

2'位を化学修飾した 1-β-D-arabinofuranosylpyrimidine 類の合成と生物活性

広田耕作¹⁾，富士哲男¹⁾，牧 敬文¹⁾

岐薬紀要 (1986) 35 : 1-13

要約：本総説では，2'位を化学修飾した 1-β-D-arabinofuranosylpyrimidine 類の合成と生物活性について述べる。arabinofuranosyl ヌクレオシド類は，2'-O-アシル，O-アルキル，O-シリル，O-ニトロ誘導体に，また，2'-deoxyarabinofuranosyl ヌクレオシド類は，2'-アルキルチオ，アルキル，ハロゲン，アジドおよびアミノ誘導体に分類して紹介する。

索引用語：アラビノフラノシルピリミジンヌクレオシド，2'-デオキシアラビノフラノシルピリミジンヌクレオシド，シチジンデアミナーゼ，制癌作用，抗ウイルス作用，チミジンキナーゼ (文60)

Synthesis and Biological Activities of 2'-Modified 1-β-D-Arabinofuranosylpyrimidines

KOSAKU HIROTA¹⁾，TETSUO TOMISHI¹⁾，AND YOSHIFUMI MAKI¹⁾

Ann. Proc. Gifu Pharm. Univ. (1986) 35 : 1-13

Abstract : The synthesis and biological activities of 2'-modified 1-β-D-arabinofuranosylpyrimidine nucleosides are reviewed. The nucleosides are classified into 2'-O-acyl-, O-alkyl-, O-silyl-, and O-nitroarabinofuranosylpyrimidines, and 2'-alkylthio-, alkyl-, halogeno-, azido-, and amino-2'-deoxy-arabinofuranosylpyrimidines.

Keyphrases : arabinofuranosylpyrimidine nucleoside, 2'-deoxyarabinofuranosylpyrimidine nucleoside, cytidine deaminase, antitumor activity, antiviral activity, thymidine kinase (Ref 60)

1. はじめに

核酸の生合成を阻害する物質には制癌作用や抗ウイルス作用を有するものが多く，これまでにいくつかのものが医薬品として開発され実用に供されてきた。これらの医薬品はいずれも核酸の構成塩基やヌクレオシドと構造的に類似し，代謝拮抗的に核酸の生合成を阻害するものである。^{1)~4)}

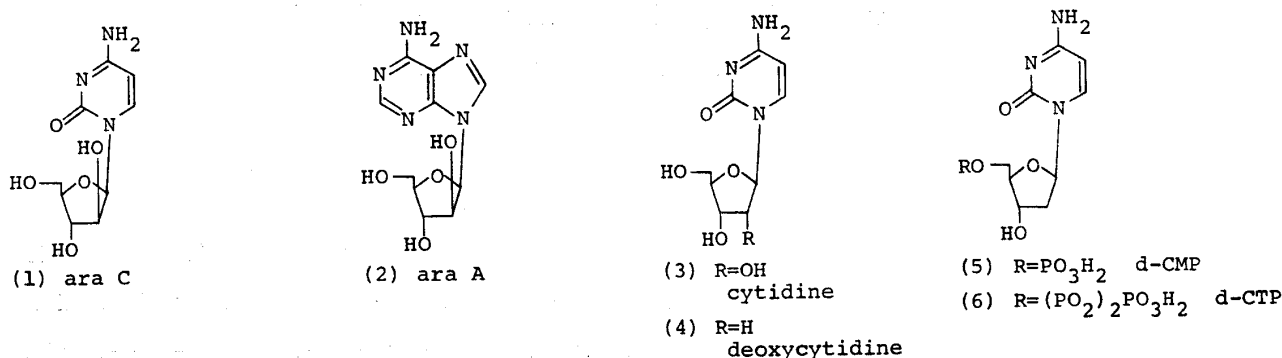
1) 岐阜薬科大学薬品化学教室
岐阜市三田洞東 5 丁目 6-1

1) Department of Medicinal Chemistry,
Gifu Pharmaceutical University,
6-1, Mitahora-higashi 5 chome, Gifu 502

Received March 1, 1986

The Annual Proceedings of Gifu Pharmaceutical University,
ISSN 0434-0094, CODEN : GYDKA 9

この核酸関連代謝拮抗剤として代表的なものには、1- β -D-arabinofuranosylcytosine (ara C) (1)や1- β -D-arabinofuranosyladenine (ara A) (2)が挙げられ、これらはヌクレオシドの糖部に arabinofuranosyl 基を有し、抗白血病薬あるいは抗ウイルス薬として臨床に広く使用されている。これらの医薬品の作用機構を考えると、例えば、ara C は構造的には cytidine (3)や 2'-deoxycytidine (4)と類似しているが、ara C 自身では不活性で、核酸合成過程で(3)や(4)と直接競合しない。ara C は生体内でリン酸化酵素キナーゼにより 5' 位がモノリン酸化あるいはトリリン酸化を受けた後に、それぞれ対応する生体内代謝物 d-CMP (5)や d-CTP (6)と競合的に拮抗して DNA 合成を阻害する⁵⁾。すなわち、この作用機構のキーポイントは、arabinofuranosyl 基は酵素的には 2'-deoxyribofuranosyl 基と認識されること、今一つは、ara C がキナーゼの基質となり、リン酸化を受けなければ活性が発現しないことである。このことは、ara C の 2' 位 β -水酸基は活性発現に必要な官能基ではなく、2' 位に、 β 配置に他の置換基が結合した誘導体も ara C と同様に 2'-deoxynucleoside として認識され、キナーゼの基質となってリン酸化を受けて、活性な最終代謝拮抗物質に変化するを示唆している。事実、最近 ara C 誘導体以外に、この種の抗ウイルス活性ヌクレオシド類が合成され、この領域の研究は益々活発となって来た。



