

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4370164号
(P4370164)

(45) 発行日 平成21年11月25日(2009.11.25)

(24) 登録日 平成21年9月4日(2009.9.4)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/706
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C O 7 H 19/04 (2006.01)	C O 7 H 19/04

請求項の数 30 (全 87 頁)

(21) 出願番号	特願2003-520757 (P2003-520757)	(73) 特許権者	000003698
(86) (22) 出願日	平成14年8月13日(2002.8.13)		富山化学工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2002/008250		東京都新宿区西新宿3丁目2番5号
(87) 国際公開番号	W02003/015798	(74) 代理人	100066692
(87) 国際公開日	平成15年2月27日(2003.2.27)		弁理士 浅村 皓
審査請求日	平成17年7月15日(2005.7.15)	(74) 代理人	100072040
(31) 優先権主張番号	特願2001-245896 (P2001-245896)		弁理士 浅村 肇
(32) 優先日	平成13年8月14日(2001.8.14)	(74) 代理人	100107504
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		弁理士 安藤 克則
		(74) 代理人	100102897
			弁理士 池田 幸弘
		(72) 発明者	古田 要介
			富山県富山市本郷町255番地18
		(72) 発明者	江川 裕之
			富山県富山市金山新東612番地

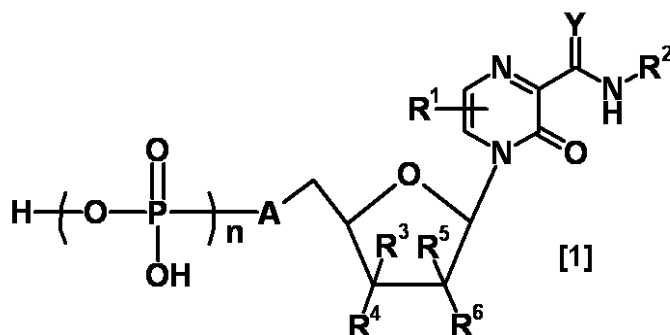
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なウイルス増殖阻害・殺ウイルス方法および新規なピラジンヌクレオチド・ピラジンヌクレオシド類似体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 [1]



「式中、 R^1 は、水素原子またはピラジン環の置換基を； R^2 は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を；Aは、酸素原子またはメチレン基を；Yは、酸素原子またはイミノ基を；nは、0～3の整数を示す。」で表されるピラジンヌクレオチド類似体またはその塩を利用することを特徴とするウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法であって、

但し、ヒトを治療する方法を除く、
ウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

【請求項 2】

一般式〔1〕で表されるピラジンスクレオチド類似体において、Yが酸素原子である化合物またはその塩を利用することを特徴とする請求項 1 に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

【請求項 3】

一般式〔1〕で表されるピラジンスクレオチド類似体において、nが1～3である化合物またはその塩を利用することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

【請求項 4】

一般式〔1〕で表されるピラジンスクレオチド類似体において、ピラジン環の置換基が、ハロゲン原子；ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アミノまたはアルキルアミノ基で置換されていてもよいアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキルまたはアルケニル基；シクロアルキル基；ヒドロキシル基；アルコキシ基；シクロアルキルオキシ基；アルコキシカルボニル基；メルカプト基；アリール基で置換されてもよいアルキルチオ基；アリール基；アリールオキシ基；アリールチオ基；アリールアミノ基；シアノ基；ニトロ基；アシル基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基；アシル基；カルボキシル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；アルキルカルバモイル基および複素環式基から選ばれる一つ以上の基である化合物またはその塩を利用することを特徴とする請求項 1～3 のいずれか一項に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

【請求項 5】

一般式〔1〕で表されるピラジンスクレオチド類似体において、nが3である化合物またはその塩を利用することを特徴とする請求項 1～4 のいずれか一項に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

【請求項 6】

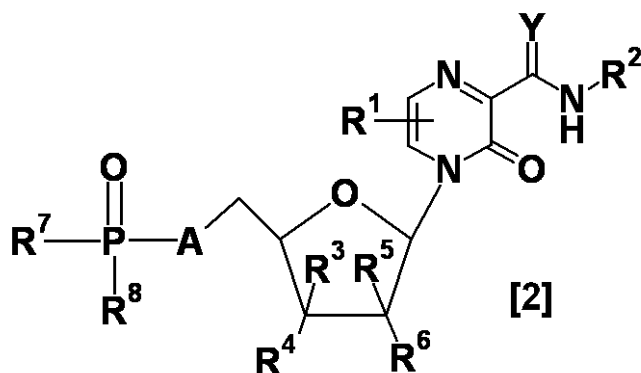
キナーゼによって生成される一般式〔1〕のピラジンスクレオチド類似体またはその塩を利用することを特徴とする請求項 1～5 のいずれか一項に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

【請求項 7】

ヌクレオチドキナーゼによって生成される一般式〔1〕のピラジンスクレオチド類似体またはその塩を利用することを特徴とする請求項 1～5 のいずれか一項に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

【請求項 8】

一般式〔1〕のピラジンスクレオチド類似体またはその塩が、一般式〔2〕

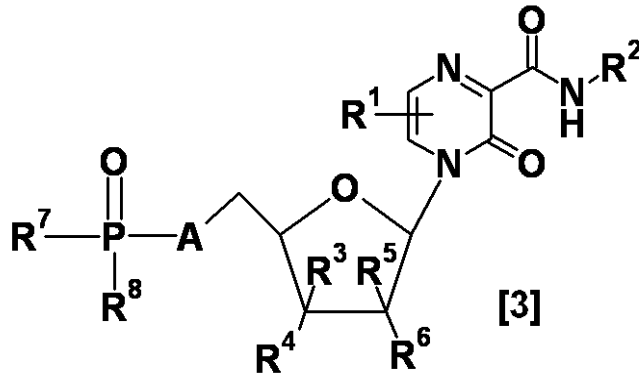


「式中、R¹は、水素原子またはピラジン環の置換基を；R²は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を；R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されてい

てもよいヒドロキシル基を； R^7 および R^8 はそれぞれ独立して生理的条件下に分解されるリン酸もしくはホスホン酸の保護または置換されていてもよいヒドロキシル基を；Aは、酸素原子またはメチレン基を；Yは、酸素原子またはイミノ基を示す。」で表されるピラジンスクレオチド類似体またはその塩から誘導されたものである請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

【請求項 9】

一般式 [1] のピラジンスクレオチド類似体またはその塩が、一般式 [3]



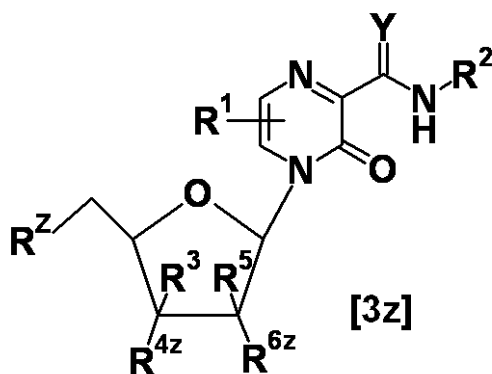
10

「式中、 R^1 は、水素原子またはピラジン環の置換基を； R^2 は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を； R^7 および R^8 はそれぞれ独立して生理的条件下に分解されるリン酸もしくはホスホン酸の保護または置換されていてもよいヒドロキシル基；Aは、酸素原子またはメチレン基を示す。」で表されるピラジンスクレオチド類似体またはその塩から誘導されたものである請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

20

【請求項 10】

一般式 [3z]



30

「式中、 R^1 は、水素原子またはピラジン環の置換基を； R^2 は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； R^3 、 R^{4z} 、 R^5 および R^{6z} は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基または R^{4z} および R^{6z} が一緒になって置換されていてもよい $-O-$ アルキレン $-O-$ で表される基を； R^Z は、生理的条件下に分解される保護または置換されていてもよいヒドロキシル基を；Yは、酸素原子またはイミノ基を示す。」で表されるピラジンスクレオチド類似体またはその塩を利用することを特徴とするウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法であって、

40

但し、ヒトを治療する方法を除く、

ウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

【請求項 11】

50

一般式〔3z〕のピラジンスクレオチド類似体またはその塩において、Yが、イミノ基である請求項10に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

【請求項12】

ポリメラーゼ阻害作用を利用すること特徴とする請求項1に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

【請求項13】

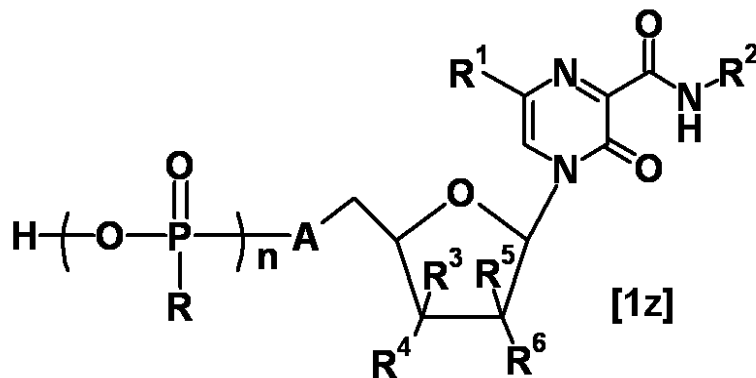
ウイルスが、インフルエンザウイルス、RSウイルス、エイズウイルス、パピローマウイルス、アデノウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ロタウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ムンプスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ラッサ熱ウイルス、麻疹ウイルス、フィロウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、デング熱ウイルスまたは西ナイルウイルスである請求項1に記載の方法。

【請求項14】

ウイルスがインフルエンザウイルスまたはC型肝炎ウイルスである請求項1記載の方法。

【請求項15】

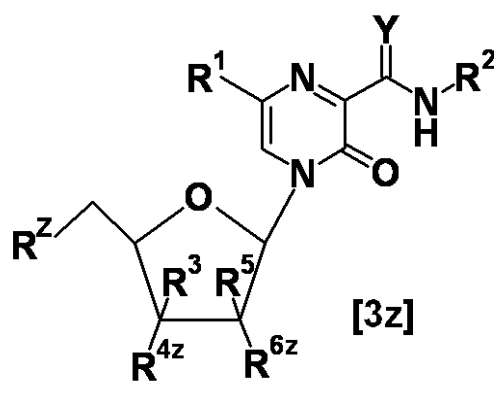
一般式〔1z〕



「式中、R¹は、水素原子またはハロゲン原子を；R²は、水素原子を；R³およびR⁵は、水素原子を；R⁴およびR⁶は、ヒドロキシル基を；Rは、ヒドロキシル基を；Aは、酸素原子を；nは、1～3の整数を示す。」で表されるピラジンスクレオチド類似体またはその塩。

【請求項16】

一般式〔3z〕

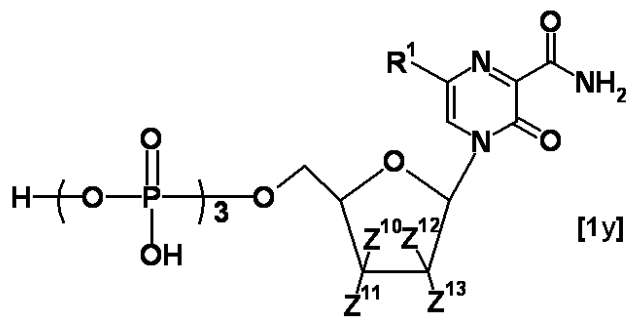


「式中、R¹は、水素原子またはハロゲン原子を；R²は、水素原子を；R³およびR⁵は、水素原子を；R^{4z}およびR^{6z}は、ヒドロキシル基を；R^Zは、ヒドロキシル基を

；Yは、酸素原子を示す。」で表されるピラジンヌクレオチド類似体またはその塩。

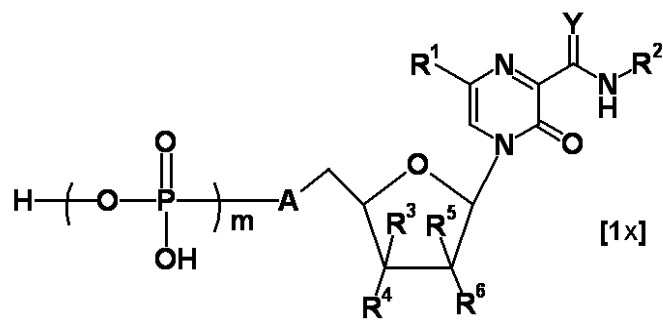
【請求項17】

生体内で一般式〔1y〕



10

「式中、R¹は、水素原子またはハロゲン原子を；Z¹⁰およびZ¹²は、水素原子を；Z¹¹およびZ¹³は、ヒドロキシル基を示す。」で表されるピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体に変換され、RNAポリメラーゼ阻害作用を発揮する一般式〔1x〕



20

「式中、R¹は、水素原子またはハロゲン原子を；R²は、水素原子を；R³およびR⁵は、水素原子を；R⁴およびR⁶は、ヒドロキシル基を；Aは、酸素原子を；Yは、酸素原子を；mは、0～2の整数を示す。」で表されるピラジンヌクレオチド類似体構造を有するRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

30

【請求項18】

一般式〔1y〕のピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体がキナーゼで生成されるものである請求項17に記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

【請求項19】

一般式〔1y〕のピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体がヌクレオチドキナーゼによって生成されるものである請求項17または18に記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

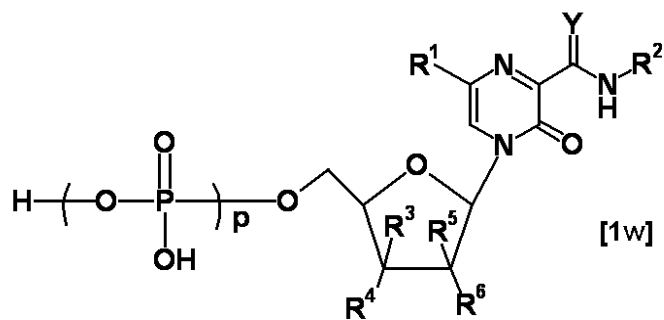
【請求項20】

宿主由来RNAポリメラーゼに対して200倍以上の選択性でウイルス由来RNAポリメラーゼを阻害することを特徴とする請求項17～19のいずれか一項に記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

40

【請求項21】

RNAポリメラーゼ阻害前駆体のウイルス由来RNAポリメラーゼ阻害作用とRNAポリメラーゼ阻害前駆体の宿主細胞由来のイノシンモノフォスフェートデヒドロゲナーゼ阻害作用の比が、900倍以上であることを特徴とする一般式〔1w〕



「式中、 R^1 は、水素原子またはハロゲン原子を； R^2 は、水素原子を； R^3 および R^5 は、水素原子を； R^4 および R^6 は、ヒドロキシル基を； Y は、酸素原子を； p は、0 または 1 を示す。」で表されるピラジンスクレオシドまたはピラジンモノヌクレオチド類似体構造である請求項 17～19 のいずれか一項に記載の RNA ポリメラーゼ阻害前駆体。

【請求項 22】

ウイルス由来 RNA ポリメラーゼが、インフルエンザウイルス、RS ウイルス、A 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、E 型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ロタウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ムンプスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ラッサ熱ウイルス、麻疹ウイルス、フィロウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、デング熱ウイルスまたは西ナイルウイルス由来の RNA ポリメラーゼである請求項 21 に記載の RNA ポリメラーゼ阻害前駆体。

【請求項 23】

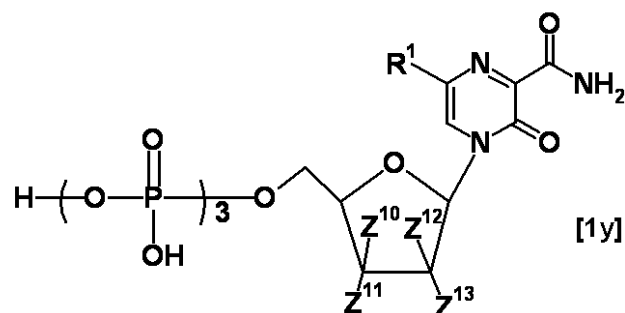
ウイルス由来 RNA ポリメラーゼが、インフルエンザウイルスまたは C 型肝炎ウイルス由来ポリメラーゼである請求項 22 記載の RNA ポリメラーゼ阻害前駆体。

【請求項 24】

一般式 [1w] で表されるピラジンスクレオシドまたはピラジンモノヌクレオチド類似体構造において、 p が 0 である請求項 21 記載の RNA ポリメラーゼ阻害前駆体。

【請求項 25】

RNA ポリメラーゼ阻害作用を発揮する一般式 [1y]



「式中、 R^1 は、水素原子またはハロゲン原子を； Z^{10} および Z^{12} は、水素原子を； Z^{11} および Z^{13} は、ヒドロキシル基を示す。」で表されるピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体構造を有する RNA ポリメラーゼ阻害剤。

【請求項 26】

RNA ポリメラーゼ阻害作用が、宿主由来 RNA ポリメラーゼに対して 200 倍以上の選択性でウイルス由来 RNA ポリメラーゼを阻害する作用であることを特徴とする請求項 25 に記載のピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体構造を有する RNA ポリメラーゼ阻害剤。

【請求項 27】

ウイルス由来の RNA ポリメラーゼが、インフルエンザウイルス、RS ウイルス、A 型

肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ロタウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ムンプスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ラッサ熱ウイルス、麻疹ウイルス、フィロウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、デング熱ウイルスまたは西ナイルウイルス由来のRNAポリメラーゼである請求項26に記載のピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体構造を有するRNAポリメラーゼ阻害剤。

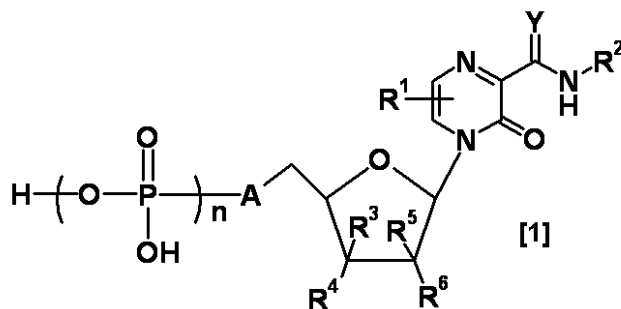
【請求項28】

ウイルス由来のRNAポリメラーゼが、インフルエンザウイルスRNAポリメラーゼまたはC型肝炎ウイルスRNAポリメラーゼである請求項27に記載のピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体構造を有するRNAポリメラーゼ阻害剤。

10

【請求項29】

抗ウイルス剤の製造のための、
一般式〔1〕



20

「式中、 R^1 は、水素原子またはピラジン環の置換基を； R^2 は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を；Aは、酸素原子またはメチレン基を；Yは、酸素原子またはイミノ基を；nは、0～3の整数を示す。」で表されるピラジンスクレオチド類似体またはその塩の使用。

【請求項30】

30

R^1 が水素原子、 R^2 が水素原子、 R^3 および R^5 が水素原子、 R^4 および R^6 がヒドロキシル基、Aが酸素原子、Yが酸素原子、nが0である請求項29に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、キナーゼで生成させたピラジンスクレオチド・ピラジンスクレオシド類似体またはその塩を利用することを特徴とするウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法、新規なピラジンスクレオチド・ピラジンスクレオシド類似体またはその塩並びにそれらを利用するウイルス感染症の治療方法に関する。

背景技術

感染性のウイルス疾患（インフルエンザ感染症、ヘルペスウイルス系感染症、エイズ（AIDS）、ウイルス性肝炎、ウイルス性出血熱など）は医学上重要な問題として認識されており、ワクチンなどによる予防から、薬剤を用いる治療法まで幅広く検討されている。薬剤を用いるウイルス感染症の治療に使用される薬剤として、これまでにプリン塩基およびピリミジン塩基を有する核酸並びにそれらの誘導体が数多く開発されている。それらの作用機序は、細胞内でトリリン酸化されウイルスポリメラーゼを阻害するものであり、アジドチミジンやアシクロビルが例として挙げられる〔プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステート・オブ・アメリカ（Proc. Natl. Acad. Sci. USA）、第83巻、第8333-8337頁（1986年）；同第74巻、第5716-5720頁（1977年）〕

40

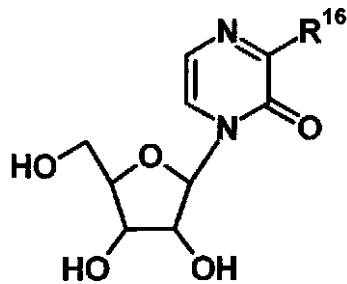
また、核酸の塩基相当部位を非天然型の化学構造に変換して、抗ウイルス作用を有する化

50

合物は、それらが細胞内で変換されたモノリン酸体が活性本体であり、細胞内のイノシンモノフォスフェートデヒドロゲナーゼ (IMP DH) を阻害して効果を示すことが報告されている。例としては、リバビリンやエイカー (E I C A R) などが挙げられる [プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステート・オブ・アメリカ (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、第70巻、第1174-1178頁 (1973年) ; ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、第268巻、第24591-24598頁 (1993年)]。

また、塩基としてピラジン環を有するヌクレオシドおよびヌクレオチド類似体は、例えば、次の一般式

10



「式中、 R^{16} は、水素原子、メチル基およびデシル基を示す。」が知られている。しかし、この化合物は、抗ウイルス活性 [抗ヒスナウイルス (Visna virus) 活性] を示さない [ヌクレオシズ・アンド・ヌクレオチズ (Nucleosides & Nucleotides)、第15巻、第11・12号、第1849-1861頁 (1996年)]。

20

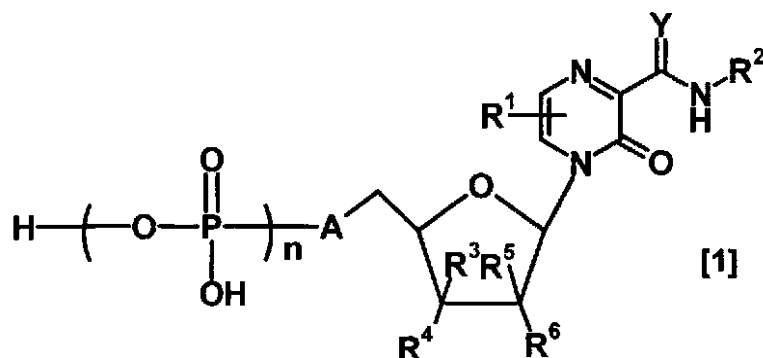
一方、カルバモイル基で置換されたピラジン環を有するヌクレオシドおよびヌクレオチド類似体は、知られていない。

発明の開示

本発明は、核酸の塩基相当部位に非天然型の化学構造を有する毒性が低く、安全性の高い抗ウイルス剤およびこれを用いる新たなウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法を提供することを目的とする。

本発明者らは、一般式 [1]

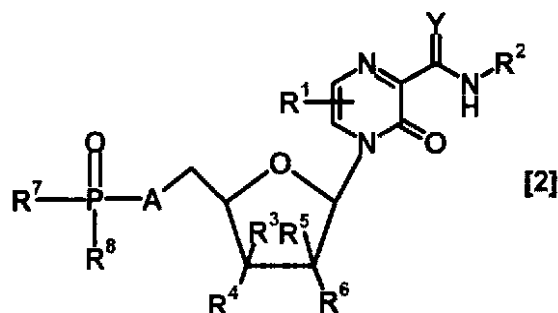
30



「式中、 R^1 は、水素原子もしくはピラジン環の置換基を； R^2 は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を；Aは、酸素原子またはメチレン基を；Yは、酸素原子またはイミノ基を；nは、0～3の整数を示す」で表されるピラジンヌクレオチド・ピラジンヌクレオシド類似体またはその塩、特に、トリリン酸化されたピラジンヌクレオチド類似体またはその塩が、それ自体またはそれらの生体内で変換を受けた物質として、ウイルスポリメラーゼ、とりわけ、RNAポリメラーゼを阻害し毒性が低く、安全性の高い優れたウイルス増殖阻害作用および／または殺ウイルス作用を発揮することを見出した。

40

さらに、本発明者らは、一般式 [2]



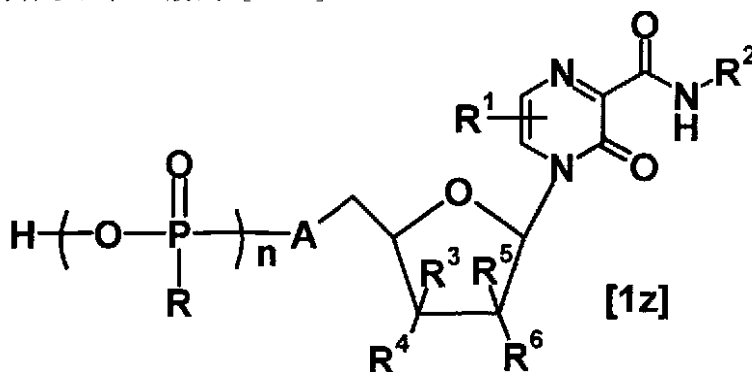
[2]

「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、AおよびYは、前記したと同様の意味を； R^7 および R^8 はそれぞれ独立して生理的条件下に分解されるリン酸もしくはホスホン酸中の保護または置換されていてもよいヒドロキシル基を示す。」

10

で表されるピラジヌクレオチド類似体またはその塩を、生体内あるいは細胞内で加水分解もしくは分解させ、次いでヌクレオチドキナーゼなどのキナーゼにより一般式〔1〕のピラジヌクレオチド・ピラジヌクレオシド類似体またはその塩に誘導させることによって、ウイルスの増殖阻害作用および／または殺ウイルス作用を発揮させる新規な方法を見出した。

さらに、本発明者らは、一般式〔1z〕



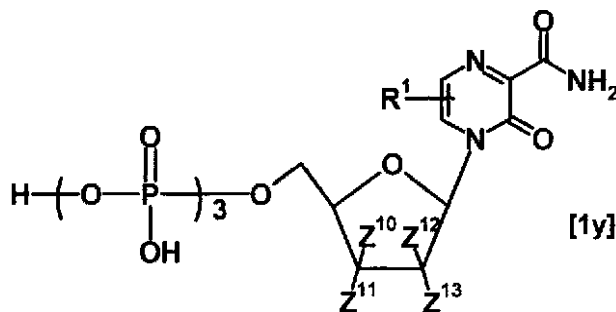
[1z]

20

「式中、 R^1 は、水素原子またはピラジン環の置換基を； R^2 は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を；Rは、生理的条件下に分解される基で保護または置換されていてもよいヒドロキシル基を；Aは、酸素原子またはメチレン基を；nは、1～3の整数を示す。」で表されるピラジヌクレオチド類似体またはその塩で表される化合物が、生理的条件下に変換を受け、一般式〔1〕と同様にしてウイルスのRNAポリメラーゼを阻害することでウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス作用を発揮する化合物であることを見出した。

30

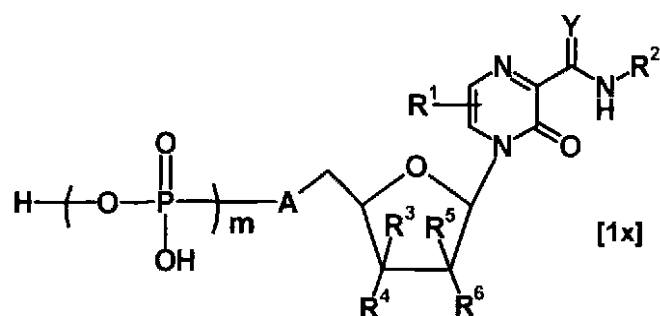
上記の化合物は、いずれも生体内あるいは細胞内で一般式〔1y〕



[1y]

40

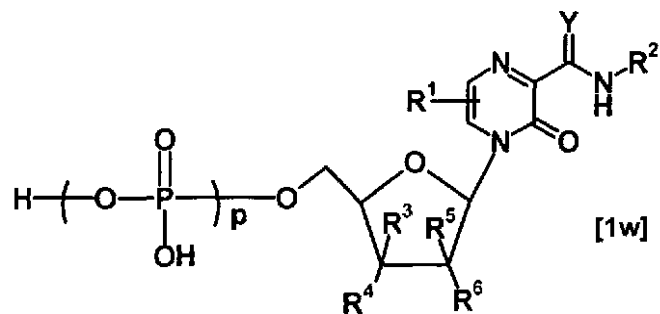
「式中、 R^1 は、水素原子またはピラジン環の置換基を； Z^{10} 、 Z^{11} 、 Z^{12} および Z^{13} は、同一または異なって、水素原子またはヒドロキシル基を示す。」で表されるピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体に変換され、RNAポリメラーゼ阻害作用を発揮する。また、一般式〔1x〕



「式中、 R^1 は、水素原子またはピラジン環の置換基を； R^2 は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を；Aは、酸素原子またはメチレン基を；Yは、酸素原子またはイミノ基を；mは、0～2の整数を示す。」で表される化合物は、生体内あるいは細胞内での一般式 [1 y] の化合物に変換されるRNAポリメラーゼ阻害前駆体である。

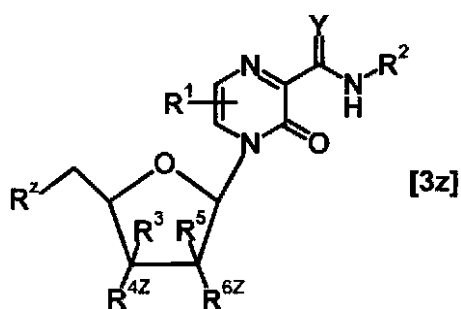
本発明のRNAポリメラーゼ阻害前駆体は、宿主由来RNAポリメラーゼに対してウイルス由来RNAポリメラーゼの阻害の選択性が極めて高く、好ましくは、200倍以上、より好ましくは、1000倍以上、より更に好ましくは、2000倍以上の選択性で阻害することができる。さらに、本発明のRNAポリメラーゼ阻害前駆体は、イノシンモノフォスフェートデヒドロゲナーゼをほとんど阻害せず、生体内で変換を受けてトリリン酸体になった後、ウイルスのポリメラーゼを阻害する。よって、イノシンモノフォスフェートデヒドロゲナーゼの阻害が原因となる細胞毒性が極めて低く押さえられる一方、生体内での変換後のウイルスポリメラーゼ阻害作用は極めて強く、その選択性が高いことが特徴である。この高い選択性を利用することでより安全性の高い薬剤を得ることができる。

本発明のRNAポリメラーゼ阻害前駆体のRNAポリメラーゼとRNAポリメラーゼ阻害前駆体のイノシンモノフォスフェートデヒドロゲナーゼに対する選択性は、極めて高く、一般式 [1 w]



「式中、 R^1 は、水素原子またはピラジン環の置換基を； R^2 は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を；Yは、酸素原子またはイミノ基を；pは、0または1を示す。」で表されるピラジヌクレオシドまたはピラジヌクレオチド類似体構造においては、生体内変換後のウイルス由来RNAポリメラーゼ阻害作用と前駆体における宿主細胞由来のイノシンモノフォスフェートデヒドロゲナーゼ阻害作用の比は、好ましくは、900倍以上、より好ましくは、5000倍以上、より更に好ましくは、10000倍以上である。

本発明者らは、一般式 [3 z]



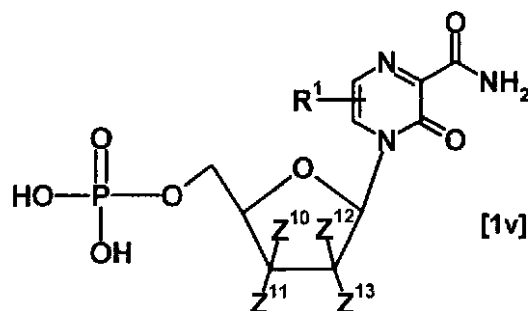
「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 および Y は、前記と同様の意味を； R^Z は、生理的条件下に分解される保護または置換されていてもよいヒドロキシル基を； R^{4Z} および R^{6Z} は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基または R^{4Z} および R^{6Z} が一緒になって置換されていてもよいーOーアルキレンーOーで表される基を示す。」で表されるピラジンスクレオチド誘導体で、たとえば、 R^1 、 R^3 、 R^5 が水素原子、 R^{4Z} 、 R^{6Z} および R^Z がヒドロキシル基の場合の化合物を投与した動物の血漿中で 4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド（置換式命名：3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-4-β-D-リボフラノシル-2-ピラジンカルボキサミド）が生成していることを確認した。

さらに、本発明者らは、一般式 [3z] で表されるピラジンスクレオシド類似体またはその塩で、たとえば、4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミドを投与した動物の臓器内で、{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチルトリフォスフェートが生成していることを確認した。

従って、一般式 [3z] の化合物またはその塩の哺乳動物への投与、あるいは、一般式 [2] の化合物またはその塩の哺乳動物への投与により、生体内で一般式 [1] のピラジンスクレオチド・ピラジンスクレオシド類似体またはその塩を誘導させる方法は、新規なウイルス増殖阻害作用および／または殺ウイルス作用を発揮させる方法であることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明方法は、上記のピラジンスクレオチド・ピラジンスクレオシド類似体またはその塩、たとえば、一般式 [3z] の化合物またはその塩を、ウイルス感染患者に投与するステップを含む、ウイルス感染患者の治療方法として有用であり、更に一般式 [1y] で表されるピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体に転化せしめるステップを含むことが好ましい。

また、更に一般式 [3z] をウイルス感染患者の体内において、一般式 [1v]



「式中、 R^1 は、水素原子またはピラジン環の置換基を； Z^{10} 、 Z^{11} 、 Z^{12} および Z^{13} は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基を示す。」で表されるピラジンスクレオチド類似体を経由して、一般式 [1y] のピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体に転化せしめることが好ましい。一般式 [1v] のピラジンスクレオチド類似体が宿主細胞由来のイノシンモノフォスフェートデヒドロゲナーゼを実質的に阻害しないことが特徴であり、さらに一般式 [1y] のピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体が宿主由来

のRNAポリメラーゼに対するよりもウイルス由来のRNAポリメラーゼを選択的に阻害することを特徴とする。

さらに、本発明の代表的化合物の一つである4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミドの無水物について、本発明者らは、研究を進めた結果、製剤工程中での安定性に優れた4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド・一水和物を見出した。この水和物は、常法の製剤過程で安定な結晶であり、無水物に比べ、製剤工程中での飛散性や器具への付着がなく良好な混合・造粒が行うことができる。

また、製剤工程における造粒には湿式造粒が汎用されているが、この時、水および結合剤の水溶液を使用することが汎用されている。しかしながら、無水物を利用した際には、条件により一部の無水物が水和物への変換を起こすことが知られている。そしてこの過程で生じる無定形の物質が製剤の製造上あるいは安定性の観点から問題となる。そのため、結晶多形として水和物が存在する場合、無水物の製剤化には、製剤条件の厳密さが要求されることになる。しかしながら、一水和物は、通常の製剤過程で安定な結晶であり、上記の点が問題とならない優れた化合物である。

加えて、この一水和物は、その製造の最終工程において有機溶媒を使用せず、水から晶出を行うことができる。よって、最終的に得られる結晶に有機溶媒が残留する恐れが少ない。また、有機溶媒を用いないため防爆設備が不要であり、製造工程上、メリットの大きい化合物である。

