

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6449870号
(P6449870)

(45) 発行日 平成31年1月9日(2019.1.9)

(24) 登録日 平成30年12月14日(2018.12.14)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 241/30	(2006.01)	C07D 241/30	C S P
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12	
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12	
A61K 31/4965	(2006.01)	A61K 31/4965	

請求項の数 13 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-524740 (P2016-524740)
(86) (22) 出願日	平成26年7月1日(2014.7.1)
(65) 公表番号	特表2016-526563 (P2016-526563A)
(43) 公表日	平成28年9月5日(2016.9.5)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2014/063947
(87) 國際公開番号	W02015/003958
(87) 國際公開日	平成27年1月15日(2015.1.15)
審査請求日	平成29年7月3日(2017.7.3)
(31) 優先権主張番号	13175552.2
(32) 優先日	平成25年7月8日(2013.7.8)
(33) 優先権主張國	欧洲特許庁(EP)

(73) 特許権者	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツUNG ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュト ラーゼ 173
(74) 代理人	100086771 弁理士 西島 孝喜
(74) 代理人	100088694 弁理士 弟子丸 健
(74) 代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

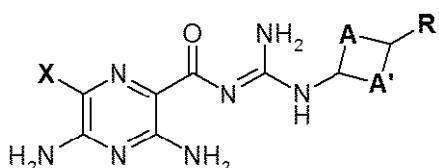
(54) 【発明の名称】肺および気道の疾患を処置するための上皮性ナトリウムチャネルの阻害剤としてのアミロライド型化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩。

【化1】



(I)

(式中、

AおよびA'は、互いに独立して、-CH₂-または-CH₂-CH₂-であり、Rは、-NR¹R²、-NR³R⁴R⁵⁽⁺⁾Z₁(-)、および-O-R¹³から選択され、Xは、ハロゲンを表し、

Z₁(-)は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオンを表し、Z₂(-)は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオンを表し、Z₃(-)は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオンを表し、Z₄(-)は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオンを表し、R¹およびR²は、互いに独立して、H、-C(NH₂)NH、-CN(CH₃)₂N(CH₃)₂⁺Z₂⁻、-C₁₋₃-アルキル、-

10

20

C_{2-4} - アルキル - $N(C_3H_3)_2$ 、 $-C_{1-3}$ - アルキル - フェニル - R^{12} 、 $-C_{1-3}$ - アルキル - $COOH$ 、 $-C_{1-4}$ - アルキル - $CO - Y^2 - R^{11}$ 、 $-CO - \text{フェニル} - CO - O - R^{13}$ 、 $-CO - C_{1-4}$ - アルキル、 $-CO - C_{1-3}$ - アルキル - NR^6R^7 、 $-CO - C_{1-3}$ - アルキル - $N(C_3H_3)_3^+Z_3^-$ 、 $-CO - C_{1-4}$ - アルキル - $Y^1 - R^9$ 、 $-CO - O - C_{1-4}$ - アルキル - R^8 、 $-CO - NH - C_{3-7}$ - シクロアルキル、 $-CO - NH - C_{1-4}$ - アルキル、 $-CH_2 - CO - O - C_{1-3}$ - アルキル、 $-CH_2 - CO - O - C_{1-3}$ - アルキル - フェニルおよび $-SO_2 - R^{10}$

から選択され、

R^6 は、 $-C_{1-3}$ - アルキル、 H 、 $-C_{1-4}$ - アルキル - OH 、 $-CH_2 - CO - O - C_{1-3}$ - アルキル、および $-CH_2COOH$ から選択され、10

R^7 は、 $-C_{1-3}$ - アルキル、 $-CO - O - C_{1-3}$ - アルキル、 $-C_{1-4}$ - アルキル - OH 、 H 、 $-CH_2 - CO - O - C_{1-3}$ - アルキル、および $-CH_2COOH$ から選択され、

R^8 は、 H またはフェニルを表し、

R^9 は、 H 、 $-C_{1-3}$ - アルキル、 OH 、 $-NR^6R^7$ 、および $=O$ から選択され、

R^{10} は、 C_{1-3} - アルキルまたは置換されていてもよいN含有非芳香族複素環であり、

R^{11} は、 H 、 C_{1-3} - アルキル、 $=O$ 、 $-N(C_3H_3)_2$ 、および $-N(C_3H_3)_3^+Z_4^-$ から選択され、

R^{12} は、 H 、ハロゲン、 $-COOH$ 、 C_{1-4} - アルキル基の2、3、または4位において $-N(C_{1-3}-\text{アルキル})_2$ または $-N(C_{1-3}-\text{アルキル})_3^+Z_4^-$ で置換されていてもよい $-PO(O-C_{1-4}-\text{アルキル})OH$ 、および $-PO(O-C_{1-4}-\text{アルキル})_2$ 、 $-PO(OH)_2$ から選択され、20

R^{13} は、 H または C_{1-4} - アルキルから選択され、

Y^1 は、置換されていてもよい5 ~ 8員のN含有非芳香族複素環、 $-N(C_{1-3}-\text{アルキル}) - C_{2-4}$ - アルキル - $N(C_{1-3}-\text{アルキル})_2$ 、および $-N(C_{1-3}-\text{アルキル}) - C_{2-4}$ - アルキル - $N^+(C_{1-3}\text{アルキル})_3Z_1^{(-)}$ から選択され、

Y^2 は、置換されていてもよい5 ~ 8員のN含有非芳香族複素環であり、

または R^1 および R^2 は、それらが付着している窒素原子と一緒に、ピペラジノ、モルホリノ、ピペリジノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ - 1 - オキシド、チオモルホリノ - 1, 1 - ジオキシド、ジアゼパン、およびピロリジノからなる群から選択される、少なくとも1個のNを含有しており且つ1個または複数のヘテロ原子を含有してもよい、置換されていてもよい4 ~ 7員の複素環であり、前記窒素原子は、フェニル、 C_{1-3} - アルキルスルホニル、 C_{1-3} - アルキル、および $-CO - C_{1-3}$ - アルキルの中から選択される基で置換されていてもよく、30

R^3 、 R^4 、 R^5 は、互いに独立して、 $-C_{1-3}$ - アルキルを表す)

【請求項2】

AおよびA'が、いずれも $-CH_2 - CH_2$ であり、

Rが、 $-NR^1R^2$ または $-NR^3R^4R^5(+X^{(-)})$ を表し、

Xが、ハロゲンを表し、

R^1 および R^2 が、互いに独立して、

H 、 $-C(NH_2)NH$ 、 $-CN(C_3H_3)_2N(C_3H_3)_2^+Z_2^-$ 、 $-C_{1-3}$ - アルキル、 $-C_{2-4}$ - アルキル - $N(C_3H_3)_2$ 、 $-C_{1-3}$ - アルキル - フェニル - R^{12} 、 $-C_{1-3}$ - アルキル - $COOH$ 、 $-C_{1-4}$ - アルキル - $CO - Y^2 - R^{11}$ 、 $-CO - \text{フェニル} - CO - O - R^{13}$ 、 $-CO - C_{1-4}$ - アルキル、 $-CO - C_{1-3}$ - アルキル - NR^6R^7 、 $-CO - C_{1-3}$ - アルキル - $N(C_3H_3)_3^+Z_3^-$ 、 $-CO - C_{1-4}$ - アルキル - $Y^1 - R^9$ 、 $-CO - O - C_{1-4}$ - アルキル - R^8 、 $-CO - NH - C_{3-7}$ - シクロアルキル、 $-CO - NH - C_{1-4}$ - アルキル、 $-CH_2 - CO - O - C_{1-3}$ - アルキル - フェニル、 $-SO_2 - R^{10}$

から選択され、

R^6 が、 $-C_{1-3}$ - アルキル、 H 、 $-C_{1-4}$ - アルキル - OH 、 $-CH_2 - CO - O - C_{1-3}$ - アルキル、および $-CH_2COOH$ から選択され、50

R⁷が、 - C₁₋₃ - アルキル、 - CO - O - C₁₋₃ - アルキル、 - C₁₋₄ - アルキル - OH
、 H、 - CH₂ - CO - O - C₁₋₃ - アルキル、 および - CH₂COOH から選択され、

R⁸が、 Hまたはフェニルから選択され、

R⁹が、 H、 - C₁₋₃ - アルキル、 - OH、 - NR⁶R⁷、 および = O から選択され、

R¹⁰が、 C₁₋₃ - アルキルまたは置換されていてもよいN含有非芳香族複素環を表し、

R¹¹が、 H、 - C₁₋₃ - アルキル、 = O、 - N(CH₃)₂、 および - N(CH₃)₃⁺X⁻ から選択され、

R¹²が、 Hまたはハロゲンを表し、

R¹³が、 Hまたは - C₁₋₄ - アルキルを表し、

Y¹が、 置換されていてもよい5 ~ 8員のN含有非芳香族複素環であり、

10

Y²が、 置換されていてもよい5 ~ 8員のN含有非芳香族複素環であり、

またはR¹およびR²が、 それらが付着している窒素原子と一緒に、少なくとも1個のN原子を含有する置換されていてもよい4 ~ 7員の複素環であり、

R³、 R⁴、 R⁵が、 互いに独立して、 - C₁₋₃ - アルキルから選択される、

請求項1に記載の式(I)の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項3】

Rが、 - NR¹R²を表す、

請求項1または2に記載の式(I)の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩。

20

【請求項4】

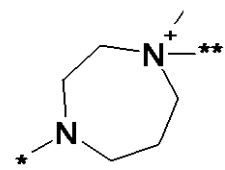
R¹およびR²が、 互いに独立して、 H、 - C₁₋₄ - アルキル - CO - Y² - R¹¹、 または - CO - C₁₋₄ - アルキル - Y¹ - R⁹ であり、

R⁹が、 H、 - C₁₋₃ - アルキル、 - OH、 - NR⁶R⁷、 および = O から選択され、

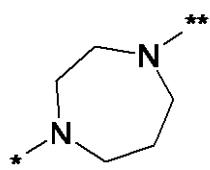
R¹¹が、 H、 - C₁₋₃ - アルキル、 = O、 - N(CH₃)₂、 および - N(CH₃)₃⁺X⁻ から選択され、

Y¹が、 式(a1) ~ (j1)のリンカーから選択され、

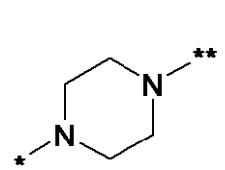
【化2】



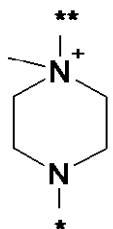
(a1)



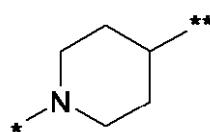
(b1)



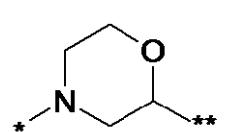
(c1)



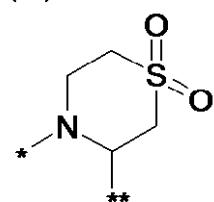
(d1)



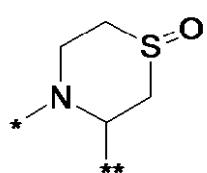
(e1)



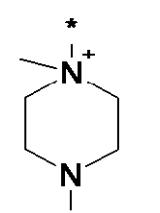
(f1)



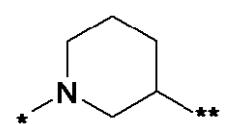
(g1)



(h1)



(i1)



(j1)

(式中、

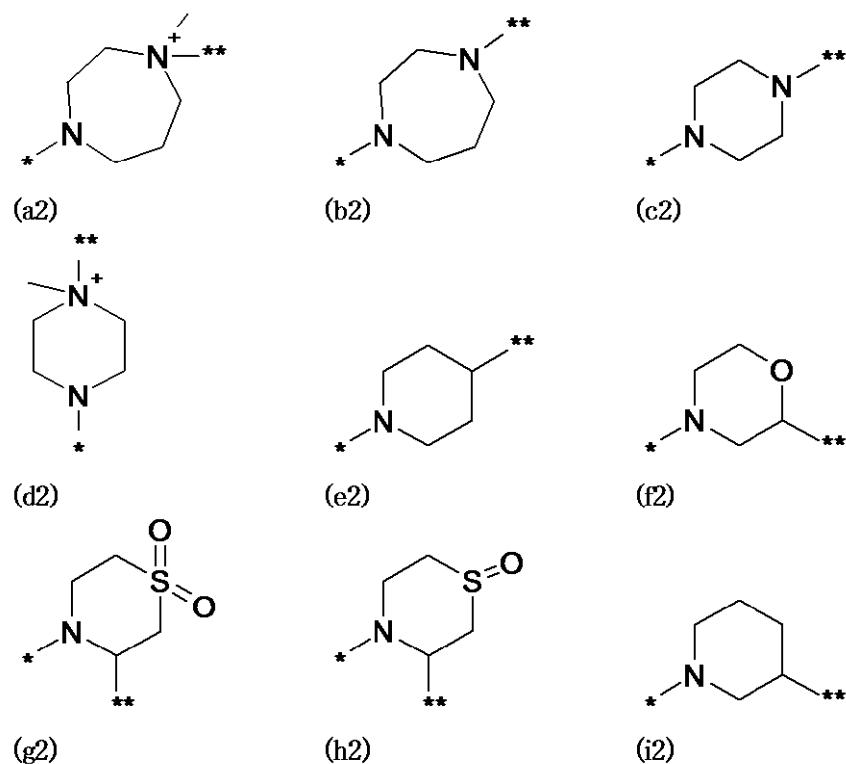
* は、 - CO - C₁₋₄ - アルキル - * のアルキル部分への付着点を表し、** は、 R⁹への付着点を表す)Y² が、式 (a2) ~ (i2) のリンカーから選択される、

10

20

30

【化3】



10

20

(式中、

* は、 - C₁₋₄ - アルキル - CO - * のカルボニル部分への付着点を表し、
** は、 R¹¹への付着点を表す)

請求項 1、2、または 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項 5】

R¹ および R² が、互いに独立して、 H、 - C(NH₂)NH、または - CN(C₁₋₃)₂ N(C₁₋₃)₂⁺Z₂⁻ を表す、

請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項 6】

R¹ および R² が、互いに独立して、 - C₁₋₃ - アルキル、 - C₂₋₄ - アルキル - N(C₁₋₃)₂、 - C₁₋₃ - アルキル - フェニル - R¹²、 - C₁₋₃ - アルキル - COOH、 - CH₂ - CO - O - C₁₋₃ - アルキル および - CH₂ - CO - O - C₁₋₃ - アルキル - フェニルの中から選択される、

請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩。

30

40

【請求項 7】

R¹ および R² が、互いに独立して、 - CO - フェニル - CO - O - R¹³、 - CO - C₁₋₄ - アルキル、 および - CO - C₁₋₃ - アルキル - N R⁶ R⁷ の中から選択される、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項 8】

R¹ および R² が、互いに独立して、 - CO - O - C₁₋₄ - アルキル - R⁸ および - SO₂ - R¹⁰ の中から選択される、

請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩。

50

【請求項 9】

R¹またはR²が、水素を表す、

請求項1または2に記載の式(I)の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項 10】

請求項1から9までのいずれか1項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み、且つ、薬学的に許容される担体を含んでいてもよい、医薬組成物。

【請求項 11】

呼吸器の疾患または愁訴および気道のアレルギー性疾患の中から選択される疾患を治療するための、請求項10に記載の医薬組成物。

10

【請求項 12】

慢性気管支炎、急性気管支炎、細菌もしくはウイルス感染または真菌または蠕虫によって引き起こされる気管支炎、アレルギー性気管支炎、中毒性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、喘息(内因性またはアレルギー性)、小児喘息、気管支拡張症、アレルギー性肺胞炎、アレルギー性または非アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、囊胞性線維症またはムコビシドーシス、-1-アンチトリプシン欠損症、咳、肺気腫、間質性肺疾患、肺胞炎、気道過反応性、鼻ポリープ、肺水腫、および種々の起源の肺臓炎の中から選択される疾患を治療するための、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

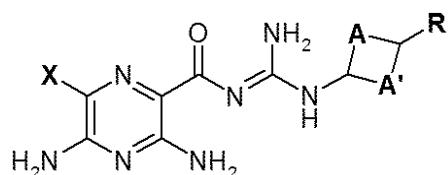
請求項1から9までのいずれか1項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩とさらなる活性物質とを含む医薬組成物であって、前記さらなる活性物質が、さらなるENaC阻害剤、模倣薬、抗コリン薬、コルチコステロイド、PDE4阻害剤、LTD4アンタゴニスト、EGFR阻害剤、ドーパミンアゴニスト、H1抗ヒスタミン薬、PAFアンタゴニスト、MAPキナーゼ阻害剤、MPR4阻害剤、iNOS阻害剤、SYK阻害剤、囊胞性線維症膜貫通調節因子(CFTR)の修正物質、およびCFTR増強剤から選択される少なくとも1種である、医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、有益な薬理学的特性、特に、上皮性ナトリウムチャネルに対する阻害作用を有する、一般式(I)の化合物

30

【化1】

(I)

ならびにその互変異性体および塩、特に、無機または有機の酸および塩基との薬学的に許容されるその塩、疾患、特に、肺および気道の疾患を処置するためのその使用に関する。

40

【背景技術】**【0002】**

アミロライド型化合物は、例えば、肺および気道の疾患を処置するための活性物質として従来技術から公知である(J.Med.Chem. 49 (2006) 4098-4115)。WO 08135557は、ENaC(上皮性ナトリウムチャネル)阻害剤活性を示す類似の構造の化合物を開示している。

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0003】**

本発明の課題は、上皮性ナトリウムチャネルの遮断によって処置可能な病態生理学的過

50

程の処置のため、特に、肺および気道の処置のために治療的に使用され得る新たな化合物を調製することである。

【課題を解決するための手段】

【0004】

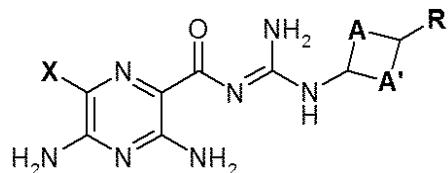
驚くべきことに、上述の課題は、本発明の式(I)の化合物によって解決されることが見出された。本発明の新たな化合物は、局所的肺処置に有益である低減された透過性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0005】

本発明は、式(I)の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩 10

【化2】



(I)

(式中、

A、A'は、互いに独立して、-CH₂-または-CH₂-CH₂-を表し、

20

Rは、-NR¹R²、-NR³R⁴R⁵⁽⁺⁾Z₁(-)、またはOR¹³であり、

Xは、ハロゲン、好ましくは、ClまたはBrであり、

Z₁(-)は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオンであり、

Z₂(-)は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオンであり、

Z₃(-)は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオンであり、

Z₄(-)は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオンであり、

R¹、R²は、互いに独立して、

H、-C(NH₂)NH、-CN(CH₃)₂N(CH₃)₂⁺Z₂⁻、-C₁₋₃-アルキル、-C₂₋₄-アルキル-N(CH₃)₂、-C₁₋₃-アルキル-フェニル-R¹²、-C₁₋₃-アルキル-COOH、-C₁₋₄-アルキル-CO-Y²-R¹¹、-CO-フェニル-CO-O-

30

R¹³、-CO-C₁₋₄-アルキル、-CO-C₁₋₃-アルキル-NR⁶R⁷、-CO-C₁₋₃-アルキル-N(CH₃)₃⁺Z₃⁻、-CO-C₁₋₄-アルキル-Y¹-R⁹、-CO-O-C₁₋₄-アルキル-R⁸、-CO-NH-C₃₋₇-シクロアルキル、-CO-NH-C₁₋₄-アルキル、-CH₂-CO-O-C₁₋₃-アルキル、-CH₂-CO-O-C₁₋₃-アルキル-フェニルおよび-SO₂-R¹⁰

から選択され、

R⁶は、-C₁₋₃-アルキル、H、-C₁₋₄-アルキル-OH、-CH₂-CO-O-C₁₋₃-アルキル、および-CH₂COOHの中から選択され、

R⁷は、-C₁₋₃-アルキル、-CO-O-C₁₋₃-アルキル、-C₁₋₄-アルキル-OH、H、-CH₂-CO-O-C₁₋₃-アルキル、および-CH₂COOHの中から選択され 40

、

R⁸は、Hまたはフェニルであり、

R⁹は、H、-C₁₋₃-アルキル、OH、-NR⁶R⁷、および=Oの中から選択され、

R¹⁰は、C₁₋₃-アルキルまたは置換されていてもよいN含有非芳香族複素環であり、

R¹¹は、H、C₁₋₃-アルキル、=O、-N(CH₃)₂、および-N(CH₃)₃⁺Z₄⁻の中から選択され、

R¹²は、H、ハロゲン、-COOH、C₁₋₄-アルキル基の2、3、または4位において-N(C₁₋₃-アルキル)₂または-N(C₁₋₃-アルキル)₃⁺Z₄⁻で置換されていてもよい-P(O(OC₁₋₄-アルキル)OH、および-P(O(OC₁₋₄-アルキル)₂、-PO(OH)₂の中から選択され、

50

R^{13} は、Hまたは C_{1-4} -アルキルであり、

Y^1 は、置換されていてもよい5~8員のN含有非芳香族複素環、-N(C_{1-3} -アルキル)- C_{2-4} -アルキル-N(C_{1-3} -アルキル)₂、および-N(C_{1-3} -アルキル)- C_{2-4} -アルキル-N⁺(C_{1-3} アルキル)₃ $Z_1^{(-)}$ の中から選択され、

Y^2 は、置換されていてもよい5~8員のN含有非芳香族複素環であり、
または R^1 および R^2 は、それらが付着している窒素原子と一緒に、ピペラジノ、モルホリノ、ピペリジノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ-1-オキシド、チオモルホリノ(*thiomorpholinon*)-1,1-ジオキシド、ジアゼパン、およびピロリジノからなる群から選択される、少なくとも1個のNを含有し、1個または複数のヘテロ原子を含有してもよい、置換されていてもよい4~7員の複素環であり、その窒素原子は、フェニル、 C_{1-3} -アルキルスルホニル、 C_{1-3} -アルキル、および-CO-C₁₋₃-アルキルの中から選択される基で置換されていてもよく、
 R^3 、 R^4 、 R^5 は、互いに独立して、- C_{1-3} -アルキルを表す)に関する。