Scheme 1

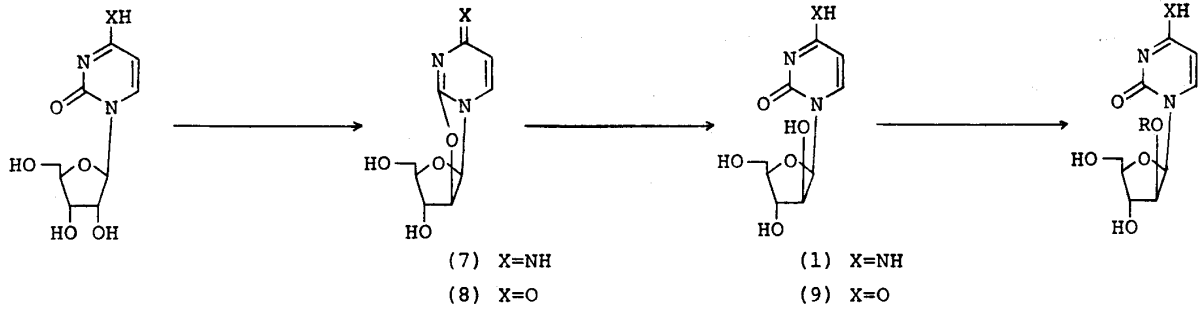
従って、本総説では、これまでに報告された特に興味のある arabinofuranosyl 基の 2' 位に β -置換基を有するピリミジンヌクレオシドの合成法と生物活性を総括することにした。これは、今後この種の新たな代謝拮抗剤のドラッグデザインを行なうために極めて有意義と考えたからである。

2. 合成法の概観

2' 位が化学修飾された 1- β -D-arabinofuranosylpyrimidine ヌクレオシド類の合成法は次の 2 つに大別される。一つは、ara C などの arabinofuranosylpyrimidine 誘導体を合成し、2' 位水酸基をアルキル化剤などの試薬で修飾する方法、もう一つは、グルコースあるいはリボースなどの糖から 2' 位の β 配置に種々の置換基を有する 2'-deoxyarabinofuranose を合成した後、ピリミジン塩基と縮合する方法である。

第一の方法では、まず cytidine や uridine 誘導体から、塩基部 2 位とリボース部 2' 位の間でサイクロ結合をつくり、さらにこの結合をアルカリ加水分解してリボースをアラビノースに変換するのが一般的である。この場合、anhydro 体(7), (8)に変換する試薬として、diphenyl carbonate や Vilsmeier-Haack 試薬などが知られており、この点に関しては実吉の総説に詳しい。⁵⁾ この arabinofuranosyl 誘導体(1), (9)の 2' 位水酸基をアシル化、アルキル化、ニトロ化、あるいはシリル化して、目的の誘導体に導くことができる。ara C は生体組織や腫瘍細胞中において cytidine deaminase により不活性な 1- β -D-arabinofuranosyluracil (ara U) に簡単に代謝される。⁶⁾ この点を

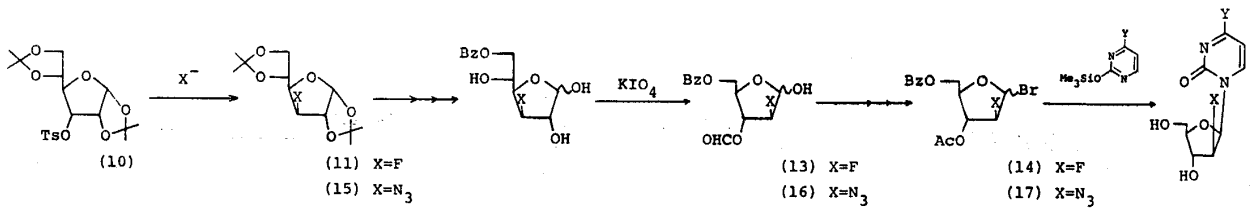
克服するため，deaminase 抵抗性の ara C 誘導体を合成する一つ的手段として本合成法がこれまでに広く用いられてきた。



Scheme 2

2'-azidoあるいは 2'-fluoro-2'-deoxyarabinofuranosyl 誘導体などは第二の方法によつて合成されている。典型的な例を示せば，glucofuranose 誘導体(10)に KF を反応させ 3'-deoxy-3'-fluoro-α-D-glucofuranose (11)に変換する。つぎに 1, 2 位の保護基を除去した後，過ヨウ素酸々化して炭素一個が減少した 2'-deoxy-2'-fluoroarabinofuranose (13)を合成する。⁷⁾ 対応する 2'-アジド誘導体(16)もほぼ同様な方法で合成できる。ここに得られた (13), (16) を，さらにブロム体(14), (17)に誘導し，常法に従ってピリミジン塩基と縮合して目的の 2' 位に β 置換基をもつヌクレオシドが合成される。本法は 2' 位に O 以外の置換基をもつ誘導体，およびピリミジンの 5 位に種々の置換基を有する誘導体の合成に有用なものである。

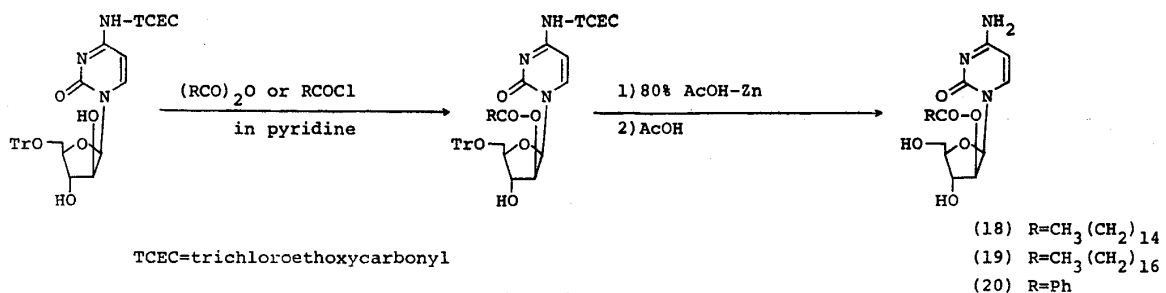
以下に，2' 位の置換基により分類し，その合成法ならびに生物活性につき述べる。



Scheme 3

3. Arabinofuranosylpyrimidine Nucleosides

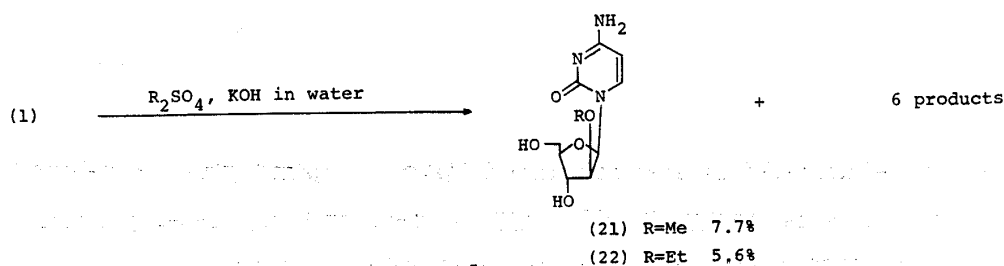
3.1 2'-O-アシル誘導体 これまでにアセチル基などの低級アシル基で 2' 位水酸基のみが選択的にアシル化され



