

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-521201

(P2015-521201A)

(43) 公表日 平成27年7月27日(2015.7.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	4 C 0 7 6
C 0 7 D 251/70 (2006.01)	C 0 7 D 251/70 C S P H	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	4 C 0 8 6
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 11/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/16	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 176 頁) 最終頁に続く		

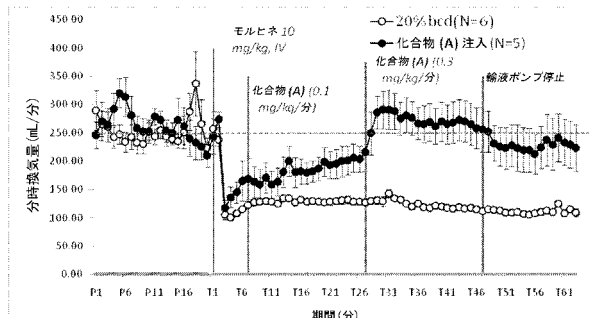
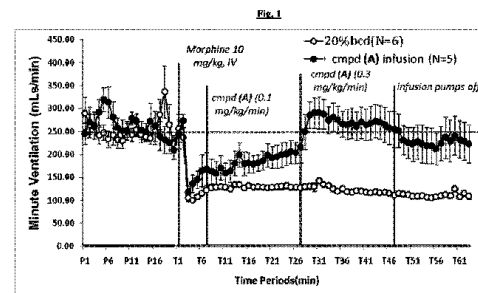
(21) 出願番号	特願2015-515140 (P2015-515140)	(71) 出願人	513135141 ガリオン ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 ホー シャム ウィットマー ロード 213
(86) (22) 出願日	平成25年5月29日 (2013. 5. 29)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成27年1月23日 (2015. 1. 23)	(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/043052	(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(87) 国際公開番号	W02013/181217	(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(87) 国際公開日	平成25年12月5日 (2013. 12. 5)	(74) 代理人	100142929 弁理士 井上 隆一
(31) 優先権主張番号	13/482, 837		
(32) 優先日	平成24年5月29日 (2012. 5. 29)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 呼吸制御障害または呼吸制御疾患の処置用の新規化合物および組成物

(57) 【要約】

本発明は、それを必要とする対象における呼吸制御疾患または呼吸制御障害の処置に有用な組成物を含む。本発明はまた、それを必要とする対象において呼吸疾患または呼吸障害を処置する方法であって、本発明の薬学的製剤の治療有効量を該対象に投与する段階を含む、方法を含む。本発明はさらに、それを必要とする対象において呼吸リズムの不安定化を予防するかまたは呼吸リズムを安定化させる方法であって、本発明の薬学的製剤の治療有効量を該対象に投与する段階を含む、方法を含む。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

以下からなる群より選択される少なくとも1つの化合物を含む組成物：N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXIII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXIV)、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-i-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXV)、その塩、およびそれらの任意の組み合わせ。

【請求項 2】

塩が硫酸水素塩、塩酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩またはリン酸二水素塩である、請求項1記載の組成物。

10

【請求項 3】

少なくとも1つの薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項1記載の組成物。

【請求項 4】

それを必要とする対象において呼吸制御障害または呼吸制御疾患を予防または処置する方法であって、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と以下からなる群より選択される少なくとも1つの化合物とを含む薬学的製剤の有効量を該対象に投与する段階を含む、方法：N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXIII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXIV)、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-i-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXV)、その塩、およびそれらの任意の組み合わせ。

20

【請求項 5】

呼吸制御障害または呼吸制御疾患が、呼吸抑制、睡眠時無呼吸、未熟児無呼吸、肥満低換気症候群、原発性肺胞低換気症候群、呼吸困難、低酸素症および高炭酸ガス血症からなる群より選択される、請求項4記載の方法。

【請求項 6】

呼吸抑制が麻酔薬、鎮静薬、抗不安薬、睡眠薬、アルコールまたは麻薬によって引き起こされる、請求項5記載の方法。

【請求項 7】

呼吸制御障害または呼吸制御疾患を処置するために有用な少なくとも1つのさらなる化合物を含む組成物を対象にさらに投与する、請求項4記載の方法。

30

【請求項 8】

少なくとも1つのさらなる化合物が、アセタゾラミド、アルミトリン、テオフィリン、カフェイン、メチルプロゲステロン、セロトニンモジュレーター、カンナビノイドおよびアンパカインからなる群より選択される、請求項7記載の方法。

【請求項 9】

製剤を、対象に対する人工呼吸装置または気道陽圧装置の使用と組み合わせて投与する、請求項4記載の方法。

【請求項 10】

対象が哺乳動物である、請求項4記載の方法。

【請求項 11】

哺乳動物がヒトである、請求項10記載の方法。

40

【請求項 12】

製剤を、吸入、局所、経口、頬側、直腸、経膈、筋肉内、皮下、経皮、くも膜下腔内、腹腔内、胸腔内、胸膜内または静脈内経路によって対象に投与する、請求項4記載の方法。

【請求項 13】

それを必要とする対象において呼吸リズムの不安定化を予防するかまたは呼吸リズムを安定化させる方法であって、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と以下からなる群より選択される少なくとも1つの化合物とを含む薬学的製剤の有効量を該対象に投与する段階を含む、方法：N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリア

50

ジン(CLXXII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXIII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXIV)、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-i-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXV)、その塩、およびそれらの任意の組み合わせ。

【請求項 14】

不安定化が、呼吸抑制、睡眠時無呼吸、未熟児無呼吸、肥満低換気症候群、原発性肺胞低換気症候群、呼吸困難、低酸素症および高炭酸ガス血症からなる群より選択される呼吸制御障害または呼吸制御疾患に関連している、請求項13記載の方法。

【請求項 15】

呼吸抑制が麻酔薬、鎮静薬、抗不安薬、睡眠薬、アルコールまたは麻薬によって引き起こされる、請求項14記載の方法。

10

【請求項 16】

呼吸制御障害または呼吸制御疾患を処置するために有用な少なくとも1つのさらなる化合物を含む組成物を対象にさらに投与する、請求項15記載の方法。

【請求項 17】

少なくとも1つのさらなる化合物が、アセタゾラミド、アルミトリン、テオフィリン、カフェイン、メチルプロゲステロン、セロトニンモジュレーター、カンナビノイドおよびアンパカインからなる群より選択される、請求項16記載の方法。

【請求項 18】

製剤を、対象に対する人工呼吸装置または気道陽圧装置の使用と組み合わせて投与する、請求項13記載の方法。

20

【請求項 19】

対象が哺乳動物である、請求項13記載の方法。

【請求項 20】

哺乳動物がヒトである、請求項19記載の方法。

【請求項 21】

製剤を、吸入、局所、経口、頬側、直腸、経膈、筋肉内、皮下、経皮、くも膜下腔内、腹腔内、胸腔内、胸膜内または静脈内経路によって対象に投与する、請求項13記載の方法。

【請求項 22】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXXV)またはその塩を含み、4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)が、(XXXV)またはその塩に対して約1%(w/w)に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している、組成物。

30

【請求項 23】

4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)が(XXXV)またはその塩に対して約0.5%(w/w)に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している、請求項22記載の組成物。

【請求項 24】

4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)が(XXXV)またはその塩に対して約0.3%(w/w)に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している、請求項23記載の組成物。

40

【請求項 25】

4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)が(XXXV)またはその塩に対して約0.2%(w/w)に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している、請求項24記載の組成物。

【請求項 26】

4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)が(XXXV)またはその塩に対して約0.15%(w/w)に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している、請求項25記載の組成物。

50

【請求項 27】

4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)が(XXXV)またはその塩に対して約0.1%(w/w)に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している、請求項26記載の組成物。

【請求項 28】

4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)が前記組成物中に本質的に存在していない、請求項27記載の組成物。

【請求項 29】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXXV)またはその塩を含み、緩衝液および液体担体をさらに含む、組成物。

10

【請求項 30】

(XXXV)の塩が硫酸水素塩(XXXVI)である、請求項29記載の組成物。

【請求項 31】

クエン酸をさらに含む、請求項29記載の組成物。

【請求項 32】

前記組成物のpHが塩基によって調整されている、請求項29記載の組成物。

【請求項 33】

塩基が水酸化ナトリウムを含む、請求項32記載の組成物。

【請求項 34】

液体担体が水を含む、請求項29記載の組成物。

20

【請求項 35】

前記組成物のpHが約2.5～約6の範囲である、請求項29記載の組成物。

【請求項 36】

前記組成物のpHが約2.5～約5の範囲である、請求項35記載の組成物。

【請求項 37】

前記組成物のpHが約3～約4の範囲である、請求項36記載の組成物。

【請求項 38】

前記組成物中の(XXXV)またはその塩の濃度が約1～10mg/mLである、請求項29記載の組成物。

30

【請求項 39】

前記組成物中の(XXXV)またはその塩の濃度が約5～10mg/mLである、請求項38記載の組成物。

【請求項 40】

前記組成物中の(XXXV)またはその塩の濃度が約10mg/mLである、請求項39記載の組成物。

【請求項 41】

(XXXV)に対して0.5%(w/w)未満の(CLXXVIII)を含む、請求項29記載の組成物。

【請求項 42】

(XXXV)に対して0.5%(w/w)未満のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)が、2～8 で前記組成物の保存期間6ヶ月にわたって形成される、請求項41記載の組成物。

40

【請求項 43】

(XXXV)に対して0.5%(w/w)未満のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)が、2～8 で前記組成物の保存期間12ヶ月にわたって形成される、請求項42記載の組成物。

【請求項 44】

(XXXV)に対して0.5%(w/w)未満のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)が、2～8 で前記組成物の保存期間18ヶ月にわたって形成される、請求項43記載の組成物。

【請求項 45】

50

(XXXV) に対して0.5%(w/w)未満のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)が、2~8 で前記組成物の保存期間24ヶ月にわたって形成される、請求項44記載の組成物。

【請求項 4 6】

図22のXRPDスペクトルを有するN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXXV)の結晶性遊離塩基形態A。

【請求項 4 7】

以下からなる群より選択される、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXXV)の少なくとも1つの結晶性塩:

- (i) 図14のXRPDスペクトルを有する、結晶性硫酸水素塩(XXXVI)形態A;
- (ii) 図23のXRPDスペクトルを有する、形態Aと形態Bとの混合物を含む結晶性硫酸水素塩(XXXVI);
- (iii) 図24のXRPDスペクトルを有する、結晶性硫酸水素塩(XXXVI)形態C;
- (iv) 図25のXRPDスペクトルを有する、結晶性硫酸水素塩(XXXVI)形態D;
- (v) 図26のXRPDスペクトルを有する、形態Aと形態Dとの混合物を含む結晶性硫酸水素塩(XXXVI);
- (vi) 図27のXRPDスペクトルを有する、結晶性リン酸塩(CLXXX)形態A;
- (vii) 図28のXRPDスペクトルを有する、結晶性リン酸塩(CLXXX)形態C;
- (viii) 図29のXRPDスペクトルを有する、形態Aと形態Bとの混合物を含む結晶性リン酸塩(CLXXX);
- (ix) 図30のXRPDスペクトルを有する、形態Cと形態Dとの混合物を含む結晶性リン酸塩(CLXXX);
- (x) 図31のXRPDスペクトルを有する、形態Cと形態Eとの混合物を含む結晶性リン酸塩(CLXXX);

10

20

およびそれらの任意の混合物。

【請求項 4 8】

硫酸約1モル当量を含む、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン(XXXV)の塩。

【請求項 4 9】

水1モル当量をさらに含む、請求項48記載の塩。

30

【請求項 5 0】

リン酸少なくとも1モル当量を含む、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXXV)の塩。

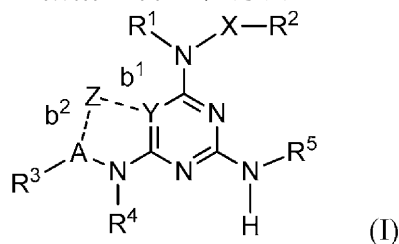
【請求項 5 1】

リン酸約1モル当量を含む、請求項50記載の塩。

【請求項 5 2】

それを必要とする対象においてカリウムmaxi-KもしくはBKチャネルの開閉チャネル部分を減少または最小化させる方法であって、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と少なくとも1つの式(I)の化合物またはその塩とを含む薬学的製剤の有効量を該対象に投与する段階を含む、方法:

40



式中、

R¹およびR²は独立してH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フ

50

(ii) ZはCHであり、結合 b^2 は二重結合であり、AはCである。

式(1)の化合物が以下からなる群より選択される、請求項52記載の方法：N-(4,6-ビス-メチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-エチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-シクロプロピルメチル)-N-(6-n-プロピルアミノ)[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-エチルアミノ)-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2-メチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-(メトキシ(メチル)アミノ)-6-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)プロピオンアミド、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-メチル-ヒドロキシルアミン、0-アリル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン、6-(メトキシ(メチル)アミノ)-N²-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン、0-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、6-[1,2]オキサジナン-2-イル-N,N'-ジプロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-イソプロピル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、0-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、6-((ベンジルオキシ)(イソプロピル)アミノ)-N²,N⁴-ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-0-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-イソブチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、6-

50

-(メチル(チオフェン-2-イルメトキシ)アミノ)-N²,N⁴-ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-シクロプロピルメチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-エチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ヒドロキシルアミン、4-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4-N-(3-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-プロピル)-アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4-N-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-メチルアミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-(N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-(N-(ピリジン-4-イル-メチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-[N-(3-メトキシ-n-プロピル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル-メチル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(5,8,11-トリオキサ-2,14,16,18,19-ペンタアザビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16(17)-トリエン-17-イル)-N,0-ジメチルヒドロキシルアミン、2,6-ビス-(N-n-プロピルアミノ)-[1,3]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N',N'-ジメチルヒドラジン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-N'-メチルヒドラジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピル)アミノ-7-i-プロピル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2,4-ビス-(n-プロピル)アミノ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、8-(7-メチル-2-(n-プロピルアミノ)-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール、N-(2-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-0-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-0-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N-メチル-N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-i-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン、その塩、およびそれらの混合物。

10

20

30

40

【請求項 5 4】

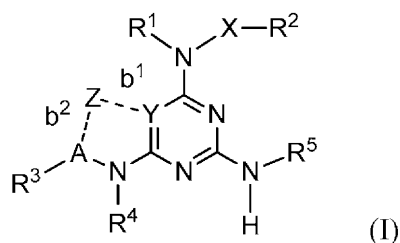
対象が哺乳動物である、請求項52記載の方法。

【請求項 5 5】

哺乳動物がヒトである、請求項54記載の方法。

【請求項 5 6】

それを必要とする対象においてTASK-1(KCNK3)チャネルを阻害する方法であって、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と少なくとも1つの式(1)の化合物またはその塩とを含む薬学的製剤の有効量を該対象に投与する段階を含む、方法：



式中、

R¹およびR²は独立してH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるか；あるいは、R¹およびR²は一緒になって、3-ヒドロキシ-ペンタン-1,5-ジイル、6-ヒドロキシ-シクロヘプタン-1,4-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、ブタン-1,4-ジイルおよびペンタン-1,5-ジイルからなる群より選択されるビラジカルを形成し；

R³はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、-NR¹R²、-C(O)OR¹、アシルまたはアリールであり；

R⁴はH、アルキルまたは置換アルキルであり；

R⁵はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、-OR¹、-NR¹R²、-C(O)OR¹、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環であるか；あるいは、R³およびR⁵は一緒になって、3,6,9-トリオキサ-ウンデカン-1,11-ジイルおよび3,6-ジオキサ-オクタン-1,8-ジイルからなる群より選択されるビラジカルを形成し；

R⁶はH、アルキル、置換アルキルまたはアルケニルであり；

Xは結合、OまたはNR⁴であり；

YはN、CR⁶またはCであり；ここで

YがNまたはCR⁶である場合、結合b¹は存在せず、かつ

(i) ZはHであり、結合b²は単結合であり、AはCHであるか；あるいは、

(ii) Zは存在せず、結合b²は存在せず、Aは単結合であり；

YがCである場合、結合b¹は単結合であり、かつ

(i) ZはCH₂であり、結合b²は単結合であり、AはCHであるか；あるいは、

(ii) ZはCHであり、結合b²は二重結合であり、AはCである。

【請求項 57】

式(I)の化合物が以下からなる群より選択される、請求項56記載の方法：N-(4,6-ビス-メチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-エチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-シクロプロピルメチル)-N-(6-n-プロピルアミノ)[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-エチルアミノ)-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2-メチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-(メトキシ(メチル)アミノ)-6-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)プロピオンアミド、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン、O-アリル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン、6-(メトキシ(メチル)アミノ)-N²-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン、O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピル

アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロ
 ピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、6-[1,2]
 オキサジナン-2-イル-N,N'-ジプロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-
 n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-N-メチル-ヒドロキシル
 アミン、O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチ
 ル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-
 イソプロピル-ヒドロキシルアミン、6-((ベンジルオキシ)(イソプロピル)アミノ)-N²,N⁴-
 ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]ト
 リアジン-2-イル)-N-エチル-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロ
 ピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソブチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、6
 -(メチル(チオフェン-2-イルメトキシ)アミノ)-N²,N⁴-ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4
 -ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-シクロプロピ
 ルメチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリア
 ジン-2-イル)-O-エチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-
 [1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ヒドロキシルアミン、4-N-(2-
 ジメチルアミノエチル)アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O
 -ジメチル-ヒドロキシルアミン、4-N-(3-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-プロピル)-
 アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシ
 ルアミン、4-N-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-メチルアミノ-6-N-(n-プロピル)アミ
 ノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-(N-(2-ジ
 メチルアミノエチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルア
 ミン、4,6-ビス-(N-(ピリジン-4-イル-メチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-
 ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-[N-(3-メトキシ-n-プロピル)アミノ]-[1,3,5]
 トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-[N-(テトラヒドロピ
 ラン-4-イル-メチル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルア
 ミン、N-(5,8,11-トリオキサ-2,14,16,18,19-ペンタアザビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18
),15(19),16(17)-トリエン-17-イル)-N,O-ジメチルヒドロキシルアミン、2,6-ビス-(N-n-
 プロピルアミノ)-[1,3]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-
 ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N',N'-ジメチルヒドラジン、N-(4,6
 -ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-N'-メチルヒドラジン、2
 -(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-
 (n-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-
 プロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピ
 ル)アミノ-4-(i-プロピル)アミノ-7-i-プロピル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2,4-ビス-
 (n-プロピル)アミノ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-
 ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、8-(7-メチル-2
 -(n-プロピルアミノ)-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オ
 クタン-3-オール、N-(2-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメ
 チル-ヒドロキシルアミン、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリ
 ミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-
 メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピ
 ルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン
 、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロ
 キシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒド
 ラジン、N-メチル-N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-
 ヒドラジン、N,N'-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-
 4-イル)-ヒドラジン、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリ
 アジン、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-(2,4,6-トリス-n-
 プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-i-プロピルア
 ミノ)-1,3-ピリミジン、その塩、およびそれらの混合物。

10

20

30

40

50

【請求項 58】

式(I)の化合物が以下からなる群より選択される、請求項57記載の方法：N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-1,3,5]トリアジン-2-イル)-N',N'-ジメチルヒドラジン、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-[(2,6-ビス-n-プロピルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、その塩、およびそれらの混合物。

【請求項 59】

対象が哺乳動物である、請求項56記載の方法。

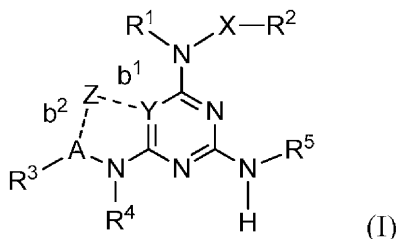
10

【請求項 60】

哺乳動物がヒトである、請求項59記載の方法。

【請求項 61】

それを必要とする対象において分時換気量を増大させる方法であって、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と少なくとも1つの式(I)の化合物またはその塩とを含む薬学的製剤の有効量を該対象に投与する段階を含む、方法：



20

式中、

R¹およびR²は独立してH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるか；あるいは、R¹およびR²は一緒になって、3-ヒドロキシ-ペンタン-1,5-ジイル、6-ヒドロキシ-シクロヘプタン-1,4-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、ブタン-1,4-ジイルおよびペンタン-1,5-ジイルからなる群より選択されるビラジカルを形成し；

30

R³はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、-NR¹R²、-C(O)OR¹、アシルまたはアリールであり；

R⁴はH、アルキルまたは置換アルキルであり；

R⁵はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、-OR¹、-NR¹R²、-C(O)OR¹、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環であるか；あるいは、R³およびR⁵は一緒になって、3,6,9-トリオキサ-ウンデカン-1,11-ジイルおよび3,6-ジオキサ-オクタン-1,8-ジイルからなる群より選択されるビラジカルを形成し；

40

R⁶はH、アルキル、置換アルキルまたはアルケニルであり；

Xは結合、OまたはNR⁴であり；

YはN、CR⁶またはCであり；ここで

YがNまたはCR⁶である場合、結合b¹は存在せず、かつ

(i) ZはHであり、結合b²は単結合であり、AはCHであるか；あるいは、

(ii) Zは存在せず、結合b²は存在せず、Aは単結合であり；

YがCである場合、結合b¹は単結合であり、かつ

(i) ZはCH₂であり、結合b²は単結合であり、AはCHであるか；あるいは、

(ii) ZはCHであり、結合b²は二重結合であり、AはCである。

【請求項 62】

式(I)の化合物が以下からなる群より選択される、請求項61記載の方法：N-(4,6-ビス-

50

メチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-
 ビス-エチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(
 4-シクロプロピルメチル)-N-(6-n-プロピルアミノ)[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメ
 チル-ヒドロキシルアミン、N-(4-エチルアミノ)-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリア
 ジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2-メチルプロピルアミ
 ノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2,2-
 ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミ
 ン、N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメ
 チル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-
 N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-(メトキシ(メチル)アミノ)-6-(n-プロピルアミ
 ノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)プロピオンアミド、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,
 5]トリアジン-2-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン、O-アリル-N-(4,6-ビス-n-プロピ
 ルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルア
 ミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン、6-(メトキシ(メチル)アミノ)-N²-
 プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]ト
 リアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン、O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピル
 アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロ
 ピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、6-[1,2]
 オキサジナン-2-イル-N,N'-ジプロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-
 n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-N-メチル-ヒドロキシル
 アミン、O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチ
 ル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-
 イソプロピル-ヒドロキシルアミン、6-((ベンジルオキシ)(イソプロピル)アミノ)-N²,N⁴-
 ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]ト
 リアジン-2-イル)-N-エチル-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロ
 ピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソブチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、6
 -(メチル(チオフェン-2-イルメトキシ)アミノ)-N²,N⁴-ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4
 -ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-シクロプロピ
 ルメチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリア
 ジン-2-イル)-O-エチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミ
 ノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ヒドロキシルアミン、4-N-(2-
 ジメチルアミノエチル)アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O
 -ジメチル-ヒドロキシルアミン、4-N-(3-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-プロピル)-
 アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシ
 ルアミン、4-N-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-メチルアミノ-6-N-(n-プロピル)アミ
 ノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-(N-(2-ジ
 メチルアミノエチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルア
 ミン、4,6-ビス-(N-(ピリジン-4-イル-メチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-
 ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-[N-(3-メトキシ-n-プロピル)アミノ]-[1,3,5]
 トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-[N-(テトラヒドロピ
 ラン-4-イル-メチル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルア
 ミン、N-(5,8,11-トリオキサ-2,14,16,18,19-ペンタアザビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18
),15(19),16(17)-トリエン-17-イル)-N,O-ジメチルヒドロキシルアミン、2,6-ビス-(N-n-
 プロピルアミノ)-[1,3]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-
 ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N',N'-ジメチルヒドラジン、N-(4,6
 -ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-N'-メチルヒドラジン、2
 -(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-
 (n-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-
 プロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピ
 ル)アミノ-4-(i-プロピル)アミノ-7-i-プロピル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2,4-ピ

ス-(n-プロピル)アミノ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、8-(7-メチル-2-(n-プロピルアミノ)-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール、N-(2-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒド
10 ラジン、N-メチル-N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-i-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン、その塩、およびそれらの混合物。

【請求項 6 3】

式(1)の化合物がN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミンまたはその塩である、請求項62記載の方法。

【請求項 6 4】

薬学的製剤を静脈内注入によって投与する、請求項61記載の方法。

【請求項 6 5】

薬学的製剤の注入量が少なくとも約0.016mg/kg/分である、請求項64記載の方法。

【請求項 6 6】

薬学的製剤の注入量が約0.016mg/kg/分である、請求項65記載の方法。

【請求項 6 7】

薬学的組成物の注入量が、対象において少なくとも約726ng/mLの血漿中濃度をもたらす、請求項61記載の方法。

【請求項 6 8】

対象が哺乳動物である、請求項61記載の方法。

【請求項 6 9】

哺乳動物がヒトである、請求項68記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2012年5月29日出願の米国特許出願第13/482,837号の優先権を主張するものであり、米国特許出願第13/482,837号は、2011年11月29日出願の米国特許出願第13/306,349号の一部継続出願であってその優先権を主張するものであり、米国特許出願第13/306,349号には、2010年11月29日出願の米国仮特許出願第61/417,777号および2011年6月7日出願の米国仮特許出願第61/494,268号の米国特許法第119(e)条に基づく優先権が与えられ、これらの出願はいずれもその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

呼吸の正常な制御は、血液中、組織中および脳内の二酸化炭素、pHおよび酸素などの化学的刺激のレベルに対する身体の解釈および応答を部分的に包含する複雑なプロセスである。呼吸制御は覚醒状態(すなわち患者が起きていたりまたは眠っているか)、感情、姿勢および発声などの他の因子にも影響される。脳髄質内に存在する呼吸制御中枢は、呼吸に影響を与える様々なフィードフォワードシグナルおよびフィードバックシグナルを解釈し

10

20

30

40

50

、呼吸作業を行う筋肉に指令を発する。主要な筋肉群は腹部、横隔膜、咽頭および胸部に位置する。次に、中枢および末梢に位置するセンサは、変化する代謝要件に対する応答を可能にする入力を脳の中枢呼吸制御区域に与える。

【0003】

例えば、身体の代謝的要求に適合するために十分な換気は、二酸化炭素レベル(CO_2)の変化に対する身体の速やかな応答によって主に維持される。 CO_2 レベルの増大が、呼吸の速度および深さを増大させるように身体にシグナルを送ることで、血中酸素レベルが上昇し、続いて血中 CO_2 レベルが低下する。逆に、低 CO_2 レベルは、呼吸に対する刺激が減少することから、低呼吸(呼吸減少)、または極端な場合では無呼吸(呼吸なし)の期間を生じさせることがある。これは、個人が過換気になる際に起こることである。

10

【0004】

多くの疾患においては、正常な呼吸制御の損失が疾患の一次的または二次的な特徴である。呼吸制御の一次的な損失を伴う疾患の例としては、無呼吸(中枢性、混合型または閉塞性; 呼吸が10~60秒間繰り返し中断する)および先天性中枢性低換気症候群がある。呼吸制御の二次的な損失は、慢性心肺疾患(例えば心不全、慢性気管支炎、肺気腫および切迫呼吸不全)、過体重(例えば肥満低換気症候群)、特定の薬物(例えば麻酔薬、鎮静薬、抗不安薬、睡眠薬、アルコールおよび麻薬性鎮痛薬)、ならびに/または神経系に影響を与える因子(例えば脳卒中、腫瘍、外傷、放射線障害およびALS)が理由でありうる。身体が慢性的に高レベルの二酸化炭素に曝露される慢性閉塞性肺疾患では、 CO_2 /pH呼吸刺激を部分的に中和する効果を有する炭酸水素塩の腎臓媒介保持によって、身体が比較的低いpHに順応する。したがって、患者は、代謝的要求の変化に対する正常な換気応答を開始することができない。

20

【0005】

睡眠呼吸障害は、呼吸制御の異常がヒトにおける重大な一般的疾患を導く一例である。睡眠時無呼吸は、頻繁な無呼吸または部分呼吸の期間を特徴とする。これらの無呼吸に寄与する主要な因子としては、解剖学的因子(肥満などの)、高炭酸ガス血症および低酸素性の換気応答の減少(例えば、それぞれ高二酸化炭素レベルおよび低酸素レベルに対する応答の減少)、ならびに「覚醒状態」(すなわち咽頭開大筋の駆動)の損失が挙げられる。無呼吸事象によって低酸素症(および関連する酸化ストレス)、最終的には重度の心血管事象(高血圧、脳卒中、心発作)が生じる。

30

【0006】

呼吸制御が損なわれる状態に罹患している米国の個人の推定数は、睡眠時無呼吸(1500万~2000万人); 肥満低換気症候群(500万~1000万人); 慢性心疾患(500万人); 慢性閉塞性肺疾患(COPD)/慢性気管支炎(1000万人); 薬物誘発性低換気(200万~500万人); および人工呼吸離脱(50万人)を含む。

【0007】

CO_2 および/または酸素の変化に応答する身体の正常な呼吸制御系の全体または一部を最小限の副作用で修復するために使用可能な新規化合物が当技術分野に求められている。そのような化合物は、呼吸制御障害の発症率および重症度を減少させる上で有益であろう。本発明はこれらの要求に対処および適合する。

40

【発明の概要】

【0008】

発明の簡単な概要

本発明は、以下からなる群より選択される少なくとも1つの化合物を含む組成物を含む: N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXIII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXIV)、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-i-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXV)、その塩、およびそれらの任意の組み合わせ。

【0009】

一態様では、塩は硫酸水素塩、塩酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩またはリン酸二水素塩

50

である。別の態様では、本組成物は少なくとも1つの薬学的に許容される担体をさらに含む。

【0010】

本発明はまた、それを必要とする対象において呼吸制御障害または呼吸制御疾患を予防または処置する方法を含む。本方法は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と以下からなる群より選択される少なくとも1つの化合物とを含む薬学的製剤の有効量を対象に投与する段階を含む：N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXIII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXIV)、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-i-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXV)、その塩、およびそれらの任意の組み合わせ。

10

【0011】

一態様では、呼吸制御障害または呼吸制御疾患は、呼吸抑制、睡眠時無呼吸、未熟児無呼吸、肥満低換気症候群、原発性肺胞低換気症候群、呼吸困難、低酸素症および高炭酸ガス血症からなる群より選択される。別の態様では、呼吸抑制は麻酔薬、鎮静薬、抗不安薬、睡眠薬、アルコールまたは麻薬によって引き起こされる。さらに別の態様では、呼吸制御障害または呼吸制御疾患を処置するために有用な少なくとも1つのさらなる化合物を含む組成物を対象にさらに投与する。さらに別の態様では、少なくとも1つのさらなる化合物は、アセタゾラミド、アルミトリン、テオフィリン、カフェイン、メチルプロゲステロン、セロトニンモジュレーター、カンナビノイドおよびアンパカインからなる群より選択される。さらに別の態様では、製剤を、対象に対する人工呼吸装置または気道陽圧装置の使用と組み合わせて投与する。さらに別の態様では、対象は哺乳動物である。さらに別の態様では、哺乳動物はヒトである。さらに別の態様では、製剤を、吸入、局所、経口、頬側、直腸、経膈、筋肉内、皮下、経皮、くも膜下腔内、腹腔内、胸腔内、胸膜内または静脈内経路によって対象に投与する。

20

【0012】

本発明はまた、それを必要とする対象において呼吸リズムの不安定化を予防するかまたは呼吸リズムを安定化させる方法を含む。本方法は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と以下からなる群より選択される少なくとも1つの化合物とを含む薬学的製剤の有効量を対象に投与する段階を含む：N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXIII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXIV)、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-i-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXV)、その塩、およびそれらの任意の組み合わせ。

30

【0013】

一態様では、不安定化は、呼吸抑制、睡眠時無呼吸、未熟児無呼吸、肥満低換気症候群、原発性肺胞低換気症候群、呼吸困難、低酸素症および高炭酸ガス血症からなる群より選択される呼吸制御障害または呼吸制御疾患に関連している。別の態様では、呼吸抑制は麻酔薬、鎮静薬、抗不安薬、睡眠薬、アルコールまたは麻薬によって引き起こされる。さらに別の態様では、呼吸制御障害または呼吸制御疾患を処置するために有用な少なくとも1つのさらなる化合物を含む組成物を対象にさらに投与する。さらに別の態様では、少なくとも1つのさらなる化合物は、アセタゾラミド、アルミトリン、テオフィリン、カフェイン、メチルプロゲステロン、セロトニンモジュレーター、カンナビノイドおよびアンパカインからなる群より選択される。さらに別の態様では、製剤を、対象に対する人工呼吸装置または気道陽圧装置の使用と組み合わせて投与する。さらに別の態様では、対象は哺乳動物である。さらに別の態様では、哺乳動物はヒトである。さらに別の態様では、製剤を、吸入、局所、経口、頬側、直腸、経膈、筋肉内、皮下、経皮、くも膜下腔内、腹腔内、胸腔内、胸膜内または静脈内経路によって対象に投与する。

40

【0014】

本発明はまた、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメ

50

チル-ヒドロキシルアミン (XXXV) またはその塩を含み、4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) が、(XXXV) またはその塩に対して約1%(w/w) に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している、組成物を含む。

【0015】

一態様では、4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) は (XXXV) またはその塩に対して約0.5%(w/w) に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している。別の態様では、4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) は (XXXV) またはその塩に対して約0.3%(w/w) に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している。さらに別の態様では、4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) は (XXXV) またはその塩に対して約0.2%(w/w) に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している。さらに別の態様では、4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) は (XXXV) またはその塩に対して約0.15%(w/w) に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している。さらに別の態様では、4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) は (XXXV) またはその塩に対して約0.1%(w/w) に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している。さらに別の態様では、4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) は前記組成物中に本質的に存在していない。

10

【0016】

本発明はまた、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン (XXXV) またはその塩を含み、緩衝液および液体担体をさらに含む、組成物を含む。

20

【0017】

一態様では、(XXXV) の塩は硫酸水素塩 (XXXVI) である。別の態様では、組成物はクエン酸をさらに含む。さらに別の態様では、組成物のpHは塩基によって調整されている。さらに別の態様では、塩基は水酸化ナトリウムを含む。さらに別の態様では、液体担体は水を含む。さらに別の態様では、組成物のpHは約2.5～約6の範囲である。さらに別の態様では、組成物のpHは約2.5～約5の範囲である。さらに別の態様では、組成物のpHは約3～約4の範囲である。さらに別の態様では、組成物中の (XXXV) またはその塩の濃度は約1～10mg/mL である。さらに別の態様では、組成物中の (XXXV) またはその塩の濃度は約5～10mg/mL である。さらに別の態様では、組成物中の (XXXV) またはその塩の濃度は約10mg/mL である。さらに別の態様では、本組成物は (XXXV) に対して0.5%(w/w) 未満の (CLXXVIII) を含む。さらに別の態様では、(XXXV) に対して0.5%(w/w) 未満のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) が、2～8 で前記組成物の保存期間6ヶ月にわたって形成される。さらに別の態様では、(XXXV) に対して0.5%(w/w) 未満のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) が、2～8 で前記組成物の保存期間12ヶ月にわたって形成される。さらに別の態様では、(XXXV) に対して0.5%(w/w) 未満のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) が、2～8 で前記組成物の保存期間18ヶ月にわたって形成される。さらに別の態様では、(XXXV) に対して0.5%(w/w) 未満のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) が、2～8 で前記組成物の保存期間24ヶ月にわたって形成される。

30

【0018】

本発明はまた、図22のXRPDスペクトルを有するN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン (XXXV) の結晶性遊離塩基形態Aを含む。

40

【0019】

本発明はまた、以下からなる群より選択される、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン (XXXV) の少なくとも1つの結晶性塩を含む：図14のXRPDスペクトルを有する、結晶性硫酸水素塩 (XXXVI) 形態A；図23のXRPDスペクトルを有する、形態Aと形態Bとの混合物を含む結晶性硫酸水素塩 (XXXVI)；図24のXRPDスペクトルを有する、結晶性硫酸水素塩 (XXXVI) 形態C；図25のXRPDスペクトルを有する、結晶性硫酸水素塩 (XXXVI) 形態D；図26のXRPDスペクトルを有する、形態Aと形態Dと

50

の混合物を含む結晶性硫酸水素塩(XXXVI); 図27のXRPDスペクトルを有する、結晶性リン酸塩(CLXXX)形態A; 図28のXRPDスペクトルを有する、結晶性リン酸塩(CLXXX)形態C; 図29のXRPDスペクトルを有する、形態Aと形態Bとの混合物を含む結晶性リン酸塩(CLXXX); 図30のXRPDスペクトルを有する、形態Cと形態Dとの混合物を含む結晶性リン酸塩(CLXXX); 図31のXRPDスペクトルを有する、形態Cと形態Eとの混合物を含む結晶性リン酸塩(CLXXX); およびそれらの任意の混合物。

【0020】

本発明はまた、硫酸約1モル当量を含む、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン(XXXV)の塩を含む。一態様では、塩は水1モル当量をさらに含む。

10

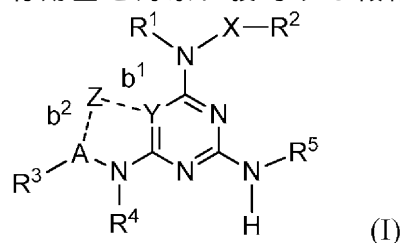
【0021】

本発明はまた、リン酸少なくとも1モル当量を含む、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXXV)の塩を含む。一態様では、塩はリン酸約1モル当量を含む。

【0022】

本発明はまた、それを必要とする対象においてカリウムmaxi-KもしくはBKチャネルの開口チャネル部分を減少または最小化させる方法を含む。本方法は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と少なくとも1つの式(I)の化合物またはその塩とを含む薬学的製剤の有効量を対象に投与する段階を含む:

20



式中、

R¹およびR²は独立してH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるか; あるいは、R¹およびR²は一緒になって、3-ヒドロキシ-ペンタン-1,5-ジイル、6-ヒドロキシ-シクロヘプタン-1,4-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、ブタン-1,4-ジイルおよびペンタン-1,5-ジイルからなる群より選択されるビラジカルを形成し; R³はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、-NR¹R²、-C(O)OR¹、アシルまたはアリールであり; R⁴はH、アルキルまたは置換アルキルであり; R⁵はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、-OR¹、-NR¹R²、-C(O)OR¹、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環であるか; あるいは、R³およびR⁵は一緒になって、3,6,9-トリオキサ-ウンデカン-1,11-ジイルおよび3,6-ジオキサ-オクタン-1,8-ジイルからなる群より選択されるビラジカルを形成し; R⁶はH、アルキル、置換アルキルまたはアルケニルであり; Xは結合、OまたはNR⁴であり; YはN、CR⁶またはCであり; ここで

30

40

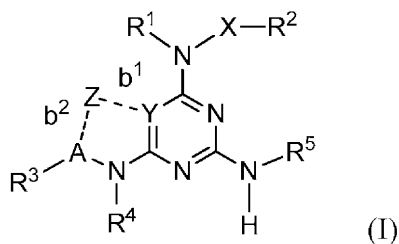
YがNまたはCR⁶である場合、結合b¹は存在せず、かつ(i) ZはHであり、結合b²は単結合であり、かつAはCHであるか; あるいは、(ii) Zは存在せず、結合b²は存在せず、かつAは単結合であり;

YがCである場合、結合b¹は単結合であり、かつ(i) ZはCH₂であり、結合b²は単結合であり、かつAはCHであるか; あるいは、(ii) ZはCHであり、結合b²は二重結合であり、かつAはCである。

【0023】

50

本発明はまた、それを必要とする対象においてTASK-1(KCNK3)チャネルを阻害する方法を含む。本方法は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と少なくとも1つの式(I)の化合物またはその塩とを含む薬学的製剤の有効量を対象に投与する段階を含む：



式中、

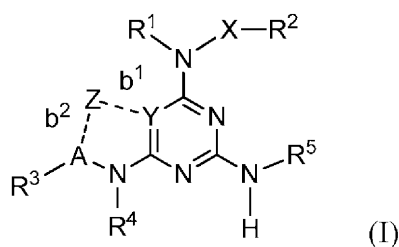
R^1 および R^2 は独立してH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるか；あるいは、 R^1 および R^2 は一緒になって、3-ヒドロキシ-ペンタン-1,5-ジイル、6-ヒドロキシ-シクロヘプタン-1,4-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、ブタン-1,4-ジイルおよびペンタン-1,5-ジイルからなる群より選択されるビラジカルを形成し； R^3 はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、アシルまたはアリールであり； R^4 はH、アルキルまたは置換アルキルであり； R^5 はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環であるか；あるいは、 R^3 および R^5 は一緒になって、3,6,9-トリオキサ-ウンデカン-1,11-ジイルおよび3,6-ジオキサ-オクタン-1,8-ジイルからなる群より選択されるビラジカルを形成し； R^6 はH、アルキル、置換アルキルまたはアルケニルであり；Xは結合、Oまたは NR^4 であり；YはN、 CR^6 またはCであり；ここで

YがNまたは CR^6 である場合、結合 b^1 は存在せず、かつ(i) ZはHであり、結合 b^2 は単結合であり、かつAはCHであるか；あるいは、(ii) Zは存在せず、結合 b^2 は存在せず、かつAは単結合であり；

YがCである場合、結合 b^1 は単結合であり、かつ(i) Zは CH_2 であり、結合 b^2 は単結合であり、かつAはCHであるか；あるいは、(ii) ZはCHであり、結合 b^2 は二重結合であり、かつAはCである。

【0024】

本発明はまた、それを必要とする対象において分時換気量を増大させる方法を含む。本方法は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と少なくとも1つの式(I)の化合物またはその塩とを含む薬学的製剤の有効量を対象に投与する段階を含む：



式中、

R^1 および R^2 は独立してH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるか；あるいは、 R^1 および R^2 は一緒になって、3-ヒドロキシ-ペンタン-1,

5-ジイル、6-ヒドロキシ-シクロヘプタン-1,4-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、ブタン-1,4-ジイルおよびペンタン-1,5-ジイルからなる群より選択されるピラジカルを形成し; R^3 はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、アシルまたはアリールであり; R^4 はH、アルキルまたは置換アルキルであり; R^5 はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環であるか; あるいは、 R^3 および R^5 は一緒になって、3,6,9-トリオキサ-ウンデカン-1,11-ジイルおよび3,6-ジオキサ-オクタン-1,8-ジイルからなる群より選択されるピラジカルを形成し; R^6 はH、アルキル、置換アルキルまたはアルケニルであり; Xは結合、Oまたは NR^4 であり; YはN、 CR^6 またはCであり; ここで

YがNまたは CR^6 である場合、結合 b^1 は存在せず、かつ(i) ZはHであり、結合 b^2 は単結合であり、かつAはCHであるか; あるいは、(ii) Zは存在せず、結合 b^2 は存在せず、かつAは単結合であり;

YがCである場合、結合 b^1 は単結合であり、かつ(i) Zは CH_2 であり、結合 b^2 は単結合であり、かつAはCHであるか; あるいは、(ii) ZはCHであり、結合 b^2 は二重結合であり、かつAはCである。

【0025】

一態様では、式(1)の化合物は以下からなる群より選択される: N-(4,6-ビス-メチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-エチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-シクロプロピルメチル)-N-(6-n-プロピルアミノ)[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-エチルアミノ)-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2-メチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-(メトキシ(メチル)アミノ)-6-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)プロピオンアミド、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン、O-アリル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン、6-(メトキシ(メチル)アミノ)- N^2 -プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン、O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、6-[1,2]オキサジナン-2-イル-N,N'-ジプロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、6-((ベンジルオキシ)(イソプロピル)アミノ)- N^2 , N^4 -ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソブチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、6-(メチル(チオフェン-2-イルメトキシ)アミノ)- N^2 , N^4 -ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-シクロプロピルメチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-エチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ヒドロキシルアミン、4-N-(2-ジメチルアミ

10

20

30

40

50

ノエチル)アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4-N-(3-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-プロピル)-アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4-N-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-メチルアミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-(N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-(N-(ピリジン-4-イル-メチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-[N-(3-メトキシ-n-プロピル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル-メチル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(5,8,11-トリオキサ-2,14,16,18,19-ペンタアザビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16(17)-トリエン-17-イル)-N,O-ジメチルヒドロキシルアミン、2,6-ビス-(N-n-プロピルアミノ)-[1,3]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N',N'-ジメチルヒドラジン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-N'-メチルヒドラジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピル)アミノ-7-i-プロピル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2,4-ビス-(n-プロピル)アミノ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、8-(7-メチル-2-(n-プロピルアミノ)-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール、N-(2-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N-メチル-N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-i-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン、その塩、およびそれらの混合物。

10

20

30

【0026】

一態様では、式(1)の化合物は以下からなる群より選択される：N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-1,3,5]トリアジン-2-イル)-N',N'-ジメチルヒドラジン、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-[(2,6-ビス-n-プロピルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、その塩、およびそれらの混合物。

40

【0027】

一態様では、式(1)の化合物はN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミンまたはその塩である。

【0028】

一態様では、薬学的製剤を静脈内注入によって投与する。別の態様では、薬学的製剤の注入量は少なくとも約0.016mg/kg/分である。さらに別の態様では、薬学的製剤の注入量は約0.016mg/kg/分である。さらに別の態様では、薬学的組成物の注入量は、対象におい

50

て少なくとも約726ng/mLの血漿中濃度をもたらす。さらに別の態様では、対象は哺乳動物である。さらに別の態様では、哺乳動物はヒトである。

【図面の簡単な説明】

【0029】

本発明を例示する目的で、本発明の特定の態様を図面に示す。しかし、本発明は、図面に示す態様の正確な配置および機器構成に限定されない。

【0030】

【図1】化合物(XXXVI)[化合物(A)と表示]の投与時のオピオイド処理ラットの分時換気量をモニタリングしたプレチスモグラフィ実験の結果を示すグラフである。

【図2A】オピオイド処理ラットにおける化合物(XXXVI)[化合物(A)と表示]の投与に関する動脈血ガス分析結果を示す。 - PaCO₂(mmHg)。

10

【図2B】オピオイド処理ラットにおける化合物(XXXVI)[化合物(A)と表示]の投与に関する動脈血ガス分析結果を示す。 - SaO₂(%)。

【図3】低酸素症条件下での化合物(XXXVI)[化合物(A)と表示]の投与時のラットの分時換気量をモニタリングしたプレチスモグラフィ実験の結果を示すグラフである。

【図4】化合物(XXXVI)[化合物(A)と表示]の投与時のオピオイド処理サルの呼気終末CO₂および分時換気量を示すグラフである。

【図5】ラットの分時換気量に対する化合物(XXXVI)[化合物(A)と表示]および化合物(L)[化合物(B)と表示]の用量依存的効果を最大ピーク応答に関して示すグラフである。

【図6】ラットの分時換気量に対する化合物(XXXVI)[化合物(A)と表示]および化合物(CXXI)[化合物(C)と表示]の用量依存的効果を最大ピーク応答に関して示すグラフである。

20

【図7A】オピオイド処理ラットの血液ガスおよびpHに対する化合物(L)[化合物(B)と表示]の用量依存的効果を示す。 - pH。

【図7B】オピオイド処理ラットの血液ガスおよびpHに対する化合物(L)[化合物(B)と表示]の用量依存的効果を示す。 - SaO₂。

【図7C】オピオイド処理ラットの血液ガスおよびpHに対する化合物(L)[化合物(B)と表示]の用量依存的効果を示す。 - pO₂。

【図7D】オピオイド処理ラットの血液ガスおよびpHに対する化合物(L)[化合物(B)と表示]の用量依存的効果を示す。 - pCO₂。

【図8A】オピオイド処理ラットの血液ガスおよびpHに対する化合物(CXLI I)[化合物(D)と表示]の用量依存的効果を示す。 - pO₂。

30

【図8B】オピオイド処理ラットの血液ガスおよびpHに対する化合物(CXLI I)[化合物(D)と表示]の用量依存的効果を示す。 - SaO₂。

【図8C】オピオイド処理ラットの血液ガスおよびpHに対する化合物(CXLI I)[化合物(D)と表示]の用量依存的効果を示す。 - pCO₂。

【図8D】オピオイド処理ラットの血液ガスおよびpHに対する化合物(CXLI I)[化合物(D)と表示]の用量依存的効果を示す。 - pH。

【図9】オピオイド処理ラットの分時換気量における化合物(CXLI I)[化合物(D)と表示]の効果を示すグラフである。

【図10】DMSO-d₆中、25 °Cでの化合物(XXXVI)の¹H-NMRスペクトルを示す。

40

【図11】DMSO-d₆中、25 °Cでの化合物(XXXVI)の¹³C-NMRスペクトルを示す。

【図12】化合物(XXXVI)のFTIRスペクトルを示す。

【図13】N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)のDSCによる熱分析を示す。

【図14】化合物(XXXVI)形態A(硫酸水素塩形態A)のX線回折スペクトルを示す。

【図15】ラットの分時換気量(MV)に対するミダゾラムの効果を逆転させる上での化合物(XXXVI)の効果を示すグラフである。

【図16】ラットの一回換気量(TV)に対するミダゾラムの効果を逆転させる上での化合物(XXXVI)の効果を示すグラフである。

【図17】ラットの呼吸数(f)に対するミダゾラムの効果を逆転させる上での化合物(XXXV

50

1)の効果を示すグラフである。

【図18】急性高炭酸ガス血症(3% CO₂)に対する分時換気量応答に対する化合物(XXXVI)注入の効果を示すグラフである。

【図19A】周囲温度での化合物(XXXV)の水溶解度に対するpHの効果を示すグラフである。

【図19B】周囲温度での化合物(XXXV)の水溶解度に対するpHの効果を示すグラフである。

【図20A】pH 2~6での化合物(XXXV)の分解に対するpHの効果を示すグラフである。

【図20B】pH 2~3.6での化合物(XXXV)の分解に対するpHの効果を示すグラフである。

【図21】2~8、pH 3~4の溶液中での化合物(XXXV)からの化合物(CLXXXIII)の形成速度を示すグラフである。

【図22】化合物(XXXV)の遊離塩基のX線粉末回折パターンを示すグラフである。

【図23】化合物(XXXVI)形態Aと化合物(XXXVI)形態Bとの混合物のX線粉末回折スペクトルを示すグラフである。

【図24】化合物(XXXVI)形態CのX線粉末回折スペクトルを示すグラフである。

【図25】化合物(XXXVI)形態DのX線粉末回折スペクトルを示すグラフである。

【図26】化合物(XXXVI)形態Aと化合物(XXXVI)形態Dとの混合物のX線粉末回折スペクトルを示すグラフである。

【図27】化合物(CLXXX)形態AのX線粉末回折スペクトルを示すグラフである。

【図28】化合物(CLXXX)形態CのX線粉末回折スペクトルを示すグラフである。

【図29】化合物(CLXXX)形態Aと化合物(CLXXX)形態Bとの混合物のX線粉末回折スペクトルを示すグラフである。

【図30】化合物(CLXXX)形態Cと化合物(CLXXX)形態Dとの混合物のX線粉末回折スペクトルを示すグラフである。

【図31】化合物(CLXXX)形態Cと化合物(CLXXX)形態Eとの混合物のX線粉末回折スペクトルを示すグラフである。

【図32A】ラットにおける呼吸数に対する化合物(XLII)の効果を示すグラフである。

【図32B】ラットにおける一回換気量に対する化合物(XLII)の効果を示すグラフである。

【図32C】ラットにおける分時換気量に対する化合物(XLII)の効果を示すグラフである。

【図32D】ラットにおける分時換気量の変化の5分平均に対する化合物(XLII)の効果を示すグラフである。

【図33A】ラットにおける呼吸数に対する化合物(CLXXII)の効果を示すグラフである。

【図33B】ラットにおける一回換気量に対する化合物(CLXXII)の効果を示すグラフである。

【図33C】ラットにおける分時換気量に対する化合物(CLXXII)の効果を示すグラフである。

【図33D】ラットにおける分時換気量の変化の5分平均に対する化合物(CLXXII)の効果を示すグラフである。

【図34】図34A~図34Cを含み、濃度1 μMの化合物(XXXV)に応答してのBKチャネル活性の効果を示す。図34A: 対照条件および1 μM(XXXV)でのチャネル活性のサンプル記録。矢印は閉鎖状態である。図34B: 対照条件での1分間の記録によって得た全点ヒストグラム。図34C: 1 μM(XXXV)での1分間の記録によって得た全点ヒストグラム。パッチID: C 05 SP 10 1008_0000。

【図35】試験GAL-021-101の設計、すなわち、試験期間および群(コホート)ごとの注入速度および持続時間を示す。PD分析用にプールした用量レベルを左側に記述する。

【図36】呼吸抑制概念実証試験(GAL-021-104)の例示的設計図である。

【図37】注入開始後最初の2時間の一回換気量を示すグラフである。

【図38】図38A~図38Dを含み、第1の臨床試験(GAL-021-101)における分時換気量(図38A

10

20

30

40

50

)、呼気終末CO₂(図38B)、呼吸数(図38C)および一回換気量(図38D)に関する注入開始後最初の1時間(0~1時間)および最初の2時間(0~2時間)のベースラインからの積算変化パーセントを示す一組のグラフである。期間9(0.96mg/kg/時)の最初の1時間からのデータを、0~1時間評価に関する群6および群7の同様の注入速度の対象からのデータと共にプールした。

【図39】図39A~図39Dを含み、第2の臨床試験(GAL-021-102)における分時換気量(図39A)、呼気終末CO₂(図39B)、呼吸数(図39C)および一回換気量(図39D)に関する注入開始後最初の1時間(0~1時間)および最初の2時間(0~2時間)のベースラインからの積算変化パーセントを示す一組のグラフである。

【図40】経皮的ヘモグロビン酸素飽和度(GAL-021-102)を示すグラフである。

【図41A】GAL-021-104臨床試験のパートIの結果、すなわち分時換気量に関する各セグメントの最後の10分間のベースラインからの積算変化パーセントを示す。セグメントの持続時間は30分としたが、但し、(XXXVI)高と表示されたセグメントでは、20分の初回負荷量の注入のため持続時間を40分とした。呼気終末を試験中にクランプし、ほぼ不変とした。

【図41B】GAL-021-104臨床試験のパートIの結果、すなわち一回換気量に関する各セグメントの最後の10分間のベースラインからの積算変化パーセントを示す。セグメントの持続時間は30分としたが、但し、(XXXVI)高と表示されたセグメントでは、20分の初回負荷量の注入のため持続時間を40分とした。呼気終末を試験中にクランプし、ほぼ不変とした。

【図41C】GAL-021-104臨床試験のパートIの結果、すなわち呼吸数に関する各セグメントの最後の10分間のベースラインからの積算変化パーセントを示す。セグメントの持続時間は30分としたが、但し、(XXXVI)高と表示されたセグメントでは、20分の初回負荷量の注入のため持続時間を40分とした。呼気終末を試験中にクランプし、ほぼ不変とした。

【図42】GAL-021-104試験のパート2、すなわち前脛骨領域の上に設置されるTENS装置からの疼痛開始時の電流変化パーセント(n=8)を示すグラフである。

【図43A】GAL-021-104試験のパート2の結果、すなわち分時換気量に関する各セグメントの最後の10分間のベースラインからの積算変化パーセントを示す。

【図43B】GAL-021-104試験のパート2の結果、すなわち呼気終末CO₂に関する各セグメントの最後の10分間のベースラインからの積算変化パーセントを示す。

【図43C】GAL-021-104試験のパート2の結果、すなわち呼吸数に関する各セグメントの最後の10分間のベースラインからの積算変化パーセントを示す。

【図43D】GAL-021-104試験のパート2の結果、すなわち一回換気量に関する各セグメントの最後の10分間のベースラインからの積算変化パーセントを示す。

【図44A】ヒトにおける最初の試験の間の健康なボランティアに対するIV注入後のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)の平均血漿中濃度-時間プロファイルを示す。

【図44B】ヒトにおける第2の試験の間の健康なボランティアに対するIV注入後のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)の平均血漿中濃度-時間プロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0031】

発明の詳細な説明

一局面では、本発明は、本発明の化合物が呼吸刺激薬であって呼吸制御障害または呼吸制御疾患の処置において有用であるという予想外の発見に関する。

【0032】

定義

本明細書において使用される以下の各用語は、この節においてそれに関連づけられる意味を有する。

【0033】

10

20

30

40

50

別途定義しない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同一の意味を一般に有する。一般に、本明細書において使用される命名法、ならびに動物薬理学、薬科学、分離科学および有機化学における実験手法は、当技術分野において周知でかつ一般的に使用されるものである。

【0034】

本明細書において使用される「1つの」および「ある」という冠詞は、該冠詞の文法上の対象が1つまたは2つ以上(すなわち少なくとも1つ)であることを意味する。例として、「ある要素」とは1つの要素または2つ以上の要素を意味する。

【0035】

本明細書において使用される「約」という用語は、当業者に理解されるものであり、それが使用される文脈によってある程度異なる。量、持続時間などの測定可能な値に言及する際に本明細書において使用される「約」という用語は、特定の値から $\pm 20\%$ または $\pm 10\%$ 、より好ましくは $\pm 5\%$ 、さらに好ましくは $\pm 1\%$ 、さらに好ましくは $\pm 0.1\%$ の変動であって、開示される方法を行う上で適切である変動を包含するように意図されている。

【0036】

本明細書において使用される「対象」はヒトまたは非ヒト哺乳動物でありうる。非ヒト哺乳動物としては例えばヒツジ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコおよびマウス哺乳動物などの家畜およびペットが挙げられる。好ましくは、対象はヒトである。

【0037】

非限定的な態様では、血液ガス測定値を報告するために使用する以下の用語法は、当業者に周知であり、以下のように定義することができる。分時換気量(MV)は、単位時間辺りの呼吸量の尺度であり、本明細書ではmL/分として示す。pCO₂は、血液(動脈血)中の二酸化炭素(ガス)の分圧であり、mmHg(ミリメートルHg)で測定される。pO₂は、血液(動脈血)中の酸素(ガス)の分圧であり、mmHg(ミリメートルHg)で測定される。SaO₂は、血液中のオキシヘモグロビン形態のヘモグロビンの割合であり；呼気終末CO₂は、比色分析またはカブノメトリーを使用して検出される呼気二酸化炭素ガスの測定値である。

【0038】

本明細書において使用されるED₅₀という用語は、製剤が投与される対象の50%において所与の効果を生成するその製剤の有効量を意味する。

【0039】

本明細書において使用される「疾患」とは、動物が恒常性を維持することができず、疾患が寛解しなければ動物の健康が悪化し続ける、動物の健康状態のことである。

【0040】

本明細書において使用される動物の「障害」とは、動物が恒常性を維持可能であるが、動物の健康状態が障害の非存在下の場合よりも好ましくない、健康状態のことである。処置されないままでも、障害は動物の健康状態のさらなる低下を必ずしも引き起こすわけではない。

【0041】

本明細書において使用される、化合物の「有効量」、「治療有効量」または「薬学的有効量」とは、化合物が投与される対象に有益な効果を与えるために十分な化合物の量のことである。本明細書において使用される「処置する」という用語は、症状を患者もしくは対象が経験する頻度を減少させること、または症状を経験する重症度を減少させるために薬剤もしくは化合物を投与することを意味する。

【0042】

本明細書において使用される「薬学的に許容される」という用語は、本発明の範囲内で有用である化合物の生物活性または特性を抑止せず、相対的に無毒である、担体または希釈剤などの材料を意味し、すなわち、この材料は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、または組成物に含有されるそのいずれかの成分との有害な相互作用を起こすことなく、個人に投与することができる。

10

20

30

40

50

【0043】

本明細書において使用される「塩」という用語は、本発明の方法の範囲内で有用な遊離酸または遊離塩基の付加塩を意味する。また「塩」という用語は、単離形態の（例えば固体として）または溶液中の、塩とその対応する遊離酸または遊離塩基との混合物も意味する。

【0044】

本明細書において使用される「薬学的に許容される塩」という語句は、無機酸、無機塩基、有機酸、無機塩基を含む薬学的に許容される無毒の酸および塩基から調製される投与化合物の塩、その溶媒和物、水和物およびクラスレートを意味する。

【0045】

本明細書において使用される「組成物」または「薬学的組成物」という用語は、本発明の範囲内で有用な少なくとも1つの化合物と薬学的に許容される担体との混合物を意味する。薬学的組成物は、対象に対する化合物の投与を容易にする。

【0046】

本明細書において使用される「薬学的に許容される担体」という用語は、本発明の範囲内で有用な化合物がその意図される機能を行うことができるようにそれを対象内でまたは対象に運搬または輸送することに関与する、液体もしくは固体の充填剤、安定剤、分散剤、懸濁化剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒または封入材料などの薬学的に許容される材料、組成物または担体を意味する。典型的には、そのような構築物は身体の1つの器官または部分から身体の別の器官または部分に運搬または輸送される。各担体は、本発明の範囲内で有用な化合物を含む製剤の他の成分と適合性がある、対象に有害ではないという意味で、「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として役立つ材料のいくつかの例としては、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖；コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；セルロース、ならびにカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどの誘導体；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐薬ワックスなどの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；界面活性剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；ならびに薬学的製剤に使用される他の無毒で適合性のある物質が挙げられる。本明細書において使用される「薬学的に許容される担体」は、本発明の範囲内で有用である化合物の活性と適合性がある、対象に生理学的に許容される、あらゆるコーティング、抗菌剤および抗真菌剤、ならびに吸収遅延剤なども含む。補足的な活性化合物も本組成物に組み入れることができる。「薬学的に許容される担体」は、本発明の範囲内で有用な化合物の薬学的に許容される塩をさらに含む。本発明の実施において使用される薬学的組成物に含まれる他のさらなる成分は、当技術分野において公知であり、例えば参照により本明細書に組み入れられるRemington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)に記載されている。

【0047】

本明細書において使用される「プロセス関連不純物」という語句は、任意の出発原料、中間体、反応物、溶媒、および薬学的有効成分それ自体を合成プロセスの条件に曝露することによってもたらされる、薬学的有効成分を製造する該プロセスの間に形成される不純物を意味する。

【0048】

本明細書において使用される「疾患または障害を処置する」とは、疾患または障害の症状を対象が経験する頻度を減少させることを意味する。本明細書において、疾患および障害は互換的に使用される。

【0049】

本明細書において使用される「特異的に結合する」という用語は、第1の分子が第2の分子(例えば特定の受容体または酵素)に優先的に結合するが、必ずしもその第2の分子にしか結合しないわけではないことを意味する。

【0050】

本明細書において使用される、単独でのまたは別の置換基の一部としての「アルキル」という用語は、別途明記しない限り、指定される炭素原子の数を有する(すなわち $C_1 \sim C_{10}$ とは1~10個の炭素原子を意味する)直鎖または分岐鎖の炭化水素を意味し、直鎖、分岐鎖または環状の置換基を含む。例としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシルおよびシクロプロピルメチルが挙げられる。エチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルおよびシクロプロピルメチルなどであるがそれに限定されない($C_1 \sim C_6$)アルキルが最も好ましい。

10

【0051】

本明細書において使用される、単独でのまたは別の置換基の一部としての「シクロアルキル」という用語は、別途明記しない限り、指定される炭素原子の数を有する(すなわち $C_3 \sim C_6$ とは、3~6個の炭素原子からなる環基を含む環状基を意味する)環状鎖の炭化水素を意味し、直鎖、分岐鎖または環状の置換基を含む。例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルおよびシクロオクチルが挙げられる。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であるがそれに限定されない($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルが最も好ましい。

20

【0052】

本明細書において使用される、単独でまたは他の用語との組み合わせで使用される「アルケニル」という用語は、別途明記しない限り、明記される炭素原子の数を有する安定な一不飽和または二不飽和の直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。例としてはビニル、プロペニル(またはアリル)、クロチル、イソペンテニル、ブタジエニル、1,3-ペンタジエニル、1,4-ペンタジエニル、ならびに高級同族体および異性体が挙げられる。アルケンを表す官能基は $-CH_2-CH=CH_2$ によって例示される。

【0053】

本明細書において使用される、単独でまたは他の用語との組み合わせで使用される「アルキニル」という用語は、別途明記しない限り、明記される炭素原子の数を有する三重炭素-炭素結合を伴う安定な直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。例としてはエチニルおよびプロピニル、ならびに高級同族体および異性体が挙げられる。

30

【0054】

本明細書において使用される「置換アルキル」、「置換シクロアルキル」、「置換アルケニル」または「置換アルキニル」という用語は、ハロゲン、-OH、アルコキシ、テトラヒドロ-2-H-ピラニル、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(1-メチル-イミダゾール-2-イル)、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、 $-C(=O)OH$ 、トリフルオロメチル、 $-C \equiv N$ 、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(=O)N((C_1 \sim C_4)アルキル)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ および $-NO_2$ からなる群より選択される1個、2個または3個の置換基で置換され、好ましくは、ハロゲン、-OH、アルコキシ、 $-NH_2$ 、トリフルオロメチル、 $-N(CH_3)_2$ および $-C(=O)OH$ より選択され、より好ましくはハロゲン、アルコキシおよび-OHより選択される1個または2個の置換基を含有する、上記定義のアルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアルキニルを意味する。置換アルキルの例としては2,2-ジフルオロプロピル、2-カルボキシシクロペンチルおよび3-クロロプロピルが挙げられるがそれに限定されない。

40

【0055】

本明細書において使用される、単独でまたは他の用語との組み合わせで使用される「アルコキシ」という用語は、別途明記しない限り、酸素原子を経由して分子の残りに接続された、指定される炭素原子の数を有する上記定義のアルキル基、例えばメトキシ、エトキシ、1-プロポキシ、2-プロポキシ(イソプロポキシ)、ならびに高級同族体および異性体を

50

意味する。エトキシおよびメトキシなどであるがそれに限定されない($C_1 \sim C_3$)アルコキシが好ましい。

【0056】

本明細書において使用される、単独でのまたは別の置換基の一部としての「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、別途明記しない限り、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、好ましくはフッ素、塩素または臭素、より好ましくはフッ素または塩素を意味する。

