

明 細 書

発明の名称：

ピロロピリミジン骨格を有する新規なカーボネート化合物又はその薬学的に許容可能な塩

技術分野

[0001] 本発明は、優れた抗腫瘍効果を有するピロロピリミジン骨格を有する新規なカーボネート化合物又はその薬学的に許容可能な塩に関するものである。また、本発明は、ピロロピリミジン骨格を有する新規なカーボネート体又はその薬学的に許容可能な塩と、アルキル化剤及び／又は放射線療法の併用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腫瘍は、現在もなお効果的な治療法が望まれている難治性疾患である。腫瘍の細胞増殖にも核酸の生合成が必須であり、その生合成に関与する分子の模倣化合物は、腫瘍の核酸代謝を攪乱する核酸代謝拮抗剤として開発が精力的に行われてきた。

[0003] しかし、効力の高い核酸代謝拮抗作用を持つ化合物が見出されても、毒性、又は薬物動態的な観点で問題を有している場合が多く、そのような化合物は臨床的に有用な薬剤になり得ない。そのような問題を克服し本来の効力を最大限引き出す為、このような化合物はプロドラッグに変換されることがある。これにより、化合物が抗腫瘍効果を持つのであれば化合物の薬物動態の改善、及び癌組織への作用選択性が向上することが期待される。しかし、このような期待がなされても、効力の高い核酸代謝拮抗作用を持つ化合物をプロドラッグに変換し、臨床的に有用な薬剤とすることは容易ではない。

[0004] 上記の点を解決するため、数多くの核酸誘導体において、遊離のヒドロキシル基、アミノ基等にカーボネートやエステルを導入してプロドラッグに変換することが試みられている。例えば、カペシタピンは5-フルオロウラシル（5-FU）の4位のアミノ基にn-ペンチルオキシカルボニル基が導入

されたプロドラッグである（非特許文献1）。また、核酸の2'位のヒドロキシル基にカルボニルを導入した化合物（データベース名：REGISTRY、CAS No. 145388-61-0）、又は3'位のヒドロキシル基にカルボニルを導入した化合物（特許文献1の化合物28）が知られている。しかし、ピロロピリミジン骨格を有するヌクレオシドのカーボネート化合物は知られていない。

[0005] 一方で、ピロロピリミジン骨格を有する核酸誘導体として、4-アミノ-5-ハロゲノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン骨格を有するデオキシリボヌクレオシド誘導体が報告されている（非特許文献3、4、5、6）。その中に、5位にヨウ素を有するデオキシリボヌクレオシド誘導体が報告されている（非特許文献3、特許文献2の化合物13）。しかし、これらのヌクレオシド誘導体に対応するカーボネート体を示唆する記載はない。

[0006] ヌクレオシド誘導体に対応するカーボネート体を示唆する化合物としては、3'位にカーボネートもしくはチオカーボネートを有するデオキシリボヌクレオシド誘導体も報告されている（非特許文献7の化合物7、特許文献1の化合物28）。しかし、これらの文献には、ピロロ[2,3-d]ピリミジン骨格の5位にハロゲンを有するデオキシヌクレオシド誘導体化合物の記載はなく、対応するヌクレオシド誘導体のプロドラッグを示唆する記載もない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：WO 2004/041203

特許文献2：WO 2013/009735

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Drug Metab Dispos. 2002 Nov; 30(11): 1221-1229

非特許文献2：J. Org. Chem. 1999, 64(22), 8319-8322

非特許文献3: Acta Cryst. 2014, E70, o120

非特許文献4: ChemMedChem, 2013, 8, 832-846

非特許文献5: Bioorg. Med. Chem, 20, 2012, 5202-5214

非特許文献6: J Med Chem 2016; 59(14): 6860-6877

非特許文献7: Synthesis 1992, (5), 477-481

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0009] 本発明は、ピロロピリミジン骨格を有する既存の化合物より優れた安全性を有し、且つ高い抗腫瘍効果を示すピロロピリミジン骨格を有する化合物を提供する。また、本発明は、当該ピリミジン骨格を有する化合物と、アルキル化剤及び／又は放射線療法との併用療法を提供する。

課題を解決するための手段

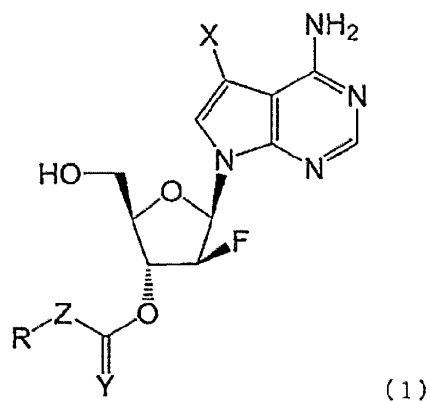
- [0010] 本発明者らは、一般式(1)で表されるピロロ[2,3-d]ピリミジン骨格を有するデオキシリボヌクレオシド誘導体を見出した。これらの化合物は、5位に特定のハロゲンを有し、3'位にカーボネートを有する化合物である。

- [0011] すなわち、本発明の一形態は、下記を含む。

[1]

下記一般式(1)

[化1]



[式中、

Xは、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示し、

Yは、酸素原子、又は硫黄原子を示し、

Zは、酸素原子、又は硫黄原子を示し、

Rは、置換基を有しても良い直鎖状のC1-C6アルキル基、置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基、置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基、置換基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基、置換基を有しても良いC4-C10シクロアルケニル基、置換基を有しても良いC6-C10の芳香族炭化水素基、置換基を有しても良い4～10員の飽和複素環基、又は置換基を有しても良い5～10員の不飽和複素環基、を示す。]

で表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[2]

Rは、置換基としてC1-C6アルキル基、C1-C6アルケニル基、C1-C6アルキニル基、C1-C4アルコキシ基、C1-C4ハロアルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、又は芳香族炭化水素基をそれぞれ1から3個有しても良い、直鎖状のC1-C6アルキル基；

置換基としてC1-C6アルキル基、C1-C6アルケニル基、C1-C

6 アルキニル基、C 1－C 4 アルコキシ基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、又は芳香族炭化水素基をそれぞれ1 から3 個有しても良い、C 3－C 1 0 シクロアルキル基；

置換基としてC 1－C 6 アルキル基、C 1－C 6 アルケニル基、C 1－C 6 アルキニル基、C 1－C 4 アルコキシ基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、又は芳香族炭化水素基をそれぞれ1 から3 個有しても良い、C 4－C 1 0 シクロアルケニル基；あるいは

置換基としてC 1－C 6 アルキル基、C 1－C 6 アルケニル基、C 1－C 6 アルキニル基、C 1－C 4 アルコキシ基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、又は芳香族炭化水素基をそれぞれ1 から3 個有しても良い) 4～1 0 員の飽和複素環基；あるいは

置換基としてC 1－C 6 アルキル基、C 1－C 6 アルケニル基、C 1－C 6 アルキニル基、C 1－C 4 アルコキシ基、ヒドロキシル基、又はハロゲン原子、又は芳香族炭化水素基をそれぞれ1 から3 個有しても良い) 5～1 0 員の不飽和複素環基；

を示す、上記〔1〕に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

〔3〕

R は、置換基としてC 1－C 6 アルキル基、C 1－C 4 アルコキシ基、C 1－C 4 ハロアルキル基、ハロゲン原子、又はフェニル基をそれぞれ1 から3 個有しても良い、直鎖状のC 1－C 6 アルキル基；

置換基としてC 1－C 6 アルキル基、C 1－C 4 アルコキシ基、ハロゲン原子、又はフェニル基をそれぞれ1 から3 個有しても良い、C 3－C 1 0 シクロアルキル基；

置換基としてC 1－C 6 アルキル基、C 1－C 4 アルコキシ基、ハロゲン原子、又はフェニル基をそれぞれ1 から3 個有しても良い、C 4－C 1 0 シクロアルケニル基；又は

置換基としてC 1－C 6 アルキル基、C 1－C 4 アルコキシ基、ハロゲン原子、又はフェニル基をそれぞれ1 から3 個有しても良い、4～1 0 員の飽

和複素環基；

を示す、上記〔2〕に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

〔4〕

Xは、臭素原子、ヨウ素原子である、上記〔1〕に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

〔5〕

Xはヨウ素原子を示す、上記〔4〕に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

〔6〕

Yは酸素原子を示す、上記〔5〕に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

〔7〕

Rは、置換基としてC1-C2アルキル基、C1-C2アルコキシ基、C1-C2ハロアルキル基、フッ素原子又は塩素原子をそれぞれ1から3個有しても良い、直鎖状のC1-C3アルキル基；

置換基としてC1-C2アルキル基、又はC1-C2アルコキシ基、フッ素原子又は塩素原子をそれぞれ1から2個有しても良い、C3-C7シクロアルキル基；

置換基としてC1-C2アルキル基、又はC1-C2アルコキシ基、フッ素原子又は塩素原子をそれぞれ1から2個有しても良い、C4-C6シクロアルケニル基；又は

置換基としてC1-C2アルキル基、C1-C2アルコキシ基、フッ素原子又は塩素原子をそれぞれ1から3個有しても良い、4～6員の飽和複素環基；

を示す、上記〔6〕に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

〔8〕

化合物が以下の化合物群から選択されるものである、上記〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

O-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル) S-シクロペンチル
カーボノチオエート;

O-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル) S-イソプロピル
カーボノチオエート;

O-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル) S-エチル
カーボノチオエート;

((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル) ペンタン-3-イル
カーボネート;

((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル) シクロペンチル
カーボネート;

((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル) イソプロピル
カーボネート;

((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル) シクロペンタ-3-エン-1-イル
カーボネート;

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) カボネート。

[9]

化合物が以下の化合物群から選択されるものである、上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩 :

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル シクロペンチル カボネート ;

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル イソプロピル カボネート。

[1 0]

上記 [1] ~ [9] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

[1 1]

上記 [1] ~ [9] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

[1 2]

経口剤又は注射剤として製剤化されたものである、上記 [1 0] に記載の抗腫瘍剤又は上記 [1 1] に記載の医薬組成物。

[1 3]

腫瘍の予防及び／又は治療方法であって、それを必要とする対象に、上記 [1] ~ [9] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、方法。

[1 4]

腫瘍の予防及び／又は治療方法であって、それを必要とする対象に、経口剤又は注射剤として製剤化された上記 [1] ～ [9] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、方法。

[1 5]

医薬組成物として使用するための上記 [1] ～ [9] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[1 6]

腫瘍の予防及び／又は治療に使用するための上記 [1] ～ [9] いずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[1 7]

経口剤又は注射剤として製剤化されたものである腫瘍の予防及び／又は治療に使用するための上記 [1] ～ [9] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[1 8]

抗腫瘍剤を製造するための上記 [1] ～ [9] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

[1 9]

医薬組成物を製造するための上記 [1] ～ [9] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

[2 0]

経口剤又は注射剤として製剤化されたものである抗腫瘍剤を製造するための上記 [1] ～ [9] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

[2 1]

前記腫瘍が、頭頸部癌（口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、鼻腔癌、副鼻腔癌、唾液腺癌、甲状腺癌等）、消化器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌等）、膵臓癌、大腸癌（結腸癌、直腸癌等）等）、肺癌

(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中皮腫等)、乳癌、生殖器癌(卵巢癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮体癌等)等)、泌尿器癌(腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巢腫瘍等)、造血器腫瘍(白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等)、骨・軟部腫瘍、皮膚癌、及び脳腫瘍からなる群から選択される、上記[10]に記載の抗腫瘍剤、上記[13]～[14]に記載の方法、上記[15]～[17]に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、又は上記[18]～[20]に記載の使用。

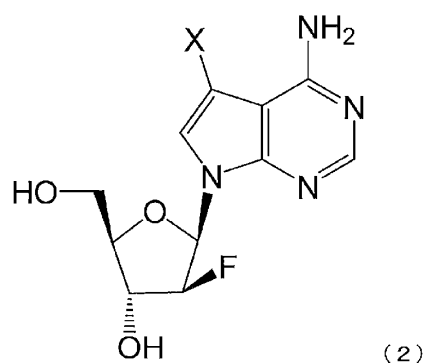
[22]

前記腫瘍が、脳腫瘍である、上記[21]に記載の抗腫瘍剤、方法、使用、化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[23]

下記一般式(2)

[化2]



[式中、

Xは、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示す。]

で表される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

[24]

上記[23]に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体を有効成分として含む抗腫瘍剤又は医薬組成物。

[25]

経口剤又は注射剤として製剤化されたものである、上記〔24〕に記載の抗腫瘍剤又は医薬組成物。

〔26〕

上記〔23〕に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、腫瘍の予防及び／又は治療方法。

〔27〕

腫瘍を予防及び／又は治療するための、上記〔23〕に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

〔28〕

医薬組成物又は抗腫瘍剤を製造するための上記〔23〕に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

〔29〕

前記腫瘍が、頭頸部癌（口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、鼻腔癌、副鼻腔癌、唾液腺癌、甲状腺癌等）、消化器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌等）、膵臓癌、大腸癌（結腸癌、直腸癌等）等）、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中皮腫等）、乳癌、生殖器癌（卵巣癌、子宮癌（子宮頸癌、子宮体癌等）等）、泌尿器癌（腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍等）、造血器腫瘍（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等）、骨・軟部腫瘍、皮膚癌、及び脳腫瘍からなる群から選択される、上記〔24〕又は〔25〕に記載の抗腫瘍剤又は医薬組成物、上記〔26〕に記載の腫瘍の予防及び／又は治療方法、上記〔27〕に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、又は上記〔28〕に記載の塩の使用。

〔30〕

前記腫瘍が、脳腫瘍である、上記〔29〕に記載の抗腫瘍剤又は医薬組成物、腫瘍の予防及び／又は治療方法、化合物又はその薬学的に許容可能な塩、又は塩の使用。

〔31〕

アルキル化剤と併用することを特徴とする、上記〔1〕～〔9〕及び〔2

3] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩からなる抗腫瘍剤、又は医薬組成物。

[32]

アルキル化剤の抗腫瘍効果を増強するための、上記[1]～[9]及び[23]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む抗腫瘍効果増強剤。

[33]

アルキル化剤の投与を受けた癌患者を治療するための、上記[1]～[9]及び[23]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む抗腫瘍剤。

[34]

アルキル化剤と併用することを特徴とする、上記[1]～[9]及び[23]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む腫瘍の予防及び／又は治療方法。

[35]

上記[1]～[9]及び[23]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を患者に投与することを含む、アルキル化剤の抗腫瘍効果を増強するための方法。

[36]

上記[1]～[9]及び[23]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩からなる抗腫瘍剤、及びアルキル化剤を投与することを含む、腫瘍の予防及び／又は治療方法。

[37]

アルキル化剤を併用投与することを特徴とする、腫瘍の治療のための、上記[1]～[9]及び[23]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

[38]

アルキル化剤を併用投与することを特徴とする、アルキル化剤の抗腫瘍効

果増強のための、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

〔３９〕

アルキル化剤の投与を受けた癌患者を治療することを特徴とする、腫瘍の治療のための、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

〔４０〕

アルキル化剤の投与を受けた癌患者を治療することを特徴とする、アルキル化剤の抗腫瘍効果増強のための、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

〔４１〕

抗腫瘍剤の製造のための、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用であって、前記抗腫瘍剤は、アルキル化剤と併用投与することを特徴とする、使用。

〔４２〕

アルキル化剤の抗腫瘍効果増強剤の製造のための、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用であって、前記抗腫瘍効果増強剤は、アルキル化剤と併用投与することを特徴とする、使用。

〔４３〕

抗腫瘍剤の製造のための、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用であって、前記抗腫瘍剤は、アルキル化剤の投与を受けた癌患者に、又はアルキル化剤の投与を受けようとする癌患者に対して投与される、使用。

〔４４〕

アルキル化剤の抗腫瘍効果増強剤の製造のための、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用であって、前記抗腫瘍効果増強剤は、アルキル化剤の投与を受けた癌患者に

、又はアルキル化剤の投与を受けようとする癌患者に対して投与される、使用。

[45]

アルキル化剤がテモゾロミドである、上記[31]若しくは[33]に記載の抗腫瘍剤、[32]に記載の抗腫瘍効果増強剤、[34]～[36]に記載の方法、又は[37]～[44]に記載の使用。

[46]

アルキル化剤に加えて、放射線療法と併用することを特徴とする、上記[31]若しくは[33]に記載の抗腫瘍剤、[32]に記載の抗腫瘍効果増強剤、[34]～[36]に記載の方法、又は[37]～[44]に記載の使用。

[47]

放射線療法と併用することを特徴とする、上記[1]～[9]及び[23]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩からなる抗腫瘍剤、又は医薬組成物。

[48]

放射線療法の抗腫瘍効果を増強するための、上記[1]～[9]及び[23]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む抗腫瘍効果増強剤。

[49]

放射線療法を受けた癌患者を治療するための、上記[1]～[9]及び[23]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む抗腫瘍剤。

[50]

放射線療法と併用することを特徴とする、上記[1]～[9]及び[23]のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩からなる腫瘍の予防及び／又は治療方法。

[51]

上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を患者に投与することを含む、放射線療法の抗腫瘍効果を増強するための方法。

〔５２〕

放射線療法を受けた癌患者に、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩からなる抗腫瘍剤を投与することを含む、腫瘍の予防及び／又は治療方法。

〔５３〕

放射線療法を併用することを特徴とする、腫瘍の治療のための、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

〔５４〕

放射線療法を併用することを特徴とする、抗腫瘍効果増強のための、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

〔５５〕

放射線療法を受けた癌患者を治療することを特徴とする、腫瘍の治療のための、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

〔５６〕

放射線療法を受けた癌患者を治療することを特徴とする、抗腫瘍効果増強のための、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

〔５７〕

抗腫瘍剤の製造のための、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用であって、前記抗腫瘍剤は、放射線療法を併用することを特徴とする、使用。

〔５８〕

抗腫瘍効果増強剤の製造のための、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用であって、前記抗腫瘍効果増強剤は、放射線療法を併用することを特徴とする、使用。

〔５９〕

抗腫瘍剤の製造のための、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用であって、前記抗腫瘍剤は、放射線療法を受けた癌患者に対して投与される、使用。