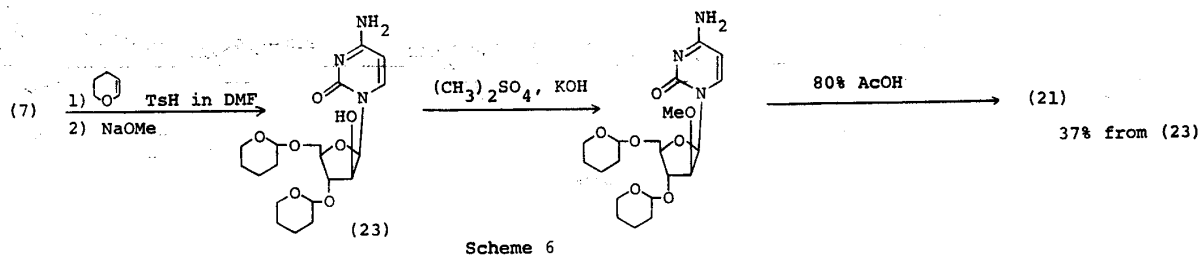
Scheme 4

たエステル誘導体は合成されていない。一方, ara C の 5' 位が高級アシル基でエステル化されたものの中には, L1210白血病マウスに対する効果がもとの ara C より優れているものが見出された。^{8),9)} この事実に基き, 2' 位に同様のアシル基導入が検討されたが, 得られた 2'-O-アシル誘導体(18~20)は, L1210に対する活性をほとんど示さなかった。¹⁰⁾

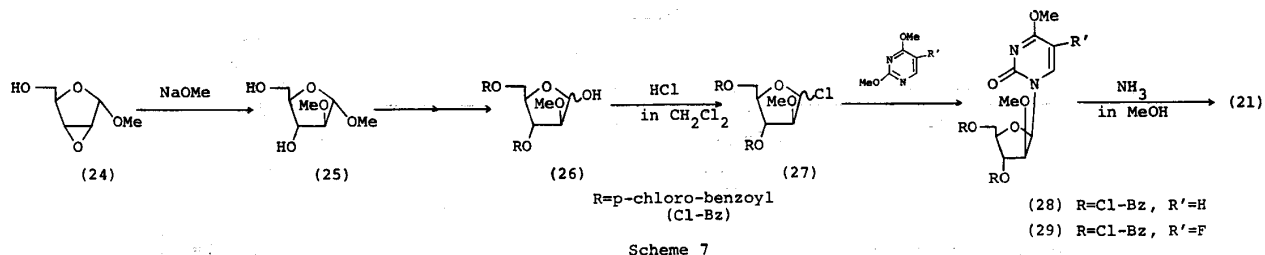
3.2 2'-O-アルキル誘導体 1置換 cytosine ならびに cytidineのN-3位や4位アミノ基は, 強アルカリ条件下においてアルキル化に対して不活性なことが報告されている。^{11),12)} Shugar らは, この知見を利用して, アルキル化による 2'-O-alkylarabinofuranosylcytosine 誘導体(21), (22)の合成を検討した。強アルカリ条件下ジアルキル硫酸でアルキル化を行なったが, この場合は選択性に乏しく組み合わせ可能なすべての糖部 O-alkyl 体(7種)が



生成する。^{13)~15)} そこで, (21)を選択的に得るため, 2,2'-anhydro 体(7)を tetrahydropyranyl 保護した後, アルカリ条件下でアルキル化を行なった¹⁶⁾。本法により選択的に 2' 位水酸基をアルキル化することができたが, ara C のアルキル化の際には見られなかった N-3位あるいは4位アミノ基のアルキル化が副反応として起るので問題点も残されている。

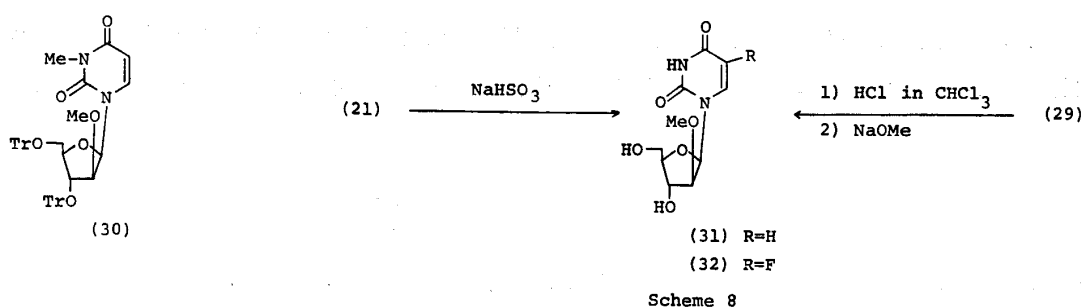


一方, 直接アルキル化する方法以外に, 下図に示す如く 2-O-methylarabinofuranosylchloride (27)を合成し, これとピリミジン塩基とを縮合する方法がある。^{17),18)} すなわち, 2,3-epoxyribose (24)を出発原料として2位へ選択的



にメトキシ基を導入し，3,5位を保護した後，(26)を塩化水素でクロル化してクロル体(27)を得る。2,3-epoxyribose (24)を出発原料とする方法は，2-fluoroarabinose 誘導体の合成で Fox らが用いたものであり，^{19),20)} 2-azidoarabinose 誘導体の合成にも適用されている。^{21),22)} (27)と 2,4-dimethoxyprimidine とを Hilbert-Johnson 法により縮合して得られる 4-メトキシ体(28)は，アンモニアと反応して対応する ara C 誘導体(29)に誘導された。

ara U の 2'-O-アルキル誘導体の合成には，3',5'-ditritylarabinofuranosyluracil のメチル化が試みられた。しかし，3,2'-dimethyl-ara U (30)が生成し，2'位への選択的 O-メチル化は不成功に終わった。²³⁾ 従って，前述の 2'-O-methyl-ara C (21)およびその合成過程で得られる 4-methoxy 体(28)をそれぞれ加水分解することにより，目的の 2'-O-alkyl-ara U (31), (32)が合成されている。^{16),18)}



2'-O-methyl-ara C (21)の cytidine deaminase に対する感受性は Table 1 に示すように低く，脱アミノ化に対し非常に強い抵抗性が認められた。^{24),25)} この抵抗性は，メチル基の導入により糖部コンホーメーションが大きく変化すると考えられないので，単純な立体効果によると説明されている。²⁶⁾

