

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-508145

(P2016-508145A)

(43) 公表日 平成28年3月17日(2016.3.17)

(51) Int.Cl.

C07D 213/78 (2006.01)
C07D 213/79 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

F 1

C07D 213/78
C07D 213/79
A61K 31/4412
A61P 31/12

C S P

テーマコード(参考)

4 C055
4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 72 頁)

(21) 出願番号 特願2015-551200 (P2015-551200)
(86) (22) 出願日 平成26年1月7日 (2014.1.7)
(85) 翻訳文提出日 平成27年9月4日 (2015.9.4)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2014/050166
(87) 國際公開番号 WO2014/108407
(87) 國際公開日 平成26年7月17日 (2014.7.17)
(31) 優先権主張番号 61/750,023
(32) 優先日 平成25年1月8日 (2013.1.8)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 514099684
ザヴィラ ファーマシューティカルズ ゲ
ーエムベーハー
オーストリア国 エー-1210 ウィー
ン ヴェテリネールプラツツ 1 ビルデ
イング アイエー
(71) 出願人 514099673
エフ. ホフマン-エルエー ロシュ ア
ーゲー
スイス国 シーエイチ-4070 バーゼ
ル グレンツアッハーシュトラーセ 12
4

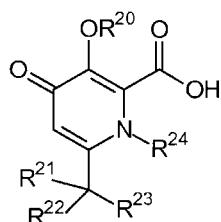
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ピリドン誘導体及びウイルス性疾患の治療、改善又は予防におけるそれらの使用

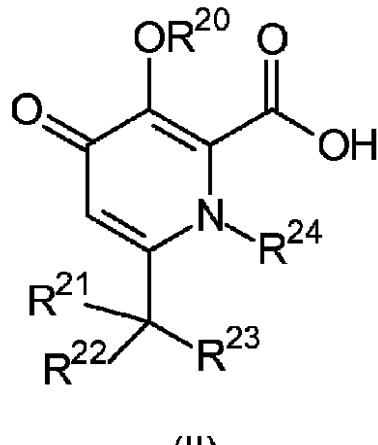
(57) 【要約】

本発明は、ウイルス性疾患の治療、改善又は予防に有用な、下記一般式(I I)を有し、任意に、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形、コドラッグ、共結晶、ブロドラッグ、互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー若しくはジアステレオマー、又はそれらの混合物(I I)の形態であってもよい化合物に関する。さらに、具体的な併用療法を開示する。

【化1】



(I)



(II)

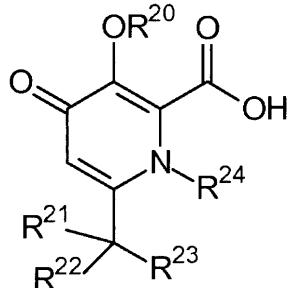
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(II)を有し、任意に、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形、プロドラッグ、コドラッグ、共結晶、互変異生体、ラセミ体、エナンチオマー、若しくはジアステロマー、又はそれらの混合物の形態であってもよい化合物：

【化 1】



(II)

10

(式中、

X²⁰は、NR²⁵、N(R²⁵)C(O)、C(O)NR²⁵、O、C(O)、C(O)O、OC(O)、N(R²⁵)SO₂、SO₂N(R²⁵)、S、SO、又はSO₂であり、

20

R²⁰は-H、-C_{1~6}アルキル基又は-C(O)-C_{1~6}アルキル基であり、R²¹は、-H、-C_{1~6}アルキル基又は1つ若しくは複数のハロゲン原子により置換された-C_{1~6}アルキル基であり、

20

R²²は、-H、-C_{1~6}アルキル基又は1つ若しくは複数のハロゲン原子により置換された-C_{1~6}アルキル基であるか、又は、

R²¹とR²²とは共に3員～7員の炭素環又は複素環を形成するように結合されていてもよく、

R²³は-R²⁶、又は-X²⁰-R²⁶であり、

30

R²⁴は、H又はC_{1~6}アルキル基であり、

R²⁵は、-H、-(任意に置換されたC_{1~6}アルキル)、-(任意に置換されたC_{3~7}シクロアルキル)、-(任意に置換されたアリール)、-C_{1~4}アルキル-(任意に置換されたC_{3~7}シクロアルキル)、又は-C_{1~4}アルキル-(任意に置換されたアリール)であり、

30

R²⁶は、-(5~20の炭素原子を含有し、任意に、O、N及びSから選択される1~4のヘテロ原子を含有し、少なくとも1つの環を含有する、任意に置換された炭化水素基)であり、

30

R²⁷は、-H、-C_{1~6}アルキル又は-(CH₂CH₂O)_rHであり、

R²⁸は-H、又は-C_{1~6}アルキルであり、

40

Rは、-C_{1~6}アルキル、-C(O)-C_{1~6}アルキル、-Hal、-CF₃、-C₇R²⁸、-COOR²⁷、-OR²⁷、-(CH₂)_qNR²⁷R²⁸、-C(O)-NR²⁷R²⁸、及び-NR²⁷-C(O)-C_{1~6}アルキルから独立して選択され、

40

qは0~4であり、

rは1~3であり、

前記アルキル基、アリール基、炭化水素基及び/又はシクロアルキル基は任意に1つ又は複数の置換基Rで置換されていてもよい)。

【請求項 2】

R²³が-R²⁶である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

R²³が-X²⁰-R²⁶であり、X²⁰がN(R²⁵)SO₂である、請求項1に記

50

載の化合物。

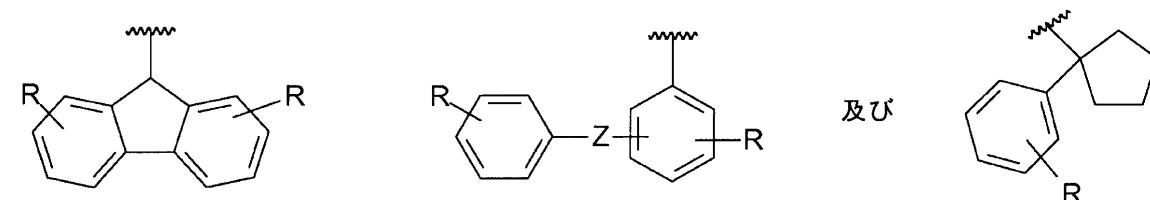
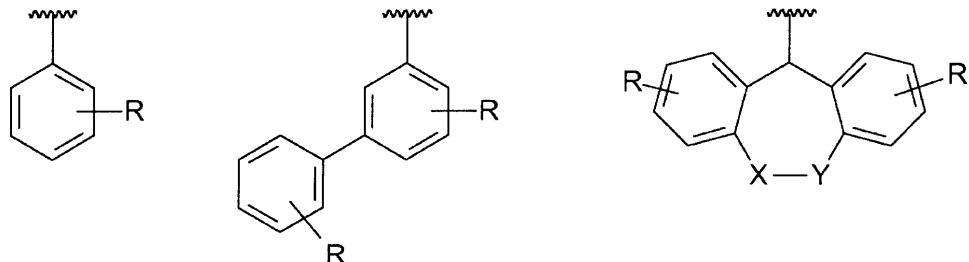
【請求項 4】

R²⁻¹ 及び R²⁻² が -H である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R²⁻⁶ が、下記：

【化 2】



(式中、

X が不在、CH₂、NH、C(O)NH、S 又はO であり、

Y が CH₂ であり、

Z が O 又は S であり、

R が、-H、-C_{1～6}アルキル、-CF₃、-ハロゲン、-CN、-OH、及び-O-C_{1～6}アルキルから独立して選択される)

から選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

請求項 1～5 のいずれか一項に記載の一般式(I I)を有し、任意に、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形、プロドラッグ、コドラッグ、共結晶、互変異生体、ラセミ体、エナンチオマー、若しくはジアステレオマー、又はそれらの混合物の形態であってもよい化合物と、任意に、1つ又は複数の薬学的に許容可能な添加剤及び/又は担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

一般式(I I)を有する化合物とは異なるポリメラーゼ阻害剤、ノイラミニダーゼ阻害剤、M2チャネル阻害剤、アルファグルコシダーゼ阻害剤、別のインフルエンザ標的のリガンド、抗生物質、抗炎症剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、EPリガンド、プラジキニンリガンド、及びカンナビノイドリガンドからなる群から選択される少なくとも1種の更なる薬剤を更に含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1～5 のいずれか一項に記載の一般式(I I)を有し、任意に、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形、プロドラッグ、コドラッグ、共結晶、互変異生体、ラセミ体、エナンチオマー、若しくはジアステレオマー、又はそれらの混合物の形態であってもよい化合物であって、ウイルス性疾患の治療、改善又は予防のために用いられる化合物。

【請求項 9】

ウイルス性疾患を治療、改善又は予防する方法であって、それを必要とする患者に、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の一般式(I I)を有し、任意に、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形、プロドラッグ、コドラッグ、共結晶、互変異生体、ラセミ体、エナンチオマー、若しくはジアステレオマー、又はそれらの混合物の形態であってもよい有効

10

20

30

40

50

量の化合物を投与することを含む、ウイルス性疾患を治療、改善又は予防する方法。

【請求項 10】

前記ウイルス性疾患がヘルペスウイルス科、レトロウイルス科、フィロウイルス科、パラミクソウイルス科、ラブドウイルス科、オルトミクソウイルス科、ブニヤウイルス科、アレナウイルス科、コロナウイルス科、ピコルナウイルス科、トガウイルス科、又はフラビウイルス科のウイルスによって引き起こされ、より具体的には前記ウイルス性疾患がインフルエンザである、請求項 8 に記載の化合物又は請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

一般式 (II) を有する化合物とは異なるポリメラーゼ阻害剤、ノイラミニダーゼ阻害剤、M2 チャネル阻害剤、アルファグルコシダーゼ阻害剤、別のインフルエンザ標的のリガンド、抗生物質、抗炎症剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、E P リガンド、ブラジキニンリガンド、及びカンナビノイドリガンドからなる群から選択される少なくとも 1 種の更なる薬剤を、一般式 (II) を有する化合物と同時に、それと順次に又はそれとは別々に投与する、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物又は方法。

10

【請求項 12】

前記一般式 (II) を有する化合物が、本明細書に開示の FRET エンドヌクレアーゼ活性アッセイにおいて約 40 μM 未満の IC₅₀ を示す、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物、医薬組成物又は方法。

【発明の詳細な説明】

20

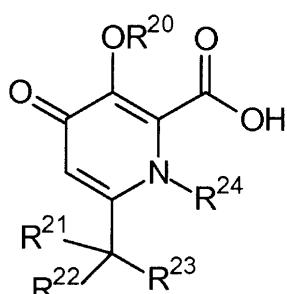
【技術分野】

【0001】

本発明は、ウイルス性疾患の治療、改善又は予防に有用な、一般式 (II) を有し、任意に、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形、コドラッグ、共結晶、プロドラッグ、互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー若しくはジアステレオマー、又はそれらの混合物の形態であってもよい化合物：

【化1】

30



(II)

に関する。さらに、具体的な併用療法を開示する。

【背景技術】

【0002】

40

近年、世界的な公衆衛生へのインフルエンザウイルス感染による深刻な脅威が、第一に高病原性 A 型鳥インフルエンザウイルス H5N1 株の進行中のヒトへの伝播（感染したヒトにおける 63 % の死亡率、http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/）、第二に 2009 年の全世界に急速に蔓延した新規の流行性インフルエンザウイルス株 A / H1N1 の予期せぬ出現（<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/>）によって浮き彫りになっている。この新たなウイルス株は感染力が強いが、現在では概して比較的軽度の病気しか生じていないが、このウイルスの将来の進化は予測不可能である。はるかに深刻であるが、極めて説得力のあるシナリオでは、H5N1 及び関連の高病原性鳥インフルエンザウイルスがヒト間でより容易に伝播し得るような突然変異を獲得するか、又は新たな A / H1N1 が近年の多くの季節性 H1N1 株のように（非特許文献 1、非特許文献 2）、より病原性が強くなる場合があり、またオセルタミビル耐性を与えるには単一点突

50

然変異のみで十分である（非特許文献3）。この場合、ワクチンの生成及び展開の遅延（A/H1N1の比較的有利な場合で約6ヶ月であり、H5N1については依然として解決されていない問題である）が人々の生命に破滅的な影響をもたらし、社会的混乱を生じ得る。

【0003】

新たなワクチンが利用可能となるまでの期間を埋めるため及び重症例を治療するため、並びにウイルス耐性の問題に対応するためには、より幅広い抗インフルエンザ薬の選択肢が必要とされることが広く認められている。したがってこの点からも、ノイラミニダーゼ阻害剤が利用可能となってから大手製薬会社の殆どが断念している新たな抗インフルエンザ薬の開発が最優先となっている。

10

【0004】

抗ウイルス薬開発の格好の出発点は、必須ウイルスタンパク質の構造データである。このため、例えばインフルエンザウイルス表面抗原ノイラミニダーゼの結晶構造の決定（非特許文献4）は、ウイルス產生自体ではなく、細胞からのウイルスの放出を妨げる抗ウイルス活性を有するノイラミニダーゼ阻害剤の開発に直結した。これら及びそれらの誘導体は、その後抗インフルエンザ薬であるザナミビル（Glaxo）及びオセルタミビル（Roche）へと開発され、現在では起こり得る大流行に対する防御の第一線として多くの国々が備蓄している。しかしながら、これらの薬剤は臨床疾患の期間の短縮しかもたらさない。代替的には、他の認可された抗インフルエンザ薬群（例えばアマンタジン及びリマンタジン）が、細胞内のウイルス粒子の脱殻を妨げる、ウイルス膜中に位置するウイルスM2イオンチャネルタンパク質を標的としている。しかしながら、これらはその副作用及び耐性ウイルス突然変異体の急速な発生のために広くは使用されていない（非特許文献5）。加えて、リバビリン等のより非特異的な抗ウイルス薬が、インフルエンザ及び他のウイルス感染の治療に有効であることが示されている（非特許文献6）。しかしながらリバビリンは、おそらくは重い副作用のために少数の国でしか認可されていない（非特許文献7）。明らかに、好ましくは異なる標的に指向性を有する新たな抗ウイルス化合物が必要とされている。

20

【0005】

インフルエンザウイルス及びトゴトウイルス及びイサウイルスはオルトミクソウイルス科に属し、とりわけハンタウイルス、ナイロウイルス、オルトブニヤウイルス及びフレボウイルスを含むブニヤウイルス科と同様にマイナス鎖RNAウイルスである。それらのゲノムは分節され、（i）一本鎖マイナスセンスウイルスRNA（vRNA）のウイルスマRNAへの初期コピー（すなわち転写）及び（ii）vRNA複製を行う、RNA依存性RNAポリメラーゼを含むリボヌクレオタンパク質粒子となる。サブユニットPA、PB1及びPB2から構成される三量体複合体であるこの酵素は、ウイルスRNAの複製及び転写に関与することから、ウイルスのライフサイクルの中心である。以前の研究では、ポリメラーゼの2つの主要ドメインである、PB2サブユニット中のmRNAキャップ結合ドメイン（非特許文献8）及びPAサブユニット中にあるエンドヌクレアーゼ活性部位（非特許文献9）の原子構造が同定され、これらの分子構造が特徴付けられた。これら2つの部位は、インフルエンザウイルス及びこの属の或る特定の他のウイルスファミリーによってウイルスマRNAを生成するために使用されるmRNA転写を開始するのに使用される独特の「キャップスナッチング」様式に重要である。5'キャップは、メッセンジャーRNAの5'末端に付加された修飾グアニンヌクレオチドである。5'キャップ（RNAキャップ又はRNA-m7Gキャップとも呼ばれる）は、5'-5'-三リン酸結合により第1の転写ヌクレオチドに連結された末端の7-メチルグアノシン残基からなる。ウイルスピリメラーゼは、細胞mRNA分子の5'RNAキャップに結合し、10~15ヌクレオチドストレッチと共にそのRNAキャップを切断する。その後、キャップを有するRNA断片は、ウイルスマRNAの合成に対するプライマーとして働く（非特許文献10、非特許文献11、非特許文献12、非特許文献13）。

30

【0006】

40

50

ポリメラーゼ複合体は、それがウイルスmRNAの合成及びウイルス複製に必須であり、宿主細胞タンパク質に見られるものとは顕著に異なる可能性がある幾つかの機能的活性部位を含有することから、適切な抗ウイルス薬の標的であるようである（非特許文献5）。このため、例えば、PB1中のPA結合ドメインに類似した25アミノ酸ペプチドによるポリメラーゼサブユニットの集合を妨げることが試みられている（非特許文献14）。さらに、ポリメラーゼのエンドヌクレアーゼ活性が標的とされ、一連の4'-置換2',4'-ジオキソブタン酸化合物がインフルエンザウイルスにおけるこの活性の選択的阻害剤として同定された（非特許文献15）。加えて、真菌種のデリツチア・コンファータスボラ（*Delitschia confertaspora*）の抽出物において同定された、置換2',6'-ジケトピペラジンであるフルチミドは、インフルエンザウイルスのエンドヌクレアーゼを阻害することが示されている（非特許文献16）。さらに、2'-デオキシ-2'-フルオログアノシン等のヌクレオシド類似体によってウイルス転写を妨げることが試みられている（非特許文献17）。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Dharan et al., The Journal of the American Medical Association, 2009 Mar 11; 301 (10), 1034-1041

20

【非特許文献2】Moscona et al., The New England Journal of Medicine, 2009 (Mar 5); 360(10) pp 953-956

【非特許文献3】Neumann et al., Nature, 2009 (18; 459(7249) 931-939)

【非特許文献4】Von Itzstein, M. et al., (1993), Nature, 363, pp. 418-423

【非特許文献5】Magden, J. et al., (2005), Appl. Microbiol. Biotechnol., 66, pp. 612-621

【非特許文献6】Eriksson, B. et al., (1977), Antimicrob. Agents Chemother., 11, pp. 946-951

【非特許文献7】Furuta et al., ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 2005, p. 9 81-986

30

【非特許文献8】Guilligay et al., Nature Structural & Molecular Biology 2008; May; 15(5): 500-506

【非特許文献9】Dias et al., Nature 2009, 458, 914-918

【非特許文献10】Plotch, S. J. et al., (1981), Cell, 23, pp. 847-858

【非特許文献11】Kukkonen, S. K. et al (2005), Arch. Virol., 150, pp. 533-556

【非特許文献12】Leahy, M. B. et al., (2005), J. Virol., 71, pp. 8347-8351

【非特許文献13】Noah, D. L. et al., (2005), Adv. Virus Res., 65, pp. 121-145

【非特許文献14】Ghanem, A. et al., (2007), J. Virol., 81, pp. 7801-7804

【非特許文献15】Tomassini, J. et al., (1994), Antimicrob. Agents Chemother., 38, pp. 2827-2837

40

【非特許文献16】Tomassini, J. et al., (1996), Antimicrob. Agents Chemother., 40, pp. 1189-1193

【非特許文献17】Tisdale, M. et al., (1995), Antimicrob. Agents Chemother., 39, pp. 2454-2458

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の一目的は、ウイルス性疾患に対して有効であり、薬理学的特性が向上した更なる化合物を同定することである。

【課題を解決するための手段】

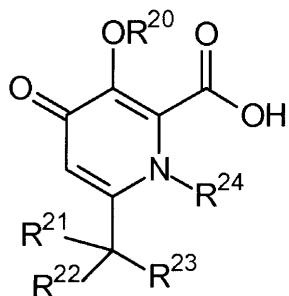
【0009】

したがって、第1の実施の形態では、本発明は一般式(I)を有する化合物を提供す

50

る。

【化2】



10

【0010】

本明細書全体を通して、「一般式(II)を有する化合物」という用語は、他に言及のない限り、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形、プロドラッグ、コドラッグ、共結晶、互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー若しくはジアステレオマー、又はそれらの混合物を包含することが理解される。

【0011】

本発明の更なる実施の形態は、一般式(II)を有する化合物と、任意に1つ又は複数の薬学的に許容可能な添加剤及び/又は担体とを含む医薬組成物に関する。

20

【0012】

一般式(II)を有する化合物は、ウイルス性疾患の治療、改善又は予防に有用である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明を下記に詳細に説明する前に、本明細書に記載の特定の方法論、プロトコル及び試薬は変更することができるため、本発明がこれらに限定されないことを理解されたい。本明細書で使用される専門用語は特定の実施形態を説明すること目的とするものに過ぎず、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される本発明の範囲を限定することを意図するものではないことも理解されたい。他に定義のない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。

30

【0014】

好ましくは、本明細書で使用される用語は、"A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)", Leuenberger, H.G.W., Nagel, B. and Koelbl, H. eds. (1995), Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basel, Switzerlandに記載のように定義される。