〔６０〕

抗腫瘍効果増強剤の製造のための、上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用であって、前記抗腫瘍効果増強剤は、放射線療法を受けた癌患者に対して投与される、使用。

〔６１〕

放射線療法に加えて、アルキル化剤と併用することを特徴とする、上記〔４７〕若しくは〔４９〕に記載の抗腫瘍剤、上記〔４８〕に記載の抗腫瘍効果増強剤、〔５０〕～〔５２〕に記載の方法、又は〔５３〕～〔６０〕に記載の使用。

〔６２〕

アルキル化剤がテモゾロミドである、上記〔６１〕に記載の抗腫瘍剤、抗腫瘍効果増強剤、方法、又はその使用。

〔６３〕

上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物と、アルキル化剤とを含む組合せ物。

〔６４〕

上記〔１〕～〔９〕及び〔２３〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、アルキル化剤とを含む配合剤。

〔６５〕

放射線療法と併用することを特徴とする、上記〔６３〕に記載の組合せ物

、又は上記〔64〕に記載の配合剤。

〔66〕

経口剤又は注射剤として製剤化されたものである、上記〔63〕に記載の組合せ物、又は上記〔64〕に記載の配合剤。

発明の効果

[0012] 本発明のピロロピリミジン骨格を有するヌクレオシドの新規のカーボネート化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、優れた安全性を有し、且つ高い抗腫瘍効果を示す抗腫瘍剤として有用である。また、本発明の新規のカーボネート化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、アルキル化剤及び／又は放射線療法と併用した場合に優れた併用効果を示す。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]図1は、ヒト脳腫瘍細胞株（U-87MG）を移植したBALB/cAJcl-nu/nuマウスに比較例2及び実施例1の化合物を投与したときの評価最終日におけるIR（縦軸）を示す。

[図2]図2は、ヒト脳腫瘍細胞株（U-87MG）を移植したBALB/cAJcl-nu/nuマウスへ比較例2及び実施例1の化合物を投与したときの各評価日（横軸）におけるBWC（縦軸）を示す。○はControl群（無処置）、■は比較例2、▲は実施例1の化合物投与群を示す。

[図3]図3は、ヒト脳腫瘍細胞株（U-87MG）を移植したBALB/cAJcl-nu/nuマウスに比較例2及び実施例5の化合物を投与したときの投与6日目における効果指数を示す。

[図4]図4は、ヒト造血器腫瘍細胞株（MV-4-11）を移植したBALB/cAJcl-nu/nuマウスへ比較例2の化合物を投与したときの各評価日（横軸）におけるRTV（縦軸）を示す。○はControl群（無処置）、■は比較例2の化合物投与群を示す。

[図5]図5は、ヒト造血器腫瘍細胞株（MV-4-11）を移植したBALB/cAJcl-nu/nuマウスへ比較例2の化合物を投与したときの各評価日（横軸）におけるBWC（縦軸）を示す。○はControl群（無

処置)、■は比較例2の化合物投与群を示す。

[図6]図6は、ヒト造血器腫瘍細胞株(MV-4-11)を移植したBALB/c A Jcl-nu/nuマウスへ実施例1の化合物を投与したときの各評価日(横軸)におけるRTV(縦軸)を示す。○はControl群(無処置)、▲は実施例1の化合物投与群を示す。

[図7]図7は、ヒト造血器腫瘍細胞株(MV-4-11)を移植したBALB/c A Jcl-nu/nuマウスへ実施例1の化合物を投与したときの各評価日(横軸)におけるBWC(縦軸)を示す。○はControl群(無処置)、▲は実施例1の化合物投与群を示す。

[図8]図8は、ヒト造血器腫瘍細胞株(MV-4-11)を移植したBALB/c A Jcl-nu/nuマウスへ実施例1の化合物、又は比較例2の化合物を投与したときのリンパ球(LYMPH)の評価最終日におけるControl群(無処置)に対する変動を示す。

[図9]図9は、ヒト脳腫瘍細胞株(U-87MG)に対して比較例2の化合物と放射線療法とを単剤又は併用で処理した際の細胞生存率を示す。

[図10]図10は、ヒト脳腫瘍細胞株(U-87MG)に対して比較例2の化合物とテモゾロミド(TMZ)とを単剤又は併用で処理した際の細胞生存率を示す。

発明を実施するための形態

[0014] 以下に、本発明について詳細に説明するが、本発明がその範囲を以下に説明する実施形態に限定して解釈されることを意図しない。

[0015] <用語の定義>

本明細書において用いられる用語は、そうでないことが特に示されない限り、当技術分野において通常用いられる意味を有するものとする。

[0016] 本明細書における基の記載において「CA-CB」としては、炭素数がA～Bの基であることを示す。例えば、「C1-C6アルキル基」は炭素数1～6のアルキル基を示し、「C6-C14芳香族炭化水素オキシ基」は、炭素数6～14の芳香族炭化水素基が結合したオキシ基を示す。また「A～B

員」とは、環を構成する原子数（環員数）がA～Bであることを示す。具体的には、「4～10員の飽和複素環基」とは、環員数が4～10である飽和複素環基を意味する。

[0017] 本明細書において、「置換基」とは、そうでないことが明示されていない場合、例えば、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキル-アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシアルキル基、芳香族炭化水素基、アラルキル基、飽和複素環基、不飽和複素環基等が挙げられるがこれらに限定されない。前記置換基が存在する場合、そうでないことが明示されていない場合、その個数は典型的には1個、2個又は3個であり、好ましくは1個又は2個である。

[0018] 本明細書において、「ハロゲン原子」としては、具体的には塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられ、好ましくは塩素原子、フッ素原子、臭素原子であり、より好ましくは、塩素原子、フッ素原子である。

[0019] 本明細書において「アルキル基」としては、直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を示し、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、1-メチルプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、1-エチルプロピル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、3-メチルペンチル基、2,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基等のC1-C6アルキル基が挙げられるがこれらに限定されない。本発明の実施形態において、アルキル基は、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、1-メチルプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、1-エチルプロピル基である。

- [0020] 本明細書において「アルケニル基」としては、二重結合を少なくとも1個（例えば、1～2個、好ましくは1個）有する、直鎖状又は分枝鎖状の不飽和炭化水素基を示し、例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、イソプロペニル基、1-、2-若しくは3-ブテニル基、2-、3-若しくは4-ペンテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、5-ヘキセニル基等のC₂-C₆アルケニル基が挙げられるがこれらに限定されない。本発明の実施形態において、アルケニル基は、好ましくはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基である。
- [0021] 本明細書において「アルキニル基」としては、三重結合を少なくとも1個（例えば、1～2個、好ましくは1個）有する、直鎖状又は分枝鎖状の不飽和炭化水素基を示し、例えば、エチニル基、1-若しくは2-プロピニル基、1-、2-若しくは3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基等のC₂-C₆アルキニル基が挙げられるがこれらに限定されない。本発明の実施形態において、アルキニル基は好ましくはエチニル基、2-プロピニル基である。
- [0022] 本明細書において「アルコキシ基」としては、前記アルキル基を有するオキシ基を示し、例えば、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、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基及びヘキシルオキシ基等のC₁-C₆アルコキシ基が挙げられるがこれらに限定されない。本発明の実施形態において、アルコキシ基は、好ましくはメトキシ基、エトキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。
- [0023] 本明細書において「シクロアルキル基」とは、単環式若しくは多環式の飽和炭化水素基を示し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロデシル基、[2.2.0] ビシクロヘキシル基、[2.2.1] ビシクロヘプタニル基、[3.1.1] ビシクロヘプタニル基等のC₃-C₁₀シクロアルキル基が挙

げられるがこれらに限定されない。本発明の実施形態において、シクロアルキル基は、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、[2, 2, 1] ビシクロヘプタニル基、[3, 1, 1] ビシクロヘプタニル基であり、特に好ましくはシクロブチル基、シクロペンチル基である。

[0024] 本明細書において「シクロアルケニル基」とは、炭素-炭素二重結合を少なくとも1個（例えば、1～2個、好ましくは1個）有する、単環式若しくは多環式の不飽和炭化水素基を示し、例えば、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロデセニル基、1H、2H、3H-インデン基等のC₄-C₁₀シクロアルケニル基が挙げられるがこれらに限定されない。本発明の実施形態において、シクロアルケニル基は、好ましくはシクロブテニル基、シクロペンテニル基、1H、2H、3H-インデン基であり、特に好ましくはシクロペンテニル基である。

[0025] 本明細書において「シクロアルキル-アルキル基」とは、前記シクロアルキル基を少なくとも1個有する前記アルキル基を示し、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基及びシクロヘプチルメチル基等のC₃-C₁₀シクロアルキル-C₁-C₄アルキル基が挙げられるがこれらに限定されない。

[0026] 本明細書において「ハロアルキル基」とは、ハロゲン原子を少なくとも1個（好ましくは1～10個、より好ましくは1～3個）有する前記アルキル基を示し、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1, 1, 1-トリフルオロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、1-(フルオロメチル)-2-フルオロエチル基、モノフルオロ-n-プロピル基、1, 1, 1-トリフルオロ-n-プロピル基、パーフルオロ-n-プロピル基、パーフルオロイソプロピル基等のC₁-C₆ハロアルキル基が挙げられるがこれらに限定されない。本発明の実施形態において、ハロアルキル基は、好ましくは、塩素又はフ

ッ素を1～3個有するC1～C4アルキル基であり、具体的にはトリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1, 1, 1-トリフルオロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、1-(フルオロメチル)-2-フルオロエチル基であり、より好ましくは2, 2, 2-トリクロロエチル基、1-(フルオロメチル)-2-フルオロエチル基である。

[0027] 本明細書において「アルコシアルキル基」とは、前記アルコキシ基を少なくとも1個有する前記アルキル基を示し、例えば、メトキシメチル基、エトキシエチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基等のC1～C6アルコシ-C1～C6アルキル基が挙げられるがこれらに限定されない。本発明の実施形態において、アルコシアルキル基は、好ましくは、C1～C3アルコシ-C1～C4アルキル基であり、具体的にはメトキシメチル基、エトキシメチル基であり、より好ましくはメトキシメチル基である。

[0028] 本明細書において「芳香族炭化水素基」とは、不飽和結合を有する炭素及び水素からなる環状の置換基であって、環状の π 電子系に $4e+2$ 個(e は1以上の整数)の電子が含まれる単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基を示し、例えば、フェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、アントラセニル基等が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の実施形態において、芳香族炭化水素基は、好ましくはフェニル基である。

[0029] 本明細書において、「アラルキル基」とは、芳香族炭化水素基で置換された前記アルキル基を示し、例えば、ベンジル基、1-フェニルエチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基等のC7～C16アラルキル基が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の実施形態において、アラルキル基は、C7～C10アラルキル基であり、好ましくはベンジル基、1-フェニルエチル基である。

[0030] 本明細書において「飽和複素環基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個(好ましくは1～5個、より好ましくは1～3個)有する単環式若しくは多環式の飽和の複素環基を示し

、例えば、アジリジニル基、アゼチジニル基、イミダゾリジニル基、モルホリノ基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオフェニル基、チアゾリジニル基、オキサゾリジニル基等が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の実施形態において、飽和複素環基は、窒素原子又は酸素原子を少なくとも1個含む4～10員の飽和複素環基であり、好ましくはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、テトラヒドロフラニル基であり、より好ましくはアゼチジニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基であり、最も好ましくはテトラヒドロフラニル基である。

[0031] 本明細書において「不飽和複素環基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個（好ましくは1～5個、より好ましくは1～3個）有する単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分不飽和の複素環基を示し、例えば、イミダゾリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、トリアゾロピリジル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチエニル基、フラニル基、ベンゾフラニル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ジヒドロベンゾフラニル基等が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の実施形態において、不飽和複素環基は、5～10員の不飽和複素環基であり、あり、より好ましくはイミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、フラニル基であり、より好ましくはイミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基であり、最も好ましくはイミダゾリル基である。

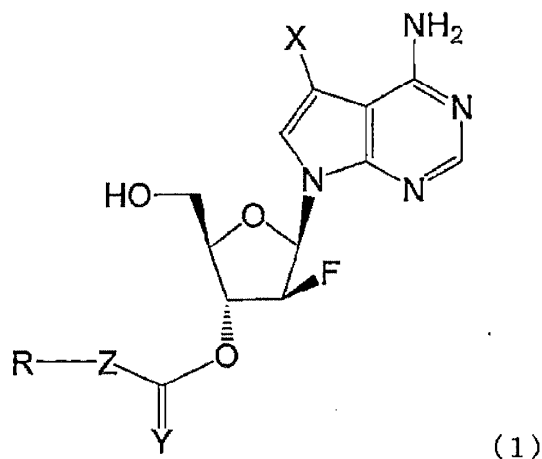
[0032] 本明細書において、「不飽和炭化水素基」とは、少なくとも一つの炭素－炭素二重結合若しくは三重結合を含む直鎖状若しくは分枝状の不飽和炭化水

素基を示し、例えば、ビニル基、アリル基、メチルビニル基、1-プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、エチニル基、2-プロピニル基等のC2-C6不飽和炭化水素基が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の実施形態において、不飽和炭化水素基は、好ましくは少なくとも一つの炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を含む炭素数2~4の直鎖状若しくは分枝状の炭化水素基であり、より好ましくはビニル基、アリル基、1-プロペニル基である。

[0033] <式(1)の化合物>

本発明の一実施形態において、下記式(1)：

[化3]



[式中、

Xは、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示し、

Yは、酸素原子、又は硫黄原子を示し、

Zは、酸素原子、又は硫黄原子を示し、

Rは、置換基を有しても良い直鎖状のC1-C6アルキル基、置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基、置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基、置換基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基、置換基を有しても良いC4-C10シクロアルケニル基、置換基を有しても良いC6

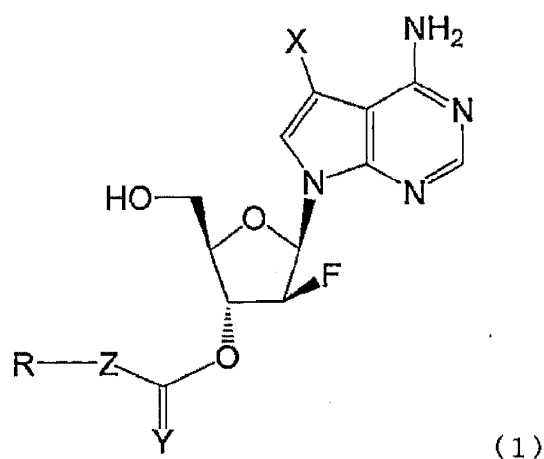
—C 1 0の芳香族炭化水素基、置換基を有しても良い4～10員の飽和複素環基、又は置換基を有しても良い5～10員の不飽和複素環基、を示す。]

で表される化合物を提供する。本発明の上記の化合物は、ピロロ[2, 3-d]ピリミジンの基本骨格とする化合物であり、新規な化合物である。

[0034] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、Xは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。本発明の一実施形態において、Xは臭素原子であってよい。本発明の別の実施形態において、Xはヨウ素原子であってよい。本発明の好ましい実施形態において、Xは臭素原子又はヨウ素原子であり、さらに好ましい実施形態においては、Xはヨウ素原子であり得る。

[0035] 本発明の一実施形態において、下記式(1)：

[化4]



[式中、

Xは、臭素原子、又はヨウ素原子を示し、

Yは、酸素原子、又は硫黄原子を示し、

Zは、酸素原子、又は硫黄原子を示し、

Rは、置換基を有しても良い直鎖状のC 1－C 6アルキル基、置換基を有しても良いC 2－C 6アルケニル基、置換基を有しても良いC 2－C 6アルキニル基、置換基を有しても良いC 3－C 10シクロアルキル基、置換基を

有しても良いC4-C10シクロアルケニル基、置換基を有しても良いC6-C10の芳香族炭化水素基、置換基を有しても良い4～10員の飽和複素環基、又は置換基を有しても良い5～10員の不飽和複素環基、を示す。]で表される化合物を提供する。本発明の上記の化合物は、ピロロ[2,3-d]ピリミジンを基本骨格とする化合物であり、新規な化合物である。

[0036] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、Yは酸素原子又は硫黄原子を示す。本発明の一実施形態において、Yは酸素原子であってよい。本発明の別の実施形態において、Yは硫黄原子であってよい。本発明の好ましい実施形態において、Yは酸素原子であり得る。

[0037] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、Zは酸素原子又は硫黄原子を示す。本発明の一実施形態において、Zは酸素原子であってよい。本発明の別の実施形態において、Zは硫黄原子であってよい。本発明の好ましい実施形態において、Zは酸素原子であり得る。

[0038] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、Rは、置換基を有しても良い直鎖状のC1-C6アルキル基、置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基、置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基、置換基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基、置換基を有しても良いC4-C10シクロアルケニル基、置換基を有しても良いC6-C10の芳香族炭化水素基、置換基を有しても良い4～10員の飽和複素環基、又は置換基を有しても良い5～10員の不飽和複素環基を示す。

[0039] Rで示される「直鎖状のC1-C6アルキル基」としては、前記のようなC1-C6アルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基などが挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基である。

[0040] Rで示される「置換基を有しても良い直鎖状のC1-C6アルキル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくはC1-C6アルキル基、C1-C4アルコキシ基、C1-C4ハロアルキ

ル基、ハロゲン原子、又は芳香族炭化水素基であり、より好ましくは、C 1－C 3 アルキル基、C 1－C 3 アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、又はフェニル基であり、より好ましくは、メチル基、エチル基、メトキシ基、塩素、フッ化アルキル基、フェニル基であり、さらに好ましくは、メチル基、エチル基である。

[0041] Rで示される「置換基を有しても良い直鎖状のC 1－C 6 アルキル基」としては、好ましくは、置換基としてC 1－C 6 アルキル基、C 1－C 4 アルコキシ基、C 1－C 4 ハロアルキル基、ハロゲン原子、又は芳香族炭化水素基をそれぞれ1から3個有しても良い、直鎖状のC 1－C 6 アルキル基であり、

より好ましくは置換基としてC 1－C 6 アルキル基、C 1－C 4 アルコキシ基、C 1－C 4 ハロアルキル基、ハロゲン原子、又はフェニル基をそれぞれ1から3個有しても良い、直鎖状のC 1－C 6 アルキル基であり、