Table 1 Relative rates of deamination of cytosine nucleosides by the cell-free extract of *S. typhimurium*

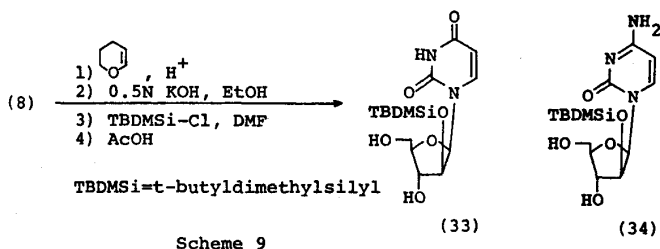
Compound	Relative activity
2'-Deoxycytidine	1.0
Cytidine	0.5
ara C	0.35
2'-O-Methyl ara C (21)	<0.01

E. Krajewska and D. Shugar, *Acta Biochimica Polon.*, 22, 185 (1975).

しかし(21), (22)は，cytidine deaminase に対し不活性であるにもかかわらず，L1210 などに対する制癌活性^{17),18)} および Herpes Simplex Virus (HSV), Vaccinia Virus などに対する抗ウイルス活性²⁷⁾ が全く認められなかった。また，DNA 合成阻害作用も認められない。この結果は，(21), (22)が代謝により ara C へ脱アルキル化されないこと，およびキナーゼの基質になり得ないことを示唆している。

3.3 2'-O-シリル誘導体 arabinofuranosyl ヌクレオシド類をヌクレオチド鎖に組み込む研究において，2'位水酸基を未保護のまま用いた場合，2'-5'結合と3'-5'結合の混合物が得られる。この点を解決する目的で Ogilvie らは 2'-O-*t*-butyldimethylsilyl-ara U (33)を合成した。²⁸⁾ また対応する 2'-O-silyl-ara C (34)も合成され，3'-O-silyl-ara C (35)と共に酸性条件下での脱アミノ化が検討された。その結果，(35)に比べ(34)が脱アミノ化を受け難いことから，従来より認められていたように ara C の酸性触媒による脱アミノ化には，2'位 β-水酸基の関与が大きいこと

が支持された。

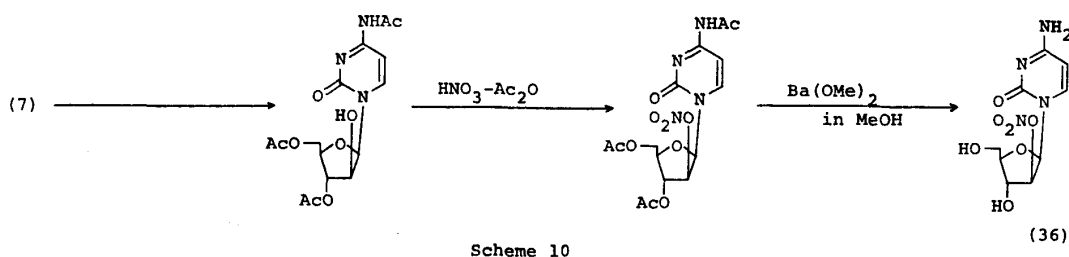


Scheme 9

Table 2 Deamination by acetic acid buffer (pH 4.6) at 87°C

Compound	Deamination (%)	
	25 min	5 h
2'-O-silyl ara C (34)	-	6%
3'-O-silyl ara C (35)	10%	66%

3.4 2'-O-ニトロ誘導体 ara C は cytidine deaminase により, 制癌活性を示さない ara U に容易に脱アミノ化される。この点を改良した医薬品として, cyclo C (7)が開発された。²⁹⁾ 同様な目的で 2'位への硝酸エステル基の導入も検討された。ニトロ誘導体(36)は cyclo C (7)から保護, ニトロ化, 脱保護の3段階で合成された。³⁰⁾

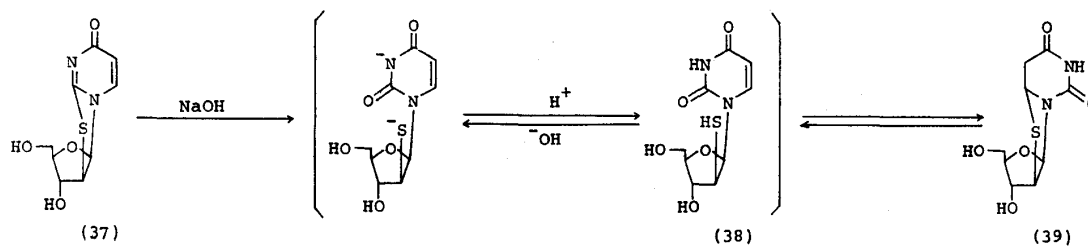


Scheme 10

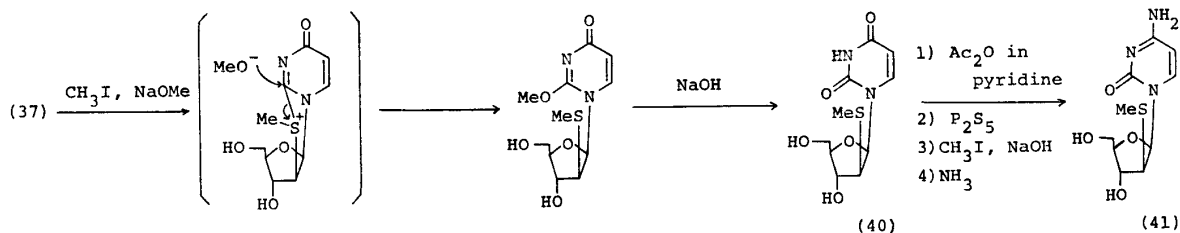
得られた 2'-O-nitro-ara C (36)は予期した如く, cytidine deaminase に対し ara C よりもかなり安定なことが認められた。また, ara C のもつヒト白血病細胞に対する活性は (36)でも維持されている。しかし, deoxycytidine kinase が欠損しているため ara C に対し不活性なヒト白血病リンパ芽球に対しては, ara C 同様, 効果はなかった。また, (36)の抗白血病活性の発現には用量依存性があり, しかも ara C より毒性が低いことより, 大量使用においては(36)の方がむしろ優れていることが示唆された。³⁰⁾

