



(21)申請案號：109120365

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/7064(2006.01)**C07H19/14 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/06/18 日本

2019-113172

2019/08/29 日本

2019-157375

(71)申請人：日商大鵬藥品工業股份有限公司(日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(JP)

日本

(72)發明人：宮腰均 MIYAKOSHI, HITOSHI (JP)；田中望 TANAKA, NOZOMU (JP)；小早川
優 KOBAYAKAWA, YU (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：62 項 圖式數：10 共 115 頁

(54)名稱

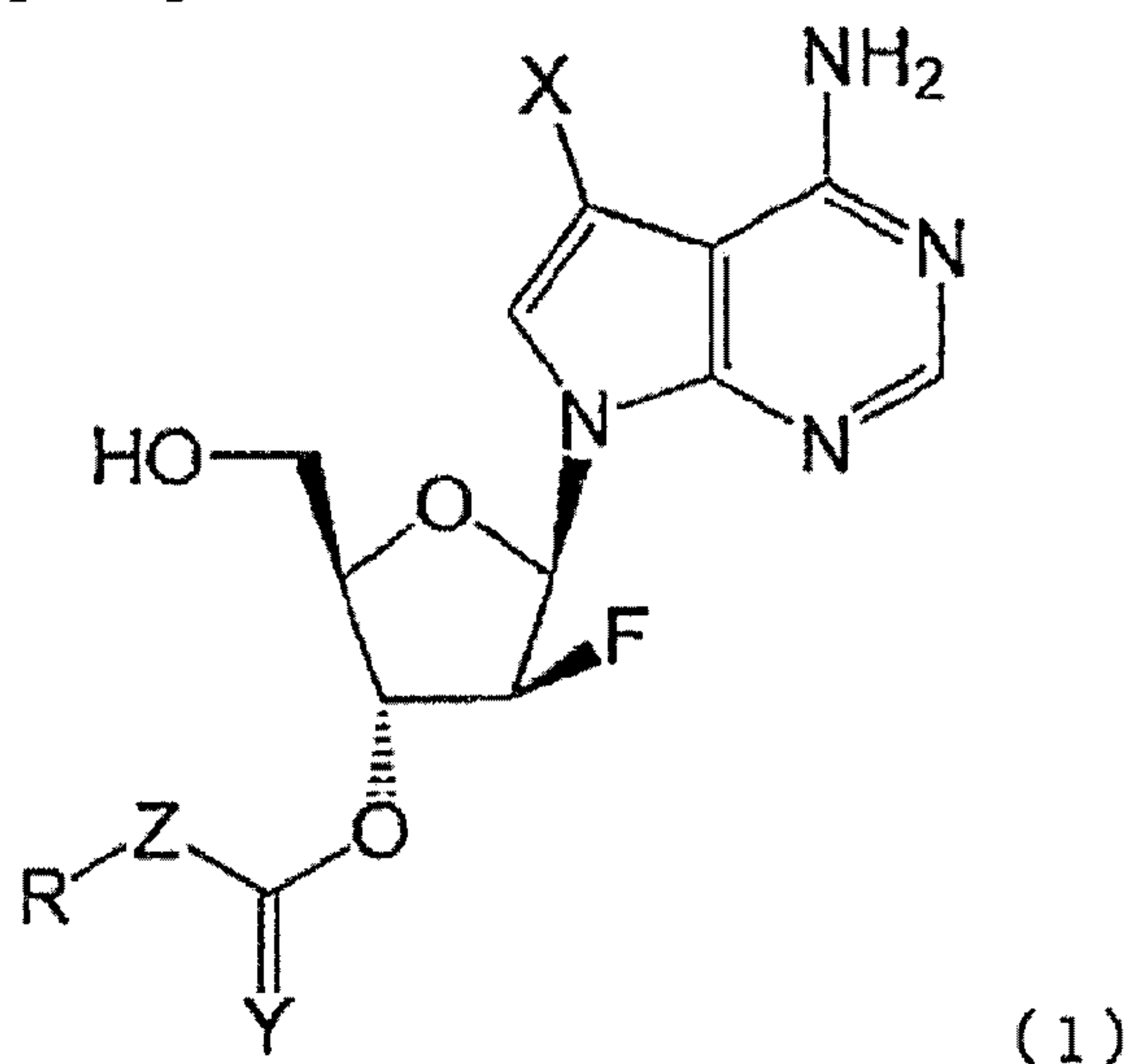
具有吡咯并嘧啶骨架之新穎碳酸酯化合物或其藥學上可容許之鹽

(57)摘要

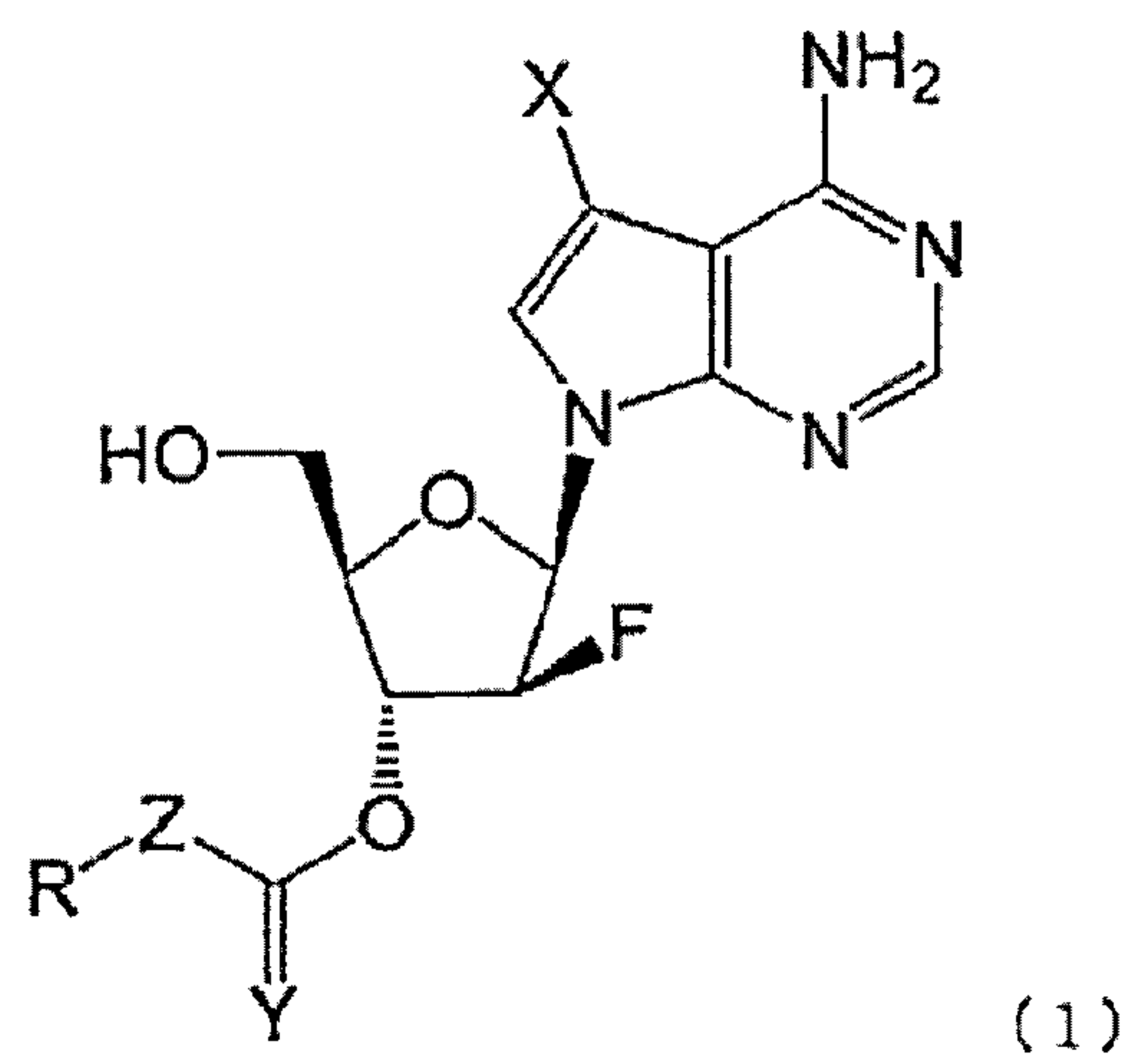
本發明提供一種具有優異之抗腫瘤效果之具有吡咯并嘧啶骨架之核苷之新穎碳酸酯化合物或其藥學上可容許之鹽、以及與烷化劑及/或放射線療法併用之腫瘤之預防及/或治療方法。

根據本發明之一態樣，提供一種化合物或其藥學上可容許之鹽、以及與烷化劑及/或放射線療法併用之腫瘤之預防及/或治療方法，上述化合物係以下述通式(1)表示。

[化1]



特徵化學式：



202114709

【發明摘要】

【中文發明名稱】

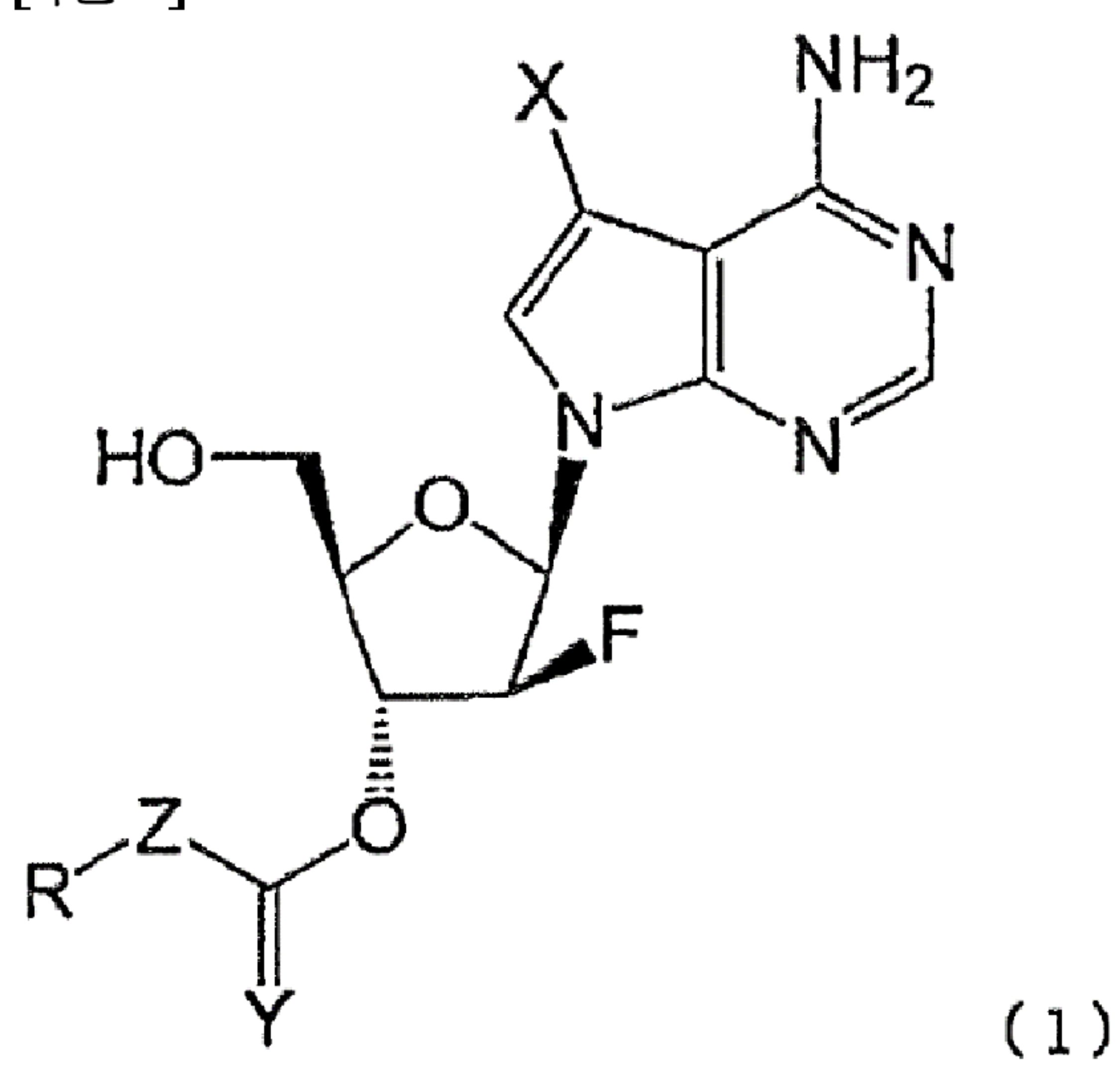
具有吡咯并嘧啶骨架之新穎碳酸酯化合物或其藥學上可容許之鹽

【中文】

本發明提供一種具有優異之抗腫瘤效果之具有吡咯并嘧啶骨架之核苷之新穎碳酸酯化合物或其藥學上可容許之鹽、以及與烷化劑及/或放射線療法併用之腫瘤之預防及/或治療方法。

根據本發明之一態樣，提供一種化合物或其藥學上可容許之鹽、以及與烷化劑及/或放射線療法併用之腫瘤之預防及/或治療方法，上述化合物係以下述通式(1)表示。

[化1]



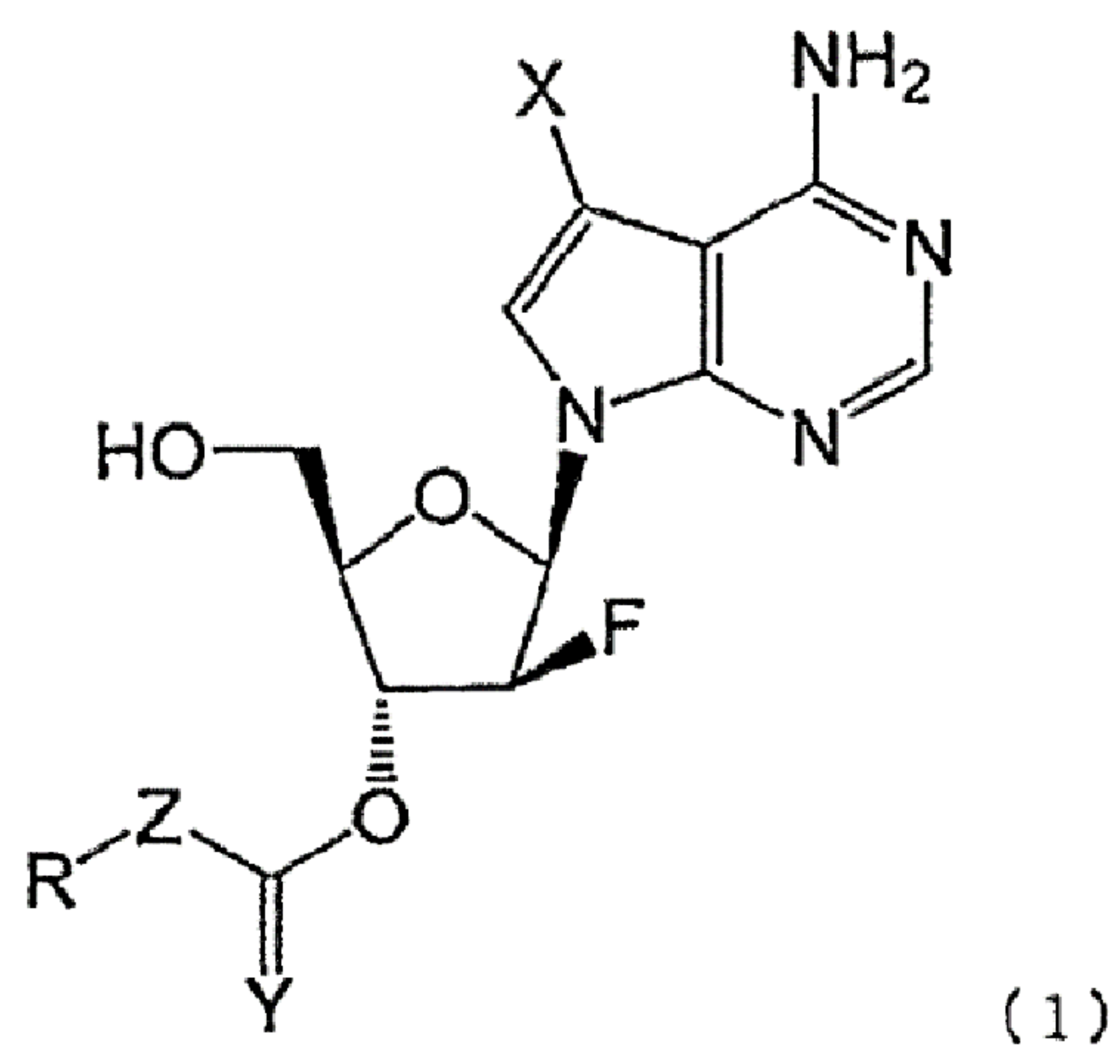
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

具有吡咯并嘧啶骨架之新穎碳酸酯化合物或其藥學上可容許之鹽

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種具有優異之抗腫瘤效果之具有吡咯并嘧啶骨架之新穎碳酸酯化合物或其藥學上可容許之鹽。又，本發明係關於一種具有吡咯并嘧啶骨架之新穎碳酸酯體或其藥學上可容許之鹽、與烷化劑及/或放射線療法之併用。

【先前技術】

【0002】 以細胞增生異常為特徵之腫瘤目前仍然為期望存在有效治療法之難治性疾病。腫瘤之細胞增生時亦需要核酸之生物合成，對參與該生物合成之分子之模擬化合物進行了積極開發以作為干擾腫瘤之核酸代謝之抗核酸代謝劑。

【0003】 然而，即便發現具有較高效力之抗核酸代謝作用之化合物，就毒性、或藥物動力學之觀點而言亦大多具有問題，此種化合物無法成為在臨床上有用之藥劑。為了克服此種問題以最大限度地提昇原本之效力，有時將此種化合物轉化為前藥。藉此，期待只要化合物具有抗腫瘤效果，則會改善化合物之藥物動力學、及提高對於癌組織之作用選擇性。然而，即便有此種期待，亦不易將具有較高效力之抗核酸代謝作用之化合物轉化為前藥並製成臨床上有用之藥劑。

【0004】 為了解決上述問題，嘗試在大多核酸衍生物中於游離之羥基、胺基等導入碳酸酯或酯以轉化為前藥。例如，卡培他濱係於5-氟尿嘧啶(5-FU)之4位之胺基導入正戊氧基羰基而成之前藥(非專利文獻1)。又，

已知有於核酸之2'位之羥基導入羰基而成之化合物(資料庫名：REGISTRY、CAS No.145388-61-0)、或於3'位之羥基導入羰基而成之化合物(專利文獻1之化合物28)。然而，具有吡咯并嘓啖骨架之核昔之碳酸酯化合物並不知曉。

【0005】 另一方面，作為具有吡咯并嘓啖骨架之核酸衍生物，報告有具有4-胺基-5-鹵代-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啖骨架之去氧核糖核昔衍生物(非專利文獻3、4、5、6)。其中，報告有於5位具有碘之去氧核糖核昔衍生物(非專利文獻3、專利文獻2之化合物13)。然而，並無提示與該等核昔衍生物對應之碳酸酯體之記載。

【0006】 作為提示與核昔衍生物對應之碳酸酯體之化合物，亦報告有於3'位具有碳酸酯或硫代碳酸酯之去氧核糖核昔衍生物(非專利文獻7之化合物7、專利文獻1之化合物28)。然而，於該等文獻中並無於吡咯并[2,3-d]嘓啖骨架之5位具有鹵素之去氧核昔衍生物化合物之記載，亦無提示相對應之核昔衍生物之前藥之記載。

先前技術文獻

專利文獻

【0007】 專利文獻1：WO 2004/041203

專利文獻2：WO 2013/009735

非專利文獻

【0008】 非專利文獻1：Drug Metab Dispos. 2002 Nov; 30 (11): 1221-1229

非專利文獻2：J. Org. Chem.1999, 64 (22), 8319-8322

非專利文獻3：Acta Cryst. 2014, E70, o120

非專利文獻4：Chem Med Chem, 2013, 8, 832-846

非專利文獻5：Bioorg. Med. Chem, 20, 2012, 5202-5214

非專利文獻6：J Med Chem 2016; 59 (14): 6860-6877

非專利文獻7：Synthesis 1992, (5), 477-481

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0009】 本發明提供一種較具有吡咯并嘧啶骨架之既有化合物，具有更優異之安全性且顯示更高之抗腫瘤效果之具有吡咯并嘧啶骨架之化合物。又，本發明提供一種具有該嘧啶骨架之化合物、與烷化劑及/或放射線療法之併用療法。

[解決問題之技術手段]

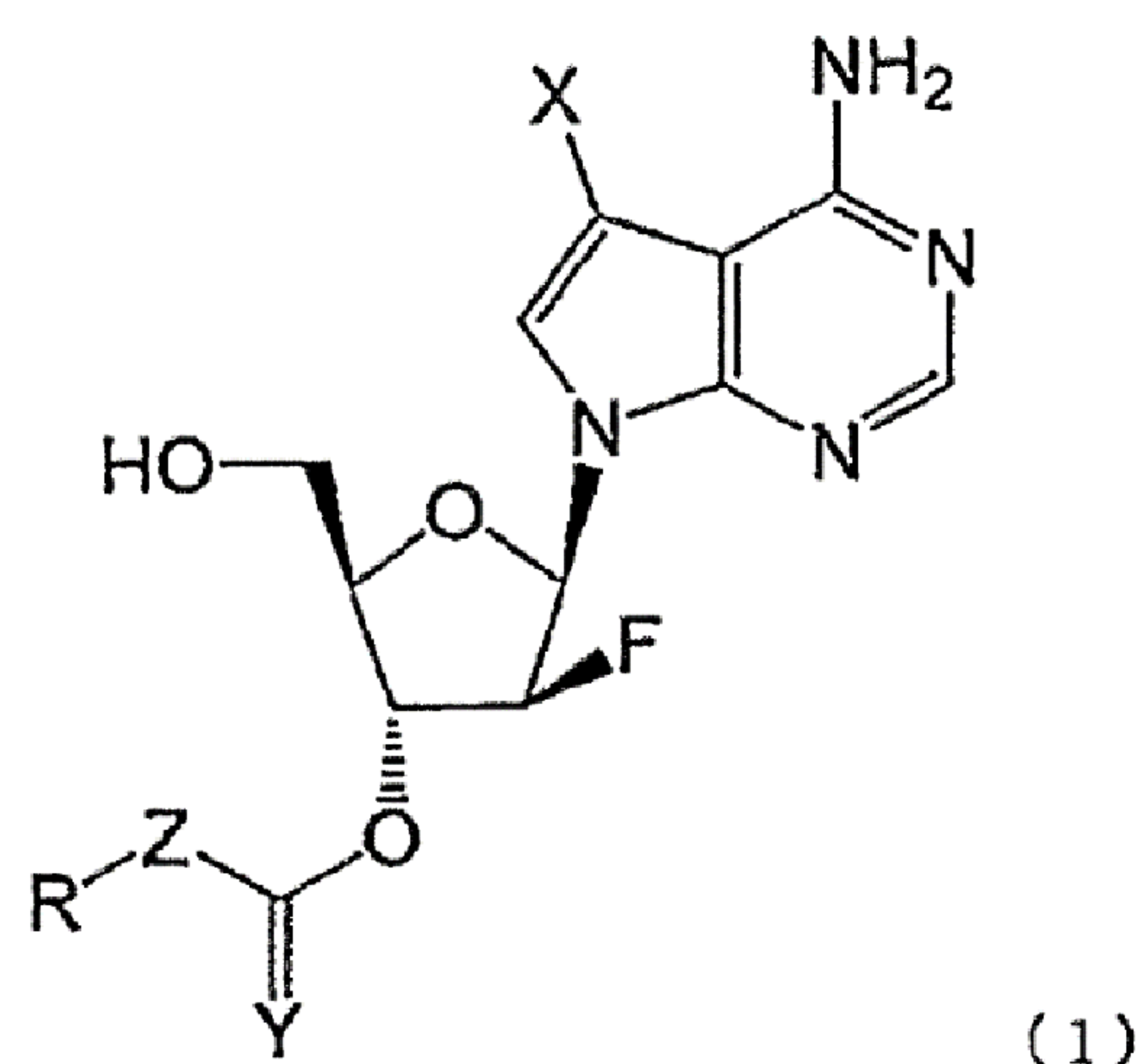
【0010】 本發明人等發現具有通式(1)所表示之吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之去氧核糖核苷衍生物。該等化合物係於5位具有特定鹵素且於3'位具有碳酸酯之化合物。

【0011】 即，本發明之一形態包含下述。

[1]

一種化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係以下述通式(1)表示：

[化1]



[式中，

X表示氯原子、溴原子、或碘原子，

Y表示氧原子、或硫原子，

Z表示氧原子、或硫原子，

R表示可具有取代基之直鏈狀之C1-C6烷基、可具有取代基之C2-C6烯基、可具有取代基之C2-C6炔基、可具有取代基之C3-C10環烷基、可具有取代基之C4-C10環烯基、可具有取代基之C6-C10之芳香族烴基、可具有取代基之4~10員之飽和雜環基、或可具有取代基之5~10員之不飽和雜環基]。

[2]

如上述[1]記載之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中R表示可具有C1-C6烷基、C1-C6烯基、C1-C6炔基、C1-C4烷氧基、C1-C4鹵烷基、羥基、鹵素原子、或芳香族烴基各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C6烷基；

可具有C1-C6烷基、C1-C6烯基、C1-C6炔基、C1-C4烷氧基、羥基、鹵素原子、或芳香族烴基各1至3個作為取代基之C3-C10環烷基；

可具有C1-C6烷基、C1-C6烯基、C1-C6炔基、C1-C4烷氧基、羥

基、鹵素原子、或芳香族烴基各1至3個作為取代基之C4-C10環烯基；或

可具有C1-C6烷基、C1-C6烯基、C1-C6炔基、C1-C4烷氧基、羥基、鹵素原子、或芳香族烴基各1至3個作為取代基)之4～10員之飽和雜環基；或

可具有C1-C6烷基、C1-C6烯基、C1-C6炔基、C1-C4烷氧基、羥基、或鹵素原子、或者芳香族烴基各1至3個作為取代基)之5～10員之不飽和雜環基。

[3]

如上述[2]記載之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中R表示可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4鹵烷基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C6烷基；

可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之C3-C10環烷基；

可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之C4-C10環烯基；或

可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之4～10員之飽和雜環基。

[4]

如上述[1]記載之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中X為溴原子、碘原子。

[5]

如上述[4]記載之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中X表示碘原子。

[6]

如上述[5]記載之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中Y表示氧原子。

[7]

如上述[6]記載之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中R表示可具有C1-C2烷基、C1-C2烷氧基、C1-C2鹵烷基、氟原子或氯原子各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C3烷基；

可具有C1-C2烷基、或C1-C2烷氧基、氟原子或氯原子各1至2個作為取代基之C3-C7環烷基；

可具有C1-C2烷基、或C1-C2烷氧基、氟原子或氯原子各1至2個作為取代基之C4-C6環烯基；或

可具有C1-C2烷基、C1-C2烷氧基、氟原子或氯原子各1至3個作為取代基之4～6員之飽和雜環基。

[8]

如上述[1]至[7]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中化合物為選自以下之化合物群中者：

硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-環戊酯；

硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-異丙酯；

硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-乙酯；

碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-

氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯戊烷-3-基酯；

碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-

氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊酯；

碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-

氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯異丙酯；

碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-

氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊-3-烯-1-基酯；

碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-

氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)酯。

[9]

如上述[1]至[8]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中化合物為選自以下之化合物群中者：

碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-

氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊酯；

碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-

氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯異丙酯。

[10]

一種抗腫瘤劑，其將如上述[1]至[9]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽作為有效成分。

[11]

一種醫藥組合物，其含有如上述[1]至[9]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽、及藥學上所容許之載體。

[12]

如上述[10]記載之抗腫瘤劑或如上述[11]記載之醫藥組合物，其係製劑化成經口劑或注射劑者。

[13]

一種腫瘤之預防及/或治療方法，其包括向需要其之對象投予如上述[1]至[9]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽。

[14]

一種腫瘤之預防及/或治療方法，其包括向需要其之對象投予製劑化成經口劑或注射劑之如上述[1]至[9]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽。

[15]

如上述[1]至[9]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽，其用以作為醫藥組合物使用。

[16]

如上述[1]至[9]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽，其用以預防及/或治療腫瘤。

[17]

如上述[1]至[9]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽，其係製劑化成經口劑或注射劑製劑化而成之用於預防及/或治療腫瘤者。

[18]

一種如上述[1]至[9]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤劑。

[19]

一種如上述[1]至[9]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之

用途，其係用於製造醫藥組合物。

[20]

一種如上述[1]至[9]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造製劑化成經口劑或注射劑之抗腫瘤劑。

[21]

如上述[10]記載之抗腫瘤劑、如上述[13]至[14]記載之方法、如上述[15]至[17]記載之化合物或其藥學上可容許之鹽、或如上述[18]至[20]記載之用途，其中上述腫瘤係選自由頭頸癌(口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、鼻腔癌、鼻竇癌、唾液腺癌、甲狀腺癌等)、消化系統癌(食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝癌、膽道癌(膽囊/膽管癌等)、胰腺癌、大腸癌(結腸癌、直腸癌等)等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、間皮瘤等)、乳癌、生殖系統癌(卵巢癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮體癌等)等)、泌尿系統癌(腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸瘤等)、造血系統腫瘤(白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤等)、骨/軟組織腫瘤、皮膚癌、及腦腫瘤所組成之群。

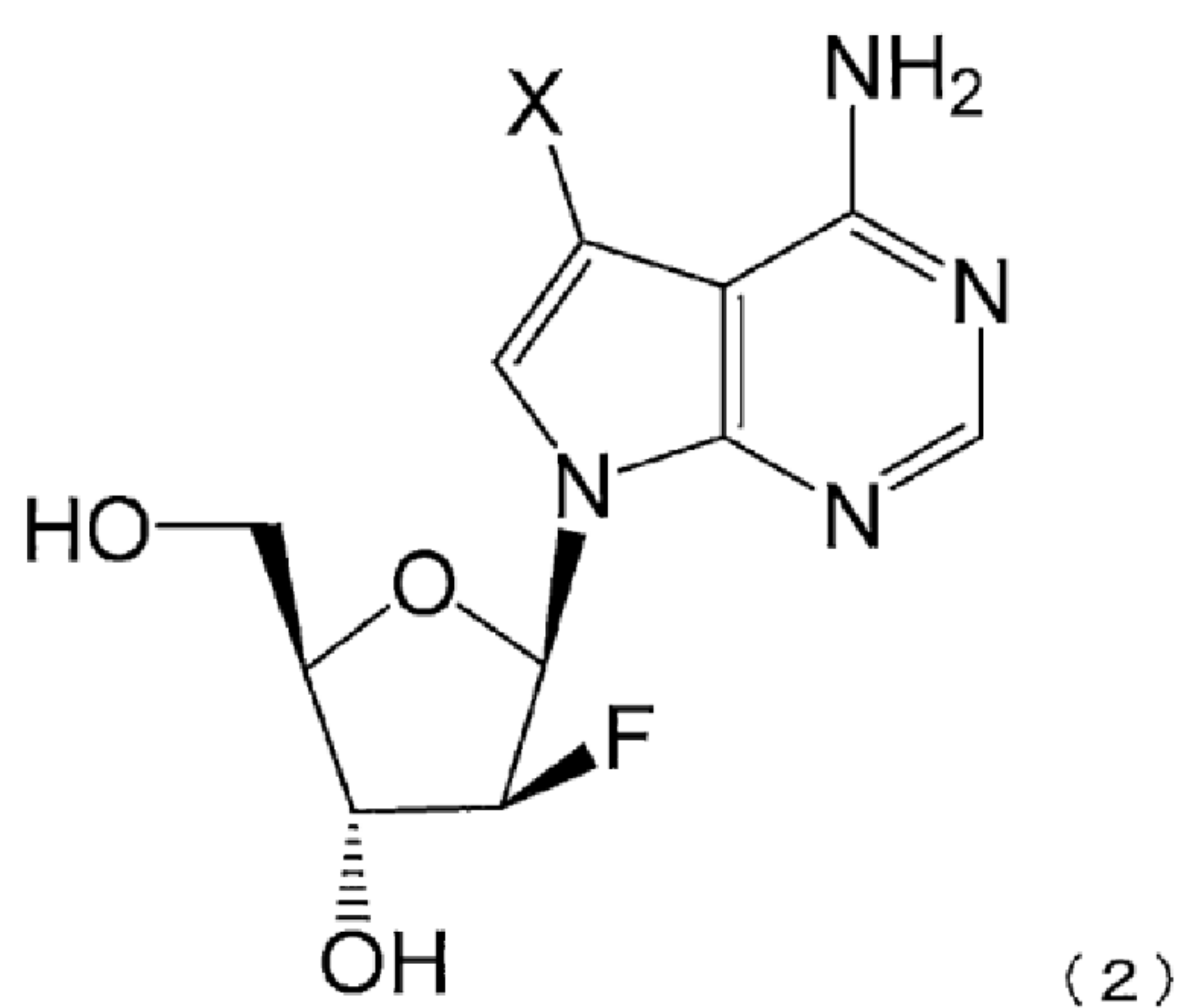
[22]

如上述[21]記載之抗腫瘤劑、方法、用途、化合物或其藥學上可容許之鹽，其中上述腫瘤為腦腫瘤。

[23]

一種化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係以下述通式(2)表示：

[化2]



[式中，

X表示氯原子、溴原子、或碘原子]。

[24]

一種抗腫瘤劑或醫藥組合物，其包含如上述[23]記載之化合物或其藥學上可容許之鹽、及藥學上可容許之載體作為有效成分。

[25]

如上述[24]記載之抗腫瘤劑或醫藥組合物，其係製劑化成經口劑或注射劑者。

[26]

一種腫瘤之預防及/或治療方法，其包括投予如上述[23]記載之化合物或其藥學上可容許之鹽。

[27]

如上述[23]記載之化合物或其藥學上可容許之鹽，其用以預防及/或治療腫瘤。

[28]

一種上述[23]記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造醫藥組合物或抗腫瘤劑。

[29]

如上述[24]或[25]記載之抗腫瘤劑或醫藥組合物、如上述[26]記載之腫瘤之預防及/或治療方法、如上述[27]記載之化合物或其藥學上可容許之鹽、或如上述[28]記載之鹽之用途，其中上述腫瘤係選自由頭頸癌(口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、鼻腔癌、鼻竇癌、唾液腺癌、甲狀腺癌等)、消化系統癌(食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝癌、膽道癌(膽囊/膽管癌等)、胰腺癌、大腸癌(結腸癌、直腸癌等)等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、間皮瘤等)、乳癌、生殖系統癌(卵巢癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮體癌等)等)、泌尿系統癌(腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸瘤等)、造血系統腫瘤(白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤等)、骨/軟組織腫瘤、皮膚癌、及腦腫瘤所組成之群。

[30]

如上述[29]記載之抗腫瘤劑或醫藥組合物、腫瘤之預防及/或治療方法、化合物或其藥學上可容許之鹽、或鹽之用途，其中上述腫瘤為腦腫瘤。

[31]

一種包含如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤劑、或醫藥組合物，其特徵在於與烷化劑併用。

[32]

一種包含如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤效果增強劑，其用以增強烷化劑之抗腫瘤效果。

[33]

一種包含如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤劑，其用以治療接受了烷化劑投予之癌症患者。

[34]

一種包括投予如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之腫瘤之預防及/或治療方法，其特徵在於與烷化劑併用。

[35]

一種用以增強烷化劑之抗腫瘤效果之方法，其包括向患者投予如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽。

[36]

一種腫瘤之預防及/或治療方法，其包括投予包含如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤劑、及烷化劑。

[37]

一種用以治療腫瘤之如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於併用投予烷化劑。

[38]

一種用以增強烷化劑之抗腫瘤效果之如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於併用投予烷化劑。

[39]

一種用以治療腫瘤之如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於治療接受了烷化劑投予之癌症患者。

[40]

一種用以增強烷化劑之抗腫瘤效果之如上述[1]至[9]及[23]中任一項

記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於治療接受了烷化劑投予之癌症患者。

[41]

一種如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤劑，且其特徵在於上述抗腫瘤劑係與烷化劑併用投予。

[42]

一種如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造烷化劑之抗腫瘤效果增強劑，且其特徵在於上述抗腫瘤效果增強劑係與烷化劑併用投予。

[43]

一種如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤劑，其中上述抗腫瘤劑係向接受了烷化劑投予之癌症患者、或欲接受烷化劑投予之癌症患者進行投予。

[44]

一種如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造烷化劑之抗腫瘤效果增強劑，其中上述抗腫瘤效果增強劑係向接受了烷化劑投予之癌症患者、或欲接受烷化劑投予之癌症患者進行投予。

[45]

如上述[31]或[33]記載之抗腫瘤劑、如[32]記載之抗腫瘤效果增強劑、如[34]至[36]記載之方法、或如[37]至[44]記載之用途，其中烷化劑為帝盟多。

[46]

如上述[31]或[33]記載之抗腫瘤劑、如[32]記載之抗腫瘤效果增強劑、如[34]至[36]記載之方法、或如[37]至[44]記載之用途，其中除烷化劑以外還與放射線療法併用。

[47]

一種包含如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤劑、或醫藥組合物，其特徵在於與放射線療法併用。

[48]

一種包含如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤效果增強劑，其用以增強放射線療法之抗腫瘤效果。

[49]

一種包含如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤劑，其用以治療接受了放射線療法之癌症患者。

[50]

一種包含如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之腫瘤之預防及/或治療方法，其特徵在於與放射線療法併用。

[51]

一種用以增強放射線療法之抗腫瘤效果之方法，其包括向患者投予如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽。

[52]

一種腫瘤之預防及/或治療方法，其包括向接受了放射線療法之癌症患者投予包含如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤劑。

[53]

一種用以治療腫瘤之如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於併用放射線療法。

[54]

一種用以增強抗腫瘤效果之如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於併用放射線療法。

[55]

一種用以治療腫瘤之如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於治療接受了放射線療法之癌症患者。

[56]

一種用以增強抗腫瘤效果之如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於治療接受了放射線療法之癌症患者。

[57]

一種如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤劑，且其特徵在於上述抗腫瘤劑係與放射線療法併用。

[58]

一種如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤效果增強劑，且其特徵在於上述抗腫瘤效果增強劑係與放射線療法併用。

[59]

一種如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤劑，其中上述抗腫瘤劑係向接受了放射線療法之癌症患者進行投予。

[60]

一種如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤效果增強劑，其中上述抗腫瘤效果增強劑係向接受了放射線療法之癌症患者進行投予。

[61]

如上述[47]或[49]記載之抗腫瘤劑、如上述[48]記載之抗腫瘤效果增強劑、如[50]至[52]記載之方法、或如[53]至[60]記載之用途，其中除放射線療法以外還與烷化劑併用。

[62]

如上述[61]記載之抗腫瘤劑、抗腫瘤效果增強劑、方法、或其用途，其中烷化劑為帝盟多。

[63]

一種組合物，其含有：包含如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之醫藥組合物、及烷化劑。

[64]

一種複合劑，其含有：如上述[1]至[9]及[23]中任一項記載之化合物或其藥學上可容許之鹽、及烷化劑。

[65]