【0057】

本明細書において使用される、単独でのまたは別の用語との組み合わせでの「ヘテロアルキル」という用語は、別途明記しない限り、明記される数の炭素原子とO、NおよびSからなる群より選択される1個または2個のヘテロ原子とからなり、窒素原子および硫黄原子が酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子が四級化されていてもよい、安定な直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味する。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の残りとそれが結合している断片との間を含むヘテロアルキル基の任意の位置に配置しうるものであり、ヘテロアルキル基の最も遠位の炭素原子に結合しうる。例としては $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-C$
 H_2-OH 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ および $-CH_2CH_2-S(=O)-CH_3$ が挙げられる。例えば $-CH_2-NH-OCH_3$ または $-CH_2-CH_2-S-S-CH_3$ などのように最大2個のヘテロ原子が連続的でありうる。

10

【0058】

本明細書において使用される、単独でのまたは別の用語との組み合わせでの「ヘテロアルケニル」という用語は、別途明記しない限り、明記される数の炭素原子とO、NおよびSからなる群より選択される1個または2個のヘテロ原子とからなり、窒素原子および硫黄原子が酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子が四級化されていてもよい、安定な直鎖または分岐鎖の一不飽和または二不飽和のアルキル基を意味する。最大2個のヘテロ原子が連続的に配置されうる。例としては $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=C$
 $H-N(CH_3)-CH_3$ および $-CH_2-CH=CH-CH_2-SH$ が挙げられる。

20

【0059】

本明細書において使用される「芳香族」という用語は、1個または複数のポリ不飽和環を有しかつ芳香族性を有する、すなわちnが整数である($4n+2$)個の非局在化 (パイ)電子を有する、炭素環または複素環を意味する。

【0060】

本明細書において使用される、単独でまたは他の用語との組み合わせで使用される「アリール」という用語は、別途明記しない限り、1個または複数の環(典型的には1個、2個または3個の環)を含有する炭素環式芳香族系を意味し、そのような環はビフェニルのようにペンダント式と一緒に結合しうるか、またはナフタレンのように縮合しうる。例としてはフェニル、アントラシルおよびナフチルが挙げられる。フェニルおよびナフチルが好ましく、フェニルが最も好ましい。

30

【0061】

本明細書において使用される「アリール-($C_1 \sim C_3$)アルキル」という用語は、炭素数1~3のアルキレン鎖がアリール基に結合している官能基、例えば $-CH_2CH_2$ -フェニルまたは $-CH_2$ -フェニル(ベンジル)を意味する。アリール- CH_2 -およびアリール- $CH(CH_3)$ -が好ましい。「置換アリール-($C_1 \sim C_3$)アルキル」という用語は、アリール基が置換されたアリール-($C_1 \sim C_3$)アルキル官能基を意味する。置換アリール(CH_2)-が好ましい。同様に、本明細書において使用される「ヘテロアリール-($C_1 \sim C_3$)アルキル」という用語は、炭素数1~3のアルキレン鎖がヘテロアリール基に結合している官能基、例えば $-CH_2CH_2$ -ピリジルを意味する。ヘテロアリール-(CH_2)-が好ましい。「置換ヘテロアリール-($C_1 \sim C_3$)アルキル」という用語は、ヘテロアリール基が置換されたヘテロアリール-($C_1 \sim C_3$)アルキル官能基を意味する。置換ヘテロアリール-(CH_2)-が好ましい。

40

【0062】

本明細書において使用される、単独でのまたは別の置換基の一部としての「複素環」または「ヘテロシクリル」または「複素環式」という用語は、別途明記しない限り、炭素原

50

子とN、OおよびSからなる群より選択される少なくとも1個のヘテロ原子とからなり、窒素および硫黄ヘテロ原子が酸化されていてもよく、窒素原子が四級化されていてもよい、非置換または置換の安定な単環式または多環式の複素環系を意味する。複素環系は、別途明記しない限り、安定な構造を与える任意のヘテロ原子または炭素原子において結合しうる。複素環は芳香族性または非芳香族性でありうる。一態様では、複素環はヘテロアリアルである。

【0063】

本明細書において使用される「ヘテロアリアル」または「ヘテロ芳香族」という用語は、芳香族性を有する複素環を意味する。多環式ヘテロアリアルは、部分飽和の1個または複数の環を含みうる。例としてはテトラヒドロキノリンおよび2,3-ジヒドロベンゾフリルが挙げられる。

10

【0064】

非芳香族複素環の例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ジオキサラン、スルホラン、2,3-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオファン、ピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、1,4-ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、2,3-ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ホモピペラジン、ホモピペリジン、1,3-ジオキセパン、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピンおよびヘキサメチレンオキシドなどの単環式基が挙げられる。

20

【0065】

ヘテロアリアル基の例としてはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル(2-および4-ピリミジニルなどであるがそれに限定されない)、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリルならびに1,3,4-オキサジアゾリルが挙げられる。

【0066】

多環式複素環の例としてはインドリル(3-、4-、5-、6-および7-インドリルなどであるがそれに限定されない)、インドリニル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル(1-および5-イソキノリルなどであるがそれに限定されない)、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、シンノリニル、キノキサリニル(2-および5-キノキサリニルなどであるがそれに限定されない)、キナゾリニル、フタラジニル、1,8-ナフチリジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、クマリン、ジヒドロクマリン、1,5-ナフチリジニル、ベンゾフリル(3-、4-、5-、6-および7-ベンゾフリルなどであるがそれに限定されない)、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチエニル(3-、4-、5-、6-および7-ベンゾチエニルなどであるがそれに限定されない)、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル(2-ベンゾチアゾリルおよび5-ベンゾチアゾリルなどであるがそれに限定されない)、プリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサントニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニルならびにキノリジジニルが挙げられる。

30

40

【0067】

ヘテロシクリル部分およびヘテロアリアル部分の上述のリストは、限定的でなく代表的であるように意図されている。

【0068】

本明細書において使用される「置換された」という用語は、原子または原子群が水素を、別の基に結合した置換基として置き換えたことを意味する。

【0069】

アリアル基、アリアル-(C₁~C₃)アルキル基およびヘテロシクリル基では、これらの基の環に適用される「置換された」という用語は、任意の許容される置換のレベル、すなわち一置換、二置換、三置換、四置換または五置換を意味する。置換基は独立して選択され

50

、置換は任意の化学的に接近可能な位置に存在しうる。一態様では、置換基の数は1個～4個で変動する。別の態様では、置換基の数は1個～3個で変動する。さらに別の態様では、置換基の数は1個～2個で変動する。さらに別の態様では、置換基は $C_1 \sim 6$ アルキル、-OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ、アミノ、アセトアミドおよびニトロからなる群より独立して選択される。本明細書において使用される置換基がアルキル基またはアルコキシ基である場合、炭素鎖は分岐状、直鎖状または環状でありうるものであり、直鎖状が好ましい。

【0070】

本明細書において使用される「AcOH」という用語は酢酸を意味し、「nBuOH」という用語はn-ブタノールを意味し、「 CH_2Cl_2 」という用語はジクロロメタン(二塩化メチレンとしても知られる)を意味し、「DMSO」という用語はジメチルスルホキシドを意味し、「EtOAc」という用語は酢酸エチルを意味し、「EtOH」という用語はエタノールを意味し、「HCl」という用語は塩酸または塩酸塩を意味し、「HPLC」という用語は高圧液体クロマトグラフィーを意味し、「 H_2SO_4 」という用語は硫酸を意味し、「LCMS」という用語は液体クロマトグラフィー質量分析を意味し、「MS」という用語は質量分析を意味し、「MeOH」という用語はメタノールを意味し、「NaCl」という用語は塩化ナトリウムを意味し、「 $NaHCO_3$ 」という用語は炭酸水素ナトリウムを意味し、「NaOH」という用語は水酸化ナトリウムを意味し、「 Na_2SO_4 」という用語は硫酸ナトリウムを意味し、「mpk」という用語はmg/kgを意味し、「NMR」という用語は核磁気共鳴を意味し、「PE」または「petエーテル」という用語は石油エーテルを意味し、「 $POCl_3$ 」という用語はオキシ塩化リンを意味し、「ppm」という用語は百万分率を意味し、「xphos」という用語は2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニルを意味し、「dba」という用語はtrans,trans-ジベンジリデンアセトンの意味する。

【0071】

本明細書において使用される「説明用資料」という用語は、キット中の、本発明の組成物および/または化合物の有用性を伝達するために使用可能な刊行物、記録、図表または任意の他の表現媒体を含む。キットの説明用資料は、例えば本発明の化合物および/または組成物を収容する容器に取り付けることができ、あるいは該化合物および/または組成物を収容する容器と共に輸送することができる。あるいは、説明用資料は、レシピエントが説明用資料および化合物を一体的に使用するという意図で、容器とは別に輸送することができる。説明用資料の運搬は、例えばキットの有用性を伝達する刊行物または他の表現媒体の物理的運搬によるものでもよく、あるいは、例えばコンピュータによる電子的伝送、例えば電子メール、またはウェブサイトからのダウンロードによって実現してもよい。

【0072】

本発明の化合物および組成物

本発明は、本発明の化合物、およびそのような化合物を含む任意の組成物を含む。

【0073】

本発明は、以下からなる群より選択される少なくとも1つの化合物を含む：N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXIII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXIV)、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-i-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXV)、その塩、およびそれらの任意の組み合わせ。

【0074】

一態様では、塩は硫酸水素塩、塩酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩またはリン酸二水素塩である。別の態様では、少なくとも1つの化合物は少なくとも1つの薬学的に許容される担体と共に製剤化される。

【0075】

本発明はまた、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXXV)またはその塩を含み、4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オールが、(XXXV)またはその塩に対して約1%(w/w)に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している、組成物を含む。

【0076】

一態様では、4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オールは (XXXV) またはその塩に対して約0.5%(w/w)に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している。別の態様では、4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オールは (XXXV) またはその塩に対して約0.3%(w/w)に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している。さらに別の態様では、4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オールは (XXXV) またはその塩に対して約0.2%(w/w)に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している。さらに別の態様では、4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オールは (XXXV) またはその塩に対して約0.15%(w/w)に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している。さらに別の態様では、4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オールは (XXXV) またはその塩に対して約0.1%(w/w)に等しいまたはそれ未満のレベルで存在している。さらに別の態様では、4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オールは前記組成物中に本質的に存在していない。

10

【0077】

本発明はまた、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン (XXXV) またはその塩を含み、緩衝液および液体担体をさらに含む、組成物を含む。

【0078】

一態様では、(XXXV)の塩は硫酸水素塩 (XXXVI) である。別の態様では、組成物はクエン酸をさらに含む。さらに別の態様では、組成物のpHは塩基によって調整されている。さらに別の態様では、塩基は水酸化ナトリウムを含む。さらに別の態様では、液体担体は水を含む。さらに別の態様では、組成物のpHは約2.5～約6の範囲である。さらに別の態様では、組成物のpHは約2.5～約5の範囲である。さらに別の態様では、組成物のpHは約3～約4の範囲である。さらに別の態様では、組成物中の (XXXV) またはその塩の濃度は約1～10mg/mL である。さらに別の態様では、組成物中の (XXXV) またはその塩の濃度は約5～10mg/mL である。さらに別の態様では、組成物中の (XXXV) またはその塩の濃度は約10mg/mL である。さらに別の態様では、本組成物は (XXXV) に対して約0.5%(w/w) 未満の4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) を含む。さらに別の態様では、(XXXV) に対して約0.5%(w/w) 未満のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) が、2～8 で前記組成物の保存期間少なくとも6ヶ月にわたって形成される。さらに別の態様では、(XXXV) に対して約0.5%(w/w) 未満のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) が、2～8 で前記組成物の保存期間少なくとも12ヶ月にわたって形成される。さらに別の態様では、(XXXV) に対して約0.5%(w/w) 未満のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) が、2～8 で前記組成物の保存期間少なくとも18ヶ月にわたって形成される。さらに別の態様では、(XXXV) に対して約0.5%(w/w) 未満のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]-トリアジン-2-オール (CLXXVIII) が、2～8 で前記組成物の保存期間少なくとも24ヶ月にわたって形成される。

20

30

【0079】

本発明はまた、図22のXRPDスペクトルを有するN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン (XXXV) の結晶性遊離塩基形態Aを含む。

40

【0080】

本発明はまた、以下からなる群より選択される、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン (XXXV) の少なくとも1つの結晶性塩を含む：図14のXRPDスペクトルを有する、結晶性硫酸水素塩 (XXXVI) 形態A；図23のXRPDスペクトルを有する、形態Aと形態Bとの混合物を含む結晶性硫酸水素塩 (XXXVI)；図24のXRPDスペクトルを有する、結晶性硫酸水素塩 (XXXVI) 形態C；図25のXRPDスペクトルを有する、結晶性硫酸水素塩 (XXXVI) 形態D；図26のXRPDスペクトルを有する、形態Aと形態Dとの混合物を含む結晶性硫酸水素塩 (XXXVI)；図27のXRPDスペクトルを有する、結晶性リン

50

酸塩(CLXXX)形態A; 図28のXRPDスペクトルを有する、結晶性リン酸塩(CLXXX)形態C; 図29のXRPDスペクトルを有する、形態Aと形態Bとの混合物を含む結晶性リン酸塩(CLXXX); 図30のXRPDスペクトルを有する、形態Cと形態Dとの混合物を含む結晶性リン酸塩(CLXXX); 図31のXRPDスペクトルを有する、形態Cと形態Eとの混合物を含む結晶性リン酸塩(CLXXX); およびそれらの任意の混合物。

【0081】

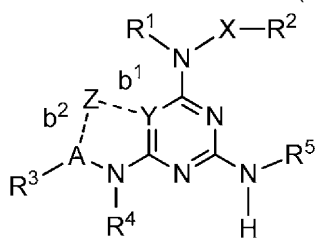
本発明はまた、硫酸約1モル当量を含む、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン(XXXV)の塩を含む。一態様では、塩は水1モル当量をさらに含む。

【0082】

本発明はまた、リン酸少なくとも1モル当量を含む、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXXV)の塩を含む。一態様では、塩はリン酸約1モル当量を含む。

【0083】

本発明はまた、式(I)の化合物またはその塩を含む:



(I)

式中、

R¹およびR²は独立してH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるか; あるいは、R¹およびR²は一緒になって、3-ヒドロキシ-ペンタン-1,5-ジイル、6-ヒドロキシ-シクロヘプタン-1,4-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、ブタン-1,4-ジイルおよびペンタン-1,5-ジイルからなる群より選択されるビラジカルを形成し;

R³はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、-NR¹R²、-C(O)OR¹、アシルまたはアリールであり;

R⁴はH、アルキルまたは置換アルキルであり;

R⁵はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、-OR¹、-NR¹R²、-C(O)OR¹、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環であるか; あるいは、R³およびR⁵は一緒になって、3,6,9-トリオキサ-ウンデカン-1,11-ジイルおよび3,6-ジオキサ-オクタン-1,8-ジイルからなる群より選択されるビラジカルを形成し;

R⁶はH、アルキル、置換アルキルまたはアルケニルであり;

Xは結合、OまたはNR⁴であり; かつ

YはN、CR⁶またはCであり; ここで、

YがNまたはCR⁶である場合、結合b¹は存在せず、かつ

(i) ZはHであり、結合b²は単結合であり、かつAはCHであるか; あるいは、(ii) Zは存在せず、結合b²は存在せず、かつAは単結合であり; かつ

YがCである場合、結合b¹は単結合であり、かつ

(i) ZはCH₂であり、結合b²は単結合であり、かつAはCHであるか; あるいは、(ii) ZはCHであり、結合b²は二重結合であり、かつAはCである。

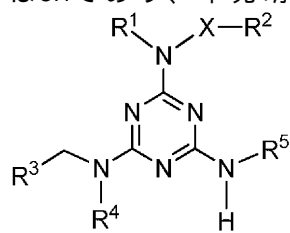
【0084】

一態様では、R³はH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキルまたは置換アルケニルである。別の態様では、R⁵はH、アルキル、置換アル

キル、アルケニル、置換アルケニル、アシル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。

【 0 0 8 5 】

一態様では、YはNであり、結合 b^1 は存在せず、ZはHであり、結合 b^2 は単結合であり、AはCHであり、本発明の化合物は式(II-a)の1,3,5-トリアジンまたはその塩である。

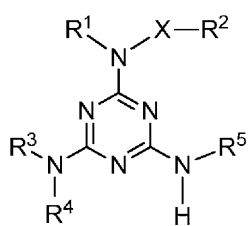


(II-a)

10

【 0 0 8 6 】

一態様では、YはNであり、結合 b^1 は存在せず、Zは存在せず、結合 b^2 は存在せず、Aは結合であり、本発明の化合物は式(II-b)の1,3,5-トリアジンまたはその塩である。

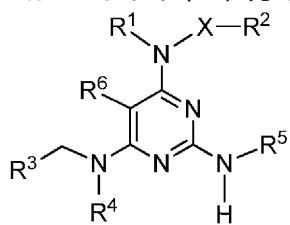


(II-b)

20

【 0 0 8 7 】

一態様では、Yは CR^6 であり、結合 b^1 は存在せず、ZはHであり、結合 b^2 は単結合であり、AはCHであり、本発明の化合物は式(III-a)のピリミジンまたはその塩である。

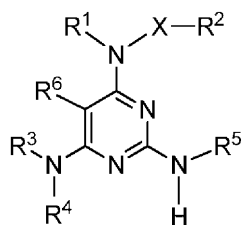


(III-a)

30

【 0 0 8 8 】

一態様では、Yは CR^6 であり、結合 b^1 は存在せず、Zは存在せず、結合 b^2 は存在せず、Aは結合であり、本発明の化合物は式(III-b)のピリミジンまたはその塩である。



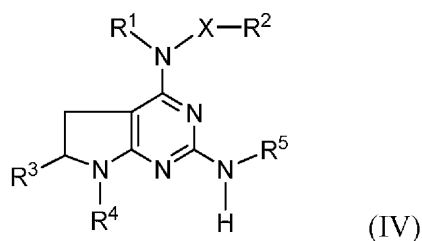
(III-b)

40

【 0 0 8 9 】

一態様では、YはCであり、結合 b^1 は単結合であり、Zは CH_2 であり、結合 b^2 は単結合であり、AはCHであり、本発明の化合物は式(IV)のピロリジノピリミジンまたはその塩である。

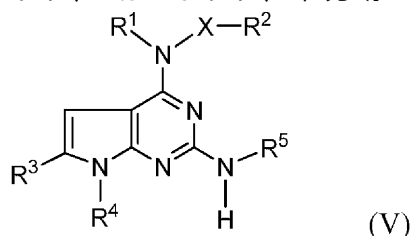
。



【 0 0 9 0 】

一態様では、YはCであり、結合b¹は単結合であり、ZはCHであり、結合b²は二重結合であり、AはCであり、本発明の化合物は式(V)のピロロピリミジンまたはその塩である。

10



【 0 0 9 1 】

一態様では、式(1)の化合物は以下からなる群より選択される： N-(4,6-ビス-メチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-エチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-シクロプロピルメチル)-N-(6-n-プロピルアミノ)[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-エチルアミノ)-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2-メチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-(メトキシ(メチル)アミノ)-6-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)プロピオンアミド、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン、O-アリル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン、6-(メトキシ(メチル)アミノ)-N²-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン、O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、6-[1,2]オキサジナン-2-イル-N,N'-ジプロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、6-((ベンジルオキシ)(イソプロピル)アミノ)-N²,N⁴-ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソブチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、6-(メチル(チオフェン-2-イルメトキシ)アミノ)-N²,N⁴-ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-シクロプロピルメチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-エチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ヒドロキシルアミン、4-N-(2-ジメチルアミ

20

30

40

50

ノエチル)アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4-N-(3-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-プロピル)-アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4-N-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-メチルアミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-(N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-(N-(ピリジン-4-イル-メチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-[N-(3-メトキシ-n-プロピル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル-メチル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(5,8,11-トリオキサ-2,14,16,18,19-ペンタアザビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16(17)-トリエン-17-イル)-N,0-ジメチルヒドロキシルアミン、2,6-ビス-(N-n-プロピルアミノ)-[1,3]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N'-N'-ジメチルヒドラジン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-N'-メチルヒドラジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピル)アミノ-7-i-プロピル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2,4-ビス-(n-プロピル)アミノ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、8-(7-メチル-2-(n-プロピルアミノ)-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール、N-(2-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-0-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-0-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N-メチル-N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-i-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン、その塩、およびそれらの混合物。

10

20

30

【0092】

一態様では、少なくとも1つの化合物は2,6-ビス-(N-n-プロピルアミノ)-[1,3]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミンまたはその塩である。別の態様では、塩は硫酸水素塩、塩酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩またはリン酸二水素塩である。

【0093】

一態様では、少なくとも1つの化合物は以下からなる群より選択される：2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXXVI)、2-(n-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXXVII)、2-(n-プロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXXXI)、2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピル)アミノ-7-i-プロピル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXXXVI)、2,4-ビス-(n-プロピル)アミノ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXLIX)、2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CLII)、8-(7-メチル-2-(プロピルアミノ)-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール(CLV)、その塩、およびそれらの混合物。別の態様では、塩は硫酸水素塩、塩酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩またはリン酸二水素

40

50

塩である。

【0094】

一態様では、少なくとも1つの化合物は以下からなる群より選択される：N-(2-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O,N-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXLI)、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CLVIII)、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン(CLX)、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O,N-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CLXII)、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン(CLXIV)、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒ
10
ドラジン(CLXVI)、N-メチル-N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン(CLXVIII)、N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン(CLXX)、その塩、およびそれらの混合物。別の態様では、塩は硫酸水素塩、塩酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩またはリン酸二水素塩である。

【0095】

一態様では、本化合物は少なくとも1つの薬学的に許容される担体と共に製剤化される。

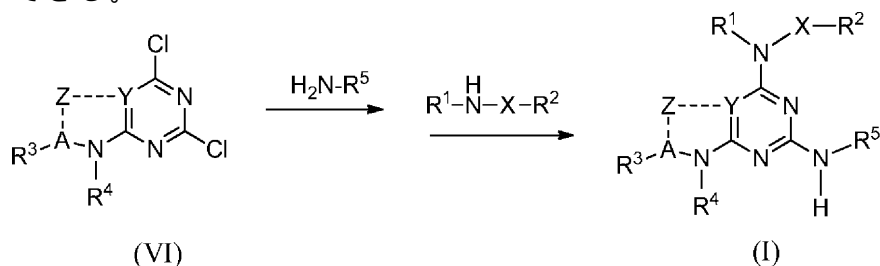
【0096】

本発明の化合物の調製

本発明の化合物は、以下に記載の合成スキームに例示される一般的方法論に従って調製することができる。本明細書に記載の試薬および条件は、本発明の化合物の調製を可能にするように修正することができ、そのような修正は当業者に公知である。本明細書に含まれるスキームは、本発明の化合物を作製するために当業者が使用可能な化学反応および方法論を制限するのではなく例示するように意図されている。

【0097】

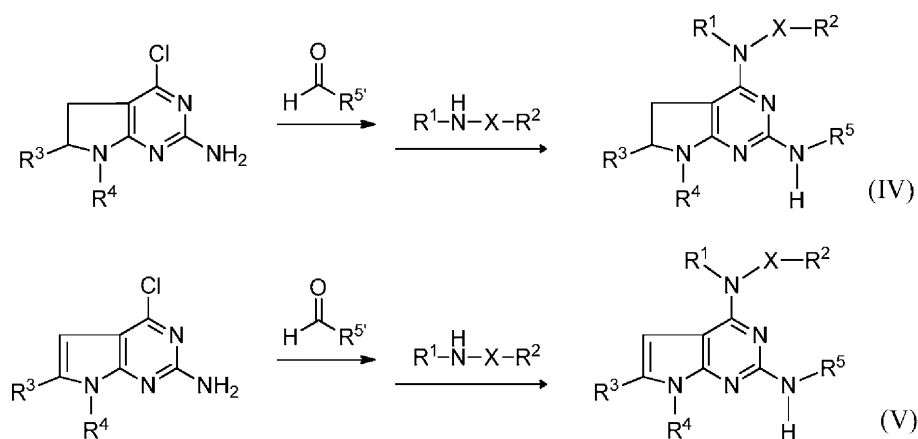
一局面では、式(I)の化合物を、以下のスキーム1に示すように、好適に塩素化された中間体(VI)に(i) 第一級アミン、(ii) N-アルコキシ-N-アルキルアミンまたは(iii) 適切に置換されたヒドラジン(H_2N-NHR^2 もしくは $R^1HN-NHR^2$)を逐次加えることで調製することができる。
30



スキーム1

【0098】

別の局面では、式(IV)または(V)の化合物を、好適に塩素化されたアミノ-ピロリジノ-ピリミジンまたはアミノ-ピロロ-ピリミジンの還元的アルキル化によってそれぞれ調製することができる(スキーム2)。
40



10

スキーム2

【0099】

さらに別の局面では、式(II)のトリアジン化合物を、好適に塩素化されたトリアジンに第一級アミンおよび(i) N-アルコキシ-N-アルキルアミン、(ii) ヒドラジンH₂N-NHR²または(iii) ヒドラジンR¹HN-NHR²を逐次加えることで調製することができる。適切な条件下では、反応は、トリアジン環に1個または2個のアミン置換基を加えることを可能にしている。あるいは、トリアジンに最初にN-アルコキシ-N-アルキルアミン、ヒドラジンH₂N-NHR²またはヒドラジンR¹HN-NHR²を加えた後、アミンを加えることができる。

20

【0100】

非限定的な例では、無機塩基または有機塩基を含有する適切な非プロトン性またはプロトン性溶媒中の2,4,6-トリクロロトリアジンの溶液に第一級アミン(VII)の溶液を加え、反応を周囲温度で進行させるかまたは加熱することでモノ-アミン付加体(VIII)またはビス-アミン付加体(IX)を単離する。

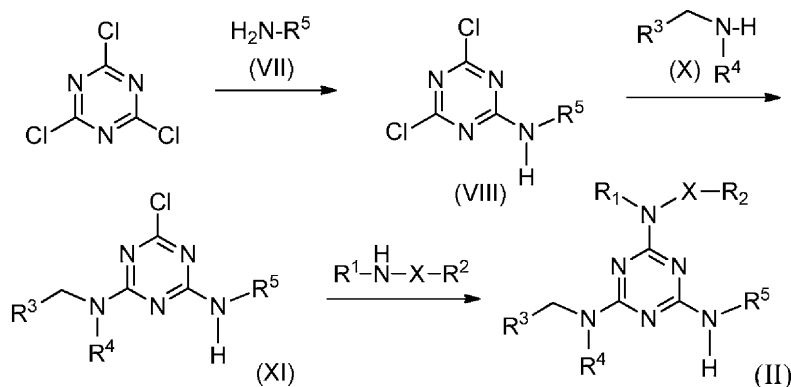
【0101】

引き続き反応において、モノ-アミン付加体(VIII)を別の第一級アミンまたは第二級アミン(X)と反応させることで非対称性モノクロロ-ビス-アミノ-トリアジン付加体(XI)を得る。引き続き反応において、無機塩基または有機塩基を含有する適切な非プロトン性またはプロトン性溶媒中でモノクロロ-ビス-アミノ-トリアジン付加体(XI)を(i) N-アルコキシ-N-アルキルアミン、(ii) ヒドラジンH₂N-NHR²または(iii) ヒドラジンR¹HN-NHR²と反応させることで、所望の式(II)の化合物を生成する(スキーム3)。

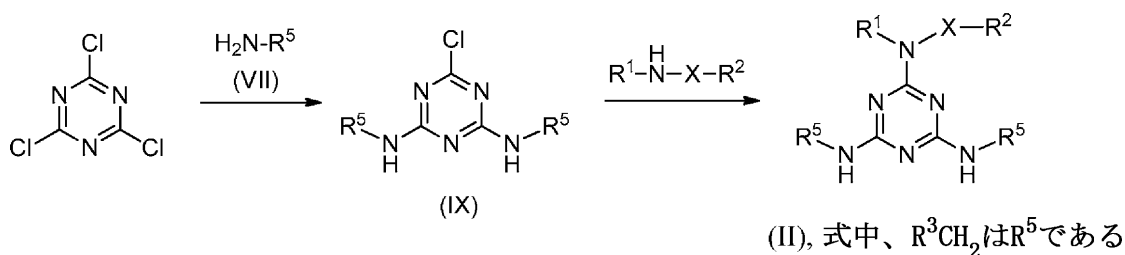
30

【0102】

あるいは、引き続き反応において、無機塩基または有機塩基を含有する適切な非プロトン性またはプロトン性溶媒中でビス-アミン付加体(IX)を(i) N-アルコキシ-N-アルキルアミン、(ii) ヒドラジンH₂N-NHR²または(iii) ヒドラジンR¹HN-NHR²と反応させることで、R³CH₂がR⁵である所望の式(II)の化合物を生成する(スキーム4)。



10



20

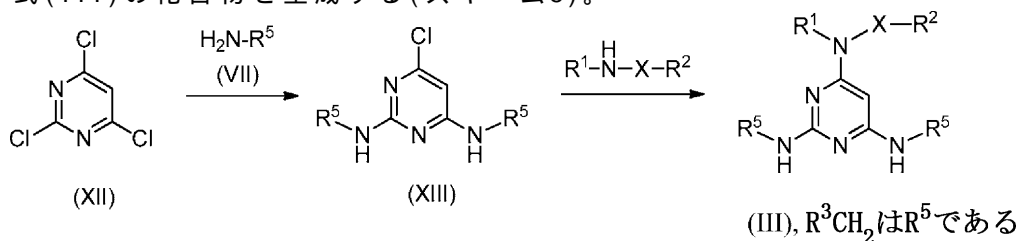
【0103】

さらに別の局面では、式(III)のピリミジン化合物を、好適に塩素化されたピリミジンに第一級アミンおよび(i) N-アルコキシ-N-アルキルアミン、(ii) ヒドラジン H_2N-NHR^2 または(iii) ヒドラジン $R^1HN-NHR^2$ を逐次加えることで調製することができる。

【0104】

非限定的な例では、無機塩基または有機塩基を含有する適切な非プロトン性またはプロトン性溶媒中の2,4,6-トリクロロピリミジン(XII)の溶液に第一級アミン(VII)の溶液を加え、反応を周囲温度で進行させるかまたは加熱することでビス-アミン付加体(XIII)を得る。引き続き反応において、無機塩基または有機塩基を含有する適切な非プロトン性またはプロトン性溶媒中でビス-アミン付加体(XIII)を(i) N-アルコキシ-N-アルキルアミン、(ii) ヒドラジン H_2N-NHR^2 または(iii) ヒドラジン $R^1HN-NHR^2$ と反応させることで、所望の式(III)の化合物を生成する(スキーム5)。

30



40

【0105】

さらに別の局面では、式(IV)のピロリジノ-ピリミジンまたは式(V)のピロロ-ピリミジン化合物を、適切に塩素化されたアミノピロリジノピリミジンまたはアミノピロロピリミジン中間体からそれぞれ調製することができる。

【0106】

非限定的な例では、2,6-ジアミノ-4-ヒドロキシ-1,3-ピリミジン(XIV)の極性プロトン性溶媒溶液に2-クロロアセトアルデヒドを周囲温度または加熱下で加えることで環化付加体(XV)を得ることができる。オキシ塩化リンなどであるがそれに限定されない塩素化剤で

50

の引き続く処理によってクロロ中間体(XVI)を生成する。中間体(XVI)をプロトン性溶媒中、水素化ホウ素(非限定的な例ではシアノ水素化ホウ素)などの還元剤の存在下、周囲温度または高温でのアルデヒドとの還元的アルキル化に供することでアミノ置換付加体(XVII)を生成することができる。引き続く反応において、無機塩基または有機塩基を含有する適切な非プロトン性またはプロトン性溶媒中でアミノ置換付加体(XVII)を(i) N-アルコキシ-N-アルキルアミン、(ii) ヒドラジン H_2N-NHR^2 または(iii) ヒドラジン $R^1HN-NHR^2$ と反応させることで、 R^3 および R^4 がHである所望の式(V)の化合物を生成する(スキーム6)。

【0107】

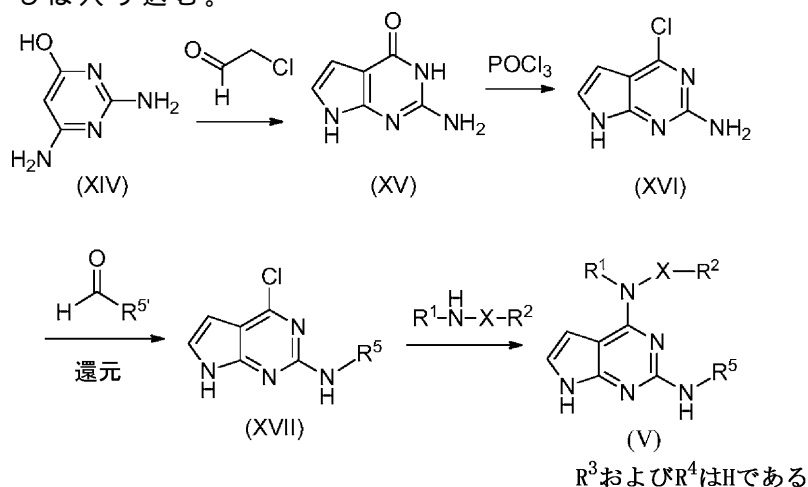
非限定的な例では、式(IV)のピロリジノピリミジン化合物を対応するピロロピリミジン類似体から還元を経由して調製することができる(スキーム7)。

10

【0108】

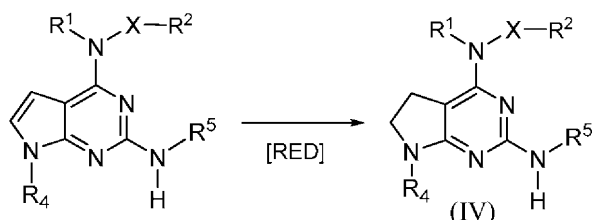
医薬品有効成分(API)の製造によって、中間体または最終医薬品有効化合物において不純物が導入されるかまたは発生することがある。これらの不純物としては微量の金属、加工助剤残留物(例えばシリカ、セルロース繊維)、または購入した出発原料に由来する溶媒を挙げることができる。他の不純物は、出発原料、プロセス中間体、または有効成分自体がそれに曝露される条件の結果として形成されうる。これらの不純物は、製造プロセス全体、および特に有効成分(例えばその純度および結晶性、ならびにその単離および結晶化の条件)に影響するという点で問題でありうる。そのような不純物は単離されたAPIにしばしば入り込む。

20



30

スキーム6



40

スキーム7

【0109】

出発原料、中間体、反応物、溶媒またはAPIが関与する分解または副反応に由来するプロセス関連不純物は、API自体の構造にしばしば関連する。規制ガイダンス(例えばIQC Q3 b R3)は、構造的に関連する可能性があるそのような種が有効成分中に最大で存在しうる許容限界を設けており、かつそのような不純物がそれを上回ると同定されるべきまたは同定されかつ制限されるべきである閾値レベルを、毒性学データと共に設けている。いくつかの例では、所与の不純物が許容レベル内で存在してもなお、試験用にまたは承認された

50

医学的使用向けに製剤化される薬品としての有効成分の挙動に影響することがある。例えば、規制上の観点から許容されるレベル内で有効成分に存在するプロセス不純物は、非経口用製剤中で許容されない析出物を形成することがある。

【0110】

本発明の化合物およびそれらの合成中間体が酸性またはアルカリ性の水性環境に曝露される特定の条件下では、芳香族複素環と環置換基との間の結合が加水分解的開裂を起こしやすいことがある。例えば、式(II-a)の化合物の中間体において、2位のハロ置換基(スキーム3および4)が加水分解によってヒドロキシル基で置き換えられることでN-(4,6-ビス(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII))が生じうる。同様に、式(II-a)の化合物のアミン置換基もヒドロキシル基で置き換えられることがある。理論によって拘束されることを望むものではないが、付加的なアミン側鎖の先行的な酸化などの一連の化学的变化が、最終的変換としてのヒドロキシルによる加水分解的置き換えと共に生じること、この置換が可能になりうる。非限定的な具体例として、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXXV)のN,0-ジメチルヒドロキシルアミノ置換基が水の存在下での加工中にヒドロキシルで部分的に置き換えられることで、(CLXXVIII)がプロセス不純物として形成されることがある。(CLXXVIII)は未報告であり、大部分の有機溶媒中での非常に低い溶解性を示し、水性環境に難溶性である。意外にも、高温であっても(CLXXVIII)が有効成分に比べて非常に不溶性であることが観察された。したがって、API中の微量のこの化合物は液体製剤において問題となりうる。一態様では、遊離塩基としての有効成分の溶液を高温で濾過することで、加工中に形成された(CLXXVIII)を系から除去する。そのような濾過後に存在する残留レベルの不純物は、母液および最終生成物洗浄液中での固体生成物単離の間にパーズすることができる。一態様では、単離(XXXVI)中の(CLXXVIII)のレベルは(XXXVI)に対して1%(w/w)未満である。さらに別の態様では、単離(XXXVI)中の(CLXXVIII)のレベルは(XXXVI)に対して0.5%(w/w)未満である。さらに別の態様では、単離(XXXVI)中の(CLXXVIII)のレベルは(XXXVI)に対して0.3%(w/w)未満である。さらに別の態様では、単離(XXXVI)中の(CLXXVIII)のレベルは(XXXVI)に対して0.2%(w/w)未満である。さらに別の態様では、単離(XXXVI)中の(CLXXVIII)のレベルは(XXXVI)に対して0.15%(w/w)未満である。さらに別の態様では、単離(XXXVI)中の(CLXXVIII)のレベルは(XXXVI)に対して0.1%(w/w)未満である。さらに別の態様では、単離(XXXVI)は4,6-ビス(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)を本質的に含まない。

10

20

30

【0111】

製剤および薬品の安定性

(XXXVI)の好適な液体製剤を考案するために大規模な実験を行った。実験は(XXXVI)のpKaが約5.6であることを示した。適切なpHの単純な緩衝溶液としてIV製剤用に(XXXVI)を製剤化することの実現可能性を評価するために、pH溶解度試験を行った。溶解度は、単独の(XXXV)(図19A)、またはクエン酸と混合し、6N水酸化ナトリウムでpH 3~5.5に調整した場合の(XXXV)(図19B)について評価した。得られたデータ(表12A、図19B)から(XXXV)の溶解度がpH約3.86で10mg/mL、pH約3.46で25mg/mL、pH約3.16で50mg/mLであると計算された。水中溶解度試験は、有用な濃度を可能にする上でpH約3.6超での溶解度が不適切でありうることを示唆した。pH 3.6未満での製剤化は、製剤化された薬物が投与前に希釈される場合には許容可能でありうるが、そのような低pHでは薬物安定性が問題になることがある。

40

【0112】

完全水性製剤の可能性をさらに評価するために、pHの関数としての(XXXV)の安定性試験を、緩衝液の存在下で、薬物析出を最小化しかつ緩衝液によって触媒される薬物分解を回避するように薬物および緩衝液の濃度に特に注意して行った(図20A、表12B)。水中(XXXVI)(1mg/mL)をクエン酸およびグリシン(各10mM)の溶液と混合し、混合物をpH 2~5に調整し、40、60、25(対照)および-70(対照)に曝露し、1週間、2週間および4週間の保存後の物理的外観、pH、アッセイおよび関連物質について評価した。40および60において、pH 2での分解物レベルはpH 3~6に対して約10倍高かったが、pH 3~6では、レベル0.

50

2超までの不純物の増加が一般的に依然として観察された。pH 3.6超での(XXXV)の溶解度が限られていることから、pH 2~5について使用したものと同様の方法論を使用して、安定性をpH範囲2~3.6で評価した(図20B、表12C)。アッセイおよび試料pHはほとんど変化を示さなかったが、不純物の増加がこの範囲にわたって生じ、pH 2での不純物レベルはpH 3.6での不純物レベルよりも10倍以上高かった。

【0113】

別のオプションとして、共溶媒マトリックスを含む製剤が、好適なpHでの塩および遊離塩基の形態の良好な溶解度を実現する上で有用なことがある。(XXXV)および(XXXVI)の溶解度を、0.9% NaCl、5%デキストロース、エタノール、メタノール、アセトニトリル、30% PEG 400、70% PEG 400および100% PEG 400、5% Tween 80、ならびにプロピレングリコールを含む様々な溶媒および標準的IV溶液中で評価した(表12D)。(XXXVI)の溶解度は水(400 mg/mL超)、IV溶液(0.9%生理食塩水および5%デキストロース)、エタノールおよびメタノール、ならびに30%、70%および100%プロピレングリコール中で90mg/mLを超えた。100% PEG-400中でのその溶解度は約36mg/mLであったが、30%および70% PEG-400中では90mg/mL以上であった。水中での(XXXV)の飽和溶解度は約0.21mg/mLであり、これはpH溶解度試験からの予測値と一致していた。エタノール、メタノールおよびアセトニトリル中での溶解度は90mg/mL超であった。PEG-400およびプロピレングリコール系中での溶解度は共溶媒のレベル増大に従って改善した。

【0114】

安定性に対する緩衝液強度の影響を、(XXXV)とクエン酸10~250ミリモルとの混合物をpH 3で使用して試験した(表12F)。不純物レベルは最高緩衝液濃度で有意に増大したが、製剤に適した緩衝液濃度の範囲(約10~50mM)内では40 での緩衝液強度の影響はなかった。

【0115】

単純緩衝溶液、共溶媒系および非水性溶液を含む合計9つの(XXXVI)プロトタイプ製剤を調製した(表12G)。溶液は、35mg/mL(XXXVI)に対応する遊離塩基としての25mg/mL(XXXV)で調製した。プロトタイプ6、7および8は、調製中に著しい析出を生じさせたことから、さらなる評価は行わなかった。残りのプロトタイプは血清バイアル中にて2~8 、室温、40 および60 で保存した。2~8 および室温で保存した試料を安定性について選択された時点で分析した(表12G.1~表12G.6)。

【0116】

この試験は、pH 3近傍の(XXXV)の緩衝水性製剤が冷蔵条件または25 条件下で安定であることを示唆した(表12G.1)。図19Bを作成するために使用したデータに基づけば、(XXXV)の濃度を半減させることで製剤のpHが約0.3単位上昇するし、表12Cにおいてわかるように、0.3単位のpH上昇によって製剤の安定性が実質的に改善された。したがって、表12Gの1行目による製剤中の(XXXV)の濃度は25mg/mLから10mg/mLに減少し、pHは3.0から3.2に上昇し、緩衝液濃度は比例して50mMから20mMに減少した。最終製剤を表12Hに示す。

【0117】

臨床用に製剤化された(XXXVI)のバッチを正式のGMP安定性下に設置した(表20I.1および表12I.2)。得られたデータは、単一の分解物が経時的に形成されたことを示す。分解物はN-(4,6-ビス(プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII))と同定された。GMP安定性試験の結果は、分解物が少なくとも2年間は0.5%未満にとどまると予想されうること示した(図21、表12J)。

【0118】

一局面では、本発明の化合物が水、または好適な有機溶媒を含む水性混合物に部分的または完全に溶解する際に、加水分解性分解物が経時的に観察されることがある。例えば、水性製剤中でN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXXV)が分解されて4,6-ビス(プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)になることがある。pHが3の値未満に減少するに従って、分解はますます顕著になった(図20Aおよび図20B)。(XXXV)では、溶解度はpH 3.5以下で高く、pH約3.5~約4.4で急速に減少した(図19Aおよび図19B)。

【0119】

別の局面では、選択される任意の温度において溶解度と加水分解安定性とを均衡させるために、(XXXV)を含有する混合物のpHを特定の範囲に調整する。(XXXV)の分解速度は、(XXV)の可溶性が臨床的に有用なレベルに達するpH範囲において最高であった。一態様では、液体担体中の(XXXV)の臨床的に有用な濃度は約1~10mg/mLである。別の態様では、液体担体中の(XXXV)の臨床的に有用な濃度は約5~10mg/mLである。また、水性環境中での(XXXV)の分解は非常に温度依存적であり、冷温が分解を遅延させた。

【0120】

一態様では、溶解度を最適化しかつ分解を最小化するために、液体担体中の硫酸水素塩(XXXVI)としての(XXXV)を、pHを調整するための薬剤と混合する。別の態様では、液体担体中の硫酸水素塩(XXXVI)としての(XXXV)を緩衝助剤と混合する。好適な緩衝助剤としてはクエン酸、アスコルビン酸、一塩基性リン酸および乳酸が挙げられるがそれに限定されない。一態様では、緩衝助剤はクエン酸である。別の態様では、溶解度を最適化しかつ加水分解性分解を最小化するために、硫酸水素塩(XXXVI)としての(XXXV)をクエン酸、および必要に応じてpHを調整するための塩基と混合する。好適な塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウムおよび二塩基性リン酸水素カリウムが挙げられるがそれに限定されない。一態様では、pHを水酸化ナトリウムで調整する。別の態様では、液体担体は水と好適な有機共溶媒との混合物である。好適な有機共溶媒としてはグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール400、エタノール、1,4-ブタンジオールおよびジメチルスルホキシドが挙げられるがそれに限定されない。別の態様では、液体担体は水である。

10

20

【0121】

一態様では、硫酸塩(XXXVI)としての(XXXV)とクエン酸および水酸化ナトリウムとを水中で含む混合物をpH約2.5~6に調整する。別の態様では、混合物をpH約3~5に調整する。さらに別の態様では、混合物をpH約3~4に調整する。

【0122】

一態様では、硫酸水素塩としての(XXXV)を含む混合物を、該化合物の分解速度を遅延させる低温で保存することができる。別の態様では、温度は約0~15 の範囲でありうる。さらに別の態様では、冷温は2~8 の範囲でありうる。さらに別の態様では、硫酸水素塩(XXXVI)としての(XXXV)ならびにクエン酸および水酸化ナトリウムを含む混合物をpH約3~4に調整し、約2~8 で保存する。分解物増加速度は2~8 で遅く、25 以上ではるかに速くなった。図21に示すように、(XXXVI)を非経口投与用に製剤化する(非限定的条件: pH 3~4の水性媒体)際に形成される(CLXXVIII)のレベルを、2~8 で製剤を保存することで2年超にわたって0.5%未満に維持することができる(図21)。

30

【0123】

本発明は、有効成分、塩形成剤、混合された緩衝助剤、混合されたベースpH、および液体担体を含む製剤を、薬物溶解度を最適化しかつ加水分解性分解物を許容レベル内に維持するために必要な保存条件と共に含む。

【0124】

塩

本明細書に記載の化合物は酸と塩を形成することができ、そのような塩は本発明に含まれる。一態様では、塩は薬学的に許容される塩である。「塩」という用語は、本発明の方法の範囲内で有用な遊離酸の付加塩を包含する。「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的用途での有用性を与える範囲内の毒性プロファイルを有する塩を意味する。本発明の実施における有用性、例えば本発明の方法の範囲内で有用な化合物の合成、精製または製剤化の過程における有用性を有するにもかかわらず薬学的に許容されない塩は、高い結晶性などの特性を有することがある。

40

【0125】

好適な薬学的に許容される酸付加塩は無機酸または有機酸から調製することができる。無機酸の例としては硫酸塩、硫酸水素塩、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸

50

、硫酸、ならびにリン酸(リン酸水素塩およびリン酸二水素塩を含む)が挙げられる。適切な有機酸は脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環、カルボン酸およびスルホン酸クラスの有機酸から選択することができ、その例としてはギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ビルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(パモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、2-ヒドロキシアタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、 α -ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトアル酸およびガラクトツロン酸が挙げられる。

10

【0126】

本発明の化合物の好適な薬学的に許容される塩基付加塩としては例えば、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩および亜鉛塩などのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩および遷移金属塩を含む金属塩が挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩としては、例えばN,N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)およびプロカインなどの塩基性アミンから作製される有機塩も挙げられる。すべてのこれらの塩は、対応する化合物から、例えば適切な酸または塩基と該化合物とを反応させることで調製することができる。

20

【0127】

併用療法

一態様では、本発明の化合物は、本発明の方法において、呼吸制御障害を処置するために有用な少なくとも1つのさらなる化合物との組み合わせで有用である。これらのさらなる化合物は、本発明の化合物、または呼吸障害を処置し、予防またはその症状を減少させることが知られる市販の化合物などの他の化合物を含みうる。一態様では、少なくとも1つの本発明の化合物またはその塩と呼吸障害を処置するために有用な少なくとも1つのさらなる化合物との組み合わせは、呼吸障害の処置および睡眠関連呼吸障害の処置において相加効果、補完効果または相乗効果を示す。

【0128】

非限定的な例では、本発明の化合物またはその塩は、以下の1つまたは複数の薬物との組み合わせで使用することができる：アセタゾラミド、アルミトリン、テオフィリン、カフェイン、メチルプロゲステロンおよび関連化合物、セロトニン作動性モジュレーター、カンナビノイド(ドロナビノールなどであるがそれに限定されない)、ならびにアンパカインとして知られる化合物。アンパカインの非限定的な例としては、ピラセタムおよびアニラセタムなどのピロリジン誘導体ラセタム薬；CX-516(6-(ピペリジン-1-イル-カルボニル)キノキサリン)、CX-546(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-7-イル-(1-ピペリジル)-メタノン)、CX-614(2H,3H,6aH-ピロリジノ(2,1-3',2')-1,3-オキサジノ-(6',5'-5,4)ベンゾ(e)1,4-ジオキサン-10-オン)、CX-691(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-6-イル-ピペリジン-1-イル-メタノン)、CX-717、CX-701、CX-1739、CX-1763およびCX-1837などの一連のベンゾイルピペリジン構造およびベンゾイルピロリジン構造を包含する「CX」系の薬物；シクロチアジドおよびIDRA-21(7-クロロ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,2,4-ベンゾチアジジン 1,1-ジオキシド)などのベンゾチアジド誘導体；LY-392,098、LY-404,187(N-[2-(4'-シアノピフェニル-4-イル)プロピル]プロパン-2-スルホンアミド)、LY-451,646およびLY-503,430(4'-{(1S)-1-フルオロ-2-[(イソプロピルスルホニル)アミノ]-1-メチルエチル}-N-メチルピフェニル-4-カルボキサミド)などのピアリールプロピルスルホンアミドがある。

30

40

【0129】

相乗効果は、例えばシグモイド- E_{max} 方程式(Holford & Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453)、Loewe相加性方程式(Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326)およびメジアン効果方程式(Chou & Talalay, 1984, Adv.

50

Enzyme Regul. 22: 27-55)などの好適な方法を使用して例えば計算することができる。上記で言及した各方程式を実験データに適用することで、薬物組み合わせの効果を評価するために役立つ対応グラフを作成することができる。上記で言及した方程式に関連する対応グラフはそれぞれ濃度-効果曲線、アイソボログラム曲線および組み合わせ指数曲線である。

【0130】

本発明の方法

本発明は、それを必要とする対象において呼吸制御障害または呼吸制御疾患を予防または処置する方法を含む。本方法は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と以下からなる群より選択される少なくとも1つの化合物とを含む薬学的製剤の有効量を対象に投与する段階を含む：N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXIII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXIV)、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-i-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXV)、その塩、およびそれらの任意の組み合わせ。

10

【0131】

本発明はまた、それを必要とする対象において呼吸リズムの不安定化を予防するかまたは呼吸リズムを安定化させる方法を含む。本方法は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と以下からなる群より選択される少なくとも1つの化合物とを含む薬学的製剤の有効量を対象に投与する段階を含む：N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(CLXXIII)、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXIV)、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-i-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン(CLXXV)、その塩、およびそれらの任意の組み合わせ。

20

【0132】

一態様では、呼吸制御障害または呼吸制御疾患は、呼吸抑制、睡眠時無呼吸、未熟児無呼吸、肥満低換気症候群、原発性肺胞低換気症候群、呼吸困難、低酸素症および高炭酸ガス血症からなる群より選択される。別の態様では、呼吸抑制は麻酔薬、鎮静薬、抗不安薬、睡眠薬、アルコールまたは麻薬によって引き起こされる。さらに別の態様では、呼吸制御障害または呼吸制御疾患を処置するために有用な少なくとも1つのさらなる化合物を含む組成物を対象にさらに投与する。さらに別の態様では、少なくとも1つのさらなる化合物は、アセタゾラミド、アルミトリン、テオフィリン、カフェイン、メチルプロゲステロン、セロトニンモジュレーター、カンナビノイドおよびアンパカインからなる群より選択される。さらに別の態様では、製剤を、対象に対する人工呼吸装置または気道陽圧装置の使用と組み合わせて投与する。さらに別の態様では、対象は哺乳動物である。さらに別の態様では、哺乳動物はヒトである。さらに別の態様では、製剤を、吸入、局所、経口、頬側、直腸、経膈、筋肉内、皮下、経皮、くも膜下腔内または静脈内経路によって対象に投与する。

30

【0133】

本発明はまた、それを必要とする対象においてカリウムmaxi-KもしくはBKチャネルの開口チャネル部分を減少または最小化させる方法を含む。本方法は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と少なくとも1つの式(I)の化合物とを含む薬学的製剤の有効量を対象に投与する段階を含む。

40

【0134】

本発明はまた、それを必要とする対象においてTASK-1(KCNK3)チャネルを阻害する方法を含む。本方法は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と少なくとも1つの式(I)の化合物とを含む薬学的製剤の有効量を対象に投与する段階を含む。

【0135】

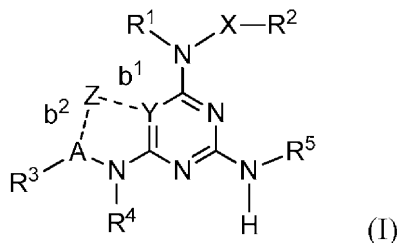
本発明はまた、それを必要とする対象において分時換気量を増大させる方法を含む。本方法は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と少なくとも1つの式(I)の化合物とを

50

含む有効量の薬学的製剤の有効量を対象に投与する段階を含む。

【0136】

一態様では、式(I)の化合物は下記式またはその塩である：



10

式中、

R¹およびR²は独立してH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるか；あるいは、R¹およびR²は一緒になって、3-ヒドロキシ-ペンタン-1,5-ジイル、6-ヒドロキシ-シクロヘプタン-1,4-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、ブタン-1,4-ジイルおよびペンタン-1,5-ジイルからなる群より選択されるビラジカルを形成し；R³はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、-NR¹R²、-C(O)OR¹、アシルまたはアリールであり；R⁴はH、アルキルまたは置換アルキルであり；R⁵はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、-OR¹、-NR¹R²、-C(O)OR¹、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環であるか；あるいは、R³およびR⁵は一緒になって、3,6,9-トリオキサ-ウンデカン-1,11-ジイルおよび3,6-ジオキサ-オクタン-1,8-ジイルからなる群より選択されるビラジカルを形成し；R⁶はH、アルキル、置換アルキルまたはアルケニルであり；Xは結合、OまたはNR⁴であり；YはN、CR⁶またはCであり；ここで

20

YがNまたはCR⁶である場合、結合b¹は存在せず、かつ(i) ZはHであり、結合b²は単結合であり、かつAはCHであるか；あるいは、(ii) Zは存在せず、結合b²は存在せず、かつAは単結合であり；

30

YがCである場合、結合b¹は単結合であり、かつ(i) ZはCH₂であり、結合b²は単結合であり、かつAはCHであるか；あるいは、(ii) ZはCHであり、結合b²は二重結合であり、かつAはCである。

【0137】

別の態様では、式(I)の化合物は以下からなる群より選択される：N-(4,6-ビス-メチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-エチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-シクロプロピルメチル)-N-(6-n-プロピルアミノ)[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-エチルアミノ)-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2-メチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-(メトキシ(メチル)アミノ)-6-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)プロピオンアミド、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン、O-アリール-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン、6-(メトキシ(メチル)アミノ)-N²-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン

40

50

-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン、0-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、6-[1,2]オキサジナン-2-イル-N,N'-ジプロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-イソプロピル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、0-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、6-((ベンジルオキシ)(イソプロピル)アミノ)-N²,N⁴-ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-0-イソプロピル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-イソブチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、6-(メチル(チオフェン-2-イルメトキシ)アミノ)-N²,N⁴-ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-シクロプロピルメチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-エチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ヒドロキシルアミン、4-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4-N-(3-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-プロピル)-アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4-N-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-メチルアミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-(N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-(N-(ピリジン-4-イル-メチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-[N-(3-メトキシ-n-プロピル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル-メチル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(5,8,11-トリオキサ-2,14,16,18,19-ペンタアザビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16(17)-トリエン-17-イル)-N,0-ジメチルヒドロキシルアミン、2,6-ビス-(N-n-プロピルアミノ)-[1,3]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N',N'-ジメチルヒドラジン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-N'-メチルヒドラジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピル)アミノ-7-i-プロピル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2,4-ビス-(n-プロピル)アミノ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、8-(7-メチル-2-(n-プロピルアミノ)-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール、N-(2-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-0-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-0-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N-メチル-N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-i-プロピルアミノ)-1,3-

10

20

30

40

50

ピリミジン、その塩、およびそれらの混合物。別の態様では、式(1)の化合物は以下からなる群より選択される：N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-1,3,5)トリアジン-2-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-1,3,5)トリアジン-2-イル)-N',N'-ジメチルヒドラジン、N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-[(2,6-ビス-n-プロピルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、その塩、およびそれらの混合物。さらに別の態様では、

【0138】

一態様では、対象は哺乳動物である。別の態様では、哺乳動物はヒトである。式(1)の化合物はN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミンまたはその塩である。

10

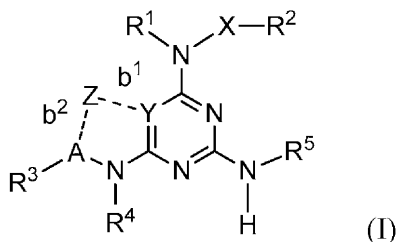
【0139】

一態様では、薬学的製剤を静脈内注入によって投与する。別の態様では、薬学的製剤の注入量は少なくとも約0.016mg/kg/分である。さらに別の態様では、薬学的製剤の注入量は約0.016mg/kg/分である。さらに別の態様では、薬学的組成物の注入量は、対象において少なくとも約726ng/mLの血漿中濃度をもたらす。さらに別の態様では、薬学的組成物の注入量は、哺乳動物において少なくとも約726ng/mLの血漿中濃度をもたらす。

【0140】

本発明はまた、それを必要とする対象において呼吸制御障害または呼吸制御疾患を予防または処置する方法を含む。本方法は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と少なくとも1つの式(1)の化合物またはその塩とを含む薬学的製剤の有効量を対象に投与する段階を含む：

20



式中、

30

R¹およびR²は独立してH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるか；あるいは、R¹およびR²は一緒になって、3-ヒドロキシ-ペンタン-1,5-ジイル、6-ヒドロキシ-シクロヘプタン-1,4-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、ブタン-1,4-ジイルおよびペンタン-1,5-ジイルからなる群より選択されるビラジカルを形成し；R³はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、-NR¹R²、-C(O)OR¹、アシルまたはアリールであり；R⁴はH、アルキルまたは置換アルキルであり；R⁵はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、-OR¹、-NR¹R²、-C(O)OR¹、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環であるか；あるいは、R³およびR⁵は一緒になって、3,6,9-トリオキサ-ウンデカン-1,11-ジイルおよび3,6-ジオキサ-オクタン-1,8-ジイルからなる群より選択されるビラジカルを形成し；R⁶はH、アルキル、置換アルキルまたはアルケニルであり；Xは結合、OまたはNR⁴であり；YはN、CR⁶またはCであり；ここで

40

YがNまたはCR⁶である場合、結合b¹は存在せず、かつ(i) ZはHであり、結合b²は単結合であり、かつAはCHであるか；あるいは、(ii) Zは存在せず、結合b²は存在せず、かつAは単結合であり；

YがCである場合、結合b¹は単結合であり、かつ(i) ZはCH₂であり、結合b²は単結合であり

50

、かつAはCHであるか；あるいは、(ii) ZはCHであり、結合 b^2 は二重結合であり、かつAはCである。

【0141】

本発明はまた、それを必要とする対象において呼吸リズムの不安定化を予防するかまたは呼吸リズムを安定化させる方法を含む。本方法は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と少なくとも1つの式(1)の化合物またはその塩とを含む薬学的製剤の有効量を対象に投与する段階を含む。

【0142】

一態様では、本発明の製剤を投与する段階は対象の呼吸リズムを安定化する。別の態様では、本発明の製剤を投与する段階は対象の分時換気量を増大させる。

10

【0143】

一態様では、不安定化は呼吸制御障害または呼吸制御疾患に関連している。

【0144】

一態様では、呼吸障害または呼吸疾患は、麻薬誘発性呼吸抑制、麻酔薬誘発性呼吸抑制、鎮静薬誘発性呼吸抑制、抗不安薬誘発性呼吸抑制、催眠薬誘発性呼吸抑制、アルコール誘発性呼吸抑制、鎮痛薬誘発性呼吸抑制、睡眠時無呼吸、未熟児無呼吸、肥満低換気症候群、原発性肺胞低換気症候群、呼吸困難、高山病、低酸素症、高炭酸ガス血症および慢性閉塞性肺疾患(COPD)からなる群より選択される。別の態様では、呼吸抑制は麻酔薬、鎮静薬、抗不安薬、催眠剤、アルコールまたは麻薬によって引き起こされる。

20

【0145】

一態様では、呼吸障害または呼吸疾患を処置するために有用な少なくとも1つのさらなる化合物を対象にさらに投与する。別の態様では、少なくとも1つのさらなる化合物は、アセタゾラミド、アルミトリン、テオフィリン、カフェイン、メチルプロゲステロンおよび関連化合物、セロトニン作動性モジュレーター、カンナビノイドおよびアンパカインからなる群より選択される。さらに別の態様では、製剤を、機械的人工呼吸装置または気道陽圧装置の使用と組み合わせて対象に投与する。一態様では、製剤を、吸入、局所、経口、頬側、直腸、膈内、筋肉内、皮下、経皮、くも膜下腔内または静脈内経路によって対象に投与する。別の態様では、対象は、マウス、ラット、フェレット、モルモット、サル、イヌ、ネコ、ウマ、雌ウシ、ブタおよび他の家畜を含むがそれに限定されない哺乳動物である。

30

【0146】

一態様では、対象はヒトである。別の態様では、少なくとも1つの式(1)の化合物は以下からなる群より選択される：N-(4,6-ビス-メチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-エチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-シクロプロピルメチル)-N-(6-n-プロピルアミノ)[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-エチルアミノ)-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2-メチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4-(メトキシ(メチル)アミノ)-6-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)プロピオンアミド、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-メチル-ヒドロキシルアミン、0-アリル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン、6-(メトキシ(メチル)アミノ)-N²-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン、0-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-イソブ

40

50

ロピル-ヒドロキシルアミン、6-[1,2]オキサジナン-2-イル-N,N'-ジブロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-ブロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-イソブロピル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、0-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-ブロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-ブロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-イソブロピル-ヒドロキシルアミン、6-((ベンジルオキシ)(イソブロピル)アミノ)-N²,N⁴-ジブロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-ブロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-0-イソブロピル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-ブロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-イソブチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、6-(メチル(チオフエン-2-イルメトキシ)アミノ)-N²,N⁴-ジブロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、N-(4,6-ビス-n-ブロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-シクロブロピルメチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-ブロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-エチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-ブロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-0-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ヒドロキシルアミン、4-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-6-N-(n-ブロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4-N-(3-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-プロピル)-アミノ-6-N-(n-ブロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4-N-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-メチルアミノ-6-N-(n-ブロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-(N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-(N-(ピリジン-4-イル-メチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-[N-(3-メトキシ-n-ブロピル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、4,6-ビス-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル-メチル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(5,8,11-トリオキサ-2,14,16,18,19-ペンタアザビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16(17)-トリエン-17-イル)-N,0-ジメチルヒドロキシルアミン、2,6-ビス-(N-n-ブロピルアミノ)-[1,3]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(4,6-ビス-n-ブロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N',N'-ジメチルヒドラジン、N-(4,6-ビス-n-ブロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-N'-メチルヒドラジン、2-(n-ブロピル)アミノ-4-(i-ブロピルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-ブロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-ブロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-ブロピル)アミノ-4-(i-ブロピル)アミノ-7-i-ブロピル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2,4-ビス-(n-ブロピル)アミノ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、2-(n-ブロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン、8-(7-メチル-2-(n-ブロピルアミノ)-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール、N-(2-ブロピルアミノ-7H-ピロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-0-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-ブロピルアミノ-7-メチル-ピロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-ブロピルアミノ-7-メチル-ピロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-0-メチル-ヒドロキシルアミン、N-(2-n-ブロピルアミノ-7-メチル-ピロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N-メチル-N-(2-n-ブロピルアミノ-7-メチル-ピロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N,N-ジメチル-N'-(2-n-ブロピルアミノ-7-メチル-ピロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン、N-(2,4-ビス-n-ブロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-(2,4,6-トリス-n-ブロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン、N-(2,4,6-トリス-n-ブロピルアミノ)-1,3-ピリミジン、N-(2,4-ビス-n-ブロピルアミノ)-N-(6-i-ブロピルアミノ)-1,3-ピリミジン、その塩、およびそれらの混合物。

【 0 1 4 7 】

薬学的組成物および製剤

本発明はまた、本発明の方法を実施するための、少なくとも1つの本発明の化合物またはその塩の薬学的組成物の使用を包含する。

【0148】

そのような薬学的組成物は、対象に対する投与に好適な形態での少なくとも1つの本発明の化合物またはその塩からなりうるものであり、あるいは、薬学的組成物は、少なくとも1つの本発明の化合物またはその塩と1つもしくは複数の薬学的に許容される担体、1つもしくは複数のさらなる成分、またはこれらの何らかの組み合わせとを含みうる。当技術分野において周知のように、少なくとも1つの本発明の化合物は、例えば生理学的に許容されるカチオンまたはアニオンと組み合わせた生理学的に許容される塩の形態で、薬学的組成物中に存在しうる。

