2.89, -3.57, and -3.75 ppm.

Mass: 569.5 (M⁺+1) (calculated for C₂₈H₅₆N₄O₄Si₂, MW= 568.38).

[0068] 3', 5' -ジ (オートリエチルシリル) -5 -アザシチジン (化合物P) :
3', 5' -Di(0-triethylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1b) 中、R=OH, R¹=R²=Triethylsilyl基)

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

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.58 (s, 1H), 6.43 (br, 1H), 5.92 (d, J= 3.2Hz, 1H), 5.58 (br, 1H), 4.34 (t, J= 5.2Hz, 1H), 4.12 (br, 1H), 4.08 (dt, J= 6.0 and 2.0Hz, 1H), 3.98 (dd, J= 11.6 and 2.4Hz, 1H), 3.75 (dd, J= 11.2 and 2.4Hz, 1H), 3.09 (br, 1H), 0.97 (dt, J= 8.0 and 5.2Hz, 18H), and 0.61-0.70 (m, 12H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 166.2, 156.1, 154.0, 90.3, 84.9, 76.0, 70.2, 61.1, 6.73, 6.64, 4.62, and 4.10 ppm.

Mass: 473.4 (M⁺+1) (calcd. for C₂₀H₄₀N₄O₅Si₂, MW= 472.73).

[0069] 3', 5' -ジ (オートリエチルシリル) -2' -デオキシ-5 -アザシチジン (化合物Q) : 3', 5' -Di(0-triethylsilyl)-2' -deoxy-5-azacytidine:
(式 (1b) 中、R=H, R¹=R²=Triethylsilyl基)

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

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.67 (s, 1H), 6.19 (dd, J= 6.4 and 4.8Hz, 1H), 5.61 (br, 1H), 5.38 (br, 1H), 4.41 (q, J= 4.8Hz, 1H), 3.96-3.98 (m, 1H), 3.91 (dd, J= 11.6 and 2.8Hz, 1H), 3.76 (dd, J= 11.6 and 2.0Hz, 1H), 2.51 (dt, J= 13.2 and 6.0Hz, 1H), 2.15-2.21 (m, 1H), 0.92-0.99 (m, 18H), and 0.56-0.68 (m, 12H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 166.4, 156.2, 154.0, 88.0, 86.6, 70.2, 61.5, 42.7, 6.8, 4.7, and 4.2 ppm.

Mass: 457.4 (M⁺+1) (calcd. for C₂₀H₄₀N₄O₄Si₂, MW= 456.73).

[0070] 2', 3', 5' -トリ (オートリメチルシリル) -5 -アザシチジン (化

合物R) : 2', 3', 5' -Tri(0-trimethylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1c) 中、 $R^1=R^2=R^3$ =Trimethylsilyl基)

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

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.82 (s, 1H), 6.23 (br, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.49 (br, 1H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.01 (dd, $J=12.0$ and 1.2Hz, 1H), 3.70 (dd, $J=11.6$ and 1.2Hz, 1H), 0.20 (s, 9H), 0.19 (s, 9H), and 0.13 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 166.5, 156.4, 153.9, 91.2, 82.7, 76.4, 68.3, 59.3, 0.4, 0.2, and -0.7 ppm.

Mass: 461.3 (M^+1) (calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}_3$, MW 460.75).

[0071] 2', 3', 5' -トリ (0-エチルジメチルシリル) -5-アザシチジン

(化合物S) : 2', 3', 5' -Tri(0-ethyldimethylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1c) 中、 $R^1=R^2=R^3$ =Dimethylethylsilyl基)

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

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.80 (s, 1H), 6.27 (br, 1H), 5.71 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 5.49 (br, 1H), 4.08-4.16 (m, 3H), 4.01 (dd, $J=12.0$ and 0.8Hz, 1H), 3.72 (dd, $J=11.6$ and 0.8Hz, 1H), 0.90-1.01 (m, 9H), 0.57-0.74 (m, 6H), 0.19 (s, 3H), 0.16 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), and 0.09 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 166.5, 156.3, 153.9, 91.1, 82.8, 68.4, 59.6, 8.6, 8.3, 7.7, 6.8, -1.8, -1.9, -2.1, -2.8, and -3.0 ppm.

Mass: 503.4 (M^+1) (calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}_3$, MW= 502.83).

[0072] 2', 3', 5' -トリ (0-イソプロピルジメチルシリル) -5-アザシチジン

(化合物T) : 2', 3', 5' -Tri(0-i-propyldimethylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1c) 中、 $R^1=R^2=R^3$ =i-Propyldimethylsilyl基)

合成法: C法 (反応時間: 約 1 時間、カラム溶出溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキ

サン系、単離収率：74%）

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.76 (s, 1H), 6.68 (br, 1H), 5.71 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 5.55 (br, 1H), 4.09–4.17 (m, 3H), 4.03 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 0.92–1.02 (m, 21H), 0.18 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), and 0.07 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 166.5, 156.2, 153.9, 90.9, 83.0, 76.4, 68.7, 59.9, 17.0, 16.9, 14.9, 14.6, 14.3, -3.4, -3.5, -3.9, -4.1, -4.5, and -4.8 ppm.

