

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015年1月22日(22.01.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/008779 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 309/38 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/068880
- (22) 国際出願日: 2014年7月16日(16.07.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-148716 2013年7月17日(17.07.2013) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人鹿児島大学(KAGOSHIMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号 Kagoshima (JP).
- (71) 出願人(日本についてのみ): ビルラ インスティテュート オブ テクノロジー(BIRLA INSTITUTE OF TECHNOLOGY) [IN/IN]; 835215 ジャールカンド ラーンチー メスラ Jharkhand (IN).
- (72) 発明者: 馬場 昌範(BABA Masanori); 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号 国立

大学法人鹿児島大学内 Kagoshima (JP). シャロン アショーカ(SHARON Ashoke); 825301 ジャールカンド ハザーリバグ ラム ナガール シルバーオークアパートメント エフ ナンバー 302 Jharkhand (IN). バル チャンドララータ(BAL Chandralata); 825301 ジャールカンド ハザーリバグ ラム ナガール シルバーオークアパートメント エフ ナンバー 302 Jharkhand (IN). コンレッディ アナンド クマール(KONREDDY Ananda Kumar); 518390 アーンドラ・プラデーシュ クルヌール マッディケラペラヴァリ エイチ ナンバー 6-128 Andhra Pradesh (IN).

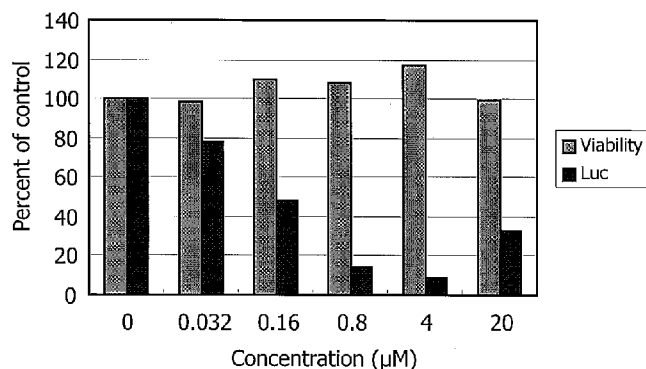
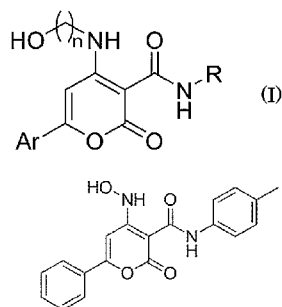
(74) 代理人: 平木 祐輔, 外(HIRAKI Yusuke et al.); 〒1056232 東京都港区愛宕2丁目5番1号 愛宕グリーンヒルズMORIタワー32階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL PYRANONE CARBOXAMIDE DERIVATIVE AND USE THEREOF AS ANTI-HEPATITIS C VIRUS AGENT

(54) 発明の名称: 新規ピラノンカルボキサミド誘導体及びその抗C型肝炎ウイルス薬としての用途



EC₅₀ = 0.18 ± 0.09
CC₅₀ > 20

(57) Abstract: The present invention relates to a compound represented by formula (I) (In the formula, Ar is a substituted or unsubstituted aromatic group, R is a substituted or unsubstituted hydrocarbon group, or a substituted or unsubstituted heterocyclic group, and n is an integer of 0 to 3.), a salt thereof or a solvate thereof, and an anti-HCV agent comprising the compound.

(57) 要約: 本発明は、下記式(I): (式中、Arは置換又は無置換の芳香族基であり、Rは置換又は無置換の炭化水素基、又は置換又は無置換の複素環基であり、nは0~3の整数である。)で示される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物、及び前記化合物を含有する抗HCV薬に関する。



LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

パ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロ
シア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

新規ピラノンカルボキサミド誘導体及びその抗C型肝炎ウイルス薬としての用途

技術分野

[0001] 本発明は、新規ピラノンカルボキサミド誘導体及びその抗C型肝炎ウイルス（HCV）薬としての用途に関する。

背景技術

[0002] 抗ウイルス化学療法の進歩は、多くのウイルス疾患に対する選択的な抗ウイルス剤の創製を成し遂げ、臨床における有効性も確認されている。しかし、C型肝炎ウイルス（HCV）については、未だ満足な結果が得られていない。HCVのキャリアは世界に1億人近くいると推定され、また、日本のHCVキャリアの数は約160万人で、全人口の1.3%と推定されている。また、毎年約3万人が肝硬変で、約3千人が肝臓で死亡している。

[0003] HCVに対しては、既に、インターフェロンとリバビリン（1-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシー-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド）との併用療法により、ある程度の治療効果を上げている。しかし、日本に多いウイルスのタイプ（1b）はインターフェロンが効きにくく、また、インターフェロンやリバビリンは高価であり、副作用が強いため治療を中断せざるを得ない場合も多い。したがって、リバビリンよりも副作用が少なく安価である有効な抗HCV薬の開発が望まれている。

[0004] 一方、ピラノンカルボキサミド誘導体としては、特許文献1にN-(4-シクロヘキシルフェニル)-4-ヒドロキシー-2-オキソ-6-フェニル-2H-ピラン-3-カルボキサミドが細菌感染症治療薬として有用であることが記載されており、特許文献2にN-(5-ブロモ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-ヒドロキシー-2-オキソ-6-フェニル-2

H-ピラン-3-カルボキサミド、4-ヒドロキシ-N-(5-メチル-2-フリル)-2-オキソ-6-フェニル-2 H-ピラン-3-カルボキサミド、N-(5-ブロモ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-フェニル-2 H-ピラン-3-カルボキサミド等のN, 6-ジ置換4-ヒドロキシ-2-オキソ-2 H-ピラン-3-カルボキサミドが大腸癌、黒色腫、肝癌、乳癌及び前立腺癌等の癌の予防及び治療に有用であることが記載されている。

[0005] しかしながら、いずれの文献もN, 6-ジ置換4-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソ-2 H-ピラン-3-カルボキサミドについては言及していない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特表2009-544733号公報、実施例13

特許文献2：特表2004-534097号公報、請求項9～11

発明の概要

発明が解決しようとする課題

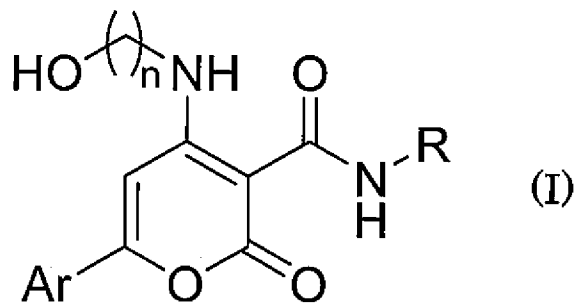
[0007] 現在、抗HCV活性を有する多くの薬剤が開発中であるが、薬剤耐性ウイルスの出現や副作用の問題等から、更に新規な化学構造を有する有効な抗HCV薬の創製と開発が望まれている。

課題を解決するための手段

[0008] 前記課題を解決するため、本発明者らは、培養細胞におけるHCV遺伝子複製の抑制を指標として、新規化合物の探索及び構造展開研究を遂行することにより、選択的な抗HCV活性を有する新規骨格の化合物を同定することに成功し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明の要旨は以下のとおりである。

[0009] (1) 下記式(1)：

[化1]



(式中、A rは置換又は無置換の芳香族基であり、Rは置換又は無置換の炭化水素基、又は置換又は無置換の複素環基であり、nは0～3の整数である。)

で示される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

[0010] (2) 前記(1)に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を含有する抗HCV薬。

発明の効果

[0011] 本発明の化合物は、高い抗HCV活性を有し、抗HCV薬として好適に用いることができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1] 4-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソ-6-フェニル-N-(p-トリル)-2H-ピラン-3-カルボキサミドについてのルシフェラーゼアッセイ及び細胞生存アッセイの測定結果を示すグラフである。

[図2] 4-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソ-6-フェニル-N-(p-トリル)-2H-ピラン-3-カルボキサミドについてのHCV及びGAPDH RNA定量アッセイの測定結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0013] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0014] 本明細書において、置換又は無置換の芳香族基における芳香族基としては、例えばフェニル基、ナフチル基(1-ナフチル基、2-ナフチル基)、アントリル基(1-アントリル基、2-アントリル基、9-アントリル基)、

フルオレニル基（１－フルオレニル基、２－フルオレニル基、９－フルオレニル基）、フェナントリル基、ピレニル基、クリセニル基、ペリレニル基、ピセニル基等の芳香族炭化水素基；フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基（１，２，３－トリアゾリル基、１，２，４－トリアゾリル基）、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ピリドチエノピリミジン環基等の芳香族複素環基が挙げられる。

[0015] 前記芳香族基における置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の C_{1-6} -アルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、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、ヘキシルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等の C_{1-6} -アルコキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基等の C_{1-6} -アルコキシカルボニル基；水酸基；フェニル基、トリル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基（プロパノイル基）、ブチリル基（ブタノイル基）、バレリル基（ペンタノイル基）、ヘキサノイル基等の C_{1-6} -脂肪族アシル基；ベンゾイル基、トルオイル基等の芳香族アシル基（アロイル

基) ; アラルキルオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} -アルキルアミノ基、ジ
 C_{1-6} -アルキルアミノ基が挙げられる。

[0016] 置換された芳香族基としては、例えば4-メチルフェニル基(p-トリル基)、3-メチルフェニル基(m-トリル基)、2-メチルフェニル基(o-トリル基)、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、2-エチルフェニル基、4-n-プロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、4-n-ブチルフェニル基、4-イソブチルフェニル基、4-sec-ブチルフェニル基、2-sec-ブチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、3-tert-ブチルフェニル基、2-tert-ブチルフェニル基、4-n-ペンチルフェニル基、4-イソペンチルフェニル基、2-ネオペンチルフェニル基、4-tert-ペンチルフェニル基、4-n-ヘキシルフェニル基、4-(2-エチルブチル)フェニル基、4-n-ヘプチルフェニル基、4-n-オクチルフェニル基、4-(2-エチルヘキシル)フェニル基、4-tert-オクチルフェニル基、4-n-デシルフェニル基、4-n-ドデシルフェニル基、4-n-テトラデシルフェニル基、4-シクロペンチルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、4-(4-メチルシクロヘキシル)フェニル基、4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル基、3-シクロヘキシルフェニル基、2-シクロヘキシルフェニル基、4-エチル-1-ナフチル基、6-n-ブチル-2-ナフチル基、2,4-ジメチルフェニル基、2,5-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、2,6-ジメチルフェニル基、2,4-ジエチルフェニル基、2,3,5-トリメチルフェニル基、2,3,6-トリメチルフェニル基、3,4,5-トリメチルフェニル基、2,6-ジエチルフェニル基、2,5-ジイソプロピルフェニル基、2,6-ジイソブチルフェニル基、2,4-ジ-tert-ブチルフェニル基、2,5-ジ-tert-ブチルフェニル基、4,6-ジ-tert-ブチル-2-メチルフェニル基、5-tert-ブチル-2-メチルフェニル基、4-tert-ブチル-2,6-ジメチルフェニル