さらに好ましくは、置換基としてC 1－C 3 アルキル基、C 1－C 3 アルコキシ基、C 1－C 3 ハロアルキル基、フッ素原子、塩素原子、又はフェニル基をそれぞれ1から3個有しても良い、直鎖状のC 1－C 4 アルキル基であり、

さらに好ましくは、置換基としてC 1－C 2 アルキル基、C 1－C 2 アルコキシ基、C 1－C 2 ハロアルキル基、フッ素原子又は塩素原子をそれぞれ1から3個有しても良い、直鎖状のC 1－C 3 アルキル基であり、

さらにより好ましくはメチル基、エチル基、n－プロピル基、イソプロピル基、1－エチル－プロピル基、1－（フルオロメチル）－2－フルオロエチル基、2－メトキシ－1－メチルエチル基、tert－ブチル基、2，2－ジメチルプロピル基、ベンジル基、1－フェニルエチル基、1－メチルベンジル基、2，2，2－トリクロロエチル基、トリクロロメチル基であり、

最も好ましくはエチル基、イソプロピル基、1－エチル－プロピル基である。

[0042] Rで示される「C 2－C 6 アルケニル基」としては、前記のようなC 2－

C 6 アルケニル基が挙げられるが、好ましくは、1-プロペニル基、2-プロペニル基である。

[0043] Rで示される「置換基を有しても良いC 2-C 6 アルケニル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくは、C 1-C 4 アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0044] Rで示される「置換基を有しても良いC 2-C 6 アルケニル基」としては、好ましくは、1-メチル-2-プロペニル基である。

[0045] Rで示される「C 2-C 6 アルキニル基」としては、前記のようなC 2-C 6 アルキニル基が挙げられるが、好ましくは、2-プロピニル基である。

[0046] Rで示される「置換基を有しても良いC 2-C 6 アルキニル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくは、メチル基である。

[0047] Rで示される「置換基を有しても良いC 2-C 6 アルキニル基」としては、好ましくは、1-メチル-2-プロピニル基である。

[0048] Rで示される「C 3-C 10 シクロアルキル基」としては、前記のようなC 3-C 10 シクロアルキル基が挙げられるが、好ましくは、C 3-C 8 シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、[2, 2, 1] ビシクロヘプタニル基、[3, 1, 1] ビシクロヘプタニル基であり、より好ましくは、シクロペンチル基である。

[0049] Rで示される「置換基を有しても良いC 3-C 10 シクロアルキル基」としては、好ましくは、C 3-C 8 シクロアルキル基であり、より好ましくは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、[2, 2, 1] ビシクロヘプタニル基、[3, 1, 1] ビシクロヘプタニル基であり、より好ましくは、シクロペンチル基である。

[0050] Rで示される「C 4-C 10 シクロアルケニル基」としては、前記のようなC 4-C 10 シクロアルケニル基が挙げられるが、好ましくは、1 H、2

H、3H-インデン基、シクロペンテニル基であり、より好ましくはシクロペンテニル基である。

[0051] Rで示される「置換基を有しても良いC₄–C₁₀シクロアルケニル基」としては、好ましくは、シクロペンテニル基、1H、2H、3H-インデン基であり、より好ましくはシクロペンテニル基である。

[0052] Rで示される「C₆–C₁₀の芳香族炭化水素基」としては、前記のようなC₆–C₁₀の芳香族炭化水素基が挙げられるが、好ましくは、フェニル基、ナフチル基であり、より好ましくはフェニル基である。

[0053] Rで示される「置換基を有しても良いC₆–C₁₀の芳香族炭化水素基」とは、好ましくはフェニル基である。

[0054] Rで示される「4～10員の飽和複素環基」とは、前記のような4～10員の飽和複素環基が挙げられるが、好ましくは、4～8員の飽和複素環基であり、より好ましくは4～6員の飽和複素環基であり、より好ましくは酸素原子を少なくとも1個有する4～6員の飽和複素環基であり、最も好ましくはテトラヒドロフラニル基である。

[0055] Rで示される「置換基を有しても良い4～10員の飽和複素環基」とは、好ましくは4～8員の飽和複素環基であり、より好ましくは4～6員の飽和複素環基であり、より好ましくは酸素原子を少なくとも1個有する4～6員の飽和複素環基であり、最も好ましくは、テトラヒドロフラニル基である。

[0056] Rで示される「5～10員の不飽和複素環基」とは、前記のような5～10員の不飽和複素環基が挙げられるが、好ましくはイミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基であり、より好ましくはイミダゾリル基である。

[0057] Rで示される「置換基を有しても良い5～10員の不飽和複素環基」とは、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基であり、より好ましくは、イミダゾリル基である。

[0058] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、Rは、好ましくは、置換基としてC₁–C₆アルキル基、C₁–C₄アルコキシ基、C₁–C₄ハロアルキル基、ハロゲン原子、又は芳香族炭化水素基をそれぞれ1から3個

有しても良い、直鎖状のC 1－C 6アルキル基；

置換基としてC 1－C 6アルキル基、C 1－C 4アルコキシ基、ハロゲン原子、又は芳香族炭化水素基をそれぞれ1から3個有しても良い、C 3－C 10シクロアルキル基；

置換基としてC 1－C 6アルキル基、C 1－C 4アルコキシ基、ハロゲン原子、又は芳香族炭化水素基をそれぞれ1から3個有しても良い、C 4－C 10シクロアルケニル基；

置換基としてC 1－C 6アルキル基、C 1－C 4アルコキシ基、ハロゲン原子、又は芳香族炭化水素基をそれぞれ1から3個有しても良い、4～10員の飽和複素環基；あるいは

置換基としてC 1－C 6アルキル基、C 1－C 6アルケニル基、C 1－C 6アルキニル基、C 1－C 4アルコキシ基、ヒドロキシ基、又はハロゲン原子、又は芳香族炭化水素基をそれぞれ1から3個有しても良い) 5～10員の不飽和複素環基；

を示す。

[0059] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、Rは、より好ましくは、置換基としてC 1－C 6アルキル基、C 1－C 4アルコキシ基、C 1－C 4ハロアルキル基、ハロゲン原子、又はフェニル基をそれぞれ1から3個有しても良い、直鎖状のC 1－C 6アルキル基；

置換基としてC 1－C 6アルキル基、C 1－C 4アルコキシ基、ハロゲン原子、又はフェニル基をそれぞれ1から3個有しても良い、C 3－C 10シクロアルキル基；

置換基としてC 1－C 6アルキル基、C 1－C 4アルコキシ基、ハロゲン原子、又はフェニル基をそれぞれ1から3個有しても良い、C 4－C 10シクロアルケニル基；あるいは

置換基としてC 1－C 6アルキル基、C 1－C 4アルコキシ基、ハロゲン原子、又はフェニル基をそれぞれ1から3個有しても良い、4～10員の飽和複素環基を示す。

[0060] 本発明の一般式 (I) で表される化合物において、R は、より好ましくは、置換基として C₁ - C₃ アルキル基、C₁ - C₃ アルコキシ基、C₁ - C₃ ハロアルキル基、フッ素原子、塩素原子、又はフェニル基をそれぞれ 1 から 3 個有しても良い、直鎖状の C₁ - C₄ アルキル基；

置換基として C₁ - C₃ アルキル基、C₁ - C₃ アルコキシ基、又はハロゲン原子をそれぞれ 1 から 2 個有しても良い、C₃ - C₈ シクロアルキル基；

置換基として C₁ - C₃ アルキル基、C₁ - C₃ アルコキシ基、又はハロゲン原子をそれぞれ 1 から 2 個有しても良い、C₄ - C₈ シクロアルケニル基；又は

置換基として C₁ - C₃ アルキル基、C₁ - C₃ アルコキシ基、又はハロゲン原子をそれぞれ 1 から 3 個有しても良い、4 ~ 8 員の飽和複素環基を示す。

[0061] 本発明の一般式 (I) で表される化合物において、R は、さらに好ましくは、置換基として C₁ - C₂ アルキル基、C₁ - C₂ アルコキシ基、C₁ - C₂ ハロアルキル基、フッ素原子又は塩素原子をそれぞれ 1 から 3 個有しても良い、直鎖状の C₁ - C₃ アルキル基；

置換基として C₁ - C₂ アルキル基、又は C₁ - C₂ アルコキシ基、フッ素原子又は塩素原子をそれぞれ 1 から 2 個有しても良い、C₃ - C₇ シクロアルキル基；

置換基として C₁ - C₂ アルキル基、又は C₁ - C₂ アルコキシ基、フッ素原子又は塩素原子をそれぞれ 1 から 2 個有しても良い、C₄ - C₆ シクロアルケニル基；又は

置換基として C₁ - C₂ アルキル基、C₁ - C₂ アルコキシ基、フッ素原子又は塩素原子をそれぞれ 1 から 3 個有しても良い、4 ~ 6 員の飽和複素環基；

を示す。

[0062] 本発明の一般式 (I) で表される化合物において、R はさらに好ましくは

、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、1-エチループロピル基、2-エチループロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-(フルオロメチル)-2-フルオロエチル基、2-メトキシ-1-メチルエチル基、*tert*-ブチル基、2, 2, 2-トリクロロメチル基、ベンジル基、1-フェニルエチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、[2, 2, 1]ビシクロヘプタニル基、[3, 1, 1]ビシクロヘプタニル基、シクロペンテニル基、シクロペンチル基、1H, 2H, 3H-インデン基、テトラヒドロフラニル基を示す。

[0063] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、Rは最も好ましくは、エチル基、イソプロピル基、1-エチループロピル基、シクロペンチル基、[2, 2, 1]ビシクロヘプタニル基、[3, 1, 1]ビシクロヘプタニル基、シクロペンテニル基を示す。

[0064] 本発明の一実施形態において、式(1)中、

Xは、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、

Yは、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Zは、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Rは、置換基としてC1-C6アルキル基、C1-C4アルコキシ基、C1-C4ハロアルキル基、ハロゲン原子、又はフェニル基をそれぞれ1から3個有しても良い、直鎖状のC1-C6アルキル基；

置換基としてC1-C6アルキル基、C1-C4アルコキシ基、ハロゲン原子、又はフェニル基をそれぞれ1から3個有しても良い、C3-C10シクロアルキル基；

置換基としてC1-C6アルキル基、C1-C4アルコキシ基、ハロゲン原子、又はフェニル基をそれぞれ1から3個有しても良い、C4-C10シクロアルケニル基；あるいは

置換基としてC1-C6アルキル基、C1-C4アルコキシ基、ハロゲン原子、又はフェニル基をそれぞれ1から3個有しても良い、4~10員の飽

和複素環基；

を示す、化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0065] 本発明の一実施形態において、式（I）中、

Xは、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、

Yは、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Zは、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Rは、置換基としてC₁－C₃アルキル基、C₁－C₃アルコキシ基、C₁－C₃ハロアルキル基、フッ素原子、塩素原子、又はフェニル基をそれぞれ1から3個有しても良い、直鎖状のC₁－C₄アルキル基；

置換基としてC₁－C₃アルキル基、C₁－C₃アルコキシ基、又はハロゲン原子をそれぞれ1から2個有しても良い、C₃－C₈シクロアルキル基；

置換基としてC₁－C₃アルキル基、C₁－C₃アルコキシ基、又はハロゲン原子をそれぞれ1から2個有しても良い、C₄－C₈シクロアルケニル基；又は

置換基としてC₁－C₃アルキル基、C₁－C₃アルコキシ基、又はハロゲン原子をそれぞれ1から3個有しても良い、4～8員の飽和複素環基；
を示す、化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0066] 本発明の一実施形態において、式（I）中、

Xは、臭素原子又はヨウ素原子を示し、

Yは、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Zは、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Rは、置換基としてC₁－C₂アルキル基、C₁－C₂アルコキシ基、C₁－C₂ハロアルキル基、フッ素原子又は塩素原子をそれぞれ1から3個有しても良い、直鎖状のC₁－C₃アルキル基；

置換基としてC₁－C₂アルキル基、C₁－C₂アルコキシ基、フッ素原子又は塩素原子をそれぞれ1から2個有しても良い、C₃－C₇シクロアルキル基；

置換基としてC 1－C 2アルキル基、C 1－C 2アルコキシ基、フッ素原子又は塩素原子をそれぞれ1から2個有しても良い、C 4－C 6シクロアルケニル基；又は

置換基としてC 1－C 2アルキル基、C 1－C 2アルコキシ基、フッ素原子又は塩素原子をそれぞれ1から3個有しても良い、4～6員の飽和複素環基；

を示す、化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0067] 本発明の一実施形態において、式（I）中、

Xはヨウ素原子を示し、

Yは酸素原子又は硫黄原子を示し、

Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、

Rは、置換基としてC 1－C 2アルキル基、又はC 1－C 2ハロアルキル基を1から3個有しても良い、直鎖状のC 1－C 6アルキル基；置換基としてC 1－C 2アルキル基を1から3個有しても良い、C 3－C 6シクロアルキル基；又は

置換基としてC 1－C 2アルキル基を1から3個有しても良い、C 4－C 6シクロアルケニル基；

を示す、化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0068] 本発明の一実施形態において、式（I）中、

Xはヨウ素原子を示し、

Yは酸素原子又は硫黄原子を示し、

Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、

Rは、メチル基、エチル基、n－プロピル基、イソプロピル基、1－エチル－プロピル基、2－エチル－プロピル基、2，2－ジメチルプロピル基、1－（フルオロメチル）－2－フルオロエチル基、2－メトキシ－1－メチルエチル基、tert－ブチル基、2，2，2－トリクロロメチル基、ベンジル基、1－フェニルエチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、[2，2，1]ピシ

クロヘプタニル基、シクロペンテニル基、シクロペンチル基、1 H, 2 H, 3 H-インデン基、テトラヒドロフラニル基を示す、化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0069] 本発明の一実施形態において、式 (I) 中、

Xはヨウ素原子を示し、

Yは酸素原子を示し、

Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、

Rは、エチル基、イソプロピル基、1-エチルプロピル基、シクロペンチル基、[2, 2, 1] ビシクロヘプタニル基、シクロペンテニル基を示す、化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0070] 本発明の一実施形態において、式 (I) 中、

Xはヨウ素原子を示し、

Yは酸素原子又は硫黄原子を示し、

Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、

Rは、置換基を有していてもよい直鎖状のC 1-6 アルキル基；置換基を有していてもよいC 3-10 シクロアルキル基；置換基を有していてもよいC 4-10 シクロアルケニル基；を示し、

RにおいてZと結合する炭素が第2級炭素原子である、化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。本発明の実施形態において、式 (I) で表される化合物は、R-OH又はR-SHを用いてRを導入することにより得ることができる。RにおいてZと結合する炭素が第2級炭素原子の場合、Zが酸素原子であるときはR-OHは第2級アルコールが選択され、Zが硫黄原子であるときはR-SHは第2級チオールが選択される。R-OHが第2級アルコールの場合、用いられ得るR-OHとしては、例えば、イソプロパノール、シクロペンタノール、1-エチルプロパン-1-オール、シクロペンテノール、1-フェニルエタン-1-オール、[2, 2, 1] ビシクロヘプタン-1-オール、1-(フルオロメチル)-2-フルオロエタン-1-オールなどが挙げられるが、これらに限定されない。また、R-SHが第2級

チオールの場合、用いられる $R-SH$ としては、例えば、イソプロピルチオールなどが挙げられるが、これに限定されない。

[0071] 本発明の好ましい実施形態において、式 (I) 中、

X はヨウ素原子を示し、

Y は酸素原子を示し、

Z は酸素原子を示し、

R は、置換基として直鎖状の C 1 - 6 アルキル基、C 1 - C 4 ハロアルキル基、ハロゲン、もしくは C 6 - 10 の芳香族炭化水素基を有していてもよい直鎖状の C 1 - 6 アルキル基；

置換基として直鎖状の C 1 - 6 アルキル基、ハロゲン、もしくは C 6 - 10 の芳香族炭化水素基を有していてもよい C 3 - 10 シクロアルキル基；又は

置換基として直鎖状の C 1 - 6 アルキル基、ハロゲン、もしくは C 6 - 10 の芳香族炭化水素基を有していてもよい C 4 - 10 シクロアルケニル基；を示し、

R において Z と結合する炭素が第 2 級炭素原子である、化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0072] 本発明のより好ましい実施形態において、式 (I) 中、

X はヨウ素原子を示し、

Y は酸素原子を示し、

Z は酸素原子を示し、

R は、置換基として 1 個の直鎖状の C 1 - 6 アルキル基、1 個の C 1 - C 4 ハロアルキル基、1 ~ 2 個のフッ素、もしくは 1 個の C 6 - 10 の芳香族炭化水素基を有していてもよい直鎖状の C 1 - 6 アルキル基；

置換基として 1 個の直鎖状の C 1 - 6 アルキル基、1 ~ 2 個のフッ素、もしくは 1 個の C 6 - 10 の芳香族炭化水素基を有していてもよい C 3 - 10 シクロアルキル基；又は置換基として 1 個の直鎖状の C 1 - 6 アルキル基、1 ~ 2 個のフッ素、もしくは 1 個の C 6 - 10 の芳香族炭化水素基を有して

いてもよいC 4 - 10シクロアルケニル基；を示し、

RにおいてZと結合する炭素が第2級炭素原子である、化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0073] 本発明の更により好ましい実施形態において、式(1)中、

Xはヨウ素原子を示し、

Yは酸素原子を示し、

Zは酸素原子を示し、

Rは、置換基として1個の直鎖状のC 1 - 3アルキル基、1個のC 1 - C 3ハロアルキル基、1～2個のフッ素、もしくは1個のフェニル基を有していてもよい直鎖状のC 1 - 3アルキル基；

置換基として1個の直鎖状のC 1 - 3アルキル基、1～2個のフッ素、もしくは1個のフェニル基を有していてもよいC 4 - 8シクロアルキル基；又は

置換基として1個の直鎖状のC 1 - 3アルキル基、1～2個のフッ素、もしくは1個のフェニル基を有していてもよいC 4 - 6シクロアルケニル基；を示し、

RにおいてZと結合する炭素が第2級炭素原子である、化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0074] 本発明の別の実施形態において、式(1)中、