【0006】

好みしい式(I)の化合物は、

A、A'が、いずれも-CH₂-CH₂-であり、

Rが、-NR¹R²または-NR³R⁴R⁵⁽⁺⁾X^(−)であり、

Xが、ハロゲンであり、

R¹、R²が、互いに独立して、

H、-C(NH₂)NH、-CN(CH₃)₂N(CH₃)₂⁺Z₂^(−)、-C₁₋₃-アルキル、-C₂₋₄-アルキル-N(CH₃)₂、-C₁₋₃-アルキル-フェニル-R¹²、-C₁₋₃-アルキル-COOH、-C₁₋₄-アルキル-CO-Y²-R¹¹、-CO-フェニル-CO-O-C₁₋₄-R¹³、-CO-C₁₋₄-アルキル、-CO-C₁₋₃-アルキル-NR⁶R⁷、-CO-C₁₋₃-アルキル-N(CH₃)₃⁺Z₃^(−)、-CO-C₁₋₄-アルキル-Y¹-R⁹、-CO-O-C₁₋₄-アルキル-R⁸、-CO-NH-C₃₋₇-シクロアルキル、-CO-NH-C₁₋₄-アルキル、-CH₂-CO-O-C₁₋₃-アルキル、-CH₂-CO-O-C₁₋₃-アルキル-フェニル、および-SO₂-R¹⁰

から選択され、

R⁶が、-C₁₋₃-アルキル、H、-C₁₋₄-アルキル-OH、-CH₂-CO-O-C₁₋₃-アルキル、および-CH₂COOHから選択され、

R⁷が、-C₁₋₃-アルキル、-CO-O-C₁₋₃-アルキル、-C₁₋₄-アルキル-OH、H、-CH₂-CO-O-C₁₋₃-アルキル、および-CH₂COOHの中から選択され、

R⁸が、Hまたはフェニルであり、

R⁹が、H、-C₁₋₃-アルキル、-OH、-NR⁶R⁷、および=Oの中から選択され、

R¹⁰が、C₁₋₃-アルキルまたは置換されていてもよいN含有非芳香族複素環であり、

R¹¹が、H、-C₁₋₃-アルキル、=O、-N(CH₃)₂、および-N(CH₃)₃⁺X^(−)の中から選択され、

R¹²が、Hまたはハロゲンであり、

R¹³が、Hまたは-C₁₋₄-アルキルであり、

Y¹が、置換されていてもよい5~8員のN含有非芳香族複素環であり、

Y²が、置換されていてもよい5~8員のN含有非芳香族複素環であり、

またはR¹およびR²が、それらが付着している窒素原子と一緒に、少なくとも1個のN原子を含有する置換されていてもよい4~7員の複素環であり、

R³、R⁴、R⁵が、互いに独立して、-C₁₋₃-アルキルを表す、

式(I)の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩である。

【0007】

また好みしいのは、

Rが、-NR¹R²である、

式(I)の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩である。

10

20

30

40

50

【0008】

また好ましいのは、

R^1 、 R^2 が、互いに独立して、- C_{1-4} -アルキル-CO-Y²-R¹¹または-CO-C₁₋₄-アルキル-Y¹-R⁹を表し、

R^9 が、H、- C_{1-3} -アルキル、-OH、-NR⁶R⁷、および=Oの中から選択され、

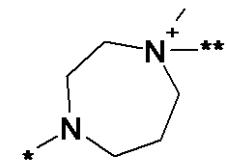
R^{11} が、H、- C_{1-3} -アルキル、=O、-N(CH₃)₂、および-N(CH₃)₃⁺X⁻の中から選択され、

Y¹が、式(a1)～(j1)のリンカーから選択され、

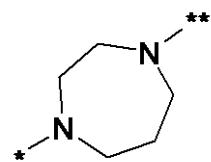
【0009】

【化3】

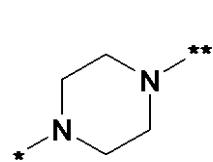
10



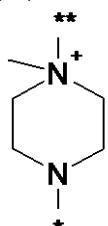
(a1)



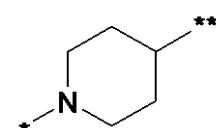
(b1)



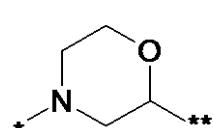
(c1)



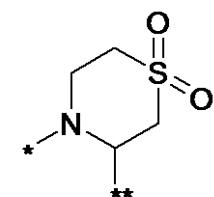
(d1)



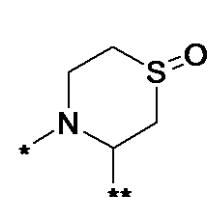
(e1)



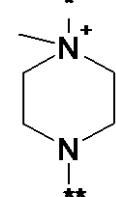
(f1)



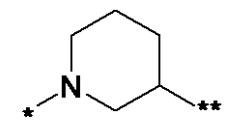
(g1)



(h1)



(i1)



(j1)

20

30

(式中、

*は、-CO-C₁₋₄-アルキル-*のアルキル部分への付着点を表し、

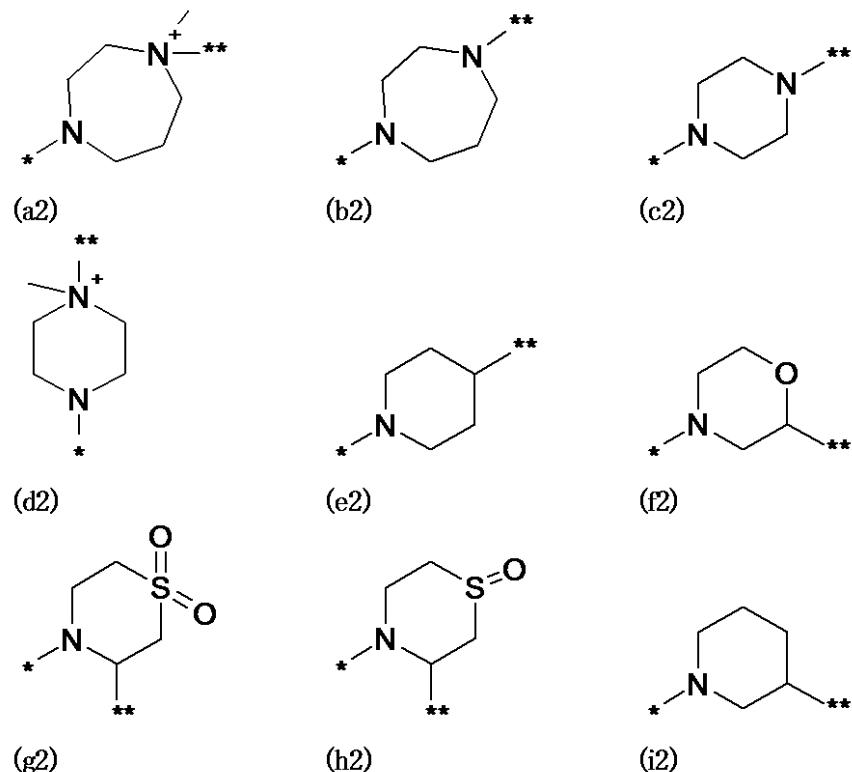
**は、R⁹への付着点を表す)

Y²が、式(a2)～(h2)のリンカーから選択される、

【0010】

40

【化4】



10

20

(式中、

* は、 - C₁₋₄ - アルキル - CO - * のカルボニル部分への付着点を表し、** は、 R¹¹への付着点を表す)

式(I)の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩である。

【0011】

また好ましいのは、

30

R¹、R²が、互いに独立して、 - C(NH₂)NH または - CN(CH₃)₂N(CH₃)₂⁺Z₂⁻を表す、

式(I)の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩である。

また好ましいのは、

R¹、R²が、互いに独立して、

35

H、 - C₁₋₃ - アルキル、 - C₂₋₄ - アルキル - N(CH₃)₂、 - C₁₋₃ - アルキル - フェニル - R¹²、 - C₁₋₃ - アルキル - COOH、 - CH₂ - CO - O - C₁₋₃ - アルキルおよび - CH₂ - CO - O - C₁₋₃ - アルキル - フェニル

の中から選択される、

式(I)の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩である。

40

【0012】

特に好ましいのは、

R¹、R²が、互いに独立して、 - CO - フェニル - CO - O - C₁₋₄ - R¹³、 - CO - C₁₋₄ - アルキル、および - CO - C₁₋₃ - アルキル - NR⁶R⁷の中から選択される、

式(I)の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩である。

また特に好ましいのは、

R¹、R²が、互いに独立して、 - CO - O - C₁₋₄ - アルキル - R⁸または - SO₂ - R¹⁰を表す、

式(I)の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩である。

また特に好ましいのは、

50

R¹またはR²が、水素である、

式(I)の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩である。

【0013】

本発明のさらなる実施形態は、医薬としての使用のための、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

本発明のさらなる実施形態は、呼吸器の疾患または愁訴および気道のアレルギー性疾患の中から選択される疾患の処置における使用のための、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

本発明のさらなる実施形態は、慢性気管支炎、急性気管支炎、細菌もしくはウイルス感染または真菌または蠕虫によって引き起こされる気管支炎、アレルギー性気管支炎、中毒性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、喘息(内因性またはアレルギー性)、小児喘息、気管支拡張症、アレルギー性肺胞炎、アレルギー性または非アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、囊胞性線維症またはムコビシドーシス、-1-アンチトリプシン欠損症、咳、肺気腫、間質性肺疾患、肺胞炎、気道過反応性、鼻ポリープ、肺水腫、および種々の起源の肺臓炎の中から選択される疾患の処置における使用のための、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩である。10

本発明のさらなる実施形態は、式(I)の少なくとも1つの化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物である。

【0014】

本発明のさらなる実施形態は、式(I)の化合物のうちの1つまたは複数の化合物に加えて、さらなる活性物質として、さらなるENaC阻害剤、模倣薬、抗コリン薬、コルチコステロイド、PDE4阻害剤、LTD4アンタゴニスト、EGFR阻害剤、ドーパミンアゴニスト、H1抗ヒスタミン薬、PAFアンタゴニスト、MAPキナーゼ阻害剤、MPR4阻害剤、iNOS阻害剤、SYK阻害剤、囊胞性線維症膜貫通調節因子(CFTR)の修正物質(correction)、およびCFTR増強剤のカテゴリーまたはそれらの2重もしくは3重の組合せの中から選択される1つまたは複数の化合物を含有する、医薬組合せである。20

【0015】

用語および定義

本明細書で特別に定義されていない用語には、当業者が本開示および文脈を踏まえてこれらに付与すると思われる意味を付与すべきである。しかしながら、本明細書で使用される場合、反対の規定がない限り、以下の用語は指示された意味を有し、以下の慣例に準拠する。30

【0016】

下記に定義する基、ラジカル、または部分において、多くの場合、炭素原子の数が基の前に規定され、例えば、C₁₋₆-アルキルは、1~6個の炭素原子を有するアルキル基またはラジカルを意味する。一般的に、2個以上の部分基(subgroup)を含む基の場合、最後または最初に表記された部分基が、開いたハイフンとして指示される基付着点であり、例えば、置換基「アリール-C₁₋₃-アルキル-」は、C₁₋₃-アルキル-基に結合しているアリール基を意味し、C₁₋₃-アルキル-基は、置換基が付着しているコアまたは基に結合している。40

本発明の化合物が化学名の形態で示され、また式としても示されている場合、相違があれば、式が優先するものとする。

アスタリスクは、部分式中で、定義されたコア分子に繋がっている結合を指示するために使用され得る。

【0017】

特別な指示がない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲の全体を通して、示された化学式または名称は、その互変異性体およびすべての立体、光学および幾何異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等)およびラセミ体、ならびに個々のエナンチオマーの種々の割合での混合物、ジアステレオマーの混合物、またはそ50

のような異性体およびエナンチオマーが存在する前述の形態のいずれかの混合物、ならびにその薬学的に許容される塩を含む塩、および遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を含むその溶媒和物、例えば、水和物などを包含するものとする。

「薬学的に許容される」という句は、健全な医学的判断の範囲内において、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴うことなくヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに好適であり、妥当なベネフィット／リスク比と釣り合った、化合物、物質、組成物、および／または剤形を指すのに本明細書で用いられる。

【0018】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸性または塩基性塩を作製することによって修飾されている、開示された化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例には、アミンなどの塩基性残基の鉱酸または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩等が含まれるがこれらに限定されない。例えば、そのような塩には、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ペシル酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化物／臭化水素酸塩、エデト酸Ca／エデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物／塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩(*trifluoroacetate*)、クエン酸塩、エジシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩(*glycollylarsenilate*)、ヘキシリゾルシン酸塩、ヒドロバミン、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシナフト工酸塩、ヨウ化物、イソチオノン酸塩、乳酸塩、ラクトビオノン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシル酸塩、メチルブロミド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクルスルホン酸塩、トリエチオジド、アンモニウム、ベンザチン、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、メグロミン、およびプロカインが含まれる。さらなる薬学的に許容される塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等などの金属由来のカチオンと形成され得る(Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19も参照されたい)。

【0019】

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から、従来の化学的方法によって合成することができる。一般的に、そのような塩は、遊離酸または塩基形態のこれらの化合物を、水中またはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソブロパノールもしくはアセトニトリル、またはそれらの混合物などの有機希釈剤中で、十分な量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。

【0020】

特別な指示がない限り、本発明によれば、示された化学式または名称は、その互変異性体およびすべての立体、光学および幾何異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等)およびラセミ体、ならびに個々のエナンチオマーの種々の割合での混合物、ジアステレオマーの混合物、またはそのような異性体およびエナンチオマーが存在する前述の形態のいずれかの混合物、ならびにその薬学的に許容される塩を含む塩、および遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を含むその溶媒和物、例えば、水和物などを包含するものとする。

本明細書で使用される「置換された」という用語は、指定された原子のいずれか1個または複数の水素が指示された基からの選択物で置き換えられていることを意味するが、ただし、指定された原子の通常の原子価を超過しないこと、および置換により安定な化合物が得られることを条件とする。

【0021】

「置換されていてもよい」という用語は、本発明の範囲内において、低分子基で置換さ

10

20

30

40

50

れていてもよい、上述の基を意味する。化学的に意味があるとみなされる低分子基の例は、1～200個の原子からなる基である。好ましくは、そのような基は、化合物の薬理効能に対して負の作用を有さない。例えば、基は、以下を含み得る：

- ・ヘテロ原子で中断されていてもよく、環、ヘテロ原子、または他の一般的な官能基で置換されていてもよい、直鎖または分岐鎖状炭素鎖。
 - ・炭素原子からなり、ヘテロ原子を含んでいてもよい、芳香族または非芳香族環系、これは、官能基で置換されていてもよい。
 - ・ヘテロ原子で中断されていてもよく、ヘテロ原子または他の一般的な官能基で置換されていてもよい、1つまたは複数の炭素鎖によって連結されていてもよい、炭素原子からなり、ヘテロ原子を含んでいてもよい、いくつかの芳香族または非芳香族環系。

ハロゲンという用語は、一般的に、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を表す。

【 0 0 2 2 】

単独のまた

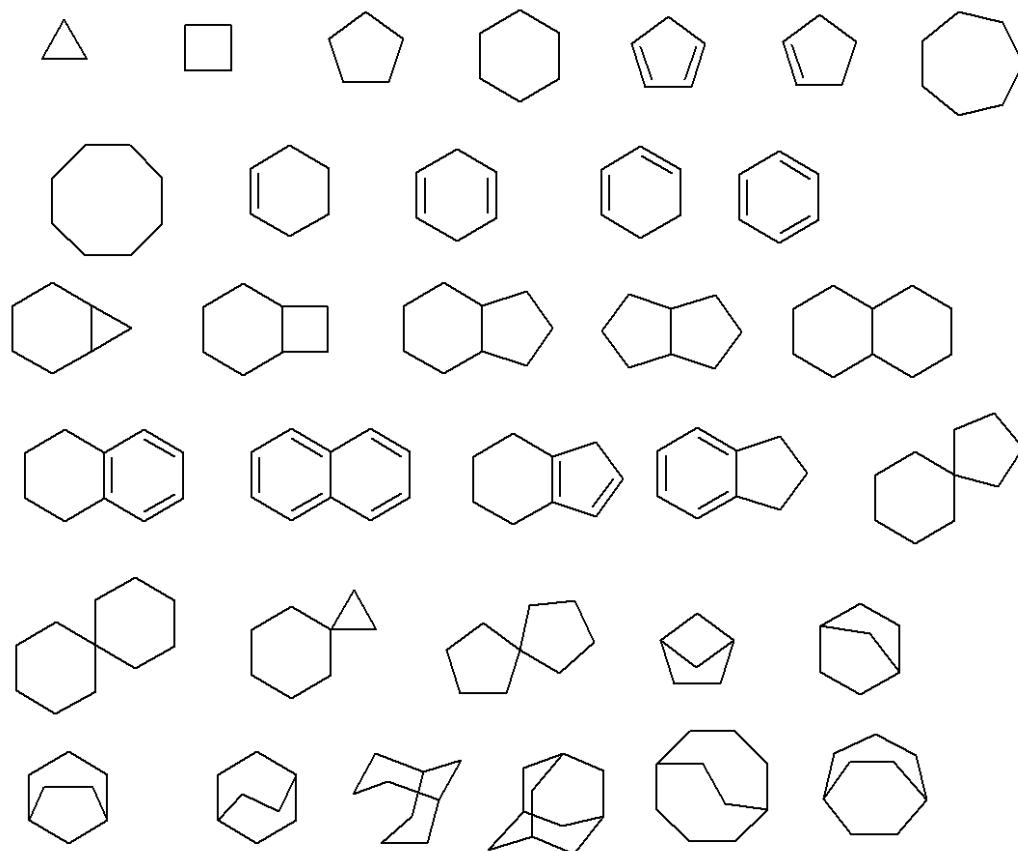
半強のまたは別の基と組み合ひせた「 C_{1-n} -アルキル」(式中、 n は、 $2 \sim 11$ の整数である)という用語は、1～n個のC原子を有する非環式、飽和の分岐鎖状または直鎖状炭化水素基を表す。例えば、 C_{1-5} -アルキルという用語は、基 H_3C ・、 $H_3C - CH_2$ ・、 $H_3C - CH_2 - CH_2$ ・、 $H_3C - CH(CH_3)$ ・、 $H_3C - CH_2 - CH_2 - CH_2$ ・、 $H_3C - CH_2 - CH(CH_3)$ ・、 $H_3C - CH(CH_3) - CH_2$ ・、 $H_3C - C(CH_3)_2$ ・、 $H_3C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2$ ・、 $H_3C - CH_2 - CH_2 - CH(CH_3)$ ・、 $H_3C - CH_2 - CH(CH_3) - CH_2$ ・、 $H_3C - C(CH_3)_2 - CH_2 - CH_2$ ・、 $H_3C - CH_2 - C(CH_3)_2$ ・、 $H_3C - C(CH_3)_2 - CH_2 - CH(CH_3)$ ・、 $H_3C - CH(CH_3) - C(CH_3)_2$ を包含する。

単独でまたは別の基と組み合わせて使用される「カルボシクリル」という用語は、1~4個の間の環を含有する炭素のみからなる单環または多環の環構造を意味し、ここで、そのような環は、ペンダント式に互いに付着していてもよく、または縮合していてもよい。「炭素環」という用語は、完全飽和および芳香族の環系ならびに部分飽和環系を指す。「炭素環」という用語は、加えて、スピロ系および架橋系を包含する。

単独のまたは別の基と組み合わせた「 C_{3-n} -シクロアルキル」（式中、nは、4～nの整数である）という用語は、3～n個のC原子を有する環式、飽和の非分岐鎖状炭化水素基を表す。例えば、 C_{3-7} -シクロアルキルという用語には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、およびシクロヘプチルが含まれる。

[0 0 2 3]

【化5】



【0024】

単独でまたは別の基と組み合わせて本明細書で使用される「アリール」という用語は、6個の炭素原子を含有する炭素環式芳香族単環式基を表し、これはさらに、芳香族、飽和、または不飽和であり得る第2の5または6員の炭素環式基と縮合していくてもよい。アリールには、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル、およびジヒドロナフチルが含まれるがこれらに限定されない。

30

【0025】

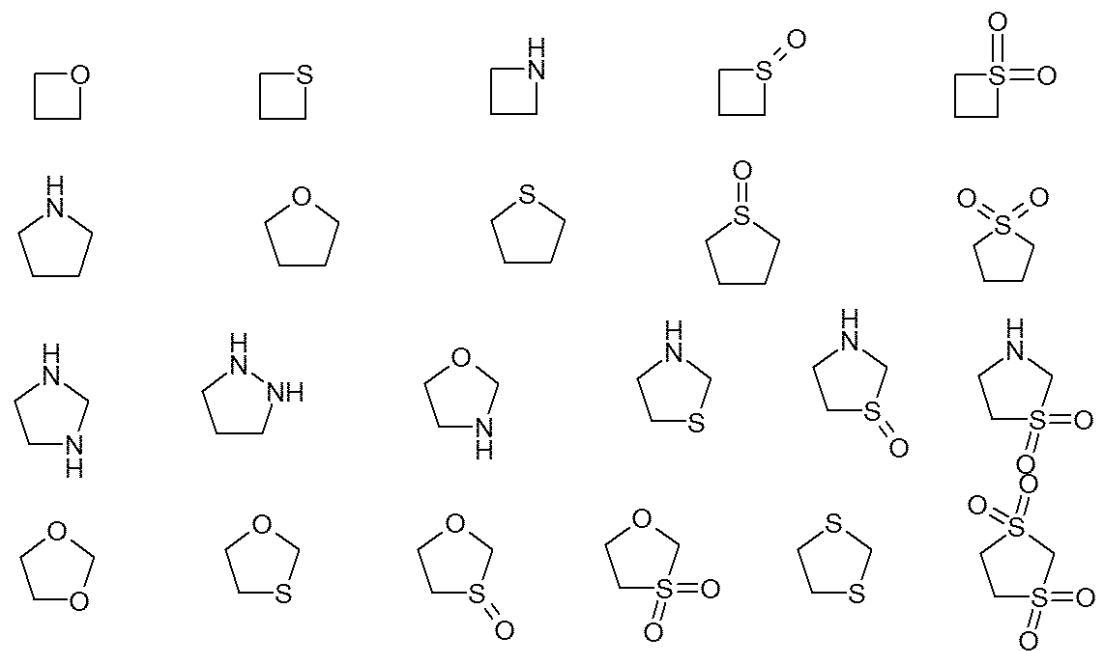
「ヘテロシクリル」という用語は、N、O、またはS(O)_r(r=0、1、または2)から選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する芳香族環系を含む飽和または不飽和の単環式または多環式環系を意味し、そのヘテロ原子はいずれも、芳香族環の一部ではない。「複素環」という用語は、すべての可能な異性体型を含むことが意図される。