如上述[63]記載之組合物、或如上述[64]記載之複合劑，其係與放射線療法併用。

[66]

如上述[63]記載之組合物、或如上述[64]記載之複合劑，其係製劑化成經口劑或注射劑者。

[發明之效果]

【0012】 本發明之具有吡咯并嘧啶骨架之核苷之新穎碳酸酯化合物或其藥學上可容許之鹽作為具有優異之安全性且顯示較高之抗腫瘤效果的抗腫瘤劑有用。又，本發明之新穎碳酸酯化合物或其藥學上可容許之鹽在與烷化劑及/或放射線療法併用之情形時顯示優異之併用效果。

【圖式簡單說明】

【0013】 圖1係表示向移植有人類腦腫瘤細胞株(U-87MG)之BALB/cA Jcl-nu/nu小鼠投予有比較例2及實施例1之化合物時之評價最終日的IR(縱軸)。

圖2係表示向移植有人類腦腫瘤細胞株(U-87MG)之BALB/cA Jcl-nu/nu小鼠投予有比較例2及實施例1之化合物時之各評價日(橫軸)的BWC(縱軸)。○表示對照群(無處理)，■表示比較例2之化合物投予群，▲表示實施例1之化合物投予群。

圖3係表示向移植有人類腦腫瘤細胞株(U-87MG)之BALB/cA Jcl-nu/nu小鼠投予有比較例2及實施例5之化合物時之投予第6天之效果指數。

圖4係表示向移植有人類造血系統腫瘤細胞株(MV-4-11)之BALB/cA Jcl-nu/nu小鼠投予有比較例2之化合物時各評價日(橫軸)之RTV(縱軸)。○表示對照群(無處理)，■表示比較例2之化合物投予群。

圖5係表示向移植有人類造血系統腫瘤細胞株(MV-4-11)之BALB/cA Jcl-nu/nu小鼠投予有比較例2之化合物時各評價日(橫軸)之BWC(縱軸)。

○表示對照群(無處理)，■表示比較例2之化合物投予群。

圖6係表示向移植有人類造血系統腫瘤細胞株(MV-4-11)之BALB/cA Jcl-nu/nu小鼠投予有實施例1之化合物時各評價日(橫軸)之RTV(縱軸)。

○表示對照群(無處理)，▲表示實施例1之化合物投予群。

圖7係表示向移植有人類造血系統腫瘤細胞株(MV-4-11)之BALB/cA Jcl-nu/nu小鼠投予有實施例1之化合物時各評價日(橫軸)之BWC(縱軸)。

○表示對照群(無處理)，▲表示實施例1之化合物投予群。

圖8係表示向移植有人類造血系統腫瘤細胞株(MV-4-11)之BALB/cA Jcl-nu/nu小鼠投予有實施例1之化合物、或比較例2之化合物時之淋巴細胞(LYMPH)於評價最終日相對於對照群(無處理)之變動。

圖9係表示人類腦腫瘤細胞株(U-87MG)經比較例2之化合物及放射線療法單劑處理或併用處理時之細胞存活率。

圖10係表示人類腦腫瘤細胞株(U-87MG)經比較例2之化合物及帝盟多(TMZ)單劑處理或併用處理時之細胞存活率。

【實施方式】

【0014】 以下對本發明詳細地進行說明，但本發明並非意圖將其範圍限定於以下所說明之實施方式來解釋。

【0015】 <用語之定義>

本說明書中所使用之用語只要未特別表示並非如此，則具有該技術領域中通常使用之含義。

【0016】 於本說明書中之基之記載中，作為「CA-CB」，表示碳數為A～B之基。例如「C1-C6烷基」表示碳數1～6之烷基，「C6-C14芳香族烴氧基」表示鍵結有碳數6～14之芳香族烴基之氧基。又，所謂「A～B

員」，表示構成環之原子數(環員數)為A～B。具體而言，「4～10員之飽和雜環基」意指環員數為4～10之飽和雜環基。

【0017】本說明書中，所謂「取代基」，於未明確表示並非如此之情形時，例如可列舉：氫原子、鹵素原子、羥基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、環烷基-烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、芳香族烴基、芳烷基、飽和雜環基、不飽和雜環基等，但並不限定於其等。於存在上述取代基之情形時，於未明確表示並非如此之情形時，其個數典型而言為1個、2個或3個，較佳為1個或2個。

【0018】本說明書中，作為「鹵素原子」，具體而言，可列舉氟原子、溴原子、氯原子、碘原子，較佳為氯原子、氟原子、溴原子，更佳為氯原子、氟原子。

【0019】本說明書中，作為「烷基」，表示直鏈狀或支鏈狀之飽和烴基，例如可列舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、1-甲基丙基、異丁基、第三丁基、2,2-二甲基丙基、正戊基、異戊基、第二戊基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、正己基、異己基、3-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基等C1-C6烷基，但並不限定於其等。於本發明之實施方式中，烷基較佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、1-甲基丙基、異丁基、第三丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基，更佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基、1-乙基丙基。

【0020】本說明書中，作為「烯基」，表示具有至少1個(例如1～2個、較佳為1個)雙鍵之直鏈狀或支鏈狀之不飽和烴基，例如可列舉：乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、異丙烯基、1-、2-或3-丁烯

基、2-、3-或4-戊烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、5-己烯基等C2-C6烯基，但並不限定於其等。於本發明之實施方式中，烯基較佳為乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基。

【0021】 本說明書中，作為「炔基」，表示具有至少1個(例如1~2個、較佳為1個)三鍵之直鏈狀或支鏈狀之不飽和烴基，例如可列舉：乙炔基、1-或2-丙炔基、1-、2-或3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基等C2-C6炔基，但並不限定於其等。於本發明之實施方式中，炔基較佳為乙炔基、2-丙炔基。

【0022】 本說明書中，作為「烷氧基」，表示具有上述烷基之氧基，例如可列舉：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基及己氧基等C1-C6烷氧基，但並不限定於其等。於本發明之實施方式中，烷氧基較佳為甲氧基、乙氧基，更佳為甲氧基。

【0023】 本說明書中「環烷基」表示單環式或多環式之飽和烴基，例如可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環癸基、[2.2.0]雙環己基、[2.2.1]雙環庚烯基、[3.1.1]雙環庚烯基等C3-C10環烷基，但並不限定於其等。於本發明之實施方式中，環烷基較佳為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、[2.2.1]雙環庚烯基、[3.1.1]雙環庚烯基，尤佳為環丁基、環戊基。

【0024】 本說明書中「環烯基」表示具有至少1個(例如1~2個、較佳為1個)碳-碳雙鍵之單環式或多環式之不飽和烴基，例如可列舉：環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環癸烯基、1H,2H,3H-茛基等C4-C10環烯基，但並不限定於其等。於本發明之實施方式中，環烯基較

佳為環丁烯基、環戊烯基、1H,2H,3H-茛基，尤佳為環戊烯基。

【0025】本說明書中「環烷基-烷基」表示具有至少1個上述環烷基之上述烷基，例如可列舉：環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基及環庚基甲基等C3-C10環烷基-C1-C4烷基，但並不限定於其等。

【0026】本說明書中「鹵烷基」表示具有至少1個(較佳為1~10個、更佳為1~3個)鹵素原子之上述烷基，例如可列舉：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、1,1-二氟乙基、1,1,1-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、1-(氟甲基)-2-氟乙基、單氟-正丙基、1,1,1-三氟-正丙基、全氟-正丙基、全氟異丙基等C1-C6鹵烷基，但並不限定於其等。於本發明之實施方式中，鹵烷基較佳為具有1~3個氯或氟之C1-C4烷基，具體而言，三氟甲基、1-氟乙基、1,1-二氟乙基、1,1,1-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、1-(氟甲基)-2-氟乙基，更佳為2,2,2-三氯乙基、1-(氟甲基)-2-氟乙基。

【0027】本說明書中「烷氧基烷基」表示具有至少1個上述烷氧基之上述烷基，例如可列舉：甲氧基甲基、乙氧基乙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基等C1-C6烷氧基-C1-C6烷基，但並不限定於其等。於本發明之實施方式中，烷氧基烷基較佳為C1-C3烷氧基-C1-C4烷基，具體而言，為甲氧基甲基、乙氧基甲基，更佳為甲氧基甲基。

【0028】本說明書中「芳香族烴基」係具有不飽和鍵之包含碳及氫之環狀取代基，表示於環狀 π 電子系中包含 $4e+2$ 個(e 為1以上之整數)電子之單環式或多環式之芳香族烴基，例如可列舉苯基、萘基、四氫萘基、蒽基等，但並不限定於其等。於本發明之實施方式中，芳香族烴基較佳為苯基。

【0029】本說明書中「芳烷基」表示經芳香族烴基取代之上述烷基，例如可列舉：苄基、1-苯基乙基、苯基丙基、萘基甲基、萘基乙基等C7-C16芳烷基，但並不限定於其等。於本發明之實施方式中，芳烷基為C7-C10芳烷基，較佳為苄基、1-苯基乙基。

【0030】本說明書中「飽和雜環基」表示具有至少1個(較佳為1~5個、更佳為1~3個)選自氮原子、氧原子及硫原子中之雜原子之單環式或多環式之飽和雜環基，例如可列舉：氮丙啶基、氮雜環丁基、咪唑啶基、咪啉基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫硫代苯基、噻唑啶基、嘧啶啶基等，但並不限定於其等。於本發明之實施方式中，飽和雜環基為包含至少1個氮原子或氧原子之4~10員之飽和雜環基，較佳為氮雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、四氫呋喃基，更佳為氮雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基，最佳為四氫呋喃基。

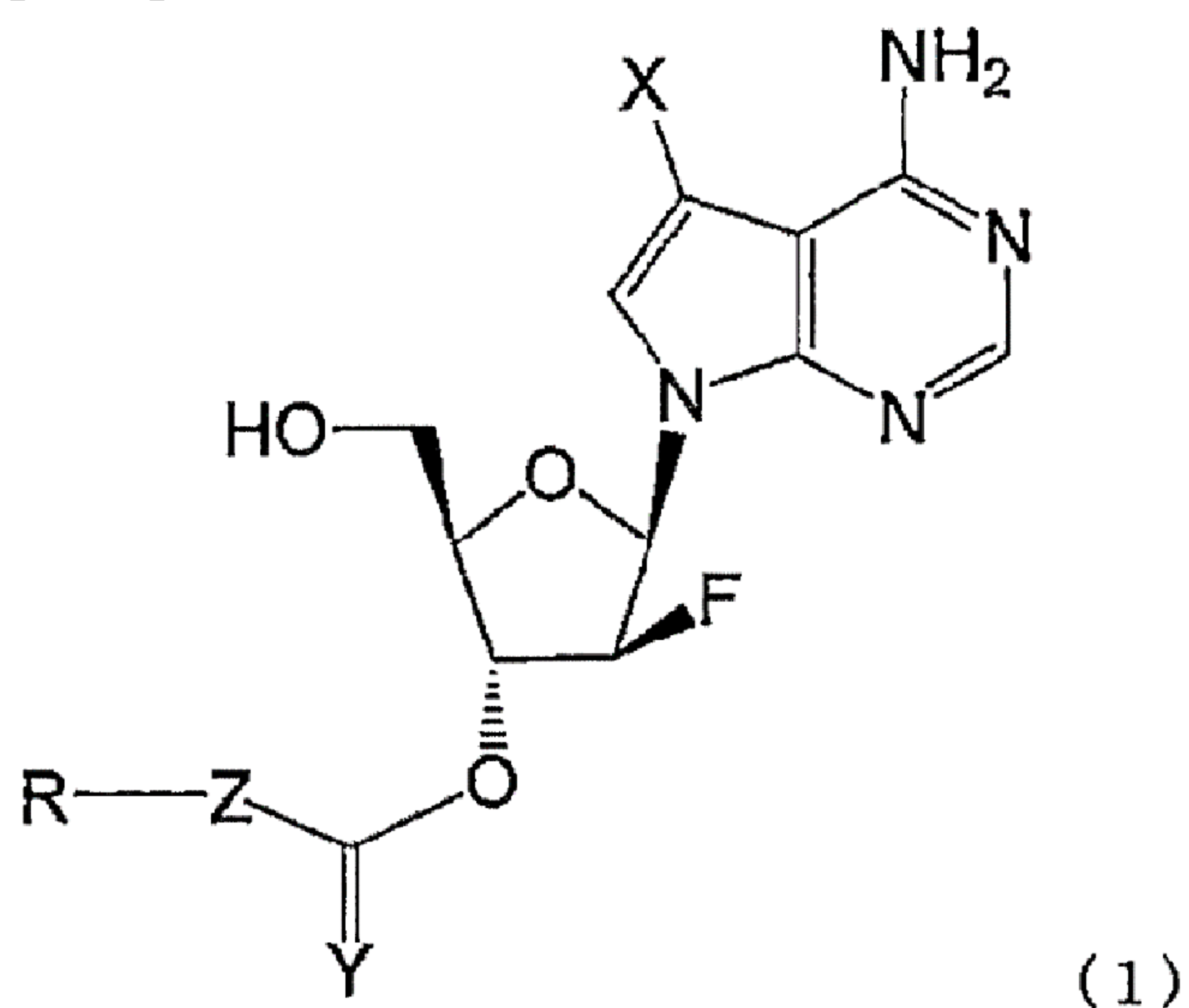
【0031】本說明書中「不飽和雜環基」表示具有至少1個(較佳為1~5個、更佳為1~3個)選自氮原子、氧原子及硫原子中之雜原子之單環式或多環式之完全不飽和或部分不飽和雜環基，例如可列舉：咪唑基、噻吩基、吡咯基、嘧啶基、異嘧啶基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、嘧二唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、三唑并吡啶基、苯并咪唑基、苯并嘧啶基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹嘧啶基、亞甲基二氧基苯基、仲乙二氧基苯基、二氫苯并呋喃基等，但並不限定於其等。於本發明之實施方式中，不飽和雜環基為5~10員之不飽和雜環基，更佳為咪唑基、吡唑基、噻唑基、異嘧啶基、呋喃基，更佳為咪唑基、吡唑基、噻唑基，最佳為咪唑基。

【0032】 本說明書中「不飽和烴基」表示包含至少一個碳-碳雙鍵或三鍵之直鏈狀或支鏈狀之不飽和烴基，例如可列舉：乙烯基、烯丙基、甲基乙烯基、1-丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、乙炔基、2-丙炔基等C2-C6不飽和烴基，但並不限定於其等。於本發明之實施方式中，不飽和烴基較佳為包含至少一個碳-碳雙鍵或三鍵之碳數2~4之直鏈狀或支鏈狀之烴基，更佳為乙烯基、烯丙基、1-丙烯基。

【0033】 <式(1)之化合物>

於本發明之一實施方式中，提供下述式(1)：

[化3]



[式中，

X表示氯原子、溴原子、或碘原子，

Y表示氧原子、或硫原子，

Z表示氧原子、或硫原子，

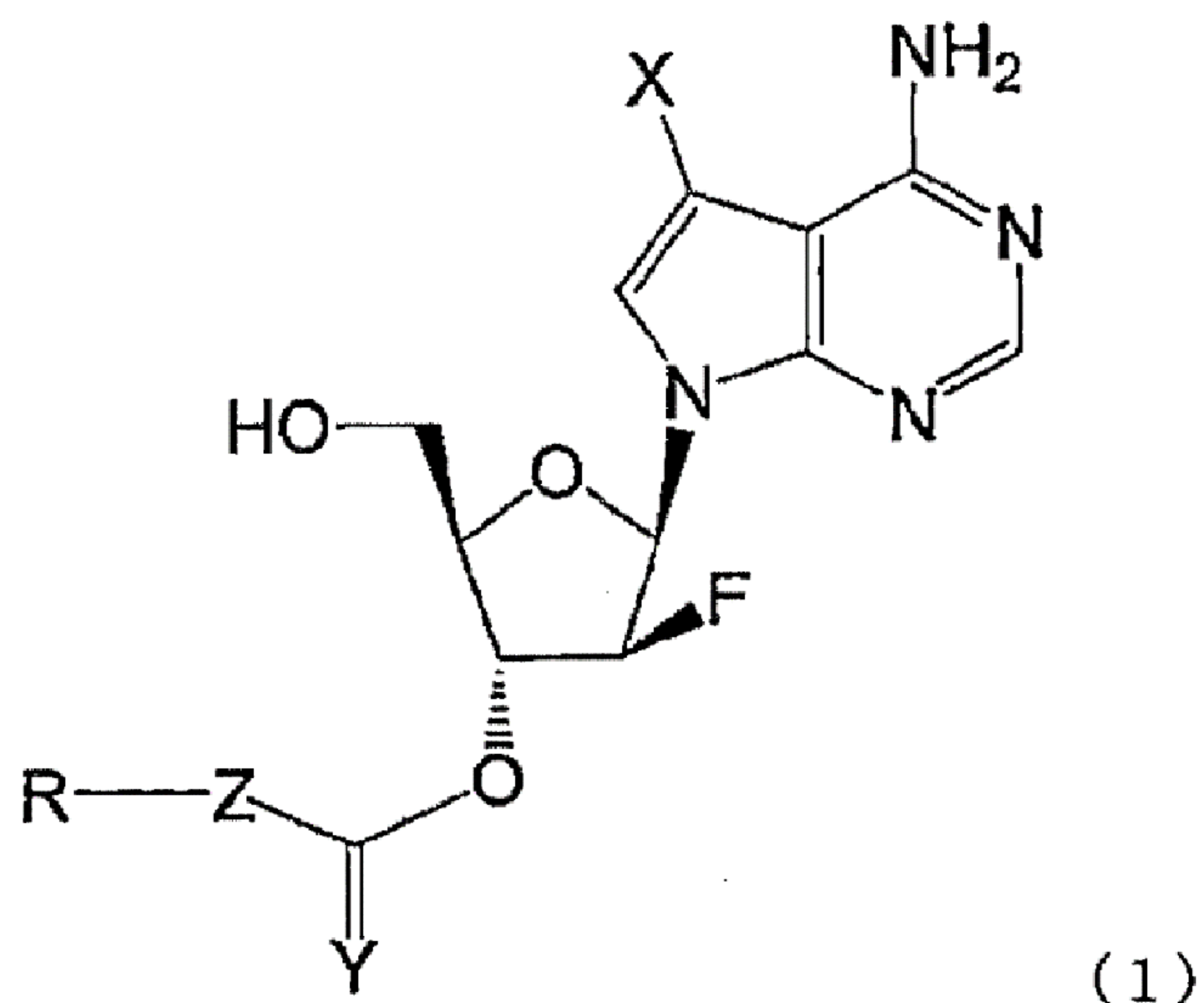
R表示可具有取代基之直鏈狀之C1-C6烷基、可具有取代基之C2-C6烯基、可具有取代基之C2-C6炔基、可具有取代基之C3-C10環烷基、可具有取代基之C4-C10環烯基、可具有取代基之C6-C10之芳香族烴基、可具有取代基之4~10員之飽和雜環基、或可具有取代基之5~10員之不飽

和雜環基]所表示之化合物。本發明之上述化合物係以吡咯并[2,3-d]嘧啶作為基本骨架之化合物，且係新穎化合物。

【0034】 於本發明之通式(I)所表示之化合物中，X表示氯原子、溴原子或碘原子。於本發明之一實施方式中，X為溴原子。於本發明之另一實施方式中，X可為碘原子。於本發明之較佳實施方式中，X為溴原子或碘原子，於進而較佳之實施方式中，X可為碘原子。

【0035】 於本發明之一實施方式中，提供下述式(1)：

[化4]



[式中，

X表示溴原子、或碘原子，

Y表示氧原子、或硫原子，

Z表示氧原子、或硫原子，

R表示可具有取代基之直鏈狀之C1-C6烷基、可具有取代基之C2-C6烯基、可具有取代基之C2-C6炔基、可具有取代基之C3-C10環烷基、可具有取代基之C4-C10環烯基、可具有取代基之C6-C10之芳香族烴基、可具有取代基之4~10員之飽和雜環基、或可具有取代基之5~10員之不飽和雜環基]所表示之化合物。本發明之上述化合物係以吡咯并[2,3-d]嘧啶

作為基本骨架之化合物，且係新穎化合物。

【0036】 於本發明之通式(I)所表示之化合物中，Y表示氧原子或硫原子。於本發明之一實施方式中，Y可為氧原子。於本發明之另一實施方式中，Y可為硫原子。於本發明之較佳實施方式中，Y可為氧原子。

【0037】 於本發明之通式(I)所表示之化合物中，Z表示氧原子或硫原子。於本發明之一實施方式中，Z可為氧原子。於本發明之另一實施方式中，Z可為硫原子。於本發明之較佳實施方式中，Z可為氧原子。

【0038】 於本發明之通式(I)所表示之化合物中，R表示可具有取代基之直鏈狀之C1-C6烷基、可具有取代基之C2-C6烯基、可具有取代基之C2-C6炔基、可具有取代基之C3-C10環烷基、可具有取代基之C4-C10環烯基、可具有取代基之C6-C10之芳香族烴基、可具有取代基之4~10員之飽和雜環基、或可具有取代基之5~10員之不飽和雜環基。

【0039】 作為R所表示之「直鏈狀之C1-C6烷基」，可列舉如上述之C1-C6烷基、例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基等，較佳為甲基、乙基、正丙基、正丁基，更佳為甲基、乙基、正丙基。

【0040】 作為R所表示之「可具有取代基之直鏈狀之C1-C6烷基」中之「取代基」，例示如上述之取代基，較佳為C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4鹵烷基、鹵素原子、或芳香族烴基，更佳為C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、氟原子、氯原子、或苯基，更佳為甲基、乙基、甲氧基、氯、氟烷基、苯基，進而較佳為甲基、乙基。

【0041】 作為R所表示之「可具有取代基之直鏈狀之C1-C6烷基」，較佳為具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4鹵烷基、鹵素原子、或芳香族烴基各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C6烷基，

更佳為具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4鹵烷基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C6烷基，

進而較佳為具有C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、C1-C3鹵烷基、氟原子、氯原子、或苯基各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C4烷基，

進而較佳為具有C1-C2烷基、C1-C2烷氧基、C1-C2鹵烷基、氟原子或氯原子各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C3烷基，

進而更佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基、1-乙基-丙基、1-(氟甲基)-2-氟乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、第三丁基、2,2-二甲基丙基、苄基、1-苯基乙基、1-甲基苄基、2,2,2-三氯乙基、三氯甲基，

最佳為乙基、異丙基、1-乙基-丙基。

【0042】作為R所表示之「C2-C6烯基」，可列舉如上述之C2-C6烯基，較佳為1-丙烯基、2-丙烯基。

【0043】作為R所表示之「可具有取代基之C2-C6烯基」中之「取代基」，例示如上述之取代基，較佳為C1-C4烷基，更佳為甲基。

【0044】作為R所表示之「可具有取代基之C2-C6烯基」，較佳為1-甲基-2-丙烯基。

【0045】作為R所表示之「C2-C6炔基」，可列舉如上述之C2-C6炔基，較佳為2-丙炔基。

【0046】作為R所表示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之「取代基」，例示如上述之取代基，較佳為甲基。

【0047】作為R所表示之「可具有取代基之C2-C6炔基」，較佳為1-甲基-2-丙炔基。

【0048】作為R所表示之「C3-C10環烷基」，可列舉如上述之C3-

C10環烷基，較佳為C3-C8環烷基，更佳為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、[2.2.1]雙環庚烯基、[3.1.1]雙環庚烯基，更佳為環戊基。

【0049】 作為R所表示之「可具有取代基之C3-C10環烷基」，較佳為C3-C8環烷基，更佳為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、[2.2.1]雙環庚烯基、[3.1.1]雙環庚烯基，更佳為環戊基。

【0050】 作為R所表示之「C4-C10環烯基」，可列舉如上述之C4-C10環烯基，較佳為1H,2H,3H-茛基、環戊烯基，更佳為環戊烯基。

【0051】 作為R所表示之「可具有取代基之C4-C10環烯基」，較佳為環戊烯基、1H,2H,3H-茛基，更佳為環戊烯基。

【0052】 作為R所表示之「C6-C10之芳香族烴基」，可列舉如上述之C6-C10之芳香族烴基，較佳為苯基、萘基，更佳為苯基。

【0053】 R所表示之「可具有取代基之C6-C10之芳香族烴基」較佳為苯基。

【0054】 R所表示之「4~10員之飽和雜環基」可列舉如上述之4~10員之飽和雜環基，較佳為4~8員之飽和雜環基，更佳為4~6員之飽和雜環基，更佳為具有至少1個氧原子之4~6員之飽和雜環基，最佳為四氫呋喃基。

【0055】 R所表示之「可具有取代基之4~10員之飽和雜環基」較佳為4~8員之飽和雜環基，更佳為4~6員之飽和雜環基，更佳為具有至少1個氧原子之4~6員之飽和雜環基，最佳為四氫呋喃基。

【0056】 R所表示之「5~10員之不飽和雜環基」可列舉如上述之5~10員之不飽和雜環基，較佳為咪唑基、吡唑基、噻唑基，更佳為咪唑基。

【0057】 R所表示之「可具有取代基之5～10員之不飽和雜環基」係咪唑基、吡唑基、噻唑基，更佳為咪唑基。

【0058】 於本發明之通式(I)所表示之化合物中，R較佳為表示可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4鹵烷基、鹵素原子、或芳香族烴基各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C6烷基；

可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、鹵素原子、或芳香族烴基各1至3個作為取代基之C3-C10環烷基；

可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、鹵素原子、或芳香族烴基各1至3個作為取代基之C4-C10環烯基；

可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、鹵素原子、或芳香族烴基各1至3個作為取代基之4～10員之飽和雜環基；或者

可具有C1-C6烷基、C1-C6烯基、C1-C6炔基、C1-C4烷氧基、羥基、或鹵素原子、或芳香族烴基各1至3個)作為取代基之5～10員之不飽和雜環基。

【0059】 於本發明之通式(I)所表示之化合物中，R更佳為表示可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4鹵烷基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C6烷基；

可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之C3-C10環烷基；

可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之C4-C10環烯基；或

可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之4～10員之飽和雜環基。

【0060】 於本發明之通式(I)所表示之化合物中，R更佳為表示可具有C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、C1-C3鹵烷基、氟原子、氯原子、或苯基各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C4烷基；

可具有C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、或鹵素原子各1至2個作為取代基之C3-C8環烷基；

可具有C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、或鹵素原子各1至2個作為取代基之C4-C8環烯基；或

可具有C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、或鹵素原子各1至3個作為取代基之4～8員之飽和雜環基。

【0061】 於本發明之通式(I)所表示之化合物中，R進而較佳為表示可具有C1-C2烷基、C1-C2烷氧基、C1-C2鹵烷基、氟原子或氯原子各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C3烷基；

可具有C1-C2烷基、或C1-C2烷氧基、氟原子或氯原子各1至2個作為取代基之C3-C7環烷基；

可具有C1-C2烷基、或C1-C2烷氧基、氟原子或氯原子各1至2個作為取代基之C4-C6環烯基；或

可具有C1-C2烷基、C1-C2烷氧基、氟原子或氯原子各1至3個作為取代基之4～6員之飽和雜環基。

【0062】 於本發明之通式(I)所表示之化合物中，R進而較佳為表示甲基、乙基、正丙基、異丙基、1-乙基-丙基、2-乙基-丙基、2,2-二甲基丙基、1-(氟甲基)-2-氟乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、第三丁基、2,2,2-三氯甲基、苄基、1-苯基乙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、[2.2.1]雙環庚烯基、[3.1.1]雙環庚烯基、環戊烯基、環戊基、

1H,2H,3H-茛基、四氫呋喃基。

【0063】 於本發明之通式(I)所表示之化合物中，R最佳為表示乙基、異丙基、1-乙基-丙基、環戊基、[2.2.1]雙環庚烯基、[3.1.1]雙環庚烯基、環戊烯基。

【0064】 於本發明之一實施方式中，提供如下化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係式(I)中，

X表示氯原子、溴原子或碘原子，

Y表示氧原子或硫原子，

Z表示氧原子或硫原子，

R表示可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4鹵烷基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C6烷基；

可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之C3-C10環烷基；

可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之C4-C10環烯基；或

可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之4～10員之飽和雜環基。

【0065】 於本發明之一實施方式中，提供如下化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係式(I)中，

X表示氯原子、溴原子或碘原子，

Y表示氧原子或硫原子，

Z表示氧原子或硫原子，

R表示可具有C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、C1-C3鹵烷基、氟原子、

氯原子、或苯基各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C4烷基；

可具有C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、或鹵素原子各1至2個作為取代基之C3-C8環烷基；

可具有C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、或鹵素原子各1至2個作為取代基之C4-C8環烯基；或

可具有C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、或鹵素原子各1至3個作為取代基之4～8員之飽和雜環基。

【0066】 於本發明之一實施方式中，提供如下化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係式(I)中，

X表示溴原子或碘原子，

Y表示氧原子或硫原子，

Z表示氧原子或硫原子，

R表示可具有C1-C2烷基、C1-C2烷氧基、C1-C2鹵烷基、氟原子或氯原子各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C3烷基；

可具有C1-C2烷基、C1-C2烷氧基、氟原子或氯原子各1至2個作為取代基之C3-C7環烷基；

可具有C1-C2烷基、C1-C2烷氧基、氟原子或氯原子各1至2個作為取代基之C4-C6環烯基；或

可具有C1-C2烷基、C1-C2烷氧基、氟原子或氯原子各1至3個作為取代基之4～6員之飽和雜環基。

【0067】 於本發明之一實施方式中，提供如下化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係式(I)中，

X表示碘原子，

Y表示氧原子或硫原子，

Z表示氧原子或硫原子，

R表示可具有1至3個C1-C2烷基、或C1-C2鹵烷基作為取代基之直鏈狀之C1-C6烷基；可具有1至3個C1-C2烷基作為取代基之C3-C6環烷基；或

可具有1至3個C1-C2烷基作為取代基之C4-C6環烯基。

【0068】於本發明之一實施方式中，提供如下化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係式(I)中，

X表示碘原子，

Y表示氧原子或硫原子，

Z表示氧原子或硫原子，

R表示甲基、乙基、正丙基、異丙基、1-乙基-丙基、2-乙基-丙基、2,2-二甲基丙基、1-(氟甲基)-2-氟乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、第三丁基、2,2,2-三氯甲基、苄基、1-苯基乙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、[2.2.1]雙環庚烯基、環戊烯基、環戊基、1H,2H,3H-茛莖基、四氫呋喃基。

【0069】於本發明之一實施方式中，提供如下化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係式(I)中，

X表示碘原子，

Y表示氧原子，

Z表示氧原子或硫原子，

R表示乙基、異丙基、1-乙基-丙基、環戊基、[2.2.1]雙環庚烯基、環戊烯基。

【0070】 於本發明之一實施方式中，提供如下化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係式(I)中，

X表示碘原子，

Y表示氧原子或硫原子，

Z表示氧原子或硫原子，

R表示可具有取代基之直鏈狀之C1-6烷基；可具有取代基之C3-10環烷基；可具有取代基之C4-10環烯基，且

R中與Z鍵結之碳為二級碳原子。於本發明之實施方式中，式(I)所表示之化合物可藉由使用R-OH或R-SH導入R而獲得。於在R中與Z鍵結之碳為二級碳原子之情形時，Z為氧原子時，R-OH選擇二級醇，Z為硫原子時，R-SH選擇二級硫醇。於R-OH為二級醇之情形時，作為可使用之R-OH，例如可列舉：異丙醇、環戊醇、1-乙基丙烷-1-醇、環戊烯醇、1-苯乙烷-1-醇、[2.2.1]雙環庚烷-1-醇、1-(氟甲基)-2-氟乙烷-1-醇等，但並不限定於其等。又，於R-SH為二級硫醇之情形時，作為可使用之R-SH，例如可列舉異丙硫醇等，但並不限於此。

【0071】 於本發明之較佳實施方式中，提供如下化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係式(I)中，

X表示碘原子，

Y表示氧原子，

Z表示氧原子，

R表示可具有直鏈狀之C1-6烷基、C1-C4鹵烷基、鹵素、或C6-10之芳香族烴基作為取代基之直鏈狀之C1-6烷基；

可具有直鏈狀之C1-6烷基、鹵素、或C6-10之芳香族烴基作為取代基

之C3-10環烷基；或

可具有直鏈狀之C1-6烷基、鹵素、或C6-10之芳香族烴基作為取代基之C4-10環烯基；且

R中與Z鍵結之碳為二級碳原子。

【0072】 於本發明之更佳之實施方式中，提供如下化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係式(I)中，

X表示碘原子，

Y表示氧原子，

Z表示氧原子，

R表示可具有1個直鏈狀之C1-6烷基、1個C1-C4鹵烷基、1～2個氟、或1個C6-10之芳香族烴基作為取代基之直鏈狀之C1-6烷基；

可具有1個直鏈狀之C1-6烷基、1～2個氟、或1個C6-10之芳香族烴基作為取代基之C3-10環烷基；或可具有1個直鏈狀之C1-6烷基、1～2個氟、或1個C6-10之芳香族烴基作為取代基之C4-10環烯基；且

R中與Z鍵結之碳為二級碳原子。

【0073】 於本發明之進而更佳之實施方式中，提供如下化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係式(I)中，

X表示碘原子，

Y表示氧原子，

Z表示氧原子，

R表示可具有1個直鏈狀之C1-3烷基、1個C1-C3鹵烷基、1～2個氟、或1個苯基作為取代基之直鏈狀之C1-3烷基；

可具有1個直鏈狀之C1-3烷基、1～2個氟、或1個苯基作為取代基之

C4-8環烷基；或

可具有1個直鏈狀之C1-3烷基、1~2個氟、或1個苯基作為取代基之

C4-6環烯基；且

R中與Z鍵結之碳為二級碳原子。

【0074】 於本發明之另一實施方式中，提供如下化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係式(I)中，

X表示氯原子、溴原子或碘原子，

Y表示氧原子，

Z表示氧原子或硫原子，

R表示可具有取代基之直鏈狀之C1-C6烷基、可具有取代基之C2-C6烯基、可具有取代基之C2-C6炔基、可具有取代基之C3-C10環烷基、可具有取代基之C4-C10環烯基、可具有取代基之C6-C10之芳香族烴基、可具有取代基之4~10員之飽和雜環基、或可具有取代基之5~10員之不飽和雜環基。

【0075】 於本發明之較佳實施方式中，提供如下化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係

X表示溴原子或碘原子，

Y表示氧原子，

Z表示氧原子，

R表示可具有取代基之直鏈狀之C1-C6烷基、可具有取代基之C2-C6烯基、可具有取代基之C2-C6炔基、可具有取代基之C3-C10環烷基、可具有取代基之C4-C10環烯基、可具有取代基之C6-C10之芳香族烴基、可具有取代基之4~10員之飽和雜環基、或可具有取代基之5~10員之不飽

和雜環基。

【0076】 於本發明之另一實施方式中，提供如下化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係式(I)中，

X表示溴原子或碘原子，

Y表示氧原子或硫原子，

Z表示氧原子，

R表示可具有取代基之直鏈狀之C1-C6烷基、可具有取代基之C2-C6烯基、可具有取代基之C2-C6炔基、可具有取代基之C3-C10環烷基、可具有取代基之C4-C10環烯基、可具有取代基之C6-C10之芳香族烴基、可具有取代基之4~10員之飽和雜環基、或可具有取代基之5~10員之不飽和雜環基。

【0077】 於本發明之較佳實施方式中，提供如下化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係式(I)中，

X表示溴原子，

Y表示氧原子，

Z表示氧原子，

R表示可具有取代基之直鏈狀之C1-C6烷基、可具有取代基之C2-C6烯基、可具有取代基之C2-C6炔基、可具有取代基之C3-C10環烷基、可具有取代基之C4-C10環烯基、可具有取代基之C6-C10之芳香族烴基、可具有取代基之4~10員之飽和雜環基、或可具有取代基之5~10員之不飽和雜環基。

【0078】 於本發明之另一實施方式中，提供如下化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係式(I)中，

X表示碘原子，

Y表示氧原子或硫原子，

Z表示氧原子或硫原子，

於Y及Z為氧原子之情形時，R表示可具有取代基之直鏈狀之C1-C6烷基、可具有取代基之C2-C6烯基、可具有取代基之C2-C6炔基、可具有取代基之C3-C10環烷基、可具有取代基之C4-C10環烯基、可具有取代基之C6-C10之芳香族烴基、可具有取代基之4~10員之飽和雜環基、或可具有取代基之5~10員之不飽和雜環基，於Y為硫原子、及Z為氧原子之情形時，R表示經直鏈狀C1-C6烷基取代之直鏈狀C1-C6烷基，

於Y為氧原子且Z為硫原子之情形時，R表示可經直鏈狀之C1-C6烷基取代之直鏈狀之C1-C6烷基。

【0079】 於本發明之一實施方式中，作為具體之本發明之化合物，可例示以下之化合物或其藥學上所容許之鹽，但並不限定於其等。

(1)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊酯；

(2)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯異丙酯；

(3)硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-環戊酯；

(4)硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-異丙酯；

(5)硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-乙酯；

(6)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯1-甲基丙酯；

(7)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊-3-烯-1-基酯；

(8)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)酯。

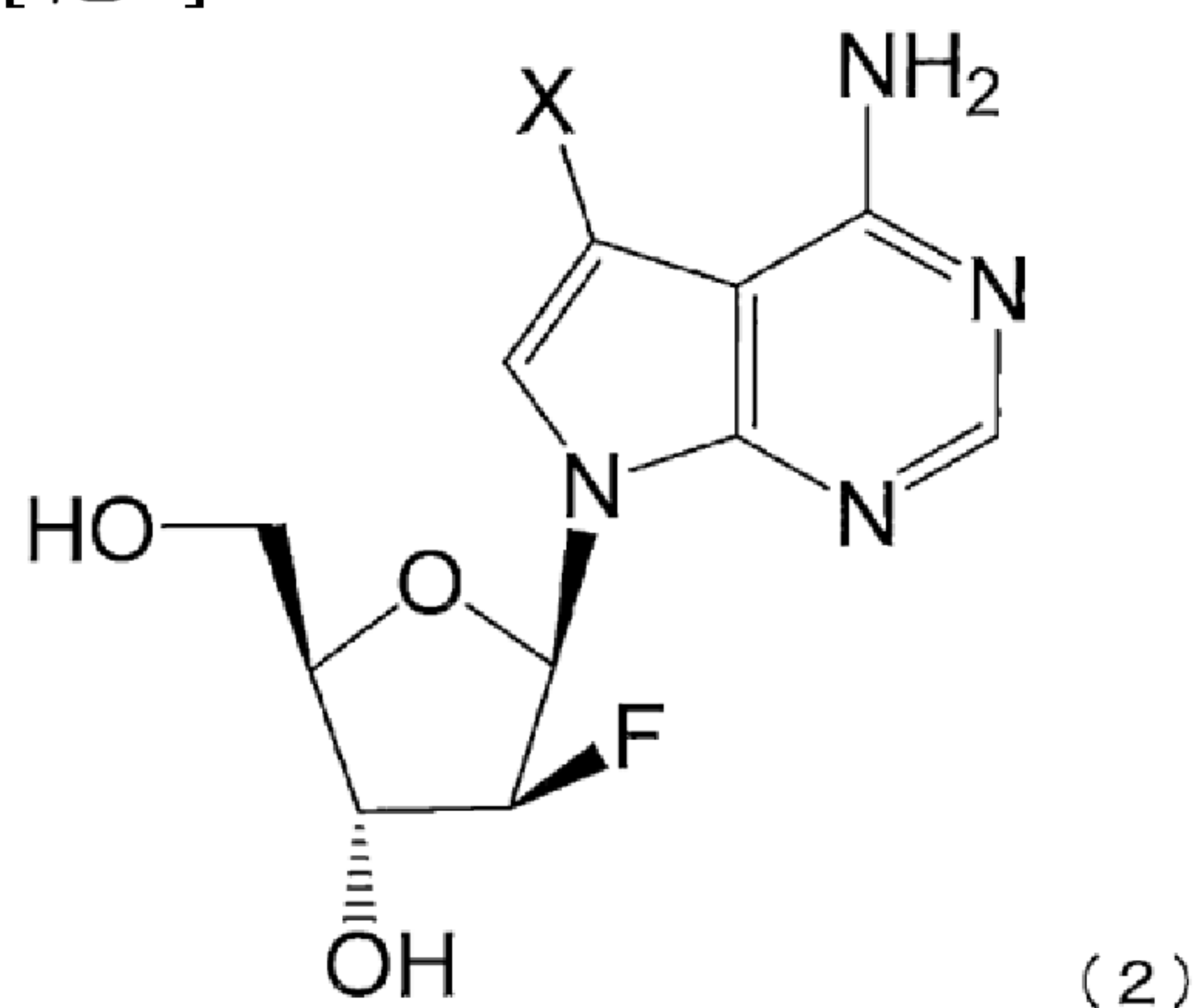
【0080】 於本發明之較佳實施方式中，本發明之化合物可為上述(1)~(8)之化合物或其藥學上所容許之鹽中較佳為選自由以下所組成之群中之化合物或其藥學上所容許之鹽。