基、9-メチル-2-フルオレニル基、9-エチル-2-フルオレニル基、9-n-ヘキシル-2-フルオレニル基、9,9-ジメチル-2-フルオレニル基、9,9-ジエチル-2-フルオレニル基、9,9-ジー-n-プロピル-2-フルオレニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、4-n-プロポキシフェニル基、3-n-プロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、4-n-ブトキシフェニル基、4-イソブトキシフェニル基、2-sec-ブトキシフェニル基、4-n-ペンチルオキシフェニル基、4-イソペンチルオキシフェニル基、2-イソペンチルオキシフェニル基、4-ネオペンチルオキシフェニル基、2-ネオペンチルオキシフェニル基、4-n-ヘキシルオキシフェニル基、2-(2-エチルブチル)オキシフェニル基、4-n-オクチルオキシフェニル基、4-n-デシルオキシフェニル基、4-n-ドデシルオキシフェニル基、4-n-テトラデシルオキシフェニル基、4-シクロヘキシルオキシフェニル基、2-シクロヘキシルオキシフェニル基、2-メトキシ-1-ナフチル基、4-メトキシ-1-ナフチル基、4-n-ブトキシ-1-ナフチル基、5-エトキシ-1-ナフチル基、6-メトキシ-2-ナフチル基、6-エトキシ-2-ナフチル基、6-n-ブトキシ-2-ナフチル基、6-n-ヘキシルオキシ-2-ナフチル基、7-メトキシ-2-ナフチル基、7-n-ブトキシ-2-ナフチル基、2-メチル-4-メトキシフェニル基、2-メチル-5-メトキシフェニル基、3-メチル-4-メトキシフェニル基、3-メチル-5-メトキシフェニル基、3-エチル-5-メトキシフェニル基、2-メトキシ-4-メチルフェニル基、3-メトキシ-4-メチルフェニル基、2,4-ジメトキシフェニル基、2,5-ジメトキシフェニル基、2,6-ジメトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,5-ジメトキシフェニル基、3,5-ジエトキシフェニル基、3,5-ジー-n-ブトキシフェニル基、2-メトキシ-4-エトキシフェニル基、2-メトキシ-6-エトキシフェニル基、3

、4,5-トリメトキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、4-ビフェニリル基、3-ビフェニリル基、2-ビフェニリル基、4-(4-メチルフェニル)フェニル基、4-(3-メチルフェニル)フェニル基、4-(4-メトキシフェニル)フェニル基、4-(4-n-ブトキシフェニル)フェニル基、2-(2-メトキシフェニル)フェニル基、4-(4-クロロフェニル)フェニル基、3-メチル-4-フェニルフェニル基、3-メトキシ-4-フェニルフェニル基、ターフェニル基、3,5-ジフェニルフェニル基、10-フェニル-9-アントリル基、10-(3,5-ジフェニルフェニル)-9-アントリル基、9-フェニル-2-フルオレニル基、4-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、2-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-ブromoフェニル基、2-ブromoフェニル基、4-クロロ-1-ナフチル基、4-クロロ-2-ナフチル基、6-ブromo-2-ナフチル基、2,3-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2,6-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、2,5-ジブromoフェニル基、2,4,6-トリクロロフェニル基、2,4-ジクロロ-1-ナフチル基、1,6-ジクロロ-2-ナフチル基、2-フルオロ-4-メチルフェニル基、2-フルオロ-5-メチルフェニル基、3-フルオロ-2-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メチルフェニル基、2-メチル-4-フルオロフェニル基、2-メチル-5-フルオロフェニル基、3-メチル-4-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基、2-クロロ-6-メチルフェニル基、2-メチル-3-クロロフェニル基、2-メチル-4-クロロフェニル基、3-クロロ

ー4ーメチルフェニル基、3ーメチルー4ークロロフェニル基、2ークロロー4, 6ージメチルフェニル基、2ーメトキシー4ーフルオロフェニル基、2ーフルオロー4ーメトキシフェニル基、2ーフルオロー4ーエトキシフェニル基、2ーフルオロー6ーメトキシフェニル基、3ーフルオロー4ーエトキシフェニル基、3ークロロー4ーメトキシフェニル基、2ーメトキシー5ークロロフェニル基、3ーメトキシー6ークロロフェニル基、5ークロロー2, 4ージメトキシフェニル基等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

[0017] 前記式(1)において、Rで表される炭化水素基は、通常、 C_{1-25} ー炭化水素基であり、前記の置換又は無置換の芳香族炭化水素基の他、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*ーブチル基、*tert*ーブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基、ヘンイコシル基等の直鎖状又は分岐状の C_{1-25} ーアルキル基；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、シクロヘプチル基等の C_{3-25} ーシクロアルキル基；ビニル基、1ープロペニル基、アリル基、1ーブテニル基、2ーブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、オレイル基等の C_{2-25} ーアルケニル基；エチニル基、1ープロピニル基、2ープロピニル（プロパルギル）基、3ーブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等の C_{2-25} ーアルキニル基；ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基；アダマンチル基等の橋かけ環炭化水素基；スピロ炭化水素基；縮合多環式炭化水素基等が挙げられる。前記炭化水素基は、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*ーブトキシ基、*tert*ーブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等の C_{1-6} ーア

ルコキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基等の C_{1-6} -アルコキシカルボニル基；水酸基；フェニル基、トリル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子； C_{1-6} -アシル基、カルボキシ基、アラキルオキシ基、 C_{1-6} -アルキルアミノ基、 C_{1-6} -アルキルアミノ基で置換されていてもよい。

[0018] 置換された炭化水素基としては、前記の置換された芳香族炭化水素基の他、例えば2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、メトキシカルボニルメチル基等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

[0019] 前記式(1)において、 n は好ましくは0又は2である。

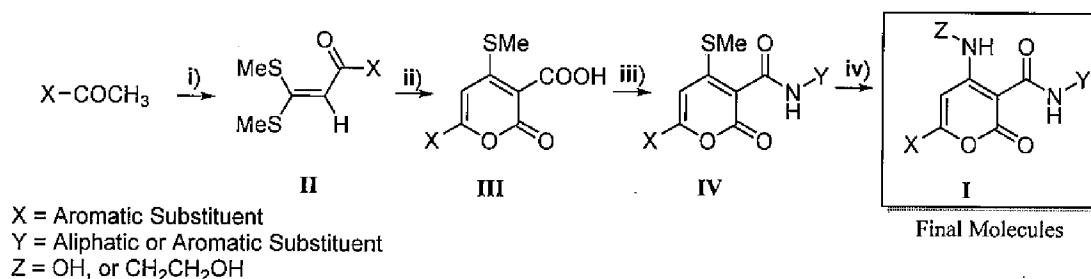
[0020] 前記式(1)で示される化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、ピロ硫酸、メタリン酸等の無機酸、又はクエン酸、安息香酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸）等の有機酸との塩が挙げられる。また、フェノール性水酸基又はカルボキシ基を有する場合には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩として用いることもできる。

[0021] 前記式(1)で示される化合物の溶媒和物としては、例えば水和物が挙げられる。

[0022] 前記式(1)で示される化合物は、例えば、以下に示すようにして製造することができる。なお、以下の反応式は、前記式(1)において、 Ar で表される「置換又は無置換の芳香族基」がフェニル基、（例えば、 F 、 Cl で）置換されたフェニル基、又はチエニル基であり、 n が0又は2である場合

を例にとったものである。X及びYは、それぞれ前記式（I）のAr及びRに対応する。

[化2]



(i) NaH, THF, CS₂, MeI, 0°C-rt, 4h;

(ii) NaH, Diethyl malonate, dioxane, 0-70°C, 6h;

(iii) YNH₂, HATU, DMF, rt, 6h;

(iv) NH₂OH.HCl, NaHCO₃, Ethanol, 80°C, 4h.

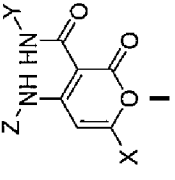
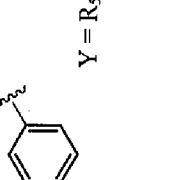
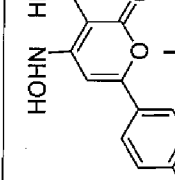
[0023] 出発原料として対応するアセトフェノンを用いて、二硫化炭素と反応させ、中間体としてジメルカプト体を形成させた後、ヨウ化メチルを加えてジチオアセタール体（II）を得る。次いで、水素化ナトリウムの存在下、カルバニオン源としてマロン酸ジエチルを用いて、 α -ピロンのカルボン酸誘導体（III）を得る。カップリング試薬として、2-（7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチル・ウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート（HATU）を用いて、アミン化合物（YNH₂）と α -ピロンのカルボン酸誘導体（III）のカルボキシル基を結合させて、対応するアミド化合物（IV）を得る。アミド化合物（IV）をヒドロキシルアミン塩酸塩及び炭酸水素ナトリウムとともにエタノール中で加熱することにより、目的物質（I）を製造することができる。

[0024] 前記のようにして得られる生成物を精製するには、通常用いられる手法、例えばシリカゲル等を担体として用いたカラムクロマトグラフィーやメタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、*n*-ヘキサノール酢酸エチル、水等を用いた再結晶法によればよい。カラムクロマトグラフィーの溶出溶媒としては、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトン

、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0025] 本発明の化合物の具体例を表 1 に示す。

[0026] [表1]

					
					
					
1	$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$	25	$R_5 = CH_3, R_4 = H$	59	$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H$
2	$R_1 = CH_3, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$	26	$R_5 = C_2H_5, R_4 = H$	60	$R_1 = CH_3, R_2 = H, R_3 = H$
3	$R_1 = H, R_2 = CH_3, R_3 = H, R_4 = H$	27	$R_5 = C_3H_7, R_4 = H$	61	$R_1 = H, R_2 = CH_3, R_3 = H$
4	$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = CH_3, R_4 = H$	28	$R_5 = i-C_3H_7, R_4 = H$	62	$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = CH_3$
5	$R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$	29	$R_5 = cyclopropyl, R_4 = H$	63	$R_1 = OCH_3, R_2 = H, R_3 = H$
6	$R_1 = OMe, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$	30	$R_5 = cyclohexyl, R_4 = H$	64	$R_1 = F, R_2 = H, R_3 = H$
7	$R_1 = H, R_2 = OCH_3, R_3 = H, R_4 = H$	31	$R_5 = C_2H_4OH, R_4 = H$	65	$R_1 = Cl, R_2 = H, R_3 = H$
8	$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OCH_3, R_4 = H$	32	$R_5 = C_3H_6OH, R_4 = H$	66	$R_1 = Br, R_2 = H, R_3 = H$
9	$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OC_2H_5, R_4 = H$	33	$R_5 = CH_2CO_2CH_3, R_4 = H$	67	$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = NH_2$
10	$R_1 = F, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$	34	$R_5 = CH_2Ph, R_4 = H$	68	$R_1 = H, R_2 = CF_3, R_3 = H$
11	$R_1 = Cl, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$	35	$R_5 = CH_3, R_4 = CH_3$		
12	$R_1 = Br, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$	36	$R_5 = CH_3, R_4 = OCH_3$		
13	$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = NH_2, R_4 = H$	37	$R_5 = CH_3, R_4 = F$		
14	$R_1 = H, R_2 = CF_3, R_3 = H, R_4 = H$	38	$R_5 = CH_3, R_4 = Cl$		