Mass: 545.4 ($M+1$) (calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}_3$, MW= 544.91).

[0073] 2', 3', 5' -トリ (オ-ターシャリーブチルジメチルシリル) -5-アザシチジン (化合物U): 2', 3', 5' -Tri(0-t-butyltrimethylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1c) 中、 $R^1=R^2=R^3=\text{t-Butyltrimethylsilyl}$ 基)

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

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.73 (s, 1H), 6.46 (br, 1H), 5.73 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 5.45 (br, 1H), 4.17 (dd, $J=3.6$ and 1.6Hz , 1H), 4.06–4.13 (m, 3H), 3.80 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 0.5H), 3.77 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 0.5H), 0.96 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), and 0.06 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 171.9, 161.7, 159.4, 95.9, 88.7, 81.5, 74.6, 66.3, 31.7, 31.4, 24.2, 23.6, 23.5, 1.45, 1.31, 0.52, 0.44, and 0.22 ppm.

Mass: 587.5 ($M+1$) (calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}_3$, MW= 586.99).

[0074] 2', 3', 5' -トリ (オ-トリエチルシリル) -5-アザシチジン (化合物V): 2', 3', 5' -Tri(0-triethylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1c) 中、 $R^1=R^2=R^3=\text{Triethylsilyl}$ 基)

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

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.78 (s, 1H), 5.87 (br, 1H), 5.73 (d, $J=$

1.2Hz, 1H), 4.10-4.17 (m, 3H), 4.04 (dd, J= 11.6 and 1.6Hz, 1H), 3.77 (dd, J= 11.6 and 1.2Hz, 1H), 0.92-1.01 (m, 27H), and 0.57-0.78 (m, 18H) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 166.4, 156.3, 153.8, 90.6, 83.0, 76.4, 68.8, 60.2, 6.82, 6.80, 6.74, 4.80, 4.75, and 4.07 ppm.

Mass: 587.5 ($\text{M}^+ + 1$) (calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}_3$, MW= 586.99).

[0075] 2', 3', 5' -トリ (O-イソプロピルジエチルシリル) -5-アザシチジン (化合物W) : 2', 3', 5' -Tri-(O-i-propyldiethylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1c) 中、 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{i-Propyldiethylsilyl}$ 基)

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

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.76 (s, 1H), 6.38 (br, 1H), 5.75 (d, J= 2.0Hz, 1H), 5.47 (br, 1H), 4.07-4.22 (m, 4H), 3.81 (d, J= 10.4Hz, 1H), 0.94-1.05 (m, 36H), and 0.63-0.76 (m, 15H) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 166.4, 156.4, 153.9, 90.3, 83.2, 69.3, 60.6, 17.4, 17.3, 13.1, 13.0, 12.4, 7.2, 7.1, 7.0, 3.9, 3.8, 3.7, 3.0, and 2.8 ppm.

Mass: 629.5 ($\text{M}^+ + 1$) (calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}_3$, MW= 629.07).

実施例 4

[0076] 2', 3' -ジ (O-ターシャリーブチルジメチルシリル) -5-アザシチジン (化合物X) : 2', 3' -Di(O-t-butyl dimethylsilyl)-5-azacytidine: (式 (1c) 中、 $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{t-Butyldimethylsilyl}$ 基、)

化合物Q 200mg (0.34mM)を無水テトラフラン溶液5 mLに溶解し、氷冷下、テトラブチルアンモニウム・フルオリド (1モル濃度のテトラフラン溶液) 0.34mL (0.34mM) を添加し、2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和食塩水 (2:1) 30 mLで希釈し、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を飽和食塩水10 mLで二回洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、不溶物を濾去し、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムにかけて (クロロホル

ム：メタノール＝１０：１で溶出）分離精製したところ、目的とする化合物（W）が白色粉末として単離できた（単離収率：３７％）。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3) δ : 8.22 (s, 1H), 5.45 (br, 1H), 5.30 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.82 (dd, $J=6.0$ and 4.8Hz , 1H), 4.23 (dd, $J=4.4$ and 3.2Hz , 1H), 4.11–4.13 (m, 1H), 3.92–3.95 (m, 1H), 3.78–3.80 (m, 1H), 3.66–3.71 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), and 0.02 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 170.9, 163.3, 158.6, 100.1, 92.1, 77.4, 76.8, 66.7, 30.7, 23.0, 22.8, 4.90, 0.43, 0.24, 0.10, and 0.00 ppm.