以下、本発明化合物について詳述する。

発明を実施するための最良の方法

本明細書において特に断らない限り、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を；アルキル基とは、低級アルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルおよびペンチルなどのC₁-₅アルキル基を；アルコキシ基とは、低級アルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシおよびペンチルオキシなどのC₁-₅アルコキシ基を；アルコキシカルボニル基とは、低級アルコキシカルボニル基を意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、4-ヒドロキシブトキシカルボニルおよびペンチルオキシカルボニルなどのC₁-₅アルコキシカルボニル基を；アルキルアミノ基とは、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノおよびメチルエチルアミノなどのモノまたはジ-C₁-₅アルキルアミノ基を；ハロゲノアルキル基とは、例えば、フルオロメチル、クロロメチル、ブromoメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチルおよびクロロプロピルなどのハロゲノ-C₁-₅アルキル基を；カルバモイルアルキル基とは、例えば、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルバモイルn-プロピル、カルバモイルイソプロピル、カルバモイルn-ブチル、カルバモイルイソブチルおよびカルバモイルペンチルなどのC₁-₅カルバモイルアルキル基を；カルボキシアルキル基とは、例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシn-プロピル、カルボキシイソプロピル、カルボキシn-ブチル、カルボキシイソブチルおよびカルボキシペンチルなどのC₁-₅カルボキシアルキル基を；アルケニル基とは、例えば、ビニルおよびアリルなどのC₂-₅アルケニル基を；シクロアルキル基とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどのC₃-₆シクロアルキル基を；シクロアルキルオキシ基とは、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシおよびシクロヘキシルオキシなどのC₃-₆シクロアルキルオキシ基を；アリール基とは、例えば、フェニルおよびナ

フチルなどの基を；複素環式基とは、例えば、アゼチジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラニル、モルホリニル、1, 2, 4-トリアジニル、ベンゾチエニル、ナフトチエニル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、クロメニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シノリニル、フテリジニル、イソクロマニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル、ベンゾオキサゾリル、トリアゾロピリジル、テトラゾロピリダジニル、テトラゾロピリミジニル、チアゾロピリダジニル、チアジアゾロピリダジニル、トリアゾロピリダジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、イミダゾ「1, 2-b」[1, 2, 4] トリアジニルおよびキヌクリジニルなどのような酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの異項原子を含有する4～6員または縮合複素環式基を；アルキレン基とは、たとえば、メチレン、エチレンおよびプロピレン基などの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-5} アルキレン基を；アルキルチオ基とは、たとえば、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 n -ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオおよびペンチルチオなどの直鎖状または分枝鎖状 C_{1-5} アルキルチオ基を；アリールオキシ基とは、たとえば、フェノキシおよびナフトキシなどのアリール-O-で表される基を；アリールチオ基とは、たとえば、フェニルチオおよびナフチルチオなどのアリール-S-で表される基を；アリールアミノ基とは、たとえば、フェニルアミノおよびナフチルアミノなどのアリールアミノ基を；シクロアルキルアミノ基とは、例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノおよびシクロヘキシルアミノなどの C_{3-6} シクロアルキルアミノ基を；アシル基とは、たとえば、ホルミル基、アセチルもしくはプロピオニルなどの C_{2-6} アルカノイル基、ベンゾイルもしくはナフトイルなどのアロイル基およびニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルもしくはフロイル基などの複素環カルボニル基などのアシル基を；アシロキシ基とは、たとえば、アセチロキシもしくはプロピオニルオキシなどの C_{2-6} アルカノイルオキシ基、ベンゾイルオキシもしくはナフトイルオキシなどのアロイルオキシ基およびニコチノイルオキシ、テノイルオキシ、ピロリジノカルボニルオキシもしくはフロイルオキシ基などの複素環カルボニルオキシ基などのアシロキシ基を；アリールスルホニルオキシ基とは、たとえば、フェニルスルホニルオキシおよびp-トルエンスルホニルオキシなどの基を；アルキルスルホニルオキシ基とは、たとえば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、 n -プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、 n -ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、sec-ブチルスルホニルオキシ、tert-ブチルスルホニルオキシ、ペンチルスルホニルオキシなどの直鎖状または分枝鎖状 C_{1-5} アルキルスルホニルオキシ基をそれぞれ意味する。

本明細書記載の一般式中、 R^1 のピラジン環の置換基としては、ハロゲン原子；ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アミノまたはアルキルアミノ基で置換されていてもよいアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキルまたはアルケニル基；シクロアルキル基；ヒドロキシル基；アルコキシ基；シクロアルキルオキシ基；アルコキシカルボニル基；メルカプト基；アリール基で置換されてもよいアルキルチオ基；アリール基；アリールオキシ基；アリールチオ基；アリールアミノ基；シアノ基；ニトロ基；アシル基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基；アシル基；カルボキシル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；アルキルカルバモイル基および複素環式基から選ばれる基が挙げられ、それらの基は、一つ以上置換していてもよい。

10

20

30

40

50

R² のヒドロキシル基の保護基または置換基としては、たとえば、置換されていてもよいアシル基、低級アルコキシカルボニル基およびアシルオキシアルキル基などが挙げられ、より具体的には、アセチル、プロピオニル、バレリル、ベンゾイル、ピバロイル、2-アミノアセチル、2-アミノプロピオニル、2-アミノバレリル、2-アミノカプロイルなどの置換されていてもよいアシル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、4-ヒドロキシブトキシカルボニルなどの低級アルコキシカルボニル基；アセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、イソプロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、イソブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、1-ピバロイルオキシエチルなどのアシルオキシアルキル基などが挙げられる。

10

R⁷ および R⁸ の生理的条件下に分解されるリン酸もしくはホスホン酸中のヒドロキシル基の保護または置換基および R の生理的条件下に分解される基としては、例えば、プログレス イン メディシナルケミストリー (Progress in Medicinal Chemistry)、第34巻、第111-147頁(1997年)、エルセバー・サイエンス・ビー・ヴィ (Elsevier Science B. V.) およびカレントメディシナルケミストリー (Current Medicinal Chemistry)、第7巻、第995-1039頁(2000年)に記載されているようなリン酸もしくはホスホン酸の保護基または置換基が挙げられる。それらの具体例として、フェニル、クロロフェニル、ニトロフェニル、シアノフェニル、ナフチルなどのアリール基；シクロサリゲニル、5-メチルシクロサリゲニルなどのシクロサリゲニル基；メトキシアラニニル、フェノキシアラニニルなどのアミデート基；トリクロルエチルなどのハロエチル基；アセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、イソプロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、イソブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、1-ピバロイルオキシエチルなどのアシルオキシアルキル基；アセチルオキシベンジル、プロピオニルオキシベンジル、イソプロピオニルオキシベンジル、ブチリルオキシベンジル、イソブチリルオキシベンジル、バレリルオキシベンジル、イソバレリルオキシベンジル、ピバロイルオキシベンジルなどのアシルオキシベンジル基；アセチルチオエチル、プロピオニルチオエチル、イソプロピオニルチオエチル、ブチリルチオエチル、イソブチリルチオエチル、バレリルチオエチル、イソバレリルチオエチル、ピバロイルチオエチル、ピバロイルチオブチルなどのs-低級アシルチオアルキル基；ラウロイルチオエチルなどのs-高級アシルチオアルキル基、ベンゾイルチオエチル、ナフトイルチオエチルなどのs-アロイルチオアルキル基；ジチオジエチル基などが挙げられる。

20

30

生理的条件下に分解されるとは、エステラーゼ、フォスフォジエステラーゼ、フォスフォナーミダーゼ、ヒドロラーゼ、アミノヒドロラーゼ、トランスアミナーゼもしくはレダクターゼなどの酵素、生理的酸化反応、加水分解反応および／または還元反応で分解されることを意味する。

また、キナーゼとは、たとえば、ヌクレオチドキナーゼ、ヌクレオシドキナーゼ、ヌクレオシドホスホトランスフェラーゼ、5'-ヌクレオチダーゼなどのキナーゼが挙げられる。

40

前駆体とは、生体内で変換・分解を受けて薬理活性本体に変換される物質を意味する。カルボキシ基の保護基としては、通常のカルボキシ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、1,1-ジメチルプロピル、n-ブチルおよびtert-ブチルなどの低級アルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジルおよびビス(p-メトキシフェニル)メチルなどのアル-低級アルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、p-ニトロベンゾイルメチル、p-ブロモベンゾイルメチルおよびp-メタンシルホニルベンゾイルメチルなどのアシル-低級

50

アルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2, 2, 2-トリクロロエチルなどのハロゲン-低級アルキル基；2-(トリメチルシリル)エチルなどの低級アルキルシリルアルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシルオキシアルキル基；フタリイミドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式-低級アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2-(トリメチルシリル)エトキシメチルなどの低級アルコキシ-低級アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアル-低級アルコキシ-低級アルキル基；メチルチオメチルおよび2-メチルチオエチルなどの低級アルキルチオ-低級アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオ-低級アルキル基；1, 1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブチニルおよびアリールなどの低級アルケニル基；ならびにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

アミノ基およびイミノ基の保護基としては、通常のアミノ保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、トリクロロエトキシカルボニル、トリブromoエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、o-ブromoベンジルオキシカルボニル、(モノ-、ジ-、トリ-)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、tert-アミルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1, 1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、フタロイル、スクシニル、アラニル、ロイシル、1-アダマンチルオキシカルボニルおよび8-キノリルオキシカルボニルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル-低級アルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび2, 4-ジニトロフェニルチオなどのアリールチオ基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルカン-もしくはアレーン-スルホニル基；N, N-ジメチルアミノメチレンなどのジ-低級アルキルアミノ-低級アルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレンなどのアル-低級アルキリデン基；3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロペンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3, 3-ジメチル-5-オキシシクロヘキシリデンなどシクロアルキリデン基；ジフェニルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリール-もしくはジアル-低級アルキルホスホリル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1, 3-ジオキサール-4-イル-メチルなどの含酸素複素環式アルキル基；ならびにトリメチルシリルなどの低級アルキル置換シリル基などが挙げられる。

ヒドロキシル基の保護基としては、通常の水酸基保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ブromoベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1, 1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリブromoエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、S-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチ

10

20

30

40

50

ル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；メチル、tert-ブチル、2, 2, 2-トリクロロエチルおよび2-トリメチルシリルエチルなどの低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；ベンジル、p-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル-低級アルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルおよび1-エトキシエチルなどの低級アルコキシ-および低級アルキルチオ-低級アルキル基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルキル-およびアリール-スルホニル基；ならびにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられ、ジヒドロキシル基の場合は、さらにメチレン、ベンジリデンおよびイソプロピリデンなどの低級アルキリデン基、メトキシメチレンなどの低級アルコキシ-低級アルキリデン基、1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサニリデンなどの低級アルキル置換シリル基などが挙げられる。

R²のカルバモイルアルキル基およびカルボキシアルキル基は、ハロゲン原子；ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アミノまたはアルキルアミノ基で置換されていてもよいアルキル基；ハロゲノアルキル基；アルケニル基；シクロアルキル基；ヒドロキシル基；アルコキシ基；シクロアルキルオキシ基；アルコキシカルボニル基；メルカプト基；アリール基で置換されていてもよいアルキルチオ基；アリール基；アリールオキシ基；アリールチオ基；アリールアミノ基；シアノ基；ニトロ基；アシル基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基；アシル基；カルボキシル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；アルキルカルバモイル基および複素環基から選ばれる一つ以上の置換基で置換されていてもよい。

R³、R⁴、R⁵およびR⁶におけるヒドロキシル基は、保護されていてもよいカルボキシル基、アルキル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、アルケニル基、ハロゲノアルキル基および複素環式基から選ばれる一つ以上の置換基で置換されていてもよい。

一般式〔1〕および一般式〔2〕の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシル、ホスホリル、ホスホニルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；酒石酸、ギ酸、クエン酸などの有機カルボン酸との塩；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属塩との塩；アンモニウム塩；ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。

また、一般式〔1〕、〔1v〕、〔1w〕、〔1x〕、〔1y〕、〔1z〕、〔2〕および〔3z〕の化合物またはその塩において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらの異性体を包含し、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を包含するものである。

本発明のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法の対象となるウイルスとしては、ウイルスが、インフルエンザウイルス、RSウイルス、エイズウイルス、パピローマウイルス、アデノウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E

10

20

30

40

50

型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ロタウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ムンプスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ラッサ熱ウイルス、麻疹ウイルス、フィロウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、デング熱ウイルスまたは西ナイルウイルスが挙げられ、好ましくは、ウイルスが、インフルエンザウイルス、RSウイルス、A型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ロタウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ムンプスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ラッサ熱ウイルス、麻疹ウイルス、フィロウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、デング熱ウイルスまたは西ナイルウイルスが挙げられ、特に好ましくは、インフルエンザウイルスおよびC型肝炎ウイルスが挙げられる。

10

本発明化合物の好ましい化合物としては、以下に挙げる置換基を有する化合物が挙げられる。

本発明記載の各一般式について、 R^1 における好ましい置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシル基が挙げられ、より好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子が挙げられ、よりさらに好ましくは、水素原子が挙げられる。

R^2 における好ましい置換基としては、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ピバロイル基、カルバモイルメチル基、カルボキシメチル基が挙げられ、より好ましくは、水素原子、アセチル基、カルボキシメチル基が挙げられ、よりさらに好ましくは、水素原子が挙げられる。

20

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 における好ましい置換基としては、水素原子および低級アルコキシカルボニル、アセチル、ベンゾイルまたはピバロイルオキシメチル基で置換されていてもよいヒドロキシル基が挙げられ、より好ましくは、水素原子およびアセチルまたはベンゾイル基で置換されていてもよいヒドロキシル基が挙げられ、よりさらに好ましくは、水素原子、ヒドロキシル基が挙げられる。

R^4Z および R^6Z における好ましい置換基としては、 R^4 および R^6 で記載したと同様の置換基に加え、 R^4Z および R^6Z が一緒になって置換されていてもよいメチレン基が挙げられる。

R^Z における好ましい置換基としては、置換されていてもよいアシル、低級アルコキシカルボニルまたはアシルオキシアルキル基で置換されていてもよいヒドロキシル基が挙げられ、より好ましくは、保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいイソバレリル、アセチル、プロピオニル基、ベンゾイル基、ピバロイル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基またはピバロイルオキシメチル基で置換されていてもよいヒドロキシル基が挙げられ、よりさらに好ましくは、アミノ基で置換されていてもよいイソバレリル、アセチルまたはベンゾイル基で置換されていてもよいヒドロキシル基が挙げられる。

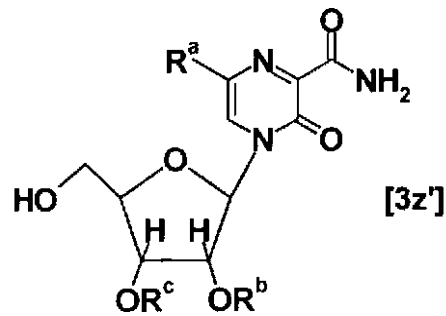
30

R^7 および R^8 における好ましい置換基としては、シクロサリゲニル、ピバロイルオキシメチル、1-ピバロイルオキシエチルまたはS-ピバロイル-2-チオエチル基で置換されているヒドロキシル基が挙げられる。

Yにおける好ましい置換基としては、酸素原子が挙げられる。Aにおける好ましい置換基としては、酸素原子が挙げられる。

40

また、とりわけ、一般式〔3z〕で表される化合物において、好ましい化合物としては、一般式〔3z'〕

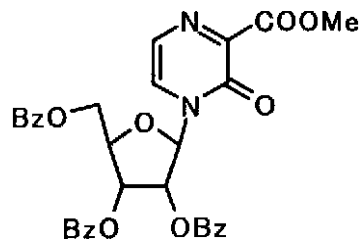


「式中、 R^a は、水素またはハロゲン原子を； R^b および R^c は、同一または異なって水素原子もしくはヒドロキシル保護基または R^b および R^c が一緒になって置換されていてもよいアルキレン基を示す。」で表される化合物が挙げられ、より好ましくは、一般式 [3z'] において R^a 、 R^b および R^c が水素原子である化合物が挙げられる。

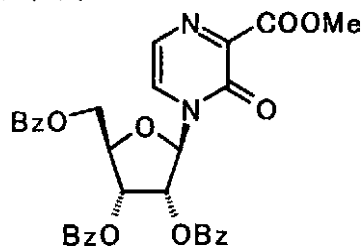
本発明の代表的化合物としては、たとえば、以下の化合物が挙げられる。なお、図中、略号はそれぞれ以下の意味を有する。

A c : アセチル、B z : ベンゾイル、M e : メチル、E t : エチル

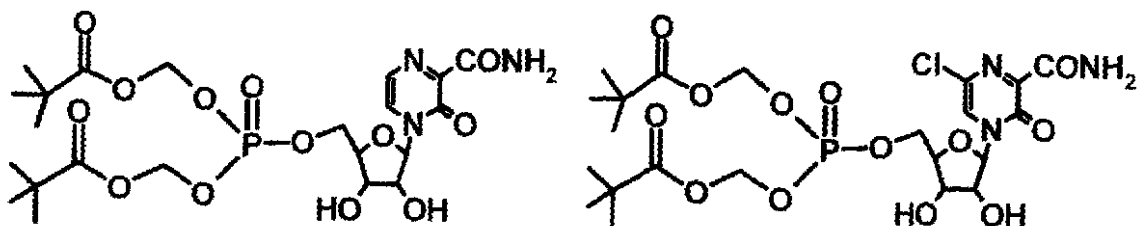
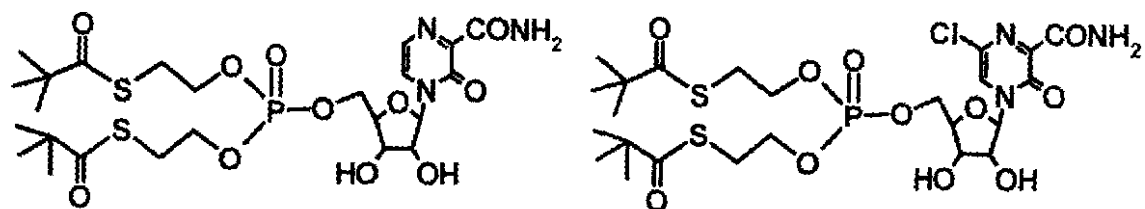
また、以下の代表的化合物の図における糖鎖は、慣用表現で記載されており、たとえば、式



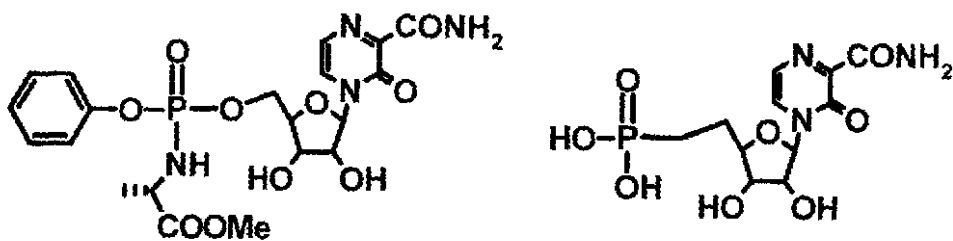
で表される化合物の立体配置は、式



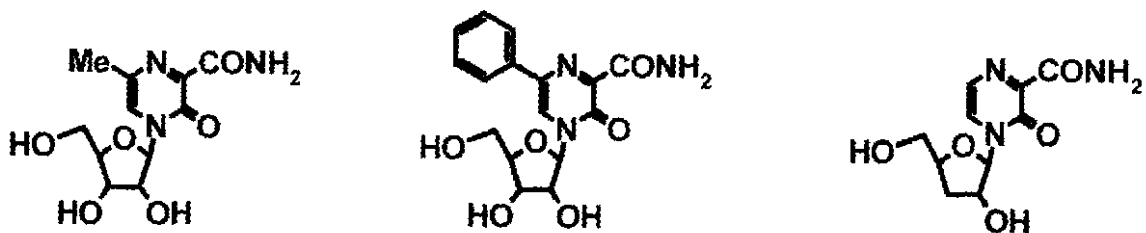
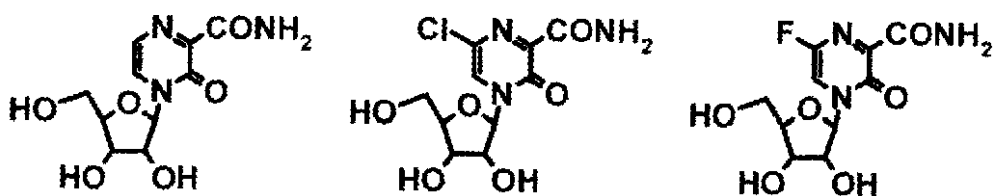
で表される化合物を意味する。



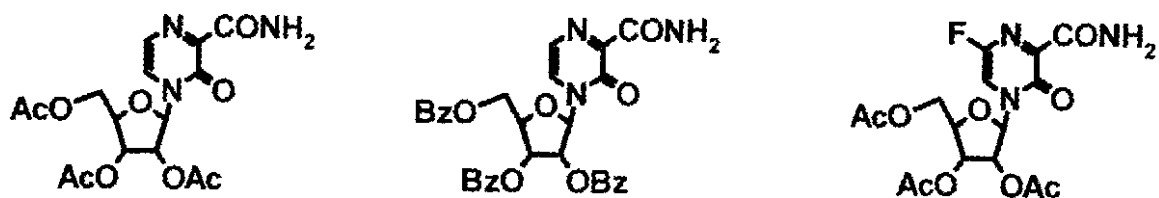
10

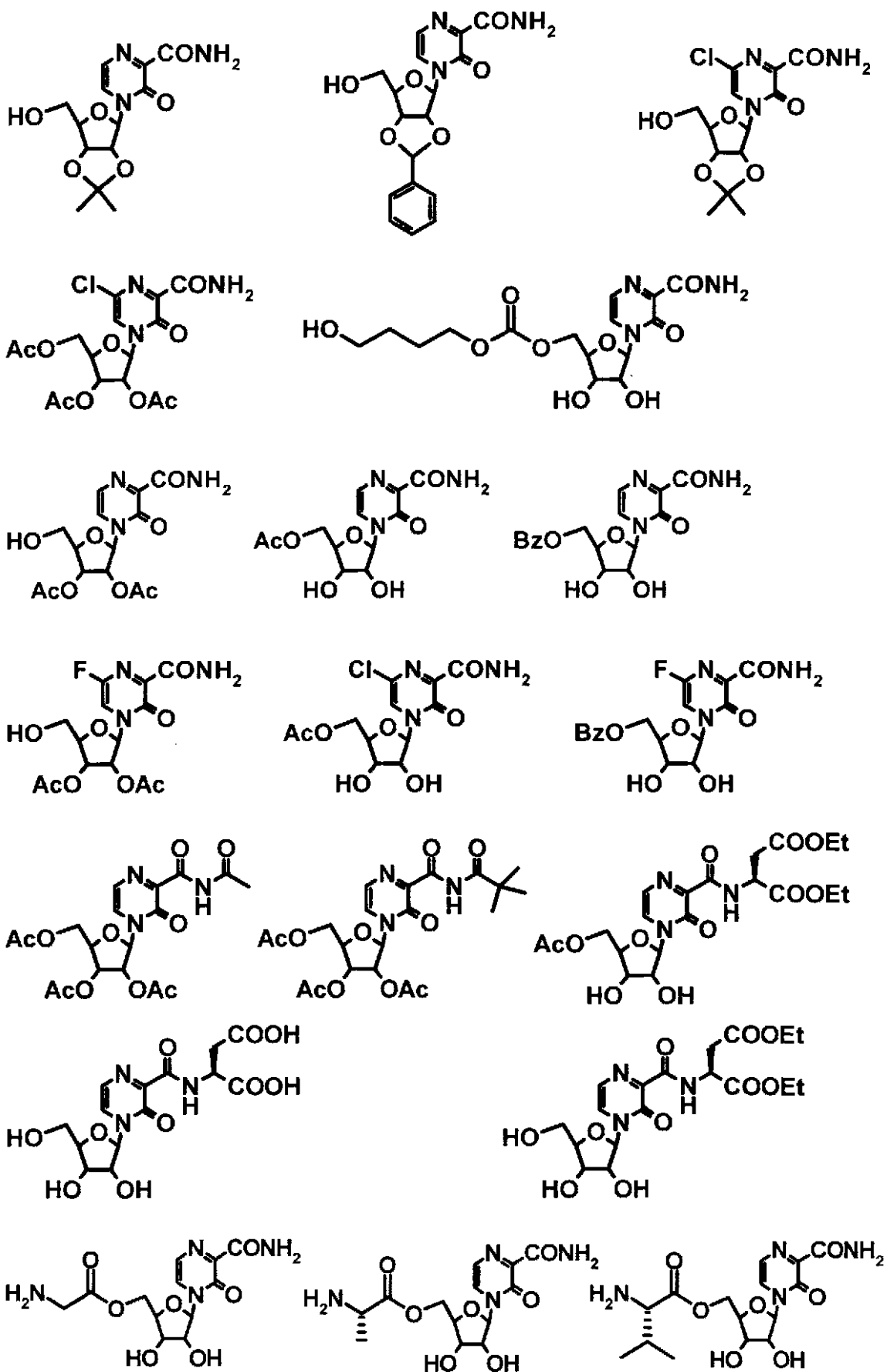


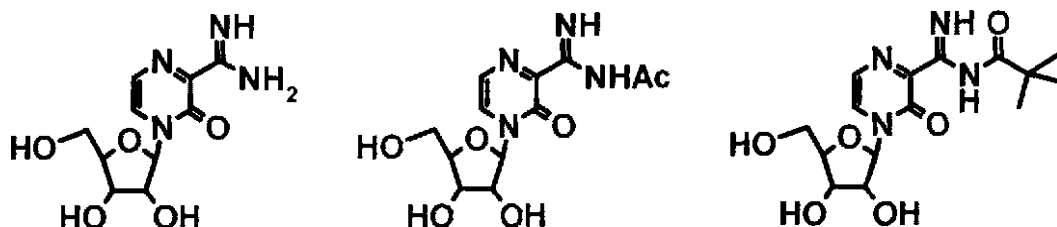
20



30



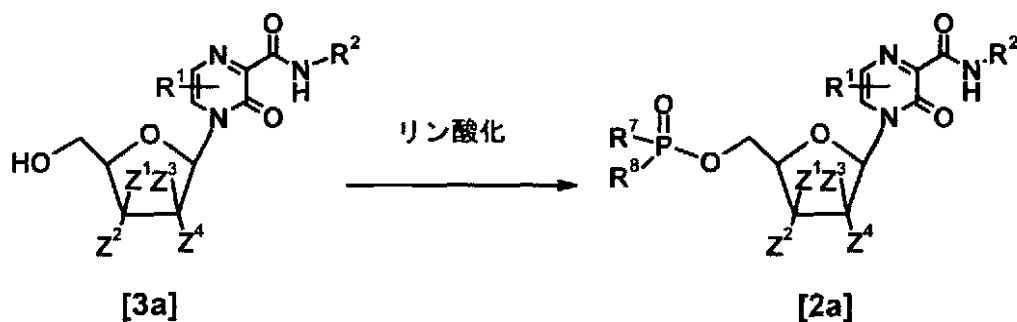




つぎに、本発明化合物の製造法について説明する。

一般式〔2〕で表されるピラジンスクレオチド類似体またはその塩は、公知の方法もしくはそれに準じた方法並びにそれらを組み合わせることにより製造することができる。製造方法が記載されている文献としては、例えば、アンチバイラル・リサーチ (Antiviral Research)、第24巻、第69-77頁(1994年)；アンチバイラル・ケミストリー (Antiviral Chemistry)、第9巻、第389-402頁(1998年)；ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー・パーキン・トランザクション (J. Chem. Soc. PERKIN TRANS.)、第1巻、第1239-1245頁(1993年)；米国特許第5770725号などが挙げられる。また、本発明化合物は、例えば、つぎに示す製造法1～5のルートに従って製造することができる。

〔製造法1〕



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 および R^8 は、前記と同様の意味を； Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、同一または異なって、水素原子、保護されているヒドロキシル基を示す。但し、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 において2個以上の異なった炭素原子に結合するヒドロキシル基を有する場合は、各ヒドロキシル基の酸素原子および各ヒドロキシル基の結合する炭素原子が保護基と一緒に環を形成することによって保護されていてもよい。」

(a) 一般式〔2a〕の化合物またはその塩は、一般式〔3a〕の化合物またはその塩を、例えば、第4版実験化学講座、第22巻、第313-438頁(1992年)に記載の方法に準じて、(1)添加剤の存在下あるいは不存在下、リン酸化剤と反応させることにより、または、(2)添加剤の存在下あるいは不存在下、垂リン酸化剤と反応した後に、酸化剤と反応することにより得ることができる。

(1)の方法において、この反応で使用する溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N，N-ジメチルホルムアミドおよびN，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；リン酸トリメチルなどのリン酸エステル類ならびにピリジンなどが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

この反応で用いられるリン酸化剤は、ヒドロキシル基のリン酸化に一般的に用いられる試薬を使用すればよく、例えば、リン酸ジベンジルなどのリン酸ジエステル類；S，S'-ジフェニルホスホロジチオエート・モノシクロヘキシルアンモニウムなどのリン酸ジチオエステル類；塩化ホスホリルやメチルクロロフェニルホスホリル $P \rightarrow N$ -L-アラニネートなどのリン酸塩化物などが挙げられる。リン酸化剤の使用量は、一般式〔3a〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1.0～5.0倍モルであればよい

。この反応で用いられる添加剤としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチルまたはアゾジカルボン酸ジイソプロピルなどのアゾ化合物、トリフェニルホスフィンなどのホスフィン類、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホン酸クロリドなどのアレンスルホン酸塩化物およびピリジンやtert-ブチルマグネシウムクロリドなどの塩基類などが挙げられ、これらは組み合わせて使用してもよい。添加剤の使用量は、一般式〔3a〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1.0～5.0倍モルであればよい。

この反応は、通常、-50～170℃、好ましくは、0～100℃で、1分～72時間、好ましくは、5分～24時間実施すればよい。

10

（2）の方法において、この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミドおよびN, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびにピリジンなどが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

この反応で用いられる亜リン酸化剤は、ヒドロキシル基の亜リン酸化に一般的に用いられる試薬を使用すればよく、例えば、ジアリルジイソプロピルホスホルアミダイトやビス(S-ピバロイル-2-チオエチル)N, N-ジイソプロピルホスホルアミダイトなどのホスホルアミダイト類およびジアリルホスホクロリダイトなどの亜リン酸塩化物が挙げられる。亜リン酸化剤の使用量は、一般式〔3a〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1.0～3.0倍モルであればよい。

20

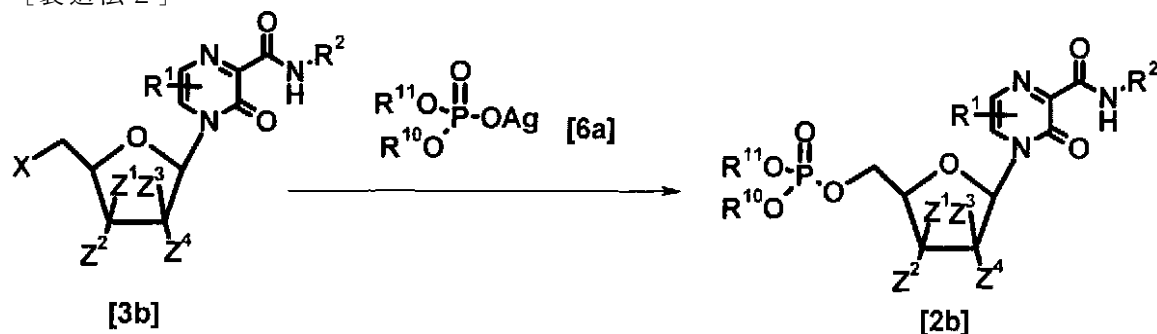
この反応で用いられる添加剤としては、例えば、1H-テトラゾール、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、コリジンなどの含窒素複素環類が挙げられ、これらは組み合わせて使用してもよい。添加剤の使用量は、一般式〔3a〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1.0～5.0倍モルであればよい。

この反応で用いられる酸化剤としては、例えば、メタクロロ過安息香酸、tert-ブチルヒドロペルオキシドなどの過氧化物およびヨウ素などのハロゲン化合物が挙げられる。酸化剤の使用量は、一般式〔3a〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1.0～5.0倍モルであればよい。

30

この反応は、通常、-78～100℃、好ましくは、-50～50℃で、1分～24時間、好ましくは、5分～6時間実施すればよい。

〔製造法2〕



40

「式中、R¹、R²、Z¹、Z²、Z³およびZ⁴は前記と同様の意味を；R¹⁰およびR¹¹は同一もしくは異なって、生理的条件下に分解されるリン酸の保護基を；Xはハロゲン原子を示す。」

一般式〔2b〕の化合物またはその塩は、一般式〔3b〕の化合物またはその塩を一般式〔6a〕で示される化合物と、例えば、ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry）、第37巻、第3902～3909頁（1994年）に記載の方法に準じて、反応することにより得ることが

50

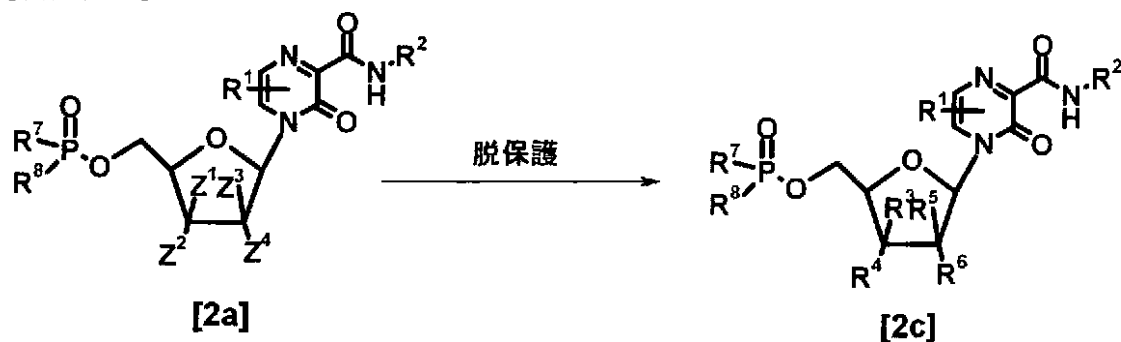
できる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

一般式〔6 a〕の化合物は、一般式〔3 b〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよく、好ましくは1.0～3.0倍モルであればよい。

この反応は、通常、0～170℃、好ましくは、20～120℃で、5分～24時間、好ましくは、1～10時間実施すればよい。

〔製造法3〕



「式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、Z¹、Z²、Z³およびZ⁴は、前記と同様の意味を示す。」

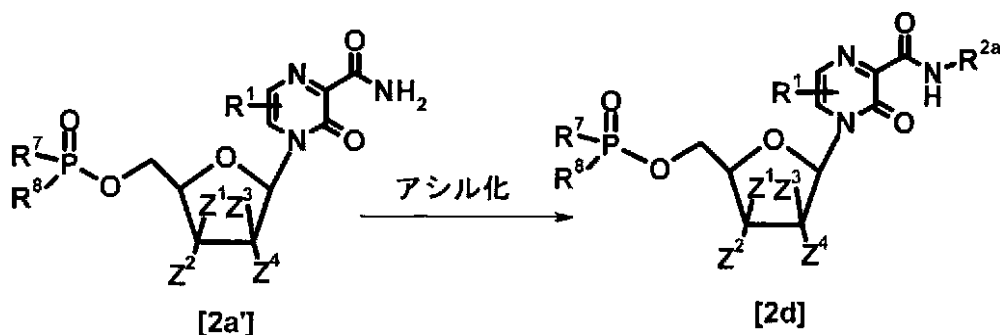
一般式〔2 c〕の化合物またはその塩は、一般式〔2 a〕の化合物またはその塩を脱保護反応に付すことにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