15	$R_1 = \text{NO}_2$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{H}$	39	$R_5 = \text{cyclopropyl}$, $R_4 = \text{CH}_3$		
16	$R_1 = \text{CO}_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$	40	$R_5 = \text{cyclopropyl}$, $R_4 = \text{OCH}_3$		
17	$R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$	41	$R_5 = \text{cyclopropyl}$, $R_4 = \text{F}$		
18	$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$	42	$R_5 = \text{cyclopropyl}$, $R_4 = \text{Cl}$		
19	$R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OCH}_3$	43	$R_5 = \text{cyclohexyl}$, $R_4 = \text{CH}_3$		
20	$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OCH}_3$	44	$R_5 = \text{cyclohexyl}$, $R_4 = \text{OCH}_3$		
21	$R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{F}$	45	$R_5 = \text{cyclohexyl}$, $R_4 = \text{F}$		
22	$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{F}$	46	$R_5 = \text{cyclohexyl}$, $R_4 = \text{Cl}$		
23	$R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{Cl}$	47	$R_5 = \text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, $R_4 = \text{CH}_3$		
24	$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{Cl}$	48	$R_5 = \text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, $R_4 = \text{OCH}_3$		
		49	$R_5 = \text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, $R_4 = \text{F}$		
		50	$R_5 = \text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, $R_4 = \text{Cl}$		
		51	$R_5 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $R_4 = \text{CH}_3$		
		52	$R_5 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $R_4 = \text{OCH}_3$		
		53	$R_5 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $R_4 = \text{F}$		
		54	$R_5 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $R_4 = \text{Cl}$		
		55	$R_5 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R_4 = \text{CH}_3$		
		56	$R_5 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R_4 = \text{OCH}_3$		
		57	$R_5 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R_4 = \text{F}$		
		58	$R_5 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R_4 = \text{Cl}$		

 $X = R_4$ $Y =$ $Z = (CH_2)_2OH$	 $X = Br$ $Y =$ $Z = (CH_2)_2OH$	 $X =$ $Y =$ $Z = (CH_2)_2OH$	
 R_4	 Br	 I	
69	$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OH, R_4 = H$	77	$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H$
70	$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OEt, R_4 = H$	78	$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OCH_3$
71	$R_1 = OCH_3, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = Br$	79	$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OC_2H_5$
72	$R_1 = H, R_2 = OC_2H_5, R_3 = H, R_4 = Br$	80	$R_1 = F, R_2 = H, R_3 = H$
73	$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OCH_3, R_4 = Br$	81	$R_1 = Cl, R_2 = H, R_3 = H$
74	$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OC_2H_5, R_4 = Br$	82	$R_1 = Br, R_2 = H, R_3 = H$
75	$R_1 = Cl, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = Br$		
76	$R_1 = Br, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = Br$		

[0027] 前記の化合物は、抗HCV薬として、慣用の製剤担体と組み合わせて製剤化することができる。投与形態としては、特に限定はなく、必要に応じ適宜

選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、徐放性製剤、液剤、懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

[0028] 経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。また、これらに加えて、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を適宜添加することができる。

[0029] 結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等が挙げられる。

[0030] 崩壊剤としては、例えばデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

[0031] 界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80等が挙げられる。

[0032] 滑沢剤としては、例えばタルク、ロウ類、水素添加植物油、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

[0033] 流動性促進剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等が挙げられる。

[0034] 注射剤は、常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えてもよい。また、注射剤は、安定性の観点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に

凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。前記式（１）の化合物の注射剤中における割合は、５～５０重量%の間で変動させ得るが、これに限定されるものではない。

[0035] その他の非経口剤としては、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

[0036] 製剤化した抗ＨＣＶ薬は、剤形、投与経路等により異なるが、例えば、１日１～４回を１週間から３ヶ月の期間、投与することが可能である。

[0037] 経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人の場合、前記式（１）の化合物の重量として、例えば０．１～１０００ｍｇ、好ましくは１～５００ｍｇを、１日数回に分けて服用することが適当である。

[0038] 非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人の場合、前記式（１）の化合物の重量として、例えば０．１～１０００ｍｇ、好ましくは１～５００ｍｇを、静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射により投与することが適当である。

[0039] また、本発明の化合物は、ＨＣＶ感染に対して有効な他の薬剤と組み合わせて使用してもよい。これらは、治療の過程において別々に投与されるか、例えば錠剤、静脈用溶液、又はカプセルのような単一の剤形において、本発明の化合物と組み合わせられる。このような他の薬剤としては、例えば、インターフェロン α 、リバビリン、あるいは、現在臨床試験中の化合物、具体的には、ＨＣＶプロテアーゼインヒビター（例えば、ＩＴＭＮ－１９１（Ｒ－７２２７）、ＭＫ－７００９、ＴＭＣ４３５、Boceprevir（SCH５０３０３４）、Telaprevir等）、RNAポリメラーゼインヒビター（例えば、Ｒ７１２８、VCH－７５９、Valopicitabine等）、DEB１０－０２５（シクロフィリンインヒビター）、Celgosivir（グルコシダーゼＩインヒビター）、BMS－７９００５２（NS５Ａインヒビター）等が挙げられる。

実施例

[0040] 以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0041] [実施例 1]

(1) ジチオアセタール体 (II) の製造

水素化ナトリウム (166.4 mmol) の THF 懸濁液を 0℃ で攪拌し、対応するアセトフェノン (83.2 mmol) を滴下した。この懸濁液を 0℃ で 30 分間攪拌した。二硫化炭素 (91.5 mmol) を滴下し、0℃ で更に 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル (208.0 mmol) を 0℃ で滴下した後、冷却を止め、反応混合物をゆっくりと室温に戻した。室温で 4 時間攪拌し、TLC で反応が終了したことを確認した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、ジチオアセタール体 (II) を得た。ジチオアセタール体 (II) を n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒で再結晶して、精製品を得た。

[0042] (2) α -ピロンカルボン酸誘導体 (III) の製造

水素化ナトリウム (33.4 mmol) の THF 懸濁液を攪拌し、マロン酸ジエチル (14.7 mmol) を滴下し、30 分間攪拌した。ジチオアセタール体 (II) (13.3 mmol) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を 70℃ で 6 時間加熱し、TLC で反応が終了したことを確認した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を除去した。水層を 1.5 N 塩酸で中和し、得られた沈殿物を濾取し、ジクロロメタンに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、 α -ピロンカルボン酸誘導体 (III) を得た。

[0043] (3) アミド化合物 (IV) の製造

α -ピロンカルボン酸誘導体 (III) (3.8 mmol) の DMF 溶液に室温で 2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチル・ウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート (HATU) (4.1 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (11.4 mmol) を加え、15 分間攪拌した。アミン化合物 (YNH₂) (3.8 mmol)

を加え、室温で6時間攪拌し、TLCで反応が終了したことを確認した。反応混合物を攪拌しながら氷水に注いだ。得られた沈殿物を濾取し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒で再結晶して、アミド化合物(IV)を得た。

[0044] (4) 本発明化合物(I)の製造

アミド化合物(IV) (0.56 mmol)のエタノール溶液を攪拌し、室温でヒドロキシルアミン塩酸塩(1.42 mmol)及び炭酸水素ナトリウム(1.13 mmol)を加え、80℃で4時間還流させた。TLCで反応が終了したことを確認し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に氷水を加え、得られた沈殿物を濾取し、熱気オーブン中50℃で乾燥した。粗精製物をカラムクロマトグラフィーで精製し、本発明化合物(I)を得た。

[0045] このようにして得られた本発明の化合物の化合物名及び物性を以下に示す。

[0046] 4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-N-p-tolyl-2H-pyran-3-carboxamide (2)

黄色結晶粉末; 収率 68 %; mp 211-212℃; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3122 (OH), 1658 (C=O); UV/Vis (λ_{max} , nm): 224, 320, 360; Mass [$M^+ + 1$]=336.9; ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.27 (s, 3H, Me), 7.14-7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.20 (s, 1H, pyranone), 7.48-7.50 (d, $J=8$ Hz, 2H, ArH), 7.57-7.59 (m, 3H, ArH), 7.93-7.96 (m, 2H, ArH), 10.59 (s, 1H, NH amide), 11.26 (s, 1H, OH), 12.45 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 20.8, 82.6, 92.01, 120.27, 126.46, 129.68, 129.77, 130.87, 132.23, 132.97, 136.12, 158.74, 159.95, 163.22, 166.36.

4-(hydroxyamino)-2-oxo-N,6-diphenyl-2H-pyran-3-carboxamide (1)

淡緑色結晶粉末; 収率 80 %; mp 216-217℃; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3140 (NH-stretching), 1687 (C=O stretching); Mass [$M^+ + 1$]=322.8; ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.07-7.11 (m, $J=16$ Hz, 1H-aromatic), 7.21 (s, 1H-pyranone), 7.32-7.36 (m, $J=16$ Hz, 2H-aromatic), 7.57-7.62 (m, 5H-aromatic), 7.94-7.95 (m, $J=4$ Hz, 2H-aromatic), 10.62 (s, 1H-NH amide), 11.35 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.44 (s, 1H-OH).

N-(4-fluorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide (10)

灰白色粉末; 収率 75 %; mp 230-231°C ; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3153 (NH-stretching), 1660 ($\text{C}=\text{O}$ stretching); Mass [$\text{M}^+ + 1$]=340.9; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.15-7.20 (m, $\text{J}=20$ Hz, 3H-aromatic and pyranone), 7.57-7.65 (m, 5H-aromatic), 7.93-7.95 (m, 2H-aromatic), 10.6 (s, 1H-NH amide), 11.31 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.40 (s, 1H-OH).

N-(4-chlorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide (11)

淡緑色粉末; 収率 73 %; mp 239-240°C ; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3122 (NH-stretching), 1664 ($\text{C}=\text{O}$ stretching); Mass [M^+]=356.8; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.21 (s, 1H-pyranone), 7.38-7.40 (d, 2H-aromatic), 7.57-7.66 (m, 5H-aromatic), 7.93-7.95 (d, 2H-aromatic), 10.63 (s, 1H-NH amide), 11.40 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.37 (s, 1H-OH).

N-(4-bromophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide (12)

白色粉末; 収率 70 %; mp 250-251°C ; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3259 (NH-stretching), 1678 ($\text{C}=\text{O}$ stretching); Mass [$\text{M}^+ + 2$]=402.9; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.21 (s, 1H-pyranone), 7.50-7.61 (m, 7H-aromatic), 7.93-7.95 (d, 2H-aromatic), 10.6 (s, 1H-NH amide), 11.40 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.36 (s, 1H-OH).