(1)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊酯；或

(2)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯異丙酯。

【0081】 於本發明之一實施方式中，提供下述式(2)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽：

[化5]



[式中，

X表示氯原子、溴原子、或碘原子]。

【0082】 於本發明之一實施方式中，關於本發明之化合物，係提供選自由以下所組成之群中之化合物或其藥學上所容許之鹽。

(1)(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇、

(2)(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇、或

(3)(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇

【0083】 <式(1)所表示之化合物之製造方法>

繼而，對於本發明之化合物之製造法進行說明。

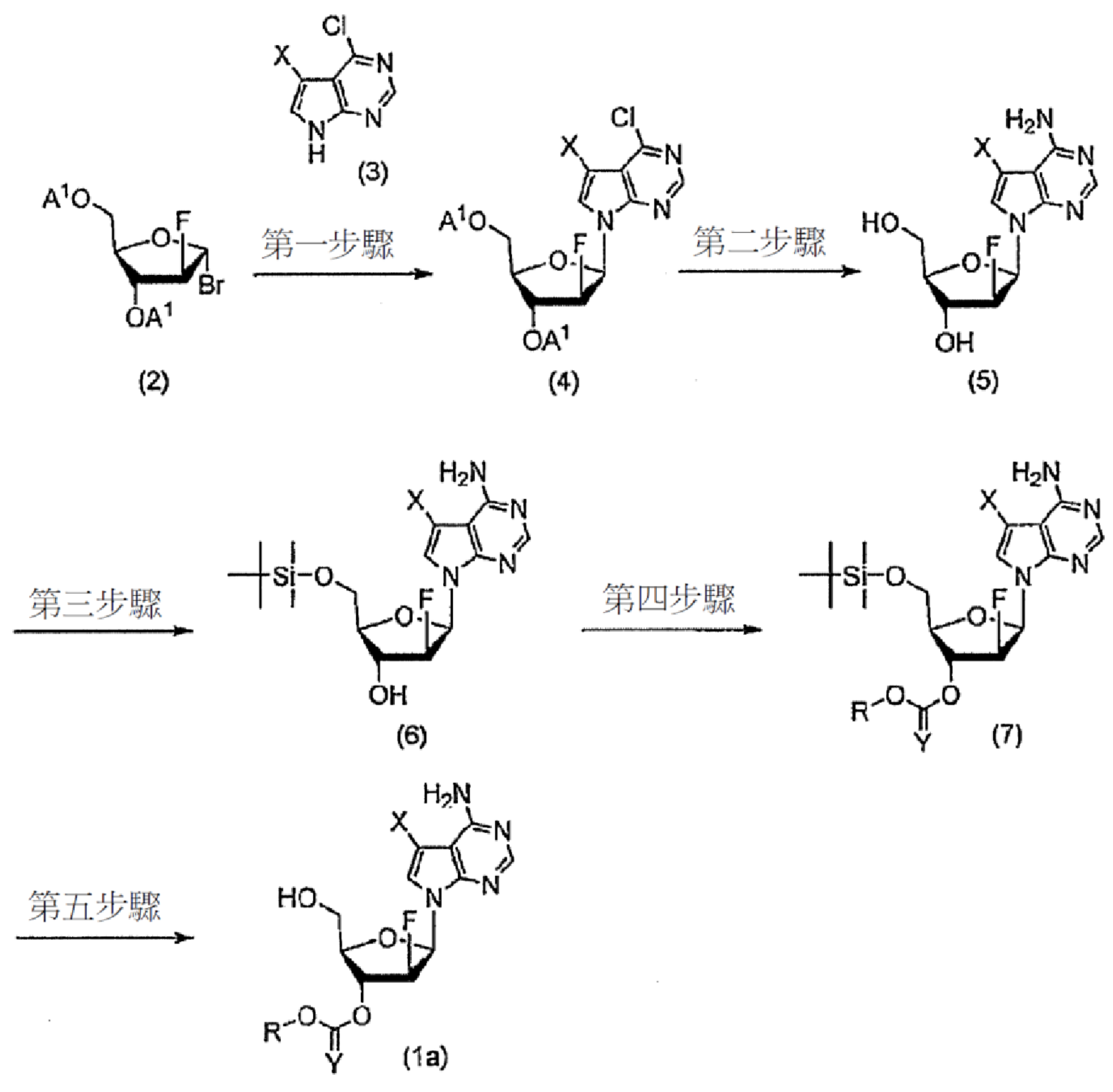
【0084】 本發明之式(1)所表示之化合物例如可藉由下述製造法或實施例所示之方法等進行製造。但，本發明之式(1)所表示之化合物之製造法並不限定於該等反應例。各步驟中所獲得之生成物可藉由既知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化或不進行單離純化而供於下一步驟。又，於下述製造法中，不管有無記載，均可視需要導入保護基、或進行去保護，各步驟之順序亦可適當變更。

【0085】 關於各步驟中所獲得之生成物及原料，藉由視需要導入能夠容易地轉化為上述官能基之保護基，而能夠於各步驟中具有效果，或者亦能夠調換各步驟。作為此處所使用之保護基，例如可使用文獻記載之方法[Greene及Wuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons Inc、2014年]中所記載之保護基等，只要視各步驟中所使用之反應條件來適當選擇即可。導入該保護基並進行反應後，視

需要去除保護基，藉此可獲得所需之化合物。

【0086】 [製造法1]通式(1a)(通式(1)中，Z為氧原子)之化合物之製造法

[化6]



[式中，X、Y、R係與上述含義相同，A¹表示鹽基]

【0087】 (第一步驟)

本步驟中，可於鹼存在下使通式(2)所表示之化合物與通式(3)所表示之化合物進行反應而獲得通式(4)所表示之化合物。

【0088】 通式(2)所表示之化合物之A¹只要為可藉由氨而去保護者，則無特別限制，可列舉苯甲醯基、乙醯基等醯基。

【0089】 作為本反應中所使用之鹼，可列舉氫氧化鈉、氫化鈉、氫化鋰、氫化鉀、氫氧化鉀等無機鹼。作為本反應中所使用之溶劑，只要為不會參與反應者，則無特別限制，例如可列舉乙腈、二噁烷、四氫呋

喃、N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞碲等，其等可單獨使用或混合使用。於反應時，亦可視需要使用三(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)胺等有機三級胺。於該反應中，相對於通式(2)所表示之化合物1莫耳，使用0.5~20莫耳量左右、較佳為0.7~5莫耳量左右之通式(3)所表示之化合物；1.0~40莫耳量、較佳為1.4~10莫耳量左右之鹼；及0.01~10莫耳量、較佳為0.02~5莫耳量左右之有機三級胺。反應溫度為-30~100℃，較佳為-20~60℃，反應時間為0.1~48小時，較佳為1~24小時。

【0090】(第二步驟)

於本步驟中，可使通式(4)所表示之化合物與氨進行反應而製造通式(5)所表示之化合物。

【0091】作為本反應中所使用之溶劑，只要為不會參與反應者，則無特別限制，例如可列舉二噁烷、二甲氧基乙烷、四氫呋喃、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞碲、水等，其等可單獨使用或混合使用。於該反應中，相對於通式(4)所表示之化合物1莫耳，使用3~1000莫耳量左右、較佳為5~500莫耳量左右之氨。反應溫度為0~200℃，較佳為20~150℃，反應時間為0.1~48小時，較佳為1~24小時。

【0092】(第三步驟)

本步驟中，可使通式(5)所表示之化合物與第三丁基二甲基矽烷化試劑進行反應而製造僅5'位得到保護之通式(6)所表示之化合物。

【0093】作為本反應中所使用之第三丁基二甲基矽烷化試劑，可列舉第三丁基二甲基氯矽烷等。作為本反應中所使用之溶劑，只要為不會參與反應者，則無特別限制，例如可列舉：二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、四氫呋喃、二噁烷、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲

基亞砒等，其等可單獨使用或混合使用。於反應時，亦可視需要使用鹼。作為鹼，可列舉：咪唑、1-甲基咪唑、三乙胺、三丙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基咪啉、吡啶、4-(N,N-二甲胺基)吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶等有機胺類或碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等無機鹼，亦可僅使用鹼作為溶劑。於該反應中，相對於通式(5)所表示之化合物1莫耳，使用1~20莫耳量左右、較佳為1~10莫耳量左右之第三丁基二甲基矽烷化試劑；1~5000莫耳量左右、較佳為1~1000莫耳量左右之鹼。反應溫度為-30~100℃，較佳為-10~60℃，反應時間為0.1~100小時，較佳為1~48小時。

【0094】(第四步驟)

本步驟中，可使通式(6)所表示之化合物與RO-C(=Y)-Wa(R、Y係與上述含義相同，Wa表示鹵素、對硝基苯氧基、或1H-咪唑-1-基)所表示之碳酸酯化試劑或烷氧基硫羰基化試劑進行反應而製造通式(7)所表示之化合物。

【0095】本反應中所使用之RO-C(=Y)-Wa所表示之化合物亦可依據通常既知之方法進行調整。例如亦可藉由使三光氣與相對應之R-OH(R係與上述含義相同)所表示之醇進行反應而獲得。RO-C(=Y)-Wa所表示之化合物可視需要進行單離純化，但亦可不進行純化而用於本步驟。本反應只要依據通常既知之方法即可，作為所使用之溶劑，只要為不會參與反應者，則無特別限制，例如可列舉二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、乙酸乙酯、四氫呋喃、二噁烷、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砒等，其等可單獨使用或混合使用。於反應時，亦可視需要使用鹼。作為鹼，可列舉：咪唑、1-甲基咪唑、三乙胺、三丙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基咪啉、吡啶、4-(N,N-二甲胺基)吡啶、二甲基吡啶、三甲基

吡啶、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯等有機胺類或碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等無機鹼，其等可單獨使用或混合使用，又，亦可僅使用鹼作為溶劑。於該反應中，相對於通式(6)所表示之化合物1莫耳，使用1~20莫耳量左右、較佳為1~10莫耳量左右之 RO-C(=Y)-Wa 所表示之化合物；1~5000莫耳量左右、較佳為1~1000莫耳量左右之鹼。反應溫度為 $-30\sim 130^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，反應時間為0.1~100小時，較佳為1~48小時。

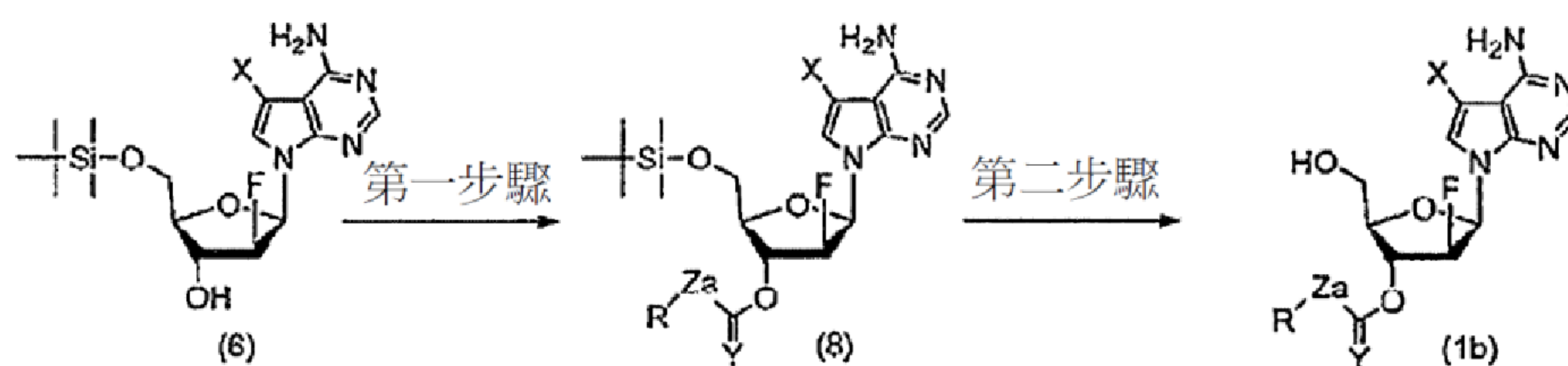
【0096】 (第五步驟)

本步驟中，可使通式(7)所表示之化合物與去保護化試劑進行反應，僅對5'位進行去保護而製造通式(1a)所表示之化合物。

【0097】 作為所使用之溶劑，只要為不會參與反應者，則無特別限制，例如可列舉二氯甲烷、甲苯、乙酸乙酯、四氫呋喃、二噁烷、異丙醇、乙醇、甲醇、水等，其等可單獨使用或混合使用。作為所使用之去保護化試劑，只要為通常矽烷基之去保護所使用者，則無特別限制，例如可列舉：氟化四丁基銨、氟化氫、氟化鉀等氟化物離子試劑、鹽酸、溴化氫、硫酸、磷酸等礦酸、或三氟乙酸、乙酸、丙酸、甲酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等有機酸。於該反應中，相對於通式(7)所表示之化合物1莫耳，使用0.5~1000莫耳量左右、較佳為1~100莫耳量左右之去保護化試劑，反應溫度為 $-30\sim 130^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $-10\sim 80^{\circ}\text{C}$ ，反應時間為0.1~100小時，較佳為0.5~24小時。

【0098】 [製造法2]通式(1b)(通式(1)中，Z為硫原子)之化合物之製造法

[化7]



[式中，X、Y、R係與上述含義相同，Za表示硫原子]

【0099】 (第一步驟)

於本步驟中，可使通式(6)所表示之化合物與Wb-C(=Y)-Wb(Y係與上述含義相同，Wb表示對硝基苯氧基、或1H-咪唑-1-基)所表示之試劑進行反應後，進而繼而使R-SH(R係與上述含義相同)所表示之硫醇進行反應而製造通式(8)所表示之化合物。

【0100】作為本反應中所使用之溶劑，只要為不會參與反應者，則無特別限制，例如可列舉二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、乙酸乙酯、四氫呋喃、二噁烷、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷等，其等可單獨使用或混合使用。於反應時，亦可視需要使用鹼。作為鹼，可列舉：咪唑、1-甲基咪唑、三乙胺、三丙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基咪啉、吡啶、4-(N,N-二甲胺基)吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯等有機胺類或碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等無機鹼，其等可單獨使用或混合使用，又，亦可僅使用鹼作為溶劑。作為本反應中所使用之Wb-C(=Y)-Wb所表示之化合物，例如可列舉碳酸雙(對硝基苯基)酯、羰基二咪唑、硫羰基二咪唑等。於該反應中，相對於通式(6)所表示之化合物1莫耳，使用1~20莫耳量左右、較佳為1~10莫耳量左右之Wb-CY-Wb所表示之化合物；1~1000莫耳量左右、較佳為1~100莫耳左右之R-SH所表示之硫醇；1~5000莫耳量左右、較佳為1~1000莫耳量左右之鹼。反應溫度為-30~130℃，較佳為-10~100℃，反應時間為0.1~100小時，較佳為1~48小時。

【0101】(第二步驟)

本步驟中，可使通式(8)所表示之化合物與去保護化試劑進行反應，僅對5'位進行去保護而製造通式(1b)所表示之化合物。

【0102】作為所使用之溶劑，只要為不會參與反應者，則無特別限制，例如可列舉二氯甲烷、甲苯、乙酸乙酯、四氫呋喃、二噁烷、異丙醇、乙醇、甲醇、水等，其等可單獨使用或混合使用。作為所使用之去保護化試劑，只要為通常矽烷基之去保護所使用者，則無特別限制，例如可列舉：氟化四丁基銨、氟化氫、氟化鉀等氟化物離子試劑、鹽酸、溴化氫、硫酸、磷酸等礦酸、或三氟乙酸、乙酸、丙酸、甲酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等有機酸。於該反應中，相對於通式(8)所表示之化合物1莫耳，使用0.5～1000莫耳量左右、較佳為1～100莫耳量左右之去保護化試劑，反應溫度為-30～130℃，較佳為-10～80℃，反應時間為0.1～100小時，較佳為0.5～24小時。

【0103】如此，可製造通式(1)所表示之化合物或其藥學上可容許之鹽中於3'位具有碳酸酯之通式(1a)、或於3'位具有硫代碳酸酯之通式(1b)。

【0104】如此製造之通式(1)所表示之化合物或其藥學上可容許之鹽可藉由通常使用之方法進行純化。作為具體之純化方法，可列舉：利用矽膠層析法或逆相層析法之分取、利用有機層與水層之萃取等，但並不限定於該等純化方法。

【0105】本發明化合物係具有吡咯并嘧啶骨架之新穎碳酸酯化合物或其藥學上可容許之鹽，亦可稱為新穎核苷衍生物。本發明化合物可用作藉由於生物體內去除磷酸酯而轉化為具有抗腫瘤效果之活性核苷衍生物之

前藥。藉此，可進一步改善活性核苷衍生物所具有之藥物動力學，可進一步緩和活性核苷衍生物所具有之毒性，因此本發明化合物可用作極優異之抗腫瘤劑。

【0106】利用本發明化合物之毒性緩和無關供投予本發明化合物之動物種類均得以實現。該緩和例如可根據所投予之動物種類之體重減少之抑制、血液成分減少之抑制等來進行確認。

【0107】於本發明化合物具有光學異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物等異構物之情形時，只要無特別明確記載，則所有異構物及混合物均包含於本發明化合物中。

【0108】所謂本發明化合物之鹽，意指藥學上可容許之鹽，可列舉鹼加成鹽或酸加成鹽。

【0109】本發明化合物或其藥學上可容許之鹽可為非晶質，亦可為結晶。又，晶形單一者及多形混合物均包含於本發明化合物或其藥學上可容許之鹽中。本發明化合物或其藥學上可容許之鹽可為溶劑合物(例如，水合物等)，亦可為無溶劑合物，均包含於本發明化合物或其藥學上可容許之鹽中。於本發明化合物或其藥學上可容許之鹽中亦包含經同位素(例如， ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等標記之化合物。

【0110】於本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽用作醫藥時，能夠視需要調配藥學上可容許之載體，並視預防或治療目的而採用各種投予形態，作為該醫藥之形態，例如可為經口劑、注射劑、栓劑、軟膏劑、貼附劑等之任一者，較佳為採用經口劑、或注射劑，更佳為採用經口劑。

【0111】作為本發明化合物之投予形態，可列舉包含(1)～(8)中所記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之經口劑、或注射劑，但並不限定於其

等。

(1)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊酯；

(2)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯異丙酯；

(3)硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-環戊酯；

(4)硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-異丙酯；

(5)硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-乙酯；

(6)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯戊烷-3-基酯；

(7)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊-3-烯-1-基酯；

(8)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)酯。

【0112】作為本發明化合物之各種投予形態，更佳為可列舉(1)、(2)中所記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之經口劑、或注射劑。

(1)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊酯；或

(2)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯異丙酯。

【0113】作為本發明化合物之各種投予形態，較佳為可列舉(1)中所記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之經口劑、(1)中所記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之注射劑、(2)中所記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之經口劑、或(2)中所記載之化合物或其藥學上可容許之鹽之注射劑。

【0114】本發明化合物之投予形態更佳為上述(1)之經口劑、或上述(2)之經口劑。

【0115】該等投予形態可藉由各業者所既知之製劑方法來進行製造。

【0116】關於「進行治療」或「治療」，於在本說明書中使用之情形時，包括以治療或改善癌症為目的、或以抑制癌症之進展、產生、或復發、或者緩和症狀為目的來進行治療。

【0117】關於「有效量」，於在本說明書中使用之情形時，係指誘發組織、系統、動物或人類之生物學或醫學應答之藥學活性之藥劑量。其係由研究者、獸醫、醫生或其他臨床醫生來決定。於本發明之一實施方式中，「有效量」意指緩和人類患者之至少1個臨床症狀之醫藥活性劑之量。於本發明之一實施方式中，「有效量」亦可為「預防之有效量」、即足以預防癌症之量。於本發明之一實施方式中，關於與烷化劑併用投予之情形時之「有效量」，考慮本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽及烷化劑各自之藥劑藥效與副作用兩者，可自單劑時之有效量適當減量。本發明之一實施方式中，關於與放射線療法併用之情形時之「有效量」，考慮本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽及放射線療法各自之效果與副作用兩者，可自單劑時之有效量適當減量。

【0118】關於「對象」，於在本說明中使用之情形時，包括哺乳動物及非哺乳動物兩者之動物、較佳為人類。於本發明之一實施方式中，對象為人類患者，可為被診斷為需要治療與本說明書中所揭示之癌症相關之臨床症狀或醫學狀態之人類。對象有需要治療既有癌症之情形，或者有需要用以預防或減少癌症產生風險之預防性治療之情形。於在本說明書中使用之情形時，「需要」既有癌症之治療或預防性治療之對象包括由醫療專家所決定之需要性、以及患者對於此種治療之迫切期望兩者。

【0119】於本發明之一實施方式中，提供一種抗腫瘤劑，其包含本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽作為有效成分。又，於本發明之另一實施方式中，提供一種腫瘤之預防及/或治療方法，其包括向需要其之對象投予本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽。又，於本發明之又一實施方式中，提供一種用以製造抗腫瘤劑之本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途。又，於本發明之又一實施方式中，提供一種用以預防及/或治療腫瘤之本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽。

【0120】於本發明之一實施方式中，提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽。本發明之一實施方式之醫藥組合物包含本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽、及藥學上可容許之載體。又，於本發明之另一實施方式中，提供一種用以製造醫藥組合物之本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途。於本發明之又一實施方式，提供一種用以作為醫藥使用之本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽。

【0121】於本發明之一實施方式中，本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽可與烷化劑及/或放射線療法併用。

【0122】於本發明之一實施方式中，提供一種本發明之化合物或其

藥學上可容許之鹽，其特徵在於與烷化劑併用投予。於本發明之另一實施方式中，提供一種用以製造抗腫瘤劑之本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於與烷化劑併用投予。於本發明之又一實施方式中，提供一種用以治療腫瘤之本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽，其特徵在於與烷化劑併用投予。

【0123】本發明中，「烷化劑」於體內對於癌症具有活性，且係與本發明之化合物不同之任意之醫藥活性劑(或其醫藥上所容許之鹽)。關於供併用之烷化劑，包括供併用之烷化劑之前藥、游離酸、游離鹼及藥學上所容許之鹽。一般而言，任意適當追加之抗癌劑係與本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽之任意組合，可以單次投予製劑(例如固定用量藥物之組合)或1個以上之不同形態來使用。單次投予製劑能夠向對象與醫藥活性劑同時投予(不同之醫藥活性劑之同時投予)、或逐次投予、或個別投予。於特定之實施方式中，本發明之化合物及併用之烷化劑係間隔數分鐘、或間隔數小時、或間隔數天來投予。於一實施方式中，如上所述，於醫藥製劑中包含1種或複數種追加之抗癌劑。

【0124】本發明中，作為「烷化劑」之例，可列舉：氯芥苯丁酸、萘氮芥、氯磷醯胺、環磷醯胺、雌莫司汀、異環磷醯胺、甘露氮芥、二氯甲基二乙胺、鹽酸二氯甲基二乙胺、美法侖、新氮芥、苯芥膽甾醇、潑尼莫司汀、三氯氮芥氯乙胺、曲磷胺、及尿嘧啶氮芥；白消安、英丙舒凡、哌泊舒凡等磷酸烷基酯；卡莫司汀、氯脲黴素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、鏈脲佐菌素、TA-07等亞硝基脲；六甲蜜胺、噻替派、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基硫代磷醯胺、三伸乙基磷醯胺、三羥甲三聚氰胺等伸乙亞胺與甲基化三聚氰胺；氮莫司汀；苯達莫司汀；達卡巴

嗉；伊托格魯；伊洛福芬；馬磷醯胺；二溴甘露醇；二溴衛矛醇；哌泊溴烷；甲基苄肼；帝盟多；蘇消安；三亞胺醯、二去水衛矛醇等，但並不限定於其等。

【0125】於本發明之較佳實施方式中，「烷化劑」係氯芥苯丁酸、雌莫司汀、異環磷醯胺、美法侖、卡莫司汀、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、六甲蜜胺、苯達莫司汀、達卡巴嗪、甲基苄肼、帝盟多、二去水衛矛醇。於本發明之進而較佳之實施方式中，「烷化劑」係雌莫司汀、卡莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、苯達莫司汀、甲基苄肼、帝盟多、二去水衛矛醇。於本發明之最佳實施方式中，「烷化劑」係帝盟多。

【0126】於本發明之一實施方式中，該等「烷化劑」可使用1種，亦可組合2種以上使用。

【0127】於本發明之一實施方式中，除與烷化劑併用投予以外，還可進而併用放射線療法。

【0128】於本發明之一實施方式中，提供一種本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽，其特徵在於與放射線療法併用。於本發明之另一實施方式中，提供一種用以製造抗腫瘤劑之本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於與放射線療法併用。於本發明之另一實施方式中，提供一種用以治療腫瘤之本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽，其特徵在於與放射線療法併用。

【0129】用以實施放射線療法之技術係於該技術領域中被廣泛地使用，例如記載於「放射線治療計劃指南2016」等中。該等技術可於本說明書中所記載之發明中使用。

【0130】放射線療法係大致分為外部照射療法、內部放射線療法。外部照射療法係指自體外照射放射線以治療癌症，內部放射線療法係指自體內照射放射線以治療癌症。關於外部照射療法，選擇一般之高能放射線治療、三維適形照射、強度調變放射線治療(IMRT)、圖像引導放射線治療(IGRT)、定向放射線治療(SRT)、定向手術照射(SRS)等治療方法或照射方法。關於內部放射線療法，選擇密封小射線源療法、及利用非密封放射性同位素之治療。於該等放射線療法中，放射線之種類係視癌症來選擇電子束、X射線、 α 射線、 β 射線、 γ 射線、質子束、重粒子線等。於本發明中，可將上述放射線治療及放射線之種類組合來使用，進而並不限定於該等。

【0131】於本發明之一實施方式中，除與放射線療法併用以外，還可進而併用投予烷化劑。

【0132】於本發明之一實施方式中，本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽可單獨地用於治療癌症，亦可進而與放射線療法併用。除此以外，於將本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽單獨地用於治療癌症之情形時、或與放射線療法併用之情形時，可進而與烷化劑併用投予。

【0133】於本發明之一實施方式中，與烷化劑及/或放射線療法組合使用之式(I)之化合物係選自由以下所組成之群中者、與其藥學上所容許之鹽。

(1)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊酯；

(2)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯異丙酯；

(3)硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-環戊酯；

(4)硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-異丙酯；

(5)硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-乙酯；

(6)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯戊烷-3-基酯；

(7)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊-3-烯-1-基酯；

(8)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)酯。

【0134】於本發明之一實施方式中，本發明之化合物可更佳為選自由以下所組成之群中之化合物或其藥學上所容許之鹽。

(1)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊酯；或

(2)碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯異丙酯。

【0135】於本發明之一實施方式中，與烷化劑及/或放射線療法組合使用之式(2)之化合物係選自由以下所組成之群中者、與其藥學上所容許之鹽。

(1)(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇、

(2)(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇、或

(3)(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇

【0136】於本發明之特定實施方式中，本發明之化合物係投予有效量。

【0137】於一實施方式中，烷化劑係投予有效量。

【0138】於特定之實施方式中，與本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽併用之烷化劑係投予治療上之有效量。

【0139】於一實施方式中，本發明之化合物及烷化劑係同時投予。

【0140】於一實施方式中，本發明之化合物及烷化劑係分別進行投予。

【0141】於一實施方式中，本發明之化合物及烷化劑係逐次進行投予。於一實施方式中，本發明之化合物係於烷化劑之前投予。於一實施方式中，本發明之化合物係於烷化劑之後投予。

【0142】於一實施方式中，本發明之化合物之投予及放射線療法係同時實施。

【0143】於一實施方式中，本發明之化合物之投予及放射線療法係逐次地實施。於一實施方式中，本發明之化合物係於放射線療法之前投予。於一實施方式中，本發明之化合物係於放射線療法之後投予。

【0144】於一實施方式中，將本發明中所記載之化合物或其藥學上可容許之鹽、與烷化劑經由進而包含至少1個醫藥上所容許之載體之單一醫藥製劑來投予。

【0145】作為藥學上可容許之載體，可使用作為製劑素材所慣用之各種有機或無機載體物質，係作為固體製劑之賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、包衣劑、著色劑；液狀製劑之溶劑、增溶劑、懸浮劑、等張劑、緩衝劑、鎮痛劑等來調配。又，亦可視需要，使用防腐劑、抗氧化劑、甜味劑、穩定劑等製劑添加物。

【0146】於製備經口用固體製劑之情形時，可於本發明之化合物中添加賦形劑、及視需要之結合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、矯味/矯臭劑等後，藉由常規方法來製造錠劑、包衣錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑等。

【0147】於製備注射劑之情形時，可於本發明之化合物中添加pH調節劑、緩衝劑、穩定劑、等張劑、局部麻醉劑等，並藉由常規方法來製造皮下、肌內及靜脈內用注射劑。

【0148】關於應調配於上述各投予單位形態中之本發明之化合物之有效量，根據應應用其之對象之症狀、其劑型等而並不固定，一般每種投予單位形態，若為經口劑，則以前藥計可設為0.05～10000 mg，若為注射劑，則以前藥計可設為0.01～5000 mg，若為栓劑，則以前藥計可設為1～10000 mg。於本發明之一實施方式中，關於應調配於投予單位形態中之本發明之化合物之有效量，較佳為每種投予單位形態，若為經口劑，則以前藥計為0.05～1000 mg，若為注射劑，則以前藥計為0.01～500 mg，若為栓劑，則以前藥計為1～1000 mg。

【0149】又，關於具有上述投予形態之藥劑之每天之投予量，根據對象之症狀、體重、年齡、性別等而有所不同，無法一概而定，作為本發明之化合物，通常成人(體重50 kg)每天，以前藥計可設為0.05～50000

mg、較佳為0.1~10000 mg，較佳為若為經口劑則以前藥計為0.05~1000 mg，若為注射劑則以前藥計為0.01~500 mg，若為栓劑則以前藥計為1~1000 mg。

【0150】成為本發明化合物之應用對象之腫瘤並無特別限制，例如可列舉：頭頸癌(口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、鼻腔癌、鼻竇癌、唾液腺癌、甲狀腺癌等)、消化系統癌(食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝癌、膽道癌(膽囊/膽管癌等)、胰腺癌、大腸癌(結腸癌、直腸癌等)等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、間皮瘤等)、乳癌、生殖系統癌(卵巢癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮體癌等)等)、泌尿系統癌(腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸瘤等)、造血系統腫瘤(白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤等)、骨/軟組織腫瘤、皮膚癌、腦腫瘤等。

【0151】本發明之化合物所治療之腦腫瘤包括轉移性腦腫瘤及原發性腦腫瘤。

【0152】腦腫瘤並無特別限制，例如可列舉：轉移性腦腫瘤(例如，肺癌、乳癌、胃癌、結腸直腸癌、膀胱癌、膽道癌、子宮癌等之腦轉移)、睫狀細胞性星狀細胞瘤、彌漫性星形細胞瘤、寡樹突神經膠細胞瘤/寡樹突星形細胞瘤、間變性星形細胞瘤/間變性寡樹突神經膠細胞瘤、間變性寡樹突星形細胞瘤、神經膠母細胞瘤、室管膜瘤、間變性室管膜瘤、神經節神經膠質瘤、中樞神經細胞瘤、神經管胚細胞瘤、胚組織瘤(germinoma)、中樞神經系統惡性淋巴瘤、腦膜瘤、神經鞘瘤、生長激素(GH，Growth Hormone)產生垂腺腺瘤、泌乳素(PRL，prolactin)產生垂腺腺瘤、促腎上腺皮質激素(ACTH，Adrenocorticotrophic hormone)產生垂腺腺瘤、非功能性垂腺腺瘤、顱咽管瘤、脊索瘤、血管母細胞瘤、表皮

樣囊腫等。

【0153】由於本發明之化合物可用作前藥，故作為成為其活性化合物即

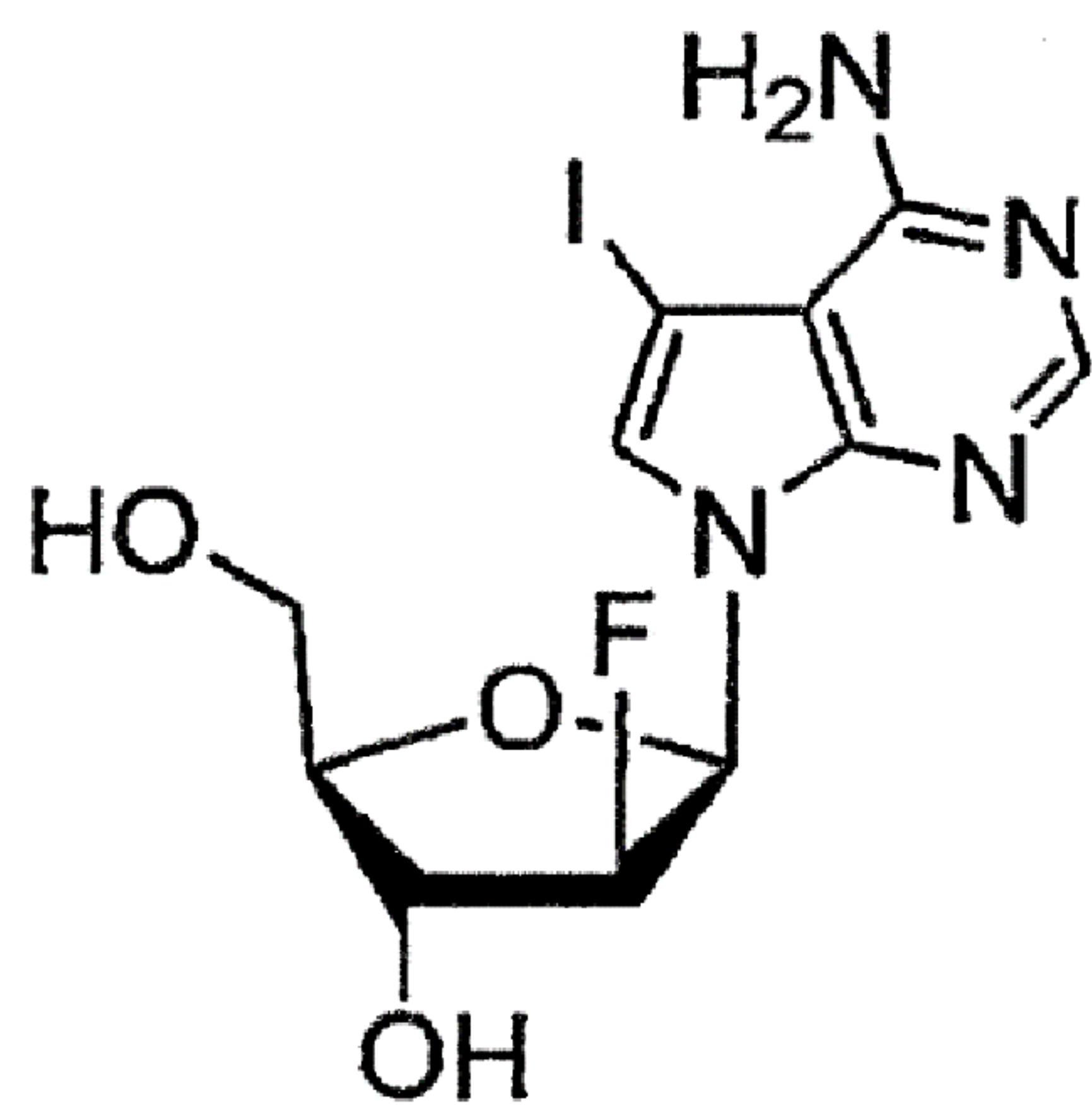
(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇；或