Xは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、

Yは酸素原子を示し、

Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、

Rは、置換基を有しても良い直鎖状のC 1 - C 6アルキル基、置換基を有しても良いC 2 - C 6アルケニル基、置換基を有しても良いC 2 - C 6アルキニル基、置換基を有しても良いC 3 - C 10シクロアルキル基、置換基を有しても良いC 4 - C 10シクロアルケニル基、置換基を有しても良いC 6 - C 10の芳香族炭化水素基、置換基を有しても良い4～10員の飽和複素環基、又は置換基を有しても良い5～10員の不飽和複素環基を示す、化合

物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0075] 本発明の好ましい実施形態において、

Xは臭素原子又はヨウ素原子を示し、

Yは酸素原子を示し、

Zは酸素原子を示し、

Rは、置換基を有しても良い直鎖状のC 1－C 6アルキル基、置換基を有しても良いC 2－C 6アルケニル基、置換基を有しても良いC 2－C 6アルキニル基、置換基を有しても良いC 3－C 10シクロアルキル基、置換基を有しても良いC 4－C 10シクロアルケニル基、置換基を有しても良いC 6－C 10の芳香族炭化水素基、置換基を有しても良い4～10員の飽和複素環基、又は置換基を有しても良い5～10員の不飽和複素環基を示す、化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0076] 本発明の別の実施形態において、式（I）中、

Xは臭素原子又はヨウ素原子を示し、

Yは酸素原子又は硫黄原子を示し、

Zは酸素原子を示し、

Rは、置換基を有しても良い直鎖状のC 1－C 6アルキル基、置換基を有しても良いC 2－C 6アルケニル基、置換基を有しても良いC 2－C 6アルキニル基、置換基を有しても良いC 3－C 10シクロアルキル基、置換基を有しても良いC 4－C 10シクロアルケニル基、置換基を有しても良いC 6－C 10の芳香族炭化水素基、置換基を有しても良い4～10員の飽和複素環基、又は置換基を有しても良い5～10員の不飽和複素環基を示す、化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0077] 本発明の好ましい実施形態において、式（I）中、

Xは臭素原子を示し、

Yは酸素原子を示し、

Zは酸素原子を示し、

Rは、置換基を有しても良い直鎖状のC 1－C 6アルキル基、置換基を有

しても良いC 2－C 6アルケニル基、置換基を有しても良いC 2－C 6アルキニル基、置換基を有しても良いC 3－C 10シクロアルキル基、置換基を有しても良いC 4－C 10シクロアルケニル基、置換基を有しても良いC 6－C 10の芳香族炭化水素基、置換基を有しても良い4～10員の飽和複素環基、又は置換基を有しても良い5～10員の不飽和複素環基を示す、化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0078] 本発明の別の実施形態において、式(1)中、

Xはヨウ素原子を示し、

Yは酸素原子又は硫黄原子を示し、

Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、

Y及びZが酸素原子である場合、Rは、置換基を有しても良い直鎖状のC 1－C 6アルキル基、置換基を有しても良いC 2－C 6アルケニル基、置換基を有しても良いC 2－C 6アルキニル基、置換基を有しても良いC 3－C 10シクロアルキル基、置換基を有しても良いC 4－C 10シクロアルケニル基、置換基を有しても良いC 6－C 10の芳香族炭化水素基、置換基を有しても良い4～10員の飽和複素環基、又は置換基を有しても良い5～10員の不飽和複素環基を示し、Yが硫黄原子、及びZが酸素原子の場合、Rは、直鎖状C 1－C 6アルキルで置換された直鎖状C 1－C 6アルキルを示し、

Yが酸素原子であり、Zが硫黄原子である場合、Rは、直鎖状のC 1－C 6アルキルで置換されていてもよい直鎖状のC 1－C 6アルキルを示す、化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0079] 本発明の一実施形態において、具体的な本発明の化合物としては、以下の化合物又はその薬学的に許容な塩が例示できるが、これらには限定されない。

(1) (2R, 3R, 4S, 5R)－5－(4－アミノ－5－ヨード－7H－ピロロ[2, 3-d]ピリミジン－7－イル)－4－フルオロ－2－(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン－3－イル シクロペンチル カー

ボネート；

(2) (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル イソプロピル カーボネート；

(3) O - ((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) S - シクロペンチル カーボノチオエート；

(4) O - ((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) S - イソプロピル カーボノチオエート；

(5) O - ((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) S - エチル カーボノチオエート；

(6) (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル 1 - メチルプロピル カーボネート；

(7) (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル シクロペント - 3 - エン - 1 - イル カーボネート；

(8) (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル (ビスクロ [2, 2,

1] ヘプタン-2-イル) カーボネート。

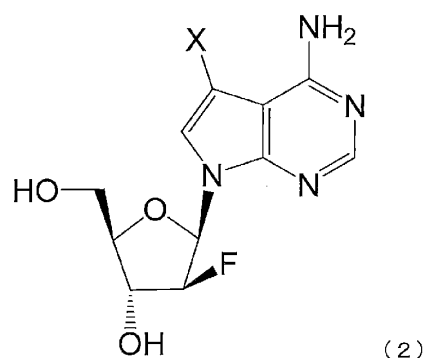
[0080] 本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、上記の(1)～(8)の化合物又はその薬学的に許容な塩のうち、好ましくは、以下からなる群から選択された化合物、又はその薬学的に許容な塩であってよい。

(1) (2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル) - 4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル シクロペンチル カーボネート；又は

(2) (2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル) - 4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル イソプロピル カーボネート。

[0081] 本発明の一実施形態において、下記式(2)：

[化5]



[式中、

Xは、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示す。]

で表される化合物又はその薬学的に許容な塩を提供する。

[0082] 本発明の一実施形態において、本発明の化合物は、以下からなる群から選択された化合物、又はその薬学的に許容な塩が提供される。

(1) (2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (4-アミノ-5-ヨード-7

H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) -4-フルオロ-2-(
ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール、

(2) (2R, 3R, 4S, 5R) -5-(4-アミノ-5-ブromo-7
H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) -4-フルオロ-2-(
ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール、又は

(3) (2R, 3R, 4S, 5R) -5-(4-アミノ-5-クロロ-7
H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) -4-フルオロ-2-(
ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール

[0083] <式(1)で表される化合物の製造方法>

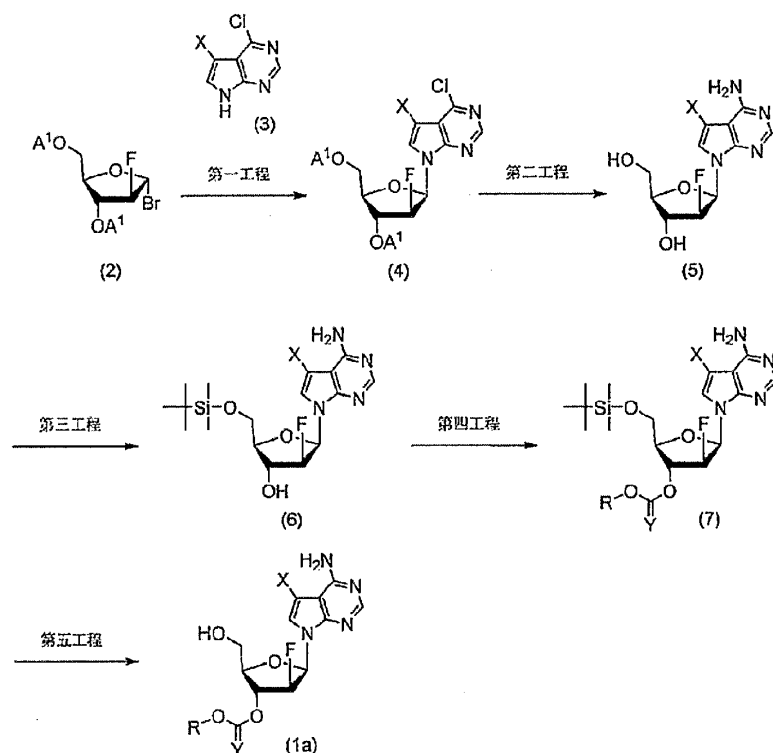
次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

[0084] 本発明の式(1)で表される化合物は、例えば、下記の製造法又は実施例
に示す方法等により製造することができる。ただし、本発明の式(1)で表
される化合物の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。各工程で
得られる生成物は、既知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、
溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離
精製することなく、次工程に付すことができる。また、下記の製造法におい
て、記載の有無にかかわらず必要に応じて保護基の導入、又は脱保護を行っ
ても良く、各工程の順序は適宜変更してもよい。

[0085] 各工程で得られる生成物及び原料は、必要に応じて、容易に当該官能基に
転化可能な保護基を導入することにより、各工程に効果的な場合、あるいは
各工程を入れ替えることも可能になる。ここで用いられる保護基としては、
例えば、文献記載の方法 [グリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts)
) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons In
c、2014年] に記載の保護基等を用いることができ、各工程で用いる反
応条件に応じて適宜選択すればよい。当該保護基を導入して反応を行なった
後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることが
できる。

[0086] [製造法 1] 一般式 (1 a) (一般式 (1) において、Z が酸素原子) の化合物の製造法

[化6]



[式中、X、Y、Rは前述と同義であり、A¹はアシル基を示す]

[0087] (第一工程)

本工程では塩基存在下、一般式 (2) で表される化合物と一般式 (3) で表される化合物とを反応させて、一般式 (4) で表される化合物を得る。

[0088] 一般式 (2) で表される化合物の A¹ は、アンモニアにより脱保護され得るものであれば、特に制限はないが、ベンゾイル基、アセチル基等のアシル基が挙げられる。

[0089] 本反応に用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化リチウム、水素化カリウム、水酸化カリウム等の無機塩基が挙げられる。

。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、特に制限無く、例えばアセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N，N－ジメチルアセトアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、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トリス（2－（2－メトキシエトキシ）エチル）アミン等の有機3級アミンを用いてもよい。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、一般式（3）で表される化合物を0.5～20モル量程度、好ましくは0.7～5モル量程度、塩基を1.0～40モル量、好ましくは1.4～10モル量程度、有機3級アミンは0.01～10モル量、好ましくは0.02～5モル量程度使用する。反応温度は－30～100℃、好ましくは－20～60℃であり、反応時間は0.1～48時間、好ましくは1～24時間である。

[0090] （第二工程）

本工程では、一般式（4）で表される化合物とアンモニアとを反応させて、一般式（5）で表される化合物を製造できる。

[0091] 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、特に制限無く、例えばジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、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。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、アンモニアを3～1000モル量程度、好ましくは5～500モル量程度使用する。反応温度は0～200℃、好ましくは20～150℃であり、反応時間は0.1～48時間、好ましくは1～24時間である。

[0092] （第三工程）

本工程では、一般式（5）で表される化合物とtert－ブチルジメチルシリル化試薬とを反応させて、5'位のみが保護された一般式（6）で表される化合物を製造できる。

[0093] 本反応で用いるtert－ブチルジメチルシリル化試薬としてはtert

ーブチルジメチルクロロシラン等が挙げられる。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、特に制限無く、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、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、イミダゾール、1-メチルイミダゾール、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類や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(5)で表される化合物1モルに対し、tert-ブチルジメチルシリル化試薬を1~20モル量程度、好ましくは1~10モル量程度使用し、塩基を1~5000モル量程度、好ましくは1~1000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。

[0094] (第四工程)

本工程では、一般式(6)で表される化合物と $\text{RO}-\text{C}(=\text{Y})-\text{Wa}$ (R, Yは前記と同義であり、Waはハロゲン、p-ニトロフェノキシ基、又は1H-イミダゾール-1-イル基を示す)で表されるカーボネート化試薬又はアルコキシチオカルボニル化試薬を反応させて、一般式(7)で表される化合物を製造できる。

[0095] 本反応で用いる $\text{RO}-\text{C}(=\text{Y})-\text{Wa}$ で表される化合物は、通常既知の方法に従い調整しても良い。例えばトリホスゲンに対応する $\text{R}-\text{OH}$ (Rは前記と同義)で表される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。 $\text{RO}-\text{C}(=\text{Y})-\text{Wa}$ 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、精製することなく本工程に用いることもできる。本反応は通常既知の方法に従えば良いが、用いる溶媒としては、反応に関与しない

ものであれば、特に制限無く、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、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、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、イミダゾール、1-メチルイミダゾール、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、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセ-7-エン等の有機アミン類や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、それらを単独あるいは混合して用いることができ、また、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(6)で表される化合物1モルに対し、 $RO-C(=Y)-W$ aで表される化合物を1~20モル量程度、好ましくは1~10モル量程度使用し、塩基を1~5000モル量程度、好ましくは1~1000モル量程度使用する。反応温度は-30~130℃、好ましくは-10~100℃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。

[0096] (第五工程)

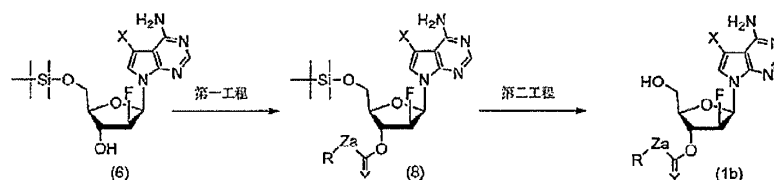
本工程では、一般式(7)で表される化合物に脱保護化試薬を反応させて、5'位のみを脱保護し、一般式(1a)で表される化合物を製造できる。

[0097] 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、特に制限無く、例えばジクロロメタン、トルエン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、イソプロパノール、エタノール、メタノール、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。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、塩酸、臭化水素、硫酸、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。この反応において一般式（7）で表される化合物 1 モルに対し、脱保護化試薬を 0.5 ～ 1000 モル量程度、好ましくは 1 ～ 100 モル量程度使用し、反応温度は $-30 \sim 130^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 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。

[0098] 〔製造法 2〕一般式（1b）（一般式（1）において、Z が硫黄原子）の化合物の製造法

[化 7]



[式中、X、Y、R は前述と同義であり、Z a は硫黄原子を表す]

[0099] （第一工程）

本工程では、一般式（6）で表される化合物に $\text{Wb}-\text{C}(=\text{Y})-\text{Wb}$ （Y は前記と同義であり、Wb は p-ニトロフェノキシ基、又は 1H-イミダゾール-1-イル基を示す）で表される試薬と反応させた後、更に次いで $\text{R}-\text{SH}$ （R は前記と同義）で表されるチオールを反応させて、一般式（8）で表される化合物を製造できる。

[0100] 本反応で用いる溶媒としては、反応に関与しないものであれば、特に制限無く、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、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、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、イミダゾール、1-メチルイミダゾール、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、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン等の有機アミン類や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、それらを単独あるいは混合して用いることができ、また、塩基のみを溶媒として使用しても良い。本反応で用いる $Wb-C(=Y)-Wb$ で表される化合物としては、例えばビス(p-ニトロフェニル)カーボネート、カルボニルジイミダゾール、チオカルボニルジイミダゾール等が挙げられる。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、 $Wb-CY-Wb$ で表される化合物を1~20モル量程度、好ましくは1~10モル量程度使用し、 $R-SH$ で表されるチオールは1~1000モル量程度、好ましくは1~100モル程度、塩基を1~5000モル量程度、好ましくは1~1000モル量程度使用する。反応温度は-30~130℃、好ましくは-10~100℃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。

[0101] (第二工程)

本工程では、一般式(8)で表される化合物に脱保護化試薬を反応させて、5'位のみを脱保護し、一般式(1b)で表される化合物を製造できる。

[0102] 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、特に制限無く、例えばジクロロメタン、トルエン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、イソプロパノール、エタノール、メタノール、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。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、塩酸、臭化水素、硫酸、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。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、脱保護化試薬を0.5~1000モル量程度、好ましくは1~100モル量程度使用し、反応温度は-30~130

℃、好ましくは－１０～８０℃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。

[0103] このようにして、一般式（１）で表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩のうち、３'位にカーボネートを有する一般式（１a）、又は３'位にチオカーボネートを有する一般式（１b）を製造することができる。

[0104] このようにして製造された一般式（１）で表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、通常用いられる方法により精製することができる。具体的な精製方法としては、シリカゲルクロマトグラフィーや逆相クロマトグラフィーによる分取、有機層と水層による抽出などが挙げられるが、これらの精製方法に限定されない。

[0105] 本発明化合物は、ピロロピリミジン骨格を有する新規なカーボネート化合物又はその薬学的に許容可能な塩であり、新規なヌクレオシド誘導体ともいうことができる。本発明化合物は、カーボネートが生体内で除去されることにより、抗腫瘍効果を有する活性ヌクレオシド誘導体に変換されるプロドラッグとして用いることができる。これにより、活性ヌクレオシド誘導体が有していた薬物動態をさらに改善することができ、さらに活性ヌクレオシド誘導体が有する毒性を緩和できるため、本発明化合物は、極めて優れた抗腫瘍剤として用いることができる。

[0106] 本発明化合物による毒性の緩和は、本発明化合物を投与する動物種に関係なく実現される。当該緩和は、例えば、投与された動物種の体重減少の抑制、血液成分減少の抑制などにより確認できる。

[0107] 本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体等の異性体を有する場合には、特に明記しない限り、いずれの異性体も混合物も本発明化合物に包含されるものとする。

[0108] 本発明化合物の塩とは、薬学的に許容可能な塩を意味し、塩基付加塩又は酸付加塩を挙げることができる。

[0109] 本発明化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、アモルファスであっても、結晶であってもよい。また、結晶形が単一であっても多形混合物であって

も、本発明化合物又はその薬学的に許容可能な塩に包含される。本発明化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも本発明化合物又はその薬学的に許容可能な塩に包含される。同位元素（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識された化合物も、本発明化合物又はその薬学的に許容可能な塩に包含される。

[0110] 本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、医薬として用いるにあたっては、必要に応じて薬学的に許容可能な担体を配合し、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り、当該医薬の形態としては、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、又は注射剤が採用され、より好ましくは経口剤が採用される。

[0111] 本発明化合物の投与形態として、(1)～(8)に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む経口剤、又は注射剤が挙げられるが、これらに限定されない。

(1) (2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル シクロペンチル カーボネート；

(2) (2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル イソプロピル カーボネート；

(3) O - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) S - シクロペンチル カーボノチオエート；

(4) O - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨー

ド-7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) -4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル) S-イソプロピル カーボノチオエート ;