【0026】

したがって、「ヘテロシクリル」という用語には、以下の例示的構造が含まれ、これらは、適切な原子価が維持される限り各形態が任意の原子に共有結合によって付着し得るため、ラジカルとしては示されていない。

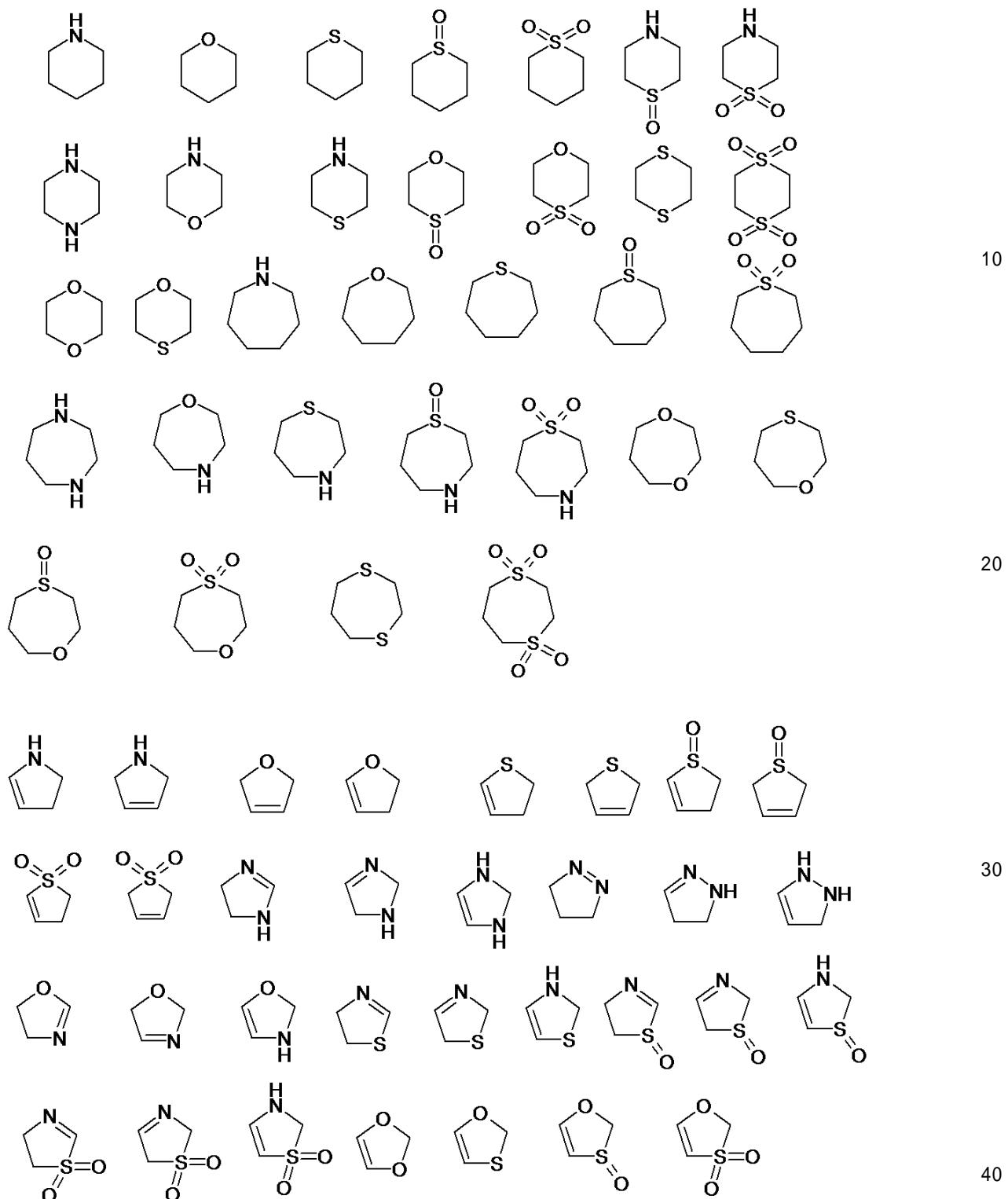
40

【化6】

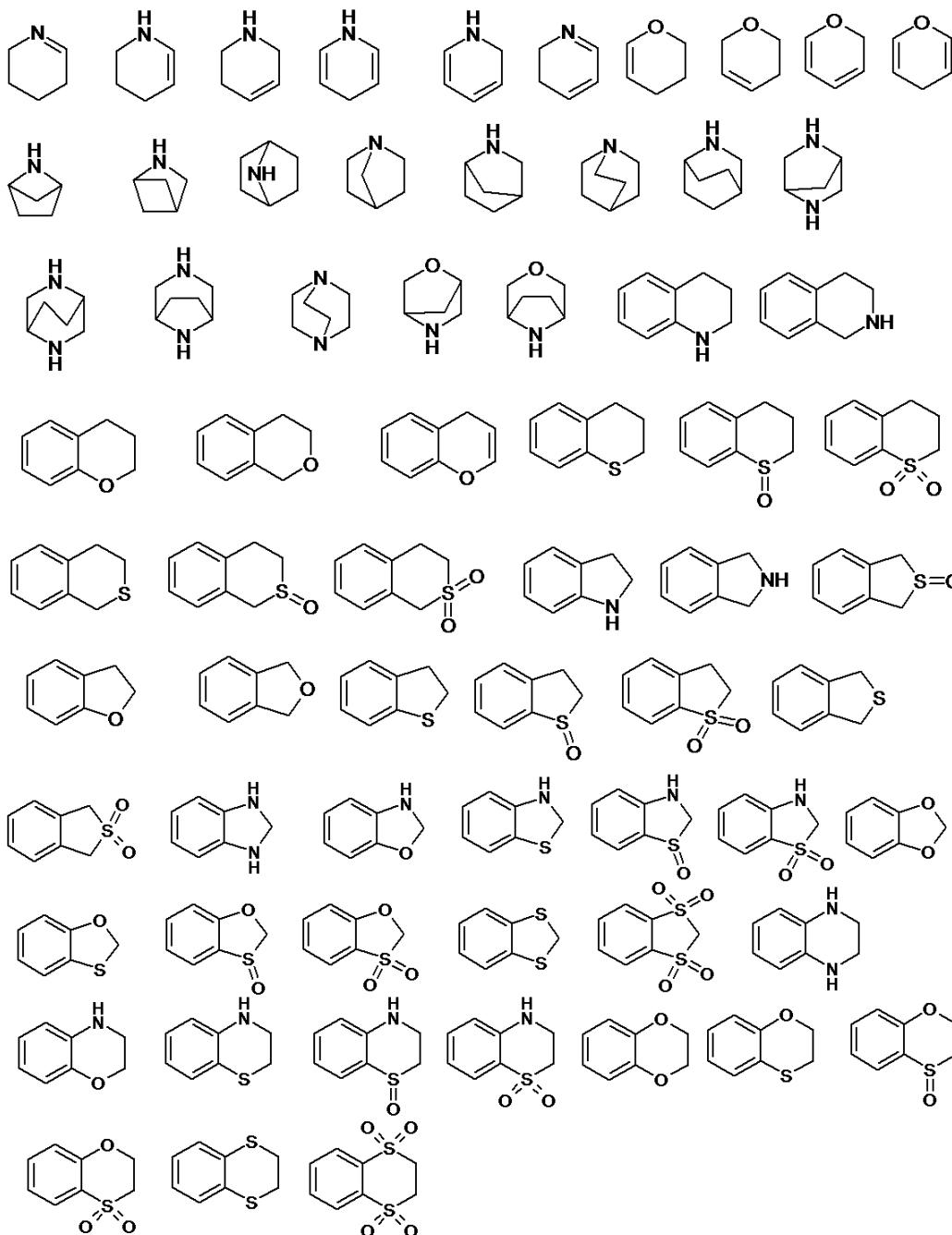


【0027】

【化7】



【化 8】



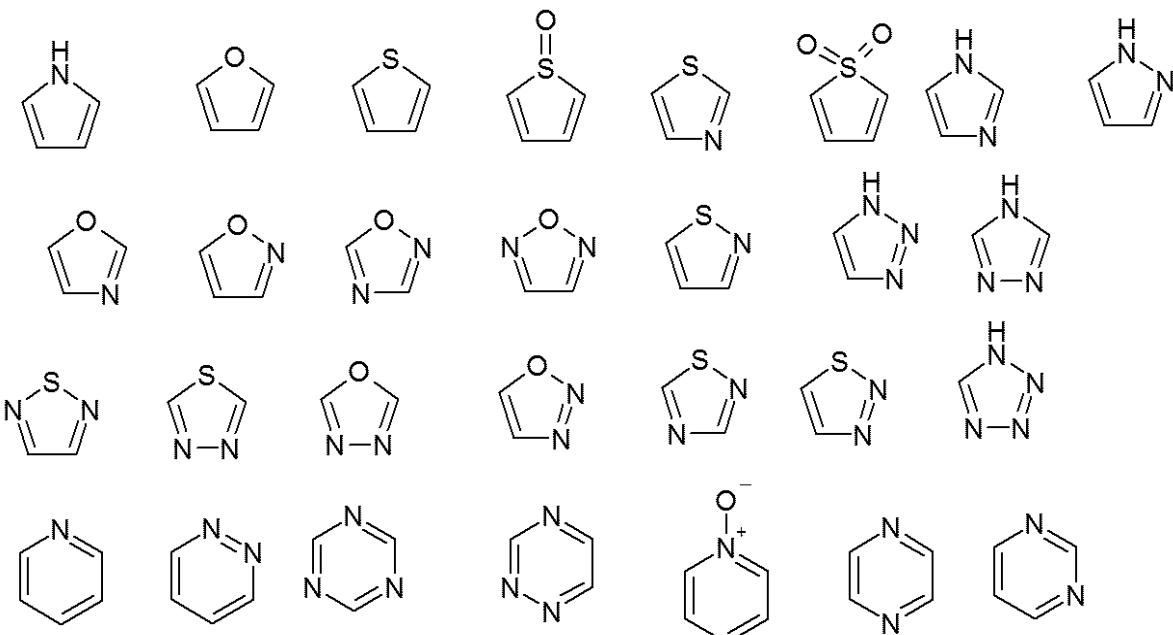
【0029】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O、またはS(O)_r(r = 0、1、または2)から選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する単環式または多環式環系を意味し、そのヘテロ原子の少なくとも1個は、芳香族環の一部である。「ヘテロアリール」という用語は、すべての可能な異性体型を含むことが意図される。

【0030】

したがって、「ヘテロアリール」という用語には、以下の例示的構造が含まれ、これらは、適切な原子価が維持される限り各形態が任意の原子に共有結合によって付着し得るため、ラジカルとしては示されていない。

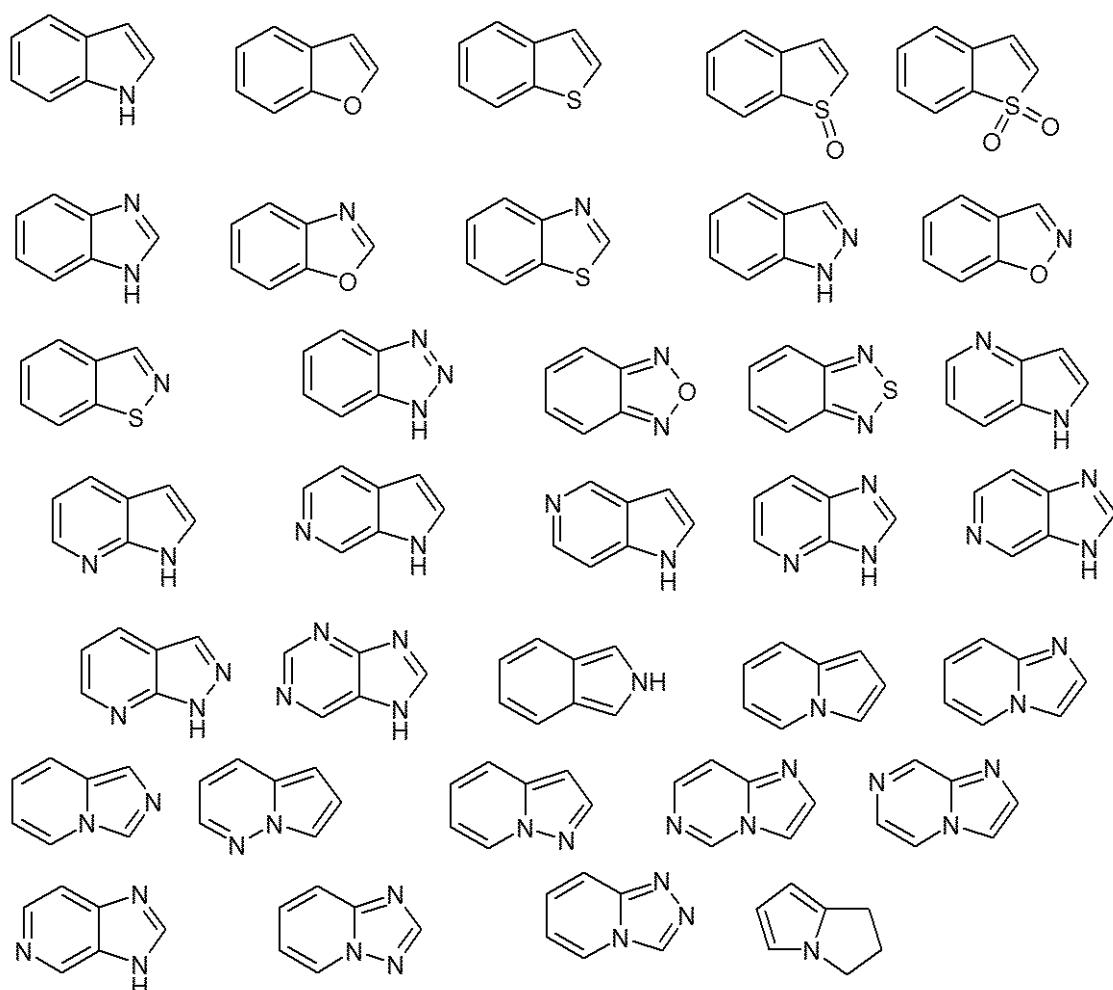
【化9】



10

【0031】

【化10】



30

40

【0032】

上記に示した用語の多くは、式または基の定義において繰り返し使用され得るが、各場合において、互いに独立して、上記に示した意味の1つを有する。

【0033】

50

好ましい実施形態

可変基A、A'は、互いに独立して、-CH₂-または-CH₂-CH₂-である。好ましくは、AおよびA'は、いずれも-CH₂-CH₂-であるか、またはAおよびA'は、互いに異なり、-CH₂-または-CH₂-CH₂-である。特に好ましいAおよびA'は、いずれも-CH₂-CH₂-である。

【0034】

置換基Rは、-NR¹R²、-NR³R⁴R⁵⁽⁺⁾Z₁(-)、およびOR¹³の中から選択され、好ましくは、-NR¹R²または-NR³R⁴R⁵⁽⁺⁾X(-)、最も好ましくは、-NR¹R²である。

置換基Xは、ハロゲン、好ましくは、ClまたはBr、最も好ましくは、Clを表す。 10

置換基Z₁(-)は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオン、好ましくは、CF₃COO⁻、CH₃COO⁻、Cl⁻、Br⁻、またはI⁻、特に好ましいのは、Cl⁻またはI⁻である。

置換基Z₂(-)は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオン、CF₃COO⁻、CH₃COO⁻、Cl⁻、Br⁻、またはI⁻、特に好ましいのは、Cl⁻またはI⁻である。

置換基Z₃(-)は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオン、CF₃COO⁻、CH₃COO⁻、Cl⁻、Br⁻、またはI⁻、特に好ましいのは、Cl⁻またはI⁻である。置換基Z₄(-)は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオン、CF₃COO⁻、CH₃COO⁻、Cl⁻、Br⁻、またはI⁻、特に好ましいのは、Cl⁻またはI⁻である。

【0035】

置換基R¹、R²は、互いに独立して、H、-C(NH₂)NH、-CN(CH₃)₂N(CH₃)₂⁺Z₂(-)、-C₁₋₃-アルキル、-C₂₋₄-アルキル-N(CH₃)₂、-C₁₋₃-アルキル-フェニル-R¹²、-C₁₋₃-アルキル-COOH、-C₁₋₄-アルキル-CO-Y²-R¹¹、-CO-フェニル-CO-O-R¹³、-CO-C₁₋₄-アルキル、-CO-C₁₋₃-アルキル-NR⁶R⁷、-CO-C₁₋₃-アルキル-N(CH₃)₃⁺Z₃(-)、-CO-C₁₋₄-アルキル-Y¹-R⁹、-CO-O-C₁₋₄-アルキル-R⁸、-CO-NH-C₃₋₇-シクロアルキル、-CO-NH-C₁₋₄-アルキル、-CH₂-CO-O-C₁₋₃-アルキル、-CH₂-CO-O-C₁₋₃-アルキル-フェニルおよび-SO₂-R¹⁰の中から選択される。 20

【0036】

とりわけ好ましいのは、置換基-CO-C₁₋₄-アルキル-Y¹-R⁹中のY¹およびR⁹の以下の組合せである：

Y¹が、(a1)、(d1)を表す場合、R⁹は、H、C₁₋₃-アルキル、-Oを表す。

Y¹が、(b1)、(c1)を表す場合、R⁹は、HまたはC₁₋₃-アルキルを表す。

Y¹が、(e1)または(j1)を表す場合、R⁹は、H、C₁₋₃-アルキル、=O、-O-H、-O-Me-N(CH₃)₂、および-N(CH₃)₃⁺Z₄(-)の中から選択される。

Y¹が、(f1)、(g1)、(h1)、(i1)を表す場合、R⁹は、HまたはC₁₋₃-アルキルを表す。

【0037】

とりわけ好ましいのは、置換基-C₁₋₄-アルキル-CO-Y²-R¹¹中のY²およびR¹¹の以下の組合せである： 40

Y²が、(a2)、(d2)を表す場合、R¹¹は、H、C₁₋₃-アルキル、または-O⁻を表す。

Y²が、(b2)、(c2)を表す場合、R¹¹は、HまたはC₁₋₃-アルキルを表す。

Y²が、(e2)を表す場合、R¹¹は、H、C₁₋₃-アルキル、=O、-OH、-O-Me-N(CH₃)₂、および-N(CH₃)₃⁺Z₄(-)の中から選択される。

Y²が、(f2)、(g2)、(h2)を表す場合、R¹¹は、HまたはC₁₋₃-アルキルを表す。

好ましくは、R¹またはR²は、互いに独立して、H、-C₁₋₄-アルキル-CO-Y²-R¹¹、および-CO-C₁₋₄-アルキル-Y¹-R⁹、より好ましくは、C₁-アルキル-C

O - Y² - R¹¹および-CO - C₁ - アルキル - Y¹ - R⁹から選択される。

また好ましくは、R¹、R²は、互いに独立して、H、-C(NH₂)NH、または-CN(CH₃)₂N(CH₃)₂⁺Z₂⁻、より好ましくは、-C(NH₂)NHを表す。

【0038】

また好ましくは、R¹またはR²は、-C₁₋₃-アルキル、-C₂₋₄-アルキル-N(CH₃)₂、-C₁₋₃-アルキル-フェニル-R¹²、-C₁₋₃-アルキル-COOH、-CH₂-CO-O-C₁₋₃-アルキル、および-CH₂-CO-O-C₁₋₃-アルキル-フェニル、より好ましくは、メチル、-C₂-アルキル-N(CH₃)₂、-C₁-アルキル-フェニル-R¹²、-C₁-アルキル-COOH、-C₁-アルキル-CO-O-メチル、および-CH₂-CO-O-ベンジルの中から選択される。 10

また好ましくは、R¹、R²は、互いに独立して、H、-CO-フェニル-CO-O-C₁₋₄-R¹³、-CO-C₁₋₄-アルキル、および-CO-C₁₋₃-アルキル-NR⁶R⁷、より好ましくは、-CO-フェニル-CO-O-t-ブチル、-CO-フェニル-CO-O-メチル、-CO-フェニル-CO-OH、-CH₂-R¹³、-CO-C₁₋₄-アルキル、および-CO-C₁₋₂-アルキル-NR⁶R⁷の中から選択される。

また好ましくは、R¹、R²は、互いに独立して、-CO-O-C₁₋₄-アルキル-R⁸または-SO₂-R¹⁰、より好ましくは、-CO-O-CH₂-アルキル-R⁸または-SO₂-R¹⁰から選択される。

【0039】

最も好ましくは、R¹またはR²は、水素を表す。 20

特に好ましいR¹およびR²は、それらが付着している窒素原子と一緒に、ピペラジノ、モルホリノ、ピペリジノ、ジアゼパン、チオモルホリノ、チオモルホリノ-1-オキシド、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド、ピロリジノからなる群から選択される、少なくとも1個のNを含有し、1個または複数のヘテロ原子を含有してもよい、置換されていてもよい4~7員の複素環を形成し、その窒素原子は、フェニル、C₁₋₃-アルキルスルホニル-、C₁₋₃-アルキル、および-C=O-C₁₋₃-アルキルの中から選択される基で置換されていてもよい。

また特に好ましいR¹およびR²は、それらが付着している窒素原子と一緒に、1~3個のN原子、好ましくは、1または2個のN原子を含有する4~7員の複素環である。

【0040】

置換基R³、R⁴、R⁵は、互いに独立して、-C₁₋₃-アルキル、好ましくは、メチルを表す。 30

置換基R⁶は、-C₁₋₃-アルキル、H、-C₂₋₄-アルキル-OH、-CH₂-CO-O-C₁₋₃-アルキル、および-CH₂COOH、好ましくは、-C₁₋₃-アルキル、H、-C₂H₄-アルキル-OHから選択される。