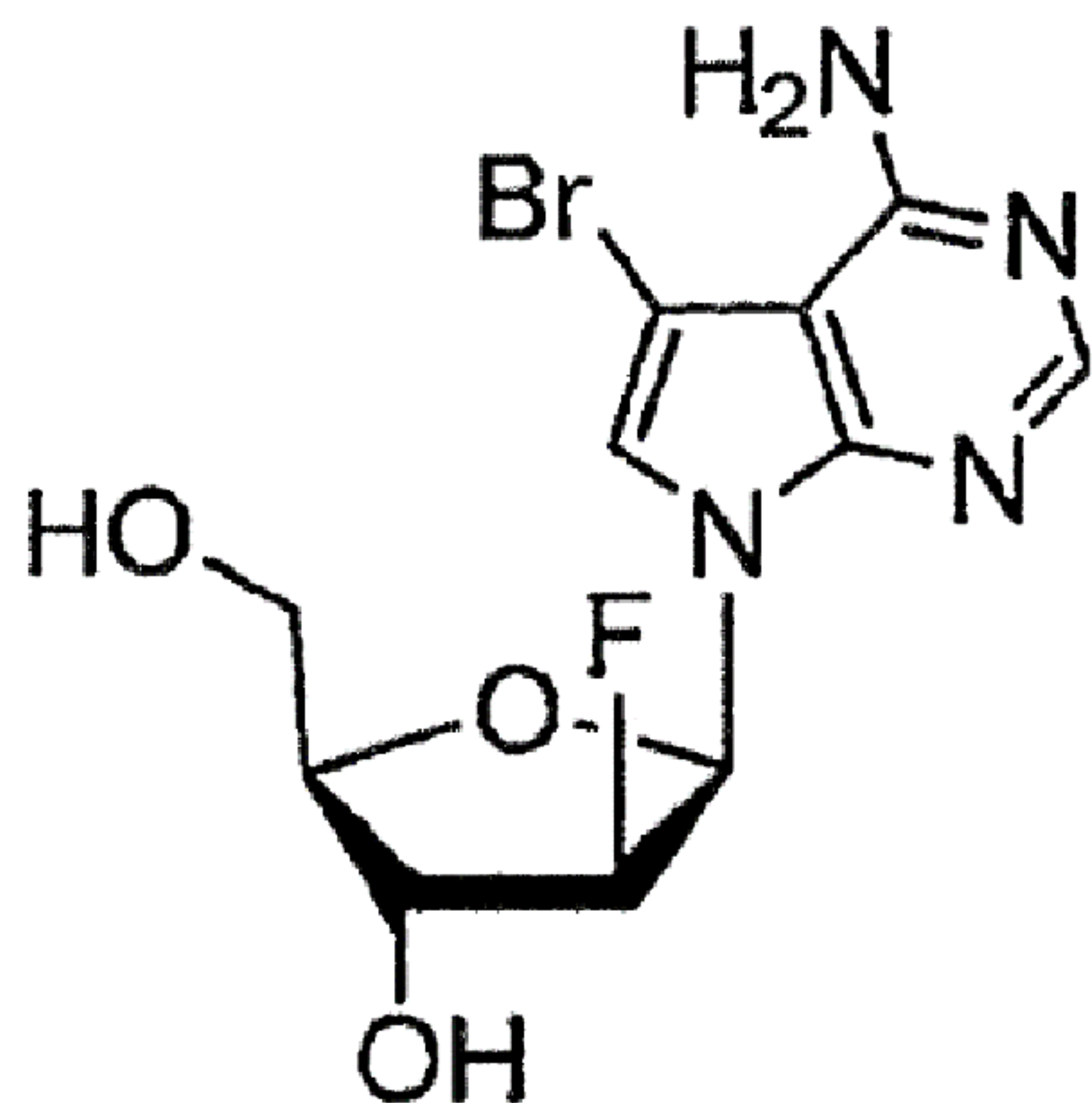
(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇

所表示之下述化合物或其藥學上可容許之鹽之應用對象的癌，亦可列舉與上述相同之腫瘤。

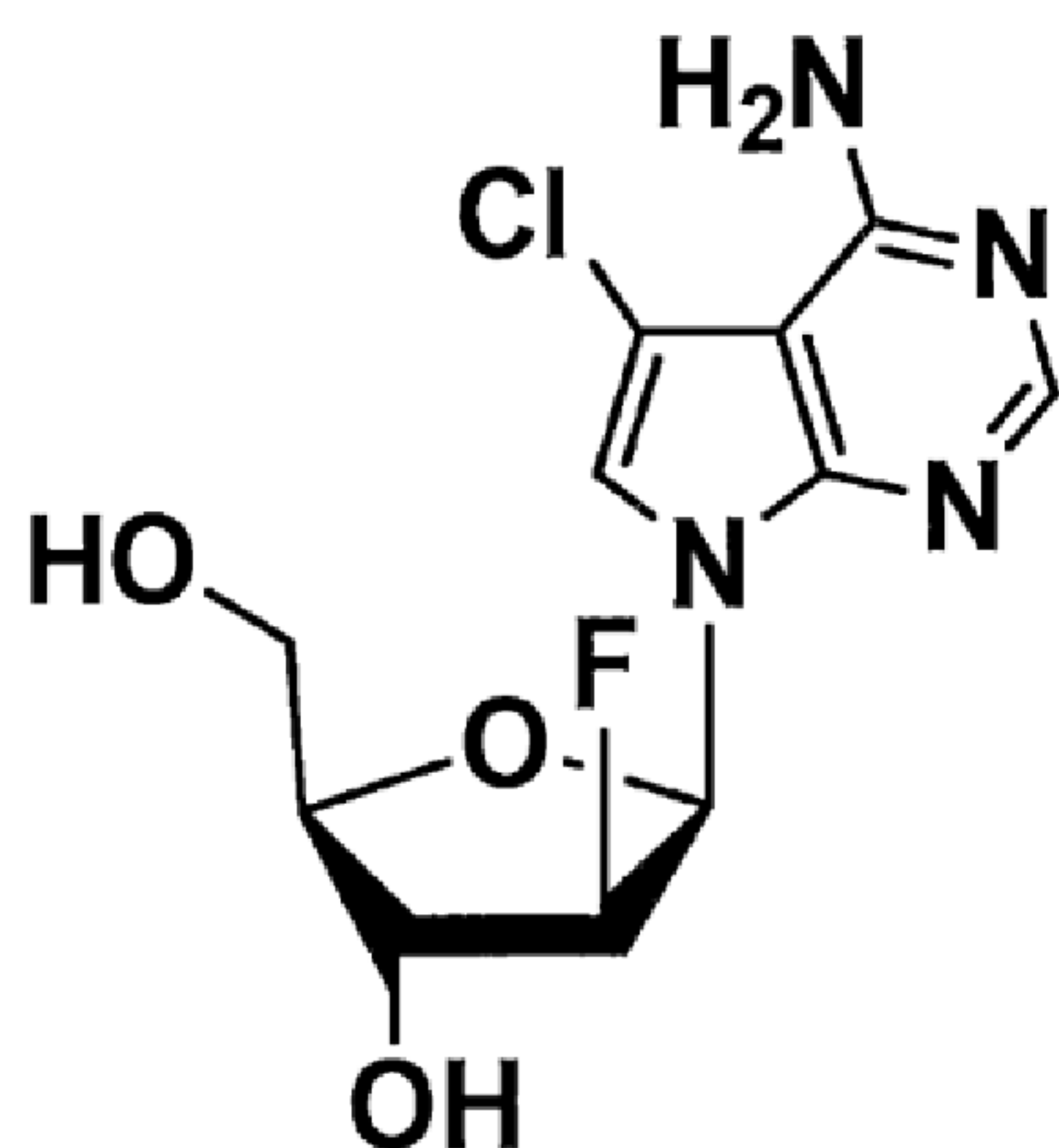
[化8]



[化9]



[化10]



[實施例]

【0154】於以下表示實施例及試驗例，對本發明進一步詳細地進行說明，但本發明並不受該等實施例限制。

【0155】實施例中所使用之各種試劑只要無特別記載，則使用市售品。於矽膠管柱層析法、及鹼性矽膠管柱層析法中使用SHOKO SCIENCE公司製造、或Biotage公司製造之預置管柱。

【0156】逆相分取HPLC管柱層析法係於下述條件下實施。注入量與梯度係適當設定來實施。

管柱：OSAKA SODA製CAPCELL PAK C18 MGIII，30×50mm，
5μm

UV檢測：254 nm

管柱流速：40 mL/分鐘

移動相：水/乙腈(0.1%甲酸)

注入量：0.1-1.0mL

梯度 水/乙腈 10%→90%(7分鐘)

【0157】NMR圖譜係使用AL400(400 MHz；日本電子(JEOL))、Mercury400(400 MHz；安捷倫科技)、AVANCE NEO(400 MHz；

Bruker)、AVANCE III HD(500 MHz ; Bruker)型譜儀，於在氘化溶劑中包含四甲基矽烷之情形時使用四甲基矽烷作為內部基準，於除此以外之情形時，使用NMR溶劑作為內部基準來進行測定，將全 δ 值以ppm來表示。

【0158】LCMS圖譜係使用Waters公司製造之SQD，於下述2個條件下進行測定並顯示[M+H]⁺值。

MS檢測：ESI+

UV檢測：254及210 nm

管柱流速：0.5 mL/分鐘

流動相：水/乙腈(0.1%甲酸)

注入量：1 μ L

管柱：Acquity BEH、2.1×50 mm、1.7 μ m

梯度：

測定時間(分鐘) 水/乙腈(0.1%甲酸)

0 95 5

0.1 95 5

2.1 5 95

3.0 STOP

【0159】於以下表示縮寫之含義。

s：單峰

d：雙峰

t：三重峰

q：四重峰

dd：雙二重峰

m：多重峰

br：寬幅

brs：寬單峰

d6-DMSO：氘代二甲基亞砜

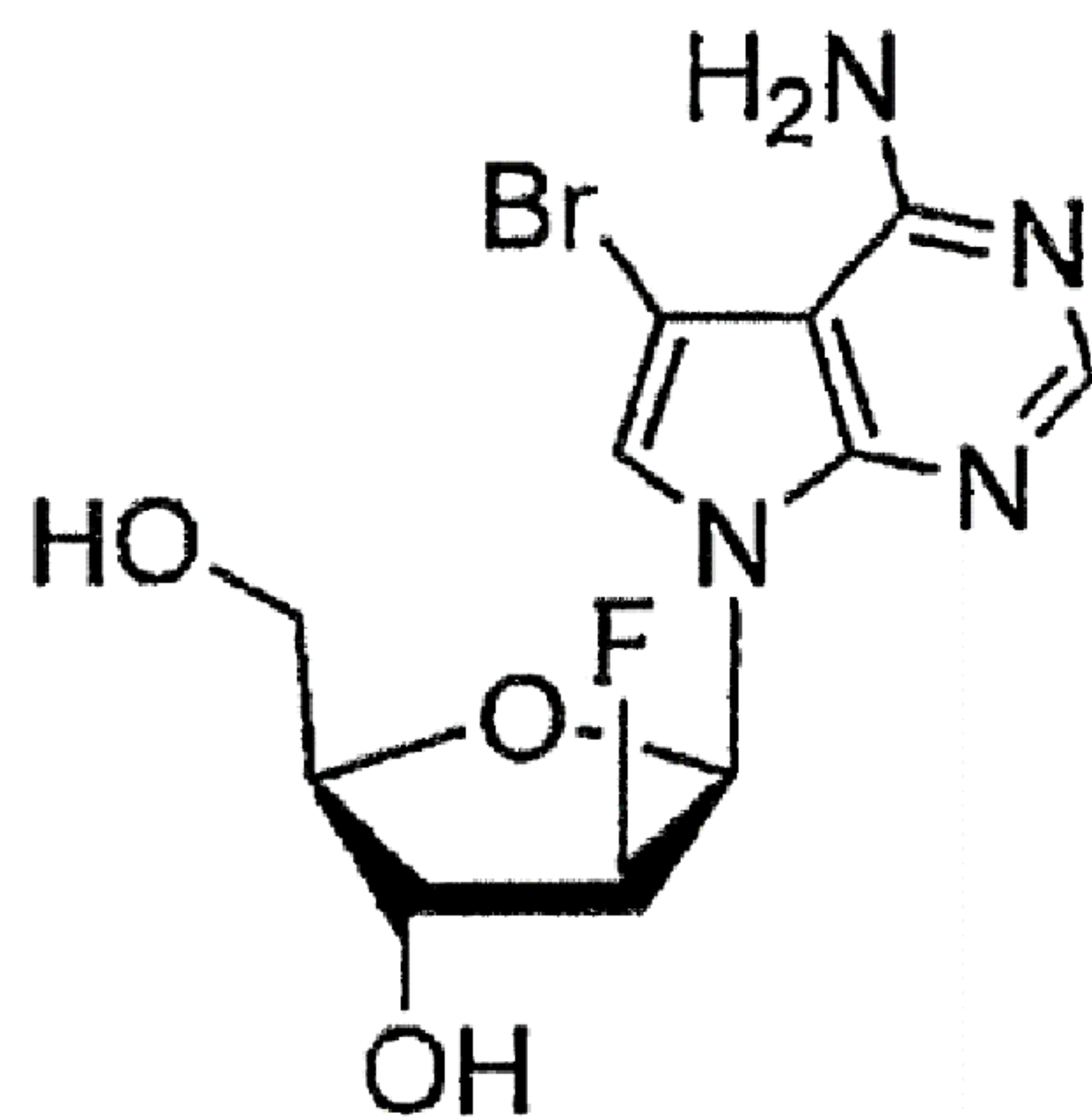
D2O：重水

HPMC：羥丙基甲基纖維素

【0160】[比較例1]

(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇之合成

[化11]



【0161】(步驟1)

使5-溴-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶(2.2 g)懸浮於乙腈(80 mL)中，添加三(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)胺(0.17 mL)與粉末狀之氫氧化鉀(1.1 g)，於50℃下加熱攪拌5小時。於室溫下向該混合液中添加文獻(Bioorg. Med. Chem, 20, 2012, 5202-5214)所記載之方法中所獲得之苯甲酸((2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲醯氧基)-5-溴-4-氟四氫呋喃-2-基)甲酯(4.5 g)之乙腈(20 mL)溶液，於相同溫度下攪拌1.5小時。採集該溶液之一部分，藉由LCMS圖譜確認到苯甲酸((2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲醯氧基)-5-(5-溴-4-氯-

7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟四氫呋喃-2-基)甲酯之存在後，藉由通常使用之方法進行純化，獲得該苯甲酸酯(5.1 g)。

【0162】 (步驟2)

使本比較例之步驟1中所獲得之苯甲酸酯(3.0 g)懸浮於25%氨水溶液(16 mL)與1,4-二噁烷(16 mL)之混合液中，於120℃下攪拌5小時。採集該溶液之一部分，藉由LCMS圖譜確認到存在標題化合物後，藉由通常使用之方法進行純化，獲得作為Br體之標題化合物(1.3 g)。

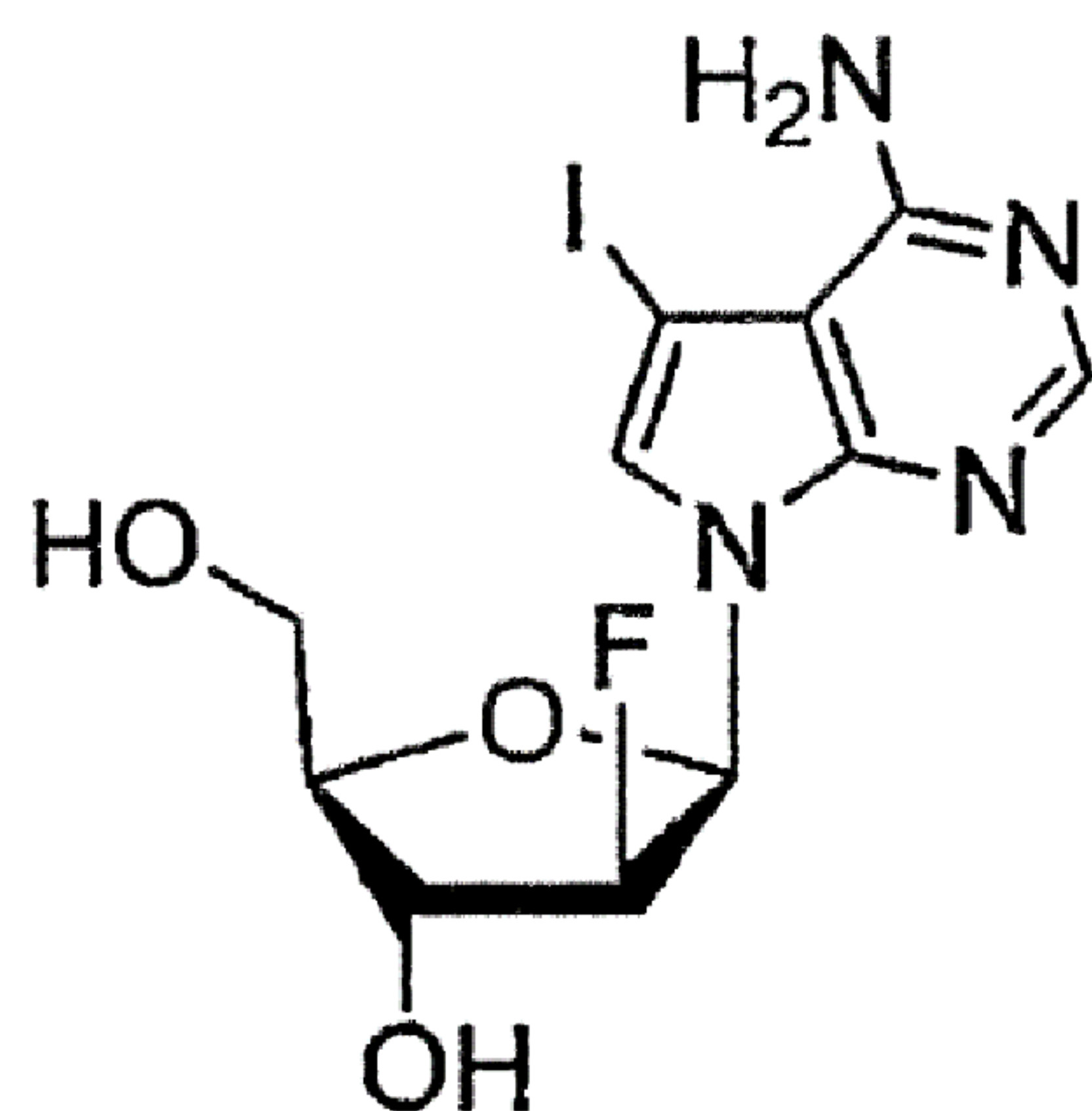
¹H-NMR (d6-DMSO) δ (ppm): 3.55 - 3.67 (2H, m), 3.74 - 3.78 (1H, m), 4.29 - 4.37 (1H, m), 5.02 - 5.17 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.87 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 4.4, 14 Hz), 6.83 (2H, brs), 7.48 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.09 (1H, s)

ESI-MS: m/z 347, 349 (MH⁺)

【0163】 [比較例2]

(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇之合成

[化12]

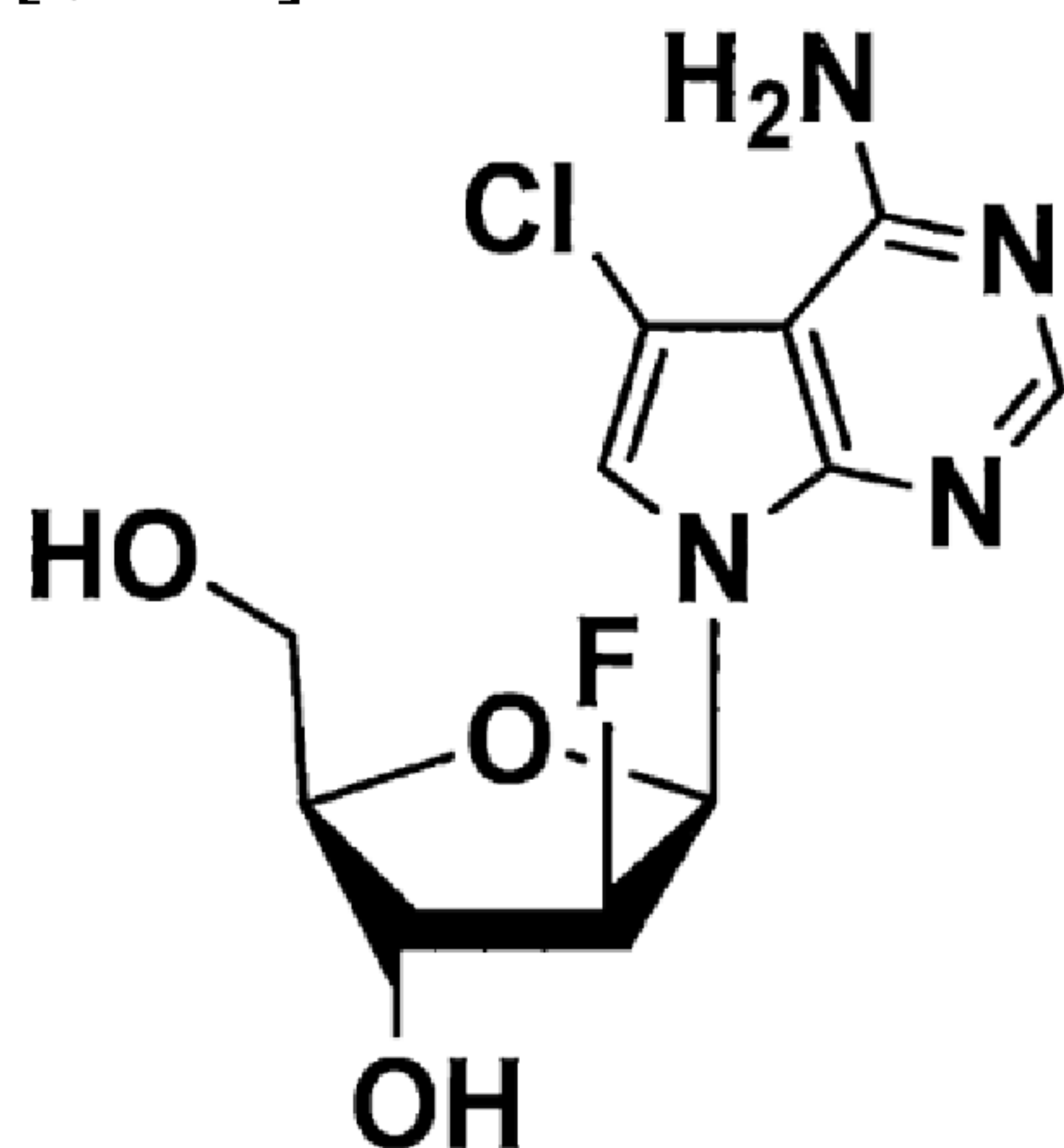


【0164】 藉由文獻(Bioorg. Med. Chem, 20, 2012, 5202-5214)所記載之方法來合成。

【0165】[比較例6]

(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇之合成

[化13]



自5-氯-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶，藉由比較例1記載之方法而合成。

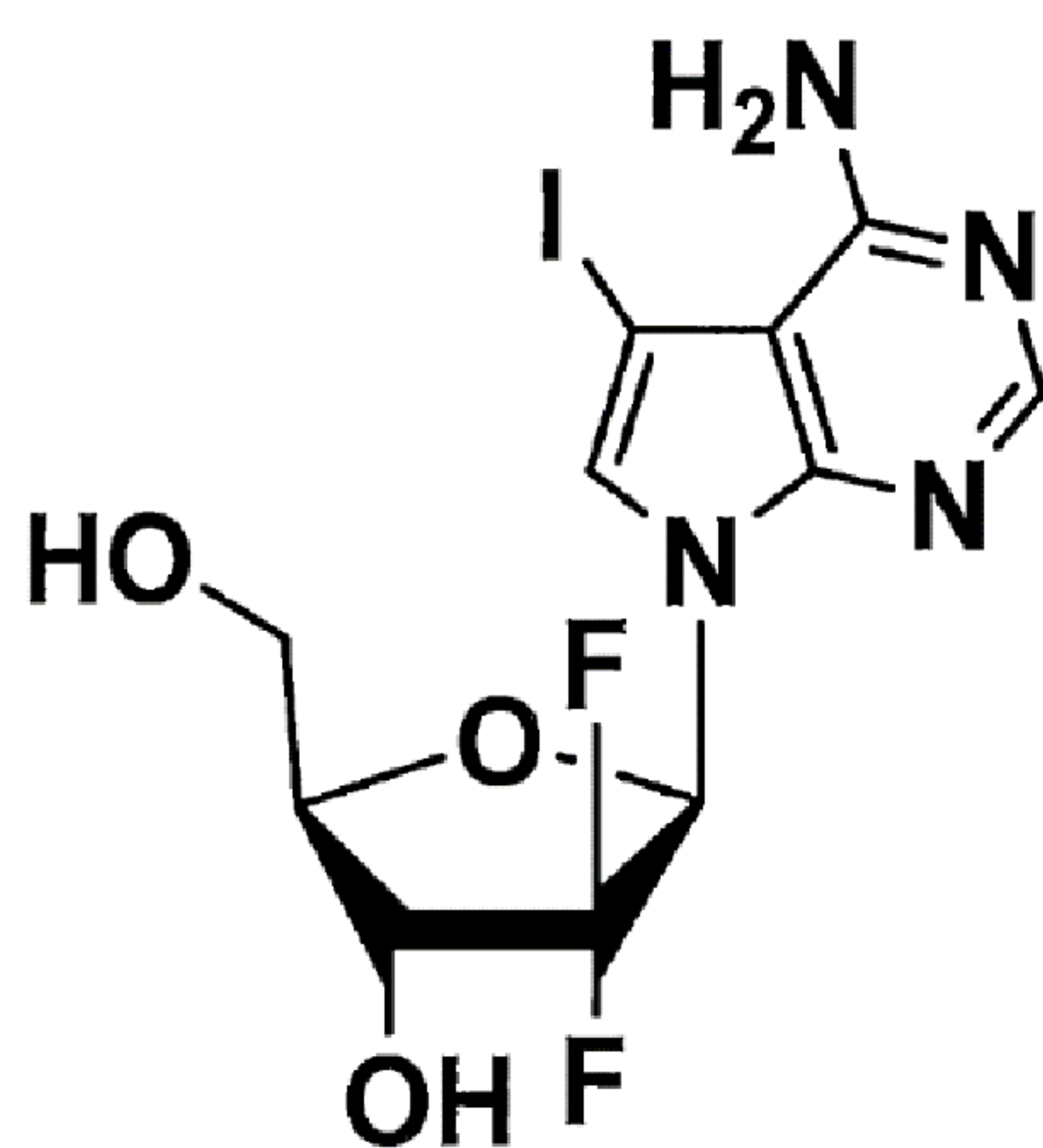
¹H-NMR (d6-DMSO) δ (ppm): 3.63-3.79 (3H, m), 4.34 - 4.39 (1H, m), 5.09 - 5.20 (2H, m), 5.90 (1H, s), 6.56 (1H, d, J = 12 Hz), 6.93 (2H, brs), 7.46 (1H, s), 8.12 (1H, s)

ESI-MS: m/z 303, 305 (MH⁺)

【0166】[比較例7]

(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4,4-二氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇之合成

[化14]



藉由文獻(Chem Med Chem, 8, 2013, 832-846)所記載之方法而合成。

【0167】[實施例1]

碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊酯之合成

【0168】(步驟1)

使藉由比較例2所獲得之(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇(500 mg)溶解於吡啶(3 mL)中，添加第三丁基二甲基氯矽烷(249 mg)，於室溫下攪拌12小時。將甲醇(1 mL)添加於反應液中，攪拌20分鐘後，將反應液於減壓下濃縮。使所獲得之殘渣懸浮於乙酸乙酯(5 mL)與1 N鹽酸(5 mL)中，過濾所產生之固體，獲得(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-氟四氫呋喃-3-醇(460 mg)。

【0169】(步驟2)

使環戊醇(1 g)溶解於吡啶(10 mL)中，添加1,1'-羰基二咪唑(2.0 g)，於冰浴冷卻下攪拌3小時。將反應液於減壓下濃縮後，添加乙酸乙酯(10 mL)與飽和氯化銨水溶液(10 mL)並分液。利用飽和氯化銨水溶液(10 mL)、繼而利用水(10 mL)、繼而利用飽和鹽水(10 mL)將有機層洗淨，利

用硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，於減壓下濃縮後，利用甲苯(10 mL)共沸2次，獲得1H-咪唑-1-羧酸環戊酯(1.5 g)。

【0170】(步驟3)

使自本實施例之步驟1獲得之(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-氟四氫呋喃-3-醇(460 mg)溶解於吡啶(3 mL)中，添加自本實施例之步驟2獲得之1H-咪唑-1-羧酸環戊酯(163 mg)，添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(145 mg)，於70℃下攪拌5小時。於反應液中添加乙酸乙酯(10 mL)及水(10 mL)並進行分液，將有機層利用1 N鹽酸(5 mL)洗淨2次後，利用飽和鹽水(10 mL)洗淨，利用硫酸鈉進行乾燥。將硫酸鈉過濾去除，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯60%)對減壓下濃縮後所獲得之殘渣進行純化，獲得碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-氟四氫呋喃-3-基酯環戊酯(470 mg)。

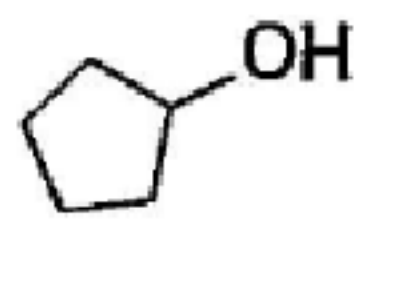
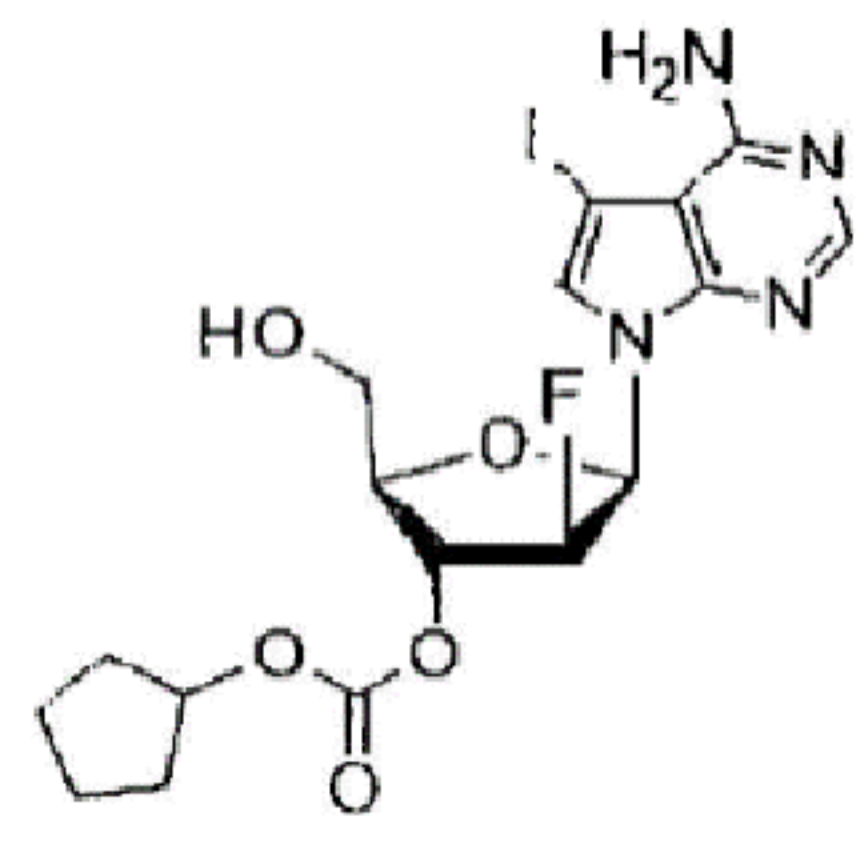
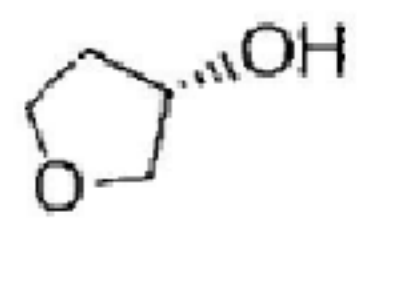
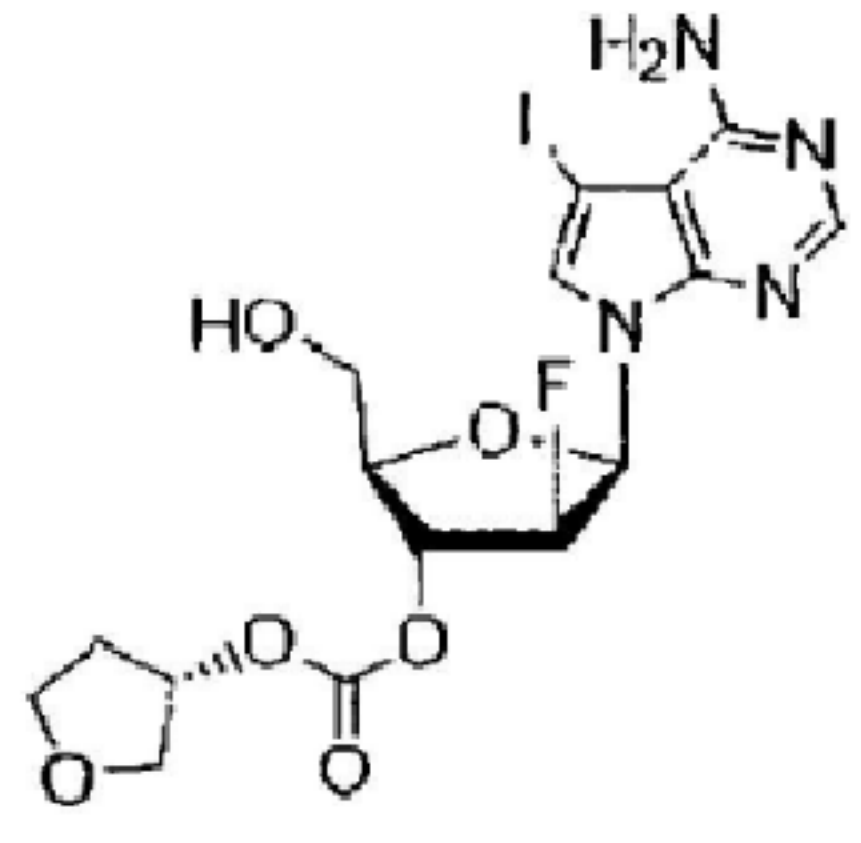
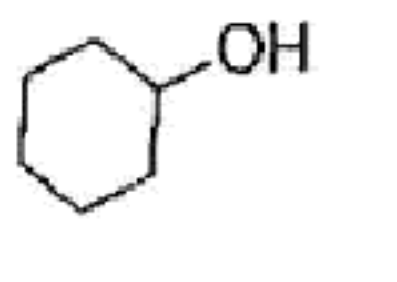
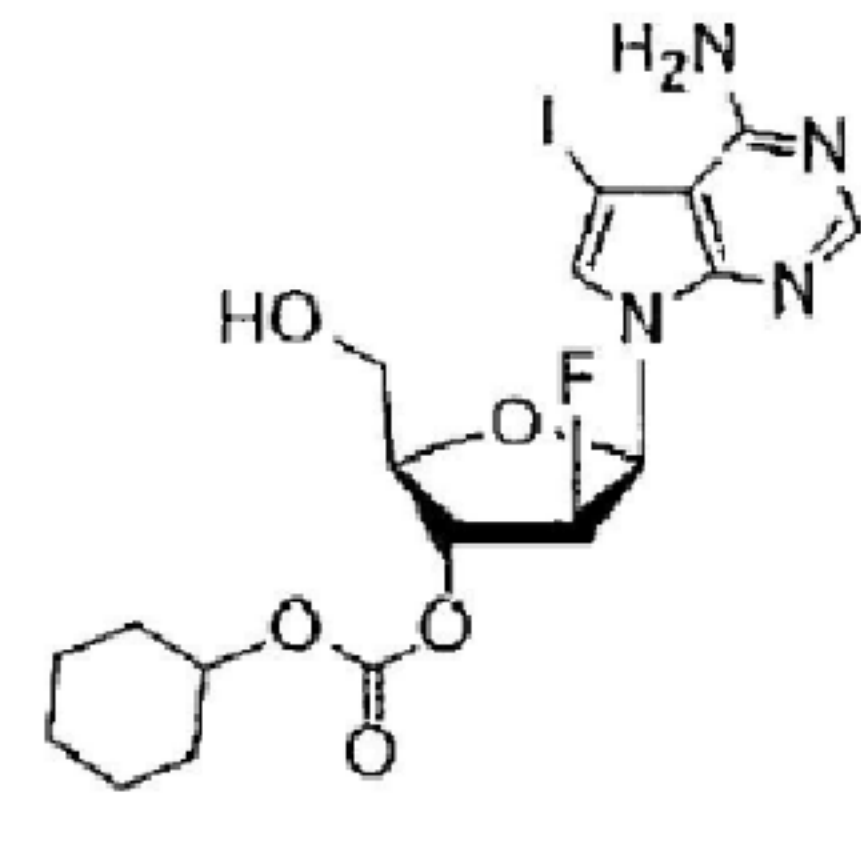
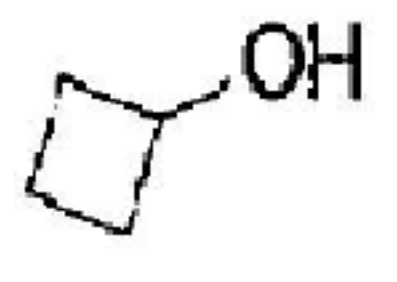
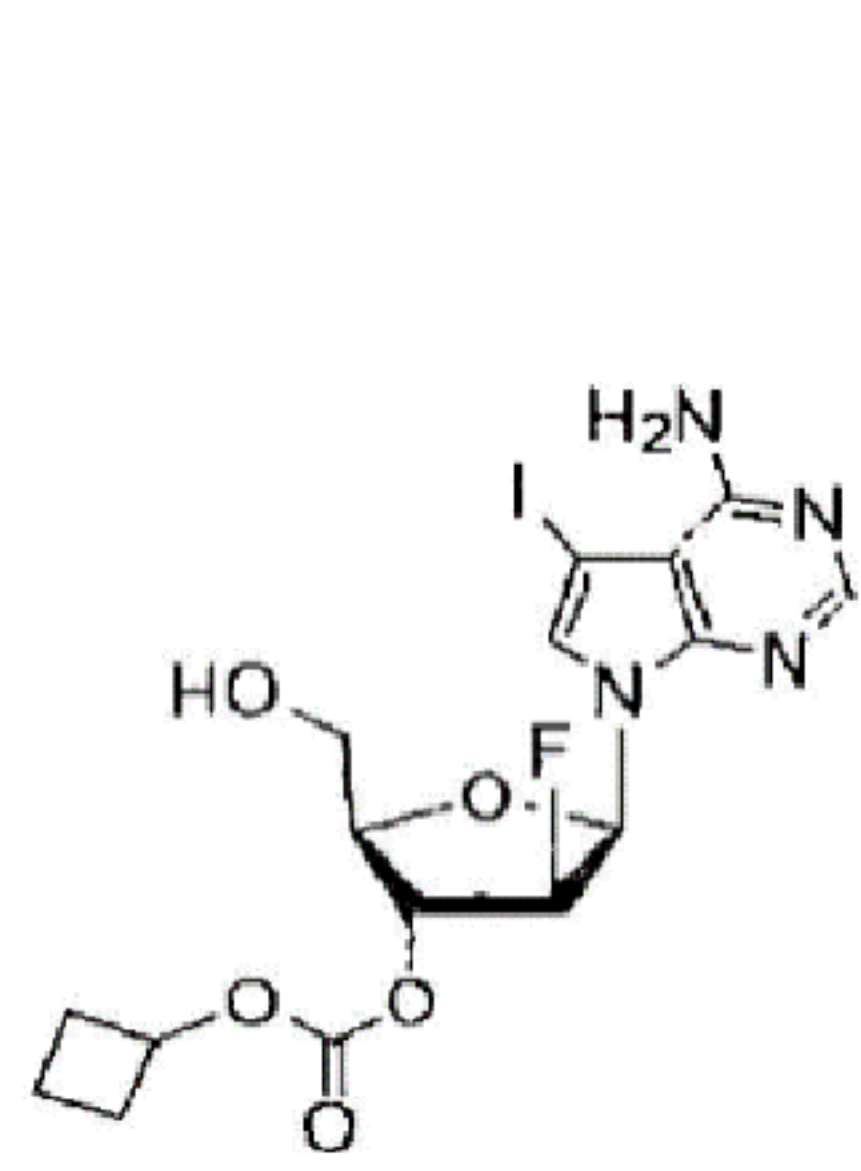
【0171】(步驟4)