4-(hydroxyamino)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide (5)

淡黄色粉末; 収率 63 %; mp 224-225°C ; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3495 (NH-stretching), 3259 (OH-stretching), 1666 ($\text{C}=\text{O}$ stretching); Mass [$\text{M}^+ + 1$]=339.0; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.72-6.74 (d, 2H-aromatic), 7.19 (s, 1H-pyranone), 7.37-7.39 (d, 2H-aromatic), 7.57-7.66 (s, 3H-aromatic), 7.93 (s, 2H-aromatic), 9.27 (s, 1H-NH amide), 11.08 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.36 (s, 1H-OH).

xyl), 12.49 (s, 1H-OH).

4-(hydroxyamino)-N-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide (6)

淡黄色粉末; 收率 78 %; mp 194-195°C ; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3516 (NH-stretching), 3199 (OH-stretching), 1670 (C=O stretching); Mass $[M^+1]=353.0$; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.74 (s, 3H-O methyl), 6.90-6.93 (d, 2H-aromatic), 7.20 (s, 1H-pyranone), 7.51-7.58 (m, 5H-aromatic), 7.93-7.95 (d, 2H-aromatic), 10.6 (s, 1H-NH amide), 11.18 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.46 (s, 1H-OH).

4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-N-m-tolyl-2H-pyran-3-carboxamide (3)

灰白色粉末; 收率 78 %; mp 207-208°C ; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3122 (NH-stretching), 1658 (C=O stretching); Mass $[M^+1]=337.1$; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.30 (s, 3H-toluidine methyl), 6.89-6.91 (m, 1H-pyranone), 7.20-7.22 (m, 2H-aromatic), 7.40-7.44 (m, 2H-aromatic), 7.56-7.58 (m, 3H-aromatic), 7.93-7.95 (m, 2H-aromatic), 10.60 (s, 1H-NH amide), 11.31 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.44 (s, 1H-OH).

4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-N-o-tolyl-2H-pyran-3-carboxamide (4)

黄色粉末; 收率 75 % ; mp 229-230°C ; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3055 (OH-stretching), 1664 (C=O stretching) ; Mass $[M^+1]=337.0$; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.30 (s, 3H-toluidine methyl), 7.00-7.03 (m, 1H-pyranone), 7.17-7.25 (m, 3H-aromatic), 7.56-7.60 (m, 3H-aromatic), 7.94-7.96 (m, 2H-aromatic), 8.14-8.16 (m, 1H-aromatic), 10.60 (s, 1H-NH amide), 11.26 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.48 (s, 1H-OH).

Methyl 4-(4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamido)benzoate (16)

灰白色粉末; 收率 74 % ; mp 225-226°C ; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3194 (OH-stretching), 1672 (C=O stretching) ; Mass $[M^+1]=380.9$; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.83 (s, 3H-ester methyl), 7.22 (s, 1H-pyranone), 7.5

5-7.60 (m, 3H-aromatic), 7.75-7.77 (m, 2H-aromatic), 7.93-7.95 (m, 4H-aromatic), 10.69 (s, 1H-NH amide), 11.63 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.36 (s, 1H-OH).

4-(hydroxyamino)-N-methyl-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide (25)
淡黄色粉末; 收率 75 %; mp 226-227°C; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3284 (NH-stretching), 3176 (OH-stretching), 1687 (C=O stretching); Mass [M^+1]=260.9 ; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.77-2.78 (d, $J=4$ Hz, 3H-methyl), 7.12 (s, 1H-pyranone), 7.54-7.58 (m, $J=16$ Hz, 3H-aromatic), 7.90-7.92 (m, 8 Hz, 2H-aromatic), 8.96-8.97 (q, $J=4$ Hz, 1H-NH amide), 10.4 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.6 (s, 1H-OH).

N-ethyl-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide (26)
黄色結晶粉末 ; 收率 70 % ; mp 215-216°C ; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3161 (OH-stretching), 1680 (C=O stretching) ; Mass [M^+1]=275.0 ; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.11-1.12 (t, 3H-methyl), 3.25-3.29 (q, 2H-methylene), 7.12 (s, 1H-pyranone), 7.55-7.57 (m, 3H-aromatic), 7.90-7.92 (m, 2H-aromatic), 9.07-9.08 (t, 1H-NH amide), 10.40 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.64 (s, 1H-OH).

4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-N-propyl-2H-pyran-3-carboxamide (27)
灰白色粉末; 收率 75 % ; mp 188-189°C ; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3068 (OH-stretching), 1680 (C=O stretching) ; Mass [M^+1]=289.1 ; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.87-0.91 (t, 3H-methyl), 1.47-1.51 (m, 2H-methylene), 3.21-3.22 (t, 2H-methylene), 7.12 (s, 1H-pyranone), 7.54-7.56 (m, 3H-aromatic), 7.90-7.92 (m, 2H-aromatic), 9.11-9.14 (t, 1H-NH amide), 10.40 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.63 (s, 1H-OH).

4-(hydroxyamino)-N-isopropyl-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide (28)

淡黄色粉末; 收率 75 % ; mp 225-226°C ; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3126 (OH-stretching), 1683 (C=O stretching) ; Mass [M^+1]=289.1 ; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.87-0.91 (t, 3H-methyl), 1.47-1.51 (m, 2H-methylene), 3.21-3.22 (t, 2H-methylene), 7.12 (s, 1H-pyranone), 7.54-7.56 (m, 3H-aromatic), 7.90-7.92 (m, 2H-aromatic), 9.11-9.14 (t, 1H-NH amide), 10.40 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.63 (s, 1H-OH).

Hz, DMSO- d_6): δ 1.14–1.16 (d, 6H-dimethyl), 3.97–4.02 (m, 1H-methine), 7.12 (s, 1H-pyranone), 7.55–7.56 (m, 3H-aromatic), 7.90–7.91 (m, 2H-aromatic), 8.99–9.01 (d, 1H-NH amide), 10.40 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.64 (s, 1H-OH).

N-cyclopropyl-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide (29)

白色粉末; 收率 85%; mp: 210–211°C; Mass [M^+] = 286.6; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.46–0.49 (q, $J=15.2$ Hz, 2H, CH_2), 0.69–0.73 (q, $J=18.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.72–2.77 (m, 1H, CH), 7.12 (s, 1H, pyranone), 7.52–7.59 (m, 3H, ArH), 7.89–7.91 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 9.05–9.06 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, NH amide), 10.56 (bs, 1H, OH), 12.58 (bs, 1H, NH).

N-cyclohexyl-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide (30)

白色粉末; 收率 85%; mp: 184–185°C; Mass [M^+] = 328.70; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.24–1.38 (m, 5H, CH_2), 1.51–1.53 (m, 1H, CH_2), 1.63–1.68 (m, 2H, CH_2), 1.80–1.86 (m, 2H, CH_2), 3.73–3.75 (m, 1H, CH), 7.13 (s, 1H, Pyranone), 7.55–7.57 (m, 3H, ArH), 7.90–7.92 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, ArH), 9.12–9.13 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, NH amide), 10.43 (s, 1H, OH), 12.63 (s, 1H, NH); ^1H D_2O EXG NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.19–1.31 (m, 5H, CH_2), 1.46–1.49 (m, 1H, CH_2), 1.56–1.72 (m, 2H, CH_2), 1.76–1.80 (m, 2H, CH_2), 3.68–3.71 (m, 1H, CH), 7.06 (s, 1H, Pyranone), 7.52–7.53 (m, 3H, ArH), 7.84–7.85 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, ArH); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 24.59, 25.57, 32.77, 47.08, 82.06, 91.72, 126.32, 129.61, 130.98, 132.05, 158.94, 159.80, 162.76, 167.19.

4-(hydroxyamino)-N-(2-hydroxyethyl)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide (31)

淡黄色粉末; 收率 65 % ; mp 200–201°C ; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3219 (OH-stretching), 1678 (C=O stretching) ; Mass [M^+1]=291.0 ; ^1H NMR : (400 M

Hz, DMSO- d_6): δ 3.33–3.35 (t, 2H-methylene-NH), 3.50–3.53 (t, 2H-methylene-OH), 4.77–4.79 (t, 1H-OH), 7.12 (s, 1H-pyranone), 7.55–7.57 (m, 3H-aromatic), 7.90–7.92 (m, 2H-aromatic), 9.21–9.24 (t, 1H-NH amide), 10.41 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.62 (s, 1H-OH).

4-(hydroxyamino)-N-(3-hydroxypropyl)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide (32)

白色粉末; 收率 68 % ; mp 194–195°C ; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3182 (OH-stretching), 1685 (C=O stretching) ; Mass [M^+1]=305.0 ; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.64–1.67 (m, 2H-methylene), 3.29–3.33 (t, 2H-methylene-NH), 3.45–3.48 (t, 2H-methylene-OH), 4.50–4.52 (t, 1H-OH), 7.12 (s, 1H-pyranone), 7.55–7.57 (m, 3H-aromatic), 7.90–7.92 (m, 2H-aromatic), 9.12–9.14 (t, 1H-NH amide), 10.40 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.62 (s, 1H-OH).

N-benzyl-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide (34)

白色粉末; 收率 70 % ; mp 214–215°C; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3199 (OH-stretching), 1678 (C=O stretching); Mass [M^+1]=337.1 ; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 4.48–4.49 (d, 2H-benzyl), 7.14 (s, 1H-pyranone), 7.25–7.33 (m, 5H-Ar), 7.55–7.57 (m, 3H-Ar), 7.91–7.92 (m, 2H-aromatic), 9.50 (s, 1H-NH amide), 10.44 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.56 (s, 1H-OH).

Methyl 2-(4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamido)acetate (33)

灰白色粉末; 收率 70 % ; mp 202–204°C ; IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3178 (OH-stretching), 1672 (C=O stretching); Mass [M^+1]=319.0 ; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 3.65 (s, 3H-methyl ester), 4.06–4.07 (d, 2H-methylene), 7.13 (s, 1H-pyranone), 7.53–7.59 (m, 3H-Ar), 7.91–7.93 (d, J = 4 Hz, 2H-aromatic), 9.35–9.38 (t, J = 6 Hz, 1H-NH amide), 10.46 (s, 1H-NH hydroxyl), 12.42 (s, 1H-OH).