この反応で用いられる脱保護剤は、ヒドロキシル基の脱保護に一般的に用いられる試薬を使用すればよく、好ましくは、ナトリウムメトキシド、アンモニアガス、アンモニア水、ブチルアミン、ヒドラジンなどの塩基類；ギ酸、酢酸水溶液、トリフルオロ酢酸水溶液、塩酸、プロモトリメチルケイ素、ダウエックス50WX4-200イオン交換樹脂、アンバーライトIR-120イオン交換樹脂などの酸類；テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(O)などのパラジウム触媒およびトリフェニルホスフィンなどのホスフィン類が挙げられ、これらは組合せて使用しても、反応系内で製造してもよい。脱保護剤の使用量は、一般式〔2 a〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、0.01倍モル以上であればよく、溶媒として使用してもよい。

この脱保護反応は、通常、-50～170℃、好ましくは、-20～100℃で、1分～100時間、好ましくは、5分～50時間実施すればよい。

〔製造法4〕



「式中、 R^1 、 R^7 、 R^8 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、前記と同様の意味を； R^2 ^aは、アシル基を示す。」 10

一般式〔2d〕の化合物またはその塩は、一般式〔2a'〕の化合物またはその塩を、例えば、第4版実験化学講座、第22巻、第137～151、166～169頁（1992年）、ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry）、第44巻、第777～786頁（2001年）、特開平10-195075号に記載の方法に準じて、脱酸剤の存在下、添加剤の存在下あるいは非存在下、アシル化反応に付すことにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドおよびN，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類および水などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。 20

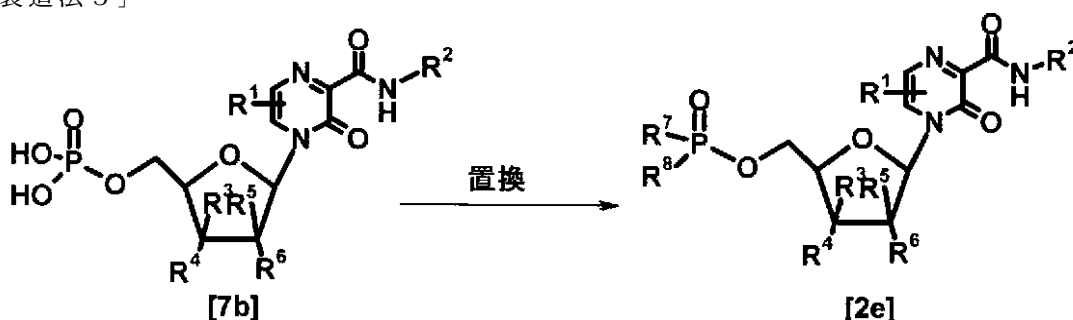
この反応で使用されるアシル化剤としては、例えば、酢酸などのカルボン酸類；N-（tert-ブトキシカルボニル）-L-バリンなどの保護されたアミノ酸類；ピバリン酸塩化物などの酸ハロゲン化物類；無水酢酸などの酸無水物類；1，1'-カルボニルジイミダゾールなどのイミダゾール類；酢酸メチルなどのカルボン酸エステル類ならびにN，N-ジメチルアセタミドジメチルアセタールなどのアミドアセタール類が挙げられる。これらは、反応系内で製造してもよい。アシル化剤の使用量は、一般式〔2a'〕の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1.0～2.0倍モル使用すればよい。 30

この反応で使用される脱酸剤としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウムおよび炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。脱酸剤の使用量は、一般式〔2a'〕の化合物に対して等モル以上、好ましくは、1.0～2.0倍モル使用すればよい。

この反応で使用される添加剤としては、例えば、1，3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、アゾジカルボン酸ジエチル、トリフェニルホスフィンなどが挙げられる。添加剤の使用量は、一般式〔2a'〕の化合物に対して等モル以上、好ましくは、1.0～2.0倍モル使用すればよい。

この反応は、通常、0～100℃、好ましくは、20～60℃で5分～24時間、好ましくは、30分～10時間実施すればよい。 40

〔製造法5〕



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、前記と同様の意味を示す。」

一般式〔2 e〕の化合物またはその塩は、一般式〔7 b〕の化合物またはその塩を、例えば、第4版実験化学講座、第22巻、第371-424頁（1992年）およびジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー（J. Med. Chem.）、第38巻、第1372-1379頁（1995年）に記載の方法に準じて、添加剤の存在下あるいは不存在下、

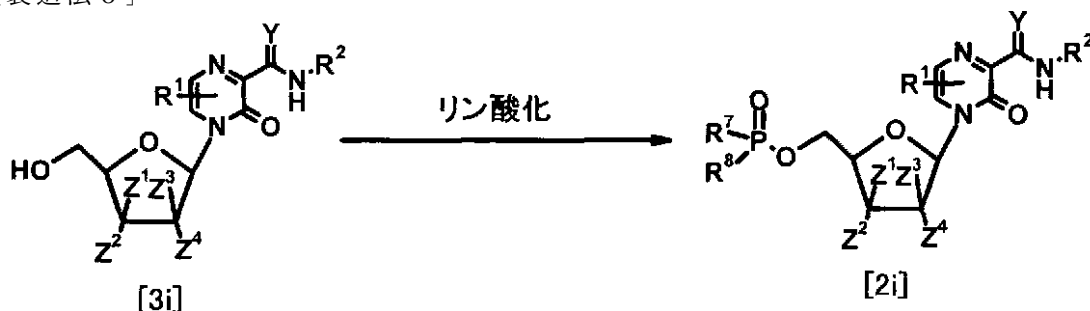
反応剤と反応することにより得ることができる。
この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N、N-ジメチルホルムアミドおよびN、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；N、N'-ジメチルプロピレンウレアなどのウレア類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびにピリジンなどが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

この反応で用いられる反応剤は、リン酸基の置換反応に一般的に用いられる反応剤を使用すればよく、例えば、ピバロイルオキシメチルクロリドおよび1-（ピバロイルオキシ）エチルクロリドなどのハロゲン化アルキル化合物類；4-ブロモフェノール、4-クロロフェノール、S-（2-ヒドロキシエチル）チオピバロエートおよびS-（4-ヒドロキシブチル）チオイソブチレートなどのアルコールおよびフェノール類；アラニンメチルエステルなどのアミン類が挙げられる。反応剤の使用量は、一般式〔7 b〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1.0～5.0倍モルであればよい。

この反応で用いられる添加剤としては、例えば、五塩化リン、ヨウ化ナトリウムなどのハロゲン化合物；1-メチルイミダゾールや1,1'-カルボニルジイミダゾールなどの含窒素複素環化合物；アゾジカルボン酸ジエチルまたはアゾジカルボン酸ジイソプロピルなどのアゾ化合物；トリフェニルホスフィンなどのホスフィン類；2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホン酸クロリドなどのアレンスルホン酸塩化物およびトリエチルアミン、ピリジン、tert-ブチルマグネシウムクロリドなどの塩基類が挙げられ、これらは組み合わせて使用してもよい。添加剤の使用量は、一般式〔7 b〕の化合物またはその塩に対して、0.01～10倍モルであればよく、好ましくは、0.05～5.0倍モルであればよい。

この反応は、通常、-50～170℃、好ましくは、0～100℃で、1分～72時間、好ましくは、5分～24時間実施すればよい。

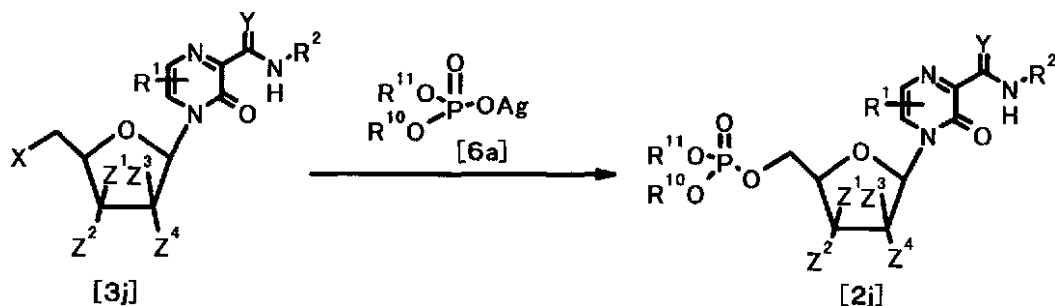
〔製造法6〕



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Y は、前記と同様の意味を示す。」

一般式〔2 i〕の化合物またはその塩は、一般式〔3 i〕の化合物またはその塩を用いて、製造法1の方法に従って反応させることにより得ることができる。

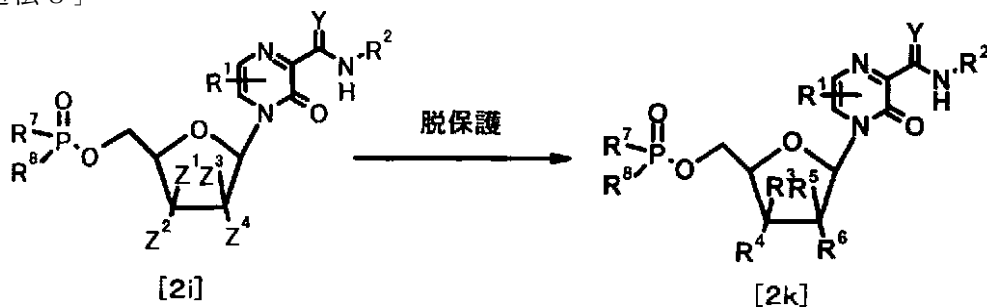
〔製造法7〕



「式中、 R^1 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^{10} 、 R^{11} 、XおよびYは、前記と同様の意味を示す。」

一般式〔2 j〕の化合物またはその塩は、一般式〔3 j〕の化合物またはその塩を用いて、製造法2の方法に従って反応させることにより得ることができる。

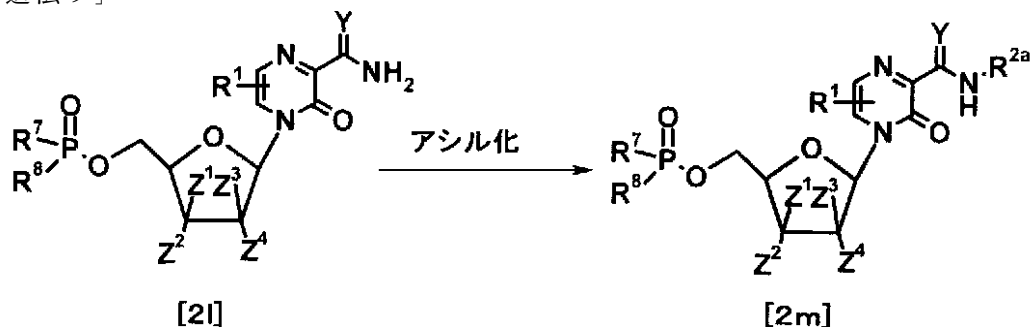
〔製造法8〕



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 およびYは、前記と同様の意味を示す。」

一般式〔2 k〕の化合物またはその塩は、一般式〔2 i〕の化合物またはその塩を用いて、製造法3の方法に従って反応させることにより得ることができる。

〔製造法9〕



「式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^7 、 R^8 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 およびYは、前記と同様の意味を示す。」

一般式〔2 m〕の化合物またはその塩は、一般式〔2 l〕の化合物またはその塩を用いて、製造法4の方法に従って反応させることにより得ることができる。

次に、一般式〔3 a〕、〔3 e〕および〔3 f〕の化合物またはそれらの塩の製造法について説明する。

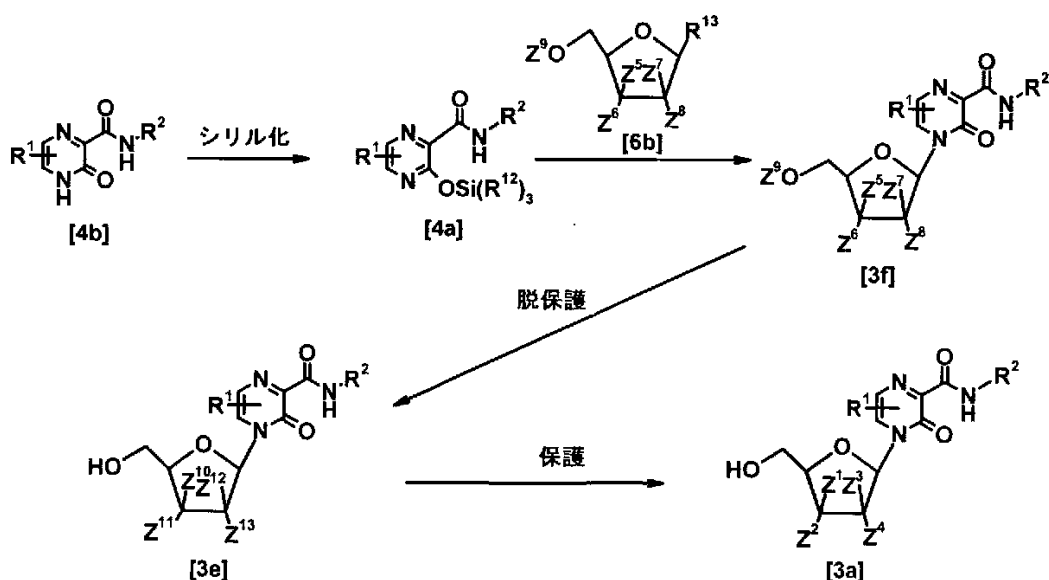
〔製造法A〕

10

20

30

40



「式中、 R^1 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、前記と同様の意味を； R^{12} は低級アルキル、アリアル基を； R^{13} は、ハロゲン原子、アシロキシ基、アルキルスルホニルオキシおよびアリアルスルホニルオキシ基を； Z^5 、 Z^6 、 Z^7 および Z^8 は、同一または異なって水素原子もしくは保護されたヒドロキシル基を； Z^9 は水素原子もしくはヒドロキシル基の保護基を； Z^{10} 、 Z^{11} 、 Z^{12} および Z^{13} は、同一または異なって、水素原子もしくはヒドロキシル基を示す。」

(a) 一般式 [3f] の化合物またはその塩は、一般式 [4b] の化合物またはその塩を、(1) 通常利用されるシリル化法により、添加剤の存在下あるいは非存在下、一般式 [4a] の化合物またはその塩に誘導した後、(2) 一般式 [6b] の化合物またはその塩と、ルイス酸の存在下あるいは不存在下、反応を行うことにより得ることができる。これらの反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N，N-ジメチルホルムアミドおよびN，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

(1) の反応において反応に用いられるシリル化剤は、カルボニル基のシリルエノールエーテル化に一般的に使用されるシリル化剤であればよく、例えば、1，1，1，3，3，3-ヘキサメチルジシラザン、N，O-ビス（トリメチルシリル）アセトアミドおよび塩化トリメチルシリルなどが挙げられる。その使用量は、一般式 [4b] の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上であればよく、好ましくは、1.0～10.0倍モルであればよい。

この反応で必要に応じて使用される添加剤は、例えば、硫酸アンモニウムなどが挙げられる。その使用量は、一般式 [4b] の化合物またはその塩に対して、それぞれ、0.01～10.0倍モルであればよく、好ましくは、0.05～5.0倍モルであればよい。この反応は、通常、0～200℃、好ましくは、0～150℃で、5分～24時間、好ましくは、5分～12時間実施すればよい。

(2) の反応において使用される一般式 [6b] の化合物またはその塩の使用量は、一般式 [4a] の化合物またはその塩に対して、0.5～10倍モルであればよく、好ましくは、0.5～5倍モルである。

この反応で必要に応じて使用されるルイス酸としては、例えば、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸、塩化スズ（IV）、塩化チタン（IV）および塩化亜鉛などが挙げられ、その使用量は、一般式 [4a] の化合物またはその塩に対して、それぞれ、0

10

20

30

40

50

． 5 モル以上であればよく、好ましくは、0.5 ～ 10 倍モルであればよい。

この反応は、通常、0 ～ 100 °C、好ましくは、0 ～ 50 °C で、1 分 ～ 72 時間、好ましくは、5 分 ～ 24 時間実施すればよい。

(b) 一般式 [3 e] の化合物またはその塩は、一般式 [3 f] の化合物またはその塩を用いて、製造法 3 の方法にしたがって反応させることにより得ることができる。

(c) 一般式 [3 a] の化合物またはその塩は、一般式 [3 e] の化合物またはその塩を酸触媒または塩基の存在下あるいは不存在下、試薬を用いて保護することにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；アセトンなどのケトン類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

この反応で用いられる試薬は、ヒドロキシル基の保護に一般的に用いられる試薬を使用すればよく、好ましくは、2, 2-ジメトキシプロパン、塩化アセチルまたは塩化ベンゾイルが挙げられ、これらは反応系内で製造してもよい。その使用量は、一般式 [3 e] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1.0 ～ 10 倍モルであればよい。

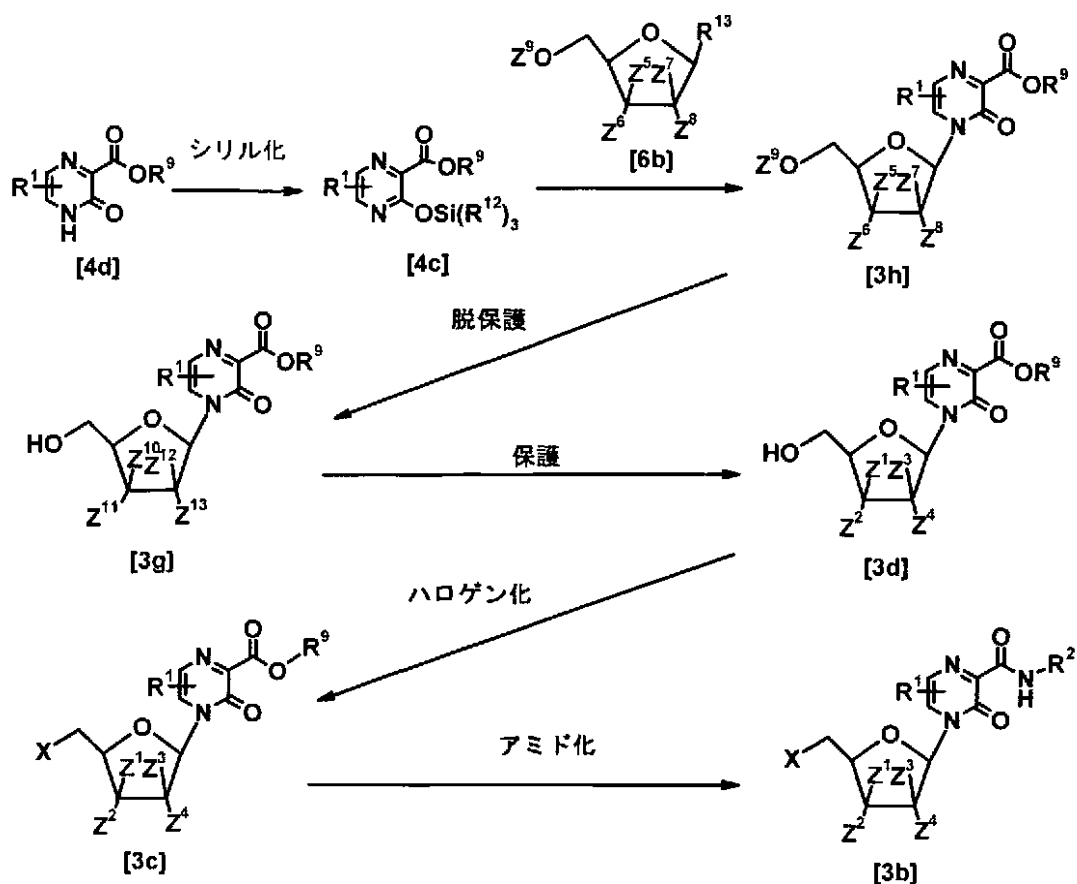
この反応で用いられる酸触媒または塩基としては、例えば、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム塩、パラトルエンスルホン酸およびトリエチルアミンなどが挙げられ、その使用量は、一般式 [3 e] の化合物またはその塩に対して、それぞれ、0.01 ～ 10 倍モル、好ましくは、0.05 ～ 10 倍モルであればよい。

この反応は、通常、-50 ～ 170 °C、好ましくは、0 ～ 150 °C で、1 分 ～ 24 時間、好ましくは、5 分 ～ 10 時間実施すればよい。

一般式 [4 b] で表される化合物またはそれらの塩は、市販品の購入により入手するか、公知の方法もしくはそれに準じた方法並びにそれらを組み合わせることにより製造することができる。製造方法が記載されている文献としては、例えば、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソシエティー (J. Am. Chem. Soc.)、第 71 巻、第 78 頁 (1949 年)；同第 78 巻、第 242-244 頁 (1956 年)；ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocycl. Chem.)、第 15 巻第 4 号、第 665-670 頁 (1978 年)；ジャーナル・オブ・ケミカル・ソシエティー (J. Chem. Soc.)、第 1379 頁 (1955 年)；米国特許第 5597823 号；国際特許第 WO00/10569 号などが挙げられる。

次に、一般式 [3 b] の化合物またはそれらの塩の製造法について説明する。

[製造法 B]



「式中、 R^9 はアルキル基を； R^1 、 R^2 、 R^{12} 、 R^{13} 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 、 Z^7 、 Z^8 、 Z^9 、 Z^{10} 、 Z^{11} 、 Z^{12} 、 Z^{13} および X は、前記と同様の意味を示す。」

(a) 一般式 [3h] の化合物またはその塩は、一般式 [4d] の化合物またはその塩を用いて、製造法 A (a) の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(b) 一般式 [3g] の化合物またはその塩は、一般式 [3h] の化合物またはその塩を用いて、製造法 3 の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(c) 一般式 [3d] の化合物またはその塩は、一般式 [3g] の化合物またはその塩を用いて、製造法 A (c) の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(d) 一般式 [3c] の化合物またはその塩は、一般式 [3d] の化合物またはその塩を例えば、第 4 版実験化学講座、第 19 巻、第 416～482 頁 (1992 年) に記載の方法に準じて、(1) 添加剤の存在下あるいは不存在下、ハロゲン化剤と反応させることにより、または、(2) 脱酸剤の存在下、スルホン酸エステル化剤と反応した後に、ハロゲン化剤と反応することによって得ることができる。

(1) の方法において、この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミドおよび N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

この反応で使用されるハロゲン化剤は、ヒドロキシル基のハロゲン化反応に通常使用される試薬であれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ヨウ素、臭素、塩素、ヨウ化水素酸、臭化水素酸、臭化ナトリウム、ヨウ化カリウム、塩化スルフルル、N-ブロモスクシミド、N-クロルスキシミド、四臭化炭素ならびにホスホン酸トリフェニルヨウ素な

どのリン化合物などが挙げられる。ハロゲン化剤の使用量は、一般式〔3 d〕の化合物またはその塩に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～20倍モルであればよい。

この反応で必要に応じて使用される添加剤は、ヒドロキシル基のハロゲン化反応に通常使用される試薬であれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィンなどのホスフィン類；アゾジカルボン酸ジエチルなどのアゾ化合物；塩化トリメチルケイ素、ヘキサメチルジシロキサンなどのケイ素類が上げられ、これらは一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応で用いられる添加剤の使用量は、一般式〔3 d〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、0.01～10倍モル、好ましくは、0.1～10倍モルであればよい。

この反応は、通常、-80～170℃、好ましくは、-80～100℃で、1分～72時間、好ましくは、5分～48時間実施すればよい。

10

(2)の方法において、スルホン酸エステル化の反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

20

この反応で使用されるスルホン酸エステル化剤は、ヒドロキシル基のスルホン酸エステル化反応に通常使用される試薬であれば特に限定されないが、好ましくは、塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなどのハロゲン化スルホニル類；トリフルオロメタンスルホン酸無水物などのスルホン酸無水物類ならびにトリフルオロメタンスルホン酸などのスルホン酸類などが挙げられる。スルホン酸エステル化剤の使用量は、一般式〔3 d〕の化合物またはその塩に対して、1～20倍モル、好ましくは、1.0～5.0倍モルであればよい。

この反応で必要に応じて使用される脱酸剤は、ヒドロキシル基のスルホン酸エステル化反応に通常使用される試薬であれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ピリジン、2,6-ルチジン、トリエチルアミン、ナトリウムメトキシドなどの塩基が挙げられ、これらは一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応で用いられる脱酸剤の使用量は、一般式〔3 d〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、0.01～20倍モル、好ましくは、0.1～10倍モルであればよい。

30

この反応は、通常、-80～100℃、好ましくは、-20～50℃で、1分～24時間、好ましくは、5分～12時間実施すればよい。

ハロゲン化の反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；アセトンなどのケトン類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

40

この反応で使用されるハロゲン化剤は、スルホン酸エステル基のハロゲン化反応に通常使用される試薬であれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化マグネシウムなどが挙げられる。ハロゲン化剤の使用量は、一般式〔3 d〕の化合物またはその塩に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～20倍モルであればよい。

この反応は、通常、-80～170℃、好ましくは、-80～100℃で、1分～72時

50

間、好ましくは、5分～12時間実施すればよい。

(e) 一般式〔3b〕の化合物またはその塩は、一般式〔3c〕の化合物またはその塩を触媒の存在下あるいは不存在下、カルボン酸エステルのアノモノリシス反応に付すことによって得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N，N-ジメチルホルムアミドおよびN，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、芳香族カルボン酸エステルのアノモノリシス反応に通常、使用される試薬および条件で実施すればよく、好ましくは、アノモニアガス、液体アノモニアまたはアノモニア水を使用すればよく、これらの使用量は、一般式〔3c〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上であればよい。また、これらの試薬は、溶媒として使用してもよい。この反応に必要なに応じて使用される触媒としては、塩化アノモニウムなどの酸アノモニウム塩；ナトリウムメトキシドおよびブチルリチウムなどの塩基；ならびにナトリウムアミドなどのアルカリ金属アミドが挙げられ、触媒の使用量は、一般式〔3c〕の化合物またはその塩に対して、0.01～100倍モル、好ましくは、0.01～20倍モルであればよい。

この反応は、通常、-100～250℃、好ましくは、-78～100℃で、1分～72時間、好ましくは、30分～50時間実施すればよい。

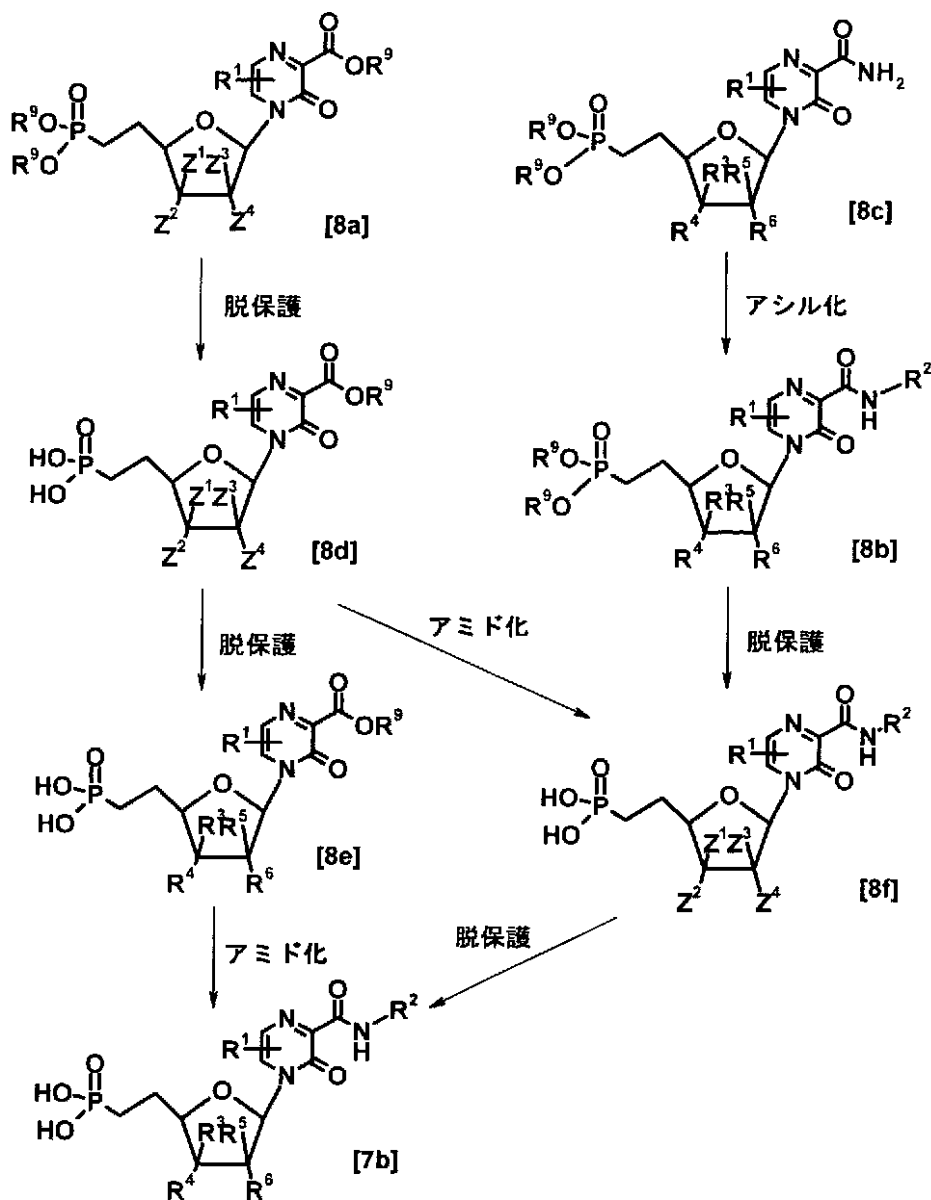
一般式〔4d〕で表される化合物またはそれらの塩は、市販品の購入により入手するか、公知の方法もしくはそれに準じた方法並びにそれらを組み合わせることにより製造することができる。また、製造方法が記載されている文献としては、例えば、一般式〔4b〕の製造方法で示した文献が挙げられる。

次に、一般式〔7b〕の化合物またはその塩の製造法について説明する。

〔製造法C〕

10

20



「式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁹、Z¹、Z²、Z³およびZ⁴は、前記と同様の意味を示す。」

(a) 一般式 [8d] の化合物またはその塩は、一般式 [8a] の化合物またはその塩を用いて、製造法3の方法にしたがって反応させることにより得ることができる。

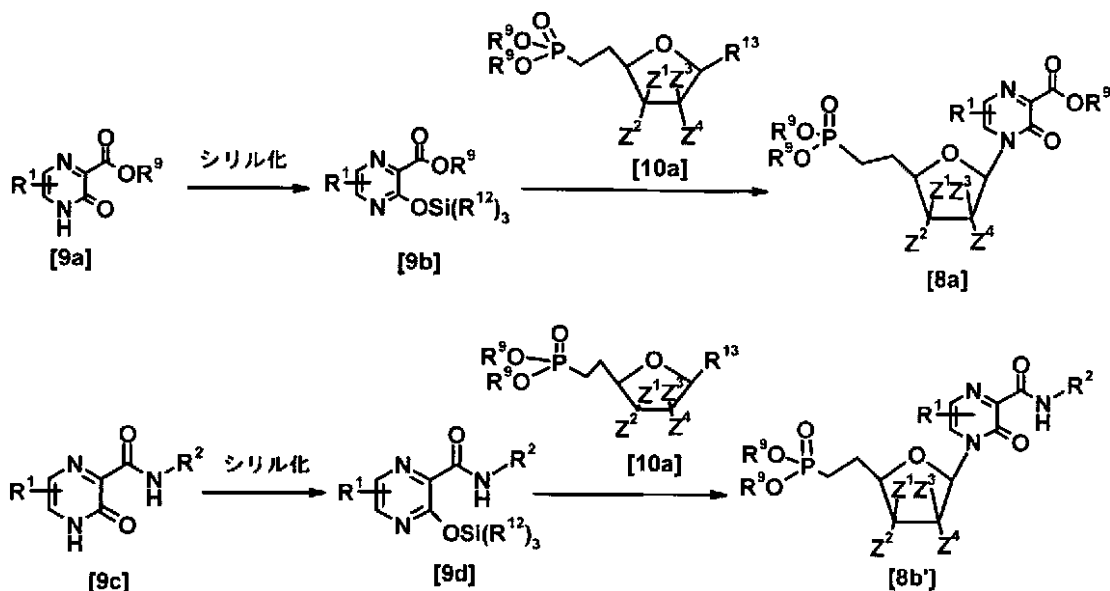
(b) 一般式 [7b] の化合物またはその塩は、一般式 [8d] の化合物またはその塩を用いて、(1) 製造法3の方法にしたがって脱保護した後に、製造法B(e)の方法にしたがってアミド化させる、もしくは、(2) 製造法B(e)の方法にしたがってアミド化させた後に、製造法3の方法にしたがって脱保護することにより得ることができる。

(c) 一般式 [8b] の化合物またはその塩は、一般式 [8c] の化合物またはその塩を用いて、製造法4の方法にしたがって反応させることにより得ることができる。

(d) 一般式 [8f] の化合物またはその塩は、一般式 [8b] の化合物を用いて、製造法3の方法に従って脱保護することにより得ることができる。

次に、一般式 [8a] および一般式 [8b'] の化合物またはそれらの塩の製造法について説明する。

[製造法D]



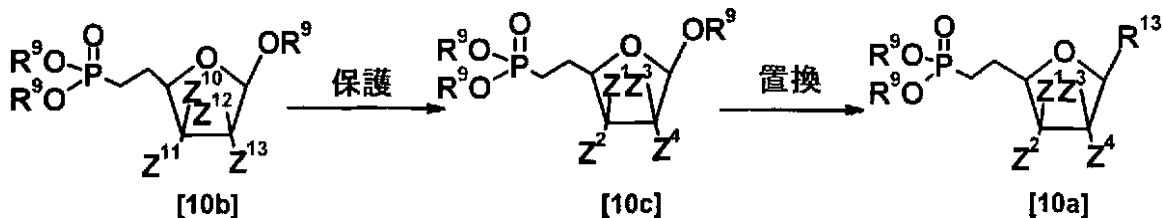
「式中、 R^1 、 R^2 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{13} 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、前記と同様の意味を示す。」

(a) 一般式 [8a] の化合物またはその塩は、一般式 [9a] の化合物またはその塩を用いて、製造法 B (a) の方法に従って、一般式 [10a] の化合物またはその塩と反応させることにより得ることができる。

(b) 一般式 [8b'] の化合物またはその塩は、一般式 [9c] の化合物またはその塩を用いて、製造法 B (a) の方法に従って、一般式 [10a] の化合物またはその塩と反応させることにより得ることができる。

次に、一般式 [10a] の化合物またはその塩の製造法について説明する。

[製造法 E]



「式中、 R^9 、 R^{13} 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^{10} 、 Z^{11} 、 Z^{12} および Z^{13} は、前記と同様の意味を示す。」

(a) 一般式 [10c] の化合物またはその塩は、一般式 [10b] の化合物またはその塩を用いて、製造法 A (c) の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(b) 一般式 [10a] の化合物またはその塩は、一般式 [10c] の化合物またはその塩を、例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第 55 巻、第 3853-3857 頁 (1990 年) に記載の方法に準じて置換反応することにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

この反応において反応に用いられる反応剤は、ラクツールの酸性条件下での置換反応に一般的に使用される反応剤であればよく、例えば、酢酸、無水酢酸などの有機酸および酸無水物；塩化水素ガス、塩酸、臭化水素酸、硫酸、フッ化水素酸などの無機酸；塩素、臭素