4. 2'-Deoxyarabinofuranosylpyrimidine Nucleosides

4.1 アルキルチオ誘導体 Ueda らは (S)-2,2'-cyclo-2-thiouridine (37)を水酸化ナトリウム水溶液で処理した後, 中和して 2'-thioarabinofuranosyluracil (38)の単離を試みたが, 得られた生成物は 2'-deoxy-2',6-epithio-5,6-dihydroarabinofuranosyluracil (39)であった。³¹⁾



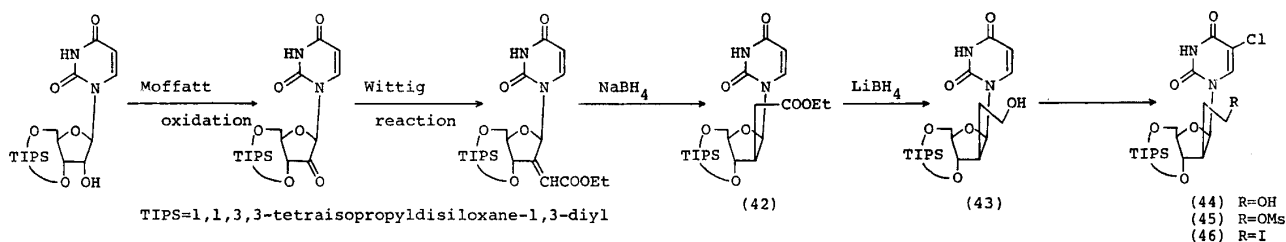
Scheme 11



Scheme 12

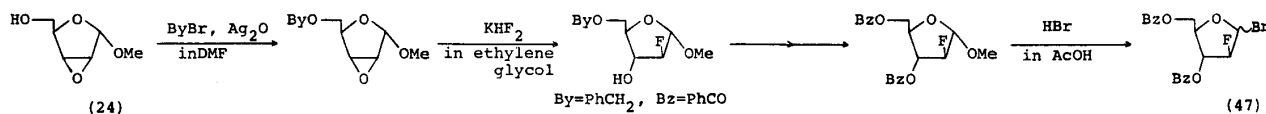
そこで(38)をアルキル化すれば安定な alkylthioarabinofuranosyl 誘導体 (40) が得られると考え、アルキル化を試みた。³²⁾ その方法は、N-3 位へのアルキル化を避けるため、(37)を NaOMe 存在下ヨウ化メチルとの反応を無水条件下で行なっている。また、得られた (40) は常法に従って対応する ara C 誘導体(41)へと導かれた。この ara C 誘導体 (41)の leukemia L5178 Y cell に対する細胞毒性試験が行なわれたが、活性は認められなかった。

4.2 2'-アルキル誘導体 Ueda らは、酵素とヌクレオシド類における相互作用の機構解明を目的に、コンホーメーションが固定されたヌクレオシドの開発を行なっているが、グリコシル結合のねじれ角を炭素鎖架橋によって固定した C-cyclonucleoside の合成の過程で、2' 位に炭素鎖が導入された arabinofuranosyl ヌクレオシドの合成に成功した。^{33),34)} その方法は Scheme 13に示す通りであるが、合成された(42)~(46)の脱保護および生物活性の評価は行なわれていない。



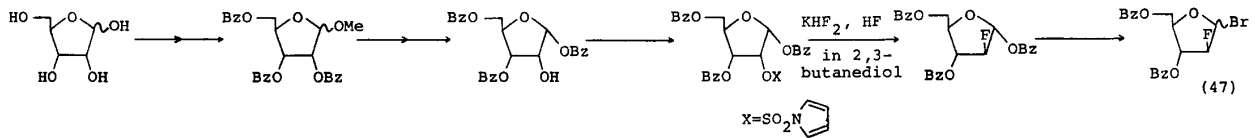
Scheme 13

4.3 2'-ハロゲン誘導体 ヌクレオシド糖部 2' 位への直接のハロゲン化は極めて困難なため、これまでの 2'-ハロゲン誘導体の合成は全て 2'-halogeno-2'-deoxyarabinose 誘導体と塩基との縮合によって行われている。2'-fluoroarabinofuranosyl bromide (47)については、現在 3 種の合成法が知られている。第一の方法は、先に 2'-O-methyl 体(24)合成の項で述べた 2',3'-epoxyribose (24)から合成する方法^{19),20)} (Scheme 14) である。第二の方法は、前述した安価



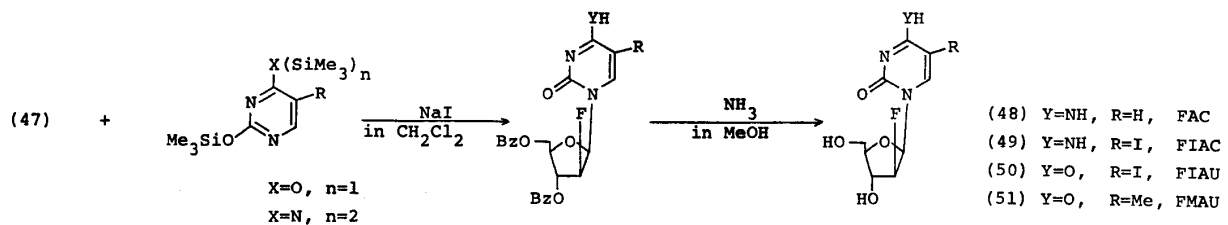
Scheme 14

な glucose を出発原料とする方法⁷⁾ である (Scheme 3 参照)。しかし、第一法、第二法とも極めて多段階の合成法で、総収率も低い。これに対し、最近収率の良好な優れた第三の方法 (Scheme 15) が開発された。^{35),36)}



Scheme 15

縮合は、常法に従ってピリミジン塩基を trimethylsilyl 化した後行なうが、この際、NaI を存在させると収率が改善されることが明らかにされている。³⁷⁾ また、2' 位へのフッ素以外のハロゲン（クロル、ブロム）の導入もこの方法を用いて行なわれている。^{38),39)} これらの 2'-ハロゲン誘導体の合成は、Watanabe らによって精力的に押し進められてきたものである。



Scheme 16

一方、5-bromovinyl-2'-deoxyuridine (BVDU) などの 5-置換 2'-deoxyuridine 誘導体に強い抗ウイルス活性がみられることから、⁶⁰⁾ 2'-fluoro-ara C (FAC) (48), 2'-fluoro-5-iodo-ara (FIAC) (49) 等を出発原料に、多数の 5-置換 2'-fluoro-2'-deoxyarabinofuranosyl ヌクレオシド誘導体が合成された。⁴⁰⁾ 現在までに合成された 2'-halogeno-2'-deoxyarabinofuranosyl ヌクレオシド類は一括して表に示す。