(5) O-((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) -5-(4-アミノ-5-ヨード-7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) -4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル) S-エチル カーボノチオエート ;

(6) (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) -5-(4-アミノ-5-ヨード-7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) -4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル ペンタン-3-イル カーボネート ;

(7) (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) -5-(4-アミノ-5-ヨード-7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) -4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル シクロペント-3-エン-1-イル カーボネート ;

(8) (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) -5-(4-アミノ-5-ヨード-7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) -4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル (ビスクロ [2, 2, 1] ヘプタン-2-イル) カーボネート。

[0112] 本発明化合物における各種の投与形態として、より好ましくは(1)、(2)に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の経口剤、又は注射剤が挙げられる。

(1) (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) -5-(4-アミノ-5-ヨード-7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) -4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル シクロペンチル カーボネート ;又は

(2) (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) -5-(4-アミノ-5-ヨード-7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) -4-フルオロ-2-(

ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル イソプロピル カーボネート。

- [0113] 本発明化合物における各種の投与形態として、好ましくは(1)に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の経口剤、(1)に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の注射剤、(2)に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の経口剤、又は(2)に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の注射剤である。
- [0114] 本発明化合物の投与形態は、より好ましくは上記(1)の経口剤、又は上記(2)の経口剤である。
- [0115] これらの投与形態は、各々当業者に既知の製剤方法により製造できる。
- [0116] 本明細書で使用する場合、「治療する」又は「治療」は、癌を治癒又は改善する目的で、又は癌の進行、発生、又は再発を抑制する、又は症状を緩和する目的で治療することを含む。
- [0117] 本明細書で使用される場合、「有効量」は、組織、系、動物又はヒトの生物学的又は医学的応答を誘発する、薬学的に活性な薬剤の量を指す。それは研究者、獣医、医師又は他の臨床医によって決められる。本発明の一実施形態では、「有効量」は、ヒト患者における少なくとも1つの臨床症状を緩和する医薬活性剤の量を意味する。本発明の一実施形態では、「有効量」は、「予防的有効量」、すなわち、癌を予防するのに十分な量であってもよい。本発明の一実施形態では、アルキル化剤と併用投与する場合の「有効量」は、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及びアルキル化剤のそれぞれの薬剤の薬効と副作用との両方を考慮して、単剤での有効量から適宜減量しうる。本発明の一実施形態では、放射線療法と併用する場合の「有効量」は、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び放射線療法のそれぞれの効果と副作用との両方を考慮して、単剤での有効量から適宜減量しうる。
- [0118] 本明細書で使用される場合、「対象」には、哺乳動物及び非哺乳動物の両方の動物、好ましくはヒトが含まれる。本発明の一実施形態では、対象はヒ

ト患者であり、本明細書に開示される癌に関連する臨床症状又は医学的状态の治療が必要であると診断されたヒトであり得る。対象は、既存の癌の治療を必要としている場合があり、又は癌の発生のリスクを予防又は低減するための予防的治療を必要としている場合がある。本明細書で使用される場合、既存の癌の治療又は予防的治療を「必要としている」対象は、医療専門家による必要性の決定、ならびにそのような治療に対する患者の要望の両方を包含する。

[0119] 本発明の一実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む抗腫瘍剤が提供される。また、本発明の別の実施形態において、腫瘍の予防及び／又は治療方法であって、それを必要とする対象に、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法が提供される。また、本発明のさらに別の実施形態において、抗腫瘍剤を製造するための本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。また、本発明のさらにまた別の実施形態において、腫瘍の予防及び／又は治療に使用するための本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0120] 本発明の一実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物が提供される。本発明の一実施形態の医薬組成物は、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体を含む。また、本発明の別の実施形態において、医薬組成物を製造するための本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。本発明の別の実施形態において、医薬として使用するための本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0121] 本発明の一実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、アルキル化剤及び／又は放射線療法と併用することができる。

[0122] 本発明の一実施形態において、アルキル化剤と併用投与することを特徴とする本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。本発明の別の実施形態において、抗腫瘍剤を製造するためのアルキル化剤と併用投与

することを特徴とする本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。本発明の別の一実施形態において、腫瘍の治療するためのアルキル化剤と併用投与することを特徴とする本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0123] 本発明において、「アルキル化剤」は、癌に対して体内で活性であり、本発明の化合物とは異なる任意の医薬活性剤（又はその医薬上許容される塩）である。併用するアルキル化剤には、併用するアルキル化剤のプロドラッグ、遊離酸、遊離塩基及び薬学的に許容される塩が含まれる。一般に、任意の適切な追加の抗癌剤は、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩との任意の組み合わせで、単回投与製剤（例えば、固定用量薬物の組み合わせ）又は1つ以上の別々の形で使用され得る。単回投与製剤は、対象への医薬活性剤の同時投与（別々の医薬活性剤の同時投与）、又は逐次投与、又は個別投与を可能にするものである。特定の実施形態では、本発明の化合物及び併用するアルキル化剤は、数分間隔で、又は数時間間隔で、又は数日間隔で投与される。一実施形態では、1つ又は複数の追加の抗癌剤が、上記のように医薬製剤に含まれる。

[0124] 本発明において、「アルキル化剤」の例としては、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、サイトホスファン、エストラムスチン、イホスファミド、マンノムスチン、メクロレタミン、塩酸メクロレタミン、メルファラン、ノベムピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トリスムスチン、クロロエチルアミン、トロホスファミド、及びウラシルマスタード；ブスルファン、インプロスルファン、ピボスルファンなどのスルホン酸アルキル；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾトシン、TA-07などのニトロソウレア；アルトレタミン、チオテパ、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスフォラミド、トリエチレンフォスフォラミド、トリメチロメラミンなどのエチレンイミンとメチルアメラミン；アンバムスチン；ベンダムスチン；ダカルバジン；エトグルシド；イロフルベン；マフォスファミド

；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；プロカルバジン；テモゾロミド；トレオスルファン；トリアジコン、ジアンヒドロガラクトール等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0125] 本発明の好ましい実施形態において、「アルキル化剤」は、クロラムブシル、エストラムスチン、イホスファミド、メルファラン、カルムスチン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、アルトレタミン、ベンダムスチン、ダカルバジン、プロカルバジン、テモゾロミド、ジアンヒドロガラクトールである。本発明の更に好ましい実施形態において、「アルキル化剤」は、エストラムスチン、カルムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ベンダムスチン、プロカルバジン、テモゾロミド、ジアンヒドロガラクトールである。本発明の最も好ましい実施形態において、「アルキル化剤」は、テモゾロミドである。

[0126] 本発明の一実施形態において、これらの「アルキル化剤」は、1種を使用してもよいし、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0127] 本発明の一実施形態において、アルキル化剤と併用投与することに加えて、さらに放射線療法を併用することができる。

[0128] 本発明の一実施形態において、放射線療法と併用することを特徴とする本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。本発明の別の実施形態において、抗腫瘍剤を製造するための放射線療法と併用することを特徴とする本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。本発明の別の実施形態において、腫瘍の治療するための放射線療法と併用されることを特徴とする本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0129] 放射線療法を施すための技術は当技術分野で広く用いられており、たとえば「放射線治療計画ガイドライン2016」などに記載されている。これらの技術は、本明細書に記載されている発明において使用することができる。

[0130] 放射線療法は、大きく外部照射療法、内部放射線療法に大別される。外部照射療法は、体外から放射線を照射させて癌を治療することを指し、内部放

放射線療法は、体内から放射線を照射させて癌を治療することを指す。外部照射療法では、一般的な高エネルギー放射線治療、三次元原体照射、強度変調放射線治療（IMRT）、画像誘導放射線治療（IGRT）、定位放射線治療（SRT）、定位手術的照射（SRSS）などの治療方法又は照射方法が選択される。内部放射線療法では、密封小線源療法、及び非密封放射性同位元素による治療が選択される。これらの放射線療法において、放射線の種類は、電子線、X線、 α （アルファ）線、 β （ベータ）線、 γ （ガンマ）線、陽子線、重粒子線などが、癌腫に応じて選択される。本発明において、上記の放射線治療及び放射線の種類を組み合わせる用いることができ、さらにこれらに限定されるものではない。

[0131] 本発明の一実施形態において、放射線療法と併用することに加えて、さらにアルキル化剤を併用投与することができる。

[0132] 本発明の一実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、単独で癌の治療に用いることができ、さらに放射線療法と併用することもできる。さらに加えて、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を単独で癌の治療に用いる場合、又は放射線療法と併用する場合において、アルキル化剤と併用投与することができる。

[0133] 本発明の一実施形態では、アルキル化剤及び／又は放射線療法と組み合わせて使用される式（I）の化合物は、以下からなる群から選択されたものと、その薬学的に許容な塩である。

(1) (2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル シクロペンチル カーボネート ;

(2) (2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル イソプロピル カーボネート ;

(3) O-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル) S-シクロペンチル カーボノチオエート;

(4) O-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル) S-イソプロピル カーボノチオエート;

(5) O-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル) S-エチル カーボノチオエート;

(6) ((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル) ペンタン-3-イル カーボネート;

(7) ((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル) シクロペント-3-エン-1-イル カーボネート;

(8) ((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル) (ビスクロ[2, 2, 1]ヘプタン-2-イル) カーボネート。

[0134] 本発明の一実施形態において、本発明の化合物は、より好ましくは以下からなる群から選択された化合物、又はその薬学的に許容な塩であってよい。

(1) ((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[

2, 3-d] ピリミジン-7-イル) - 4-フルオロ-2- (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル シクロペンチル カーボネート; 又は

(2) (2R, 3R, 4S, 5R) - 5- (4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ [

2, 3-d] ピリミジン-7-イル) - 4-フルオロ-2- (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル イソプロピル カーボネート。

[0135] 本発明の一実施形態では、アルキル化剤及び／又は放射線療法と組み合わせて使用される式(2)の化合物は、以下からなる群から選択されたものと、その薬学的に許容な塩である。

(1) (2R, 3R, 4S, 5R) - 5- (4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) - 4-フルオロ-2- (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール、

(2) (2R, 3R, 4S, 5R) - 5- (4-アミノ-5-ブromo-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) - 4-フルオロ-2- (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール、又は

(3) (2R, 3R, 4S, 5R) - 5- (4-アミノ-5-クロロ-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) - 4-フルオロ-2- (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール

[0136] 本発明の特定の実施形態では、本発明の化合物は、有効量で投与される。

[0137] 一実施形態では、アルキル化剤は、有効量で投与される。

[0138] 特定の実施形態では、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と併用されるアルキル化剤が、治療的有效量で投与される。

[0139] 一実施形態では、本発明の化合物及びアルキル化剤は同時に投与される。

[0140] 一実施形態では、本発明の化合物及びアルキル化剤は別々に投与される。

[0141] 一実施形態では、本発明の化合物及びアルキル化剤は逐次的に投与される。一実施形態では、本発明の化合物は、アルキル化剤の前に投与される。一実施形態では、本発明の化合物は、アルキル化剤の後に投与される。

- [0142] 一実施形態では、本発明の化合物の投与及び放射線療法は同時に実施される。
- [0143] 一実施形態では、本発明の化合物の投与及び放射線療法は逐次的に実施される。一実施形態では、本発明の化合物は、放射線療法の前に投与される。一実施形態では、本発明の化合物は、放射線療法の後に投与される。
- [0144] 一実施形態では、本発明に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、アルキル化剤が、少なくとも1つの医薬的に許容される担体をさらに含む単一の医薬製剤を介して投与される。
- [0145] 薬学的に許容可能な担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、着色剤、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、甘味剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。
- [0146] 経口用固形製剤を調製する場合は、本発明の化合物に賦形剤、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。
- [0147] 注射剤を調製する場合は、本発明の化合物に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。
- [0148] 上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明の化合物の有効量は、これを適用すべき対象の症状、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、経口剤ではプロドラッグとして、0.05～10000mg、注射剤ではプロドラッグとして、0.01～5000mg、坐剤ではプロドラッグとして、1～10000mgとすることができる。本発明の一実施形態において、投与単位形態中に配合されるべき本発明の化合物の有効量は、好ましくは、投与単位形態あたり、経口剤ではプロドラッグとして、0

、0.05～1000mg、注射剤ではプロドラッグとして、0.01～500mg、坐剤ではプロドラッグとして、1～1000mgである。

[0149] また、上記投与形態を有する薬剤の1日あたりの投与量は、対象の症状、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、本発明の化合物として通常成人（体重50kg）1日あたりプロドラッグとして、0.05～50000mg、好ましくは0.1～10000mgとすることができ、好ましくは、経口剤ではプロドラッグとして、0.05～1000mg、注射剤ではプロドラッグとして、0.01～500mg、坐剤ではプロドラッグとして、1～1000mgである。

[0150] 本発明化合物の適用対象となる腫瘍は、特に制限はされないが、例えば、頭頸部癌（口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、鼻腔癌、副鼻腔癌、唾液腺癌、甲状腺癌等）、消化器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌等）、膵臓癌、大腸癌（結腸癌、直腸癌等）等）、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中皮腫等）、乳癌、生殖器癌（卵巣癌、子宮癌（子宮頸癌、子宮体癌等）等）、泌尿器癌（腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍等）、造血器腫瘍（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等）、骨・軟部腫瘍、皮膚癌、脳腫瘍等が挙げられる。

[0151] 本発明の化合物で治療される脳腫瘍は、転移性脳腫瘍及び原発性脳腫瘍を含む。

[0152] 脳腫瘍は、特に制限はないが、例えば、転移性脳腫瘍（例えば、肺癌、乳癌、胃癌、結腸直腸癌、膀胱癌、胆道癌、子宮癌等の脳転移）、毛様細胞性星状細胞腫、びまん性星細胞腫、乏突起膠腫・乏突起星細胞腫、退形成性星細胞腫・退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫、膠芽腫、上衣腫、退形成性上衣腫、神経節膠腫、中枢性神経細胞腫、髄芽腫、胚腫（germinoma）、中枢神経系悪性リンパ腫、髄膜腫、神経鞘腫、GH産生下垂体腺腫、PRL産生下垂体腺腫、ACTH産生下垂体腺腫、非機能性下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、脊索腫、血管芽腫、類上皮腫等が挙げられる。

[0153] 本発明の化合物はプロドラッグとして用いられることから、その活性化化

物である、

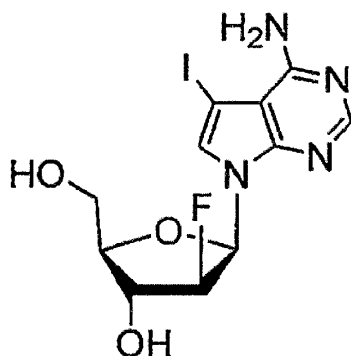
(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オール ;

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ブロモ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オール ; 又は

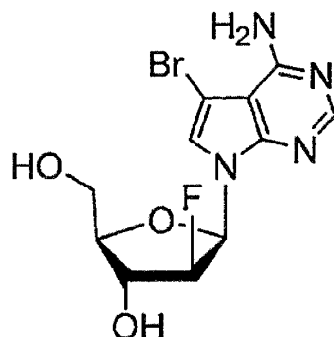
(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オール

で表される下記の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の適用対象となる癌腫としても、上記と同様の腫瘍が挙げられる。

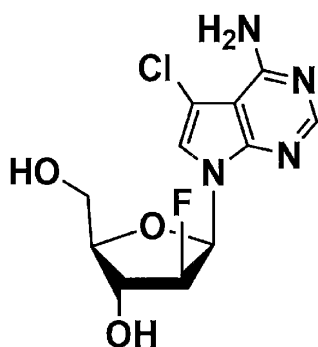
[化8]



[化9]



[化10]



実施例

[0154] 以下に実施例及び試験例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

[0155] 実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー、及び、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、昭光サイエンティフィック社製、又は、バイオタージ社製プレパックドカラムを用いた。

[0156] 逆相分取HPLCカラムクロマトグラフィーは下記条件にて実施した。インジェクション量とグラディエントは適宜設定して実施した。

カラム：OSAKA SODA製CAPCELL PAK C18 MG II I, 30×50mm, 5 μ m

UV検出：254nm

カラム流速：40mL/分

移動相：水/アセトニトリル（0.1%ギ酸）

インジェクション量：0.1–1.0mL

グラディエント 水/アセトニトリル 10%→90%（7分）

[0157] NMRスペクトルは、AL400（400MHz；日本電子（JEOL））、Mercury400（400MHz；アジレント・テクノロジー）、AVANCE NEO（400MHz；ブルカー）、AVANCE III HD（500MHz；ブルカー）型スペクトロメータを使用し、重溶媒中にテトラメチルシランを含む場合は内部基準としてテトラメチルシランを用い、それ以外の場合には内部基準としてNMR溶媒を用いて測定し、全 δ 値をppmで示した。

[0158] LCMSスペクトルは、Waters社製SQDを用いて下記2つの条件にて測定し、[M+H]⁺値を示した。

MS検出：ESI positive

UV検出：254及び210nm カラム流速：0.5mL/分

移動相：水/アセトニトリル（0.1%ギ酸） インジェクション量：1 μ L

カラム：Acquity BEH、2.1×50mm、1.7 μ m

グラディエント：

測定時間（分） 水/アセトニトリル（0.1%ギ酸）

0	95	5
0.1	95	5
2.1	5	95
3.0	STOP	

[0159] 略号の意味を以下に示す。

s : シングレット

d : ダブルレット

t : トリプレット

q : カルテット

dd : ダブルダブルレット

m : マルチプレット

br : ブロード

brs : ブロードシングレット

d6-DMSO : 重ジメチルスルホキシド

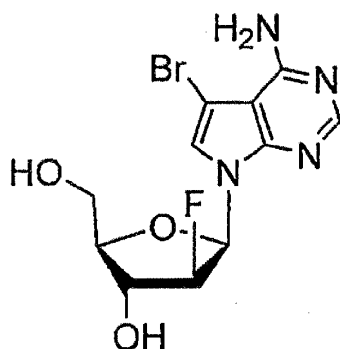
D2O : 重水

HPMC : ヒドロキシプロピルメチルセルロース

[0160] [比較例 1]

(2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ブロモ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オールの合成

[化11]



[0161] (工程 1)

5 - ブロモ - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (2.2 g) をアセトニトリル (80 mL) に懸濁させ、トリス (2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル) アミン (0.17 mL) とパウダー状の水酸化カリ