【0015】

本明細書及び添付の特許請求の範囲の全体を通して、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、「含む」という語は(the word "comprise", and variations such as "comprises" and "comprising")、提示の物(integer)若しくは工程又は物(integer)若しくは工程の群を含むが、任意の他の物(integer)若しくは工程又は物(integer)若しくは工程の群を除外しないことを意味するものと理解される。以下の節で本発明の種々の態様をより詳細に規定する。そのように規定される各々の態様は、そうではないという明白な指定のない限り、任意の他の態様(单数又は複数)と組み合わせることができる。特に、好ましい又は有利であることが示される任意の特徴を、好ましい又は有利であることが示される任意の他の特徴(单数又は複数)と組み合わせることができる。

40

【0016】

幾つかの文献が本明細書の文章全体を通して引用される。本明細書に引用される各々の文献(特許、特許出願、科学出版物、製造者の仕様書、使用説明書等の全てを含む)は、上記又は下記を問わず、その全体が引用することにより本明細書の一部をなすものとする。本明細書中のいずれの記載も、本発明が先行発明のためにかかる開示に先行する権利が

50

ないことを認めるものと解釈されるものではない。

【0017】

定義

「アルキル」という用語は、飽和した直鎖又は分岐炭素鎖を指す。

【0018】

「シクロアルキル」という用語は環状の「アルキル」を表す。「シクロアルキル」という用語は二環式、三環式及び多環式のものを含むことも意図する。特に規定のない限り、シクロアルキル基は3個～12個の炭素原子を有し得る。

【0019】

「H a l」又は「ハロゲン」はF、C l、B r及びIを表す。

【0020】

「3員～7員の炭素環又は複素環」は、環中の炭素原子が置き換わっていないか、又は環中の炭素原子の1つ若しくは複数が1個若しくは2個(3員環)、1個、2個若しくは3個(4員環)、1個、2個、3個若しくは4個(5員環)、又は1個、2個、3個、4個若しくは5個(6員環)、及び1個、2個、3個、4個、5個若しくは6個(7員環)のO、N及びSから選択される同じ又は異なるヘテロ原子で置き換わっている、3員、4員、5員、6員又は7員の環を表す。

【0021】

「アリール」という用語は、好ましくは6個の炭素原子を含有する芳香族单環、10個の炭素原子を含有する芳香族二環系又は14個の炭素原子を含有する芳香族三環系を指す。例はフェニル、ナフチル又はアントラセニル、好ましくはフェニルである。

【0022】

「ヘテロアリール」という用語は、好ましくは環の1つ又は複数の炭素原子が1個、2個、3個若しくは4個(5員環の場合)又は1個、2個、3個、4個若しくは5個(6員環の場合)のO、N及びSから選択される同じ又は異なるヘテロ原子によって置き換えられた5員又は6員の芳香環を指す。ヘテロアリール基の例には、ピロール、ピロリジン、オキソラン、フラン、イミダゾリジン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾリジン、オキサゾール、チアゾール、ピペリジン、ピリジン、モルホリン、ピペラジン及びジオキサンが含まれる。

【0023】

「5個～20個の炭素原子と、任意にO、N及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子とを含有し、少なくとも1つの環を含有する炭化水素基」という用語は、基が少なくとも1つの環を含有する限りにおいて5個～20個の炭素原子と、任意にO、N及び2から選択される1個～4個のヘテロ原子とを有する任意の基を指す。この用語は、その二環式、三環式及び多環式のものを含むことも意図する。2つ以上の環が存在する場合、それらは互いに分離していても、又は縮環していてもよい。環(複数の場合もあり)は炭素環又は複素環であり、飽和、不飽和又は芳香族であり得る。炭素原子及びヘテロ原子は全てが1つ若しくは複数の環中に存在していても、又は炭素原子及び/又はヘテロ原子の一部が環の外側、例えばリンカー基(- $(CH_2)_p$ - ($p = 1 \sim 6$)等)中に存在していてもよい。これらの基の例としては、-(任意に置換されたC₃～₇シクロアルキル)、-(任意に置換されたアリール)が挙げられ、ここでアリール基は例えばフェニル、-(任意に置換されたビフェニル)、アダマンチル、-(C₃～₇シクロアルキル)-アリール、及びリンカーを有する対応する化合物であり得る。

【0024】

化合物又は部分が「任意に置換された」と称される場合、それぞれ、同じであっても又は異なっていてもよい1つ又は複数の指定の置換基を含み得る。

【0025】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は本発明の化合物の塩を指す。好適な薬学的に許容可能な塩としては、例えば本発明の化合物の溶液と、塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸又はリン酸等の薬学的に許容可

10

20

30

40

50

能な酸の溶液とを混合することによって形成され得る酸付加塩が挙げられる。さらに、化合物が酸性部分を有する場合、その好適な薬学的に許容可能な塩としては、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩又はマグネシウム塩）、及び好適な有機リガンドと形成される塩（例えば、ハロゲン化物アニオン、水酸化物アニオン、カルボン酸アニオン、硫酸アニオン、リン酸アニオン、硝酸アニオン、アルキルスルホン酸アニオン及びアリールスルホン酸アニオン等の対アニオンを用いて形成されるアンモニウムカチオン、第四級アンモニウムカチオン及びアミンカチオンの塩）を挙げることができる。薬学的に許容可能な塩の実例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物塩、酪酸塩、エデト酸カルシウム塩、樟脑酸塩（camphorate）、カンファースルホン酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物塩、クエン酸塩、クラブラン酸塩、シクロペニタンプロピオニ酸塩、ジグルコン酸塩、二塩酸塩、ドデシル硫酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩（estolate）、エシル酸塩（esylate）、エタノスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコヘプトン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩（glycolylarsanilate）、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシリレゾルシン酸塩（hexylresorcinate）、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタノスルホン酸塩、ヒドロキシナフト酸塩、ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メタノスルホン酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シユウ酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、ペクチン酸塩（pectinate）、過硫酸塩、3-フェニルプロピオニ酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオニ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トリル酸塩、トリエチオジド（triethiodide）、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が挙げられるが、これらに限定されない（例えば、S. M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66, pp. 1-19 (1977)を参照されたい）。

【0026】

30

本発明の化合物を結晶形態で提供する場合、その構造は溶媒分子を含有し得る。溶媒は通常は薬学的に許容可能な溶媒であり、とりわけ水（水和物）又は有機溶媒が含まれる。可能な溶媒和物の例としては、エタノール付加物及びイソプロパノール付加物（iso-propanolates）が挙げられる。

【0027】

30

「コドラッグ」という用語は、共有化学結合を介して結合した2つ以上の治療化合物を指す。詳細な定義は、例えばN. Das et al., European Journal of Pharmaceutical Sciences, 41, 2010, 571-588に見ることができる。

【0028】

40

「共結晶」という用語は、純粋形態の場合に全成分が周囲条件下で固体である複合成分結晶を指す。これらの成分は、標的分子又はイオン（すなわち本発明の化合物）及び1つ又は複数の中性分子共結晶形成剤（formers）の化学量論比又は非化学量論比で共存する。詳細な論考は例えば、Ning Shan et al., Drug Discovery Today, 13(9/10), 2008, 440-446及びD. J. Good et al., Cryst. Growth Des., 9(5), 2009, 2252-2264に見ることができる。

【0029】

50

本発明の化合物はプロドラッグ、すなわち *in vivo* で活性代謝産物へと代謝される化合物の形態でも提供され得る。好適なプロドラッグは例えばエステルである。好適な基の具体例は、とりわけ米国特許出願公開第2007/0072831号明細書の[0082]～[0118]段落に「プロドラッグ及び保護基（prodrugs and protecting grou

ps)」という見出いで示される。プロドラッグの好ましい例としては、 R^{20} がP(=O)(OR)¹⁹、C(=O)OR¹⁹、C(=O)R¹⁹又はC-R²⁹に置き換わった化合物が挙げられる。(式中、 R^{19} はC_{5~10}アリール、C_{1~6}アルキル-C_{5~10}アリール、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルキル(-O-C_{1~6}アルキル)_n(n=1~30)、C_{1~6}アルキル-C(=O)OR、及びC_{5~10}アリール-C(=O)ORから選択され、 R^{29} はC_{1~6}アルキル(-O-C_{1~6}アルキル)_n(n=1~30)、C_{1~6}アルキル-C(=O)OR、及びC_{5~10}アリール-C(=O)ORから選択される)。

【0030】

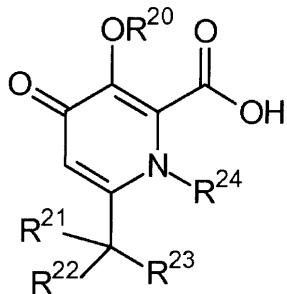
R 基はH、又はC_{1~6}アルキルである。 10

【0031】

一般式(I)を有する化合物

本発明は、一般式(I)を有する化合物を提供する。

【化3】



(II)

【0032】

本発明は、一般式(I)を有する化合物を提供し、式中、以下の定義が適用される。

【0033】

X^{20} はNR²⁵、N(R²⁵)C(=O)、C(=O)NR²⁵、O、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)；N(R²⁵)SO₂、SO₂N(R²⁵)、S、SO、又はSO₂であり；好ましくは、 X^{20} はN(R²⁵)又はN(R²⁵)SO₂であり；より好ましくは、 X^{20} はN(R²⁵)SO₂である。 30

【0034】

R^{20} は-H、-C_{1~6}アルキル基又は-C(=O)-C_{1~6}アルキル基である。好ましい実施形態では、 R^{20} は-H、又は-(任意に置換されたC_{1~6}アルキル)；より好ましくは-Hである。

【0035】

R^{21} は-H、-C_{1~6}アルキル基、又は1つ若しくは複数のハロゲン原子で置換された-C_{1~6}アルキル基であり；好ましくは、 R^{21} は-Hである。

【0036】

R^{22} は-H、-C_{1~6}アルキル基、又は1つ若しくは複数のハロゲン原子で置換された-C_{1~6}アルキル基であり；好ましくは、 R^{22} は-Hである。 40

【0037】

1つの実施形態では、 R^{21} と R^{22} とを結合させ、3員~7員の炭素環又は複素環を形成することができる。

【0038】

R^{23} は-R²⁶、又は-X²⁰-R²⁶である。1つの実施形態では、 R^{23} は-R²⁶である。代替的な実施形態では、 R^{23} は-X²⁰-R²⁶である。

【0039】

R^{24} は-H又はC_{1~6}アルキル基である。

【0040】

$R^{2 \sim 5}$ は -H、 - (任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル)、 - (任意に置換された $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル)、 - (任意に置換されたアリール)、 - $C_{1 \sim 4}$ アルキル - (任意に置換された $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル)、又は - $C_{1 \sim 4}$ アルキル - (任意に置換されたアリール) である。好ましい実施形態では、 $R^{2 \sim 5}$ は -H 又は - (任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル) である。

【0041】

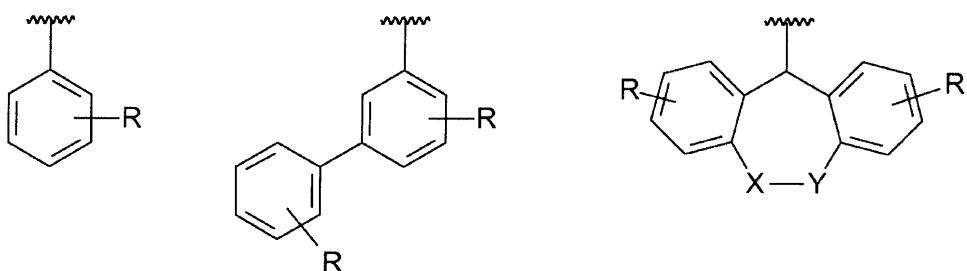
$R^{2 \sim 6}$ は - (5個～20個の炭素原子と、任意にO、N及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子とを含有し、少なくとも1つの環を含有する任意に置換された炭化水素基) である。好ましくは、少なくとも1つの環がアリール環又はヘテロアリール環等の芳香環である。

10

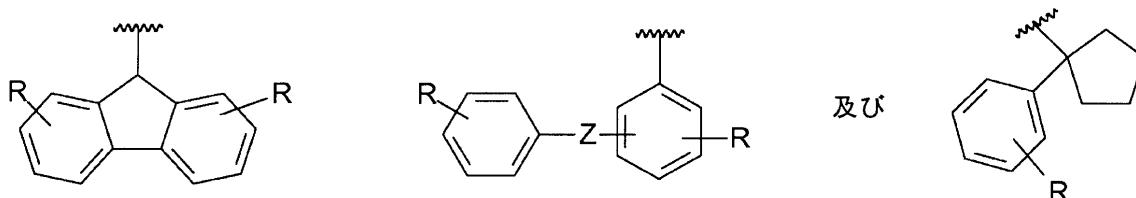
【0042】

$R^{2 \sim 6}$ は、5個～20個の炭素原子と、任意に1個～4個のヘテロ原子とを含有し、少なくとも2つの環を含有する炭化水素基であることがより好ましく、上記炭化水素基は任意に置換されていてもよい。上記少なくとも2つの環の少なくとも1つは、アリール又はヘテロアリール環等の芳香族であることが更に好ましい。 $R^{2 \sim 6}$ の好ましい例は、下記のものからなる群から選択することができる。

【化4】



20



30

【0043】

Xは存在しないか、 CH_2 、NH、C(O)NH、S又はOである。さらに、Yは CH_2 である。

【0044】

代替的な実施形態では、XとYとを結合させ、飽和していても又は飽和していないてもよい3員～8員の縮環、炭素環又は複素環を形成することができる。X-Yの具体例としては、- CH_2 -、- CH_2 - CH_2 -、-O-、及び-NH-が挙げられる。

40

【0045】

ZはO又はSである。

【0046】

Rは独立して、-H、- $C_{1 \sim 6}$ アルキル、- CF_3 、-ハロゲン、-CN、-OH、及び-O-C_{1~6} アルキルから選択される。

【0047】

$R^{2 \sim 7}$ は -H、- $C_{1 \sim 6}$ アルキル、又は -(CH_2CH_2O)_rH であり；好ましくは、 $R^{2 \sim 7}$ は -H、又は - $C_{1 \sim 6}$ アルキルである。

【0048】

$R^{2 \sim 8}$ は -H、又は - $C_{1 \sim 6}$ アルキルである。

【0049】

50

Rは独立して、-C_{1~6}アルキル、-C(O)-C_{1~6}アルキル、-Hal、-CF₃、-CN、-COOR²⁷、-OR²⁷、-(CH₂)_qNR²⁷R²⁸、-C(O)-NR²⁷R²⁸、及び-NR²⁷-C(O)-C_{1~6}アルキルから選択される。好ましくは、Rは-Hal、-CF₃、又は-CN；より好ましくは-Hal、又は-CF₃である。

【0050】

qは0~4である。

【0051】

rは1~3である。

【0052】

アルキル基、アリ-ル基、炭化水素基及び/又はシクロアルキル基の任意の置換基は、-C_{1~6}アルキル、-C(O)-C_{1~6}アルキル、-Hal、-CF₃、-CN、-COOR²⁷、-OR²⁷、-(CH₂)_qNR²⁷R²⁸、-C(O)-NR²⁷R²⁸、及び-NR²⁷-C(O)-C_{1~6}アルキルを含む、1つ又は複数の置換基Rからなる群から選択される。アリ-ル基、炭化水素基及び/又はシクロアルキル基の任意の置換基は、-ハロゲン(好ましくはF)、-OCH₃又は-CNであることが好ましい。アルキル基の任意の置換基は、ハロゲン、-CN、-NR²⁸R²⁸(式中、R²⁸は各々互いに独立して選択される)、-OH、及び-O-C_{1~6}アルキルからなる群から選択されることが好ましい。アルキル基の置換基は-ハロゲン、より好ましくはFであることが好ましい。

10

20

【0053】

本発明者らは、驚いたことに、嵩高い部分R²³を有する本発明の化合物は、それよりも小さい部分R²³を有する対応する化合物と比べて改良された薬理学的特性を有することを見出した。理論に束縛されることを望むものではないが、ウイルスポリメラーゼタンパク質は、結合のためのポケットを有し、本発明の化合物の嵩高い部分R²³がこのポケットの大部分を満たすと推測される。より大きな部分R²³は、メチル等のより小さい部分よりも、より疎水性の上記ポケットとの相互作用を与えることができると更に推測される。

【0054】

本発明の化合物は、任意に1つ又は複数の薬学的に許容可能な添加剤及び/又は担体を含み得る医薬組成物の形態で患者に投与することができる。

30

【0055】

本発明の化合物は、経口投与、直腸投与、胃内投与、頭蓋内投与及び非経口投与、例えば静脈内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、皮内投与、皮下投与、並びに類似の投与経路を含む様々な既知の経路で投与することができる。経口投与、鼻腔内投与及び非経口投与が特に好ましい。投与経路に応じて異なる医薬配合物が必要とされ、その一部で本発明の化合物の例えは消化管における分解を防ぐ保護コーティングを薬物配合物に施す必要がある場合がある。

【0056】

このため、本発明の化合物はシロップ、輸液若しくは注射液、噴霧剤、錠剤、カプセル、カプレット、トローチ剤、リポソーム、坐剤、硬膏、絆創膏、徐放性カプセル(retard capsule)、粉末又は持続放出配合物として配合するのが好ましい。希釈剤は好ましくは水、緩衝液、緩衝塩溶液又は塩溶液であり、担体は好ましくはココアバター及びビテベソール(vitebesole)からなる群から選択される。

40

【0057】

本発明の化合物の投与に特に好ましい医薬品形態は注射用途に好適な形態であり、滅菌水溶液又は分散液、及び滅菌注射用溶液又は分散液の即時調製用の滅菌粉末が挙げられる。いかなる場合も、最終の溶液又は分散液形態は滅菌され、流体でなくてはならない。通常は、かかる溶液又は分散液としては、例えは水緩衝水溶液、例えは生体適合性緩衝液、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のポリオ

50

ール、それらの好適な混合物、界面活性剤又は植物油を含有する溶媒又は分散媒が挙げられる。本発明の化合物は、特に非経口投与用のリポソームへと配合することもできる。リポソームは、遊離薬物と比較して増大した循環血液中の半減期、及び封入された薬物の持続した、より均一な放出という利点をもたらす。

【0058】

輸液又は注射液の滅菌は、抗菌剤又は抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸又はチメロサールのような防腐剤の添加を含むが、これに限定されない任意の回数の当該技術分野で認められている技法によって行うことができる。さらに、糖又は塩等の等張剤、特に塩化ナトリウムを輸液又は注射液に加えてよい。

【0059】

1つ又は幾つかの本発明の化合物を含有する滅菌注射液の作製は、適切な溶媒中の所要量のそれぞれの化合物と、必要に応じて上に列挙した様々な成分とを組み合わせた後、滅菌することによって行われる。滅菌粉末を得るために、上記の溶液を必要に応じて真空乾燥又は凍結乾燥させる。好ましい本発明の希釈剤は水、生理学的に許容可能な緩衝液、生理学的に許容可能な緩衝塩溶液又は塩溶液である。好ましい担体はココアバター及びビテベソールである。本発明の化合物の様々な医薬形態で使用することができる添加剤は、以下の非限定的なリストから選ぶことができる：

a) ラクトース、マンニトール、結晶ソルビトール、第二リン酸塩、リン酸カルシウム、糖、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、

b) ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、硬化植物油、ロイシン、グリセリド及びフマル酸ステアリルナトリウム等の潤滑剤、

c) デンプン、クロスカルメロース、メチルセルロースナトリウム、寒天、ベントナイト、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の崩壊剤。

【0060】

一実施形態では、配合物は経口投与用であり、以下の成分の1つ若しくは複数又は全てを含む： 化デンプン、タルク、ポビドンK30、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ゼラチン、二酸化チタン、ソルビトール、クエン酸一ナトリウム、キサンタンガム、二酸化チタン、香料、安息香酸ナトリウム及びサッカリンナトリウム。

【0061】

本発明の化合物を鼻腔内投与する場合、好ましい実施形態では、化合物は乾燥粉末吸入剤又はエアゾール噴霧剤の形態で加圧容器、ポンプ、スプレー又はネプライザーから好適な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFA-134A(商標))若しくは1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパン(HFA-227EA(商標))等のヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素又は別の好適な気体を用いて投与することができる。加圧容器、ポンプ、スプレー又はネプライザーは、潤滑剤、例えばトリオレイン酸ソルビタンを更に含有し得る溶媒として例えばエタノールと噴射剤との混合物を用いて本発明の化合物の溶液又は懸濁液を含有することができる。

【0062】

他の好適な添加剤は、American Pharmaceutical Association から出版されているHand book of Pharmaceutical Excipients(引用することにより本明細書の一部をなすものとする)に見ることができる。

【0063】

障害の重症度及び本発明の化合物の1つを用いて治療可能な特定のタイプ、並びに治療対象のそれぞれの患者、例えば患者の全身健康状態等に応じて、治療効果又は予防効果を発揮するのに異なる用量のそれぞれの化合物が必要とされることを理解されたい。適切な用量の決定は主治医の裁量による。本発明の治療用途又は予防用途における本発明の化合