X	Y	R	ref.	X	Y	R	ref.	X	Y	R	ref.
F	NH	H	20	F	O	F	41	F	O	CH(CH ₃) ₂	44
F	NH	F	41	F	O	Cl	41	F	O	(CH ₂) ₃ CH ₃	44
F	NH	Cl	41	F	O	Br	41	F	O	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	44
F	NH	Br	41	F	O	I	41	F	O	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	44
F	NH	I	41	F	O	CH ₃	36	Cl	NH	H	38
F	NH	CH ₃	42	F	O	CH ₂ CH ₃	43	Cl	NH	Br	39
F	NH	CH ₂ CH ₃	40	F	O	CH=CH ₂	43	Cl	NH	I	39
F	NH	C≡CH	42	F	O	CH=CHCl	43	Cl	NH	CH ₃	39
F	NH	CH=CHCOONa	40	F	O	CH=CHBr	43	Cl	O	CH ₃	39
F	NH	CH=CHCOOCH ₂ CH ₃	40	F	O	CH=CHI	43	Br	NH	H	39
F	NH	CH=CHBr	40	F	O	C≡CH	40	Br	NH	Br	39
F	NH	CH=CHI	40	F	O	C≡CSi(CH ₃) ₂	40	Br	NH	I	39
F	NH	CH=CH ₂	40	F	O	CH ₂ CH=CH ₂	44	Br	NH	CH ₃	39
F	O	H	41	F	O	CH ₂ CH ₂ CH ₃	44	Br	O	CH ₃	39

2'-halogeno-ara C の cytidine deaminase に対する抵抗性が検討された結果、クロルおよびブロムなど、bulky な置換基を 2' 位に持つものは deaminase に対する感受性が低下することが認められた。⁴⁵⁾ しかし、2'-fluoro 誘導体は、deoxycytidine と比べ酵素に対する親和性は低いながらも、deoxycytidine と同程度に脱アミノ化される。⁴⁶⁾ また、FIAC (49) の生体内代謝が検討された結果、最初の代謝過程は脱アミノ化であることが認められた。^{47),48)}

また，2'-ハロゲン誘導体は種々のウイルスに対する活性が検討され，^{49)~51)} 特に HSV Type 1 (HSV-1) に対しては非常に強い活性を示すことが認められた。合成された化合物のうち，*in vitro* において最も強い活性を示すものは FIAC (49) であり，また本化合物は毒性が低いことが示された (Table 4)。⁴¹⁾ この HSV-1 選択性は，FIAC (49) がウイルス特異の thymidine kinase の基質となって 5'-ヌクレオチドとなり，DNA 合成を阻害するためである。⁵²⁾ さらに，合成された多くの 5 位置換体もスクリーニングされているが，いずれも FIAC よりその活性は劣っている。^{40)~44)} また，2'-chloro, 2'-bromo 誘導体はいずれも対応する 2'-fluoro 誘導体よりも活性が低下する。³⁹⁾ しかし，2'-chloro-5-iodo-ara C および 2'-chloro-5-methyl-ara C の 2 種には，HSV Type 2 (HSV-2) に対する選択性が認められ，これらのものはヒトの HSV 感染における診断薬として利用される可能性を秘めている。また，FMAU (5) は *in vitro* においては FIAC (49) より活性が劣っていたが，*in vivo* ではヘルペス感染マウスに対し FIAC より 100 倍活性であることが認められた。⁴⁹⁾

制癌活性は 2'-fluoro 誘導体について検討されており，Table 5 に示す様に FMAU (5) に強い活性がみられた。⁵³⁾ 特にこの化合物は，ara C 耐性癌に対しても効果があり，制癌剤としての開発が期待される。このことは，細

Table 4

Capacity of 2'-fluoro-2'-deoxyarabinosylcytosines and uracils to suppress HSV-1 replication in monolayers of Vero cells

5-substituent	antiviral act. ^a in μg/mL					cytotoxicity, ID ₅₀ ^b (μg/mL)	
	0.01	0.1	1.0	10	100	L5178	P815
Cytosine nucleoside							
H	-	+	+	+++	++++	0.05	0.05
F	-	+	++	+++	ND ^c	0.5	0.4
Cl	-	-	-	+++	ND	1.4	1.0
Br	-	+	++	++++	ND	~10	>10
I	+	++	++++	++++	++++	15	10
CH ₃	-	-	+	++	++	1.5	0.8
Uracil nucleoside							
H	-	-	++	++	ND	>10	>10
F	-	++	++++	++++	ND	1.0	0.7
Cl	-	-	-	++++	ND	1.4	3.4
Br	-	-	++	++++	ND	0.9	1.6
I	-	+	+++	++++	ND	0.9	0.8
CH ₃	+	++	++	++++	++++	1.6	1.9

^a Percent reduction of HSV-1 titer: >90%=+, >99%=++, >99.9%=+++; >99.99%=++++; complete obviation of HSV-1 replication=++++.

(-)=<90% reduction of HSV-1 titer.

^b Concentration required for 50% inhibition of growth of cells *in vitro* after 96 h of incubation at 37°C.

^c ND=not done

K. A. Watanabe, U. Reichman, K. Hirota, C. Lopez, and J. J. Fox, *J. Med. Chem.*, 22, 21 (1979)

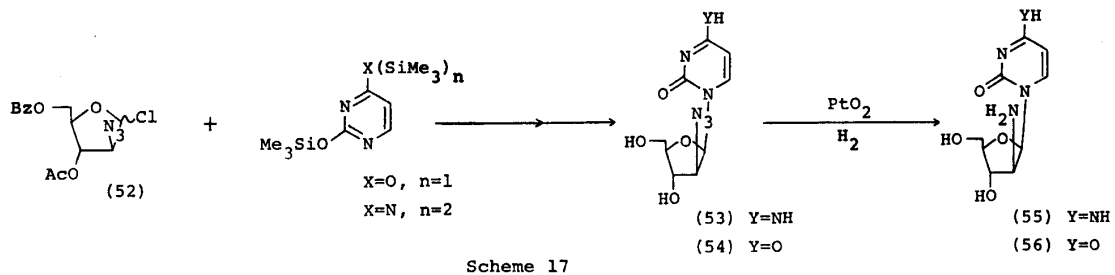
Table 5 Comparison of *in vitro* growth inhibition effect of 5-iodo and 5-methyl substituted 2'-F-ara C and 2'-F-ara U