10

【0149】

一態様では、本発明の方法を実施するために有用な薬学的組成物を、1ng/kg/日～100mg/kg/日の用量を送達するために投与することができる。別の態様では、本発明を実施するために有用な薬学的組成物を、1ng/kg/日～500mg/kg/日の用量を送達するために投与することができる。

【0150】

本発明の薬学的組成物中の有効成分、薬学的に許容される担体および任意のさらなる成分の相対量は、処置される対象の身元、サイズおよび状態、さらには組成物が投与される予定の経路に応じて変動する。例として、組成物は0.1%～100%(w/w)の有効成分を含みうる。

20

【0151】

本発明の方法に有用な薬学的組成物は、吸入、経口、直腸、腔内、非経口、局所、経皮、経肺、鼻腔内、頬側、経眼、くも膜下腔内、静脈内または別の投与経路に好適に開発することができる。本発明の方法の範囲内で有用な組成物は、哺乳動物の脳、脳幹、または中枢神経系の任意の他の部分に直接投与することができる。他の想定される製剤としては放出型(projected)ナノ粒子、リポソーム調製物、有効成分を含有する再封入赤血球、および免疫学に基づく製剤が挙げられる。投与経路は当業者に容易に明らかであり、処置される疾患の種類および重症度、処置される獣医学患者またはヒト患者の種類および年齢などを含む任意の数の要因に依存する。

30

【0152】

本明細書に記載の薬学的組成物の製剤は、薬理学分野において公知のまたは今後開発される任意の方法によって調製することができる。一般に、そのような調製方法は、有効成分を担体または1つもしくは複数の他の副成分と結合させる工程、および次に必要なまたは望ましい場合に生成物を所望の単一用量または複数用量単位に成形または包装する工程を含む。

【0153】

本明細書において使用される「単位用量」とは、所定量の有効成分を含む薬学的組成物の離散量のことである。有効成分の量は、対象に投与される有効成分の投与量、またはそのような投与量の好都合な画分、例えばそのような投与量の2分の1もしくは3分の1と一般に等しい。単位剤形は単一の一日量向け、または複数の一日量(例えば1日当たり約1～4回もしくはそれ以上)のうち1つ向けでありうる。複数の一日量を使用する場合、単位剤形は各用量について同一でも異なってもよい。

40

【0154】

本明細書において示される薬学的組成物の記載は、ヒトに対する倫理的投与に好適な薬学的組成物を主に対象とするが、当業者は、そのような組成物がすべての種類の動物に対する投与に一般に好適であると理解するであろう。様々な動物に対する投与に好適な組成物を与えるためにヒトに対する投与に好適な薬学的組成物を修正することは十分に理解されており、通常の知識を有する獣医薬理学者は、そのような修正を実験によるとしても単に通常の実験で設計および実行することができる。本発明の薬学的組成物の投与が想定さ

50

れる対象としては、ヒトおよび他の霊長類、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコおよびイヌなどの商業的に関連性のある哺乳動物を含む哺乳動物が挙げられるがそれに限定されない。

【0155】

一態様では、本発明の組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤または担体を使用して製剤化される。一態様では、本発明の薬学的組成物は、治療有効量の少なくとも1つの本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを含む。有用な薬学的に許容される担体としてはグリセリン、水、食塩水、エタノール、ならびにリン酸塩および有機酸塩などの他の薬学的に許容される塩の溶液が挙げられるがそれに限定されない。これらのおよび他の薬学的に許容される担体の例はRemington's Pharmaceutical Sciences (1991, Mack Publication Co., New Jersey)に記載されている。

10

【0156】

担体は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど)、その好適な混合物、ならびに植物油を例えば含有する溶媒または分散媒でありうる。例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合に必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用により、適当な流動性を維持することができる。微生物の作用の阻止を各種抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどで実現することができる。多くの場合、等張化剤、例えば糖、塩化ナトリウム、またはマンニトールおよびソルビトールなどの多価アルコールを組成物中に含むことが好ましい。注射用組成物の長期吸収を、組成物中に吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを含むことでもたすことができる。一態様では、薬学的に許容される担体はDMSO単独ではない。

20

【0157】

製剤は、経口、非経口、経鼻、吸入、静脈内、皮下、経皮、経腸、または当技術分野に公知である任意の他の好適な投与様式に好適な、通常の賦形剤、すなわち薬学的に許容される有機または無機担体物質との混合物として使用することができる。薬学的調製物は滅菌されていてもよく、所望であれば、補助剤、例えば潤滑剤、保存料、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、緩衝剤、着色物質、香味物質および/または芳香物質などと混合されていてもよい。所望であれば、それらを他の活性薬剤、例えば他の鎮痛薬と組み合わせてもよい。本明細書において使用される「さらなる成分」としては、薬学的担体として使用可能な1つまたは複数の成分が挙げられるがそれに限定されない。

30

【0158】

本発明の組成物は、該組成物の総重量の約0.005%~2.0%の保存料を含みうる。保存料は、環境中の汚染物質に対する曝露の場合の損傷を防止するために使用される。本発明に従って有用な保存料の例としては、ベンジルアルコール、ソルビン酸、パラベン、イミド尿素、およびその組み合わせからなる群より選択されるものが挙げられるがそれに限定されない。特に好ましい保存料は、約0.5%~2.0%のベンジルアルコールと0.05%~0.5%のソルビン酸との組み合わせである。

40

【0159】

本組成物は、化合物の分解を阻害する抗酸化剤およびキレート剤を含むことが好ましい。いくつかの化合物に好ましい抗酸化剤は、好ましい範囲が組成物の総重量の約0.01重量%~0.3重量%のBHT、BHA、 α -トコフェロールおよびアスコルビン酸、より好ましくは0.03重量%~0.1重量%の範囲のBHTである。好ましくは、キレート剤は組成物の総重量の0.01重量%~0.5重量%の量で存在する。特に好ましいキレート剤としては、組成物の総重量の約0.01重量%~0.20重量%の重量範囲、より好ましくは0.02重量%~0.10重量%の範囲のエデト酸塩(例えばエデト酸二ナトリウム)およびクエン酸が挙げられる。キレート剤は、製剤の有効期間に不利益でありうる組成物中の金属イオンをキレート化するために有用である。BHTおよびエデト酸二ナトリウムがいくつかの化合物に特に好ましいそれぞれ抗酸化剤およびキレート剤であるが、当業者に公知である他の好適でかつ同等の抗酸化剤およびキレ

50

ート剤でそれを置き換えてもよい。

【0160】

通常の方法を使用して液体懸濁液を調製することで水性または油性媒体中の有効成分の懸濁液を得ることができる。水性媒体としては例えば水および等張食塩水が挙げられる。油性媒体としては例えばアーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油などの植物油、精留植物油、および流動パラフィンなどの鉱物油が挙げられる。液体懸濁液は、懸濁化剤、分散剤または湿潤剤、乳化剤、粘滑剤、保存料、緩衝剤、塩、香味料、着色料および甘味料を含むがそれに限定されない1つまたは複数のさらなる成分をさらに含む。油性懸濁液は増粘剤をさらに含む。公知の懸濁化剤としてはソルビトールシロップ、硬化食用脂、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、アラビアゴム、およびカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース誘導体が挙げられるがそれに限定されない。公知の分散剤または湿潤剤としてはレシチンなどの天然ホスファチド、アルキレンオキシドと脂肪酸、長鎖脂肪族アルコール、脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステル、または脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合物(例えばそれぞれステアリン酸ポリオキシエチレン、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートおよびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)が挙げられるがそれに限定されない。公知の乳化剤としてはレシチンおよびアラビアゴムが挙げられるがそれに限定されない。公知の保存料としてはパラ-ヒドロキシ安息香酸メチル、エチルまたはn-プロピル、アスコルビン酸、およびソルビン酸が挙げられるがそれに限定されない。公知の甘味料としては例えばグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、スクロースおよびサッカリンが挙げられる。油性懸濁液用の公知の増粘剤としては例えば蜜ろう、固形パラフィンおよびセチルアルコールが挙げられる。

10

20

【0161】

水性または油性溶媒中の有効成分の液体溶液は、液体懸濁液と実質的に同様にして調製することができるが、主要な違いは有効成分を溶媒に懸濁させるといよりもむしろ溶解させるということである。本明細書において使用される「油性」液体とは、炭素含有液体分子を含有しかつ水よりも低い極性を示す液体のことである。本発明の薬学的組成物の液体溶液は、液体懸濁液に関して記載の各成分を含むものである。懸濁化剤が溶媒中の有効成分の溶解に必ずしも役立つわけではないと理解されよう。水性溶媒としては例えば水および等張食塩水が挙げられる。油性溶媒としては例えばアーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油などの植物油、精留植物油、および流動パラフィンなどの鉱物油が挙げられる。

30

【0162】

本発明の薬学的調製物の粉末製剤および顆粒製剤は公知の方法を使用して調製することができる。そのような製剤は対象に直接投与することもでき、例えば錠剤を形成するために、カプセル剤を充填するために、または水性もしくは油性媒体をそれに加えることで水性もしくは油性の溶液もしくは懸濁液を調製するために使用することもできる。これらの各製剤は分散剤または湿潤剤、懸濁化剤、および保存料の1つまたは複数のさらなる成分もこれらの製剤に含まれる。充填剤および甘味料、香味料または着色料などのさらなる成分もこれらの製剤に含まれる。

40

【0163】

本発明の薬学的組成物は水中油型乳剤または油中水型乳剤の形態で調製、包装または販売してもよい。油相はオリーブ油もしくはラッカセイ油などの植物油、流動パラフィンなどの鉱物油、またはこれらの混合物でありうる。そのような組成物は、アラビアゴムまたはトラガカントゴムなどの天然ゴム、大豆またはレシチンホスファチドなどの天然ホスファチド、ソルビタンモノオレエートなどの、脂肪酸と無水ヘキシトールとの組み合わせから誘導されるエステルまたは部分エステル、およびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどの、そのような部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物などの1つまた

50

は複数の乳化剤をさらに含みうる。これらの乳剤は、甘味料または香味料を例えば含むさらなる成分を含有してもよい。

【0164】

材料を化学組成物に含浸するかまたは材料を化学組成物でコーティングするための方法は、当技術分野において公知であり、化学組成物を表面上に堆積または結合させる方法、材料の合成(すなわち例えば生理学的に分解可能な材料による)中に化学組成物を材料の構造中に組み入れる方法、および水性または油性の溶液または懸濁液を吸収性材料中に後続の乾燥ありまたはなしで吸収させる方法が挙げられるがそれに限定されない。

【0165】

投与/投薬

10

投与レジメンは、何が有効量を構成するかに影響を与えることがある。治療用製剤は、呼吸障害事象の発症の前または後のいずれかに患者に投与することができる。さらに、いくつかの分割投薬量および時差投薬量を毎日または順次投与してもよく、あるいは用量を連続注入してもよく、ボラス注射してもよい。さらに、治療用製剤の投薬量を、急迫した治療状況または予防状況が示すように比例的に増大または減少させることができる。

【0166】

患者、好ましくは哺乳動物または鳥類、より好ましくはヒトに対する本発明の組成物の投与は、公知の手法を使用して、患者における呼吸制御障害を処置するために有効な投薬量および期間で行うことができる。治療効果を得るために必要な治療用化合物の有効量は、使用される特定の化合物の活性; 投与時間; 化合物の排出速度; 処置の持続時間; 化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物または材料; 処置される患者の疾患または障害の状況、年齢、性別、体重、状態、全身的健康および既往歴、ならびに医学分野において周知である同様の要因などの要因によって変動しうる。最適な治療応答を与えるように投薬レジメンを調整することができる。例えば、いくつかの分割用量を毎日投与してもよく、あるいは、急迫した治療状況が示すように用量を比例的に減少させてもよい。本発明の治療用化合物の有効量範囲の非限定的な例は約0.01mg/kgから50mg/kg体重/日である。当業者は、関連性のある要因を検討し、過度の実験なしに治療用化合物の有効量に関する決定を行うことができるであろう。

20

【0167】

化合物は、1日数回の頻度で動物に投与することができ、あるいはより少ない頻度で、例えば1日1回、週1回、2週間に1回、月に1回、またはさらに少ない頻度で、例えば数ヶ月に1回、さらには年1回またはそれ未満で投与することができる。1日当たりの化合物の投薬量を非限定的な例では毎日、隔日、2日おき、3日おき、4日おきまたは5日おきに投与することができる。例えば、隔日投与では、1日当たり5mgの投薬を月曜日に開始し、第1の引き続く1日当たり5mgの用量を水曜日に投与し、第2の引き続く1日当たり5mgの用量を金曜日に投与することができる。投薬頻度は、当業者には容易に明らかであり、処置される疾患の種類および重症度、動物の種類および年齢などであるがそれに限定されない任意の数の要因に依存する。

30

【0168】

本発明の薬学的組成物中の有効成分の実際の投薬量レベルは、患者に対して毒性であることなく、所望の特定患者に対する治療応答、所望の組成および所望の投与様式を実現するために有効な有効成分の量を得るように変動しうる。

40

【0169】

当技術分野において通常の知識を有する医師、例えば内科医または獣医は、薬学的組成物の所望の有効量を容易に決定および処方することができる。例えば、内科医または獣医は、薬学的組成物に使用される本発明の化合物の投薬を、所望の治療効果を得るために必要なレベルよりも低いレベルで開始し、所望の効果が得られるまで投薬量を徐々に増大させることができる。

【0170】

特定の態様では、投与の容易さおよび投与量の均一性が理由で、単位剤形で化合物を製

50

剤化することが特に有利である。本明細書において使用される単位剤形とは、処置される患者用の単位投薬量として適した物理的に別々の単位を意味し、各単位は、所要の薬学的担体と共同して所望の治療効果を生成するように計算される所定量の治療用化合物を含有する。本発明の単位剤形は(a)治療用化合物の独自の特徴、および実現すべき特定の治療効果、ならびに(b)患者における呼吸障害の処置用にそのような治療用化合物を処方/製剤化する技術分野に内在的な限界により決定づけられかつそれに直接依存する。

【0171】

一態様では、本発明の組成物は、1日当たり1~5回またはそれ以上の範囲の投薬で患者に投与される。別の態様では、本発明の組成物は、1日1回、2日に1回、3日に1回~週1回、および2週間に1回を含むがそれに限定されない投薬の範囲で患者に投与される。当業者には、本発明の様々な組み合わせ組成物の投与頻度が、年齢、処置すべき疾患または障害、性別、全身的健康、および他の要因を含むがそれに限定されない多くの要因に応じて対象毎に異なるということは容易に明らかであろう。したがって、本発明を、任意の特定の投薬レジームに限定されると解釈すべきではなく、任意の患者に投与される正確な投薬量および組成は、主治医が患者に関するすべての他の要因を考慮に入れて決定する。

10

【0172】

投与用の本発明の化合物は、約1 μ g~約7,500mg、約20 μ g~約7,000mg、約40 μ g~約6,500mg、約80 μ g~約6,000mg、約100 μ g~約5,500mg、約200 μ g~約5,000mg、約400 μ g~約4,000mg、約800 μ g~約3,000mg、約1mg~約2,500mg、約2mg~約2,000mg、約5mg~約1,000mg、約10mg~約750mg、約20mg~約600mg、約30mg~約500mg、約40mg~約400mg、約50mg~約300mg、約60mg~約250mg、約70mg~約200mg、約80mg~約150mg、およびそれらの間のあらゆる整数増分または部分増分の範囲でありうる。

20

【0173】

いくつかの態様では、本発明の化合物の用量は約0.5 μ gから約5,000mgである。いくつかの態様では、本明細書に記載の組成物に使用される本発明の化合物の用量は約5,000mg未満、または約4,000mg未満、または約3,000mg未満、または約2,000mg未満、または約1,000mg未満、または約800mg未満、または約600mg未満、または約500mg未満、または約200mg未満、または約50mg未満である。同様に、いくつかの態様では、本明細書に記載の第2の化合物の用量は約1,000mg未満、または約800mg未満、または約600mg未満、または約500mg未満、または約400mg未満、または約300mg未満、または約200mg未満、または約100mg未満、または約50mg未満、または約40mg未満、または約30mg未満、または約25mg未満、または約20mg未満、または約15mg未満、または約10mg未満、または約5mg未満、または約2mg未満、または約1mg未満、または約0.5mg未満、およびそれらのあらゆる整数増分もしくは部分増分である。

30

【0174】

一態様では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物を単独でまたは第2の医薬品と組み合わせる容器と；患者における呼吸障害を処置し、予防しまたはその1つもしくは複数の症状を減少させるために該化合物を使用するための説明書とを含む、包装された薬学的組成物に関する。

【0175】

「容器」という用語は、薬学的組成物を保持するための任意の入れ物を含む。例えば、一態様では、容器は、薬学的組成物を収容する包装である。他の態様では、容器は、薬学的組成物を収容する包装ではなく、すなわち、容器は、包装された薬学的組成物または包装されていない薬学的組成物と該薬学的組成物の使用説明書とを収容するボックスまたはバイアルなどの入れ物である。さらに、包装技術は当技術分野において周知である。薬学的組成物の使用説明書が、該薬学的組成物を収容する包装上に含まれるものであり、したがって該説明書と包装製品との機能的関係性が増大すると理解すべきである。しかし、説明書が、化合物がその意図される機能を、例えば対象における呼吸障害の処置、予防または減少を行う能力に関する情報を含みうると理解すべきである。

40

【0176】

50

投与経路

任意の本発明の組成物の投与経路としては吸入、経口、経鼻、直腸、非経口、舌下、経皮、経粘膜(例えば舌下、経舌、(経)頬側、(経)尿道、腔内(例えば経腔的および腔周囲)、鼻腔(内)ならびに(経)直腸)、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、くも膜下腔内、皮下、筋肉内、皮内、動脈内、静脈内、気管支内、吸入、腹腔内、胸腔内、胸膜内、ならびに局所投与が挙げられる。

【0177】

好適な組成物および剤形としては例えば錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、ゲルカプセル剤、トローチ剤、分散剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、顆粒剤、ビーズ剤、経皮パッチ剤、ゲル剤、散剤、ペレット剤、マグマ剤、舐剤、クリーム剤、ペースト剤、プラスチック剤、ローション剤、ディスク剤、坐薬、経鼻または経口投与用液体スプレー剤、吸入用乾燥粉末製剤またはエアゾール製剤、膀胱内投与用組成物および製剤などが挙げられる。本発明において有用であろう製剤および組成物は、本明細書に記載の特定の製剤および組成物に限定されないと理解すべきである。

10

【0178】

経口投与

経口適用では、錠剤、糖衣錠剤、液剤、液滴剤、坐薬、またはカプセル剤、カプレット剤およびゲルカプセル剤が特に好適である。経口投与に好適な他の製剤としては粉末もしくは顆粒製剤、水性もしくは油性懸濁剤、水性もしくは油性液剤、ペースト剤、ゲル剤、練り歯磨き剤、洗口剤、コーティング、オーラルリンス、または乳剤が挙げられるがそれに限定されない。経口的使用が意図される組成物は、当技術分野において公知である任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、錠剤の製造に好適である不活性で無毒の薬学的賦形剤からなる群より選択される1つまたは複数の薬剤を含有しうる。そのような賦形剤としては例えば、ラクトースなどの不活性希釈剤；コーンスターチなどの造粒剤および崩壊剤；デンプンなどの結合剤；ならびにステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤が挙げられる。

20

【0179】

錠剤は、コーティングされていなくてもよく、あるいは、対象の胃腸管内での遅延崩壊を実現することで有効成分の持続放出および吸収が行われるように公知の方法を使用してコーティングされていてもよい。例として、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンなどの材料を使用して錠剤をコーティングすることができる。さらに例として、米国特許第4,256,108号；第4,160,452号；および第4,265,874号に記載の方法を使用して錠剤をコーティングすることで浸透圧制御放出錠剤を形成することができる。錠剤は、甘味料、香味料、着色料、保存料、または薬学的に上品で口当たりの良い調製物を与えるためのこれらの何らかの組み合わせをさらに含みうる。

30

【0180】

有効成分を含む硬カプセル剤は、ゼラチンなどの生理学的に分解可能な組成物を使用して作製することができる。そのような硬カプセル剤は有効成分を含むものであり、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンなどの不活性固体希釈剤を例えば含むさらなる成分をさらに含みうる。

40

【0181】

有効成分を含む軟ゼラチンカプセル剤は、ゼラチンなどの生理学的に分解可能な組成物を使用して作製することができる。そのような軟カプセル剤は有効成分を含むものであり、有効成分は水、またはピーナッツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油などの油媒体と混合されていてもよい。

【0182】

経口投与では、本発明の化合物は、結合剤；充填剤；潤滑剤；崩壊剤；または湿潤剤などの薬学的に許容される賦形剤によって通常の手段で調製される錠剤またはカプセル剤の形態でありうる。所望であれば、錠剤を好適な方法およびコーティング材料、例えばペンシルベニア州ウエストポイントのColorconから入手可能なOPADRY(商標)フィルムコーティ

50

ングシステム(例えばOPADRY(商標)OY型、OYC型、有機腸溶性OY-P型、水性腸溶性OY-A型、OY-PM型、およびOPADRY(商標)White、32K18400)を使用してコーティングすることができる。

【0183】

経口投与用の液体調製物は液剤、シロップ剤または懸濁剤の形態でありうる。液体調製物は、懸濁化剤(例えばソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは硬化食用脂); 乳化剤(例えばレシチンまたはアラビアゴム); 非水性媒体(例えばアーモンド油、油性エステルまたはエチルアルコール); および保存料(例えばパラ-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸)などの薬学的に許容される添加剤によって通常の手段で調製することができる。経口投与に好適である本発明の薬学的組成物の液体製剤は、液体形態、または使用前に水もしくは別の好適な媒体による再構成が意図される乾燥製品の形態のいずれかで調製、包装または販売することができる。

10

【0184】

有効成分を含む錠剤は、有効成分を場合によっては1つまたは複数のさらなる成分と共に圧縮または成形することによって例えば作製することができる。圧縮錠剤は、結合剤、潤滑剤、賦形剤、界面活性剤および分散剤の1つまたは複数と場合によって混合されている粉末調製物または顆粒調製物などの易流動性形態の有効成分を好適な装置中で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、有効成分と、薬学的に許容される担体と、少なくとも混合物を湿らせるために十分な液体との混合物を好適な装置中で成形することによって調製することができる。錠剤の製造に使用される薬学的に許容される賦形剤としては不活性希釈剤、造粒剤および崩壊剤、結合剤、ならびに潤滑剤が挙げられるがそれに限定されない。公知の分散剤としてはジャガイモデンプンおよびデンプングリコール酸ナトリウムが挙げられるがそれに限定されない。公知の界面活性剤としてはラウリル硫酸ナトリウムが挙げられるがそれに限定されない。公知の希釈剤としては炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、結晶セルロース、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウムおよびリン酸ナトリウムが挙げられるがそれに限定されない。公知の造粒剤および崩壊剤としてはコーンスターチおよびアルギン酸が挙げられるがそれに限定されない。公知の結合剤としてはゼラチン、アラビアゴム、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられるがそれに限定されない。公知の潤滑剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、シリカおよびタルクが挙げられるがそれに限定されない。

20

30

【0185】

有効成分の出発粉末または他の粒子状材料を改質するための造粒技術は薬学分野において周知である。典型的には、粉末を結合剤材料と混合して、「造粒物」と呼ばれるより大きく恒久的な易流動性の凝集体または顆粒にする。例えば、溶媒を使用する「湿式」造粒プロセスは、粉末を結合剤材料と一緒にし、湿式造粒塊の形成を生じさせる条件下で水または有機溶媒で湿らせ、次に造粒塊から必ず溶媒を蒸発させることを一般に特徴とする。

【0186】

溶融造粒は一般に、本質的に水または他の液体溶媒の添加の非存在下での粉末材料または他の材料の造粒を促進するための、室温で固体または半固体である(すなわち相対的に低い軟化点または融点の範囲を有する)材料の使用に本質がある。低融点固体は、融点範囲の温度に加熱される際に液化して結合剤または造粒媒体として作用する。液化固体は、それが接触する粉末材料の表面上に拡散し、冷却時に、最初の材料と一緒に結合した固体造粒塊を形成する。次に得られた溶融造粒物を、経口剤形を調製するために、錠剤プレスに供するかまたはカプセル化することができる。溶融造粒は、固体分散体または固溶体を形成することで有効成分(すなわち薬物)の溶解速度およびバイオアベイラビリティを向上させる。

40

【0187】

米国特許第5,169,645号では、改善された流動性を有する直接圧縮性ワックス含有顆粒が開示されている。顆粒は、ワックスを溶融物中で特定の流動性向上添加剤と混合した後

50

、混合物を冷却および造粒する際に得られる。特定の態様では、ワックスと添加剤との溶融組み合わせ中でワックスそれ自体のみが溶融し、他の場合では、ワックスと添加剤との両方が溶融する。

【0188】

本発明はまた、本発明の方法の範囲内で有用な1つまたは複数の化合物の遅延放出を行う層と、本発明の方法の範囲内で有用な1つまたは複数の化合物の即時放出を行うさらなる層とを含む、多層錠剤を含む。ワックス/pH感受性ポリマー混合物を使用して、有効成分が封入されることでその遅延放出を確実にする胃不溶性組成物を得ることができる。

【0189】

非経口投与

本明細書において使用される、薬学的組成物の「非経口投与」は、対象の組織への物理的開口、および組織内の開口部を通じた薬学的組成物の投与を特徴とする、任意の投与経路を含む。したがって、非経口投与としては、組成物の注射、外科的切開を通じての組成物の適用、組織貫通性非外科的創傷を通じての組成物の適用などによる薬学的組成物の投与が挙げられるがそれに限定されない。特に、非経口投与は、皮下注射、静脈内注射、腹腔内注射、筋肉内注射、胸骨内注射および腎透析注入技術を含むがそれに限定されないように想定される。

【0190】

非経口投与に好適な薬学的組成物の製剤は、有効成分と滅菌水または滅菌等張食塩水などの薬学的に許容される担体との組み合わせを含む。そのような製剤は、ボーラス投与または連続投与に好適な形態で調製、包装または販売することができる。注射用製剤は、例えばアンプル中、または保存料を収容する複数用量容器中の単位剤形で調製、包装または販売することができる。非経口投与用製剤としては懸濁剤、液剤、油性または水性媒体中乳剤、ペースト剤、および埋め込み式持続放出または生分解性製剤が挙げられるがそれに限定されない。そのような製剤は、懸濁化剤、安定剤または分散剤を含むがそれに限定されない1つまたは複数のさらなる成分をさらに含みうる。非経口投与用製剤の一態様では、有効成分は、再構成組成物の非経口投与前に好適な媒体(例えば滅菌パイロジェンフリー水)で再構成される乾燥(すなわち粉末または顆粒)形態で与えられる。

【0191】

薬学的組成物は、滅菌注射用の水性または油性懸濁剤または液剤の形態で調製、包装または販売することができる。この懸濁剤または液剤は、公知の技術に従って製剤化することができ、有効成分に加えて、本明細書に記載の分散剤、湿潤剤または懸濁化剤などのさらなる成分を含みうる。そのような滅菌注射用製剤は、例えば水または1,3-ブタンジオールなどの無毒の非経口的に許容される希釈剤または溶媒を使用して調製することができる。他の許容される希釈剤および溶媒としてはリンゲル液、等張塩化ナトリウム溶液、および合成モノグリセリドまたはジグリセリドなどの不揮発性油が挙げられるがそれに限定されない。有用な他の非経口的に投与可能な製剤としては、有効成分を微結晶形態で、リポソーム調製物で、または生分解性ポリマー系の一成分として含む製剤が挙げられる。持続放出または埋め込み用組成物は、乳濁液、イオン交換樹脂、難溶性ポリマーまたは難溶性塩などの薬学的に許容されるポリマー材料または疎水性材料を含みうる。

【0192】

局所投与

医薬品の局所投与の障壁は表皮の角質層である。角質層は、タンパク質、コレステロール、スフィンゴ脂質、遊離脂肪酸および様々な他の脂質で構成される抵抗性の高い層であり、角化細胞および生細胞を含む。角質層を通じた化合物の浸透率(流量)を制限する要因の1つは、皮膚表面上に付加または適用可能な活性物質の量である。皮膚の単位面積当たりに適用される活性物質の量が多いほど、皮膚表面と皮膚の下層との間の濃度勾配が大きくなり、したがって皮膚を通じての活性物質の拡散力が大きくなる。したがって、比較的大きな濃度の有効物質を含有する製剤は、比較的小さな濃度を有するが他のすべてのことが同じである製剤よりも、皮膚を通じて活性物質をより多く、より一貫した比率で浸透さ

10

20

30

40

50

せる可能性が高い。

【0193】

局所投与に好適な製剤としてはリニメント剤、ローション剤、クリーム剤などの水中油型もしくは油中水型乳剤、軟膏剤またはペースト剤、および液剤または懸濁剤などの液体または半液体調製物が挙げられるがそれに限定されない。局所投与可能な製剤は例えば約1%～約10%(w/w)の有効成分を含みうるが、有効成分の濃度の高さは溶媒中の有効成分の溶解度限界と同じであることがある。局所投与用製剤は、本明細書に記載の1つまたは複数のさらなる成分をさらに含む。

【0194】

浸透促進剤を使用することができる。これらの材料は、皮膚を通じた薬物の浸透率を増大させる。当技術分野における典型的な促進剤としてはエタノール、グリセロールモノラウレート、PGML(ポリエチレングリコールモノラウレート)、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。他の促進剤としてはオレイン酸、オレイルアルコール、エトキシジグリコール、ラウロカプラム、アルカンカルボン酸、ジメチルスルホキシド、極性脂質またはN-メチル-2-ピロリドンが挙げられる。

【0195】

本発明のいくつかの組成物の局所送達に許容される1つの媒体はリポソームを含有しうる。リポソームの組成およびそれらの使用は当技術分野において公知である(例えばConstanzaの米国特許第6,323,219号を参照)。

【0196】

代替態様では、局所的に活性な薬学的組成物は、補助剤、抗酸化剤、キレート剤、界面活性剤、発泡剤、湿潤剤、乳化剤、増粘剤、緩衝剤、保存料などの他の成分と組み合わせてもよい。別の態様では、浸透促進剤が組成物に含まれており、浸透促進剤を欠く組成物に対して角質層中へのおよび角質層を通じた有効成分の経皮浸透を向上させる上で有効である。オレイン酸、オレイルアルコール、エトキシジグリコール、ラウロカプラム、アルカンカルボン酸、ジメチルスルホキシド、極性脂質またはN-メチル-2-ピロリドンを含む様々な浸透促進剤が当業者に公知である。別の局面では、組成物は屈水性剤をさらに含むものであり、屈水性剤は、角質層の構造の無秩序を増大させるように機能し、したがって角質層を通じた輸送の増大を可能にする。イソプロピルアルコール、プロピレングリコールまたはナトリウムキシレンスルホネートなどの様々な屈水性剤が当業者に公知である。

【0197】

局所的に活性な薬学的組成物は、所望の変化を行うために有効な量で適用すべきである。本明細書において使用される「有効量」とは、変化が望まれる皮膚表面の領域を覆うために十分な量を意味するものとする。活性化化合物は組成物の約0.0001重量%～約15重量%の量で存在すべきである。より好ましくは、組成物の約0.0005%～約5%の量で存在すべきであり、最も好ましくは、組成物の約0.001%～約1%の量で存在すべきである。そのような化合物は合成由来でも天然由来でもよい。

【0198】

頬側投与

本発明の薬学的組成物は、頬側投与に好適な製剤として調製、包装または販売することができる。そのような製剤は、通常の方法を使用して作製される錠剤または舐剤の形態で例えばありうるものであり、例えば0.1～20%(w/w)の有効成分を含有しうるものであり、残部は経口的に溶解性または分解性の組成物、および場合によって本明細書に記載の1つまたは複数のさらなる成分を含む。あるいは、頬側投与に好適な製剤は、有効成分を含む、粉末、またはエアゾール化もしくは微粒化した溶液もしくは懸濁液を含む。そのような粉末、エアゾール化またはエアゾール化製剤は、分散時に約0.1～約200ナノメートルの範囲の平均粒径または液滴径を示すことが好ましく、本明細書に記載の1つまたは複数のさらなる成分をさらに含む。本明細書に記載の製剤の例は網羅的なものではなく、本発明が、本明細書に記載されていないが当業者に公知であるこれらのおよび他の製剤の

さらなる修正を含むと理解されよう。

【0199】

直腸投与

本発明の薬学的組成物は、直腸投与に好適な製剤として調製、包装または販売することができる。そのような組成物は例えば坐薬、停留浣腸製剤、および直腸または結腸洗浄用液剤の形態でありうる。

【0200】

坐薬製剤は、有効成分と、普通の室温(すなわち約20℃)で固体でありかつ対象の直腸温度(すなわち健康なヒトでは約37℃)で液体である非刺激性の薬学的に許容される賦形剤とを組み合わせることで作製することができる。好適な薬学的に許容される賦形剤としてはカカオバター、ポリエチレングリコールおよび様々なグリセリドが挙げられるがそれに限定されない。坐薬製剤は、抗酸化剤および保存料を含むがそれに限定されない様々なさらなる成分をさらに含みうる。

【0201】

停留浣腸製剤、または直腸もしくは結腸洗浄用液剤は、有効成分と薬学的に許容される液体担体とを組み合わせることで作製することができる。当技術分野において周知のように、浣腸製剤は、対象の直腸の解剖学的形態に適応した送達装置を使用して投与することができ、該送達装置内に包装することができる。浣腸製剤は、抗酸化剤および保存料を含むがそれに限定されない様々なさらなる成分をさらに含みうる。

【0202】

さらなる投与形態

本発明のさらなる剤形としては米国特許第6,340,475号、第6,488,962号、第6,451,808号、第5,972,389号、第5,582,837号および第5,007,790号に記載の剤形が挙げられる。本発明のさらなる剤形としては米国特許出願公開第20030147952号、第20030104062号、第20030104053号、第20030044466号、第20030039688号および第20020051820号に記載の剤形も挙げられる。本発明のさらなる剤形としてはPCT出願WO 03/35041号、WO 03/35040号、WO 03/35029号、WO 03/35177号、WO 03/35039号、WO 02/96404号、WO 02/32416号、WO 01/97783号、WO 01/56544号、WO 01/32217号、WO 98/55107号、WO 98/11879号、WO 97/47285号、WO 93/18755号およびWO 90/11757号に記載の剤形も挙げられる。

【0203】

制御放出製剤および薬物送達システム

本発明の薬学的組成物の制御放出または持続放出製剤は、通常の技術を使用して作製することができる。いくつかの場合では、使用される剤形は、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、浸透膜、浸透圧系、多層コーティング、微粒子、リポソームもしくはミクロスフェア、または所望の放出プロファイルを与える様々な割合でのそれらの組み合わせを例えば使用する、剤形中の1つまたは複数の有効成分の緩徐放出または制御放出として与えることができる。本明細書に記載のものを含む、当業者に公知の好適な制御放出製剤は、本発明の薬学的組成物での使用のために容易に選択することができる。したがって、制御放出に適応した、錠剤、カプセル剤、ゲルカプセル剤およびカプレット剤などの経口投与に好適な単一の単位剤形が、本発明に包含される。

【0204】

大部分の薬学的制御放出製品は、その非制御性の対応物が実現する薬物治療に比べて薬物治療を改善するという共通の目標を有する。理想的には、医学的処置における最適に設計された制御放出製剤の使用は、最小量の時間で状態を治療または制御するために使用される最小限の原薬を特徴とする。制御放出製剤の利点としては、薬物の活性の長期化、投薬頻度の減少、および患者コンプライアンスの増大が挙げられる。さらに、制御放出製剤は、作用の発生時間、または薬物の血中レベルなどの他の特性に影響を与えるために使用でき、したがって、副作用の出現に影響を与えることができる。

【0205】

大部分の制御放出製剤は、所望の治療効果を迅速に生成する量の薬物を最初に放出する

ように、また長期間にわたってこのレベルの治療効果を維持する他の量の薬物を徐々に連続して放出するように設計される。この一定の薬物レベルを体内で維持するために、身体から代謝および排泄される薬物の量を置き換える速度で、薬物を剤形から放出しなければならない。

【0206】

有効成分の制御放出は、様々な誘導因子、例えばpH、温度、酵素、水、または他の生理条件もしくは化合物によって刺激することができる。本発明の文脈での「制御放出成分」という用語は、ポリマー、ポリマーマトリックス、ゲル、浸透膜、リポソームもしくはミクロスフェア、または有効成分の制御放出を容易にするそれらの組み合わせを含むがそれに限定されない化合物として本明細書において定義される。

10

【0207】

特定の態様では、本発明の製剤は短期放出、急速オフセット、ならびに制御放出、例えば持続放出、遅延放出およびパルス放出製剤でありうるがそれに限定されない。

【0208】

持続放出という用語は、その通常の意味で使用されるものであり、長期間にわたって薬物を徐々に放出しかつ、必ずというわけではないが長期間にわたって薬物の実質的に一定の血中レベルをもたらさう、薬物製剤を意味する。期間は1ヶ月以上の長さでありうるものであり、ボーラス形態で投与される同一量の薬剤よりも長い放出であるべきである。

【0209】

持続放出では、化合物に持続放出性を与える好適なポリマーまたは疎水性材料と共に化合物を製剤化することができる。したがって、本発明の方法で使用される化合物は、微粒子の形態で例えば注射によって、またはオブラートもしくはディスクの形態で埋め込みによって、投与することができる。

20

【0210】

本発明の好ましい態様では、持続放出製剤を使用して、本発明の化合物を、患者に単独でまたは別の医薬品と組み合わせて投与する。

【0211】

遅延放出という用語は、その通常の意味で本明細書において使用されるものであり、薬物投与に続く何らかの遅延の後に薬物を初めて放出しかつ、必ずというわけではないが約10分から最大約12時間の遅延を含みうる、薬物製剤を意味する。

30

【0212】

パルス放出という用語は、その通常の意味で使用されるものであり、薬物投与後にパルス状の血漿プロファイルを生成するように薬物の放出を行う薬物製剤を意味する。

【0213】

即時放出という用語は、その通常の意味で使用されるものであり、薬物投与後直ちに薬物の放出を行う薬物製剤を意味する。

【0214】

本明細書において使用される短期とは、薬物投与後約8時間、約7時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間、約1時間、約40分、約20分または約10分、およびそれらのあらゆる整数増分もしくは部分増分を含むそれまでの任意の期間を意味する。

40

【0215】

本明細書において使用される急速オフセットとは、薬物投与後約8時間、約7時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間、約1時間、約40分、約20分または約10分、およびそれらのあらゆる整数増分もしくは部分増分を含むそれまでの任意の期間を意味する。

【0216】

機械的装置

本発明の一局面では、正常な呼吸および正常な呼吸制御を欠く患者を処置する方法は、本発明の範囲内で有用である本明細書に記載の組成物を投与する段階、および正常な呼吸の欠如の処置用の装置を使用して患者をさらに処置する段階を含む。そのような装置とし

50

ては換気装置、CPAPおよびBiPAP装置が挙げられるがそれに限定されない。

【0217】

機械的人工呼吸は、自発呼吸を機械的に補助または代替する方法である。機械的人工呼吸は、気管内チューブまたは気管開口術チューブを気道に挿入する手法である侵襲的挿管後に典型的に使用される。それは通常、手術室またはICUなどの深刻な状況で、手術、医療手技、または重篤な疾病の間に、短期間使用される。それは、長期換気支援を必要とする慢性疾病を患者が有する場合に在宅でまたは看護施設もしくはリハビリテーション施設で使用されることもある。機械的人工呼吸の主な形態は、患者の気道の圧力を増大させることで空気を肺内に押し込むことによって働く陽圧換気である。患者の胸部の周りに陰圧環境を作り出すことで空気を肺内に引き込む陰圧換気装置(例えば「鉄の肺」)は、今日それほど一般的ではない。機械的人工呼吸は、多くの場合では救命介入であるが、気胸、気道損傷、肺胞障害および換気装置関連肺炎を含む多くの潜在的合併症を伴う。このため、使用されるガスの圧力および体積は厳密に制御され、できるだけ速やかに減少させられる。機械的人工呼吸の種類としては通常の換気、高頻度換気、非侵襲的換気(非侵襲的陽圧換気またはNIPPV)、比例補助換気(PAV)、適応補助換気(ASV)および神経調節補助換気(NAVA)がある。

10

【0218】

非侵襲的換気とは、気管内チューブの使用なしに換気を補助するすべての様式を意味する。非侵襲的換気は、侵襲的換気に関連する患者の不快感および合併症を最小化することを主に目的としており、多くの場合、心疾患、慢性肺疾患の増悪、睡眠時無呼吸および神経筋疾患において使用される。非侵襲的換気は患者との接合面のみに関するものであり、使用される換気様式に関するものではない。様式としては自発様式または制御様式を挙げることができ、圧力または体積のいずれかに関する様式でありうる。いくつかの一般的に使用されるNIPPVの様式としては以下が挙げられる。

20

(a) 持続的気道陽圧(CPAP): この種の機械は、在宅時の睡眠時無呼吸の処置用に患者によって主に使用されてきたが、現在では集中治療室において換気形態の1つとして広範に使用されている。CPAP機械は、非閉塞呼吸が可能になるように気道を固定する(空気圧下でそれを開放したまま保持する)鼻枕、鼻マスクまたはフルフェイスマスクへのホースを介して圧縮空気の流れを送達することで上気道閉塞を停止させて、無呼吸および低呼吸を減少させかつ/または予防する。マスクを頭上に配置する前に機械をオンにすると、空気の流れがマスクを通り抜ける。マスクを頭上に配置した後、それは顔面を塞ぎ、空気が流れることをやめる。この時点で、所望の結果を達成するのは気圧のみである。これには、睡眠時無呼吸に時々付随する非常に大きないびきを減少させるかまたは除去するというさらなる利点がある。

30

(b) バイレベル気道陽圧(BIPAP): 圧力は、患者の労力によって吸気気道陽圧(IPAP)とより低い呼気気道陽圧(EPAP)とが交互に生じる。多くのそのような装置では、患者が呼吸を開始できない場合でもIPAP圧力を送達するバックアップレートを設定することができる。

(c) マウスピースまたはマスクを介する間欠的陽圧換気(IPPV)。

【0219】

当業者は、本明細書に記載の具体的な手法、態様、請求項および実施例の数多くの等価物を認識するか、または単なる日常的な実験を使用して確認できるであろう。そのような等価物は、本発明の範囲内にあって、本明細書に添付される特許請求の範囲によって網羅されるものと考えられよう。例えば、反応時間、反応サイズ/規模、ならびに実験試薬、例えば溶媒、触媒、圧力、雰囲気条件、例えば窒素雰囲気、および還元剤/酸化剤を含むがそれに限定されない反応条件を、当技術分野で認識されている代替物によってかつ単に日常的な実験を使用して修正することが、本出願の範囲内であると考えらるべきである。

40

【0220】

値および範囲を示す本明細書のあらゆる箇所において、範囲という形での記述が、単に便宜性および簡潔さのためであって、本発明の範囲に対する硬直的な制限と解釈されるべ

50

きではないということを理解すべきである。したがって、これらの値および範囲が包含するすべての値および範囲は、本発明の範囲内に包含されるように意図される。さらに、これらの範囲内にあるすべての値、および値の範囲の上限または下限も、本出願によって想定される。範囲に関する記述は、すべての可能な部分範囲、およびその範囲内の個々の数値、ならびに適切であれば範囲内の数値の部分整数を具体的に開示したものと考えるべきである。例えば、1~6などの範囲に関する記述は、1~3、1~4、1~5、2~4、2~6、3~6などの部分範囲、ならびにその範囲内の個々の数、例えば1、2、2.7、3、4、5、5.3および6を具体的に開示したものと考えるべきである。これは範囲の幅に関係なく当てはまる。

【0221】

以下の実施例は、本発明の態様をさらに示す。しかし、それらは、本明細書に記載の本発明に関する教示または開示を限定するものでは決していない。

【実施例】

【0222】

ここで、以下の実施例を参照して本発明を説明する。これらの実施例は例示目的でのみ示されるものであり、本発明はこれらの実施例に限定されず、むしろ、本明細書に示される教示の結果として明白なすべての変形を包含する。

【0223】

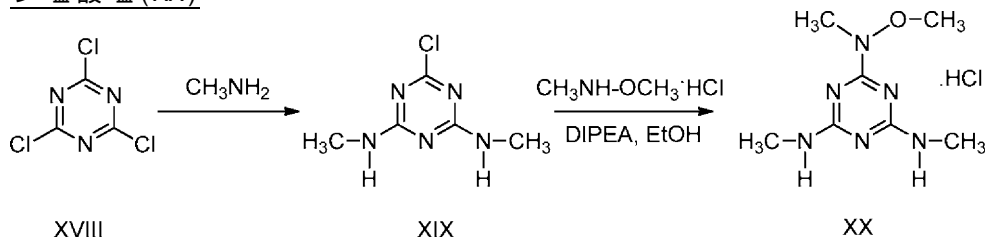
材料

別途記述がない限り、すべての残りの出発原料は商業的供給業者から入手し、精製せずに使用した。別途記述がない限り、最終生成物は塩酸付加塩として典型的に単離される。

【0224】

実施例1:

N-(4,6-ビス-メチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XX)



スキーム8

【0225】

2-クロロ-N-(4,6-ビス-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XIX)

2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン(XVIII)(5.0g、27mmol)をアセトン(35mL)に溶解させ、氷水(50mL)に注いで非常に微細な懸濁液を形成した。N-メチルアミン塩酸塩(3.66g、54mmol)の水(20mL)溶液を加え、温度を約0℃に維持した。この混合物に2N NaOH(54mL、108mmol)を、温度を0~5℃に保持するように滴下した。混合物を周囲温度で30分間、50℃でさらに60分間攪拌した。析出物を濾過し、水(3x25mL)で洗浄した。無水塩化カルシウムで高真空乾燥後、2-クロロ-N-(4,6-ビス-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XIX)を白色粉末(4.2g、収率89%)として単離した。LCMS (ESI) m/z = 174 (M+H)⁺。

【0226】

N-(4,6-ビス-メチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XX)

2-クロロ-N-(4,6-ビス-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XIX)(1.74g、10mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(3.88g、40mmol)およびDIPEA(7.74g、60mmol)のEtOH(200mL)中混合物を100℃で16時間加熱した後、溶媒を減圧除去した。残渣をEtOAc(150mL)に溶解させ、水(100mL)およびブライン溶液(100mL)で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥させた。

溶媒を減圧除去した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 5/3)で精製して所望の生成物899mg(23%)を得た。単離した遊離アミン(380mg、2mmol)をH₂O(10mL)の中に入れ、0.5M HCl水溶液(6mL)を加えた。得られた溶液を凍結乾燥に供して所望の生成物N-(4,6-ビス-メチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XX)を白色固体(468mg)として得た。

LCMS (ESI) m/z = 199 (M+H)⁺. ¹H

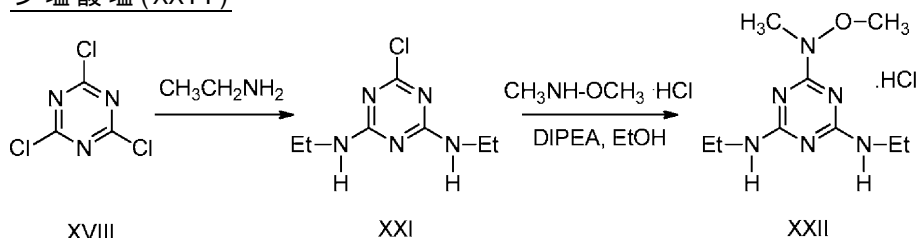
NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) 12.20-12.50 (br, 1H), 8.48-8.62 (m, 2H), 3.76-

3.86 (m, 3H), 3.29-3.39 (m, 3H), 2.76-2.93 (m, 6H)

【 0 2 2 7 】

実施例2:

N-(4,6-ビス-エチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XXII)



スキーム9

【 0 2 2 8 】

2-クロロ-N-(4,6-ビス-エチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XXI)

2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン(XVIII)(5.0g、27mmol)をアセトン(35mL)に溶解させ、氷水(50mL)に注いで非常に微細な懸濁液を形成した。エチルアミン(2.43g、54mmol)の水(20mL)溶液を加え、温度を約0℃に維持した。この混合物に2N NaOH(27mL、54mmol)を、温度を0℃～5℃に保持するように滴下した。混合物を周囲温度で30分間、50℃でさらに60分間攪拌した。析出物を濾去し、水(3x25mL)で洗浄した。無水塩化カルシウムで高真空乾燥後、2-クロロ-N-(4,6-ビス-エチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XXI)を白色粉末(5.0g、収率92%)として単離した。LCMS (ESI) m/z = 202 (M+H)⁺。

【 0 2 2 9 】

N-(4,6-ビス-エチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XXII)

2-クロロ-N-(4,6-ビス-エチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XXI)(4.03g、20mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(9.7g、100mmol)およびDIPEA(1.806g、140mmol)のEtOH(200mL)中混合物を100℃で16時間加熱した。この後、溶媒を減圧除去した。残渣をEtOAc(400mL)に溶解させ、水(100mL)およびブライン溶液(100mL)で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 5/2)で精製して所望の生成物811mg(18%)を得た。単離した遊離アミン(811mg、3.58mmol)をH₂O(10mL)に溶解させ、H₂O中0.5M HCl溶液(7.2mL)を加えた。得られた溶液を凍結乾燥させて所望の生成物N-(4,6-ビス-エチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XXII)を白色固体(938mg)として得た。

LCMS (ESI) m/z = 227 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ

(ppm) 12.40-12.80 (br, 1H), 8.58-8.87 (m, 2H), 3.76-3.78 (m, 4H), 3.34-3.37 (m, 6H),

1.10-1.16 (m, 6H)

【 0 2 3 0 】

実施例3:

N-(4-シクロプロピルメチル)-N-(6-n-プロピルアミノ)[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXV)

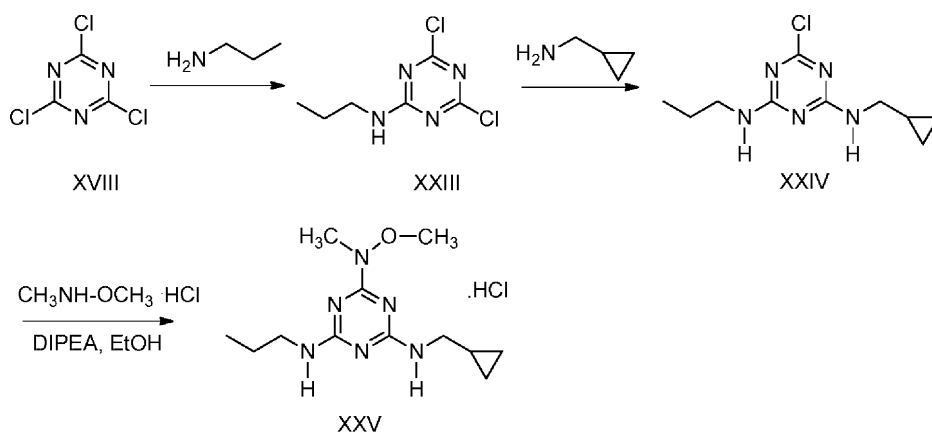
10

20

30

40

50



10

スキーム10

【0231】

2,4-ジクロロ-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXIII)

2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン (XVIII) (20g、109mmol) をアセトン (100mL) に溶解させ、氷水 (50mL) に注いで非常に微細な懸濁液を形成した。プロパン-1-アミン (7.1g、120mmol) の水 (20mL) 溶液を加え、温度を約0℃に維持した。この混合物に2N NaOH (60mL、120mmol) を、温度を-5℃～0℃に保持するように滴下した。混合物を0℃で60分間攪拌した。析出物を濾去し、水 (3x25mL) で洗浄した。塩化カルシウムで高真空乾燥後、2,4-ジクロロ-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXIII) を白色粉末 (18g、収率80%) として単離した。LCMS (ESI) $m/z = 208$ (M+H)⁺。

20

【0232】

2-クロロ-N-(4-シクロプロピルメチル)-N-(6-n-プロピルアミノ)[1,3,5]トリアジン (XXIV)

2,4-ジクロロ-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXIII) (18g、87mmol) をアセトン (100mL) に溶解させ、氷水 (50mL) に注いで非常に微細な懸濁液を形成した。シクロプロピルメタンアミン (6.7g、95mmol) のアセトン (30mL) 溶液を加え、温度を約0℃に維持した。この混合物に2N NaOH (44mL、88mmol) を、温度を0℃～5℃に保持するように滴下した。混合物を周囲温度で30分間、50℃でさらに60分間攪拌した。析出物を濾去し、水 (3x25mL) で洗浄した。無水塩化カルシウムで高真空乾燥後、2-クロロ-N-(4-シクロプロピルメチル)-N-(6-n-プロピルアミノ)[1,3,5]トリアジン (XXIV) を白色粉末 (12g、収率57%) として単離した。LCMS (ESI) $m/z = 242$ (M+H)⁺。

30

【0233】

N-(4-シクロプロピルメチル)-N-(6-n-プロピルアミノ)[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (XXV)

2-クロロ-N-(4-シクロプロピルメチル)-N-(6-n-プロピルアミノ)[1,3,5]トリアジン (XXIV) (1.5g、6.2mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.0g、31.0mmol) およびDIPEA (6.5g、49.6mmol) のEtOH (50mL) 中混合物を100℃で16時間加熱した後、溶媒を減圧除去した。残渣をEtOAc (400mL) に溶解させ、水 (100mL)、次にブライン溶液 (100mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 5/2) で精製した。溶媒を減圧除去して所望の生成物500mg (26%) を得た。単離した遊離アミン (500mg、1.88mmol) をH₂O (10mL) に溶解させ、0.5M HCl 水溶液 (4.0mL) を加えた。得られた溶液を凍結乾燥に供して所望の生成物N-(4-シクロプロピルメチル)-N-(6-n-プロピルアミノ)[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (XXV、520mg) を褐色油状物として得た。

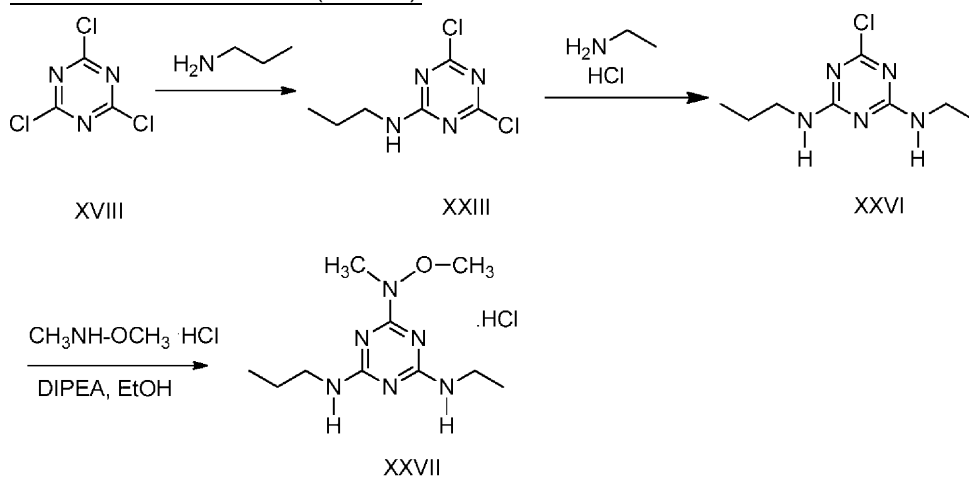
40

LCMS (ESI) $m/z = 267$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) 11.80-12.10 (br, 1H), 8.68-8.85 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.15-3.36 (m, 7H), 1.49-1.55 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 0.85-0.93 (m, 3H), 0.43-0.49 (m, 2H), 0.22-0.25 (m, 2H)

【 0 2 3 4 】

実施例4:

N-(4-エチルアミノ)-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン (XXVII)



スキーム11

【 0 2 3 5 】

2,4-ジクロロ-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXIII)

2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン (XVIII) (20g、109mmol) をアセトン (100mL) に溶解させ、氷水 (50mL) に注いで非常に微細な懸濁液を形成した。プロパン-1-アミン (7.1g、120mmol) の水 (20mL) 溶液を加え、温度を約0 に維持した。この混合物に2N NaOH (60mL、120mmol) を、温度を-5 ~ 0 に保持するように滴下した。次に混合物を0 で60分間攪拌した。析出物を濾去し、水 (3x25mL) で洗浄した。無水塩化カルシウムで高真空乾燥後、2,4-ジクロロ-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXIII) を白色粉末 (18g、収率80%) として単離した。LCMS (ESI) $m/z = 208$ ($M+H$)⁺。

【 0 2 3 6 】

2-クロロ-N-(4-エチルアミノ)-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXVI)

2,4-ジクロロ-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXIII) (4.0g、19.5mmol) をアセトン (40mL) に溶解させ、氷水 (40mL) に注いで非常に微細な懸濁液を形成した。エタンアミン塩酸塩 (1.91g、23.4mmol) の水 (10mL) 溶液を加え、温度を約0 に維持した。NaOH (2.34g、58.5mmol) の水 (10mL) 溶液を、温度を0 ~ 5 に保持するように滴下した。次に混合物を室温で40分間攪拌し、濃縮した。析出物を濾去し、水 (3x25mL) で洗浄した。塩化カルシウムで高真空乾燥後、所望の生成物2-クロロ-N-(4-エチルアミノ)-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXVI) を白色粉末 (3.89g、収率92%) として単離した。LCMS (ESI) $m/z = 216$ ($M+H$)⁺。

【 0 2 3 7 】

N-(4-エチルアミノ)-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (XXVII)

2-クロロ-N-(4-エチルアミノ)-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXVI) (2g、9.3mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.5g、46.5mmol) およびDIPEA (8.4g、65.1mmol) のEtOH (20mL) 中混合物を100 で16時間加熱した後、溶媒を減圧除去した。残渣をEtOAc (150mL) に溶解させ、水 (100mL) で洗浄し、ブライン溶液 (100mL) で洗浄した後、

Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 2/1)で精製して所望の生成物(820mg、37%)を得た。単離した遊離アミン(820mg、3.42mmol)をH₂O(10mL)に溶解させ、0.5M HCl水溶液(11mL)を加えた。得られた溶液を凍結乾燥に供して所望の生成物N-(4-エチルアミノ)-N-(6-n-プロピルアミノ)[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XXVII)を無色油状物(944mg)として得た。

LCMS (ESI) m/z = 241 (M+H)⁺. ¹H NMR

(500 MHz, DMSO): δ (ppm) 12.25-12.75 (br, 1H), 8.71-8.75 (m, 2H), 3.75-3.92 (m,

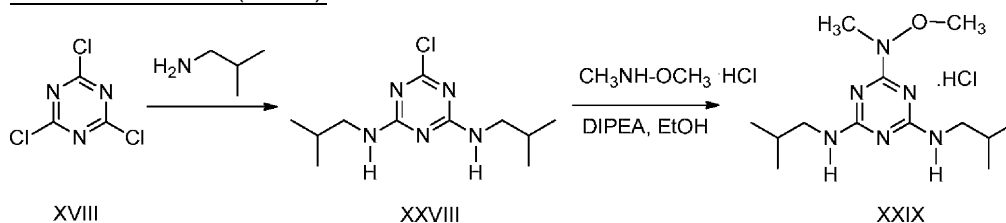
6H), 3.25-3.37 (m, 4H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.09-1.16 (m, 3H), 0.87-0.94 (m, 3H)

10

【0238】

実施例5:

N-(ビス-4,6-(2-メチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXIX)



20

スキーム12

【0239】

2-クロロ-N-(4,6-ビス-(2-メチルプロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XXVIII))

2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン(XVIII)(5.0g、27mmol)をアセトン(35mL)に溶解させ、氷水(50mL)に注いで非常に微細な懸濁液を形成した。2-メチルプロパン-1-アミン(4.0g、54mmol)のアセトン(20mL)溶液を加え、温度を約0℃に維持した。この混合物に2N NaOH(27mL、54mmol)を、温度を0℃～5℃に保持するように滴下した。混合物を周囲温度で30分間、50℃でさらに60分間攪拌した。析出物を濾去し、水(3x25mL)で洗浄した。無水塩化カルシウムで高真空乾燥後、2-クロロ-N-(4,6-ビス-(2-メチルプロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XXVIII))を白色粉末(6.0g、収率87%)として単離した。LCMS (ESI) m/z = 258 (M+H)⁺。

30

【0240】

N-(ビス-4,6-(2-メチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XXIX)

2-クロロ-N-(4,6-ビス-(2-メチルプロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XXVIII))(2.57g、10mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.94g、20mmol)およびDIPEA(5.16g、40mmol)のEtOH(100mL)中混合物を100℃で16時間加熱した後、溶媒を減圧除去した。残渣をEtOAc(200mL)に溶解させ、水(2x100mL)で洗浄し、ブライン溶液(100mL)で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 5/1)で精製して所望の生成物(920mg、33%)を得た。単離した遊離アミン(920mg、3.3mmol)をH₂O(10mL)に溶解させ、0.5M HCl水溶液(6.6mL)を加えた。得られた溶液を凍結乾燥に供して所望の生成物N-(ビス-4,6-(2-メチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XXIX)を白色固体(1.0g)として得た。

40

LCMS (ESI) $m/z = 283$ (M+H)⁺. ¹H NMR (500

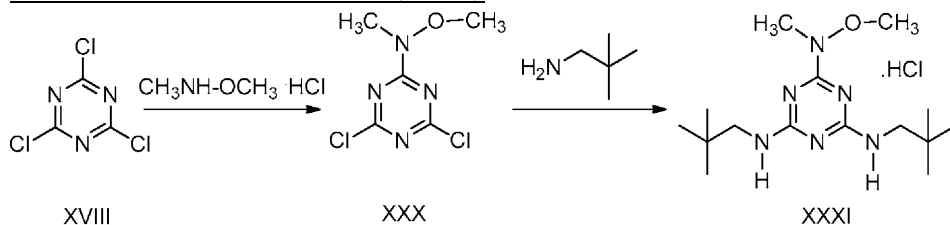
MHz, DMSO): δ (ppm) 12.55-12.60 (br, 1H), 8.57-8.77 (br, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.40-

3.45 (m, 3H), 3.11-3.19 (m, 4H), 1.80-1.86 (m, 2H), 0.89-0.94 (m, 12H)

【 0 2 4 1 】

実施例6:

N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XXXI)



スキーム13

10

【 0 2 4 2 】

N-(4,6-ジクロロ[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXX)

2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン(XVIII)(30g、163mmol)をアセトン(300mL)に溶解させ、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(15.8g、163mmol)およびDIPEA(42g、326mmol)を加えた後、混合物を0℃で1時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をEtOAc(750mL)で処理し、水(100mL)で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させた。揮発物を減圧除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=50/1 10/1)で精製して所望の生成物N-(4,6-ジクロロ[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXX)を白色の固体(25g、収率73%)として得た。LCMS (ESI) $m/z = 210$ (M+H)⁺。

20

【 0 2 4 3 】

N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXXI)

N-(4,6-ジクロロ[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXX)(1g、4.78mmol)、2,2-ジメチルプロパン-1-アミン(832.5mg、9.57mmol)およびDIPEA(1.85g、14.34mmol)のEtOH(20mL)中混合物を100℃で16時間加熱した後、溶媒を減圧除去した。残渣をEtOAc(40mL)に溶解させ、水(20mL)およびブライン溶液(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた後、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20/1 5/1)で精製して所望の生成物(1.4g、95%)を得た。単離した遊離アミン(1.4g、4.52mmol)をH₂O(10mL)に溶解させ、H₂O中0.5M HCl溶液(14.5mL)を加え、得られた溶液を凍結乾燥に供して所望の生成物N-(ビス-4,6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ))[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩を白色固体(1.67g)として得た。

30

LCMS (ESI) $m/z = 311$

40

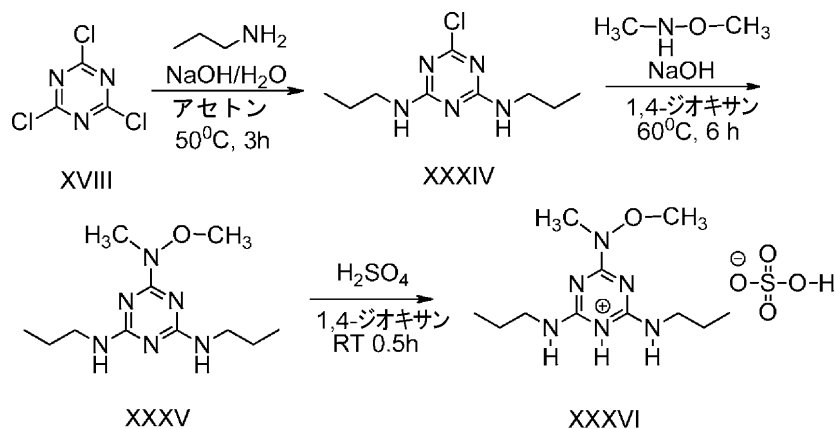
(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) 12.40-12.70 (br, 1H), 8.52-8.81 (m,

2H), 3.75-3.79 (m, 3H), 3.33-3.36 (m, 3H), 3.14-3.21 (m, 4H), 0.89-0.96 (m, 18H)

【 0 2 4 4 】

実施例7:

4,6-ビス-N-シクロプロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XXXIII)



10

スキーム15A

【0248】

2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXXIV)

2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン (XVIII) (15.00g、81.34mmol) およびn-プロピルアミン (13.4mL、162.68mmol) のアセトン (300mL) および水 (15mL) 中懸濁液に2M NaOH溶液 (82mL、162.68mmol) を0 で滴下した。反応混合物を50 で3時間加熱した後、冷却した。水 (100mL) を反応混合物に加え、得られた析出物を濾過し、水、エチルエーテルで洗浄し、乾燥させて2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXXIV) (15.88g、収率85%) を得た。