物の投与量は、体重 1 kg 当たり約 0.1 mg ~ 約 1 g の活性成分（すなわち本発明の化合物）という範囲内にあると考えられる。しかしながら、本発明の好ましい用途では、本発明の化合物は、それを必要とする被験体に 1.0 mg / kg (体重) ~ 500 mg / kg (体重) の範囲、好ましくは 1 mg / kg (体重) ~ 200 mg / kg (体重) の範囲の量で投与される。本発明の化合物による治療期間は、治療対象の疾患の重症度並びに個々の患者の状態及び特異的な応答に応じて異なる。予防用途又は治療用途の好ましい一実施形態では、疾患の重症度及び / 又は保菌者との接触の程度に応じて、1 日当たり 10 mg ~ 200 mg の化合物を成人に経口投与する。

【0064】

当該技術分野で既知のように、所与の組成物の薬学的有効量も投与経路によって異なる。概して、投与が胃腸管を介する、例えば坐剤、直腸プローブ又は胃内プローブによるものである場合に所要量はより多く、投与経路が非経口経路、例えば静脈内経路である場合に所要量はより少ない。通常、本発明の化合物は、直腸投与又は胃内投与が用いられる場合に 50 mg / kg (体重) ~ 1 g / kg (体重)、好ましくは 10 mg / kg (体重) ~ 500 mg / kg (体重) の範囲で投与され、非経口投与が用いられる場合に 1 mg / kg (体重) ~ 100 mg / kg (体重) の範囲で投与される。鼻腔内投与については、1 mg / kg (体重) ~ 100 mg / kg (体重) が想定される。

【0065】

個体が本発明の化合物を用いて治療可能な疾患を発症するリスクがあることが知られる場合、生物学的に活性な血清又は本発明による医薬組成物の予防的投与が可能であり得る。これらの場合、それぞれの本発明の化合物を上に概説した好ましい用量及び特定の好ましい用量で毎日投与するのが好ましい。1 日 1 回 0.1 mg / kg (体重) ~ 1 g / kg (体重)、好ましくは 10 mg / kg (体重) ~ 200 mg / kg (体重) が好ましい。この投与は、それぞれのウイルス障害を発症するリスクが減少するまで継続することができる。しかしながら、殆どの場合、本発明の化合物は疾患 / 障害が診断されてから投与される。これらの場合、初回用量の本発明の化合物を 1 日 1 回、2 回、3 回又は 4 回投与することが好ましい。

【0066】

本発明の化合物はウイルス性疾患の治療、改善又は予防に特に有用である。ウイルス性疾患のタイプは特に限定されない。起こり得るウイルス性疾患の例としては、ポックスウイルス科、ヘルペスウイルス科、アデノウイルス科、パピローマウイルス科、ポリオーマウイルス科、パルボウイルス科、ヘパドナウイルス科、レトロウイルス科、レオウイルス科、フィロウイルス科、パラミクソウイルス科、ラブドウイルス科、オルトミクソウイルス科、ブニヤウイルス科、アレナウイルス科、コロナウイルス科、ピコルナウイルス科、ヘペウイルス科、カリシウイルス科、アストロウイルス科、トガウイルス科、フラビウイルス科、デルタウイルス、ボルナウイルス科のウイルス及びプリオンによって引き起こされるウイルス性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、ヘルペスウイルス科、レトロウイルス科、フィロウイルス科、パラミクソウイルス科、ラブドウイルス科、オルトミクソウイルス科、ブニヤウイルス科、アレナウイルス科、コロナウイルス科、ピコルナウイルス科、トガウイルス科、フラビウイルス科のウイルスによって引き起こされるウイルス性疾患、より好ましくはオルトミクソウイルス科のウイルスによって引き起こされるウイルス性疾患である。

【0067】

様々なウイルスの例を以下の表に示す。

【0068】

10

20

30

40

【表1】

科	ウイルス（好ましい例）
ポックスウイルス科	天然痘ウイルス 伝染性軟属腫ウイルス
ヘルペスウイルス科	単純ヘルペスウイルス 水痘帶状疱疹ウイルス サイトメガロウイルス エプスタインバーウイルス カボジ肉腫関連ヘルペスウイルス
アデノウイルス科	ヒトアデノウイルスA～F
パピローマウイルス科	パピローマウイルス
ポリオーマウイルス科	BKウイルス JCウイルス
パルボウイルス科	B19ウイルス アデノ随伴ウイルス2/3/5
ヘパドナウイルス科	B型肝炎ウイルス
レトロウイルス科	ヒト免疫不全ウイルス1/2型 ヒトT細胞白血病ウイルス ヒト泡沫状ウイルス
レオウイルス科	レオウイルス1/2/3 ロタウイルスA/B/C コロラドマダニ熱ウイルス
フィロウイルス科	エボラウイルス マールブルグウイルス
パラミクソウイルス科	パラインフルエンザウイルス1～4 ムンプスウイルス 麻疹ウイルス 呼吸器合胞体ウイルス ヘンドラウイルス
ラブドウイルス科	水疱性口内炎ウイルス 狂犬病ウイルス モコラウイルス ヨーロッパコウモリウイルス デュベンヘイジウイルス
オルトミクソウイルス科	インフルエンザウイルスA型～C型
ブニヤウイルス科	カリフォルニア脳炎ウイルス ラクロスウイルス ハンタンウイルス プーマラウイルス シンノンブレウイルス ソウルウイルス クリミアーコンゴ出血熱ウイルス サハリンウイルス リフトバレーウイルス サシチョウバエ熱ウイルス ウークニエミウイルス
アレナウイルス科	ラッサウイルス リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス グアナリトウイルス フニンウイルス マチュポウイルス サビアウイルス

10

20

30

40

コロナウイルス科	ヒトコロナウイルス
ピコルナウイルス科	ヒトエンテロウイルスA型～D型（ポリオウイルス、エコーワイルス、コクサッキーウイルスA/B） ライノウイルスA/B/C型 A型肝炎ウイルス パレコウイルス 口蹄疫ウイルス
ヘペウイルス科	E型肝炎ウイルス
カリシウイルス科	ノーワオータウイルス サッポロウイルス
アストロウイルス科	ヒトアストロウイルス1
トガウイルス科	ロスリバーウイルス チクングニアウイルス オニヨンニヨンウイルス 風疹ウイルス
フラビウイルス科	ダニ媒介性脳炎ウイルス デングウイルス 黄熱ウイルス 日本脳炎ウイルス マリーバレーウイルス セントルイス脳炎ウイルス ウエストナイルウイルス C型肝炎ウイルス G型肝炎ウイルス GB型肝炎ウイルス
デルタウイルス	デルタ肝炎ウイルス
ボルナウイルス科	ボルナウイルス
プリオン	

10

20

30

40

【0069】

本発明の化合物はインフルエンザの治療に利用されるのが好ましい。本発明は、オルトリクソウイルス科に属する全てのウイルス属、具体的にはA型、B型、及びC型のインフルエンザウイルス、イサウイルス、及びトゴトウイルスを含む。本発明において、「インフルエンザ」の用語は、それらの様々な系統及び分離株を含むA型、B型及びC型のインフルエンザウイルス等の任意のインフルエンザウイルスによって引き起こされるインフルエンザを包含し、また、鳥インフルエンザ及び豚インフルエンザと一般的に呼ばれるA型インフルエンザウイルス株を含む。治療される被験体は、特に限定されず、鳥類及び哺乳動物（ヒトを含む）等の任意の脊椎動物であってもよい。

【0070】

理論に拘束されることを望むものではないが、本発明の化合物は、エンドヌクレアーゼ活性、とりわけインフルエンザウイルスのエンドヌクレアーゼ活性を阻害することができると推測される。より具体的には、本発明の化合物は、エンドヌクレアーゼ活性を持ち、インフルエンザウイルスの複製に必須のインフルエンザウイルスPAタンパク質のN末端部分に直接干渉すると推測される。インフルエンザウイルスの複製は、細胞内の核内で起こる。そのため、PAエンドヌクレアーゼ活性を阻害するように設計された化合物は、細胞膜及び核膜の両方を越えなければならず、その特性は、上記化合物のデザインされた物理化学的特性に強く依存する。本発明は、特許請求の範囲に記載される化合物がin vitroエンドヌクレアーゼ阻害活性を有し、細胞系アッセイにおいてin vitroで抗ウイルス活性を有することを示す。

【0071】

上記式（II）を有する化合物のin vitroでのエンドヌクレアーゼ阻害活性の可能性のある測定は、本明細書で開示されるFRET（蛍光共鳴エネルギー移動）に基づ

50

くエンドヌクレアーゼ活性アッセイである。上記化合物は、FRETアッセイにおいて25 μMで少なくとも約50%の%減少を呈するのが好ましい。これに関連して、%減少は、非処理のサンプルと比較した、化合物処理によるインフルエンザウイルスエンドヌクレアーゼサブユニット(PA-Nter)によって切断された二重標識化RNA基質の蛍光発光の増加として計測される初期反応速度(v₀)の%減少である。上記化合物は、このアッセイにおいて好ましくは約40 μM未満、より好ましくは約20 μM未満のIC₅₀を呈する。半数阻害濃度(IC₅₀)は、生物学的又は生化学的な機能の阻害における化合物の有効性の尺度であり、最大100 μM～少なくとも2 nMの範囲の所与の濃度系列での初期反応速度(v₀)から算出された。

【0072】

10

一般式(I)を有する化合物を、1つ又は複数の他の薬剤と組合せて使用することができる。他の薬剤の種類は特に限定されないが、治療される障害に依存する。他の薬剤は、ウイルス性疾患の治療、改善又は予防に有用な更なる薬剤であることが好ましく、インフルエンザウイルス感染によって引き起こされたインフルエンザ、及びウイルス性肺炎又は二次細菌性肺炎等のこのウイルス感染と関連する状態の治療、改善又は予防に有用な更なる薬剤、並びに悪寒、発熱、のどの痛み、筋肉痛、激しい頭痛、咳、脱力感及び疲労等の症状を治療する薬剤であることがより好ましい。さらに、一般式(I)を有する化合物を抗炎症剤と組合せて使用することができる。

【0073】

20

以下の組合せの薬剤がとりわけ好適であると予想される。

(i) エンドヌクレアーゼ阻害剤とキャップ結合阻害剤(とりわけインフルエンザを標的とする)との組合せ。エンドヌクレアーゼ阻害剤は特に限定されず、任意のエンドヌクレアーゼ阻害剤、とりわけ、任意のウイルスエンドヌクレアーゼ阻害剤であってもよい。好ましいエンドヌクレアーゼ阻害剤は、米国特許出願第61/550045号明細書(2011年10月21日付出願)、同第61/650713号明細書(2012年5月23日付出願)、同第61/650725号明細書(2012年5月23日付出願)及び同第61/679968号明細書(2012年8月6日付出願)に規定のものである。これらの出願の完全な開示は、引用することにより本明細書の一部をなす。とりわけ、これらの米国出願による化合物の一般式、様々な置換基の好ましい実施形態、並びに上記化合物の医学的有用性及び利点に関する全ての記載が引用することにより本明細書の一部をなす。

【0074】

30

より好ましいエンドヌクレアーゼ阻害剤は、本出願と同日に出願され、それらの完全な開示が引用することにより本明細書の一部をなす、代理人事件整理番号U2797USによる同時係属中の出願に規定の一般式(I)を有する化合物、及び代理人事件整理番号U2799USによる同時係属出願に規定の一般式(V)を有する化合物である。特に、これらの化合物の一般式、様々な置換基の好ましい実施形態、また上記化合物の医学的有用性及び利点に関する全ての記載が引用することにより本明細書の一部をなす。これらの化合物は、任意に、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形、コドラッグ、共結晶、プロドラッグ、互変異生体、ラセミ体、エナンチオマー、若しくはジアステレオマー、又はこれらの混合物の形態であってもよい。

【0075】

40

キャップ結合阻害剤は特に限定されず、任意のキャップ結合阻害剤、特に任意のウイルスキャップ結合阻害剤であり得る。好ましいキャップ結合阻害剤は、米国特許出願第61/550057号明細書(2011年10月21日付出願)に規定の一般式(II)を有するもの及び/又は国際公開第2011/000566号(その完全な開示が引用することにより本明細書の一部をなすものとする)に開示される化合物である。特に、米国特許出願第61/550057号明細書又は国際公開第2011/000566号による化合物の一般式、様々な置換基の好ましい実施形態、並びに化合物の医学的有用性及び利点に関する全ての記載が引用することにより本明細書の一部をなすものとする。

【0076】

50

認可されたインフルエンザ抗ウイルス剤（M 2 イオンチャネル阻害剤（アダマンタン）及びノイラミニダーゼ阻害剤（例えばオセルタミビル））の両方のクラスに対する幅広い耐性が、流行性ウイルス及び新たに出現する季節性インフルエンザ株の両方で生じており、これらの薬物の治療法における効用が限定されている。M 2 イオンチャネル阻害剤については、ウイルスの耐性頻度は2003年から増え続けており、季節性インフルエンザA/H3N2については、アダマンタンは現在無効であるとみなされている。ほぼ全ての2009 H1N1株及び季節性H3N2株がアダマンタン（リマンタジン及びアマンタジン）に対して耐性を有し、最も広く処方されているノイラミニダーゼ阻害剤（NAI）であるオセルタミビルについては、WHOは、2007年/2008年のインフルエンザ流行期並びに南半球においては2008年の第2四半期及び第3四半期に端を発するインフルエンザA/H1N1の耐性の重大な出現について報告している。更により深刻な数が2008年の第4四半期（北半球）に公表されており、試験した全分離株の95%がオセルタミビル感受性を示さなかった。現在、大半の国の政府がインフルエンザ大流行に対する対策計画の一環としてNAIを備蓄していることを考えると、新たな有効な薬物に対する需要が著しく増大していることが明らかである。より有効な療法の必要性に取り組むために、作用機構の異なる抗ウイルス薬の二剤併用又は更には三剤併用を用いた予備研究が行われている。アダマンタン及びノイラミニダーゼ阻害剤の組合せがin vitro及びin vivoで分析され、極めて相乗的に作用することが見出されている。しかしながら、どちらのタイプの抗ウイルス剤についても耐性ウイルスが相当急速に出現し、この問題がこれらの確立された抗ウイルス薬を組み合わせることによっては対処できないことが知られている。

10

20

30

【0077】

インフルエンザウイルスポリメラーゼ阻害剤は、ポリメラーゼの転写活性を標的とする新規の薬物である。ウイルスポリメラーゼのキャップ結合部位及びエンドヌクレアーゼ活性部位に対する選択的阻害剤は、ウイルス複製サイクルを停止させることによってウイルス感染を大幅に軽減する。これら2つの標的是ポリメラーゼ複合体の異なるサブユニット内に位置するため、独自の薬物標的である。どちらの機能もウイルス転写に必須のいわゆる「キャップスナッチング」機構に必要とされることから、両方の機能の同時阻害が極めて相乗的に作用することが期待される。この高効率の複合薬はより低い物質濃度、したがって向上した用量応答関係及びより良好な副作用プロファイルをもたらし得る。

【0078】

いずれの活性部位も全てのA型インフルエンザ株（例えば、鳥類及びヒト）の間で、またB型インフルエンザウイルスの間でも高度に保存され、したがって、この高度な配列保存が、これらの標的が急速な耐性ウイルス株の出現を引き起こす可能性が低いという知見を支持する。さらに、宿主タンパク質との密接な相互作用は、これらのウイルスタンパク質に突然変異を起こしにくくする。このため、エンドヌクレアーゼ阻害剤及びキャップ結合阻害剤は単独及び組合せで、ウイルス株に関わらず、季節性インフルエンザ及び流行性インフルエンザの両方に対抗するのに理想的な薬物候補である。

【0079】

エンドヌクレアーゼ阻害剤とキャップ結合阻害剤との組合せ、又はエンドヌクレアーゼ活性部位及びキャップ結合ドメインの両方を標的とする二重特異性ポリメラーゼ阻害剤は、アダマンタン及びノイラミニダーゼ阻害剤に対して耐性を有するウイルス株に有効であり、さらに耐性株が出現しにくい点と、広範なウイルス株に対する活性という利点を組み合わせたものであり得る。

40

【0080】

(ii) 二剤併用療法又は多剤併用療法としての（好ましくはインフルエンザウイルス）ポリメラーゼ阻害剤との組合せに焦点を合わせた種々の抗ウイルス標的の阻害剤（特にインフルエンザウイルスを標的とする）の組合せ

インフルエンザウイルスポリメラーゼ阻害剤は、ポリメラーゼの転写／複製活性を標的とする新規の薬物である。ウイルスポリメラーゼに対する選択的阻害剤は、ウイルス複製

50

サイクルを停止させることによってウイルス感染を大幅に軽減する。ウイルス細胞内標的に特異的に対処するポリメラーゼ阻害剤と種々の抗ウイルス標的の阻害剤との組合せは、極めて相乗的に作用することが期待される。これは、これらの異なるタイプの抗ウイルス薬が、組合せの抗ウイルス効果に有利かつ相乗的に作用する異なる薬物動態特性を要求する完全に異なる作用機構を示すということに基づく。

【0081】

この高効率の複合薬はより低い物質濃度、したがって向上した用量応答関係及びより良好な副作用プロファイルをもたらし得る。さらに、ポリメラーゼ阻害剤について上記された利点は、種々の抗ウイルス標的の阻害剤とポリメラーゼ阻害剤との組合せにも当てはまる。

10

【0082】

通常は、ポリメラーゼ阻害剤の第1の群（例えばキヤップ結合阻害剤及びエンドヌクレアーゼ阻害剤）から選択される少なくとも1つの化合物と、ポリメラーゼ阻害剤の第2の群から選択される少なくとも1つの化合物とを組み合わせる。

【0083】

このタイプの併用療法に使用することができるポリメラーゼ阻害剤の第1の群としては、一般式（II）を有する化合物が挙げられるが、これに限定されない。

【0084】

このタイプの併用療法に使用することができるポリメラーゼ阻害剤の第2の群としては、2011年10月21日に出願された米国特許出願第61/550045号明細書に規定の一般式（I）を有する化合物、2011年10月21日に出願された米国特許出願第61/550057号明細書に規定の一般式（II）を有する化合物、国際公開第2011/000566号、国際公開第2010/110231号、国際公開第2010/110409号、国際公開第2006/030807号又は米国特許第5,475,109号明細書に開示の化合物、並びにフルチミド及び類似体、ファビピラビル及び類似体、没食子酸エピガロカテキン及び類似体、並びにリバビリン等のヌクレオシド類似体が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0085】

(i) i) ポリメラーゼ阻害剤とノイラミニダーゼ阻害剤との組合せ

インフルエンザウイルスポリメラーゼ阻害剤は、ポリメラーゼの転写／複製活性を標的とする新規の薬物である。ウイルス細胞内標的に特異的に対処するポリメラーゼ阻害剤と種々の細胞外抗ウイルス標的、とりわけ（例えばウイルス）ノイラミニダーゼの阻害剤との組合せは、極めて相乗的に作用することが期待される。これは、これらの異なるタイプの抗ウイルス薬が、組合せの抗ウイルス効果に有利かつ相乗的に作用する異なる薬物動態特性を要求する完全に異なる作用機構を示すということに基づく。

30

【0086】

この高効率の複合薬はより低い物質濃度、したがって向上した用量応答関係及びより良好な副作用プロファイルをもたらし得る。さらに、ポリメラーゼ阻害剤について上記された利点は、種々の抗ウイルス標的の阻害剤とポリメラーゼ阻害剤との組合せにも当てはまる。

40

【0087】

通常は、上述のポリメラーゼ阻害剤の第1の群から選択される少なくとも1つの化合物と、少なくとも1つのノイラミニダーゼ阻害剤とを組み合わせる。

【0088】

ノイラミニダーゼ阻害剤（特にインフルエンザノイラミニダーゼ阻害剤）は特に限定されない。例としては、ザナミビル、オセルタミビル、ペラミビル、KDN、DANA、FANA及びシクロペンタン誘導体が挙げられる。

【0089】

(ii) ポリメラーゼ阻害剤とM2チャネル阻害剤との組合せ

インフルエンザウイルスポリメラーゼ阻害剤は、ポリメラーゼの転写／複製活性を標的

50

とする新規の薬物である。ウイルス細胞内標的に特異的に対処するポリメラーゼ阻害剤と種々の細胞外抗ウイルス標的及び細胞質抗ウイルス標的、とりわけウイルスM2イオンチャネルの阻害剤との組合せは、極めて相乗的に作用することが期待される。これは、これらの異なるタイプの抗ウイルス薬が、組合せの抗ウイルス効果に有利かつ相乗的に作用する異なる薬物動態特性を要求する完全に異なる作用機構を示すということに基づく。

【0090】

この高効率の複合薬はより低い物質濃度、したがって向上した用量応答関係及びより良好な副作用プロファイルをもたらし得る。さらに、ポリメラーゼ阻害剤について上記された利点は、種々の抗ウイルス標的の阻害剤とポリメラーゼ阻害剤との組合せにも当てはまる。