置換基R⁷は、-C₁₋₃-アルキル、-CO-O-C₁₋₃-アルキル、-C₂₋₄-アルキル-OH、H、-CH₂-CO-O-C₁₋₃-アルキル、および-CH₂COOH、好ましくは、H、C₁₋₃-アルキル、および-C₂-アルキル-OHから選択される。

置換基R⁸は、Hまたはフェニルを表す。

置換基R⁹は、H、-C₁₋₃-アルキル、OH、-NR⁶R⁷、および=Oから選択される。 40

【0041】

置換基R¹⁰は、C₁₋₃-アルキルおよび5~8員の置換されていてもよい、好ましくは、5または6員のN含有非芳香族複素環、好ましくは、ピペラジノ、1-メチルピペラジノ、モルホリノ、ピペリジノ、ジアゼパン、1-メチルジアゼパン、チオモルホリノ、チオモルホリノ-1-オキシド、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド、およびピロリジノ、好ましくは、ピペラジノ、1-メチルピペラジノ、およびモルホリノから選択される。

置換基R¹¹は、H、C₁₋₃-アルキル、=O、-N(CH₃)₂、および-N(CH₃)₃⁺Z₄⁻から選択される。

置換基R¹²は、H、ハロゲン、-COOH、-SO₃H、-PO(OC₁₋₄-アルキル) 50

$\text{C}_2\text{H}_5\text{PO}(\text{OH})_2$ - および C_{1-4} -アルキル基の2、3、または4位において - N(C_{1-3} -アルキル) $_2$ または - N(C_{1-3} -アルキル) $_3^+$ Z_4^- で置換されていてもよい PO(OC₁₋₄-アルキル)OH、 - NH(C_{1-3} -アルキル) $_2$ 、および - N(C_{1-3} -アルキル) $_3^+$ Z_4^- から選択される。好ましくは、R¹²は、Hまたはハロゲンを表す。

【0042】

置換基 R¹³は、Hまたは C_{1-4} -アルキル、好ましくは、H、メチル、または t-ブチルを表す。

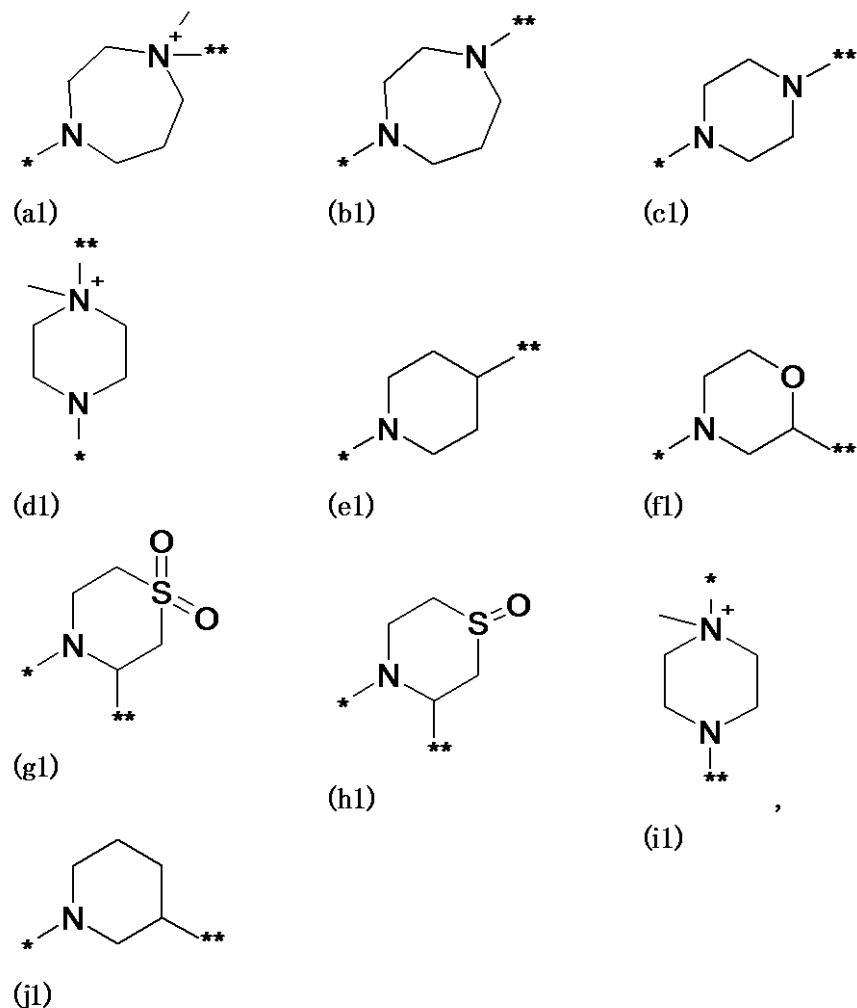
置換基 Y¹は、置換されていてもよい5～8員のN含有非芳香族複素環、 - N(C_{1-3} -アルキル) - C₂₋₄-アルキル - N(C_{1-3} -アルキル) $_2$ 、および - N(C_{1-3} -アルキル) - C₂₋₄-アルキル - N⁺(C_{1-3} -アルキル) $_3 \text{Z}_1^{(-)}$ から選択される。 10

好ましくは、置換基 Y¹は、置換されていてもよい5～8員のN含有非芳香族複素環である。

【0043】

より好ましくは、Y¹は、式(a1)～(j1)のリンカーから選択される。

【化11】



(式中、

*は、-CO-C₁₋₄-アルキル-*のアルキル部分への付着点を表し、

**は、R⁹への付着点を表す)

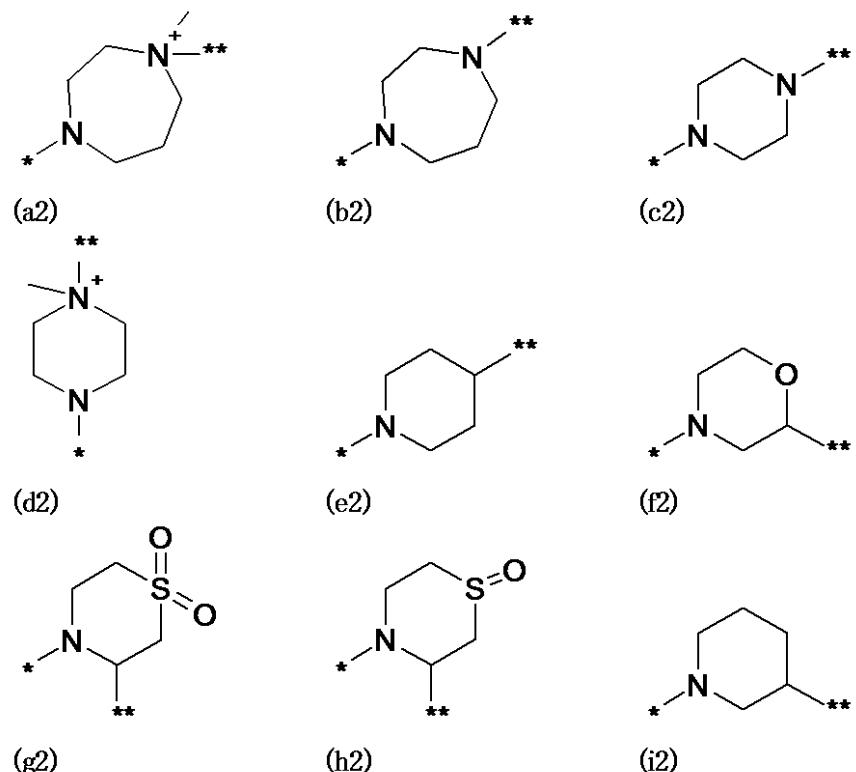
【0044】

置換基 Y²は、置換されていてもよい5～8員のN含有非芳香族複素環、好ましくは、=Oで置換された5～8員のN含有非芳香族複素環を表す。 50

【0045】

好ましくは、Y²は、式(a2)～(i2)のリンカーの中から、より好ましくは、式(a2)、(b2)、(c2)、および(d2)のリンカーの中から選択される。

【化12】



10

20

30

(式中、

*は、-C₁₋₄-アルキル-CO-*のカルボニル部分への付着点を表し、

**は、R¹¹への付着点を表す)

【0046】

調製

化合物の塩形態が規定されていない場合、化合物は、適用される合成条件ならびに後処理および精製の手順に応じて、遊離塩基または塩として存在し得る。化合物は遊離塩基またはある特定の塩形態に限定されないことが当業者には理解されよう。化合物の塩形態が規定されている場合、対イオンの化学量論は通常省略されている。化合物は単塩形態に限定されず、二塩、三塩、または他の化合物：対イオン化学量論として存在し得ることが当業者には理解されよう。さらに、そのような化合物は、予想外なことに、適用される合成条件ならびに後処理および精製の手順に応じて、遊離塩基としてまたは種々の対イオンとの塩として存在し得ることが当業者には理解されよう。収量決定の目的のためだけに、対イオンの性質および化合物：対イオン化学量論を推定する（示した式によって指示されているように）。

【0047】

本発明による化合物は、当業者に公知であり有機合成の文献に記載されている合成方法を使用して得ることができる。置換基が本明細書に記載された合成方法と適合しない場合、その置換基は好適な保護基で保護され得る。官能基の保護もしくは脱保護ステップの一般的方法は、例えば、Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. (eds.): Protective Groups in Organic Synthesis, third edition 1999; John Wiley and Sons, inc.に記載されている。

好ましくは、化合物は、以降でより詳しく説明する調製方法、特に、実験項に記載され

40

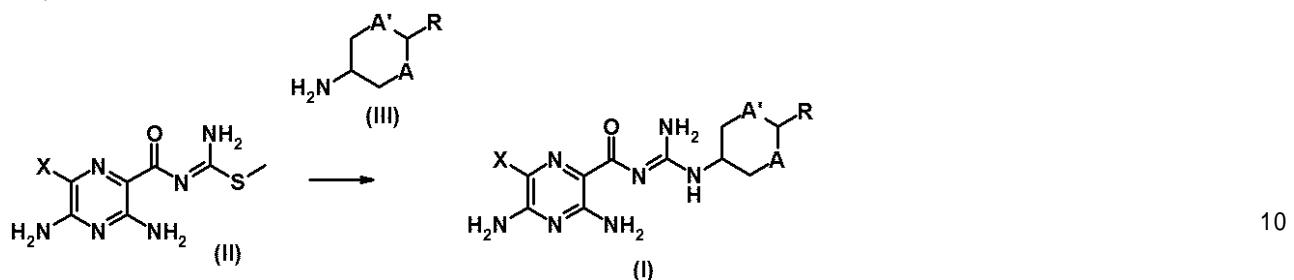
50

たものと同様にして得られる。

【0048】

スキーム1：

【化13】



10

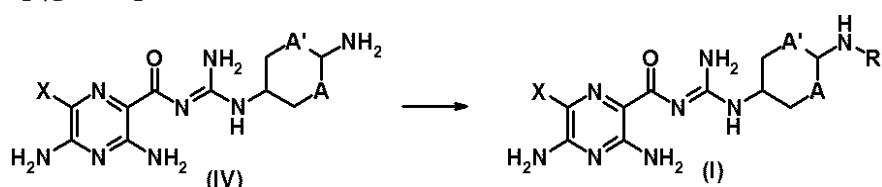
スキーム1に示したように、一般式(I)の化合物は、THF、アセトニトリル、もしくはDMFなどの溶媒中または溶媒混合物中、とりわけ第一級アミン(III)を酸付加塩として加える場合、好ましくは、塩基の存在下、好ましくは、室温～溶媒の沸点の間の温度で、式(II)のS-メチルイソチオ尿素を式(III)の第一級アミンと反応させることによって調製することができる。

【0049】

スキーム2：

【化14】

20



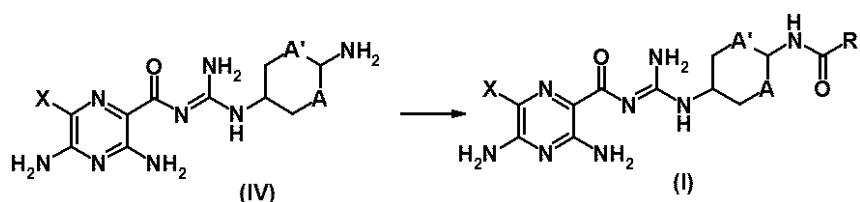
スキーム2に示したように、式(I)の化合物を調製するための別 の方法は、スキーム2に示したように、室温または高温で、DMFまたはアセトンなどの適切な溶媒中、K₂CO₃などの塩基の存在下、好適なアルキル誘導体R-LG(式中、脱離基LGは、好ましくは、I、Cl、Br、OMsル、またはOTsルである)を用いて、一般式IVの化合物をアルキル化することである。

30

【0050】

スキーム3：

【化15】



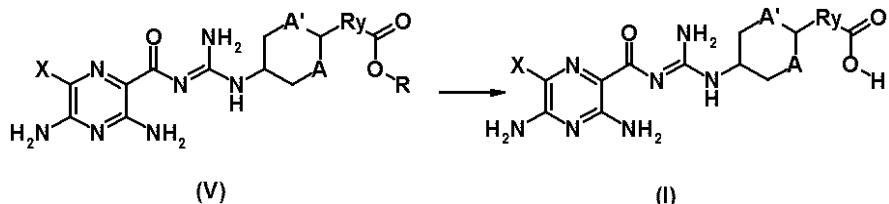
40

スキーム3に示したように、アミド基を有する式(I)の化合物は、非水性溶媒中、室温または高温で、HATUなどのカップリング剤を使用して、またはカルボン酸ハライドなどの活性化カルボン酸誘導体およびTEAなどの塩基を使用して、対応するアミンIVをカルボン酸でアシル化することによって調製することができる。

【0051】

スキーム4：

【化 1 6】

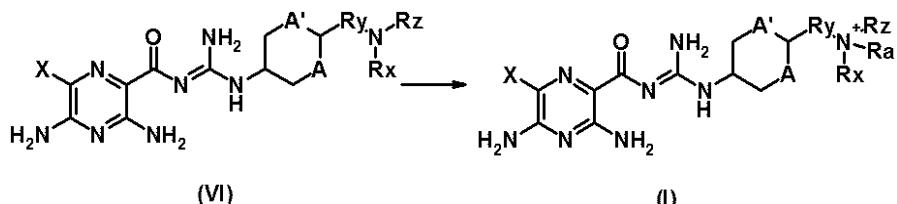


スキーム4に示したように、酸を組み込んだRy基を有する式(I)の化合物は、水性溶媒中、室温または高温で、NaOH、KOH、またはLiOHなどの塩基を使用して、対応するエステルVを加水分解することによって調製することができる。

[0 0 5 2]

スキ-ム5

【化 1 7】

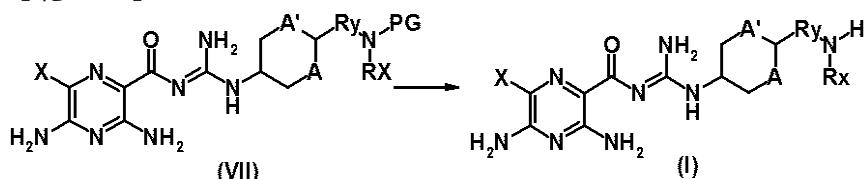


スキーム 5 に示したように、第四級アミンを組み込んだ R_y 基を有する式 (I) の化合物は、適切な塩基の存在下または塩基なしで、適切な溶媒中、室温または高温で、アルキル化剤 $R - LG$ (式中、脱離基 LG は、好ましくは、I、Cl、Br、OMesil、またはOTsirである)、例えば、MeI または Mg_2SO_4 を使用して、対応するアミンをアルキル化することによって調製することができる。

[0 0 5 3]

スキーム 6 :

【化 1 8】

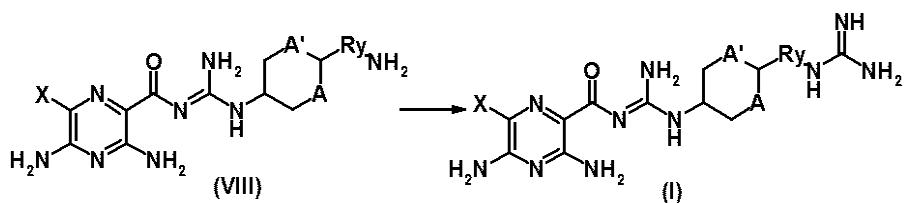


スキーム 6 に示したように、一般式 (I) のアミンは、各保護基 P G を除去することによって調製することができる。(VII) 中の好適な保護基 P G は、例えば、B O C、F M O C、およびフタロイルであり、これらはそれぞれ、例えば T F A などの酸を使用する標準的な酸性条件、モルホリンまたはヒドラジンなどの塩基を使用する標準的な塩基性条件によって除去することができる。

【 0 0 5 4 】

スキーム 7 :

【化 1 9】



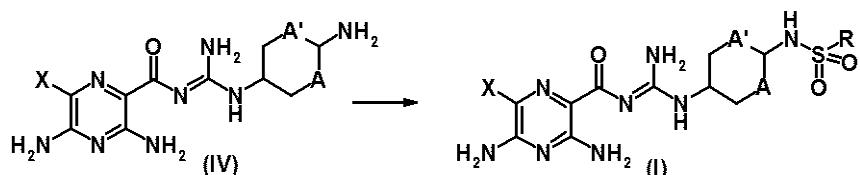
スキーム 7 に示したように、グアニジノ (guanidino) 基を組み込んだ Ry 基を有する式 (I) の化合物は、室温または高温で、適切な溶媒中、対応するアミン VI I-I を S-メチルイソチオ尿素塩酸塩または 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩および DIPPEA などの塩基と反応させることによって調製することが可能である。

できる。

【0055】

スキーム8：

【化20】

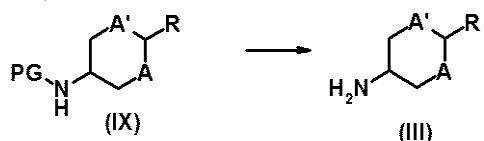


スキーム8に示したように、スルホンアミドまたはスルファモイル基を有する式(I)の化合物は、非水性溶媒中、室温または高温で、対応するアミンをアルキルもしくはアリールスルホン酸クロリドまたはアルキルもしくはアリールスルファモイルクロリドおよびTEAなどの塩基と反応させることによって調製することができる。 10

【0056】

スキーム9：

【化21】



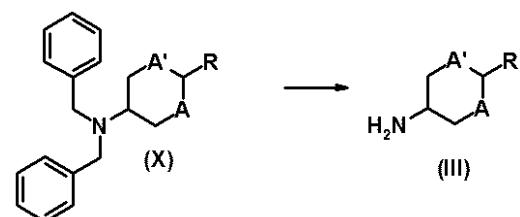
20

スキーム9に示したように、市販されていない場合、一般式(III)のアミンは、一般式(IX)の化合物から、各保護基を除去することによって調製することができ、保護基は、好ましくは、BOC、フタロイル、またはFMO'C保護基であり、これらはそれぞれ標準的な酸性または塩基性条件によって除去することができる。 20

【0057】

スキーム10：

【化22】



30

あるいは、スキーム10に示したように、ベンジル基を保護基として使用することもでき、これは水素化によって除去することができる。

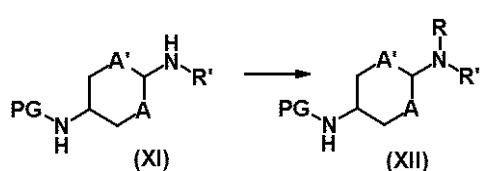
【0058】

一般式(IX)または(X)の化合物(スキーム9または10)は、当業者に公知であり有機合成の文献に記載されている合成方法を使用して、好ましくは、官能基の保護および脱保護ステップ、エステル化、アミド化、還元、アルキル化、または酸化によって修飾することができる。 40

【0059】

スキーム11：

【化23】



第二級アミン(R' = H)または第三級アミン(R' = アルキルまたはアミドまたはスルホンアミド(R = CO-アルキル、-CO-アリール、-SO2-アルキル、-SO2Ar)

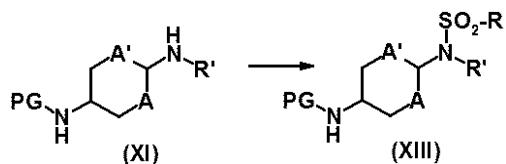
50

リール)を組み込んだR基を有する一般式(XIX)の中間体は、スキーム11に示したように、適切な塩基の存在下または塩基なしで、適切な溶媒中、室温または高温で、アルキル化剤R-LG(式中、脱離基LGは、好ましくは、I、Cl、Br、OMeシル、またはOTシルである)、例えば、R-BrまたはR-Clを使用して、XIをアルキル化することによって調製することができる。

【0060】

スキーム12：

【化24】

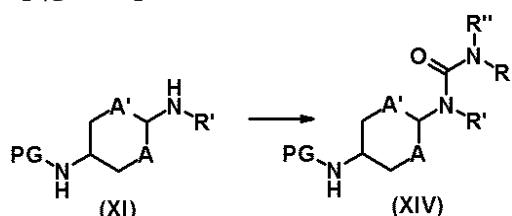


スルホンアミドまたはスルファモイル基を有する式(XIX)の化合物は、スキーム12に示したように、非水性溶媒中、室温または高温で、対応するアミンXIをアルキルもしくはアリールスルホン酸クロリドまたはアルキルもしくはアリールスルファモイルクロリドおよびTEAなどの塩基と反応させることによって調製することができる。

【0061】

スキーム13：

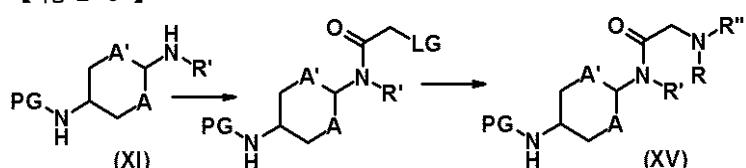
【化25】



スキーム13に示したように、尿素基を有する式(XIV)の化合物は、非水性溶媒中、室温または高温で、対応するアミンXIをアルキルイソシアネートと反応させることによって調製することができる。

スキーム14：

【化26】

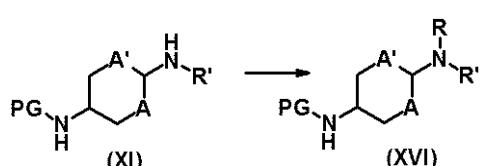


スキーム14に示したように、グリシンアミド基を有する一般式(XV)の中間体は、塩基の存在下、非水性溶媒中、室温または高温で、対応するアミンXIをクロロ-アセチルクロリドと反応させることによって調製することができる。次いで、中間体を置換アミンと反応させる。