	ID ₅₀ in μg/mL				
	P815	P815/ara C	L5178Y	L5178Y/ara C	L1210
FIAC	10	>100	12	>100	5
FIAU	0.8	10	0.9	1.2	4
FMAC	0.5	>100	1.5	>100	0.25
FMAU	2.5	7	3.5	4.3	4

J. H. Burchenal, T-C. Chou, L. Lokys, R. S. Smith, K. A. Watanabe, T-L. Su, and J. J. Fox, *Cancer Res.*, 42, 2598 (1982)

胞内への thymidine 取り込み阻害作用の測定でも確かめられており, FMAU (51) は ara C 感受性および耐性の両方の癌細胞で強い thymidine 取り込み阻害を示す。⁵⁴⁾

4.4 2'-アジドおよびアミノ誘導体 2'-fluoro 誘導体が優れた抗ウイルス活性を示すことから, 2'-azido および 2'-amino-2'-deoxyarabinofuranosyl ヌクレオシド類の合成と生物活性が最近報告された。その合成は, 2'-ハロゲン誘導体の場合と同様の方法で行なわれている。すなわち, 2'-azido-2'-deoxyarabinosyl chloride (52) を前述の第一法^{21),22)} (Scheme 14) あるいは第二法^{55),56)} (Scheme 3) と類似の方法で合成し, cytosine あるいは uracil と縮合すればアジド誘導体(53), (54)が得られる。更に 2'-アミノ誘導体(55), (56)はこのアジド体(53), (54)を還元して容易に合成される。



2'-azido-ara C (53) および, 2'-amino-ara C (55) の cytidine deaminase に対する感受性が検討された結果, ara C では 45 分後に 50% 脱アミノ化されたのに対し, 両者は 8 時間後でも脱アミノ化されず抵抗性があることが認められた。⁵⁶⁾ 両者の制癌活性は Table 6 に示した様に非常に高いが, これに対し 2'-azido-ara U (54) ならびに 2'-amino-ara U (56) は *in vitro* で L1210 に対し制癌活性を示さない。このことより, 脱アミノ化に対する抵抗性が作用発現に対し大きな要素であることが認められる。また, 2'-azido-ara C (53) の制癌作用は deoxycytidine により強く抑制されることより, (53) が deoxycytidine の代謝拮抗剤として作用していることが示唆された。すなわち, 2'-azido-ara C (53) のトリリン酸体が DNA polymerase を deoxycytidine triphosphate と競合的に阻害することにより, 制癌作用が発現されることが明らかにされた。^{57)~59)} (53) は, 制癌作用以外に HSV-1 ならびに HSV-2 を阻害することも認められている。

Table 6 Effect of 2'-azido- and 2'-aminoarabinofuranosylcytosine on leukemia L1210 *in vivo*

Compd.	dose ^a mg/Kg	no. of mice ^b	av survival time, days
control		12	8.7
2'-azido-ara C (53)	40	24	>120
2'-amino-ara C (55)	75	24	>120

^aDBA/2 HaDD mice were inoculated ip with 1×10^6 leukemia L1210 cells and the compounds were administered twice daily (8 h apart) for 2 days beginning 24 h after tumor inoculation.

^bIn groups of six mice.

M. Bobek, Y. C. Cheng, and A. Bloch, *J. Med. Chem.*, 21, 597 (1978)

5. おわりに

ara C が白血病治療薬として登場して以来, アラビノース型ヌクレオシドの合成研究が活発に行なわれるよう

になった。その後，より優れた活性物質の出現も少なく，研究も下降の途にあったが，最近アラビノースの 2' 位にフッ素が置換した FIAC や FMAU などが優れた抗ウイルス活性を示すことが見いだされるに至り，再びこの誘導体は脚光をあびつつある。⁶⁰⁾ 上記 2'-fluoro 誘導体の合成において，初期の段階⁴¹⁾ で研究に参画した筆者のひとりにとってその後の進展は希望に満ちたものである。先にも述べたが，ウイルスに特異的に誘導され，宿主とは異なる thymidine kinase によってのみ活性化されることが FIAC の作用と選択毒性の発現機構である，⁵²⁾ 抗ウイルス薬の開発が望まれる現状において一つの研究指針を示したものと思う。

今後，代謝拮抗剤としての arabinofuranosylpyrimidine 誘導体に，癌やウイルスに対する治療薬の開発が期待されるが，そのためには，癌に偏在する酵素あるいはウイルスによって誘導される酵素を特異的に阻害するか，もしくはそれらの酵素によってのみ活性化される誘導体を開発する必要がある。当面の課題として，これまで検討されていない置換基の 2' 位への導入，あるいは，2' 置換誘導体のより簡便な合成法の開発など，解決していかなければならない問題が山積している。

引用文献

- 1) A. Bloch, "Drug Design", Vol. IV, ed. E. J. Ariens, Academic press, New York and London, 1973, p 285-378.
- 2) R. J. Suhadolnik, "Nucleosides as Biological Probes", Wiley-Interscience, 1979.
- 3) J. L. Rideout, D. V. Henry and L. M. Beacham III "Nucleosides, Nucleotides, and Their Biological Applications", Academic press, 1983.
- 4) 実吉峯郎, "がん化学療法へのアプローチ", 講談社, 1977.
- 5) 実吉峯郎, 有機合成化学協会誌, **40**, 136 (1982).
- 6) G. W. Camiener and C. G. Smith, *Biochem. Pharmacol.*, **14**, 1405 (1965).
- 7) U. Reichman, K. A. Watanabe, and J. J. Fox, *Carbohydr. Res.*, **42**, 233 (1975).
- 8) D. T. Gish, R. C. Kelly, G. W. Camiener, and W. J. Wechter, *J. Med. Chem.*, **14**, 1159 (1971).
- 9) G. D. Gray, M. M. Mickelson, and J. A. Crim, *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 216E (1969).
- 10) D. T. Warner, G. L. Neil, A. J. Taylor, and W. J. Wechter, *J. Med. Chem.*, **15**, 790 (1972).
- 11) J. T. Kusmieriek and D. Shugar, *Acta Biochim. Polon.*, **18**, 413 (1971).
- 12) J. T. Kusmieriek, J. Giziewicz, and D. Shugar, *Biochemistry*, **12**, 194 (1973).
- 13) E. Darzynkiewicz, J. T. Kusmieriek, and D. Shugar, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **46**, 1734 (1972).
- 14) E. Darzynkiewicz and D. Shugar, *Acta Biochim. Polon.*, **21**, 305 (1974).
- 15) *Idem*, *Nucleic Acid Chem.*, **1**, 239 (1978).
- 16) J. Giziewicz and D. Shugar, *Acta Biochim. Polon.*, **20**, 73 (1973).
- 17) J. A. Montgomery and A. G. Laseter, *J. Med. Chem.*, **17**, 360 (1974).
- 18) J. A. Montgomery and H. J. Thomas, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 353 (1979).
- 19) J. A. Wright, N. F. Taylor, and J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **34**, 2632 (1969).
- 20) J. A. Wright, D. P. Wilson, and J. J. Fox, *J. Med. Chem.*, **13**, 269 (1970).
- 21) F. M. Unger, R. Christian, and P. Waldstatten, *Tetrahedron Lett.*, 605 (1979).
- 22) *Idem, ibid*, 4383 (1977).