10

【0091】

通常は、上述のポリメラーゼ阻害剤の第1の群から選択される少なくとも1つの化合物と、少なくとも1つのM2チャネル阻害剤とを組み合わせる。

【0092】

M2チャネル阻害剤（特にインフルエンザM2チャネル阻害剤）は特に限定されない。例としては、アマンタジン及びリマンタジンが挙げられる。

【0093】

(v) ポリメラーゼ阻害剤と グルコシダーゼ阻害剤との組合せ

インフルエンザウイルスポリメラーゼ阻害剤は、ポリメラーゼの転写／複製活性を標的とする新規の薬物である。ウイルス細胞内標的に特異的に対処するポリメラーゼ阻害剤と種々の宿主細胞標的、とりわけ グルコシダーゼの阻害剤との組合せは、極めて相乗的に作用することが期待される。これは、これらの異なるタイプの抗ウイルス薬が、組合せの抗ウイルス効果に有利かつ相乗的に作用する異なる薬物動態特性を要求する完全に異なる作用機構を示すということに基づく。

20

【0094】

この高効率の複合薬はより低い物質濃度、したがって向上した用量応答関係及びより良好な副作用プロファイルをもたらし得る。さらに、ポリメラーゼ阻害剤について上記された利点は、ウイルスの複製と相互作用する細胞標的の阻害剤とポリメラーゼ阻害剤との組合せにも当てはまる。

30

【0095】

通常は、上述のポリメラーゼ阻害剤の第1の群から選択される少なくとも1つの化合物と、少なくとも1つの グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせる。

【0096】

グルコシダーゼ阻害剤は特に限定されない。例としては、Chang et al., Antiviral Research 2011, 89, 26-34に記載の化合物が挙げられる。

【0097】

(vi) ポリメラーゼ阻害剤と他のインフルエンザ標的のリガンドとの組合せ

インフルエンザウイルスポリメラーゼ阻害剤は、ポリメラーゼの転写／複製活性を標的とする新規の薬物である。ウイルス細胞内標的に特異的に対処するポリメラーゼ阻害剤と種々の細胞外、細胞質又は核の抗ウイルス標的の阻害剤との組合せは、極めて相乗的に作用することが期待される。これは、これらの異なるタイプの抗ウイルス薬が、組合せの抗ウイルス効果に有利かつ相乗的に作用する異なる薬物動態特性を要求する完全に異なる作用機構を示すということに基づく。

40

【0098】

この高効率の複合薬はより低い物質濃度、したがって向上した用量応答関係及びより良好な副作用プロファイルをもたらし得る。さらに、ポリメラーゼ阻害剤について上記された利点は、種々の抗ウイルス標的の阻害剤とポリメラーゼ阻害剤との組合せにも当てはまる。

【0099】

通常は、上述のポリメラーゼ阻害剤の第1の群から選択される少なくとも1つの化合物

50

と、少なくとも 1 つの別のインフルエンザ標的のリガンドとを組み合わせる。

【 0 1 0 0 】

別のインフルエンザ標的のリガンドは特に限定されない。例としては、シアリダーゼ融合タンパク質に作用する化合物（例えば F l u d a s e (D A S 1 8 1) 、 s i R N A 及びホスホロチオエートオリゴヌクレオチド）、シグナル伝達阻害剤（例えば、 E r b B チロシンキナーゼ、 A b l キナーゼファミリー、 M A P キナーゼ、 E R K シグナリングの P K C a 媒介活性化）、及びインターフェロン（誘導因子）が挙げられる。

【 0 1 0 1 】

(v i i) (好ましくはインフルエンザ) ポリメラーゼ阻害剤と、疾患の症状を最小限に抑えるアジュvantとして使用される化合物（抗生物質、 C O X 阻害剤（例えば、 C O X - 1 / C O X - 2 阻害剤、選択的 C O X - 2 阻害剤）のような抗炎症剤、リボキシゲナーゼ阻害剤、 E P リガンド（特に E P 4 リガンド）、プラジキニンリガンド及び / 又はカンナビノイドリガンド（例えば C B 2 アゴニスト））との組合せ

インフルエンザウイルスポリメラーゼ阻害剤は、ポリメラーゼの転写 / 複製活性を標的とする新規の薬物である。ウイルス細胞内標的に特異的に対処するポリメラーゼ阻害剤と、疾患の症状を最小限に抑えるアジュvantとして使用される化合物との組合せは、原因及び兆候となるウイルス感染の病理学的帰結に対処する。これらの異なるタイプの薬物が、組合せの抗ウイルス効果に有利かつ相乗的に作用する異なる薬物動態特性を要求する完全に異なる作用機構を示すため、この組合せは相乗的に作用することが期待される。

【 0 1 0 2 】

この高効率の複合薬はより低い物質濃度、したがって向上した用量応答関係及びより良好な副作用プロファイルをもたらし得る。さらに、ポリメラーゼ阻害剤について上記された利点は、種々の抗ウイルス標的の阻害剤とポリメラーゼ阻害剤との組合せにも当てはまる。

【 0 1 0 3 】

本発明の様々な変形形態及び変形形態が、本発明の範囲を逸脱することなく当業者に明らかである。本発明は具体的な好ましい実施形態に関連して記載されるが、特許請求される本発明は、かかる具体的な実施形態に過度に限定されるものではないことを理解されたい。実際に、関連分野の当業者に明らかな記載の発明を実施するまでの形態の様々な変形形態が、本発明に包含されることが意図される。

【 0 1 0 4 】

以下の実施例は本発明の単なる例示であり、添付の特許請求の範囲によって示される本発明の範囲を限定すると何ら解釈されるものではない。

【 実施例 】

【 0 1 0 5 】

F R E T エンドヌクレアーゼ活性アッセイ

インフルエンザエンドヌクレアーゼ活性を有する A 型インフルエンザウイルス (I A V) P A - N t e r 断片（アミノ酸 1 ~ 2 0 9 ）を、非特許文献 9 に記載のように生成及び精製した。タンパク質を、 2 0 m M T r i s (p H 8 . 0) 、 1 0 0 m M N a C l 及び 1 0 m M - メルカプトエタノールを含有する緩衝液に溶解し、アリコートを - 2 0 で保管した。

【 0 1 0 6 】

5 ' - F A M フルオロフォア及び 3 ' - B H Q 1 クエンチャーを有する 2 0 塩基の二重標識 R N A オリゴを、 P A - N t e r のエンドヌクレアーゼ活性によって切断される基質として使用した。 R N A 基質の切断はフルオロフォアをクエンチャーから遊離させ、蛍光シグナルの増大をもたらす。

【 0 1 0 7 】

全てのアッセイ成分を、 2 0 m M T r i s - H C l (p H 8 . 0) 、 1 0 0 m M N a C l 、 1 m M M n C l ₂ 、 1 0 m M M g C l ₂ 及び 1 0 m M - メルカプトエタノールを含有するアッセイ緩衝液で希釈した。 P A - N t e r の最終濃度は 0 . 5 μ M で

10

20

30

40

50

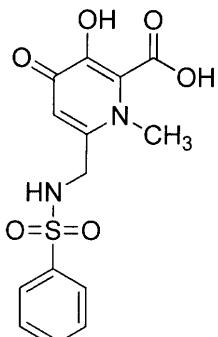
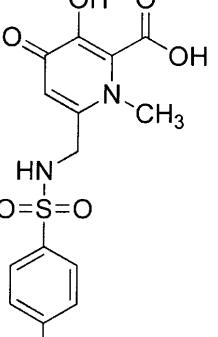
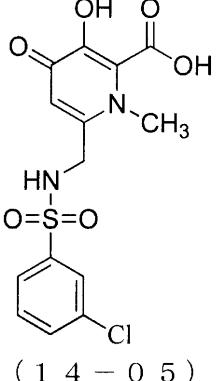
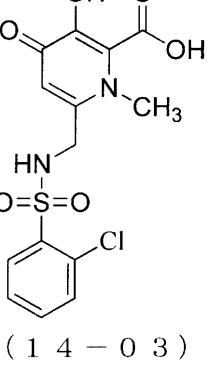
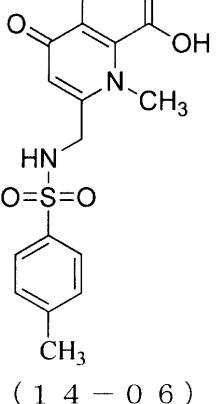
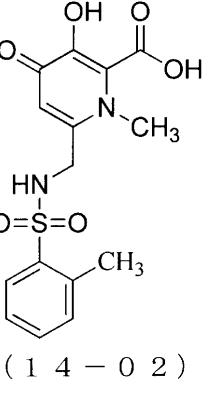
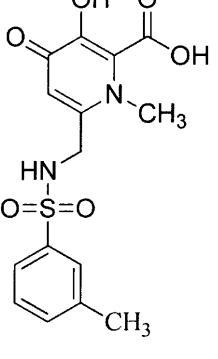
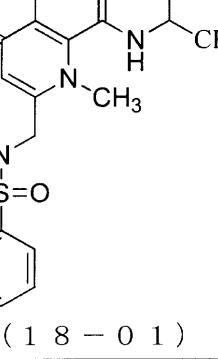
あり、RNA基質は $1\text{.}6\text{ }\mu\text{M}$ であった。試験化合物をDMSOに溶解し、概して2つの濃度又は0.5%の最終プレートウェルDMSO濃度をもたらす濃度系列で試験した。化合物がその濃度で可溶性でない場合、それらを溶解しうる最大濃度で試験した。

【0108】

5 μl の各化合物の希釈物を、白色の384ウェルマイクロタイープレート(Perkin Elmer)のウェルに8連で準備した。PA-NTer希釈物を添加した後、プレートを密閉し、室温で30分間インキュベートし、続いてアッセイ緩衝液で希釈した $1\text{.}6\text{ }\mu\text{M}$ RNA基質を添加した。続いて、切断されたRNAの蛍光シグナルの増大を、マイクロプレートリーダー(Synergy HT、Bioteck)において励起波長485nm及び発光波長535nmで測定した。反応速度読み取り間隔は感度35で35秒であった。20分間にわたる蛍光シグナルデータを用いて、基質切断の初期速度(v_0)を算出した。最終の読み取りは非処理サンプルと比較した化合物で処理したサンプルの v_0 の減少%であった。半数阻害濃度(IC_{50})は、生物学的機能又は生化学的機能の阻害における化合物の有効性の尺度であり、最大100 μM ~少なくとも2nMの範囲の所与の濃度系列での初期反応速度(v_0)から算出した。10

【0109】

【表2】

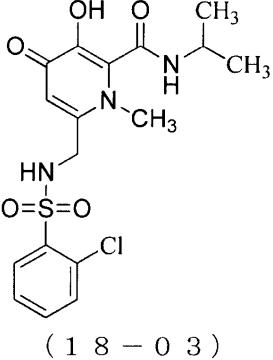
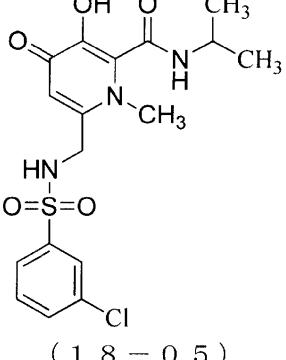
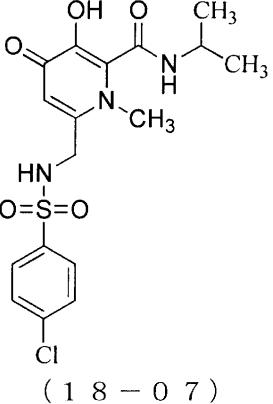
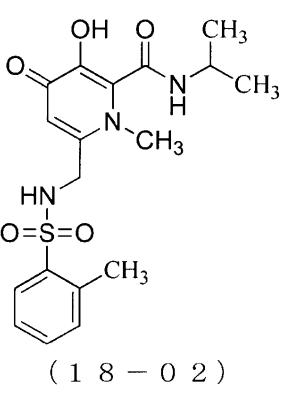
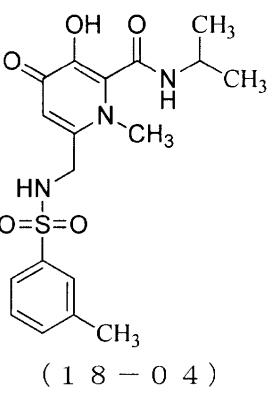
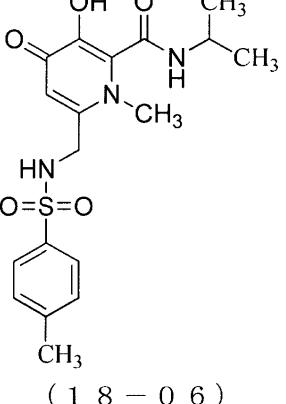
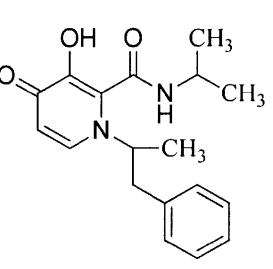
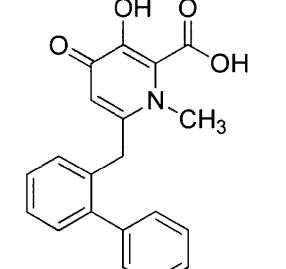
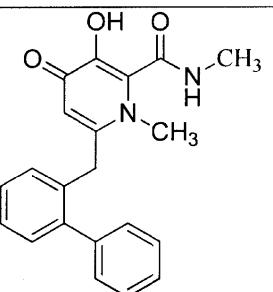
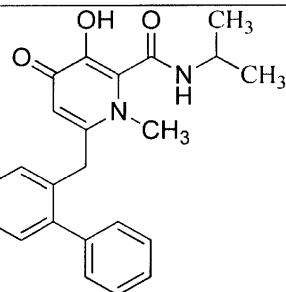
式番号	F R E T	式番号	F R E T
	I C ₅₀ = 0 . 56 μM		I C ₅₀ = 1 . 14 μM
	I C ₅₀ = 0 . 15 μM		I C ₅₀ = 0 . 11 μM
	I C ₅₀ = 0 . 97 μM		I C ₅₀ = 0 . 28 μM
	I C ₅₀ = 0 . 53 μM		10 μMで13%阻害

10

20

30

40

	I C ₅₀ = 6 · 3 μM		10 μMで 1 3 %阻害
	10 μMで 1 1 %阻害		I C ₅₀ = 4 · 6 μM
	10 μMで 3 6 %阻害		10 μMで 8 %阻害
	10 μMで 7 %阻害		I C ₅₀ = 0 · 40 μM
	10 μMで 1 0 %阻害		10 μMで 1 3 %阻害

10

20

30

40

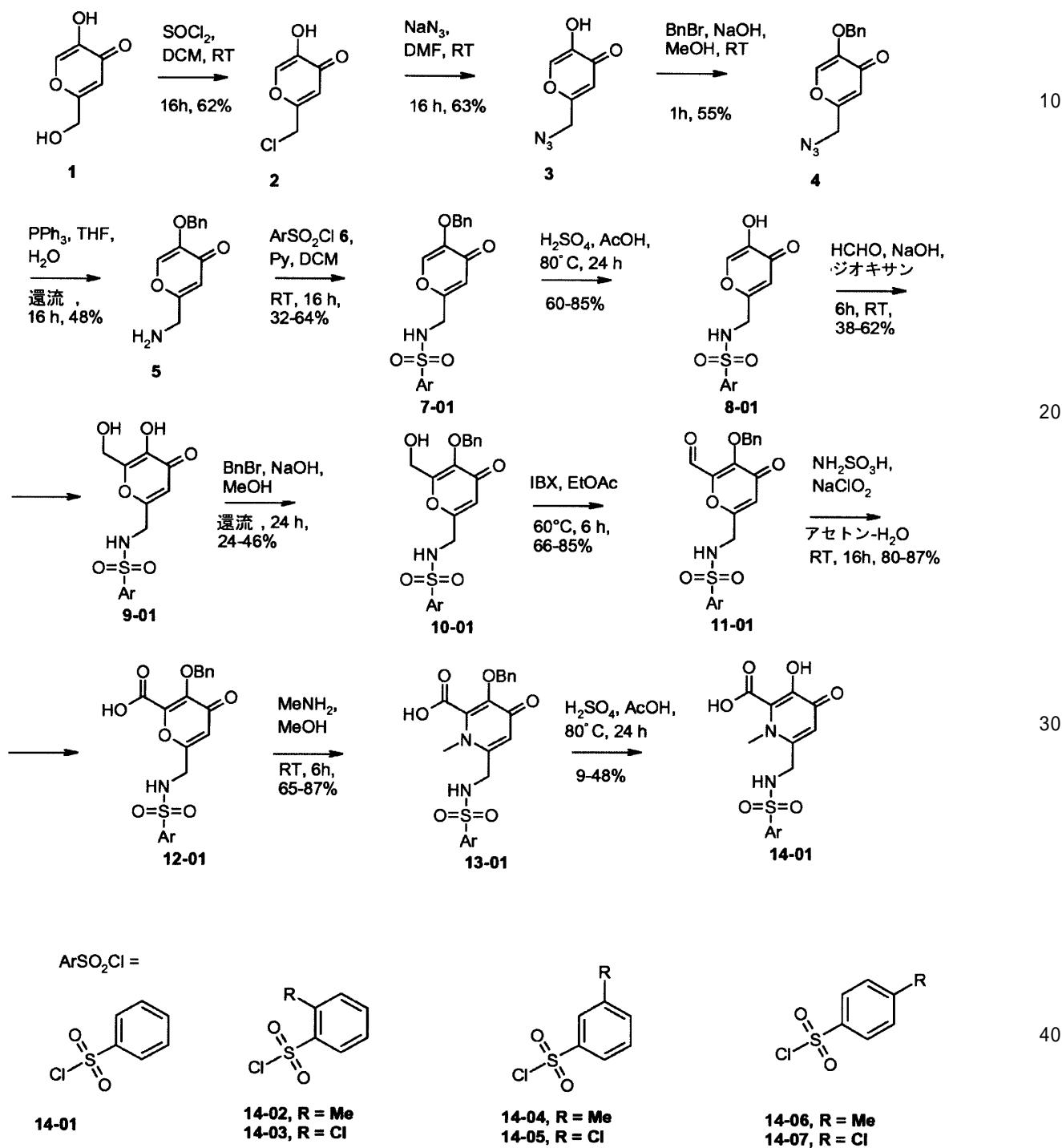
	10 μ Mで 17 % 阻害	 (16-01)	10 μ Mで 13 % 阻害
	I C ₅₀ = 12.2 μ M	 (16-02)	10 μ Mで 10 % 阻害
	10 μ Mで 33 % 阻害	 (16-04)	10 μ Mで 7 % 阻害
	10 μ Mで 23 % 阻害	 (16-05)	I C ₅₀ = 9.0 μ M

【0110】

【化5】

合成経路

スキーム 1:

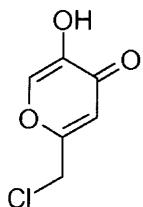


【0 1 1 1】

実験

(2) の調製 :

【化6】



2 - クロロメチル - 5 - ヒドロキシ - ピラン - 4 - オン

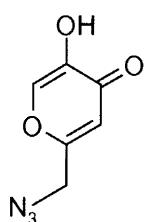
ジクロロメタン (750 mL) 中の 5 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - ピラン - 4 - オン (1) (100.0 g, 703.68 mmol) の攪拌した溶液に SOC₁₂ (102.0 mL) を非常にゆっくりと添加し、その反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、揮発性化合物を除去するために減圧下で溶媒を蒸発させ、粗生成物を得た。その後、それをヘキサン洗浄により精製し、オフホワイト色の固体として 2 - クロロメチル - 5 - ヒドロキシ - ピラン - 4 - オン (2) (70.0 g, 61.96 %) を得た。

LC - MS : 161.2 (M + H)。

【0112】

(3) の調製：

【化7】



2 - アジドメチル - 5 - ヒドロキシ - ピラン - 4 - オン

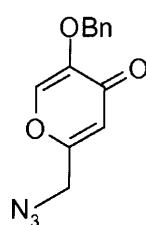
DMF (600 mL) 中の 2 - クロロメチル - 5 - ヒドロキシ - ピラン - 4 - オン (2) (105.0 g, 656.2 mmol) の攪拌した溶液に NaN₃ (55.45 g, 853.12 mmol) を添加し、その反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、その反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。その後、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して淡褐色の固体として 2 - アジドメチル - 5 - ヒドロキシ - ピラン - 4 - オン (3) (70.0 g, 63.83 %) を得た。

LC - MS : 168.2 (M + H)。

【0113】

(4) の調製：

【化8】



2 - アジドメチル - 5 - ベンジルオキシ - ピラン - 4 - オン

メタノール (500 mL) 中の 2 - アジドメチル - 5 - ヒドロキシ - ピラン - 4 - オン (3) (70.0 g, 419.1 mmol) の攪拌した溶液に NaOH (20 g, 502.9 mmol, 2 M) 及びベンジルプロミド (60.14 mL, 502.9 mmol) を添加し、その反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応の完了後、揮発性化合物を除去す