【0062】

スキーム15：

【化27】



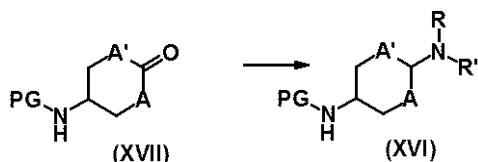
スキーム15に示したように、第二級アミン(R'=H)または第三級アミン(R'=アルキル)を有する一般式(XVI)の中間体は、適切な溶媒中、室温または高温で、ア

ルキルまたはアリールアルデヒドおよびNaBH₄またはナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどの還元剤を使用して、対応するアミンの還元的アルキル化を行うことによって調製することができる。

【0063】

スキーム16：

【化28】



式(XVI)の化合物を得るための代替の手順は、スキーム16に示したように、適切な溶媒中、室温または高温で、アルキルまたはアリールアミンおよびNaBH₄またはナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどの還元剤を使用して、対応するシクロヘキサン(XXII)の還元的アルキル化を行うことによる。

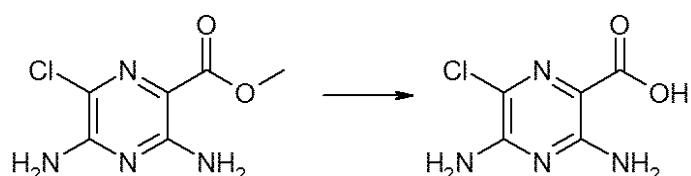
【0064】

中間体の合成

中間体A.1

3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-カルボン酸

【化29】



A.1

メチル3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-カルボキシレート(100g、494mmol)、メタノール(11)、およびNaOH(水中6mol/l、240mL、1.44mol)の混合物を、3時間還流する。混合物を室温まで冷却させ、次いで、塩酸(水中6mol/l、およそ240mL)を添加することによって中和する。水(200mL)を添加する。形成された沈殿物を吸引濾別し、水で洗浄し、60で乾燥する。

C₅H₅C₁N₄O₂ ESIマススペクトル: m/z = 189 [M + H]⁺; m/z = 187 [M - H]⁻

【0065】

中間体A.2

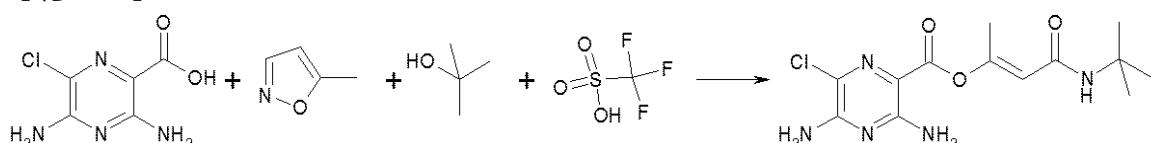
3,5-ジアミノ-6-プロモピラジン-2-カルボン酸を、中間体A.1の合成について記載された手順と同様にして、メチル3,5-ジアミノ-6-プロモピラジン-2-カルボキシレート(これは、J.Med.Chem. 10 (1967) 66-75に記載されたようにメチル3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-カルボキシレートから調製される)から調製する。

【0066】

中間体B.1

1-(tert-ブチルカルバモイル)プロパ-1-エン-2-イル3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-カルボキシレート

【化30】



50

B.1

段階 1 :

t _{er} _t - ブタノール (21.0 mL、226 mmol) および 5 - メチルイソオキサゾール (18.0 mL、221 mmol) の混合物を、氷浴で冷却する。トリフルオロメタンスルホン酸 (20.0 mL、221 mmol) を、連続的に冷却しながら滴下添加する。得られた混合物を、さらに冷却せずに 1 時間攪拌する。

【 0067 】

段階 2 :

D M F (100 mL) 中の 3 , 5 - ジアミノ - 6 - クロロピラジン - 2 - カルボン酸 (中間体 A . 1、14.0 g、74.2 mmol) およびトリエチルアミン (31.0 mL 10 、222 mmol) の溶液または懸濁液に、段階 1 で調製した混合物を添加する。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌する。氷水を攪拌しながら添加する。形成された沈殿物を吸引濾別し、水で洗浄し、65 で乾燥して、表題化合物を得る。

C₁₃H₁₈C₁N₅O₃ E S I マススペクトル : m / z = 328 [M + H]⁺; m / z = 326 [M - H]⁻

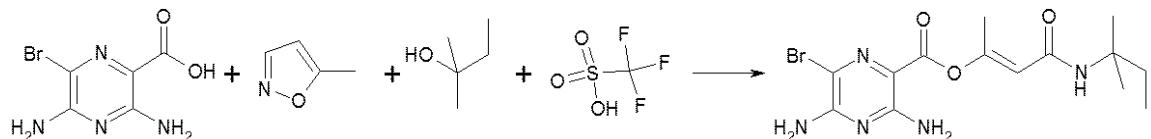
T L C (シリカ、D C M / M e O H 9 : 1) : R_f = 0.4

【 0068 】

中間体 B . 2

1 - (2 - メチル - 2 - プチル - カルバモイル) プロパ - 1 - エン - 2 - イル 3 , 5 - ジアミノ - 6 - プロモピラジン - 2 - カルボキシレート 20

【 化 31 】



B.2

段階 1 :

2 - メチル - 2 - ブタノール (5.75 mL、51 mmol) および 5 - メチルイソオキサゾール (4.42 mL、51 mmol) の混合物を、氷浴で冷却する。トリフルオロメタンスルホン酸 (4.84 mL、54 mmol) を、連続的に冷却しながら滴下添加する。得られた混合物を、さらに冷却せずに終夜攪拌する。 30

【 0069 】

段階 2 :

氷浴で冷却した D M F (50 mL) 中の 3 , 5 - ジアミノ - 6 - プロモピラジン - 2 - カルボン酸 (中間体 A . 2、5.00 g、21.5 mmol) およびトリエチルアミン (7.48 mL、54 mmol) の溶液または懸濁液に、段階 1 で調製した混合物を滴下添加する。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで、氷水に注ぎ入れる。形成された沈殿物を吸引濾別し、水で洗浄し、50 で乾燥して、表題化合物を得る。

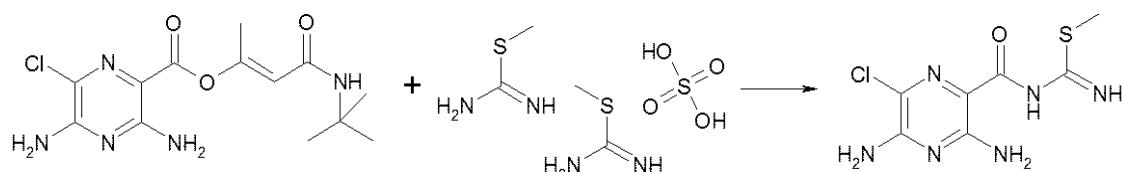
C₁₄H₂₀B_rN₅O₃ E S I マススペクトル : m / z = 386 [M + H]⁺; m / z = 384 [M - H]⁻ 40

【 0070 】

中間体 C . 1

3 , 5 - ジアミノ - 6 - クロロ - N - [(メチルスルファニル) メタンイミドイル] ピラジン - 2 - カルボキサミド

【 化 32 】



C . 1

NaOH (水中 1 mol / 1、9.2 mL、9.2 mmol) に、S - メチルイソチオ尿素硫酸塩 (1.78 g、6.1 mmol) を添加する。完全な溶解が達成されるまで混合物を攪拌する。TBME / THF (1 : 1、30 mL)、次いで 1 - (tert - プチルカルバモイル) プロパ - 1 - エン - 2 - イル 3,5 - ジアミノ - 6 - クロロピラジン - 2 - カルボキシレート (中間体 B . 1、2.00 g、6.10 mmol) を添加し、混合物を室温で終夜攪拌し、次いで、水 (6 mL) を添加する。形成された沈殿物を吸引濾別し、水、メタノール、次いでジエチルエーテルで順次洗浄し、次いで、50 °で乾燥して、表題化合物を得る。

 $\text{C}_7\text{H}_9\text{ClN}_6\text{OS}$ ESIマススペクトル: $m/z = 261 [\text{M} + \text{H}]^+$; $m/z = 259 [\text{M} - \text{H}]^-$

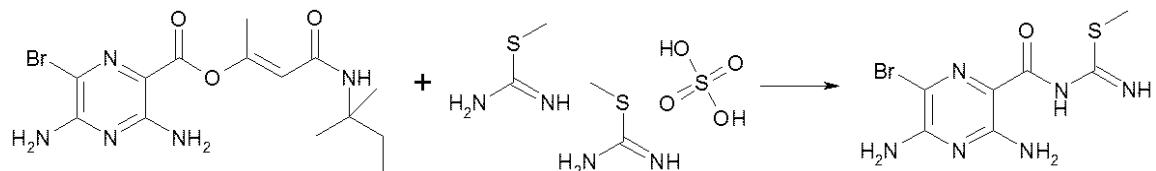
10

【0071】

中間体 C . 2

3,5 - ジアミノ - 6 - ブロモ - N - [(メチルスルファニル) メタンイミドイル] ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化33】



20

C . 2

NaOH (水中 1 mol / 1、30 mL、30 mmol) に、S - メチルイソチオ尿素硫酸塩 (5.42 g、19.5 mmol) を添加する。完全な溶解が達成されるまで混合物を攪拌する。TBME / THF (1 : 1、100 mL)、次いで 1 - (2 - メチル - 2 - プチル - カルバモイル) プロパ - 1 - エン - 2 - イル 3,5 - ジアミノ - 6 - ブロモピラジン - 2 - カルボキシレート (中間体 B . 2、7.52 g、19.5 mmol) を添加し、混合物を室温で終夜攪拌し、次いで、水 (100 mL) を添加する。形成された沈殿物を吸引濾別し、THF / 水 (1 : 2) で洗浄し、次いで、50 °で乾燥して、表題化合物を得る。

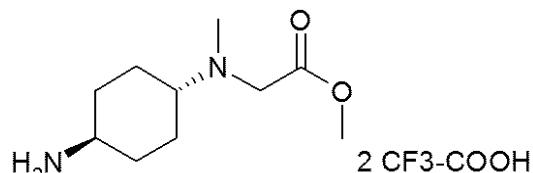
30

 $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrN}_6\text{OS}$ ESIマススペクトル: $m/z = 305 [\text{M} + \text{H}]^+$

【0072】

中間体 I . 1

【化34】



1.1

40

ACN (1 mL) 中の trans - (4 - メチルアミノ - シクロヘキシリル) - カルバミン酸 tert - プチルエステル (100.0 mg、0.44 mmol)、ブロモ - 酢酸メチルエステル (46.0 μ L、0.49 mmol)、および炭酸カリウム (90.7 mg、0.66 mmol) の混合物を、室温で終夜攪拌する。不溶性物質を濾別し、溶媒を除去する。残渣を DCM に溶かし、水で洗浄する。有機層を分離し、溶媒を除去する。残渣を RP HPLC によって精製する (モディファイアー: NH_3)。残渣を TFA (DCM 中 50%) に溶かし、室温で 1 時間攪拌する。溶媒を除去する。

 $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 * 2\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

【0073】

以下の化合物は、指示された各アミンおよびハロゲン化物を使用して、それに応じて調

50

製される。適用される条件に起因して、合成は、遊離塩基、塩酸塩もしくは二塩酸塩、双性イオン、または他の塩形態を生じることもあり、これは、上記の例化合物の合成にも同じく適用され得る。

【0074】

【化35】

中間体		各アミン	各ハロゲン化物	合成コメント
I.2		trans-(4-アミノ-シクロヘキシリル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル		RP HPLCによる精製なし
I.3		trans-(4-メチルアミノ-シクロヘキシリル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル		RP HPLCによる精製なし

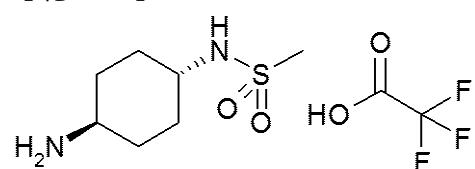
10

20

【0075】

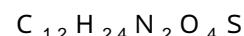
中間体II.1

【化36】



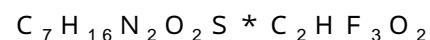
II.1

段階1：D C M (10 mL) 中の trans - (4 - アミノシクロヘキシリル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル (215.0 mg、1.00 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (85.8 μL、1.10 mmol) の混合物を、室温で5分間攪拌する。T E A (160.0 μL、1.15 mmol) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌する。混合物を KHSO₄水溶液 (2 M) で希釈する。有機層を分離し、NaHCO₃水溶液 (半飽和) で再度洗浄する。有機層を分離し、溶媒を除去する。



【0076】

段階2：中間体II.1 段階1 (90.0 mg、0.31 mmol) および TFA / DCM (2/1、3 mL) を室温で2時間攪拌する。溶媒を除去する。得られた残渣を、さらに精製せずに使用する。



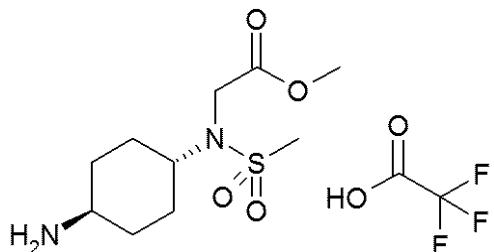
【0077】

中間体III.1

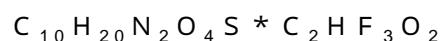
30

40

【化37】



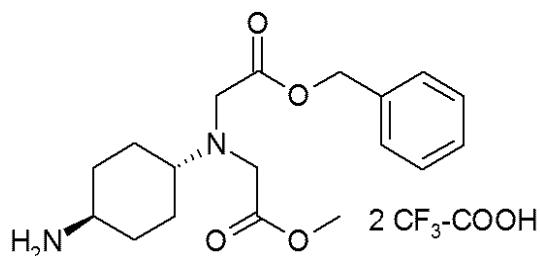
D C M (1 5 m L) 中の t r a n s - (4 - アミノシクロヘキシリ) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (2 1 5 . 0 m g、 1 . 0 0 m m o l) および T E A (1 6 0 . 0 μ L、 1 . 1 5 m m o l) の混合物を、 室温で攪拌する。メタンスルホニルクロリド (8 5 . 8 μ L、 1 . 1 0 m m o l) を添加し、 混合物を室温で 2 時間攪拌する。 L i H M D S (T H F 中 1 M、 1 . 2 0 m L、 1 . 2 0 m m o l) およびプロモ - 酢酸メチルエステル (1 1 5 . 0 μ L、 1 . 2 1 m m o l) を添加する。混合物を室温で終夜攪拌する。混合物を水で希釈し、 有機層を分離する。溶媒を除去する。残渣を T F A (D C M 中 2 5 %) に溶かし、 室温で 4 時間攪拌する。溶媒を除去する。



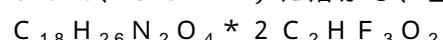
【0078】

中間体 I V . 1 a

【化38】



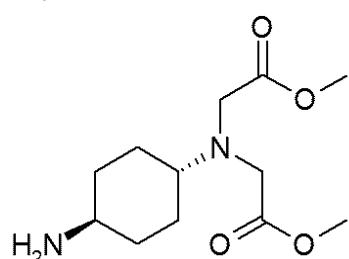
A C N (3 0 m L) 中の t r a n s - (4 - アミノシクロヘキシリ) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (1 . 0 7 g、 5 . 0 0 m m o l) 、 プロモ - 酢酸メチルエステル (5 3 5 . 8 μ L、 5 . 6 6 m m o l) 、 および炭酸カリウム (1 . 1 0 g、 7 . 9 7 m m o l) の混合物を、 室温で 2 時間攪拌する。次いで、 別の分量の炭酸カリウム (1 . 1 0 g、 7 . 9 7 m m o l) およびプロモ - 酢酸ベンジルエステル (8 6 0 . 0 μ L、 5 . 5 0 m m o l) を添加する。室温で終夜攪拌した後、 不溶性物質を濾別する。残渣を R P H P L C によって精製する (モディファイアー : T F A) 。残渣を T F A (D C M 中 5 0 %、 3 0 m L) に溶かし、 室温で 2 時間攪拌する。溶媒を除去する。



【0079】

中間体 I V . 1 b

【化39】



この分子は、 中間体 I V . 1 a について記載された反応の副生成物である。これは、 ク

10

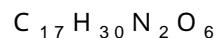
20

30

40

50

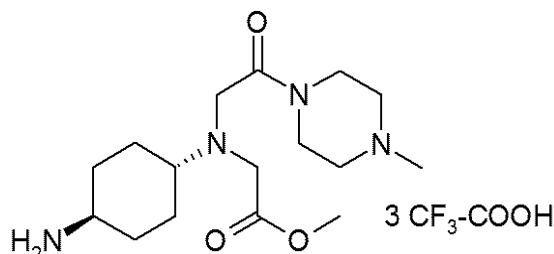
ロマトグラフィーおよびさらなる保護基除去の後に得られた。



【0080】

中間体V.1

【化40】



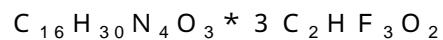
V.1

段階1：メタノール（50 mL）中の中間体IV.1a（1.20 g、2.76 mmol）、およびパラジウム炭（200.0 mg）の混合物を、Parr装置において水素化する（室温、50 psi、3時間）。触媒を濾別する。溶媒を除去する。残渣をジエチルエーテル中で攪拌し、濾別し、乾燥する。



【0081】

段階2：DCM（3 mL）中の中間体V.1段階1（100.0 mg、0.26 mmol）、TBTU（90.0 mg、0.28 mmol）、およびTEA（55.0 μL、0.39 mmol）の混合物を、室温で30分間攪拌する。N-メチルピペラジン（35.0 μL、0.23 mmol）を添加する。4時間攪拌した後、混合物をDCMおよび水で希釈する。有機層を分離し、蒸発させる。残渣をTFA（DCM中25%）に溶かし、室温で終夜攪拌する。溶媒を除去する。



【0082】

以下の化合物は、指示された各アミンを使用して、それに応じて調製される。適用される条件に起因して、合成は、遊離塩基、塩酸塩もしくは二塩酸塩、双性イオン、または他の塩形態を生じることもあり、これは、上記の例化合物の合成にも同じく適用され得る。

【0083】

【化41】

中間体		各アミン
V.2		4-メチルピペリジン
V.3		チオモルホリン-1,1-ジオキシド

【0084】

中間体V.I.1

10

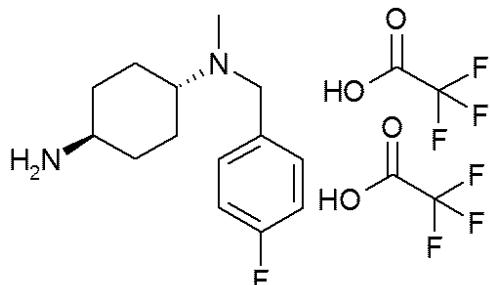
20

30

40

50

【化42】

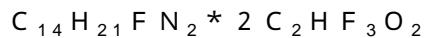


VI.1

10

メタノール(5 mL)中のtrans-(4-アミノシクロヘキシリル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(200.0 mg、0.93 mmol)および4-フルオロベンズアルデヒド(120.0 μ L、1.14 mmol)の混合物を、還流状態で1時間攪拌する。混合物を室温まで冷却する。NaBH₄(50.0 mg、1.32 mmol)を添加し、混合物を室温で終夜攪拌する。ヨウ化メチル(70.0 μ L)およびDIPPEA(240.0 μ L、1.40 mmol)を添加する。混合物を室温で4時間攪拌する。追加のヨウ化メチル(70.0 μ L)を添加する。もう一度終夜攪拌した後、ヨウ化メチル(140.0 μ L)およびDIPPEA(480 μ L)を添加する。混合物を4時間攪拌する。溶媒を除去し、残渣をRP HPLCによって精製する(モディファイアー: NH₃)。残渣をTFA(DCM中25%)中で希釈し、室温で2時間攪拌する。溶媒を蒸発させる。

20



【0085】

以下の化合物は、指示された各アルデヒド(aldehyde)を使用して、それに応じて調製される。適用される条件に起因して、合成は、遊離塩基、塩酸塩もしくは二塩酸塩、双性イオン、または他の塩形態を生じることもあり、これは、上記の例化合物の合成にも同じく適用され得る。

【0086】

【化43】

中間体		各アルデヒド
VI.2		2-フルオロベンズアルデヒド

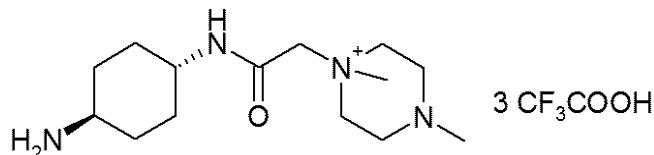
30

【0087】

中間体VII.1

【化44】

40

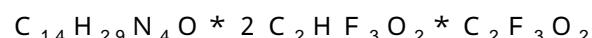


VII.1

DCM(20 mL)中のtrans-(4-アミノシクロヘキシリル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(300.0 mg、1.40 mmol)およびTEA(290.0 μ L、2.09 mmol)の混合物を、氷浴中で冷却する。DCM(10 mL)中のクロロアセチルクロリド(120.0 μ L、1.51 mmol)を滴下添加する。混合物を

50

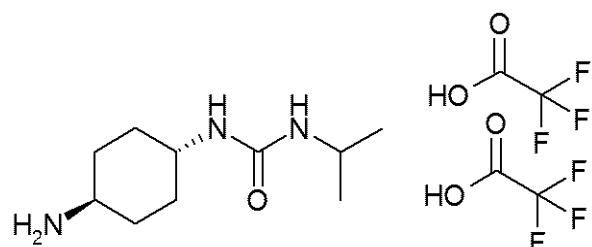
水で希釈する。有機層を分離し、乾燥し、蒸発させる。残渣を THF に溶かし、1,4-ジメチルピペラジン (1.00 mL、7.39 mmol) を添加する。60 で終夜攪拌した後、混合物を RP-HPLC によって精製する (モディファイアー : TFA)。