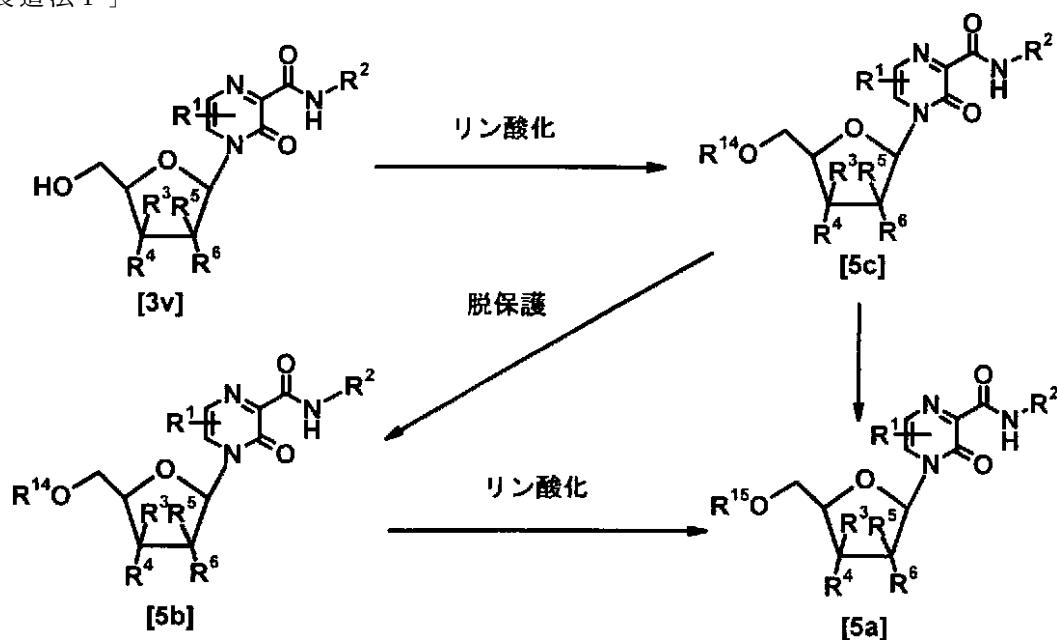
などのハロゲン化合物；四臭化チタン、クロロトリメチルケイ素などのルイス酸およびチオフェノール、メチルチオトリメチルケイ素などのチオ化合物が挙げられる。その使用量は、一般式〔10c〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、1～20倍モルであればよく、好ましくは、1～10倍モルであればよく、溶媒として使用してもよい。

この反応は、通常、0～200℃、好ましくは、0～100℃で、5分～48時間、好ましくは、30分～24時間実施すればよい。

一般式〔10b〕の化合物は、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー・ケミカルコミュニケーション（J. Chem. Soc., Chem. Commun.）第40～41頁（1989年）に記載された方法に準じて得ることができる。

次に、一般式〔1〕で表されるピラジンスクレオチド類似体において、Aが酸素原子である化合物の化学的合成法について説明する。

〔製造法F〕



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 は、前記と同様の意味を； R^{14} は、保護されてもよいモノリン酸基およびモノリン酸塩化物を； R^{15} は、保護されてもよいジリン酸またはトリリン酸基を示す。」

（a）一般式〔5c〕の化合物またはその塩は、一般式〔3v〕の化合物またはその塩を用いて、製造法1の方法に従って反応させることにより得ることができる。

（b）一般式〔5b〕の化合物またはその塩は、一般式〔5c〕の化合物またはその塩を用いて、製造法3の方法に従って反応させることにより得ることができる。

（c）一般式〔5a〕の化合物またはその塩は、一般式〔5b〕の化合物またはその塩を、例えば、ケミカル・レビュー（Chem. Rev.）、第100巻、第2047～2059頁（2000年）；ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.）、第55巻、第1834～1841頁（1990年）；アクタ・バイオキミカ・バイオフィジカ・アカデミア・サイエンチアルム・ハンガリカエ（Acta Biochim. et Biophys. Acad. Sci. Hung.）、第16巻、第131～133頁（1981年）の方法に準じて、縮合剤の存在下あるいは不存在下、リン酸化剤と反応させることにより得ることができる。

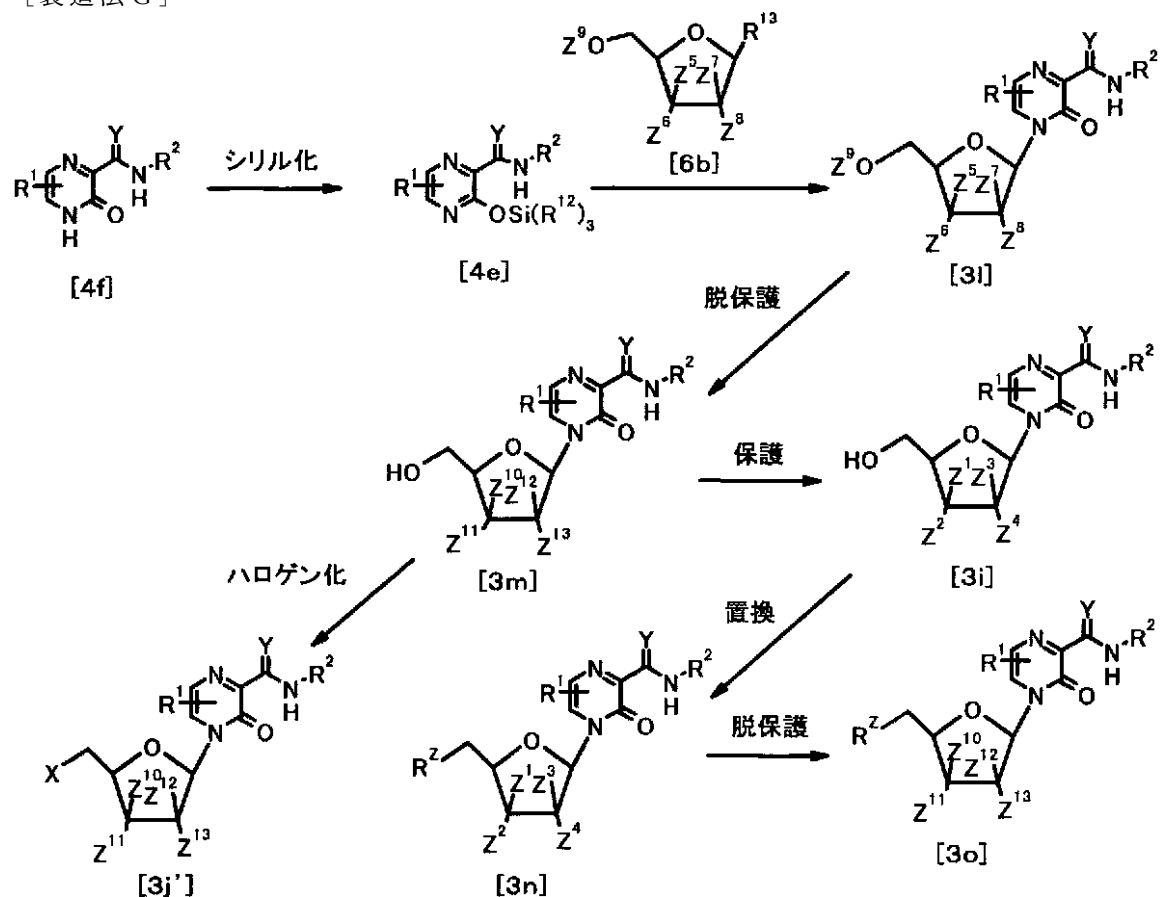
この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N，N-ジメチルホルムアミドおよびN，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；リン酸トリメチルなどのリン酸エステル類ならびにピリジ

ンなどが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。
 この反応で用いられるリン酸化剤は、モノリン酸基のリン酸化に一般的に用いられる試薬を使用すればよく、例えば、トリ n-ブチルアンモニウムホスフェートやトリ n-ブチルアンモニウムピロホスフェートなどのリン酸塩類が挙げられ、これらは反応系内で製造してもよい。リン酸化剤の使用量は、一般式 [5 b] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1～10 倍モルであればよい。縮合剤としては、例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、N-メチルイミダゾールなどのイミダゾール類、モルホリン、ジイソプロピルアミンなどのアミン類が挙げられ、これらは組み合わせて使用してもよい。縮合剤の使用量は、一般式 [5 b] の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1～5 倍モルであればよい。
 この反応は、通常、-50～100℃、好ましくは、0～50℃で、1分～72時間、好ましくは、5分～24時間実施すればよい。

(d) 一般式 [5 a] の化合物またはその塩は、一般式 [5 c] の化合物またはその塩を用いて、製造法 F (c) の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(e) 一般式 [5 a] の化合物またはその塩は、一般式 [3 v] の化合物またはその塩を用いて、製造法 1 の方法に従って反応させることにより一般式 [5 c] の化合物またはその塩に導いた後、同じ系内で、引き続いて製造法 F (d) の方法に従って反応させることにより得ることができる。

[製造法 G]



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^Z 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 、 Z^7 、 Z^8 、 Z^9 、 Z^{10} 、 Z^{11} 、 Z^{12} 、 Z^{13} および Y は、前記と同様の意味を示す。」

(a) 一般式 [3 l]、[3 m] および [3 i] の化合物またはそれらの塩は、一般式 [4 f] の化合物またはその塩を用いて、製造法 A の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(b) 一般式 [3 n] の化合物またはその塩は、一般式 [3 i] の化合物またはその塩を用いて、製造法 4 の方法に従って反応させるか、あるいは、例えば、新実験化学講座、第

10

20

30

40

50

14巻、第567～587頁（社団法人 日本化学会編1977年）に記載の方法に準じて、酸または塩基の存在下あるいは非存在下、アルキル化反応に付すことにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドおよびN，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類および水などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応で使用されるアルキル化剤としては、例えば、ベンジルブロミドなどのハロゲン化アルキル類；硫酸ジエチルなどのエステル類；ジフェニルジアゾメタンなどのジアゾ化合物類；2-メチルプロペンなどのオレフィン類；ならびにN，N-ジメチルアセタミドジメチルアセタールなどのアミドアセタール類が挙げられる。アルキル化剤の使用量は、一般式〔3i〕の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1.0～2.0倍モル使用すればよい。

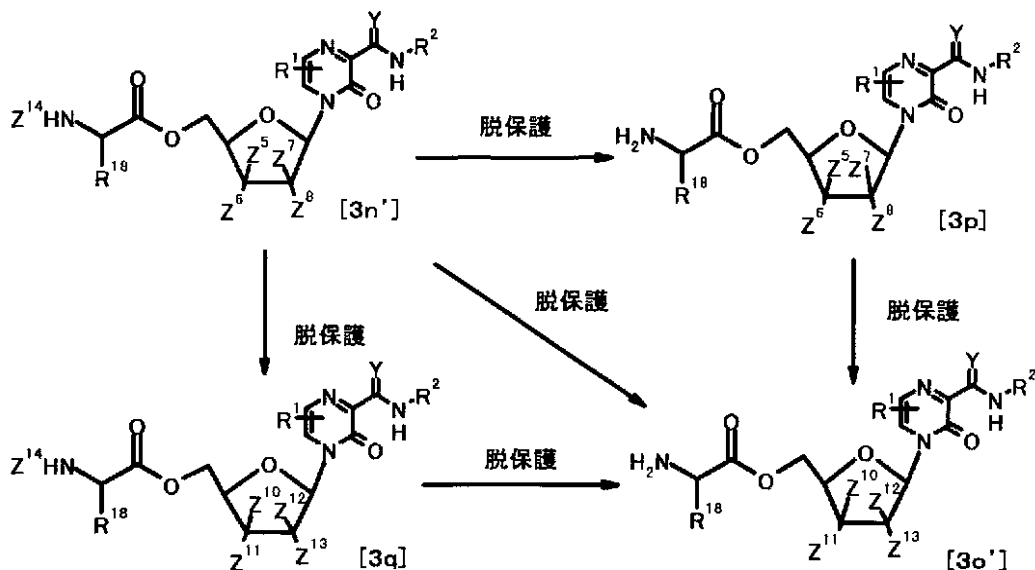
この反応で使用される酸としては、例えば、p-トルエンスルホン酸、硫酸などが挙げられる。この反応で使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウムおよび金属ナトリウムなどが挙げられる。酸または塩基の使用量は、一般式〔3i〕の化合物に対して等モル以上、好ましくは、1.0～2.0倍モル使用すればよい。

この反応は、通常、0～100℃、好ましくは、20～60℃で5分～24時間、好ましくは、30分～10時間実施すればよい。

(c) 一般式〔3o〕の化合物またはその塩は、一般式〔3n〕の化合物またはその塩を用いて、製造法3の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(d) 一般式〔3j'〕の化合物またはその塩は、一般式〔3m〕の化合物またはその塩を用いて、製造法B(d)の方法に従って反応させることにより得ることができる。

〔製造法H〕



「式中、R¹、R²、Z⁵、Z⁶、Z⁷、Z⁸、Z¹⁰、Z¹¹、Z¹²、Z¹³およびYは、前記と同様の意味を；Z¹⁴は、アミノ基の保護基を；R¹⁸は、保護されていてもよいアミノ酸残基を示す。」

(a) 一般式〔3p〕の化合物またはその塩は、一般式〔3n'〕の化合物またはその塩を常法、たとえば、プロテクトィブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第3版 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS Third Edition)、セオドラ・ダブリュー・グリーン (Theodora

W. Greene) 著、第494～653頁(1999年)に記載の方法に準じて、触媒の存在下あるいは不存在下、脱保護剤を用いて反応させることにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、水；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；エタンチオールおよびチオフェノールなどのチオアルコール類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよび1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；ジメチルスルフィドなどのチオエーテル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミドおよびN, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；硫酸および塩酸などの無機酸；酢酸およびトリフルオロ酢酸などのカルボン酸類；トリフルオロメタンスルホン酸などのスルホン酸類；ニトロメタンなどのニトロアルカン類；ピリジンおよびトリエチルアミンなどの有機塩基などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

この反応で使用される脱保護剤は、保護されたアミノ基の脱保護に通常使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、たとえば、水素ガス；ギ酸アンモニウム；亜鉛；ナトリウム；ビニルクロロホルメートおよび塩化アセチルなどの酸クロリド類；トリエチルシランおよびトリメチルシリルヨードなどの有機シラン類；トリブチルチンヒドリド；カリウム *tert*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；ナトリウムチオメトキシドなどのアルカリ金属チオアルコキシド；2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン；水素化ホウ素ナトリウム；フッ化カリウムおよびヨウ化ナトリウムなどのアルカリ金属塩；三臭化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化ルテニウムおよび塩化亜鉛などのルイス酸；塩酸、臭化水素酸および硫酸などの無機酸；トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸およびパラトルエンスルホン酸などの有機酸；炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムおよび水酸化ナトリウムなどの無機塩基；ピペリジンなどの有機塩基；アンモニアおよびヒドラジンなどのアミン類；メチルリチウムなどの有機リチウム；硝酸二アンモニウムセリウム；過酸化水素、オゾンおよび過マンガン酸などの過酸化物などが挙げられる。脱保護剤の使用量は、一般式〔3 n'〕の化合物またはその塩に対して0.01～1000倍モル、好ましくは、0.1～100倍モルであればよい。

この反応で必要に応じて使用される触媒は、保護されたアミノ基の脱保護に通常使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、たとえば、パラジウム-炭素などのパラジウム触媒；ロジウム；ラネーニッケル並びに酸化白金(IV)などが挙げられる。たとえば、パラジウム-炭素およびラネーニッケルの使用量は、重量比で一般式〔3 n'〕の化合物またはその塩に対して、0.01～10倍、好ましくは、0.01～5倍であればよい。パラジウム-炭素およびラネーニッケルを除く触媒の使用量は、一般式〔3 n'〕の化合物またはその塩に対して、0.01～10倍モル、好ましくは、0.01～5倍モルであればよい。

この反応は、通常、-80～200℃、好ましくは、0～160℃で、1分～48時間、好ましくは、5分～12時間実施すればよい。

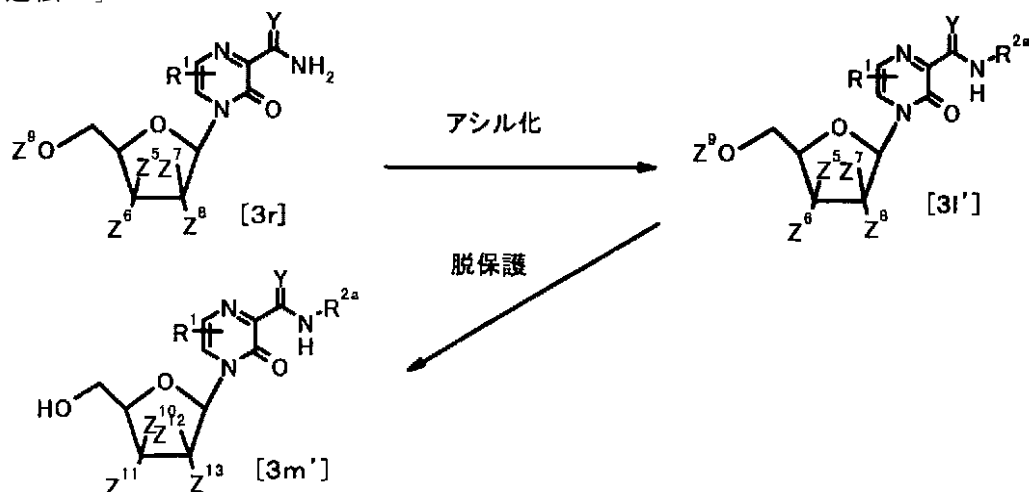
(b) 一般式〔3 o'〕の化合物またはその塩は、一般式〔3 p〕の化合物またはその塩を用いて、製造法3の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(c) 一般式〔3 q〕の化合物またはその塩は、一般式〔3 n'〕の化合物またはその塩を用いて、製造法3の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(d) 一般式〔3 o'〕の化合物またはその塩は、一般式〔3 q〕の化合物またはその塩を用いて、製造法H(a)の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(e) 一般式〔3 o'〕の化合物またはその塩は、一般式〔3 n'〕の化合物またはその塩を用いて、製造法3の方法もしくは製造法H(a)の方法に従って反応させることにより得ることができる。

[製造法 I]

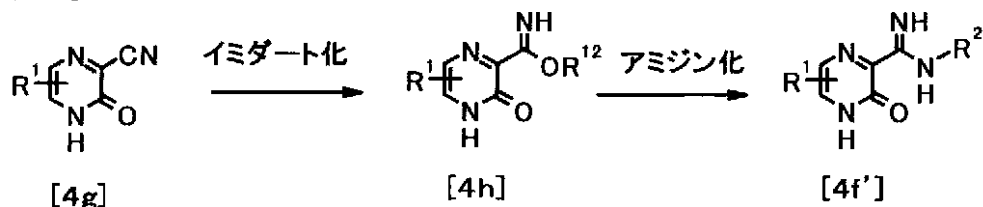


「式中、 R^1 、 R^{2a} 、 Z^5 、 Z^6 、 Z^7 、 Z^8 、 Z^9 、 Z^{10} 、 Z^{11} 、 Z^{12} 、 Z^{13} および Y は、前記と同様の意味を示す。」

(a) 一般式 [3l'] の化合物またはその塩は、一般式 [3r] の化合物またはその塩を用いて、製造法 4 の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(b) 一般式 [3m'] の化合物またはその塩は、一般式 [3l'] の化合物またはその塩を用いて、製造法 3 の方法に従って反応させることにより得ることができる。

[製造法 J]



「式中、 R^1 、 R^2 および R^{12} は、前記と同様の意味を示す。」

(a) 一般式 [4h] の化合物またはその塩は、たとえば、新実験化学講座、第 14 巻、第 1599～1602 頁 (1978 年) に記載の方法に準じて、一般式 [4g] の化合物またはその塩を酸触媒もしくは塩基の存在下あるいは非存在下、アルコール類と反応させることにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；N, N-ジメチルホルムアミドおよび N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ならびにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

この反応で使用されるアルコール類としては、たとえば、メタノール、エタノール、フェノールなどが挙げられる。この反応で使用されるアルコール類の使用量は、一般式 [4g] の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよく、また、溶媒として用いてもよい。

この反応で使用される酸触媒としては、ニトリルのイミダート化に一般的に用いられる試薬を用いればよく、たとえば、塩化水素などが挙げられる。この反応で使用される酸触媒の使用量は、一般式 [4g] の化合物またはその塩に対して、0.1 倍モル以上であればよい。

この反応で使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムフェノキシドなどの金属アルコキシド類が挙げられ、これらは反応系内で製造してもよい。この反応で使用される塩基の使用量は、一般式 [4g] の化合物ま

10

20

30

40

50

たはその塩に対して、0.01倍モル以上であればよく、好ましくは、1.0～5.0倍モルであればよい。

この反応は、通常、 $-78 \sim 170^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-40 \sim 120^{\circ}\text{C}$ で、1分～72時間、好ましくは、5分～24時間実施すればよい。

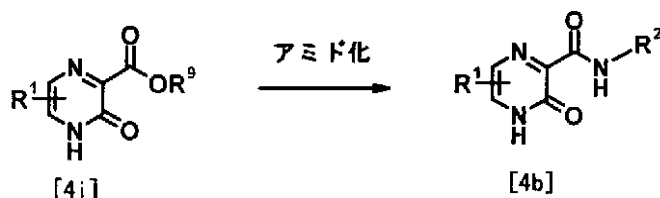
(b) 一般式〔4f'〕の化合物またはその塩は、たとえば、新実験化学講座、第14巻、第1614～1617頁(1978年)に記載の方法に準じて、一般式〔4h〕の化合物またはその塩を試薬と反応させることにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミドおよびN，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ならびにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

この反応で使用される試薬としては、イミダートのアミジン化に一般的に用いられる試薬を用いればよく、たとえば、アンモニアガス、アンモニア性アルコール溶液、アンモニア水、塩化アンモニウムなどの酸アンモニウム塩、グリシンエチルエステルなどの保護されていてもよいアミノ酸もしくはその塩が挙げられる。この反応で使用される試薬の使用量は、一般式〔4h〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよく、また、溶媒として用いてもよい。

この反応は、通常、 $-78 \sim 170^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0 \sim 120^{\circ}\text{C}$ で、1分～72時間、好ましくは、5分～24時間実施すればよい。

〔製造法K〕



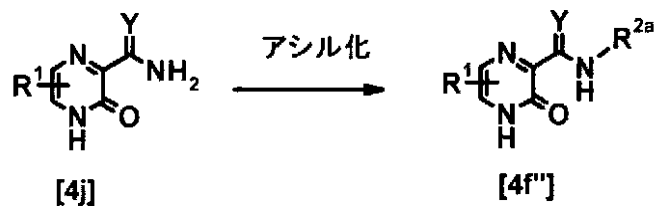
「式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、前記と同様の意味を示す。」

一般式〔4b〕の化合物またはその塩は、一般式〔4i〕の化合物またはその塩を触媒の存在下あるいは不存在下、カルボン酸エステルおよびアンモニアまたは一級アミンなどのアミン類との縮合反応に付すことによって得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N，N-ジメチルホルムアミドおよびN，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、芳香族カルボン酸エステルおよびアミン類との縮合反応に通常、使用される試薬および条件で実施すればよく、ここで用いるアミン類としては、好ましくは、アンモニアガス、液体アンモニア、アンモニア水などのアンモニア、L-アスパラギン酸ジエチルエステルなどの一級アミンを使用すればよく、これらの使用量は、一般式〔4i〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上であればよい。また、これらの試薬は、溶媒として使用してもよい。この反応に必要な応じて使用される触媒としては、塩化アンモニウムなどの酸アンモニウム塩；トリエチルアミン、ナトリウムメトキシドおよびブチルリチウムなどの塩基；ならびにナトリウムアミドなどのアルカリ金属アミドが挙げられ、触媒の使用量は、一般式〔4i〕の化合物またはその塩に対して、0.01～100倍モル、好ましくは、0.01～20倍モルであればよい。

この反応は、通常、 $-100 \sim 250^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-78 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で、1分～72時間、好ましくは、30分～50時間実施すればよい。

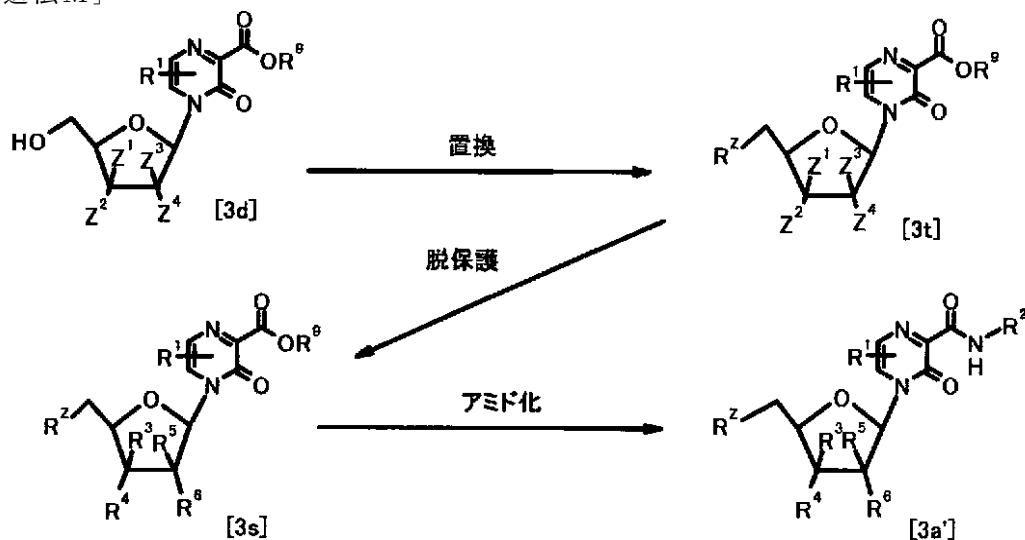
[製造法L]



「式中、 R^1 、 R^{2a} およびYは、前記と同様の意味を示す。」

一般式[4f'']の化合物またはその塩は、一般式[4j]の化合物またはその塩を用いて、製造法4の方法に従って反応させることにより得ることができる。

[製造法M]



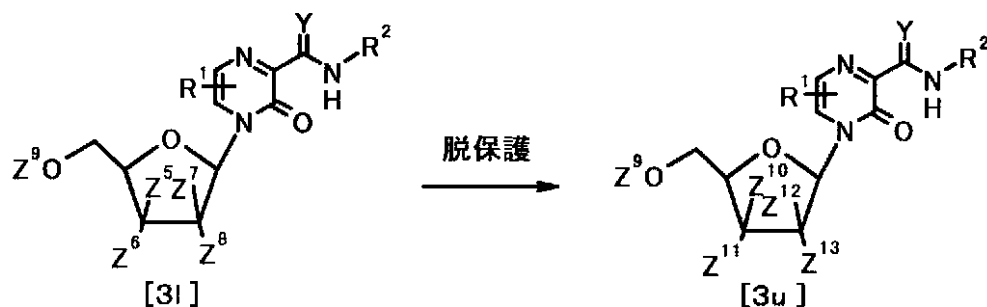
「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^Z 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、前記と同様の意味を示す。」

(a) 一般式[3t]の化合物またはその塩は、一般式[3d]の化合物またはその塩を用いて、製造法G(b)の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(b) 一般式[3s]の化合物またはその塩は、一般式[3t]の化合物またはその塩を用いて、製造法3の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(c) 一般式[3a']の化合物またはその塩は、一般式[3s]の化合物またはその塩を用いて、製造法Kの方法に従って反応させることにより得ることができる。

[製造法N]



「式中、 R^1 、 R^2 、 Z^5 、 Z^6 、 Z^7 、 Z^8 、 Z^9 、 Z^{10} 、 Z^{11} 、 Z^{12} 、 Z^{13} およびYは、前記と同様の意味を示す。」

一般式[3u]の化合物またはその塩は、一般式[3l]の化合物またはその塩を用いて、製造法3の方法に従って反応させることにより得ることができる。

また、上記した製造法における化合物において、異性体(例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)が存在する場合、これらの異性体も使用することができ、また

、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶も使用することができる。また、反応終了後、反応目的物は単離せずに、そのまま、つぎの反応に用いてもよい。

また、上記した製造法における化合物において、アミノ基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらの基を通常の保護基で保護しておき、反応後、自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

一般式〔1〕の化合物またはその塩は、抽出、晶出および／またはカラムクロマトグラフィーなどの常法に従って単離精製または再結晶することができる。

本発明の化合物を医薬品として用いる場合および本発明の剤は、通常の製剤化に使用される製剤用担体を用いて通常の方法に従い、製剤組成物として調製することができる。担体としては、通常の薬剤に汎用される各種の担体、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤または界面活性剤等を使用することができる。

これらの投与形態は、特に限定されず、治療目的に応じて適宜選択することができる。具体的には、注射剤、坐剤、外用剤（軟膏剤、貼付剤等）等の非経口剤；エアゾール剤等；錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、丸剤、懸濁剤、シロップ剤、乳剤等の経口剤を挙げることができる。

前記各種薬剤は、通常の方法により製剤化することができる。

錠剤、散剤、細粒剤または顆粒剤等の経口用固形製剤の形態に成形するに際しては、担体として、例えば、賦形剤（乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、無水第二リン酸カルシウム、アルギン酸等）；結合剤（単シロップ、ブドウ糖液、デンプン溶液、ゼラチン溶液；、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、エチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース並びにこれらの水および／またはエタノール溶液等）；崩壊剤（デンプン、アルギン酸、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム等）；放出制御剤（高級脂肪酸、高級脂肪族アルコール、カカオ脂、水素添加油、水溶性高分子、胃溶性高分子、腸溶性高分子等）；吸収促進剤（第4級アンモニウム塩、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンモノオレエート等の界面活性剤等）；吸着剤（デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、コロイド状ケイ酸等）；滑沢剤（精製タルク、ステアリン酸塩、ケイ酸類、ポリエチレングリコール等）を使用することができる。

錠剤は、必要に応じ、通常の剤皮を施した錠剤、例えば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、胃溶性被覆錠、腸溶性被覆錠または水溶性フィルムコーティング錠とすることができる。

カプセル剤は、上記で例示した各種の担体と混合し、硬質ゼラチンカプセルまたは軟質カプセル等に充填して調製することができる。

液体製剤は、水性または油性の懸濁液、溶液、シロップまたはエリキシル剤であることができ、これらは通常の添加剤を用いて常法に従い、調製することができる。

注射剤の形態に成形するに際しては、担体として、例えば、希釈剤（水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール等）；pH調整剤または緩衝剤（クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、およびこれらの塩；硫酸、水酸化ナトリウム等）；安定化剤（ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸、チオ乳酸等）を使用することができる。なお、この場合、等張性の溶液を調整するに十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトールまたはグリセリンを医薬製剤中に含有することができ、通常の溶解補助剤、無痛化剤または局所麻酔剤等を添加することもできる。

また投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができ、通常成人に対しては、経口または非経口（例えば、注射、点滴および直腸部位への投与など）的投与により、1日、0.1～1000mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

本発明のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法は、次の過程を経ることを特徴

10

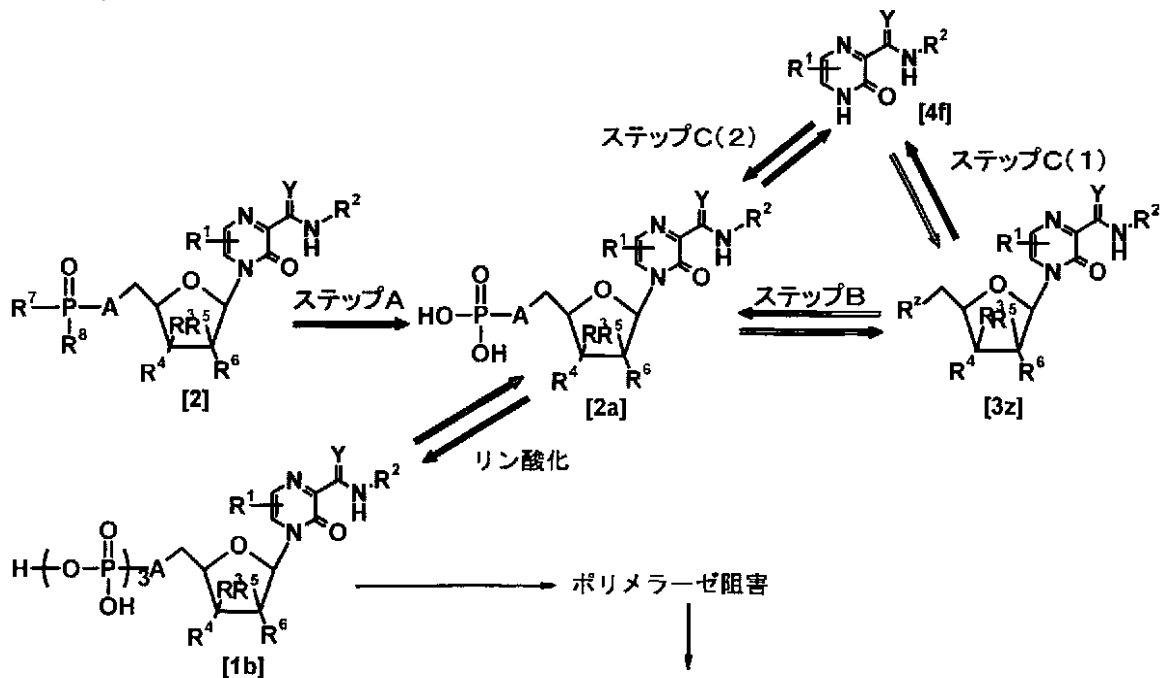
20

30

40

50

とする。



10

ウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス

「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^Z 、AおよびYは、前記と同様の意味を示す。」

20

ステップA：一般式[2]で表されるピラジンスクレオチド類似体またはその塩が生体内で変換され、一般式[2a]で表される化合物またはその塩に変換される。

ステップB：一般式[3z]で表されるピラジンスクレオチド類似体またはその塩が生体内で変換され、一般式[2a]で表される化合物またはその塩に変換される。

ステップC：(1)一般式[3z]で表されるピラジンスクレオチド類似体またはその塩が生体内のヌクレオシダーゼ等の酵素で変換され、一般式[4f]となった後、(2)生体内のホスホリボシルトランスフェラーゼ等の酵素で変換され、一般式[2a]で表される化合物またはその塩に変換される。

さらに、ステップB、ステップC(1)およびステップC(2)については、その逆の変換も生体内で起こる。

30

上記ステップで生成した一般式[2a]で表される化合物またはその塩が、更に生体内でヌクレオチドキナーゼ[アドバンシズ・イン・アンチバイラル・ドラッグ・デザイン(Advances in Antiviral Drug Design)、第2巻、第167-172頁(1996年)]等の酵素で変換され、一般式[1b]で表される化合物(ピラジンスクレオチド・トリリン酸体)またはその塩となり、ウイルスポリメラーゼを阻害することによりウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス作用が発揮される。さらに、この逆の変換も生体内で起こる。

また、上記のステップにおいてYがイミノ基である化合物については生体内で酸素原子である化合物への変換が行われ、薬理効果を発揮する。

40

実施例

次に、本発明を試験例で説明するが本発明はそれら限定されるものではない。なお、試験例中、化合物Aは、実施例29で得られた化合物であり、4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミドを；化合物Bは、参考例7で得られた化合物であり、6-クロロ-4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミドを；各結果の表中の化合物は、各参考例・実施例で得られた生成物を意味する。

試験例1

50

〔細胞内リン酸化合物の検出〕

55 cm² の培養皿上で単層培養したMDCK細胞に、ピラジン環2位¹⁴C標識化合物：6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-[2-¹⁴C]ピラジンカルボキサミドを添加したE'-MEM培養液（1%牛血清アルブミン、3%ビタミン溶液含有）5 mLを加えた。35℃、5%CO₂条件下で20時間培養後、細胞画分より66.6%アセトニトリル溶液で6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-[2-¹⁴C]ピラジンカルボキサミドおよび変換化合物を抽出した。抽出溶液を凍結乾燥濃縮し、以下のHPLC分析条件で分析を実施した。