20

【0249】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン (XXXV)

2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXXIV) (10.00g、43.53mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (8.49g、87.06mmol) およびNaOH (3.13g、78.35mmol) の1,4-ジオキサン (120mL) および水 (30mL) 中混合物を60 で6時間加熱した後、揮発物を減圧除去した。飽和NaHCO₃溶液 (500mL) を残渣に加え、混合物をEtOAc (3x200mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水 (300mL)、次にブライン溶液 (300mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、得られた残渣をシリカゲルを通じて、溶離液CH₂Cl₂/EtOH (9/1 v/v) を使用して濾過して、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン (XXXV) (9.96g、収率90%) を得た。

30

【0250】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (XXXVI)

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン (XXXV、3.24g、12.74mmol) の1,4-ジオキサン (100mL) 溶液に濃 (95%) H₂SO₄ (0.72mL、12.74mmol) を0 で滴下した。混合物を室温で0.5時間攪拌し、揮発物を減圧除去した。残渣を乾燥トルエン (3x25mL) で共蒸発させた。得られた白色残渣をエタノール/エチルエーテルから結晶化してN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (XXXVI、3.86g、収率86%) を白色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ

(ppm) 12.0-11.2 (1H, br s), 8.7-8.3 (0.7 H, br s), 8.10 (0.3H, br s), 7.8-7.3 (1H, m),

3.78 (3H, s), 3.40-3.20 (7H, m), 1.61-1.45 (4H, m), 0.93-0.84 (6H, m). ESI-MS (m/z)

255 [M+H]⁺

融点: 134 ~ 135 。

【0251】

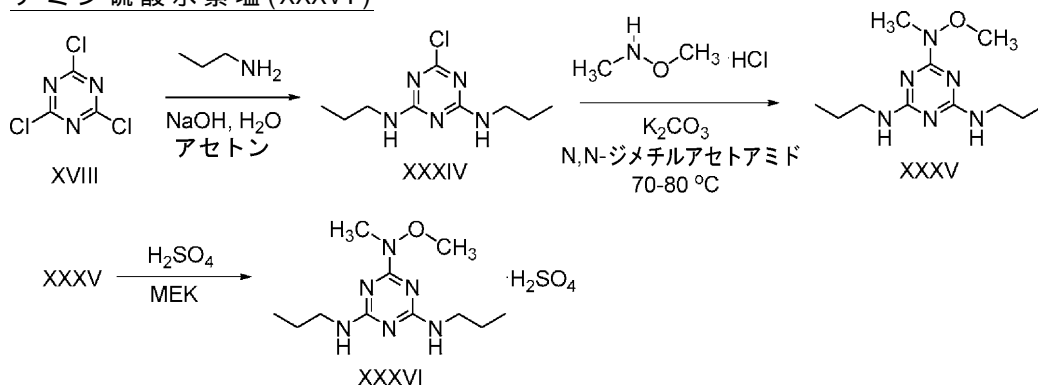
50

実施例8B:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン (XXXV)

実施例9B:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン 硫酸水素塩 (XXXVI)



10

スキーム15B【0252】

段階1: 2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXXIV)

20

概要: 2当量のn-プロピルアミンによるジ-クロロ置換。一態様では、2当量以上のn-プロピルアミンは出発原料のビス-プロピルアミン誘導体しか生成しなかった。反応の進行をHPLCでモニタリングしたところ、所望の中間体(2-クロロ-4,6-ビス-n-プロピルアミノ-s-トリアジン)が析出していた。インプロセスQC検査を行った。

【0253】

メカニカルスターラー、熱電対、冷却器、添加漏斗および温度制御マントルを備えた好適なガラス反応器にアセトン8L、続いて塩化シアヌル1kg(5.42モル)を加えた。攪拌混合物を15 分間に予め冷却し、添加漏斗を介してn-プロピルアミン(周囲温度で)をゆっくりと、温度を45 分間に維持するように加えた。2M NaOH溶液を調製して、温度を45 分間に維持する速度で混合物に加えた。混合物のpHは酸性(およびpH=4)であり、6N NaOHを加えてpHを8~9に調整した。混合物を40~50 分間で0.5時間攪拌し、反応の完了をIPC HPLC分析でモニタリングした。塩化シアヌルの検出が2%未満である場合、反応が完了したと見なした。反応が完了するまで分析を1時間ごとに繰り返した。

30

【0254】

反応が完了した後、温度を50 分間に維持するようにWFI(滅菌水)をゆっくりと加えた。得られた懸濁液を攪拌しながら室温に終夜冷却した。固体をポリプロピレン濾布を通じて濾過し、アセトン/水(1:2)、続いてMTBE 1.5Lで洗浄した。固体をフィルター上で乾燥させ(減圧補助)、次に真空オープン(45±5 °C、>29"Hg)中に最低6時間入れたところ、0.5%未満の重量減少変化が示された。試料を分析検査(QC HPLC分析およびカールフィッシャー分析)用に収集し、2gをQA保持用に収集した。段階1において生成された生成物は白色固体であった。この粉末を乾燥パンからナイロンタイ付きで二重袋のポリバッグに移し、ファイバードラムに入れ、検疫保管用にラベル付けしてQAに供した。

40

【0255】

段階2、工程1: N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン (XXXV)

概要: 1当量のN-メトキシメチルアミンによるクロロ置換。反応の進行をHPLCでモニタリングし、所望の生成物である遊離塩基の析出を、水を加えて冷却することで達成した。インプロセスQC検査を行った。遊離塩基を結晶化によって対応する硫酸塩に変換し、最終生成物を真空オープン乾燥に供した。インプロセスQC検査および最終生成物QC検査を行った。

50

【0256】

メカニカルスターラー、熱電対、冷却器および加熱マントルを備えた好適な丸底フラスコにN,N-ジメチルアセトアミド(DMA)6L、続いて6-クロロ-N,N-ジブロビル-[1,3,5]-トリアジン-2,4-ジアミン(段階1生成物)1kg(4.35モル)を加えた。この攪拌混合物に K_2CO_3 (1.2 kg、6.53モル、2当量)を室温で、少量のさらなるDMAですすぎながら加えた。これにN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.637kg、8.71モル、1.5当量)を、発泡を減少させるように(かつ温度を60 未満に維持しながら)約5~10分かけて少しずつ、少量のさらなるDMAを使用してすすぎながら加えた。混合物を75~80 に加熱し、最低0.5時間攪拌した。75~80 で一度、反応の完了をHPLCでモニタリングした。混合物を65 未満に冷却し、水(12L)を加えた。得られた懸濁液を攪拌しながら室温に終夜(18時間)冷却した。得られた固体を濾過し、水1.2Lで洗浄した。フィルターケーキを1時間風乾させ、OVIアミンGC分析用試料を得た。残りの固体を最低6時間真空オープン乾燥(45 、>29"Hg)させた(NMT 1%重量変化)。所望の生成物(遊離塩基(XXXV))は稠密な白色固体であった。検査用IPC試料を得た。

10

【0257】

結晶性N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン遊離塩基(XXXV)

(XXXV)遊離塩基の塩化メチレン溶液を速やかに蒸発乾固させた。得られた固体を約25で約45分間減圧乾燥させた(XXXV遊離塩基形態A)。DSC: 約95.2 で鋭い吸熱。XRPD: 図22。

20

【0258】

段階2、工程2: N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)の塩形成および結晶化

基質遊離塩基(XXXV)2,800g(12.2モル)にメチルエチルケトン(20L)を加えた。混合物を攪拌し、40 に加熱した後、中多孔度の焼結ガラス漏斗を通じて仕上げ濾過して72L反応器に入れることで、透明溶液および綿毛状の白色残渣(12g、遊離塩基の重量の0.43%)を得た。混合物を45 に昇温させ、濃 H_2SO_4 (12.8モル、予備濾過重量に対して1.05当量)を添加漏斗経由で1時間かけてゆっくりと加えた。混合物を冷却しながら終夜(18時間)攪拌した(固体析出物が約36 で形成を始めることが観察された; 最終温度 = 27)。

30

【0259】

混合物を15 にさらに冷却し、0.5時間攪拌し、濾過した。固体生成物ケーキをメチルエチルケトン(6L)で洗浄し、プフナー漏斗上で4時間風乾させ(減圧補助)、次に真空オープン(29"Hg超、50~55)に入れ、少なくとも6時間乾燥させてN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)3,252g(84%)を白色固体として得た。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 0.88 (五重項, 6 H), 1.41-1.63 (m, 4 H), 3.16-3.40 (m, 7 H), 3.69-3.83 (m, 3 H), 7.50-8.56 (m, 2 H)。プロセス中純度(210nmでのHPLC(AUC)) = 99.81%。濾過残渣: 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) 3.27-3.35 (m), 1.55-1.65 (q) 0.90-0.95 (t)。MS m/z: 212 [M+H]、N-(4,6-ビス(プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII))のデータと一致(比較例1参照)。単離された表記化合物は検出可能な(CLXXVIII)を含有しなかった。

40

【0260】

段階1:

IPC検査1: 添加中の温度チャート記録 -

工程において指定される温度制御を維持

IPC検査2: IPC HPLC分析 -

塩化シアヌルの検出が2%未満である場合に反応完了とする。

反応が完了するまで分析を1時間ごとに繰り返す。

3回目の試料採取後に反応が完了しない場合、監督者に連絡する。

段階1生成物QC検査:

QC HPLC分析 -

50

塩化シアヌルおよび2-クロロ-4,6-ビス-n-プロピルアミノ-s-トリアジンのアッセイの記録結果

カールフィッシャー -

記録結果

【0261】

段階2:

工程1: 反応:

IPC検査1: 添加中の温度チャート記録 -

工程において指定される温度制御を維持

IPC検査2: IPC HPLC分析 -

2-クロロ-4,6-ビス-n-プロピルアミノ-s-トリアジンの検出が2%未満である場合に反応完了とする。

反応が完了するまで分析を1時間ごとに繰り返す。

3回目の試料採取後に反応が完了しない場合、監督者に連絡する。

IPC検査3: 残留アミン分析(GCによる) -

n-プロピルアミンおよびN,O-ジメチルヒドロキシルアミンレベルNMT 0.1%

IPC検査4: 乾燥中の重量変化 -

NMT 1%

IPC検査5: IPC HPLC分析 -

HPLC(AUC)による純度の記録結果

工程2: 塩形成および結晶化

IPC検査1: 濃硫酸添加中の温度チャート記録 -

工程において指定される温度制御を維持

IPC検査2: GCによるMEKおよびDMAcのOVI -

NMT各800ppm

IPC検査4: 乾燥中の重量変化 -

NMT 1%

【0262】

プロトン核磁気共鳴(NMR)分光法

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)の¹H NMRデータを400MHzでDMSO-d₆中溶液として得た。これを図10に提示する。シフト帰属を表1に提示する。

【0263】

(表1) DMSO-d₆中(XXXVI)の25 °Cでの¹H化学シフト帰属

共鳴ピーク	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	帰属
1	0.88	13, 17
2	1.53	12, 16
3	3.30	11, 15
4	3.35	18
5	3.77	9
6	[7.42, 8.70]	10, 14

【0264】

炭素-13 NMR分光法

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)の¹³C NMRデータを100MHzでDMSO-d₆中溶液として得た。これを図11に提示する。シフト帰属を表2に提示する。

【0265】

(表2) DMSO-d₆中(XXXVI)の25 °Cでの¹³C化学シフト帰属

10

20

30

40

共鳴ピーク	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	帰属
1	11.25	13, 17
2	21.88	12, 16
3	34.08	18
4	42.24	11, 15
5	61.86	9
6	154.63	2
7	155.79	4, 6

【 0 2 6 6 】

フーリエ変換赤外 (FTIR) 分光法

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)のFTIRスペクトルを表3および図12に提示する。

【 0 2 6 7 】

(表3)(XXXVI)のFTIRスペクトル

波数 (cm^{-1})	帰属
3284	N-H伸縮
2850-2960	C-H伸縮
1615-1700	C=N変角
1536-1656	N-H変角
1020-1340	C-N伸縮

【 0 2 6 8 】

高分解能および低分解能質量分析

液体クロマトグラフィー質量分析(LCMS)から得られた質量は254amuであった。これはN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)の理論的質量と一致している。直接注射を通じて得られた高分解能結果を表4に提示する。

【 0 2 6 9 】

(表4)(XXXVI)の質量分析結果

分子量計算値	精密質量理論値	式
254.1863	254.1855	$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$

【 0 2 7 0 】

クロマトグラフィー純度

RSのHPLCクロマトグラフィー純度は100.0面積%であると決定され、関連する物質は検出されなかった。

【 0 2 7 1 】

含水量の決定

含水量はカールフィッシャー滴定によって0.04%であると決定された。

【 0 2 7 2 】

元素分析

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)の元素分析を得た。表5に提示する。

【 0 2 7 3 】

(表5)(XXXVI)の元素分析結果

元素	理論値(%)	結果(%)
C	37.49	37.59
H	6.86	6.95
N	23.85	23.86
S	9.10	9.08

【 0 2 7 4 】

示差走査熱量測定(DSC)による熱分析

10

20

30

40

50

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)を、cUSP<891>/EP 2.2.34に従って毎分10 の速度で25 から250 まで分析したところ、90.19 、126.38 および138.30 において吸熱を示すことがわかった(図13)。

【0275】

X線粉末回折

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)のXRPD回折パターンを得たところ、形態Aと一致している。図14に提示する。

【0276】

10

対イオン含有量

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)は、27.13%の硫酸イオン含有量を有することが滴定でわかった。

【0277】

水溶液のpH

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)の1%水溶液はpH 1.89を生じさせた。

【0278】

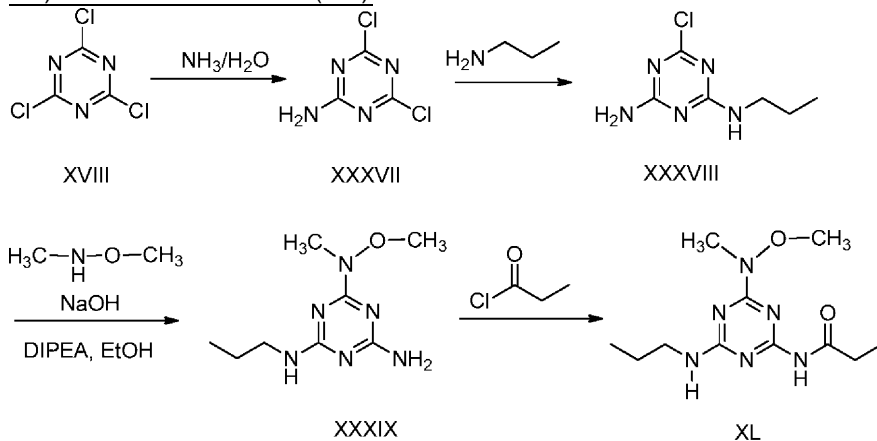
物理的記述

20

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)は白色結晶性固体であると決定された。

【0279】

実施例10: N-(4-(メトキシ(メチル)アミノ)-6-(プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)プロピオンアミド(XL)



30

スキーム16

【0280】

6-アミノ-2,4-ジクロロ-[1,3,5]トリアジン(XXXVII)

40

2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン(XVIII)(10.0g、55mmol)をアセトン(80mL)に溶解させ、氷水(80mL)に注いで非常に微細な懸濁液を形成した。この混合物に1N水酸化アンモニウム溶液(108mL、109.4mmol)を0 で加えた。反応液を周囲温度で30分間、25 でさらに60分間攪拌した。析出物を濾去し、水(3x25mL)で洗浄した。塩化カルシウムで高真空乾燥後、6-アミノ-2,4-ジクロロ-[1,3,5]トリアジン(XXXVII)を白色粉末(7.4g、収率82%)として単離した。LCMS (ESI) $m/z = 165$ ($M+H$)⁺。

【0281】

6-アミノ-2-クロロ-4-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン(XXXVIII)

6-アミノ-2,4-ジクロロ-[1,3,5]トリアジン(XXXVII)(30.0g、187mmol)をアセトン(100mL)に溶解させ、氷水(100mL)に注いで非常に微細な懸濁液を形成した。この混合物にプロ

50

パン-1-アミン(11.0g、187mmol)のアセトン(20mL)溶液を0 で加えた。この反応液に2N NaOH(94mL、187mmol)を、温度を0 ~5 に保持する速度で滴下した。混合物を周囲温度で30分間、50 でさらに60分間攪拌した。混合物を濃縮した後、析出物を濾去し、水(3x100 mL)で洗浄した。塩化カルシウムで高真空乾燥後、6-アミノ-2-クロロ-4-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン(XXXVIII)を白色粉末(35g、収率100%)として単離した。LCMS (ESI) $m/z = 188$ (M+H)⁺。

【 0 2 8 2 】

N-(6-アミノ-4-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXXIX)

6-アミノ-2-クロロ-4-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン(XXXVIII)(5g、26.65mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(13g、133.24mmol)およびDIPEA(27.5g、213.2mmol)のEtOH(100mL)中混合物を100 で16時間加熱した後、溶媒を減圧除去した。残渣をEtOAc(400mL)に溶解させ、水(200mL)、次にブライン溶液(200mL)で洗浄し、最後にNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去してN-(6-アミノ-4-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXXIX)を白色固体(5g、収率89%)として得た。LCMS (ESI) $m/z = 213$ (M+H)⁺。

10

【 0 2 8 3 】

N-(4-(メトキシ(メチル)アミノ)-6-(プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)プロピオンアミド(XL)

N-(6-アミノ-4-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXXIX)(5g、23.58mmol)をTHF(50mL)に溶解させた。塩化プロピオニル(3.25g、35.38mmol)およびDIPEA(5.47g、42.44mmol)を0 で加えた。得られた混合物を周囲温度で10分間攪拌し、次に70 で16時間攪拌した後、溶媒を減圧除去した。残渣をEtOAc(250mL)に溶解させ、この抽出物を水(80mL)、次にブライン溶液(80mL)で洗浄し、最後にNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5/1 2/1)で精製して所望の生成物930mg(15%)を得た。単離した遊離アミン(930mg、3.47mmol)をH₂O(10mL)、およびH₂O中0.5M HCl溶液(10.4mL)に溶解させた後、溶液を凍結乾燥させてN-(4-(メトキシ(メチル)アミノ)-6-(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)プロピオンアミド(XL)を無色油状物(1.06g)として得た。

20

LCMS: (ESI) $m/z =$

30

269 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) 12.23 (s, 1H), 8.25-9.45 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 3H), 3.30-3.44 (m, 5H), 2.55-2.56 (m, 1H), 2.21-2.22 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 2H), 0.88-1.08 (m, 6H)

【 0 2 8 4 】

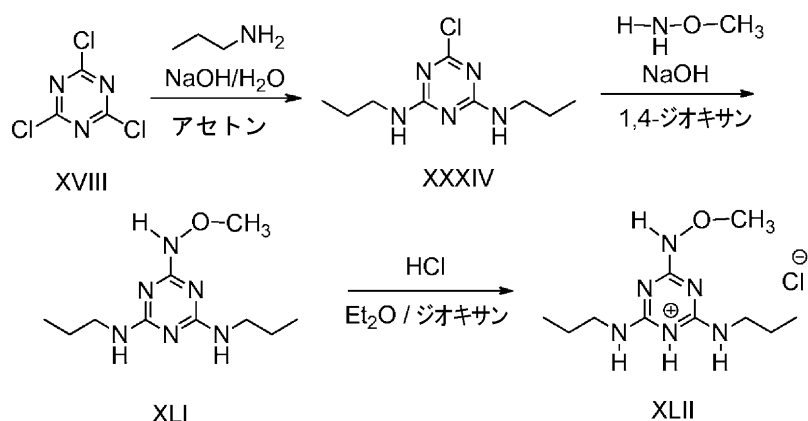
実施例11:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン(XLI)

実施例12:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XLII)

40



10

スキーム17

【0285】

2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XXXIV))

2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン(XVIII)(30.0g、162.68mmol)およびn-プロピルアミン(26.8mL、325.36mmol)のアセトン(600mL)および水(30mL)中懸濁液に2M NaOH溶液(163mL、325.36mmol)を0 (水-氷/NaCl浴)で滴下した。氷浴を取り外し、反応混合物を50 で3時間加熱した後、冷却した。水(200mL)を反応混合物に加え、析出物を濾過し、水(200mL)で洗浄し、P₂O₅によって40 で20時間乾燥させて2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XXXIV、33.6g、収率90%)を得た。

20

400 MHz ¹H NMR

(DMSO-d₆, ppm) 7.80 (0.85H, t, J=5.5 Hz), 7.76-7.66 (1H, m), 7.49 (0.15H, t, J=5.5 Hz), 3.22-3.11 (4H, m), 1.55-1.42 (4H, m), 0.88-0.82 (6H, m). ESI-MS (m/z): 230, 232 [M+H]⁺

【0286】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン(XLI)

6-クロロ-N,N'-ジプロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン(XXXIV)(2.30g、10.01mmol)、O-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.67g、20.02mmol)およびNaOH(0.72g、18.00mmol)の1,4-ジオキサン(30mL)および水(6mL)中混合物を60 で3時間加熱した。この後、NaOH(0.72g、18.00mmol)を加え、反応混合物をさらに3時間加熱した。揮発物を減圧除去した。飽和NaHCO₃溶液(100mL)を残渣に加え、混合物をEtOAc(3x25mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、CH₂Cl₂/EtOH(99:1)からCH₂Cl₂/EtOH(95:5)までの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製してN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン(XLI)2.17g(90%)を得た。ESI-MS (m/z): 241 [M+H]⁺

30

【0287】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XLII)

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン(XLI)(2.17g、9.03mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)溶液に2M HCl/エチルエーテル(4.5mL、9.00mmol)を0 で加えた。混合物を0 で0.5時間攪拌し、揮発物を減圧除去してN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XLII)を定量的収率で得た。

40

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 12.5-11.5 (2H, br s), 8.49 (1H, br s), 8.34 (1H, br s), 3.71 (3H, s), 3.34-3.16 (4H, m), 1.59-1.46 (4H, m), 0.94-0.83 (6H, m).

ESI-MS (m/z) 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 2 8 8 】

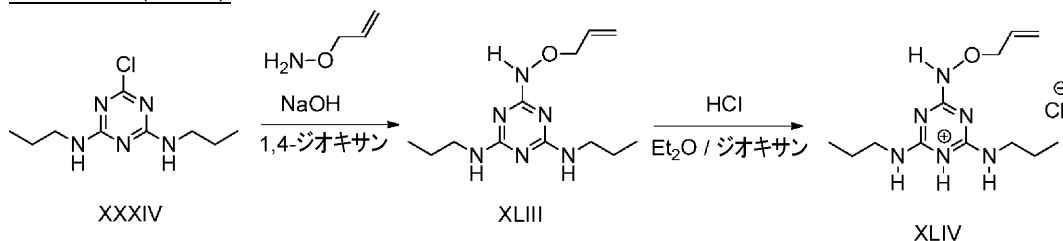
実施例13:

O-アリル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン(XLIII)

実施例14:

O-アリル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XLIV)

10



スキーム18

20

【 0 2 8 9 】

O-アリル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン

2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XXXIV)(2.00g、8.71mmol)、O-アリル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.91g、17.42mmol)およびNaOH(0.70g、17.42mmol)の1,4-ジオキサン(25mL)および水(5mL)中混合物を60℃で4時間加熱した。揮発物を減圧除去した。飽和 NaHCO_3 溶液(100mL)を残渣に加え、混合物をEtOAc(3x25mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (99:1)から $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (95:5)までの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製してO-アリル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン(XLIII、2.05g、収率88%)を得た。ESI-MS (m/z) 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【 0 2 9 0 】

O-アリル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン塩酸塩

実施例12に記載のようにO-アリル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン(XLIII)および2M HCl/エチルエーテルからO-アリル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XLIV)を調製した。

40

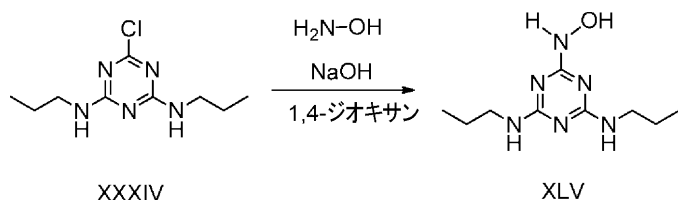
400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 11.7-10.0 (1H, m), 7.9-7.1 (2H, m), 6.09-5.92 (1H, m), 5.39-5.18 (2H, m), 4.35 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 3.28-3.11 (4H, m), 1.56-1.42 (4H, m), 0.91-0.81 (6H, m). ESI-MS (m/z): 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 130 ~ 132℃。

【 0 2 9 1 】

実施例15:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン(XLV)



スキーム19

実施例13に記載のように2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXXIV) およびヒドロキシルアミン塩酸塩からN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ヒドロキシルアミン (XLV) を調製した(収率99%)。

400 MHz

^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 9.0-8.6 (1H, br s), 8.39-8.14 (1H, s), 6.89-6.55 (2H, m), 3.23-3.06 (4H, m), 1.54-1.40 (4H, m), 0.84 (6H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 227 $[\text{M}+\text{H}]^+$

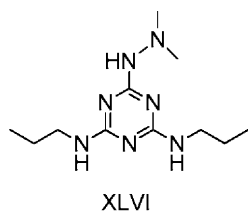
融点: 138 ~ 141 。

【 0 2 9 2 】

実施例16

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N',N'-ジメチルヒドラジン (XLVI)

実施例19に記載のように2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXXIV) およびN,N-ジメチルヒドラジンからN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N',N'-ジメチルヒドラジン (XLVI) を調製することができる。

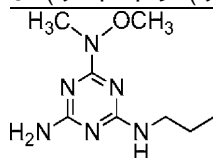


スキーム20

【 0 2 9 3 】

実施例17

6-(メトキシ(メチル)アミノ)-N2-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン (XLVII)



スキーム21

実施例10に記載のように6-アミノ-2-クロロ-4-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン (XXVIII) およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミンから6-(メトキシ(メチル)アミノ)-N2-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン (XLVII) を調製することができる。

【 0 2 9 4 】

実施例18:

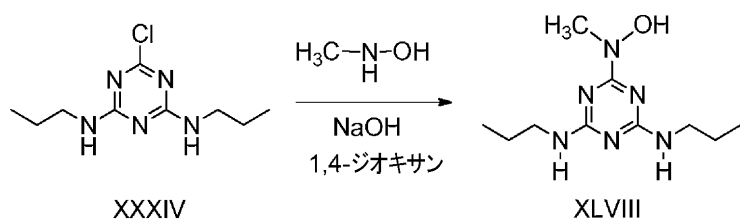
N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン (XLVIII)

10

20

30

40



スキーム22

実施例13に記載のように2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXXIV) およびN-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩からN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン (XLVIII) を調製した (収率90%)。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 8.93 (1H, s), 6.92-

6.43 (2H, m), 3.23-3.07 (7H, m), 1.55-1.38 (4H, m), 0.84 (6H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS

(m/z) 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$

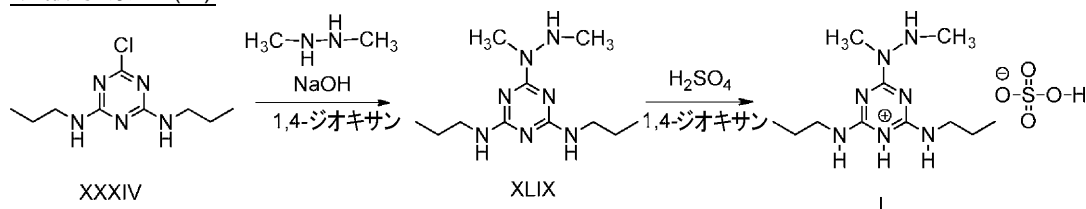
【 0 2 9 5 】

実施例19:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,N'-ジメチル-ヒドラジン (XLIX)

実施例20:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,N'-ジメチル-ヒドラジン硫酸水素塩 (L)



スキーム23

【 0 2 9 6 】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,N'-ジメチル-ヒドラジン (XLIX)

2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXXIV) (2.50g、10.88mmol)、N,N'-ジメチル-ヒドラジン二塩酸塩 (2.89g、21.76mmol) およびNaOH (2.18g、54.40mmol) の1,4-ジオキサン (40mL) および水 (20mL) 中混合物を60℃で18時間加熱した。揮発物を減圧除去した。飽和 NaHCO_3 溶液 (100mL) を残渣に加え、混合物をEtOAc (3x50mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水 (75mL)、ブライン (75mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、勾配溶離 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (99:1) から $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (95:5) まで) を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製してN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,N'-ジメチル-ヒドラジン (1.17g、42%) を得た。

200 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): 6.81-6.44 (2H, m), 5.31 (1H, br s),

3.24-3.08 (4H, m), 3.05 (3H, s), 2.47-2.40 (3H, m), 1.57-1.37 (4H, m), 0.84 (6H, t,

$J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 2 9 7 】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,N'-ジメチル-ヒドラジン硫酸水素塩 (L)

6-(N,N'-ジメチル-ヒドラジノ)-N,N'-ジプロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン (XLIX) (1.17g、4.62mmol) の1,4-ジオキサン (10mL) 溶液に95% H_2SO_4 (0.26mL、4.62mmol) を0

で滴下した。混合物を室温で0.5時間攪拌し、揮発物を減圧除去した。残渣を乾燥トルエン(3x25mL)で共蒸発させてN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N',N'-ジメチル-ヒドラジン硫酸水素塩(L)を定量的収率で得た。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 8.48-8.32 (1H, m), 7.9-7.7 (0.5H, br s),

7.70-7.61 (0.5H, m), 3.34-3.20 (4H, m), 3.21 (1.5H, s), 3.17 (1.5H, s), 2.52 (1.5H, s),

2.51 (1.5H, s, DMSOと重複), 1.59-1.46 (4H, m), 0.93-0.82 (6H, m). ESI-

MS (m/z): 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 2 9 8 】

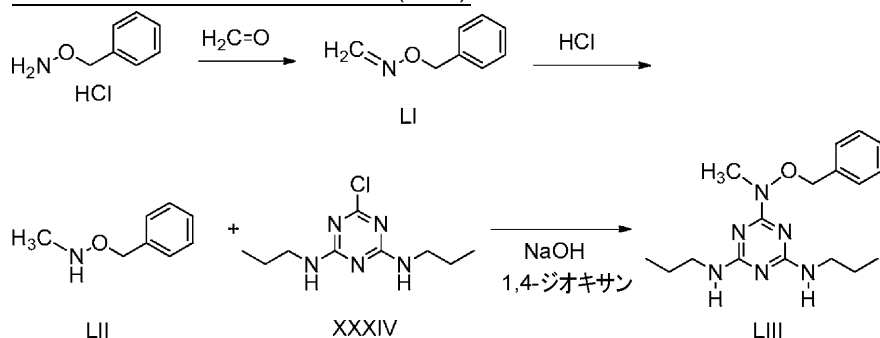
10

実施例21:

O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン(LIII)

実施例22:

O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(LIV)



20

スキーム24

【 0 2 9 9 】

ホルムアルデヒドO-ベンジル-オキシム(LI)

O-ベンジル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(5.00g、31.32mmol)およびホルムアルデヒド(H_2O 中約37重量%)(2.3mL、31.32mmol)のトルエン(40mL)中混合物にNaOH(1.25g、31.32mmol)の水(6mL)溶液を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。この後、有機相を分離し、水相をジクロロメタン(3x30mL)で抽出した。一緒にした有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮してホルムアルデヒドO-ベンジル-オキシム(LI、4.15g、98%)を得た。

30

400 MHz ^1H NMR

(CDCl_3 , ppm) 7.40-7.29 (5H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.47 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 5.14

(2H, s)

【 0 3 0 0 】

O-ベンジル-N-メチル-ヒドロキシルアミン(LII)

ホルムアルデヒドO-ベンジル-オキシム(3.85g、28.48mmol)のEtOH溶液に1M HCl/EtOH溶液(50mL)を0 で滴下した。混合物を室温で1時間攪拌し、揮発物を減圧除去した。残渣をジクロロメタン(100mL)に溶解させ、飽和 NaHCO_3 溶液(75mL)、水(75mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。石油エーテル/EtOAc(9:1)から石油エーテル/EtOAc(7:1)までの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで生成物を精製してO-ベンジル-N-メチル-ヒドロキシルアミン(1.72g、44%)を得た。

40

200 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 7.40-7.27 (5H, m), 5.53 (1H, br s),

4.71 (2H, s), 2.73 (3H, s)

【 0 3 0 1 】

O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒド

50

ロキシルアミン (LIII)

実施例13に記載のように2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXXIV)とO-ベンジル-N-メチル-ヒドロキシルアミン (LII)とを反応させてO-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン (LIII) (収率29%)を得た。

200 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 7.52-7.28

(5H, m), 7.07-6.67 (2H, m), 4.93 (2H, s), 3.26-3.03 (7H, m), 1.58-1.39 (4H, m), 0.85

(6H, t, J=7.2 Hz). ESI-MS (m/z): 331 [M+H] $^+$

【0302】

10

O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (LIV)

実施例20に記載のようにO-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン (LIII)と95% H_2SO_4 とを反応させてO-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (LIV)を定量的収率で得た。

400 MHz ^1H NMR

(DMSO- d_6 , ppm) 12.0-10.9 (1H, br s), 8.7-8.3 (1H, br s), 7.56-7.46 (2H, m), 7.46-

7.37 (2.5H, m), 7.36-7.30 (0.5H, m), 5.07-4.95 (2H, m), 3.44-3.16 (7H, m), 1.61-1.45

20

(4H, m), 0.94-0.82 (6H, m). ESI-MS (m/z): 331 [M+H] $^+$

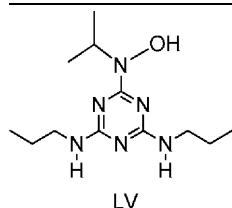
【0303】

実施例23:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-イソプロピル-ヒドロキシルアミン (LV)

実施例24:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-イソプロピル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (LVI)



スキーム25

30

【0304】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-イソプロピル-ヒドロキシルアミン (LV)

実施例13に記載のように2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXXIV)とN-イソプロピル-ヒドロキシルアミン塩酸塩とを反応させてN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-イソプロピル-ヒドロキシルアミン (LV) (収率61%)を得た。ESI-MS (m/z): 269 [M+H] $^+$ 。

40

【0305】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-イソプロピル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (LVI)

実施例20に記載のようにN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-イソプロピル-ヒドロキシルアミン (LV)および95% H_2SO_4 からN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-イソプロピル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (LVI)を調製した (収率95%)。

200 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 11.5-11.1 (1H, br s),
10.66-10.40 (1H, m), 8.45 (1H, s), 7.75-7.36 (1H, m), 4.77-4.55 (1H, m), 3.30-3.16
(4H, m), 1.61-1.44 (4H, m), 1.17 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 0.89 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.86 (3H, t,
 $J=7.3$ Hz). ESI-MS (m/z) 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 154 ~ 156 。

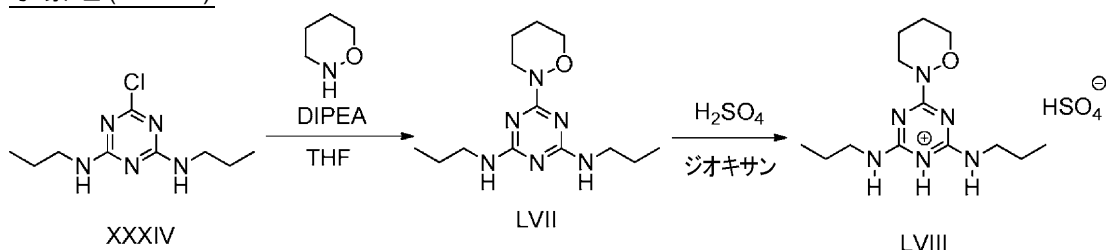
【 0 3 0 6 】

実施例25:

6-[1,2]オキサジナン-2-イル-N,N'-ジプロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン (LVII)

実施例26:

6-[1,2]オキサジナン-2-イル-N,N'-ジ-n-プロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン 硫酸
水素塩 (LVIII)



スキーム26

【 0 3 0 7 】

6-[1,2]オキサジナン-2-イル-N,N'-ジ-n-プロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン (LVI
I)

ACE (登録商標) 圧力管に2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン
(XXXIV) (1.50g、6.53mmol)、N-エチルジイソプロピルアミン (19.59mmol)、1,2-オキサジ
ナン塩酸塩 (1.61g、13.06mmol) およびテトラヒドロフランを加えた。反応混合物を100
で2時間加熱した後、冷却し、飽和 NaHCO_3 溶液 (50mL) に注いだ。懸濁液を EtOAc (3x25mL) で
抽出した。一緒にした有機抽出物を水 (50mL)、ブライン (50mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥さ
せた。溶媒を減圧除去し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (99:1) から $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (95:5) までの勾配溶離を使
用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製して6-[1,2]オキサジナン-
2-イル-N,N'-ジ-n-プロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン (LVII) (1.63g、89%) を得た
。ESI-MS (m/z): 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 3 0 8 】

6-[1,2]オキサジナン-2-イル-N,N'-ジ-n-プロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン 硫酸
水素塩 (LVIII)

実施例20に記載のように6-[1,2]オキサジナン-2-イル-N,N'-ジ-n-プロピル-[1,3,5]ト
リアジン-2,4-ジアミン (LVII) および95% H_2SO_4 から6-[1,2]オキサジナン-2-イル-N,N'-ジ
-n-プロピル-[1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン 硫酸水素塩 (LVIII) を調製した。定量的収
量を単離した。

400 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) 11.6-11.3 (1H,
br s), 8.61-8.41 (0.8H, m), 8.18-8.03 (0.2H, m), 7.63-7.28 (1H, m), 4.14-4.08 (2H, m),
3.92-3.81 (2H, m, 水と重複), 3.36-3.19 (4H, m), 1.86-1.78 (2H, m), 1.77-
1.68 (2H, m), 1.6-1.45 (4H, m), 1.60-1.45 (6H, m). ESI-MS (m/z): 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 134 ~ 137 。

【 0 3 0 9 】

実施例27:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-N-メチル-

ヒドロキシルアミン (LXIV)実施例28:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-N-メチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (LXV)

【 0 3 1 0 】

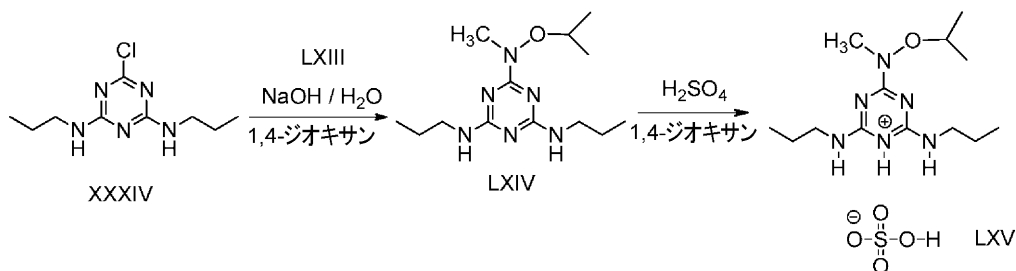
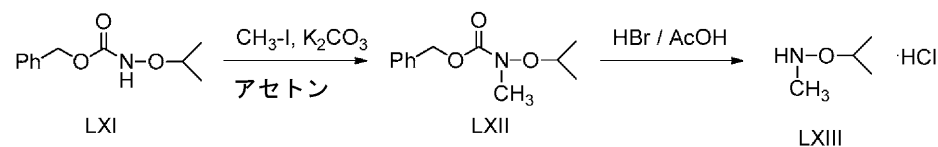
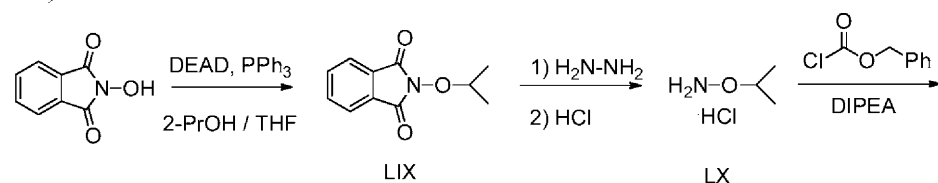
2-イソプロポキシ-イソインドール-1,3-ジオン (LIX)

プロパン-2-オール(4.7mL、61.30mmol)、トリフェニルホスフィン(19.30g、73.56mmol)およびN-ヒドロキシフタルイミド(10.00g、61.30mmol)のTHF(50mL)中攪拌懸濁液にアゾジカルボン酸ジエチル(14.5mL、73.56mmol)を0 で滴下した。混合物を室温で20時間攪拌し、蒸発乾固させた。石油エーテル/EtOAc(9:1)から石油エーテル/EtOAc(5:1)までの勾配分離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで生成物を精製して2-イソプロポキシ-イソインドール-1,3-ジオン(LIX、10.92g、87%)を得た。

400 MHz ¹H

NMR (DMSO-d₆, ppm): 7.86 (4H, s), 4.44 (1H, septet, J=6.2 Hz), 1.28 (6H, d, J=6.2

Hz)

スキーム27

【 0 3 1 1 】

O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (LX)

2-イソプロポキシ-イソインドール-1,3-ジオン (LIX、10.78g、52.50mmol) およびヒドラジン-水和物(5.1mL、105.00mmol)のCH₂Cl₂(60mL)中混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を水(70mL)、ブライン(70mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。乾燥剤を濾去した後、4M HCl/1,4-ジオキサン(13.8mL、55.00mmol)を加え、揮発物を減圧除去してO-イソプロピル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(LX、3.91g、収率67%)を得た。

400 MHz ¹H NMR

(DMSO-d₆, ppm) 11.04 (3H, br s), 4.35 (1H, septet, J=6.2 Hz), 1.21 (6H, d, J=6.2

Hz)

【 0 3 1 2 】

O-ベンジル-N-イソプロポキシカルバメート (LXI)

O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(3.89g、34.87mmol)のCH₂Cl₂(150mL)中予備冷却(0)溶液にN,N-ジイソプロピル-エチルアミン(14.4mL、87.18mmol)およびクロロギ

酸ベンジル (5.0mL、34.87mmol) を加えた。得られた溶液を室温で5時間攪拌した。この時点で溶液を飽和NaHCO₃水溶液 (30mL) で2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。石油エーテル/EtOAc (95:5) から石油エーテル/EtOAc (6:1) までの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで生成物を精製してO-ベンジル-N-イソプロポキシカルバメート (LXI、4.98g、68%) を得た。

400 MHz ¹H NMR (DMSO-

d₆, ppm) 10.22 (1H, s), 7.42-7.29 (5H, m), 5.07 (2H, s), 3.89 (1H, septet, J=6.2 Hz),

1.11 (6H, d, J=6.2 Hz)

【 0 3 1 3 】

10

O-ベンジル-N-メチル-N-イソプロポキシカルバメート (LXII)

ACE (登録商標) 圧力管にベンジルイソプロポキシカルバメート (4.98g、23.80mmol)、無水K₂CO₃ (4.94g、35.70mmol)、ヨウ化メチル (6.7mL、107.10) および無水アセトン (30mL) を加えた。反応混合物を70 °Cで24時間加熱した。反応混合物を濾過し、アセトンを蒸発させた。得られたスラリーをEtOAcに溶解させ、水 (3x50mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過した。溶媒を除去してベンジルイソプロポキシ (メチル) カルバメート (4.96g、93%) を得た。

400 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)

7.41-7.30 (5H, m), 5.12 (2H, s), 4.08 (1H, septet, J=6.2 Hz), 3.08 (3H, s), 1.12 (6H, d,

20

J=6.2 Hz)

【 0 3 1 4 】

O-イソプロピル-N-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (LXIII)

O-ベンジル-N-メチル-N-イソプロポキシカルバメート (4.96g、22.22mmol) および33% HBr /AcOH (45mL) を室温で20分間攪拌した。飽和NaHCO₃溶液 (400mL) を加え、懸濁液をCH₂Cl₂ (3x150mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させた。乾燥剤を濾去した後、4M HCl /1,4-ジオキサン (6.7mL、26.65mmol) を加え、揮発物を減圧除去してO-イソプロピル-N-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.09g、75%) を得た。

400 MHz ¹H NMR

30

(DMSO-d₆, ppm) 12.3-11.7 (2H, br s), 4.49 (1H, septet, J=6.1 Hz), 2.77 (3H, s), 1.12

(6H, d, J=6.1 Hz)

【 0 3 1 5 】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-N-メチル-ヒドロキシルアミン (LXIV)

2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXXIV) (1.65g、16.61mmol)、O-イソプロピル-N-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (LXIII、2.09g、16.61mmol) およびNaOH (0.66g、16.61mmol) の1,4-ジオキサン (50mL) および水 (5mL) 中混合物を100 °Cで16時間加熱した。次に揮発物を減圧除去した。飽和NaHCO₃溶液 (50mL) を残渣に加え、混合物をEtOAc (3x50mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水 (50mL)、ブライン (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、CH₂Cl₂/EtOH (99:1) からCH₂Cl₂/EtOH (95:5) までの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製してN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-N-メチル-ヒドロキシルアミン (LXIV、1.93g、95%) を得た。ESI-MS (m/z): 283 [M+H]⁺。

40

【 0 3 1 6 】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-N-メチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (LXV)

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-N-メチル-ヒドロキシルアミン (LXIV、1.93g、6.83mmol) の1,4-ジオキサン (6mL) 溶液に95% H₂SO₄ (0.36mL、6.83mmol) を0 °Cで滴下した。混合物を室温で0.5時間攪拌した後、揮発物を減圧除

50

去した。残渣を乾燥トルエン (3x25mL) で共蒸発させてN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-N-メチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(ほぼ定量的収率)を得た。

400 MHz ^1H -NMR (DMSO-

d_6 , ppm) 11.3-10.7 (1H, br s), 8.8-8.4 (1H, br s), 8.2-8.0 (0.3H, br s), 8.04-7.65 (0.7H,

m), 4.43-4.28 (1H, m), 3.42-3.18 (7H, m), 1.64-1.44 (4H, m), 1.25 (6H, d, $J=6.1$ Hz),

0.94-0.82 (6H, m). ESI-MS (m/z): 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$

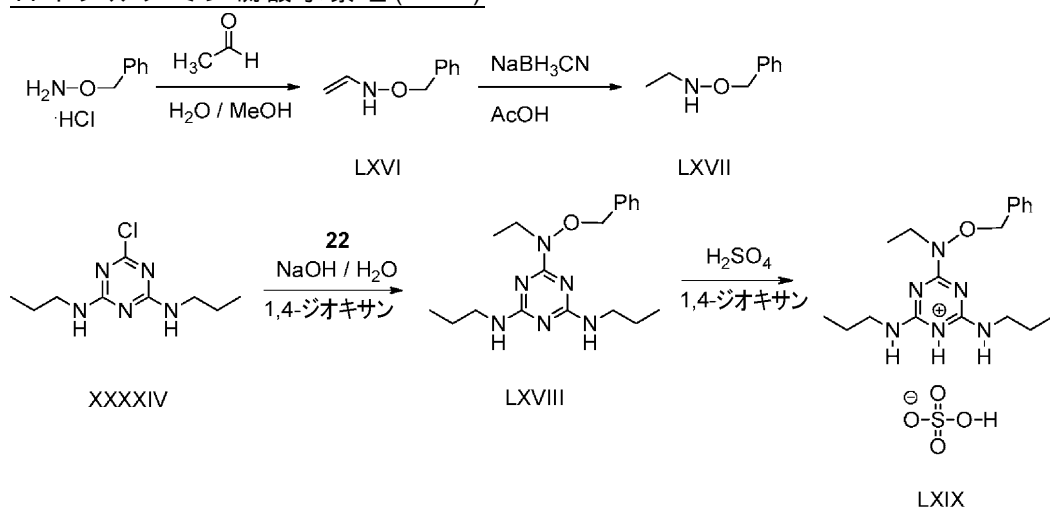
【 0 3 1 7 】

実施例29:

O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-ヒドロキシルアミン (LXVIII)

実施例30:

O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (LXIX)



スキーム28

【 0 3 1 8 】

O-ベンジル-N-ビニル-ヒドロキシルアミン (LXVI)

O-ベンジル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (7.00g、43.85mmol) の水 (100mL) および MeOH (20mL) 中冷却溶液 (0) にアセトアルデヒド (24.7mL、44.2mmol) を滴下した。反応混合物を16時間攪拌した。揮発物を減圧除去し、水性懸濁液を EtOAc (2x75mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させてO-ベンジル-N-ビニル-ヒドロキシルアミン (LXVI) を定量的収率で得た。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm)

7.48 (0.5 H, q, $J=5.8$ Hz), 7.39-7.26 (5H, m), 6.86 (0.5 H, q, $J=5.5$ Hz), 5.06 (1H, s),

4.97 (1H, s), 1.78 (1.5H, d, $J=5.5$ Hz), 1.76 (1.5H, d, $J=5.8$ Hz)

【 0 3 1 9 】

O-ベンジル-N-エチル-ヒドロキシルアミン (LXVII)

O-ベンジル-N-ビニル-ヒドロキシルアミン (LXVI、6.52g、43.70mmol) の AcOH (10mL) 溶液に NaCNBH_3 (11.00g、175.05mmol) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を1N NaOHで中和し (pH 7)、EtOAc (3x75mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を飽和 NaHCO_3 溶液 (2x100mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/EtOAc (9:1) 石油エーテル/EtOAc (1:4)) で精製してO-ベンジル-N-エチル-ヒドロキシルアミン (LXVII、2.10g、32%) を得た。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm)

7.36-7.24 (5H, m), 6.50 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 4.60 (2H, s), 2.81 (2H, qd, $J=7.0, 6.4$ Hz),

0.98 (3H, t, $J=7.0$ Hz)

【 0 3 2 0 】

O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-ヒドロキシルアミン (LXVIII)

実施例13に記載のように2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXXIV) とO-ベンジル-N-エチル-ヒドロキシルアミン (LXVII) とを反応させてO-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-ヒドロキシルアミン (LXVIII、収率38%) を得た。

10

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 7.51-7.45

(2H, m), 7.40-7.30 (3H, s), 6.97-6.85 (1H, m), 6.79-6.67 (1H, m), 4.97-4.87 (1H, m),

3.72-3.53 (2H, m), 3.23-3.11 (4H, m), 1.56-1.43 (4H, m), 1.13-1.00 (3H, m), 0.89-

0.80 (6H, m). ESI-MS (m/z): 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 3 2 1 】

O-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (LXIX)

20

実施例9に記載のようにO-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-ヒドロキシルアミン (LXVIII) と95% H_2SO_4 とを反応させてO-ベンジル-N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-メチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (LXIX) を定量的収率で得た。

400 MHz ^1H NMR

(DMSO- d_6 , ppm) 12.0-11.0 (1H, br s), 8.7-8.0 (1H, m), 7.57-7.30 (5H, m), 5.07-4.95

(2H, m), 3.89-3.68 (2H, m), 3.39-3.14 (4H, m), 1.63-1.42 (4H, m), 1.23-1.07 (3H, m),

0.94-0.77 (6H, m). ESI-MS (m/z): 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

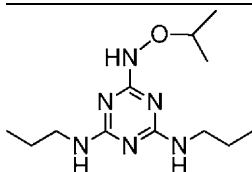
【 0 3 2 2 】

実施例31:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン (LXX)

実施例32:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (LXXI)



40

LXX

スキーム29

【 0 3 2 3 】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン (LXX)

実施例13に記載のように2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXXIV) とO-イソプロピル-ヒドロキシルアミン塩酸塩とを反応させた(収率80%)。ESI-MS (m/z): 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

50

【 0 3 2 4 】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(LXXI)

実施例20に記載のようにN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン(LXX)と95% H₂SO₄とを反応させた(定量的収率)。

400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 11.5-10.7 (1H, m), 8.6-7.5

(3H, m), 4.08 (1H, septet, J=6.2 Hz), 3.38-3.13 (4H, m), 1.61-1.44 (4H, m), 1.21 (6H,

d, J=6.2 Hz), 0.94-0.81 (6H, m). ESI-MS (m/z): 269 [M+H]⁺

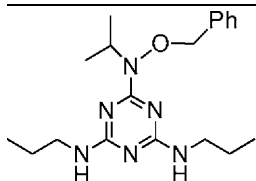
【 0 3 2 5 】

実施例33:

6-((ベンジルオキシ)(イソプロピル)アミノ)-N²,N⁴-ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン(LXXII)

実施例34:

6-((ベンジルオキシ)(イソプロピル)アミノ)-N²,N⁴-ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン硫酸水素塩(LXXIII)



LXXII

スキーム30

実施例13に例示のように2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XXXIV)とO-ベンジル-N-イソプロピル-ヒドロキシルアミンとを反応させて6-((ベンジルオキシ)(イソプロピル)アミノ)-N²,N⁴-ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン(LXXII)を調製した。実施例20に記載のように対応する硫酸水素塩(LXXIII)を調製した。

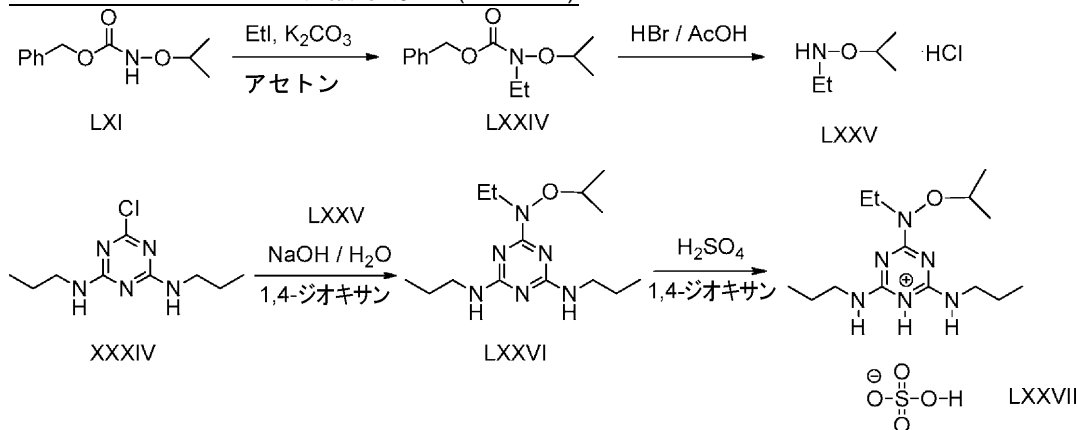
【 0 3 2 6 】

実施例35:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン(LXXVI)

実施例36:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(LXXVII)



スキーム31

【 0 3 2 7 】

O-ベンジル-N-エチル-N-イソプロポキシ-カルバメート(LXXIV)

ACE(登録商標)圧力管にベンジリソプロポキシカルバメート(4.08g、19.50mmol)、無水K₂CO₃(4.04g、29.25mmol)、ヨウ化エチル(7.0mL、87.75mmol)および無水アセトン(30mL

)を加えた。反応混合物を70℃で24時間加熱した。ヨウ化エチル(7.0mL、87.75mmol)および K_2CO_3 (4.04g、29.25mmol)を加え、反応混合物を24時間加熱した。反応混合物を濾過し、アセトンを蒸発させた。得られたスラリーをEtOAc(150mL)に溶解させ、水(3x50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過した。溶媒を除去してO-ベンジル-N-エチル-N-イソプロポキシ-カルバメート(3.86g、83%)を得た。

400MHz 1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 7.41-7.30 (5H, m), 5.12 (2H, s), 4.05 (1H, septet, $J=6.2$ Hz), 3.46 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 1.12 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 1.06 (3H, t, $J=7.0$ Hz)

【0328】

N-エチル-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(LXXV)

10

化合物LXIIIの調製について実施例27に記載のようにO-ベンジル-N-エチル-N-イソプロポキシ-カルバメートとHBr/AcOHとを反応させた(収率71%)。

400 MHz 1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 11.7-11.2 (2H, br s), 4.41 (1H, septet, $J=6.1$ Hz), 3.16 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 1.24 (6H, d, $J=6.1$ Hz), 1.19 (3H, t, $J=7.2$ Hz)

【0329】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン(LXXVI)

20

実施例13に記載のように2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XXXIV)とN-エチル-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(LXXV)とを反応させてN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン(LXXVI)(収率88%)を得た。ESI-MS (m/z): 297 $[M+H]^+$ 。

【0330】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(LXXVII)

実施例20に記載のようにN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N-エチル-O-イソプロピル-ヒドロキシルアミン(LXXVI)と95% H_2SO_4 とを反応させた(定量的収率)。

400 MHz 1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 12.0-10.8 (1H, m), 8.7-8.4 (1H, br s), 8.27-7.78 (1H, m), 4.39-4.25 (1H, m), 3.90-3.76 (2H, m), 3.39-3.15 (4H, m), 1.62-1.45 (4H, m), 1.25 (6H, d, $J=6.1$ Hz), 1.18-1.10 (3H, m), 0.95-0.82 (6H, m).
ESI-MS (m/z): 297 $[M+H]^+$

30

【0331】

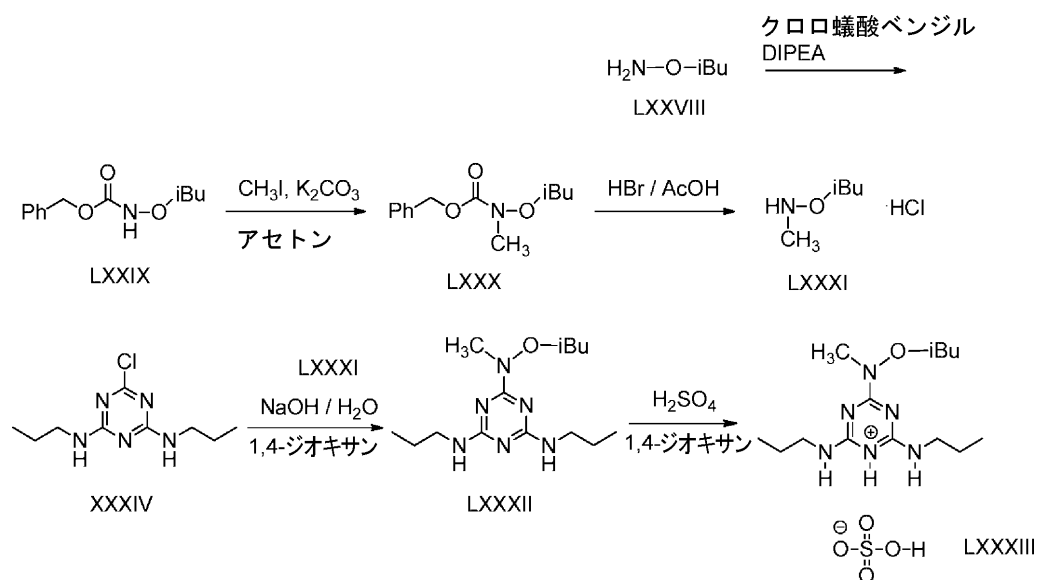
実施例37:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソブチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン(LXXXII)

実施例38:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソブチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(LXXXIII)

40



10

スキーム 32

【 0 3 3 2 】

O-ベンジル-N-イソプトキシカルバメート (LXXIX)

化合物LXIの調製について実施例27に記載のようにO-イソブチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (LXXVIII) とクロロ蟻酸ベンジルとを反応させてO-ベンジル-N-イソプトキシカルバメート (LXXIX) (収率87%)を得た。

20

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 7.36-7.23 (5H, m), 5.11 (2H, s), 3.58 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 1.89(1H, septet, $J=6.7$ Hz), 0.86 (6H, d, $J=6.7$ Hz)

【 0 3 3 3 】

O-ベンジル-N-メチル-N-イソプトキシカルバメート (LXXX)

化合物LXIIの調製について実施例27に記載のようにO-ベンジル-N-イソプトキシカルバメートとヨウ化メチルとを反応させてO-ベンジル-N-メチル-N-イソプトキシカルバメートを収率78%で得た。

30

400 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm)7.41-7.30 (5H, m), 5.12 (2H, s), 3.59 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 3.09 (3H, s), 1.80 (1H, septet, $J=6.7$ Hz), 0.87 (6H, d, $J=6.7$ Hz)

【 0 3 3 4 】

O-イソブチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (LXXXI)

化合物LXIIIの調製について実施例27に記載のようにO-ベンジル-N-メチル-N-イソプトキシカルバメートとHBr/AcOHとを反応させた (収率38%)。

40

200 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm) 12.5-11.4 (2H, br s), 3.84 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 2.81 (3H, s), 1.90 (1H, septet, $J=6.7$ Hz), 0.89 (6H, d, $J=6.7$ Hz)

【 0 3 3 5 】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソブチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン (LXXXII)

実施例13に記載のように2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXXIV) とO-イソブチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩とを反応させてLXXXIIを収率82%で得た。ESI-MS (m/z) 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

50

【 0 3 3 6 】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソブチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(LXXXIII)

実施例20に記載のようにN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-イソブチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン(LXXXII)と95% H₂SO₄とを反応させた(定量的収率)。

400 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) 12.0-10.7 (1H, br s), 8.7-

7.6 (2H, m), 3.82-3.72 (2H, m), 3.41-3.20 (7H, m), 2.11-1.82 (1H, m), 1.62-1.44 (4H,

m), 1.00-0.82 (12H, m). ESI-MS (m/z): 297 [M+H]⁺

【 0 3 3 7 】

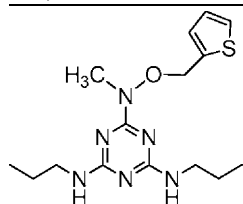
10

実施例39:

6-(メチル(チオフェン-2-イルメトキシ)アミノ)-N²,N⁴-ジ-n-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン(LXXXIV)

実施例40:

6-(メチル(チオフェン-2-イルメトキシ)アミノ)-N²,N⁴-ジ-n-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン硫酸水素塩(LXXXV)



LXXXIV

スキーム33

20

実施例13に例示のように2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XXXIV)とO-(チオフェン-2-イル-メチル)-N-メチル-ヒドロキシルアミンとを反応させて6-(メチル(チオフェン-2-イルメトキシ)アミノ)-N²,N⁴-ジ-n-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン(LXXXIV)を調製することができる。

【 0 3 3 8 】

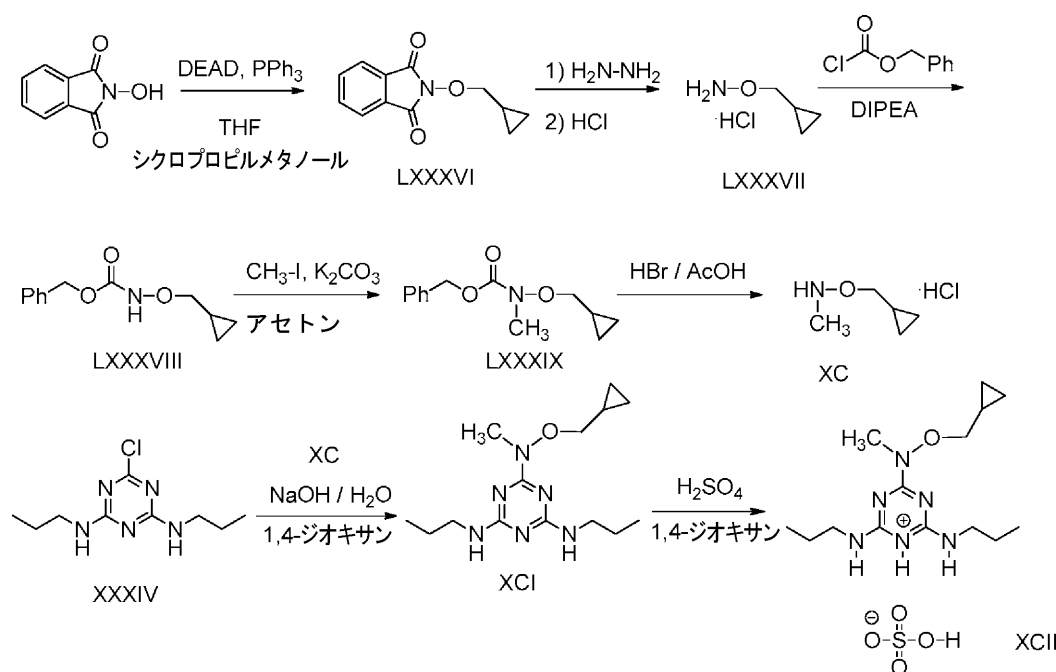
実施例41:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-シクロプロピルメチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン(XCI)

30

実施例42:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-シクロプロピルメチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XCII)



10

スキーム34

20

【0339】

2-シクロプロピルメトキシ-イソインドール-1,3-ジオン (LXXXVI)

化合物LIXについて実施例27に記載のようにN-ヒドロキシフタルイミドとシクロプロピル-メタノールとを反応させてLXXXVIを収率87%で得た。

400MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 7.86 (4H, s), 3.97 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 1.22-1.11 (1H, m), 0.61-0.48 (2H, m), 0.34-0.22 (2H, m)

【0340】

O-シクロプロピルメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (LXXXVII)

化合物LXについて実施例27に記載のように2-シクロプロピルメトキシ-イソインドール-1,3-ジオンとヒドラジンとを反応させた (LXXXVII、収率67%)。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 10.95 (3H, br s), 3.83 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 1.12-1.01 (1H, m), 0.62-0.50 (2H, m), 0.35-0.24 (2H, m)

【0341】

O-ベンジル-N-シクロプロピルメトキシカルバメート (LXXXVIII)

化合物LXIについて実施例27に記載のようにO-シクロプロピルメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩とクロロギ酸ベンジルとを反応させた (LXXXVIII、収率88%)。

400 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) 10.37 (1H, br s), 7.41-7.30 (5H, m), 5.08 (2H, s), 3.54 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 1.06-0.92 (1H, m), 0.54-0.41 (2H, m), 0.25-0.13 (2H, m)

40

【0342】

O-ベンジル-N-メチル-N-シクロプロピルメトキシカルバメート (LXXXIX)