【0088】

中間体 VIII.II.1

【化45】



10

VIII.I

THF (10 mL) 中の *trans* - (4 - アミノシクロヘキシリル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (150.0 mg、0.70 mmol)、およびイソプロピルイソシアネート (65.5 mg、0.77 mmol) の混合物を、室温で 1 時間攪拌する。溶媒を除去し、残渣をジエチルエーテル中で攪拌し、濾別し、乾燥する。残渣を TFA (DCM 中 25%) 中で希釈し、室温で終夜攪拌する。溶媒を蒸発させる。



ESIマススペクトル: m/z = 298 [M - H] -

【0089】

以下の化合物は、指示された各イソシアネートを使用して、それに応じて調製される。適用される条件に起因して、合成は、遊離塩基、塩酸塩もしくは二塩酸塩、双性イオン、または他の塩形態を生じることもあり、これは、上記の例化合物の合成にも同じく適用され得る。

【0090】

【化46】

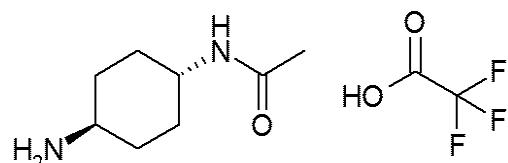
中間体		各イソシアネート	ESIマススペクトル
VIII.2		シクロヘキサンイソシアネート	340 (M+H) ⁺

30

【0091】

中間体 IX.1

【化47】



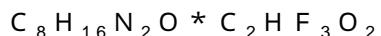
40

IX.1

DCM (10 mL) 中の *trans* - (4 - アミノシクロヘキシリル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (150.0 mg、0.70 mmol) および DIPPEA (47.9.3 μL、2.80 mmol) の混合物を、室温で 5 分間攪拌する。塩化アセチル (49.7 μL、0.70 mmol) を添加する。終夜攪拌した後、混合物を水および DCM で希釈する。有機層を分離し、溶媒を除去する。残渣を TFA (DCM 中 25%、10 m

50

L) 中で希釈し、室温で終夜搅拌する。溶媒を蒸発させる。



E S I マススペクトル: m/z = 157 [M + H] +

【0092】

以下の化合物は、指示された各塩化物を使用して、それに応じて調製される。適用される条件に起因して、合成は、遊離塩基、塩酸塩もしくは二塩酸塩、双性イオン、または他の塩形態を生じることもあり、これは、上記の例化合物の合成にも同じく適用され得る。

【0093】

【化48】

中間体		各塩化物	合成コメント
IX.2		塩化イソバレリル	得られた中間体を、抽出によってではなく、ジエチルエーテル中で搅拌することによって精製する

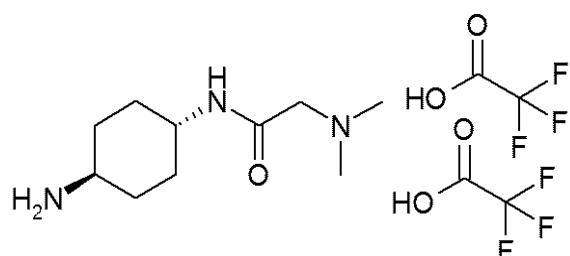
10

【0094】

中間体 X . 1

【化49】

20



X.1

D M F (3 mL) 中の N , N - デミチルグリシン (62.6 mg、0.61 mmol) 、 H A T U (230.6 mg、0.61 mmol) および T E A (226.4 μL、1.63 mmol) の混合物を、室温で 45 分間搅拌する。 t r a n s - (4 - アミノシクロヘキシリル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (100.0 mg、0.47 mmol) を添加する。1.5 時間搅拌した後、混合物を R P H P L C によって精製する (モディファイアー : T F A) 。溶媒を除去する。残渣を T F A (D C M 中 25% 、 6 mL) 中で希釈し、室温で終夜搅拌する。溶媒を蒸発させる。

30



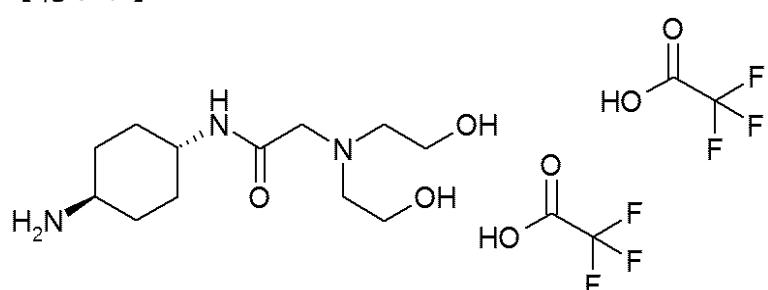
E S I マススペクトル: m/z = 200 [M + H] +

【0095】

中間体 X I . 1

【化50】

40

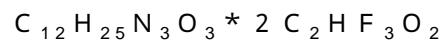


XI.1

アセトン (10 mL) 中の t r a n s - [4 - (2 - クロロ - アセチルアミノ) - シク

50

ロヘキシリ] - カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステル (1 5 0 . 0 m g、 0 . 5 2 m m o l 、 中間体 V I I . 1 と同様の *t r a n s* - (4 - アミノシクロヘキシリ) - カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステルおよびクロロ - アセチルクロリドから調製) 、 2 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) エタノール (1 0 5 . 1 m g、 1 . 0 0 m o l) 、 炭酸カリウム (2 7 6 m g、 2 . 0 0 m m o l) 、 およびヨウ化カリウム (2 0 . 0 m g、 0 . 1 2 m m o l) の混合物を、 室温で 3 日間攪拌する。 不溶性物質を濾別し、 溶媒を除去する。 残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する (D C M / メタノール 9 / 1) 。 溶媒を除去する。 残渣を D C M に溶かす。 T F A (2 m L) を添加する。 2 時間攪拌した後、 溶媒を除去する。



10

E S I マススペクトル : m / z = 2 6 0 [M + H] +

【 0 0 9 6 】

以下の化合物は、 指示された各アミンを使用して、 それに応じて調製される。 適用される条件に起因して、 合成は、 遊離塩基、 塩酸塩もしくは二塩酸塩、 双性イオン、 または他の塩形態を生じることもあり、 これは、 上記の例化合物の合成にも同じく適用され得る。

【 0 0 9 7 】

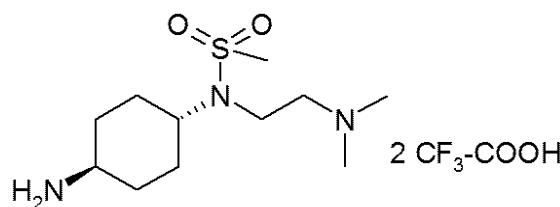
【化51】

中間体		各アミン	合成コメント	ESIマススペクトル
XI.2		(1-メチル-[1,4]-ジアゼパン	クロマトグラフィーによる精製なし	
XI.3		1-メチル-ピペラジン		255 (M+H)+
XI.4		ピペリジン-4-オール	クロマトグラフィーによる精製なし	256 (M+H)+
XI.5		ジメチル-ピペリジン-4-イルアミン	クロマトグラフィーによる精製なし	283 (M+H)+
XI.6		チオモルホリン-1,1-ジオキシド	クロマトグラフィーによる精製なし	290 (M+H)+
XI.7		モルホリン	クロマトグラフィーによる精製なし	242 (M+H)+
XI.8		トリメチルアミン(THF中1M)	クロマトグラフィーによる精製なし	214 (M+H)+
XI.9		チオモルホリン-1-オキシド	クロマトグラフィーによる精製なし	

【0098】

中間体XI.I.1

【化52】



XII.1

段階1：ACN (16 mL) 中の *trans* - (4 - アミノシクロヘキシル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (1.00 g、mmol)、(2 - プロモ - エチル) - ジメチルアミン臭化水素酸塩 (0.93 g、3.99 mmol)、およびDIPSEA (1

10

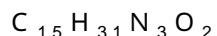
20

30

40

50

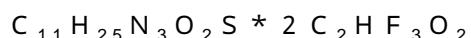
. 38 mL、8.04 mmol) の混合物を、マイクロ波中 110°で 1 時間攪拌する。不溶性物質を濾別し、溶媒を除去する。残渣をジエチルエーテル中で攪拌し、濾別し、乾燥する。



E S I マススペクトル: $m/z = 286 [M + H]^+$

【0099】

段階 2: DCM (10 mL) 中の中間体 XII.1 段階 1 (200.0 mg、0.70 mmol) および TEA (97.7 μ L、0.70 mmol) の混合物を、室温で攪拌する。メタヌルホニルクロリド (54.3 μ L、0.70 mmol) を滴下添加する。室温で終夜攪拌した後、混合物を水で洗浄する。有機層を分離し、乾燥する。TFA を添加し、室温で 1 時間攪拌する。溶媒を蒸発させる。



【0100】

以下の化合物は、指示された各塩化物を使用して、それに応じて調製される。適用される条件に起因して、合成は、遊離塩基、塩酸塩もしくは二塩酸塩、双性イオン、または他の塩形態を生じることもあり、これは、上記の例化合物の合成にも同じく適用され得る。

【0101】

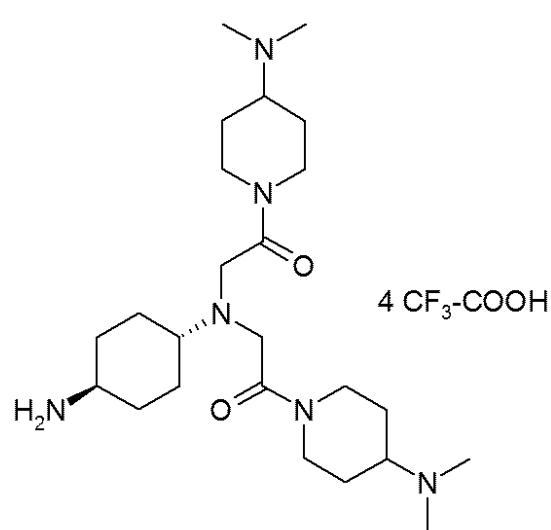
【化53】

中間体		各塩化物
XII.2	 2 CF_3COOH	塩化アセチル

【0102】

中間体 XII.1

【化54】



XIII.1

段階 1: DCM (50 mL) 中の trans - (4 - アミノシクロヘキシル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (1.00 g、4.67 mmol)、プロモ酢酸メチルエステル (0.88 mL、9.33 mmol)、および DIP EA (1.60 mL、9.33 mmol) の混合物を、室温で終夜攪拌する。別の分量のプロモ酢酸メチルエステル (440 μ L) および DIP EA (0.8 mL) を添加する。15 時間攪拌した後、溶媒を除去し、残渣を R P HPLC によって精製する (モディファイアー: TFA)。

10

20

30

40

50



E S I マススペクトル: $m/z = 359 [M + H]^{+}$

【0103】

段階2: メタノール(15 mL)中の中間体XIV.1段階1(1.36 g、3.79 mmol)およびNaOH水溶液(1 M、7.60 mL、7.60 mmol)の混合物を、室温で終夜攪拌する。HCl水溶液(1 M、7.60 mL、7.60 mmol)を添加し、有機溶媒を除去する。得られた沈殿物を濾別し、乾燥する。

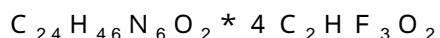


E S I マススペクトル: $m/z = 331 [M + H]^{+}$

【0104】

10

段階3: DMF(6 mL)中の中間体XIII.1段階2(300.0 mg、0.91 mmol)、ジメチル-ピペリジン-4-イル-アミン(291.4 μ L、2.00 mmol)、HATU(759.6 mg、2.00 mmol)、およびDIPPEA(0.34 mL、2.00 mmol)の混合物を、室温で3日間攪拌する。混合物を水に注ぎ入れ、DCMで抽出する。有機層を分離し、乾燥し、溶媒を除去する。残渣をRP-HPLCによって精製する(モディファイアー:TFA)。



E S I マススペクトル: $m/z = 451 [M + H]^{+}$

【0105】

20

以下の化合物は、指示された各アミンを使用して、それに応じて調製される。適用される条件に起因して、合成は、遊離塩基、塩酸塩もしくは二塩酸塩、双性イオン、または他の塩形態を生じることもあり、これは、上記の例化合物の合成にも同じく適用され得る。

【0106】

【化55】

中間体		各アミン	合成コメント
XIII.2		1-メチル-ピペラジン	得られたアミンをPL-HCO ₃ カートリッジを通して濾過して、塩基を得る

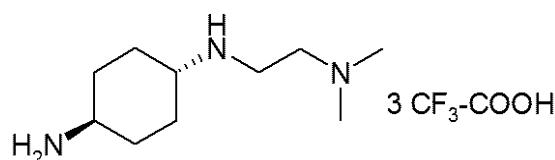
30

【0107】

中間体XIV.1

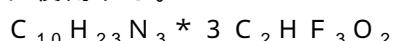
【化56】

40



XIV.1

中間体XIII.1段階1(200.0 mg、0.70 mmol)およびTFA(DCM中20%、5 mL)を室温で1時間攪拌する。溶媒を除去し、残渣を粗生成物としてさらに使用する。

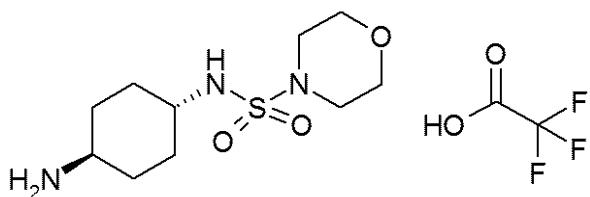


50

【0108】

中間体XV.1

【化57】



XV.1

10

段階1：ACN(5mL)中のモルホリン(0.50mL、5.74mmol)および塩化スルフリル(1.50mL、18.50mmol)を、還流状態で24時間攪拌する。溶媒を除去し、残渣をトルエンに溶かし、活性炭で処理し、濾別する。溶媒を除去する。

 $C_4H_8ClNO_3S$

【0109】

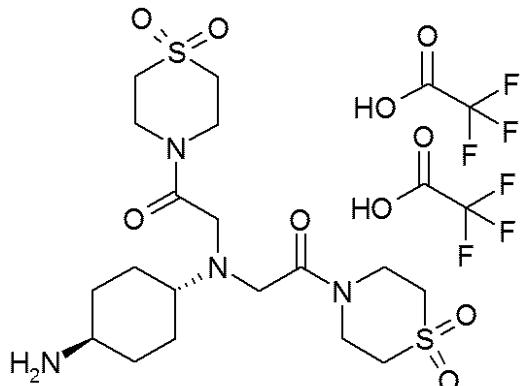
段階2：ACN(5mL)中の中間体XV.1段階1(173.2mg、0.93mmol)、およびtrans-(4-アミノシクロヘキシリ)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(200.0mg、0.93mmol)、およびDIPSEA(171.2μL、1.00mmol)の混合物を、還流状態で8時間攪拌する。溶媒を除去する。残渣をDCMに溶かし、水で洗浄する。有機層を分離し、蒸発させる。残渣をTFA(3mL)に溶かし、室温で2時間攪拌する。溶媒を除去する。

 $C_{10}H_{21}N_3O_3S * C_2HF_3O_2$

【0110】

中間体XVI.1

【化58】



XVI.1

30

段階1：DCM(30mL)中のチオモルホリン-1,1-ジオキシド(3.00g、22.19mmol)およびDIPSEA(3.80mL、22.19mmol)を、冰浴中で冷却する。クロロアセチルクロリド(1.77mL、22.19mmol)を滴下添加する。混合物を室温で3時間攪拌する。有機溶媒を水で洗浄する。有機層を分離し、乾燥し、溶媒を除去する。

 $C_6H_{10}ClNO_3S$ ESIマススペクトル： $m/z = 212 [M + H]^+$

【0111】

段階2：アセトン(10mL)中の中間体XVI.1段階1(304.7mg、1.42mmol)、trans-(4-アミノシクロヘキシリ)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(300.0mg、1.42mmol)、および炭酸カリウム(597.6mg、4.32mmol)の混合物を、室温で終夜攪拌する。不溶性物質を濾別し、溶媒

40

50

を除去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する（DCM / メタノール 9 / 1）。

【0112】

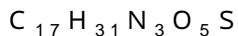
2つの生成物が得られる。

段階2A：ジアシル化生成物：収量：150.0 mg（理論値の19%）



ESIマススペクトル： $m/z = 565 [M + H]^+$

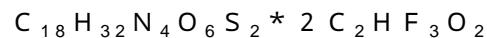
段階2B：モノアシル化生成物：収量：100.0 mg（理論値の18%）



ESIマススペクトル： $m/z = 390 [M + H]^+ \quad 10$

【0113】

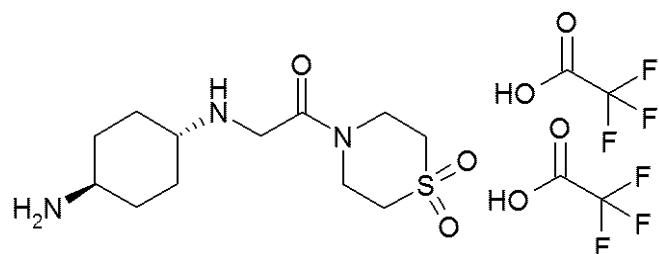
段階3：中間体XVI.1 段階2A（150.0 mg、0.27 mmol）およびTFA（DCM中20%、5 mL）を室温で1時間攪拌する。溶媒を蒸発させる。



【0114】

中間体XVI.II.1

【化59】



XVII.1

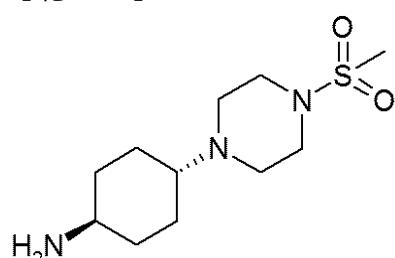
中間体XVI.1 段階2B（100.0 mg、0.26 mmol）およびTFA（DCM中20%、5 mL）を室温で1時間攪拌する。溶媒を蒸発させる。



【0115】

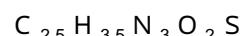
中間体XVI.II.I.1

【化60】



XVIII.1

段階1：DCM（250 mL）中の4-（ジベンジルアミノ）シクロヘキサン（14.0 g、47.72 mmol）、1-メチルスルホニルピペラジン（8.50 g、51.76 mmol）、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（17.50 g、78.44 mmol）の混合物を、室温で4時間攪拌する。混合物を水（200 mL）および炭酸カリウム（20 g）で希釈する。有機層を分離し、乾燥し、溶媒を除去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する（酢酸エチル / メタノール 9 / 1 + 1% > NH3）。残渣をジエチルエーテル中で攪拌し、濾別する。得られたcis-生成物は単離しなかった。



ESIマススペクトル： $m/z = 442 [M + H]^+$

【0116】

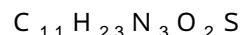
20

30

40

50

段階2：メタノール（100mL）中の中間体XVII.1段階1（4.75g、10.76mmol）およびパラジウム炭（10%、2.00g）を、Parr装置において水素化する（50、50psi）。触媒を濾別し、溶媒を除去する。残渣をジエチルエーテル中で攪拌し、濾別する。

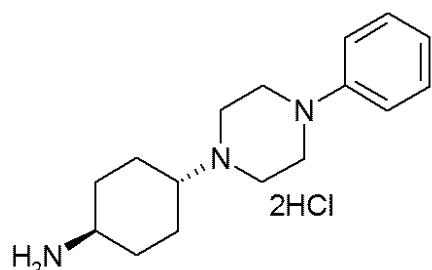


ESIマススペクトル： $m/z = 262 [M + H]^+$

【0117】

中間体XIX.1

【化61】

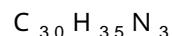


10

XIX.1

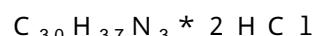
段階1：トルエン（200mL）中の4-（ジベンジルアミノ）シクロヘキサン（29.3g、99.86mmol）、1-フェニルピペラジン（20.30g、125.12mmol）、およびメタンスルホン酸（0.10mL）の混合物を、Dean-Stark装置を用いて室温で4時間攪拌する。得られた沈殿物を濾別し、トルエンおよびエタノールで洗浄する。溶媒を蒸発させる。残渣をメタノールから再結晶する。

合計収量：37.50g（理論値の86%）



【0118】

段階2：中間体XIX.1段階1（36.50g、83.40mmol）をTHF（400mL）およびエタノール（400mL）中で希釈する。NaBH₄（8.00g、0.21mmol）を少しづつ添加する。混合物を還流状態で8時間攪拌する。THFを除去し、混合物を水（2L）で希釈する。得られた沈殿物を濾別し、水およびエタノールで洗浄する。残渣をメタノール（200mL）に溶かし、pH2に達するまでHCl（36%）を添加する。混合物を氷浴中で30分間攪拌する。沈殿物を濾別し、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄する。



【0119】

段階3：メタノール（500mL）中の中間体XIX.1段階2（21.60g、42.14mmol）およびパラジウム炭（10%、5.00g）を、Parr装置において水素化する（50、50psi）。触媒を濾別し、溶媒を除去する。残渣をエタノールから結晶化し、濾別し、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄する。



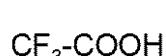
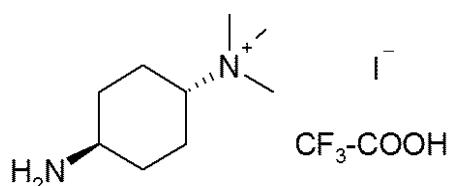
30

ESIマススペクトル： $m/z = 260 [M + H]^+$

【0120】

中間体XX.1

【化62】

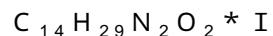


40

50

XX.1

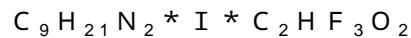
段階1：アセトン(6 mL)およびメタノール(4 mL)中のtrans-(4-アミノシクロヘキシリル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(200.0 mg、0.93 mmol)、ヨウ化メチル(200.0 μL、3.21 mmol)、および炭酸カリウム(445.0 mg、3.22 mmol)の混合物を、50°で10分間、次いで、室温で終夜攪拌する。不溶性物質を濾別し、溶媒を除去する。



E SI マススペクトル: m/z = 257 [M+]