その結果、モノリン酸体（参考例15の化合物：回収時間；23.3分）およびトリリン酸体（参考例16の化合物：回収時間；34.0分）を検出した。

10

HPLC分析条件

機器

ポンプ：HITACHI L-6200

検出器：HITACHI L-4000

放射能検出器：Packard FLO-ONE500

分析条件

分離カラム：Develosil ODS-MG-5（4.6×250 mm）

移動相A：0.2M TEAA, pH6.6

移動相B：10%アセトニトリル, 0.2M TEAA pH6.6

20

混合比：0-10分；B 5%

10-35分；B 5-75%（直線的）

35-50分；B 75%

試験例2

〔細胞内脱保護基化合物の検出〕

ハンクス液に懸濁したMDCK細胞に、実施例2の化合物を添加後、37℃で1時間インキュベートした後、シリコン油（KF-99）に重層し、4℃で遠心した。沈査の細胞画分を以下に記載した移動相に懸濁・凍結融解した液について、以下のHPLC分析条件にて分析を実施した。

その結果、脱保護基化合物であるモノリン酸体（回収時間；14.3分）を検出した。

30

HPLC分析条件

機器

ポンプ：HITACHI L-6000

検出器：HITACHI L-7500

分析条件

分離カラム：Develosil ODS-MG-5（4.6×250 mm）

移動相：0.02M リン酸緩衝液, pH3.0

試験例3-1

〔ポリメラーゼ阻害試験（インフルエンザウイルス）〕

40

インフルエンザウイルス粒子を溶解溶液（100mM Tris-HCl pH8、100mM KCl、5mM MgCl₂、1.5mM DTT、5%Glycerol、1.5%TritonN101、1%LPC）で処理したものをポリメラーゼ粗酵素として用いた。反応緩衝液（100mM Tris-HCl pH8.0、100mM KCl、5mM MgCl₂、1mM DTT、0.25%TritonN101、0.25mM ApG、0.1mM ATP、0.05mM CTP、0.05mM UTP、0.0005mM GTP、³²P-GTP、粗酵素）に各種濃度の試験化合物を添加し、30℃で60分インキュベーションした。次いで、10%トリクロロ酢酸（TCA）を添加し、水中に60分間保持後、GF/Cフィルター上に滴下し、5%TCAにて洗浄した。フィルターを乾燥し、シンチレーションカクテルを加え、液体シンチレーションカウンタ

50

ーにて放射能活性を測定し、試験化合物非添加群を100%として、50%阻害濃度で表わした。結果を表1に示す。

[表1]

化合物	50%阻害濃度 (μM)
参考例16	0.14
参考例17	0.33
参考例22	0.076
参考例23	0.25
参考例25	28

10

試験例3-2

[ポリメラーゼ阻害試験 (C型肝炎ウイルス (HCV))]

HCVポリメラーゼは、NS5B領域を大腸菌で生産させたものを試験に用いた。

RNA templateは、HCV 3'領域の配列をin vitro転写法により調製し、試験に用いた。

反応緩衝液 (20mM Tris-HCl pH8.0、0.05mM MnCl_2 、1mM DTT、20Units RNase inhibitor、 $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ GTP、各々0.05mMのATP、CTP、UTPおよび2 $\mu\text{g/mL}$ RNA template) に各種濃度の試験化合物を添加し、30℃で2時間インキュベーションした。次いで10% TCAを加え、反応を停止後、DE81フィルター上に滴下し、5% TCAにて洗浄した。フィルターを乾燥し、シンチレーションカクテルを加え、液体シンチレーションカウンターにて放射能活性を測定し、試験化合物非添加群を100%として、50%阻害濃度で表わした。結果を表1-2に示す。

[表1-2]

化合物	50%阻害濃度 (μM)
参考例16	0.75
参考例17	2.7
参考例22	0.088
参考例23	2.2
参考例25	1.6

20

30

40

試験例3-3

[ヒトRNAポリメラーゼ阻害試験]

ヒトRNAポリメラーゼは、HeLa細胞核抽出液 (Promega社) を試験に用いた。

50

DNA templateは、pCMP scriptを制限酵素で切断し、精製した後、試験に用いた。

反応緩衝液（HeLa細胞核抽出液、3mM MgCl₂、各々0.4mMのATP、UTP、CTP、0.016mM GTP、16μg/mL DNA template、0.4mCi/mL [α -³²P] GTP）に各種濃度の試験化合物を添加し、30℃で1時間インキュベーションした。反応終了後、反応液をDE81フィルターに滴下し、5%Na₂HPO₄溶液にて30分3回、更に蒸留水で1分1回洗浄した。フィルターを乾燥し、シンチレーションカクテルを加え、液体シンチレーションカウンターにて放射能活性を測定し、試験化合物非添加群を100%として、50%阻害濃度で表わした。結果を表1-3に示す。

10

[表1-3]

化合物	50%阻害濃度 (μM)
参考例16	>200
参考例17	>200
参考例22	>200
参考例23	>200
参考例25	>200

20

試験例4

[抗インフルエンザ作用]

6穴の培養プレート中で十分増殖したMDCK細胞にインフルエンザウイルスA/PR/8/34株を70PFU/穴で感染させる。60分後に感染液を除去し、100μg/mLの試験化合物を含有させた0.6%アガーノーブル、1%牛血清アルブミンおよび3μg/mLアセチルトリプシンを含むE'-MEM培養液を添加し、十分に凝固後、倒置して、35℃、湿度100%および5%CO₂の条件下で3日間培養した。培養終了後、1%ニュートラルレッドにて生細胞染色し、10%ホルマリンにて細胞を固定後、流水にて寒天培地を除き、プラーク数を数えた。プラーク抑制率は、試験化合物非添加の対照と比較して百分率で表した。その結果を表2に示す。

30

〔表 2〕

化合物	抑制率 (%)	
参考例7	42	
参考例12	78	10
実施例2	100	
実施例6	100	
実施例11	24	
実施例22	33	
実施例29	100	
実施例31	44	20
実施例32	100	

試験例 5

〔抗 B V D V 作用〕

6 穴の培養プレート中で十分増殖した M D B K 細胞にウシ下痢症ウイルス (B V D V) N A D L 株を 7 0 P E U / 穴で感染させる。6 0 分後に感染液を除去し、1 0 0 μ g / m L の試験化合物を含有させた 5 % ウマ血清および 1 % 寒天 (S e a P l a q u e A g a r) を含む試験培養液 (E ' - M E M) を添加し、十分に凝固後、3 7 ° C、湿度 1 0 0 % および 5 % C O ₂ の条件下で 3 日間培養した。培養終了後、試験プレートを 3 % ホルムアルデヒド溶液で固定し、流水で寒天培地を除いた後、1 % クリスタルバイオレット溶液で染色し、プラーク数を数えた。プラーク抑制率は、試験化合物非添加の対照と比較して百分率で表した。その結果を表 3 に示す。

〔表 3〕

化合物	抑制率 (%)	
実施例2	100	40
実施例4	68	
実施例6	57	
実施例29	100	
実施例32	100	

試験例 6

〔化合物 A を投与したマウス肝臓内各リン酸体の確認試験〕

50

化合物Aを300mg/kgの用量でマウスに尾静脈内投与した。投与30分後、肝臓1.6gを摘出し、氷冷下、-20℃に冷却した70%メタノール22.5mLを加えながらすりつぶし、化合物Aおよびリン酸体を抽出した。4℃で10分間遠心分離した抽出液の上澄み10mLをメタノール12mL、1.0Mおよび0.005M KCl 12mLで前処理した固相抽出カートリッジ(Varian BOND ELUT SAX HF 2g/12mL; 0.01M~1.0M KClで溶出)を用いて下記の条件で精製した。

0.05M KCl No. 3 溶出液5mLに含まれるリン酸体とモノリン酸体合成品(参考例30で得られた化合物)は、HPLC条件に記載のHPLC分析(HPLC-1)においてHPLC保持時間およびUVスペクトラムが一致した。また、0.5M KCl

10

No. 1 溶出液5mLに含まれるリン酸体とジリン酸体合成品(参考例31で得られた化合物)は、HPLC条件に記載のHPLC分析(HPLC-2)において、HPLC保持時間が一致した。さらに、0.5M KCl No. 2 溶出液5mLに含まれるリン酸体とトリリン酸体合成品(参考例22の化合物)は、HPLC条件に記載のHPLC分析(HPLC-3)において、HPLC保持時間が一致した。

上記の0.05M KCl No. 3 溶出液4mLに0.5M Tris-HCl (pH 8.0) 0.5mLおよび0.1M MgCl₂ 0.5mL、次いで仔ウシ腸製アルカリホスファターゼ(EC 3.1.3.1, 20U/mL) 0.5mLを加え、37℃で1時間インキュベートした。同様に、上記の0.5M KCl No. 1 溶出液4mLに、0.5M Tris-HCl (pH 8.0) 0.5mLおよび0.1M MgCl₂ 0.5mL、次いで仔ウシ腸製アルカリホスファターゼ(EC 3.1.3.1, 20U/mL) 0.5mLを加え、37℃で1時間インキュベートした。また同様に、上記の0.5M KCl No. 2 溶出液1.6mLに0.5M Tris-HCl (pH 8.0) 0.2mLおよび0.1M MgCl₂ 0.2mL、次いで仔ウシ腸製アルカリホスファターゼ(EC 3.1.3.1, 20U/mL) 0.1mLを加え、37℃で1時間インキュベートした。

20

HPLC条件に記載のHPLC分析(HPLC-4)で0.05M KCl No. 3 溶出液中のモノリン酸体の消失が確認され、新たに生成した化合物と化合物AのHPLC保持時間およびUVスペクトラムが一致した。同様に、HPLC条件に記載のHPLC分析(HPLC-4)において、0.5M KCl No. 1 溶出液中のジリン酸体の消失が確認され、新たに生成した化合物と化合物AのHPLC保持時間およびUVスペクトラムが一致した。また同様に、HPLC条件に記載のHPLC分析(HPLC-4)において、0.5M KCl No. 2 溶出液中のトリリン酸体の消失が確認され、新たに生成した化合物と化合物AのHPLC保持時間およびUVスペクトラムが一致した。

30

以上の結果より、化合物Aがモノリン酸体、ジリン酸体およびトリリン酸体へ生体内変換されることを確認した。

固相抽出カートリッジによる精製条件

洗浄：下記の3溶媒にて順に洗浄を行った。

水(氷冷) 12mL

60%メタノール(氷冷) 12mL

40

水(氷冷) 12mL

溶出：下記の濃度条件で順に溶出を行った。(溶出は5mLを単位として行った。×2、×3は、各濃度で5mLを2回、3回溶出させたことを意味し、各々フラクションを順にNo. 1 溶出液、No. 2 溶出液、No. 3 溶出液とする。)

0.01M KCl (5mL×2)

0.05M KCl (5mL×3)

0.1M KCl (5mL×3)

0.5M KCl (5mL×2)

1.0M KCl (5mL×2)

HPLC分析条件

50

HPLC-1

カラム：4.6×250mm 野村化学 Develosil ODS-MG-5

移動相：0.02Mリン酸緩衝液（pH7.0）

検出：UV200-400nm

HPLC-2

カラム：4.6×250mm Whatman Partisil 10-SAX

移動相：0.2Mリン酸緩衝液（pH3.5）

検出：UV200-400nm

10

HPLC-3

カラム：4.6×250mm Whatman Partisil 10-SAX

移動相：0.6Mリン酸緩衝液（pH3.5）

検出：UV200-400nm

HPLC-4

カラム：4.6×250mm 野村化学 Develosil ODS-MG-5

移動相：2%アセトニトリル 0.02Mリン酸緩衝液（pH5.0）

検出：UV200-400nm

20

使用した測定機器

Diode Array Detector Agilent 1100 Series

Quaternary Pump Agilent 1100 Series

Autosampler Agilent 1100 Series

ChemStation Agilent 1100 Series

試験例7

〔経口投与後のマウス血漿中における化合物Aの濃度測定〕

一群2匹よりなるマウス（ICR）に、試験化合物を1回経口投与し、投与30分後に採血した。遠心分離した血漿200μLにアセトニトリル400μLを加え、遠心分離により沈殿したタンパク質を除去した。得られた上清を減圧下に濃縮した後、下記の条件のHPLCにより化合物Aの血漿中濃度を測定した。結果を表4に示す。

30

HPLC条件

カラム：Develosil ODS-MG-5, 4.6×250mm（野村化学）

ガードカラム：Develosil ODS-MG-5, 4.6×10mm（野村化学）

検出：UV 350nm

移動相：2%アセトニトリル 0.02Mリン酸緩衝液（pH5.0）

測定機器

検出器：Shimadzu SPD-6A

40

ポンプ：HITACHI L-6000

[表 4]

試験化合物	化合物Aの血漿中濃度		
	投与量 mg/kg	μ g/mL	
参考例4	200	0.2	10
実施例17	50	1.6	
実施例19	50	3.5	
実施例21	50	0.4	
実施例22	50	3.1	
実施例28	50	0.3	20
実施例34	50	12.5	
実施例36	41	5.7	

試験例 8

[経口投与後のマウス血漿中における化合物Bの濃度測定]

一群2匹よりなるICRマウスに参考例6の化合物200mg/kgを1回経口投与し、投与30、60分後にそれぞれ採血し、試験例7と同様の操作を行い、HPLCにより化合物Bの濃度を測定した。結果を表5に示す。

HPLC条件

カラム：Develosil ODS-MG-5, 4.6×250mm, (野村化学)

ガードカラム：Develosil ODS-MG-5, 4.6×10mm, (野村化学)

検出波長：UV350nm

移動相：5%アセトニトリル0.04Mリン酸緩衝液(pH6.0)

[表 5]

試験化合物	化合物Bの血漿中濃度 (μ g/mL)		
	30分後	60分後	
参考例6	1.6	4.6	40

試験例 9

[3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド添加時の細胞内リン酸化合物の検出]

55cm²の培養皿上で単層培養したMDCK細胞に3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド(最終濃度5000 μ M)を添加したE'-MEM培養液(1%牛血清アルブミン、3%ビタミン溶液含有)5mLを加え、37℃、5%CO₂条件下で24時間培養

50

した。氷冷下、細胞画分に -20°C に冷却した70%メタノール1mLを加え、3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド、化合物Aおよびリン酸体を抽出した。 4°C で10分間遠心分離した抽出液の上澄み0.7mLをメタノール1mL、1.0Mおよび0.005M KCl 1mLで前処理した固相抽出カートリッジ (Varian BOND ELUT SAX HF 100mg/1mL; 0.01M~1.0M KClで溶出) を用いて下記の条件で精製した。

0.05M KCl 溶出液1mLに含まれるリン酸体とモノリン酸体合成品 (参考例30で得られた化合物) は、HPLC分析 (HPLC-5) において、HPLC保持時間およびUVスペクトラムが一致した。また、0.25M KCl 溶出液1mLに含まれるリン酸体とジリン酸体合成品 (参考例31で得られた化合物) は、HPLC分析 (HPLC-6) において、HPLC保持時間が一致した。さらに、0.5M KCl 溶出液1mLに含まれるリン酸体とトリリン酸体合成品 (参考例22で得られた化合物) は、HPLC分析 (HPLC-6) において、HPLC保持時間が一致した。

10

上記の各KCl 溶出液0.8mLに0.5M Tris-HCl (pH8.0) 0.1mLおよび0.1M MgCl_2 0.1mLを加え、そのうち0.8mLを分取し、仔ウシ腸製アルカリホスファターゼ (EC3.1.3.1, 20U/mL) 0.08mLを加え、 37°C で1時間インキュベートした。

HPLC分析 (HPLC-7) において、0.05M KCl 溶出液中のモノリン酸体の消失が確認され、新たに生成した化合物と化合物AのHPLC保持時間が一致した。さらに、HPLC分析 (HPLC-8) において、新たに生成した化合物と化合物AのUVスペクトラムが一致した。同様に、HPLC分析 (HPLC-7) において、0.25M KCl 溶出液中のジリン酸体の消失が確認され、新たに生成した化合物と化合物AのHPLC保持時間が一致した。さらに、HPLC分析 (HPLC-8) において、新たに生成した化合物と化合物AのUVスペクトラムが一致した。また同様に、HPLC分析 (HPLC-7) において、0.5M KCl 溶出液中のトリリン酸体の消失が確認され、新たに生成した化合物と、化合物AのHPLC保持時間が一致した。

20

以上の結果より、3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドが化合物A、モノリン酸体 (参考例30で得られた化合物)、ジリン酸体 (参考例31で得られた化合物) およびトリリン酸体 (参考例22で得られた化合物) へ細胞内変換されることを確認した。

固相抽出カートリッジによる精製条件

30

洗浄：下記の3溶媒にて順に洗浄を行った。

水 (氷冷) 1mL

60%メタノール (氷冷) 1mL

水 (氷冷) 1mL

溶出：下記の濃度条件で順に溶出を行った。(溶出は1mLを単位とした)

0.01M KCl (1mL)

0.05M KCl (1mL)

0.1M KCl (1mL)

0.25M KCl (1mL)

0.5M KCl (1mL)

1.0M KCl (1mL)

40

HPLC分析条件

HPLC-5

カラム：4.6×250mm 野村化学 Develosil ODS-MG-5

移動相：0.02Mリン酸緩衝液 (pH7.0)

検出：UV200-400nm

使用した測定機器

Diode Array Detector Agilent 1100 Series
Quaternary Pump Agilent 1100 Series

50

Autosampler Agilent 1100 Series
ChemStation Agilent 1100 Series
HPLC-6

カラム：4.6×250mm Whatman Partisil 10-S
AX

移動相：0.75M リン酸緩衝液 (pH3.5)

検出：UV350nm

使用した測定機器

Shimadzu SPD-6A UV Spectrophotometric Detector

10

HITACHI L-6000 Pump

HPLC-7

カラム：4.6×250mm 野村化学 Develosil ODS-MG
-5

移動相：5%アセトニトリル 0.02Mリン酸緩衝液 (pH5.0)

検出：UV350nm

使用した測定機器

Shimadzu SPD-6A UV Spectrophotometric Detector

20

HITACHI L-6000 Pump

HPLC-8

カラム：4.6×250mm 野村化学 Develosil ODS-MG
-5

移動相：2%アセトニトリル 0.02Mリン酸緩衝液 (pH5.0)

検出：UV200-400nm

使用した測定機器

Diode Array Detector Agilent 1100 Series
Quaternary Pump Agilent 1100 Series
Autosampler Agilent 1100 Series
ChemStation Agilent 1100 Series

30

試験例10

[化合物A添加時の細胞内トリリン酸化合物の検出]

55cm²の培養皿上で単層培養したMDBK細胞に化合物Aを添加したE'-MEM培養液(5%牛胎児血清含有)10mLを加えた。37℃、5%CO₂条件下で24時間培養後、セルスクレーパーにて剥がし、遠心により培養液を除去した細胞画分に5%トリクロ酢酸を加え、変換化合物を抽出した。抽出溶液に等量の20%トリオクチルアミン含有ペンタンを加え、得られた水層を遠心濃縮器により濃縮した。上記の濃縮液中に、トリリン酸体合成品(参考例22で得られた化合物)のHPLC保持時間と一致する成分を検出した。

HPLC条件

40

機器

ポンプ：HITACHI L-6000

検出器：HITACHI L-4000

分析条件

分離カラム：Develosil ODS-MG-5 (4.6×250mm)
)

移動相：7%アセトニトリル、5mM臭化テトラブチルアンモニウム

0.1Mリン酸緩衝液 (pH7.0)

測定波長：350nm

試験例11

50

[化合物A添加時の細胞内モノおよびジリン酸化合物の検出]

55 cm²の培養皿上で単層培養したMDCK細胞に、化合物A（最終濃度5000 μM）を添加したE'-MEM培養液（1%牛血清アルブミン、3%ビタミン溶液含有）5 mLを加え、37℃、5%CO₂条件下で24時間培養した。氷冷下、細胞画分に-20℃に冷却した70%メタノール1 mLを加え、化合物Aおよびリン酸体を抽出した。4℃で10分間超遠心分離した抽出液の上澄み0.7 mLは、メタノール1 mL、1.0 Mおよび0.005 M KCl 1 mLで前処理した固相抽出カートリッジ（Varian BOND ELUT SAX HF 100 mg/1 mL; 0.01 M~1.0 M KClで溶出）を用いて下記の条件で精製した。

HPLC分析（HPLC-9）において、0.05 M KCl No. 1 溶出液1 mLに含まれるリン酸体とモノリン酸体合成品（参考例30で得られた化合物）のHPLC保持時間およびUVスペクトラムが一致した。また、HPLC分析（HPLC-10）において、0.5 M KCl 溶出液1 mLに含まれるリン酸体とジリン酸体合成品（参考例31で得られた化合物）のHPLC保持時間が一致した。

上記の0.05 M KCl No. 1 溶出液0.8 mLに、0.5 M Tris-HCl（pH 8.0）0.1 mLおよび0.1 M MgCl₂ 0.1 mLを加え、そのうち0.5 mLを分取し、仔ウシ腸製アルカリホスファターゼ（EC 3.1.3.1, 20 U/mL）0.06 mLを加え、37℃で1時間インキュベートした。HPLC分析（HPLC-11）において、0.05 M KCl 溶出液中のモノリン酸体の消失が確認され、新たに生成した化合物と、化合物AのHPLC保持時間およびUVスペクトラムが一致した。

以上の結果より、化合物Aがモノリン酸体（参考例30で得られた化合物）およびジリン酸体（参考例31で得られた化合物）へ細胞内変換されることを確認した。

固相抽出カートリッジによる精製条件

洗浄：下記の3溶媒にて順に洗浄を行った。

水（氷冷）1 mL

60%メタノール（氷冷）1 mL

水（氷冷）1 mL

溶出：下記の濃度条件で順に溶出を行った。（溶出は1 mLを単位として行った。×2は、各濃度で1 mLを2回溶出させたことを意味し、各々フラクションを順にNo. 1 溶出液、No. 2 溶出液とする。）

0.01 M KCl （1 mL）

0.05 M KCl （1 mL×2）

0.1 M KCl （1 mL）

0.5 M KCl （1 mL）

1.0 M KCl （1 mL）

HPLC分析条件

HPLC-9

カラム：4.6×250 mm 野村化学 Develosil ODS-MG-5

移動相：0.02 M リン酸緩衝液（pH 7.0）

検出：UV 200-400 nm

使用した測定機器

Diode Array Detector Agilent 1100 Series
Quaternary Pump Agilent 1100 Series
Autosampler Agilent 1100 Series
ChemStation Agilent 1100 Series

HPLC-10

カラム：4.6×250 mm Whatman Partisil 10-S

AX

10

20

30

40

50

移動相：0.2M リン酸緩衝液（pH3.5）

検出：UV350nm

使用した測定機器

Shimadzu SPD-6A UV Spectrophotometric Detector

HITACHI L-6000 Pump

HPLC-11

カラム：4.6×250mm 野村化学 Develosil ODS-MG-5

移動相：2%アセトニトリル0.02Mリン酸緩衝液（pH5.0）

10

検出：UV200-400nm

使用した測定機器

Diode Array Detector Agilent 1100 Series
Quaternary Pump Agilent 1100 Series Auto
sampler Agilent 1100 Series
ChemStation Agilent 1100 Series

試験例12

〔イノシンモノホスフェートデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害試験〕

IMPDH酵素液として、培養皿上で単層培養したMDCK細胞を0.05M Tris-HCl（pH8.0）に懸濁し、ダウンスホモジナイザーにて得た細胞破碎液を16000×gで遠心して得られた上清を用いた。

20

反応組成として、0.1M Tris-HCl（pH8.0）、0.1M KCl、30mM EDTA、5mM NAD、5mg/mL牛血清アルブミン、0.04mM [8-¹⁴C]-イノシン5'-モノホスフェートを用いた。37℃、1時間反応後、2容量のアセトニトリルを加え、反応を停止し、濃縮した。得られた濃縮液を以下に示すHPLC条件にて分析し、反応基質（[¹⁴C]-イノシン5'-モノホスフェート）と反応生成物（[¹⁴C]-キサントシン5'-モノホスフェート）の割合を求め、反応率を算出した。なお、対照化合物としてリバビリンモノリン酸を用いた。その結果を表6に示す。

HPLC条件

30

分離カラム：Develosil ODS-MG-5（4.6×250mm）

移動相：20%アセトニトリル

5mM臭化ブチルアンモニウム、0.02Mリン酸緩衝液（pH7.0）

放射能検出器：Packard FLO-ONE500

〔表6〕

試験化合物	50%阻害濃度（μM）
参考例30	980
実施例37	740
対照化合物	1.9

40

次に本発明化合物を参考例および実施例で説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

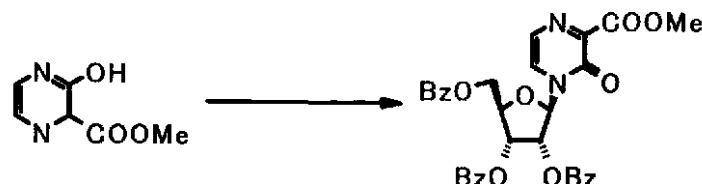
溶離液における混合比は、すべて容量比である。また、カラムクロマトグラフィーにおけ

50

る担体は、シリカゲルBW-127ZH（富士シリシア化学社製）；逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおける担体は、YMC・GEL ODS-AM 120-S50（YMC CO., LTD.）；イオン交換カラムクロマトグラフィーにおける担体はDEAE セルロース（和光純薬工業）を用いた。なお、参考例および実施例中で用いられる記号は、次の意味を有する。

DMSO- d_6 ：重ジメチルスルホキシド、Ms：メタンスルホニル基、Ph：フェニル基、Et：エチル基

参考例 1



10

メチル 3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキシレート 1.52 g を 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン 12.2 mL に懸濁させ、1 時間加熱還流した。放冷後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を窒素雰囲気下、ジクロロエタン 30 mL に溶解させ、 β -D-リボフラノース-1-アセテート-2, 3, 5-トリベンゾエート 4.98 g および塩化スズ (IV) 1.73 mL を順次添加し、室温でさらに 14 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム 30 mL および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 mL で希釈し、沈殿物を濾去し、有機層を分取した。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1〕で精製し、白色固形物のメチル 4-〔(2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ビス(ベンゾイルオキシ)-5-〔(ベンゾイルオキシ)メチル〕テトラヒドロ-2-フラニル〕-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート 3.4 g を得た。

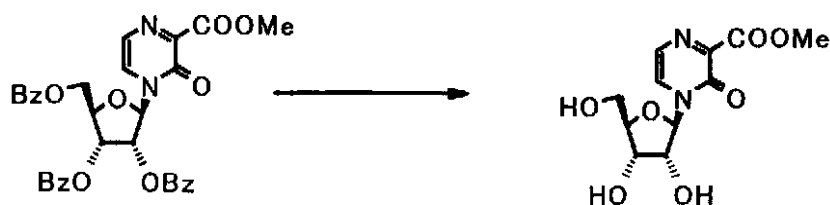
20

IR (KBr) cm^{-1} : 1734, 1660

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値 : 3.96 (3H, s), 4.71 (1H, dd, $J=4.0, 12.4$ Hz), 4.8-4.9 (2H, m), 5.8-5.9 (2H, m), 6.45 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.3-7.6 (9H, m), 7.70 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.9-8.0 (4H, m), 8.0-8.1 (2H, m)

30

参考例 2



メチル 4-〔(2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ビス(ベンゾイルオキシ)-5-〔(ベンゾイルオキシ)メチル〕テトラヒドロ-2-フラニル〕-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート 36.3 g をメタノール 400 mL に懸濁させ、氷冷下、28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 11.7 g を添加し、同温度で一時間攪拌した。反応液を 2M-塩酸で pH 4 に調整した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトニトリル：水=1：4〕で精製し、淡黄色固体のメチル 4'-〔(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート 12.6 g を得た。

40

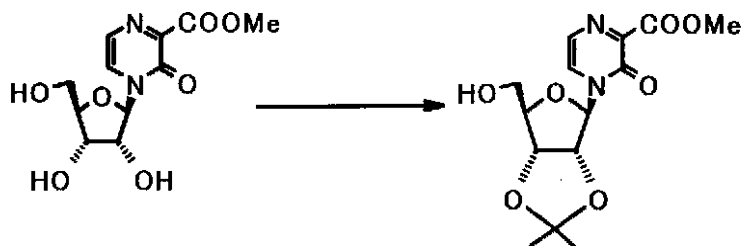
IR (KBr) cm^{-1} : 1740

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 値 : 3.6-3.65 (1H, m), 3.75-3.8 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.9-4.0 (3H, m), 5.13 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 5.29 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 5.64 (1H, d

50

, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 5.91 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$).

参考例 3



10

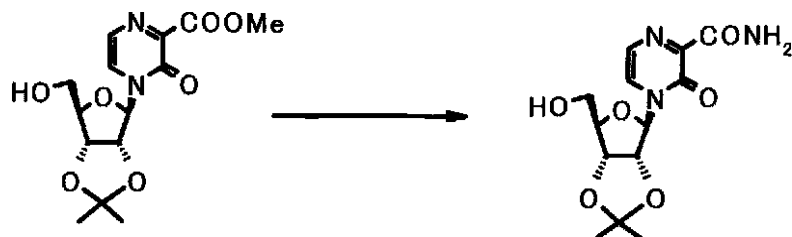
メチル 4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート 0.5 g をアセトン 5 mL に懸濁させ、オルトギ酸トリメチル 1 mL およびパラトルエンスルホン酸一水和物 33 mg を順次添加し、1 時間加熱還流した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル〕で精製し、白色固形物のメチル 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート 0.49 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1728

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.35 (3H, s), 1.60 (3H, s), 2.55 (1H, t, $J = 4.6 \text{ Hz}$), 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.95-4.0 (1H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 4.97 (1H, dd, $J = 3.2, 6.3 \text{ Hz}$), 5.01 (1H, dd, $J = 2.4, 6.3 \text{ Hz}$), 5.80 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J = 4.3 \text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J = 4.3 \text{ Hz}$).

参考例 4



30

メチル 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート 6.78 g をメタノール 68 mL に溶解させ、氷冷下、アンモニアガスを導入し、飽和させた。同温度で 1.5 時間反応後、析出した固形物を濾取し、淡黄色固体の 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド 2.34 g を得た。濾液を濃縮することによって上記化合物をさらに 2.54 g 得た。

40

IR (KBr) cm^{-1} : 1701, 1654

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 値: 1.29 (3H, s), 1.51 (3H, s), 3.5-3.6 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 4.8-4.9 (1H, m), 5.22 (1H, t, $J = 4.7 \text{ Hz}$), 5.98 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 7.76 (1H, br s), 8.04 (1H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 8.36 (1H, br s).

参考例 5

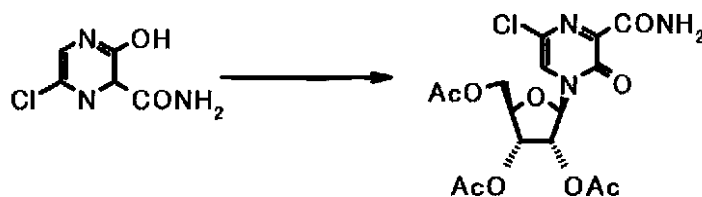


3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド 20 g の N, N-ジメチルホルムアミド 80 mL の懸濁液に、80-90℃で、スルフルクロリド 15 mL を滴下した。95-100℃で 1 時間攪拌後、氷水 200 mL および酢酸エチル 200 mL の混合液に投入した。有機層を分取し、水層を酢酸エチル 100 mL で 5 回抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄した。活性炭処理後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣を水 50 mL に懸濁し、炭酸水素ナトリウム 3.2 g を加えて溶解した。次いで、濃塩酸を加えて pH 2 に調整した。析出物を濾取し、白色固体の 6-クロロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド 4.8 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1660

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 8.51 (2H, brs), 8.73 (1H, s), 13.60 (1H, brs)

参考例 6

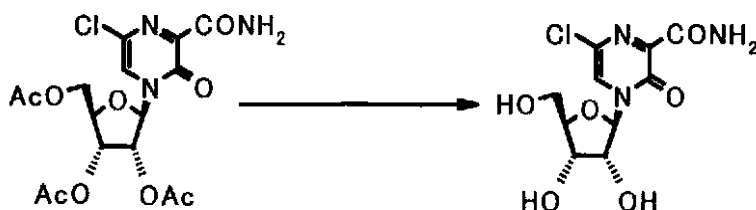


6-クロロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド 1.5 g の 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン 7.5 mL 懸濁液を 30 分間加熱還流した。冷却後、減圧下で濃縮した。トルエン 5 mL を加えて減圧下溶媒を留去後、再度トルエン 5 mL を加えて減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣にアセトニトリル 15 mL を加えて溶解させ、氷冷下、 β -D-リボフラノース-1, 2, 3, 5-テトラアセテートおよび塩化スズ (IV) を順次加えた後、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 30 mL および水 20 mL で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 7 に調整した後、沈殿物を濾去し、有機層を分取した。水層を酢酸エチル 10 mL で 3 回抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて濾取し、淡黄色固体の (2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチルオキシ)-2-[(アセチルオキシ)メチル]-5-[3-(アミノカルボニル)-5-クロロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]テトラヒドロ-3-フランイルアセテート 2.8 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1756, 1733, 1701, 1648

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ 値: 2.09 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.5-4.6 (1H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.45-5.5 (1H, m), 6.14 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.22 (1H, brs), 8.06 (1H, s), 8.84 (1H, s).

参考例 7



(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチルオキシ)-2-[(アセチルオキシ)メチル]-5-[3-(アミノカルボニル)-5-クロロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]テトラヒドロ-3-フランイルアセテート 1.8 g をメタノール 27 mL に懸濁させ、氷冷下、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 2.4 g を添加し、同温度で 30 分間攪拌した。酢酸 0.95 mL を添加した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留

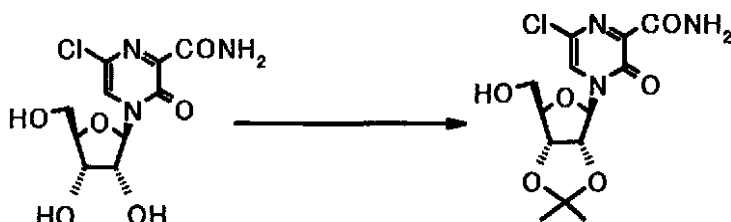
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール＝3：1〕で精製し、淡黄色固体の6-クロロ-4-〔(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド0.73gを得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1693

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値 : 3.35 (3H, brs), 3.65 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.0 (3H, m), 5.81 (1H, s), 7.92 (1H, brs), 8.44 (1H, brs), 8.70 (1H, s).

参考例 8

10



6-クロロ-4-〔(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド0.3gを、アセトン0.6mLおよびN, N-ジメチルホルムアミド1.5mLの混合溶媒に溶解し、2, 2-ジメトキシプロパン3mLおよびp-トルエンスルホン酸ピリジニウム塩0.12gを順次加え、50℃で5時間攪拌した。冷却後、酢酸エチル5mLおよび水5mLの混合溶媒を加え、有機層を分取した。水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール＝10：1〕で精製し、淡黄色固体の4-〔(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ〔3, 4-d〕〔1, 3〕ジオキソール-4-イル〕-6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド0.18gを得た。

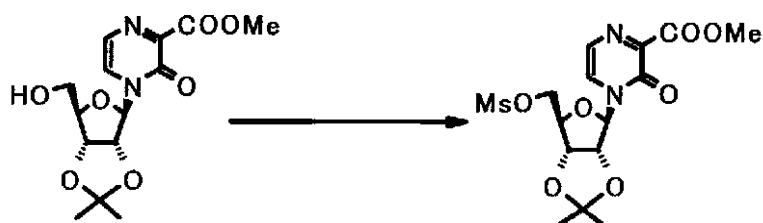
20

IR (KBr) cm^{-1} : 1700

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値 : 1.29 (3H, s), 1.50 (3H, s), 3.5-3.6 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 4.74 (1H, dd, $J=2.9, 6.1\text{Hz}$), 4.88 (1H, dd, $J=2.0, 6.1\text{Hz}$), 5.37 (1H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 5.95 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.93 (1H, brs), 8.32 (1H, s), 8.41 (1H, brs).