10

20

30

40

50

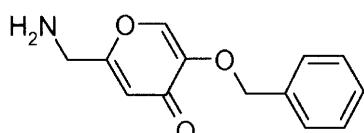
るため減圧下で溶媒を蒸発させ、その後、それを水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。その後、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、順相カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中20%酢酸エチルを使用する）を使用して精製し、淡褐色の固体として2-アジドメチル-5-ベンジルオキシ-ピラン-4-オン(4)(60.0g、55.0%)を得た。

L C - M S : 258.0 ($M + H$)。

【0114】

(5)の調製：

【化9】



10

2-アミノメチル-5-ベンジルオキシ-ピラン-4-オン

テトラヒドロフラン(500mL)中の2-アジドメチル-5-ベンジルオキシ-ピラン-4-オン(4)(30.0g、116.7mmol)の搅拌した溶液にトリフェニルホスфин(61.16g、233.46mmol)及び水(5.2mL)を添加し、その混合物を16時間還流した。反応の完了後、溶媒を減圧下で蒸発させ、その後、それを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、褐色の固体として(2-アミノメチル-5-ベンジルオキシ-ピラン-4-オン(5)(13.0g、48.16%)を得た。

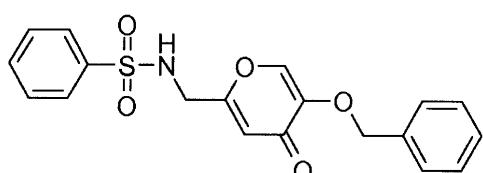
20

L C - M S : 232.2 ($M + H$)。

【0115】

(7-01)の調製：

【化10】



30

N-(5-ベンジルオキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド

ジクロロメタン(100mL)中の2-アミノメチル-5-ベンジルオキシ-ピラン-4-オン(5)(4.4g、19.05mmol)の搅拌した溶液に、氷冷条件下でピリジン(6.15mL、76.19mmol)を添加した後、ベンゼンスルホニルクロリド(6-01)(6.07mL、47.62mmol)を添加し、その反応混合物を室温で16時間搅拌した。反応の完了後、水で反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。その後、それを、順相カラムクロマトグラフィーを使用して精製し、オフホワイト色の固体としてN-(5-ベンジルオキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド(7-01)(2.3g、32.51%)を得た。

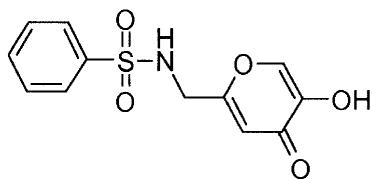
40

L C M S : 372.0 ($M + H$)。

【0116】

(8-01)の調製：

【化11】



N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド

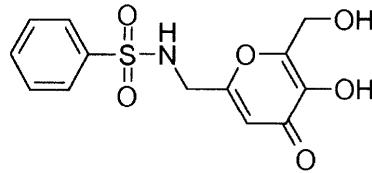
N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (7 - 01) (2 . 0 g、 5 . 39 mmol) を酢酸 (25 . 0 mL) に溶解し、硫酸 (0 . 058 mL) を添加した後、その反応混合物を 24 時間に亘り 80 まで加熱した。反応の完了後、その混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。その後、それを水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。その後、それをヘキサンによる洗浄により精製して褐色の固体として N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (8 - 01) (1 . 3 g m、 85 . 53 %) を得た。

L C M S : 282 . 0 (M + H) 。

【0117】

(9 - 01) の調製 :

【化12】



N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド

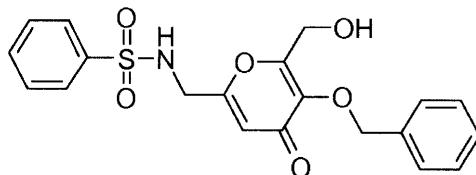
ジオキサン (20 mL) 中の N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (8 - 01) (1 . 1 g、 3 . 92 mmol) の攪拌した溶液に 37 % ホルムアルデヒド溶液 (0 . 47 mL、 4 . 69 mmol) 及び NaOH 水溶液 (1 . 95 mL、 3 . 92 mmol、 2 M) を添加し、その混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応の完了後、真空下でそれを濃縮し、粗化合物を得た。その後、それを、順相カラムクロマトグラフィーを使用して精製し、白色の固体として N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (9 - 01) (470 . 0 mg、 38 . 57 %) を得た。

L C M S : 312 . 2 (M + H) 。

【0118】

(10 - 01) の調製 :

【化13】



N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド

メタノール (30 mL) 中の N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキ

10

20

30

40

50

ソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (9 - 01) (1.7 g、5.46 mmol) の攪拌した溶液に NaOH 水溶液 (218.4 mg、5.46 mmol、2 M) を添加した。加熱して還流した後、ベンジルプロミド (0.654 mL、5.46 mmol) を添加し、24時間加熱を続けた。反応の完了後、その混合物を濃縮してメタノールを除去した後、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。その後、それを、順相カラムクロマトグラフィーを使用して精製し、白色の固体として N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (10 - 01) (1.02 g、46.48%)を得た。

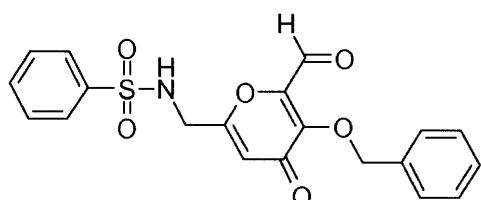
10

L C M S : (M + H : 402.0)。

【0119】

(11 - 01) の調製 :

【化14】



20

N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド

酢酸エチル (100 mL) 中の N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (10 - 01) (2.8 g、6.98 mmol) の攪拌した溶液に IBX (2 - ヨードキシ安息香酸) (5.86 g m、20.95 mmol) を添加し、その反応混合物を 6 時間に亘り 60 ℃まで加熱した。反応の完了後、その反応混合物を濾過し、濃縮して粗化合物を得た。その後、それを、順相カラムクロマトグラフィーを使用して精製し、ゴム状の液体として N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (11 - 01) (2.0 g、71.71%)を得た。

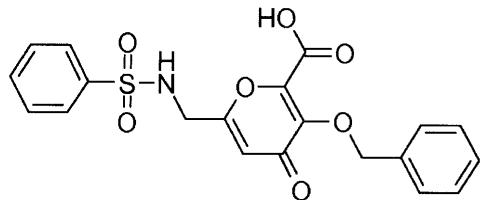
30

L C M S : (M + H : 400.0)。

【0120】

(12 - 01) の調製 :

【化15】



40

6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸

アセトン (10 mL) 及び水 (15 mL) 中の N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (11 - 01) (700.0 mg、1.75 mmol) の攪拌した溶液にスルファミン酸 (240.45 mg、2.45 mmol) 及び亜塩素酸ナトリウム (166.6 mg、1.84 mmol) を添加し、その反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、溶媒及び揮発性物質を除去して、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム

50

ム溶液、水で洗浄し、その後ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して白色の固体として 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 01) (640.0 mg、87.82 %) を得た。

L C M S : 414.2 (M + H)。

【0121】

(13 - 01) の調製 :

【化16】



10

6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

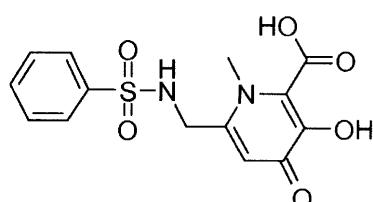
MeOH (5.0 mL) 中の 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 01) (640.0 mg、1.54 mmol) の攪拌した溶液に室温でメチルアミン (メタノール中 2 M、2.0 mL) を添加し、その混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応の完了後、減圧下で溶媒を除去して粗化合物を得た。その後、それを、順相カラムクロマトグラフィーを使用して精製し、黄色の固体として 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 01) (430.0 mg、65.08 %) を得た。

L C M S : (M + H : 429.0)。

【0122】

(14 - 01) の調製 :

【化17】



30

6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

酢酸 (15 mL) 中の 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 01) (430.0 mg、1.005 mmol) の攪拌した溶液に硫酸 (0.011 mL) を添加し、その反応混合物を 80 度で 24 時間加熱した。反応の完了後、それを濃縮し、その反応混合物を氷でクエンチして固体を沈殿させた。得られた固体を濾過し、乾燥して粗生成物を得た。その後、それを 20 % メタノール及び酢酸エチルで洗浄してオフホワイト色の固体として 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01) (160.0 mg、47.07 %) を得た。

L C M S : 338.8 (M + H)。

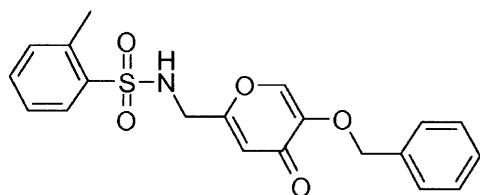
【0123】

(7 - 02) の調製 :

40

50

【化18】



N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (7 - 0 2) (2 2 . 0 g、 6 4 . 3 2 %) を、 N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (7 - 0 1) について記載された手法に従って、 2 - アミノメチル - 5 - ベンジルオキシ - ピラン - 4 - オン (5) (2 0 . 5 g、 8 8 . 7 4 m m o l) 及び 2 - メチル - ベンゼンスルホニルクロリド (6 - 0 2) (2 0 . 2 3 g、 1 0 6 . 4 9 m m o l) から淡褐色の固体として合成した。 10

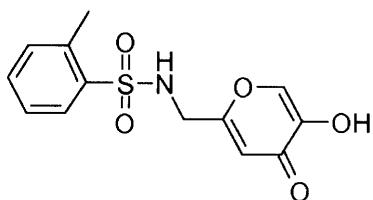
L C - M S : 3 8 6 . 0 (M + H) 。

【0124】

(8 - 0 2) の調製 :

【化19】

20



N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (8 - 0 2) (1 4 . 0 g、 粗製物) を、 N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (8 - 0 1) について記載された手法に従って、 N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (7 - 0 2) (2 2 . 0 g、 5 7 . 1 4 m m o l) から淡褐色の固体として合成した。 30

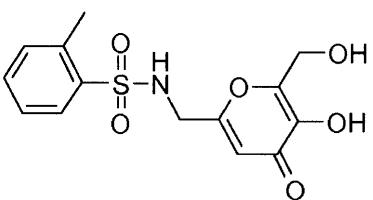
L C - M S : 2 9 6 . 2 (M + H) 。

【0125】

(9 - 0 2) の調製 :

【化20】

40



N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (9 - 0 2) (9 . 0 g、 6 2 . 7 8 %) を、 N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (9 - 0 1) について記載された手法に従って、 50

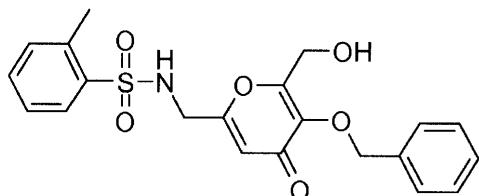
N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (8 - 0 2) (1 3 . 0 g, 4 4 . 0 6 m m o l) から白色固体として合成した。

L C - M S : 3 2 6 . 2 (M + H) 。

【 0 1 2 6 】

(1 0 - 0 2) の調製 :

【 化 2 1 】



10

N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

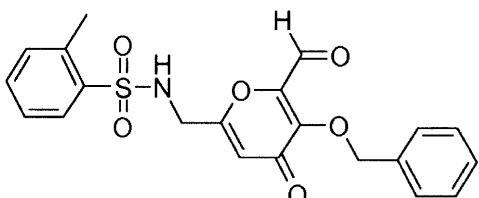
N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (1 0 - 0 2) (4 . 7 g, 4 0 . 8 5 %) を、N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (1 0 - 0 1) について記載された手法に従って、N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (9 - 0 2) (9 . 0 g, 2 7 . 6 9 m m o l) から白色固体として合成した。

L C - M S : 4 1 6 . 0 (M + H) 。

【 0 1 2 7 】

(1 1 - 0 2) の調製 :

【 化 2 2 】



30

N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (1 1 - 0 2) (2 . 8 g, 6 6 . 9 2 %) を、N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (1 1 - 0 1) について記載された手法に従って、N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (1 0 - 0 2) (4 . 2 g, 1 0 . 1 2 m m o l) から白色固体として合成した。

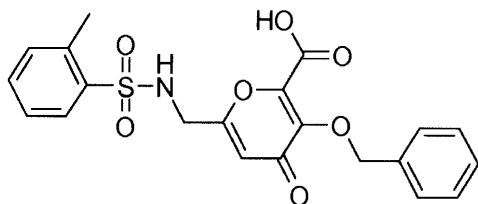
L C - M S : 4 1 4 . 0 (M + H) 。

【 0 1 2 8 】

(1 2 - 0 2) の調製 :

40

【化23】



3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸

10

3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 02) (2.0 g、粗製物) を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 01) について記載された手法に従って、N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (11 - 02) (2.8 g、6.74 mmol) から白色固体として合成した。

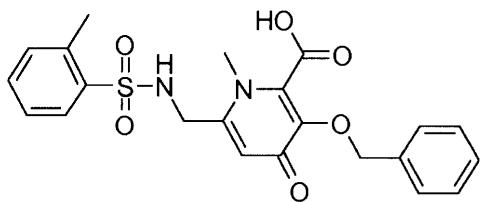
L C - M S : 430.0 (M + H)。

【0129】

(13 - 02) の調製 :

20

【化24】



3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

30

3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 02) (1.8 g、87.26%) を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 01) について記載された手法に従って、3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 02) (2.0 g、4.6 mmol) から黄色固体として合成した。

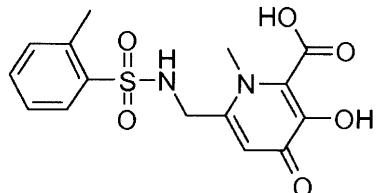
L C - M S : 443.0 (M + H)。

【0130】

(14 - 02) の調製 :

40

【化25】



3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

50

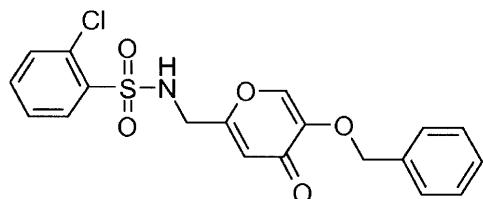
) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (3 0 . 0 m g 、 9 . 4 1 % 、 分取 H P L C により精製) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (1 4 - 0 2) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (1 3 - 0 2) (4 0 0 . 0 m g 、 0 . 9 0 5 m m o l) からオフホワイト色の固体として合成した。

L C - M S : 3 5 3 . 0 (M + H) 。

【 0 1 3 1 】

(7 - 0 3) の調製 :

【 化 2 6 】



N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

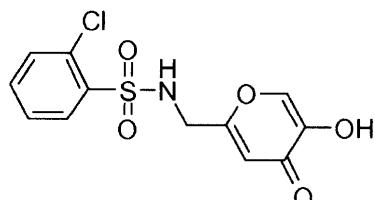
N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド (7 - 0 3) (2 6 . 0 g 、 5 9 . 1 9 %) を、 N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (7 - 0 1) について記載された手法に従って、 2 - アミノメチル - 5 - ベンジルオキシ - ピラン - 4 - オン (5) (2 5 . 0 g 、 1 0 8 . 2 m m o l) 及び 2 - クロロ - ベンゼンスルホニルクロリド (6 - 0 3) (2 7 . 2 g 、 1 2 9 . 8 7 m m o l) から淡褐色の固体として合成した。

L C - M S : 4 0 6 . 0 (M + H) 。

【 0 1 3 2 】

(8 - 0 3) の調製 :

【 化 2 7 】



2 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド

2 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (8 - 0 3) (1 5 . 0 g 、 粗製物) を、 N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (8 - 0 1) について記載された手法に従って、 N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド (7 - 0 3) (2 6 . 0 g 、 6 4 . 1 9 m m o l) から淡褐色の固体として合成した。

L C - M S : 3 1 4 . 2 (M - H) 。

【 0 1 3 3 】

(9 - 0 3) の調製 :

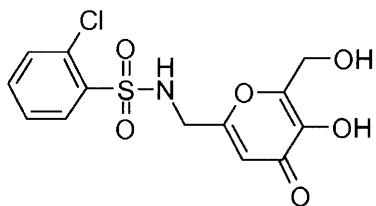
10

20

30

40

【化28】



2 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド

2 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (9 - 03) (8 . 0 g, 48 . 59 %) を、 N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (9 - 01) について記載された手法に従って、 2 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (8 - 03) (15 . 0 g, 47 . 61 mmol) から白色固体として合成した。

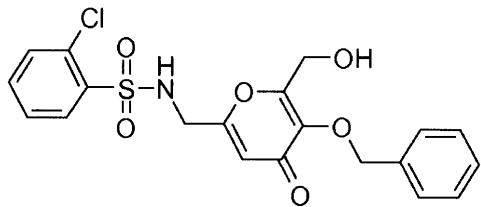
L C - M S : 346 . 0 (M + H) 。

【0134】

(10 - 03) の調製 :

【化29】

20



N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド (10 - 03) (3 . 5 g, 35 . 0 %) を、 N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (10 - 01) について記載された手法に従って、 2 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (9 - 03) (8 . 0 g, 23 . 18 mmol) から白色固体として合成した。

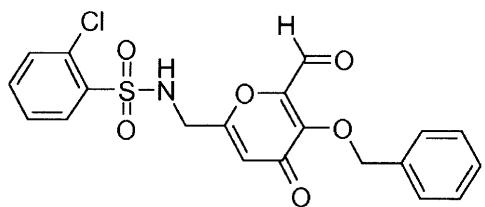
L C - M S : 436 . 0 (M + H) 。

【0135】

(11 - 03) の調製 :

【化30】

40



N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチ

50

ル) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド (11 - 03) (2.8 g、85.07%) を、N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (11 - 01) について記載された手法に従って、N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド (10 - 03) (3.3 g、7.58 mmol) から褐色の粘着性の固体として合成した。

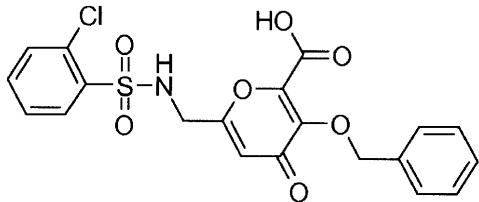
L C - M S : 433.8 (M + H)。

【0136】

(12 - 03) の調製 :

【化31】

10



3 - ベンジルオキシ - 6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - カルボン酸

3 - ベンジルオキシ - 6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 03) (2 g、粗製物) を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 01) について記載された手法に従って、N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - イルメチル) - 2 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド (11 - 03) (2.8 g、6.46 mmol) から白色固体として合成した。

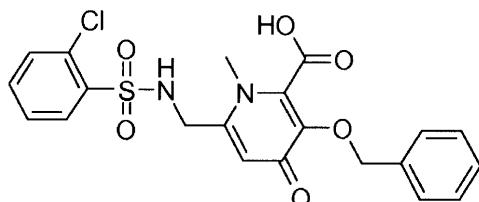
L C - M S : 450.0 (M + H)。

【0137】

(13 - 03) の調製 :

【化32】

30



3 - ベンジルオキシ - 6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

3 - ベンジルオキシ - 6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 03) (1.7 g、77.6%) を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 01) について記載された手法に従って、3 - ベンジルオキシ - 6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 03) (2.0 g、4.45 mmol) から白色固体として合成した。

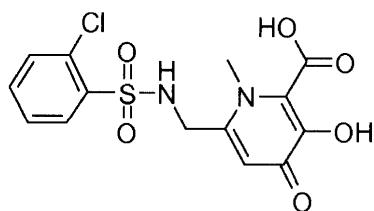
L C - M S : 463.0 (M + H)。

【0138】

(14 - 03) の調製 :

40

【化33】



6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

10

6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 03) (120 . 0 m g , 37 . 18 % , 分取 HPLC により精製) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 03) (400 . 0 m g , 0 . 866 m m o l) から白色固体として合成した。

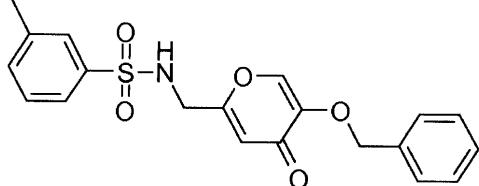
LC - MS : 373 . 4 (M + H) 。

20

【0139】

(7 - 04) の調製 :

【化34】



N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

30

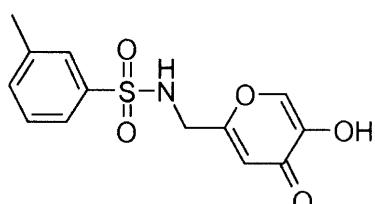
N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (7 - 04) (24 . 0 g , 57 . 60 %) を、 N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (7 - 01) について記載された手法に従って、 2 - アミノメチル - 5 - ベンジルオキシ - ピラン - 4 - オン (5) 及び 3 - メチル - ベンゼンスルホニルクロリド (6 - 04) (24 . 67 g , 129 . 87 m m o l) から淡褐色の固体として合成した。

LC - MS : 386 . 0 (M + H) 。

【0140】

(8 - 04) の調製 :