化合物LXIIについて実施例27に記載のようにO-ベンジルN-シクロプロピルメトキシカルバメートとヨウ化メチルとを反応させた (LXXXIX、収率95%)。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 7.42-7.30 (5H, m), 5.11 (2H, s), 3.62 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 3.11 (3H, s), 1.06-0.93 (1H, m), 0.54-0.41 (2H, m), 0.26-0.13 (2H, m)

【0343】

50

O-シクロプロピルメチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XC)

化合物LXIIIについて実施例27に記載のようにO-ベンジル-N-メチル-N-シクロプロピルメトキシカルバメートとHBr/AcOHとを反応させてXCを収率77%で得た。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 11.96 (2H, br s), 3.91 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 2.80 (3H, s), 1.13-1.01 (1H, m), 0.63-0.50 (2H, m), 0.37-0.25 (2H, m)

【 0 3 4 4 】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-シクロプロピルメチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン(XCI)

実施例13に記載のように2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XXXIV)とO-シクロプロピルメチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XC)とを反応させて(XCI)を収率99%で得た。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 6.91-6.77 (1H, m), 6.75-6.58 (1H, m), 3.77-3.64 (2H, m), 3.21-3.09 (7H, m), 1.54-1.41 (4H, m), 1.11-1.00 (1H, m), 0.88-0.80 (6H, m), 0.56-0.44 (2H, m), 0.32-0.20 (2H, m). ESI-MS (m/z) 295 [$M+H$] $^+$

【 0 3 4 5 】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-シクロプロピルメチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XCII)

実施例20に記載のようにN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-シクロプロピルメチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン(XCI)と95% H_2SO_4 とを反応させて(XCII)を定量的収率で得た。

400 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) 11.6-11.0 (1H, br s), 8.7-8.4 (0.7H, br s), 8.2-8.0 (0.3H, br s), 7.89-7.42 (1H, m), 3.88-3.77 (2H, m), 3.42-3.18 (7H, m), 1.62-1.45 (4H, m), 1.24-1.13 (1H, m), 0.95-0.82 (6H, m), 0.61-0.52 (2H, m), 0.38-0.28 (2H, m). ESI-MS (m/z) 295 [$M+H$] $^+$

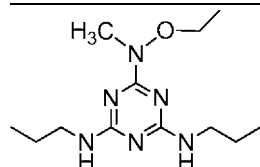
【 0 3 4 6 】

実施例43:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-エチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン(XCVI)

実施例44:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-エチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XCVII)



XCVI

スキーム35

【 0 3 4 7 】

tert-ブチルエトキシカルバメート(XCIII)

O-エチル-ヒドロキシルアミン(1.76g、18.0mmol)および二炭酸ジ-tert-ブチル(5.13g、23.67mmol)のジクロロメタン(45.0mL)溶液に飽和 Na_2CO_3 溶液(45.0mL)を室温で滴下し、24時間攪拌した。水を加え、混合物のpHを6N HClの添加により2に調整し、得られた系をジクロロメタン(3x50mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。石油エーテル/EtOAc(98:2)から石油エーテル/EtOAc(95:5)までの勾配溶離を使用する

フラッシュカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製してtert-ブチルエトキシカルバメート(XCIII)(2.62g、90%)を得た。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm)

9.89 (1H, s) 3.72 (2H, q, $J=7.0$ Hz) 1.40 (9H, s) 1.10 (3H, t, $J=7.0$ Hz)

【0348】

tert-ブチルエトキシ(メチル)カルバメート(XCIV)

60%水素化ナトリウム(0.66g、16.92mmol)のDMF(5mL)懸濁液にtert-ブチルエトキシカルバメート(XCIII、2.48g、15.38mmol)のDMF(10mL)溶液を0 で滴下した。30分後、DMF(10mL)中ヨウ化メチル(1.95mL、31.32mmol)を加え、反応混合物を室温で24時間攪拌した。水(100mL)を加え、生成物を酢酸エチル(3x50mL)で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮してtert-ブチルエトキシ(メチル)カルバメート(XCIV、2.34g、87%)を得た。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 ,

ppm) 3.81 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.00 (3H, s), 1.41 (9H, s), 1.12 (3H, t, $J=7.0$ Hz)

【0349】

O-エチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(XCV)

tert-ブチルエトキシ(メチル)カルバメート(XCIV、2.34g、13.35mmol)に4M HCl/1,4-ジオキサン溶液(25mL)を少しずつ0 で加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。揮発物を減圧除去し、エチルエーテルを用いて残渣を摩砕し、濾過して固体(O-エチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩、XCV、1.35g、91%)を得た。

【0350】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-エチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン(XCVI)

実施例13に記載のように2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XXXIV)とO-エチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩とを反応させてXCVIを収率93%で得た。ESI-MS (m/z) 269 [$M+H$] $^+$ 。

【0351】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-エチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XCVII)

実施例20に記載のようにN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-エチル-N-メチル-ヒドロキシルアミン(XCVI)と95% H_2SO_4 とを反応させて(XCVII)を収率91%で得た。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 11.7-10.8 (1H, br

s), 8.79-7.34 (2H, m), 4.09-3.98 (2H, m), 3.40-3.20 (7H, m), 1.61-1.46 9 (4H, m),

1.27 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.94-0.84 (6H, m). 400 MHz ^1H NMR (D_2O , ppm) 3.99-3.88

(2H, m), 3.34-3.13 (7H, m), 1.52-1.39 (4H, m), 1.14 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.76 (6H, t,

$J=7.5$ Hz). ESI-MS (m/z): 269 [$M+H$] $^+$

融点: 84 ~ 86 。

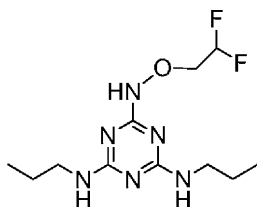
【0352】

実施例45:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ヒドロキシルアミン(C)

実施例46:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(CI)



C

スキーム36

【 0 3 5 3 】

2-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-イソインドール-1,3-ジオン (XCVIII)

化合物LXIについて実施例27に記載のようにN-ヒドロキシフタルイミドと2,2-ジフルオロ-エタノールとを反応させてXCVIIIを収率52%で得た。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 7.92-7.85 (4H, m), 6.34 (1H, tt, $J=54.4, 3.9$ Hz),

4.46 (2H, td, $J=14.1, 3.9$ Hz)

【 0 3 5 4 】

O-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (XCIX)

化合物LXについて実施例27に記載のように2-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-イソインドール-1,3-ジオンとヒドラジンとを反応させてXCIXを収率73%で得た。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 12.3-10.3 (3H, br s), 6.38 (1H, tt, $J=54.0,$

3.3 Hz), 4.34 (2H, td, $J=14.7, 3.3$ Hz)

【 0 3 5 5 】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ヒドロキシルアミン (C)

実施例13に記載のように2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (XXXIV) とO-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ヒドロキシルアミン塩酸塩とを反応させてCを収率59%で得た。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 9.91-

9.56 (1H, m), 7.00-6.90 (1H, m), 6.89-6.67 (1H, m), 6.48-6.13 (1H, m, 4.12-3.98 (2H,

m), 3.20-3.09 (4H, m), 1.53-1.41 (4H, m), 0.88-0.80 (6H, m). ESI-MS (m/z) 291

$[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 3 5 6 】

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (CI)

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ヒドロキシルアミン (C, 1.02g, 3.51mmol) と95% H_2SO_4 (0.19mL, 3.51mmol) とをジエチルエーテル (3mL) 中にて0 で反応させた。EtOH 2滴を加え、得られた結晶を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させてN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-O-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (CI) (1.26g, 93%) を得た。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 11.8-10.5

(1H, m) 8.8-8.4 (0.3H, br s) 8.36-7.53 (1.7H, m) 6.50-6.08 (1H, m) 4.28-4.07 (2H, m)

3.39-3.13 (4H, m) 1.64-1.42 (4H, m) 0.97-0.78 (6H, m). ESI-MS (m/z) 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 91 ~ 93 。

【 0 3 5 7 】

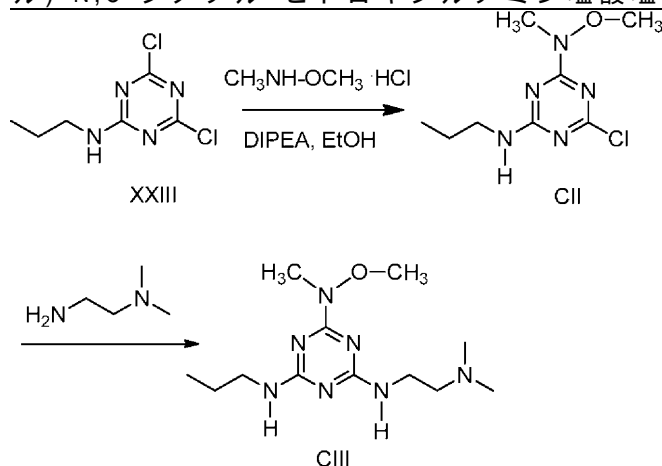
実施例47:

4-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イ

ル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CIII)

実施例48:

4-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CIV)



スキーム37

10

【0358】

2-クロロ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CII)

20

2,4-ジクロロ-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン(XXIII)(18g、87mmol)をアセトン(100mL)に溶解させ、氷水(50mL)に注いで非常に微細な懸濁液を形成した。N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(9.3g、95mmol)の水(30mL)溶液を、温度を0(氷浴)に保持しながら加えた。この混合物に2N NaOH(44mL、88mmol)を、温度を0~5に保持するように調整された速度で滴下した。反応液を周囲温度で30分間、50でさらに60分間攪拌した。得られた析出物を濾去し、水(3x25mL)で洗浄した。塩化カルシウムで高真空乾燥後、2-クロロ-N-(6-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CII、12g、60%)を白色粉末として単離した。LCMS (ESI) m/z = 232 (M+H)⁺。

【0359】

30

4-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CIII)

2-クロロ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CII、1.5g、6.5mmol)、N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(3.5g、39mmol)およびDIPEA(2.5g、20mmol)のEtOH(30mL)中混合物を100で16時間加熱した。次に溶媒を減圧除去した。残渣をEtOAc(80mL)に溶解させ、水(2x50mL)、次にブライン溶液(50mL)で洗浄し、最後にNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20/1 5/1)で精製して4-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(620mg、33%)を得た。

40

【0360】

4-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CIV)

4-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(610mg、2.1mmol)をH₂O(10mL)および0.5M HCl水溶液(6.6mL)に溶解させ、溶液を凍結乾燥させて4-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CIV、630mg)を無色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z = 284 (M+H)⁺。

LCMS (ESI) $m/z = 284 (M+H)^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm)

10.55-10.88 (br, 1H), 8.70-9.10 (m, 2H), 4.37-4.43 (m, 5H), 3.76-3.87 (m, 7H), 2.84-

2.88 (m, 6H), 1.60-1.64 (m, 2H), 0.94-1.02 (m, 3H)

【 0 3 6 1 】

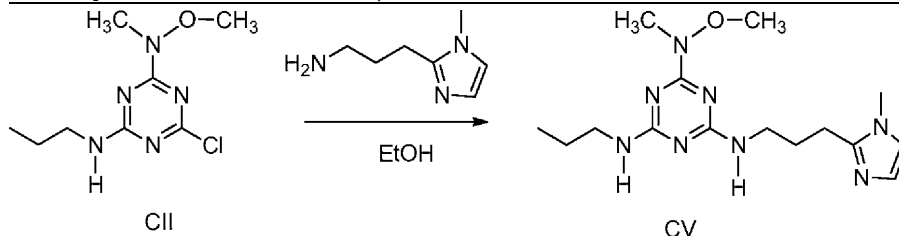
実施例49:

4-N-(3-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-プロピル)-アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン (CV)

実施例50:

4-N-(3-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-プロピル)-アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (CVI)

10



スキーム38

【 0 3 6 2 】

20

4-N-(3-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-プロピル)-アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン (CV)

EtOH(50mL)中の2-クロロ-6-N-(n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CII)(400mg、2.9mmol)、DIPEA(5.16g、40mmol)および3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-アミン(J. Heterocyclic Chem., 2005, 42: 1011-15)(732mg、3.2mmol)を100 で16時間加熱した。その後、溶媒を減圧除去した。残渣をDCM/MeOH(400mL/200mL)に溶解させ、水(50mL)で洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧除去した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 50/1

10/1)で精製して4-N-(3-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-プロピル)-アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CV、210mg、22%)を得た。

30

【 0 3 6 3 】

4-N-(3-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-プロピル)-アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (CVI)

4-N-(3-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-プロピル)-アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CV)(210mg、0.63mmol)を H_2O (10mL)および0.5M HCl水溶液(1.3mL)に溶解させ、溶液を凍結乾燥させて4-N-(3-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-プロピル)-アミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CVI、210mg)を黄色油状物として得た。

40

LCMS (ESI) $m/z = 335 (M+H)^+$. 1H

NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 14.40-14.55 (br, 1H), 8.60-8.80 (m, 2H), 7.57-7.62

(m, 2H), 3.77-3.83 (m, 6H), 3.28-3.42 (m, 7H), 2.80-2.84 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H),

1.53-1.56 (m, 2H), 0.89-0.93 (m, 3H)

【 0 3 6 4 】

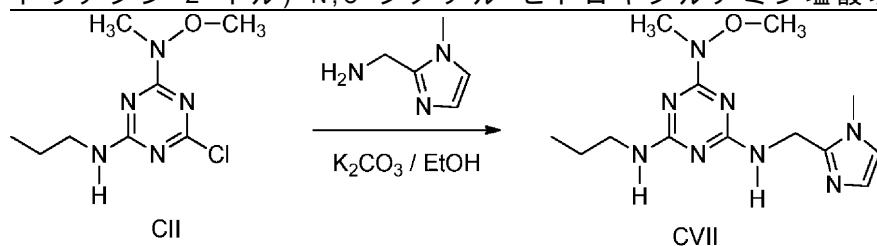
実施例51:

4-N-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-メチルアミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン (CVII)

50

実施例52:

4-N-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-メチルアミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CVIII)



スキーム39

10

【0365】

4-N-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-メチルアミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CVII)

EtOH(50mL)中の2-クロロ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CII)(1g、4.5mmol)、(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン(600mg、5.4mmol)および K_2CO_3 (1.24g、9mmol)を100 で16時間加熱した。反応混合物を濾過し、揮発物を減圧除去した。残渣をEtOAc(100mL)に溶解させ、水(30mL)、次にブライン溶液(30mL)で洗浄し、最後に Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧除去した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20/1 8/1)で精製して4-N-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-メチルアミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CVII、650mg、47%)を得た。

20

【0366】

4-N-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-メチルアミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CVIII)

4-N-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-メチルアミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CVII、650mg、2.1mmol)を H_2O (10mL)および0.5M HCl水溶液(6.3mL)に溶解させた。得られた溶液を凍結乾燥に供して4-N-(1-N-メチルイミダゾール-2-イル)-メチルアミノ-6-N-(n-プロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CVIII、389mg)を無色油状物として得た。

30

LCMS (ESI) $m/z = 307 (M+H)^+$.

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 14.65-14.85 (br, 1H), 8.70-9.20 (m, 2H), 7.62-

7.70 (m, 2H), 4.87-4.91 (m, 2H), 3.75-3.89 (m, 9H), 3.31-3.40 (m, 3H), 1.55-1.56 (m, 2H), 0.85-0.96 (m, 3H)

【0367】

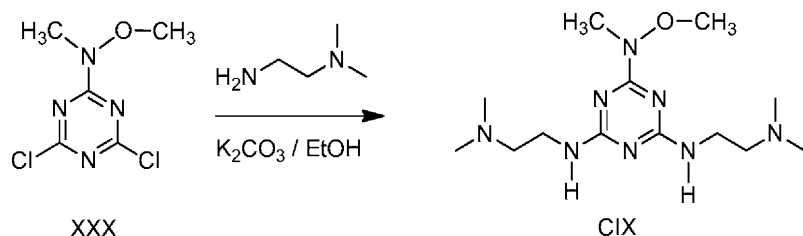
実施例53:

4,6-ビス-(N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CIX)

40

実施例54:

4,6-ビス-(N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CX)



スキーム40

【0368】

4,6-ビス-(N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CIX) 10

THF(250mL)中のN-(4,6-ジクロロ[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXX)(7g、33.5mmol)、N,N-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン(6.05g、68.7mmol)およびK₂CO₃(10.2g、73.7mmol)を70℃で5時間加熱した後、溶媒を減圧除去した。残渣を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して4,6-ビス-(N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(270mg、3%)を得た。

【0369】

4,6-ビス-(N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CX) 20

4,6-ビス-(N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(270mg、0.86mmol)をH₂O(10mL)および0.5M HCl水溶液(2mL)に溶解させ、得られた溶液を凍結乾燥させて4,6-ビス-(N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(290mg)を無色油状物として得た。

LCMS (ESI) m/z = 313

(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 10.20-10.60 (br, 1H), 7.17-7.25 (m,

2H), 3.54-3.76 (m, 7H), 3.01-3.25 (m, 7H), 2.72 (s, 12H)

30

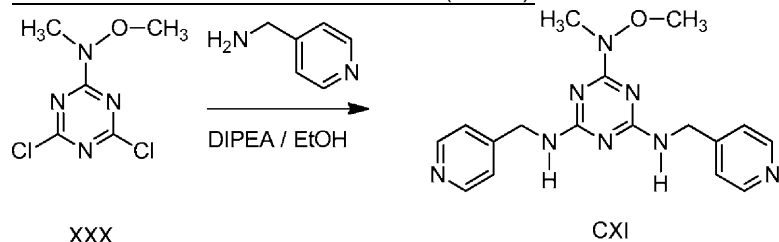
【0370】

実施例55:

4,6-ビス-(N-(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXI)

実施例56:

4,6-ビス-(N-(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CXII)



40

スキーム41

【0371】

4,6-ビス-(N-(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXI)

EtOH(80mL)中のN-(4,6-ジクロロ[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXX)(1g、4.78mmol)、ピリジン-4-イルメタンアミン(1.14、10.52mmol)およびD 50

IPEA(1.85g、14.34mmol)を100 で16時間加熱した後、溶媒を減圧除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで濾過して4,6-ビス-(N-(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXI)(450mg、27%)を得た。

【0372】

4,6-ビス-(N-(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CXII)

4,6-ビス-(N-(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXI)(450mg、1.28mmol)をH₂O(10mL)および0.5M HCl水溶液(3.84mL)に溶解させ、得られた溶液を凍結乾燥させて4,6-ビス-(N-(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン_塩酸塩(497mg)を黄色固体として得た。

LCMS (ESI) m/z = 353

(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 8.79-8.89 (m, 4H), 7.98-8.20 (m, 4H),

5.04 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.90-3.95 (m, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.33 (s, 2H)

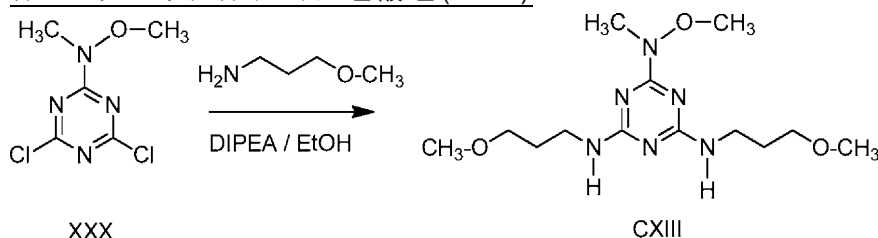
【0373】

実施例57:

4,6-ビス-[N-(3-メトキシ-n-プロピル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXIII)

実施例58:

4,6-ビス-[N-(3-メトキシ-n-プロピル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CXIV)



スキーム42

【0374】

4,6-ビス-[N-(3-メトキシ-n-プロピル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXIII)

EtOH(50mL)中のN-(4,6-ジクロロ[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXX)(1g、4.78mmol)、3-メトキシプロパン-1-アミン(936mg、10.52mmol)およびDIPEA(1.85g、14.34mmol)を100 で16時間加熱した後、溶媒を減圧除去した。残渣をEtOAc(200mL)に溶解させ、水(50mL)、次にブライン溶液(50mL)で洗浄し、最後にNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5/1 1/2)で精製して4,6-ビス-[N-(3-メトキシ-n-プロピル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXIII)(1.4g、93%)を得た。

【0375】

4,6-ビス-[N-(3-メトキシ-n-プロピル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CXIV)

4,6-ビス-[N-(3-メトキシ-n-プロピル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXIII、1.4g、4.46mmol)をH₂O(10mL)および0.5M HCl水溶液(13.4mL)に溶解させ、得られた溶液を凍結乾燥させて4,6-ビス-[N-(3-メトキシ-n-プロピル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.56g)を

無色油状物として得た。

LCMS (ESI) $m/z = 315$

($M+H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 12.10-12.60 (br, 1H), 8.55-8.74 (m, 2H), 3.75-3.86 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 11H), 3.22-3.25 (m, 5H), 2.77 (s, 1H), 1.72-1.76 (m, 4H)

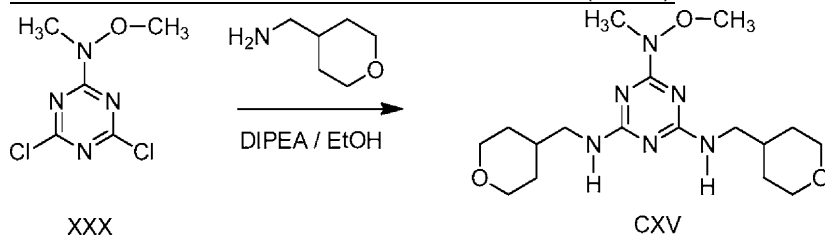
【 0 3 7 6 】

実施例59:

4,6-ビス-[N-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXV)

実施例60:

4,6-ビス-[N-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CXVI)



スキーム43

【 0 3 7 7 】

4,6-ビス-[N-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXV)

EtOH(50mL)中のN-(4,6-ジクロロ[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXX)(1g、4.78mmol)、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンアミン(1.21g、10.52mmol)およびDIPEA(1.85g、14.34mmol)を100 で16時間加熱した後、溶媒を減圧除去した。残渣をEtOAc(200mL)に溶解させ、水(50mL)、次にブライン溶液(50mL)で洗浄し、最後にNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 5/1 1/1)で精製して4,6-ビス-[N-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXV)(1.5g、85%)を得た。

【 0 3 7 8 】

4,6-ビス-[N-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CXVI)

4,6-ビス-[N-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXV)(1.5g、4.1mmol)をH₂O(10mL)および0.5M HCl水溶液(12.3mL)に溶解させ、得られた溶液を凍結乾燥させて4,6-ビス-[N-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)アミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CXVI)(1.65g)を白色固体として得た。

LCM: (ESI) $m/z = 367$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 12.30-12.70 (br, 1H), 8.65-8.80 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 7H), 3.20-3.35 (m, 11H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.56-1.58 (m, 4H), 1.20-1.23 (m, 4H)

【 0 3 7 9 】

実施例61:

N-(5,8,11-トリオキサ-2,14,16,18,19-ペンタアザビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16(17)-トリエン-17-イル)-N,O-ジメチルヒドロキシルアミン(CXVII)

実施例62:

10

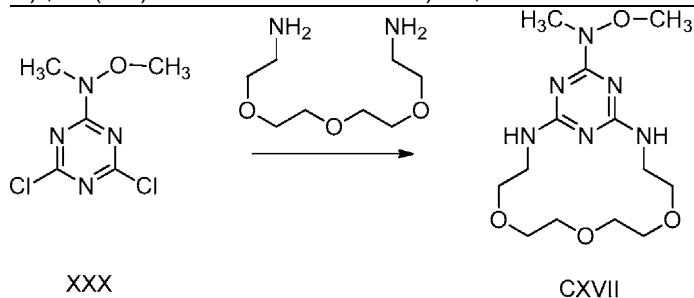
20

30

40

50

N-(5,8,11-トリオキサ-2,14,16,18,19-ペンタアザビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16(17)-トリエン-17-イル)-N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(CXVIII)



スキーム44

10

【0380】

N-(5,8,11-トリオキサ-2,14,16,18,19-ペンタアザビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16(17)-トリエン-17-イル)-N,O-ジメチルヒドロキシルアミン(CXVII)

2,2'-(2,2'-オキシビス(エタン-2,1-ジイル)ビス(オキシ))ジエタンアミン(Org. Biomol. Chem. 2005, 3:2255-61)(1.5g、7.8mmol)およびDIPEA(2.01g、15.6mmol)にEtOH(100mL)中N-(4,6-ジクロロ[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(XXX)(1.63g、7.8mmol)を加えた。反応液を100℃で3時間加熱した後、溶媒を減圧除去した。残渣をEtOAc(200mL)に溶解させ、水(2x100mL)、次にブライン溶液(100mL)で洗浄し、最後にNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 50/1 → 20/1)で精製してN-(5,8,11-トリオキサ-2,14,16,18,19-ペンタアザビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16(17)-トリエン-17-イル)-N,O-ジメチルヒドロキシルアミン(CXVII)(700mg)を無色油状物(収率27%)として得た。

20

【0381】

N-(5,8,11-トリオキサ-2,14,16,18,19-ペンタアザビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16(17)-トリエン-17-イル)-N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(CXVIII)

N-(5,8,11-トリオキサ-2,14,16,18,19-ペンタアザビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16(17)-トリエン-17-イル)-N,O-ジメチルヒドロキシルアミン(CXVII)(700mg、2.1mmol)をH₂O(10mL)および0.5M HCl水溶液(4.3mL)に溶解させ、得られた溶液を凍結乾燥させてN-(5,8,11-トリオキサ-2,14,16,18,19-ペンタアザビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16(17)-トリエン-17-イル)-N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(CXVIII)(750mg)を無色油状物として得た。

30

LCMS:

(ESI) m/z = 329 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 11.50-12.60 (br,

1H), 8.61 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.30-3.62 (m, 16H), 3.30 (s, 3H)

【0382】

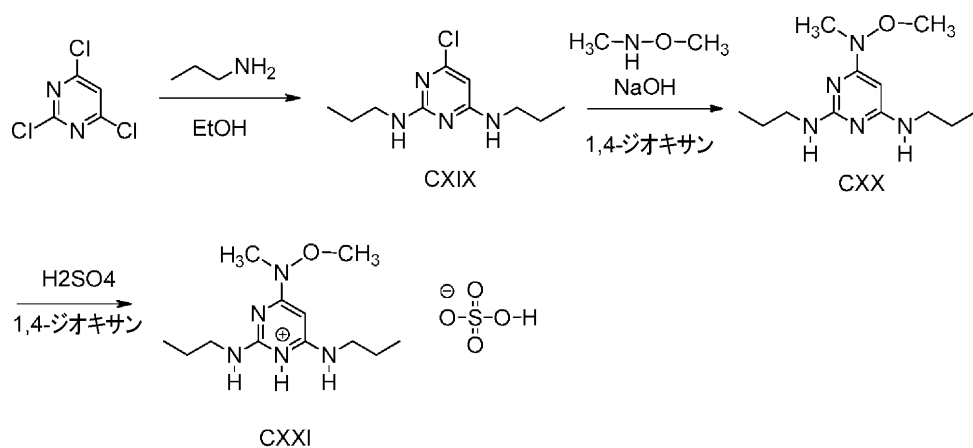
実施例63:

2,6-ビス-(N-n-プロピルアミノ)-[1,3]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXX)

40

実施例64:

2,6-ビス-(N-n-プロピルアミノ)-[1,3]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(CXXI)



10

スキーム45

【0383】

4-クロロ-2,6-ビス-[N-n-プロピルアミノ]-1,3-ピリミジン (CXIX)

EtOH中の2,4,6-トリクロロ-ピリミジン(5.00g、27.26mmol)およびn-プロピルアミン(13.5mL、163.56mmol)を60℃で24時間加熱した後、冷却した。揮発物を減圧除去した。水(100mL)を加え、得られた懸濁液をCH₂Cl₂(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(150mL)、次にブライン溶液(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去して4-クロロ-2,6-ビス-[N-n-プロピルアミノ]-1,3-ピリミジン(CXIX)(5.78g、93%)を得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) 7.26-7.04 (1H, m) 7.04-6.81 (1H, m) 5.69 (1H, s) 3.26-

3.01 (4H, m) 1.60-1.36 (4H, m) 0.87 (3H, t, J=7.4 Hz) 0.85 (3H, t, J=7.4 Hz); ESI-MS

(m/z) 229, 231 [M+H]⁺

【0384】

(2,6-ビス-N-[n-プロピルアミノ]-ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン (CXX)

1,4-ジオキサン(400mL)および水(20mL)中の4-クロロ-2,6-ビス-[N-n-プロピルアミノ]-1,3-ピリミジン(CXIX)(5.78g、25.27mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(4.93g、50.54mmol)およびNaOH(2.02g、50.54mmol)を60℃で24時間加熱した。N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(4.93g、50.54mmol)およびNaOH(3.03g、75.81mmol)を反応混合物に加え、加熱を110℃で3日間続けた。揮発物を減圧除去した。飽和NaHCO₃溶液(50mL)を残渣に加え、混合物をCH₂Cl₂(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(150mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/EtOH(25/1))で精製して(2,6-ビス-N-[n-プロピルアミノ]-ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXX)(1.2g、19%)を得た。

30

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)

6.57-6.45 (1H, m) 6.13 (1H, t, J=5.5 Hz) 5.34 (1H, s) 3.59 (3H, s) 3.20-3.04 (4H, m)

3.03 (3H, s) 1.58-1.37 (4H, m) 0.87 (3H, t, J=7.1 Hz) 0.84 (3H, t, J=7.1 Hz)

40

【0385】

(2,6-ビス-N-[n-プロピルアミノ]-ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩 (CXXI)

1,4-ジオキサン(15mL)中(2,6-ビス-N-[n-プロピルアミノ]-ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(1.20g、4.74mmol)を、0℃で95% H₂SO₄(0.27mL、4.74mmol)を滴下して処理した。混合物を室温で0.5時間攪拌した後、揮発物を減圧除去した。得られた残渣を乾燥トルエン(3x5mL)で共蒸発させて(2,6-ビス-N-[n-プロピルアミノ]-ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(CXXI)を定量的収率で得た。

50

400 MHz H-NMR (DMSO-d₆, ppm)

11.3-10.5 (1H, m), 8.29 (0.4H, br s), 7.38 (0.6H, br s), 5.48-5.20 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.36-3.21 (5H, m), 3.20-3.08 (2H, m), 1.61-1.48 (4H, m), 0.9 (6H, t, J=7.4 Hz).

ESI-MS (m/z) 254 [M+H]⁺

融点: 123 ~ 126 °。

【 0 3 8 6 】

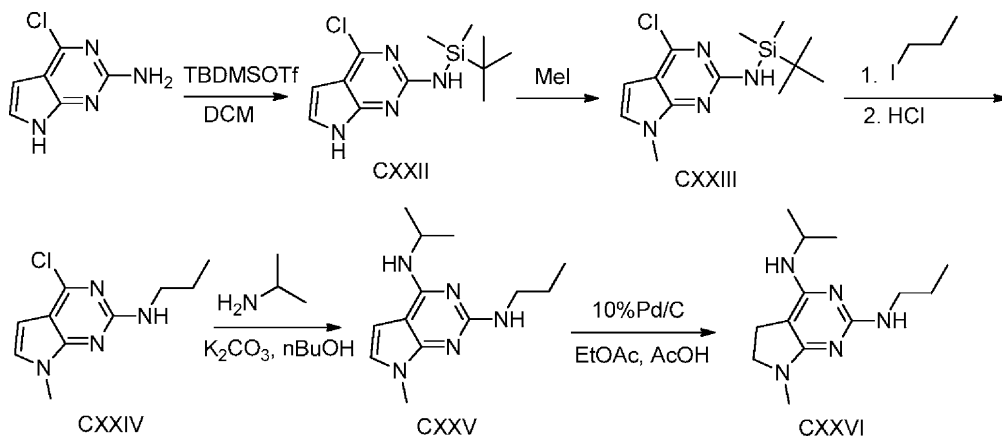
実施例65:

2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CX XVI)

10

実施例66:

2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩(CXXVII)



20

スキーム46

【 0 3 8 7 】

2-(t-ブチル-ジメチルシリル)アミノ-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(CXXII)

2-アミノ-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(8.7g、52mmol)のジクロロメタン(100 mL)溶液にEt₃N(26g、260mmol)を加え、混合物を-30 °で攪拌した。この後、TBDMSOTf(15.1g、57.2mmol)をゆっくりと滴下し、得られた反応液を周囲温度で1.5時間攪拌した。観察された固体材料を完全に溶解させて淡褐色溶液を形成した。次に混合物を1N NaOH(100mL)で反応停止させ、DCM(250mL)で抽出した。有機層をH₂O(150mL)、次にブライン溶液(150mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 10/1 ~ 5/1)で精製して2-(t-ブチル-ジメチルシリル)アミノ-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(CXXII、11.4g、79%)を淡黄色固体として得た。LCMS: (ESI) m/z = 283 (M+H)⁺。

30

【 0 3 8 8 】

2-(t-ブチル-ジメチルシリル)アミノ-4-クロロ-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(CXXIII)

40

DMF(10mL)中の2-(t-ブチル-ジメチルシリル)アミノ-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(CXXII)(700mg、2.5mmol)、ヨウ化メチル0.18mL(3.5mmol)とK₂CO₃(552mg、4mmol)とを周囲温度で15時間反応させた。H₂O(10mL)を加えた後、反応液をEtOAc(100mL)で抽出し、有機層をブライン溶液(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 10/1 ~ 5/1)で精製して2-(t-ブチル-ジメチルシリル)アミノ-4-クロロ-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(CXXIII)(750mg、100%)を淡黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z = 297 (M+H)⁺。

【 0 3 8 9 】

2-(n-プロピル)アミノ-4-クロロ-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(CXXIV)

50

窒素雰囲気下で2-(*t*-ブチル-ジメチルシリル)アミノ-4-クロロ-7-メチル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXIII、5.0g、17mmol)および1-ヨードプロパン(4.3g、25mmol)をDMF(20mL)に溶解させた。反応混合物を激しく攪拌しながら0℃に冷却した後、NaH(ミネラルオイル中60%分散液1g、21mmol)を加えた。混合物を10分間攪拌し、水(50mL)をゆっくりと加えて反応液を反応停止させた。水溶液をEtOAc(200mL)で抽出し、有機層を水(50mL)およびブライン溶液(50mL)で洗浄し、最後に無水Na₂SO₄で乾燥させた。揮発物の蒸発後、黄色油状残渣(5.7g)を単離した。残渣をEt₂O(50mL)に溶解させ、濃塩酸(10mL)を攪拌しながら0℃で加えた。混合物をさらに10分間反応させた。この後、溶液をEtOAc(200mL)および1N NaOH(200mL)で抽出した。有機層をH₂O(150mL)、次にブライン溶液(150mL)で洗浄し、最後にNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 10/1 5/1)で精製して所望の生成物2-(*n*-プロピル)アミノ-4-クロロ-7-メチル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(3.78g、100%)を黄色固体として得た。LCMS: (ESI) *m/z* = 225 (M+H)⁺。

10

【0390】

2-(*n*-プロピル)アミノ-4-(*i*-プロピル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXV)

2-(*n*-プロピル)アミノ-4-クロロ-7-メチル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(1.6g、7.1mmol)の*n*-ブタノール(10mL)溶液に炭酸カリウム(4.9g、35.5mmol)、続いてプロパン-2-アミン(632mg、10.7mmol)を加えた。攪拌機を備えたオートクレーブ中で混合物を140℃で16時間攪拌した。室温に冷却後、水(20mL)を加え、混合物をEtOAc(3x50mL)で抽出した。一緒にした有機層を水、次にブライン溶液で洗浄し、最後に無水Na₂SO₄で乾燥させた。揮発物を減圧除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 3/1)で精製して2-(*n*-プロピル)アミノ-4-(*i*-プロピル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(1.2g、75%)を黄色固体として得た。LCMS: (ESI) *m/z* = 248 (M+H)⁺。

20

【0391】

2-(*n*-プロピル)アミノ-4-(*i*-プロピルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXVI)

2-(*n*-プロピル)アミノ-4-(*i*-プロピル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXV、1.0g、4mmol)のEtOAc(50mL)溶液に10% Pd/C(1.0g)およびAcOH(2.43g、40mmol)を加えた。混合物を水素化装置に取り付け、系を排気した後、水素で再充填した。反応液を周囲温度で48時間攪拌した。この後、混合物をガラスフィルター上のシリカゲル10gの上で濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 50/1 10/1)で精製して2-(*n*-プロピル)アミノ-4-(*i*-プロピルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXVI、500mg、50%)を黄色固体として得た。

30

【0392】

2-(*n*-プロピル)アミノ-4-(*i*-プロピルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-*d*]ピリミジン塩酸塩(CXXVII)

単離した遊離アミン(CXXVI、500mg、2mmol)をH₂O(10mL)および0.5M HCl水溶液(4mL)に溶解させ、溶液を凍結乾燥させて2-(*n*-プロピル)アミノ-4-(*i*-プロピルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-*d*]ピリミジン塩酸塩(CXXVII、525mg)を褐色固体として得た。

40

LCMS (ESI) *m/z* =

250 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 3.80 (s, 1H), 3.58 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.52-1.56 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H)

【0393】

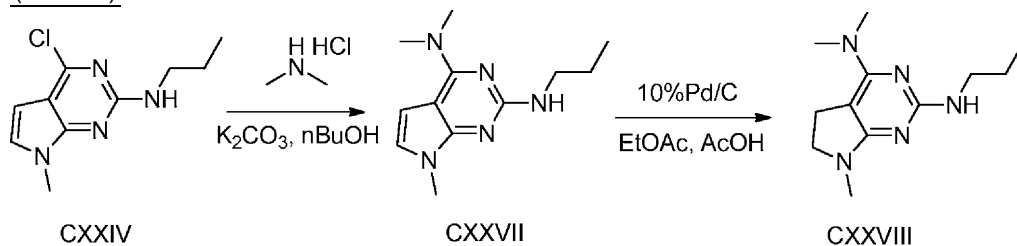
実施例67:

2-(*n*-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXVII)

実施例68:

50

2-(n-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩
(CXXIX)



スキーム47

10

【 0 3 9 4 】

2-(*n*-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXVII)
n-ブタノール(20mL)中2-(*n*-プロピル)アミノ-4-クロロ-7-メチル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(1.0g、4.5mmol)(CXXIV)に炭酸カリウム(3.7g、27mmol)およびジメチルアミン塩酸塩(1.0g、22mmol)を加えた。攪拌機を備えたオートクレーブ中で混合物を120℃で16時間攪拌した。室温に冷却後、水(20mL)を加え、混合物をEtOAc(3x50mL)で抽出した。一緒にした有機層を水、次にブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 6/1)で精製して2-(*n*-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXVII、800mg、76%)を黄色固体として得た。LCMS (ESI) *m/z* = 234 (M+H)⁺。

20

【 0 3 9 5 】

2-(n-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン (CXXVI
II)

2-(n-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(CXXVII、800mg、3.4mmol)のEtOAc(30mL)溶液に10% Pd/C(1.0g)およびAcOH(3mL)を加え、混合物を水素化装置に取り付けた。系を排気した後、水素で再充填した。混合物を周囲温度で48時間攪拌した。混合物をガラスフィルター上のシリカゲル10gを通じて濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/MeOH = 25/1)で精製して2-(n-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXXVIII、600mg、75%)を黄色固体として得た。

30

【 0 3 9 6 】

2-(n-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩
(CXXIX)

2-(*n*-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXVIII、600mg、2.6mmol)をH₂O(10mL)および0.5M HCl水溶液(5.2mL)に溶解させ、溶液を凍結乾燥させて2-(*n*-プロピル)アミノ-4-ジメチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-*d*]ピリミジン塩酸塩(CXXIX、600mg)を黄色固体として得た。

LCMS (ESI) $m/z = 236$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (500

MHz, MeOD) δ (ppm) 3.66 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.23 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H), 3.17 (s, 5H), 3.00 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

40

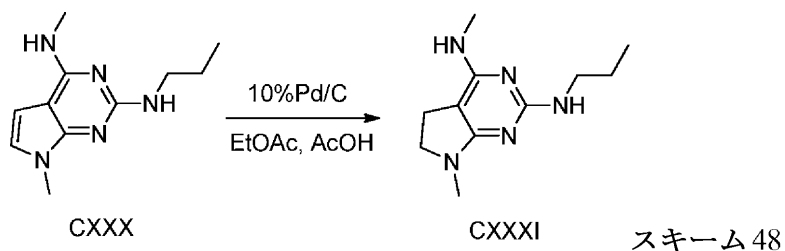
【 0 3 9 7 】

实施例69:

2-(n-プロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXXXI)

实施例70:

2-(n-プロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩(C
XXXII)



【 0 3 9 8 】

2-(n-プロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXXXI)

2-(n-プロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(CXXX)(2.0 g、9.13mmol)のEtOAc(50mL)溶液に10% Pd/C(2.1g)およびAcOH(8mL)を加え、混合物を水素化装置に取り付けた。系を排気し、水素で再充填した。混合物を周囲温度で48時間攪拌した。混合物をガラスフィルター上のシリカゲル10gを通じて濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 60/1 10/1)で精製して2-(n-プロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXXXI、700mg、43%)を黄色固体として得た。

【 0 3 9 9 】

2-(n-プロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩(CXXXII)

2-(n-プロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXXX、700mg、3.2mmol)をH₂O(10mL)および0.5M HCl水溶液(7mL)に溶解させ、溶液を凍結乾燥させて2-(n-プロピル)アミノ-4-メチルアミノ-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(717mg)を褐色固体として得た。

LCMS: (ESI) m/z = 222 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm)

3.50 (t, J = 8.5, 2H), 3.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.68 (t, J = 9.0 Hz, 2H),

1.43-1.51 (m, 2H), 0.81 (t, J = 8.0 Hz, 3H)

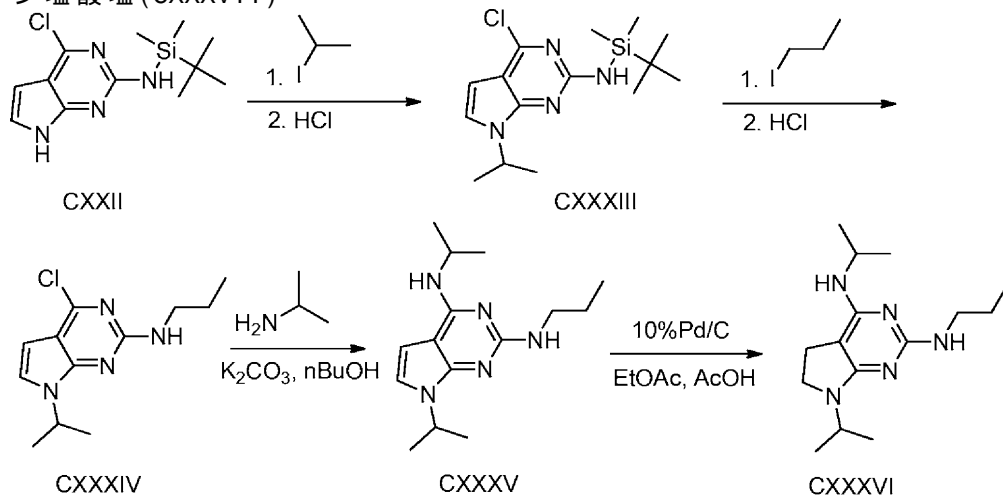
【 0 4 0 0 】

実施例71:

2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピル)アミノ-7-i-プロピル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXXXVI)

実施例72:

2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピル)アミノ-7-i-プロピル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩(CXXXVII)



スキーム 49

10

20

30

40

50

【 0 4 0 1 】

2-(*t*-ブチル-ジメチルシリル)アミノ-4-クロロ-7-*i*-プロピル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXXIII)

DMF(20mL)中の2-(*t*-ブチル-ジメチルシリル)アミノ-4-クロロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXII)(5g、17.7mmol)、2-ヨードプロパン(4.5g、26.6mmol)およびK₂CO₃(4.3g、26.6mmol)を周囲温度で15時間反応させた。H₂O(50mL)を反応混合物に加えた後、水溶液をEtOAc(300mL)で抽出し、有機層をブライン溶液(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 10/1 5/1)で精製して2-(*t*-ブチル-ジメチルシリル)アミノ-4-クロロ-7-*i*-プロピル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXXIII、5.7g、100%)を淡黄色油状物として得た。LCMS: (ESI) *m/z* = 325 (M+H)⁺。

10

【 0 4 0 2 】

2-(*n*-プロピル)アミノ-4-クロロ-7-*i*-プロピル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXXIV)

窒素雰囲気下で2-(*t*-ブチル-ジメチルシリル)アミノ-4-クロロ-7-*i*-プロピル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(5.7g、17.6mmol)および1-ヨードプロパン(4.5g、26.4mmol)をDMF(20mL)に溶解させた。反応混合物を激しく攪拌しながら0℃に冷却し、NaH(ミネラルオイル中60%分散液1.06g、26.4mmol)(60%)を加えた。混合物を10分間攪拌した後、水(50mL)をゆっくりと加えて反応液を反応停止させた。混合物をEtOAc(300mL)で抽出し、有機層を水(50mL)、次にブライン溶液(50mL)で洗浄し、最後に無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒の蒸発後、黄色油状残渣を単離した(6.5g)。残渣をEt₂O(50mL)に溶解させ、濃塩酸(10mL)を攪拌しながら0℃で加え、混合物をさらに10分間攪拌した。反応が完了した後、溶液をEtOAc(200mL)および1*N* NaOH(200mL)で抽出した。有機層をH₂O(150mL)、次にブライン溶液(150mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 10/1 5/1)で精製して2-(*n*-プロピル)アミノ-4-クロロ-7-*i*-プロピル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXXIV、4.5g、100%)を黄色固体として得た。LCMS (ESI) *m/z* = 253 (M+H)⁺。

20

【 0 4 0 3 】

2-(*n*-プロピル)アミノ-4-(*i*-プロピル)アミノ-7-*i*-プロピル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXXV)

n-ブタノール(10mL)中2-(*n*-プロピル)アミノ-4-クロロ-7-*i*-プロピル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXXIV、3.0g、12mmol)にプロパン-2-アミン(1.05g、18mmol)および炭酸カリウム(2.5g、18mmol)を加えた。攪拌機を備えたオートクレープ中で得られた混合物を140℃で16時間攪拌した。室温に冷却後、水(20mL)を加え、混合物をEtOAc(3x50mL)で抽出した。一緒にした有機層を水、次にブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去した後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 5/1 3/1)で精製して2-(*n*-プロピル)アミノ-4-(*i*-プロピル)アミノ-7-*i*-プロピル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXXV、1.2g、36%)を黄色固体として得た。LCMS: (ESI) *m/z* = 276 (M+H)⁺。

30

【 0 4 0 4 】

2-(*n*-プロピル)アミノ-4-(*i*-プロピル)アミノ-7-*i*-プロピル-ピロリジノ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXXVI)

40

2-(*n*-プロピル)アミノ-4-(*i*-プロピル)アミノ-7-*i*-プロピル-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(1.0g、3.6mmol)のEtOAc(10mL)溶液に10% Pd/C(1.0g)およびAcOH(2.43g、40mmol)を加えた。混合物を水素化装置に取り付けた。系を排気し、水素ガスで再充填した。混合物を周囲温度で48時間攪拌し、ガラスフィルター上のシリカゲル10gを通じて濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 100/1 20/1)で精製して2-(*n*-プロピル)アミノ-4-(*i*-プロピル)アミノ-7-*i*-プロピル-ピロリジノ[2,3-*d*]ピリミジン(CXXXVI)(800mg、79%)を黄色固体として得た。

【 0 4 0 5 】

2-(*n*-プロピル)アミノ-4-(*i*-プロピル)アミノ-7-*i*-プロピル-ピロリジノ[2,3-*d*]ピリミジン塩酸塩(CXXXVII)

50

2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピル)アミノ-7-i-プロピル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (200mg、0.72mmol) を H_2O (10mL) および 0.5M HCl 水溶液 (1.5mL) に溶解させ、次に溶液を凍結乾燥させて 2-(n-プロピル)アミノ-4-(i-プロピル)アミノ-7-i-プロピル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩 (225mg、95%) を黄色固体として得た。

LCMS (ESI) $m/z = 278 \text{ (M+H)}^+$. ^1H

NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 4.36 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.67 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H),

3.30 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.84 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.60-1.66 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.0$

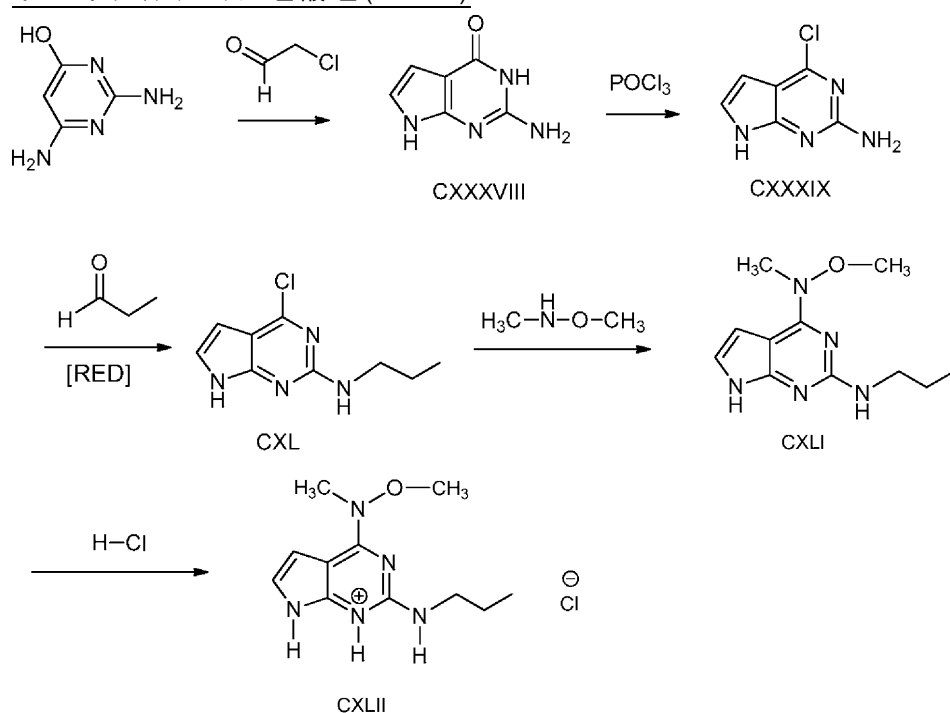
Hz, 6H), 1.21 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 6H), 0.98 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H)

10

【 0 4 0 6 】

実施例73: N-(2-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン (CXL I)

実施例74: N-(2-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (CXL II)



20

30

スキーム50

【 0 4 0 7 】

2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3d]ピリミジン (CXXXVIII)

2,4-ジアミノ-6-ヒドロキシピリミジン (50g、397mmol) の H_2O (750mL) 溶液に 2-クロロアセトアルデヒド (H_2O 中 40%、85g、437mmol) を 0 で滴下した。混合物を 65 で 2 時間攪拌した後、反応が完了するまで 100 で加熱した。得られた固体を濾過し、残渣を EtOH (750mL) 中で加熱還流させた。さらなる固体を濾過し、母液を濃縮して 2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3d]ピリミジン (CXXXVIII) を黄色固体 40g (約 67%、純度約 70%) として得た。LCMS (ESI) $m/z = 151 \text{ (M+H)}^+$ 。

40

【 0 4 0 8 】

2-アミノ-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン (CXXXIX)

2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3d]ピリミジン (CXXXVIII、25g、167mmol) を POCl_3 (200mL) に懸濁させ、氷浴中で冷却した。混合物をゆっくりと昇温させ、120 に 3 時間加熱した。この後、揮発物 (過剰の POCl_3) を減圧蒸発させた。この残渣に氷水 (200 mL) を加え、得られた固体を濾過して 2-アミノ-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン (CXXXIX) を黄色固体 (20g、約 71%、純度約 75%) として得た。LCMS (ESI) $m/z = 169 \text{ (M+H)}^+$ 。

50

【 0 4 0 9 】

4-クロロ-2-n-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン(CXL)

2-アミノ-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン(CXXXIX、26g、155mmol)およびn-プロピオンアルデヒド(27g、464mmol)のMeOH(600mL)溶液にAcOH(50mL)を加えた。反応液を周囲温度で30分間攪拌した。この後、NaBH₃CN(49g、775mmol)を少しずつ-20℃で30分間加えた。得られた混合物を80℃で3時間攪拌し、揮発物を除去した。得られた残渣をEtOAc(3x300mL)で抽出し、一緒にした有機物をブライン溶液(2x100mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc(5/1))で精製して4-クロロ-2-n-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン(CXL)を黄色固体(6g、18%)として得た。LCMS (ESI) m/z = 211 (M+H)⁺。

10

【 0 4 1 0 】

N-(2-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXLI)

4-クロロ-2-n-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン(CXL、1.0g、4.8mmol)のn-BuOH(5mL)溶液に炭酸カリウム(3.3g、5.0当量)およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.1g、4.0当量)を加えた。攪拌機を備えたオートクレーブ中で混合物を100℃で8時間攪拌した。周囲温度に冷却後、水(20mL)を加え、混合物をEtOAc(3x25mL)で抽出した。一緒にした有機層を水、次にブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 5/1)で精製してN-(2-n-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXLI、500mg、45%)を得た。

20

【 0 4 1 1 】

N-(2-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CXLII)

N-(2-n-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CXLI、500mg、2.1mmol)をH₂O(10mL)および0.5M HCl水溶液(5mL)に溶解させた。次に溶液を凍結乾燥させてN-(2-n-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩を白色固体として(CXLII、550mg)得た。

30

LCMS (ESI) m/z = 236 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 6.74 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.28-3.35 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

【 0 4 1 2 】

実施例75: 2,4-ビス-(n-プロピル)アミノ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXLIX)

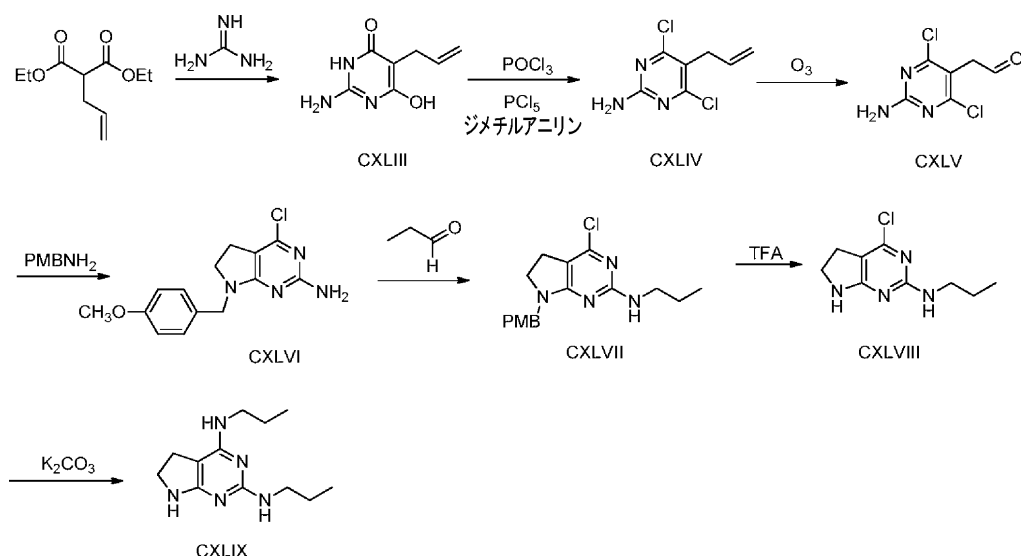
実施例76: 2,4-ビス-(n-プロピル)アミノ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩(CL)

【 0 4 1 3 】

5-アリル-2-アミノ-4,6-ジヒドロキシピリミジン(CXLIII)

冷無水EtOH(200mL)およびNaOEt(エタノール中30%)(200mL)にグアニジン塩酸塩(27g、0.28mol)を加え、混合物を0℃で10分間攪拌した。この後、アリルマロン酸ジエチル(55g、0.28mol)を加えた。次に反応混合物を室温で18時間攪拌した。3N HClでの酸性化によって粗生成物(pH = 6)が析出した。固体を濾取し、エタノールで洗浄した。水からの再結晶によって純粋な5-アリル-2-アミノ-4,6-ジヒドロキシピリミジン(CXLIII)29g(62%)を得た。LCMS (ESI) m/z = 168 (M+H)⁺。

40



スキーム51

【0414】

5-アリル-2-アミノ-4,6-クロロピリミジン (CXLIV)

PCl₅ (6.6g、29.5mmol) の POCl₃ (180mL) 溶液に5-アリル-2-アミノ-4,6-ジヒドロキシピリミジン (4.9g、28.0mmol) を60 で少しずつ加え、ジエチルアニリン (3g) を滴下した。温度を120 に上昇させた。反応混合物を終夜加熱還流させた後、蒸発乾固させた。熱水 (100) (100mL) を残渣にゆっくりと加え、得られた懸濁液を冷却し、CH₂Cl₂ (2x100mL) で抽出した。水性抽出物が pH = 5 超になるまで、一緒にした有機層を冷水で3回洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧蒸発乾固させた。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル = 1:10) で精製して5-アリル-2-アミノ-4,6-クロロピリミジン (CXLIV、2.5g、42%) を得た。LCMS (ESI) m/z = 204 (M+H)⁺。

【0415】

2-(2-アミノ-4,6-クロロピリミジン-5-イル)エタナール (CXLV)

5-アリル-2-アミノ-4,6-クロロピリミジン (1g、4.9mmol) を酢酸エチル (40mL) に溶解させ、オゾンガスと -78 で約1時間反応させた (速度1L/分の約5%オゾン)。反応をTLC (石油エーテル/AcOEt = 3/1 (v/v)) でモニタリングし、出発原料が消費された時点で反応混合物を酸素で10分間洗い流した。この時点で冷反応混合物にNaI (3g) および氷酢酸 (3mL) を同時に加え、連続的に攪拌しながら温度を60分かけて20 に昇温させた。反応混合物が無色になるまでチオ硫酸ナトリウム溶液 (67g/H₂O 100mL) をそれに加えた。得られた混合物を水 (30mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (4x70mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物をH₂O (4x30mL)、飽和 NaHCO₃ 溶液 (30mL) およびブライン溶液 (30mL) で連続して洗浄し、最後に無水Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過および蒸発後、2-(2-アミノ-4,6-クロロピリミジン-5-イル)エタナール (CXLV、1.1g、87%) を白色固体として純度約80%で単離した。LCMS (ESI) m/z = 207 (M+H)⁺。

【0416】

2-アミノ-4-クロロ-7-(4-メトキシ)ベンジル-ピロリジノ [2,3-d] ピリミジン (CXLVI)

2-(2-アミノ-4,6-クロロピリミジン-5-イル)エタナール (CXLV、1.2g、5.8mmol) およびパラ-メトキシベンジルアミン (PMBNH₂) (1.6g、11.6mmol) の THF (20mL) および AcOH (2mL) 溶液を周囲温度で30分間攪拌した。この混合物にNaBH(OAc)₃ (6.2g、29mmol) を少しずつ加え、反応液を終夜攪拌した。混合物を減圧濃縮し、EtOAc (3x80mL) で抽出した。次に一緒にした有機抽出物をブライン溶液 (2x50mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10/1) で精製して2-アミノ-4-クロロ-7-(4-メトキシ)ベンジル-ピロリジノ [2,3-d] ピリミジン (CXLVI、950mg、52%) を黄色固体 (52%) として得た。LCMS (ESI) m/z = 291 (M+H)⁺。

【0417】

2-n-プロピルアミノ-4-クロロ-7-(4-メトキシ)ベンジル-ピロリジノ [2,3-d] ピリミジン (CXLVII)

10

20

30

40

50

MeOH(30mL) およびAcOH(3mL) 中の2-アミノ-4-クロロ-7-(4-メトキシ)ベンジル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXLVI、950mg、3.3mmol)およびプロピオンアルデヒド(575mg、16.5mmol)を周囲温度で30分間攪拌した。この時点でNaBH₃CN(1.0g、16.5mmol)を少しずつ加えた後、反応液を85℃で16時間加熱した。冷却後、混合物を蒸発させ、EtOAc(2x50mL)で抽出した。次に一緒にした有機物をブライン溶液(2x50mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 10/1)で精製して2-n-プロピルアミノ-4-クロロ-7-(4-メトキシ)ベンジル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXLVII、920mg、85%)を得た。LCMS (ESI) m/z = 333 (M+H)⁺。

【0418】

10

2-n-プロピルアミノ-4-クロロ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXLVIII)

2-n-プロピルアミノ-4-クロロ-7-(4-メトキシ)ベンジル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXLVII、920mg、3.2mmol)のTFA(5mL)溶液を85℃で3時間加熱した。冷却後、混合物を蒸発させ、EtOAc(2x50mL)で抽出した。一緒にした有機物をブライン溶液(2x50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 5/1)で精製して2-n-プロピルアミノ-4-クロロ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXLVIII、500mg、85%)を無色固体として得た。LCMS (ESI) m/z = 213 (M+H)⁺。

【0419】

2,4-ビス-(n-プロピル)アミノ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXLIX)

20

2-n-プロピルアミノ-4-クロロ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXLVIII、500mg、2.38mmol)をn-ブタノール(5mL)に溶解させ、炭酸カリウム(1.64g、5.0当量)およびプロパン-1-アミン(923mg、4.0当量)を加えた。攪拌機を備えたオートクレーブ中で混合物を100℃で72時間攪拌した。室温に冷却後、水20mLを加え、混合物をEtOAc(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機層を水およびブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒の減圧除去後、得られた残渣を分取HPLCで精製して2-n-プロピルアミノ-4-クロロ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXLIX、210mg、収率37%)を得た。

【0420】

2,4-ビス-(n-プロピル)アミノ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩(CL)

2-n-プロピルアミノ-4-クロロ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CXLIX、210mg、0.89mmol)をH₂O(5mL)および0.5M HCl水溶液(2.0mL)に溶解させ、溶液を凍結乾燥させて2,4-ビス-(n-プロピル)アミノ-7H-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩(CL、242mg、収率95%)を橙色固体として得た。

30

LCMS (ESI) m/z = 236 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 3.72 (t,

J = 9.0 Hz, 2H), 3.30-3.34 (m, 4H), 2.90 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 1.61-1.65 (m, 4H), 0.96-

0.99 (m, 6H)

【0421】

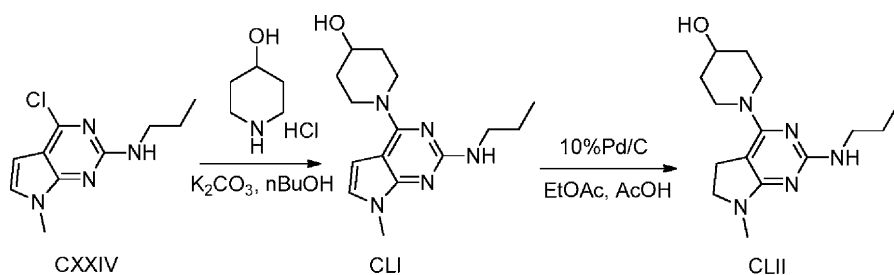
実施例77:

2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン(CLII)

40

実施例78:

2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩(CLIII)



スキーム52

【0422】

10

2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (CLI)

n-ブタノール(10mL)に2-(n-プロピル)アミノ-4-クロロ-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(CXXIV)(1.6g、7.1mmol)、続いて炭酸カリウム(4.9g、35.5mmol)およびピペリジン-4-オール塩酸塩(632mg、10.7mmol)を加えた。攪拌機を備えたオートクレーブ中で混合物を130℃で16時間攪拌した。室温に冷却後、水(20mL)を加え、混合物をEtOAc(3x50mL)で抽出した。一緒にした有機層を水、次にブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 3/1)で精製して2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(1.2g、75%)を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z = 290 (M+H)⁺

20

【0423】

2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン (CLII)

2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (CLI、1.0g、4mmol)のEtOAc(50mL)溶液に10% Pd/C(1.0g)およびAcOH(2.43g、40mmol)を加えた。混合物を水素化装置に取り付けた。系を排気し、水素ガスで再充填した。混合物を周囲温度で48時間攪拌した。混合物をガラスフィルター上のシリカゲル10gを通じて濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 50/1 → 10/1)で精製して2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン (CLII、500mg、収率50%)を黄色固体として得た。

30

【0424】

2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩 (CLIII)

2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン (CLII、500mg、2mmol)をH₂O(10mL)、およびH₂O中0.5M HCl溶液(4mL)に溶解させ、溶液を凍結乾燥させて2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-メチル-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩(525mg)を黄色固体として得た。

LCMS (ESI) m/z = 292 (M+H)⁺. ¹H NMR

40

(500 MHz, MeOD) δ (ppm) 4.12-4.15 (m, 2H), 3.80-3.82 (m, 1H), 3.40 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.08-3.14 (m, 2H), 3.02 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.86-1.90 (m, 2H), 1.58-1.62 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 2H), 0.97 (t, J = 4.0 Hz, 3H)

【0425】

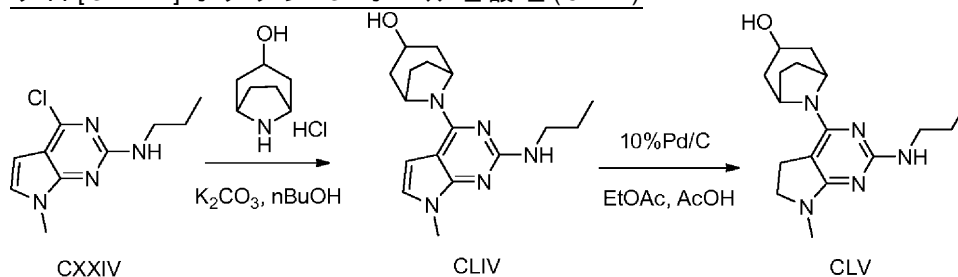
実施例79:

8-(7-メチル-2-(n-プロピルアミノ)-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール (CLV)

実施例80:

50

8-(7-メチル-2-(n-プロピルアミノ)-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール塩酸塩 (CLVI)



スキーム53

10

【0426】

8-(7-メチル-2-(n-プロピルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール (CLIV)

2-(n-プロピル)アミノ-4-クロロ-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (CXXIV) (1.0g、4.5mmol) のn-ブタノール (10mL) 溶液にDIPEA (1.0g、7.8mmol) および8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール塩酸塩 (1.1g、6.7mmol) を加えた。混合物を125℃で16時間攪拌した。室温に冷却後、水 (20mL) を加え、混合物をEtOAc (3x50mL) で抽出した。一緒にした有機層を水、次にブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧蒸発させ、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 6/1) で精製して8-(7-メチル-2-(n-プロピルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール (CLIV) (800mg、収率57%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z = 316 (M+H)⁺。

20

【0427】

8-(7-メチル-2-(n-プロピルアミノ)-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール (CLV)

2-(n-プロピル)アミノ-4-(4-ヒドロキシ-1-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-1-イル)-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (CLIV、1.00g、3.2mmol) のEtOAc (10mL) 溶液に10% Pd/C (1.0g) およびAcOH (3mL) を加えた。混合物を水素化装置に取り付けた。系を排気し、水素で再充填した。混合物を周囲温度で48時間攪拌した。混合物をガラスフィルター上のシリカゲル10gを通じて濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/MeOH = 50/1) で精製して8-(7-メチル-2-(n-プロピルアミノ)-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール (CLV) (500mg、収率49%) を黄色固体として得た。

30

【0428】

8-(7-メチル-2-(n-プロピルアミノ)-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール塩酸塩 (CLVI)

8-(7-メチル-2-(n-プロピルアミノ)-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール (CLV、200mg、0.63mmol) をH₂O (10mL) および0.5M HCl水溶液 (1.3mL) に溶解させ、溶液を凍結乾燥させて8-(7-メチル-2-(n-プロピルアミノ)-ピロリジノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール塩酸塩 (CLVI) (224mg) を黄色固体として得た。

40

LCMS (ESI) m/z = 318 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 4.55 (br, 2H), 3.90

(s, 1H), 3.60 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 9.0 Hz, 2H),

2.92 (s, 3H), 2.27 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.90-1.95 (m, 4H), 1.69 (s, 1H), 1.66 (s, 1H),

1.49-1.54 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

【0429】

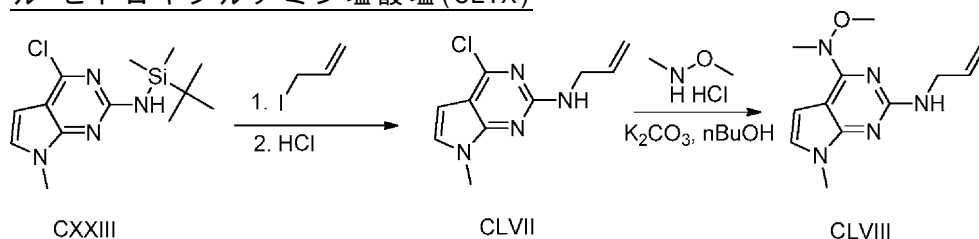
実施例81:

50

N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CLVIII)

実施例82:

N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CLIX)



10

スキーム54

【0430】

2-(プロペン-2-イル)アミノ-4-クロロ-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(CLVII)

窒素雰囲気下で2-(*t*-ブチル-ジメチルシラニル)アミノ-4-クロロ-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(CXXIII)(7.5g、25mmol)をDMF(100ml)に溶解させ、3-ヨードプロパ-1-エン(6.38g、38mmol)を加えた。混合物を激しく攪拌しながら0℃に冷却した後、NaH(ミネラルオイル中60%分散液1.5g、38mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌し、水(50mL)をゆっくりと加えて反応液を反応停止させた。水性混合物をEtOAc(300mL)で抽出し、有機層を水(100mL)、次にブライン溶液(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。蒸発後、黄色油状残渣8.6gを単離した。この材料をEt₂O(100mL)に溶解させ、濃塩酸(20mL)を攪拌しながら0℃で加えた。次に混合物をさらに10分間攪拌した。混合物をEtOAc(200mL)および1N NaOH(200mL)で抽出した。有機層を分離し、H₂O(150mL)およびブライン溶液(150mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 10/1 → 5/1)で精製して2-(プロペン-2-イル)アミノ-4-クロロ-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(6g、収率100%)を黄色固体として得た。LCMS: (ESI) *m/z* = 223 (M+H)⁺。

20

【0431】

N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CLVIII)

2-(プロペン-2-イル)アミノ-4-クロロ-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(CLVII、500mg、2.38mmol)に*n*-ブタノール(5mL)、炭酸カリウム(1.64g、5.0当量)およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(923mg、4.0当量)を加えた。攪拌機を備えたオートクレーブ中で混合物を100℃で8時間攪拌した。室温に冷却後、水(20mL)を加え、混合物をEtOAc(3x20mL)で抽出した。一緒にした有機層を水およびブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。次に溶媒を減圧蒸発させ、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 3/1)で精製してN-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(CLVIII、310mg、収率55%)を得た。

40

【0432】

N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CLIX)

N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン(310mg、1.32mmol)をH₂O(5mL)および0.5M HCl水溶液(2.7mL)に溶解させ、溶液を凍結乾燥させてN-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(CLIX、325mg)を白色固体として得た。

LCMS (ESI) m/z =

248 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 12.60- 14.80 (br, 1H), 7.70-8.70 (br, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.90-5.94 (m, 1H), 5.31 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (s, 3H)

【 0 4 3 3 】

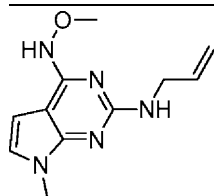
実施例83:

N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン (CLX)

10

実施例84:

N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (CLXI)



CLX

スキーム55

20

【 0 4 3 4 】

N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン (CLX)

2-(2-プロペン-2-イル)アミノ-4-クロロ-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (CLVII) (700mg、3.15mmol) をn-ブタノールに溶解させ、炭酸カリウム (2.2g、5.0当量) およびO-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (768mg、4.0当量) を加えた。攪拌機を備えたオートクレーブ中で混合物を100℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、水 (20mL) を加え、混合物をEtOAc (3 x 25mL) で抽出した。一緒にした有機層を水およびブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧蒸発させ、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 5/1) で精製してN-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン (370mg、収率46%) を得た。

30

【 0 4 3 5 】

N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (CLXI)

N-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン (370mg、1.59mmol) をH₂O (5mL) および0.5M HCl水溶液 (2mL) に溶解させ、溶液を凍結乾燥させてN-(2-(プロペン-2-イル)アミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (383mg) を白色固体として得た。

LCMS (ESI) m/z = 234 (M+H)⁺. ¹H NMR

(500 MHz, DMSO) δ (ppm) 12.40-13.00 (br, 1H), 7.70-8.10 (br, 1H), 7.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.94-5.99 (m, 1H), 5.32 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (s, 3H)

40

【 0 4 3 6 】

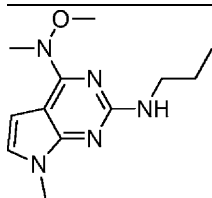
実施例85:

N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン (CLXII)

実施例86:

N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒド

50

ロキシルアミン塩酸塩 (CLXIII)

CLXIII

スキーム56

【 0 4 3 7 】

N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン (CLXIII)

10

実施例73に記載のように4-クロロ-2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジンおよびN,O-ジメチル-ヒドロキシルアミンから所望の化合物を調製した。

LCMS: (ESI) $m/z = 250 (M+H)^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

7.70 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.34 (t,

$J=8.5$ Hz, 2H), 1.54-1.59 (m, 2H), 0.93 (t, $J=8.5$ Hz, 3H)

【 0 4 3 8 】

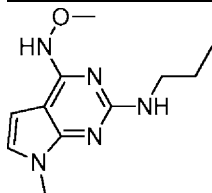
実施例87:

20

N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン (CLXIV)

実施例88:

N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (CLXV)



CLXIV

スキーム57

30

【 0 4 3 9 】

N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-O-メチル-ヒドロキシルアミン (CLXIV)

実施例73に記載のように4-クロロ-2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジンおよびO-メチル-ヒドロキシルアミンから所望の化合物を調製した。

LCMS (ESI) $m/z = 236 (M+H)^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm)

12.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.36

(s, 1H), 3.34 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.58-1.62 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

40

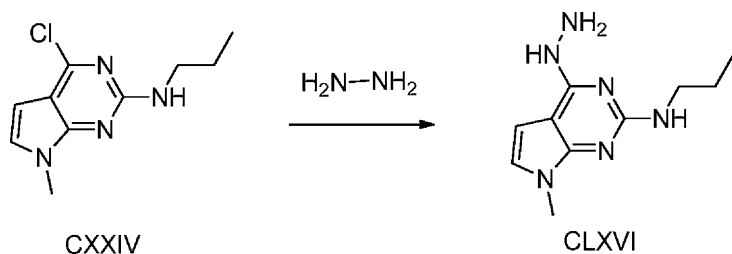
【 0 4 4 0 】

実施例89:

N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン (CLXVI)

実施例90:

N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン塩酸塩 (CLXVII)



スキーム 58

【 0 4 4 1 】

N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン (CLXVI)

4-クロロ-2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン (CXXIV、1.0g、4.5mmol) のエタノール (70mL) 溶液にヒドラジン (14mL) を加え、混合物を3時間加熱還流させた。室温に冷却後、溶媒を減圧除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30/1$) で精製してN-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン (CLXVI、1.0g、収率80%) を得た。

10

【 0 4 4 2 】

N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン塩酸塩 (CLXVII)

N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン (460mg、2.0mmol) を H_2O (10mL) および 0.5M HCl 水溶液 (4mL) に溶解させ、溶液を凍結乾燥させてN-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン塩酸塩 (440mg) を褐色固体として得た。

20

LCMS (ESI) $m/z = 221$ ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 10.63 (s, 1H),

7.56 (s, 2H), 6.97 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.33 (s,

2H), 1.56-1.61 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H)

【 0 4 4 3 】

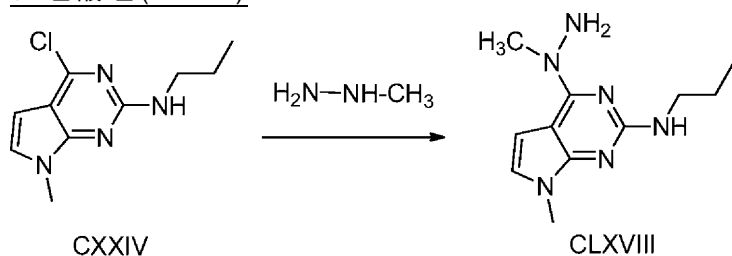
実施例91:

N-メチル-N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン (CLXVIII)

実施例92:

N-メチル-N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン塩酸塩 (CLXIX)

30



スキーム 59

【 0 4 4 4 】

N-メチル-N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン (CLXVIII)

4-クロロ-2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン (CXXIV、800mg、3.42mmol) のn-ブタノール (5mL) 溶液に炭酸カリウム (2.36g、5.0当量) およびメチルヒドラジン (630mg、4.0当量) を加えた。攪拌機を備えたオートクレーブ中で混合物を100℃で15時間攪拌した。室温に冷却後、水 (20mL) を加え、混合物をEtOAc (3x25mL) で抽出した。一緒にした有機層を水およびブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧蒸発させ、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 3/1 DCM/MeOH = 10/1) で精製してN-メチル-N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン (CLXVIII、220mg、収率36%) を得た。

40

【 0 4 4 5 】

N-メチル-N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン塩酸塩 (CLXIX)

N-メチル-N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン (220mg、0.94mmol) を H₂O (10mL) および 0.5M HCl 水溶液 (2mL) に溶解させ、溶液を凍結乾燥させて N-メチル-N-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン塩酸塩 (CLXIX、238mg) を褐色固体として得た。

LCMS (ESI) m/z = 235 (M+H)⁺. ¹H NMR (500

MHz, DMSO) δ (ppm) 7.50-8.10 (br, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.60 (s, 3H),

10

3.58 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 1.55-1.62 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

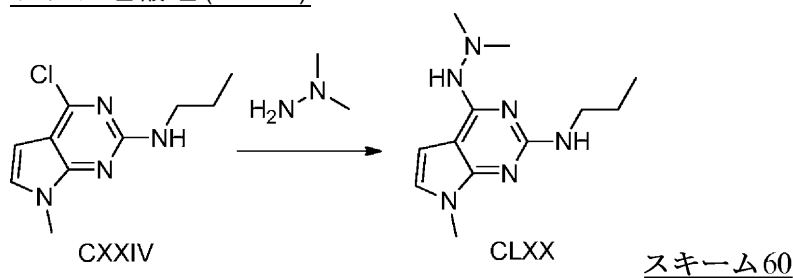
【 0 4 4 6 】

実施例93:

N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン (CLXX)

実施例94:

N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン塩酸塩 (CLXXI)



20

【 0 4 4 7 】

N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン (CLXX)

4-クロロ-2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]-ピリミジン (1.1g、5mmol) および 1,1-ジメチルヒドラジン (450mg、7.5mmol) のジオキサン (30mL) 溶液に xphos (622mg、1mmol)、Pd₂(dba)₃ (458mg、0.5mmol) および Cs₂CO₃ (2.45g、7.5mmol) を加えた。注射針を使用して溶液にアルゴンを10分間吹き込むことで溶液を脱気した。次に混合物を 80 °C で2時間攪拌した。室温に冷却後、水 (20mL) を加え、混合物を EtOAc (3x40mL) で抽出した。一緒にした有機層を水およびブライン溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧蒸発させ、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 30/1 5/1) で精製して N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン (CLXX、100mg、収率8%、純度約85%) を得た。

30

【 0 4 4 8 】

N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン塩酸塩 (CLXXI)

40

N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン (100mg、0.4mmol) を H₂O (5mL) および 0.5M HCl 水溶液 (1mL) に溶解させ、溶液を凍結乾燥させて N,N-ジメチル-N'-(2-n-プロピルアミノ-7-メチル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ヒドラジン塩酸塩 (110mg) を黄色油状物として得た。

LCMS (ESI) m/z = 249 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ

(ppm) 6.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.45 (t, J = 7.5

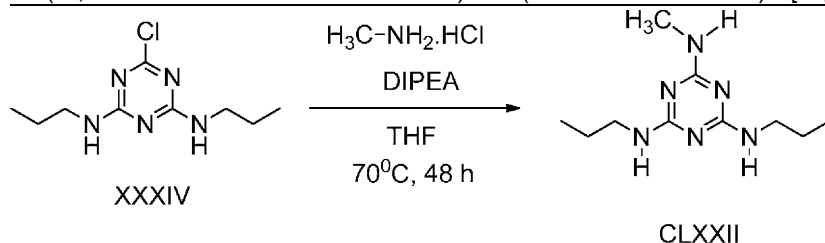
Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 1.67-1.72 (m, 2H), 1.01-1.04 (m, 3H)

【 0 4 4 9 】

実施例95:

50

N-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (CLXXII)



スキーム61

10

圧力管に2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ))-[1,3,5-トリアジン (XXXIV) (1.50g、6.53mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.4mL、32.65mmol)、メチルアミン塩酸塩 (2.2g、32.65mmol) およびテトラヒドロフラン (20mL) を加えた。反応混合物を70 で48時間加熱した。さらなる量のN,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.4mL、32.65mmol) およびメチルアミン塩酸塩 (2.2g、32.65mmol) を加え、反応混合物を70 でさらに48時間加熱した。混合物を飽和NaHCO₃溶液 (40mL) に注いだ。懸濁液をEtOAc (3x70mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水 (70mL)、次にブライン溶液 (70mL) で洗浄し、最後に無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、石油エーテル/EtOAc (9:1 (v/v)) から石油エーテル/EtOAc (1:4 (v/v)) までの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製してN-(2,4-ビス-n-プロピルアミノ)-N-(6-メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (0.35g、24%) を得た。

20

400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm)

6.69-6.02 (3H, m), 3.22-3.02 (4H, m), 2.68 (3H, s), 1.55-1.38 (4H, m), 0.84 (6H, t,

J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 225 [M+H]⁺

【 0 4 5 0 】

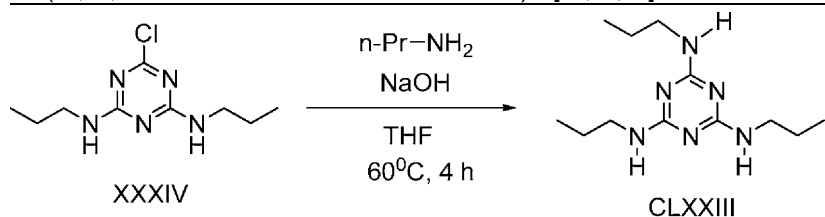
実施例96:

N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (CLXXIII)

実施例97:

N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン 硫酸水素塩 (CLXXIV)

30



スキーム62

【 0 4 5 1 】

N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (CLXXIII)

40

2-クロロ-N-(4,6-ビス-(n-プロピルアミノ))-[1,3,5-トリアジン (XXXIV) (1.00g、4.35mmol)、NaOH (348mg、8.70mmol) およびn-プロピルアミン (1.4mL、17.40mmol) の1,4-ジオキサン (40mL) 中混合物を60 で4時間加熱した。次に揮発物を減圧除去した。水 (50mL) を残渣に加え、混合物をEtOAc (3x50mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水 (50mL)、次にブライン溶液 (50mL) で洗浄し、最後に無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、CH₂Cl₂/EtOH (99:1 (v/v)) からCH₂Cl₂/EtOH (97:3 (v/v)) までの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで残渣を精製してN-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン (790mg、72%) を得た。

400 MHz ^1H -NMR

(CDCl_3 , ppm) 4.93-4.51 (3H, br s), 3.41-3.22 (6H, m), 1.62-1.49 (6H, m), 0.94 (9H, t,

$J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 4 5 2 】

N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジン硫酸水素塩 (CLXXIV)

実施例8Aに記載のように、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-[1,3,5]トリアジンおよび95% H_2SO_4 から定量的収率で標記化合物を調製した。

400 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm) 8.26 (1H, br s) 8.10-7.99 (1H, m) 7.94-7.85 (1H,

10

m) 3.33-3.16 (6H, m) 1.60-1.45 (6H, m) 0.88 (9H, t, $J=7.5$ Hz). ESI-MS (m/z): 253

$[\text{M}+\text{H}]^+$

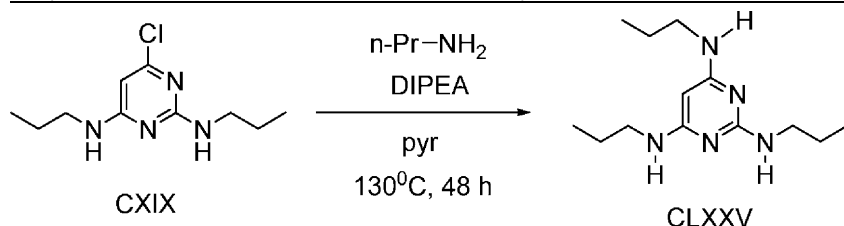
【 0 4 5 3 】

実施例98:

N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン (CLXXIV)

実施例99:

N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン硫酸水素塩 (CLXXVI)



20

スキーム63

【 0 4 5 4 】

N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン (CLXXIV)

圧力管に4-クロロ-2,6-ビス-(N-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン (CXIX) (1.53g、6.6 mmol)、n-プロピルアミン (2.7mL、33.25mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.3mL、13.30mmol) およびピリジン (15mL) を加えた。反応混合物を130 で48時間加熱した。揮発物を減圧除去した。水 (50mL) を残渣に加え、混合物を CH_2Cl_2 (3x50mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水 (100mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (99:1 (v/v)) から $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (95:5 (v/v)) までの勾配溶離を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで残渣を精製してN-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン (0.90g、54%) を得た。

30

400 MHz ^1H NMR

($\text{DMSO}-d_6$, ppm) 5.43 (1H, br s), 5.15 (1H, br s), 4.74 (1H, s), 3.27 (2H, td, $J=6.9$, 5.9

Hz), 3.16-3.09 (4H, m), 1.65-1.51 (6H, m), 0.96 (6H, t, $J=7.4$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.3$

40

Hz). ESI-MS (m/z): 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 4 5 5 】

N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン硫酸水素塩 (CLXXVI)

実施例8Aに記載のように、N-(2,4,6-トリス-n-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジンおよび95% H_2SO_4 から定量的収率で標記化合物を調製した。

400 MHz ^1H -

NMR (DMSO- d_6 , ppm) 10.81-10.58 (1H, br s) 7.9-7.7 (1H, m) 7.6-6.5 (3H, m) 5.01 (1H, s) 3.30-3.12 (4H, m) 3.09-2.94 (2H, m) 1.59-1.46 (6H, m) 0.94-0.84 (9H, m).

ESI-MS (m/z): 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$

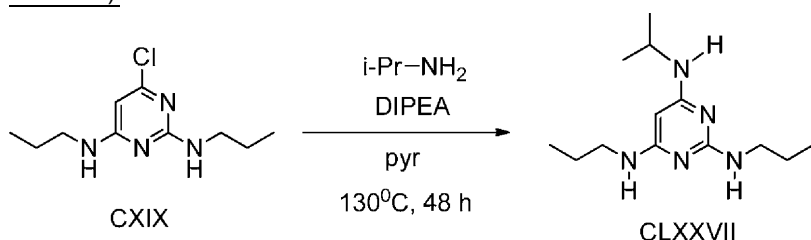
【 0 4 5 6 】

実施例100:

N-(4-*i*-プロピルアミノ)-N-(2,6-ビス-*n*-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン (CLXXVII)

実施例101:

N-(4-*i*-プロピルアミノ)-N-(2,6-ビス-*n*-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン 硫酸水素塩 (CLXXVIII)



スキーム64

【 0 4 5 7 】

N-(4-*i*-プロピルアミノ)-N-(2,6-ビス-*n*-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン (CLXXVII)

実施例98に記載のように、4-クロロ-2,6-ビス-(*N*-*n*-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン (CXIX) および *i*-プロピルアミンから収率16%で標記化合物を調製した。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 5.78 (1H, br s), 5.46 (1H, br s), 5.19 (1H, br s), 4.73 (1H, s), 3.83-3.71 (1H, m), 3.34-3.27 (2H, m), 3.19-3.10 (2H, m), 1.68-1.53 (4H, m), 1.23 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 0.98 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 4 5 8 】

N-(4-*i*-プロピルアミノ)-N-(2,6-ビス-*n*-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジン 硫酸水素塩 (CLXXVIII)

実施例8Aに記載のように、N-(4-*i*-プロピルアミノ)-N-(2,6-ビス-*n*-プロピルアミノ)-1,3-ピリミジンおよび95% H_2SO_4 から定量的収率で標記化合物を調製した。

400 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) 0.76-10.40 (1H, m), 8.0-7.1(3H, m), 5.01 (1H, s), 4.18-3.93 (1H, m), 3.35-3.13 (3H, m), 3.12-2.94 (1H, m), 1.60-1.45 (4H, m), 1.19-1.11 (6H, m), 0.93-0.83 (6H, m). ESI-MS (m/z): 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 4 5 9 】

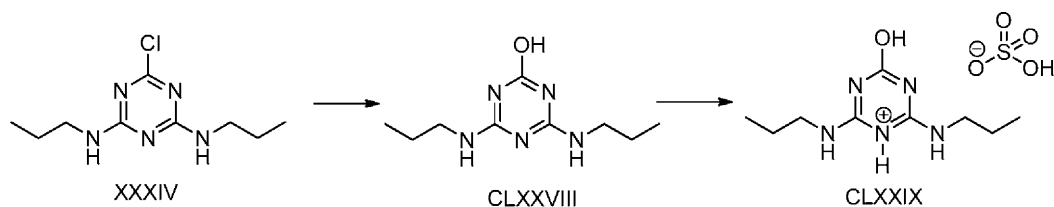
比較例1:

10

20

30

40



スキーム65

N-(4,6-ビス(プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII))

バイアルに6-クロロ-N²,N⁴-ジプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン(XXXIV)(800mg、3.48mmol)、NaOH(696mg、17.40mmol)、水(3mL)および1,4-ジオキサン(3mL)を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下にて140℃で30分間加熱した。混合物を1N HClでpH 5に酸性化し、析出物を濾過し、水で洗浄した。生成物を50%トリフルオロ酢酸(30mL)に溶解させ、未溶解残渣を濾去した。濾液を飽和NaHCO₃溶液で中和し、形成された析出物を濾過し、水、アセトンで洗浄し、乾燥させて4,6-ビス(プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)550mg(75%)を得た。

400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆ + CF₃COOD, ppm) 3.18-3.34 (4H, m), 1.45-1.59 (4H, m), 0.86 (6H, t). ESI-MS (m/z): 212 [M+H]⁺

【0460】

N-(4,6-ビス(プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール硫酸水素塩(CLXXIX))

4,6-ビス(プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)(110mg、0.52mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)懸濁液に95% H₂SO₄(28 μL、0.52mmol)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。得られた析出物を濾過し、Et₂Oで洗浄し、乾燥させて4,6-ビス(プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール硫酸水素塩(CLXXIX)を定量的収率で得た。

400 MHz ¹H

NMR (CD₃OD + CF₃COOD, ppm) 3.35-3.45 (3.2H, m), 3.22-3.27 (0.8H, m), 1.58-

1.70 (4H, m), 0.91-1.0 (6H, m). ESI-MS (m/z): 212 [M+H]⁺

主要断片(M+H) 170, 128, 86。

【0461】

実施例102:(XXXVI)塩形態A(図1)の調製

方法A:

周囲温度の酢酸エチル中(XXXV)(約151mg/mL、透明溶液)に濃硫酸1モル当量のエタノール溶液を加えた。透明溶液を周囲温度で約1日間攪拌した後(透明)、イソプロピルエーテル6体積当量(酢酸エチルに対して)を加えて混濁混合物を得た。混合物を3日間攪拌した後、濾過して固体生成物(硫酸水素塩形態A)を得た。

【0462】

方法B:

約65℃のメチルエチルケトン中(約104mg/mL、透明溶液)に濃硫酸1モル当量を加えた。直ちに形成された析出物を速やかに再溶解させた。混合物を約65℃で約5時間攪拌し、約1時間かけて周囲温度に徐冷した。混合物を周囲温度で1日間攪拌した後、濾過して固体生成物(収率61%)(硫酸水素塩形態A)を得た。

【0463】

方法C:

約65℃のメチルエチルケトン中(XXXV)(約100mg/mL、透明溶液)に濃硫酸1モル当量を加えた。直ちに形成された析出物を速やかに再溶解させた。混合物を約65℃で約1時間攪拌し、1時間かけて周囲温度に徐冷して固体を棒状物の形態で得た。混合物を周囲温度で約4時間攪拌した。ヘプタン1体積当量(メチルエチルケトンに対して)を加え、混合物を周囲

10

20

30

40

50

温度で1日間攪拌した後、濾過して固体生成物(収率81%)(硫酸水素塩形態A)を得た。

【0464】

方法D:

約69 のメチルエチルケトン中(XXXV)(約200mg/mL、透明溶液)に濃硫酸1モル当量を加えた。直ちに形成された析出物を速やかに再溶解させた。混合物を約69 で約1時間攪拌し、周囲温度に急冷し、約0.5時間攪拌して濃厚ペースト状物を得た。混合物を氷浴中で約45分間攪拌した後、濾過して固体生成物(硫酸水素塩形態A)を収集した。

【0465】

方法E:

約67 のメチルエチルケトン中(XXXV)(約101mg/mL、透明溶液)に濃硫酸1モル当量を加えた。混合物を約67 で約1時間攪拌し、周囲温度に徐冷した。混合物を周囲温度で約1.5時間攪拌した後、メチルtert-ブチルエーテル1体積当量(メチルエチルケトンに対して)を加え、混合物を1日間攪拌した後、濾過して固体生成物(収率76%)(硫酸水素塩形態A)を収集した。

10

【0466】

方法F:

約50 のアセトン中(XXXV)(約199mg/mL、透明溶液)に濃硫酸1モル当量を加えて透明溶液を形成した。混合物を約50 で約1時間攪拌し、周囲温度に徐冷し、その時点で固体が形成された。混合物にメチルtert-ブチルエーテル約2体積当量(メチルエチルケトンに対して)を加えた。混合物を周囲温度で1日間攪拌した後、濾過して固体生成物(収率79%)(硫酸水素塩形態A)を収集した。

20

【0467】

実施例103:

(XXXVI)塩形態Aと(XXXVI)塩形態Bとの混合物の調製

約65 の酢酸エチル中(XXXV)(99mg/mL、透明溶液)に濃硫酸1モル当量を加えた。5分以内に少量の粘着性材料と共に濃厚懸濁液。混合物を約65 で約5時間攪拌し、周囲温度に徐冷し、4日間攪拌した後、濾過して図23の固体生成物(形態Bとの混合物としての硫酸水素塩形態A)を収集した。

【0468】

実施例104:

(XXXVI)塩形態Cの調製

(XXXVI)形態Aの試料を周囲温度で相対湿度97%に4日間曝露した。得られた固体形態を硫酸水素塩形態Cと呼んだ。熱重量分析試験下の得られた材料は約30~50 で4.6重量%を失い、これは水約1モル当量と一致していた(図24)。

30

【0469】

実施例105:

(XXXVI)塩形態Dの調製

約65 の酢酸エチル中(XXXV)(約100mg/mL)に濃硫酸1モル当量を加えた。粘着性材料が直ちに析出し、さらなる固体が約5分後に観察された。これらの固体の小口試料をピペットで除去し、冷却せずに濾過した。これらの固体を硫酸水素塩形態D(図25)と呼んだ。

40

【0470】

実施例106:

(XXXVI)塩形態Aと(XXXVI)塩形態Dとの混合物の調製

約80 の酢酸イソプロピル中(XXXV)(203mg/mL、透明溶液)に濃硫酸1モル当量を酢酸イソプロピル中溶液として加えた。析出物が形成された。混合物を約80 で約45分間攪拌した後、周囲温度に徐冷し、1日間攪拌した後、濾過して固体生成物(収率83%)、すなわち硫酸水素塩形態Dとの混合物としての硫酸水素塩形態A(図26)を得た。

【0471】

実施例107:

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,O-ジメチル-ヒドロキシル

50

アミンリン酸塩 (CLXXX) 形態Aの調製

周囲温度のアセトニトリル中 (XXXV) にリン酸2モル当量を加えた。混合物を2日間攪拌した後、形成された固体を濾取し、窒素流下にてフィルター上で乾燥させた (リン酸塩形態A; 図27)。

【0472】

実施例108:(CLXXX) 形態Cの調製

周囲温度のメタノール中 (XXXV) (透明溶液) にリン酸1モル当量を加えて透明溶液を得た。該溶液を含むバイアルをイソプロピルエーテルのバイアルと共に密閉室に入れ、蒸気を拡散させて固体を形成し、これを濾取した (リン酸塩形態C、図28)。

10

【0473】

実施例109:(CLXXX) 形態Aと (CLXXX) 形態Bとの混合物の調製

周囲温度のアセトニトリル中 (XXXV) (スラリー) にリン酸1モル当量を加えた。濃厚スラリーが形成された。スラリーを周囲温度で3日間超音波処理した後、濾過して固体生成物 (形態Bとの混合物としてのリン酸塩形態A、図29) を収集した。

【0474】

実施例110:(CLXXX) 形態Cと (CLXXX) 形態Dとの混合物の調製

酢酸エチル中 (XXXV) (透明溶液) にリン酸2モル当量をエタノール中溶液として加えた。析出物が形成された。混合物を酢酸エチルでさらに希釈し、3日間攪拌した後、濾過して固体生成物 (リン酸塩形態Cとリン酸塩形態Dとの混合物、図30) を収集した。

20

【0475】

実施例111:(CLXXX) 形態Cと (CLXXX) 形態Eとの混合物の調製

周囲温度のテトラヒドロフラン中 (XXXV) (透明溶液) にリン酸3モル当量を加えた。析出物が形成された。混合物を周囲温度で3日間攪拌した後、濾過して固体生成物 (リン酸塩形態Cとリン酸塩形態Eとの混合物、図31) を収集した。

【0476】

実施例112:ラットにおけるオピオイド誘発性呼吸抑制に対する化合物 (XXXVI) の効果

(薬物を投与するために) 頸静脈に予めカニューレ挿入されたラットを最低60分間、または動物が不穏でなくなるまで、プレチスモグラフィ室に順化させた。各動物には、濃度10mg/mLで滅菌水に溶解した硫酸モルヒネ (10mg/kg) (Baxter Healthcare Corporationが供給) を、5~10秒かけての頸静脈カテーテルへの注射を介して投薬した。

30

【0477】

化合物 (XXXVI) を20%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストラン (グラフ上で20%bcd) に濃度0.45mg/mLにてpH 5で溶解させた。5分後、化合物 (A) と表示される化合物 (XXXVI) を、頸静脈への注入を介して用量0.10mg/kg/分で20分間、次に用量0.30mg/kg/分で20分間 (例えば0.03mpk/分を生じさせる20μL/分/0.3kgラットで) 投与した。

40

【0478】

この用量で20分の注入後、輸液ポンプを停止させ、すべての動物に20分の回復期間を与えた後、ラットの健康および挙動に関する研究後分析を行った。分時換気量データは、化合物 (XXXVI) がラットにおけるオピオイド誘発性呼吸抑制を媒体に比べて著しく逆転させたことを示す。結果を図1に示す。

【0479】

実施例113:ラットにおける血液ガスに対するモルヒネおよび化合物 (XXXVI) の効果

(それぞれ薬物を投与するためおよび血液試料を取得するために) 頸静脈および大腿動脈カテーテルに予めカニューレ挿入されたラットをHarlan laboratoriesから得て、実験手

50

法までGalleon Pharmaceuticalsの動物施設に保持した。各動物には、濃度10mg/mlで食塩水に溶解した硫酸モルヒネ(10mg/kg)を、0.9% NaCl食塩水での20秒の洗い流しを伴う20秒かけての頸静脈への注射を介して投薬した。モルヒネ投与前に2つの250 μ L動脈血試料を大腿動脈から吸引して、予めヘパリン処理したシリンジに入れた。試料をRadiometerのABL Flex 800上で分析し、 pO_2 、 pCO_2 、pH、 SaO_2 および他のパラメータを記録した。血液量減少を防止するために、吸引量の動脈血を室温の滅菌食塩水(約300 μ L)で置き換え、滅菌食塩水はげっ歯類の大腿動脈カテーテル中にゆっくりと逆方向に洗い流した。次にモルヒネを投与し、2分後に別の血液試料を採取した。

【0480】

モルヒネの投与から5分後、化合物(A)と表示される化合物(XXXVI)を、頸静脈への注入を介して、用量0.1、0.3および1.0mg/kg/分(PBS緩衝液に溶解)で投与した。注入は $t = 15$ 分に開始し、 $t = 35$ 分に終了した。動脈血ガス分析は $t = 12$ 、18、25、35、40、45および50分の時点に行われた。データは、化合物(XXXVI)がラットにおけるオピオイド誘発性呼吸抑制を媒体に比べて著しく逆転させることを示す。結果を図2aおよび図2bならびに付随する表6に示す。

【0481】

(表6)

化合物	n	用量 (mg/kg/分)	pH (逆転%)	$PaCO_2$ (逆転%)	PaO_2 (逆転%)	SaO_2 (逆転%)
XXXVI	6	1	60	94	26	62
XXXVI	11	0.3	55	72	-16	43
XXXVI	10	0.1	37	47	16	51
XXXVI	6	0.03	20	18	-2.0	42

【0482】

実施例114:

ラットにおける低酸素換気応答(HVR)およびHVRに対する化合物(XXXVI)の効果

(薬物を投与するために)頸静脈に予めカニューレ挿入されたラットを最低60分間、または動物が不穏でなくなるまで、プレチスモグラフィー室に順化させた。各動物には、化合物(A)と表示される化合物(XXXVI)を0.03mg/kg/分で頸静脈カテーテルへの注入を介して50分間投薬した。20分後、等炭酸ガス性低酸素混合物(12% O_2 、残余 N_2)を全室内にガス混合器(CWE inc. GSM-3ガス混合器)を使用して20分間投入した。この後、ガス混合器を停止させて通常の大気を室内に送り込んだ。10分後、輸液ポンプを停止させ、すべての動物に20分の回復期間を与えた後、ラットの健康および挙動に関する研究後分析を行った。分時換気量データは、化合物(XXXVI)がラットにおける低酸素換気応答を媒体に比べて著しく増強することを示す。結果を図3に示す。

【0483】

実施例115:

サルにおけるオピオイド誘発性呼吸抑制に対する化合物(XXXVI)の効果

若齢のマカク(4歳齢のカニクイザル、2~5kg、 $n = 13$)を研究に使用した。動物飼育をUSDA指針の下で行い、プロトコールはEast Carolina Universityの施設内動物管理および使用委員会により承認された。

【0484】

麻酔を5%イソフルランで誘導した後、1.5~2%イソフルラン(100% O_2 、2L/分)で維持した。前腕静脈にカニューレ挿入した。インダクタンスプレチスモグラフィーによって呼吸機能をモニタリングするためにVivometrics Lifeshirts(カリフォルニア州ベンチュラ)を動物に装着した。腹部および胸郭のたわみを定性診断較正(QDC)手技によって較正し、一回換気量を、通常の技術を使用して既に測定されたこれらの動物の典型的な一回換気量を表す15mLに正規化した。心拍数を3リードECGで連続的にモニタリングした。

【0485】

マイクロストリームCO₂センサ(Cardell モニタ、モデル9405)に接続された新生仔経鼻カニューレを介してETCO₂を測定した。上腕の内側に位置決めされた反射率プローブ(Nelcor Max-Fast)を使用してパルスオキシメトリーでSpO₂およびHRをモニタリングした。HRは、動物の活動がパルスオキシメトリー信号の整合性を損なう際に測定を可能にするECGからも決定された。足首に位置決めされるカフを使用して麻酔下動物においてBPを測定した。

【0486】

化合物(XXXVI)を20%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストラン(HPBCD)に溶解させ、2 μmシリンジフィルターによって滅菌濾過した。次に、化合物(A)と表示される化合物(XXXVI)を速度0.20mg/kg/分で5分間送達した後、注入速度を0.10mg/kg/分に10分間減少させた。分時換気量および呼気終末CO₂をモニタリングした。ナロキソンHCl(0.05mg/kg静脈内)を送達することでモルヒネ効果を逆転させ、実験を終了させた。データは、化合物(A)が、オピオイドが引き起こした呼気終末二酸化炭素増大の完全逆転を生成し、さらに分時換気量を増大させたことを示した(図4)。

10

【0487】

実施例116:

未処理ラットにおける分時換気量(MV)に対する化合物(XXXVI)および(L)の用量依存的効果

すべての外科手技を、医療用圧縮空気中にて2%イソフルランによって誘導される麻酔下で行った。ラットを仰臥位にして、ポリエチレンチューブ(PE-50)を使用して右大腿静脈にカテーテル挿入した。このカテーテルを流体および薬物投与に使用した。同時に、血圧をモニタリングするために右大腿動脈にもカテーテル挿入した。自発呼吸ラットにおいて呼吸パラメータを測定するために、13ゲージ気管内チューブ(内径2.5mm、ペンシルベニア州、Instech Solomon)を使用して気管に挿管した。

20

【0488】

1.5%イソフルランで安定したベースラインを確立した後、それぞれ化合物(A)および化合物(B)と表示される化合物(XXXVI)および(L)に対する累積的な用量依存的(0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10mg/kg)換気応答を自発呼吸ラットから作成した。対応する薬物の各用量での最大ピーク分時換気量(MV)値を計算して、ED₅₀値を作成するために使用した。結果を図5に示す。化合物(XXXVI)および(L)はいずれも分時換気量を用量依存的に増大させ、ED₅₀計算値はそれぞれ0.14および0.13mg/kgであった。

30

【0489】

実施例117:

未処理ラットにおける用量依存的分時換気量(MV)に対する化合物(CXXI)の効果

上記の手法に従って、化合物(C)と表示される化合物(CXXI)は、用量依存的に分時換気量を増大させることが示された。結果を図6に示す。

【0490】

実施例118:

オピオイド処理ラットにおける化合物(L)の効果

実施例6の手法に従って、化合物(B)と表示される化合物(L)は、図7A~7Dに示すように、pH、SaO₂およびpO₂を増大させることおよびpCO₂レベルを減少させることで、ラットにおいて血液ガスおよびpHに対するオピオイドの効果を逆転させることが示された。

40

【0491】

実施例119:

オピオイド処理ラットにおける化合物(CXLII)の効果

実施例6の手法に従って、化合物(D)と表示される化合物(CXLII)は、図8A~8Dに示すように、pO₂レベルを増大させること、(SaO₂)酸素飽和を増大させること、pCO₂レベルを減少させることおよびpHを上昇させることで、ラットにおいて血液ガスおよびpHに対するオピオイドの効果を逆転させることが示された。

【0492】

実施例120:

ラットにおけるオピオイド誘発性呼吸抑制に対する化合物(CXLII)の効果

50

実施例5の手法に従って、化合物(D)と表示される化合物(CXLII)は、プレチスモグラフィで決定されるように、分時換気量(MV)を増大させることでラットにおいてオピオイド誘発性呼吸抑制を逆転させることが示された。結果を図9に示す。

【0493】

実施例121:

未処理ラットにおける分時換気量(MV)および心血管パラメータに対する化合物の効果

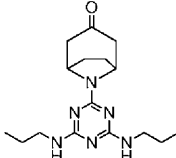
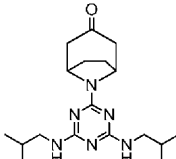
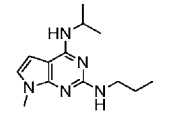
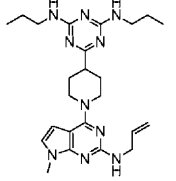
すべての外科手技を、医療用圧縮空気中にて2%イソフルランによって誘導される麻酔下で行った。ラットを仰臥位にして、ポリエチレンチューブ(PE-50)を使用して右大腿静脈にカテーテル挿入した。このカテーテルを流体および薬物投与に使用した。同時に、血圧および心拍数をモニタリングするために右大腿動脈にもカテーテル挿入した。自発呼吸ラットにおいて呼吸パラメータを測定するために、13ゲージ気管内チューブ(内径2.5mm、ペンシルベニア州、Instech Solomon)を使用して気管に挿管した。

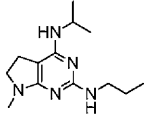
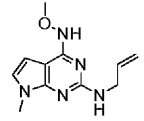
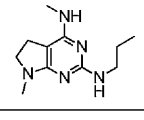
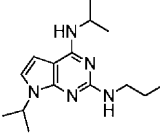
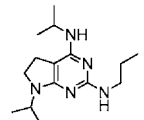
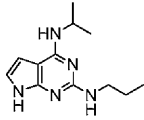
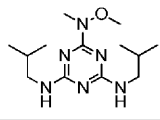
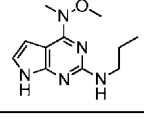
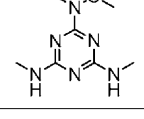
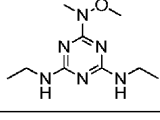
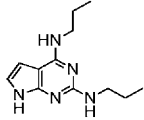
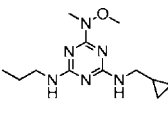
【0494】

1.5%イソフルランで安定したベースラインを確立した後、化合物(典型的には用量1mpk)を静脈内投与し、換気パラメータを心血管出力(平均動脈圧(MAP)および心拍数)と共に自発呼吸ラットから作成した。最大ピーク分時換気量(MV)応答(MPR)を分時換気量対ベースラインの変化(DMV)と共に以下の表に示すように得た。

【0495】

(表7)

化合物	構造	製剤	用量	pH	MV		CV	
					MPR	Δ MV	MAP (mm Hg)	心拍数 (B/分)
(1,5)-8-(4,6-ビス(n-プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン		20% HPβCD	1mpk	5	213	98	114	308
(1,5)-8-(4,6-ビス(イソブチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン		20% HPβCD	1mpk	5	237	137	117	345
N ⁴ -イソプロピル-7-メチル-N ² -n-プロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン		20% HPβCD	1mpk	5	402	320	118	340
6-(1-(2-(アリールアミノ)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-N ² ,N ⁴ -ジ-n-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン		20% HPβCD	1mpk	5	154	60	114	350

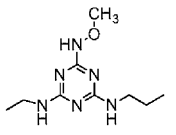
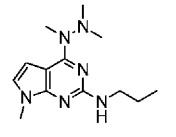
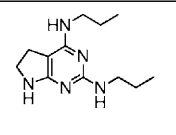
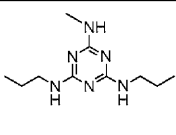
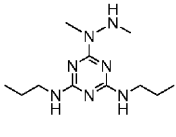
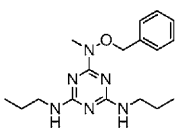
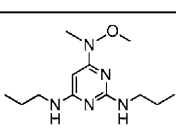
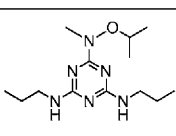
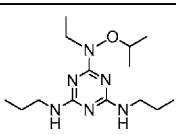
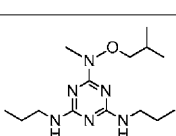
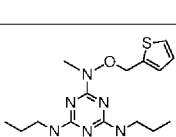
N ⁴ -イソプロピル-7- メチル-N ² -n- プロピル-6,7- ジヒドロ-5H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン -2,4-ジアミン		20% HPβCD	1mpk	5	327	224	93	318
CLX, CLXI		20% HPβCD	1mpk	5	182	103	96	336
CXXXI, CXXXII		20% HPβCD	1mpk	4	204	130	101	348
N ⁴ ,7- ジイソプロピル-N ² - n-プロピル-7H- ピロロ[2,3-d] ピリミジン-2,4- ジアミン		20% HPβCD	1mpk	6	250	155	103	356
CXXXVI, CXXXVII		20% HPβCD	1mpk	4	238	143	98	389
N ⁴ -イソプロピル -N ² -n-プロピル-7H- ピロロ[2,3-d] ピリミジン-2,4- ジアミン		20% HPβCD	1mpk	4	259	172	96	387
XXIX		20% HPβCD	1mpk	4-6	253	161	92	371
CXLI, CXLII		20% HPβCD	1mpk	4-6	264	163	93	336
XX		20% HPβCD	1mpk	4-6	213	60	92	432
XXII		20% HPβCD	1mpk	4-6	252	130	95	415
N ² ,N ⁴ -ジ-I- プロピル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン -2,4-ジアミン		20% HPβCD	1mpk	4-6	336	164	94	427
XXV		20% HPβCD	1mpk	4-6	257	126	98	430

10

20

30

40

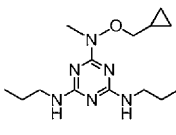
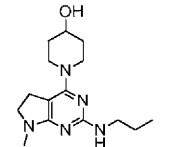
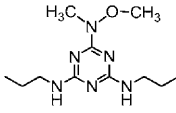
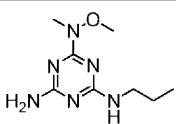
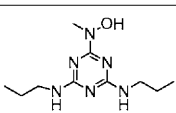
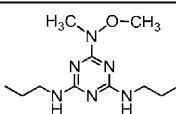
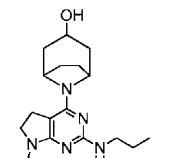
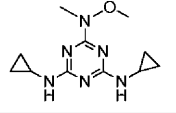
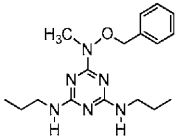
N ² -エチル-6-(メトキシアミノ)-N ⁴ -n-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン		20% HPβCD	1mpk	4-6	208	117	95	445
7-メチル-N-n-プロピル-4-(1,2,2-トリメチルヒドラジニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミン		20% HPβCD	1 mpk	4	175	83	93	372
		15/65/20	1 mpk	5	167	89	87	376
N ² , N ⁴ -ジ-n-プロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン		20% HPβCD	1 mpk	4	175	93	93	385
		20% HPβCD	1 mpk	6	263	167	99	381
N ² -メチル-N ⁴ , N ⁶ -ジ-n-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン		15/65/20	1mpk	5	145	106	92	285
6-(1,2-ジメチルヒドラジニル)-N ² , N ⁴ -ジ-n-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン		20% HPβCD	1mpk	5	338	216	97	329
LIII, LIV		20% HPβCD	1mpk	4-6	288	179	96	403
6-(メトキシ(メチル)アミノ)-N ² , N ⁴ -ジ-n-プロピルピリミジン-2,4-ジアミン		20% HPβCD	1mpk	4-6	355	243	90	356
6-(イソプロポキシ(メチル)アミノ)-N ² , N ⁴ -ジ-n-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン		20% HPβCD	1mpk		271	209	98	378
6-(エチル(イソプロポキシ)アミノ)-N ² , N ⁴ -ジ-n-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン		20% HPβCD	1 mpk	4	308	191	89	351
6-(イソブトキシ(メチル)アミノ)-N ² , N ⁴ -ジ-n-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン		20% HPβCD	1 mpk	4	248	133	87	351
6-(メチル(チオフェン-2-イルメトキシ)アミノ)-N ² , N ⁴ -ジ-n-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン		20% HPβCD	1 mpk	4	213	110	112	411

10

20

30

40

6-((シクロプロピル メトキシ)(メチル) アミノ)-N ² , N ⁴ -ジ- n-プロピル-1, 3, 5- トリアジン-2, 4- ジアミン		20% HPβCD	1 mpk	4	261	152	98	362
CLII, CLIII		20% HPβCD	1mpk	4	49	0.33	79	245
XXXV, XXXVI		15% DMA 85% D5W	1 mpk	5-6	207	135	87	268
XLVII		20% HPβCD	1mpk	5	150. 73	61.4 8	109. 6	350.52
XLVIII		15/65/20	1mpk	5	114	30.1 3	98	300
XXXV, XXXVI		20% HPβCD	1mpk	4-5	344	210	90	321
CLV, CLVI		20% HPβCD	1mpk	4	170	57	111	349
XXXIII		20% HPβCD	1mpk	4-6	147	53	89	480
LIII, LIV		20% HPβCD	1mpk	4-6	288	179	96	403

10

20

30

【 0 4 9 6 】

(表 8)

化合物	製剤	用量	pH	MV		CV			
				MPR	DMV	MAP (mmHg)		HR (B/分)	
						BL	DE	BL	DE
CXX, CXXI	20% HPβCD	1 mpk	4.5	355	243	107	2.3	293	17
CLXX, CLXXI	20% HPβCD	1 mpk	4	175	83	93	-1.0	372	-9.0
CXLIX, CL	20% HPβCD	1 mpk	4	175	93	93	-1.7	385	-28
CLXX, CLXXI	15/65/20	1 mpk	5	167	89	87	1.0	376	-3.8
XXXV, XXXVI	20% HPβCD	1 mpk	5	267	164	101	-1.7	335	43
CXLIX, CL	20% HPβCD	1 mpk	6	263	167	99	-3	381	-18
XXXI	20% HPβCD	1 mpk	4	140	43	101	2.6	372	2.5
CXIII, CXIV	20% HPβCD	1 mpk	4	167.1	46	101	-4	368	23
CXV, CXVI	15/65/20	1 mpk	4	155.7	33.8	97	-5	374	-5
CXVII, CXVIII	20% HPβCD	1 mpk	4.5	143.8	15	92	-8	365	-2
LXXII, LXXIII	20% HPβCD	1 mpk	4	176	82	358	8	108	-4
LXXVI, LXXVII	20% HPβCD	1 mpk	4	308	191	351	15	89	-2
LXXXII, LXXXIII	20% HPβCD	1 mpk	4	248	133	351	19	87	10
LXXXIV, LXXXV	20% HPβCD	1 mpk	4	213	110	411	15	112	-1
XCI, XCII	20% HPβCD	1 mpk	4	261	152	362	63	98	-2

【 0 4 9 7 】

実施例122:

ベンゾジアゼピン誘発性呼吸抑制(BIRD)に対する化合物(XXXVI)の効果

一局面では、本研究の目的は、ラットにおいてミダゾラムが誘発する呼吸抑制に対する化合物(XXXVI)の静脈内注入の効果を評価することにあった。

【 0 4 9 8 】

手法:

化合物(XXXVI)を滅菌水中20%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストランに溶解させ、pH試験紙およびNaOHまたはHClを使用してpH 4~8に滴定することで、濃度1.5mg/mLの透明で安定した溶液を得た。他の化合物: 10mg/mL溶液として供給された硫酸モルヒネ(Baxter, Inc)、および5mg/mL溶液として供給されたミダゾラム(Hospira, Inc.)。

【 0 4 9 9 】

材料:

雄Sprague-Dawleyラット(Harlan, Inc.)、投薬時250~350g、Harlanによって頸静脈カニューレを用いて外科的に調製。温度/湿度補償(Epstein et al., 1980, J. Apply Physiol. 49:1107-1115)を備えたBuxco, Inc.の12室プレチスモグラフィシステム(PLY 3223; 米国ノースカロライナ州ウィルミントン、Buxco, Inc)。Biosystem XAソフトウェアv2.1

10

20

30

40

50

1.1. カスタマイズ12部位自動注入システム(Harvard装置; Instech, Inc)

【0500】

方法:

ラット全身プレチスモグラフィーを使用することで分時換気量および呼吸パターンを評価および定量化した。動物と室内との間の空気の交換から呼吸波形を作成した。この交換は空気量の変化を誘導することで呼吸波形を構成し、この変化は圧力トランスデューサーで測定した。また、大気の温度および湿度を、室内条件をサンプリングする温度および湿度プローブを使用して測定した。次に補償因子を決定し、標準化アルゴリズム(Epstein et al., 1980, J. Apply Physiol. 49:1107-1115)を使用して呼吸波形に適用することで呼吸条件を補償し、これをパラメータCOMP(付録参照)として報告した。

10

【0501】

すべての動物を少なくとも1時間、または動物が不穏でなくなるまでデータ収集前に(最大2時間)、プレチスモグラフィー室に順化させた。ボーラス静脈内(IV)投薬を投薬当たり5~10秒の速度で行い、カテーテルを滅菌食塩水350 μ Lで洗い流して薬物送達の完了を確実にした。全12匹の動物(6匹媒体処理; 6匹薬物処理)に60秒以内に同時に投薬した。静脈内注入では、媒体または試験化合物を記載のように0.1mg/mLストックで調製し、Harvard装置輸液ポンプで投与した。ミダゾラムのボーラスIV投与の5分後に、化合物(XXXVI)を速度20 μ L/分/0.3kgで30分かけて、用量0.1mg/kg/分を与えるように注入を介して投与した。同時投薬中の複数の動物のロジスティックスが理由で、包含される研究はいずれも盲検で行われなかった。すべてのプレチスモグラフィーデータはBuxco機器によって自動的に記録した。

20

【0502】

統計分析:

呼吸データを呼吸ごとに収集し、データ解析用に1分の時間ビンに平均した。投薬間の時間である指定の各取得期間について、呼吸数(f)、一回換気量(TV)、累積量(AV)、分時換気量(MV)、吸気時間(Ti)、呼気時間(Te)、ピーク吸気流量(PIF)、ピーク呼気流量(PEF)、緩和時間(RT)、吸気終末休止期(EIP)、呼気終末休止期間(EEP)、デルタ量(DV)、50% TVでの呼気流量(EF50)、拒絶指数(Rinx)、補償(Comp)、エンハンスドポーズ(Penh)、休止期(PAU)、PEF速度(Rp ef)、相対湿度(RH)および気温(Temp)を含む複数の換気パラメータに関する処理前ベースライン値からの変化パーセントを各コホートについて計算した。

30

【0503】

差異パーセントを計算するために、カスタマイズビジュアルベーシック再構築分析マクロを使用する規定の取得期間ごとの曲線下面積(AUC)およびピーク応答値を使用して、各パラメータを媒体と比較した。さらに、化合物による薬物誘発性呼吸抑制の逆転パーセントを、研究におけるすべての動物の平均処理前ベースラインとの比較による、すべての媒体(または未処理)動物から誘導される平均呼吸抑制を使用して計算した。

【0504】

結果:

化合物(XXXVI)(0.1mg/kg/分)は、注入期間の終わり(t = 38)までにMVのBIRD誘発性減少を100逆転させた。化合物(XXXVI)は、MV(図15)、TV(図16)、AV、Te、PIF、PEFおよびEEPに対するミダゾラムの効果を逆転させる効果を示したが、f(図17)、Ti、RT、EIP、dv、EF50、Rinx、Comp、Penh、PAU、Rp ef、RHおよびTempに対しては明白な効果を示さなかった。IVボーラス注射中に、すべての群における分時換気量の小さな増大がしばしば見られたが、これは動物覚醒による注射人為現象と見なされ、換気に対する他の明らかな影響は示されなかった。

40

【0505】

潜在的有害事象をモニタリングしたが、試験用量での化合物(XXXVI)の投与後には挙動に対する有害な効果は観察されなかった。これらの実験の結果は、化合物(XXXVI)が、ラットにおいて試験用量でミダゾラム誘発性呼吸抑制を逆転させることおよび十分に忍容性を示すようであることを示した。

50

【0506】

実施例123:

高炭酸ガス血症に対する化合物(XXXVI)の効果

一局面では、本研究の目的は、ラットにおいて高炭酸ガス血性換気応答(HCVR)に対する静脈内注入で投与される化合物(XXXVI)の効果を評価することにあった。

【0507】

滅菌水中20%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストランである媒体を、予め秤量した化合物に加え、徹底的に混合することで透明溶液を得た。1.5mg/mLストックを作り出すことで注入量0.10mg/kg/分を得た。別の0.45mg/mLストックを作り出すことで注入量0.03mg/kg/分を得た。すべての化合物溶液および媒体を、pH試験紙を使用してNaOHまたはHCl溶液で滴定することで、pH 4~8を示すように滴定した。

10

【0508】

投薬時250~350gの雄Sprague-Dawleyラット(Harlan, Inc.)は、Harlanによって頸静脈カニューレを含むように外科的に調製されていた。温度/湿度補償(Epstein et al., 1980, J. Apply Physiol. 49:1107-1115)を備えたBuxco, Inc.の12室プレチスモグラフィシステム(PLY 3223; 米国ノースカロライナ州ウィルミントン、Buxco, Inc)。Biosystem XAソフトウェアv2.11.1およびカスタマイズ12部位自動注入システム(Harvard装置、Instech, Inc)を使用。高炭酸ガス血症濃度(3% CO₂、21% O₂、残余は窒素)を与えるためにガス混合器(CWE Inc.)をこの実験に使用した。100% O₂、CO₂および窒素を収容する3つのタンクをガス混合器に取り付け、カスタマイズしたガス混合物を各プレチスモグラフに速度2L/分で供給した。

20

【0509】

ラット全身プレチスモグラフィを使用することで分時換気量および呼吸パターンを評価および定量化した。動物と室内との間の空気の交換から呼吸波形を作成した。この交換は空気量の変化を誘導することで呼吸波形を構成し、この変化は圧力トランスデューサーで測定した(Lomask M., 2005, "Respiration measurement in the whole body plethysmography," Buxco Inc., <http://www.buxco.com/downloads/LomaskWBP.pdf>から検索)。また、大気温度および湿度を、室内条件をサンプリングする温度および湿度プローブを使用して測定した。次に補償因子を決定し、標準化アルゴリズム(Epstein et al., 1980, J. Apply Physiol. 49:1107-1115)を使用して呼吸波形に適用することで呼吸条件を補償し、これをパラメータCOMPとして報告した。

30

【0510】

すべての動物を少なくとも1時間、または動物が不穏でなくなるまで(データ収集前に最大2時間)、プレチスモグラフィ室に順化させた。分時換気量(MV)を、Biosystem XAソフトウェアによって一回換気量(TV)および呼吸数(f)の直接測定値から式 $MV = TV \times f$ を使用して計算した。分時換気量(mL/分)は、換気パフォーマンスを評価するための一般的なエンドポイントである。プロトコールは、化合物(XXXVI)の20分の注入としての投与と、それに続く化合物(XXXVI)注入に加えての3%高炭酸ガス血症に対する20分の曝露とを含んだ。20分の高炭酸ガス血症後、化合物(XXXVI)注入をさらに10分間続けることで化合物(XXXVI)の総注入時間を50分とした。各実験は、試験化合物(XXXVI)(0.03または0.10mg/kg/分)を投与した6匹の動物 対 媒体を投与した6匹の動物を含み、いずれも高炭酸ガス血症(3%)に曝露された。挙動に対する有害な効果について動物を連続的にモニタリングおよび観察した。各試験動物についてそのような発見を実験ノートに記録した。

40

【0511】

統計分析

呼吸データを呼吸ごとに収集し、データ解析用に1分の時間ビンに平均した。投薬間の時間である指定の各取得期間について、呼吸数(f)、一回換気量(TV)、累積量(AV)、分時換気量(MV)、吸気時間(Ti)、呼気時間(Te)、ピーク吸気流量(PIF)、ピーク呼気流量(PEF)、緩和時間(RT)、吸気終末休止期(EIP)、呼気終末休止期間(EEP)、デルタ量(dV)、50% TVでの呼気流量(EF50)、拒絶指数(Rinx)、補償(Comp)、エンハンスドポーズ(Penh)、休止期

50

(PAU)、PEF速度(Rp_{ef})、相対湿度(RH)および気温(Temp)を含む複数の換気パラメータに関する処理前ベースライン値からのAUC変化パーセントを各コホートについて計算した。差異パーセントを計算するために、カスタマイズビジュアルベーシック再構築分析マクロを使用する規定の取得期間ごとの曲線下面積(AUC)およびピーク応答値を使用して、各パラメータを媒体と比較した(Lopotosky, S. Galleon Buxco Restructure tool, v5.2, 2008)。単一の独立型研究のすべてのデータ解析はこの再構築分析マクロを使用して行った(Lopotosky, S. Galleon Buxco Restructure tool, v5.2, 2008)。高炭酸ガス血症研究において、両方の投薬に関するすべての併合型データ解析をMV、TVおよびfのみについてGraphpad Prismで行った。さらに、群のピーク応答に対する高炭酸ガス血症曝露の直前のコホート平均に対する増大パーセントを計算した。併合型高炭酸ガス血症研究ではt = 62 ~ t = 67を使用した。

【0512】

結果および考察:

化合物(XXXVI)の投与は、0.10mg/kg/分で未処理動物における呼吸を刺激したが、0.03mg/kg/分ではほとんどまたは全く効果がなかった。さらに、動物に化合物(XXXVI)を投与した場合、高炭酸ガス血症(3% CO₂)に対する曝露は、媒体処理のみに比べて用量依存的に増大したMV応答を生じさせた。静脈内0.03または0.1mg/kg/分での化合物(XXXVI)は、0.10mg/kg/分の比較的大きな用量では高炭酸ガス血症換気応答(HCVR)の増大を生じさせたが、0.03mg/kg/分では効果がなかった。0.03mg/kg/分群および媒体群はt = 62からt = 67までにHCVRの60%促進を生じさせた。0.10mg/kg/分は、化合物(XXXVI)のみによるMV上昇に加えて、同時点でのHCVR曝露中のMVの44%増大を示した。HCVRに対する0.03mg/kg/分での化合物(XXXVI)は、PIFのみに対して効果を生じさせ、f、TV、AV、MV、Ti、Te、PEF、RT、EIP、EEP、dv、EF50、Rinx、Comp、penh、PAU、Rp_{ef}、RHまたはTempの識別可能な変化を生じさせなかった。用量0.10mg/kg/分は、f、TV、AV、MV、Ti、Te、PIF、PEF、EIP、EF50、CompおよびRHに対して効果を示し、EEP、dV、Rinx、Penh、PAU、Rp_{ef}およびTempの識別可能な変化を生じさせなかった。これらのデータは、注入液として投与される化合物(XXXVI)が高炭酸ガス血症の換気効果を強化することで、急性低酸素血症時の換気を容易にすることができることを示唆している。さらに、試験用量での化合物(XXXVI)に関連する有害な臨床知見は存在しなかった。

【0513】

実施例124:

ラットにおける呼吸数、一回換気量、分時換気量、および分時換気量の変化の5分平均に対する化合物(XLII)の効果

一般的方法:

成体雄Sprague Dawleyラット(体重250 ~ 350g; 米国インディアナ州インディアナポリス、Harlan)を酸素中イソフルランで麻酔した。大腿静脈にカニューレを挿入して化合物を投与した。実験中は体温を36.0 ~ 37.2 に維持した。気管気流を測定するために、気管の頸部にカニューレを挿入し、ラットのサイズの呼吸流量計を取り付けた。外科的な機器設定が完了した後、イソフルランをゆっくりと中断し、一方でウレタン(1.8g/kg)を10 ~ 15分かけて静脈内投与して麻酔を維持した。ラットに自発呼吸させ酸素を100%吸気させた。イソフルランの中断の少なくとも30 ~ 45分後に、ベースライン気管気流を20 ~ 30分間記録し、続いて化合物を投与した。媒体および試験化合物を15 ~ 25秒かけて一定量(1mL/kg)で静脈内投与した。化合物の各投与の間には少なくとも15分をおいた。化合物投与の前、途中および後に気管気流を連続的に記録した。一回換気量を気流の積分から導出し、呼吸数を1分当たりの吸気サイクルの数から導出した。分時換気量を一回換気量および呼吸数の積として計算した(図32)。

【0514】

結果:

化合物(XLII)は呼吸数および一回換気量の両方、ならびにそれらの積である分時換気量を媒体に比べて増大させた。

10

20

30

40

50

【 0 5 1 5 】

実施例125:

ラットにおける呼吸数、一回換気量、分時換気量、および分時換気量の変化の5分平均に対する化合物(CLXXII)の効果

一般的方法: 上記実施例124を参照

【 0 5 1 6 】

結果

化合物(CLXXII)は呼吸数および一回換気量の両方、ならびにそれらの積である分時換気量を媒体に比べて増大させた。

【 0 5 1 7 】

実施例126:

GH3細胞中のBKカリウムチャネル電流に対する化合物(XXXV)の効果

実験手法

試験物のストック溶液をジメチルスルホキシド(DMSO)中で調製し、凍結保存した。ストック溶液を生理食塩水中に希釈することで試験物濃度を毎日新たに調製した(組成はmM単位): KCl、125; CaCl₂、8.5; HEPES、10; EGTA、11.25; pHはKOHで7.2に調整(使用するまで毎週調製し冷蔵)。すべての試験溶液には0.1% DMSOを含めた。

【 0 5 1 8 】

標準的手法を使用してGH3細胞を培養液中で増殖させた。イオン電流をGH3細胞の内側外面型パッチから測定した。チャネル活性を対称K⁺条件下にて保持電位 -60mVでモニタリングした。各濃度の試験物の存在前および存在下の活性をそれぞれ3分間以下にわたり記録した。

【 0 5 1 9 】

データ解析

pCLAMP(Ver. 8.2)プログラム(カリフォルニア州サニーベール、MDS-AT)のスイートを使用してデータの取得および解析を行った。下記式を使用して試験物による阻害パーセントを計算した: $100 * (NPo_{対照} - NPo_{試験}) / NPo_{対照}$

【 0 5 2 0 】

結果

化合物(XXXV)を1および10 μMで評価し、陽性対照であるアルミトリンを1 μMで評価した。チャネル効果を試験物の適用後の定常状態での活性の変化から推定した。化合物(XXXV)の効果を表9に要約する。1 μM(XXXV)の前および後のサンプル記録ならびに全点ヒストグラムを図21に示す。

【 0 5 2 1 】

(表9) 内側外面型パッチにおいて記録されたGH3細胞中で発現した単一のBKカリウムチャネルに対する化合物(XXXV)の効果

10

20

30

細胞ID	チャンネル 振幅 (pA)	NPo			阻害%		
		対照	(XXXV) (mM)		アルミトリン (mM)	(XXXV) (mM)	
			1	10		1	10
C 05 SP 101008 0000	-14.3	0.013	0.0076	0.0057	0.0011	41.5	56.2
E 05 SP 101008 0000	-17.8	0.042	0.037	0.023	0.00090	11.9	45.2
A 05 SP 101012 0000	-15.5	0.037	0.032			13.5	
B 05 SP 101012 0000	-16.6	0.066		0.051		22.7	
平均	-16.0	0.040	0.014	0.020	0.0010	22.3	41.4
SD	1.4	0.022	0.016	0.027	0.0001	16.7	17.0

NPo: 総チャンネル開口確率。

阻害 (%) = $100 \times (\text{NPo}_{\text{対照}} - \text{NPo}_{\text{試験}}) / \text{NPo}_{\text{対照}}$

洗い出しはパッチC 05 SP 101007 0000に対して1 μM アルミトリンの適用の前および後に行い、パッチB 05 SP 101012 0000に対して10 μM (XXXV)の適用後に行った。

【0522】

概要および結論

図34に示すように、化合物(XXXV)は、GH3細胞中で発現する天然BKチャンネルの濃度依存的阻害を実行した。最高試験濃度(10 μM)において、化合物(XXXV)は総チャンネル開口確率を42%減少させた。

【0523】

実施例127:

ラットTASK-1(KCNK1)およびヒトTASK-3(KCNK9)チャンネルを通じたタリウム流に対する化合物の効果

実験手法

(a) 細胞播種プレート:

テトラサイクリン誘導性組換えラットKCNK3/TASK-1を発現させるCHO細胞(KCNK3-CHO細胞)を、ポリ-D-リジンコーティング384ウェルプレートに6,000細胞/ウェル(120,000細胞/mLの50 μl /ウェル)の密度でプレATINGし、5% CO₂および1 $\mu\text{g/mL}$ テトラサイクリンの存在下、30℃で72時間インキュベートした。テトラサイクリン誘導性組換えヒトKCNK9/TASK-3を発現させるHEK細胞(KCNK9-HEK細胞)を、1ウェル当たり15,000細胞(50 μl /ウェル、300,000細胞/mL)の密度でプレATINGし、1 $\mu\text{g/mL}$ テトラサイクリンの存在下、37℃および5% CO₂で終夜インキュベートした。

【0524】

(b) 化合物含有プレートの調製:

10mM 100% DMSO母プレートから薬物プレートを調製した。化合物を384ウェル薬物プレートに移し、合計希釈9回の100% DMSO中1:3系列希釈で滴定した。希釈プレートは、母プレートから2.4 μl を取得し、アッセイ緩衝液17.6 μl に加えて12% DMSO希釈プレートにすることで作製する。希釈プレートの1 μl を取得し、アッセイ緩衝液40 μl に加えて最終DMSO濃度0.3%にすることで、希釈プレートから最終娘プレートを調製する。各化合物を二つ組で評価し、評価される濃度範囲は3nM ~ 30 μM とした。

【0525】

アッセイプロトコール:

チャンネルを開口させるための刺激と共にタリウムを細胞外溶液に加えた時、Tl⁺はその濃度勾配を下って細胞に流入した。サイトゾル蛍光を増大させる指示薬色素FluxOR(商標)

10

20

30

40

50

によってチャネル活性を検出した。FluxOR(商標)指示薬色素は、膜透過性アセトキシメチルエステルとして細胞中に添加した。各アッセイ日に、20 mM HEPESで緩衝されてNaOHでpH 7.4に調整されたハックス平衡塩類溶液(HBSS)から、FluxOR(商標)アッセイ緩衝液を新たに作製した。色素添加溶液は製造者の説明書に従って調製し、プレーティング培地を細胞から手作業で除去した後で色素溶液25 μ lをマルチスポイトによって各ウェルに適用した。色素は暗室中にて室温で90分間添加した。

【0526】

90分の色素添加インキュベーションおよび引き続く手作業での色素除去の後、薬物娘プレート24 μ lをcybi-wellシステムによって細胞プレートに移し、次に室温で20分間インキュベートしてウェル内での平衡化を可能にした。5X塩化物フリー緩衝液、タリウムおよび硫酸カリウムから、10mM K^+ 2.8mM TI^+ という所望の最終アッセイ濃度の5倍を含有する刺激緩衝液を調製した。次に細胞プレートをFDSS 6000動態イメージングプレートリーダー(Hamamatsu)に移した。525nmでの蛍光(励起488nm)を1Hzで10秒間測定することでプレート全体のベースラインを確立した。ベースラインを確立した後、刺激緩衝液6 μ l/ウェルを加え、蛍光シグナルをさらに140秒間記録した。

【0527】

データ解析

Galleon化合物の非存在下および存在下の蛍光シグナルから、阻害濃度曲線をプロットし、 IC_{50} 値を曲線フィッティングアルゴリズムを使用して推定した。

【0528】

結果

結果を表10に要約する。ラットTASK-1およびヒトTASK-3の活性の指標として TI^+ 流を使用すると、いくつかの化合物はrTASK-1の遮断を示した。

【0529】

(表10) ラットTASK-1およびhTASK-3の阻害に関する IC_{50} 値

化合物	hTASK-3	rTASK-1
	IC_{50} (μ M)	IC_{50} (μ M)
化合物(XXXVI)	>30	25
化合物(XLII)	>30	0.05
化合物(XLVI)	>30	0.60
化合物(CLXXII)	>30	0.01
化合物(CXXI)	>30	0.22
化合物(CLXX)	>30	0.16

【0530】

実施例128:

ヒトボランティアにおける換気に対する化合物(XXXVI)の効果

同様の設計の2つの単回投与試験の際、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)をヒトに投与した。

【0531】

第1の試験(GAL-021-101)は、健康な対象における用量漸増単回投与試験とした。注入部位における軽度/中程度の灼熱感が、プラセボと薬物処置対象との間で異なる唯一の有害事象であった。最高用量(0.96mg/kg/時)において、分時換気量の刺激および呼吸終末 CO_2 ($ETCO_2$)の減少が認められた。

【0532】

第2の試験(GAL-021-102)は、最初の試験の間に調査した用量範囲を2倍に拡張し、オピオイドまたは麻酔薬の同時使用なしで健康な対象における最大呼吸刺激用量を確立した。0.96mg/kg/時で分時換気量の同様の变化が認められ、最高用量(1.92mg/kg/時)で効果はより大きくなった。

【0533】

フェーズIデータ

(a) フェーズI臨床安全性の概要

第1の試験(GAL-021-101)は、健康な対象の3つの交互の(alternating)コホートにおける、9つの期間の、二重盲検無作為化プラセボ対照用量漸増単回投与試験とした。対象10名の3つのコホートをそれぞれ、回転パネル設計において4:1の比(処置8、プラセボ2)で処置に対して無作為に分けた(図35)。第1コホートの対象は投与期間1、4および7に参加し、第2コホートは投与期間2、5および8に参加し、第3コホートは投与期間3、6および9に参加した。第1の投与期間においてプラセボを投与した対象には、第2および第3の投与期間においてもプラセボを投与した。同様に、薬物処置対象には3つすべての投与期間において薬物を投与した。終夜の絶食後、対象にN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)またはプラセボを静脈内注入し、次に続く24時間の間にPD、PKおよび安全性の評価を行った。

10

【0534】

8つの静脈内用量レベルを投与し、最初7つの用量は1、2、3または4時間の固定速度注入(0.1~0.96mg/kg/時)とし、最後は負荷量(0.72mg/kg/時で1時間)を用い、その後、維持量(0.36mg/kg/時で3時間)を投与した。

【0535】

第2の試験(GAL-021-102)は、健康な対象の交互のコホートにおける、4つの期間の、二重盲検無作為化プラセボ対照用量漸増単回投与試験とした。対象9名の2つのコホートをそれぞれ、回転パネル設計において2:1の比(処置6、プラセボ3)で処置に対して無作為に分けた。第1コホートの対象は投与期間1および3に参加し、第2コホートは投与期間2および4に参加した。対象には試験中にプラセボを最大1回投与した。終夜の絶食後、対象にN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)またはプラセボを静脈内注入し、次に続く24時間の間にPD、PKおよび安全性の評価を行った。

20

【0536】

3つの静脈内用量レベルを固定速度注入(0.96~1.92mg/kg/時間)で2時間投与した。第3の処置期間中、2名の対象が呼吸努力の増大およびETCO₂の低下を示し(最下点: 22および29mmHg)、注入を停止したところ呼吸努力は速やかに減少した。さらなる用量漸増の停止基準に適合した。第4および最終の処置期間中、対象を以前の処置に基づくより低い2つの用量レベルに再び割り当てることで、これらの用量レベルを投与する対象の総数を増大させた。

30

【0537】

第3の試験、すなわち2パートの、4処置期間の、クロスオーバー型の二重盲検プラセボ対照段階的注入試験では、オピオイド誘発性呼吸抑制モデルにおける呼吸駆動に対するN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)の換気PD効果を評価した。パート1では、動的呼気終末CO₂強制技術を使用した。これは、標的分時換気量20L/分を生じさせる進行性高炭酸ガス血症である。達成された時点でPCO₂を処置期間の残りを通じて同一レベルに維持する(クランプする)ことで、分時換気量に対するCO₂変化の交絡的影響を除去する。

【0538】

各パートでは、対象を2つの処置(プラセボまたはN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI))に無作為に分け、各対象には各処置を1回行った。パート2では、パート1の処置順序およびオピオイド投与を、周囲空気条件および疼痛評価の追加の下で繰り返した。すべての処置期間を経時的設計によって7つのセグメントに細分した(処置期間の詳細は図36に示す)。用量反応の予備的評価を行うために、アルフェンタニルの2つの用量レベルおよび(XXXVI)の2つの用量レベルが各処置期間に含まれた。

40

【0539】

パート2では、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)がオピオイドの疼痛低減を妨げるか否かを判定

50

するために、脛骨の上での経皮的電気刺激を使用して疼痛を評価した。

【0540】

23名の対象が試験に参加した。12名の対象がパート1の両処置期間を完了し、参加した8名の対象がパート2の両処置期間を完了した。3名の対象がパート1の一方の処置期間を完了した。これらの対象のうち、2名が第1の処置期間を完了した後に試験を中断し、3人目の対象は第2の処置期間のセグメント2を完了する前に中断した。これら3名の対象のうち1名がパート2を成功裏に完了した。6名の対象が第1のセグメントの開始直前からセグメント2の完了までの間で試験から脱落した。セグメント2を完了した場合、対象は処置期間の残り5つのセグメントを完了した。これらの対象による脱落の主要な理由は、手技に関連する理由(例えば動脈ラインの設置、マスクに関連する不安)、または追加の吸気CO₂が誘導した高炭酸ガス血症によって誘導された過換気に順応する上での困難であった。

10

【0541】

図36に示すように、各試験パート中、対象を無作為に、第1の処置期間中にN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)またはプラセボに割り当て、第2の処置期間中に他方を投与した。すべての対象は、アルフェンタニル投与に続くパイロット試験における重度の悪心および嘔吐が理由で、オンダンセトロンおよびメトクロプラミドで前処置された。パート1のセグメント1中、約20分間の周囲空気の自由呼吸後、青い逆三角形

()

で示される各セグメントの終わりの10分間の評価期間にベースライン換気パラメータを評価した。セグメント2中、対象が分時換気量20L/分を達成するまでガス混合器を使用してCO₂濃度をゆっくりと増大させた。セグメント3において、呼気終末分時換気量の25~35%減少、およびセグメント2の終わりと同じ呼気終末PCO₂を維持するように調整されたCO₂吸入量を達成するように、アルフェンタニルを用量設定した。残りのセグメントを通じて同様のCO₂調整を行った。セグメント4において、低用量N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)を、最初は急速注入(2.0mg/kg/分)で、次に維持注入(0.4mg/kg/時)で、低用量の定常状態濃度まで投与した。セグメント5において、2回目の急速注入(2.0mg/kg/時)およびより多量の維持注入(1.1mg/kg/時)を使用して、高定常状態濃度での一次エンドポイント(分時換気量)を評価した。その後(セグメント6)、個別化されたアルフェンタニルの負荷量および維持量を(セグメント3から)2倍にし、換気パラメータを評価した。最終セグメント7のはじめに、アルフェンタニルおよびN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)/プラセボの注入を停止し、対象を観察した。パート1のセグメント1において個々のアルフェンタニル用量を確立した後、パート1および2の残りすべてのセグメントで同じ注入量を使用した。パート2では、周囲空気を呼吸しながらCO₂クランピング技術を使用せずに同じセグメント進行を使用した。パート2では、脛骨の上での経皮的電気刺激(TENS)を使用することで、疼痛の検出限界および最大忍容度を確立した。疼痛試験中、電流を漸進的に増大させ、対象は、ボタンを押すことで疼痛の開始および忍容可能な最大の疼痛を知らせ、その時点で電流を停止させた。セグメント1~6中、疼痛評価を換気評価間隔の前に行う。

20

30

40

【0542】

(b) フェーズI薬力学の概要

薬力学(PD)評価は一回換気量、呼吸数、分時換気量、呼気終末CO₂および経皮的ヘモグロビン酸素飽和度(SpO₂)を含んだ。ベースライン呼吸データを投与の1時間前に取得した。記録領域の除去後のその期間にわたるパラメータ平均は、分析前の処置盲検の睡眠ポリグラフ専門家による人為的結果を含む。注入完了の約1時間後にPDデータを収集した。ベースラインからの時間加重の変化パーセントをすべての呼吸パラメータについて計算した。群6および7(0.72mg/kg/時で2時間以上)の最初の2時間のデータをPD分析用にプールのした。すべての用量において、呼吸数の変化は小さく、通常は10%未満であった。一回換気量の変化も小さく、用量0.96mg/kg/時のみが10%未満の一貫した増大を示した(図37)。

50

【0543】

呼吸変化をさらに評価するために、注入開始後の最初2時間にわたって応答を積算した。Drager呼吸流量計に基づくシステムを使用した際に、分時換気量は有意には変化しなかったが、但し、2つの最高注入速度では7~16%の増大が認められた(図38A)。呼気終末CO₂は分時換気量の増大に平行して減少し、積算減少は約6%であった(図38B)。分時換気量およびETCO₂に対する効果の開始は速やかであり、最大半量効果超が7.5分(第1の評価時点)で観察された。分時換気量、一回換気量および呼吸数の同様の变化パターン(図38C~図38D)がNOX-T3インダクタンスプレチスモグラフィーに基づくシステムによって観察され、分時換気量は約24%増大した。経皮的ヘモグロビンO₂分圧はプラセボとは有意な差はなかったが、但し、用量0.96mg/kg/時では平均変化は+0.85%対-0.05%であった($p < 0.05$)。

10

【0544】

第2の試験を第1の試験と同じ臨床部位において行い、同様のPD評価および設備を利用した。第1の用量は、2時間という長い持続時間で第1の試験と同じ注入速度(0.96mg/kg/時)とした。分時換気量は速やかに増大し、2時間の注入期間中の平均増大は15.4%であり、第1の試験(16.1%)と同様の結果が得られた。中用量が同様の増大(13.6%)を示した一方で、高用量はより大きな増大(24.3%)を示した。分時換気量の変化は3つすべての用量レベルにおいて統計的に有意であった(図39A)。分時換気量の変化の基礎となる一回換気量および呼吸数に対する効果は変動がより大きく、低用量は一回換気量に対して、中用量は呼吸数に対して、高用量は両者の組み合わせに対して第一の効果を示した。呼気終末CO₂もすべての用量レベルにおいて減少し、最高用量は注入期間にわたって平均減少8%超を示した(図39B)。ETCO₂および一回換気量の低用量および高用量での変化はプラセボとは統計的に異なっていた。分時換気量、一回換気量およびETCO₂の最大半量効果は5分間の評価(最初の測定時点)の前または直後に生じた(図39B~図39D)。速やかな初期応答は第1の試験においてより低い注入速度で既に観察されていたが、その後まもなく減少する傾向にあった。その一方で、PD応答は用量0.72mg/kg/時以上で維持された。

20

【0545】

第1の試験における最高注入速度(0.96mg/kg/時)と同様に、ヘモグロビンO₂飽和度(SpO₂)が注入開始後に速やかに増大し、統計的に有意な差が低用量および高用量に関して25~75分で認められた(図40)。2時間の注入にわたる積算効果は低用量および高用量でプラセボ(0.13%、 $p < 0.05$)に対してそれぞれ0.60%および0.76%増大した。中用量では、1~2時間の期間において、最初の1時間(10.0%)を上回る分時換気量の増大(17.2%)が示され、プラセボに対するSpO₂の統計的に有意な増大(0.41%対-0.02%、 $p < 0.05$)も示された。

30

【0546】

呼吸抑制概念証明試験(GAL-021-104)中に、換気パラメータを連続的に捕捉し、最終10分の間隔にわたって一次エンドポイントとして積算し、セグメント5を一次推測統計比較とした。分時換気量が20リットル/分(ベースラインの約2.5倍)に増大するように初期CO₂漸増(セグメント2)をゆっくりと行った(図41A)。その後、CO₂刺激による分時換気量の増加が約2/3減少する(絶対減少37%)ようにアルフェンタニルを用量設定した。最小刺激(XXXVI)量(0.4mg/kg/時)を添加した場合、分時換気量はプラセボ($p < 0.07$)から乖離する傾向を示し、最高注入速度(1.1mg/kg/時)で統計的に有意に達した($p < 0.0001$)。第6のセグメントにおいてアルフェンタニルの負荷量および注入速度を2倍にしたところ、GAL-021およびプラセボの両方について分時換気量が減少した一方で、2つの処置間の統計的に有意な乖離は続いた($p < 0.005$)。一回換気量(図41B)および呼吸数(図41C)では、統計的に有意な差の同様のパターンが認められた。

40

【0547】

試験のパート2の際、対象にはパート1と同じアルフェンタニル負荷量および注入速度で投与した。対象には周囲空気を呼吸させ、呼気終末CO₂または分時換気量を規制する試みは行われなかった。また、最小限の筋肉効果が生成されるように前脛骨領域の上に設置される経皮的電気神経刺激装置(TENS)を使用して、疼痛を評価した。試験中、電流を漸進的に増大させて、疼痛の開始および忍容可能な最大の疼痛に関連する電流閾値を生成した(

50

図36)。アルフェンタニルの投与によって疼痛開始閾値は増大した(図42)。N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)の投与によって疼痛の開始または忍容可能な最大の閾値は減少しなかった。

【0548】

アルフェンタニル注入の開始によって分時換気量が減少した(図43A)。プラセボ処置対象は、セグメント6におけるより高用量のアルフェンタニルまでは安定したままであり、セグメント6において分時換気量はさらに減少した。パート1と同様に、分時換気量はプラセボ処置と低用量N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)処置とで乖離し、セグメント5における高用量で統計的に有意に達した。パート1(セグメント6)において高用量のアルフェンタニルがN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)刺激を減少させたが、室内空気条件下での分時換気量の減少はなかった。公知のオピオイド効果と一致して、呼気終末CO₂は高用量アルフェンタニル投与によってさらに増大した(図43B)。N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)の投与は呼気終末CO₂濃度を減少させる傾向にあり、高用量アルフェンタニル(セグメント6)で統計的に有意性が認められた。呼吸数に差はなかった(図43C)。一回換気量は、低用量および高用量の両方のアルフェンタニル注入において、高用量N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)により、プラセボ処置に比べて増大した(図43D)。

【0549】

パート1およびパート2の間、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)は、より高い注入速度(1.1mg/kg/時)で、プラセボに比べて臨床的および統計的に有意な一貫した効果を示した。この効果は、オピオイド投与に続く外因性CO₂の存在または内因性CO₂の保持とは無関係であった。最小刺激低用量のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)はプラセボ処置と乖離しており、分時換気量の変化はその効果を達成する前に統計的に有意に達した。同様の低用量N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)の傾向が両試験パートにおいて認められた。分時換気量の増大は、両試験パートにおいて認められた一回換気量の増大によって引き起こされる傾向にあった。呼吸数の変化はパート1においてのみ認められた。全体的に、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)はオピオイド投与後の換気状態を改善し、これはラットおよび非ヒト霊長類における以前の観察と一致した。N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)投与後の換気状態の改善はアルフェンタニルの鎮痛効果を損なわなかった。このことは、この2つの薬剤を同時投与する際に、オピオイド鎮痛と呼吸抑制効果とを均衡させる上での現在の困難がより少なくなりうることを示唆している。

【0550】

(c) フェーズI薬物動態の概要

概して、血漿中濃度-時間プロファイルの全体的形状は両試験において同様であった。血漿中濃度は注入中には速やかに上昇し、注入後には最初は急激に、続いて徐々に低下した。図44に示すように、一般的には注入の終わりに、または二相性注入の場合は負荷量注入の終わりに平均最大血漿中濃度(C_{max})に到達した。

【0551】

注入の終わりの後の第1の試験において、すべての血漿中濃度-時間プロファイルは、急な分布相および緩やかな消失相を伴う見かけの双指数関数的減衰を示し、平均終末半減期(t_{1/2})は4.3~6.5時間の範囲であった(図44A)。健康なボランティアにおけるN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸

水素塩(XXXVI)の薬物動態は概して2コンパートメントモデルによって最もよく記述され、分布半減期は20分未満であった。平均全身性血漿クリアランス値(CL_p)はヒトにおける肝血流量の約半分であった。1.7~2.5L/kgの範囲である平均定常状態分布容積値(V_{ss})はヒトにおける全体内水分の約2~3倍であった。このことは、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)が組織に高度に分布したことを示唆している。注入1時間後の血漿中濃度 C_{1h} (範囲: 54.9~930 ng/mL)はすべての試験注入速度において用量比例的であった。同様に、全身曝露(AUC_0)も用量比例的であった。 C_{1h} およびAUCは用量比例性に関する統計的要件を満たした。概して、 $t_{1/2}$ 、 CL_p および V_{ss} に関して、対象内での変動は対象間での変動よりも小さい。

【 0 5 5 2 】

10

(表 1 1 A) ヒト血漿中のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)の平均薬物動態パラメータ

注入速度 (mg/kg/h)	持続時間 (h)	N	用量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{11H} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)	AUC _{0-∞} (ng•h/mL)	AUC _{0-∞} /D (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _p (mL/分/kg)	V _d (L/kg)	V _s (L/kg)
0.1	1	8	0.102	0.86 (0.75-0.97)	71.4 (17)		160 (16) ^b	144 (27)	1416 (27)	4.29 (43)	11.8 (39)	4.37 (36)	1.72 (33)
0.3	1	16	0.300	0.97 (0.75-0.97)	203 (22)		388 (14)	397 (14)	1324 (14)	5.87 (22)	12.6 (15)	6.40 (19)	2.34 (24)
0.6	1	7	0.600	0.97 (0.97-0.97)	449 (15)		901 (7.2)	923 (7.3)	1539 (7.5)	6.01 (11)	10.9 (7)	5.63 (9.4)	2.20 (14)
0.96	1	6	0.960	0.97 (0.75-0.97)	728 (21)		1395 (15)	1418 (16)	1475 (16)	5.36 (14)	11.3 (15)	5.24 (14)	1.91 (32)
0.72	2	8	1.44	1.97 (1.5-1.97)	611 (18)	482 (18)	1841 (13)	1890 (13)	1311 (13)	5.94 (22)	12.7 (13)	6.53 (22)	2.52 (36)
0.72	3	7	2.16	2.97 (2.97-2.97)	847 (8)	543 (20)	3353 (11)	3464 (11)	1605 (11)	6.47 (18)	10.4 (11)	5.82 (17)	2.29 (19)
0.54	4	6	2.16	4.00 (3.00-4.00)	539 (11)	361 (13)	2812 (6.5)	2862 (7.2)	1324 (7.2)	5.12 (19)	12.6 (7)	5.58 (14)	2.18 (12)
0.72/ 0.36	1/3	8	1.80	0.97 (0.97-0.97)	508 (13)		2445 (11)	2516 (12)	1398 (12)	5.86 (31)	11.9 (11)	6.05 (29)	2.06 (32)
すべて	1-4	24	すべて							5.61 (24)	11.9 (18)	5.76 (23)	2.17 (28)

^a データは各パラメータの幾何平均値(変動係数%)であるが、但しT_{max}は中央値(範囲)で表す。

^b 6名の対象由来。

^{**} /60Kgの対象を想定する。

10

20

30

40

50

対象012は注入の中途終了のためコホート2、期間2 PKの分析に含めない

【 0 5 5 3 】

(表 1 1 B) ヒト血漿中のN-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)の平均薬物動態パラメータ (GAL-02 1-102)^a

注入速度 (mg/kg/h)	持続時間 (h)	N	用量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{1h} (ng/mL)	AUC _{0-3h} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} /D (mg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _p (mL/分/kg)	V _d (L/kg)	V _s (L/kg)
0.96	2	9	1.92	1.97 (1.50-2.00)	860 (23)	641 (27)	2595 (24)	2680 (25)	1397 (25)	6.81 (20)	11.9 (28)	7.04 (22)	2.48 (31)
1.44	2	8	2.88	1.97 (1.50-2.00)	1319 (22)	987 (20)	3828 (23)	3875 (23)	1345 (23)	5.15 (19)	12.4 (24)	5.53 (19)	1.79 (16)
1.92	2	7 ^b	3.84	1.97 (1.50-1.97)	1919 (14)	1250 (12)	5834 (14)	6058 (14)	1578 (14)	8.10 (6.5)	10.5 (15)	7.41 (10)	2.47 (14)
すべて	2	24	すべて							6.33 (24)	11.8 (25)	6.48 (22)	2.19 (29)

10

20

30

40

50

^aデータは各パラメータの幾何平均値(変動係数%)であるが、但し T_{max} は中央値(範囲)で表す。

^b4名の対象から(対象107および109は注入の中途終了のため分析に含めない)。

【0554】

第2の試験中、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)を0.96、1.44および1.92mg/kg/時で2時間注入した。一般に、より高い用量での血漿中濃度-時間プロファイルは、ファースト・イン・ヒューマン試験において観察されたものと同様であった。一般に、表11Bおよび図44Bに示すように、注入の終わりに平均最大血漿中濃度(C_{max})に到達した。注入の終わりの後、すべての血漿中濃度-時間プロファイルは、急な分布相および緩やかな消失相を伴う見かけの双指数関数的減衰を示し、平均終末半減期($t_{1/2}$)は5.2~8.1時間の範囲であった。

【0555】

ファースト・イン・ヒューマン試験において観察された値と同様に、10.5~12.4ml/分/kgの範囲の平均全身性血漿クリアランス値(CL_p)はヒトにおける肝血流量の約半分であった。1.8~2.5L/kgの範囲である平均定常状態分布容積値(V_{ss})はヒトにおける全体内水分の約2~3倍であった。

【0556】

一般に、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)は、試験した用量範囲内で健康なボランティアに静脈内投与した際に、挙動良好な薬物動態を示した。血漿中濃度-時間プロファイルは2コンパートメントモデルに良好にフィットし、分布半減期は20分未満と短かった。第1の試験(0.1~0.96mg/kg/時)において C_{max} および AUC_{0-} が用量比例的であり、 $t_{1/2}$ 、 CL_p および V_{ss} が用量非依存的であり、第2の試験中には予測される直線性からの明確な偏差はなかった。直線的な薬物動態の結果として、将来の投与レジメンの調整は単純化できる可能性がある。終末半減期($t_{1/2}$ 約6時間)は、24時間後にはほとんど蓄積が生じないことを示唆しており、これは測定可能な血漿 C_{24h} が低いことと一致している。

【0557】

(d) フェーズI臨床試験の全体的結論

N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)は第1の臨床試験中に良好な忍容性が認められ、注入部位における軽度/中程度の灼熱感のみがプラセボと異なった。分時換気量は2つの最高注入速度(0.72および0.96mg/kg/時)において増大した。第2の試験中に、過換気が高用量(1.92mg/kg/時)で生じることで、呼吸抑制剤で未処置の健康な対象におけるPD最大量が確立された。注入速度0.96mg/kg/時での分時換気量の刺激は2つの試験において同様であり(約16%)、高用量での刺激はより大きかった(25%)。薬物の薬物動態の挙動は良好であり、濃度は初期注入期間中に速やかに上昇し、注入停止によって速やかに減少した。この化合物は AUC および C_{1h} の両方に関して用量比例的であり、対象間および対象内での変動は小さい。

【0558】

オピオイド誘導呼吸抑制の存在下で、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)投与はプラセボに比べて同等の良好な忍容性が認められ、数名の対象において注入部位における軽度の灼熱感があったのみであった。クランプされた高炭酸ガス血症の存在下で、分時換気量、一回換気量および呼吸数は(XXXVI)用量1.1mg/kg/時によって統計的および臨床的に有意な程度まで増大した。室内空気を呼吸した際に、分時換気量、呼気終末 CO_2 および一回換気量に関して同様の換気改善が認められた。全体的に、N-(4,6-ビス-n-プロピルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,0-ジメチル-ヒドロキシルアミン硫酸水素塩(XXXVI)は、術後状況での刺激における有用な薬理作用を示し、術後呼吸抑制における潜在的な臨床的有用性を示す。

【0559】

実施例129

(XXXVI) の液体製剤の開発

A. pHの関数としての(XXXV)の溶解度

方法論

pH 2.5の100mMクエン酸中の濃度約 10^7 mg/mLの(XXXVI)の濃度を調製した。この溶液の約150 μ Lのアリコートをもつ6つの別々のガラスHPLCバイアルに移した。各アリコートを6N水酸化ナトリウムで3~5.5の範囲の異なるpH値に滴定した(表12A)。pH2.5の溶液を含むすべての試料を室温で旋回振盪機を使用して終夜振盪した。振盪後、試料を析出物の存在について目視で評価し、次に0.45 μ mシリンジチップフィルター(直径4mm)を通じて3,000rpmで20分間濾過した。濾液の最終pH値を測定した。次に濾液を適宜希釈し、(XXXV)濃度についてHPLCアッセイを使用して分析した。

10

【0560】

結果

終夜振盪の前および後の試料のpH値、外観、および試料の(XXXV)濃度を表12Aに示す。標的pH値2.5、3.0および3.5で調製した溶液は透明であり(過剰の固体が存在しない)、したがって、これらの試料の(XXXV)濃度値は飽和溶解度値を表さない。pH溶解度プロファイルを図19Bに示す。黒菱形は飽和溶解度値とし、白菱形は非飽和試料(過剰の固体が存在しない)における測定濃度とする。点線は最良適合曲線を表し、式1を使用してこれをプロットした。この式は、弱塩基の溶解度平衡の単純化された表現であり、対象となるpH範囲の遊離塩基の溶解度よりも総溶解度をはるかに大きいことを想定している。

$$\log S = \log S_0 + \log (1 + 10^{pK_a - pH}) \quad \text{式1}$$

20

式中、「S」は総溶解度であり、「 S_0 」は遊離塩基の溶解度である。

【0561】

Microsoft Excel Solver関数および(XXXVI)のpKa値5.6を使用して、式1を実験的に決定されたpH-溶解度プロファイルに適合させた。したがって、遊離塩基の溶解度計算値は0.18mg/mLとなった。この式に基づいて、溶解度(遊離塩基で表す)はpH約3.86で10mg/mL、pH約3.46で25mg/mL、pH約3.16で50mg/mLであると予測される。

【0562】

(表12A) pH溶解度結果

標的pH	初期pH	振盪および 濾過後の 最終pH	振盪後の外観	(XXXVI)濃度
2.5	2.51	2.42	透明溶液	104.1
3.0	3.05	3.00	透明溶液	99.8
3.5	3.51	3.51	透明溶液	101.6
4.0	4.00	3.79	析出物	20.8
4.5	4.55	4.37	析出物	3.46
5.0	4.93	4.52	析出物	2.73
5.5	5.63	5.02	析出物	0.99

30

【0563】

B. pHの関数としての(XXXV)の安定性

方法論

pH範囲2~6のクエン酸およびグリシン各約10mMを含有する緩衝溶液は、両緩衝剤を含有する単一のストック250mLを1N NaOH/1N HClで滴定して所定のpH値の50mLアリコートを除去することで、調製した。pH 2~5の緩衝液中1mg/mLのXXXVI溶液は、XXXVI約25mgを所与の緩衝液約23mLに溶解させてpHを標的値まで調整し、メスフラスコ中で量を25.0mLにすることで、調製した。pH 6の(XXXVI)溶液も同様に調製したが、(XXXVI) 6.68mgを使用して薬物濃度を0.25mg/mLとより低くした。

40

【0564】

各緩衝XXXV溶液を0.2 μ mポリエーテルスルホンシリンジフィルターを通じて濾過してメスフラスコに入れた。メスフラスコは事前に70%エタノールですすぎ、ラミネーフローフード中で乾燥させておいた。濾過後、各緩衝(XXXV)溶液を10個のアリコート(各2.5mLの9

50

個のアリコートおよび2mLの1個のアリコート)に分割して5mL血清バイアルに入れた。バイアルは事前に70%エタノールですすぎ、ラミナーフローフード中で乾燥させておいた。アリコートの濾過および調製をラミナーフローフード中で行った。各緩衝(XXXV)溶液の2mLアリコートをT0分析(HPLCアッセイおよび関連物質)に供した。

【 0 5 6 5 】

9個の2.5mLアリコートのうち、各3個のアリコートを40 および60 で保存し、2個のアリコートを25 で保存し、1個のアリコートを-70 で保存した。40 および60 で保存した試料を、1週間、2週間および4週間保存後に物理的外観、pH、アッセイ、および関連物質について評価した。25 および-70 での試料は、必要に応じて分析される対照とした。

【 0 5 6 6 】

結果

pH安定性データを表12Bに示す。40 および60 の両方において、すべての試料は保存最大4週間にわたって透明、無色および無粒子のままであった。両保存温度において、すべての試料のpH値は最大4週間にわたって相対的に一定のままであった。アッセイおよび不純物データはいずれも、(XXXV)のpH 2での安定性が残りのpH評価値に比べて有意に低いことを示している。pH範囲3~6では特定の傾向は観察されなかった。60 でのpH安定性プロファイルを図20Aに示す(不純物%)。

【 0 5 6 7 】

(表 1 2 B) pH 2~5での(XXXV)のpH安定性(GAL 021)

試験	標的 pH	初期	40℃ 保存			60℃ 保存		
			1週間	2週間	4週間	1週間	2週間	4週間
pH	2	1.96	2.02	1.98	2.00	2.00	1.99	2.01
	3	3.02	3.05	3.05	3.06	3.07	3.03	3.07
	4	4.00	3.94	3.96	3.96	3.94	3.96	3.97
	5	5.03	4.90	4.95	4.97	4.92	4.93	4.98
	6	6.05	5.88	6.02	5.98	5.87	6.03	6.01
アッセイ	2	1.02	0.997	0.975	0.970	0.929	0.754	0.754
	3	0.984	0.984	0.987	0.991	0.971	0.952	0.952
	4	1.01	0.999	1.006	1.012	0.992	0.979	0.979
	5	1.01	0.989	0.992	0.977	0.977	0.947	0.947
	6	0.260	0.257	0.253	0.251	0.247	0.234	0.234
不純物	2	n.d.	0.58	1.48	2.49	3.83	9.89	14.34
	3	n.d.	n.d.	0.19	0.41	0.71	1.20	2.19
	4	n.d.	n.d.	0.17	0.22	n.d.	0.52	1.02
	5	n.d.	n.d.	0.26	n.d.	n.d.	0.62	1.10
	6	n.d.	n.d.	0.25	0.28	0.56	0.87	1.65

n.d. = 検出せず

【 0 5 6 8 】

C. 狭いpH(pH 2~3.6)にわたる(XXXV)の安定性

方法論

pH範囲2~3.6のクエン酸およびグリシン各約10mMを含有する緩衝溶液は、両緩衝剤を含有する単一のストック250mLを1N NaOH/1N HClで滴定して所定のpH値の50mLアリコートを除去することで、調製した。緩衝液中1mg/mLの(XXXVI)溶液は、(XXXVI)約25mgを所与の緩

衝液約23mLに溶解させてpHを標的値まで調整し、メスフラスコ中で量を25.0mLにすることで、調製した。各緩衝(XXXV)溶液を0.2μmポリエーテルスルホンシリンジフィルターを通じて濾過してメスフラスコに入れた。メスフラスコは事前に70%エタノールですすぎ、ラミナーフローフード中で乾燥させておいた。濾過後、各緩衝(XXXV)溶液を9個のアリコートに分割して5mL血清バイアルに入れた。バイアルは事前に70%エタノールですすぎ、ラミナーフローフード中で乾燥させておいた。アリコートの濾過および調製をラミナーフローフード中で行った。9個のアリコートのうち、各3個のアリコートを40 および60 で保存し、2個のアリコートを25 で保存し、1個のアリコートをT0試験に供した。T0時点で、ならびに40 および60 での1週間、2週間および4週間保存後に、試料をpH、アッセイ、および関連物質について評価した。25 で保存した試料は、必要に応じて分析される対照とした。

【 0 5 6 9 】

結果

データを表12Cおよび図20Bに要約する。この試験の最も注目すべき結果は、40 および60 両方での保存中に、試験したpH範囲全体にわたり、pHの増大に従って不純物レベルが有意に減少したということである。このことは、製剤のpHにおける全ての増大が、水性製剤に適したpH範囲内での安定性の改善を導いたことを意味している。

【 0 5 7 0 】

(表 1 2 C) pH 2~3.6での(XXXV)のpH安定性

試験	標的	初期	40℃ 保存			60℃ 保存		
			1週間	2週間	4週間	1週間	2週間	4週間
pH	2.0	2.00	2.00	1.98	1.98	2.00	1.97	1.89
	2.3	2.33	2.36	2.32	2.33	2.36	2.34	2.28
	2.7	2.72	2.73	2.72	2.73	2.75	2.74	2.67
	3.0	3.02	3.04	3.05	3.04	3.05	3.04	3.00
	3.3	3.31	3.35	3.35	3.34	3.36	3.37	3.34
	3.6	3.62	3.64	3.70	3.64	3.65	3.70	3.64
アッセイ	2.0	0.981	0.959	0.955	0.956	0.913	0.851	0.768
	2.3	0.987	0.984	0.993	0.995	0.961	0.932	0.916
	2.7	0.987	0.981	0.985	1.019	0.978	1.144	0.987
	3.0	1.005	1.01	0.987	1.027	0.991	0.975	0.987
	3.3	1.019	1.02	1.01	1.047	0.997	0.995	1.027
	3.6	0.996	0.991	0.985	0.991	0.979	0.958	0.979
不純物	2.0	0.14	0.99	1.55	2.84	3.87	7.56	13.99
	2.3	0.09	0.47	0.63	1.70	1.81	3.53	6.30
	2.7	n.d.	0.22	0.37	0.61	0.97	1.76	3.09
	3.0	n.d.	0.21	0.34	0.58	0.61	1.27	1.82
	3.3	n.d.	n.d	n.d	0.25	0.41	0.69	1.26
	3.6	0.12	n.d	n.d	0.17	0.36	0.62	0.99

n.d. = 検出せず

【 0 5 7 1 】

D. 溶媒およびIV溶液中での(XXXV)の溶解度の評価

方法論

(XXXVI)およびXXXVの溶解度を様々な溶媒およびIV溶液中で評価した。溶媒、および溶解度評価のための標的濃度を表12Dに示す。試験を行った時点でのAPI供給に対する制限のため、大部分の溶媒系は、たとえ該溶液がそのレベルで飽和していなかったとしても、100mg/mLのレベルまでしか評価されなかった。水中でのみ、その溶解度がどれほど高いかにかかわらず、飽和溶解度に到達させる試みがなされた。各溶媒中の塩/遊離塩基の溶解度

を二つ組で評価した。

【 0 5 7 2 】

標的値200mg/mLでの0.9% NaCl、5%デキストロース、エタノール、30% PEG 400、70% PEG 400および100% PEG 400中での(XXXVI)の溶解度の評価は、薬物約100mgを溶媒500 μ Lに加えることで行った。水を除く残りの溶解度評価は、薬物(XXXVIまたはXXXV)約50mgを溶媒500 μ Lに加えることで行った。水中溶解度については、断続的振盪下で薬物を加えることで、飽和および13mm PTFE 0.2 μ mシリンジフィルターの目詰まりを示す過剰の未溶解薬物が存在することを確実にした。濾液を適宜希釈し、(XXXV)濃度についてHPLCで分析した。

【 0 5 7 3 】

10

結果

溶解度結果を表12Dに示す。

(XXXVI)：(XXXVI)の溶解度は水中で400mg/mLを上回り、IV溶液(0.9%生理食塩水および5%デキストロース)中で少なくとも200mg/mLであった。水中での(XXXV)塩の溶解度の評価中に、API約350~400mgが水500 μ Lに完全に溶解したことが認められたが、試料は室温で約2時間の振盪後に混濁ゲルを形成し、これは水(約80~250 μ L)の添加によって溶解した。この透明溶液を室温で終夜さらに振盪することで混濁ゲルが形成された。水の別の小さなアリコート(約60~220 μ L)を加えることで懸濁液が得られ、これを濾過して(XXXV)濃度について分析することができた。水中での(XXXVI)のこの挙動の正確な理由は明らかにならなかったが、過飽和溶液の形成を示唆している可能性がある。また、塩はエタノールおよびメタノールに易溶性であり、約68mg/mLというアセトニトリル中の飽和溶解度を示した。30%、70%および100%プロピレングリコール中での溶解度は少なくとも90mg/mLであった。100% PEG-400中での溶解度は約36mg/mLで飽和に達したが、(XXXVI)は70% PEG-400中では少なくとも90mg/mLまで、30% PEG-400中では約198mg/mLまで可溶性であった。

20

【 0 5 7 4 】

(XXXV)：水中での(XXXV)の飽和溶解度は約0.21mg/mLであり、これは実施例129Aにおいて詳述したpH-溶解度曲線からの予測値と一致していた。エタノール、メタノールおよびアセトニトリル中での溶解度はそれぞれ約92mg/mL、約102mg/mLおよび約45mg/mLであった。5% Tween 80分散系中での遊離塩基の溶解度は約2.7mg/mLであった。PEG-400およびプロピレングリコール系中での溶解度は共溶媒のレベル増大に従って増大するようである。遊離塩基の溶解度はPEG-400(約73mg/mL)中よりもプロピレングリコール(約90mg/mL)中のほうが高かった。データは、同様のpH値において、プロピレングリコール系中でのXXXV遊離塩基の溶解度がPEG-400系中での溶解度よりも高いことを示唆している。

30

【 0 5 7 5 】

(表 1 2 D) 溶媒およびIV溶液中での(XXXV)の溶解度

溶媒系	複製	(XXXV) 硫酸水素塩			(XXXV) 遊離塩基		
		pH	溶解度 (mg/mL)	飽和 溶解度	pH	溶解度 (mg/mL)	飽和 溶解度
水	1	0.40	414.5	到達	8.80	0.206	到達
	2	0.31	441.5	到達	8.67	0.206	到達
0.9% NaCl	1	0.61	>206.2	到達せず	測定されず		
	2	0.62	>201.4	到達せず			
5%デキストロース	1	0.61	>201.2	到達せず	測定されず		
	2	試料回収不能					
エタノール	1	NA	>211.4	到達せず	NA	96.04	到達
	2	NA	>212.2	到達せず	NA	87.24	到達
30% PEG-400	1	0.84	>197.0	到達せず	4.30	17.03	到達
	2	0.82	>198.4	到達せず	4.35	17.30	到達
70% PEG-400	1	1.68	>85.28	到達せず	5.98	14.78	到達
	2	1.65	>91.43	到達せず	6.09	11.76	到達
PEG-400	1	NA	35.74	到達	NA	68.3	到達
	2	試料回収不能			NA	77.8	到達
30%プロピレン グリコール	1	1.06	>93.21	到達せず	7.36	0.87	到達
	2	1.07	>89.47	到達せず	7.51	0.84	到達
70%プロピレン グリコール	1	1.22	>87.80	到達せず	7.93	12.4	到達
	2	1.18	>92.43	到達せず	8.25	12.1	到達
プロピレン グリコール	1	NA	>92.09	到達せず	NA	87.0	到達
	2	NA	>94.65	到達せず	NA	93.2	到達
メタノール	1	NA	>108.9	到達せず	NA	94.82	到達
	2	NA	>98.52	到達せず	NA	108.38	到達
アセトニトリル	1	NA	68.5	到達	NA	49.4	到達
	2	NA	67.1	到達	NA	39.9	到達
5% Tween 80	1	測定されず			7.54	2.69	到達
	2				7.61	2.68	到達

10

20

30

* NA = 該当なし。回収不能として列挙された試料は濾過の失敗により失われた。

【 0 5 7 6 】

E. 緩衝液強度の関数としての (XXXV) の安定性

方法論

pH 3.0の100mMクエン酸緩衝液およびpH 3.0の500mMクエン酸緩衝液中の (XXXVI) の10mg/mL溶液を調製した。表12Eに示すように、これら2つのストック溶液を使用して、10 ~ 250mMの範囲の様々な濃度のクエン酸緩衝液中の (XXXVI) の1mg/mL溶液を調製した。

40

【 0 5 7 7 】

(表 1 2 E) 緩衝液強度の関数としての安定性の評価用の溶液

溶液	100mMクエン酸pH 3.0中の 10mg/mL (XXXVI) の 量(mL)	500mMクエン酸 pH 3.0の 量(mL)	水の量 (mL)
10mMクエン酸中 1mg/mL (XXXV)	2	0	適量～20.0mL
20mMクエン酸中 1mg/mL (XXXV)	2	0.4	適量～20.0mL
50mMクエン酸中 1mg/mL (XXXV)	2	1.6	適量～20.0mL
100mMクエン酸中 1mg/mL (XXXV)	2	3.6	適量～20.0mL
250mMクエン酸中 1mg/mL (XXXV)	2	9.6	適量～20.0mL

10

【 0 5 7 8 】

上記各溶液を5mL血清バイアル中で約2.5～3mLのアリコート(全7個のアリコート)として保存した。各2個のアリコートを40、60および25で保存した。25で保存したアリコートは、必要に応じて評価される対照とした。T0時点で、ならびに40および60での2週間保存後に、試料をpH、アッセイ、および関連物質について評価した。

【 0 5 7 9 】

結果

緩衝液効果試験のデータを表12Fに要約する。不純物レベルは最高緩衝液濃度で有意に増大したが、製剤に適した緩衝液濃度の範囲内では40での緩衝液強度の影響はなかった。

20

【 0 5 8 0 】

(表 1 2 F) (XXXV) 安定性に対する緩衝液強度の影響

試験	緩衝液 強度	初期	40℃ 保存		60℃ 保存	
			1 週間	2 週間	1 週間	2 週間
pH	10 mM	3.16	3.26	3.21	3.3	3.2
	20 mM	3.27	3.33	3.30	3.3	3.3
	50 mM	3.28	3.34	3.29	3.3	3.3
	100 mM	3.30	3.32	3.29	3.3	3.2
	250 mM	3.21	3.25	3.22	3.2	3.2
アッセイ	10 mM	0.971	0.953	0.947	0.953	0.956
	20 mM	1.01	0.965	0.966	0.943	0.947
	50 mM	0.976	0.959	0.949	0.936	0.943
	100 mM	0.962	0.964	0.956	0.962	0.946
	250 mM	0.947	0.972	0.945	0.955	0.936
不純物	10 mM	n.d.	n.d.	n.d.	0.48	0.89
	20 mM	n.d.	0.13	n.d.	0.58	0.88
	50 mM	n.d.	n.d.	n.d.	0.59	0.87
	100 mM	n.d.	0.26	0.38	0.73	1.20
	250 mM	n.d.	0.21	0.56	1.03	1.80

30

40

n.d. = 検出せず

【 0 5 8 1 】

F. プロトタイプ製剤

方法論

単純緩衝溶液、共溶媒系および非水性溶液を含む合計9つの(XXXV)プロトタイプを調製した。これらを表12Gに示す。プロトタイプ6、7および8は、調製中に著しい析出を生じさせたことから、さらに評価しなかった。残りのプロトタイプは血清バイアル中にて2～8、室温、40および60で保存した。2～8および室温で保存した試料を、選択された時

50

点で分析した。

【 0 5 8 2 】

結果

これまでに収集したデータを表12G.1～表12G.6に示す。水性の緩衝剤(プロトタイプ番号1)は室温および冷蔵下で安定であることがわかったが、促進条件下では多少の分解が観察された。1つまたは2つの雪片様粒子として記述される非常に少量の析出物が、60℃で2週間後および40℃で8週間後に観察されたことが特に関心対象となった。60℃保存中のこの析出物の出現が第一の不純物ピークの実際の減少と一致していたことから、分解物が不溶性である可能性が調べられる。

【 0 5 8 3 】

(XXXV)はプロトタイプ番号2、すなわちpH調整なしの50% PEG/50%水中で不安定であった。不安定性はおそらくこの製剤の低いpHが理由であった。この薬物は、(同じ50% PEG基剤を有するが、見かけのpHを最大約4.5にするために十分な水酸化ナトリウムも含有する)プロトタイプ番号3中ではるかに安定であることがわかった。同様に、良好な安定性は、プロトタイプ番号9、すなわち見かけのpHを約5.3にするための酢酸アンモニウム緩衝液を伴う70%プロピレングリコール/30%水中で見られた。PEG中またはプロピレングリコール中のこの塩の単純溶液中でも、おそらくは反応物としての水が存在しないことが理由で、良好な安定性が見られた。

【 0 5 8 4 】

(表12G)安定性評価用の(XXXVI)プロトタイプ

プロトタイプ番号	説明
1	50mMクエン酸pH 3.0中35mg/mL (XXXV). H ₂ SO ₄
2	50% v/v PEG-400水溶液中35mg/mL (XXXV). H ₂ SO ₄
3	1N NaOHでpH 4.4に調整された50% v/v PEG-400水溶液中35mg/mL (XXXV). H ₂ SO ₄
4	100% PEG-400中30mg/mL (XXXV). H ₂ SO ₄
5	100%プロピレングリコール中35mg/mL (XXXV). H ₂ SO ₄
6	50% v/v PEG-400の酢酸溶液(酢酸ナトリウム約40mMおよび水酸化ナトリウム約100mM)中35mg/mL (XXXV). H ₂ SO ₄
7	50% v/vプロピレングリコールの酢酸溶液(酢酸ナトリウム約40mMおよび水酸化ナトリウム約100mM)中35mg/mL (XXXV). H ₂ SO ₄
8	50% v/v PEG-400の酢酸溶液(酢酸アンモニウム約40mMおよび水酸化アンモニウム約100mM)中35mg/mL (XXXV). H ₂ SO ₄
9	70% v/vプロピレングリコールの酢酸溶液(酢酸アンモニウム約40mMおよび水酸化アンモニウム約100mM)中35mg/mL (XXXV). H ₂ SO ₄

【 0 5 8 5 】

(表12G.1)(XXXV)プロトタイプ製剤番号1の安定性

10

20

30

40

製剤番号1:					
50mMクエン酸pH 3.0中35mg/mL (XXXV). H ₂ SO ₄					
パラメータ	温度	初期	1 週間	2 週間	4 週間
pH	2-8℃	2.97	3.04	--	--
	RT		3.04	--	3.07
	40℃		2.99	3.01	3.06
	60℃		3.01	3.02	2.97
アッセイ	2-8℃	35.73	36.22	NA	NA
	RT		35.93	--	35.31
	40℃		34.83	35.40	33.96
	60℃		37.90	34.63	31.89
不純物	2-8℃	n.d.	n.d.	--	--
	RT		n.d.	--	n.d.
	40℃		n.d.	0.35	0.52
	60℃		0.73	0.49	0.51

10

【 0 5 8 6 】

(表 1 2 G . 2) (XXXV) プロトタイプ製剤番号2の安定性

製剤番号2:					
50% v/v PEG-400水溶液中35mg/mL (XXXV). H ₂ SO ₄					
パラメータ	温度	初期	1 週間	2 週間	4 週間
pH	RT	2.00	2.01	NA	2.07
	40℃		2.04	2.03	2.11
	60℃		2.04	2.14	2.36
アッセイ	RT	33.93	35.26	NA	34.47
	40℃		35.30	34.81	33.92
	60℃		33.70	31.77	27.45
不純物	RT	n.d.	0.39	0.39	1.10
	40℃		0.92	0.92	2.53
	60℃		2.11	2.11	11.99

20

30

【 0 5 8 7 】

(表 1 2 G . 3) (XXXV) プロトタイプ製剤番号3の安定性

製剤番号3:					
1NでpH 4.4に調整された50% v/v PEG-400水溶液中35mg/mL (XXXV). H ₂ SO ₄					
パラメータ	温度	初期	1 週間	2 週間	4 週間
pH	2-8℃	4.38	4.51	NA	NA
	R		4.40	NA	4.52
	40°		4.20	4.43	4.41
	60°		4.16-3.88	4.22	4.27
アッセイ	2-8℃	22.17	37.31	NA	NA
	R		36.23	NA	36.03
	40°		35.66	36.53	35.96
	60°		35.33	34.70	34.14
不純物	2-8℃	n.d.	n.d.	NA	NA
	R		n.d.	NA	n.d.
	40°		n.d.	n.d.	0.90
	60°		0.62	1.50	1.91

40

50

【 0 5 8 8 】

(表 1 2 G . 4) (XXXV) プロトタイプ製剤番号4の安定性

製剤番号4: 100% PEG-400中30mg/mL (XXXV) . H ₂ SO ₄					
パラメータ	温度	初期	1 週間	2 週間	4 週間
アッセイ	2-8℃	27.94	30.18	NA	NA
	RT		30.20	NA	30.31
	40℃		29.91	29.89	30.19
	60℃		29.24	29.60	29.97
不純物	2-8℃	n.d.	n.d.	NA	NA
	RT		n.d.	NA	n.d.
	40℃		n.d.	n.d.	n.d.
	60℃		0.50	0.50	0.37

10

【 0 5 8 9 】

(表 1 2 G . 5) (XXXV) プロトタイプ製剤番号5の安定性

製剤番号5: 100%プロピレングリコール中35mg/mL (XXXV) . H ₂ SO ₄					
パラメータ	温度	初期	1 週間	2 週間	4 週間
アッセイ	2-8℃	28.97	36.22	NA	NA
	RT		36.23	NA	36.00
	40℃		35.16	35.63	36.03
	60℃		35.56	35.33	35.56
不純物	2-8℃	n.d.	n.d.	NA	NA
	RT		n.d.	NA	n.d.
	40℃		n.d.	0.12	0.27
	60℃		0.23	0.74	0.99

20

【 0 5 9 0 】

(表 1 2 G . 6) (XXXV) プロトタイプ製剤番号9の安定性

製剤番号9: 70% v/vプロピレングリコールの酢酸溶液(約40mM)中35mg/mL (XXXV) . H ₂ SO ₄					
パラメータ	温度	初期	1 週間	2 週間	4 週間
pH	2-8℃	5.28	5.27	NA	
	RT		NA	NA	
	40℃		5.26	5.35	
	60℃		5.25	5.34	
アッセイ	2-8℃	35.50	34.40	NA	
	RT		NA	NA	
	40℃		34.36	34.62	
	60℃		34.69	34.55	
不純物	2-8℃	n.d.	n.d.	NA	
	RT		NA	NA	
	40℃		n.d.	n.d.	
	60℃		n.d.	0.39	

40

【 0 5 9 1 】

G. 最終製剤およびGMP薬品安定性データ

50

最終製剤を表12Hに示す。25 / 相対湿度60%および2～8 での表12Hの薬品製剤の安定性データをそれぞれ表12I.1および表12I.2に示す。安定性試験中に測定したN-(4,6-ビス(プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII))のレベルを表12Jに示す。

【 0 5 9 2 】

(表 1 2 H) (XXXV) の最終製剤

成分	機能	濃度	% w/w
(XXXV)	有効成分	10 mg/mL (遊離塩基として)	1.386 (塩として)
クエン酸、無水, USP	緩衝液	20 mM	0.384
1N水酸化ナトリウム	pHを3.2に調整	適量	適量
注射用滅菌水, USP	溶媒	適量	適量

10

【 0 5 9 3 】

(表 1 2 I . 1) (XXXVI) 製剤GMPロット番号04110511^aの長期安定性結果(25 / 相対湿度60%)

試験	仕様	月					
		0	1 (I)*	3 (I)*	6 (I)*	6 (U)**	9 (I)*
溶液の外観	b.	(3) ^b	(2) ^b	(2) ^b	(2) ^b	(2) ^b	(2) ^b
pH	2.7-3.6	(3) 3.1, 3.1, 3.1	(2) 3.1, 3.1	(2) 3.1, 3.1	(2) 3.1, 3.2	(2) 3.1, 3.2	3.1, 3.1
重量モル 浸透圧濃度	報告結果 mOsm/kg	(3) 126, 126, 127	(2) 125, 125	2) 128, 128	2) 127, 127	2) 127, 128	125,125
バイアルの 外観	d.	(2) ^c	(2) ^c	(2) ^c	(2) ^c	(2) ^c	(2) ^c
保持時間 による同定	標準に 対して 0.98～1.02 の保持時間	(3) 0.99, 0.99, 0.99	(2) 1.00 1.00	(2) 1.00, 1.00	(2) 1.00, 1.00	(2) 1.00, 1.00	1.00 1.00
アッセイ	表示値の 90～110%	(3) 99.1, 99.1, 99.3	(2) 97.9%, 97.9%	(2) 97.5%, 98.1%	(2) 99.3%, 97.4%	(2) 98.2%, 98.3	(2) 96.2%, 96.2%
関連物質	任意の単一の 関連物質 について NMT 1.00% 総関連物質 について NMT 3.00%	(3) <0.10% <0.10% <0.10% 合計 <0.10 すべて	(2) RRT 0.672: 0.15% RRT 0.672: 0.15% 合計: 0.15 合計: 0.15	2) RRT 0.672: 0.44% RRT 0.672: 0.44% 合計: 0.44 合計: 0.44	2) RRT 0.672: 0.82% RRT 0.672: 0.82% 合計: 0.82 合計: 0.82	2) RRT 0.672: 0.81% RRT 0.672: 0.81% 合計: 0.81% 合計: 0.81%	RRT 0.672: 1.16 RRT 0.672: 1.16 合計: 1.16 合計: 1.16
可視域未満 の微粒子	f.	(3) 207, 37 122, 7 177, 0		(3) 418, 0 306, 0 282, 0	(3) 78, 0 99, 0 54, 0		
重量減少 (バイアル 5個)	重量減少 NMT 2.5g		(5) 0.0 すべて	(5) 0.0 すべて			(5) 0.0 すべて

20

30

40

a. GMPパッチの包装成分: 50mL透明、20mm開口、USP 1型ガラス(Wheaton 223745); テフロン2でコーティングされた灰色ブチルをストッパーとする。4416/50(West 1014 4937); フリップオフシール、20mm、3766白、8-ブリッジ(West 5420 3028)。

50

- b. 無色～淡黄色の液体。透明および無粒子
 c. 無色液体。透明および無粒子
 d. バイアルにはひび割れなし、ストッパがしっかりと定位置にあり、漏洩の兆候なし
 e. 両バイアルにはひび割れなし、ストッパがしっかりと定位置にあり、漏洩の兆候なし
 f. 各容器について、10 μm以上の粒子 NMT 6000個；25 μm以上の粒子 NMT 600個

* (I) = 倒立； ** (U) = 直立

【 0 5 9 4 】

(表 1 2 I . 2) (XXXVI) 製剤GMPロット番号04110511^aの長期安定性結果(5 / 周囲)

試験	仕様	月						
		0	1(I)*	3(I)*	6(I)*	6(U)**	9(I)*	10
溶液の外観	b.	(2) ^b	(2) ^b	(2) ^b	(2) ^b	(2) ^b	(2) ^b	
pH	2.7-3.6	3.1, 3.1	(2) 3.1, 3.1	(2) 3.1, 3.1	(2) 3.1, 3.1	(2) 3.1, 3.1	(2) 3.1, 3.1	
重量モル 浸透圧濃度	報告結果 mOsm/kg	(2) 124 124	(2) 124, 124	(2) 127, 127	(2) 128, 128	(2) 128, 128 kg	(2) 124, 124	
バイアルの 外観	d.	(2) ^c	(2) ^c	(2) ^c	(2) ^c	(2) ^c	(2) ^c	
保持時間 による同定	標準に 対して 0.98～1.02 の保持時間	1.00 1.00	(2) 1.00 1.00	(2) 1.00 1.00	(2) 1.00 1.00	(2) 1.00 1.00	(2) 1.00 1.00	
アッセイ	表示値の 90～110%	97.8, 97.8	(2) 98.3, 98.3	(2) 99.0, 99.0	(2) 100.1, 100.2	(2) 99.2, 99.2	(2) 97.8, 97.8	
関連物質	任意の単一 の関連物質 について NMT 1.00% 総関連物質 について NMT 3.00%	RRT 0.672: 0.11 RRT 0.672: 0.11 合計: 0.11 合計: 0.11 合計: 0.11	(2) <0.10%, <0.10% 合計: <0.10% 合計: <0.10%	(2) <0.10%, <0.10% 合計: <0.10% 合計: <0.10%	(2) <0.10%, <0.10% 合計: <0.10% 合計: <0.10%	(2) <0.10%, <0.10% 合計: <0.10% 合計: <0.10%	(2) RRT 0.672: 0.11 RRT 0.672: 0.11 合計: 0.11 合計: 0.11 合計: 0.11	
可視域未満 の微粒子	f.		(3) 224,0 150,0 71,0	(3) 224,0 150,0 71,0	(3) 27,0 75,0 139,0	(3) 156,0 150,0 146,0		(3) (I)* 133,0 160,0 68,3
重量減少 (バイアル 5個)	重量減少 NMT 2.5g	(5) 0.0 すべて	(5) 0.0 すべて	(5) 0.0 すべて	(5) 0.0 すべて	(5) 0.0 すべて	(5) 0.0 すべて	
LAL*	NMT 4EU/mL							(I) <0.5 EU/mL
無菌性*								

a. GMPパッチの包装成分：50mL透明、20mm開口、USP 1型ガラス(Wheaton 223745)；テフロン2でコーティングされた灰色ブチルをストッパーとする。4416/50(West 1014 4937)；フリップオフシール、20mm、3766白、8-ブリッジ(West 5420 3028)。

- b. 無色～淡黄色の液体。透明および無粒子
 c. 無色液体。透明および無粒子
 d. バイアルにはひび割れなし、ストッパがしっかりと定位置にあり、漏洩の兆候なし
 e. 両バイアルにはひび割れなし、ストッパがしっかりと定位置にあり、漏洩の兆候なし
 f. 各容器について、10 μm以上の粒子 NMT 6000個；25 μm以上の粒子 NMT 600個

*(I) = 倒立; ** (U) = 直立

【 0 5 9 5 】

(表 1 2 J) 分解物4,6-ビス(プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール(CLXXVIII)のレベル

GMP安定性試験、ロット番号 GMPロット番号04110511

	放出試験 (薬品製造ロット 試料プル)			T = 1ヶ月		T = 3ヶ月		T = 6ヶ月		T = 9ヶ月	
	最初	途中	最後	バイアル 1	バイアル 2	バイアル 1	バイアル 2	バイアル 1	バイアル 2	バイアル 1	バイアル 2
5℃、 周囲相対 湿度、 倒立	0.00	0.00	0.00	0.03	0.03	0.06	0.06	0.08	0.08	0.11	0.11
5℃、 周囲相対 湿度、 直立				NA	NA	NA	NA	0.08	0.08	NA	NA