- 23) J. F. Codington, R. J. Cushley, and J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **33**, 466 (1968).
- 24) E. Krajewska and D. Shugar, *Acta Biochim. Polon.*, **22**, 185 (1975).
- 25) M. Swierkowski, J. Kamac, and B. Chlopkiewicz, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **28**, 403 (1976).
- 26) M. Remin and D. Shugar, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8146 (1973).
- 27) E. De Clercq, E. Darzynkiewicz, and D. Shugar, *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 523 (1975).
- 28) K. K. Ogilvie, D. P. C. McGee, S. M. Boisvert, G. H. Hakimelahi, and Z. A. Proba, *Can. J. Chem.*, **61**, 1204 (1983).
- 29) A. Hoshi, F. Kanzawa, and K. Kuretani, *Gann*, **63**, 353 (1972).
- 30) T. L. Chwang, A. Fridland, and T. L. Avery, *J. Med. Chem.*, **26**, 280 (1983).
- 31) M. Imazawa, T. Ueda, and T. Ukita, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 604 (1975).
- 32) S. Shibuya and T. Ueda, *J. Carbohydrates, Nucleosides, Nucleotides*, **7**, 49 (1980).
- 33) T. Ueda, S. Shuto, T. Sano, H. Usui, and H. Inoue, *Nucleic Acids Res. Symposium Series*, No 11, 5 (1982).
- 34) T. Ueda, S. Shuto, M. Satho, and H. Inoue, *Nucleosides & Nucleotides*, **4**, 401 (1985).
- 35) P. R. Brodfuehrer, C. Sapino, and H. G. Howell, *J. Org. Chem.*, **50**, 2597 (1985).
- 36) C. H. Tann, P. R. Brodfuehrer, S. P. Brundidge, C. Sapino, and H. G. Howell, *ibid*, **50**, 3644 (1985).
- 37) M. W. Chun, *Arch. Pharmacol Res.*, **6**, 79 (1983).
- 38) G. Ritzmann, R. S. Klein, D. H. Hollenberg, and J. J. Fox, *Carbohydr. Res.*, **39**, 227 (1975).
- 39) K. A. Watanabe, T-L. Su, R. S. Klein, C. K. Chu, A. Matsuda, M. W. Chun, C. Lopez, and J. J. Fox, *J. Med. Chem.*, **26**, 152 (1983).
- 40) M. E. Perlman, K. A. Watanabe, R. F. Shinazi, and J. J. Fox, *J. Med. Chem.*, **28**, 741 (1985).
- 41) K. A. Watanabe, U. Reichman, K. Hirota, C. Lopez, and J. J. Fox, *J. Med. Chem.*, **22**, 21 (1979).
- 42) R. A. Sharma, I. Kawai, R. G. Hughes, and M. Bobek, *J. Med. Chem.*, **27**, 410 (1984).
- 43) K. A. Watanabe, T-L. Su, U. Reichman, N. Greenberg, C. Lopez, and J. J. Fox, *J. Med. Chem.*, **27**, 91 (1984).
- 44) T-L. Su, K. A. Watanabe, R. F. Schinazi, and J. J. Fox, *J. Med. Chem.*, **29**, 151 (1986).
- 45) W. Kreis, K. A. Watanabe, and J. J. Fox, *Helv. Chim. Acta*, **61**, 1011 (1978).
- 46) Y. C. Cheng, R. S. Tan, J. L. Ruth, and G. Dutschman, *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 726 (1983).
- 47) T-C. Chou, A. Feinberg, A. J. Grant, P. Vidal, U. Reichman, K. A. Watanabe, J. J. Fox, and F. S. Philips, *Cancer Res.*, **41**, 3336 (1981).
- 48) F. S. Philips, A. Feinberg, T-C. Chou, P. M. Vidal, T-L. Su, K. A. Watanabe, and J. J. Fox, *ibid*, **43**, 3619 (1983).
- 49) C. Lopez, K. A. Watanabe, and J. J. Fox, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **17**, 803 (1980).
- 50) J. C. Lin, M. C. Smith, Y. C. Cheng, and J. S. Pagano, *Science*, **221**, 578 (1983).
- 51) E. Mar, P. C. Patel, Y. C. Cheng, J. J. Fox, K. A. Watanabe, and E. Huang, *J. Gen. Virol.*, **65**, 47 (1984).
- 52) Y. C. Cheng, G. Dutschman, J. J. Fox, K. A. Watanabe, and H. Machida, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **20**, 420 (1981).

- 53) J. H. Burchenal, T-C. Chou, L. Lokys, R. S. Smith, K. A. Watanabe, T-L. Su, and J. J. Fox, *Cancer Res.*, **42**, 2598 (1982).
- 54) T-C. Chou, J. H. Burchenal, F. A. Schmid, T. J. Braun, T-L. Su, K. A. Watanabe, J. J. Fox, and F. S. Philips, *ibid*, **42**, 3957 (1982).
- 55) M. Bobek and V. Martin, *Tetrahedron Lett.*, 1919 (1978).
- 56) M. Bobek, Y. C. Cheng, and A. Bloch, *J. Med. Chem.*, **21**, 597 (1978).
- 57) M. Bobek, Y. C. Cheng, E. Mihich, and A. Bloch, *Recent Results Cancer Res.*, **74**, 78 (1980).
- 58) Y. C. Cheng, Y. Rustum, A. Bloch, D. Derse, M. Bobek, and A. Schroeder, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **21**, 291 (1980).
- 59) Y. C. Cheng, D. Derse, R. S. Tan, G. Dutschman, M. Bobek, A. Schroeder, and A. Bloch, *Cancer Res.*, **41**, 3144 (1981).
- 60) R. K. Robins, *Chem. Eng. News*, January 27, 28 (1986).