4-(hydroxyamino)-N-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)-2H-pyran

-3-carboxamide (63)

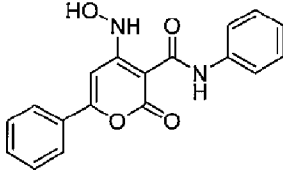
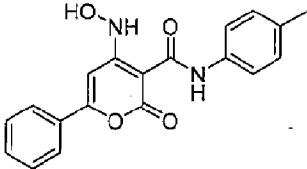
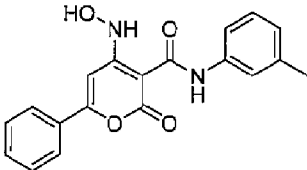
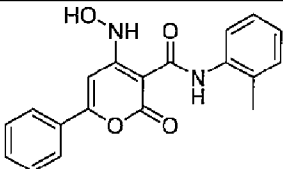
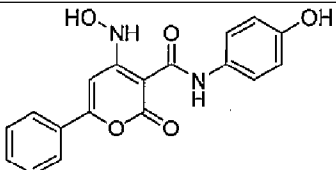
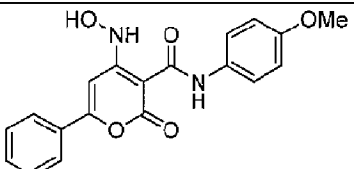
淡黄色粉末；収率：90%；mp：196-198℃；IR (KBr) (ν , cm^{-1}) 3210 (OH -Stretching)；1689 (C=O Stretching)；Mass [$M^+ + 1$] = 359.80； ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.79 (s, 3H, OCH_3), 6.90-6.92 (dd, $J=8$ Hz, 2H, ArH), 7.0 (s, 1H, Pyran), 7.2-7.4 (m, 1H, Thiophene), 7.5 (dd, $J=8$ Hz, 2H, ArH), 7.93-7.96 (m, 2H, Thiophene), 10.5 (s, NH amide), 11.0 (s, 1H, NH), 12.4 (s, 1H, OH).

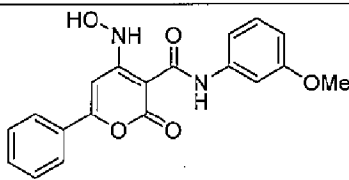
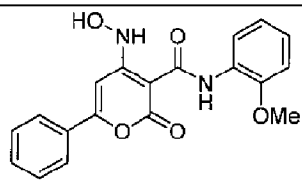
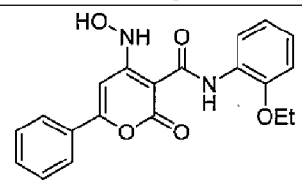
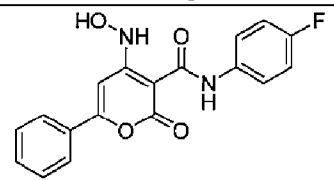
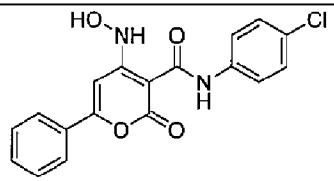
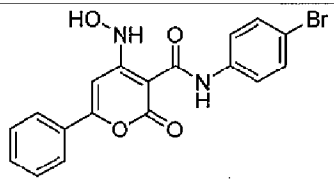
[0047] [実施例2]

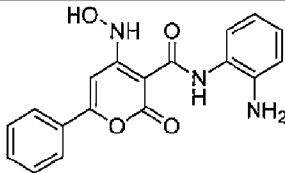
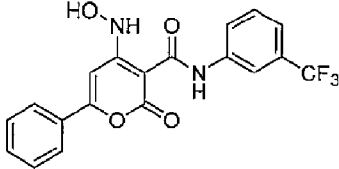
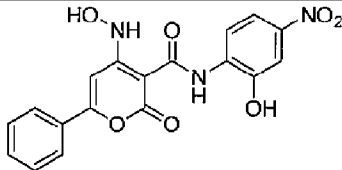
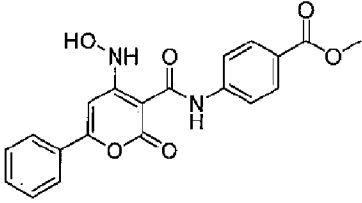
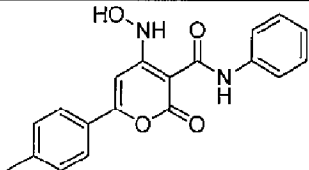
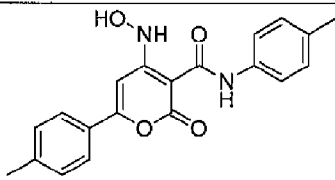
ルシフェラーゼ遺伝子含有サブゲノムHCV RNAレプリコン細胞 (LucNeo#2、Goto M, Watashi K, Murata T, Hishiki T, Hijikata M, Shimotohno K. "Evaluation of the anti-hepatitis C virus effects of cyclophilin inhibitors, cyclosporin A, and NIM811." Biochem. Biophys. Res. Commun. 343: 879-884, 2006. を参照) を、10% FBS 及び 1 mg/ml の G418 (タンパク質合成阻害剤) を添加した DMEM 培地に懸濁させた (50,000 細胞/ml)。24 時間のインキュベーションの後、各試験化合物を様々な濃度で含有する、G418 を含まない新鮮な培養培地で細胞を3日間インキュベートした。

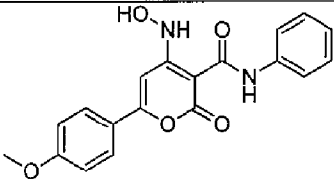
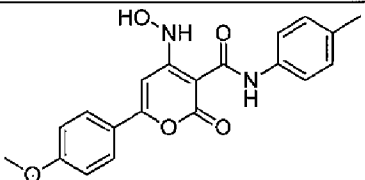
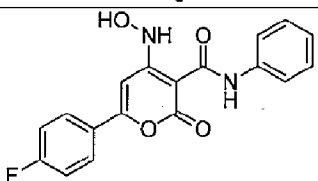
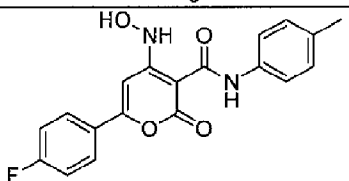
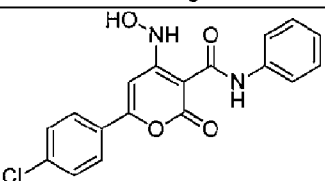
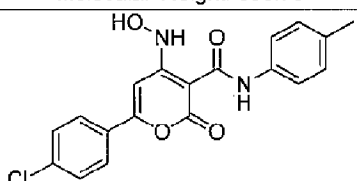
[0048] ルシフェラーゼアッセイのため、細胞を PBS で洗い、断続的に振盪しながら溶解液で 10 分間処理した。そして、細胞溶解物 (25 μl) を白色マイクロタイタープレートに移した。各ウェルにルシフェラーゼアッセイ試薬 (100 μl) を加え、ルシフェラーゼ活性を照度計で測定した。細胞生存アッセイについては、水溶性のホルマザンを生成させるテトラゾリウム塩 (2-(2-Methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium, monosodium salt: WST-8) を含んだ生細胞数測定試薬 (Tetra Color ONE、生化学工業株式会社製) (10 μl) を各ウェルに加えた。37℃、1 時間のインキュベーションの後、マイクロプレートリーダーにより比吸光度 (450 nm) を測定した。その結果を表 2 及び図 1 に示す。

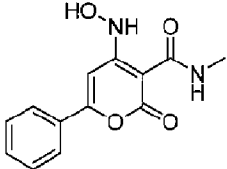
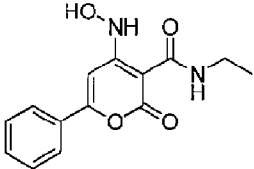
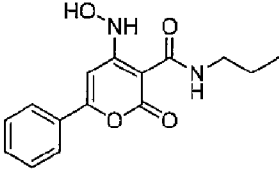
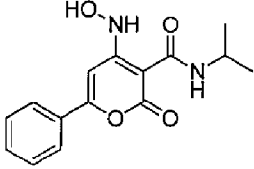
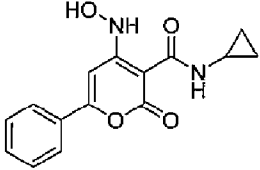
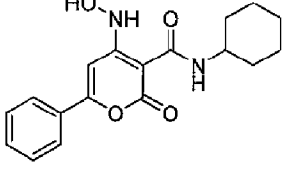
[0049] [表2]

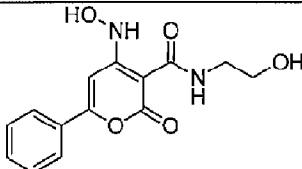
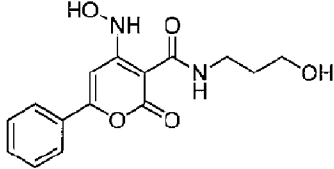
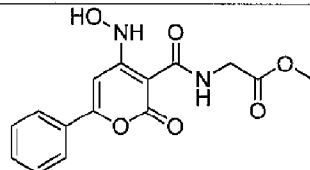
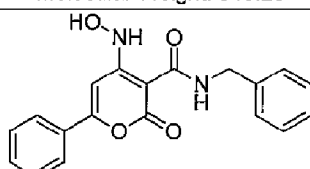
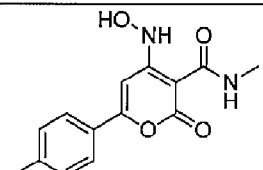
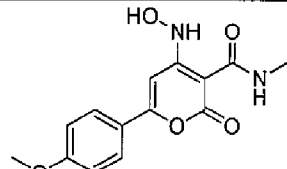
	Structure	Result
1	 4-(hydroxyamino)-2-oxo-N,6-diphenyl-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 322.31	EC50=0.35 (± 0.02) CC50=11.6 (± 3.5)
2	 4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-N-(p-tolyl)-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 336.34	EC50=0.18 (± 0.09) CC50>20
3	 4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-N-(m-tolyl)-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 336.35	EC50=0.27 (± 0.12) CC50>20
4	 4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-N-(o-tolyl)-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 336.35	EC50=0.54 (± 0.12) CC50>20
5	 4-(hydroxyamino)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 338.31	EC50=1.00 CC50>20
6	 4-(hydroxyamino)-N-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 352.34	EC50=0.17 (± 0.05) CC50>20

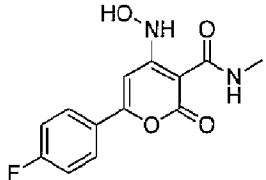
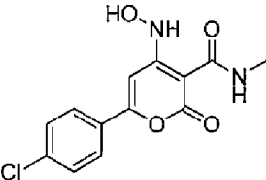
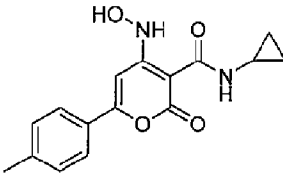
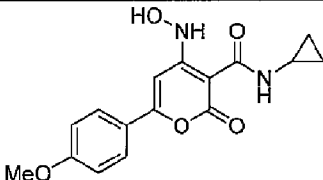
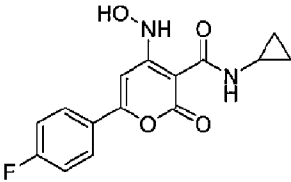
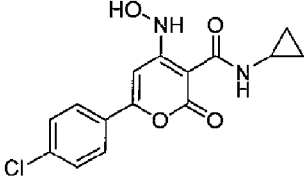
7	 4-(hydroxyamino)-N-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 352.35	EC50=1.3 CC50>20
8	 4-(hydroxyamino)-N-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 352.35	EC50=1.6 CC50>20
9	 N-(2-ethoxyphenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 366.37	EC50=1.1 CC50>20
10	 N-(4-fluorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 340.31	EC50=0.32 CC50>20
11	 N-(4-chlorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 356.76	EC50=0.40 CC50>20
12	 N-(4-bromophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 401.21	EC50=0.30 CC50>20