【化35】



N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - メチル -

50

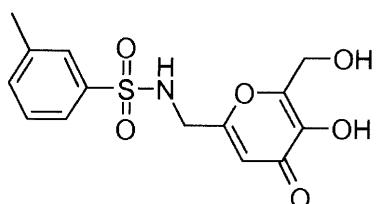
ベンゼンスルホンアミド(8-04)(15g、粗製物)を、N-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド(8-01)について記載された手法に従って、N-(5-ベンジルオキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-3-メチル-ベンゼンスルホンアミド(7-04)(24.0g、62.33mmol)から淡褐色の固体として合成した。

L C - M S : 296.2(M + H)。

【0141】

(9-04)の調製：

【化36】



10

N-(5-ヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-3-メチル-ベンゼンスルホンアミド

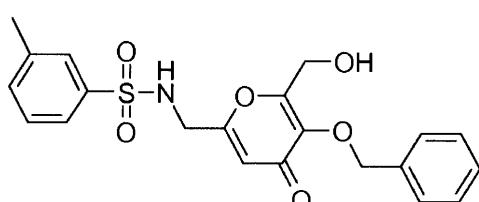
N-(5-ヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-3-メチル-ベンゼンスルホンアミド(9-04)(7.5g、45.34%)を、N-(5-ヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド(9-01)について記載された手法に従って、N-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-3-メチル-ベンゼンスルホンアミド(8-04)(15.0g、50.84mmol)から白色固体として合成した。

L C - M S : 326.2(M + H)。

【0142】

(10-04)の調製：

【化37】



30

N-(5-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-3-メチル-ベンゼンスルホンアミド

N-(5-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-3-メチル-ベンゼンスルホンアミド(10-04)(2.6g、27.12%)を、N-(5-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド(10-01)について記載された手法に従って、N-(5-ヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-3-メチル-ベンゼンスルホンアミド(9-04)(7.5g、23.07mmol)から白色固体として合成した。

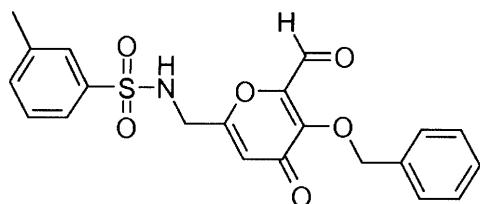
L C - M S : 415.8(M + H)。

【0143】

(11-04)の調製：

40

【化38】



N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

10

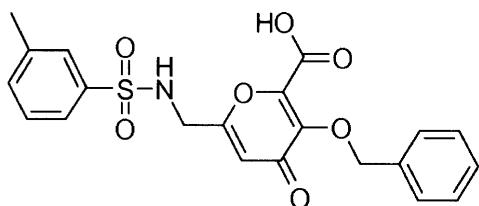
N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (11 - 04) (1 . 8 g、 75 . 28 %) を、 N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (11 - 01) について記載された手法に従って、 N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (10 - 04) (2 . 4 g、 5 . 78 mmol) から白色固体として合成した。

【0144】

(12 - 04) の調製 :

【化39】

20



3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸

3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 04) (1 . 6 g、 粗製物) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 01) について記載された手法に従って、 N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (11 - 04) (1 . 8 g、 4 . 35 mmol) から白色固体として合成した。

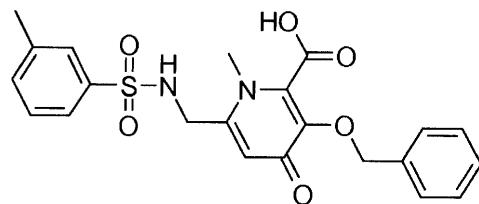
LC - MS : 429 . 8 (M + H) 。

【0145】

(13 - 04) の調製 :

【化40】

40



3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルア

50

ミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 04) (1 . 3 g、 78 . 77 %) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 4H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 04) (1 . 6 g、 3 . 73 mmol) から白色固体として合成した。

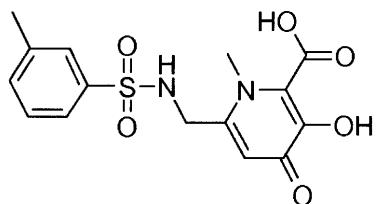
LC - MS : 443 . 2 (M + H) 。

【 0146 】

(14 - 04) の調製 :

【 化41 】

10



3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 04) (60 . 0 mg、 28 . 41 % 、 分取 HPLC により精製) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 04) (260 . 0 mg、 0 . 588 mmol) からオフホワイト色の固体として合成した。

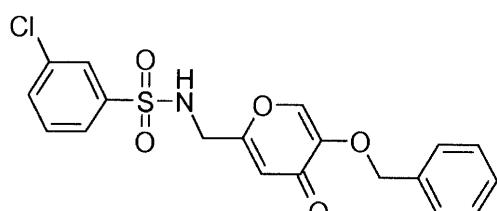
LC - MS : 353 . 2 (M + H) 。

【 0147 】

(7 - 05) の調製 :

【 化42 】

30



N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド (7 - 05) (25 . 0 g、 56 . 92 %) を、 N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (7 - 01) について記載された手法に従って、 2 - アミノメチル - 5 - ベンジルオキシ - ピラン - 4 - オン (5) (25 g、 108 . 22 mmol) 及び 3 - クロロ - ベンゼンスルホニルクロリド (6 - 05) (22 . 98 mL、 162 . 33 mmol) から褐色の固体として合成した。

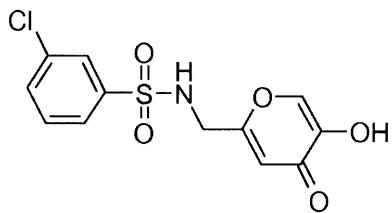
LC - MS : 406 . 0 (M + H) 。

【 0148 】

(8 - 05) の調製 :

40

【化43】



3 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド

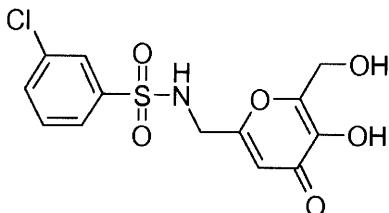
3 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (8 - 05) (14 . 0 g, 71 . 83 %) を、 N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (8 - 01) について記載された手法に従って、 N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド (7 - 05) (25 . 0 g, 61 . 73 mmol) から褐色の固体として合成した。

L C - M S : 316 . 0 (M + H) 。

【0149】

(9 - 05) の調製 :

【化44】



3 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド

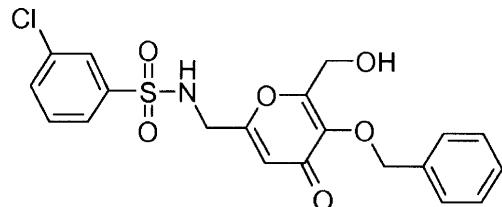
3 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (9 - 05) (7 . 3 g, 47 . 50 %) を、 N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (9 - 01) について記載された手法に従って、 3 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (8 - 05) (14 . 0 g, 44 . 44 mmol) から白色固体として合成した。

L C - M S : 346 . 0 (M + H) 。

【0150】

(10 - 05) の調製 :

【化45】



N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 -

10

20

30

40

50

イルメチル) - 3 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド (10 - 05) (2.2 g、24.88%) を、N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (10 - 01) について記載された手法に従って、3 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (9 - 05) (7.0 g、20.29 mmol) から白色固体として合成した。

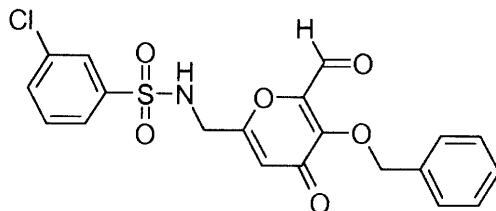
L C - M S : 436.2 (M + H)。

【0151】

(11 - 05) の調製 :

【化46】

10



N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド

20

N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド (11 - 05) (2.3 g、82.36%) を、N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (11 - 01) について記載された手法に従って、N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド (10 - 05) (2.8 g、6.44 mmol) から白色固体として合成した。

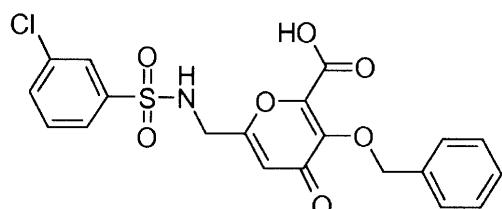
L C - M S : 433.6 (M + H)。

【0152】

(12 - 05) の調製 :

【化47】

30



3 - ベンジルオキシ - 6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - カルボン酸

40

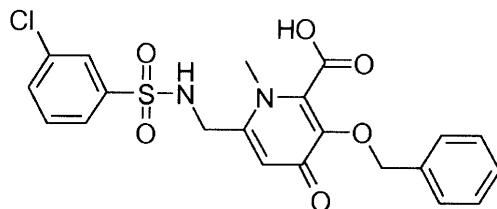
3 - ベンジルオキシ - 6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 05) (2.04 g、89.25%) を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 01) について記載された手法に従って、N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド (11 - 05) (2.2 g、5.08 mmol) から白色固体として合成した。

L C - M S : 447.8 (M - H)。

【0153】

(13 - 05) の調製 :

【化48】



3 - ベンジルオキシ - 6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1
- メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

10

3 - ベンジルオキシ - 6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] -
1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 05)
(1 . 62 g, 78 . 57 %) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベ
ンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸
(13 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 6 - [(3 - ク
ロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - カルボ
ン酸 (12 - 05) (2 . 0 g, 4 . 45 mmol) から黄色固体として合成した。

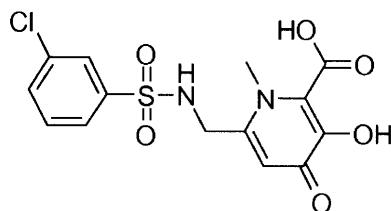
L C - M S : 462 . 6 (M + H) 。

【0154】

(14 - 05) の調製 :

20

【化49】



6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メ
チル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

30

6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 -
メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 05) (1
70 . 0 mg, 52 . 67 %) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒ
ドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (1
4 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 6 - [(3 - クロロ
- ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ
- ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 05) (400 . 0 mg, 0 . 866 mmol) からオフホワイト色の固体として合成した。

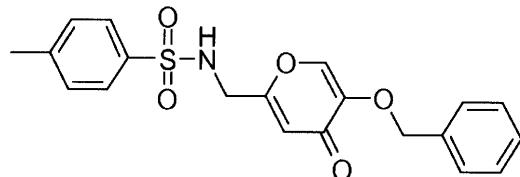
L C - M S : 373 . 0 (M + H) 。

【0155】

(7 - 06) の調製 :

40

【化50】



N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - メチル
- ベンゼンスルホンアミド

50

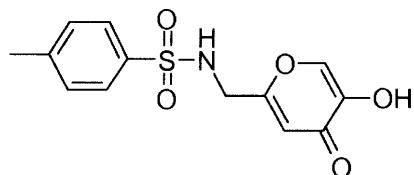
N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (7 - 0 6) (20 . 0 g、57 . 0 8 %) を、N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (7 - 0 1) について記載された手法に従って、2 - アミノメチル - 5 - ベンジルオキシ - ピラン - 4 - オン (5) (21 . 0 g、90 . 9 0 mmol) 及び 4 - メチル - ベンゼンスルホニルクロリド (6 - 0 6) (20 . 7 g、109 . 0 9 mmol) から淡褐色の固体として合成した。

L C - M S : 386 . 0 (M + H)。

【0156】

(8 - 0 6) の調製 :

【化51】



N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

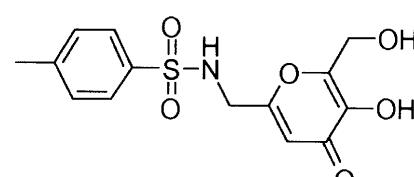
N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (8 - 0 6) (14 . 0 g、粗製物) を、N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (8 - 0 1) について記載された手法に従って、N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (7 - 0 6) (25 . 0 g、64 . 9 3 mmol) から淡褐色の固体として合成した。

L C - M S : 294 . 0 (M - H)。

【0157】

(9 - 0 6) の調製 :

【化52】



N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (9 - 0 6) (7 . 0 g、45 . 3 4 %) を、N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (9 - 0 1) について記載された手法に従って、N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (8 - 0 6) (14 . 0 g、47 . 4 5 mmol) から白色固体として合成した。

L C - M S : 326 . 2 (M + H)。

【0158】

(10 - 0 6) の調製 :

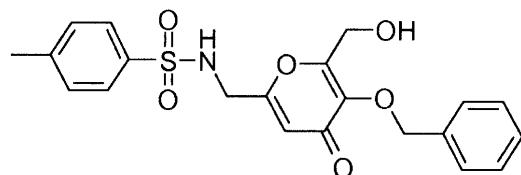
10

20

30

40

【化53】



N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (10 - 06) (3 . 7 g, 41 . 35 %) を、N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (10 - 01) について記載された手法に従って、N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (9 - 06) (7 . 0 g, 21 . 54 mmol) から白色固体として合成した。

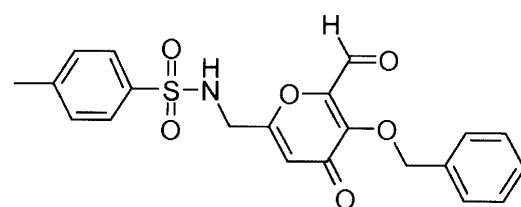
L C - M S : 416 . 2 (M + H) 。

【0159】

(11 - 06) の調製 :

【化54】

20



N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (11 - 06) (2 . 2 g, 59 . 62 %) を、N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (11 - 01) について記載された手法に従って、N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド (10 - 06) (3 . 7 g, 8 . 92 mmol) から黄色の粘着性の固体として合成した。

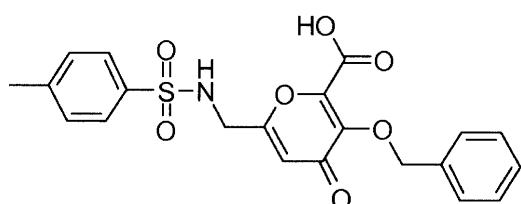
L C - M S : 414 . 2 (M + H) 。

【0160】

(12 - 06) の調製 :

【化55】

40



3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸

3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 06) について記載された手法に従って、3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (10 - 06) (3 . 7 g, 8 . 92 mmol) から白色固体として合成した。

50

ル] - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 06) (2.0 g、80.14%) を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 01) について記載された手法に従って、N - (5 - ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - メチル - ベンゼンスルホニアミド (11 - 06) (2.4 g、5.81 mmol) から白色固体として合成した。

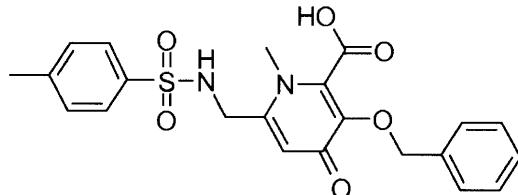
L C - M S : 430.0 (M + H)。

【0161】

(13 - 06) の調製 :

【化56】

10



3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 06) (1.6 g、70.51%) を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 01) について記載された手法に従って、3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 06) (2.2 g、5.13 mmol) から白色固体として合成した。

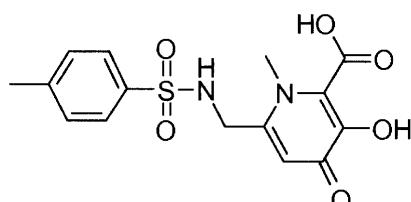
L C - M S : 443.0 (M + H)。

【0162】

(14 - 06) の調製 :

【化57】

30



3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 06) (30.0 mg、9.41%、分取HPLCにより精製) を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01) について記載された手法に従って、3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 06) (400.0 mg、0.905 mmol) からオフホワイト色の固体として合成した。

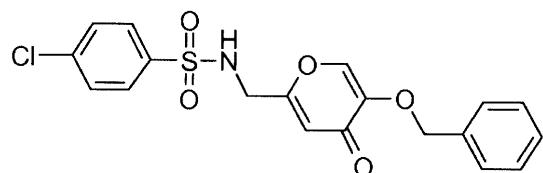
L C - M S : 352.6 (M + H)。

【0163】

(7 - 07) の調製 :

40

【化58】



N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - クロロ
- ベンゼンスルホンアミド

N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - クロロ
- ベンゼンスルホンアミド (7 - 07) (20.0 g, 56.92 %) を、N - (5 -
ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド
(7 - 01) について記載された手法に従って、2 - アミノメチル - 5 - ベンジルオキ
シ - ピラン - 4 - オン (5) (20.0 g, 86.58 mmol) 及び 4 - クロロ - ベン
ゼンスルホニルクロリド (6 - 07) (45.67 g, 216.45 mmol) から褐色
の固体として合成した。

L C - M S : 406.2 (M + H) 。

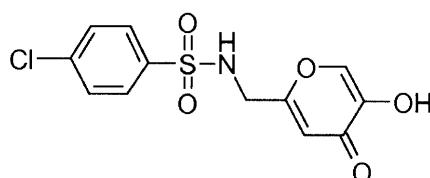
【0164】

(8 - 07) の調製 :

【化59】

10

20



4 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベ
ンゼンスルホンアミド

4 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) -
ベンゼンスルホンアミド (8 - 07) (14.0 g, 89.79 %) を、N - (5 - ヒド
ロキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (8 -
01) について記載された手法に従って、N - (5 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4 H
- ピラン - 2 - イルメチル) - 4 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド (7 - 07) (20
.0 g, 49.38 mmol) から淡褐色の固体として合成した。

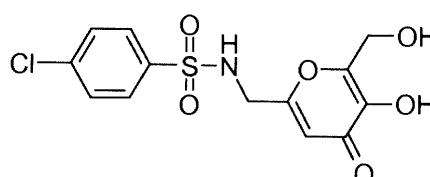
L C - M S : 316.0 (M + H) 。

30

【0165】

(9 - 07) の調製 :

【化60】



40

4 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン
- 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド

4 - クロロ - N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラ
ン - 2 - イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (9 - 07) (7.01 g, 45.62
%) を、N - (5 - ヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2
- イルメチル) - ベンゼンスルホンアミド (9 - 01) について記載された手法に従って

50

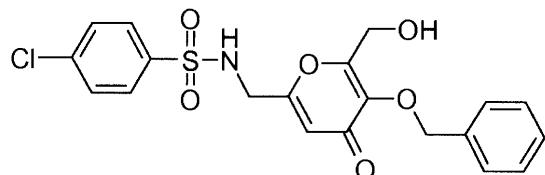
、4-クロロ-N-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド(8-07)(14.0g、44.44mmol)から淡黄色の固体として合成した。

LC-MS: 346.0(M+H)。

【0166】

(10-07)の調製:

【化61】



10

N-(5-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-4-クロロ-ベンゼンスルホンアミド

N-(5-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-4-クロロ-ベンゼンスルホンアミド(10-07)(3.5g、46.17%)を、N-(5-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド(10-01)について記載された手法に従って、4-クロロ-N-(5-ヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド(9-07)(6.0g、17.39mmol)から白色固体として合成した。

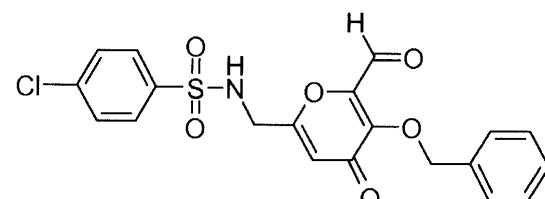
20

LC-MS: 436.2(M+H)。

【0167】

(11-07)の調製:

【化62】



30

N-(5-ベンジルオキシ-6-ホルミル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-4-クロロ-ベンゼンスルホンアミド

N-(5-ベンジルオキシ-6-ホルミル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-4-クロロ-ベンゼンスルホンアミド(11-07)(3.4g、85.22%)を、N-(5-ベンジルオキシ-6-ホルミル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド(11-01)について記載された手法に従って、N-(5-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルメチル)-4-クロロ-ベンゼンスルホンアミド(10-07)(4.0g、9.19mmol)から白色固体として合成した。

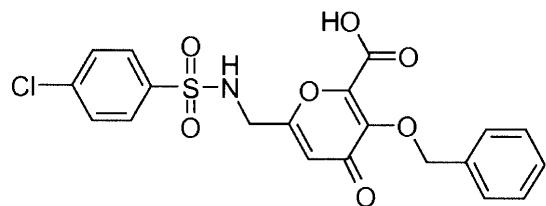
40

LC-MS: 433.8(M+H)。

【0168】

(12-07)の調製:

【化63】



3 - ベンジルオキシ - 6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 4
- オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸

10

3 - ベンジルオキシ - 6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 4
- オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 07) (3 . 0 g, 84 . 93 %)
を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 4
H - ピラン - 2 - カルボン酸 (12 - 01) について記載された手法に従って、N - (5
- ベンジルオキシ - 6 - ホルミル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 4 -
クロロ - ベンゼンスルホニアミド (11 - 07) (3 . 4 g, 7 . 85 mmol) から白
色固体として合成した。