使藉由本實施例之步驟3所獲得之碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-氟四氫呋喃-3-基酯環戊酯(440 mg)溶解於乙醇(5 mL)中，添加1 N鹽酸(1 mL)並於60℃下攪拌2小時。直接利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯90%)對反應液進行純化，獲得碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊酯(I體)(230 mg)。

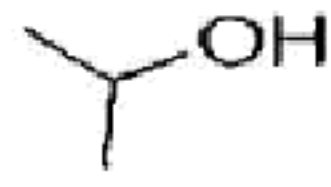
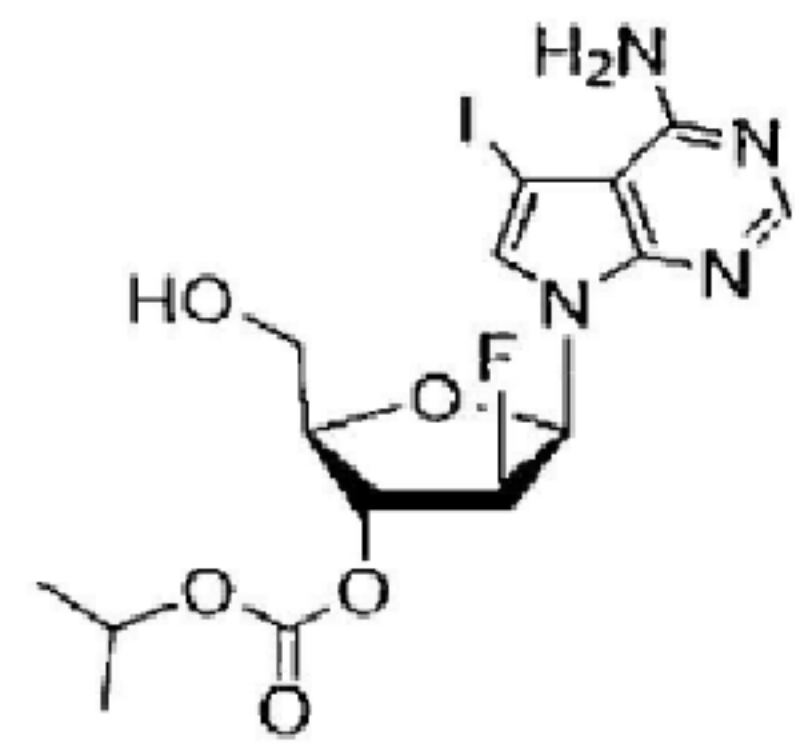
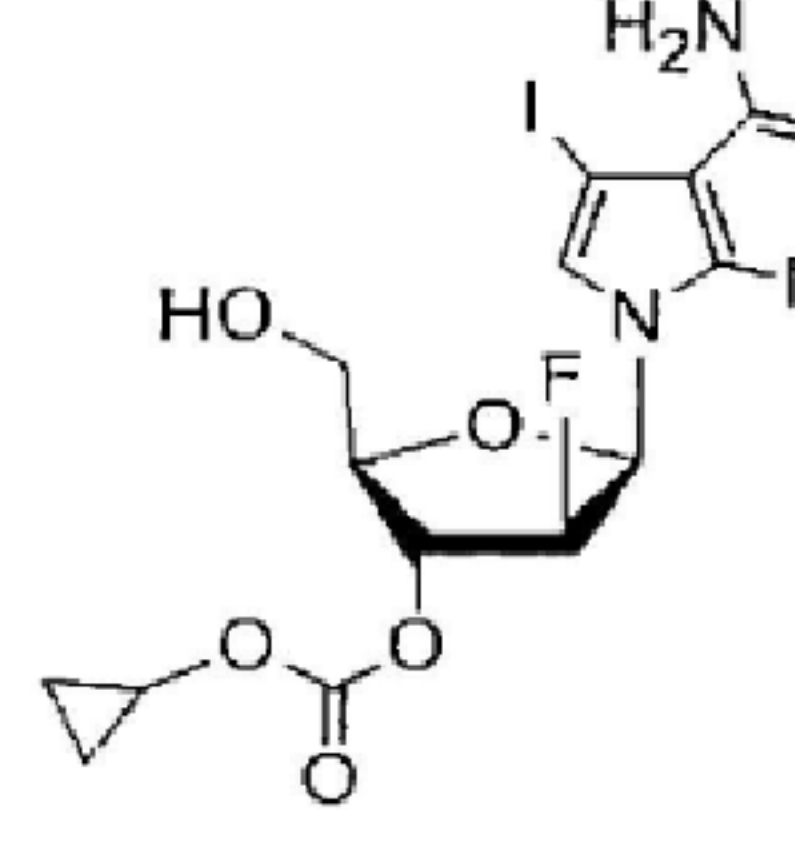
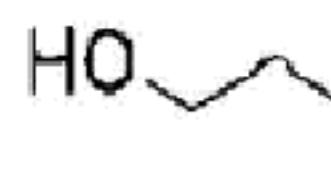
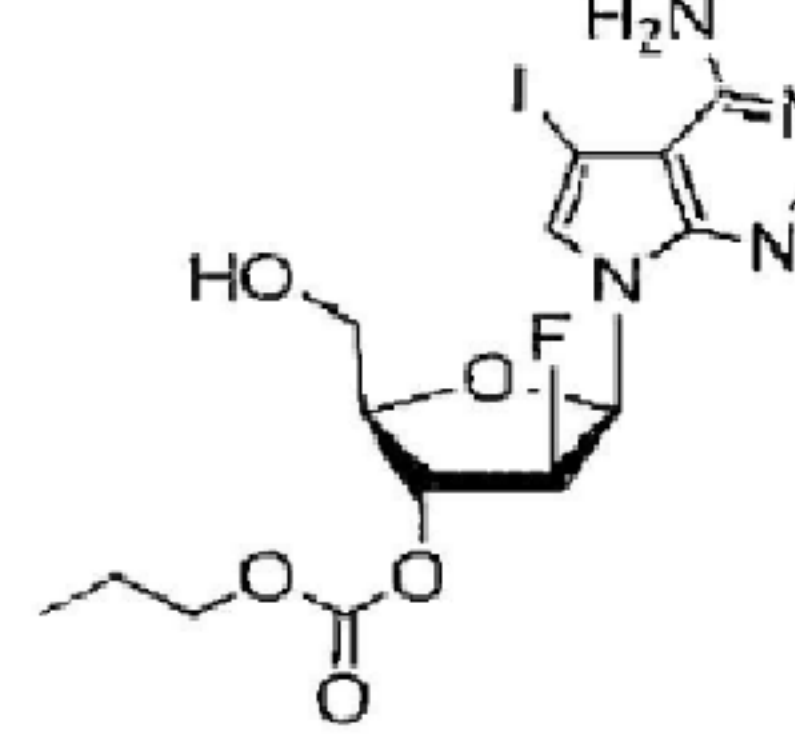
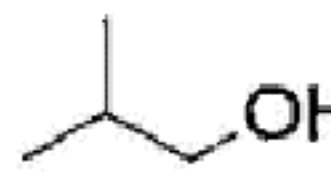
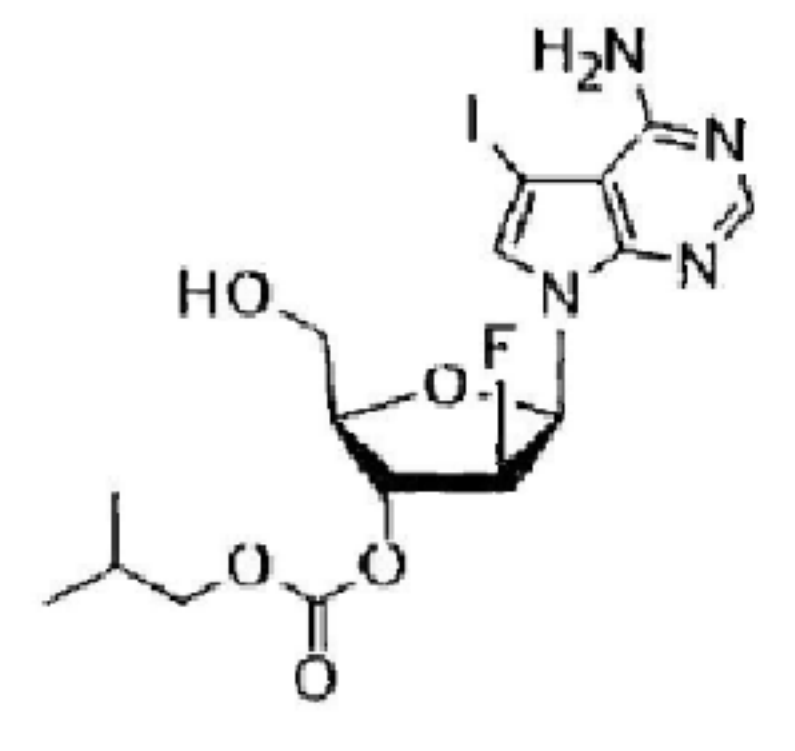
【0172】實施例2～21係依據實施例1之製造法來合成。表1之原料欄

中所記載之「比較例1」及「比較例2」分別使用比較例1之化合物(Br體)或比較例2之化合物(I體)之任一者以代替實施例之步驟1中所使用之比較例2。表1之「醇(R-OH)」之欄中所記載之醇表示代替實施例1之步驟2之環戊醇所使用之醇。該等醇均能夠以市售獲取。又，實施例1~21之化合物之化合物名、化學結構式及物性值亦示於以下之表1-1至表1-6。

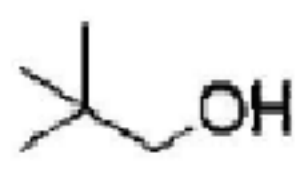
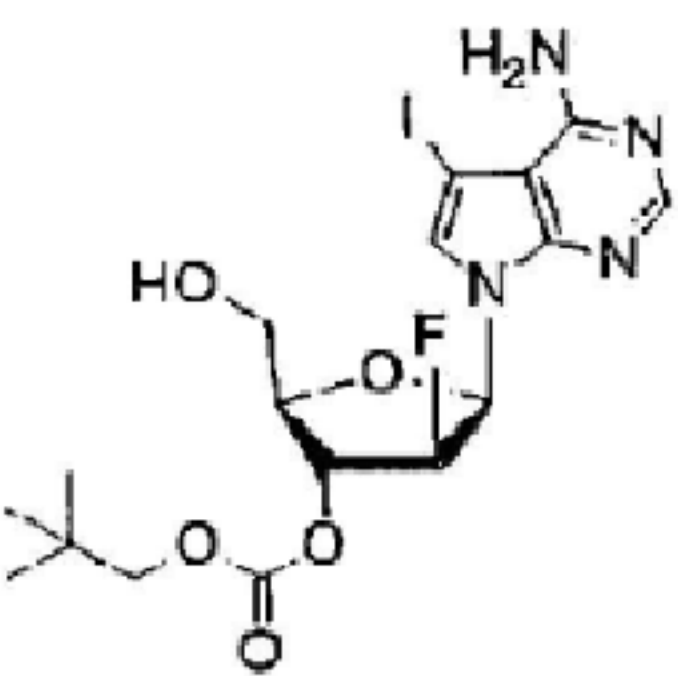
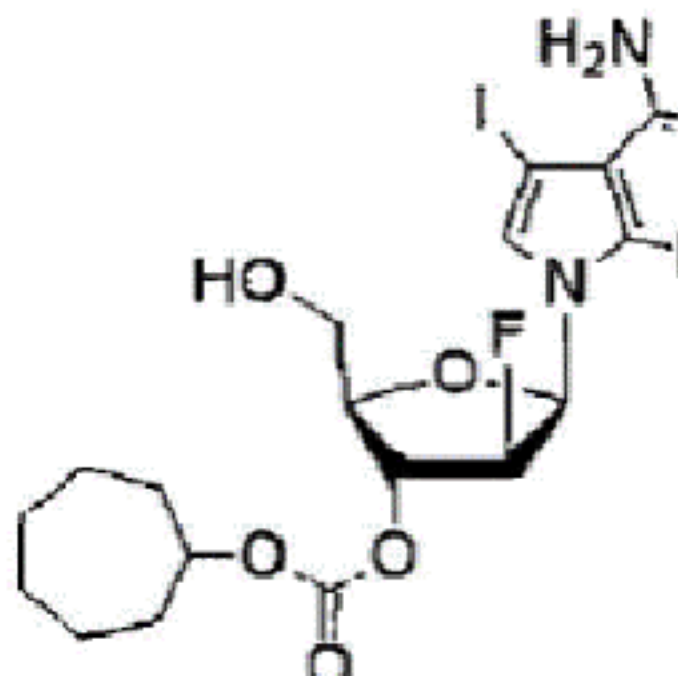
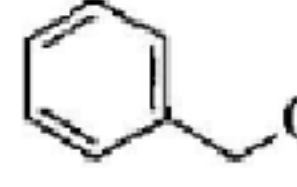
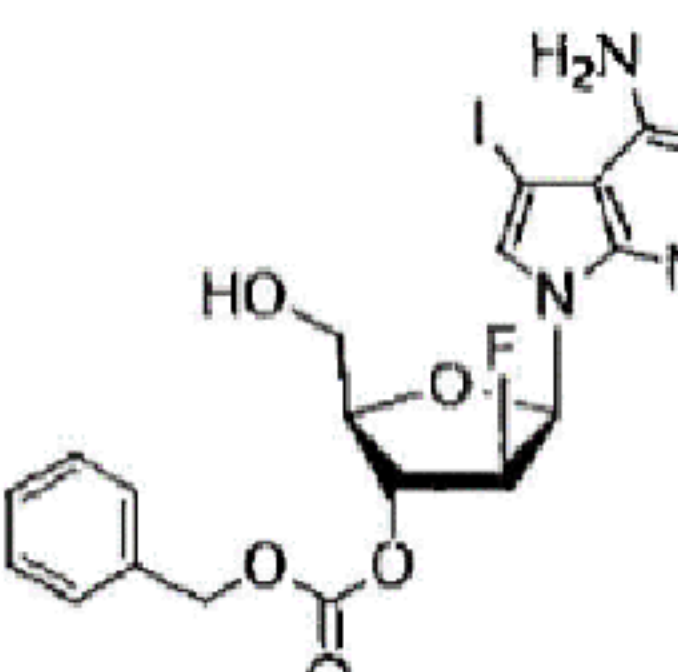
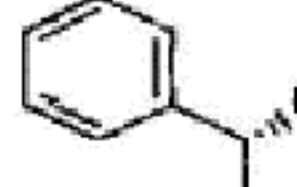
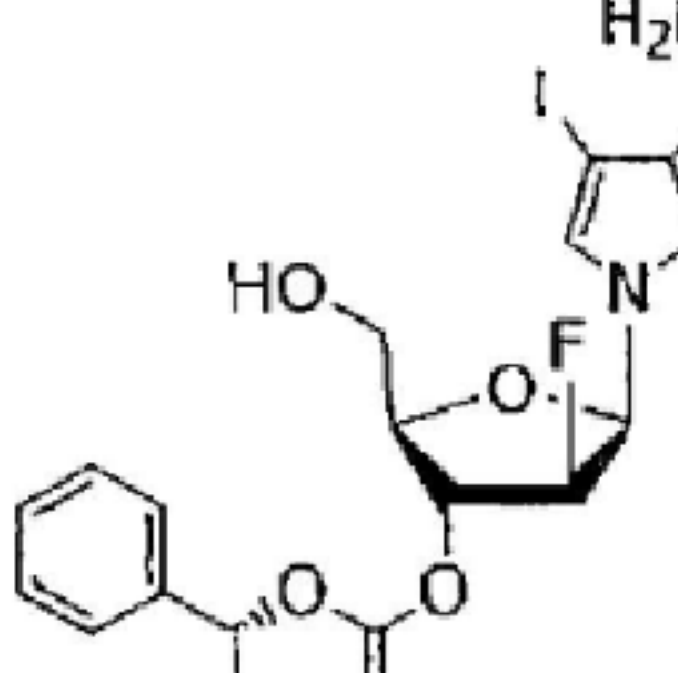
【0173】[表1-1]

實 施 例	原料	醇 (R-OH)	骨架	化合物名	¹ H-NMR δ (ppm)	ESI- MS
1	比 較 例2			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四 氫 呋 喃-3-基 酯環戊酯	(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 (1 H, 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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四 氫 呋 喃-3-基 酯(四 氫 呋 喃-3-基) 酯	(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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四 氫 呋 喃-3-基 酯環己酯	(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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四 氫 呋 喃-3-基 酯環丁酯	(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 ⁺)

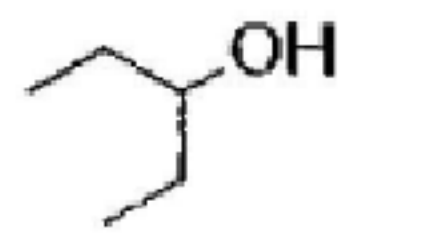
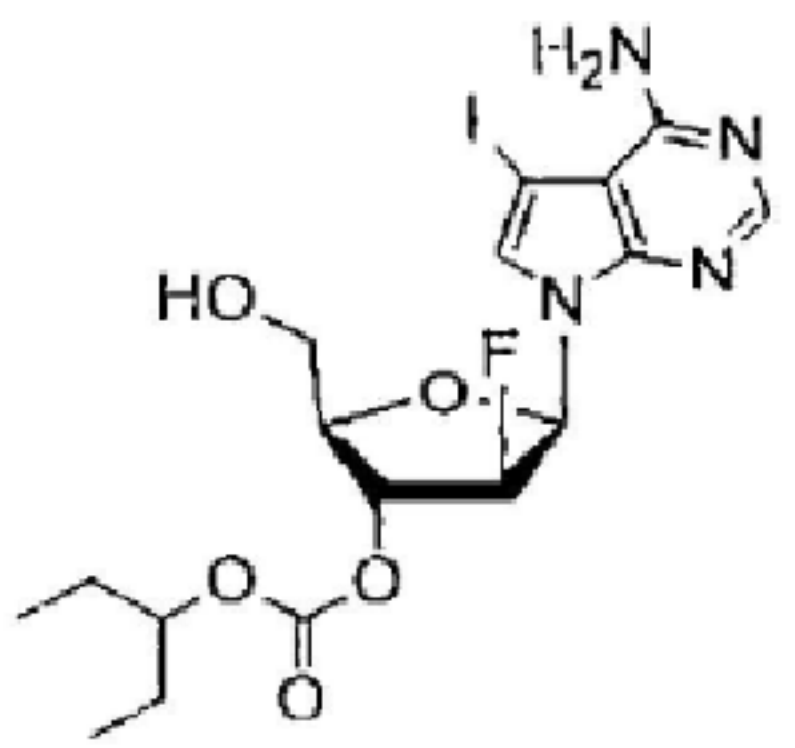
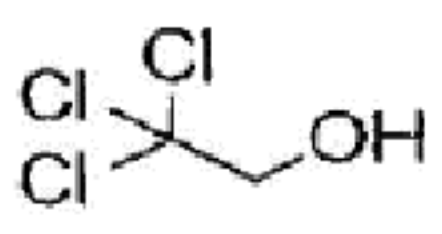
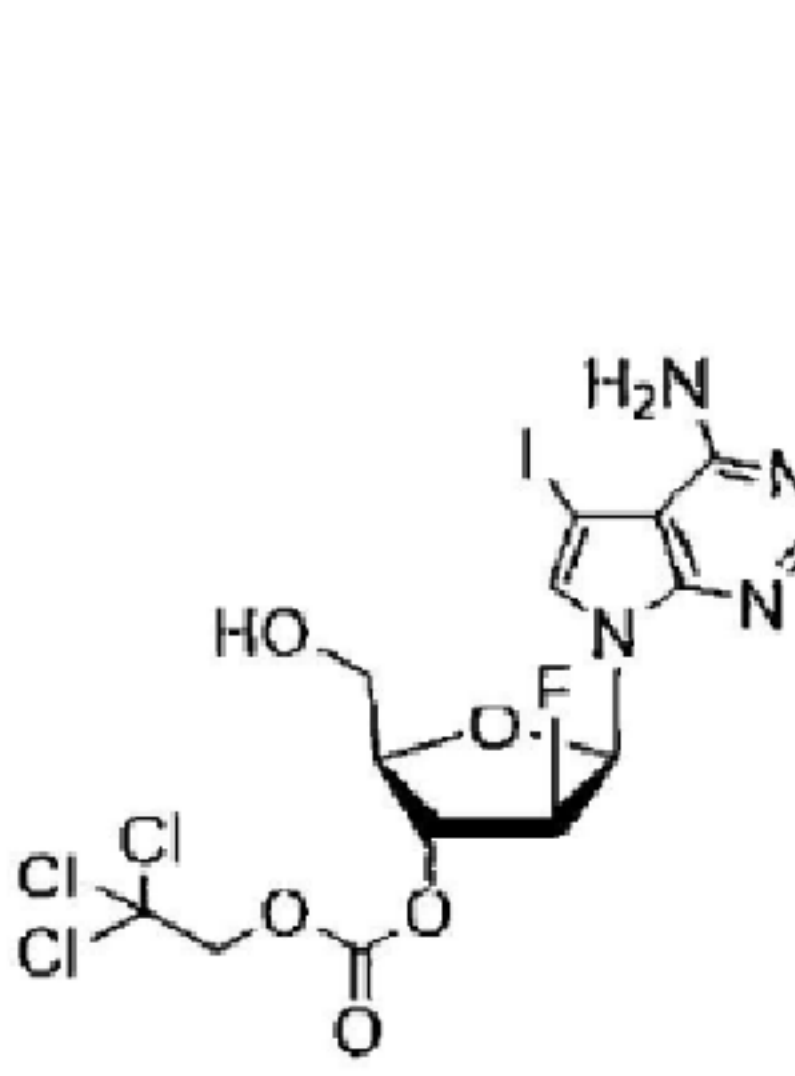
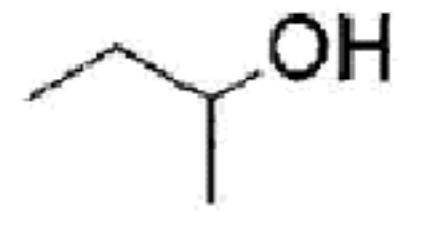
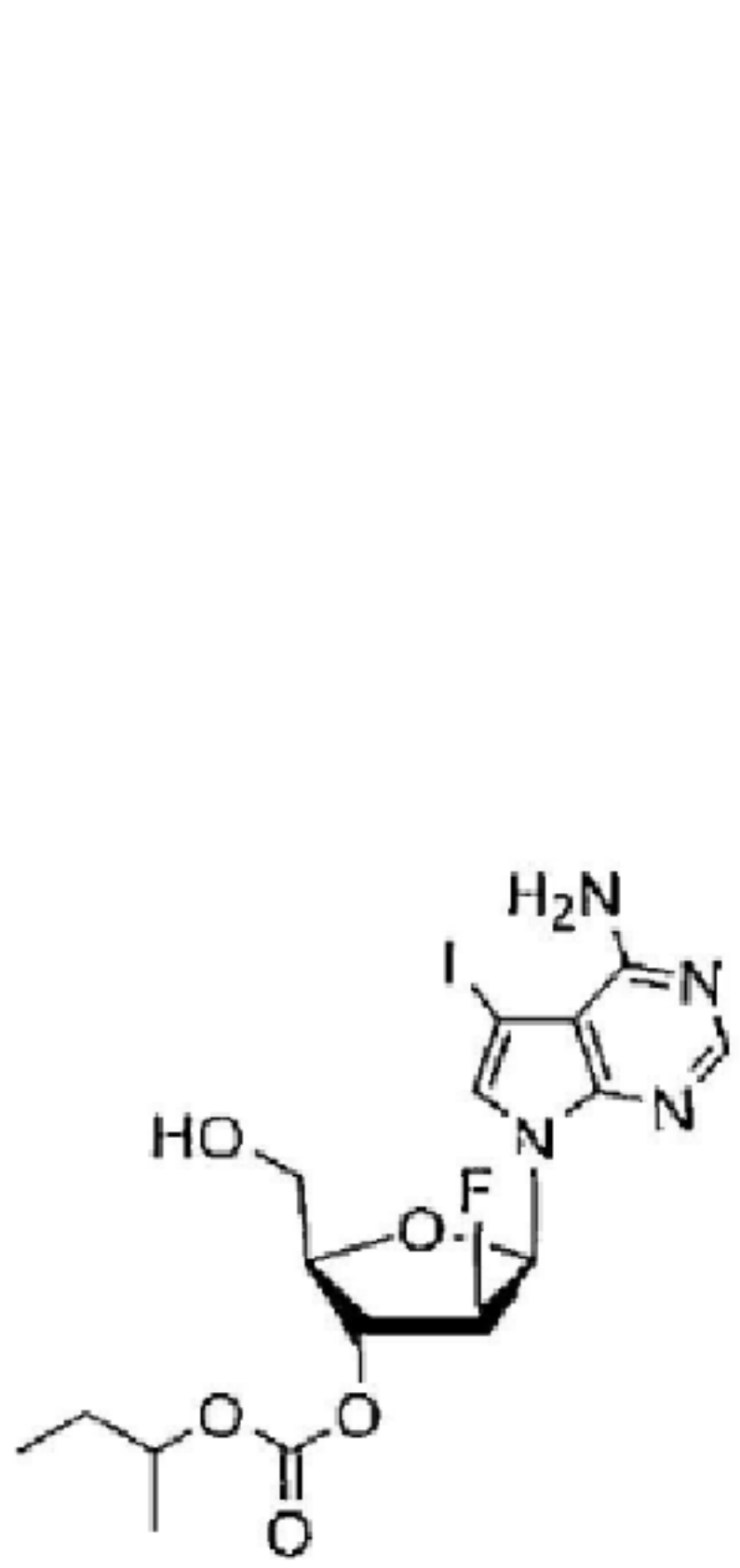
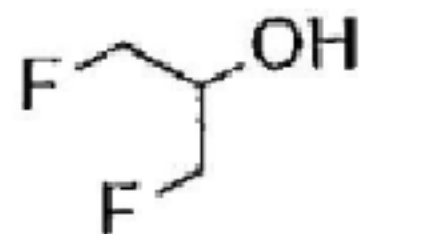
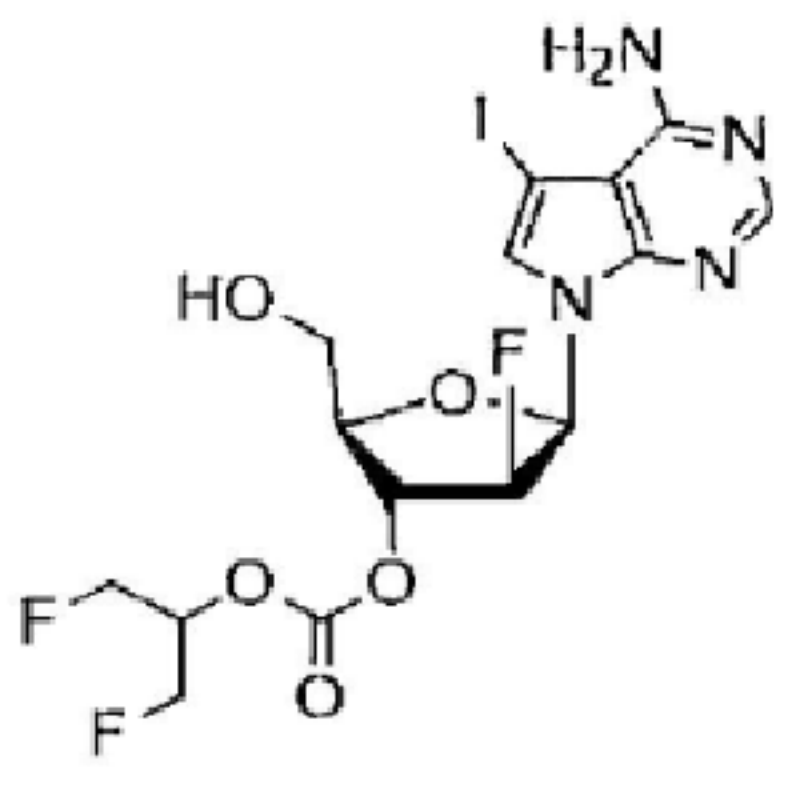
【0174】[表1-2]

5	比較例 2			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 異丙酯	(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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 環丙酯	(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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 丙酯	(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 (1 H, 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), 6.5 (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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 2-甲基丙酯	(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+)

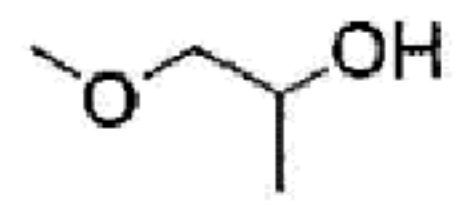
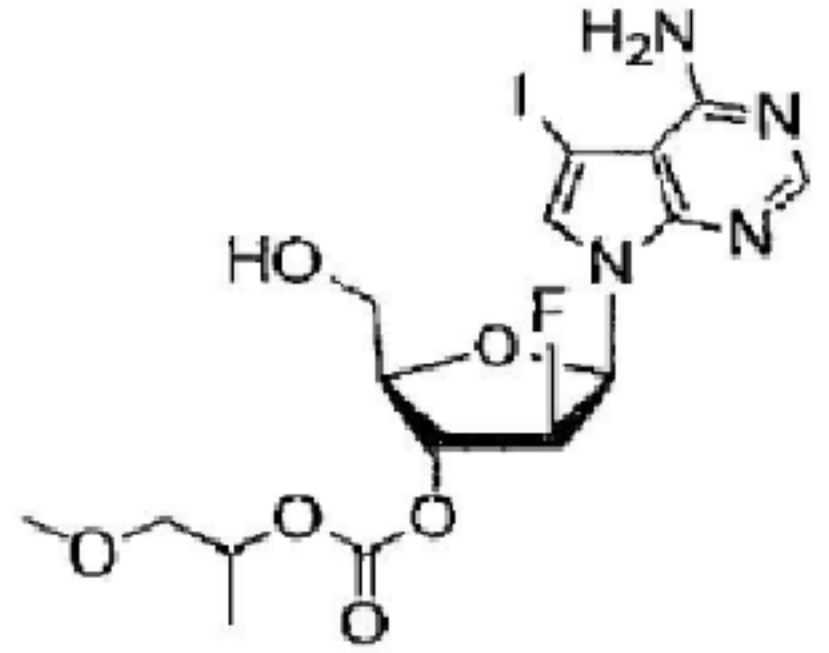
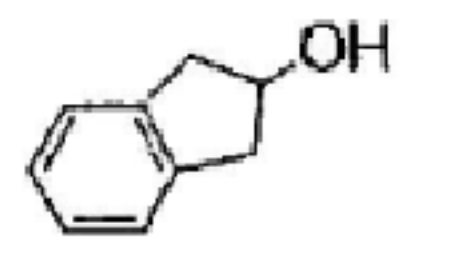
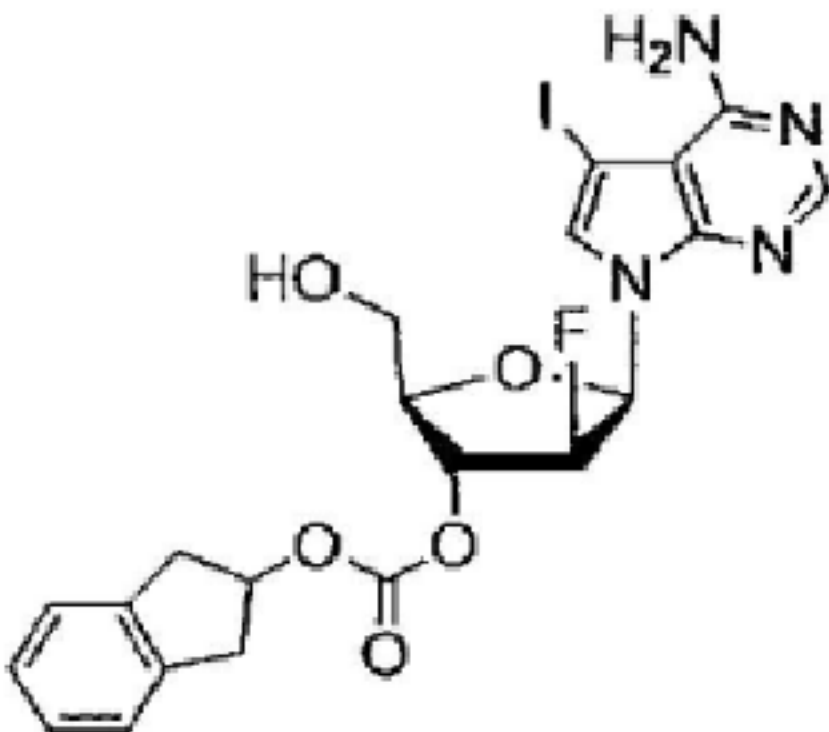
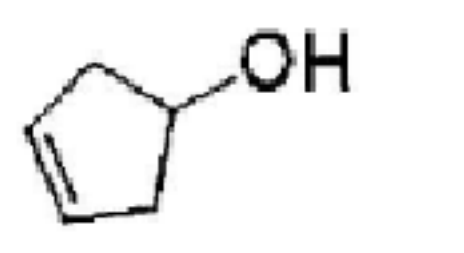
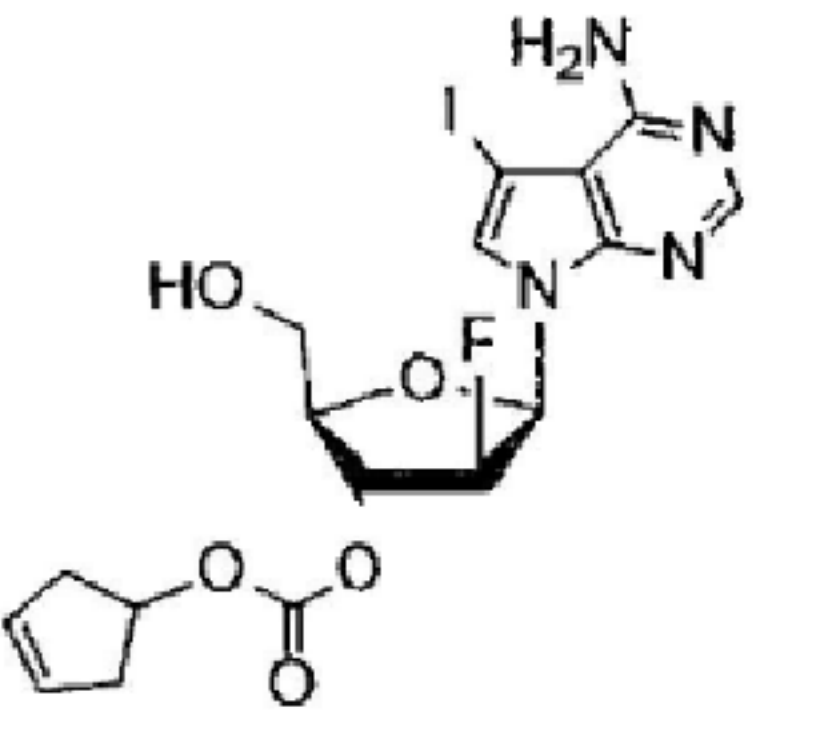
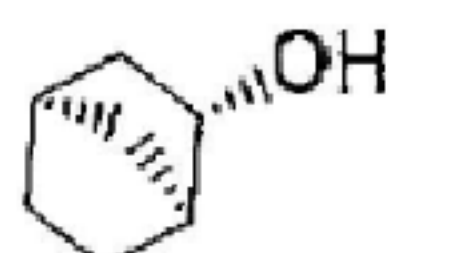
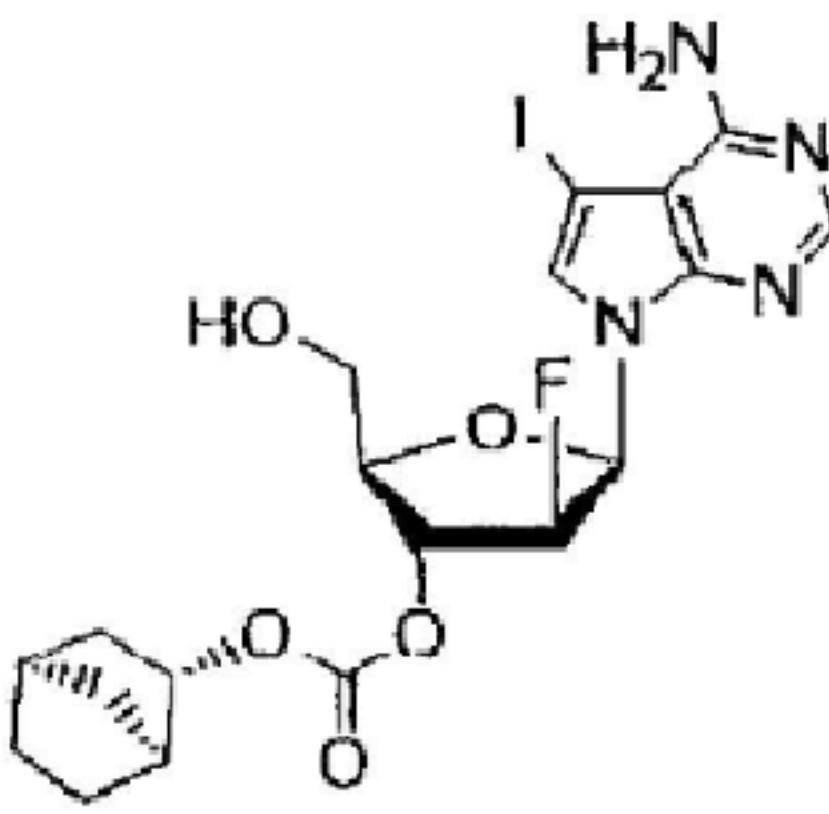
【0175】[表1-3]

9	比較例 2			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 2,2-甲基丙酯	(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 (1 H, 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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 環庚酯	(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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 苄酯	(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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 (1-苯基乙基)酯	(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+)