[0077] 試験例 1

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

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

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

HPLC測定条件：

カラム：CAPCELL PAK ADME

4.6 mm $\times$ 150 mm、粒子サイズ：3 μm

溶出：溶出液 A = 10 mM 蟻酸アンモニウム含有精製水

溶出液 B = アセトニトリル

A : B = 99 : 1 $\rightarrow$ 5 : 95、30 分間のグラジエントモー

ド

流出速度：1.0 mL/分

オーブン温度：40℃

検出器：UV240nm

[0078] [表1]

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

[0079] このように、本発明に係る 5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体は、シチジンデアミナーゼに対して非常に安定であった。一方、5-アザシチジンや 2'-デオキシ-5-アザシチジンはいずれの場合も、上記した反応条件下で完全に消失した。

[0080] 試験例 2

5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体の非酵素的加水分解

5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体（式（1a）を参照）、例えば、5'-O-Triethylsilyl-5-azacytidine（化合物J）約 1 mg をアセトニトリル 1 mL に溶解し、其の 5 μ L を 10 mM PBS 溶液 100 μ L に添加し、37℃にて攪拌した。其の反応物を経時的に HPLC 分析した結果、5-アザシチジンの生成が確認でき、他の分解物の生成は認められなかった。また、5'-O-Triethylsilyl-2'-deoxy-5-azacytidine（化合物K）の場合も同様な結果が得られ、対応する脱シリル体（2'-Deoxy-5-azacytidine）の生成が確認できた。

なお、HPLC 測定条件は、試験例 1 の場合と同じ分析条件である。

[0081] [表2]

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

[0082] 試験例 3

5-アザシチジン類の糖部シリルエーテル誘導体の抗骨髓腫瘍活性

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

[0083] [表3]

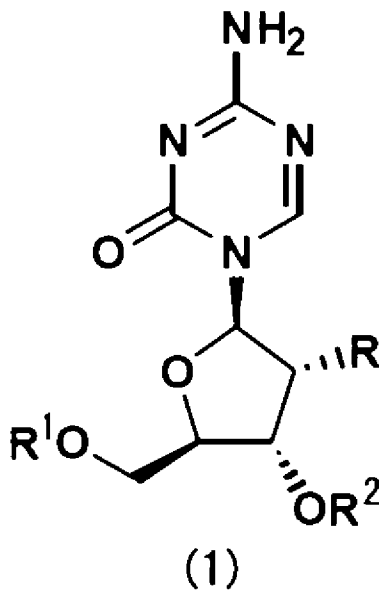
化合物	IC_{50} (μM)
5'-O-Triethylsilyl-5-azacytidine 化合物 (J)	0.656
2'-Deoxy-5-azacytidine	0.03

産業上の利用可能性

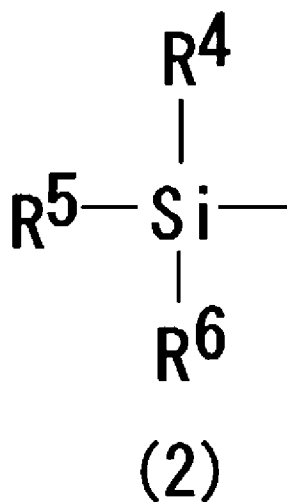
[0084] 本発明によれば、骨髓異形成症候群を含む様々な骨髓腫瘍の治療薬として臨床使用されている注射剤（5-アザシチジン及び2'-デオキシ-5-アザシチジン）に代わり得、且つ、代謝酵素シチジンデアミナーゼに対する高い安定性を有するプロドラッグ化合物を医療現場へ薬剤として提供することができる。

請求の範囲

[請求項1] 式(1)：



(式中、Rは、OR³基又は水素原子であり、R¹、R²及びR³は、それぞれ水素原子又は式(2)：



(式中、R⁴、R⁵及びR⁶は、それぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールアルキル基である。)で表されるシリル基である。ただし、R¹、R²及びR³は、同時に水素原子である場合を除く。)で表される化合物又は其の塩。