30

参考例 9



40

メチル4-〔(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ〔3, 4-d〕〔1, 3〕ジオキソール-4-イル〕-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート1.0gをピリジン5.0mLに溶解させ、10℃でメタンスルホニルクロリド0.36mLを加え、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル20mLおよび水20mLの混合液に注ぎ、有機層を分取し、水層を酢酸エチル20mLで3回抽出した。得られた有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去し、無色油状物のメチル4-〔(3aR, 4R, 6R, 6aR)-2, 2-ジメチル-6-〔〔メチルスルホ

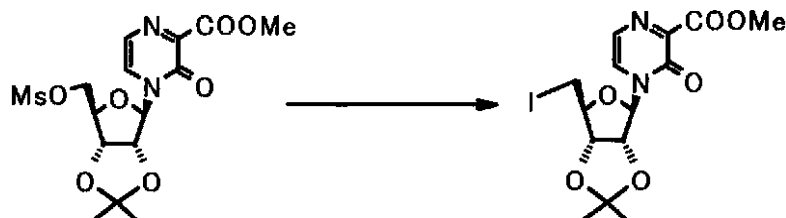
50

ニル) オキシ] メチル] テトラヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-イル] -3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート 1.2 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1734, 1669

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.35 (3H, s), 1.58 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.8-5.2 (3H, m), 5.73 (1H, brs), 7.43 (2H, brs)

参考例 10



10

メチル 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-2, 2-ジメチル-6-[[(メチルスルホニル) オキシ] メチル] テトラヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-イル] -3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート 1.2 g をアセトン 12 mL に溶解させ、ヨウ化ナトリウム 2.3 g を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル 20 mL および水 20 mL の混合液に注入した。有機層を分取し、さらに水層を酢酸エチル 20 mL で抽出した。得られた有機層を合わせてチオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; トルエン: 酢酸エチル = 2:1] で精製し、黄色油状物のメチル 4-[(3aR, 4R, 6S, 6aR)-6-(ヨードメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-イル] -3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート 1.0 g を得た。

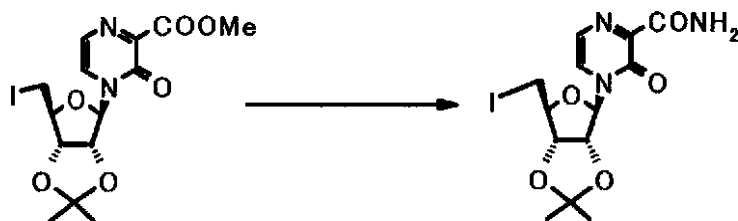
20

IR (KBr) cm^{-1} : 1734, 1670, 1654

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.36 (3H, s), 1.59 (3H, s), 3.3-3.7 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.3-4.5 (1H, m), 4.9-5.1 (2H, m), 5.76 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.5-7.6 (2H, m)

30

参考例 11



メチル 4-[(3aR, 4R, 6S, 6aR)-6-(ヨードメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-イル] -3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート 0.55 g をメタノール 5 mL に溶解させ、氷冷下、アンモニアガスを導入し、飽和させた。同温度で 1 時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、沈殿物を濾取し、黄色固形物の 4-[(3aR, 4R, 6S, 6aR)-6-(ヨードメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-イル] -3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド 0.45 g を得た。

40

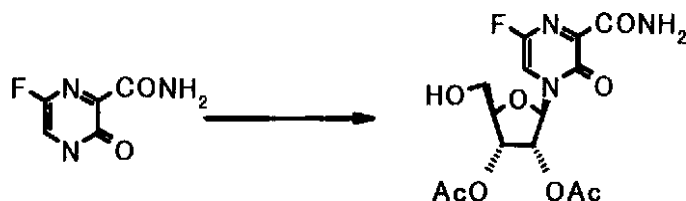
IR (KBr) cm^{-1} : 1684, 1654

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 値: 1.30 (3H, s), 1.51 (3H, s), 3.3-3.5 (2H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 4.79 (1H, dd, $J=3.6, 6.4\text{ Hz}$), 5.13 (1H, dd, $J=1.2, 6.0\text{ Hz}$), 6.00

50

(1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.76 (1H, brs), 7.90 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.20 (1H, brs)

参考例 12

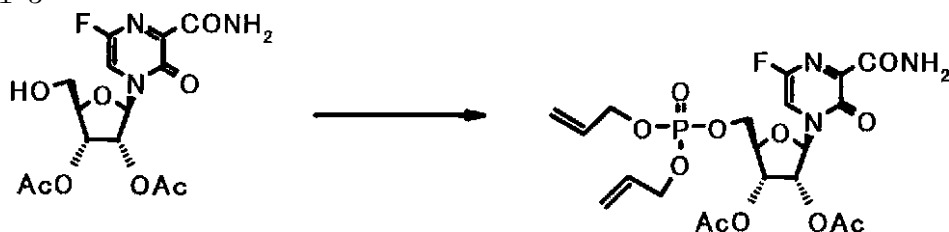


6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジニカルボキサミド 5.3 g を窒素気流下アセトニトリル 53 mL に懸濁させ、氷冷下、N, O-ビス(トリメチルシリル)アセタミド 8.4 mL を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下にて別途、カルボヒドレートリサーチ (Carbohydr. Res.) 第 203 巻、第 9 号、第 324~329 頁 (1990 年) に記載の方法に準じて調製した (2R, 3R, 4R)-4, 5-ビス(アセチロキシ)-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-3-フラニルアセテート 9.4 g のアセトニトリル 53 mL 溶液、塩化スズ (IV) 7.2 mL を順次添加し、室温で 20 分攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 100 mL および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 300 mL の混合液に注入した。有機層を分取し、次いで水層を酢酸エチル 700 mL で抽出した。有機層を集め、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をメタノール 200 mL に溶解させ、80% 酢酸水溶液 100 mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; クロロホルム: メタノール = 40:1] で精製後、クロロホルムおよびジイソプロピルエーテルを加え、濾取し、淡黄色固形物の (2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-3-フラニルアセテート 9.3 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1752, 1686

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 2.04 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.64 (1H, ddd, $J=2.5, 5.0, 13$ Hz), 3.86 (1H, ddd, $J=2.5, 5.0, 13$ Hz), 4.29 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 5.35 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 5.49 (1H, dd, $J=3.0, 5.0$ Hz), 5.65 (1H, t, $J=5.0$ Hz), 6.11 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.96 (1H, brs), 8.42 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.49 (1H, brs)

参考例 13



(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-3-フラニルアセテート 1.5 g および 1H-テトラゾール 0.84 g を窒素気流下、アセトニトリル 30 mL に溶解させ、氷冷下、ジアリルジイソプロピルホスホリット 1.4 mL のアセトニトリル 20 mL 溶液を添加し、20 分間攪拌した。反応混合物に m-クロロ安息香酸 1.4 g のアセトニトリル 10 mL 溶液を添加し、10 分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル 60 mL を加え、水 60 mL に注入した。有機層を分取し、水層を酢酸エチル 90 mL で抽出した。有機層を集め、水 30 mL を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 8 に調整し、水層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; クロロホルム: メタノール = 40:1

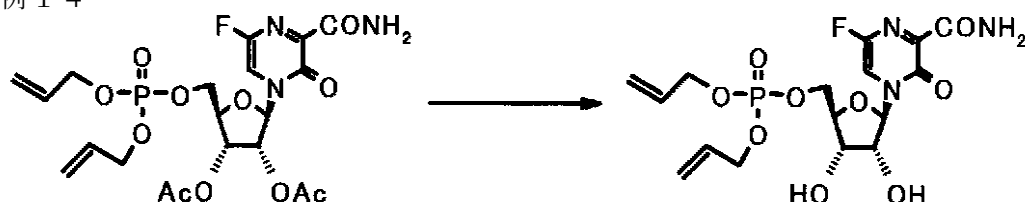
〕で精製し、黄色固形物の(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-5-([[[ビス(アリロキシ)ホスホリル]オキシ]メチル)テトラヒドロ-3-フラニルアセテート1.3gを得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1753, 1694,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.11 (3H, s), 2.15 (3H, s), 4.32-4.35 (1H, m), 4.47-4.52 (2H, m), 4.58-4.64 (4H, m), 5.27 (2H, dt, $J=1.0, 10.5\text{ Hz}$), 5.37-5.44 (4H, m), 5.90-6.00 (2H, m), 6.28 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 6.32 (1H, brs), 7.99 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 9.02 (1H, brs)

10

参考例 14



(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-5-([[[ビス(アリロキシ)ホスホリル]オキシ]メチル)テトラヒドロ-3-フラニルアセテート0.23gをメタノール4.0mLに溶解させ、氷冷下、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液0.17gを添加し、5分間攪拌した。酢酸0.15mLを加え、減圧下に溶媒を留去した。(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-5-([[[ビス(アリロキシ)ホスホリル]オキシ]メチル)テトラヒドロ-3-フラニルアセテート1.0gを用い、同様に反応を行ったものと合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; クロロホルム: メタノール=40:1〕で精製し、黄色固形物の〔(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル〕メチルジアリルホスフェート0.35gを得た。

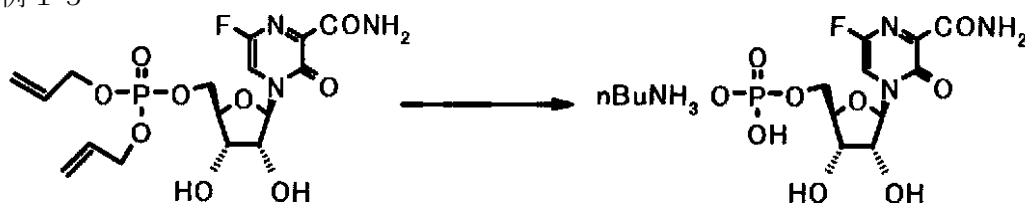
20

IR (KBr) cm^{-1} : 1684

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, D_2O) δ 値: 3.1-4.7 (9H, m), 5.1-5.5 (4H, m), 5.7-6.2 (3H, m), 7.94 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)

30

参考例 15



40

〔(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル〕メチルジアリルホスフェート0.82gを窒素気流下、メタノール8.2mLおよびテトラヒドロフラン8.2mLの混合液に溶解させ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(O)0.11gおよびトリフェニルホスフィン0.28gを順次加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に、水冷下、ギ酸0.68mLのテトラヒドロフラン1.9mL溶液とn-ブチルアミン1.1mLのテトラヒドロフラン8.2mL溶液を順次加え、30-35℃で1時間、40-45℃で2時間攪拌した。反応混合物を水10mLで希釈し、減圧下に有機溶媒を留去した。得られた水溶液をクロロホルム20mLで洗浄し、洗浄液を水30mLで抽出した。すべての水層を合わせ、減圧下に溶媒を留去した

50

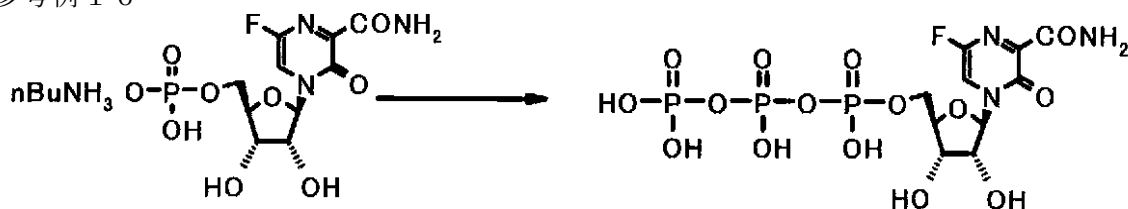
。得られた残留物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；水〕で精製し、黄色固形物の〔(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - [3 - (アミノカルボニル) - 5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル] - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロ - 2 - フラニル〕メチル ジヒドロゲン ホスフェートの *n*-ブチルアンモニウム塩 0.29 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1685

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値 : 0.75 - 0.90 (3H, m), 1.25 - 1.40 (2H, m), 1.45 - 1.70 (2H, m), 2.70 - 2.80 (2H, m), 3.3 - 4.7 (8H, m), 5.33 (1H, d, $J = 10\text{ Hz}$), 5.42 (1H, d, $J = 17\text{ Hz}$), 5.90 (2H, brs), 7.95 (1H, brs), 8.34 (1H, d, $J = 5.0\text{ Hz}$), 8.63 (1H, brs)

10

参考例 16



〔(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - [3 - (アミノカルボニル) - 5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル] - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロ - 2 - フラニル〕メチル ジヒドロゲン ホスフェートの *n*-ブチルアンモニウム塩 0.21 g をアセトニトリル 4.2 mL および *N,N*-ジメチルホルムアミド 8.4 mL の混合液に懸濁させ、1, 1'-カルボニルジイミダゾール 0.15 g を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に、メタノール 19 μL を加え、30分間攪拌した。反応混合物にトリ *n*-ブチルアンモニウムピロホスフェート 0.86 g の *N,N*-ジメチルホルムアミド 2.0 mL 溶液を加え、さらに14時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をイオン交換カラムクロマトグラフィー〔溶離液；0.10 mol/L 炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液〕、逆相カラムクロマトグラフィー〔溶離液；水〕で順次精製した。得られた固形物にメタノール 0.90 mL を加え、過塩素酸ナトリウム 0.17 g のアセトン 4.5 mL 溶液を添加した。沈殿物を遠心分離後、アセトンで洗浄し、淡黄色固形物の〔〔2R, 3S, 4R, 5R〕 - 5 - [3 - (アミノカルボニル) - 5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル] - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロ - 2 - フラニル〕メチル トリホスフェートのナトリウム塩 60 mg を得た。

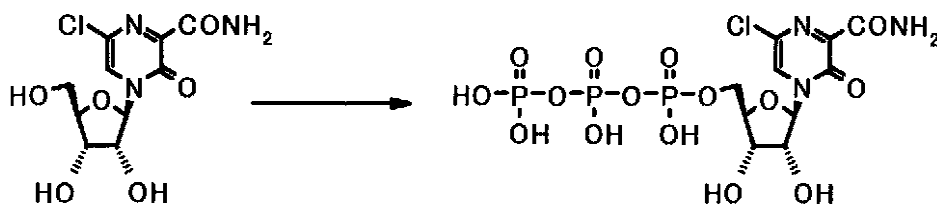
20

30

IR (KBr) cm^{-1} : 3422, 1686, 1252, 1108

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 値 : 4.3 - 4.5 (5H, m), 6.09 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J = 5.1\text{ Hz}$)

参考例 17



40

6-クロロ - 4 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 - フラニル] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ピラジニルカルボキサミド 0.12 g をリン酸トリメチル 1.2 mL に懸濁させ、氷冷下、オキシ塩化リン 38 μL を加え、同温度で1時間攪拌した。氷冷下、反応混合物を *n*-トリブチルアミン 0.30 mL および *n*-トリブチルアンモニウムピロホスフェート 0.72 g のジメチルホルムアミド 3.0 mL 溶液に注ぎ、同温度で5分間攪拌した。反応混合物に 0.1 mol/L 炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液、水をそれぞれ 10 mL 順次加え、イオン交換カラムクロマトグラフィー〔溶離液；0.07 mol/L 炭酸水素トリエチ

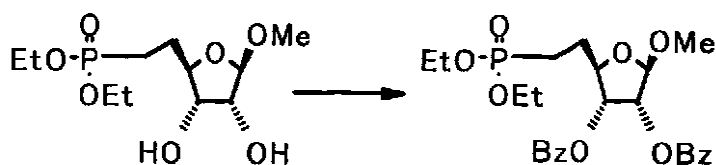
50

ルアンモニウム溶液] および逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; 水] で精製し、{ (2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - [3 - (アミノカルボニル) - 5 - クロロ - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル] - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロ - 2 - フラニル} メチル トリホスフェートのトリエチルアンモニウム塩の固形物 41 mg を得た。得られた { (2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - [3 - (アミノカルボニル) - 5 - クロロ - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル] - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロ - 2 - フラニル} メチル トリホスフェートのトリエチルアンモニウム塩 41 mg をメタノール 0.43 mL に溶解させ、過塩素酸ナトリウム 78 mg のアセトン 2.2 mL 溶液を添加した。固形物を遠心分離後、アセトン 2.2 mL で洗浄し、白色固形物の { (2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - [3 - (アミノカルボニル) - 5 - クロロ - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル] - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロ - 2 - フラニル} メチル トリホスフェートのナトリウム塩 26 mg を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1654

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 値: 4.25 - 4.5 (5H, m), 6.08 (1H, s), 8.44 (1H, s)

参考例 18

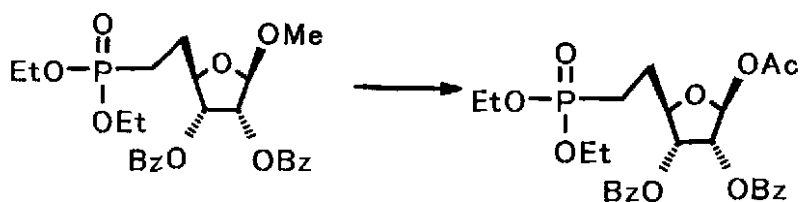


ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー・ケミカルコミュニケーション (J. Chem. Soc., Chem. Commun.) 第40 - 41頁 (1989年) に記載の方法に準じて調製した、ジエチル 2 - [(2R, 3S, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシテトラヒドロ - 2 - フラニル] エチルホスホネート 43 mg とトリエチルアミン 82 μL をジクロロメタン 1 mL に溶解し、ベンゾイルクロリド 0.21 mL、4 - ジメチルアミノピリジン 10 mg を順次加え、室温で1時間攪拌した。同様に、ジエチル 2 - [(2R, 3S, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシテトラヒドロ - 2 - フラニル] エチルホスホネート 0.80 g を処理し、得られた反応混合物に水 10 mL を加え、有機層を分取し、水層をクロロホルム 20 mL で2回抽出した。有機層を集め、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; クロロホルム] で精製し、無色油状物の (2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - (ベンゾイロキシ) - 5 - [2 - (ジエトキシホスホリル) エチル] - 2 - メトキシテトラヒドロ - 3 - フラニル ベンゾエート 1.38 g を得た。

IR (neat) cm^{-1} : 1729

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.3 - 1.35 (6H, m), 1.8 - 2.2 (4H, m), 3.46 (3H, s), 4.0 - 4.2 (4H, m), 4.3 - 4.45 (1H, m), 5.10 (1H, s), 5.52 (1H, t, $J = 5.1\text{ Hz}$), 5.59 (1H, d, $J = 5.1\text{ Hz}$), 7.33 (2H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.41 (2H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.5 - 7.6 (2H, m), 7.90 (2H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 7.99 (2H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$)

参考例 19



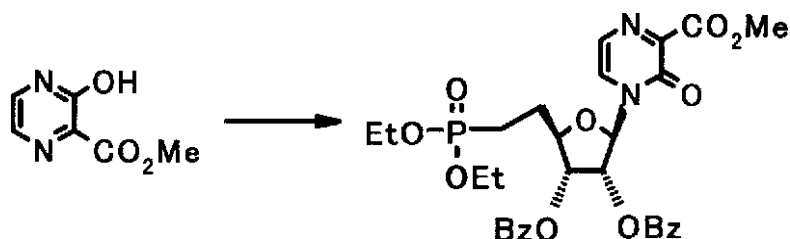
(2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - (ベンゾイロキシ) - 5 - [2 - (ジエトキシホスホリル) エチル] - 2 - メトキシテトラヒドロ - 3 - フラニル ベンゾエート 1.34 g と無水酢酸 1.30 mL を酢酸 20 mL に溶解し、氷冷下、濃硫酸 0.13 mL を加え、昇

温後、室温で16時間放置した。得られた反応混合物を、酢酸エチル50mL、氷50mL、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mLの混合液に注入した。有機層を分取し、水層を酢酸エチル50mLで2回抽出した。有機層を集め、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；トルエン：酢酸エチル＝1：1〕で精製し、無色油状物の(2S, 3R, 4R, 5R)－2－(アセチロキシ)－4－(ベンゾイロキシ)－5－〔2－(ジエトキシホスホリル)エチル〕テトラヒドロ－3－フラニルベンゾエート1.19gを得た。

IR (neat) cm^{-1} : 1729

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値 : 1.3–1.35 (6H, m), 1.8–2.2 (4H, m), 2.11, 2.16 (3H, 2s), 4.05–4.2 (4H, m), 4.45–4.5 (1H, m), 5.45–5.7 (2H, m), 6.37, 6.62 (1H, 2d, $J=1.0, 3.9\text{ Hz}$), 7.3–7.5 (4H, m), 7.5–7.6 (2H, m), 7.85–7.9 (2H, m), 7.95–8.05 (2H, m)

参考例20



メチル3－ヒドロキシ－2－ピラジンカルボキシレート50mgを1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサメチルジシラザン1.6mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、1時間加熱還流した。放冷後、減圧下に溶媒を留去し、(2S, 3R, 4R, 5R)－2－(アセチロキシ)－4－(ベンゾイロキシ)－5－〔2－(ジエトキシホスホリル)エチル〕テトラヒドロ－3－フラニルベンゾエート0.17gのアセトニトリル溶液を加え、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を窒素雰囲気下、アセトニトリル2.00mLに懸濁させ、氷冷下、塩化スズ(IV)67 μL を添加し、室温で24時間放置した。同様に、メチル3－ヒドロキシ－2－ピラジンカルボキシレート300mgを処理し、得られた反応混合物を、酢酸エチル50mL、氷50mL、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mLの混合液に注ぎ、沈殿物を濾去後、有機層を分取した。水層を酢酸エチル50mLで抽出し、有機層を集め、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：メタノール＝100：1〕で精製し、無色油状物のメチル4－{(2R, 3R, 4R, 5R)－3, 4－ビス(ベンゾイルオキシ)－5－〔2－(ジエトキシホスホリル)エチル〕テトラヒドロ－2－フラニル}－3－オキソ－3, 4－ジヒドロ－2－ピラジンカルボキシレート0.76gを得た。

IR (neat) cm^{-1} : 1734, 1670

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値 : 1.3–1.35 (6H, m), 1.85–2.3 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.05–4.2 (4H, m), 4.45–4.5 (1H, m), 5.65 (1H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=3.6, 5.9\text{ Hz}$), 6.24 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.3–7.4 (4H, m), 7.5–7.6 (4H, m), 7.85–7.95 (4H, m).

参考例21

ジエチル〔2- ^{14}C 〕マロネートを出発原料とし、公知の方法もしくはそれに準じた方法並びにそれらを組み合わせることにより、6－フルオロ－3－ヒドロキシ－2－〔2- ^{14}C 〕ピラジンカルボキサミド(放射化学的純度99.0%)を得た。製造方法が記載されている文献としては、例えば、国際特許WO00/10569が挙げられる。

参考例22

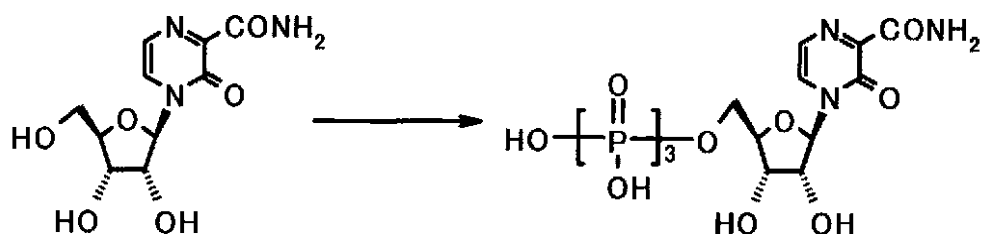
10

20

30

40

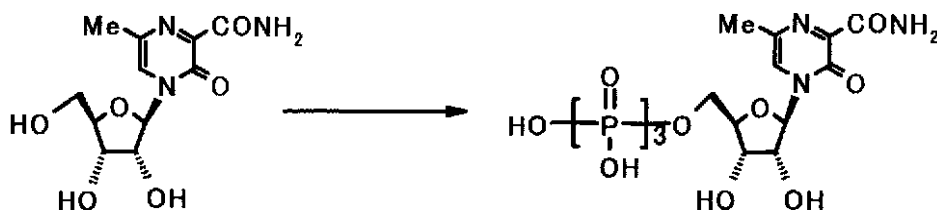
50



4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド 136 mg から参考例 17 と同様に、白色固体の { (2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル } メチルトリフォスフェートのナトリウム塩 140 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 値: 4.30-4.39 (4H, m), 4.45-4.48 (1H, m), 6.14 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$)

参考例 23

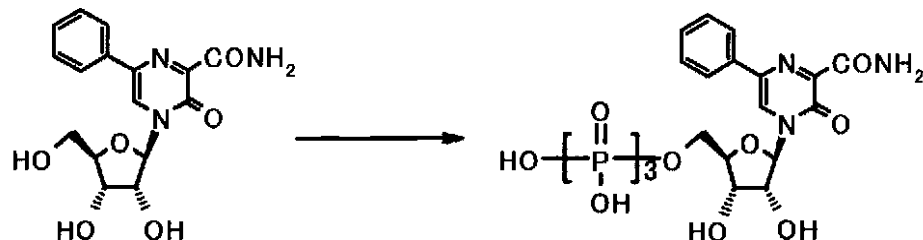


4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド 0.1 g から参考例 17 と同様に、白色固体の { (2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-メチル-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル } メチルトリフォスフェートのナトリウム塩 0.06 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1684, 1654

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 値: 2.44 (3H, s), 4.31-4.47 (5H, m), 6.12 (1H, s), 8.20 (1H, s)

参考例 24



4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-6-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド 0.06 g から参考例 17 と同様に、黄色固体の { (2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-5-フェニル-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル } メチルトリフォスフェートのナトリウム塩 0.02 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1684, 1654

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 値: 4.07-4.41 (5H, m), 6.22 (1H, s), 7.47-7.60 (3H, m), 7.99 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.58 (1H, s)

参考例 25

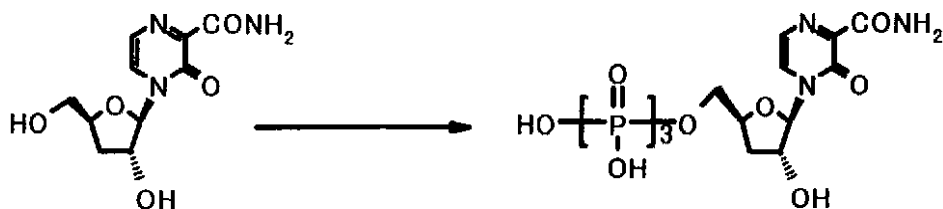
10

20

30

40

50

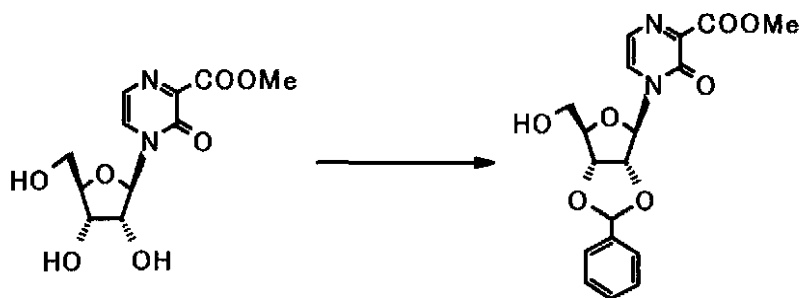


4-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニカルボキサミド 128 mg から参考例 17 と同様にして、白色固体の {(2S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル} メチルトリフオスフェートのナトリウム塩 146 mg を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 値: 2.04–2.18 (2H, m), 4.23–4.29 (1H, m), 4.50–4.58 (2H, m), 4.78–4.88 (1H, m), 6.03 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$)

参考例 26



20

メチル 4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニカルボキシレート 0.9 g を N, N-ジメチルアセタミド 9 mL に懸濁し、ベンズアルデヒドジメチルアセタール 2.3 mL およびピリジニウム-p-トルエンスルフォネート 160 mg を加えて 65°C で 7 時間攪拌した。次いで反応液を酢酸エチル 10 mL および水 5 mL の混合液に注ぎ、析出した固体を濾取することによって、白色固体のメチル 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニカルボキシレート 0.24 g を得た。さらに濾液を分液し、得られた有機層を水 5 mL および飽和塩化ナトリウム水溶液 5 mL で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで洗浄することによって、さらに白色固体のメチル 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニカルボキシレート 0.40 g を得た。

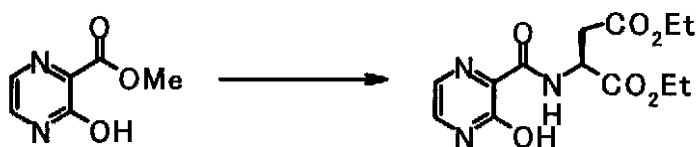
30

IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 1731

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 値: 3.61–3.71 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.50–4.53 (1H, m), 4.86 (1H, dd, $J=2.2, 6.6\text{ Hz}$), 5.01 (1H, dd, $J=2.0, 6.3\text{ Hz}$), 5.23 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 5.95 (1H, s), 6.07 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.45–7.47 (3H, m), 7.49 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 7.54–7.57 (2H, m), 8.09 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$)

40

参考例 27

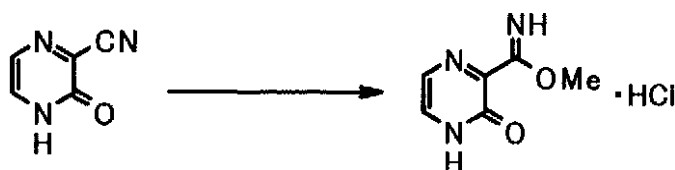


50

メチル 3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキシレート 0.30 g をジメチルスルホキシド 1.5 mL に溶解させ、トリエチルアミン 0.70 mL、L-アスパラギン酸ジエチルエステル塩酸塩 0.54 g を順次添加し、室温で 8 時間攪拌した。クロロホルム、水を加えた後、2 mol/L 塩酸で pH 2 に調整し、有機層を分取した。得られた有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物にトルエンおよび n-ヘキサンを加え、沈殿物を濾取し、ジエチル (2S)-2- { [(3-ヒドロキシ-2-ピラジニル) カルボニル] アミノ } ブタンジオエート 0.18 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.27 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2.94 (1H, dd, $J=4.4, 17.2\text{ Hz}$), 3.15 (1H, dd, $J=4.8, 17.2\text{ Hz}$), 4.14-4.23 (2H, m), 4.24-4.32 (2H, m), 4.99-5.02 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 12.4 (1H, brs)

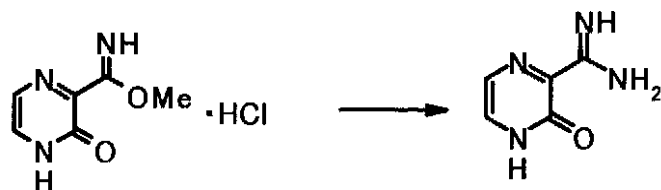
参考例 28



3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボニトリル 2.0 g をメタノール 20 mL に溶解させ、氷冷下、塩化水素ガスを導入し、飽和させた。同温度で 6 時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、沈殿物を濾取し、黄色固体のメチル 3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシミドエート塩酸塩 2.3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 値: 4.27 (3H, s), 7.88 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.91 (1H, brs), 8.07 (1H, brs), 8.15 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 8.71 (1H, brs)

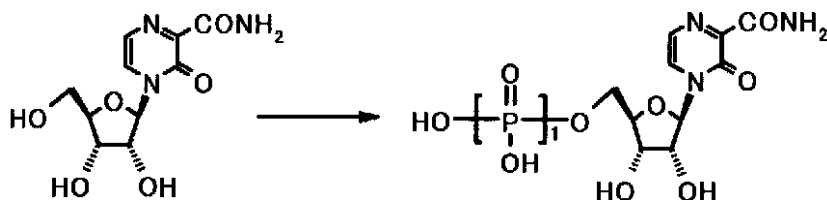
参考例 29



メチル 3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシミドエート塩酸塩 0.40 g を 25% アンモニア水 4 mL に溶解させ、室温で 2 時間攪拌した。メタノールを加え、析出物を濾取し、淡黄色固体の 3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシミダミド 0.21 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, D_2O) δ 値: 7.60 (1H, s), 8.19 (1H, s)

参考例 30



4- [(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2-フラニル] -3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド 0.2 g をアセトニトリル 4 mL に懸濁させ、氷冷下、ジホスホリルクロリド 0.2 mL を加え同温度で 20 分間攪拌した。1 mol/L 炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液で pH を 7 に調整し、減圧下濃縮した。得られた残留物を逆相シリカゲルカラムクロ

マトグラフィー〔溶離液；水〕で精製し、固体の{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチルホスフェートのトリエチルアンモニウム塩0.29を得た。

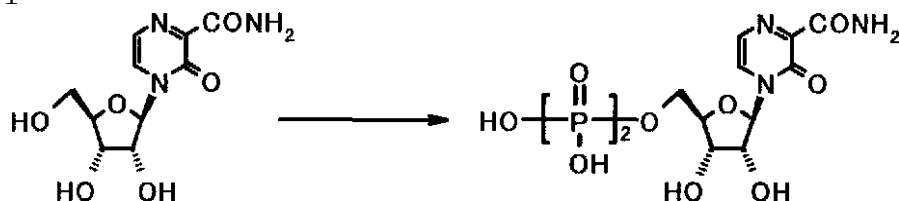
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 値: 1.28 (9H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.20 (6H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.15-4.20 (1H, m), 4.28-4.40 (4H, m), 6.11 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$)

上記モノリン酸・トリエチルアンモニウム塩0.28gのメタノール1.4mL懸濁液に、室温で過塩素酸ナトリウム0.35gのアセトン7mL溶液を加え、同温度で1時間攪拌した。析出物を濾取し、アセトンで洗浄することによって白色固体の{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチルホスフェートのナトリウム塩0.19gを得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1662

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 値: 4.15-4.19 (1H, m), 4.29-4.38 (4H, m), 6.12 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$)

参考例31

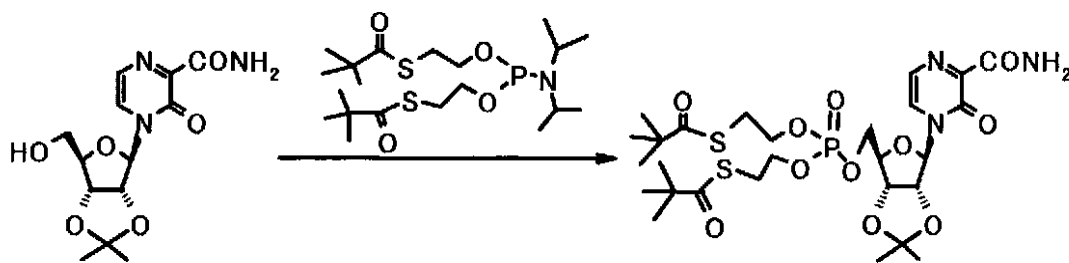


4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルカルボキサミド0.11gをリン酸トリメチル2.0mLに懸濁させ、氷冷下、オキシ塩化リン0.11mLを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物にトリブチルアミン1.2mLおよびトリブチルアンモニウムホスフェート1.12gのジメチルホルムアミド6.0mL溶液を加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に0.1mol/L炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液を加え、室温で12時間放置した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をイオン交換カラムクロマトグラフィー〔溶離液；0.07mol/L炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液〕で精製し、{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチル ジホスフェートのトリエチルアンモニウム塩を含む分画および{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチル トリホスフェートのトリエチルアンモニウム塩を含む分画をそれぞれ集め、固形物143mgおよび113mgを得た。得られた{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチル ジホスフェートのトリエチルアンモニウム塩143mgの110mgをメタノール3.0mLに溶解させ、過塩素酸ナトリウム0.28gのアセトン7.5mL溶液を添加した。固形物を遠心分離後、アセトンで洗浄し、白色固形物の{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチル ジホスフェートのナトリウム塩64mgを得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 3418, 1682, 1236, 983, 905