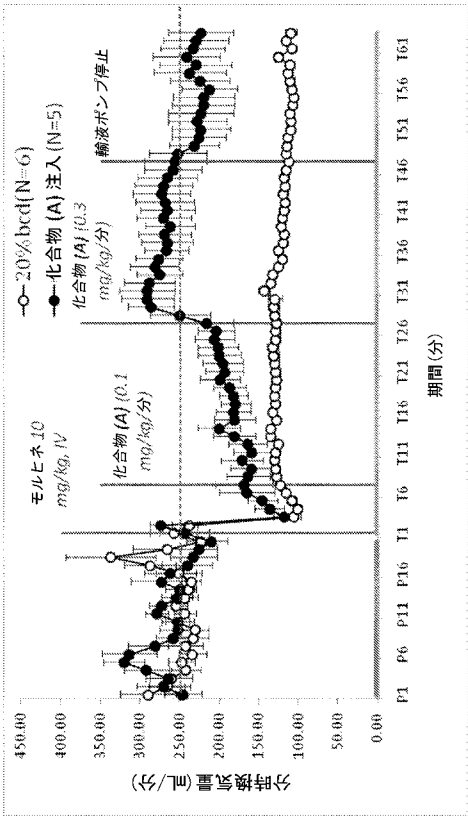
10

【 0 5 9 6 】

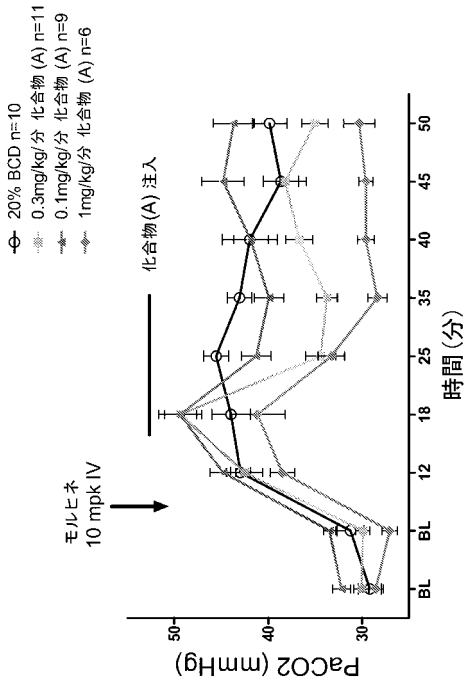
本明細書において引用されるすべての特許、特許出願および刊行物の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。特定の態様を参照して本発明を開示してきたが、当業者が、本発明の真意および範囲を逸脱することなく、本発明の他の態様および変形を考案することができることは明らかである。添付の特許請求の範囲は、すべてのそのような態様および同等の変形を含むものと解釈されるように意図されている。

20

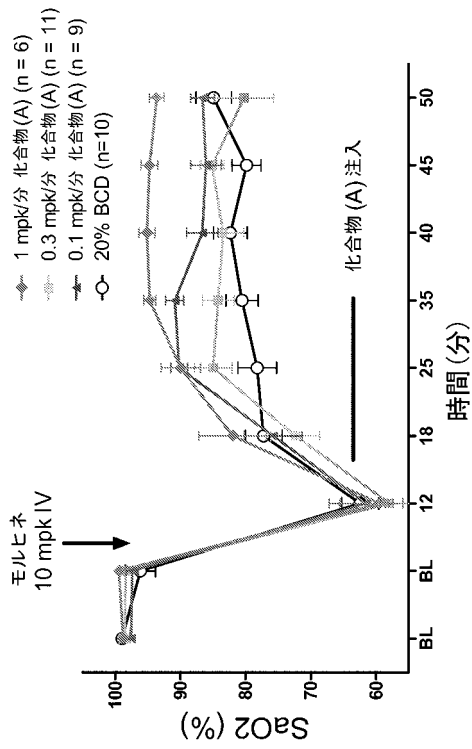
【 図 1 】



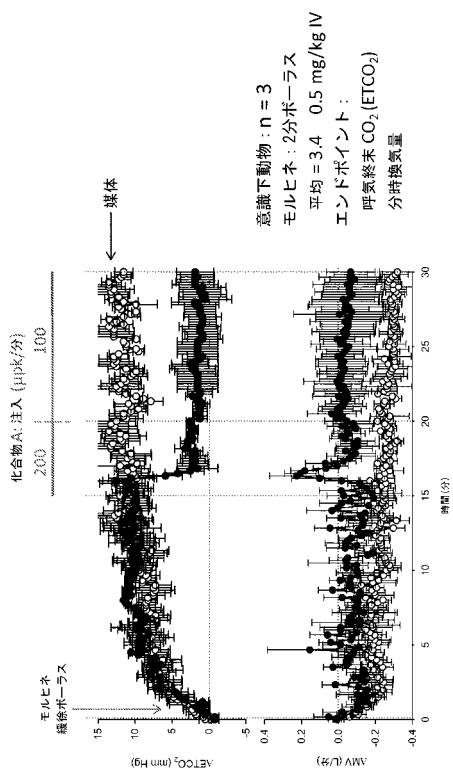
【 図 2 A 】



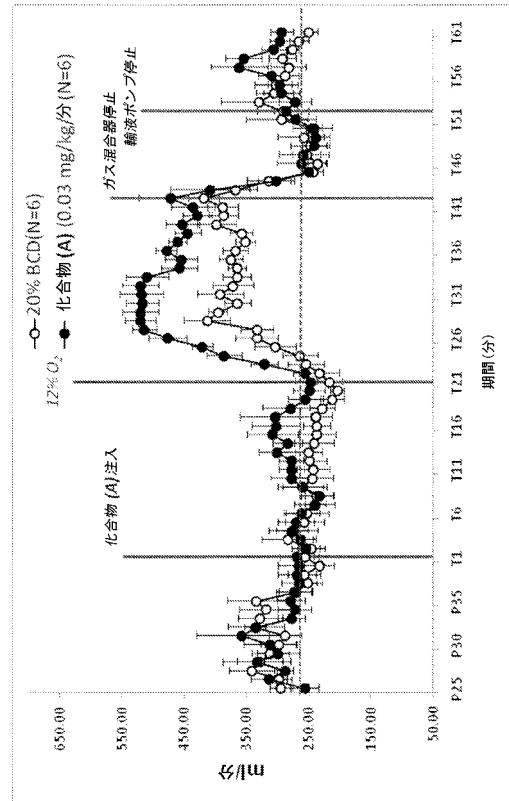
【図 2 B】



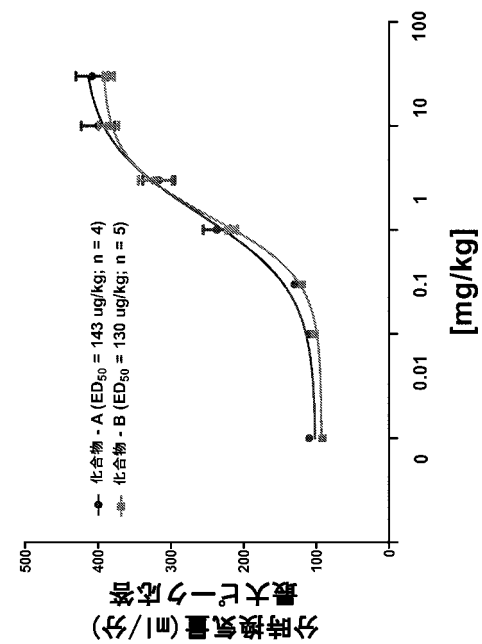
【図 4】



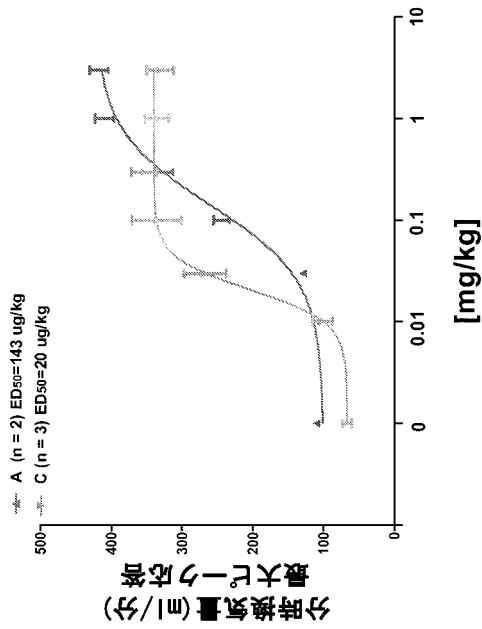
【図 3】



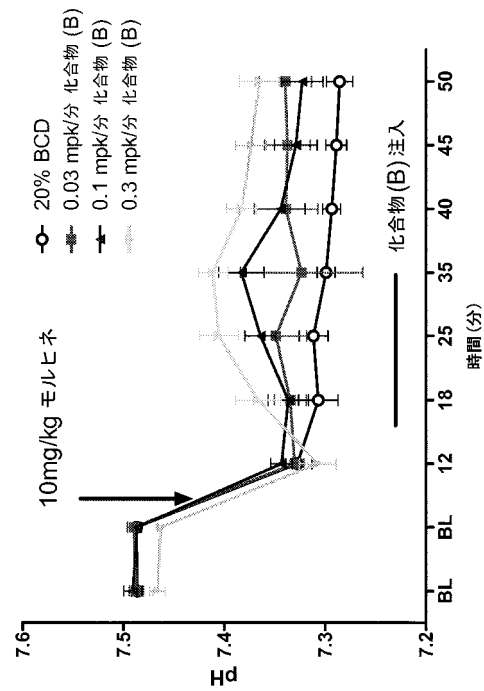
【図 5】



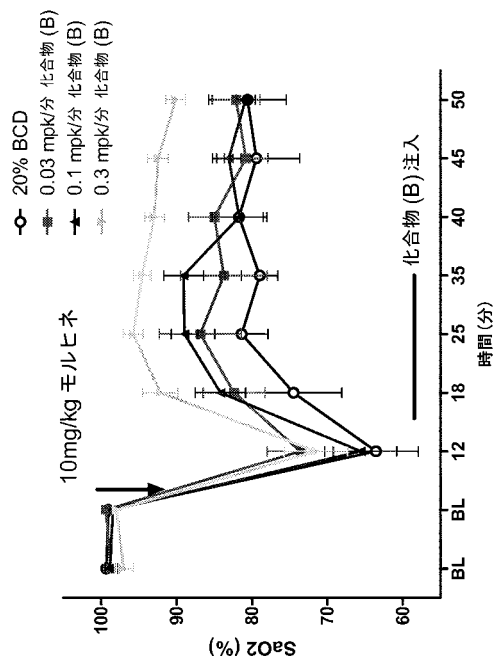
【図 6】



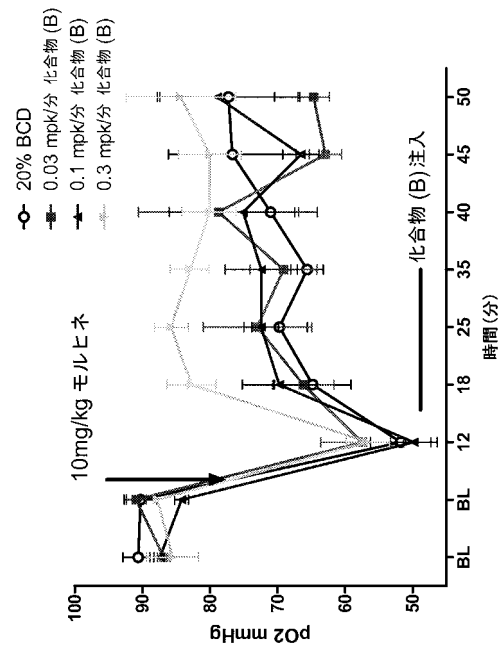
【図 7 A】



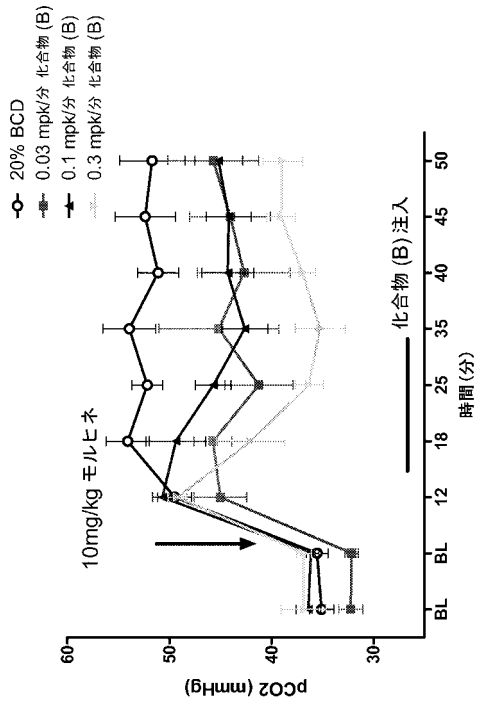
【図 7 B】



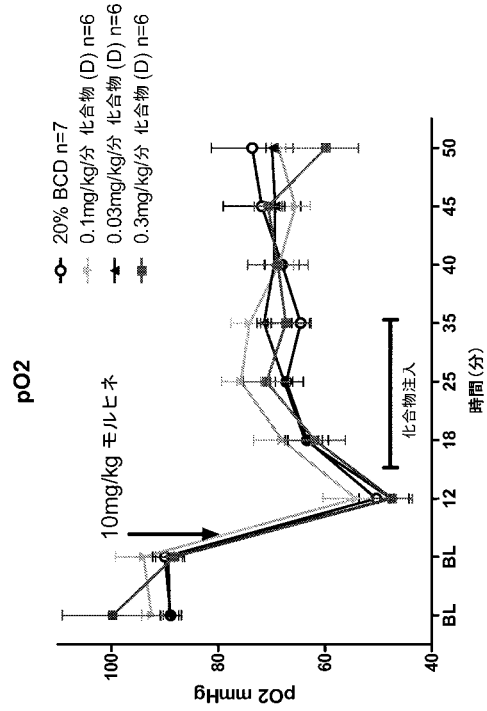
【図 7 C】



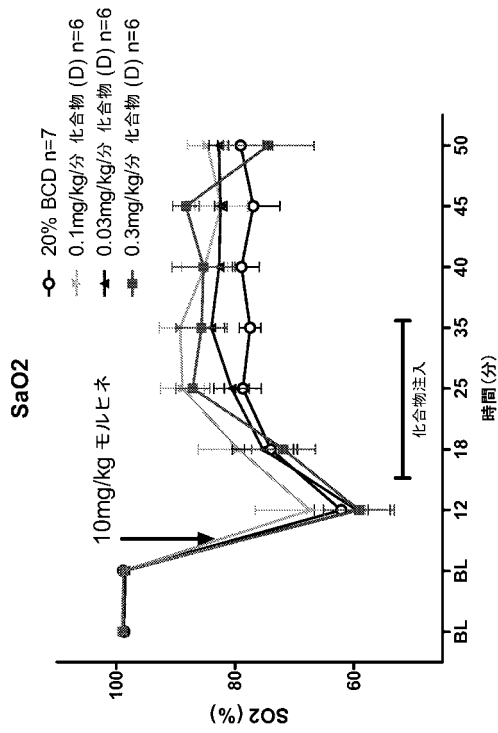
【図 7 D】



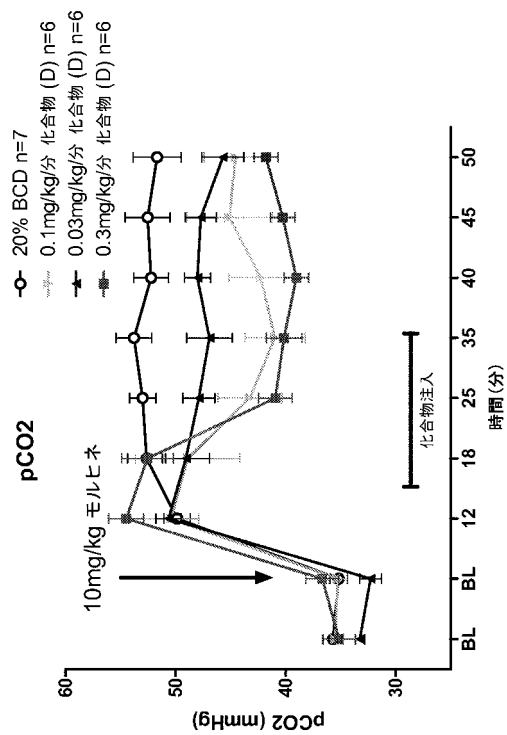
【図 8 A】



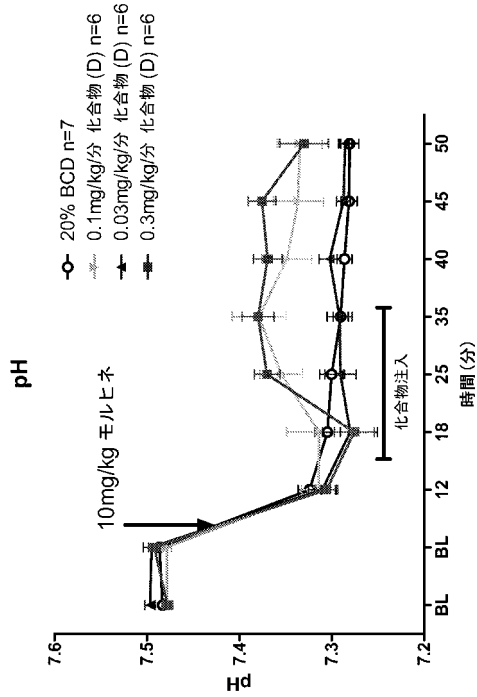
【図 8 B】



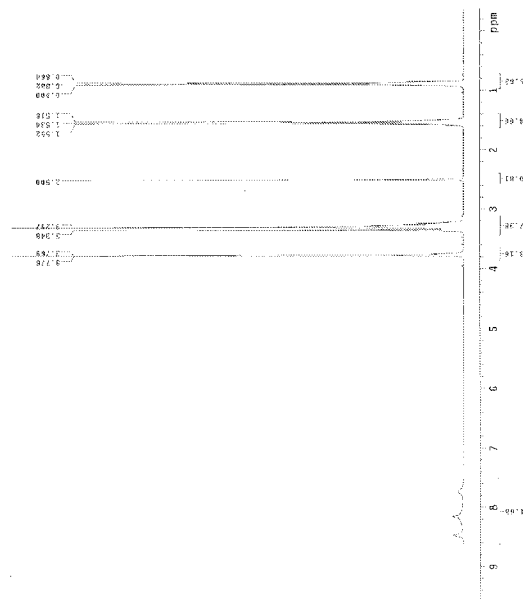
【図 8 C】



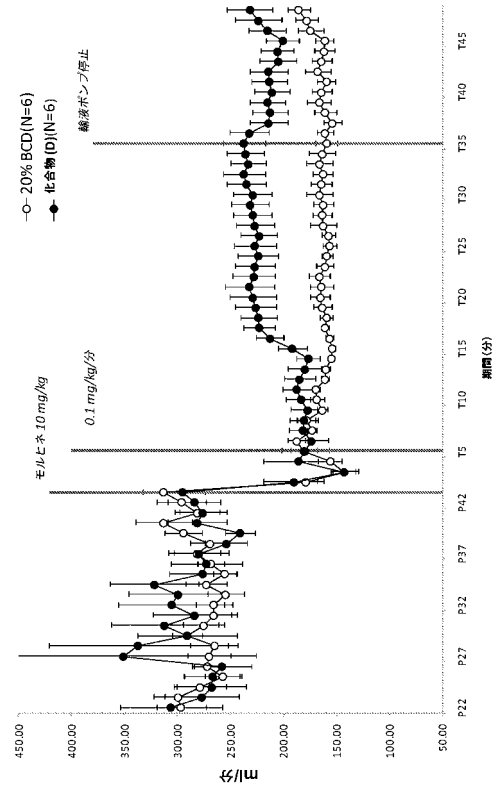
【図 8 D】



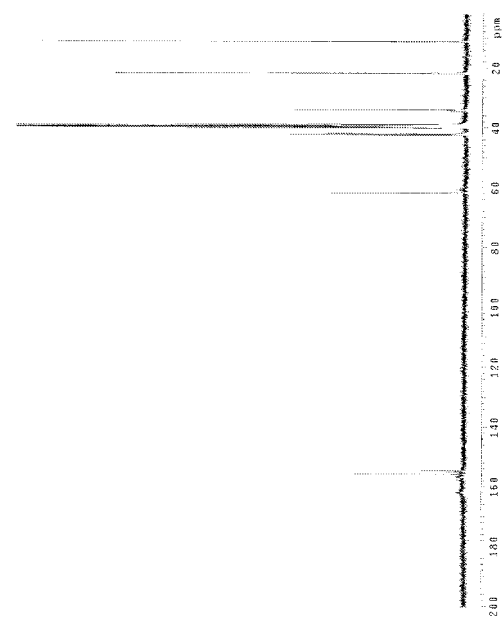
【図 10】



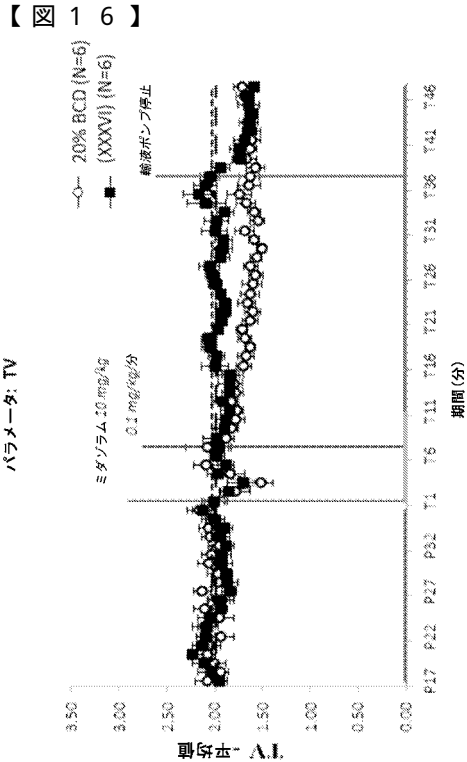
【図 9】



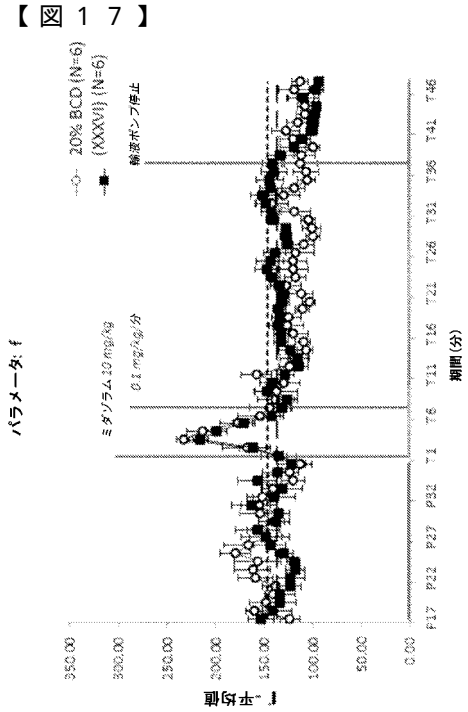
【図 11】



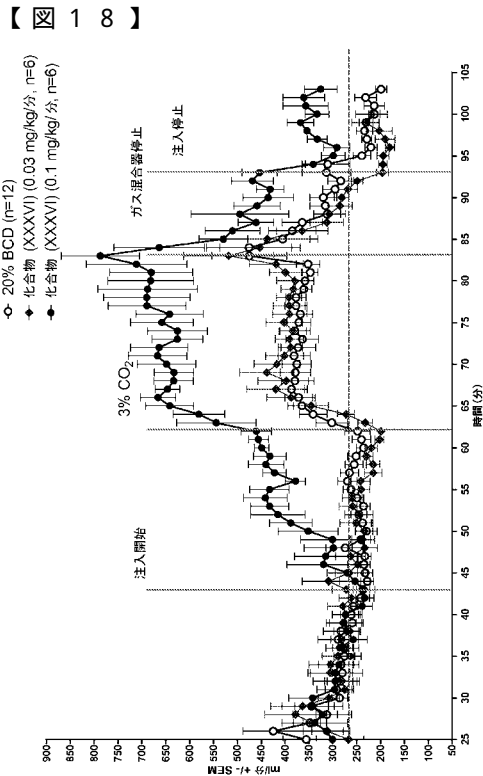
【図 16】



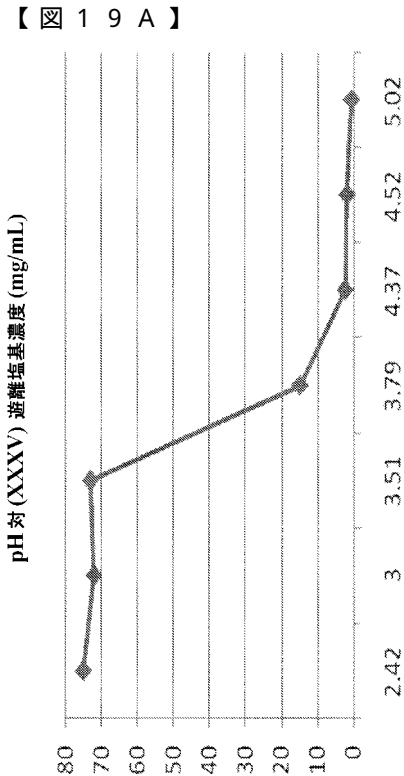
【図 17】



【図 18】

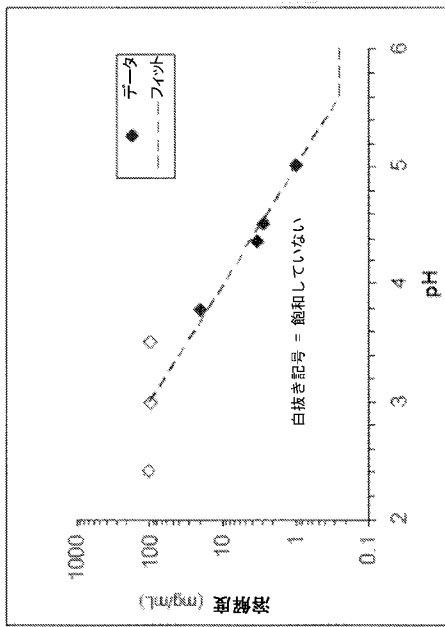


【図 19 A】



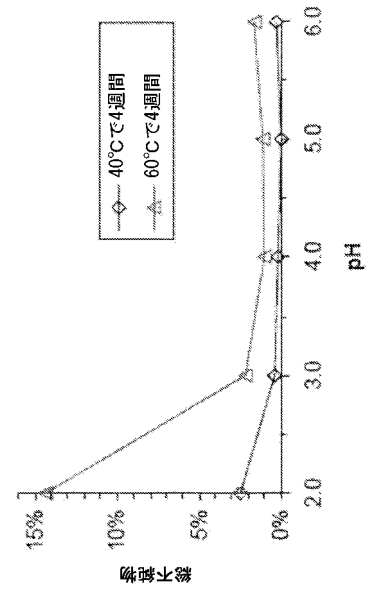
【図 19 B】

(XXXV) の pH 溶解度プロファイル



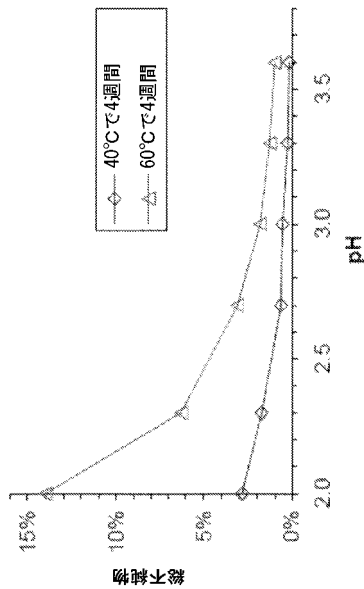
【図 20 A】

分解に対する pH の効果



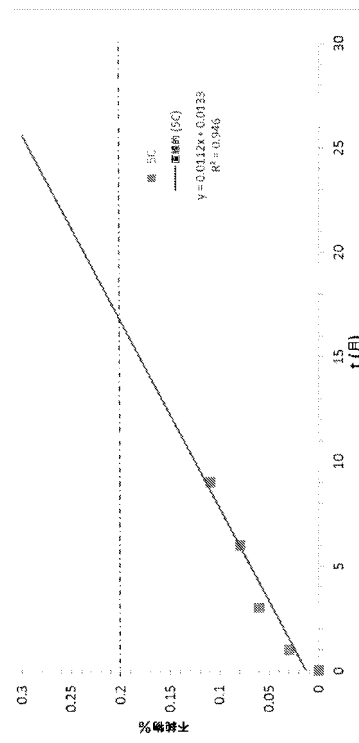
【図 20 B】

分解に対する pH の効果

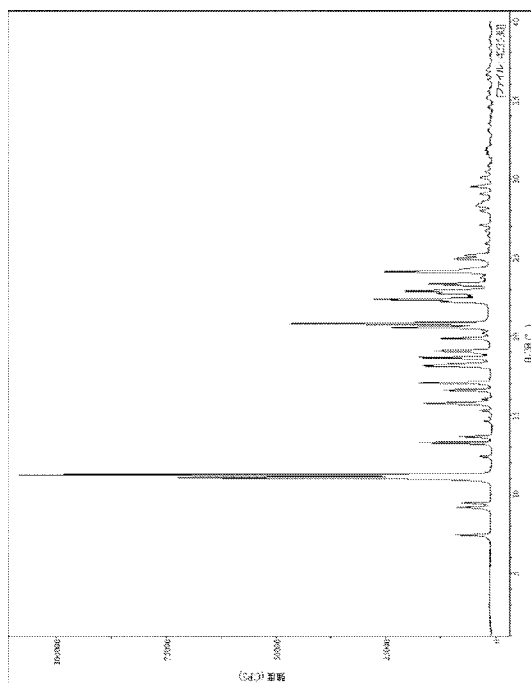


【図 21】

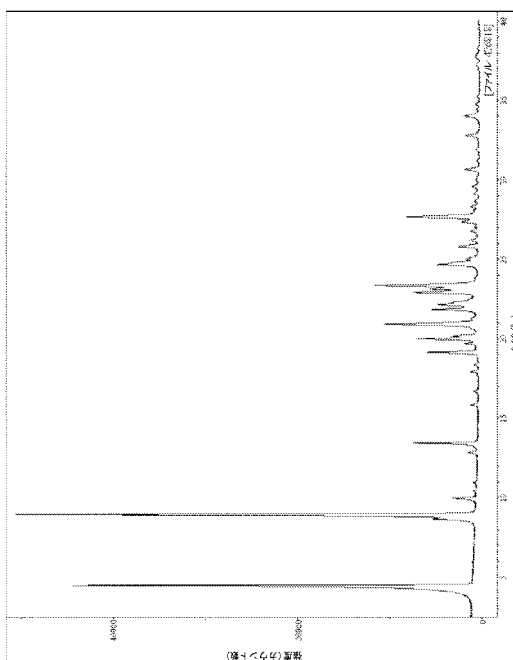
(CLXXVIII) 不純物の形成動態 (RRT0.67)



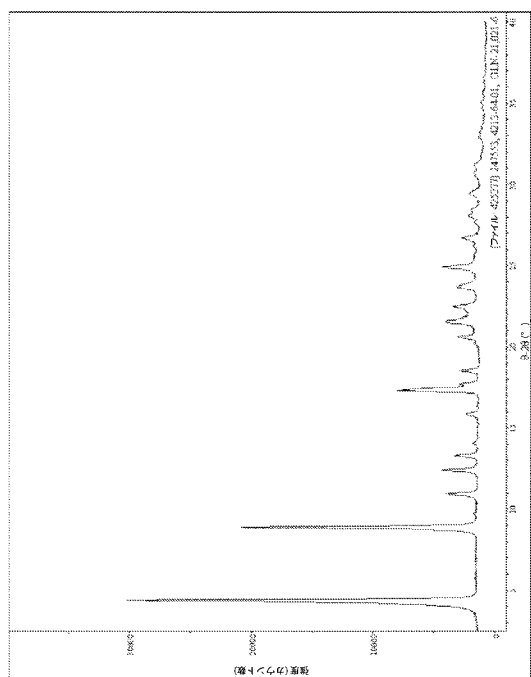
【図 2 2】



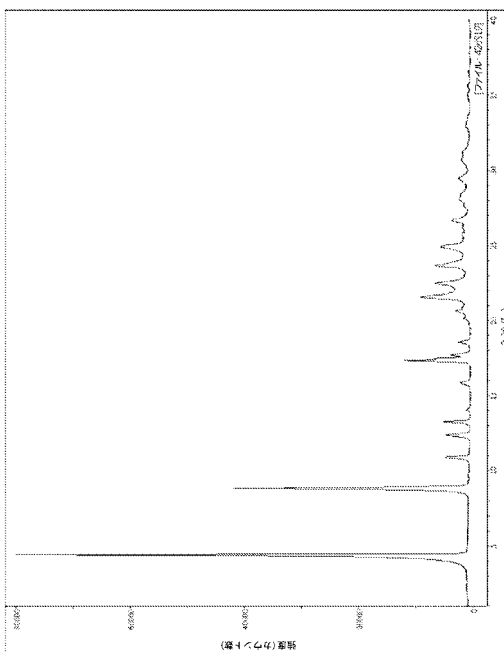
【図 2 3】



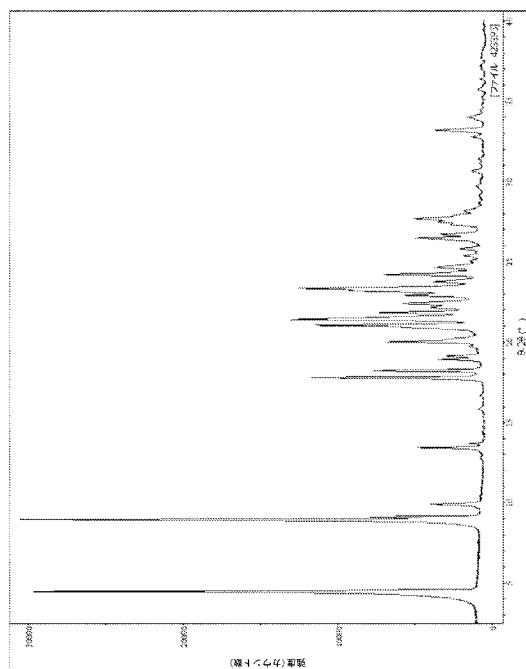
【図 2 4】



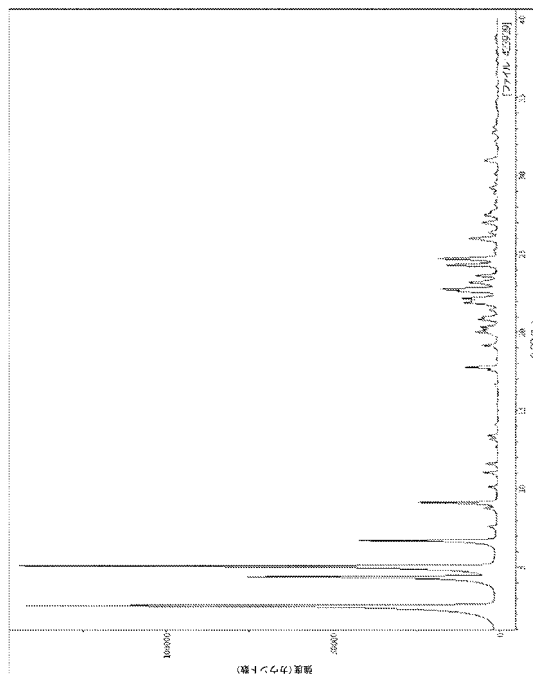
【図 2 5】



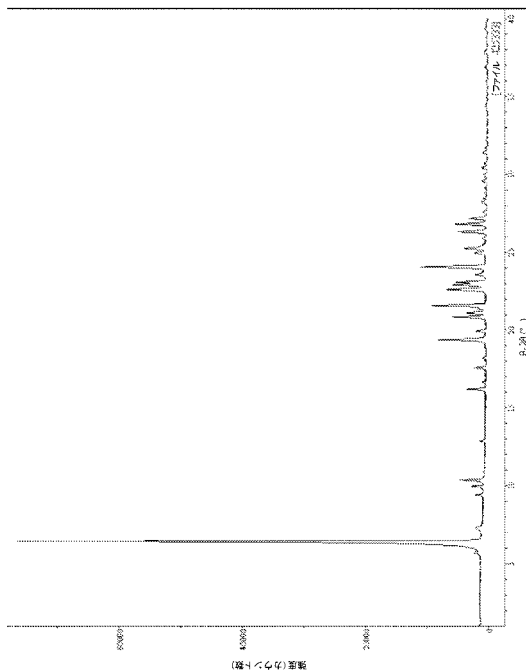
【図 26】



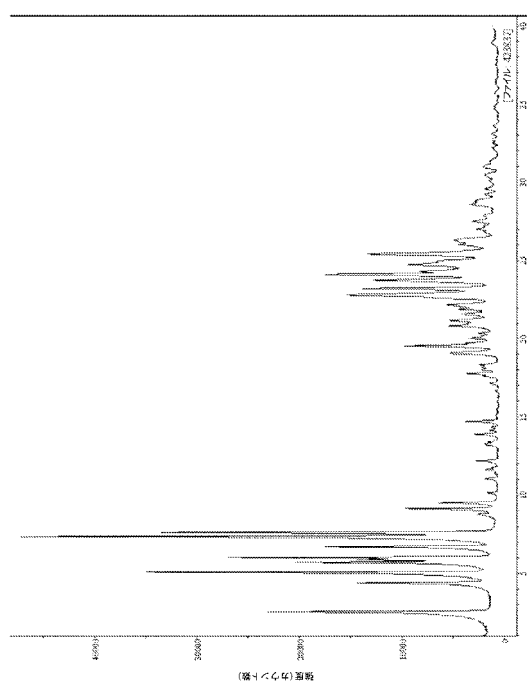
【図 27】



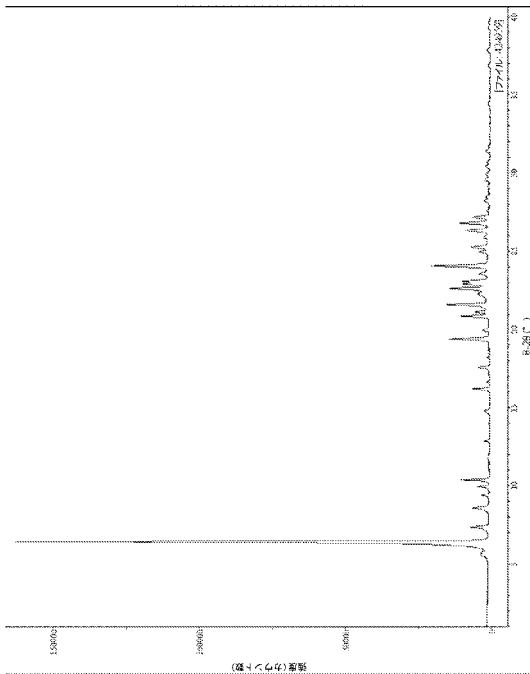
【図 28】



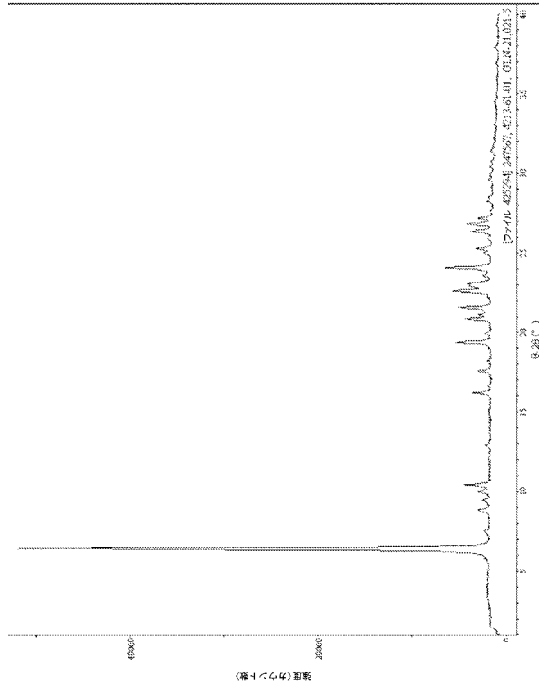
【図 29】



【図 30】

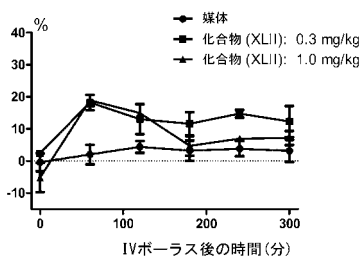


【図 31】



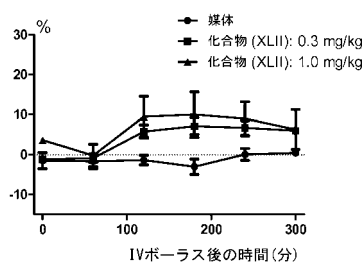
【図 32 A】

呼吸数の変化パーセント



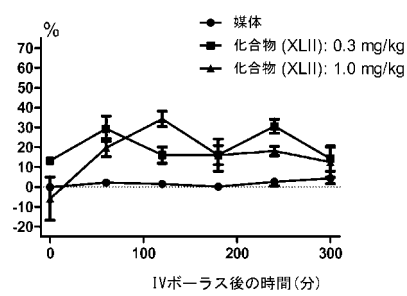
【図 32 B】

一回換気量の変化パーセント

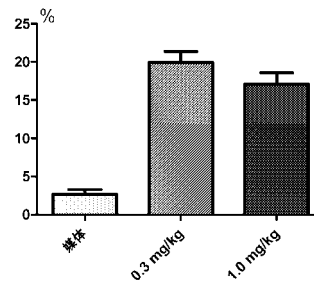


【図 32 C】

分時換気量の変化パーセント

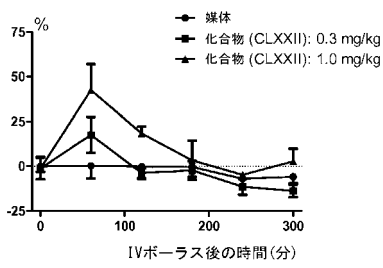


【図 32 D】

化合物 (XLII)
分時換気量の変化の5分平均

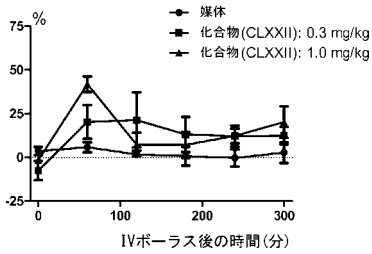
【図 3 3 A】

呼吸数の変化パーセント



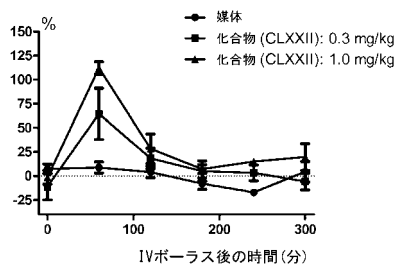
【図 3 3 B】

一回換気量の変化パーセント

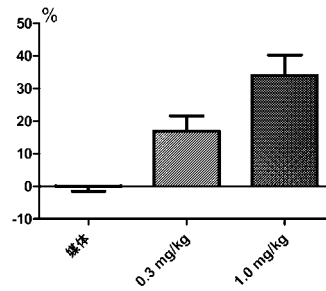


【図 3 3 C】

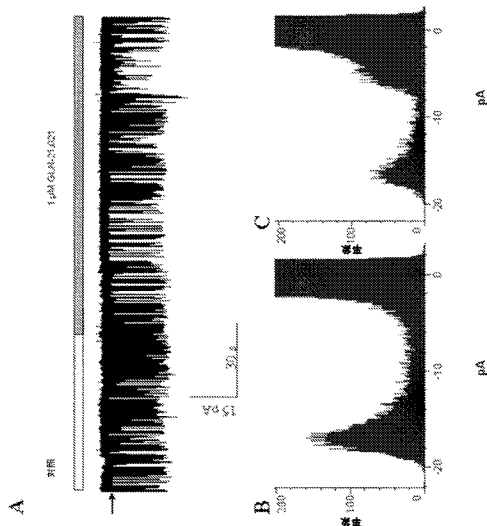
分時換気量の変化パーセント



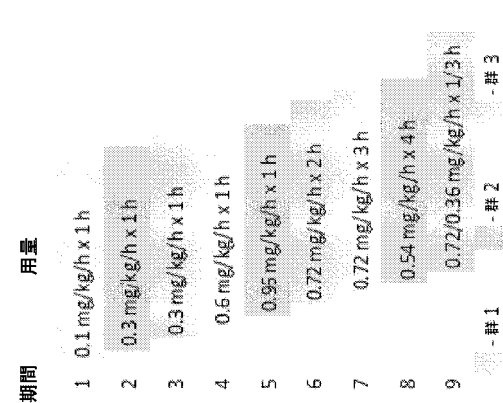
【図 3 3 D】

化合物 (CLXXII)
分時換気量の変化の5分平均

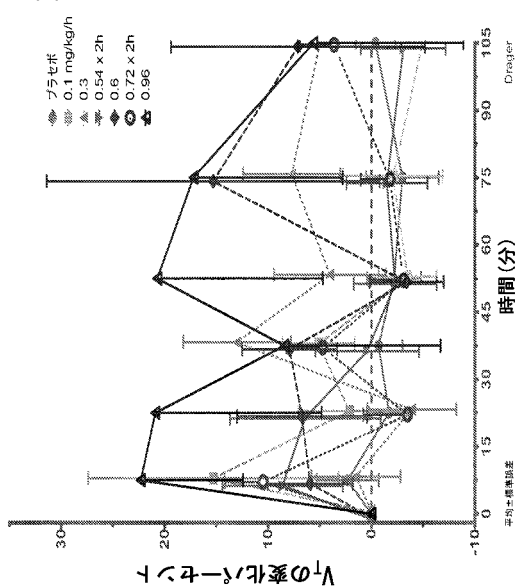
【図 3 4】



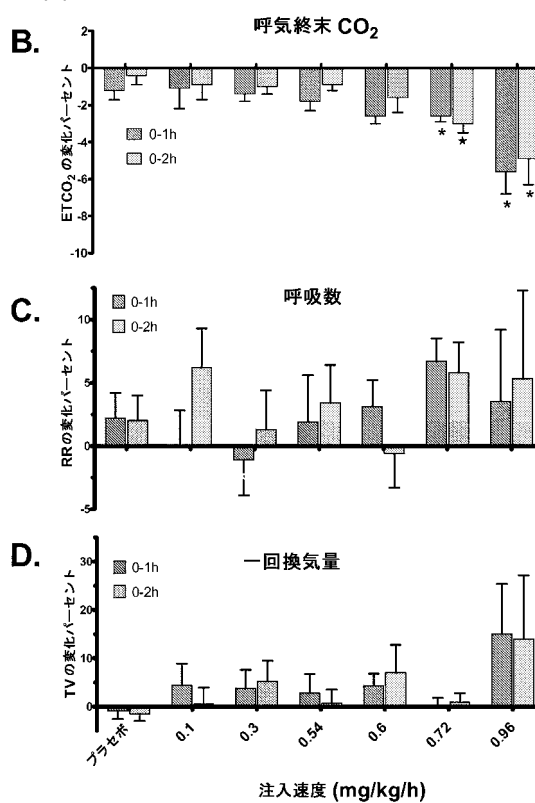
【図 3 5】



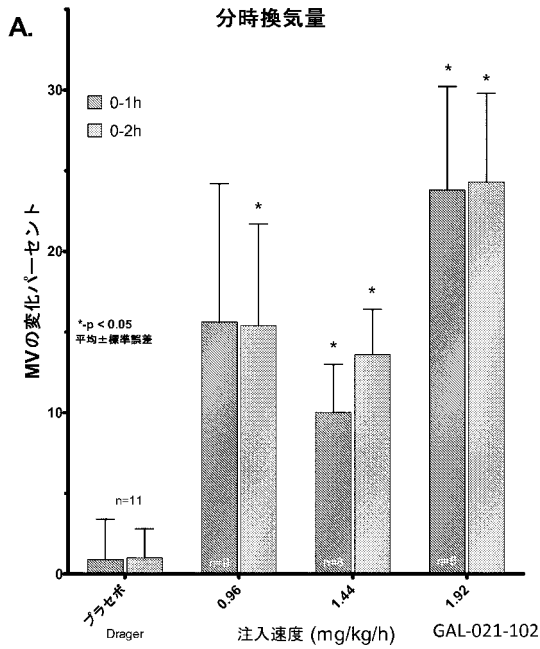
【 図 3 7 】



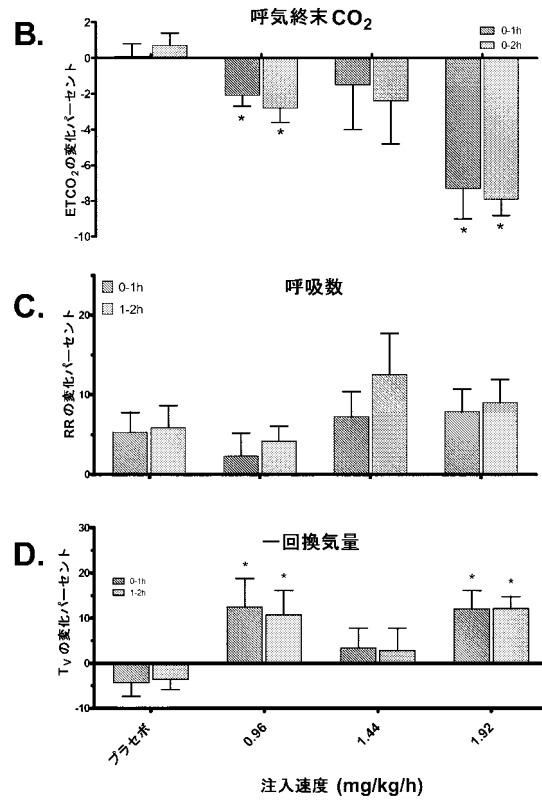
【 図 3 8 - 2 】



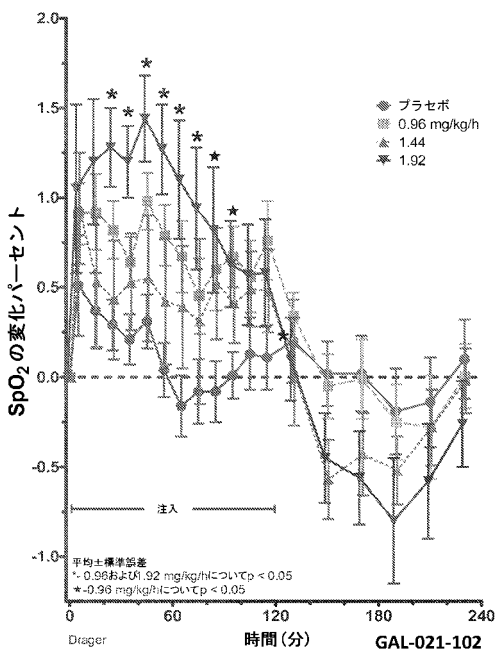
【図 39 - 1】



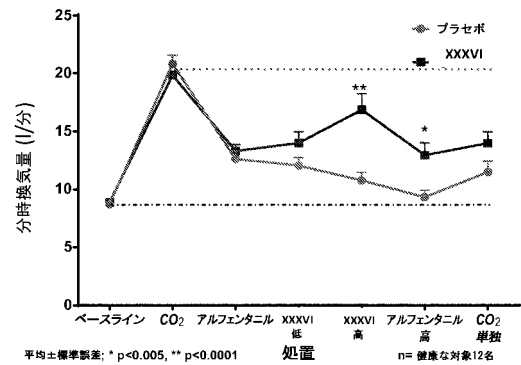
【図 39 - 2】



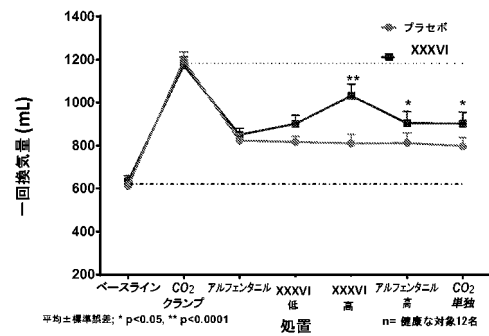
【図 40】



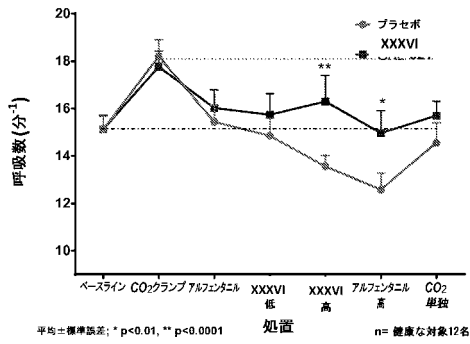
【図 41 A】



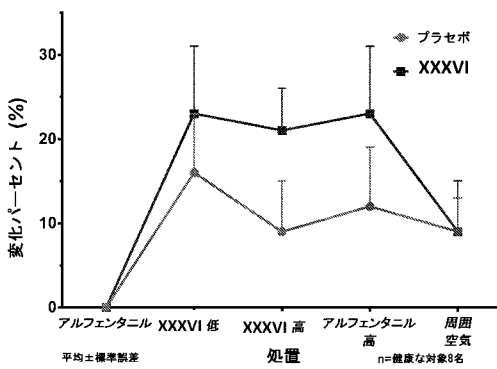
【図 41 B】



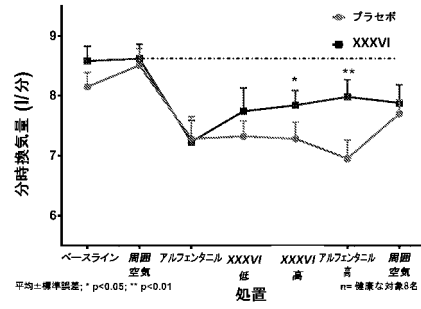
【図 4 1 C】



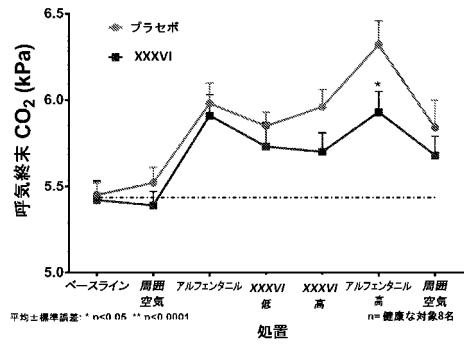
【図 4 2】



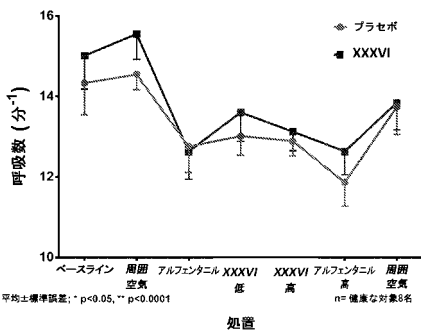
【図 4 3 A】



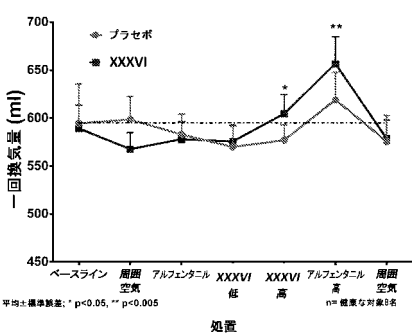
【図 4 3 B】



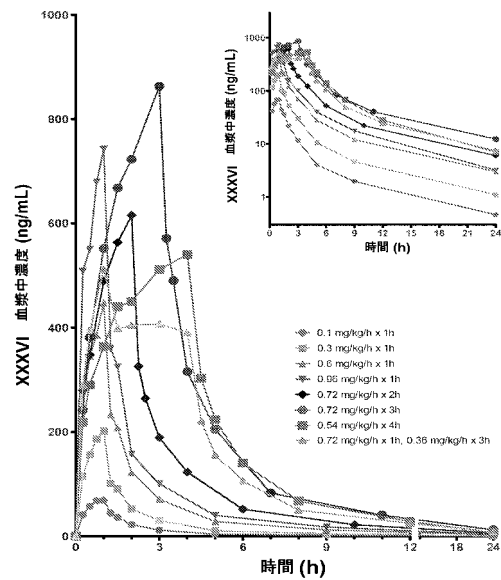
【図 4 3 C】



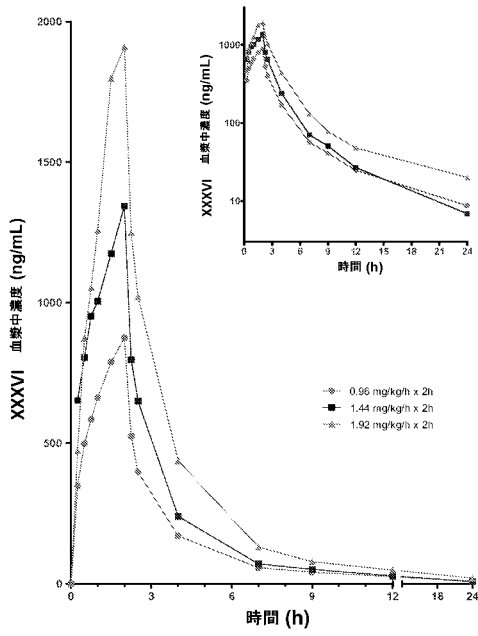
【図 4 3 D】



【図 4 4 A】



【図 4 4 B】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2013/043052

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07D 251/54 (2013.01) USPC - 544/196 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - C07D 251/54, 251/70 (2013.01) USPC - 544/196 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - C07D 251/54, 251/70 (2013.01) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Orbit, STN, Google Scholar		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101 885 707 A (WANG et al) 17 November 2010 (17.11.2010), see machine translation	1-21
A	US 4,842,344 A (HAJEK et al) 10 February 1987 (10.02.1987) entire document	1-21
A	US 2005/0124619 A1 (TIMMER et al) 09 June 2005 (09.06.2005) entire document	1-21
A	US 4,269,832 A (TOMCUFCIK et al) 26 May 1981 (26.05.1981) entire document	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 November 2013		Date of mailing of the international search report 06 DEC 2013
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2013/043052

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Extra Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-21

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2013/043052

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: Claims 1-3 are drawn to a composition comprising at least one compound selected from the compounds as provided in claim 1

Group II: Claims 4-12 are drawn to a method of preventing or treating a breathing control disorder or disease

Group III: Claims 13-21 are drawn to a method of preventing destabilization or stabilizing breathing rhythm

Group IV: claims 22-51 are drawn to a compound of Formula XXXV.

Group V: Claims 52-55 are drawn to a method of reducing or minimizing the open channel fraction of the potassium maxi-K or BK channel.

Group VI: Claims 56-60 are drawn to a method of inhibiting the TASK-1 (KCNK3) channel.

Group VII: Claims 61-69 are drawn to a method of increasing minute ventilation.

The first invention of Group I+ is restricted to a composition comprising N-(2,4-bis-n-propylamino)-N-(6-methylamino)-[1,3,5]triazine (CLXXII). Should an additional fee(s) be paid, Applicant is invited to elect additional formulas to be searched in a specified combination. The exact claims searched will depend on Applicant's election. An exemplary election would be a composition comprising N-(2,4,6-tris-n-propylamino)-[1,3,5]triazine (CLXXIII). It is believed that claims 1-21 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the CLXXII compound.

The inventions listed as Groups I+ through VII do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Group I+ formulas do not share a significant structural element that is responsible for the represented effect of regulating breathing disorders requiring the selection of alternate compounds.

The special technical features of the Group I+, a composition comprising at least one compound selected from the group consisting of: N-(2,4-bis-n-propylamino)-N-(6-methylamino)-[1,3,5]triazine (CLXXII), N-(2,4,6-tris-n-propylamino)-[1,3,5]triazine (CLXXIII), N-(2,4,6-tris-n-propylamino)-1,3-pyrimidine (CLXXIV), N-(2,4-bis-n-propylamino)-N-(6-l-propylamino)-1,3-pyrimidine (CLXXV), a salt thereof, and any combinations thereof are not found in Groups II through VII; the special technical features of Group II, a method of preventing or treating a breathing control disorder or disease by administering a pharmaceutical formulation are not found in Group I+ and Groups III through VII; the special technical features of Group III, a method of preventing destabilization or stabilizing breathing rhythm are not found in Groups I+, II and IV through VII; the special technical features of Group IV, a composition comprising N-(2,4,6-bis-n-propylamino)-[1,3,5]triazine-2-yl)-N,O-dimethyl-hydroxylamine (XXXV) or a salt thereof are not found in Groups I+ through III and V through VII; and the special technical features of Group V, method of reducing or minimizing the open channel fraction of the potassium maxi-K or BK channel are not found in Groups I+ through IV, VI and VII; the special technical features of Group VI, a method of inhibiting the TASK-1 (KCNK3) channel are not found in Groups I+ through V and VII; the special technical features of Group VII a method of increasing minute ventilation are not found in Groups I+ through VI.

Groups I+ through VII share the technical features of a composition comprising at least one compound selected from the group consisting of: N-(2,4-bis-n-propylamino)-N-(6-methylamino)-[1,3,5]triazine (CLXXII), N-(2,4,6-tris-n-propylamino)-[1,3,5]triazine (CLXXIII), N-(2,4,6-tris-n-propylamino)-1,3-pyrimidine (CLXXIV), N-(2,4-bis-n-propylamino)-N-(6-l-propylamino)-1,3-pyrimidine (CLXXV), a salt thereof, and any combinations thereof. However, these technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, CN 101885707 A to Wang et al. (hereafter Wang) teaches a composition (Claim 17, translation, active ingredient in a pesticide; Page 28, translation, "Pharmaceutical treatment: Using an analytical balance (0.0001 g) was weighed mass of the original drug, plus 0.1% Tween-80 in a solvent (DMF), formulated into a 5% preparation.") comprising N-(2,4,6-tris-n-propylamino)-[1,3,5]triazine (CLXXIII) (Pgs. 12-13, translation, "Example 4 Preparation of Formula I-frame triazine derivative of the general formula (4). The 3.90g (66mmol) of n-propylamine, and 8.28g (60 mmol) of potassium carbonate was dissolved in 100 ml of water and placed in a 250 ml two bottle, 1.84g (10 mmol) of cyanuric chloride dissolved in 20 ml DMF, to two drops bottle plus cyanuric chloride in DMF, 100 C stirred for 40 hours. Extracted with ether (3 x 80 ml), the organic phase was washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, the solvent spin dry column chromatography. To give a white solid 1.02g, 40.5% yield. The structure of the general formula II triazine derivative (4). Elemental analysis: MF C₁₂H₂₄N₆, molecular weight 252 Calculated: C 57.11 H 9.59 N 33.30; Found: C 57.21 H 9.61 N 33.06 NMR: 3.29 (d, J = 7.2Hz, 12H), 2.15 (m, J = 6.9Hz, 6H), 0.90 (d, J = 6.9Hz, 36H); 165.41, 55.77, 27.40, 20.55. MS: [M + H]⁺ 253. Show that the structure of the compound is correct." Hence the reaction of n-propylamine with cyanuric chloride would give a compound of N-(2,4,6-tris-n-propylamino)-[1,3,5]triazine).

<Continued in next Extra Sheet>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2013/043052

Groups I+ through VII share the technical feature of a compound having a core structure of an amino substituted [1,3,5]triazine as in Formula I. However, these technical features do not represent a contribution over the prior art. Specifically, Wang teaches a core structure of an amino substituted [1,3,5]triazine (Para. [0005]-[0008], original; Claims 1 and 2, translated). Further, Wang teaches the compound N-(2,4,6-tris-n-propylamino)-[1,3,5]triazine (CLXXIII) (Pgs. 12-13, translation, "Example 4 Preparation of Formula I-frame triazine derivative of the general formula (4). The 3.90g (66 mmol) of n-propylamine, and 8.28g (60mmol) of potassium carbonate was dissolved in 100ml of water and placed in a 250 ml two bottle, 1.84g (10 mmol) of cyanuric chloride dissolved in 20 ml DMF, to two drops bottle plus cyanuric chloride in DMF, 100 C stirred for 40 hours. Extracted with ether (3 x 80 ml), the organic phase was washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, the solvent spin dry column chromatography. To give a white solid 1.02g, 40.5% yield. The structure of the general formula II triazine derivative (4). Elemental analysis: MF C₁₂H₂₄N₆, molecular weight 252 Calculated: C 57.11 H 9.59 N 33.30; Found: C 57.21 H 9.61 N 33.06 NMR: 3.29 (d, J = 7.2Hz, 12H), 2.15 (m, J = 6.9Hz, 6H), 0.90 (d, J = 6.9Hz, 36H); 165.41,55.77,27.40,20.55. MS: [M + H]⁺ 253. Show that the structure of the compound is correct." Hence the reaction of n-propylamine with cyanuric chloride would give a compound of N-(2,4,6-tris-n-propylamino)-[1,3,5]triazine).

The inventions listed in Groups I+ through VII therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K	31/433	
A 6 1 K 31/522	(2006.01)	A 6 1 K	31/522	
A 6 1 K 31/57	(2006.01)	A 6 1 K	31/57	
A 6 1 K 31/352	(2006.01)	A 6 1 K	31/352	
A 6 1 K 31/05	(2006.01)	A 6 1 K	31/05	
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/5355	(2006.01)	A 6 1 K	31/5355	
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. テフロン

- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 マニオン ジェイムズ シー .
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 プレーンズボロ クライズデール コート 2
- (72)発明者 ダックス スコット エル .
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 ランデンバーグ クウェイル ドライブ 3
- (72)発明者 マッキンタイアー ダンカン ユアン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 スコッチ プレーンズ ベイベリー レーン 2 1 2 7
- (72)発明者 ゴールダー フランシス ジョン
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 フィラデルフィア ペンズ ランディング サウス 1 5 ビー
- (72)発明者 マクラウド ジェイムズ フランシス
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 ハットボロ ジャクソンビル ロード 2 3 7 1 5 3 エフ
- Fターム(参考) 4C076 AA12 DD30Z DD43Q FF12 FF36 FF61 FF63

4C084 AA19 ZA591 ZC412

4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 BC42 BC64 BC72 BC86 CB05 CB07

CB15 CB22 DA10 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA12 GA13

GA15 MA01 MA02 MA04 MA05 MA52 MA57 MA60 MA63 MA66

MA70 NA03 NA05 NA14 ZA59 ZC41

4C206 AA01 CA19 MA02 MA04 NA05 ZA59