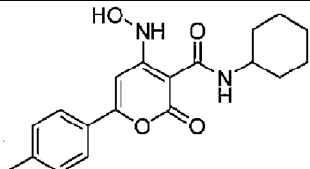
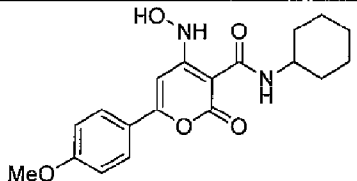
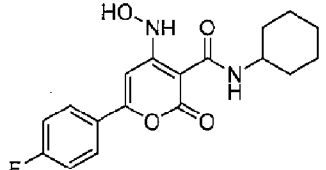
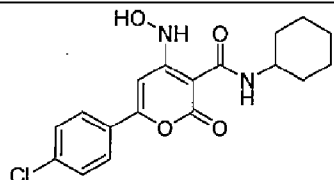
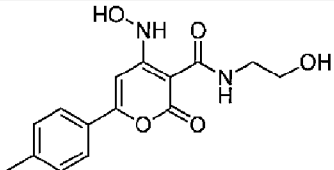
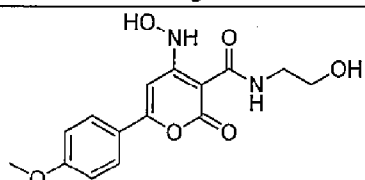
13	 <i>N</i>-(2-aminophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 337.33	EC ₅₀ =0.48 CC ₅₀ >20
14	 4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-<i>N</i>-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 390.32	EC ₅₀ = 2.4 CC ₅₀ = 16
15	 <i>N</i>-(2-hydroxy-4-nitrophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 383.32	EC ₅₀ = 4.8 CC ₅₀ >20
16	 methyl 4-(4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamido)benzoate Molecular Weight: 380.35	EC ₅₀ =0.33 CC ₅₀ >20
17	 4-(hydroxyamino)-2-oxo-<i>N</i>-phenyl-6-(<i>p</i>-tolyl)-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 336.34	EC ₅₀ =1.45 CC ₅₀ >20
18	 4-(hydroxyamino)-2-oxo-<i>N</i>,6-di-<i>p</i>-tolyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 350.37	EC ₅₀ =0.46 CC ₅₀ >20

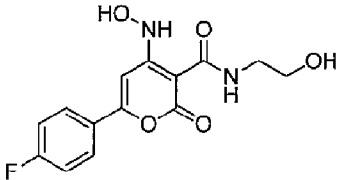
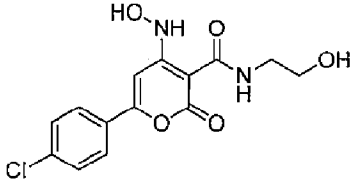
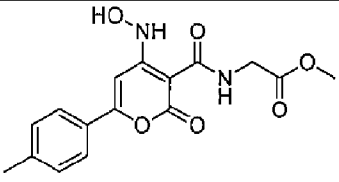
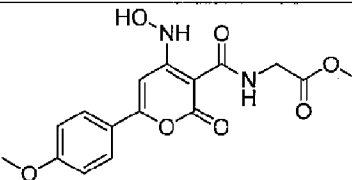
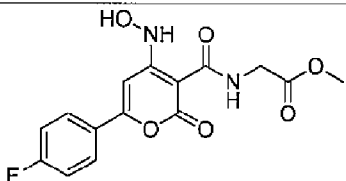
19	 4-(hydroxyamino)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-<i>N</i>-phenyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 352.34	EC ₅₀ =0.56 CC ₅₀ =16.2
20	 4-(hydroxyamino)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-<i>N</i>-(<i>p</i>-tolyl)-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 366.37	EC ₅₀ =1.60 CC ₅₀ >20
21	 6-(4-fluorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-<i>N</i>-phenyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 340.31	EC ₅₀ =1.06 CC ₅₀ =10.3
22	 6-(4-fluorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-<i>N</i>-(<i>p</i>-tolyl)-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 354.33	EC ₅₀ =1.95 CC ₅₀ >20
23	 6-(4-chlorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-<i>N</i>-phenyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 356.76	EC ₅₀ =0.56 CC ₅₀ =11.0
24	 6-(4-chlorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-<i>N</i>-(<i>p</i>-tolyl)-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 370.79	EC ₅₀ =1.43 CC ₅₀ >20

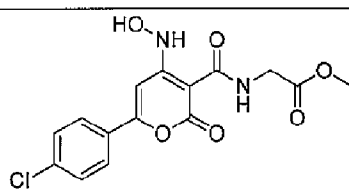
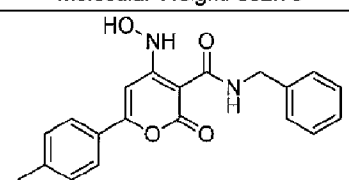
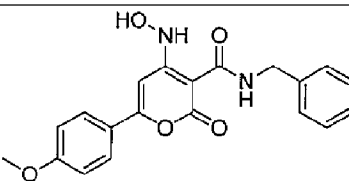
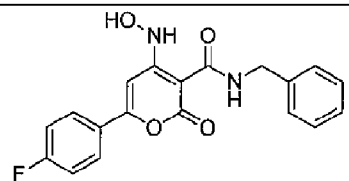
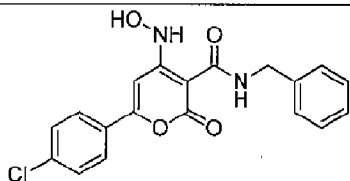
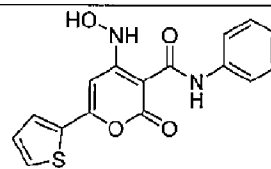
25	 4-(hydroxyamino)-<i>N</i>-methyl-2-oxo-6-phenyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 260.25	EC ₅₀ =0.60 (± 0.10) CC ₅₀ >20
26	 <i>N</i>-ethyl-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 274.27	EC ₅₀ =1.00 CC ₅₀ >20
27	 4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-<i>N</i>-propyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 288.30	EC ₅₀ =0.45 CC ₅₀ >20
28	 4-(hydroxyamino)-<i>N</i>-isopropyl-2-oxo-6-phenyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 288.30	EC ₅₀ =0.45 CC ₅₀ >20
29	 <i>N</i>-cyclopropyl-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 286.29	EC ₅₀ =24.6 CC ₅₀ >20
30	 <i>N</i>-cyclohexyl-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 328.37	EC ₅₀ =2.3 CC ₅₀ =10.5

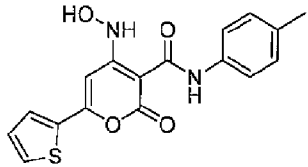
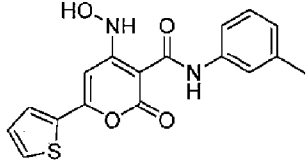
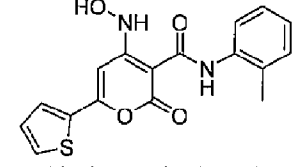
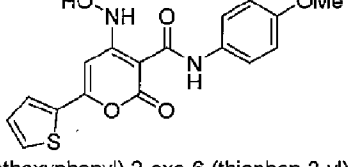
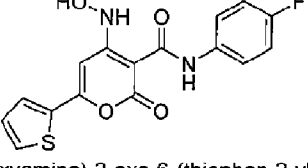
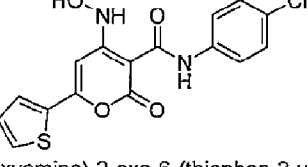
31	 4-(hydroxyamino)-<i>N</i>-(2-hydroxyethyl)-2-oxo-6-phenyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 290.27	EC50=1.48 CC50>20
32	 4-(hydroxyamino)-<i>N</i>-(3-hydroxypropyl)-2-oxo-6-phenyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 304.30	EC50=0.45 CC50>20
33	 methyl 2-(4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamido)acetate Molecular Weight: 318.28	EC50=1.84 CC50>20
34	 <i>N</i>-benzyl-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 336.34	EC50=0.29 CC50>20
35	 4-(hydroxyamino)-<i>N</i>-methyl-2-oxo-6-(<i>p</i>-tolyl)-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 274.27	EC50=1.42 CC50>20
36	 4-(hydroxyamino)-6-(4-methoxyphenyl)-<i>N</i>-methyl-2-oxo-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 290.27	EC50=0.70 CC50>20

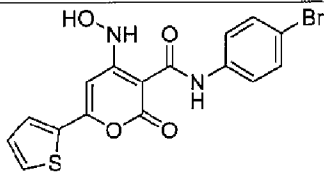
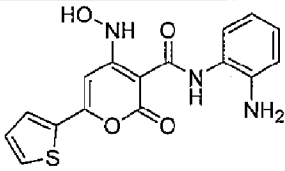
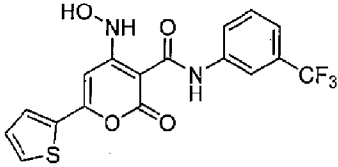
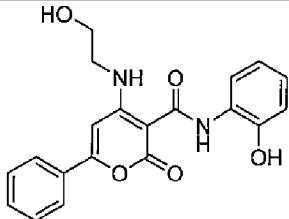
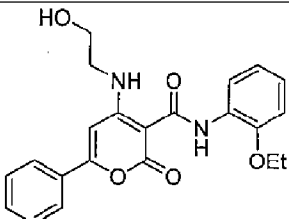
37	 6-(4-fluorophenyl)-4-(hydroxyamino)-<i>N</i>-methyl-2-oxo-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 278.24	EC ₅₀ =1.75 CC ₅₀ >20
38	 6-(4-chlorophenyl)-4-(hydroxyamino)-<i>N</i>-methyl-2-oxo-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 294.69	EC ₅₀ =0.78 CC ₅₀ >20
39	 <i>N</i>-cyclopropyl-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-(<i>p</i>-tolyl)-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 300.31	EC ₅₀ =26.7 CC ₅₀ >20
40	 <i>N</i>-cyclopropyl-4-(hydroxyamino)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 315.31	EC ₅₀ =42.6 CC ₅₀ >20
41	 <i>N</i>-cyclopropyl-6-(4-fluorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 304.28	EC ₅₀ =3.3 CC ₅₀ >20
42	 6-(4-chlorophenyl)-<i>N</i>-cyclopropyl-4-(hydroxyamino)-2-oxo-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 320.73	EC ₅₀ =2.9 CC ₅₀ =12.8