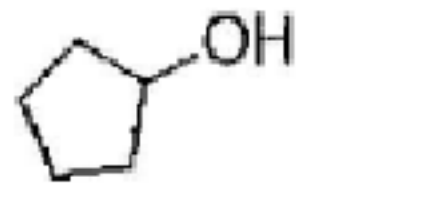
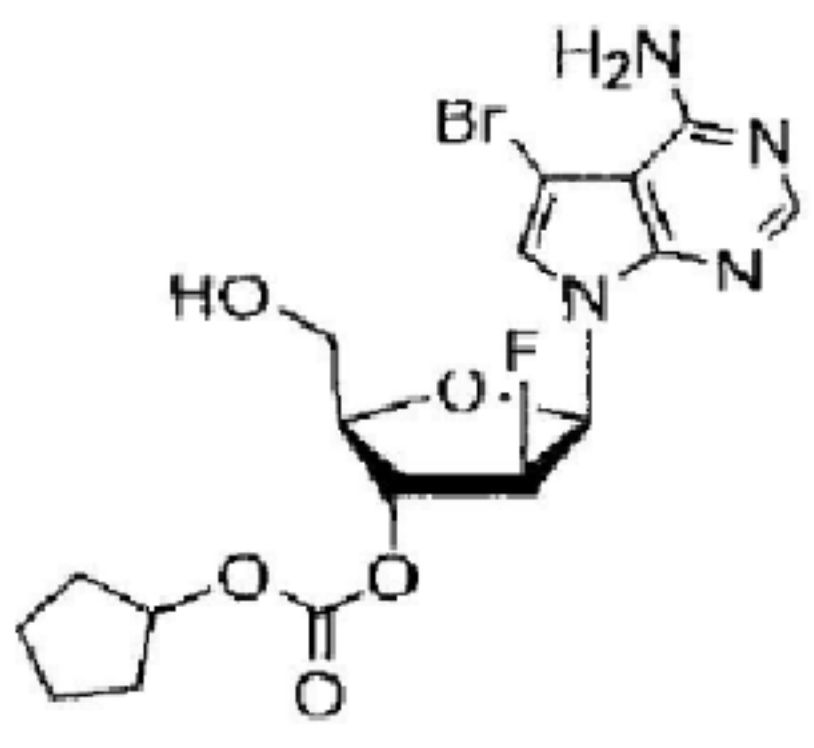
【0176】[表1-4]

13	比較例 2			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 戊烷-3-基酯	(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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 2,2,2-三氯乙酯	(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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 1-甲基丙酯	(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 (1 H, 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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 1-(氟 甲 基)-2-氟 乙 酯	(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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡 咯 并[2,3-d]嘧 啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 (2-甲氧基-1-甲基乙 基)酯	(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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡 咯 并[2,3-d]嘧 啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 (1H,2H,3H-萘-2-基) 酯	(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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡 咯 并[2,3-d]嘧 啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 環戊-3-烯-1-基酯	(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	 表示外 消旋混 合物相 對配置		碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺 基-5-碘-7H- 吡 咯 并[2,3-d]嘧 啶- 7-基)-4-氟-2-(羥 甲 基)四氫呋喃-3-基酯 ((1S,2S,4R)-雙 環 [2.2.1]庚-2-基)酯 ； 之非鏡像異構物混 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			碳酸(2R,3R,4S,5R)- 5-(4-胺基-5-溴-7H- 吡咯并[2,3-d]嘧啶- 7-基)-4-氟-2-(羥甲 基)四氫呋喃-3-基酯 環戊酯	(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】[實施例22]硫代碳酸O-(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-乙酯之合成
(步驟1)

使藉由實施例1之步驟1所獲得之(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-氟四氫呋喃-3-醇(80 mg)與N,N-二異丙基乙基胺(0.15 mL)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，添加碳酸雙(4-硝基苯基)酯(72 mg)，於室溫下攪拌1小時。其後，添加乙烷硫醇(0.15 mL)，進而攪拌1小時。添加乙酸乙酯(5 mL)與0.5 N氫氧化鈉水溶液(5 mL)並進行分液，進而利用0.5 N氫氧化鈉水溶液(5 mL)、繼而利用飽和鹽水(5 mL)將有機層洗淨，並於減壓下濃縮。利用矽膠管柱層析法(甲醇/氯仿5%)對所獲得之殘渣進行純化，獲得硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-氟四氫呋喃-3-基)酯S-乙酯(57 mg)。

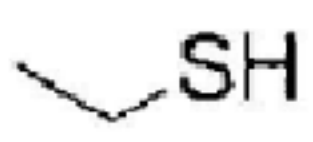
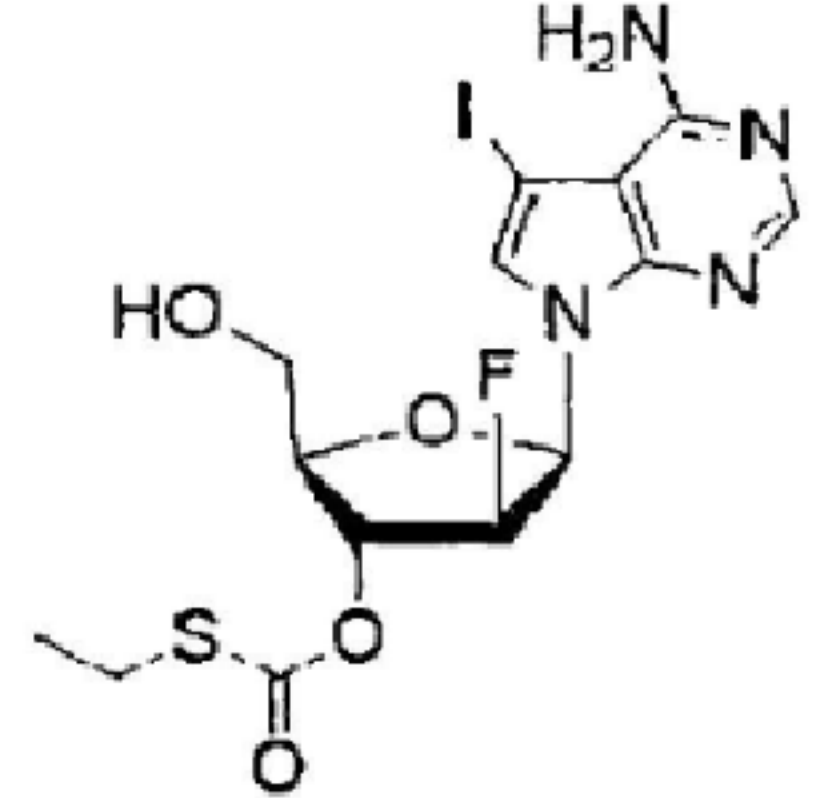
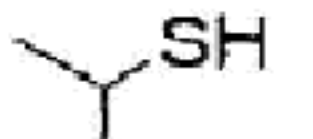
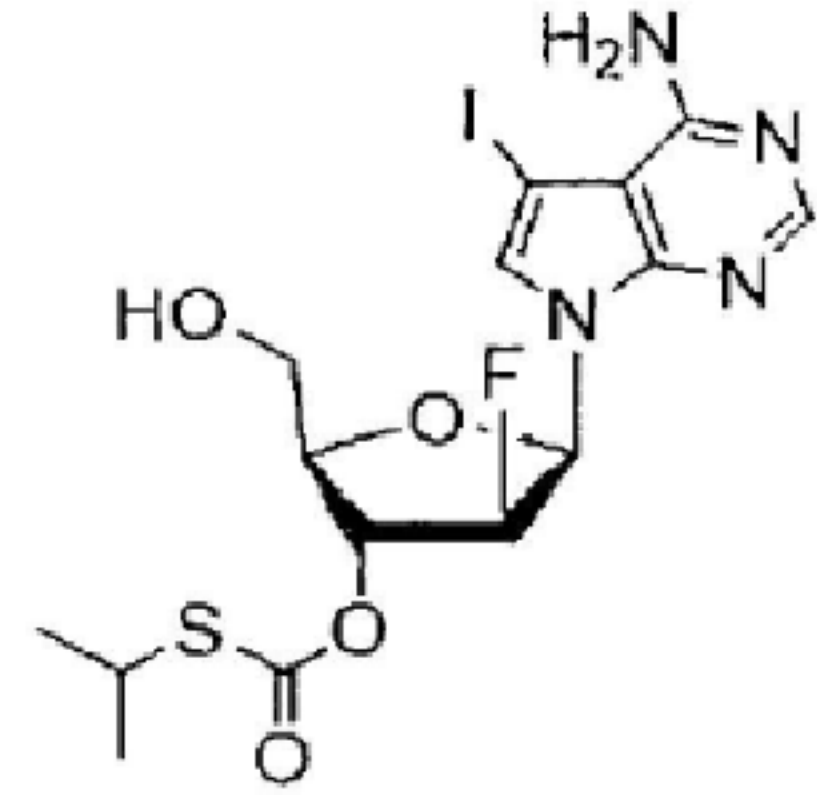
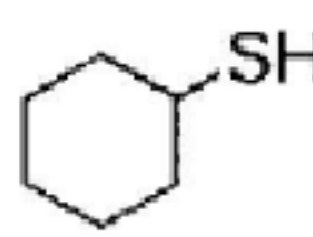
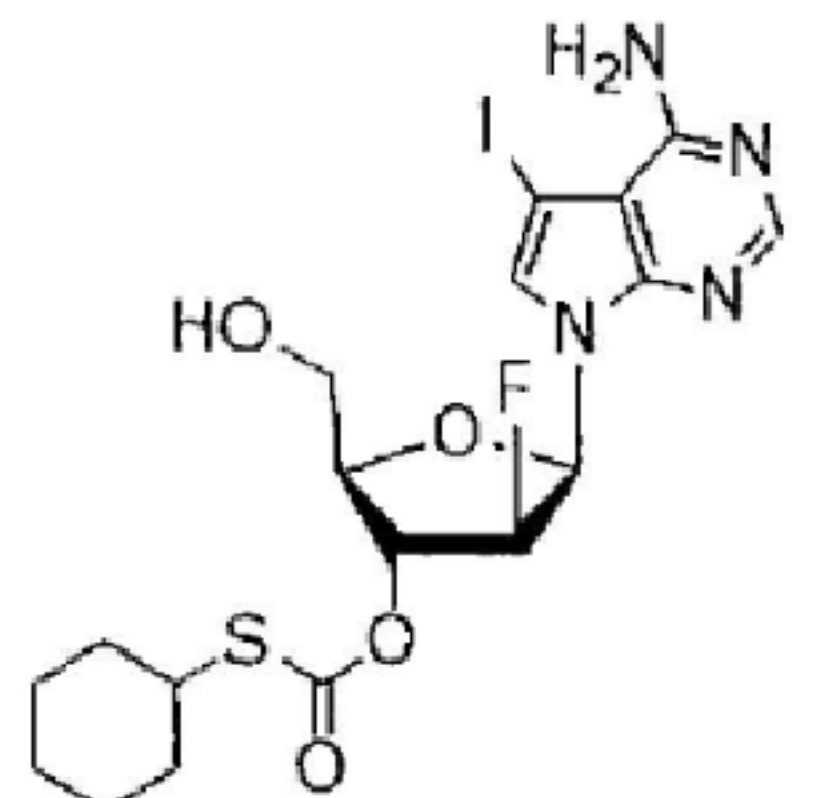
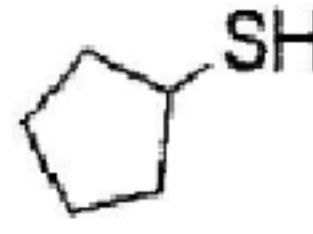
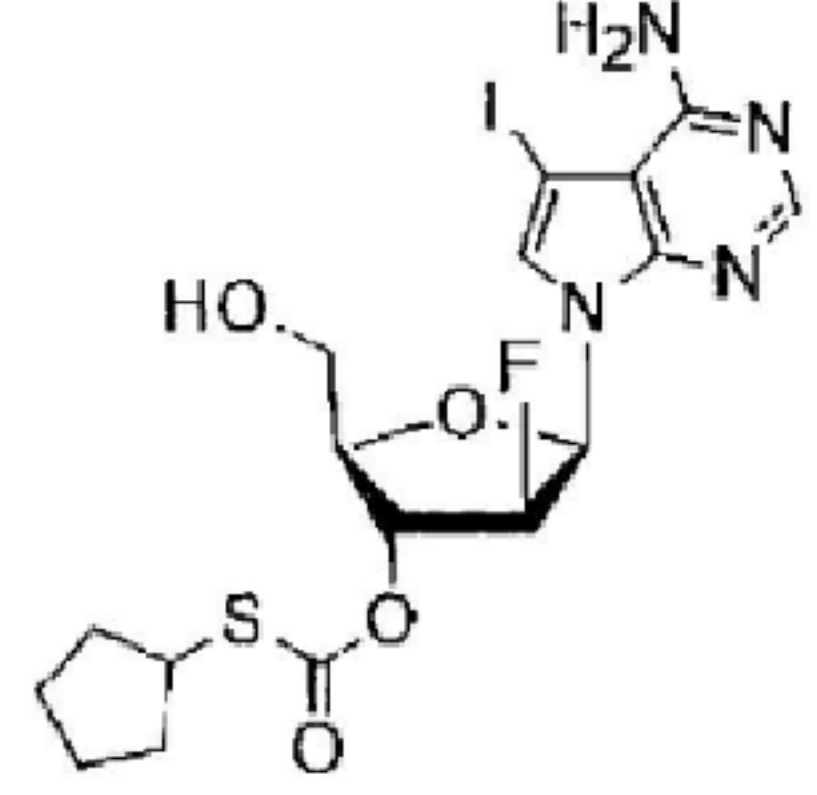
【0180】(步驟2)

使自本實施例之步驟1獲得之硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲

基)-4-氟四氫呋喃-3-基)酯S-乙酯(57 mg)溶解於乙醇(3 mL)中，添加6 N 鹽酸(0.5 mL)，並於室溫下攪拌2小時。直接利用矽膠管柱層析法(甲醇/氯仿10%)對反應溶液進行純化，獲得硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-乙酯(23 mg)。

【0181】實施例23～25係依據實施例22之製造法而合成。表2之原料欄中所記載之「比較例1」及「比較例2」分別表示使用比較例1之化合物(Br體)或比較例2之化合物(I體)之任一者以代替實施例之步驟1中所使用之比較例2。表2之「硫醇(R-SH)」之欄中所記載之硫醇表示代替實施例22之步驟1之乙硫醇所使用之硫醇。該等硫醇均能夠以市售獲取。又，實施例22～25之化合物之化合物名、化學結構式及物性值亦示於以下之表2。

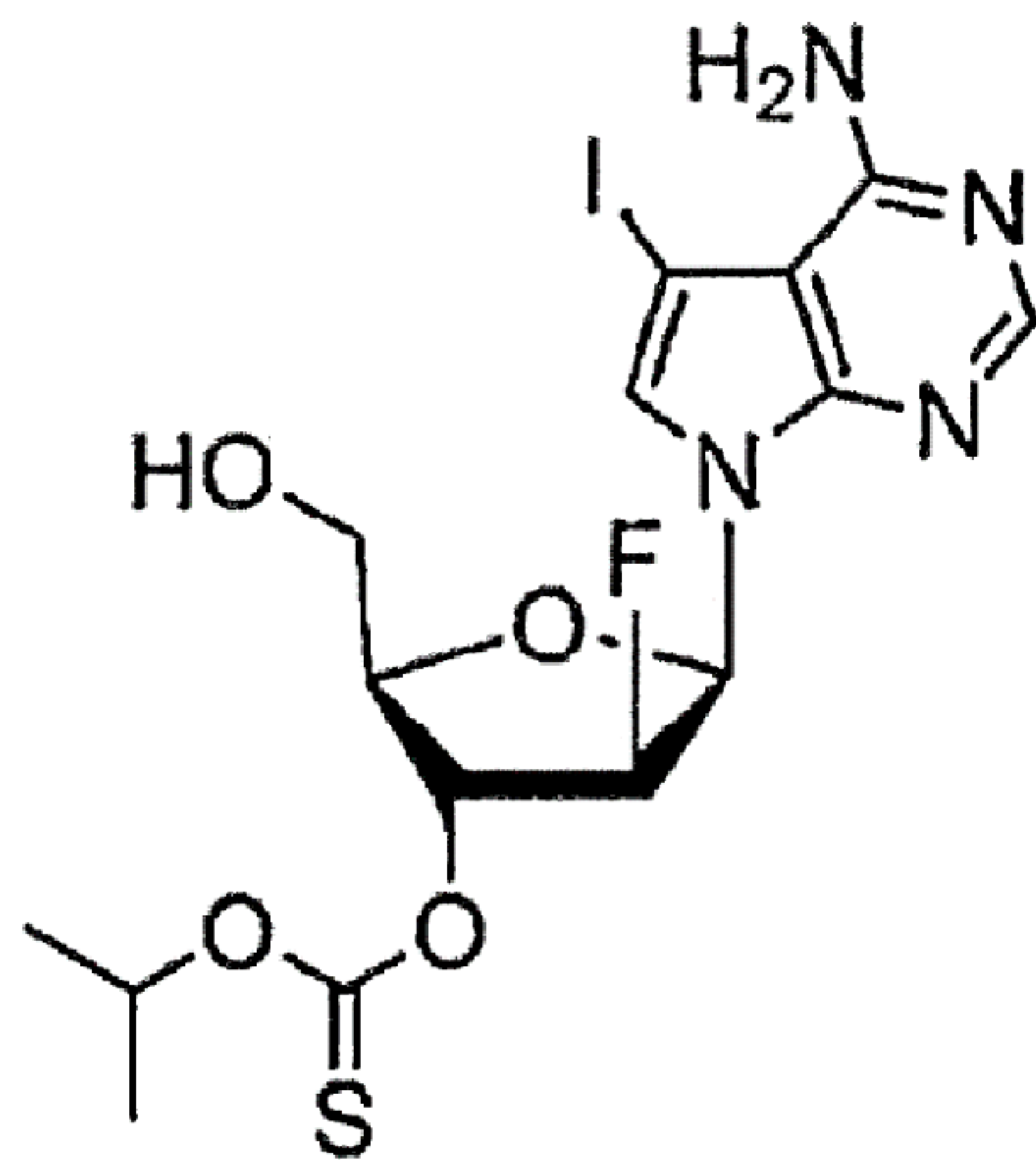
【0182】[表2]

實 施 例	原料	硫醇 (R-SH)	骨架	化合物名	¹ H-NMR δ (ppm)	ESI- MS
22	比 較 例2			硫 代 碳 酸O- ((2R,3R,4S,5R)-5- (4-胺 基-5-碘-7H-吡 咯 并[2,3-d]嘧 啶-7- 基)-4-氟-2-(羥甲基) 四氫呋喃-3-基)酯S- 乙酯	(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			硫 代 碳 酸O- ((2R,3R,4S,5R)-5- (4-胺 基-5-碘-7H-吡 咯 并[2,3-d]嘧 啶-7- 基)-4-氟-2-(羥甲基) 四氫呋喃-3-基)酯S- 異丙酯	(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			硫 代 碳 酸O- ((2R,3R,4S,5R)-5- (4-胺 基-5-碘-7H-吡 咯 并[2,3-d]嘧 啶-7- 基)-4-氟-2-(羥甲基) 四氫呋喃-3-基)酯S- 環己酯	(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			硫 代 碳 酸O- ((2R,3R,4S,5R)-5- (4-胺 基-5-碘-7H-吡 咯 并[2,3-d]嘧 啶-7- 基)-4-氟-2-(羥甲基) 四氫呋喃-3-基)酯S- 環戊酯	(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】[實 施 例26]硫 代 碳 酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺 基-5-碘-

7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯O-異丙酯
之合成

[化15]



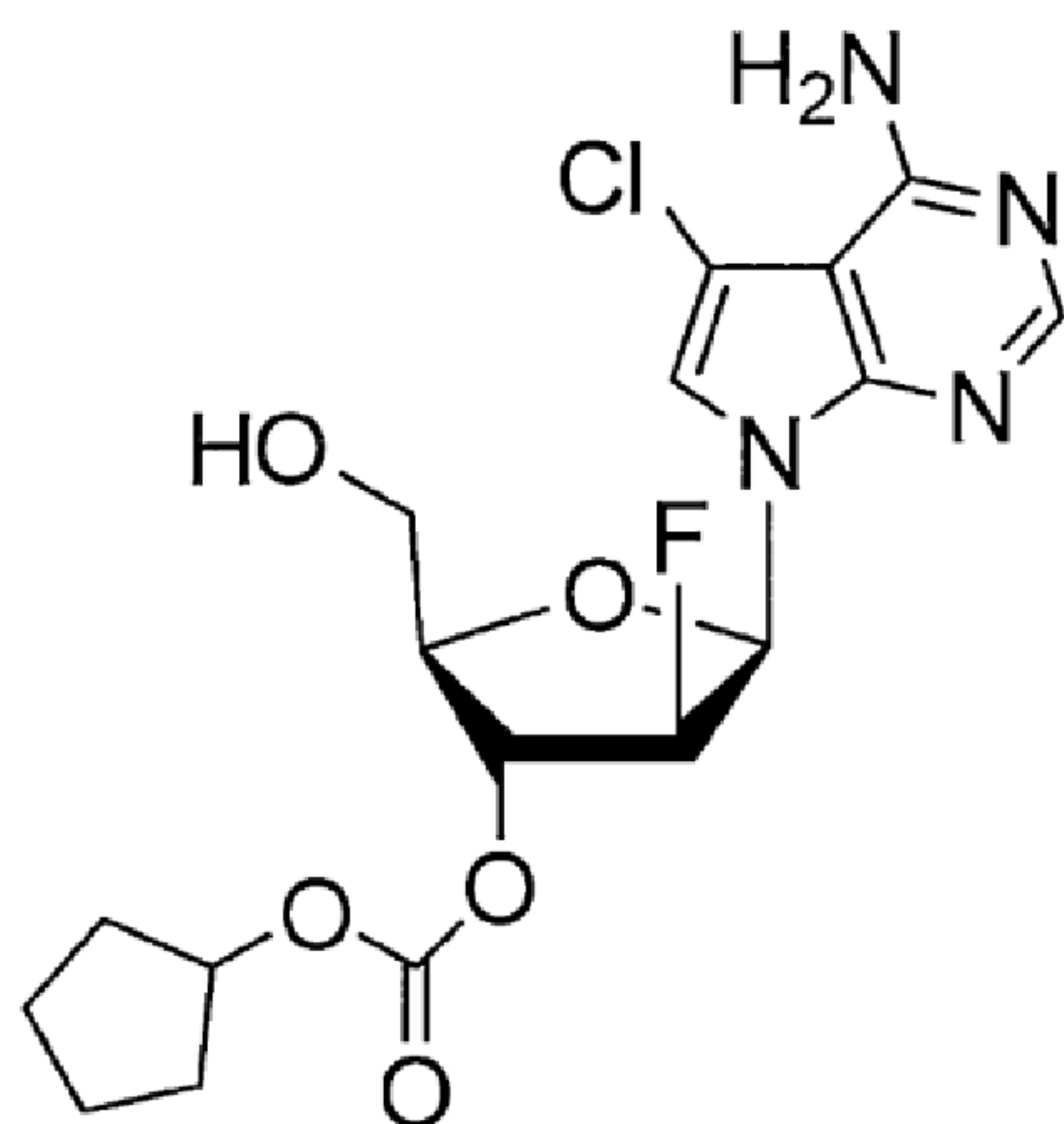
【0184】 使用1,1'-硫羰基二咪唑代替步驟2之1,1'-羰基二咪唑，又，使用異丙醇代替環戊醇，依據實施例1之合成法來合成。

¹H-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, 20 Hz), 6.79 (2H, brs), 7.61 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.18 (1H, s)

ESI-MS: m/z 497 (MH⁺)

【0185】 [實施例27]碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊酯之合成

[化16]



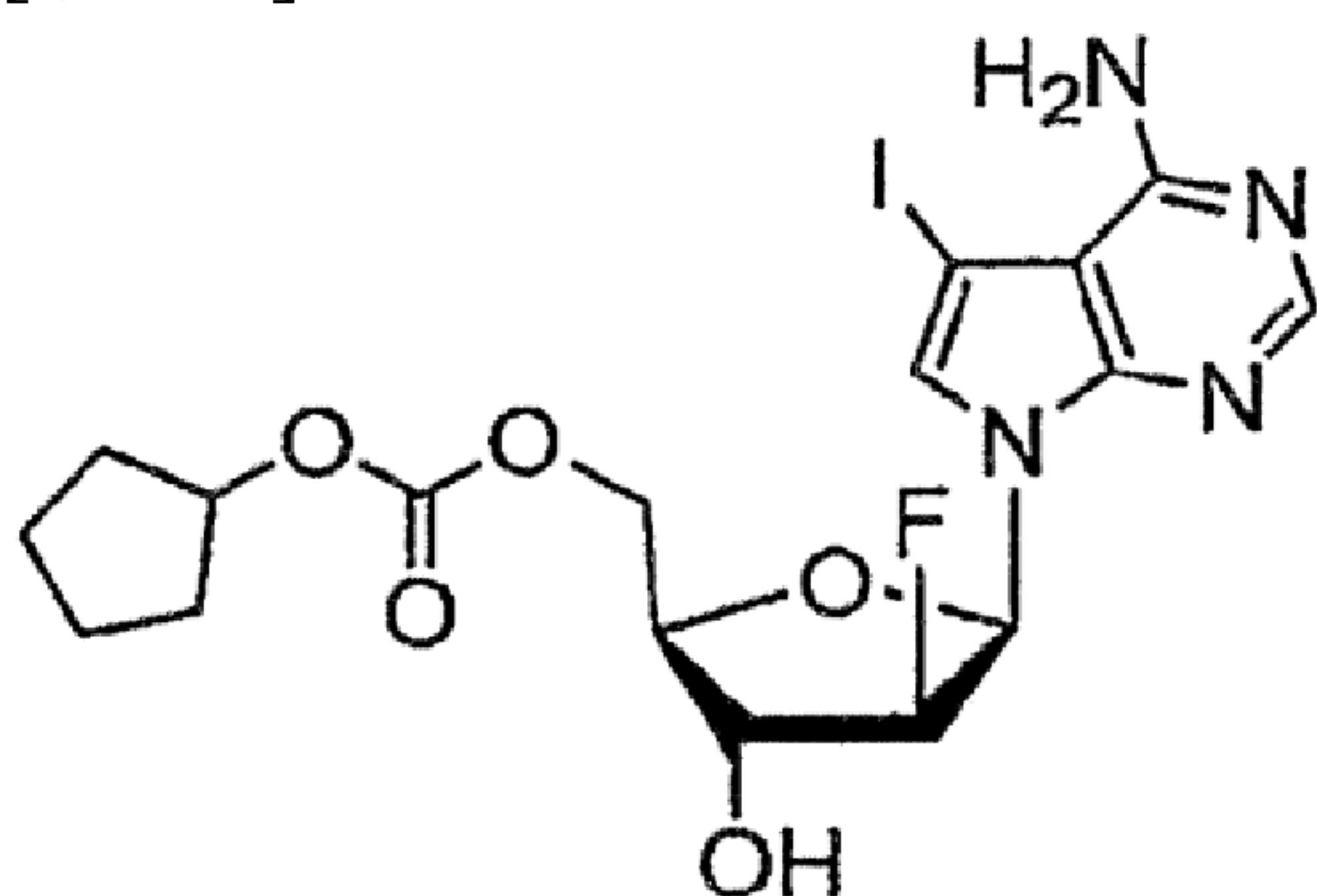
【0186】自藉由比較例6所獲得之(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇(500 mg)與環戊醇，依據實施例1之合成方法而合成。

$^1\text{H-NMR}$ (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]碳酸((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲酯環戊酯之合成

[化17]



【0188】使用自比較例2獲得之(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇代替(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(((第三丁

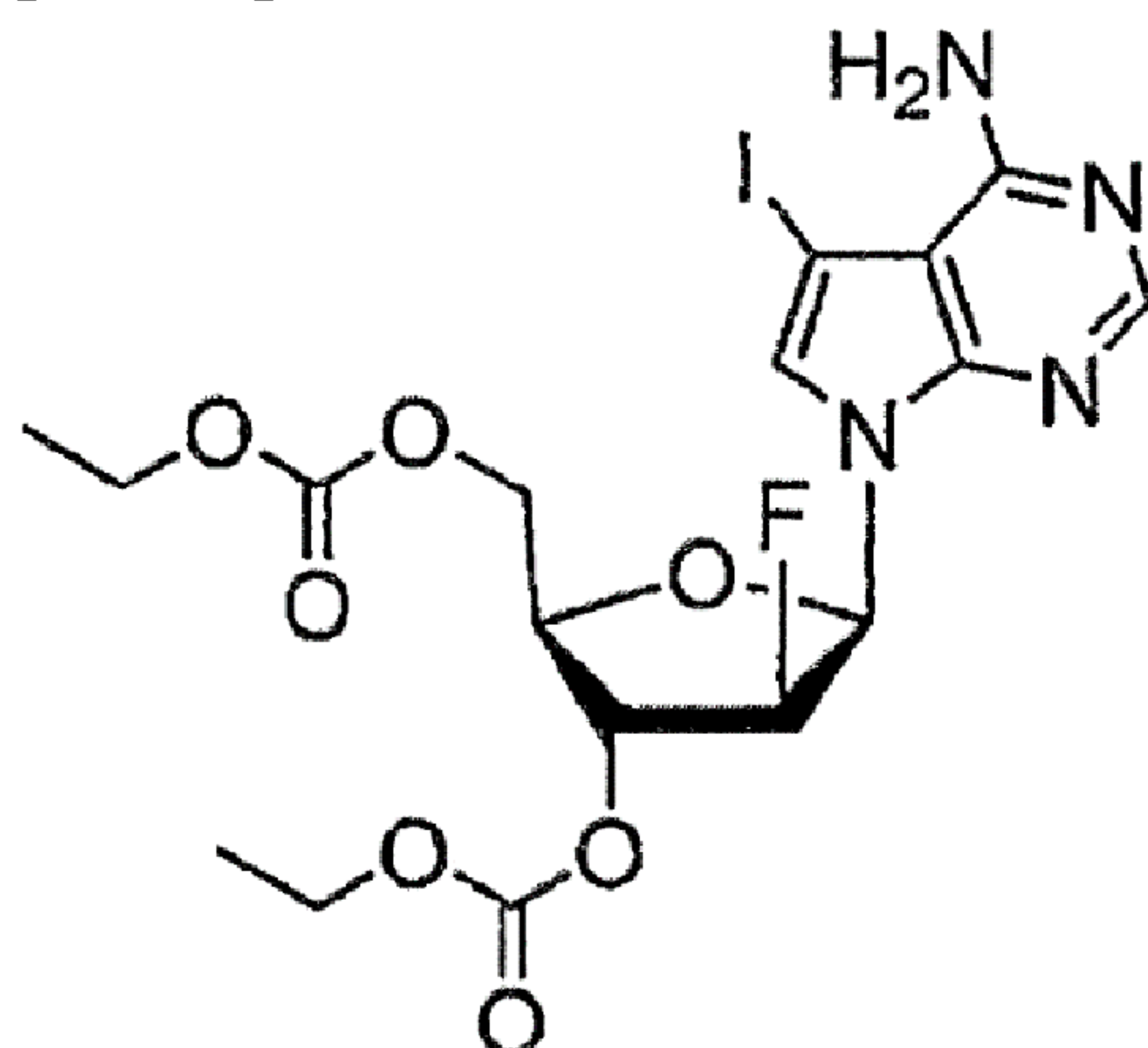
基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-氟四氫呋喃-3-醇，自實施例1之步驟2中所獲得之1H-咪唑-1-羧酸環戊酯，依據實施例1之步驟3之方法而合成。

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO) δ (ppm): 1.49 - 1.86 (8H, 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]碳酸((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-((乙氧基羰基)氧基)-4-氟四氫呋喃-2-基)甲酯乙酯之合成

[化18]



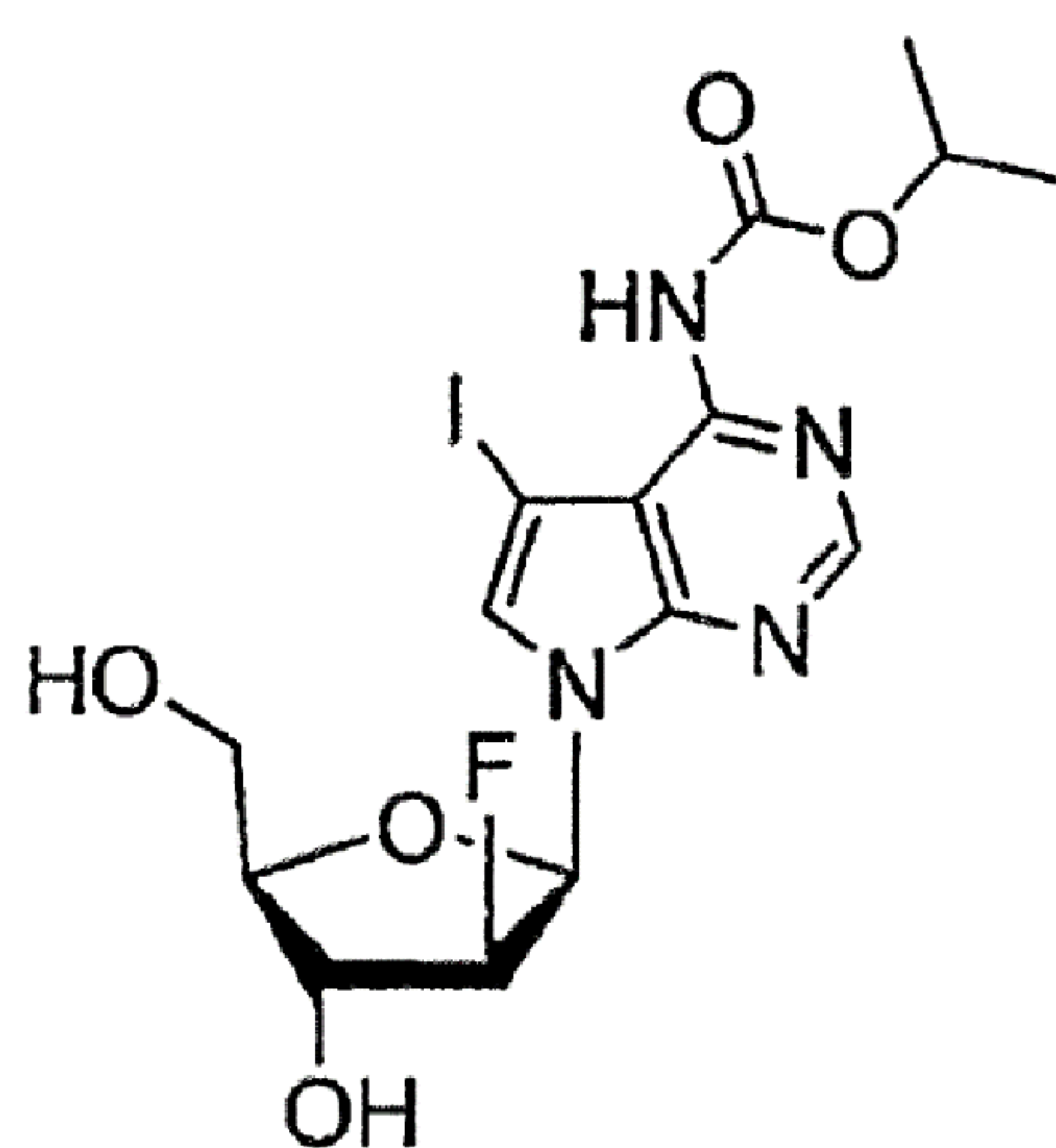
【0190】依據實施例1之步驟2之方法，使用乙醇代替環戊醇而獲得1H-咪唑-1-羧酸乙酯。依據實施例1之步驟3之方法，使用自比較例2獲得之(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-醇代替(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-氟四氫呋喃-3-醇，又，使用上述步驟中所獲得之1H-咪唑-1-羧酸乙酯代替1H-咪唑-1-羧酸環戊酯而合成。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) 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](7-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基甲酸異丙酯之合成

[化19]



【0192】 (步驟1)

使藉由實施例1之步驟1所獲得之(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-氟四氫呋喃-3-醇(200 mg)溶解於吡啶(2 mL)中，添加氯甲酸異丙酯(0.064 mL)並於室溫下攪拌4小時，其後進而添加氯甲酸異丙酯(0.050 mL)並於室溫下攪拌1小時。添加甲醇(1 mL)，攪拌10分鐘後，將反應液於減壓下進行濃縮，添加乙酸乙酯(5 mL)及0.5 N鹽酸並進行分液。將有機層於減壓下進行濃縮，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯90%)對所獲得之殘渣進行純化，獲得(7-((2R,3S,4R,5R)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-氟-4-羥基四氫呋喃-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基甲酸異丙酯(190 mg)。

【0193】(步驟2)

使自本實施例之步驟2獲得之(7-((2R,3S,4R,5R)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-氟-4-羥基四氫呋喃-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基甲酸異丙酯(190 mg)溶解於乙醇(3 mL)中，添加1 N鹽酸(0.6 mL)，於50℃下攪拌1小時。直接利用矽膠管柱層析法(甲醇/氯仿10%)對反應溶液進行純化，獲得(7-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基甲酸異丙酯(63 mg)。

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

ESI-MS: m/z 481 (MH⁺)

【0194】使用以下之試驗法對上述實施例及比較例之化合物進行評價。

【0195】[試驗例1]小鼠中之前藥之確認及吸收性之評價1

以比較例1～5及實施例1～26之各投予量成為表中所示之莫耳量/10 mL/kg之方式利用0.5%HPMC水溶液來製備投予液。

【0196】再者，關於「莫耳量/10 mL/kg」之記載，例如「10 mmol/10 mL/kg」意指小鼠體重每1 kg中，於10 mL之投予液中分散或溶解有10 mmol之評價對象化合物，以下之記載亦同樣如此。

【0197】使用口餵管，分別將該等投予液經口投予至非絕食條件下之小鼠(Balb/cA，雄性)。

【0198】於投予0.5、1、2、4、6小時後，於異氟醚麻醉下，使用專用針(Animal Lancet)及塗覆有肝素之血容管，自面靜脈進行採血。

【0199】對於所採取之血液，迅速地藉由離心分離(13000 rpm，2分鐘，4℃)而製備血漿，進行除蛋白處理後，利用LC/MS/MS測定本化合物之血漿中濃度。

【0200】血藥濃度-時間曲線下面積(AUC)之值係使用解析軟體Phoenix(註冊商標)WinNonlin(註冊商標)而算出。

【0201】將投予後0～6小時之AUC(AUC 0-6 hr)之結果示於表3及表4中。表3中，「比較例1」及「比較例2」分別表示「比較例1之化合物」(Br體)及「比較例2之化合物」(I體)。表4中，「比較例6」表示「比較例6之化合物」(Cl體)。

【0202】[表3]

化合物	用量	AUC 0-6 hr (μM-hr)
比較例1	17 μmol/kg	2.07
比較例2	7.6 μmol/kg	0.21
實施例1	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.68
實施例2	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.33
實施例3	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.20
實施例4	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.48
實施例5	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為1.0
實施例6	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.10
實施例7	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.07
實施例8	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.15
實施例9	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.26
實施例10	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.15
實施例11	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.21
實施例12	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.31
實施例13	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.72
實施例14	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.17
實施例15	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.12
實施例16	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.49
實施例17	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.30
實施例18	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.38
實施例19	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.93
實施例20	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.88
實施例21	17 μmol/kg	作為活性化合物之比較例1為3.7
實施例22	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.81
實施例23	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為1.0
實施例24	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.54
實施例25	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為1.50
實施例26	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.37
比較例3	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.039
比較例4	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.006
比較例5	7.6 μmol/kg	作為活性化合物之比較例2為0.003

【0203】[表4]

化合物	用量	AUC 0-6 hr (μM-hr)
比較例6	9.9 μmol/kg	2.07
實施例27	9.9 μmol/kg	作為活性化合物之比較例6為1.7

【0204】由此可知，實施例21係作為活性本體之比較例1之化合物
(Br體)之前藥。又，可知實施例1～20、22～26係作為活性本體之比較例2

之化合物(I體)之前藥。又，可知實施例27係作為活性本體之比較例6之化合物(CI體)之前藥。進而，於實施例1～27中發現相較於將比較例1～2、6中所示之對應之活性本體其本身進行經口投予，AUC增加之化合物。