【0121】

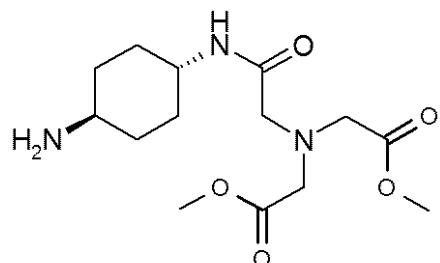
段階2：中間体XX.1段階1(400.0 mg)およびTFA(DCM中20%、5 mL)を室温で1時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を粗生成物としてさらに使用する。
。



【0122】

中間体XXI.1

【化63】



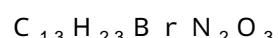
10

20

XXI.1

段階1：DCM(20 mL)中のtrans-(4-アミノシクロヘキシリル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.00 g、9.33 mmol)およびDIPEA(1.55 mL、9.33 mmol)の混合物を、氷浴中で冷却する。プロモ-アセチルブロミド(0.81 mL、9.33 mmol)を滴下添加する。混合物を室温で2時間攪拌する。有機層を水で洗浄し、分離し、乾燥し、蒸発させる。残渣をジエチルエーテル中で攪拌し、濾別し、乾燥する。

30



E SI マススペクトル: m/z = 333 [M-H] -

【0123】

段階2：DMF(2 mL)の中の中間体XXI.1段階1(440.0 mg、1.31 mmol)、および(メトキシカルボニルメチル-アミノ)-酢酸メチルエステル塩酸塩(259.4 mg、1.31 mmol)、ヨウ化カリウム(21.8 mg、0.13 mmol)、およびDIPEA(449.4 μL、2.63 mmol)の混合物を、50°で終夜攪拌する。不溶性物質を濾別する。母液をRP HPLCによって精製する(モディファイアード: TFA)。

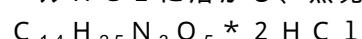
40



E SI マススペクトル: m/z = 416 [M+H] +

【0124】

段階3：中間体XXI.1段階2(370.0 mg、0.89 mmol)およびTFA(DCM中20%、10 mL)を室温で2時間攪拌する。溶媒を除去する。残渣をメタノールHClに溶かし、蒸発させる。



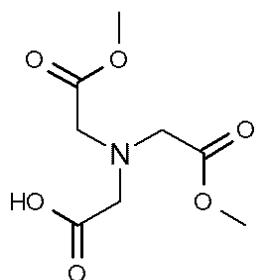
E SI マススペクトル: m/z = 316 [M+H] +

【0125】

中間体XXII.1

50

【化64】



10

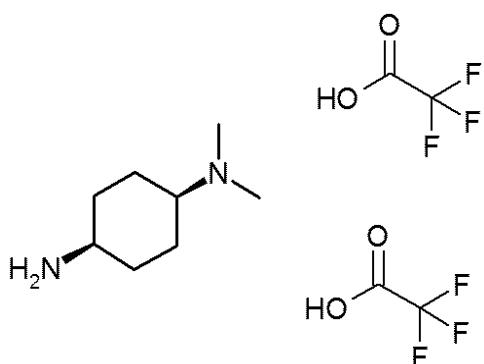
アセトン(10mL)中のプロモ酢酸(351.5mg、2.53mmol)、(メトキシカルボニルメチル-アミノ)-酢酸メチルエステル塩酸塩(500.0mg、2.53mmol)、炭酸カリウム(1.04g、7.50mmol)、およびヨウ化カリウム(50.0mg、0.30mmol)の混合物を、室温で3日間攪拌する。不溶性物質を濾別し、廃棄する。溶媒を蒸発させる。

 $C_8H_{13}NO_6$

【0126】

中間体XXIII.1

【化65】



20

メタノール(5mL)中のcis-(4-アミノシクロヘキシリル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(320.0mg、1.49mmol)およびホルムアルデヒド(水中37%、160.0μL、2.14mmol)の混合物を、室温で15分間攪拌する。NaBH₄(53.8mg、2.24mmol)を添加する。30分間攪拌した後、さらなるホルムアルデヒド(160.0μL)を添加し、さらに20分間攪拌する。NaBH₄(53.8mg)を添加し、混合物を室温で終夜攪拌する。溶媒を蒸発させる。残渣をDCM/メタノール(19/1)に溶かし、NaOH(1M)で洗浄する。有機層を分離し、乾燥し、溶媒を除去する。残渣をDCMおよびTFA(DCM中25%)に溶かす。室温で4時間攪拌した後、溶媒を蒸発させる。

 $C_8H_{18}N_2 \cdot 2C_2H_3O_2$

30

【実施例】

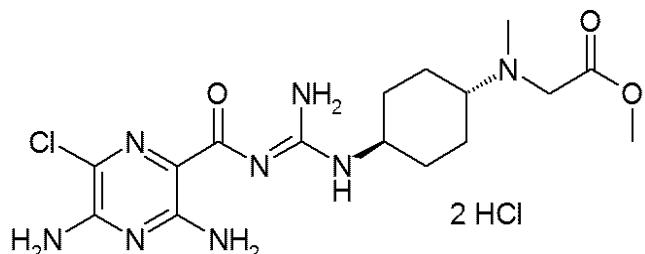
【0127】

例の合成

(例1.1)

40

【化 6 6】



1.1

T H F (2 m L) 中の中間体 C . 1 (7 0 . 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l) および中間体 I . 1 (9 8 . 5 m g 、 0 . 2 3 m m o l) の混合物を、 7 0 で 3 日間攪拌する。溶媒を除去し、残渣を R P H P L C によって精製する (モディファイアー : T F A) 。残渣をメタノール H C L に溶かし、溶媒を蒸発させる。

10

C₁₆H₂₅C₁N₈O₃*2HCl
E S I マススペクトル : m / z = 413 [M + H] +
H P L C 分析 : R T = 0 . 6 9 分 (H P L C 法 A)

【0128】

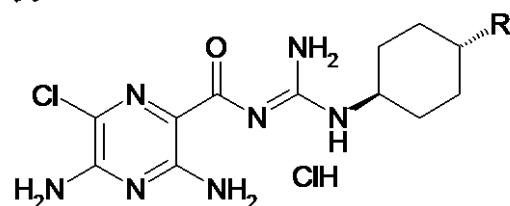
表 1 の以下の化合物は、指示された各アミンおよび各チオ尿素を使用して、それに応じて調製される。適用される条件に起因して、合成は、遊離塩基、塩酸塩もしくは二塩酸塩、双性イオン、または他の塩形態を生じることもあり、これは、上記の例化合物の合成にも同じく適用され得る。

20

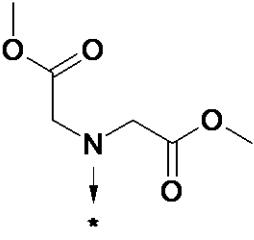
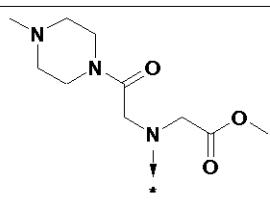
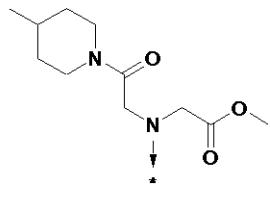
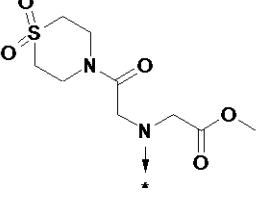
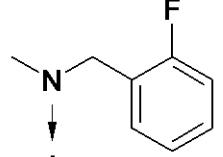
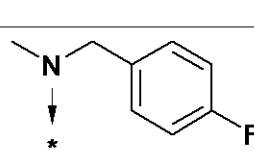
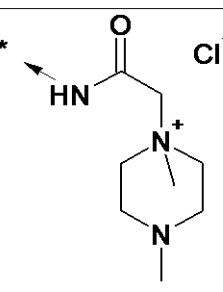
【0129】

【表1】

表1



例	R	各アミン	合成コメント	ESIマススペクトル	HPLC保持時間(分)	HPLC法
1.2		(4-アミノ-シクロヘキシリル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル	RP HPLCによる精製(モディファイアード:NH ₃)	427 (M+H) ⁺	1.08	A
1.3		中間体II.1		405 (M+H) ⁺	0.86	A
1.4		中間体III.1		477 (M+H) ⁺	0.94	A
1.5		中間体I.2		399 (M+H) ⁺	0.69	A
1.6		中間体I.3		431 (M+H) ⁺	0.84	A
1.7		中間体IV.1a		547 (M+H) ⁺	1.17	A

1.8		中間体IV.1 b		471 (M+ H)+	0.91	A
1.9		中間体V.1		539 (M+ H)+	0.71	A
1.10		中間体V.2		538 (M+ H)+	0.95	A
1.11		中間体V.3		574 (M+ H)+	0.77	A
1.12		中間体VI.2		449 (M+ H)+	0.87	A
1.13		中間体VI.1		449 (M+ H)+	1.25	B
1.14		中間体VII. 1		481 M+	0.50	C

10

20

30

40

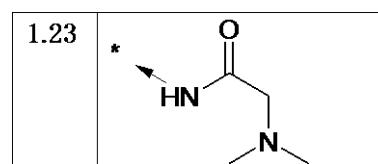
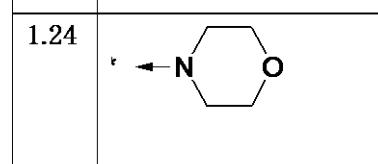
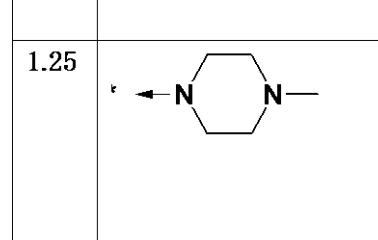
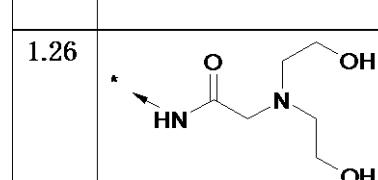
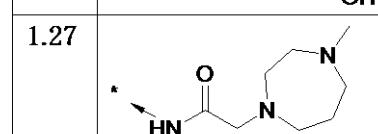
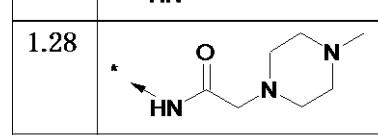
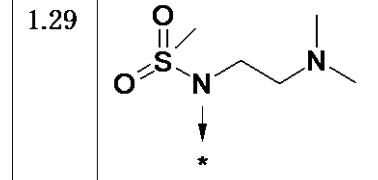
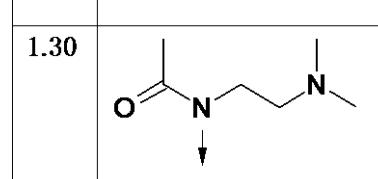
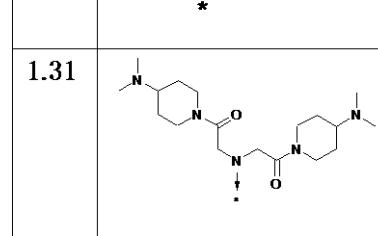
1.15		4-ジメチルアミノシクロヘキシリアミン		355 (M+H) ⁺	0.68	A
1.16		1-N-Boc-cis-1,4-cyclohexanediamine		427 (M+H) ⁺	1.16	A
1.17		1-N-Boc-cis-1,4-cyclohexanediamine	TFA(DCM中25%)によるアミンの脱保護	327 (M+H) ⁺	0.64	A
1.18		(4-アミノ-1-シクロヘキシリル)カルバミン酸ベンジルエステル		461 (M+H) ⁺	1.55	D
1.19		中間体VIII.1	RP HPLCによる精製(モディファイアード:NH3)	412 (M+H) ⁺	1.40	D
1.20		中間体VIII.2	RP HPLCによる精製(モディファイアード:NH3)	452 (M+H) ⁺	1.08	D
1.21		中間体IX.1		369 (M+H) ⁺	1.17	A
1.22		中間体IX.2		411 (M+H) ⁺	1.06	A

10

20

30

40

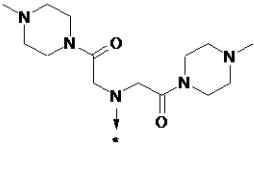
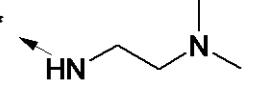
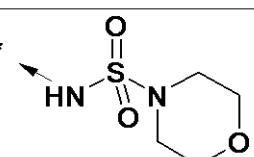
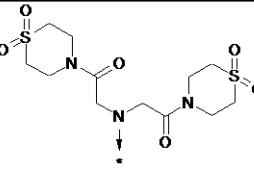
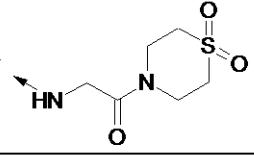
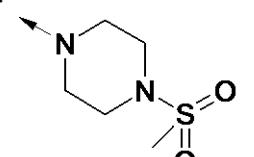
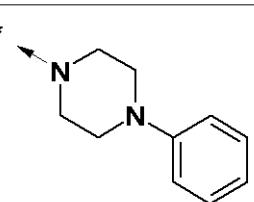
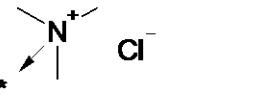
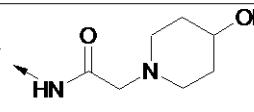
1.23		中間体X.1		412 (M+ H)+	0.75	A
1.24		4-モルホ リン-4-イ ル-シクロ ヘキシリ アミン		397 (M+ H)+	1.67	A
1.25		4-(4-メチ ル-ピペラ ジン-1-イ ル)-シク ロヘキシ ルアミン		410 (M+ H)+	0.64	A
1.26		中間体XI.1		472 (M+ H)+	0.49	F
1.27		中間体XI.2		481 (M+ H)+	0.48	G
1.28		中間体XI.3		467 (M+ H)+	0.74+0.76	A
1.29		中間体XII.1		476 (M+ H)+	0.52	G
1.30		中間体XII.2		440 (M+ H)+	0.53	G
1.31		中間体XIII.1	RP HPLC による精 製(モディ ファイア ー:NH3)	663 (M+ H)+	0.66	F

10

20

30

40

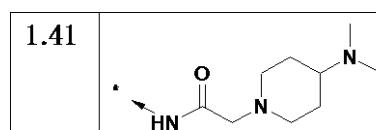
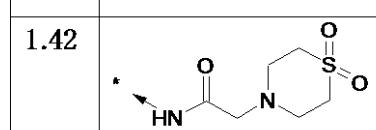
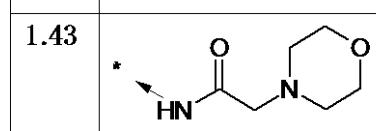
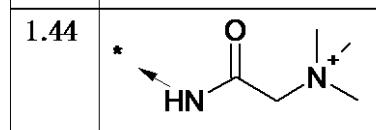
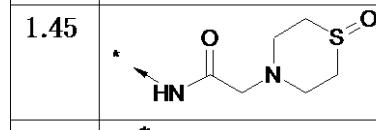
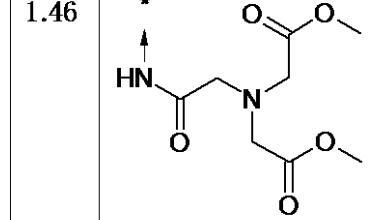
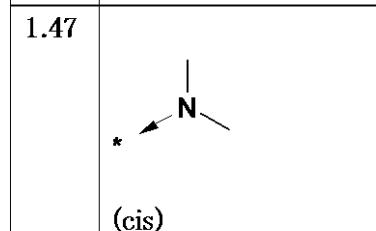
1.32		中間体XIII. 2	RP HPLC による精 製(モディ ファイア ー:NH ₃)	607 (M+ H)+	0.58	F
1.33		中間体XIV. .1	RP HPLC による精 製(モディ ファイア ー:NH ₃)	398 (M+ H)+	0.61	F
1.34		中間体XV. 1		476 (M +H)+	0.96	A
1.35		中間体XVI. .1	RP HPLC による精 製(モディ ファイア ー:NH ₃)	677 (M+ H)+	0.51	G
1.36		中間体XVI I.1		502 (M+ H)+	0.55	F
1.37		中間体XVI II.1		474 (M+ H)+	0.7	A
1.38		中間体XIX. .1		472 (M +H)+	0.89	A
1.39		中間体XX. 1		369 (M +)	0.64	A
1.40		中間体XI.4		468 (M +H)+	0.75	A

10

20

30

40

1.41		中間体X I.5		495 (M + H) ⁺	0.70	A
1.42		中間体X I.6		502 (M + H) ⁺	0.87	A
1.43		中間体X I.7		454 (M + H) ⁺	0.76	A
1.44		中間体X I.8		426 (M +)	0.77	A
1.45		中間体X I.9		486 (M + H) ⁺	0.75	A
1.46		中間体X XI.1		528 (M + H) ⁺	0.62	G
1.47		中間体X XIII.1		355 (M + H) ⁺	0.65	A

10

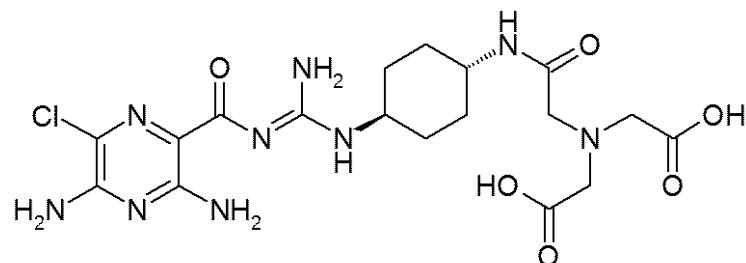
20

30

【0 1 3 0】

(例2.1)

【化67】



40

2.1

メタノール(6mL)中の例1.46(75.0mg、0.14mmol)およびNaOH(1M、0.28mL、0.28mmol)の混合物を、50℃で5時間、および室温で終夜攪拌する。溶媒を除去する。残渣をRPHPLCによって精製する(モディファイアード：TFA)。

収量：9.0mg(理論値の13%)

C₁₈H₂₆C₁N₉O₆

E SIマススペクトル: m/z = 500 [M + H]⁺

HPLC分析: RT = 0.56分(HPLC法G)

50

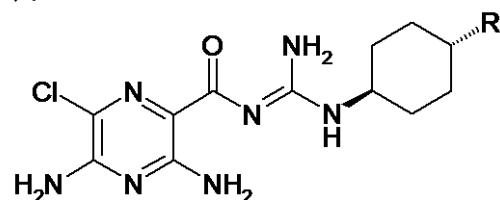
【0131】

表2の以下の化合物は、指示された各エステルを使用して、それに応じて調製される。適用される条件に起因して、合成は、遊離塩基、塩酸塩もしくは二塩酸塩、双性イオン、または他の塩形態を生じることもあり、これは、上記の例化合物の合成にも同じく適用され得る。

【0132】

【表2】

表2



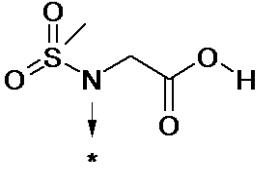
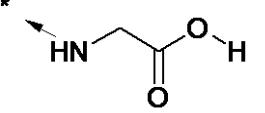
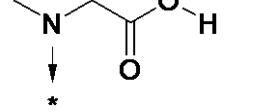
例	R	各エス テル	合成コメ ント	ESIマ ススペ クトル	HPLC 保持 時間(分)	HPLC 法
2.2		例5.1	TFA(DCM中20%)を使用して加水分解	475 (M+H)+	1.07	A
2.3		例1.11		560 (M+H)+	0.70	A
2.4		例1.9		525 (M+H)+	0.61	A
2.5		例1.10		524 (M+H)+	0.93	A

10

20

30

40

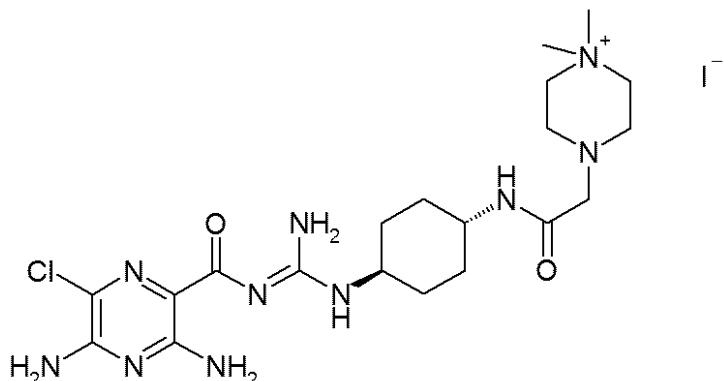
2.6		例1.4		463 (M+H) ⁺	0.67	G
2.7		例1.5		385 (M+H) ⁺	0.66	G
2.8		例1.1		399 (M+H) ⁺	0.42	A

10

【0133】

(例3.1)

【化68】



20

3.1

30

アセトン(6 mL)中の例1.2.8(70.0 mg、0.12 mmol)、ヨウ化メチル(7.5 μL、0.12 mmol)、およびDIP E A(62.1 μL、0.36 mmol)の混合物を、室温で終夜攪拌する。得られた沈殿物を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄する。

収量：28.0 mg (理論値の38%)

C₂₀H₃₄C₁N₁₀O₂*I

ESIマススペクトル: m/z = 481 [M+]

HPLC分析: RT = 0.76分 (HPLC法A)

【0134】

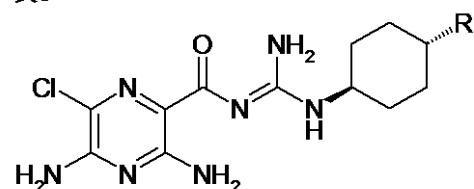
表3の以下の化合物は、指示された各アミンを使用して、それに応じて調製される。適用される条件に起因して、合成は、遊離塩基、塩酸塩もしくは二塩酸塩、双性イオン、または他の塩形態を生じることもあり、これは、上記の例化合物の合成にも同じく適用され得る。