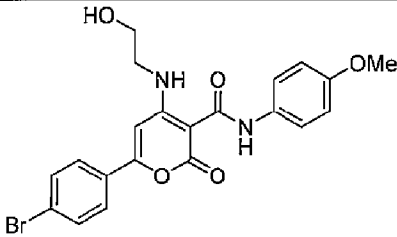
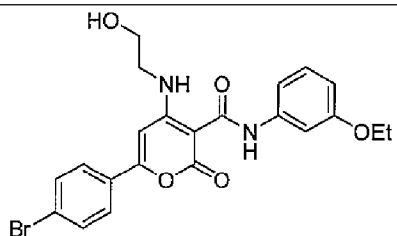
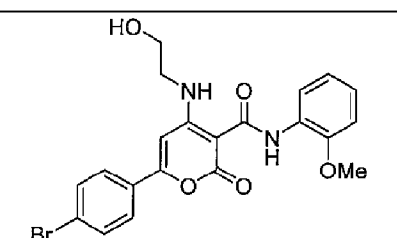
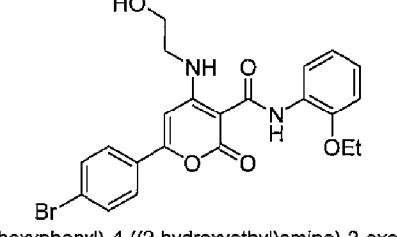
43	 <i>N</i>-cyclohexyl-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-(<i>p</i>-tolyl)-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 342.39	EC ₅₀ =5.1 CC ₅₀ =10.1
44	 <i>N</i>-cyclohexyl-4-(hydroxyamino)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 358.39	EC ₅₀ =4.1 CC ₅₀ =13.9
45	 <i>N</i>-cyclohexyl-6-(4-fluorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 346.36	EC ₅₀ =3.2 CC ₅₀ =11.4
46	 6-(4-chlorophenyl)-<i>N</i>-cyclohexyl-4-(hydroxyamino)-2-oxo-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 362.81	EC ₅₀ =2.2 CC ₅₀ =8.8
47	 4-(hydroxyamino)-<i>N</i>-(2-hydroxyethyl)-2-oxo-6-(<i>p</i>-tolyl)-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 304.30	EC ₅₀ =2.58 CC ₅₀ >20
48	 4-(hydroxyamino)-<i>N</i>-(2-hydroxyethyl)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 320.30	EC ₅₀ =1.41 CC ₅₀ >20

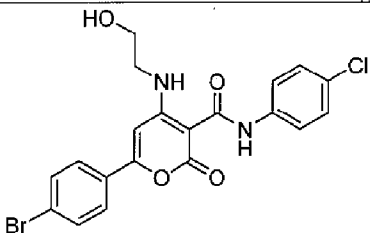
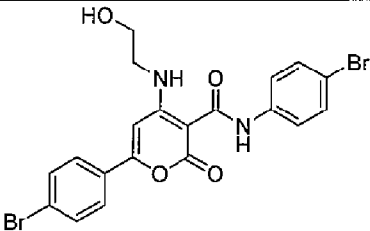
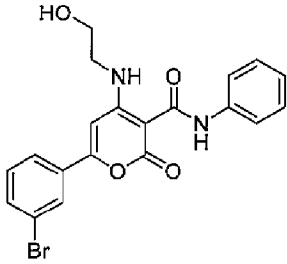
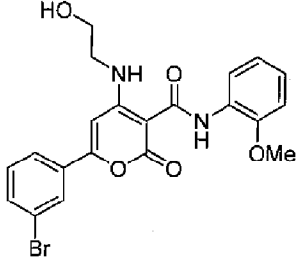
49	 6-(4-fluorophenyl)-4-(hydroxyamino)-N-(2-hydroxyethyl)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 308.26	EC ₅₀ =2.98 CC ₅₀ >20
50	 6-(4-chlorophenyl)-4-(hydroxyamino)-N-(2-hydroxyethyl)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 324.72	EC ₅₀ ≥ 4.0 CC ₅₀ >20
51	 methyl 2-(4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-(p-toyl)-2H-pyran-3-carboxamido)acetate Molecular Weight: 332.31	EC ₅₀ =3.99 CC ₅₀ >20
52	 methyl 2-(4-(hydroxyamino)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamido)acetate Molecular Weight: 348.31	EC ₅₀ =2.96 CC ₅₀ >20
53	 methyl 2-(6-(4-fluorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamido)acetate Molecular Weight: 336.27	EC ₅₀ =1.93 CC ₅₀ >20

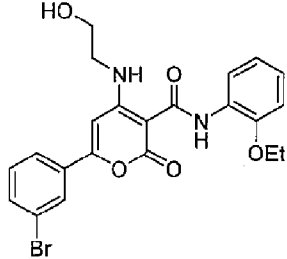
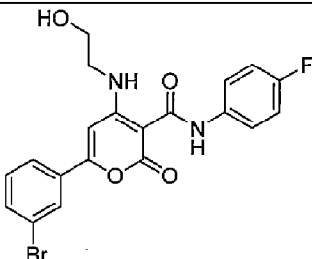
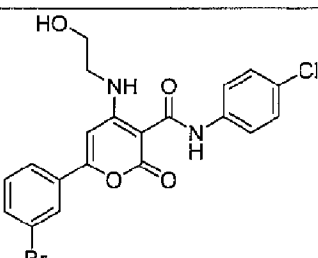
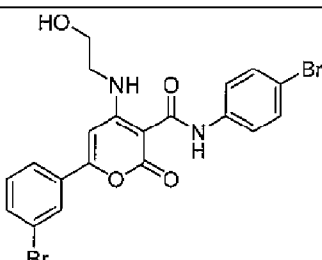
54	 methyl 2-(6-(4-chlorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamido)acetate Molecular Weight: 352.73	EC50=3.06 CC50>20
55	 N-benzyl-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-(p-tolyl)-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 350.37	EC50=0.91 CC50>20
56	 N-benzyl-4-(hydroxyamino)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 366.37	EC50=0.57 CC50>20
57	 N-benzyl-6-(4-fluorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 354.33	EC50=1.18 CC50>20
58	 N-benzyl-6-(4-chlorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 370.79	EC50=0.68 CC50>20
59	 4-(hydroxyamino)-2-oxo-N-phenyl-6-(thiophen-2-yl)-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 328.34	EC50= 1.4 CC50>20

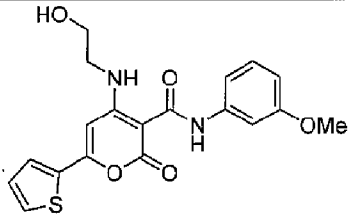
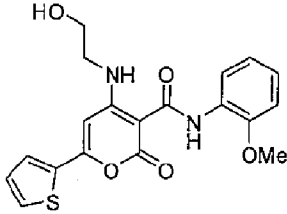
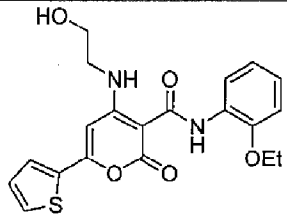
60	 4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)-<i>N</i>-(<i>p</i>-tolyl)-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 342.37	EC ₅₀ = 2.0 CC ₅₀ >20
61	 4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)-<i>N</i>-(<i>m</i>-tolyl)-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 342.37	EC ₅₀ = 1.4 CC ₅₀ >20
62	 4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)-<i>N</i>-(<i>o</i>-tolyl)-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 342.37	EC ₅₀ = 1.2 CC ₅₀ >20
63	 4-(hydroxyamino)-<i>N</i>-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 358.37	EC ₅₀ = 0.48 CC ₅₀ >20
64	 <i>N</i>-(4-fluorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 346.33	EC ₅₀ = 1.5 CC ₅₀ >20
65	 <i>N</i>-(4-chlorophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)-2<i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 362.78	EC ₅₀ = 4.3 CC ₅₀ >20

66	 <i>N</i>-(4-bromophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)-2 <i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 407.24	EC50= 8.5 CC50>20
67	 <i>N</i>-(2-aminophenyl)-4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)-2 <i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 343.36	EC50= 0.44 CC50>20
68	 4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)- <i>N</i>-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-2 <i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 396.34	EC50= 3.2 CC50=14
69	 4-((2-hydroxyethyl)amino)- <i>N</i>-(2-hydroxyphenyl)-2-oxo-6-phenyl-2 <i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 366.37	EC50>20 CC50>20
70	 <i>N</i>-(2-ethoxyphenyl)-4-((2-hydroxyethyl)amino)-2-oxo-6-phenyl-2 <i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 394.43	EC50>20 CC50>20

71	 6-(4-bromophenyl)-4-((2-hydroxyethyl)amino)-N-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 459.30	EC ₅₀ = 14 CC ₅₀ >20
72	 6-(4-bromophenyl)-N-(3-ethoxyphenyl)-4-((2-hydroxyethyl)amino)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 473.32	EC ₅₀ = 9.8 CC ₅₀ =18
73	 6-(4-bromophenyl)-4-((2-hydroxyethyl)amino)-N-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 459.30	EC ₅₀ >20 CC ₅₀ >20
74	 6-(4-bromophenyl)-N-(2-ethoxyphenyl)-4-((2-hydroxyethyl)amino)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 473.32	EC ₅₀ >20 CC ₅₀ >20

75	 6-(4-bromophenyl)-N-(4-chlorophenyl)-4-((2-hydroxyethyl)amino)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 463.71	EC50= 10 CC50>20
76	 N,6-bis(4-bromophenyl)-4-((2-hydroxyethyl)amino)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 508.17	EC50= 4.4 CC50>20
77	 6-(3-bromophenyl)-4-((2-hydroxyethyl)amino)-2-oxo-N-phenyl-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 429.27	EC50>20 CC50>20
78	 6-(3-bromophenyl)-4-((2-hydroxyethyl)amino)-N-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 459.30	EC50= 6.0 CC50>20

79	 6-(3-bromophenyl)-<i>N</i>-(2-ethoxyphenyl)-4-((2-hydroxyethyl)amino)-2-oxo-2 <i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 473.32	EC50>20 CC50>20
80	 6-(3-bromophenyl)-<i>N</i>-(4-fluorophenyl)-4-((2-hydroxyethyl)amino)-2-oxo-2 <i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 447.26	EC50= 5.5 CC50>20
81	 6-(3-bromophenyl)-<i>N</i>-(4-chlorophenyl)-4-((2-hydroxyethyl)amino)-2-oxo-2 <i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 463.71	EC50= 7.1 CC50=17
82	 6-(3-bromophenyl)-<i>N</i>-(4-bromophenyl)-4-((2-hydroxyethyl)amino)-2-oxo-2 <i>H</i>-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 508.17	EC50= 13 CC50>20

83	 4-((2-hydroxyethyl)amino)-N-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 386.42	EC50>20 CC50>20
84	 4-((2-hydroxyethyl)amino)-N-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 386.42	EC50>20 CC50>20
85	 N-(2-ethoxyphenyl)-4-((2-hydroxyethyl)amino)-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)-2H-pyran-3-carboxamide Molecular Weight: 400.45	EC50= 5.1 CC50=10
	Positive Control Telaprevir (NS3 protease inhibitor)	EC50=0.45 (± 0.02) CC50>20

[0050] 表2及び図1に示すように、本発明の化合物は、高い抗HCV活性を有し、細胞毒性が低い。一方、前記(1)におけるピラン環の3位の-C(=O)NH-Rが-COOHに置き換わった陰性対照化合物(4-(hydroxyamino)-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carboxylic acid)は抗HCV活性が確認できなかった。

[0051] [実施例3]