【0205】[試驗例2]人類腫瘤細胞株之增生抑制活性之評價1

使各種人類腫瘤細胞株懸浮於培養基中，接種至多孔培養板之各孔中並進行培養。於培養開始第二天添加經連續稀釋之化合物溶液，進而培養3天。細胞數之計測係使用CellTiter-Glo(Promega公司製造)，基於Promega公司所推薦之操作說明來進行。根據以下之式算出細胞存活率，求出抑制50%之化合物之濃度(IC₅₀(μM))。

$$\text{細胞存活率(\%)} = (T/C) \times 100$$

T：添加有化合物之孔之發光強度

C：未添加化合物之孔之發光強度

【0206】將比較例1之化合物(Br體)之結果示於表5，將比較例2之化合物(I體)之結果示於表6。表5及表6中，「比較例1」及「比較例2」分別表示「比較例1之化合物」(Br體)及「比較例2之化合物」(I體)。

【0207】[表5]

種類	細胞株	比較例1	種類	細胞株	比較例1
		IC50(μM)			IC50 (μM)
人類骨腫瘤	A673	0.13	人類肺癌	H2126	0.11
人類乳癌	HCC1806	0.13	人類肺癌	H2170	0.26
人類乳癌	MCF7	0.08	人類肺癌	H226	0.13
人類腦腫瘤	A172	0.14	人類肺癌	H23	0.05
人類腦腫瘤	LN229	0.63	人類肺癌	H441	0.14
人類頭頸部癌	CA9-22	0.08	人類肺癌	H460	0.08
人類頭頸部癌	DOK	0.11	人類肺癌	H526	0.17
人類造血系統腫瘤	HL60	0.30	人類肺癌	H69	0.11
人類造血系統腫瘤	K562	0.11	人類肺癌	Mero82	0.46
人類造血系統腫瘤	MOLT4	0.06	人類肺癌	Mero83	0.35
人類造血系統腫瘤	MV-4-11	0.03	人類肺癌	MRSO1	0.41
人類造血系統腫瘤	RPMI8226	0.34	人類肺癌	SDM103T2	0.58
人類造血系統腫瘤	CCRFCEM	0.05	人類肺癌	Mero48a	0.16
人類造血系統腫瘤	BHL-89	0.23	人類肺癌	SPC111	0.36
人類造血系統腫瘤	BC3	0.02	人類卵巢癌	A2780	0.05
人類造血系統腫瘤	BCP1	0.11	人類胰臟癌	BXPC3	0.27
人類腎癌	786-0	0.22	人類胰臟癌	CAPAN2	0.05
人類大腸癌	DLD1	0.05	人類胰臟癌	CFPAC1	0.11
人類大腸癌	HCT116	0.12	人類胰臟癌	MIAPACA2	0.07
人類大腸癌	HT29	0.11	人類前列腺癌	DU145	0.09
人類大腸癌	SW48	0.13	人類皮膚癌	COLO792	0.89
人類大腸癌	SW620	0.23	人類胃癌	HS746T	0.25
人類肺癌	DMS273	0.40	人類胃癌	MKN45	0.21
人類肺癌	EBC1	0.06	人類胃癌	N87	0.03
人類肺癌	H1703	0.02	人類胃癌	NUGC3	0.07
人類肺癌	H1975	0.07	人類膀胱癌	HT1197	0.13
人類肺癌	H2081	0.09	人類膀胱癌	HT1376	0.06

【0208】[表6]

種類	細胞株	比較例2
		IC50(μM)
人類腦腫瘤	A172	0.03
人類腦腫瘤	LN229	0.02
人類造血系統腫瘤	MOLT4	0.01
人類造血系統腫瘤	MV-4-11	0.004
人類造血系統腫瘤	CCRFCEM	0.04
人類大腸癌	DLD1	0.04
人類大腸癌	HCT116	0.09
人類大腸癌	HT29	0.13
人類肺癌	H1703	0.04
人類肺癌	H69	0.06
人類胰臟癌	CFPAC1	0.05
人類胰臟癌	MIAPACA2	0.04
人類胃癌	MKN45	0.13

【0209】由此可知，比較例1及比較例2中所記載之化合物對於多種腫瘤具有廣泛之抗腫瘤作用。

【0210】[試驗例3]人類腫瘤細胞株之增生抑制活性之評價2

使各種人類腫瘤細胞株懸浮於培養基中，接種至多孔培養板之各孔中並進行培養。於培養開始第二天添加經連續稀釋之化合物溶液，進而培養3天。細胞數之計測係使用CellTiter-Glo(Promega公司製造)，基於Promega公司所推薦之操作說明來進行。根據以下之式算出細胞存活率，求出抑制50%之化合物之濃度(IC50(nM))。

細胞存活率(%)=(T/C)×100

T：添加有化合物之孔之發光強度

C：未添加化合物之孔之發光強度

【0211】將結果示於表7。表7中，「比較例1」及「比較例2」分別表示「比較例1之化合物」(Br體)及「比較例2之化合物」(I體)。又，表8中，「比較例6」表示「比較例6之化合物」(C1體)。

【0212】[表7]

種類	細胞株	比較例1	種類	細胞株	比較例2
		IC50(nM)			IC50(nM)
人類肺癌	A549	24	人類肺癌	A549	14
人類肺癌	H1650	11	人類肺癌	H1650	8
人類肺癌	H2122	17	人類肺癌	H2122	9
人類肺癌	H358	69	人類肺癌	H358	52
人類肺癌	HCC827	228	人類肺癌	HCC827	176
人類腦腫瘤	A431	32	人類腦腫瘤	A431	18
人類大腸癌	RKO	31	人類乳癌	SK-BR-3	23
人類乳癌	SK-BR-3	26			

【0213】[表8]

種類	細胞株	比較例6 IC50(nM)
人類肺癌	A549	54
人類肺癌	H1650	31
人類肺癌	H2122	58
人類肺癌	H358	273
人類肺癌	HCC827	795
人類腦腫瘤	A431	124
人類大腸癌	RKO	135
人類乳癌	SK-BR-3	88

【0214】 由此可知，比較例1、比較例2及比較例6中所記載之化合物對於多種腫瘤具有範圍廣泛之抗腫瘤作用。

【0215】[試驗例4]人類腫瘤細胞株之增生抑制活性之評價3

使各種人類腫瘤細胞株懸浮於培養基中，接種至多孔培養板之各孔中並進行培養。於培養開始第二天添加經連續稀釋之化合物溶液，進而培養3天。細胞數之計測係使用CellTiter-Glo(Promega公司製造)，基於Promega公司所推薦之操作說明來進行。根據以下之式算出細胞存活率，求出抑制50%之化合物之濃度(IC50(nM))。

【0216】細胞存活率(%)=(T/C)×100

T：添加有化合物之孔之發光強度

C：未添加化合物之孔之發光強度

將結果示於表9。表9中，「比較例2」及「比較例7」分別表示「比較例2之化合物」(I體)及「比較例7之化合物」(二氟體)。

【0217】[表9]

種類	細胞株	比較例2 IC50(nM)	比較例7 IC50(nM)
人類肺癌	M27	98	1136
人類肺癌	H520	29	465

【0218】由此可知，與比較例7相比而言，比較例2之IC50低10倍以上，具有優異之抗腫瘤作用。

【0219】[試驗例5]小鼠中之抗腫瘤效果及毒性之評價1

將人類腦腫瘤細胞株(U-87MG)移植至BALB/cA Jcl-nu/nu小鼠之右側胸部之皮下。於腫瘤移植後測定腫瘤之長徑(mm)及短徑(mm)，算出腫瘤體積(tumor volume：TV)後，以各群之平均TV變得均等之方式將小鼠分配至各群，將實施分群之日設為第0天。

【0220】自第1天開始將比較例2之化合物(I體)以12 mg/kg/天進行每天經口投予，將實施例1之化合物以15.4 mg/kg/天進行每天經口投予。其後，繼續投予直至體重減少可容許之程度並進行評價。將以下之文獻作為參考，繼續投予及評價觀察直至體重減少成為20%以上之時間點。

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

【0221】作為抗腫瘤效果及毒性之指標，對各群之腫瘤體積(TV)及體重(BW)進行評價，藉由下式求出基於相對於第0天之相對腫瘤體積(relative tumor volume：RTV)之腫瘤增生之抑制率(Inhibition Rate：IR)及體重變化(body weight change：BWC)，將對照群(無處理)、實施例1投予群、比較例2投予群之IR及BWC進行比較。

$$TV(mm^3)=(長徑\times短徑^2)/2$$

$$RTV = (\text{評價日之TV}) / (\text{第0天之TV})$$

$$IR(\%) = (1 - (\text{評價日之投予群之RTV}) / (\text{評價日之對照群之RTV})) \times 100$$

$$BWC(\%) = (\text{評價日之BW} - \text{第0天之BW}) / (\text{第0天之BW}) \times 100$$

【0222】將投予有比較例2及實施例1之群之評價最終日(比較例2中為第6天，實施例1中為第1天3)之IR示於圖1，將BWC之每日變遷示於圖2。

【0223】以上之評價結果為，實施例1之化合物投予群與比較例2之化合物投予群相比，投予連續性增加，對於體重之影響亦緩和，並且觀察到較高之抗腫瘤效果。由此可知，實施例1之化合物具有較高之抗腫瘤效果，且於安全性之方面亦優異。

【0224】以實施例1之化合物為代表之本發明之化合物具有較高之抗腫瘤效果，且於安全性之方面亦優異。

【0225】[試驗例6]小鼠中之抗腫瘤效果及毒性之評價2

將人類腦腫瘤細胞株(U-87MG)移植至BALB/cA Jcl-nu/nu小鼠之右側胸部之皮下。於腫瘤移植後測定腫瘤之長徑(mm)及短徑(mm)，算出腫瘤體積(tumor volume：TV)後，以各群之平均TV變得均等之方式將小鼠分配至各群，將實施分群之日設為第0天。

【0226】自第1天開始將比較例2之化合物(I體)以12 mg/kg/天進行每天經口投予，將實施例5之化合物以14.6 mg/kg/天進行每天經口投予。

【0227】作為抗腫瘤效果及毒性之指標，對各群之腫瘤體積(TV)及體重(BW)進行評價，藉由下述求出基於相對於第0天之相對腫瘤體積(relative tumor volume：RTV)之腫瘤增生之抑制率(Inhibition Rate：IR)

及體重變化(body weight change : BWC)。為了進而評價對於毒性之效果，求出基於IR與BWC之比(效果指數)，將實施例5之化合物投予群、與比較例2之化合物投予群進行比較。

$$TV(mm^3) = (\text{長徑} \times \text{短徑}^2) / 2$$

$$RTV = (\text{評價日之TV}) / (\text{第0天之TV})$$

$$IR(\%) = (1 - (\text{評價日之投予群之RTV}) / (\text{評價日之對照群之RTV})) \times 100$$

$$BWC(\%) = (\text{評價日之BW} - \text{第0天之BW}) / (\text{第0天之BW}) \times 100$$

$$\text{效果指數} = IR(\%) / (-BWC(\%))$$

【0228】將投予有比較例2之化合物(I體)及實施例5之化合物之群之投予第6天的效果指數示於圖3。

【0229】以上之評價結果為，觀察到實施例5之化合物投予群與比較例2之化合物投予群相比，對於毒性之效果提高。

【0230】由此可知，實施例5之化合物之抗腫瘤效果與安全性之平衡性優異。

【0231】以實施例5之化合物為代表之本發明之化合物之抗腫瘤效果與安全性之平衡性優異。

【0232】[試驗例7]小鼠中之抗腫瘤效果及毒性之評價3

將人類造血系統腫瘤細胞株(MV-4-11)移植至BALB/cA Jcl-nu/nu小鼠之右側胸部之皮下。於腫瘤移植後測定腫瘤之長徑(mm)及短徑(mm)，算出腫瘤體積(tumor volume : TV)後，以各群之平均TV變得均等之方式將小鼠分配至各群，將實施分群之日設為第0天。

【0233】自第1天開始將比較例2之化合物(I體)以12 mg/kg/天進行每

天經口投予，將實施例1之化合物以10.8 mg/kg/天進行每天經口投予。其後，繼續投予直至體重減少可容許之程度並進行評價。將以下之文獻作為參考，繼續投予及評價觀察直至體重減少成為20%以上之時間點。

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

【0234】作為抗腫瘤效果及毒性之指標，對各群之腫瘤體積(TV)及體重(BW)進行評價，藉由下式求出相對於第0天之相對腫瘤體積(relative tumor volume：RTV)及體重變化(body weight change：BWC)並進行繪圖，將對照群(無處理)、實施例1投予群、比較例2投予群之RTV及BWC之每日變遷進行比較。

$$TV(mm^3) = (\text{長徑} \times \text{短徑}^2) / 2$$

$$RTV = (\text{評價日之TV}) / (\text{第0天之TV})$$

$$BWC(\%) = (\text{評價日之BW} - \text{第0天之BW}) / (\text{第0天之BW}) \times 100$$

【0235】於圖4及圖5中表示投予有比較例2之化合物(I體)時之RTV及BWC之每日變遷，於圖6及圖7中表示投予有實施例1之化合物時之每日變遷。

【0236】作為進一步毒性之指標，於評價最終日進行各群之血球成分之分析(淋巴細胞：LYMPH(Lymphocyte)，藉由下式求出實施例1之化合物投予群、及比較例2之化合物投予群相對於對照群之變動(T/C，%)。將其結果示於圖8。

$$T/C(\%) = (\text{投予群中之血球成分之數} / \text{對照群中之血球成分之數}) \times 100$$

【0237】以上之評價結果為，實施例1投予群與比較例2投予群相比，投予連續性增加，對於體重之影響及血液毒性亦輕微，並且觀察到發現腫瘤消退之顯著抗腫瘤效果。

【0238】由此可知，實施例1具有較高之抗腫瘤效果，且於安全性之方面亦優異。

【0239】以實施例1之化合物為代表之本發明之化合物具有較高之抗腫瘤效果，且於安全性之方面亦優異。

【0240】[試驗例8]放射線併用效果之評價

使人類腦腫瘤細胞株(U-87MG)懸浮於培養基中，接種至多孔培養板之各孔中並進行培養。於同日操作時，於培養開始第三天進行放射線照射及化合物添加。先添加化合物時，於培養開始第二天添加經連續稀釋之化合物溶液，於培養開始第三天照射放射線。先照射放射線時，於培養開始第二天照射放射線，於培養開始第三天添加經連續稀釋之化合物溶液。於接種日之5天後，使用25%戊二醛水溶液來固定細胞，使用染色液(含0.05 w/v%結晶紫之20%甲醇)進行染色。添加萃取液(0.1 N NaH₂PO₄：100%乙醇＝1：1)並溶混後，測定540 nm下之吸光度，藉此計測細胞數。根據以下式算出細胞存活率。統計處理係使用學生t檢定來進行。

$$\text{【0241】細胞存活率(\%)} = (T/C) \times 100$$

T：經放射線照射或添加有化合物之孔之吸光度

C：未放射線照射及未添加化合物之孔之吸光度

將結果示於圖9。

【0242】以上之評價結果為，與比較例2之化合物及放射線各自單獨處理時相比，不論於何種併用順序(同日、化合物先行、放射線先行)中均觀察到藉由併用而使細胞存活率顯著降低。

【0243】由此可知，比較例2與放射線顯示抗腫瘤性之併用效果。

【0244】[試驗例9]帝盟多(TMZ)併用效果之評價

使人類腦腫瘤細胞株(U-87MG)懸浮於培養基中，接種至多孔培養板之各孔中並進行培養。同日操作時，於培養開始第三天添加兩劑之化合物。先添加化合物時，於培養開始第二天添加經連續稀釋之化合物溶液，於培養開始第三天添加經連續稀釋之TMZ溶液。先添加TMZ時，於培養開始第二天添加經連續稀釋之TMZ溶液，於培養開始第三天添加經連續稀釋之化合物溶液。於接種日之5天後使用25%戊二醛水溶液，固定細胞，使用染色液(含有0.05 w/v%結晶紫之20%甲醇)進行染色。添加萃取液(0.1 N NaH₂PO₄：100%乙醇=1：1)並溶混後，測定540 nm下之吸光度，藉此計測細胞數。根據以下之式算出細胞存活率。統計處理係使用學生t檢定來進行。

$$\text{【0245】 細胞存活率(\%)} = (T/C) \times 100$$

T：添加有TMZ或化合物之孔之吸光度

C：未添加TMZ及化合物之孔之吸光度

將結果示於圖10。

【0246】 以上之評價結果為，與比較例2之化合物及TMZ各自單獨處理時相比，不論於何種併用順序(同日、化合物先行、TMZ先行)中均觀察到藉由併用而使細胞存活率顯著降低。

【0247】 由此可知，比較例2與TMZ顯示抗腫瘤性之併用效果。

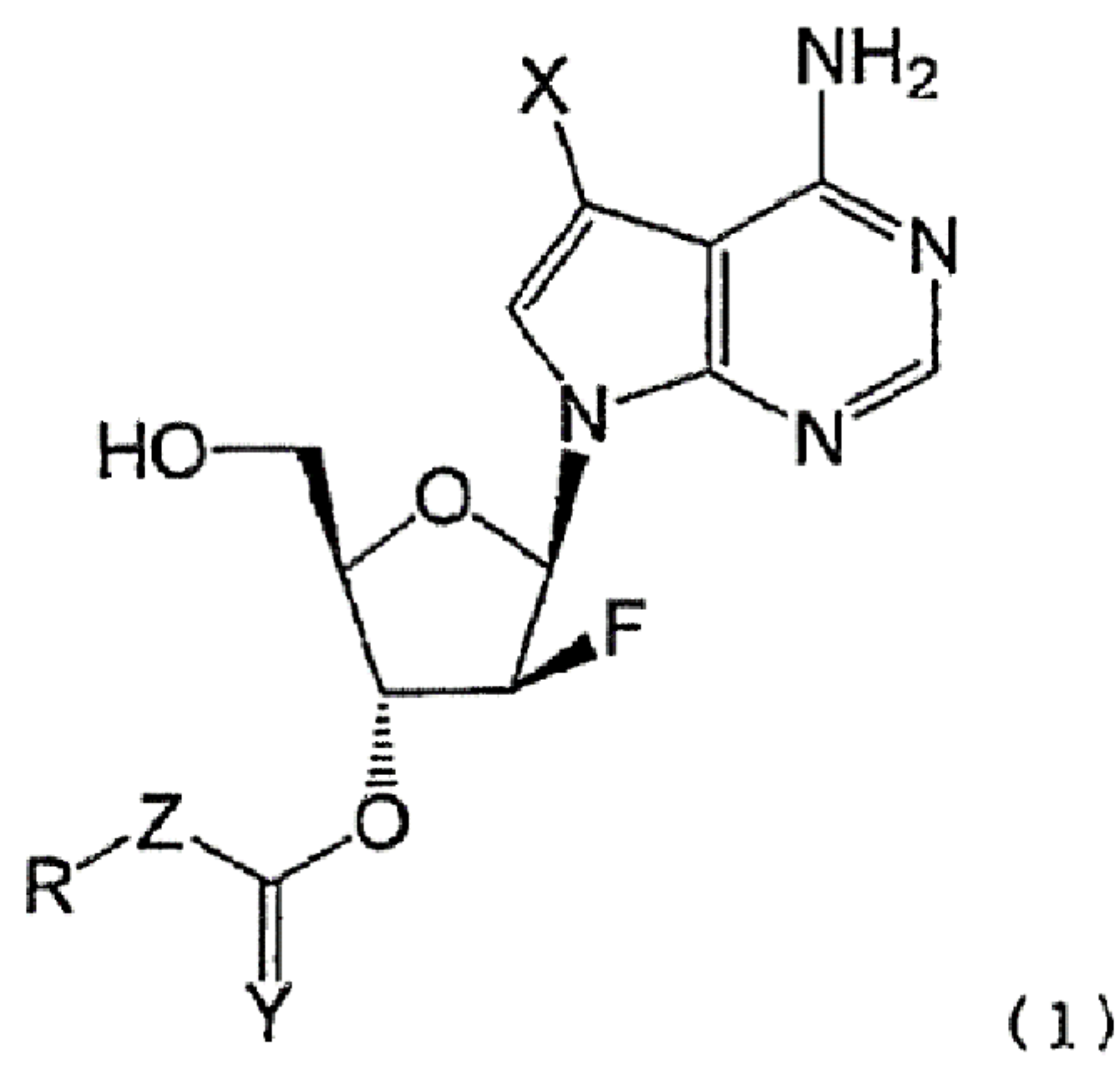
【0248】 如上所述，本發明之化合物可用作具有優異安全性，且顯示較高抗腫瘤效果之抗腫瘤劑。又，本發明之化合物在與烷化劑及/或放射線療法併用之情形時顯示出優異之併用效果。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物或其藥學上可容許之鹽，該化合物係以下述通式(1)表示：

[化1]



[式中，

X表示氯原子、溴原子、或碘原子，

Y表示氧原子、或硫原子，

Z表示氧原子、或硫原子，

R表示可具有取代基之直鏈狀之C1-C6烷基、可具有取代基之C2-C6烯基、可具有取代基之C2-C6炔基、可具有取代基之C3-C10環烷基、可具有取代基之C4-C10環烯基、可具有取代基之C6-C10之芳香族烴基、可具有取代基之4～10員之飽和雜環基、或可具有取代基之5～10員之不飽和雜環基]。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中R表示可具有C1-C6烷基、C1-C6烯基、C1-C6炔基、C1-C4烷氧基、C1-C4鹵烷基、羥基、鹵素原子、或芳香族烴基各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C6烷

基；

可具有C1-C6烷基、C1-C6烯基、C1-C6炔基、C1-C4烷氧基、羥基、鹵素原子、或芳香族烴基各1至3個作為取代基之C3-C10環烷基；

可具有C1-C6烷基、C1-C6烯基、C1-C6炔基、C1-C4烷氧基、羥基、鹵素原子、或芳香族烴基各1至3個作為取代基之C4-C10環烯基；或者

可具有C1-C6烷基、C1-C6烯基、C1-C6炔基、C1-C4烷氧基、羥基、鹵素原子、或芳香族烴基各1至3個作為取代基之4～10員之飽和雜環基。

【請求項3】

如請求項2之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中R表示可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4鹵烷基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C6烷基；可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之C3-C10環烷基；

可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之C4-C10環烯基；或

可具有C1-C6烷基、C1-C4烷氧基、鹵素原子、或苯基各1至3個作為取代基之4～10員之飽和雜環基。

【請求項4】

如請求項3之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中X表示溴原子或碘原子。

【請求項5】

如請求項4之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中X表示碘原子。

【請求項6】

如請求項5之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中Y表示氧原子。

【請求項7】

如請求項6之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中R表示可具有C1-C2烷基、C1-C2烷氧基、C1-C2鹵烷基、氟原子或氯原子各1至3個作為取代基之直鏈狀之C1-C3烷基；

可具有C1-C2烷基、或C1-C2烷氧基、氟原子或氯原子各1至2個作為取代基之C3-C7環烷基；

可具有C1-C2烷基、或C1-C2烷氧基、氟原子或氯原子各1至2個作為取代基之C4-C6環烯基；或

可具有C1-C2烷基、C1-C2烷氧基、氟原子或氯原子各1至3個作為取代基之4～6員之飽和雜環基。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中化合物為選自以下之化合物群中者：

硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-環戊酯；

硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-異丙酯；

硫代碳酸O-((2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)酯S-乙酯；

碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯戊烷-3-基酯；

碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊酯；

碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯異丙酯；

碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊-3-烯-1-基酯；

碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)酯。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中化合物為選自以下之化合物群中者：

碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯環戊酯；

碳酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯異丙酯。

【請求項10】

一種抗腫瘤劑，其以如請求項1至9中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽作為有效成分。

【請求項11】

一種醫藥組合物，其含有：如請求項1至9中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽、及藥學上所容許之載體。

【請求項12】

如請求項10之抗腫瘤劑或如請求項11之醫藥組合物，其係製劑化成

經口劑或注射劑者。

【請求項13】

一種腫瘤之預防及/或治療方法，其包括：向需要其之對象投予如請求項1至9中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽。

【請求項14】

一種腫瘤之預防及/或治療方法，其包括：向需要其之對象投予製劑化成經口劑或注射劑之如請求項1至9中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽。

【請求項15】

如請求項1至9中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽，其用以作為醫藥組合物使用。

【請求項16】

如請求項1至9中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽，其用以預防及/或治療腫瘤。

【請求項17】

如請求項1至9中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽，其用以預防及/或治療腫瘤，且係製劑化成經口劑或注射劑者。

【請求項18】

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤劑。

【請求項19】

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造醫藥組合物。

【請求項20】

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造製劑化成經口劑或注射劑之抗腫瘤劑。

【請求項21】

如請求項10之抗腫瘤劑、如請求項13至14之方法、如請求項15至17之化合物或其藥學上可容許之鹽、或請求項18至20之用途，其中上述腫瘤係選自由頭頸癌(口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、鼻腔癌、鼻竇癌、唾液腺癌、甲狀腺癌等)、消化系統癌(食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝癌、膽道癌(膽囊/膽管癌等)、胰腺癌、大腸癌(結腸癌、直腸癌等)等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、間皮瘤等)、乳癌、生殖系統癌(卵巢癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮體癌等)等)、泌尿系統癌(腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸瘤等)、造血系統腫瘤(白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤等)、骨/軟組織腫瘤、皮膚癌、及腦腫瘤所組成之群。

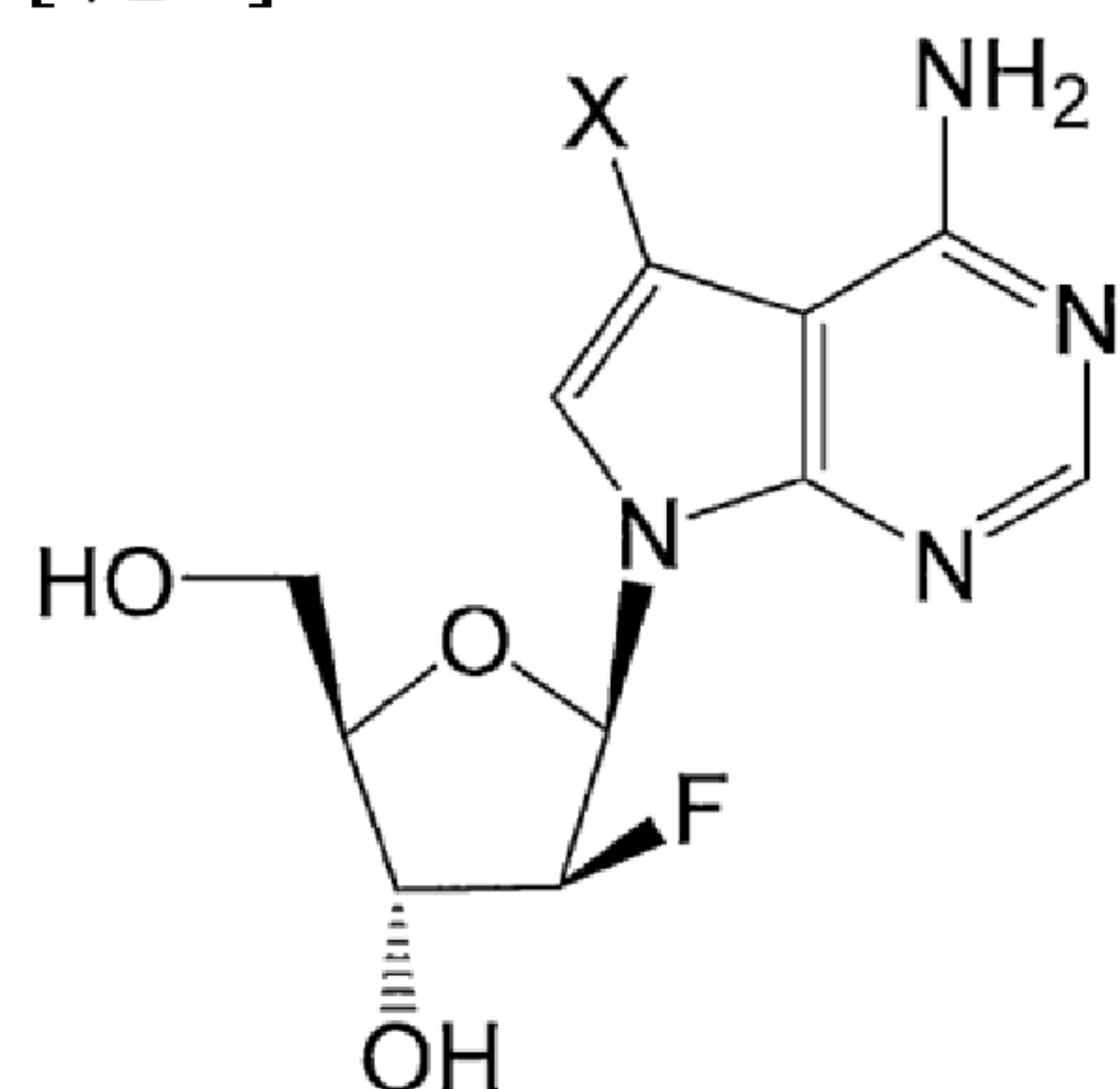
【請求項22】

如請求項21之抗腫瘤劑、方法、用途、化合物或其藥學上可容許之鹽，其中上述腫瘤為腦腫瘤。

【請求項23】

一種化合物或其藥學上所容許之鹽，該化合物以下述通式(2)表示：

[化2]



(2)

第 6 頁(發明申請專利範圍)

[式中，

X表示氯原子、溴原子、或碘原子]。

【請求項24】

一種抗腫瘤劑或醫藥組合物，其包含如請求項23之化合物或其藥學上可容許之鹽、及藥學上可容許之載體作為有效成分。

【請求項25】

如請求項24之抗腫瘤劑或醫藥組合物，其係製劑化成經口劑或注射劑者。

【請求項26】

一種腫瘤之預防及/或治療方法，其包括投予如請求項23之化合物或其藥學上可容許之鹽。

【請求項27】

如請求項23之化合物或其藥學上可容許之鹽，其用以預防及/或治療腫瘤。

【請求項28】

一種如請求項23之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造醫藥組合物或抗腫瘤劑。

【請求項29】

如請求項24至25之抗腫瘤劑或醫藥組合物、如請求項26之腫瘤之預防及/或治療方法、如請求項27之化合物或其藥學上可容許之鹽、或請求項28之用途，其中上述腫瘤係選自由頭頸癌(口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、鼻腔癌、鼻竇癌、唾液腺癌、甲狀腺癌等)、消化系統癌(食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝癌、膽道癌(膽囊/膽管癌等)、胰腺癌、大腸癌(結腸癌、

直腸癌等)等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、間皮瘤等)、乳癌、生殖系統癌(卵巢癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮體癌等)等)、泌尿系統癌(腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸瘤等)、造血系統腫瘤(白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤等)、骨/軟組織腫瘤、皮膚癌、及腦腫瘤所組成之群。

【請求項30】

如請求項29之抗腫瘤劑或醫藥組合物、腫瘤之預防及/或治療方法、化合物或其藥學上可容許之鹽、或用途，其中上述腫瘤為腦腫瘤。

【請求項31】

一種包含如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤劑、或醫藥組合物，其特徵在於與烷化劑併用。

【請求項32】

一種包含如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤效果增強劑，其用以增強烷化劑之抗腫瘤效果。

【請求項33】

一種包含如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤劑，其用以治療接受了烷化劑投予之癌症患者。

【請求項34】

一種包括投予如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之腫瘤之預防及/或治療方法，其特徵在於與烷化劑併用。

【請求項35】

一種用以增強烷化劑之抗腫瘤效果之方法，其包括向患者投予如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽。

【請求項36】

一種腫瘤之預防及/或治療方法，其包括投予包含如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤劑、及烷化劑。

【請求項37】

一種用以治療腫瘤之如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於併用投予烷化劑。

【請求項38】

一種用以增強烷化劑之抗腫瘤效果之如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於併用投予烷化劑。

【請求項39】

一種用以治療腫瘤之如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於治療接受了烷化劑投予之癌症患者。

【請求項40】

一種用以增強烷化劑之抗腫瘤效果之如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於治療接受了烷化劑投予之癌症患者。

【請求項41】

一種如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤劑，且其特徵在於上述抗腫瘤劑係與烷化劑併用投予。

【請求項42】

一種如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造烷化劑之抗腫瘤效果增強劑，且其特徵在於上述抗腫瘤效果增強劑係與烷化劑併用投予。

【請求項43】

一種如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤劑，其中上述抗腫瘤劑係向接受了烷化劑投予之癌症患者、或欲接受烷化劑投予之癌症患者進行投予。

【請求項44】

一種如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造烷化劑之抗腫瘤效果增強劑，其中上述抗腫瘤效果增強劑係向接受了烷化劑投予之癌症患者、或欲接受烷化劑投予之癌症患者進行投予。

【請求項45】

如請求項31或33之抗腫瘤劑、如請求項32之抗腫瘤效果增強劑、如請求項34至36之方法、或如請求項37至44之用途，其中烷化劑為帝盟多。

【請求項46】

如請求項31或33之抗腫瘤劑、如請求項32之抗腫瘤效果增強劑、如請求項34至36之方法、或如請求項37至44之用途，其中除烷化劑以外還與放射線療法併用。

【請求項47】

一種包含如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤劑、或醫藥組合物，其特徵在於與放射線療法併用。

【請求項48】

一種包含如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤效果增強劑，其用以增強放射線療法之抗腫瘤效果。

【請求項49】

一種包含如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤劑，其用以治療接受了放射線療法之癌症患者。

【請求項50】

一種包含如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之腫瘤之預防及/或治療方法，其特徵在於與放射線療法併用。

【請求項51】

一種用以增強放射線療法之抗腫瘤效果之方法，其包括向患者投予如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽。

【請求項52】

一種腫瘤之預防及/或治療方法，其包括向接受了放射線療法之癌症患者投予包含如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之抗腫瘤劑。

【請求項53】

一種用以治療腫瘤之如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於併用放射線療法。

【請求項54】

一種用以增強抗腫瘤效果之如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於併用放射線療法。

【請求項55】

一種用以治療腫瘤之如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於治療接受了放射線療法之癌症患者。

【請求項56】

一種用以增強抗腫瘤效果之如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其特徵在於治療接受了放射線療法之癌症患者。

【請求項57】

一種如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤劑，且其特徵在於上述抗腫瘤劑係與放射線療法併用。

【請求項58】

一種如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤效果增強劑，且其特徵在於上述抗腫瘤效果增強劑係與放射線療法併用。

【請求項59】

一種如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤劑，其中上述抗腫瘤劑係向接受了放射線療法之癌症患者進行投予。

【請求項60】

一種如請求項1至9及23中任一項之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤效果增強劑，其中上述抗腫瘤效果增強劑係向接受了放射線療法之癌症患者進行投予。