ウム (1.1 g) を加え、50℃で5時間加熱撹拌させた。この混合液に、文献 (Bioorg. Med. Chem, 20, 2012, 5202-5214) 記載の方法で得られた ((2R, 3R, 4S, 5R) - 3 - (ベンゾイロキシ) - 5 - ブロモ - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルベンゾエート (4.5 g) のアセトニトリル (20 mL) 溶液を室温に加え、同温度で1.5時間撹拌させた。この溶液を一部採取して、LCMS スペクトルにより ((2R, 3R, 4S, 5R) - 3 - (ベンゾイロキシ) - 5 - (5 - ブロモ - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルベンゾエートの存在を確認した後、通常用いられる方法により精製し、当該ベンゾエート (5.1 g) を得た。

[0162] (工程2)

本比較例の工程1で得られたベンゾエート (3.0 g) を25%アンモニア水溶液 (16 mL) と1,4-ジオキサン (16 mL) の混合液に懸濁させ、120℃で5時間撹拌した。この溶液を一部採取して、LCMS スペクトルにより標題化合物の存在を確認した後、通常用いられる方法により精製し、Br 体である標記化合物 (1.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO) δ (ppm): 3.55-3.67 (2H, m), 3.74-3.78 (1H, m), 4.29-4.37 (1H, m), 5.02-5.17 (1H, m), 5.06 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 5.87 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J = 4.4, 14$ Hz), 6.83 (2H, brs), 7.48 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.09 (1H, s)

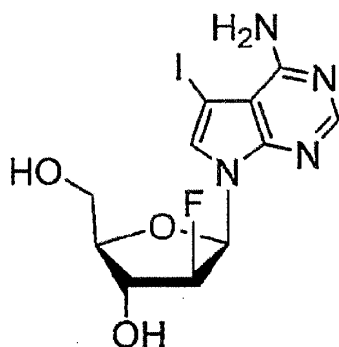
ESI-MS: m/z 347, 349 (MH⁺)

[0163] [比較例2]

((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロ

キシメチル) テトラヒドロフラン-3-オールの合成

[化12]

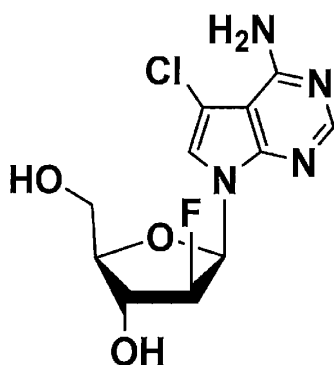


[0164] 文献 (Bioorg. Med. Chem, 20, 2012, 5202-5214) 記載の方法により合成した。

[0165] [比較例6]

(2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - クロロ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オールの合成

[化13]



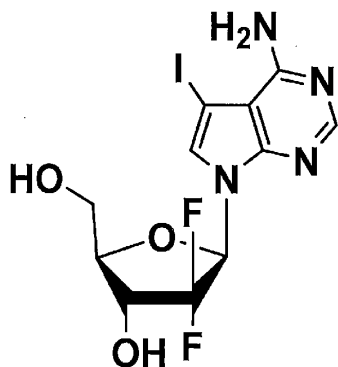
5-クロロ-4-クロロ-7H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジンから比較例1記載の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO) δ (ppm) : 3.63–3.79 (3 H, m), 4.34–4.39 (1 H, m), 5.09–5.20 (2 H, m), 5.90 (1 H, s), 6.56 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 6.93 (2 H, brs), 7.46 (1 H, s), 8.12 (1 H, s)
ESI-MS: m/z 303, 305 (MH⁺)

[0166] [比較例7]

(2R, 3R, 4S, 5R) – 5 – (4 – アミノ – 5 – ヨード – 7H – ピロロ [2, 3-d] ピリミジン – 7 – イル) – 4、4 – ジフルオロ – 2 – (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン – 3 – オールの合成

[化14]



文献 (ChemMedChem, 8, 2013, 832–846) 記載の方法により合成した。

[0167] [実施例1]

(2R, 3R, 4S, 5R) – 5 – (4 – アミノ – 5 – ヨード – 7H – ピロロ [2, 3-d] ピリミジン – 7 – イル) – 4 – フルオロ – 2 – (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン – 3 – イル シクロペンチル カーボネートの合成

[0168] (工程1)

比較例 2 により得られた (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オール (500 mg) をピリジン (3 mL) に溶解し、tert - ブチルジメチルクロロシラン (249 mg) を加え、室温で 12 時間攪拌した。メタノール (1 mL) を反応液に加え、20 分攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (5 mL) と 1 N 塩酸 (5 mL) で懸濁し、生じた固体を濾過し、(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - オール (460 mg) を得た。

[0169] (工程 2)

シクロペンタノール (1 g) をピリジン (10 mL) に溶解し、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (2.0 g) を加え、氷冷下で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、酢酸エチル (10 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL)、次いで水 (10 mL)、次いで飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。硫酸ナトリウムをろ去し、減圧下濃縮後、トルエン (10 mL) で 2 回共沸し、シクロペンチル 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキシレート (1.5 g) を得た。

[0170] (工程 3)

本実施例の工程 1 より得られた (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - オール (460 mg) をピリジン (3 mL) に溶解し、本実施例の工程 2 より得られたシクロペンチル 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキシレート (163 mg) 次いで 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセ - 7 - エン (145 mg) を加え、70℃で 5 時

間攪拌した。反応液に酢酸エチル（10 mL）と水（10 mL）を加え、分液し、有機層を1 N 塩酸（5 mL）で2回洗浄後、飽和食塩水（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。硫酸ナトリウムをろ去し、減圧下濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル60％）で精製し、（2 R, 3 R, 4 S, 5 R）-5-（4-アミノ-5-ヨード-7 H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）-2-（（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル シクロペンチル カーボネート（470 mg）を得た。

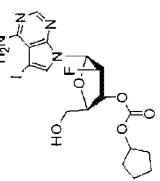
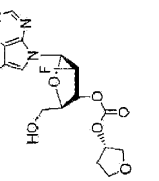
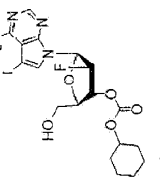
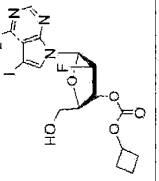
[0171] （工程4）

本実施例の工程3により得られた（2 R, 3 R, 4 S, 5 R）-5-（4-アミノ-5-ヨード-7 H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）-2-（（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル シクロペンチル カーボネート（440 mg）をエタノール（5 mL）に溶解し、1 N 塩酸（1 mL）を加え60℃で2時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル90％）で精製し、（2 R, 3 R, 4 S, 5 R）-5-（4-アミノ-5-ヨード-7 H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）-4-フルオロ-2-（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン-3-イル シクロペンチル カーボネート（I 体）（230 mg）を得た。

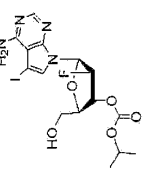
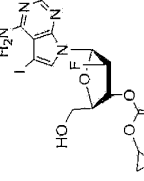
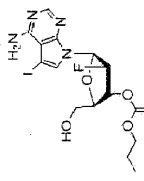
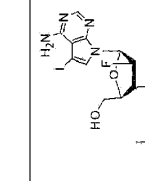
[0172] 実施例2～21は実施例1の製造法に従い合成した。表1の原料の欄に記載された「比較例1」及び「比較例2」はそれぞれ、実施例の工程1で使用する比較例2のかわりに、比較例1の化合物（Br 体）又は比較例2の化合物（I 体）のどちらを使用したかを表す。表1の「アルコール（R-OH）」の欄に記載のアルコールは、実施例1の工程2のシクロペンタノールの代わりに使用した、アルコールを表す。これらのアルコールはいずれも市販で入手可能である。また、実施例1～21の化合物の化合物名、化学構造式及

び物性値も、以下の表 1 - 1 から表 1 - 6 までに示す。

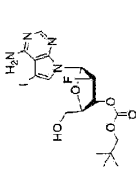
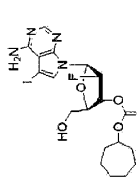
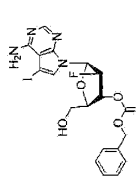
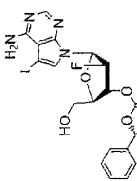
[0173] [表1-1]

実施例	原料	アルコール (R-OH)	骨格	化合物名	¹ H-NMR δ (ppm)	ESI-MS
1	比較例 2			(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-オクト-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル シクロペンチル カーボネート	(d6-DMSO) 1.52-1.90 (8H, m), 3.58-3.71 (2H, m), 3.99-4.03 (1H, m), 5.02-5.05 (1H, m), 5.16 (1H, t, J = 5.2 Hz), 5.24-5.50 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J = 18, 4.0 Hz), 6.72 (2H, brs), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (1H, s)	m/z 507 (MH ⁺)
2	比較例 2			(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-オクト-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル テトラヒドロフラン-2-イル カーボネート	(d6-DMSO) 1.95-2.20 (2H, m), 3.59-3.84 (6H, m), 4.03 (1H, q, J = 4.4 Hz), 5.15-5.21 (2H, m), 5.25-5.31 (1H, m), 5.34-5.53 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J = 4.0, 18 Hz), 6.72 (2H, brs), 7.52 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.10 (1H, s)	m/z 509 (MH ⁺)
3	比較例 2			(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-オクト-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル シクロヘキシル カーボネート	(d6-DMSO) 1.21-1.83 (10H, m), 3.58-3.71 (2H, m), 4.00-4.04 (1H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 5.16 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.26-5.51 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J = 18, 4.4 Hz), 6.71 (2H, brs), 7.53 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.10 (1H, s)	m/z 521 (MH ⁺)
4	比較例 2			(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-オクト-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル シクロブチル カーボネート	(d6-DMSO) 1.50-2.31 (6H, m), 3.58-3.71 (2H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 4.85-4.92 (1H, m), 5.16 (1H, t, J = 6.4 Hz), 5.25-5.50 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J = 4.4, 18 Hz), 6.72 (2H, brs), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (1H, s)	m/z 493 (MH ⁺)

[0174] [表1-2]

5	比較例 2		(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-オクト-7H-ピリミジン[2,3-d]ビルリジン-7-イル)-4-フルボ-2-ヒドキシメチル)チオレート・ヘキサフルボ-3-イル イソブチレート	(d6-DMSO) 1.24 (6H, d, J = 6.0 Hz), 3.58-3.71 (2H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 4.77-4.83 (1H, m), 5.17 (1H, t, J = 6.0 Hz), 5.25-5.50 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J = 4.0, 18 Hz), 6.71 (2H, brs), 7.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (1H, s)	m/z 481 (MH ⁺)
6	比較例 2		(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-オクト-7H-ピリミジン[2,3-d]ビルリジン-7-イル)-4-フルボ-2-ヒドキシメチル)チオレート・ヘキサフルボ-3-イル シクロプロピレート	(d6-DMSO) 0.65-0.75 (4H, m), 3.57-3.69 (2H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 4.09-4.14 (1H, m), 5.15 (1H, t, J = 6.0 Hz), 5.25-5.49 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J = 18, 4.0 Hz), 6.70 (2H, brs), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (1H, s)	m/z 479 (MH ⁺)
7	比較例 2		(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-オクト-7H-ピリミジン[2,3-d]ビルリジン-7-イル)-4-フルボ-2-ヒドキシメチル)チオレート・ヘキサフルボ-3-イル プロピレート	(d6-DMSO) 0.88 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.58-1.66 (2H, m), 3.59-3.71 (2H, m), 4.01-4.04 (1H, m), 5.02-5.05 (1H, m), 4.08 (2H, t, J = 6.8 Hz), 5.17 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.27-5.51 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J = 18, 4.4 Hz), 6.72 (2H, brs), 7.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.10 (1H, s)	m/z 481 (MH ⁺)
8	比較例 2		(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-オクト-7H-ピリミジン[2,3-d]ビルリジン-7-イル)-4-フルボ-2-ヒドキシメチル)チオレート・ヘキサフルボ-3-イル 2-ヒドロキシプロピレート	(d6-DMSO) 0.89 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.86-1.96 (1H, m), 3.59-3.70 (2H, m), 3.93 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.02-4.05 (1H, m), 5.17 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.27-5.52 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J = 18, 4.0 Hz), 6.72 (2H, brs), 7.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (1H, s)	m/z 495 (MH ⁺)

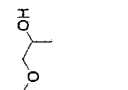
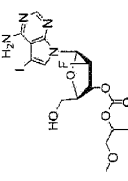
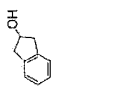
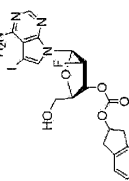
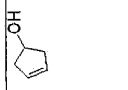
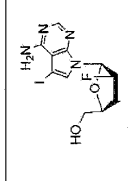
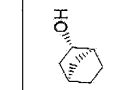
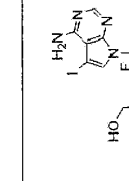
[0175] [表1-3]

9	比較例 2			(2R, 3R, 4S, 5R) -5-(4-アミノ-5-エト-1'-H-1'- [2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒ ト'ロキシメチル)チオレート'ロブレン-3-イル 2,2-ジ'メチル プロピル カルボネート	(d6-DMSO) 0.90 (9H, s), 3.60-3.70 (2H, m), 3.85 (2H, d, J = 1.6 Hz), 4.02-4.06 (1H, m), 5.17 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.28-5.53 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J = 17, 4.0 Hz), 6.72 (2H, brs), 7.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (1H, s)	m/z 509 (MH+)
10	比較例 2			(2R, 3R, 4S, 5R) -5-(4-アミノ-5-エト-1'-H-1'- [2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒ ト'ロキシメチル)チオレート'ロブレン-3-イル シンバ'チルカ ルボネート	(d6-DMSO) 1.27-2.01 (12H, m), 3.64-3.77 (2H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 4.77-4.84 (1H, m), 5.22 (1H, t, J = 6.4 Hz), 5.31-5.56 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J = 18, 4.4 Hz), 6.77 (2H, brs), 7.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.17 (1H, s)	m/z 535 (MH+)
11	比較例 2			(2R, 3R, 4S, 5R) -5-(4-アミノ-5-エト-1'-H-1'- [2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒ ト'ロキシメチル)チオレート'ロブレン-3-イル ヘ'ジ'ルカ ルボネート	(d6-DMSO) 3.58-3.69 (2H, m), 4.01-4.04 (1H, m), 5.13- 5.21 (3H, m), 5.30-5.53 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J = 18, 4.4 Hz), 6.71 (2H, brs), 7.32- 7.40 (5H, m), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.09 (1H, s)	m/z 529 (MH+)
12	比較例 2			(2R, 3R, 4S, 5R) -5-(4-アミノ-5-エト-1'-H-1'- [2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒ ト'ロキシメチル)チオレート'ロブレン-3-イル (1-フェニルエ ル) カルボネート	(d6-DMSO) 1.53 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.55-3.68 (2H, m), 4.03-4.05 (1H, m), 5.27-5.57 (2H, m), 5.68-5.73 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J = 17, 4.4 Hz), 7.30-7.38 (5H, m), 7.76 (1H, s), 8.33 (1H, s)	m/z 543 (MH+)

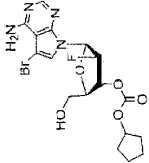
[0176] [表1-4]

13	比較例 2		(2R, 3R, 4S, 5R) -5-(4-アミノ-5-エート-7H-ピ ラゾ[2, 3-d]ピリジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒ ドキシメチル)テトラヒド-<i>π</i>フラーン-3-イル カーボネート	(d6-DMSO) 0.85-0.90 (6H, m), 1.53-1.67 (4H, m), 3.63- 3.74 (2H, m), 4.04-4.06 (1H, m), 4.55- 4.60 (1H, m), 5.21 (1H, t, J = 6.5 Hz), 5.32-5.53 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J = 17, 4.5 Hz), 6.75 (2H, brs), 7.58 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.14 (1H, s)	m/z 509 (MH ⁺)
14	比較例 2		(2R, 3R, 4S, 5R) -5-(4-アミノ-5-エート-7H-ピ ラゾ[2, 3-d]ピリジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒ ドキシメチル)テトラヒド-<i>π</i>フラーン-3-イル 2, 2, 2-トリフル ロエチル カーボネート	(d6-DMSO) 3.66-3.77 (2H, m), 4.13-4.16 (1H, m), 4.98- 5.04 (2H, m), 5.23-5.25 (1H, m), 5.43- 5.63 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J = 17, 4.5 Hz), 6.76 (2H, brs), 7.60 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.14 (1H, s)	m/z 569, 571, 573 (MH ⁺)
15	比較例 2		(2R, 3R, 4S, 5R) -5-(4-アミノ-5-エート-7H-ピ ラゾ[2, 3-d]ピリジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒ ドキシメチル)テトラヒド-<i>π</i>フラーン-3-イル 1-メチル-<i>π</i>ピ ラ-カーボネート	(d6-DMSO) 0.87-0.91 (3H, m), 1.24-1.26 (3H, m), 1.55- 1.66 (2H, m), 3.62-3.75 (2H, m), 4.04- 4.07 (1H, m), 4.64-4.72 (1H, m), 5.20 (1H, t, J = 6.0 Hz), 5.30-5.55 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J = 18, 4.0 Hz), 6.74 (2H, brs), 7.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.14 (1H, s)	m/z 495 (MH ⁺)
16	比較例 2		(2R, 3R, 4S, 5R) -5-(4-アミノ-5-エート-7H-ピ ラゾ[2, 3-d]ピリジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒ ドキシメチル)テトラヒド-<i>π</i>フラーン-3-イル 1- (7H) <i>π</i>ピ ラ-2-フルオロエチル カーボネート	(d6-DMSO) 3.64-3.76 (2H, m), 4.09-4.12 (1H, m), 4.59- 4.84 (4H, m), 5.11-5.26 (1H, m), 5.22 (1H, t, J = 6.0 Hz), 5.35-5.60 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J = 18, 4.4 Hz), 6.75 (2H, brs), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.14 (1H, s)	m/z 517 (MH ⁺)

[0177] [表1-5]