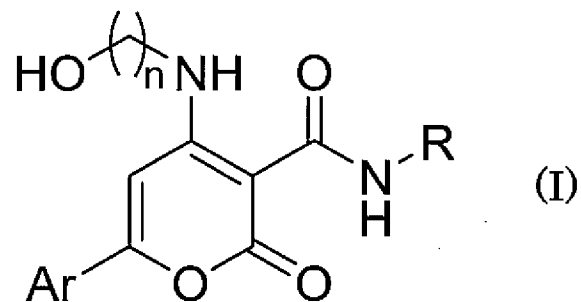
フルゲノムHCV RNAレプリコン細胞(NNC#2、Ishii N, Watashi K, Hishiki T, Goto K, Inoue D, Hijikata M, Wakita T, Kato N, Shimotohno K. "Diverse effects of cyclosporine on hepatitis C virus strain replication." J. Virol. 80: 4510-4520, 2006.を参照)を10%FBS及び1mg/mlのG418(タンパク質合成阻害剤)を添加したDMEM培地に懸濁させた(30,000細胞/ml)。24時間のインキュベーションの後、各試験化合物を様々な濃度で含有する、G418を含まない新鮮な培養培地で細胞を3日間インキュベートした。

[0052] 細胞内HCV RNA定量アッセイのため、細胞をPBSで洗い、断続的に振盪させながらDNA分解酵素を含む溶解液で10分間処理した。そして、細胞溶解物（10 μ l）について、逆転写反応を行うとともに、引き続きリアルタイムPCR法を用いて、HCV RNA及び細胞生存の指標としてGAPDH RNAの定量を同時に実施した。その結果を図2に示す。

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (I) :

[化1]

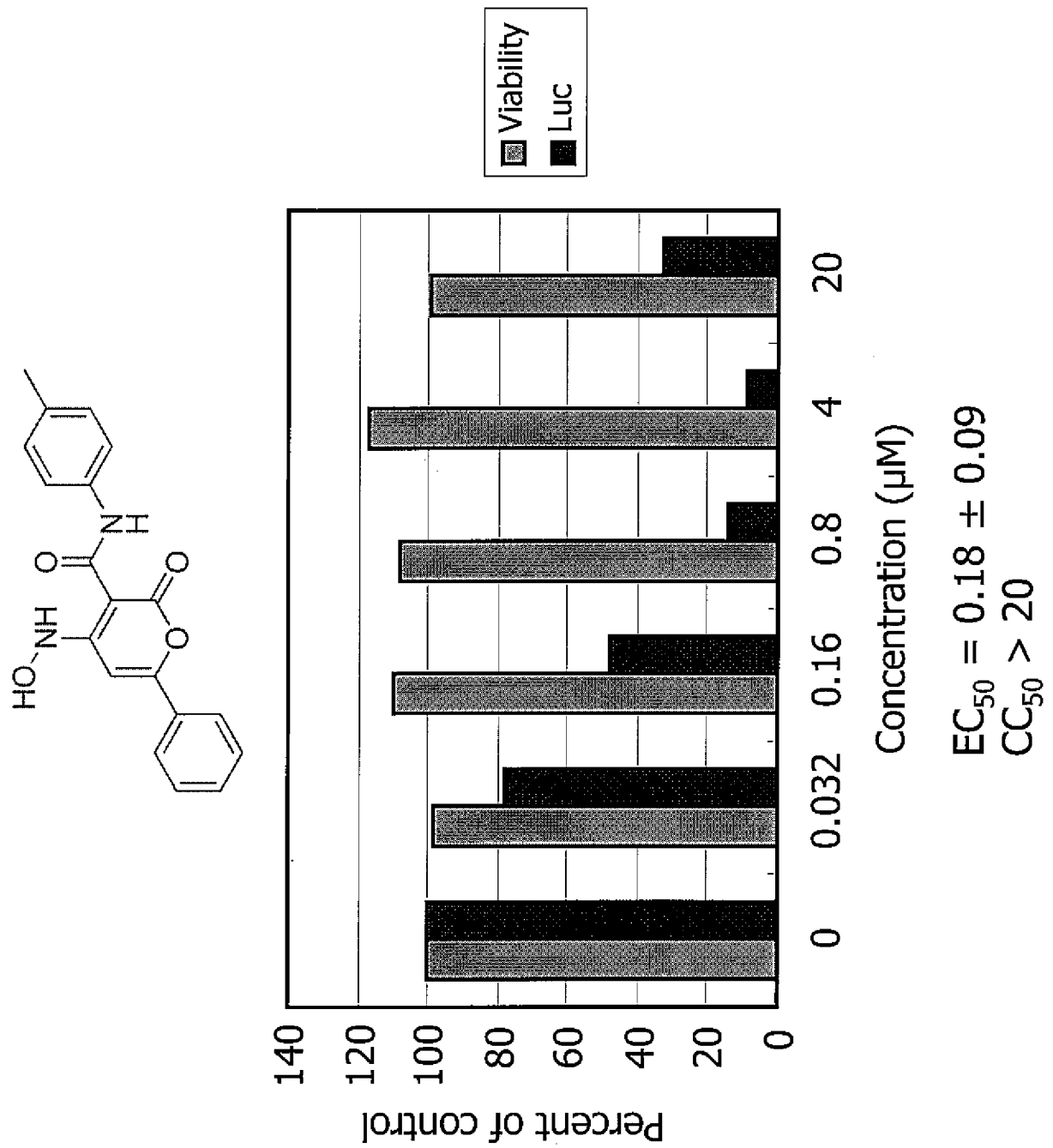


(式中、A rは置換又は無置換の芳香族基であり、Rは置換又は無置換の炭化水素基、又は置換又は無置換の複素環基であり、nは0～3の整数である。)

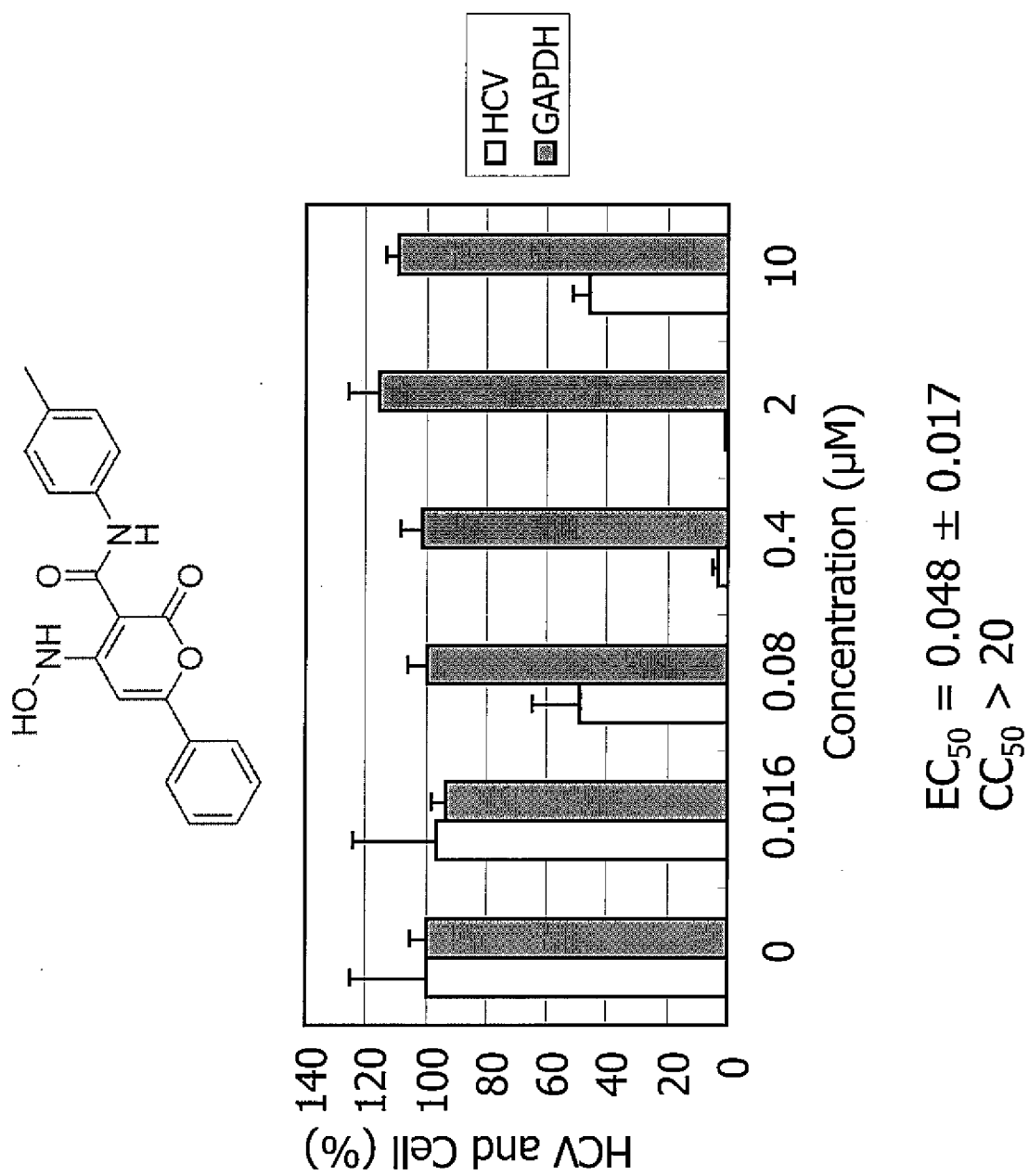
で示される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項2] 請求項1記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を含有する抗HCV薬。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/068880

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D309/38(2006.01)i, A61K31/366(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,
A61P31/14(2006.01)i, C07D409/04(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D309/38, A61K31/366, A61K31/381, A61P31/14, C07D409/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LI H et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2009, Vol.52, p.1255-1258	1-2
A	CHENG CC et al, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol.1, p.466-471	1-2
A	JP 2011-105705 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 02 June 2011 (02.06.2011), & WO 2011/049150 A1 & AR 78683 A	1-2
A	GOEL A et al, Synlett, 2005, Vol.13, p.2027-2030	1-2
P,X	KONREDDY AK et al, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2014, Vol.5, p.259-263, [published on the web 2013.12.03]	1-2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 July, 2014 (30.07.14)

Date of mailing of the international search report
02 September, 2014 (02.09.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D309/38(2006.01)i, A61K31/366(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61P31/14(2006.01)i, C07D409/04(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D309/38, A61K31/366, A61K31/381, A61P31/14, C07D409/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	LI H et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2009, Vol.52, p.1255-1258	1-2
A	CHENG CC et al, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol.1, p.466-471	1-2
A	JP 2011-105705 A（住友化学株式会社）2011.06.02, & WO 2011/049150 A1 & AR 78683 A	1-2

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

3 0 . 0 7 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

0 2 . 0 9 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

春日 淳一

4 P

4 8 6 6

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

C（続き）． 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	GOEL A et al, Synlett, 2005, Vol.13, p. 2027-2030	1-2
P, X	KONREDDY AK et al, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2014, Vol.5, p.259-263, [published on the web 2013.12.03]	1-2