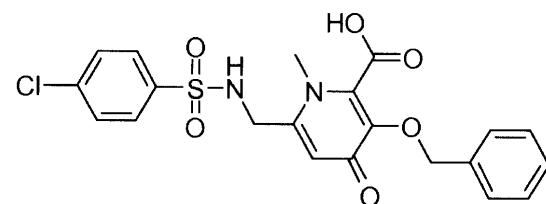
L C - M S : 450 . 2 (M + H) 。

【0169】

(13 - 07) の調製 :

20

【化64】



3 - ベンジルオキシ - 6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1
- メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

30

3 - ベンジルオキシ - 6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1
- メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 07)
(2 . 3 g, 74 . 36 %) を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベン
ジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (1
3 - 01) について記載された手法に従って、3 - ベンジルオキシ - 6 - [(4 - クロ
ロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン
酸 (12 - 07) (3 . 0 g, 6 . 68 mmol) から黄色固体として合成した。

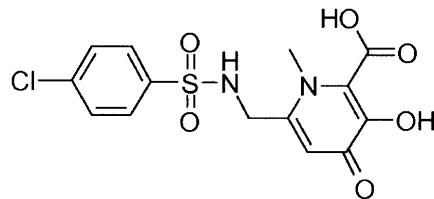
L C - M S : 462 . 8 (M + H) 。

【0170】

(14 - 07) の調製 :

40

【化65】



6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メ
チル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 -

50

メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 07) (140 . 0 m g 、 31 . 55 %) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 07) (550 . 0 m g 、 1 . 19 m m o l) から褐色の固体として合成した。

L C - M S : 372 . 8 (M + H) 。

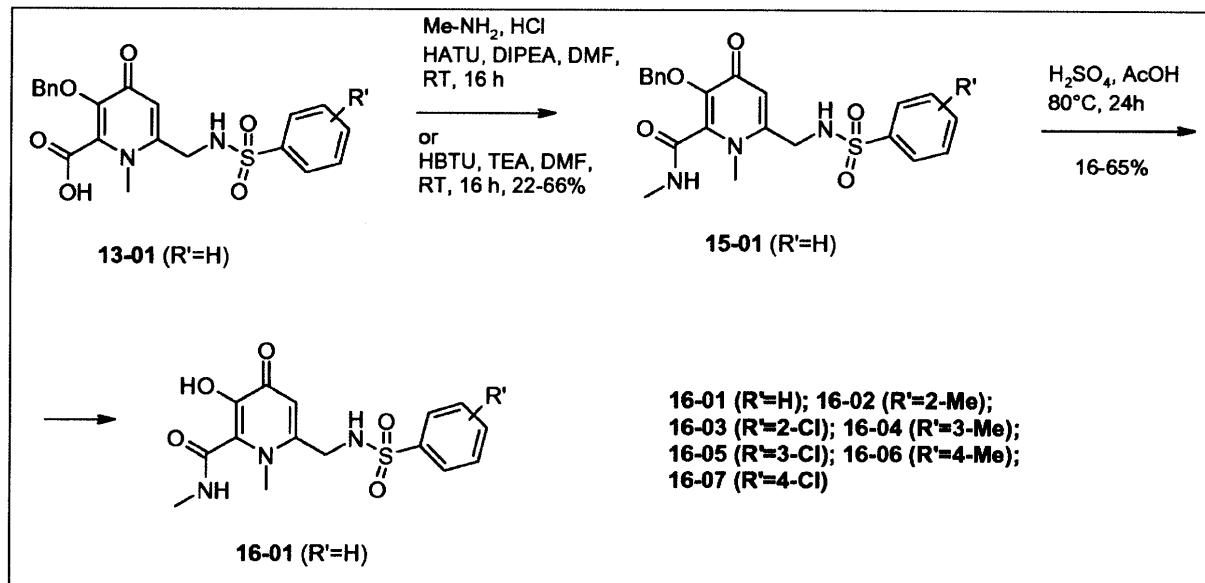
【 0171 】

【 化 66 】

10

(16 - 01) ~ (16 - 07) についての合成経路 :

スキーム 2:



20

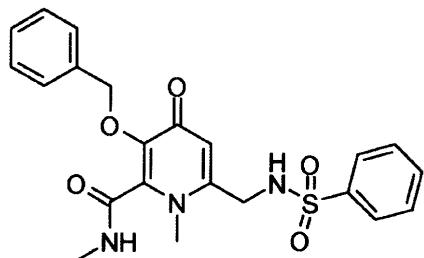
【 0172 】

30

実験 :

(15 - 01) の調製 :

【 化 67 】



40

6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド

ジメチルホルムアミド (10 m L) 中の 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 01) (400 . 0 m g 、 0 . 935 m m o l) の攪拌した溶液に H A T U (O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) (426 . 17 m g 、 1 . 12 m m o l) 及びジイソプロピルエチルアミン (1 . 08 m L 、 6 . 54 m m o l) を添加した。その混合物を 30 分間攪拌した後、メチルアミン塩酸塩 (189 . 31 m g 、 2 . 80 m m o l)

50

)を添加し、その反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の完了後、氷冷水で反応をクエンチし、その反応混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。その後、それを、順相カラムクロマトグラフィーを使用して精製し、白色の固体として6-(ベンゼンスルホニルアミノ-メチル)-3-ベンジルオキシ-1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド(15-01)(180.0mg、43.62%)を得た。

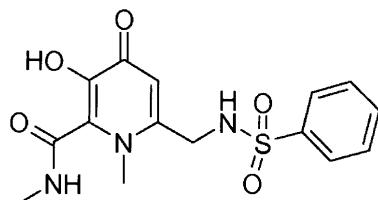
L C M S : 442.0 ($M + H$)。

【0173】

(16-01)の調製:

【化68】

10



6-(ベンゼンスルホニルアミノ-メチル)-3-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

20

6-(ベンゼンスルホニルアミノ-メチル)-3-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド(16-01)(45.0mg、33.22%、分取HPLCにより精製)を、6-(ベンゼンスルホニルアミノ-メチル)-3-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸(14-01)について記載された手法に従って、6-(ベンゼンスルホニルアミノ-メチル)-3-ベンジルオキシ-1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド(15-01)(170.0mg、0.385mmol)からオフホワイト色の固体として合成した。

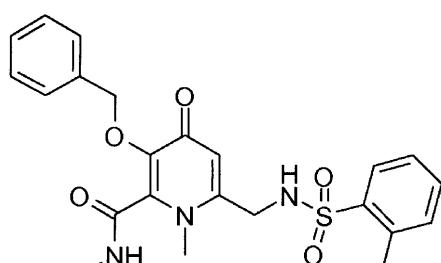
L C M S : 351.8 ($M + H$)。

30

【0174】

(15-02)の調製:

【化69】



3-ベンジルオキシ-1-メチル-4-オキソ-6-[トルエン-2-スルホニルアミノ]-メチル]-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

40

ジメチルホルムアミド(10mL)中の3-ベンジルオキシ-1-メチル-4-オキソ-6-[トルエン-2-スルホニルアミノ]-メチル]-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸(13-02)(600.0mg、1.36mmol)の攪拌した溶液にHBTU(O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスフェート)(772.74mg、2.04mmol)及びトリエチルアミンEt₃N(0.942mL、6.78mmol)を添加した。その混合物を30分間攪拌した後、メチルアミン塩酸塩(274.88mg、4.07mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の完了後、氷冷水で反応をクエンチした

50

後、酢酸エチルで抽出した。その後、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。その後、それを、順相カラムクロマトグラフィーを使用して精製し、オフホワイト色の固体として3-ベンジルオキシ-1-メチル-4-オキソ-6-[(トルエン-2-スルホニルアミノ)-メチル]-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド(15-02)(140.0mg、22.64%)を得た。

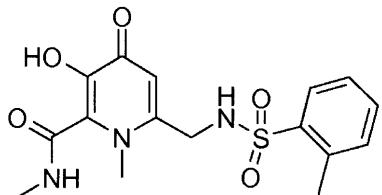
L C - M S : 456.0 (M + H)。

【0175】

(16-02)の調製:

【化70】

10



3-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-6-[(トルエン-2-スルホニルアミノ)-メチル]-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド
3-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-6-[(トルエン-2-スルホニルアミノ)-メチル]-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド(16-02)(40.0mg、35.50%、分取HPLCにより精製)を、6-(ベンゼンスルホニルアミノ-メチル)-3-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸(14-01)について記載された手法に従って、3-ベンジルオキシ-1-メチル-4-オキソ-6-[(トルエン-2-スルホニルアミノ)-メチル]-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド(15-02)(140.0mg、0.308mmol)からオフホワイト色の固体として合成した。

20

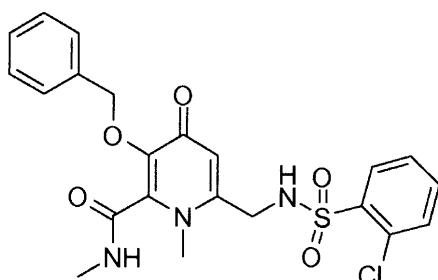
L C - M S : 365.8 (M + H)。

【0176】

(15-03)の調製:

【化71】

30



40

3-ベンジルオキシ-6-[(2-クロロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-メチル]-1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド
3-ベンジルオキシ-6-[(2-クロロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-メチル]-1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド(15-03)(210.0mg、58.24%)を、6-(ベンゼンスルホニルアミノ-メチル)-3-ベンジルオキシ-1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド(15-01)について記載された手法に従って、3-ベンジルオキシ-6-[(2-クロロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-メチル]-1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸(13-03)(350.0mg、0.758mmol)から褐色の固体として合成した。

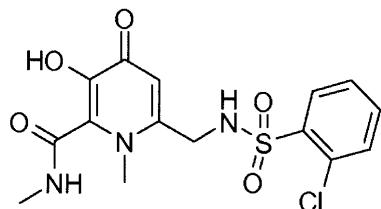
50

L C - M S : 476.2 (M + H)。

【0177】

(16-03) の調製 :

【化72】



10

6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド

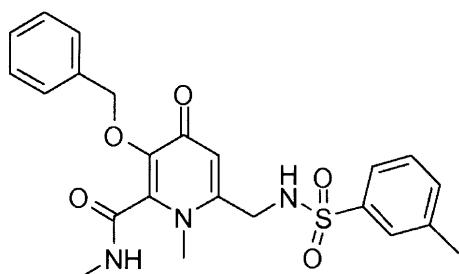
6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (16 - 03) (110.0 mg, 52.09%、分取 HPLC により精製) を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01) について記載された手法に従って、3 - ベンジルオキシ - 6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (15 - 03) (260.0 mg, 0.547 mmol) から黄色固体として合成した。 20

L C - M S : 386.2 (M + H)。

【0178】

(15-04) の調製 :

【化73】



30

3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド

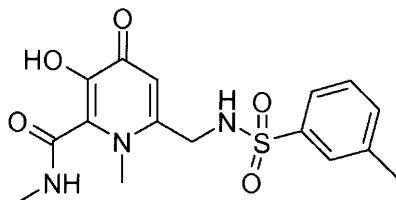
3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (15 - 04) (250.0 mg, 60.64%) を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (15 - 01) について記載された手法に従って、3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 04) (400.0 mg, 0.905 mmol) から白色固体として合成した。 40

L C - M S : 455.8 (M + H)。

【0179】

(16-04) の調製 :

【化74】



3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド 10

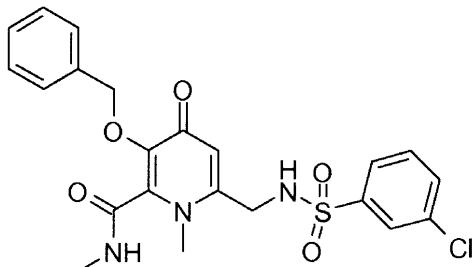
3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (16 - 04) (35.0 mg、16.76%、分取HPLCにより精製)を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01)について記載された手法に従って、3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (14 - 11) (260.0 mg、0.571 mmol)からオフホワイト色の固体として合成した。

LC - MS : 366.2 (M + H)。

【0180】

(15 - 05) の調製 :

【化75】



3 - ベンジルオキシ - 6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド 30

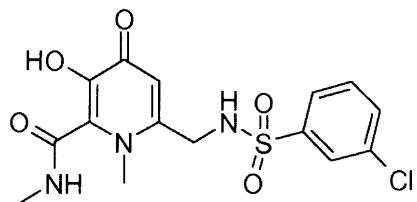
3 - ベンジルオキシ - 6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (15 - 05) (410.0 mg、66.33%)を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (15 - 01)について記載された手法に従って、3 - ベンジルオキシ - 6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 05) (600.0 mg、1.299 mmol)から白色固体として合成した。

LC - MS : 476.0 (M + H)。

【0181】

(16 - 05) の調製 :

【化76】



6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド 10

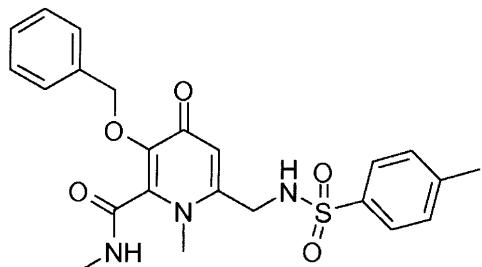
6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (16 - 05) (193.0 mg, 59.40 %, 分取 HPLC により精製) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (15 - 05) (400.0 mg, 0.84 mmol) からオフホワイト色の固体として合成した。

L C - M S : 385.8 (M + H) 。 20

【0182】

(15 - 06) の調製 :

【化77】



3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド 30

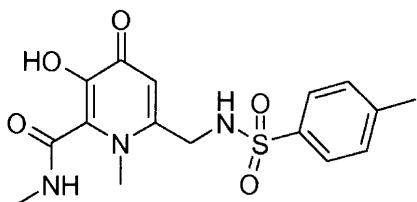
3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (15 - 06) (280.0 mg, 54.34 %) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (15 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 06) (500.0 mg, 1 . 13 mmol) からオフホワイト色の固体として合成した。

L C - M S : 456.0 (M + H) 。 40

【0183】

(16 - 06) の調製 :

【化78】



3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド 10

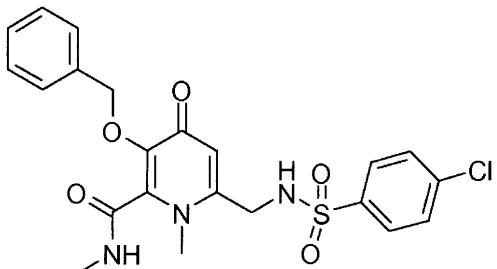
3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (16 - 06) (120.0 mg、59.77%、分取HPLCにより精製)を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01)について記載された手法に従って、3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (15 - 06) (250.0 mg、0.549 mmol)からオフホワイト色の固体として合成した。

LC - MS : 366.0 (M + H)。

【0184】

(15 - 07) の調製 :

【化79】



3 - ベンジルオキシ - 6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド 30

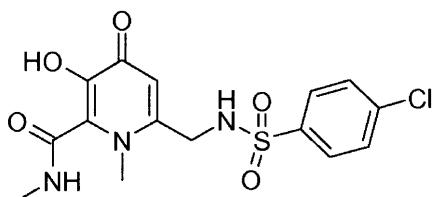
3 - ベンジルオキシ - 6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (15 - 07) (340.0 mg、66.01%)を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (15 - 01)について記載された手法に従って、3 - ベンジルオキシ - 6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 07) (500.0 mg、1.08 mmol)から淡黄色の固体として合成した。

LC - MS : 476.2 (M + H)。

【0185】

(16 - 07) の調製 :

【化 8 0】



6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド 10

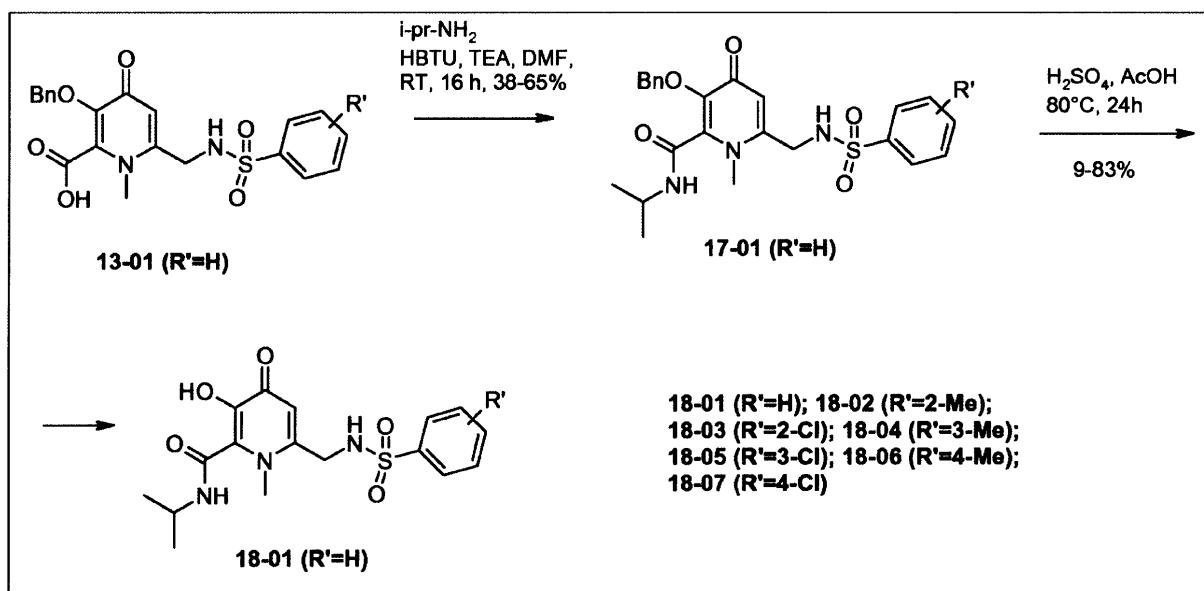
6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (16 - 07) (375.0 mg, 65.95 %, 分取 HPLC により精製) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド (15 - 07) (700.0 mg, 1.47 mmol) から明るいピンク色の固体として合成した。

L C - M S : 386.0 (M + H) 。 20

【0186】

【化 8 1】

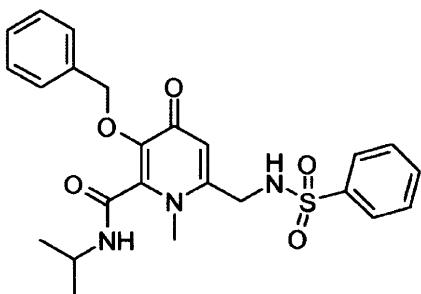
スキーム 3: (18-01) ~ (18-07) についての合成経路 :



【0187】

(17 - 01) の調製 :

【化 8 2】



10

6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド

ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 01) (250 . 0 mg、0 . 584 mmol) の攪拌した溶液に HBTU (O - ベンゾトリアゾール - N , N , N' , N' - テトラメチル - ウロニウム - ヘキサフルオロ - ホスフェート) (332 . 28 mg、0 . 876 mmol) 及び TEA (トリエチルアミン) (0 . 406 mL、2 . 92 mmol) を添加した。その反応物を 30 分間攪拌した後、イソプロピルアミン (0 . 171 mL、1 . 75 mmol) を添加し、その反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、氷冷水で反応をクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。その後、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。その後、それを、順相カラムクロマトグラフィーを使用して精製し、ゴム状の液体として 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 01) (180 . 0 mg、65 . 63 %) を得た。

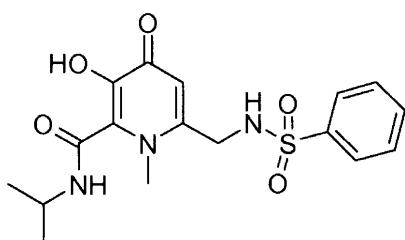
L C M S : 470 . 0 (M + H)。

20

【0188】

(18 - 01) の調製 :

【化 8 3】



30

6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド

6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (18 - 01) (110 . 0 mg、48 . 56 %、分取 HPLC により精製) を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01) について記載された手法に従って、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 01) (280 . 0 mg、0 . 597 mmol) からオフホワイト色の固体として合成した。

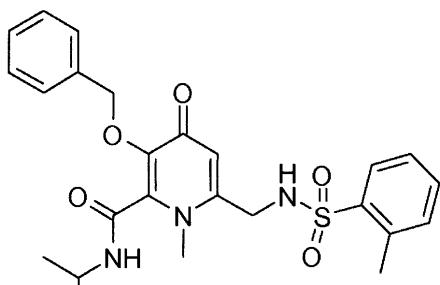
L C M S : 380 . 0 (M + H)。

40

【0189】

(17 - 02) の調製 :