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 値: 4.2-4.5 (5H, m), 6.12 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$)

実施例1

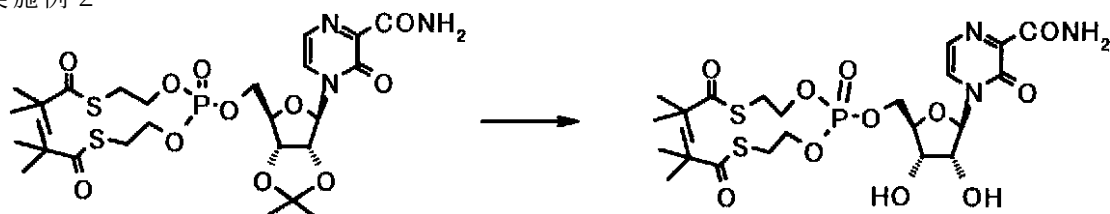


4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド 65mg、1H-テトラゾール 44mg およびモレキュラーシーブス 4A 10mg をアセトニトリル 2.0mL に懸濁させ、氷冷下、別途、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 第 38 巻、第 20 号、第 3941-3950 頁 (1995 年) に記載の方法に準じて調製したビス(S-ピバロイル-2-チオエチル)-N,N-ジイソプロピルホスホルアミダイト 0.16g のアセトニトリル 3.0mL 溶液を分割添加し、同温度で 40 分間攪拌した。反応混合物に m-クロロ過安息香酸 78mg のアセトニトリル 1.0mL 溶液を添加し、同温度でさらに 10 分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル 10mL および水 10mL を加え、有機層を分取し、水層を酢酸エチル 20mL で抽出した。すべての有機層を集め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; クロロホルム: メタノール = 50:1] で精製し、黄色油状物の 2,2-ジメチル-チオプロピオニックアシッド S-(2-{[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-2,2-ジメチル-テトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]メトキシ}-[2-(2,2-ジメチル-プロピオニルスルファニル)-エトキシ]-ホスホリロキシ}-エチル)-エステル 68mg を得た。

IR (neat) cm^{-1} : 1684

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.22 (9H, s), 1.23 (9H, s), 1.40 (3H, s), 1.65 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.10 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.04-4.12 (4H, m), 4.29-4.36 (1H, m), 4.39-4.45 (1H, m), 4.59-4.64 (1H, m), 4.86-4.88 (2H, m), 6.02 (1H, br s), 6.05 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 9.17 (1H, br s)

実施例 2



2,2-ジメチル-チオプロピオニックアシッド S-(2-{[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-2,2-ジメチル-テトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]メトキシ}-[2-(2,2-ジメチル-プロピオニルスルファニル)-エトキシ]-ホスホリロキシ}-エチル)-エステル 60mg を水 2.4mL およびメタノール 2.4mL の混合溶媒に溶解させ、ダウエックス 50WX4-200 イオン交換樹脂 (H+ form) 1.2g を分割添加し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、除いた樹脂をメタノールで洗浄後、濾液と洗浄液を合わせて減圧下に有機溶媒を留去した。析出物を濾取することにより白色固形物の 2,2-ジメチル-チオプロピオニックアシッド S-(2-[

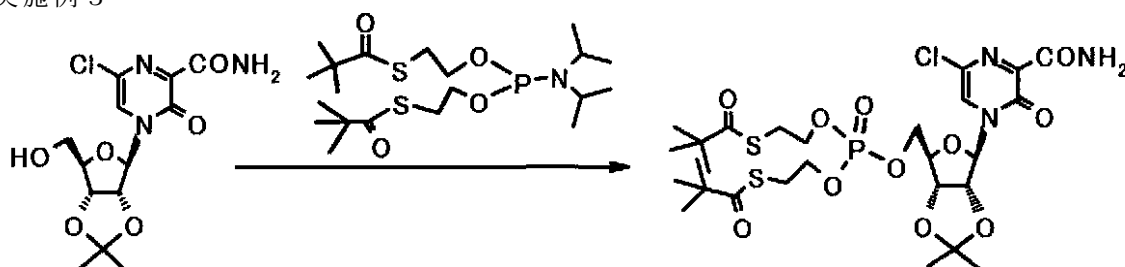
[(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル) - 3, 4-ジヒドロキシーテトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] - [2 - (2, 2-ジメチル-プロピオニルスルファニル) - エトキシ] - ホスホリロキシ] - エチル) エステル 36mg を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1677, 1660

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値 : 1.22 (9H, s), 1.23 (9H, s), 3.11 (4H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.67 (1H, br s), 4.05-4.15 (4H, m), 4.25-4.38 (3H, m), 4.44-4.52 (2H, m), 4.67 (1H, br s), 6.04 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 6.10 (1H, br s), 7.90 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 8.95 (1H, br s)

10

実施例 3



4 - [(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-イル] - 6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド 40mg から、実施例 1 と同様にして黄色油状物の 2, 2-ジメチル-チオプロピオニックアシッド S - (2 - { [(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (3-カルバモイル-5-クロロ-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル) - 2, 2-ジメチル-テトラヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-イルメトキシ] - [2 - (2, 2-ジメチル-プロピオニルスルファニル) - エトキシ] - ホスホリロキシ} - エチル) エステル 12mg を得た。

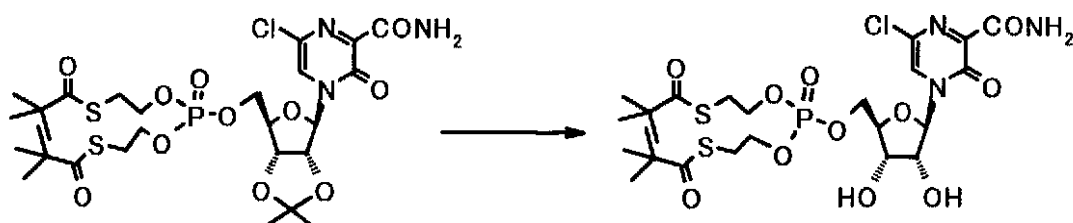
20

IR (neat) cm^{-1} : 1687

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値 : 1.21 (9H, s), 1.22 (9H, s), 1.40 (3H, s), 1.64 (3H, s), 3.07 (2H, dt, $J=7.0, 1.5\text{ Hz}$), 3.14 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.06-4.16 (4H, m), 4.34-4.39 (1H, m), 4.42-4.47 (1H, m), 4.63-4.65 (1H, m), 4.85 (1H, dd, $J=6.4, 2.2\text{ Hz}$), 4.89 (1H, dd, $J=6.2, 2.8\text{ Hz}$), 6.04 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.17 (1H, br s), 7.98 (1H, s), 9.07 (1H, br s)

30

実施例 4



40

2, 2-ジメチル-チオプロピオニックアシッド S - (2 - { [(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (3-カルバモイル-5-クロロ-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル) - 2, 2-ジメチル-テトラヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-イルメトキシ] - [2 - (2, 2-ジメチル-プロピオニルスルファニル) - エトキシ] - ホスホリロキシ} - エチル) エステル 12mg から、実施例 2 と同様にして黄色油状物の 2, 2-ジメチル-チオプロピオニックアシッド S - (2 - { [(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (3-カルバモイル-5-クロロ-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル) - 3, 4-ジヒドロキシーテトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] - [2 - (

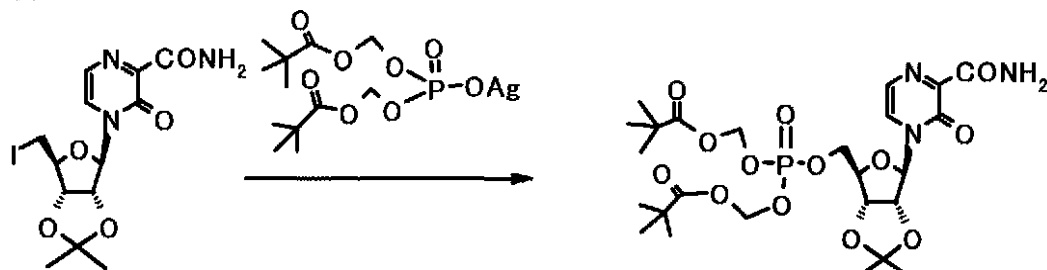
50

2, 2-ジメチルプロピオニルスルファニル) -エトキシ] -ホスホロキシ} -エチル) エステル 7 mg を得た。

IR (neat) cm^{-1} : 1686, 1654

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.21 (9H, s), 1.23 (9H, s), 3.00 (1H, brs), 3.10-3.16 (4H, m), 3.83 (1H, brs), 4.05-4.20 (4H, m), 4.25-4.55 (5H, m), 6.02 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.40 (1H, brs), 8.15 (1H, s), 8.81 (1H, brs)

実施例 5

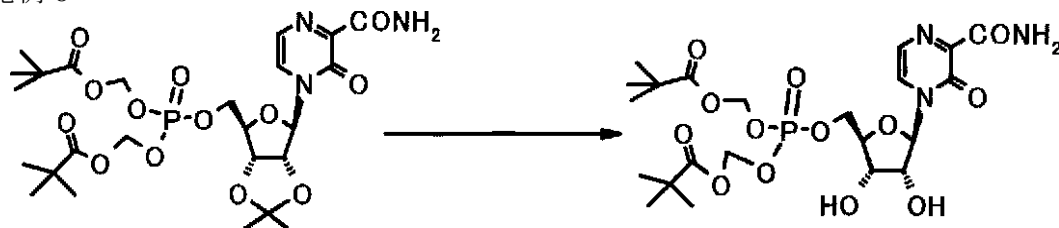


4-[(3aR, 4R, 6S, 6aR)-6-(ヨードメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド 0.05 g をトルエン 2 mL に懸濁させ、別途、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 第 37 巻、第 3902-3909 頁 (1994 年) に記載の方法に準じて調製したビス(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)ホスフェートの銀塩 70 mg を加え、60°C で 2 時間攪拌した。同様に、4-[(3aR, 4R, 6S, 6aR)-6-(ヨードメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド 0.15 g を処理し、得られた反応混合物を合わせて、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; クロロホルム: メタノール=10:1〕で精製し、黄色固形物の 2, 2-ジメチルプロピオニックアシッド [(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-2, 2-ジメチル-テトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イルメトキシ]-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシ)-ホスホロキシメチルエステル 0.12 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1684, 1654

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 値: 1.14 (18H, s), 1.29 (3H, s), 1.51 (3H, s), 3.5-3.7 (2H, m), 4.34 (1H, dd, $J=4.0, 7.2\text{ Hz}$), 4.75 (1H, dd, $J=2.8, 6.0\text{ Hz}$), 4.86 (1H, dd, $J=2.0, 6.0\text{ Hz}$), 5.23 (1H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 5.31 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.97 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, brs), 8.06 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 8.43 (1H, brs)

実施例 6



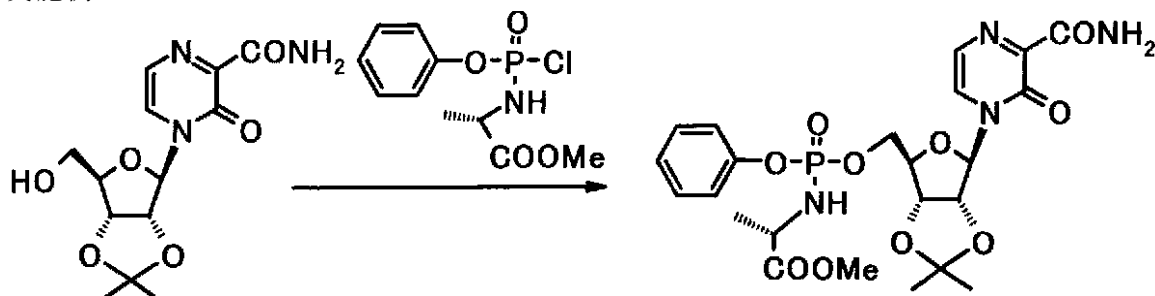
2, 2-ジメチルプロピオニックアシッド [(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-2, 2-ジメチル-テトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イルメトキシ]-(2, 2

ージメチループロピオニルオキシメトキシ)ーホスホリロキシメチルエステル0.1gを、メタノール1.5mLおよび水1.5mLの混合液に溶解させ、ダウエックス50WX4-200イオン交換樹脂(H+form)5mLを加え、室温で1.5時間攪拌した。樹脂を濾去し、アセトニトリル2.5mLおよび水2.5mLの混合液で樹脂を洗浄した。得られた洗浄液と濾液を合わせ、減圧下に有機溶媒を留去した。得られた残留物を凍結乾燥し、淡黄色固形物の2,2-ジメチループロピオニックアシッド[(2R,3S,4R,5R)-5-(3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]-(2,2-ジメチループロピオニルオキシメトキシ)ーホスホリロキシメチルエステル0.07gを得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 1751, 1670

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 1.16 (18H, s), 3.64 (1H, dd, $J=2.0, 12.4\text{Hz}$), 3.81 (1H, dd, $J=2.0, 12.4\text{Hz}$), 3.9-4.0 (3H, m), 5.46 (2H, s), 5.49 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs), 8.29 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.35 (1H, brs)

実施例7

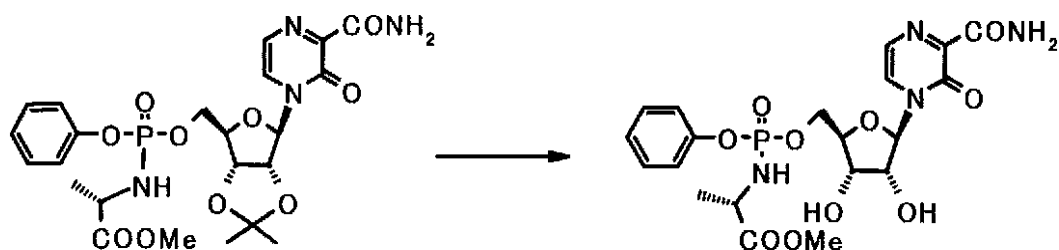


4-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド0.50gをピリジン50mLに懸濁させ、別途、アンチウイルス・リサーチ(Antiviral Research)第43巻、第37-53頁(1999年)に記載の方法に準じて調製したメチルクロロフェニルホスホリルP→N-L-アラニネート2.2gのテトラヒドロフラン溶液43mLとN-メチルイミダゾール1.3mLを順次添加し、同温度で3時間攪拌した。反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液;クロロホルム:メタノール=40:1]で精製し、淡黄色固形物の(2S)-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-2,2-ジメチル-テトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イルメトキシ]-フェノキシ-ホスホリルアミノ]-プロピオニックアシッドメチルエステル0.43gを得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 1749, 1684

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 1.22, 1.23 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.28, 1.30 (3H, s), 1.50, 1.51 (3H, s), 3.58, 3.60 (3H, s), 3.80-3.88 (1H, m), 4.15-4.34 (2H, m), 4.42-4.45, 4.50-4.54 (1H, m), 4.74, 4.81 (1H, dd, $J=2.0, 6.3\text{Hz}$), 4.67, 4.93 (1H, dd, $J=3.0, 6.1\text{Hz}$), 5.94-5.97 (1H, m), 6.09-6.15 (1H, m), 7.08-7.20 (3H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.46, 7.51 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.75-7.80 (1H, brs), 7.84-7.87 (1H, m), 8.26-8.32 (1H, m)

実施例8

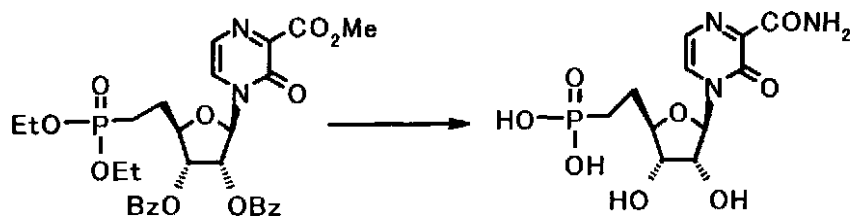


(2S) - { [(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル) - 2, 2-ジメチル-テトラヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-イルメトキシ] - フェノキシーホスホリルアミノ } - プロピオン酸メチルエステル 190 mg から、実施例 2 と同様にして白色固形物の (2S) - { [(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル) - 3, 4-ジヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ] - フェノキシーホスホリルアミノ } - プロピオン酸メチルエステル 49 mg を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1735, 1676, 1661

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値 : 1.21, 1.23 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.57, 3.58 (3H, s), 3.81-3.98 (2H, m), 4.02-4.04 (1H, m), 4.12-4.41 (3H, m), 5.60 (2H, brs), 5.91-5.94 (1H, m), 6.10-6.20 (1H, m), 7.15-7.24 (3H, m), 7.34-7.45 (3H, m), 7.73 (1H, brs), 7.81, 7.86 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 8.29 (1H, brs)

実施例 9

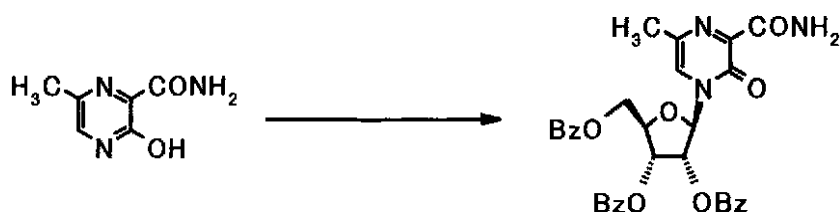


メチル 4 - [(2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4-ビス (ベンゾイルオキシ) - 5 - [2 - (ジエトキシホスホリル) エチル] テトラヒドロ-2-フラニル] - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルカルボキシレート 0.20 g をアセトニトリル 2.0 mL に溶解させ、氷冷下、プロモトリメチルケイ素 0.33 mL を加え、0℃で30分、室温で1時間攪拌した。反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、得られた固形物にメタノール 2.0 mL を加え溶解後、氷冷下、アンモニアガスを吹き込み飽和させ、室温で3時間攪拌した。反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、水 10 mL を加え、クロロホルムで洗浄した。不溶物を濾過後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; 水] で精製し、淡黄色固形物の 2 - [(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - [3 - (アミノカルボニル) - 2-オキソ-1 (2H) -ピラジニル] - 3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル] エチルホスホリルアシッド 28 mg を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1676

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 値 : 1.7-1.95 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 3.95-4.0 (1H, m), 4.2-4.25 (1H, m), 4.33 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 6.06 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$)

実施例 10

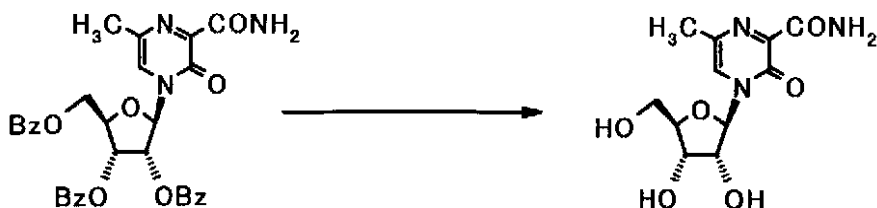


3-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピラジンカルボキサミド 0.43 g から参考例 6 と同様に、黄色油状の [(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-メチル-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ビス(ベンゾイロキシ)テトラヒドロ-2-フラニル]メチルベンゾエート 1.2 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1727, 1686, 1654

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.15 (3H, s), 4.67 (1H, dd, $J = 3.4, 12.7 \text{ Hz}$), 4.85-4.88 (1H, m), 4.99 (1H, dd, $J = 2.4, 12.7 \text{ Hz}$), 5.88-5.95 (2H, m), 6.03 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 6.47 (1H, d, $J = 3.9 \text{ Hz}$), 7.36-7.65 (10H, m), 7.93-8.00 (4H, m), 8.10-8.13 (2H, m), 9.12 (1H, d, $J = 3.9 \text{ Hz}$)

実施例 11

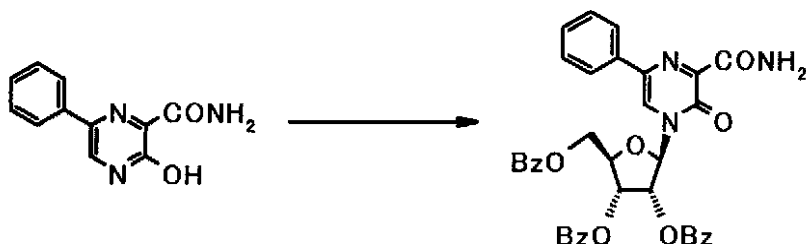


[(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-メチル-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ビス(ベンゾイロキシ)テトラヒドロ-2-フラニル]メチルベンゾエート 1.05 g から参考例 7 と同様に、淡黄色固体の 4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド 0.4 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1698, 1654

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 値: 2.24 (3H, s), 3.62-3.67 (1H, m), 3.80-3.85 (1H, m), 3.94-4.01 (3H, m), 5.10 (1H, d, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 5.32 (1H, t, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 5.62 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 5.92 (1H, d, $J = 1.7 \text{ Hz}$), 7.76 (1H, brs), 8.16 (1H, s), 8.48 (1H, brs)

実施例 12



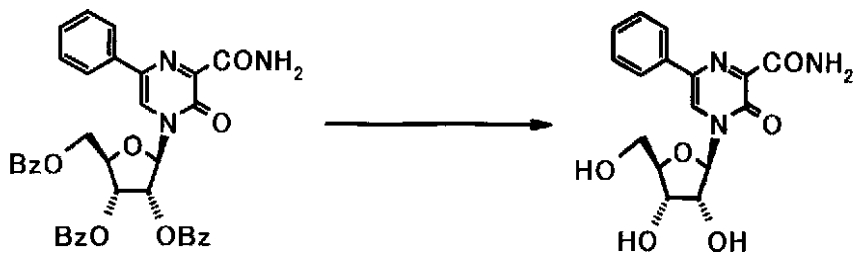
3-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ピラジンカルボキサミド 0.35 g から参考例 6 と同様に、黄色油状の [(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-5-フェニル-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ビス(ベンゾイロキシ)テトラヒドロ-2-フラニル]メチルベンゾエート 0.5 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1720, 1717, 1684, 1654

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 4.77 (1H, dd, $J = 3.6, 12.4 \text{ Hz}$)

, 4.90–4.97 (2H, m), 5.93–5.99 (2H, m), 6.03 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 6.58 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.32–7.68 (14H, m), 7.95–8.05 (6H, m), 8.11 (1H, s), 8.93 (1H, d, $J=3.4$ Hz)

実施例 13

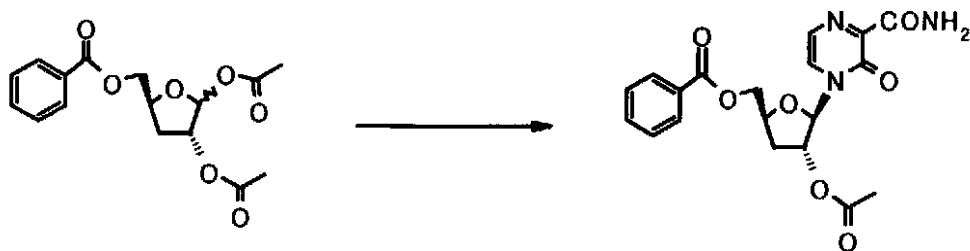


[(2R, 3R, 4R, 5R)–5–[3–(アミノカルボニル)–2–オキソ–5–フェニル–1 (2H)–ピラジニル]–3, 4–ビス(ベンゾイロキシ)テトラヒドロ–2–フラニル]メチル ベンゾエート 0.48 g から参考例 7 と同様にして、黄色固体の 4–[(2R, 3R, 4S, 5R)–3, 4–ジヒドロキシ–5–(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ–2–フラニル]–3–オキソ–6–フェニル–3, 4–ジヒドロ–2–ピラジンカルボキサミド 0.12 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1685, 1670, 1654

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 3.71–3.75 (1H, m), 3.93–3.97 (1H, m), 4.02–4.15 (3H, m), 5.10 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 5.67 (1H, t, $J=4.0$ Hz), 5.73 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 5.96 (1H, s), 7.32–7.46 (3H, m), 7.82 (1H, br s), 7.88 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 8.43 (1H, br s), 9.07 (1H, s)

実施例 14



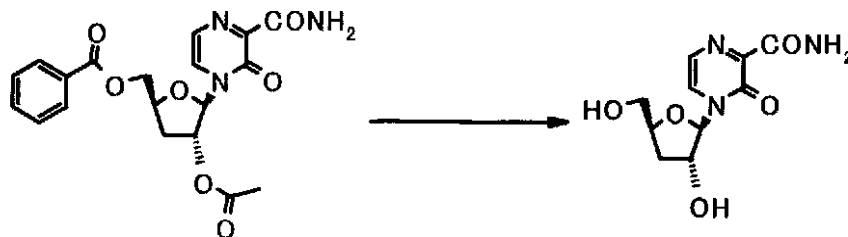
3–ヒドロキシ–2–ピラジンカルボキサミド 0.24 g を 1, 1, 1–3, 3, 3–ヘキサメチルジシラザン 5 mL に懸濁させ、2 時間還流した。冷却後、減圧下で溶媒を留去した後、キシレン 5 mL を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物にアセトニトリル 12.5 mL、[(2S, 4R)–4, 5–ビス(アセチロキシ)テトラヒドロ–2–フラニル]メチル ベンゾエート 0.50 g、塩化スズ (IV) 0.29 mL を順次添加し、室温で 30 分攪拌した。反応液に水を加え、減圧下で有機溶媒を留去した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した後、有機層を分取し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [溶離液; クロロホルム: メタノール = 16:1] で精製し、淡黄色固体の {[(2S, 4R, 5R)–4–(アセチロキシ)–5–[3–(アミノカルボニル)–2–オキソ–1 (2H)–ピラジニル]テトラヒドロ–2–フラニル]}メチル ベンゾエート 0.61 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1743, 1706, 1667

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ 値: 2.13–2.23 (5H, m), 4.67 (1H, dd, $J=4.0, 12.8$ Hz), 4.78–4.85 (2H, m), 5.48 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 6.05 (1H, s), 6.61 (1H, br s), 7.47

−7.51 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.62−7.66 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.02−8.04 (2H, m), 9.06 (1H, brs)

実施例 15

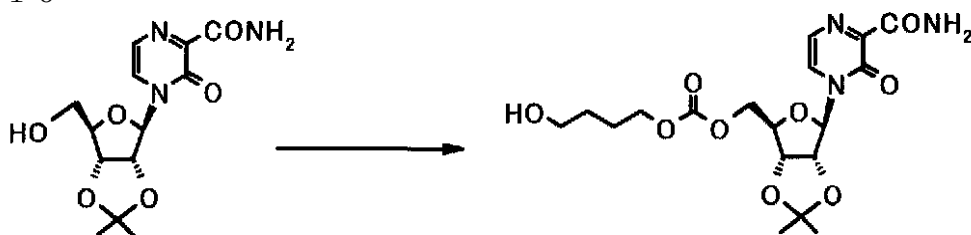


{(2S, 4R, 5R)−4−(アセチロキシ)−5−[3−(アミノカルボニル)−2−オキソ−1(2H)−ピラジニル]テトラヒドロ−2−フラニル}メチルベンゾエート 1.21 g をメタノール 36 mL に溶解させ、氷冷下で、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 1.28 g を添加し、同温度で1時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸を加え、pH5に調整した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1〕で精製後、2-プロパノール、酢酸エチルの混合溶媒を加え、沈殿物を濾取し、白色固体の4-[(2R, 3R, 5S)−3-ヒドロキシ−5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ−2-フラニル]−3-オキソ−3, 4-ジヒドロ−2-ピラジニルカルボキサミド 0.47 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1682, 1654

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 1.72 (1H, dd, $J=5.2, 13.2$ Hz), 1.86−1.93 (1H, m), 3.61−3.66 (1H, m), 3.88−3.93 (1H, m), 4.25 (1H, t, $J=4.0$ Hz), 4.43−4.48 (1H, m), 5.28 (1H, t, $J=5.0$ Hz), 5.77 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 5.82 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.76 (1H, brs), 8.37 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.42 (1H, brs)

実施例 16



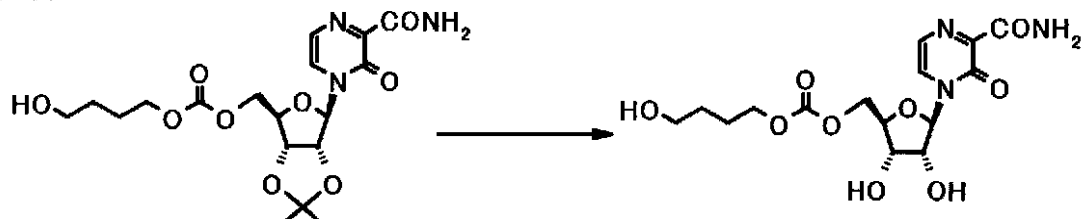
4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)−6-(ヒドロキシメチル)−2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール−4-イル]−3-オキソ−3, 4-ジヒドロ−2-ピラジニルカルボキサミド 0.5 g をN, N-ジメチルホルムアミド 5 mL に溶解させ、1, 1'-カルボニルジイミダゾール 0.29 g を加え、室温で1時間攪拌した後、1, 4-ブタンジオール 0.21 mL を添加し、室温で1時間、60℃で1時間攪拌し、さらに1, 4-ブタンジオール 0.29 mL を添加し、60℃で3時間攪拌した。減圧下に反応液を濃縮した後、酢酸エチル 30 mL、水 30 mL、飽和食塩水 5 mL を加え、有機層を分取し、次いで、水層を酢酸エチル 20 mL で抽出した。有機層を集め、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル：メタノール=10：1〕で精製し、淡黄色油状物の{(3aR, 4R, 6R, 6aR)−6-[3-(アミノカルボニル)−2-オキソ−1(2H)−ピラジニル]−2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール−4-イル}メチル4-ヒドロキシブチルカーボネート 0.31 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1684, 1654

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ 値: 1.41 (3H, s), 1.47−1.54 (2H, m), 1.62−1.68 (5H, m), 3.60−3.66 (2H, m), 4.04−

4. 16 (2H, m), 4. 32 (1H, dd, $J=3.2, 12.4$ Hz), 4. 48 (1H, dd, $J=2.2, 12.2$ Hz), 4. 73–4. 76 (1H, m), 4. 79 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 4. 92 (1H, dd, $J=1.8, 6.2$ Hz), 5. 98 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6. 31 (1H, d, $J=23.6$ Hz), 7. 77 (1H, s), 7. 75 (1H, s), 8. 78 (1H, br), 9. 25 (1H, br s)

実施例 17



10

{(3aR, 4R, 6R, 6aR)–6–[3–(アミノカルボニル)–2–オキソ–1(2H)–ピラジニル]–2, 2–ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4–d][1, 3]ジオキソール–4–イル}メチル 4–ヒドロキシブチル カーボネート 1. 2 g をメタノール 8 mL、水 60 mL の混合溶媒に溶解させ、ダウエックス 50WX4–200 イオン交換樹脂 (H+form) 19 g を添加し、室温で 3 時間攪拌した後、樹脂を濾去し、メタノール次いで水で樹脂を洗浄した。得られた濾液と洗浄液を合わせ、減圧下溶媒を留去した。残留物を水に溶解させ、凍結乾燥させた後、得られた固体をアセトニトリル、次いでクロロホルムで洗浄し、無色固体の {(2R, 3S, 4R, 5R)–5–[3–(アミノカルボニル)–2–オキソ–1(2H)–ピラジニル]–3, 4–ジヒドロキシテトラヒドロ–2–フラニル}メチル 4–ヒドロキシブチル カーボネート 0. 16 g を得た。

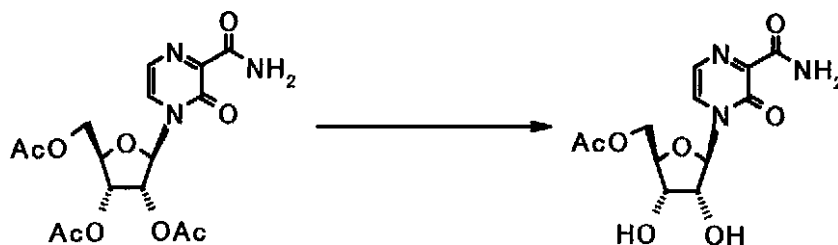
20

IR (KBr) cm^{-1} : 1745, 1664

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 1. 45–1. 51 (2H, m), 1. 64–1. 67 (2H, m), 3. 40–3. 42 (2H, m), 3. 90 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 4. 08–4. 15 (4H, m), 4. 36–4. 47 (3H, m), 5. 38 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 5. 74 (1H, br s), 5. 92 (1H, s), 7. 50 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7. 75 (1H, br s), 7. 81 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8. 30 (1H, br s)

30

実施例 18



(2R, 3R, 4R, 5R)–4–(アセチロキシ)–2–[(アセチロキシ)メチル]–5–[3–(アミノカルボニル)–2–オキソ–1(2H)–ピラジニル]テトラヒドロ–3–フラニル アセテート 200 mg をピリジン 2 mL に溶解させ、ヒドラジン–水和物 0. 1 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。アセトンを加えた後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [溶離液; 酢酸エチル: メタノール = 10: 1] で精製し、白色固体の {(2R, 3S, 4R, 5R)–5–[3–(アミノカルボニル)–2–オキソ–1(2H)–ピラジニル]–3, 4–ジヒドロキシテトラヒドロ–2–フラニル}メチル アセテート 42 mg を得た。

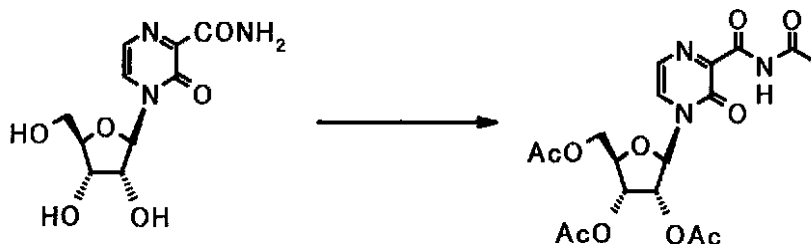
40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 3. 20 (3H, s), 3. 90 (1H, dd, $J=6.8, 11.5$), 4. 06–4. 09 (1H, m), 4. 12–4. 17 (1H, m), 4. 31 (1H, dd, $J=5.6, 12.7$), 4. 35 (1H, dd, $J=3.4, 12.7$), 5. 33 (1H, d, $J=6.6$), 5. 73, (1H, d, $J=$

50

5. 1), 5. 90 (1H, d, J=2. 0), 7. 57 (1H, d, J=4. 4), 7. 75 (1H, b r s), 7. 85 (1H, d, J=4. 4), 8. 31 (1H, b r s)