17	比較例 2			(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-エト-7H-ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)チオピリミジン-3-イル (2-メチルプロピオン酸) カボネート I	(d6-DMSO) 1.24 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.28 (3H, s), 3.43-3.45 (2H, m), 3.66-3.74 (2H, m), 4.04-4.08 (1H, m), 4.84-4.93 (1H, m), 5.19-5.23 (1H, m), 5.30-5.55 (2H, m), 6.52-6.58 (1H, m), 6.75 (2H, brs), 7.57-7.58 (1H, m), 8.14 (1H, s)	m/z 511 (MH ⁺)
18	比較例 2			(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-エト-7H-ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)チオピリミジン-3-イル (1H, 2H, 3H-イソデューン-2-イル) カボネート	(d6-DMSO) 3.03-3.09 (2H, m), 3.30-3.36 (2H, m), 3.62-3.74 (2H, m), 4.02-4.05 (1H, m), 5.19 (1H, t, J = 6.0 Hz), 5.29-5.54 (3H, m), 6.51 (1H, dd, J = 18, 4.4 Hz), 6.74 (2H, brs), 7.17-7.30 (4H, m), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.12 (1H, s)	m/z 555 (MH ⁺)
19	比較例 2			(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-エト-7H-ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)チオピリミジン-3-イル シクロペンチル-1-イル カボネート	(d6-DMSO) 1.74-1.79 (2H, m), 2.41-2.48 (1H, m), 2.66-2.78 (2H, m), 3.58-3.76 (3H, m), 4.06-4.10 (2H, m), 5.23-5.37 (2H, m), 5.43-5.59 (1H, m), 5.74-5.78 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J = 17.3, 4.2 Hz), 7.68-7.74 (1H, m), 8.26 (1H, s)	m/z 555 (MH ⁺)
20	比較例 2			(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-エト-7H-ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)チオピリミジン-3-イル ((1S, 2S, 4R)-ヒドロキシ[2,2,1]ヘプタ-2-イル) カボネート; のジステレオマー混合物	(d6-DMSO) 1.02-1.22 (3H, m), 1.36-1.57 (4H, m), 1.70-1.79 (1H, m), 2.26-2.39 (3H, m), 3.62-3.77 (3H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 4.49-4.57 (1H, m), 5.28-5.37 (1H, m), 5.42-5.60 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J = 16.9, 4.2 Hz), 7.77 (1H, s), 8.32 (1H, s)	m/z 533 (MH ⁺)

[0178] [表1-6]

21	比較例 1			(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-(4-アミノ-5-プロピル-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-3-イル)シクロペンチル 化合物	(d6-DMSO) 1.52-1.87 (8H, m), 3.59-3.71 (2H, m), 4.00-4.04 (1H, m), 5.02-5.05 (1H, m), 5.16 (1H, t, J = 6.4 Hz), 5.25-5.52 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J = 18, 4.4 Hz), 6.87 (2H, brs), 7.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.11 (1H, s)	m/z 459, 461 (MH+)
----	-------	---	---	---	---	--------------------

[0179] 〔実施例 2 2〕 O－(2 R, 3 R, 4 S, 5 R)－5－(4－アミノ－5－ヨード－7 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－7－イル)－4－フルオロ－2－(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン－3－イル) S－エチル カーボノチオエートの合成

(工程 1)

実施例 1 の工程 1 により得られた (2 R, 3 R, 4 S, 5 R)－5－(4－アミノ－5－ヨード－7 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－7－イル)－2－((tert－ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル)－4－フルオロテトラヒドロフラン－3－オール (80 mg) と N, N－ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL) を N, N－ジメチルホルムアミド (1.5 mL) に溶解し、ビス (4－ニトロフェニル) カーボネート (72 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後エタンチオール (0.15 mL) を加え更に 1 時間攪拌した。酢酸エチル (5 mL) と 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、分液し、有機層を更に 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL)、次いで飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール／クロロホルム 5%) で精製し、O－((2 R, 3 R, 4 S, 5 R)－5－(4－アミノ－5－ヨード－7 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－7－イル)－2－((tert－ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル)－4－フルオロテトラヒドロフラン－3－イル) S－エチル カーボノチオエート (57 mg) を得た。

[0180] (工程 2)

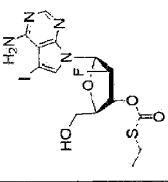
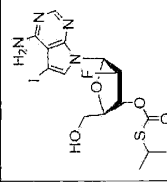
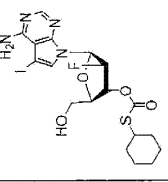
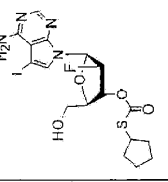
本実施例の工程 1 より得られた O－((2 R, 3 R, 4 S, 5 R)－5－(4－アミノ－5－ヨード－7 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－7－イル)－2－((tert－ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル)－4－フルオロテトラヒドロフラン－3－イル) S－エチル カーボノチオエート (57 mg) をエタノール (3 mL) に溶解し、6 N 塩酸 (0.5 m

L)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム10%）で精製し、O-（（2R, 3R, 4S, 5R）-5-（4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル）-4-フルオロ-2-（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン-3-イル）S-エチルカーボノチオエート（23mg）を得た。

[0181] 実施例23～25は実施例22の製造法に従い合成した。表2の原料の欄に記載された「比較例1」及び「比較例2」はそれぞれ、実施例の工程1で使用する比較例2のかわりに、比較例1の化合物（Br体）又は比較例2の化合物（I体）のどちらを使用したかを表す。表2の「チオール（R-SH）」の欄に記載のチオールは、実施例22の工程1のエタンチオールの代わりに使用した、チオールを表す。これらのチオールはいずれも市販で入手可能である。また、実施例22～25の化合物の化合物名、化学構造式及び物性値も、以下の表2に示す。

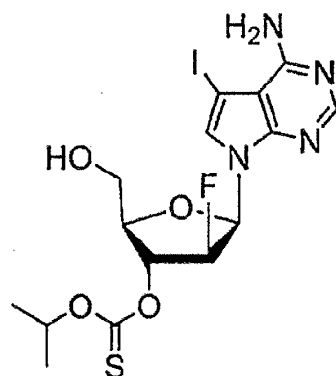
[0182]

[表2]

実施例	原料	チオール (R-SH)	骨格	化合物名	¹ H-NMR δ (ppm)	ESI-MS
22	比較例 2			0-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-オクト-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルクト-2-ヒドキシメチル)チオエチル 2-β-D-フルクト-3-イル) S-エチル カ ノチエ-ト	(d6-DMSO) 1.32(3H, t, J = 7.5 Hz), 2.97(2H, q, J = 7.5 Hz), 3.65-3.77(2H, m), 4.08-4.10(1H, m), 5.26(1H, t, J = 6.0 Hz), 5.46-5.66(2H, m), 6.59(1H, dd, J = 17, 4.0 Hz), 6.77(2H, brs), 7.62(1H, d, J = 2.5 Hz), 8.18(1H, s)	m/z 483 (MH ⁺)
23	比較例 2			0-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-オクト-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルクト-2-ヒドキシメチル)チオエチル 2-β-D-フルクト-3-イル) S-エチル カ ノチエ-ト	(d6-DMSO) 1.35(6H, d, J = 7.0 Hz), 3.50-3.58(1H, m), 3.61-3.72(2H, m), 4.04-4.06(1H, m), 5.22(1H, t, J = 5.5 Hz), 5.43-5.62(2H, m), 6.55(1H, dd, J = 4.5, 17 Hz), 6.76(2H, brs), 7.58(1H, d, J = 2.5 Hz), 8.14(1H, s)	m/z 497 (MH ⁺)
24	比較例 2			0-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-オクト-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルクト-2-ヒドキシメチル)チオエチル 2-β-D-フルクト-3-イル) S-エチル カ ノチエ-ト	(d6-DMSO) 1.28-2.04(10H, m), 3.39-3.47(1H, m), 3.64-3.77(2H, m), 4.06-4.10(1H, m), 4.54-4.61(1H, m), 5.25(1H, t, J = 6.4 Hz), 5.44-5.65(2H, m), 6.58(1H, dd, J = 17, 4.4 Hz), 6.78(2H, brs), 7.61(1H, d, J = 2.8 Hz), 8.17(1H, s)	m/z 537 (MH ⁺)
25	比較例 2			0-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-オクト-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルクト-2-ヒドキシメチル)チオエチル 2-β-D-フルクト-3-イル) S-エチル カ ノチエ-ト	(d6-DMSO) 1.56-2.16(8H, m), 3.64-3.77(3H, m), 4.07-4.10(1H, m), 5.25(1H, t, J = 6.0 Hz), 5.45-5.66(2H, m), 6.58(1H, dd, J = 17, 4.4 Hz), 6.78(2H, brs), 7.61(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18(1H, s)	m/z 523 (MH ⁺)

[0183] 〔実施例 26〕 O-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル) O-イソプロピル カーボチオエートの合成

[化15]



[0184] 工程2の1, 1'-カルボニルジイミダゾールの代わりに1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール、またシクロペンタノールの代わりにイソプロパノールを用いて、実施例1の合成法に準じて合成した。

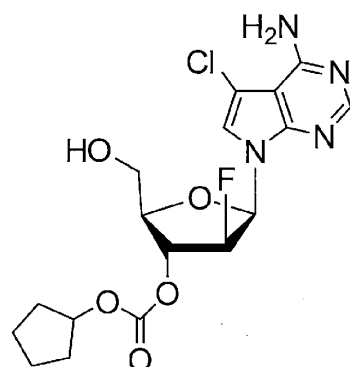
$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO) δ (ppm): 1.41 (6H, dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz), 3.69-3.81 (2H, m), 4.17-4.20 (1H, m), 5.27 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 5.35-5.93 (3H, m), 6.58 (1H, dd, $J = 3.6, 2.0$ Hz), 6.79 (2H, brs), 7.61 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.18 (1H, s)

ESI-MS: m/z 497 (MH $^+$)

[0185] 〔実施例 27〕 ((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル) シクロペンチ

ル　カーボネートの合成

[化16]



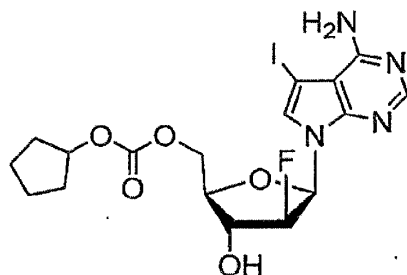
[0186] 比較例 6 により得られた (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オール (500 mg) とシクロペンタノールから実施例 1 の合成方法に準じて合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO) : 1.56-1.89 (8H, m), 3.62-3.73 (2H, m), 4.05-4.06 (1H, m), 5.06-5.09 (1H, m), 5.20 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 5.29-5.55 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 18, 4.0$ Hz), 6.96 (2H, brs), 7.49 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.14 (1H, s)

ESI-MS: m/z 415, 417 (MH⁺)

[0187] [比較例 3] ((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル シクロペンチル
カーボネートの合成

[化17]



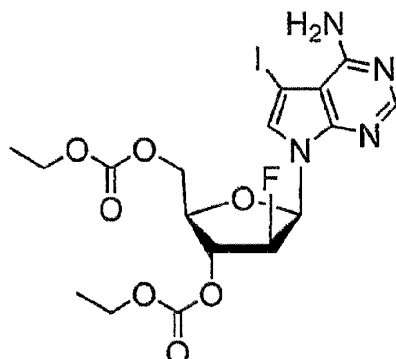
[0188] (2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [2, 3-d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - オールの代わりに、比較例 2 より得られた (2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [2, 3-d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オールを用いて、実施例 1 の工程 2 で得られたシクロペンチル 1H - イミダゾール - 1 - カルボキシレートから実施例 1 の工程 3 の方法に準じて合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO) δ (ppm) : 1.49 - 1.86 (8 H, m), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.27 - 4.39 (3H, m), 4.97 - 5.19 (2H, m), 6.07 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 16, 4.4$ Hz), 6.70 (2H, brs), 7.40 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.10 (1H, s)

ESI-MS: m/z 507 (MH⁺)

[0189] [比較例 4] ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [2, 3-d] ピリミジン - 7 - イル) - 3 - ((エトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル エチル カーボネートの合成

[化18]



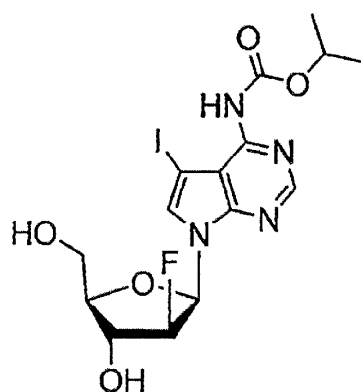
[0190] 実施例1の工程2の方法に準じて、シクロペンタノールの代わりにエタノールを用いエチル 1H-イミダゾール-1-カルボキシレートを得た。実施例1の工程3の方法に準じて、(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-オールの代わりに、比較例2より得られた(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オールを用い、またシクロペンチル 1H-イミダゾール-1-カルボキシレートの代わりに上記工程で得たエチル 1H-イミダゾール-1-カルボキシレートを用いて合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ (ppm): 1.18–1.23 (6H, m), 4.09–4.19 (4H, m), 4.25–4.47 (3H, m), 5.31–5.56 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J = 4.4, 18$ Hz), 6.72 (2H, brs), 7.42 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.10 (1H, s)

ESI-MS: m/z 539 (MH⁺)

[0191] [比較例 5] イソプロピル (7-((2R, 3S, 4R, 5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)カーバメートの合成

[化19]



[0192] (工程 1)

実施例 1 の工程 1 により得られた (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-オール (200mg) をピリジン (2mL) に溶解し、クロロギ酸イソプロピル (0.064mL) を加え、室温で 4 時間攪拌し、その後更にクロロギ酸イソプロピル (0.050mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。メタノール (1mL) を加え、10 分攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチル (5mL) と 0.5N 塩酸を加え、分液した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 90%) で精製し、イソプロピル (7-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-

イル) - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル)
カーバメート (190 mg) を得た。

[0193] (工程 2)

本実施例の工程 2 より得られたイソプロピル (7 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) カーバメート (190 mg) をエタノール (3 mL) に溶解し、1 N 塩酸 (0.6 mL) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応溶液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム 10%) で精製し、イソプロピル (7 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) カーバメート (63 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO) δ (ppm): 1.25-1.27 (6 H, m), 3.59-3.70 (2 H, m), 3.80-3.84 (1 H, m), 4.35-4.43 (1 H, m), 4.86-5.26 (3 H, m), 5.92 (1 H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.65 (1 H, dd, $J = 4.4, 14$ Hz), 7.86 (1 H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.60 (1 H, s), 9.75 (1 H, s)

ESI-MS: m/z 481 (MH⁺)

[0194] 上記実施例及び比較例の化合物を、以下の試験法を用いて評価した。

[0195] [試験例 1] マウスにおけるプロドラッグの確認及び吸収性の評価 1

比較例 1 ~ 5 及び実施例 1 ~ 26 の各投与量は、表に示したモル量 / 10 mL / kg となるように、0.5% HPMC 水溶液で投与液を調製した。

[0196] なお、「モル量 / 10 mL / kg」の記載は、例えば「10 mmol / 10 mL / kg」は、マウスの体重 1 kg あたり 10 mmol の評価対象化合

物を 10 mL の投与液に分散又は溶解させたことを意味し、以降の記載も同様である。

- [0197] これらの投与液を、それぞれ経口投与ゾンデを用いて非絶食条件下のマウス (B a l b / c A, 雄) に経口投与した。
- [0198] 投与 0.5、1、2、4、6 時間後に、イソフルラン麻酔下で、専用の針 (アニマルランセット) 及びヘパリンコート済みヘマトクリット管を用いて、顔面静脈より採血した。
- [0199] 採取した血液は、速やかに遠心分離 (13000 rpm, 2 分, 4℃) により血漿を調製し、除タンパク処理を行った後に本化合物の血漿中濃度を LC/MS/MS にて測定した。
- [0200] 薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の値は、解析ソフト P h o e n i x (登録商標) W i n N o n l i n (登録商標) を用いて算出した。
- [0201] 投与後 0~6 時間における AUC (AUC_{0-6hr}) の結果を表 3 と表 4 に示す。表 3 中、「比較例 1」及び「比較例 2」はそれぞれ、「比較例 1 の化合物」(B r 体) 及び「比較例 2 の化合物」(I 体) を表す。表 4 中、「比較例 6」は、「比較例 6 の化合物」(C I 体) を表す。
- [0202]

[表3]

化合物	用量	AUC0-6hr ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)
比較例1	17 $\mu\text{mol/kg}$	2.07
比較例2	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	0.21
実施例1	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.68
実施例2	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.33
実施例3	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.20
実施例4	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.48
実施例5	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として1.0
実施例6	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.10
実施例7	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.07
実施例8	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.15
実施例9	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.26
実施例10	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.15
実施例11	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.21
実施例12	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.31
実施例13	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.72
実施例14	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.17
実施例15	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.12
実施例16	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.49
実施例17	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.30
実施例18	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.38
実施例19	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.93
実施例20	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.88
実施例21	17 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例1として3.7
実施例22	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.81
実施例23	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として1.0
実施例24	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.54
実施例25	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として1.50
実施例26	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.37
比較例3	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.039
比較例4	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.006
比較例5	7.6 $\mu\text{mol/kg}$	活性化合物である比較例2として0.003

[0203]

[表4]

化合物	用量	AUC0-6hr ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)
比較例6	9.9 $\mu\text{mol/kg}$	2.07
実施例27	9.9 $\mu\text{mol/kg}$	活性化化合物である比較例6として1.7

[0204] これより、実施例21は、活性本体である比較例1の化合物（Br体）のプロドラッグであることが分かった。また、実施例1～20、22～26は、活性本体である比較例2の化合物（I体）のプロドラッグであることが分かった。また、実施例27は、活性本体である比較例6の化合物（CI体）のプロドラッグであることが分かった。さらに、実施例1～27の中には、比較例1～2、6で示した対応する活性本体そのものを経口投与するよりも、AUCが増加する化合物も認められた。