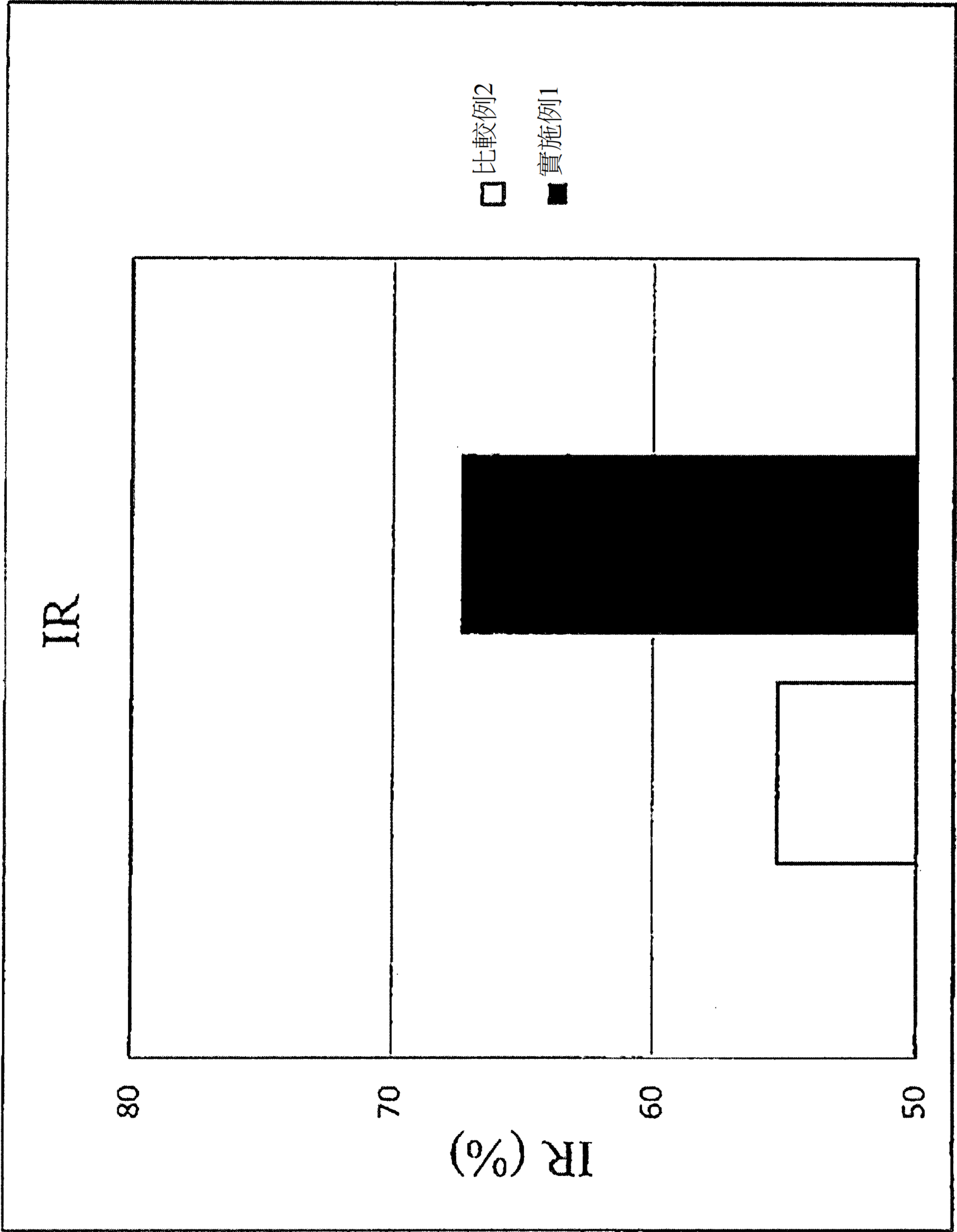
【請求項61】

如請求項47或49之抗腫瘤劑、如請求項48之抗腫瘤效果增強劑、如請求項50至52之方法、或如請求項53至60之用途，其中除放射線療法以外還與烷化劑併用。

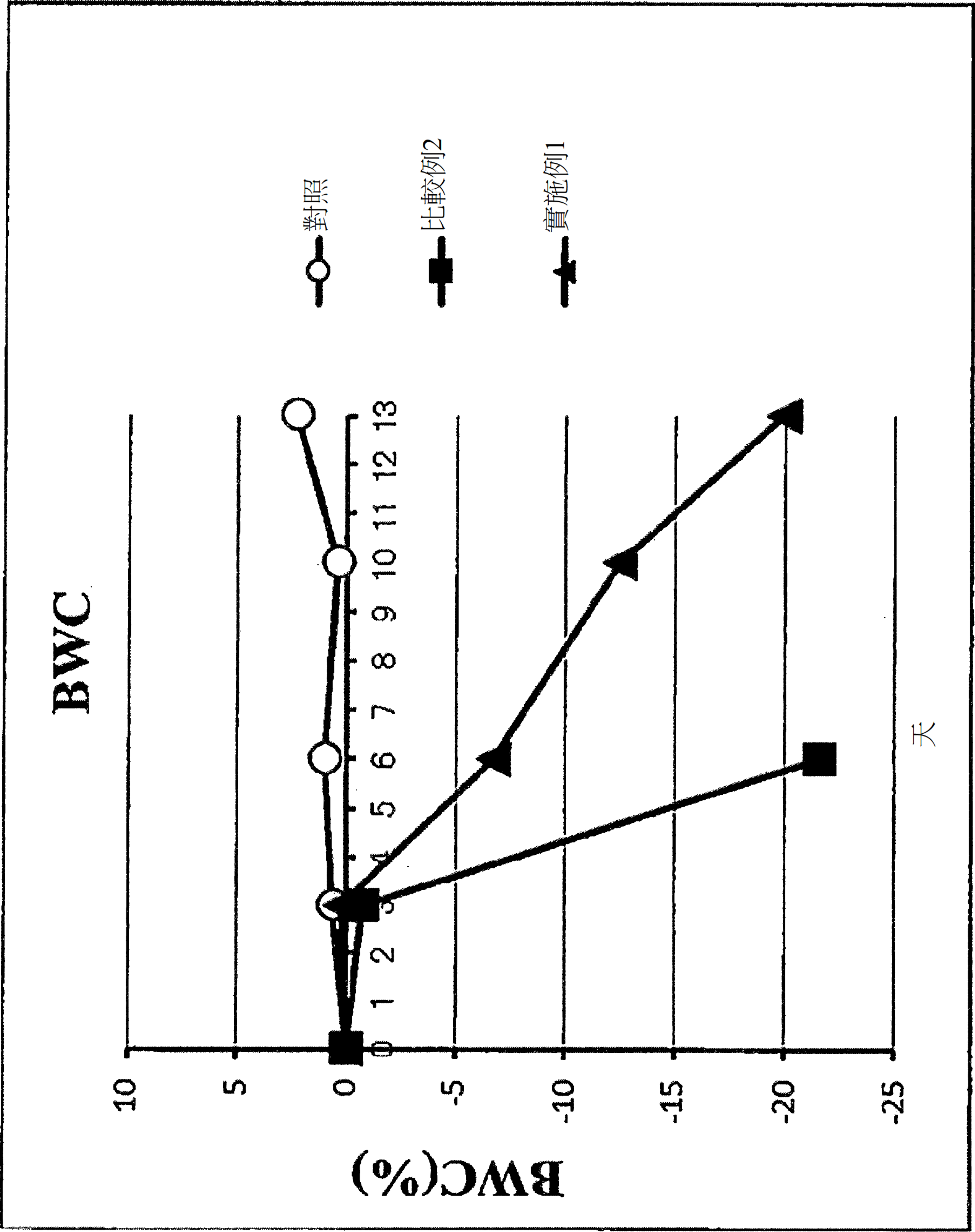
【請求項62】

如請求項61之抗腫瘤劑、抗腫瘤效果增強劑、方法、或其用途，其中烷化劑為帝盟多。

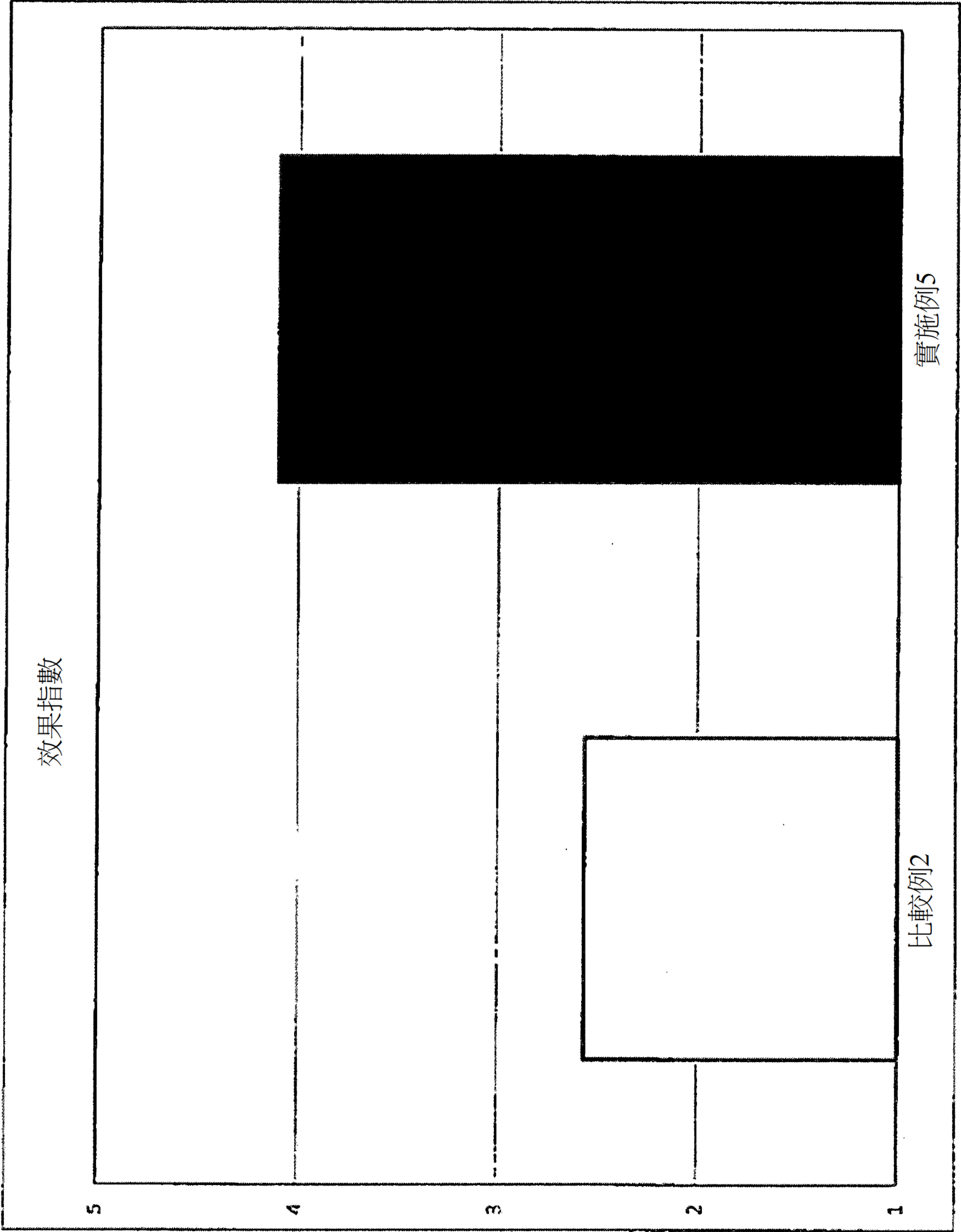
【發明圖式】



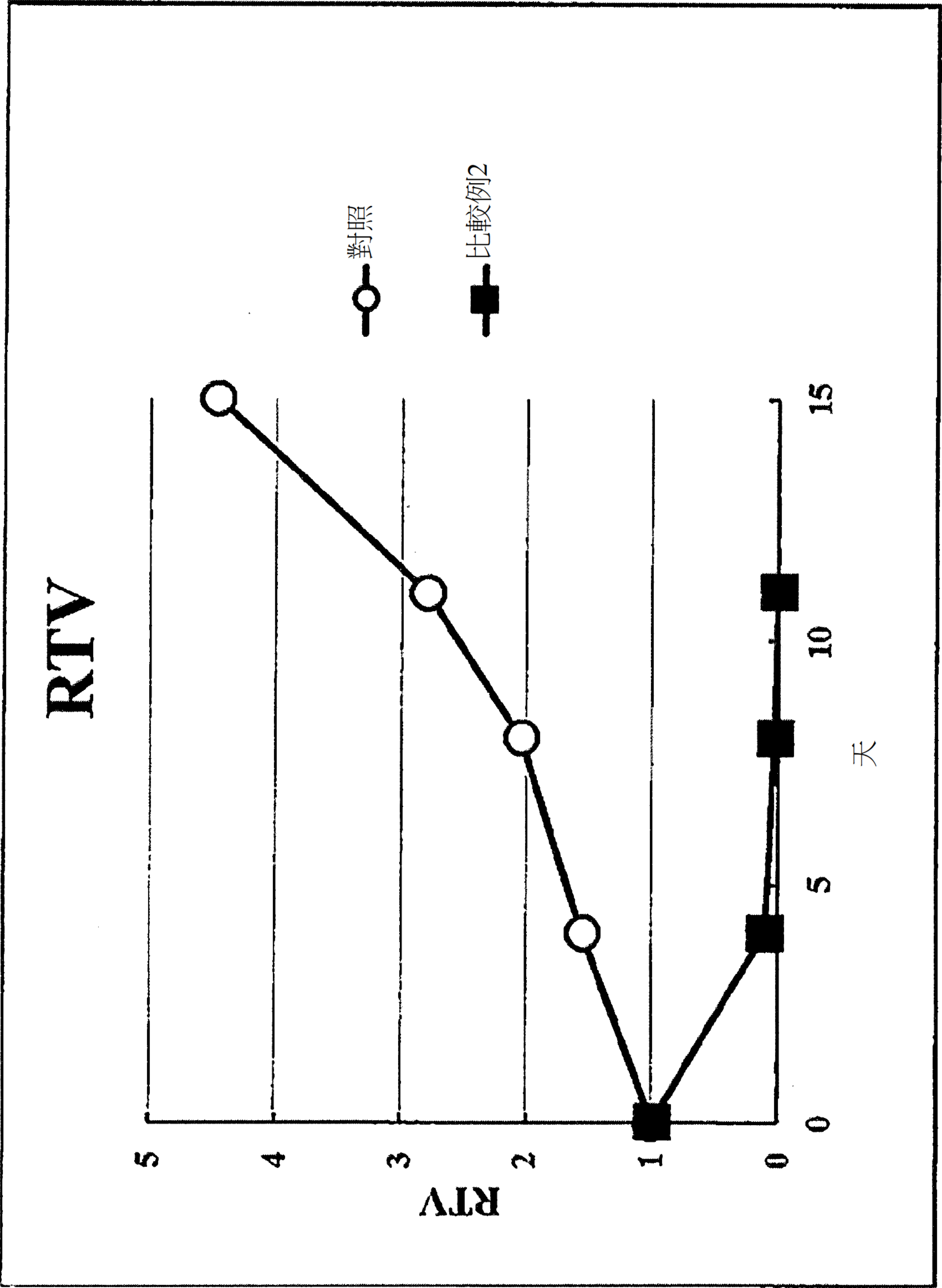
【圖1】



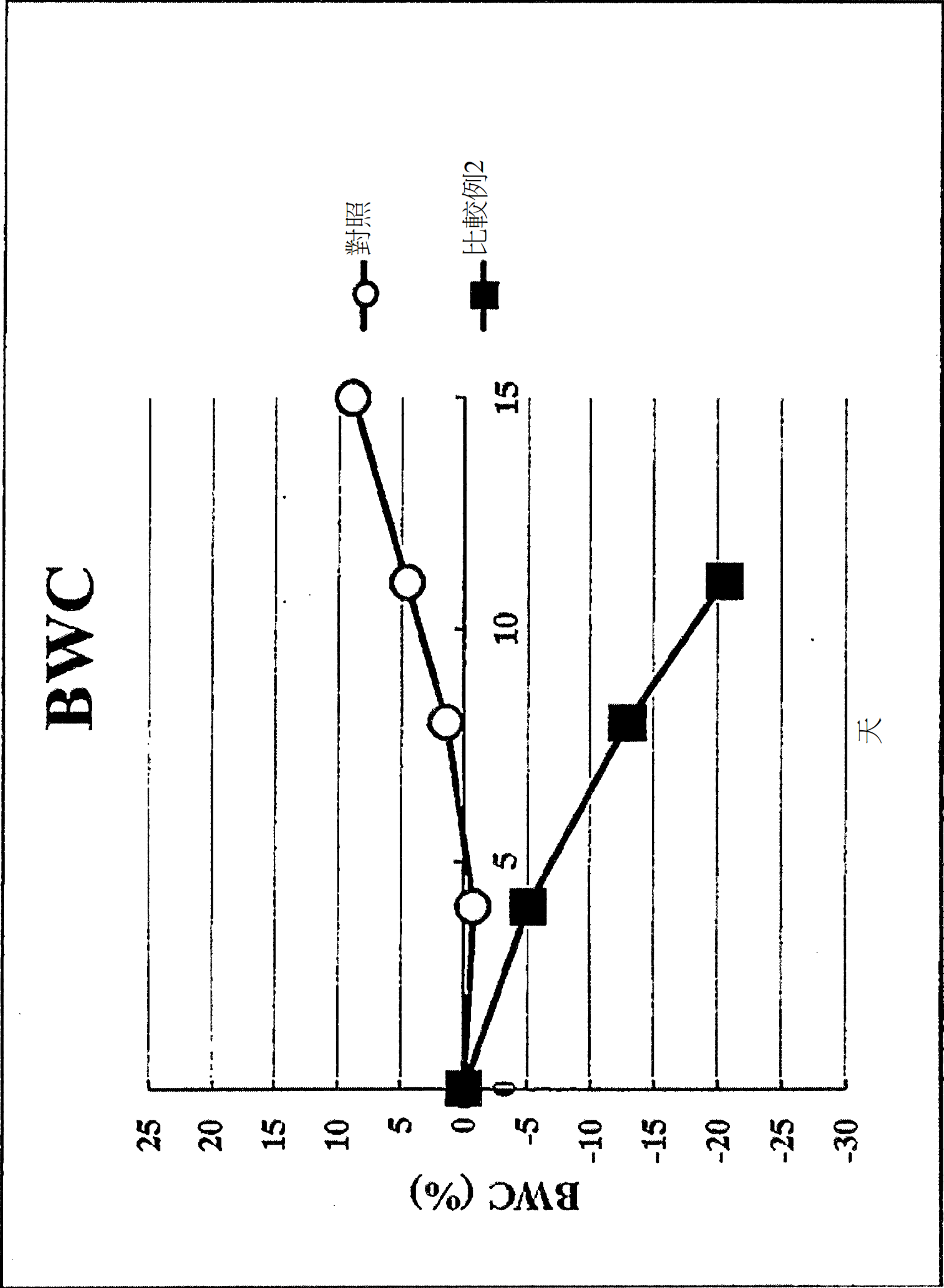
【圖2】



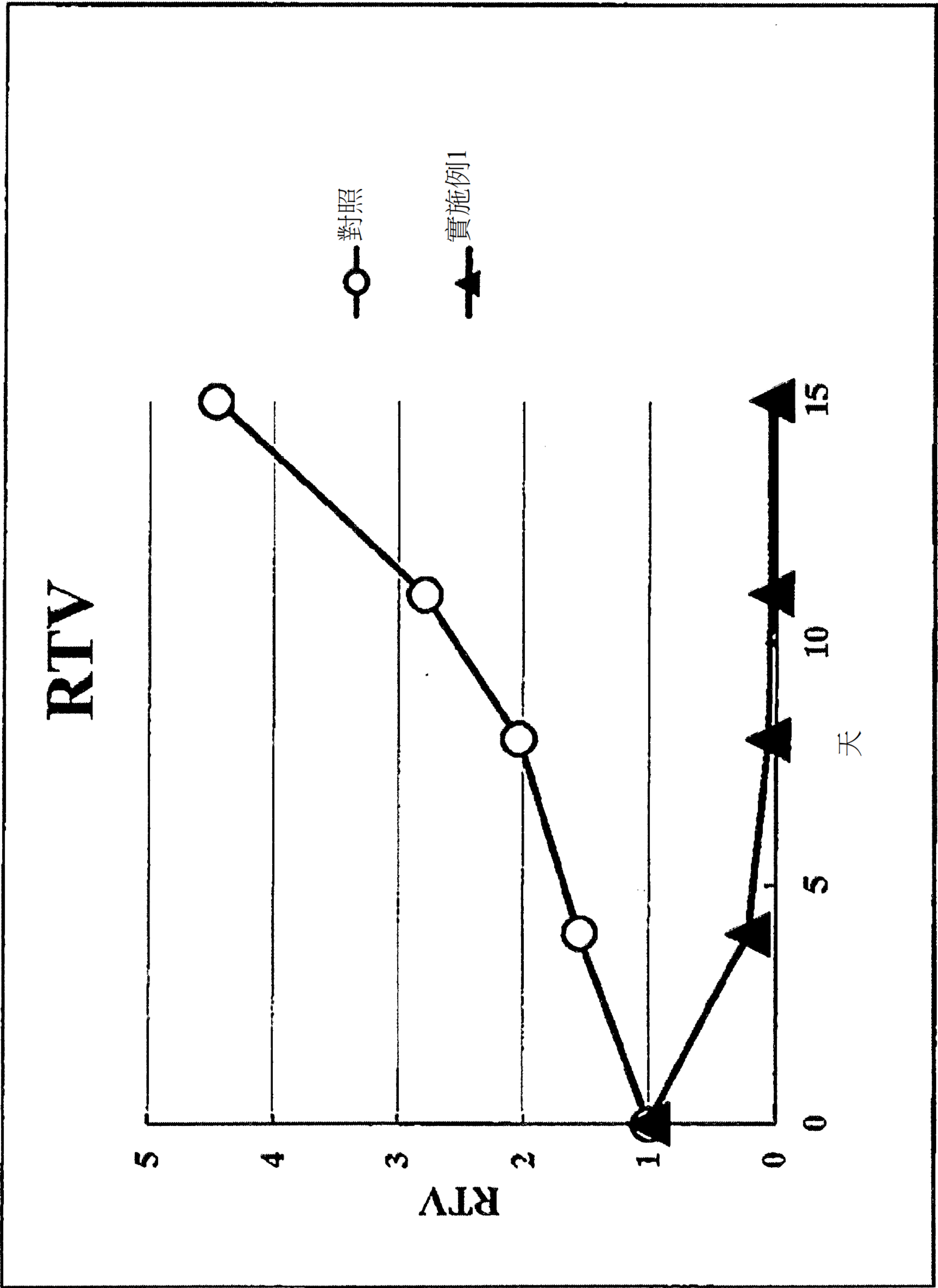
【圖3】



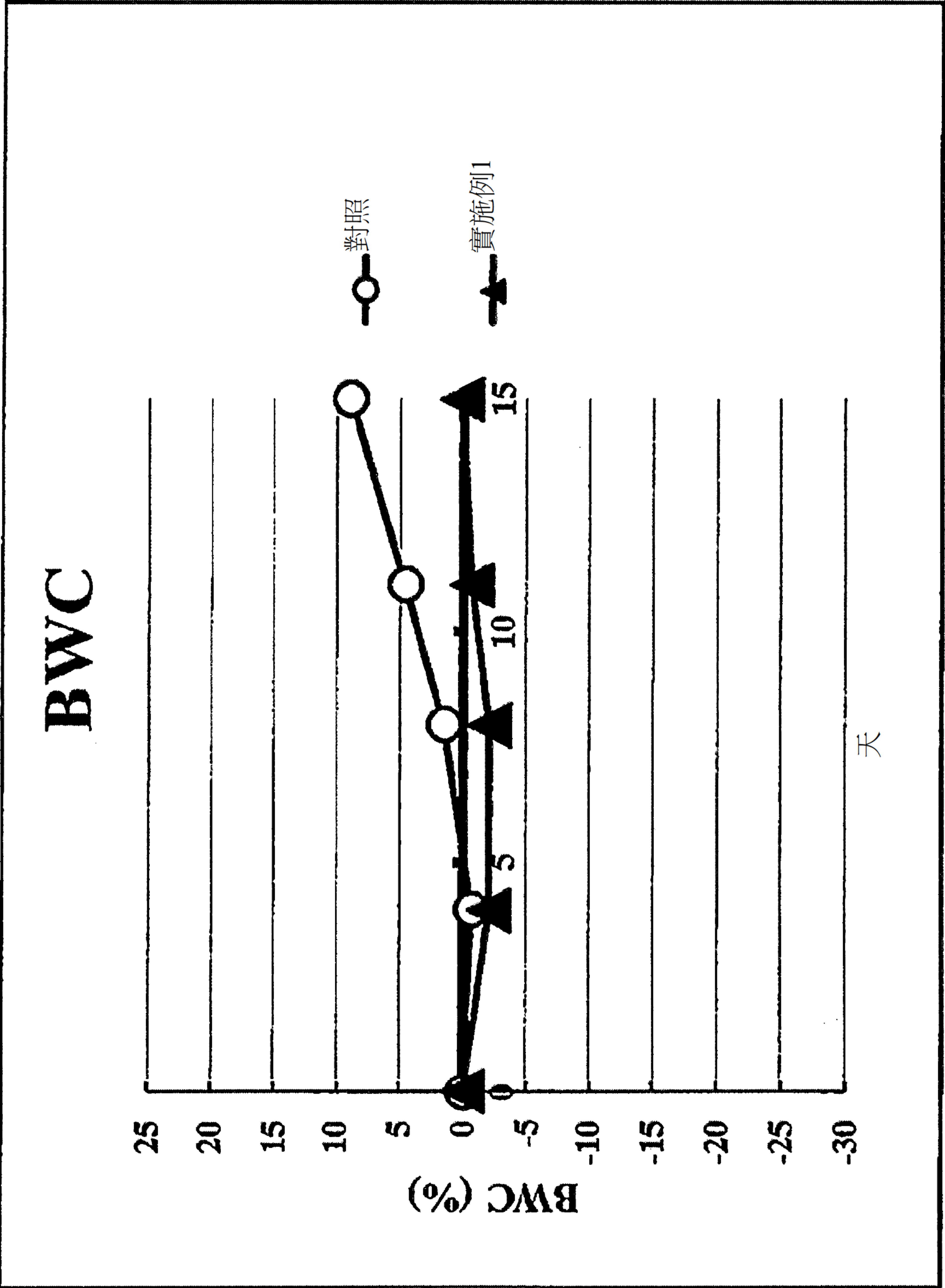
【圖4】



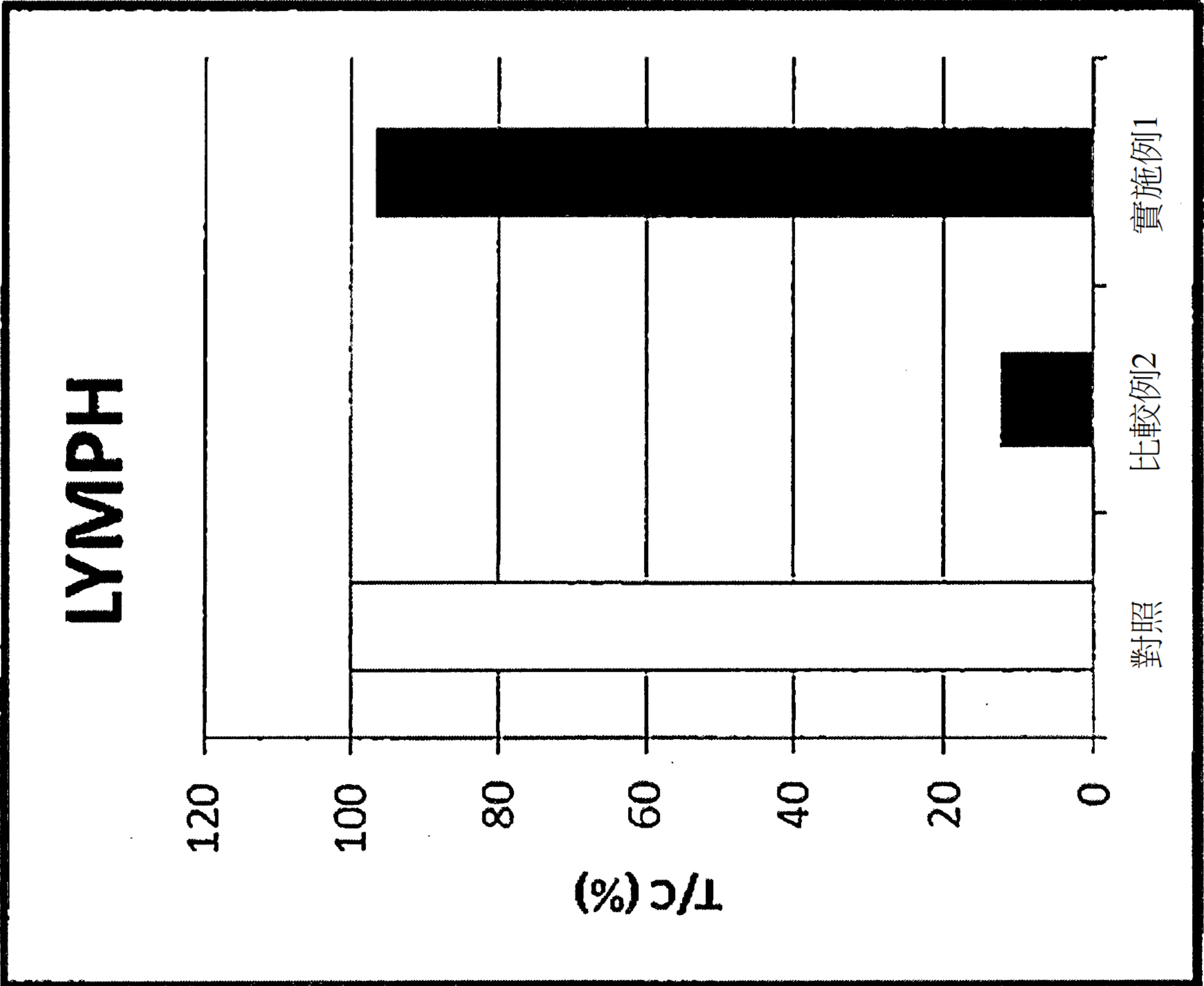
【圖5】



【圖6】



【圖7】

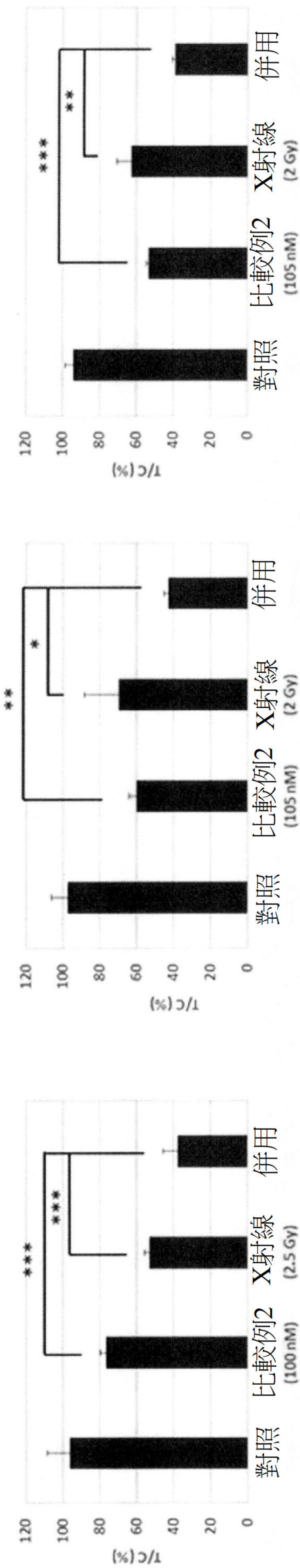


【圖8】

放射線→化合物
(放射線先行)

化合物→放射線
(化合物先行)

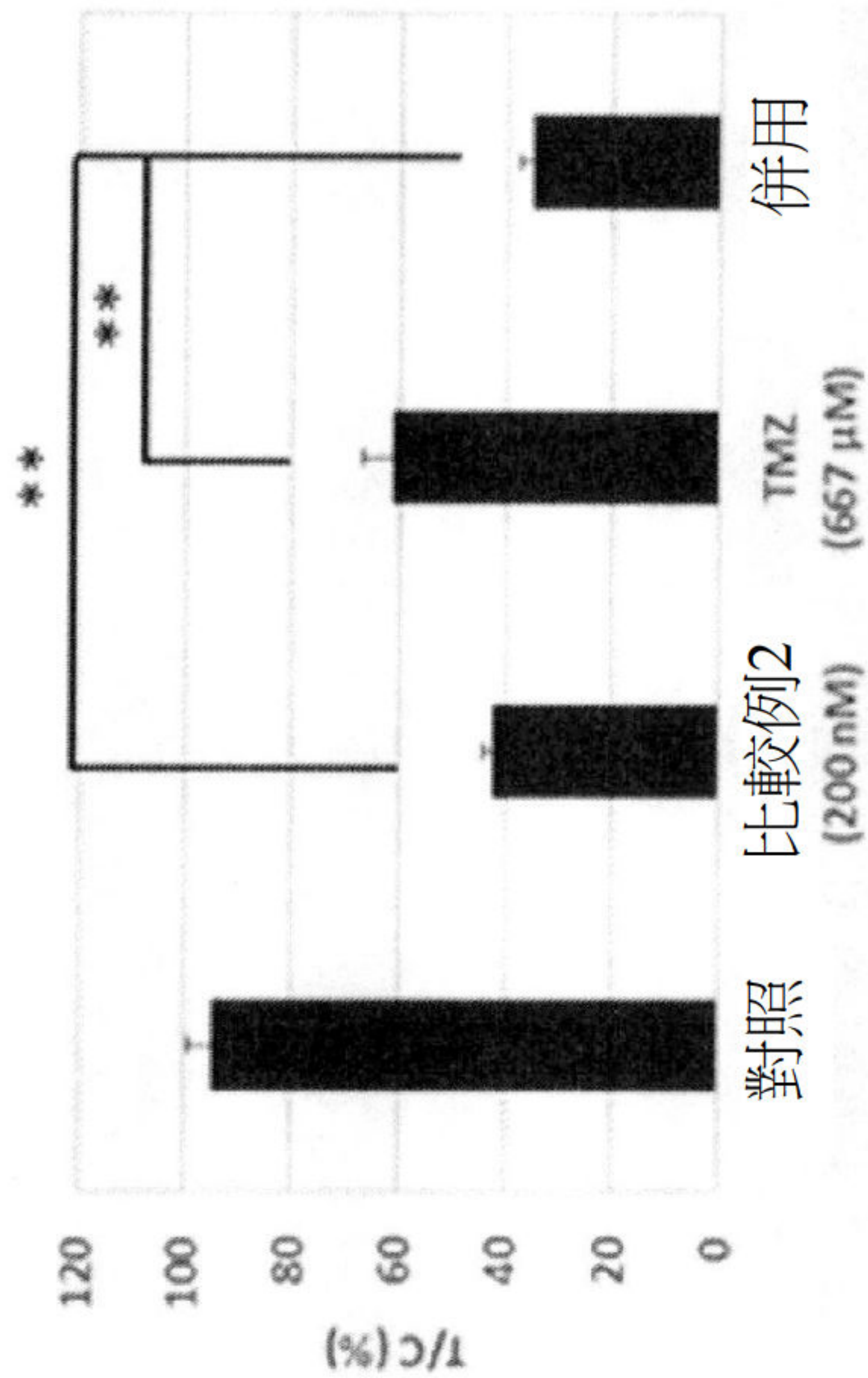
化合物&放射線
(同日)



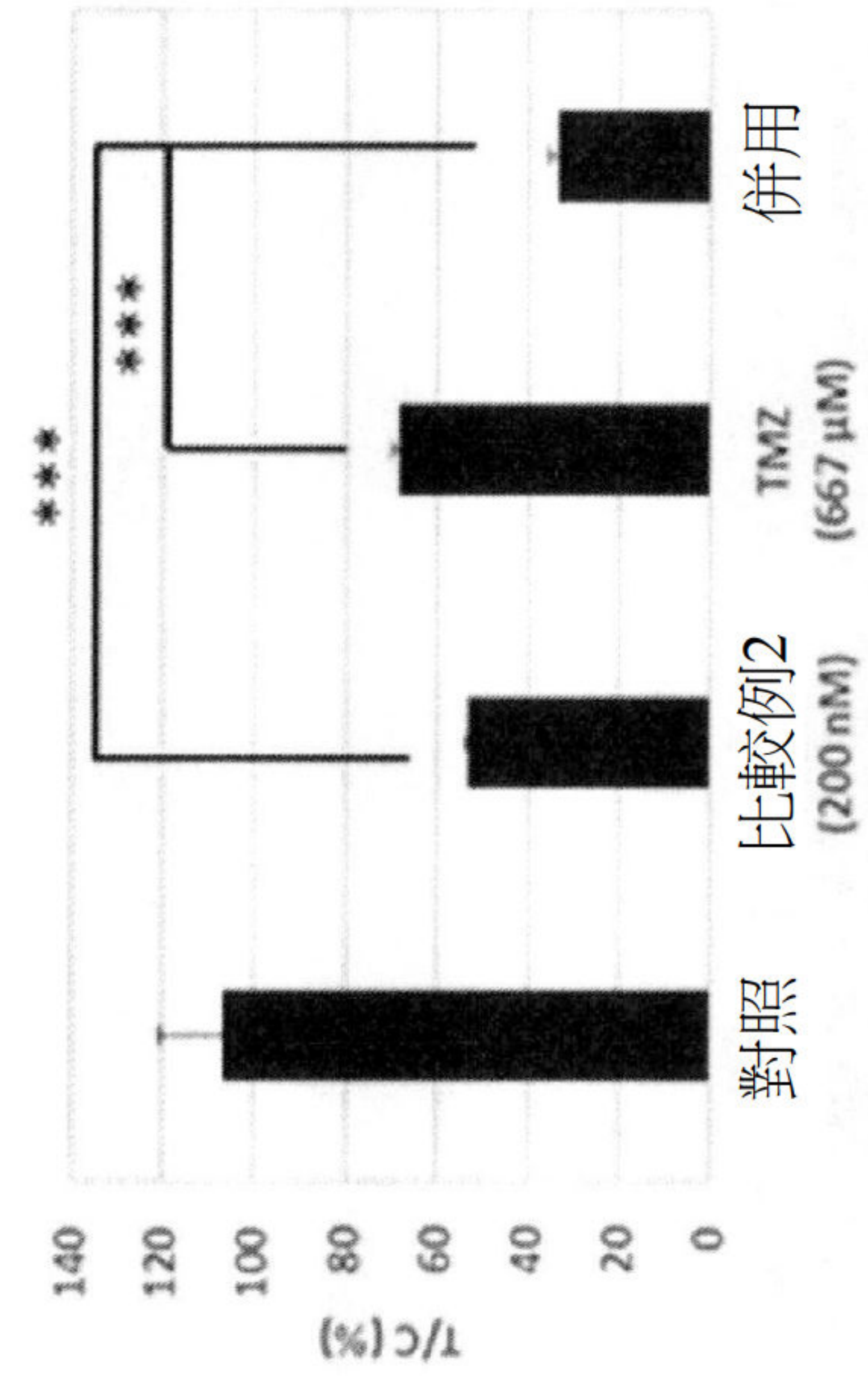
*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001

【圖9】

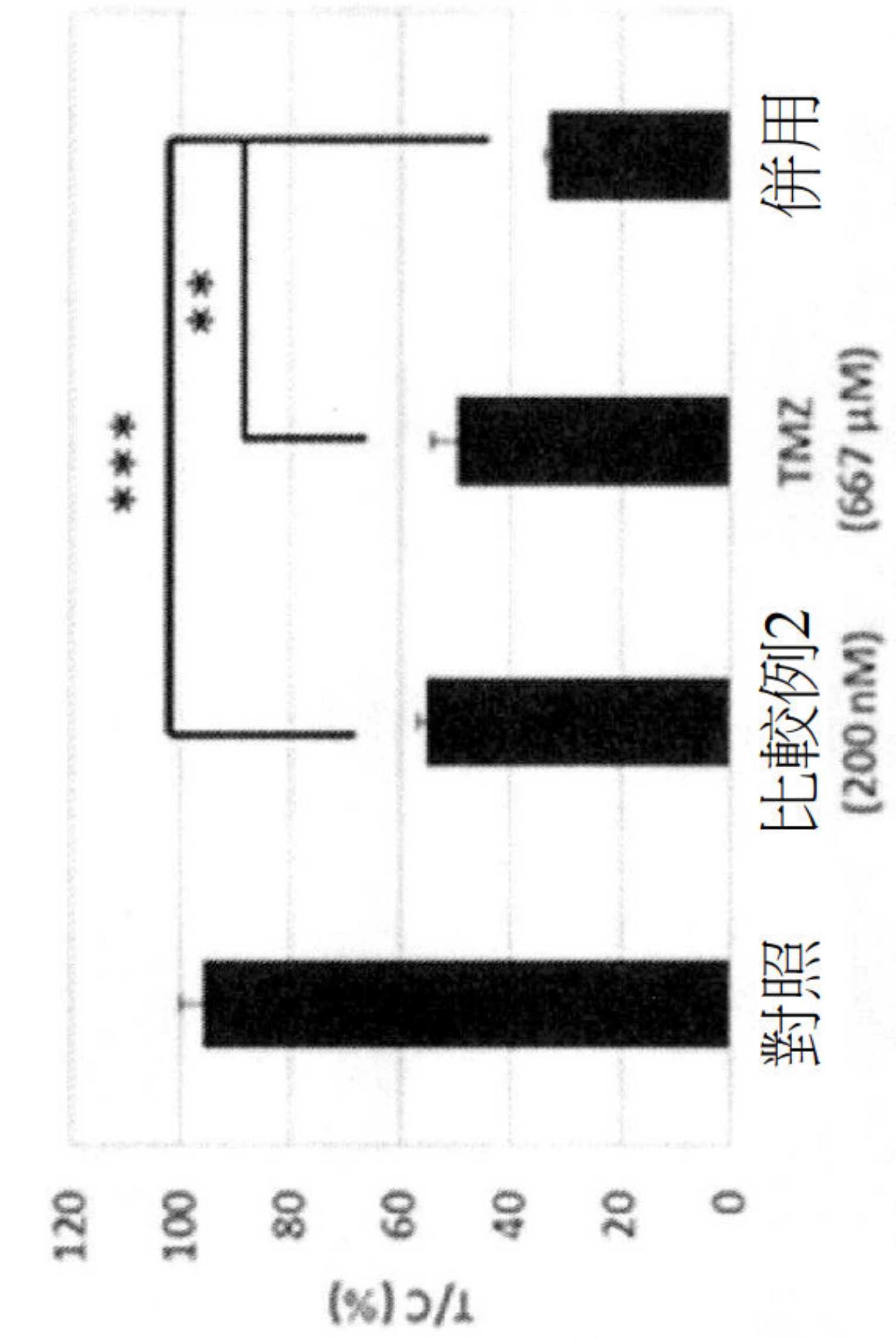
TMZ→化合物
(TMZ先行)



化合物→TMZ
(化合物先行)



化合物&TMZ
(同日)



** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$

【圖10】