【化84】



3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド 10

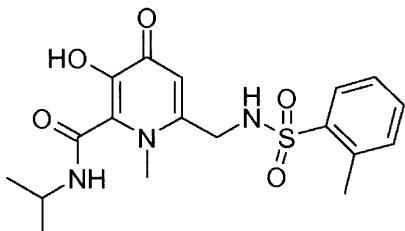
3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 02) (250 . 0 mg、 45 . 70 %) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 02) (500 . 0 mg、 1 . 13 mmol) から黄色固体として合成した。

L C - M S : 484 . 0 (M + H) 。 20

【0190】

(18 - 02) の調製 :

【化85】



30

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド

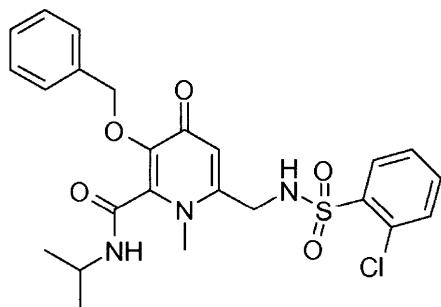
3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (18 - 02) (110 . 0 mg、 54 . 01 %、 分取 HPLC により精製) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 02) (250 . 0 mg、 0 . 518 mmol) からオフホワイト色の固体として合成した。

L C - M S : 394 . 2 (M + H) 。 40

【0191】

(17 - 03) の調製 :

【化86】



10

3 - ベンジルオキシ - 6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド

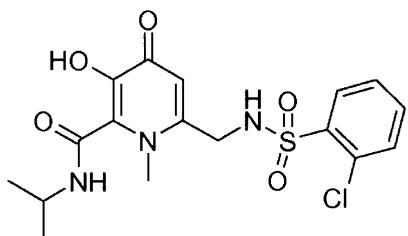
3 - ベンジルオキシ - 6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 03) (250 . 0 m g , 45 . 0 %) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 03) (500 . 0 m g , 1 . 08 m m o l) から褐色の固体として合成した。 20

L C - M S : 504 . 3 (M + H) 。

【0192】

(18 - 03) の調製 :

【化87】



30

6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド

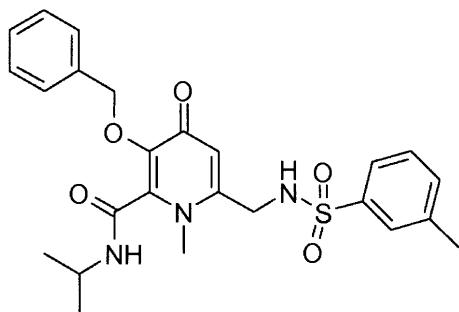
6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (18 - 03) (38 . 0 m g , 19 . 24 % , 分取 H P L C により精製) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 6 - [(2 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 03) (240 . 0 m g , 0 . 477 m m o l) からオフホワイト色の固体として合成した。 40

L C - M S : 414 . 2 (M + H) 。

【0193】

(17 - 04) の調製 :

【化88】



10

3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド
3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 04) (250 . 0 mg , 45 . 70 %) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 04) (500 . 0 mg , 1 . 13 mmol) から白色固体として合成した。

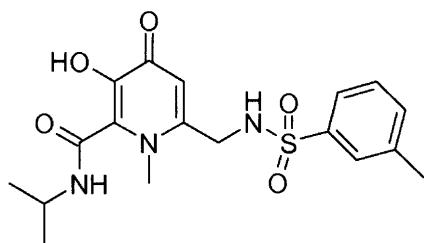
20

L C - M S : 484 . 2 (M + H) 。

【0194】

(18 - 04) の調製 :

【化89】



30

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド
3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (18 - 04) (20 . 0 mg , 9 . 82 % 、分取 HPLC により精製) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 3 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 04) (250 . 0 mg , 0 . 518 mmol) から白色固体として合成した。

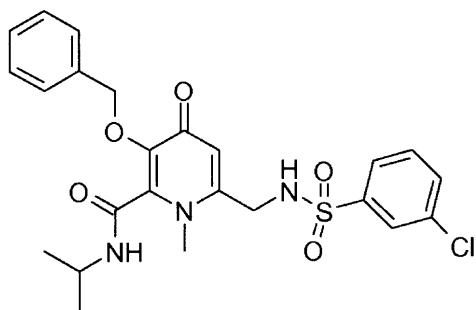
40

L C - M S : 394 . 4 (M + H) 。

【0195】

(17 - 05) の調製 :

【化90】



10

3 - ベンジルオキシ - 6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド

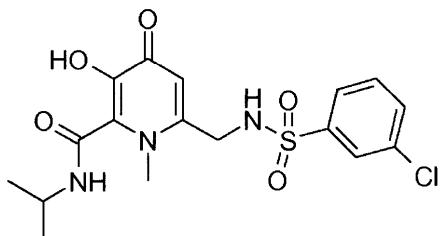
3 - ベンジルオキシ - 6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 05) (363 . 0 m g 、 55 . 46 %) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 05) (600 . 0 m g 、 1 . 29 m m o l) からゴム状の液体として合成した。

L C - M S : 504 . 2 (M + H) 。

【0196】

(18 - 05) の調製 :

【化91】



30

6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド

6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (18 - 05) (110 . 0 m g 、 38 . 2 % 、 分取 H P L C により精製) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 6 - [(3 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 05) (350 . 0 m g 、 0 . 69 m m o l) から白色固体として合成した。

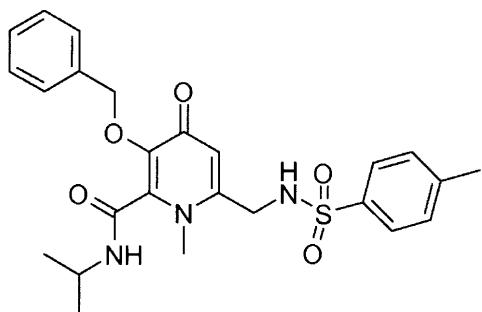
L C - M S : 414 . 2 (M + H) 。

【0197】

(17 - 06) の調製 :

40

【化92】



10

3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 06) (250.0mg、38.08%) を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 01) について記載された手法に従って、3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 06) (600.0mg、1.36mmol) から褐色の固体として合成した。

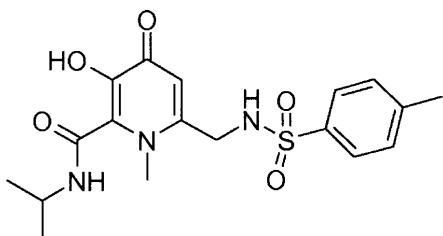
20

L C - M S : 484.2 (M + H)。

【0198】

(18 - 06) の調製 :

【化93】



30

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (18 - 06) (190.0mg、83.3%、分取HPLCにより精製) を、6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01) について記載された手法に従って、3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 6 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 06) (280.0mg、0.58mmol) からオフホワイト色の固体として合成した。

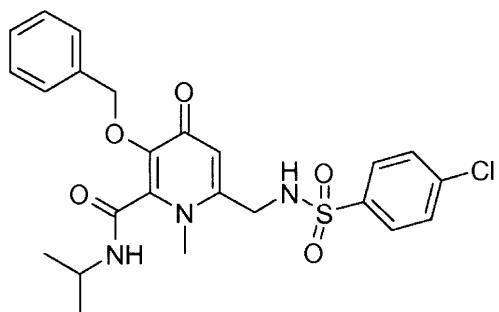
40

L C - M S : 394.0 (M + H)。

【0199】

(17 - 07) の調製 :

【化94】



10

3 - ベンジルオキシ - 6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド

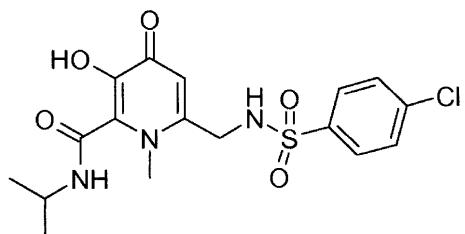
3 - ベンジルオキシ - 6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 07) (290 . 0 mg、 53 . 17 %) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (13 - 07) (500 . 0 mg、 1 . 08 mmol) から淡黄色の固体として合成した。

L C - M S : 504 . 0 (M + H) 。

【0200】

(18 - 07) の調製 :

【化95】



30

6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド

6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (18 - 07) (250 . 0 mg、 50 . 64 %、 分取 HPLC により精製) を、 6 - (ベンゼンスルホニルアミノ - メチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (14 - 01) について記載された手法に従って、 3 - ベンジルオキシ - 6 - [(4 - クロロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルアミド (17 - 07) (600 . 0 mg、 1 . 19 mmol) からオフホワイト色の固体として合成した。

L C - M S : 414 . 2 (M + H) 。

【手続補正書】

【提出日】 平成26年8月11日(2014.8.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】 特許請求の範囲

【補正対象項目名】 全文

【補正方法】 変更

40

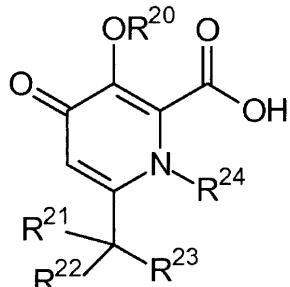
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(II)を有し、任意に、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形、プロドラッグ、コドラッグ、共結晶、互変異生体、ラセミ体、エナンチオマー、若しくはジアステロマー、又はそれらの混合物の形態であってもよい化合物：

【化1】



(II)

(式中、

X^{20} は、 NR^{25} 、 $N(R^{25})C(O)$ 、 $C(O)NR^{25}$ 、 O 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $N(R^{25})SO_2$ 、 SO_2NR^{25} 、 S 、 SO 、又は SO_2 であり、

R^{20} は- H 、- $C_{1~6}$ アルキル基又は- $C(O)-C_{1~6}$ アルキル基であり、

R^{21} は、- H 、- $C_{1~6}$ アルキル基又は1つ若しくは複数のハロゲン原子により置換された- $C_{1~6}$ アルキル基であり、

R^{22} は、- H 、- $C_{1~6}$ アルキル基又は1つ若しくは複数のハロゲン原子により置換された- $C_{1~6}$ アルキル基であるか、又は、

R^{21} と R^{22} とは共に3員～7員の炭素環又は複素環を形成するように結合されていてもよく、

R^{23} は- R^{26} 、又は- $X^{20}-R^{26}$ であり、

R^{24} は、 H 又は $C_{1~6}$ アルキル基であり、

R^{25} は、- H 、-(任意に置換された $C_{1~6}$ アルキル)、-(任意に置換された $C_{3~7}$ シクロアルキル)、-(任意に置換されたアリール)、- $C_{1~4}$ アルキル-(任意に置換された $C_{3~7}$ シクロアルキル)、又は- $C_{1~4}$ アルキル-(任意に置換されたアリール)であり、

R^{26} は、-(5～20の炭素原子を含有し、任意に、 O 、 N 及び S から選択される1～4のヘテロ原子を含有し、少なくとも1つの環を含有する、任意に置換された炭化水素基)であり、

R^{27} は、- H 、- $C_{1~6}$ アルキル又は- $(CH_2CH_2O)_rH$ であり、

R^{28} は- H 、又は- $C_{1~6}$ アルキルであり、

R は、- $C_{1~6}$ アルキル、- $C(O)-C_{1~6}$ アルキル、- Hal 、- CF_3 、- CN 、- $COOR^{27}$ 、- OR^{27} 、- $(CH_2)_qNR^{27}R^{28}$ 、- $C(O)-NR^{27}R^{28}$ 、及び- $NR^{27}-C(O)-C_{1~6}$ アルキルから独立して選択され、

q は0～4であり、

r は1～3であり、

前記アルキル基、アリール基、炭化水素基及び/又はシクロアルキル基は任意に1つ又は複数の置換基 R で置換されていてもよい)

であって、

前記プロドラッグは、 R^{20} が $P(O)(O)OR^{19}$ 、 $C(O)OR^{19}$ 、 $C(O)R^{19}$ 又は $C-R^{29}$ に置換されている化合物である(式中、 R^{19} は $C_{5~10}$ アリール

、C₁～₆アルキル-C₅～₁₀アリール、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルキル(-O-C₁～₆アルキル)_n(n=1～30)、C₁～₆アルキル-C(O)OR、及びC₅～₁₀アリール-C(O)ORから選択され、R²～⁹はC₁～₆アルキル(-O-C₁～₆アルキル)_n(n=1～30)、C₁～₆アルキル-C(O)OR、及びC₅～₁₀アリール-C(O)ORから選択される(式中、Rは、H、又はC₁～₆アルキルである)）、化合物。

【請求項2】

R²～³が-R²～⁶である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R²～³が-X²～⁰-R²～⁶であり、X²～⁰がN(R²～⁵)SO₂である、請求項1に記載の化合物。

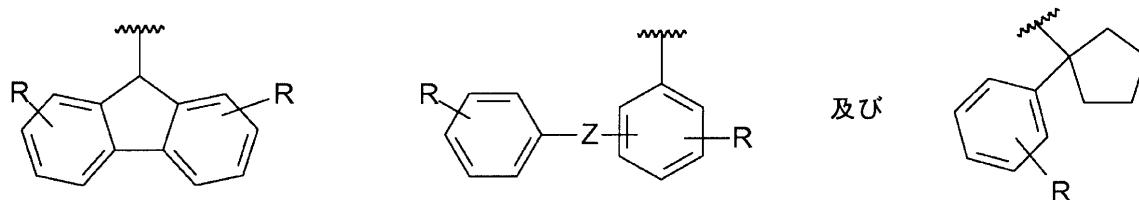
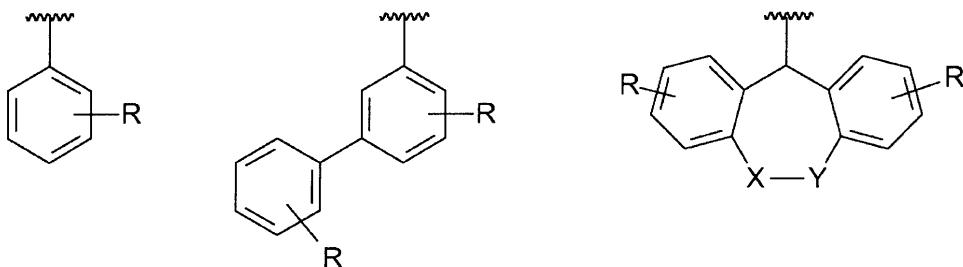
【請求項4】

R²～¹及びR²～²が-Hである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R²～⁶が、下記：

【化2】



(式中、

Xが不在、CH₂、NH、C(O)）NH、S又はOであり、

YがCH₂であり、

ZがO又はSであり、

Rが、-H、-C₁～₆アルキル、-CF₃、-ハロゲン、-CN、-OH、及び-O-C₁～₆アルキルから独立して選択される)

から選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

請求項1～5のいずれか一項に記載の一般式(I1)を有し、任意に、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形、プロドラッグ、コドラッグ、共結晶、互変異生体、ラセミ体、エナンチオマー、若しくはジアステレオマー、又はそれらの混合物の形態であってもよい化合物と、任意に、1つ又は複数の薬学的に許容可能な添加剤及び／又は担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項7】

一般式(I1)を有する化合物とは異なるポリメラーゼ阻害剤、ノイラミニダーゼ阻害剤、M2チャネル阻害剤、アルファグルコシダーゼ阻害剤、別のインフルエンザ標的のリガンド、抗生物質、抗炎症剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、EPリガンド、プラジキニンリガンド、及びカンナビノイドリガンドからなる群から選択される少なくとも1種の更なる薬剤を更に含む、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の一般式（II）を有し、任意に、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形、プロドラッグ、コドラッグ、共結晶、互変異生体、ラセミ体、エナンチオマー、若しくはジアステレオマー、又はそれらの混合物の形態であってもよい化合物であって、ウイルス性疾患の治療、改善又は予防のために用いられる化合物。

【請求項 9】

ウイルス性疾患を治療、改善又は予防する方法であって、それを必要とする患者に、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の一般式（II）を有し、任意に、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形、プロドラッグ、コドラッグ、共結晶、互変異生体、ラセミ体、エナンチオマー、若しくはジアステレオマー、又はそれらの混合物の形態であってもよい有効量の化合物を投与することを含む、ウイルス性疾患を治療、改善又は予防する方法。

【請求項 10】

前記ウイルス性疾患がヘルペスウイルス科、レトロウイルス科、フィロウイルス科、パラミクソウイルス科、ラブドウイルス科、オルトミクソウイルス科、ブニヤウイルス科、アレナウイルス科、コロナウイルス科、ピコルナウイルス科、トガウイルス科、又はフラビウイルス科のウイルスによって引き起こされ、より具体的には前記ウイルス性疾患がインフルエンザである、請求項 8 に記載の化合物又は請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

一般式（II）を有する化合物とは異なるポリメラーゼ阻害剤、ノイラミニダーゼ阻害剤、M 2 チャネル阻害剤、アルファグルコシダーゼ阻害剤、別のインフルエンザ標的のリガンド、抗生物質、抗炎症剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、E P リガンド、プラジキニンリガンド、及びカンナビノイドリガンドからなる群から選択される少なくとも 1 種の更なる薬剤を、一般式（II）を有する化合物と同時に、それと順次に又はそれとは別々に投与する、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物又は方法。

【請求項 12】

前記一般式（II）を有する化合物が、本明細書に開示の F R E T エンドヌクレアーゼ活性アッセイにおいて約 40 μM 未満の I C₅₀ を示す、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物、医薬組成物又は方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/050166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/78 A61K31/4412 A61P43/00
ADD.

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)
C07D A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/074513 A2 (MERCK & CO INC [US]; ANGELETTI P ISTITUTO RICERCHE BIO [IT]; JONES PHILIP) 18 August 2005 (2005-08-18) abstract page 11, line 10 - page 13, line 14; claims 1-8,13-18 ----- EP 2 412 708 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 1 February 2012 (2012-02-01) abstract examples 1-247; table 36 -----	1-12
X		1-12 -/-

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

Date of mailing of the international search report

21 March 2014

01/04/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goss, Ilaria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/050166

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CIANCI C ET AL: "IDENTIFICATION OF N-HYDROXAMIC ACID AND N-HYDROXYIMIDE COMPOUNDS THAT INHIBIT THE INFLUENZA VIRUS POLYMERASE", ANTI VIRAL CHEMISTRY & CHEMOTHERAPY, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBL., LONDON, GB, vol. 7, no. 6, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 353-360, XP002925548, ISSN: 0956-3202 the whole document</p> <p>-----</p> <p>LIU Z D ET AL: "SYNTHESIS OF 2-AMIDO-3-HYDROXPYRIDIN-4(1H)-ONES: NOVEL IRON CHELATORS WITH ENHANCED PFE3+ VALUES", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 9, no. 3, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 563-573, XP001121004, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/S0968-0896(00)00273-X the whole document</p> <p>-----</p>	1-12
A		1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2014/050166

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2005074513	A2 18-08-2005	AU 2005211349	A1 18-08-2005	
		CA 2554120	A1 18-08-2005	
		CN 101014571	A 08-08-2007	
		EP 1713773	A2 25-10-2006	
		JP 2007519735	A 19-07-2007	
		US 2007155744	A1 05-07-2007	
		WO 2005074513	A2 18-08-2005	
<hr/>				
EP 2412708	A1 01-02-2012	EP 2412708	A1 01-02-2012	
		US 2012022255	A1 26-01-2012	
		WO 2010110231	A1 30-09-2010	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,H,R,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,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

(71)出願人 314012353

ヨーロピアン モレキュラー バイオロジー ラボラトリー
ドイツ国 6 9 1 1 7 ハイデルベルクマイアーホフシュトラーセ 1

(74)代理人 110000796

特許業務法人三枝国際特許事務所

(72)発明者 ヴォルカーシュトルファー アンドレア

オーストリア国 エー - 1 1 7 0 ウィーン ウルバンガッセ 8 / 2 5 - 2 6

(72)発明者 ソラル オリヴィエ

オーストリア国 エー - 1 1 9 0 ウィーン グジツガッセ 5 / 1

(72)発明者 ハンドラー ノルベルト

オーストリア国 エー - 1 1 7 0 ウィーン ノイヴァルデッガー シュトラーセ 3 5 / 2 / 3

(72)発明者 ブッシュマン ヘルムート

ドイツ国 5 2 0 7 6 アーヘン シュパーバーヴェーク 1 5

(72)発明者 キューザック ステファン

フランス国 エフ - 3 8 1 7 0 セイシネ - パリーゼ ルート ドゥ サン ニジエ 6 5 3

(72)発明者 スミス マーク

アメリカ合衆国 9 4 1 0 9 カリフォルニア州 サンフランシスコ サター ストリート 1 0
8 0 アパートメント 4 0 1

(72)発明者 ソ ソン - サウ

アメリカ合衆国 0 7 0 4 4 ニュージャージー州 ヴェローナ ウエストオーバー ロード 1
1

(72)発明者 ホーリー ロナルド チャールズ

アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォルニア州 サンフランシスコ キング ストリート 2 5
5 アパート 8 1 0

F ターム(参考) 4C055 AA04 BA03 BA06 BA27 BA57 BA58 BB16 CA02 CA42 DA42
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 MA01 MA04 NA14 ZB33