[0205] [試験例2] ヒト腫瘍細胞株における増殖抑制活性の評価1

各種ヒト腫瘍細胞株を培地中に懸濁させ、マルチウェルプレートの各ウェルに播種し、培養した。培養開始翌日に段階希釈した化合物溶液を添加し、更に3日間培養した。細胞数の計測はセルタイターグロ（プロメガ社製）を用いて、プロメガ社の推奨するプロトコールに基づき行った。以下の式より細胞生存率を算出し、50%阻害する化合物の濃度（IC50（ μM ））を求めた。

$$\text{細胞生存率 (\%)} = (T / C) \times 100$$

T：化合物を添加したウェルの発光強度

C：化合物を添加しなかったウェルの発光強度

[0206] 比較例1の化合物（Br体）の結果を表5に示し、比較例2の化合物（I体）の結果を表6に示す。表5及び表6中、「比較例1」及び「比較例2」はそれぞれ、「比較例1の化合物」（Br体）及び「比較例2の化合物」（I体）を表す。

[0207]

[表5]

種類	細胞株	比較例1	種類	細胞株	比較例1
		IC50 (μ M)			IC50 (μ M)
ヒト骨腫瘍	A673	0.13	ヒト肺癌	H2126	0.11
ヒト乳癌	HCC1806	0.13	ヒト肺癌	H2170	0.26
ヒト乳癌	MCF7	0.08	ヒト肺癌	H226	0.13
ヒト脳腫瘍	A172	0.14	ヒト肺癌	H23	0.05
ヒト脳腫瘍	LN229	0.63	ヒト肺癌	H441	0.14
ヒト頭頸部癌	CA9-22	0.08	ヒト肺癌	H460	0.08
ヒト頭頸部癌	DOK	0.11	ヒト肺癌	H526	0.17
ヒト造血器腫瘍	HL60	0.30	ヒト肺癌	H69	0.11
ヒト造血器腫瘍	K562	0.11	ヒト肺癌	Mero82	0.46
ヒト造血器腫瘍	MOLT4	0.06	ヒト肺癌	Mero83	0.35
ヒト造血器腫瘍	MV-4-11	0.03	ヒト肺癌	MES01	0.41
ヒト造血器腫瘍	RPMI8226	0.34	ヒト肺癌	SDM103T2	0.58
ヒト造血器腫瘍	CCRFCEM	0.05	ヒト肺癌	Mero48a	0.16
ヒト造血器腫瘍	BHL-89	0.23	ヒト肺癌	SPC111	0.36
ヒト造血器腫瘍	BC3	0.02	ヒト卵巣癌	A2780	0.05
ヒト造血器腫瘍	BCP1	0.11	ヒト脾癌	BXPC3	0.27
ヒト腎癌	786-0	0.22	ヒト脾癌	CAPAN2	0.05
ヒト大腸癌	DLD1	0.05	ヒト脾癌	CFPAC1	0.11
ヒト大腸癌	HCT116	0.12	ヒト脾癌	MIAPACA2	0.07
ヒト大腸癌	HT29	0.11	ヒト前立腺癌	DU145	0.09
ヒト大腸癌	SW48	0.13	ヒト皮膚癌	COL0792	0.89
ヒト大腸癌	SW620	0.23	ヒト胃癌	HS746T	0.25
ヒト肺癌	DMS273	0.40	ヒト胃癌	MKN45	0.21
ヒト肺癌	EBC1	0.06	ヒト胃癌	N87	0.03
ヒト肺癌	H1703	0.02	ヒト胃癌	NUGC3	0.07
ヒト肺癌	H1975	0.07	ヒト膀胱癌	HT1197	0.13
ヒト肺癌	H2081	0.09	ヒト膀胱癌	HT1376	0.06

[0208]

[表6]

種類	細胞株	比較例2
		IC50 (μM)
ヒト脳腫瘍	A172	0.03
ヒト脳腫瘍	LN229	0.02
ヒト造血器腫瘍	MOLT4	0.01
ヒト造血器腫瘍	MV-4-11	0.004
ヒト造血器腫瘍	CCRFCEM	0.04
ヒト大腸癌	DLD1	0.04
ヒト大腸癌	HCT116	0.09
ヒト大腸癌	HT29	0.13
ヒト肺癌	H1703	0.04
ヒト肺癌	H69	0.06
ヒト膀胱癌	CFPAC1	0.05
ヒト膀胱癌	MIAPACA2	0.04
ヒト胃癌	MKN45	0.13

[0209] これより、比較例1及び比較例2に記載の化合物では多種の腫瘍に対して幅広く抗腫瘍作用を有することが分かった。

[0210] [試験例3] ヒト腫瘍細胞株における増殖抑制活性の評価2

各種ヒト腫瘍細胞株を培地中に懸濁させ、マルチウェルプレートの各ウェルに播種し、培養した。培養開始翌日に段階希釈した化合物溶液を添加し、更に3日間培養した。細胞数の計測はセルタイターグロ（プロメガ社製）を用いて、プロメガ社の推奨するプロトコールに基づき行った。以下の式より細胞生存率を算出し、50%阻害する化合物の濃度（IC50（nM））を求めた。

$$\text{細胞生存率 (\%)} = (T / C) \times 100$$

T：化合物を添加したウェルの発光強度

C：化合物を添加しなかったウェルの発光強度

[0211] 結果を表7に示す。表7中、「比較例1」及び「比較例2」はそれぞれ、「比較例1の化合物」（Br体）及び「比較例2の化合物」（I体）を表す。また、表8中、「比較例6」は「比較例6の化合物」（Cl体）を表す。

[0212]

[表7]

種類	細胞株	比較例 1 IC50 (nM)	種類	細胞株	比較例 2 IC50 (nM)
ヒト肺癌	A549	24	ヒト肺癌	A549	14
ヒト肺癌	H1650	11	ヒト肺癌	H1650	8
ヒト肺癌	H2122	17	ヒト肺癌	H2122	9
ヒト肺癌	H358	69	ヒト肺癌	H358	52
ヒト肺癌	HCC827	228	ヒト肺癌	HCC827	176
ヒト脳腫瘍	A431	32	ヒト脳腫瘍	A431	18
ヒト大腸癌	RKO	31	ヒト乳癌	SK-BR-3	23
ヒト乳癌	SK-BR-3	26			

[0213] [表8]

種類	細胞株	比較例 6 IC50 (nM)
ヒト肺癌	A549	54
ヒト肺癌	H1650	31
ヒト肺癌	H2122	58
ヒト肺癌	H358	273
ヒト肺癌	HCC827	795
ヒト脳腫瘍	A431	124
ヒト大腸癌	RKO	135
ヒト乳癌	SK-BR-3	88

[0214] これより、比較例 1、比較例 2 及び比較例 6 に記載の化合物では多種の腫瘍に対して幅広く抗腫瘍作用を有することが分かった。

[0215] [試験例 4] ヒト腫瘍細胞株における増殖抑制活性の評価 3

各種ヒト腫瘍細胞株を培地中に懸濁させ、マルチウェルプレートの各ウェルに播種し、培養した。培養開始翌日に段階希釈した化合物溶液を添加し、更に 3 日間培養した。細胞数の計測はセルタイターグロ（プロメガ社製）を用いて、プロメガ社の推奨するプロトコールに基づき行った。以下の式より細胞生存率を算出し、50%阻害する化合物の濃度（IC50 (nM)）を求めた。

[0216] 細胞生存率 (%) = (T / C) × 100

T : 化合物を添加したウェルの発光強度

C：化合物を添加しなかったウェルの発光強度

結果を表9に示す。表9中、「比較例2」及び「比較例7」はそれぞれ、「比較例2の化合物」（I体）及び「比較例7の化合物」（ジフルオロ体）を表す。

[0217] [表9]

種類	細胞株	比較例2 IC50 (nM)	比較例7 IC50 (nM)
ヒト肺癌	A427	98	1136
ヒト肺癌	H520	29	465

[0218] これより、比較例2は比較例7に比べてIC50が10倍以上低く、優れた抗腫瘍作用を有することが分かった。

[0219] [試験例5] マウスにおける抗腫瘍効果及び毒性の評価1

ヒト脳腫瘍細胞株（U-87MG）をBALB/c A J c l - n u / n u マウスの右側胸部の皮下に移植した。腫瘍移植後に腫瘍の長径（mm）及び短径（mm）を測定し、腫瘍体積（tumor volume：TV）を算出後、各群の平均TVが均等になるように各群にマウスを割り付け、群分けを実施した日をDay 0とした。

[0220] Day 1より比較例2の化合物（I体）については12mg/kg/dayで連日経口投与し、実施例1の化合物については15.4mg/kg/dayで連日経口投与した。その後は許容出来る程度の体重減少まで投与を継続し評価する事とした。以下の文献も参考に、体重減少が20%以上となる時点まで投与及び評価観察を継続する事とした。

LABIO 21, No. 30, OCT. 2007, P27

[0221] 抗腫瘍効果及び毒性の指標として、各群のtumor volume（TV）及びbody weight（BW）を評価し、下式によりDay 0に対する相対腫瘍体積（relative tumor volume：RTV）を元にした腫瘍増殖の抑制率（Inhibition Rate：IR）及び体重変化（body weight change：BWC）を求め

、Control群（無処置）、実施例1投与群、比較例2投与群のIR及びBWCを比較した。

$$TV(mm^3) = (\text{長径} \times \text{短径}^2) / 2$$

$$RTV = (\text{評価日におけるTV}) / (\text{Day 0におけるTV})$$

$$IR(\%) = (1 - (\text{評価日における投与群のRTV}) / (\text{評価日におけるControl群のRTV})) \times 100$$

$$BWC(\%) = (\text{評価日におけるBW} - \text{Day 0におけるBW}) / (\text{Day 0におけるBW}) \times 100$$

[0222] 比較例2及び実施例1を投与した群の評価最終日（比較例2ではDay 6、実施例1ではDay 13）のIRを図1に、BWCの経日的推移を図2に示した。

[0223] 以上の評価の結果、実施例1の化合物投与群は、比較例2の化合物投与群に比べて投与継続性が増し、体重への影響も緩やかでありながら、高い抗腫瘍効果が観察された。これより、実施例1の化合物は高い抗腫瘍効果を有し、かつ安全性の面でも優れていることが分かった。

[0224] 実施例1の化合物に代表される本発明の化合物は、高い抗腫瘍効果を有し、かつ安全性の面でも優れている。

[0225] 〔試験例6〕マウスにおける抗腫瘍効果及び毒性の評価2

ヒト脳腫瘍細胞株（U-87MG）をBALB/c A J c l - n u / n u マウスの右側胸部の皮下に移植した。腫瘍移植後に腫瘍の長径（mm）及び短径（mm）を測定し、腫瘍体積（tumor volume: TV）を算出後、各群の平均TVが均等になるように各群にマウスを割り付け、群分けを実施した日をDay 0とした。

[0226] Day 1より比較例2の化合物（I体）については12mg/kg/dayで連日経口投与し、実施例5の化合物については14.6mg/kg/dayで連日経口投与した。

[0227] 抗腫瘍効果及び毒性の指標として、各群のtumor volume（TV）及びbody weight（BW）を評価し、下式によりDay 0に

対する相対腫瘍体積 (relative tumor volume: RTV) を元にした腫瘍増殖の抑制率 (Inhibition Rate: IR) 及び体重変化 (body weight change: BWC) を求めた。更に毒性対効果の評価の為、IRとBWCを元にした比(効果指数)を求め、実施例5の化合物投与群と、比較例2の化合物投与群とを比較した。

$$TV (mm^3) = (\text{長径} \times \text{短径}^2) / 2$$

$$RTV = (\text{評価日における} TV) / (\text{Day 0 における} TV)$$

$$IR (\%) = (1 - (\text{評価日における投与群の} RTV) / (\text{評価日における Control 群の} RTV)) \times 100$$

$$BWC (\%) = (\text{評価日における} BW - \text{Day 0 における} BW) / (\text{Day 0 における} BW) \times 100$$

$$\text{効果指数} = IR (\%) / (-BWC (\%))$$

[0228] 比較例2の化合物(1体)及び実施例5の化合物を投与した群の投与6日目の効果指数を図3に示した。

[0229] 以上の評価の結果、実施例5の化合物投与群は、比較例2の化合物投与群に比べて毒性対効果の向上が観察された。

[0230] これより、実施例5の化合物は抗腫瘍効果と安全性のバランスに優れることが分かった。

[0231] 実施例5の化合物に代表される本発明の化合物は、抗腫瘍効果と安全性のバランスに優れている。

[0232] 〔試験例7〕マウスにおける抗腫瘍効果及び毒性の評価3

ヒト造血器腫瘍細胞株(MV-4-11)をBALB/c A J c l - n u / n u マウスの右側胸部の皮下に移植した。腫瘍移植後に腫瘍の長径(mm)及び短径(mm)を測定し、腫瘍体積(tumor volume: TV)を算出後、各群の平均TVが均等になるように各群にマウスを割り付け、群分けを実施した日をDay 0とした。

[0233] Day 1より比較例2の化合物(1体)については12mg/kg/dayで連日経口投与し、実施例1の化合物については10.8mg/kg/day

a yで連日経口投与した。その後は許容出来る程度の体重減少まで投与を継続し評価する事とした。以下の文献も参考に、体重減少が20%以上となる時点まで投与及び評価観察を継続する事とした。

LABIO 21, No. 30, OCT. 2007, P27

[0234] 抗腫瘍効果及び毒性の指標として、各群のtumor volume (TV) 及びbody weight (BW) を評価し、下式によりDay 0に対する相対腫瘍体積 (relative tumor volume: RTV) 及び体重変化 (body weight change: BWC) を求めてプロットし、Control群 (無処置)、実施例1投与群、比較例2投与群のRTV及びBWCの経日的推移を比較した。

$$TV (mm^3) = (\text{長径} \times \text{短径}^2) / 2$$

$$RTV = (\text{評価日におけるTV}) / (\text{Day 0におけるTV})$$

$$BWC (\%) = (\text{評価日におけるBW} - \text{Day 0におけるBW}) / (\text{Day 0におけるBW}) \times 100$$

[0235] 図4及び図5に、比較例2の化合物 (I 体) を投与したときのRTV及びBWCの経日的推移、図6及び図7に、実施例1の化合物を投与したときの経日的推移を示す。

[0236] 更なる毒性の指標として、評価最終日に各群の血球成分の分析 (リンパ球: LYMPH (Lymphocyte)) を行い、下式により実施例1の化合物投与群と、比較例2の化合物投与群のControl群に対する変動 (T/C, %) を求めた。その結果を図8に示す。

$$T/C (\%) = (\text{投与群における血球成分の数} / \text{Control群における血球成分の数}) \times 100$$

[0237] 以上の評価の結果、実施例1投与群は、比較例2投与群に比べて投与継続性が増し、体重への影響及び血液毒性も軽微でありながら、腫瘍退縮を認める著明な抗腫瘍効果が観察された。

[0238] これより、実施例1は高い抗腫瘍効果を有し、かつ安全性の面でも優れていることが分かった。

[0239] 実施例 1 の化合物に代表される本発明の化合物は、高い抗腫瘍効果を有し、かつ安全性の面でも優れている。

[0240] 〔試験例 8〕放射線併用効果の評価

ヒト脳腫瘍細胞株（U-87MG）を培地中に懸濁させ、マルチウェルプレート（96ウェル）の各ウェルに播種し、培養した。同日操作は培養開始翌々日に放射線照射と化合物添加をした。化合物の先添加については培養開始翌日に段階希釈した化合物溶液を添加し、培養開始翌々日に放射線を照射した。放射線の先照射については培養開始翌日に放射線を照射し、培養開始翌々日に段階希釈した化合物溶液を添加した。播種日の 5 日後に 2.5% グルタルアルデヒド水溶液を用いて細胞を固定し、染色液（0.05 w/v% クリスタルバイオレット in 20% メタノール）を用いて染色した。抽出液（0.1 N NaH_2PO_4 : 100% エタノール = 1 : 1）を添加して混和後、540 nm における吸光度を測定することで細胞数を計測した。以下の式より細胞生存率を算出した。統計処理はスチューデントの t 検定を用いて行った。

[0241] 細胞生存率 (%) = $(T / C) \times 100$

T : 放射線照射又は化合物を添加したウェルの吸光度

C : 放射線照射及び化合物を添加しなかったウェルの吸光度

結果を図 9 に示す。

[0242] 以上の評価の結果、何れの併用順序（同日、化合物先行、放射線先行）においても、比較例 2 の化合物と放射線は各々単独での処理に比べ、併用により有意な細胞生存率の低下が観察された。

[0243] これより、比較例 2 は放射線と抗腫瘍性の併用効果を示す事が分かった。

[0244] 〔試験例 9〕テモゾロミド（TMZ）併用効果の評価

ヒト脳腫瘍細胞株（U-87MG）を培地中に懸濁させ、マルチウェルプレート（96ウェル）の各ウェルに播種し、培養した。同日操作は培養開始翌々日に両剤の化合物添加をした。化合物の先添加については培養開始翌日に段階希釈した化合物溶液を添加し、培養開始翌々日に段階希釈した TMZ 溶液を添加した。

。T M Z の先添加については培養開始翌日に段階希釈した T M Z 溶液を添加し、培養開始翌々日に段階希釈した化合物溶液を添加した。播種日の 5 日後に 25 % グルタルアルデヒド水溶液を用いて細胞を固定し、染色液 (0.05 w/v % クリスタルバイオレット in 20 % メタノール) を用いて染色した。抽出液 (0.1 N NaH_2PO_4 : 100 % エタノール = 1 : 1) を添加して混和後、540 nm における吸光度を測定することで細胞数を計測した。以下の式より細胞生存率を算出した。統計処理はスチューデントの t 検定を用いて行った。

[0245] 細胞生存率 (%) = $(T / C) \times 100$

T : T M Z 又は化合物を添加したウェルの吸光度

C : T M Z 及び化合物を添加しなかったウェルの吸光度

結果を図 10 に示す。

[0246] 以上の評価の結果、何れの併用順序 (同日、化合物先行、T M Z 先行) においても、比較例 2 の化合物と T M Z は各々単独での処理に比べ、併用により有意な細胞生存率の低下が観察された。

[0247] これより、比較例 2 は T M Z と抗腫瘍性の併用効果を示す事が分かった。

[0248] 以上の通り、本発明の化合物は、優れた安全性を有し、且つ高い抗腫瘍効果を示す抗腫瘍剤として有用である。また、本発明の化合物は、アルキル化剤及び／又は放射線療法と併用した場合に優れた併用効果を示す。