- [請求項2] 前記 R¹が、式(2)で表されるシリル基であり、前記 R²及び R³が、水素原子である、請求項1に記載の化合物。
- [請求項3] 前記 R¹及び R²が、それぞれ式(2)で表されるシリル基であり、前記 R³が、水素原子である、請求項1に記載の化合物。
- [請求項4] 前記 R¹、R²及び R³が、それぞれ式(2)で表されるシリル基である、請求項1に記載の化合物。
- [請求項5] 前記 R¹が、水素原子であり、R²及び R³が、それぞれ式(2)で表されるシリル基である、請求項1に記載の化合物。
- [請求項6] 前記 R⁴、R⁵及び R⁶が、それぞれ置換基を有していてもよい C₁～C₈アルキル、置換基を有していてもよい C₆～C₁₀アリール基又は置換基を有していてもよい C₇～C₁₄アリールアルキル基である、請求項1に記載の化合物。
- [請求項7] 前記 C₆～C₁₀アリール基がフェニル基又はナフチル基である、請求項6に記載の化合物。
- [請求項8] C₇～C₁₄アリールアルキル基がベンジル基、フェネチル基又はナフチルメチル基である、請求項6に記載の化合物。
- [請求項9] 5-アザシチジン又は2'-デオキシーアザシチジンをシリルハライド化合物と反応させることを包含する、請求項1に記載の化合物又は其の塩の製造方法。
- [請求項10] 請求項1ないし8のいずれかの化合物又は其の塩を含有する医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/065660

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H19/12(2006.01)i, A61K31/706(2006.01)i, A61P7/06(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(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)

C07H19/12, A61K31/706, A61P7/06, A61P35/00, A61P43/00

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	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/057828 A1 (EPIGENETICS PHARMA LLC), 14 April 2016 (14.04.2016), claim 8; page 1, lines 27 to 33; page 2, lines 9 to 18; example 6; table 1; fig. 1 (Family: none)	1-10
X	WO 2013/036846 A1 (KORONIS PHARMACEUTICALS, INC.), 14 March 2013 (14.03.2013), example 1; compound 12 (Family: none)	1, 3, 4, 6-9

☒ 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
02 August 2016 (02.08.16)

Date of mailing of the international search report
16 August 2016 (16.08.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/065660

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2009-509531 A (Supergen, Inc.), 12 March 2009 (12.03.2009), examples; paragraph [0218]; lines 3 to 4 & WO 2007/041071 A2 examples; paragraph [00274]; lines 3 to 4 & US 2007/0072796 A1 & EP 1943264 A2 & KR 10-2008-0059612 A & CA 2623090 A & CN 101282986 A & NO 20082050 A & ZA 200803522 A & AU 2006297375 A	1, 3, 4, 6-9
X	SIEDLECKI, Pawel et al., Establishment and functional validation of a structural homology model for human DNA methyltransferase 1, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003, Vol.306, No.2, p.558-563	1, 4, 6-9
A	WO 2004/050665 A1 (AMEDIS PHARMACEUTICALS LTD.), 17 June 2004 (17.06.2004), claims; examples & GB 227905 D & AU 2003302624 A	1-10
A	WO 2004/050666 A1 (AMEDIS PHARMACEUTICALS LTD.), 17 June 2004 (17.06.2004), claims; examples & GB 227906 D & AU 2003302625 A	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07H19/12 (2006.01) i, A61K31/706 (2006.01) i, A61P7/06 (2006.01) i, A61P35/00 (2006.01) i, A61P43/00 (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 (I P C))

Int.Cl. C07H19/12, A61K31/706, A61P7/06, A61P35/00, A61P43/00

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 6 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)

CAplus/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 請求項の番号
X	WO 2016/057828 A1 (EPIGENETICS PHARMA LLC) 2016.04.14, Claim 8, 1 頁 27~33 行, 2 頁 9~18 行, Example 6, Table 1, Figure 1 (ファミリーなし)	1-10
X	WO 2013/036846 A1 (KORONIS PHARMACEUTICALS, INCORPORATED) 2013.03.14, Example 1, Compound 12 (ファミリーなし)	1, 3, 4, 6-9

☑ 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

0 2 . 0 8 . 2 0 1 6

国際調査報告の発送日

1 6 . 0 8 . 2 0 1 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

榎本 佳予子

4 P

9 6 3 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

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 請求項の番号
X	JP 2009-509531 A (スーパージェン インコーポレイテッド) 2009.03.12, 実施例, [0218], 3~4 行 & WO 2007/041071 A2, Example, [00274], 3~4 行 & US 2007/0072796 A1 & EP 1943264 A2 & KR 10-2008-0059612 A & CA 2623090 A & CN 101282986 A & NO 20082050 A & ZA 200803522 A & AU 2006297375 A	1, 3, 4, 6-9
X	SIEDLECKI, Pawel et al., Establishment and functional validation of a structural homology model for human DNA methyltransferase 1, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003, Vol.306, No.2, p.558-563	1, 4, 6-9
A	WO 2004/050665 A1 (AMEDIS PHARMACEUTICALS LTD.) 2004.06.17, Claims, Examples & GB 227905 D & AU 2003302624 A	1-10
A	WO 2004/050666 A1 (AMEDIS PHARMACEUTICALS LTD.) 2004.06.17, Claims, Examples & GB 227906 D & AU 2003302625 A	1-10