実施例 19



10

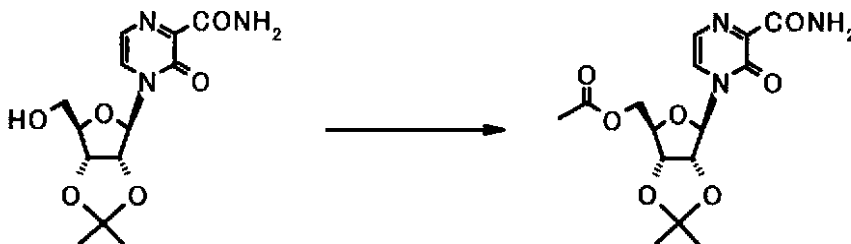
4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジincarボキサミド5gを無水酢酸25mLおよびピリジン12. 5mLに懸濁し、50℃で1時間さらに70℃で1時間攪拌した。室温まで冷却後、不溶物を濾去した。減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル〕で精製し、淡黄色固形物の(2R, 3R, 4R, 5R)-2-[3-[(アセチルアミノ)カルボニル]-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-4-(アセチロキシ)-5-[(アセチロキシ)メチル]テトラヒドロ-3-フラニルアセテート1. 26gを得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1709

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 2. 06 (6H, s), 2. 09 (3H, s), 2. 17 (3H, s), 4. 26-4. 42 (3H, m), 5. 35 (1H, t, J=6. 1Hz), 5. 50 (1H, dd, J=3. 7, 6. 1Hz), 6. 06 (1H, d, J=3. 4Hz), 7. 50 (1H, d, J=4. 4Hz), 7. 83 (1H, d, J=4. 4Hz), 11. 44 (1H, s)

実施例 20



30

4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジincarボキサミド0. 2gを無水酢酸1mLおよびピリジン4mLに懸濁させ、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物に水5mLを加え、酢酸エチル5mLで10回抽出した。有機層を合わせ、水1mLを加え、2mol/L塩酸を用いてpH3に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧で溶媒を留去した。得られた残留物をシリ

40

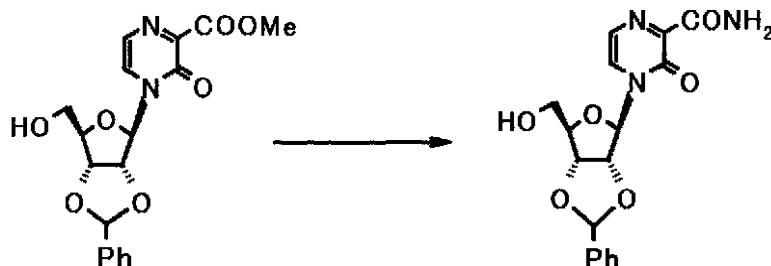
IR (KBr) cm^{-1} : 1743, 1685

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ 値: 1. 41 (3H, s), 1. 65 (3H, s), 1. 94 (3H, s), 4. 32 (1H, dd, J=4. 4, 12. 5Hz), 4. 40 (1H, dd, J=2. 9, 12. 5Hz), 4. 68-4. 71 (1H, m), 4. 76 (1H, dd, J=2. 9, 6. 1Hz), 4. 87 (1H, dd, J=2. 1, 6. 2Hz), 5. 95 (1H, d, J=2. 0Hz), 6. 17 (1H, b r s), 7. 70 (

50

1 H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.80 (1 H, d, $J = 4.2$ Hz), 9.13 (1 H, brs)

実施例 2 1



10

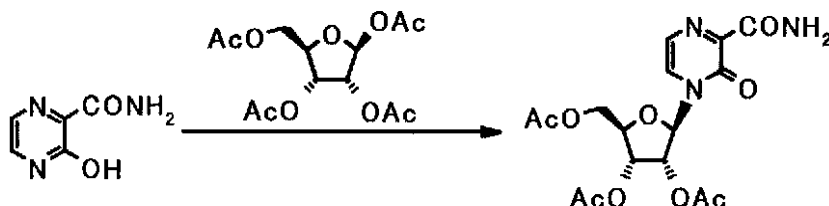
メチル 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート 0.5 g を約 5 mol/L 乾燥アンモニアメタノール溶液 15 mL に懸濁させ、室温で 3 時間攪拌した。析出物を濾取し、メタノールで洗浄し、無色固体の 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド 0.34 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1684

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 3.61–3.75 (2 H, m), 4.52–4.54 (1 H, m), 4.87 (1 H, dd, $J = 2.4, 6.3$ Hz), 5.00 (1 H, dd, $J = 2.2, 6.6$ Hz), 5.25 (1 H, t, $J = 4.9$ Hz), 5.96 (1 H, s), 6.10 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.45–7.48 (3 H, m), 7.54–7.57 (3 H, m), 7.76 (1 H, brs), 8.06 (1 H, d, $J = 4.4$ Hz), 8.34 (1 H, brs)

20

実施例 2 2



30

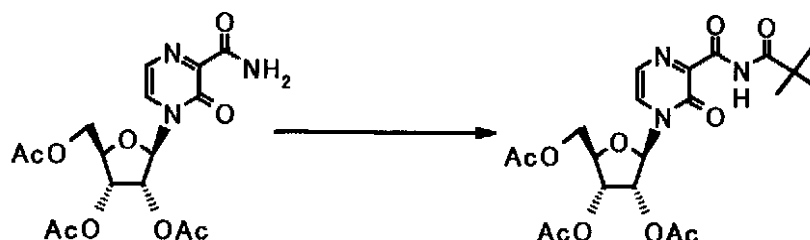
3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド 1.39 g を 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン 10 mL に懸濁させ、1 時間還流した。冷却後、減圧下で溶媒を留去した後、トルエン 5 mL を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物にアセトニトリル 15 mL、 β -D-リボフラノース 1, 2, 3, 5-テトラアセテート 4.14 g、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル 1.99 mL を順次添加し、室温で 2 時間攪拌した後、 β -D-リボフラノース 1, 2, 3, 5-テトラアセテート 0.95 g を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、クロロホルム、水を加え、有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチルを加え、沈殿物を濾取し、(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-[(アセチロキシ)メチル]-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]テトラヒドロ-3-フラニル アセテート 1.73 g を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ 値: 2.10 (3 H, s), 2.16 (3 H, s), 2.17 (3 H, s), 4.40–4.52 (3 H, m), 5.29 (1 H, t, $J = 6.2$ Hz), 5.48 (1 H, dd, $J = 3.2, 5.1$ Hz), 6.05 (1 H, brs), 6.16 (1 H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.79 (1 H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.81 (1 H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.98 (1 H, brs),

実施例 2 3

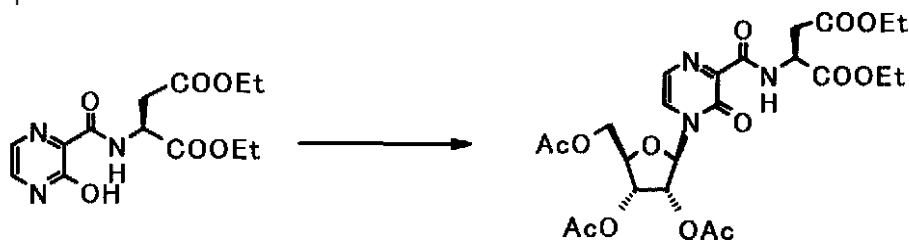
50



(2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - (アセチロキシ) - 2 - [(アセチロキシ)メチル] - 5 - [3 - (アミノカルボニル) - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル] テトラヒドロ - 3 - フラニル アセテート 0.40 g をテトラヒドロフランに懸濁させ、氷冷下、水素化ナトリウム (60% ミネラルオイル懸濁液) 0.06 g、ピバロイルクロリド 0.14 mL を順次添加し、室温で2時間攪拌した後、水素化ナトリウム (60% ミネラルオイル懸濁液) 0.06 g、ピバロイルクロリド 0.14 mL を添加し、室温で1時間攪拌し、さらに、水素化ナトリウム (60% ミネラルオイル懸濁液) 0.06 g、ピバロイルクロリド 0.14 mL を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、有機層を分取した後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1] で精製し、黄色固体の (2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - (アセチロキシ) - 2 - [(アセチロキシ)メチル] - 5 - [3 - {[(2, 2-ジメチルプロパノイル)アミノ]カルボニル} - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル] テトラヒドロ - 3 - フラニル アセテート 0.14 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 1.30 (9H, s), 2.13 (3H, s), 2.16 (6H, s), 4.39-4.49 (2H, m), 4.52-4.55 (1H, m), 5.29 (1H, t, J=5.9 Hz), 5.48 (1H, dd, J=3.7, 5.6 Hz), 6.22 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.84 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.86 (1H, d, J=4.2 Hz), 11.82 (1H, br s)

実施例 24

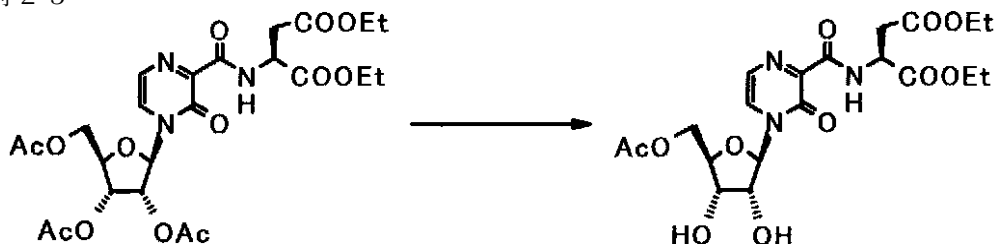


ジエチル (2S) - 2 - {[(3-ヒドロキシ-2-ピラジニル)カルボニル]アミノ}ブタンジオエート 0.16 g を 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン 2 mL に懸濁させ、1時間還流した。冷却後、減圧下で溶媒を留去した後、トルエン 1 mL を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物にアセトニトリル 2 mL、β-D-リボフラノース 1, 2, 3, 5-テトラアセテート 0.24 g、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル 0.11 mL を順次添加し、室温で1時間攪拌した。クロロホルム、水を加え、有機層を分取した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [溶離液; クロロホルム: メタノール = 40:1] で精製し、淡黄色固体のジエチル (2S) - 2 - {[(4 - {(2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4-ビス (アセチロキシ) - 5 - [(アセチロキシ)メチル] テトラヒドロ - 2 - フラニル} - 3 - オキソ - 3, 4-ジヒドロ - 2 - ピラジニル)カルボニル]アミノ}ブタンジオエート 0.25 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.10 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J=4.8, 17.2 Hz), 3.11 (1H, dd, J=4.8 Hz, 17.2 Hz), 4.13-4.18 (2H, m), 4.21 -

4. 28 (2H, m), 4. 40–4. 47 (2H, m), 4. 49–4. 51 (1H, m), 5. 09–5. 12 (1H, m), 5. 26–5. 28 (1H, m), 5. 43–5. 44 (1H, m), 6. 27 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7. 77 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7. 79 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 10. 13 (1H, d, $J=8.1$ Hz)

実施例 25



10

ジエチル (2S) - 2 - { [(4 - { (2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ビス (アセチロキシ) - 5 - [(アセチロキシ) メチル] テトラヒドロ - 2 - フラニル} - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ピラジニル) カルボニル] アミノ} ブタンジオエート 0. 21 g をエタノールに溶解させ、氷冷下、ナトリウムエトキシド 75 mg を添加し、室温で 1 時間攪拌した後、攪拌を停止して、室温で一晩放置した。酢酸 0. 13 mL、水 1 mL を順次添加した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [溶離液; クロロホルム: メタノール = 40 : 1] で精製し、得られた残留物に酢酸エチル、*n* - ヘキサンを加え、沈殿物を濾取し、黄色固体のジエチル (2S) - 2 - { [(4 - { (2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - [(アセチロキシ) メチル] - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロ - 2 - フラニル} - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ピラジニル) カルボニル] アミノ} ブタンジオエート 39 mg を得た。

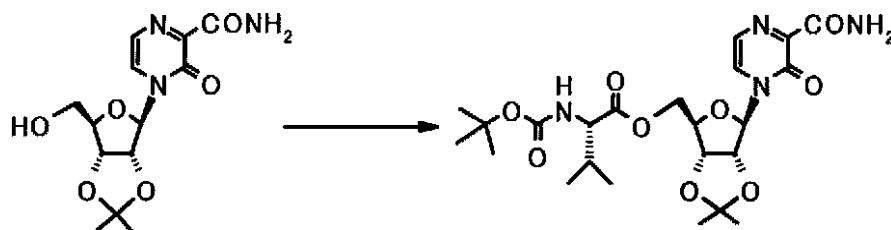
20

IR (KBr) cm^{-1} : 1739, 1670

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 1. 18 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 2. 10 (3H, s), 2. 89 (2H, br s), 3. 90 (1H, br s), 4. 07–4. 15 (6H, m), 4. 30–4. 38 (2H, m), 4. 87–4. 92 (1H, m), 5. 30–5. 34 (1H, m), 5. 77–5. 79 (1H, m), 5. 91 (1H, s), 7. 70 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7. 96 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 9. 83 (1H, d, $J=7.6$ Hz)

30

実施例 26



4 - [(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ピラジニルカルボキサミド 0. 31 g を N, N - ジメチルホルムアミド 2 mL に溶解させ、N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - バリン 0. 33 g、4 - ジメチルアミノピリジン 12 mg、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド 0. 41 g を順次添加し、室温で 2 時間攪拌した。酢酸 0. 5 mL を添加し、室温で 30 分攪拌した後、酢酸エチル、水を加え、不溶物を濾去した。有機層を分取し、1 mol/L 塩酸で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [溶離液; 酢酸エチル] で精製し、黄色固体の { (3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - [3 - (アミノカルボニル) - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル] - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル} メチル (2S) - 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 -

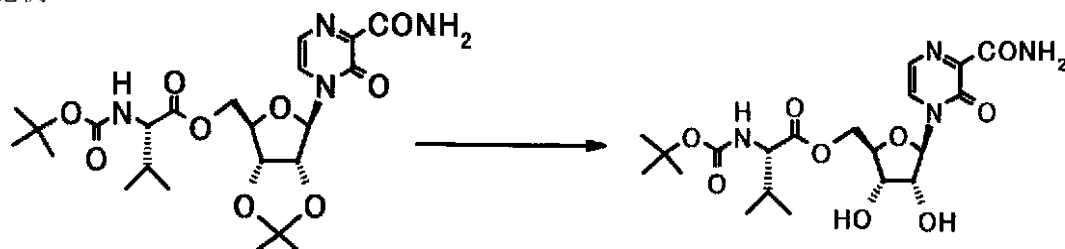
40

50

メチルブタノエート 0.40 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 0.83–0.86 (6H, m), 1.30 (3H, s), 1.38 (9H, s), 1.52 (3H, s), 1.86–1.95 (1H, m), 3.79 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.27–4.34 (2H, m), 4.46 (1H, brs), 4.78–4.80 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 6.00 (1H, s), 7.24 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.77 (1H, brs), 7.86 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 8.28 (1H, brs)

実施例 27



10

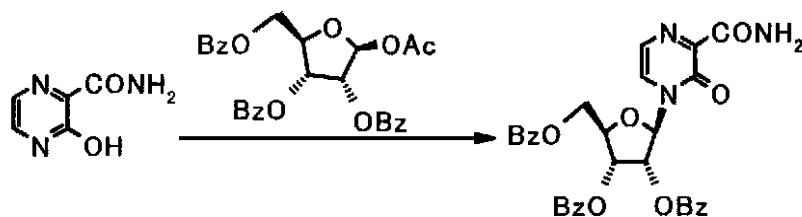
{(3aR, 4R, 6R, 6aR)–6–[3–(アミノカルボニル)–2–オキソ–1(2H)–ピラジニル]–2, 2–ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4–d][1, 3]ジオキソール–4–イル}メチル(2S)–2–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]–3–メチルブタノエート 0.26 g をメタノール 3 mL、水 3 mL の混合溶媒に溶解させ、ダウエックス 50WX4–200 イオン交換樹脂 (H+form) 2.6 g を添加し、室温で 3 時間攪拌した後、樹脂を濾去し、メタノール、次いで水で樹脂を洗浄した。得られた濾液と洗浄液を合わせ、減圧下溶媒を留去した後、トルエン 2 mL を加え、減圧下溶媒を留去し、淡黄色固体の {(2R, 3S, 4R, 5R)–5–[3–(アミノカルボニル)–2–オキソ–1(2H)–ピラジニル]–3, 4–ジヒドロキシテトラヒドロ–2–フラニル}メチル(2S)–2–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]–3–メチルブタノエート 70 mg を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 0.87–0.91 (6H, m), 1.38 (9H, s), 1.97–2.05 (1H, m), 3.53 (2H, br), 3.85–3.93 (2H, m), 4.07 (1H, brs), 4.19 (1H, brs), 4.31–4.35 (1H, m), 4.39–4.42 (1H, m), 5.92 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.76 (1H, brs), 7.87 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 8.32 (1H, brs)

30

実施例 28



40

3–ヒドロキシ–2–ピラジニルカルボキサミド 14.1 g をトルエン 150 mL 懸濁させ、還流下 1 時間攪拌し、共沸脱水した。室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物に 1, 1, 1, 3, 3, 3–ヘキサメチルジシラザン 42.3 mL を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、トルエン 45 mL を加え、減圧下に溶媒を留去した。さらにトルエン 45 mL で同じ操作を二回繰り返した。得られた残留物をアセトニトリル 40 mL に溶解させ β -D–リボフラノース 1–アセテート 2, 3, 5–トリベンゾエート 48.4 g のアセトニトリル 100 mL 溶液に加え、室温で塩化スズ (IV) 25 g を滴下した。50℃で 4.5 時間攪拌し、室温まで冷却後、炭酸水素ナトリウム 100 g、水 500 mL および塩化メチレン 280 mL の混合液に加えた。不溶物を濾過した後、有機層を分取した。得られた有機層を水 50 mL 飽和塩化ナトリウム水溶

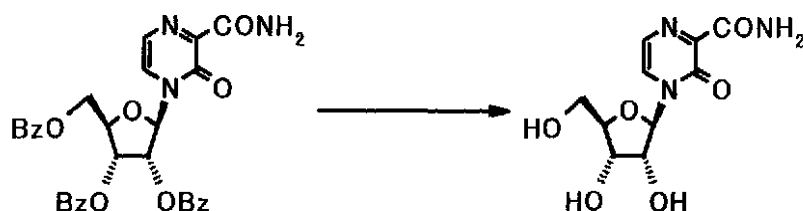
50

液 50 mL で順次洗浄後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチル 280 mL および水 30 mL を加え、50 °C に加熱し、次いで 5 °C まで冷却し、析出物を濾取することによって、灰白色固体の [(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - [3 - (アミノカルボニル) - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル] - 3, 4 - ビス (ベンゾイロキシ) テトラヒドロ - 2 - フラニル] メチル ベンゾエート 40.9 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1729, 1683

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 値: 4.69 - 4.78 (2H, m), 4.88 - 4.92 (1H, m), 5.97 - 6.05 (2H, m), 6.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.40 - 7.54 (7H, m), 7.62 - 7.71 (3H, m), 7.80 (1H, br s), 7.84 - 7.86 (2H, m), 7.95 - 8.03 (5H, m), 8.22 (1H, m)

実施例 29



[(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - [3 - (アミノカルボニル) - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル] - 3, 4 - ビス (ベンゾイロキシ) テトラヒドロ - 2 - フラニル] メチル ベンゾエート 35 g のメタノール 330 mL 懸濁液に室温で水酸化ナトリウム 2.2 g の水 17.5 mL 溶液を加えた。同温度で 2 時間攪拌した後、5 °C まで冷却した。得られた析出物を濾取することによって、淡黄色固体の 4 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 - フラニル] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ピラジニルカルボキサミド 12.5 g (水分 0.4%) を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 3406, 1654

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 値: 3.65 (1H, ddd, $J = 2.6, 5.1, 12.5$ Hz), 3.81 (1H, ddd, $J = 2.2, 4.8, 12.1$ Hz), 3.96 - 4.00 (2H, m), 4.01 - 4.03 (1H, m), 5.10 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.28 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 5.64 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.93 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.74 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.36 (1H, s)

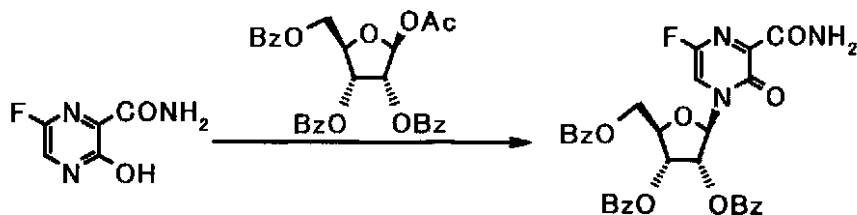
実施例 29 (2)

実施例 29 で得られた 4 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 - フラニル] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ピラジニルカルボキサミド 11 g を水 300 mL (45 °C) に溶解させ、活性炭 1.1 g を添加し、10 分間攪拌した。活性炭を濾過し、水 20 mL で二回洗浄した。濾液と洗液を合わせ、活性炭 1.1 g を添加し、10 分間攪拌した。活性炭を濾過し、水 20 mL で二回洗浄後、減圧下で濃縮した。水 90 mL を加えた後、濾取することによって、無色結晶の 4 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 - フラニル] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ピラジニルカルボキサミド・一水和物 9.35 g (水分 6.8%) を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 3578, 3399, 3091, 2929, 1674 ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 値: 3.65 (1H, ddd, $J = 2.6, 5.1, 12.5$ Hz), 3.81 (1H, ddd, $J = 2.2, 4.8, 12.1$ Hz), 3.96 - 4.00 (2H, m), 4.01 - 4.03 (1H, m), 5.10 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.28 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 5.64 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.93 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 4.0$ Hz)

, 7.74 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.36 (1H, s)

実施例 30

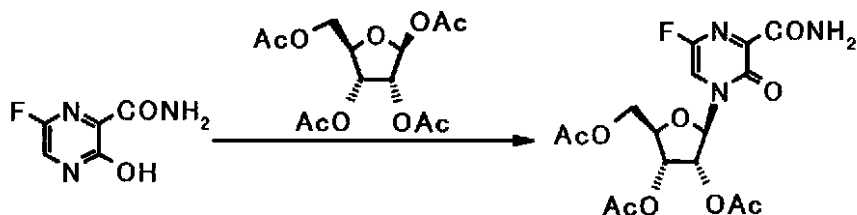


6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド 0.23 g から参考例 6 と同様に淡黄色固体の [(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ビス(ベンゾイロキシ)テトラヒドロ-2-フラニル]メチルベンゾエート 0.47 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1726, 1690

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 4.6–5.0 (3H, m), 5.9–6.1 (2H, m), 6.33 (1H, s), 7.3–8.2 (17H, m), 8.53 (1H, br s)

実施例 31

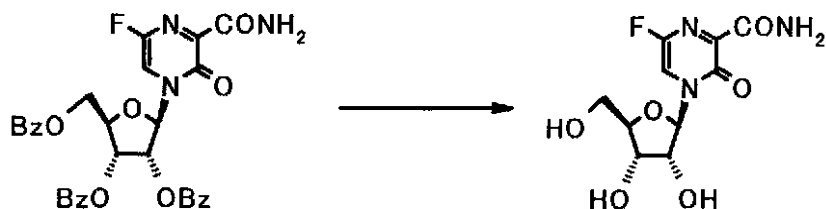


6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド 4.0 g から、参考例 6 と同様に、淡黄色固体の (2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-[(アセチロキシ)メチル]-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]テトラヒドロ-3-フラニルアセテート 7.37 g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1748, 1715, 1662

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ 値: 2.04 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.18 (3H, s), 4.47–4.58 (3H, m), 5.20–5.34 (1H, m), 5.51 (1H, dd, $J = 2.3, 5.0$ Hz), 6.16 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.41 (1H, br s), 7.95 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.94 (1H, br s)

実施例 32

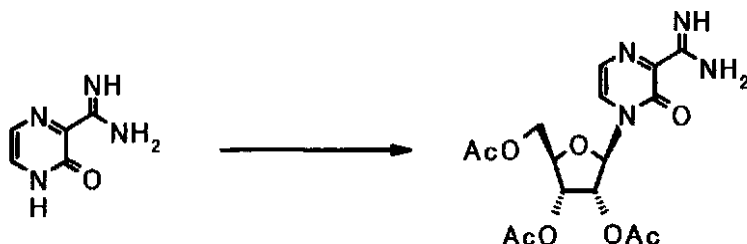


[(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ビス(ベンゾイロキシ)テトラヒドロ-2-フラニル]メチルベンゾエート 0.15 g をメタノール 2.0 mL に溶解させ、氷冷下、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 0.14 g を添加し、同温度で 20 分間、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸 0.75 mL を加え、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; クロロホルム: メタノール = 5:1] で精製後、イソプロパノールおよびジエチルエーテルを加え、濾取し、4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメ

チル) テトラヒドロ-2-フラニル] -6-フルオロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド 40 mg を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1686

実施例 33



10

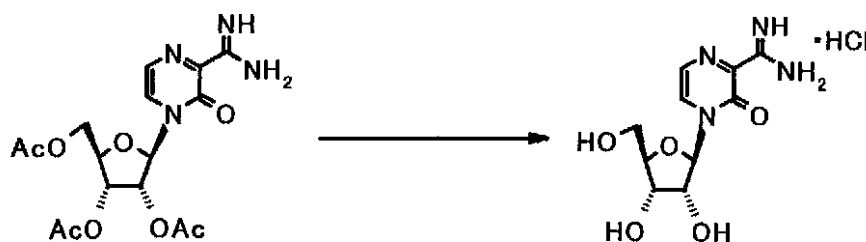
3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシミダミド 0.20 g および硫酸アンモニウム 10 mg を 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン 2.0 mL に懸濁させ、窒素気流下、10 分間加熱還流した。硫酸アンモニウム 9.0 mg を加え、さらに 2 時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をアセトニトリル 4.0 mL に溶解させ、 β -D-リボフラノース-1, 2, 3, 5-テトラアセテート 0.46 g および塩化スズ (IV) 0.34 mL を順次添加し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物にトリフルオロ酢酸 10 μ L、水 1.0 mL を加え、減圧下に溶媒を留去した。3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシミダミド 0.05 g を用いて同様の反応を繰り返して得た反応混合物と合わせ、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; アセトニトリル: 水 = 1 : 4] で精製し、淡黄色固形物の (2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-[(アセチロキシ)メチル]-5-[3-[アミノ(イミノ)メチル]-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]テトラヒドロ-3-フラニル アセテート 0.34 g を得た。

20

IR (KBr) cm^{-1} : 3392, 1750, 1685

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.11 (3H, s), 2.16 (6H, s), 4.4-4.7 (3H, m), 5.31 (1H, t, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 5.5-5.6 (1H, m), 6.22 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 7.8-8.0 (1H, m), 8.1-8.3 (1H, m), 8.67 (1H, brs), 10.45 (2H, brs)

実施例 34



30

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-[(アセチロキシ)メチル]-5-[3-[アミノ(イミノ)メチル]-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]テトラヒドロ-3-フラニル アセテート 0.10 g を氷冷下、25%アンモニア水 5.0 mL を加え、同温度で 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸 4.9 mL を加え、減圧下に溶媒を留去した。(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-[(アセチロキシ)メチル]-5-[3-[アミノ(イミノ)メチル]-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]テトラヒドロ-3-フラニル アセテート 20 mg を用いて同様に反応を行ったものと合わせ、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; 水] で精製した。得られた固形物に 1 mol/L 塩酸 5.0 mL を加え、減圧下に溶媒を留去し、さらに 1 mol/L 塩酸 5.0 mL を加え、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物にエタノールを加え、固形物を濾取し、淡黄色固形物の 4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシイミダミドの塩酸塩 30 mg を得た。

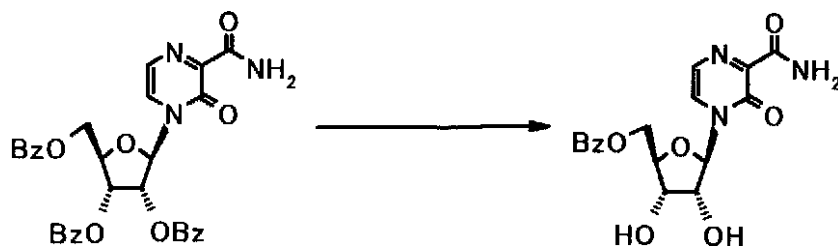
40

IR (KBr) cm^{-1} : 3374, 3281, 1690

50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 値: 3.7–3.9 (2H, m), 3.9–4.2 (3H, m), 5.1–5.3 (1H, m), 5.3–5.6 (1H, m), 5.6–5.8 (1H, m), 5.90 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 8.76 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 9.44 (4H, brs)

実施例 35



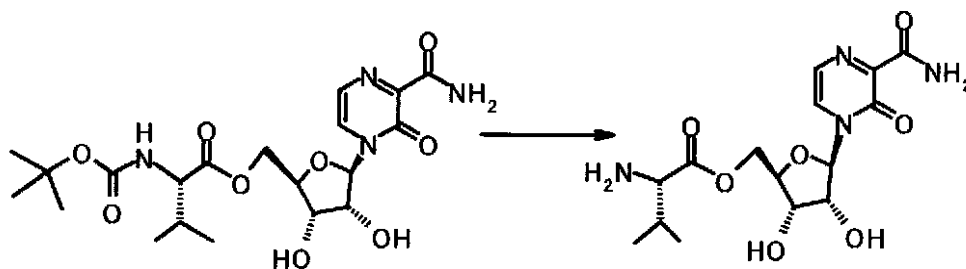
10

{(2R, 3R, 4R, 5R)–5–[3–(アミノカルボニル)–2–オキソ–1(2H)–ピラジニル]–3, 4–ビス(ベンゾイロキシ)テトラヒドロ–2–フラニル}メチル ベンゾエート 200mg から、実施例 18 と同様にして {(2R, 3S, 4R, 5R)–5–[3–(アミノカルボニル)–2–オキソ–1(2H)–ピラジニル]–3, 4–ジヒドロキシテトラヒドロ–2–フラニル}メチル ベンゾエート 37mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 値: 4.06 (1H, dd, $J=6.6, 12.7$), 4.12–4.15 (1H, m), 4.28–4.32 (1H, m), 4.59 (1H, dd, $J=5.1, 12.2$), 4.67 (1H, dd, $J=2.7, 12.5$), 5.40 (1H, d, $J=6.3$), 5.76 (1H, d, $J=4.9$), 5.91 (1H, d, $J=2.0$), 7.37 (1H, d, $J=4.4$), 7.57 (2H, t, $J=7.8$), 7.71 (1H, dd, $J=7.1, 7.6$), 7.75 (1H, brs), 7.85 (1H, d, $J=4.2$), 8.01 (2H, dd, $J=1.0, 7.4$), 8.30 (1H, brs)

20

実施例 36



30

{(2R, 3S, 4R, 5R)–5–[3–(アミノカルボニル)–2–オキソ–1(2H)–ピラジニル]–3, 4–ジヒドロキシテトラヒドロ–2–フラニル}メチル (2S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–3–メチルブタノエート 100mg をトリフルオロ酢酸 1mL と水 0.1mL の混合溶媒に溶解させ、室温で 1 時間攪拌した。減圧下でトリフルオロ酢酸を留去し、水を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 8 に調整し、逆相シリカゲルクロマトグラフィー [溶離液; 10% アセトニトリル水溶液] で精製した後、エタノールで共沸し、白色固体の {(2R, 3S, 4R, 5R)–5–[3–(アミノカルボニル)–2–オキソ–1(2H)–ピラジニル]–3, 4–ジヒドロキシテトラヒドロ–2–フラニル}メチル (2S)–2–アミノ–3–メチルブタノエート 59mg を得た。

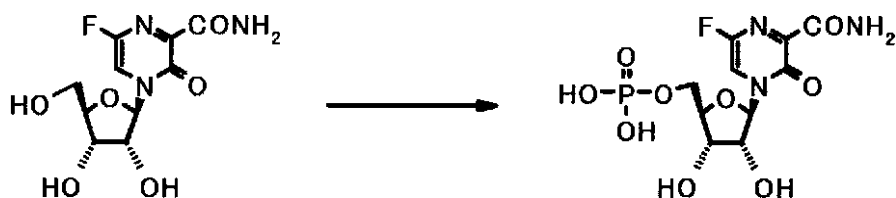
40

IR (KBr) cm^{-1} : 1724, 1670, 1653

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, D_2O) δ 値: 0.84 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.82–1.90 (1H, m), 3.22 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 3.88–3.94 (1H, m), 4.09 (1H, s), 4.17–4.20 (1H, m), 4.36–4.38 (2H, m), 5.91 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=4.0$)

実施例 37

50



4-[(2R, 3R, 4S, 5R)]-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジincarボキサミド 58 mg をりん酸トリメチル 1 mL に懸濁させ、氷冷下、ピリジン 37 μ L、オキシ塩化リン 49 μ L を順次添加し、同温度で 1 時間攪拌した。1 mol/L 炭酸水素トリエチルアンモニウム水溶液 3 mL を加え、15 分攪拌した後、減圧下で溶媒を留去し、イオン交換カラムクロマトグラフィー〔溶離液；0.1 mol/L 炭酸水素トリエチルアンモニウム水溶液〕、次いで、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；水〕で精製し、固体の [(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル] メチルホスフェートのトリエチルアンモニウム塩 39 mg を得た。

10

上記で得られたモノリン酸・トリエチルアンモニウム塩 36 mg のメタノール 0.5 mL 懸濁液に、室温で過塩素酸ナトリウム 0.14 g のアセトン 3 mL 溶液を加え、30 分攪拌した。析出物を濾取し、アセトンで洗浄することにより、淡黄色固体の [(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル] メチルホスフェートのナトリウム塩 27 mg を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 値：4.13–4.18 (1H, m), 4.29–4.40 (4H, m), 6.10 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J = 4.9 \text{ Hz}$)

産業上の利用可能性

上記の試験例により、ピラジincarボキサミド・トリリン酸類似体が、ウイルスポリメラーゼ阻害試験において、ウイルスポリメラーゼを特異的に阻害する活性を示すこと、また、一般的にヌクレオチドは細胞膜を透過して細胞内に移行できないことが知られているが、本発明で示す置換基で修飾したピラジincarボキサミドヌクレオチドは細胞内に移行し、抗ウイルス活性を示すこと、さらに、ピラジincarボキサミドは、投与した動物の生体内でピラジincarボキサミド・トリリン酸類似体に変換されることが明らかとなった。従って、本発明のヌクレオチドキナーゼなどのキナーゼで生成させたピラジincarボキサミド・ピラジincarボキサミド類似体またはその塩を利用することを特徴とするウイルス増殖阻害および/または殺ウイルス方法は、ウイルス感染症の治療法として有用である。また、本発明の新規なピラジincarボキサミド・ピラジincarボキサミド類似体またはその塩はウイルス感染症の予防・治療薬として有用である。

30

フロントページの続き

- (72)発明者 高橋 和美
富山県中新川郡立山町柿の木沢 2 1 - 1 5
- (72)発明者 筒井 康裕
富山県富山市下奥井 1 - 6 - 2 7
- (72)発明者 上原 さゆり
富山県富山市堀川小泉町 7 4 8 - 1
- (72)発明者 村上 誠
富山県富山市下奥井 1 - 6 - 2 7

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 6 0 8 3 4 (WO, A 1)
仏国特許出願公開第 2 6 8 8 0 0 3 (FR, A 1)
DAVIS, JEAN, NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, 1 9 9 8 年 5 月, V17N5, P875-893
BENJAHAD, ABDELLAH, NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, 1 9 9 6 年, V15N11-12, P1849-1861
KOBAYASHI, NOBUO, EXPERIMENTAL PARASITOLOGY, 1 9 8 6 年 2 月, V61N1, P42-47

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- A61K 31/706
A61P 31/12
A61P 43/00
C07H 19/04
CAPlus/REGISTRY(STN)
JSTPlus/JMEDPlus(JDreamII)