【0135】

40

【表3】

表3

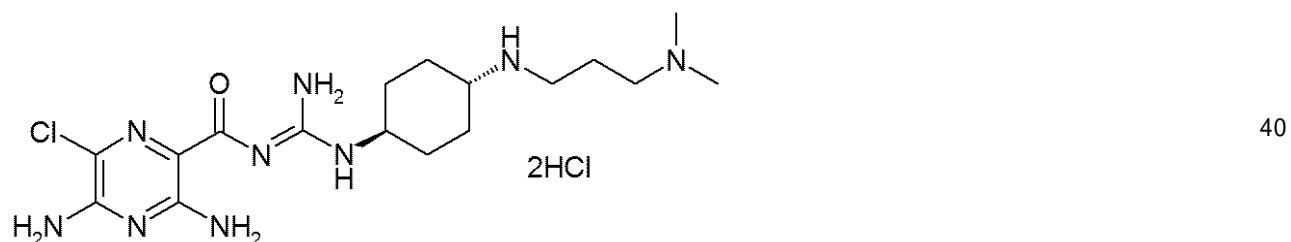


例	R	各アミン	合成コメント	ESIマススペクトル	HPLC保持時間(分)	HPLC法	
3.2		例1.31	DIPEAの使用なし、RP HPLCによる精製(モディファイアー:TFA)	346 (M+H)++	0.49	G	10
3.3		例1.32	DIPEAの使用なし、RP HPLCによる精製(モディファイナー:TFA)	318 (M+H)++	0.44	G	20
3.4		例1.27	DIPEAの使用なし	496 (M+H)+	0.51	G	30

【0136】

(例4.1)

【化69】



D M F (5 m L) 中の例 6 . 2 (3 0 0 . 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l) 、 (3 - クロロ - プロピル) - ジメチル - アミン塩酸塩 (8 5 . 5 m g 、 0 . 5 4 m m o l) 、 および炭酸カリウム (2 2 4 . 2 m g 、 1 . 6 2 m m o l) の混合物を、室温で終夜攪拌する。不溶性物質を濾別し、溶媒を除去する。残渣を R P H P L C によって精製する (モディファイナー : T F A) 。

収量 : 2 3 . 0 m g (理論値の 9 %)

50

C₁₇H₃₀C1N₉O*2HCl

ESIマススペクトル: m/z = 412 [M + H]⁺

HPLC分析: RT = 0.64分 (HPLC法F)

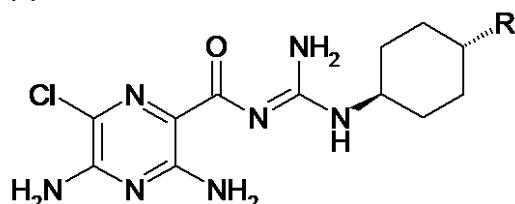
【0137】

表4の以下の化合物は、指示された各ハロゲン化物を使用して、それに応じて調製される。適用される条件に起因して、合成は、遊離塩基、塩酸塩もしくは二塩酸塩、双性イオン、または他の塩形態を生じることもあり、これは、上記の例化合物の合成にも同じく適用され得る。

【0138】

【表4】

表4



例	R	各ハロゲン化物	合成コメント	ESIマススペクトル	HPLC保持時間(分)	HPLC法
4.2			使用溶媒はACN、RP HPLCによる精製(モディファイアー: NH ₃)	454 (M+H) ⁺	0.54	F

10

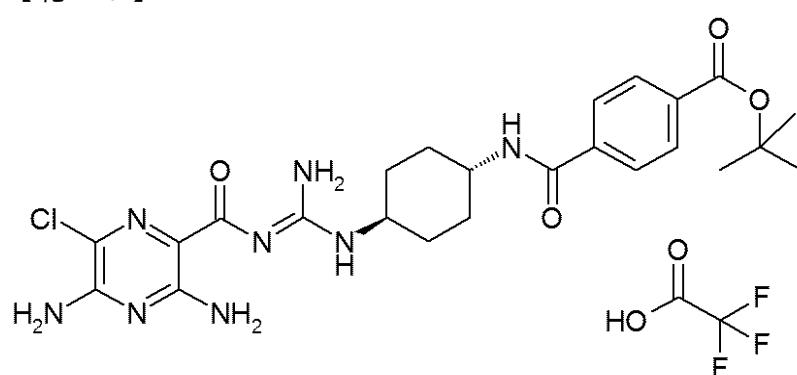
20

30

【0139】

(例5.1)

【化70】



40

5.1

DMF (1mL) 中のテレフタル酸 (terephthalic acid) モノtert-ブチルエステル (60.0mg、0.27mmol)、HATU (90.0mg、0.24mmol)、およびTEA (130.0μL、0.94mmol) の混合物を、室温で20分間攪拌する。例6.2 (110.0mg、0.20mmol) を添加する。室温で終夜攪拌した後、混合物をRP-HPLCによって精製する (モディファイア: TF

50

A)。

収量：57.0 mg (理論値の45%)

C₂₄H₃₁C1N₈O₄*C₂H₃F₃O₂

E S I マススペクトル: m/z = 531 [M + H] +

H P L C 分析: R T = 1.29 分 (H P L C 法 A)

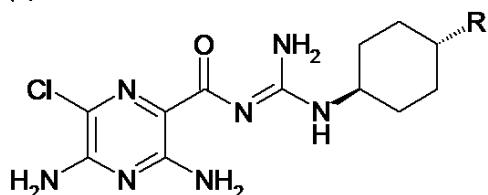
【0140】

表5の以下の化合物は、指示された各アミンおよび各酸を使用して、それに応じて調製される。適用される条件に起因して、合成は、遊離塩基、塩酸塩もしくは二塩酸塩、双性イオン、または他の塩形態を生じることもあり、これは、上記の例化合物の合成にも同じく適用され得る。

【0141】

【表5】

表5

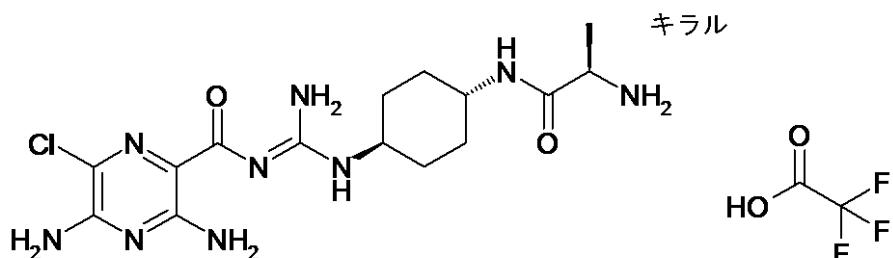


例	R		各酸	トトメロ販合	トトペクスマル	HPLC保持時間(分)	HPLC法
5.2		例6.2		TEAの代わりにD IPEAを使用	498 (M+H)+	0.67	G
5.3		例6.2		TEAの代わりにD IPEAを使用、RP HPLCによる精製(モディファイアード:NH3)	466 (M+H)+	0.55	F
5.4		例6.2	中間体XXV.1/HATU(HATUとの副反応)	TEAの代わりにD IPEAを使用	425 (M+)	0.52	G
5.5		1-メチルピペラジン	例2.7	TEAの代わりにD IPEAを使用、HATUの代わりにTBTUを使用	467 (M+H)+	0.55	F

【0142】

(例6.1)

【化71】



6.1

10

例 5 . 2 (14 . 0 m g 、 0 . 0 3 m m o l) および T F A (D C M 中 1 0 % 、 3 m L) の混合物を、室温で終夜攪拌する。溶媒を除去する。

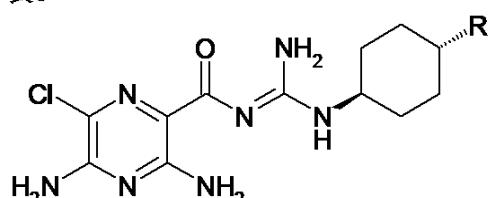
【0143】

表6の以下の化合物は、指示された各保護アミンを使用して、それに応じて調製される。適用される条件に起因して、合成は、遊離塩基、塩酸塩もしくは二塩酸塩、双性イオン、または他の塩形態を生じることもあり、これは、上記の例化合物の合成にも同じく適用され得る。

【0144】

【表6】

表6



例	R	各保護アミン	合成コメント	ESIマススペクトル	HPLC保持時間(分)	HPLC法
6.2	NH2	例1.2	残渣をジエチルエーテル中で攪拌し、濾別し、乾燥する。メタノールHClに溶かし、溶媒を除去する。	327 = (M+H)+	0.46	G

収量： 15 . 0 m g (理論値の 1 0 0 %)

C₁₅H₂₄C₁N₉O₂*C₂H₂F₃O₂

40

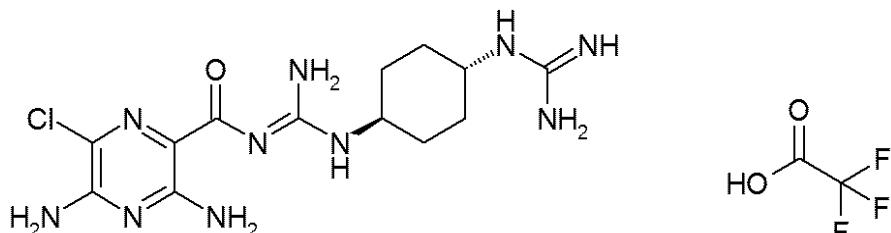
E S I マススペクトル : m / z = 3 9 8 [M + H] +

H P L C 分析 : R T = 0 . 5 1 分 (H P L C 法 G)

【0145】

(例 7)

【化72】



エタノール(3 mL)中の例6.2(70.0 mg、0.16 mmol)、1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩(23.6 mg、0.16 mmol)、およびDIPPEA(20.7 mg、0.16 mmol)の混合物を、70で3時間攪拌する。混合物をRP HPLCによって精製する(モディファイアー:TFA)。残渣をジエチルエーテルに溶かし、溶媒を除去する。

収量: 26.0 mg(理論値の34%)

$C_{13}H_{21}ClN_{10}O^+ * C_2HF_3O_2^-$

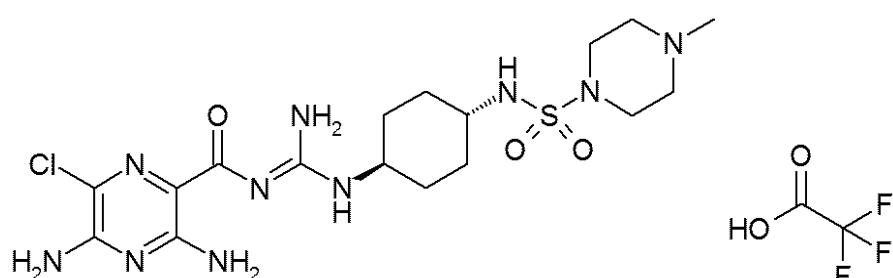
ESIマススペクトル: $m/z = 369 [M + H]^+$

HPLC分析: RT = 0.77分(HPLC法A)

【0146】

(例8)

【化73】



DCM(5 mL)中の例6.2(160.0 mg、0.36 mmol)、4-メチルピペラジン-1-スルホニルクロリド塩酸塩(120.0 mg、0.51 mmol)、およびDABCO(ジアザビシクロ-オクタン、220.0 mg、1.96 mmol)の混合物を、室温で終夜攪拌する。不溶性物質を濾別し、溶媒を除去する。残渣をRP HPLCによって精製する(モディファイナー:TFA)。残渣をジエチルエーテルに溶かし、濾別し、乾燥する。

収量: 27.0 mg(理論値の12%)

$C_{17}H_{29}ClN_{10}O_3S^+ * C_2HF_3O_2^-$

ESIマススペクトル: $m/z = 489 [M + H]^+$

HPLC分析: RT = 0.52分(HPLC法G)

【0147】

分析方法および分取クロマトグラフィー

原則として、調製した化合物について 1H -NMRおよび質量スペクトルを得た。示された質量ピーク(例えば、 $(M + H)^+$ 、 $(M + HCOO)^-$)は、モノアイソトピック分子量を指す。TLCからの R_f 値は、既製のシリカゲル60 TLCプレート F_{254} (E. Merck、Darmstadt、品番1.05714)を使用してチャンバー飽和なしで、または既製の酸化アルミニウム60 F_{254} TLCプレート(E. Merck、Darmstadt、品番1.05713)を使用してチャンバー飽和なしで決定される。溶離剤について示した比率(ratation)は、当該溶媒の体積による単位に関する。 NH_3 についての体積による単位は、濃 NH_3 水溶液に関する。シリカゲルクロマトグラフ

10

20

30

40

50

イー精製には、M i l l i p o r e 製のシリカゲル（M A T R E X（商標）、35～70 μm）を使用する。

【0148】

分析用H P L C / M S 方法

示されたH P L C 保持時間は、以下のパラメーターの下で測定される。温度値が示されていない限り、系は室温で実行する。

【0149】

H P L C 法A

【表7】

カラム		SunFire C18 3×30mm、2.5 μ m(Waters)		
勾配時間[分]	溶媒% [H ₂ O, 0.1% TFA]	溶媒% [メタノール]	流量 [mL/分]	温度 [°C]
0.00	95	5	1.8	60
0.25	95	5	1.8	60
1.70	0	100	1.8	60
1.75	0	100	2.5	60
1.90	0	100	2.5	60

10

【0150】

H P L C 法B

【表8】

カラム		XBridge C18 4.6×30mm、2.5 μ m(Waters)		
勾配時間 [分]	溶媒% [H ₂ O, 0.1% TFA]	溶媒% [メタノール]	流量 [mL/分]	温度 [°C]
0.00	95	5	4.0	60
0.05	95	5	3.0	60
2.05	0	100	3.0	60
2.10	0	100	4.5	60
2.40	0	100	4.5	60

20

30

【0151】

H P L C 法C

【表9】

カラム		XBridge C18 3×30mm、2.5 μ m(Waters)		
勾配時間 [分]	溶媒% [H ₂ O, 0.1% TFA]	溶媒% [メタノール]	流量 [mL/分]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3.0	60
1.40	0	100	3.0	60

40

【0152】

H P L C 法D

【表10】

カラム		SunFire C18 4.6×30mm、2.5 μ m(Waters)		
勾配時間 [分]	溶媒% [H ₂ O, 0.1% TFA]	溶媒% [メタノール]	流量 [mL/分]	温度 [℃]
0.00	95	5	4.0	60
0.05	95	5	3.0	60
2.05	0	100	3.0	60
2.10	0	100	4.5	60
2.40	0	100	4.5	60

10

【0153】

HPLC法E

【表11】

カラム		XBridge C18 3×30mm、2.5 μ m(Waters)		
勾配時間 [分]	溶媒% [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	溶媒% [メタノール]	流量 [mL/分]	温度 [℃]
0.00	95	5	2.2	60
0.30	95	5	2.2	60
1.50	0	100	2.2	60
1.55	0	100	2.9	60
1.70	0	100	2.9	60

20

【0154】

HPLC法F

【表12】

カラム		XBridge C18 3×30mm、2.5 μ m(Waters)		
勾配時間 [分]	溶媒% [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [mL/分]	温度 [℃]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3.0	60
1.40	0	100	3.0	60

30

【0155】

HPLC法G

【表13】

カラム		SunFire 3×30mm、2.5 μ m(Waters)		
勾配時間 [分]	溶媒% [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [mL/分]	温度 [℃]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3.0	60
1.40	0	100	3.0	60

40

50

【0156】

HPLC法H

【表14】

カラム		XBridge C18 3×30mm、2.5 μm(Waters)		
勾配時間 [分]	溶媒% [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	溶媒% [メタノール]	流量 [mL/分]	温度 [℃]
0.00	95	5	2.2	60
0.30	95	5	2.2	60
1.50	0	100	2.2	60
1.55	0	100	2.9	60
1.65	0	100	2.9	60

10

【0157】

分取用HPLC/M S法

化合物は、別段の記述がなければ、RP HPLCによって精製される。

【0158】

使用するカラムは、Waters製のSunFire C18またはXBridge C18である。加えるモディファイアーは、指示されているようにTFAまたはNH₃である。

20

【0159】

CALU-3細胞における透過性および排出：

透過性フィルター支持体上で増殖させた極性を持つコンフルエントなCALU-3細胞単層を介した透過性測定を使用して、化合物が肺上皮を通過する能力についての情報を得る。CALU-3細胞単層を介した化合物の見かけの透過係数(Papp)を、頂端側から基底側(AB)および基底側から頂端側(BA)の輸送方向で測定する(pH7.4、37)。AB透過性(Papp, AB)は、肺内腔から血液への薬物吸収を表し、BA透過性(Papp, BA)は、主に受動的透過性による血液から肺内腔への薬物輸送を表し、これはCALU-3細胞ならびに肺上皮細胞がP-gpなどの排出輸送体を発現せず、取り込み輸送体が発現され得ることに起因する。

30

【0160】

CALU-3細胞(細胞1~2×10⁵個/面積1cm²)をフィルターインサート(Costar Transwellポリカーボネートフィルター、孔径0.4μm)に播種し、密な単層が形成されるまで10~12日間培養する(DMEM)。目的の化合物を適切な溶媒(DMSO、10mM保存溶液)に溶解する。保存溶液をHTP-4緩衝液(128.13mM NaCl、5.36mM KCl、1mM MgSO₄、1.8mM CaCl₂、4.17mM NaHCO₃、1.19mM Na₂HPO₄×7H₂O、0.41mM NaH₂PO₄×H₂O、15mM HEPES、20mMグルコース、0.25%BSA、pH7.4)で希釈して、輸送溶液(10μM化合物、最終DMSO 0.5%)を調製する。A-BまたはB-Aの透過性(3連のフィルター)を測定するために、輸送溶液(TL)を頂端側または側底側のドナー側にそれぞれ加える。レシーバー側は、ドナー側と同じ緩衝液を含有する。30分間の馴化の後、試料を、開始時t₀=0分および実験の終了時t_n=90分にドナー側から、また0、30、60、および90分にレシーバー側チャンバーからも収集する。除去された体積はHTP-4緩衝液で補充する。試料中の化合物濃度を、HPLC-MS/MSまたはシンチレーション計数によって測定する。透過係数(Papp)および排出比率を、以下により計算する：

40

Papp [cm/秒] = (レシーバー側濃度[nM] * レシーバー側体積[mL] / 時間間隔[秒]) * (1 / フィルター面積) * (1 / ドナー側濃度[nM])

排出比率または取り込み比率 = Papp, BA / Papp, AB

【0161】

50

【表15】

例	1.3	1.4	1.15	1.5	1.23	3.1	1.42	1.45	1.11
P BA [cm/秒]	7,15 E-07	4,95 E-07	< 2,73 E-07	7,59 E-07	1,93 E-07	2,29 E-07	3,64 E-07	5,57 E-07	3,81 E-07

例	1.9	1.13	2.2	5.2	6.1	8	1.14	1.26	1.27
P BA [cm/秒]	1,02 E-07	7,53 E-06	2,31 E-07	4,21 E-07	2,25 E-07	3,54 E-07	3,16 E-07	6,50 E-07	5,30 E-07

10

例	1.30	1.29	1.33	1.36	1.35	4.2	5.3	5.5	5.4
P BA [cm/秒]	3,26 E-07	5,19 E-07	< 6,30 E-07	< 3,22 E-07	< 9,78 E-08	3,14 E-07	3,02 E-07	2,60 E-07	2,13 E-07

20

例	3.4	4.1	1.32	3.3	1.31	6.2
P BA [cm/秒]	1,23 E-07	< 2,72 E-06	< 9,81 E-07	< 3,75 E-06	1,35 E-06	< 2,72 E-07

【0162】

上記および以降において、以下の略語が使用される：

A C N アセトニトリル
 B O C t e r t - プトキシカルボニル
 D C M 塩化メチレン
 D I P E A ジイソプロピル - エチルアミン
 D M F N , N - ジメチルホルムアミド
 D P P F 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン
 E S I エレクトロスプレーイオン化

30

h 時間
 H A T U O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム - ヘキサ - フルオロホスフェート

H C l 塩酸
 L i H M D S リチウムビス (トリメチルシリル) アミド
 M e O H メタノール

M i n 分

M p 融点

N a O H 水酸化ナトリウム水溶液

n . d . 未決定

P d / C パラジウム炭

r . t . 周囲温度 (約 20)

R T 保持時間

T B M E メチル t e r t - ブチルエーテル

T B T U 2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム - テトラフルオロボレート

T E A トリエチルアミン

40

50

T F A トリフルオロ酢酸
 T H F テトラヒドロフラン
 T M S トリメチルシリル

【0163】

【化74】

R_A
 ↓
 *

10

矢印およびアスタリスクは、化学的構成体（ここでは基「A - R」によって例示される）中の結合部位、すなわち、付着点（ここでは原子「A」）を指示する。

【0164】

薬理試験の方法：

本発明の他の特徴および利点は、例として本発明の原理を例示する以下のより詳細な例から明らかとなろう。

【0165】

ウッシングチャンバー：マウス腎臓M - 1細胞を、5% FCSおよび5 μMデキサメタゾンを含有するD MEM 中で10～12日間、ポリエステルトランスウェルフィルター上で培養した。フィルターをテフロンコーティングウェルプレートに挿入し、これをウッシングチャンバーシステムに装着した。測定の前に、M - 1細胞の培地を、CaCO - 2輸送緩衝液（In vitro gen、ドイツ）と交換した。測定の間、ウッシングチャンバーの温度を37℃に保った。データ取得および分析用のソフトウェアパッケージLab Viewを備えた増幅器を使用して、電圧固定モードで短絡電流（I_sc）を測定した。5秒ごとに±5mVの電圧ステップを印加することによって、経上皮電気抵抗（TER）を決定した。化合物を最終濃度3 μMでまたは漸増濃度（例えば、1～3～10 μM）で頂端側溶液に投与した。各実験の終了時に、3 μMアミロライドを頂端側区画に添加することによって、アミロライド感受性I_scを測定した。結果を、アミロライド作用の阻害パーセントとしてまたはIC50として表示する。

20

【0166】

30

上記に示した例化合物を用いて、表1に示した以下のIC50値が、ウッシングチャンバーアッセイにおいて決定された。

【表16】

表1

例	ウッシングチャンバー ¹⁰ IC50[μ M]	例	ウッシングチャンバー ²⁰ IC50[μ M]	例	ウッシングチャンバー ³⁰ IC50[μ M]
1.2	0.010	1.24	0.008	7	0.010
1.3	0.009	1.28	0.042	1.34	0.015
1.4	0.021	1.39	0.056	1.17	0.248
1.15	0.011	3.1	0.025	1.16	0.002
1.47	0.599	1.20	0.006	1.10	0.015
1.1	0.007	1.40	0.019	1.11	0.011
1.6	0.004	1.41	0.022	1.9	0.015
1.5	0.007	1.43	0.017	2.5	0.079
1.21	0.032	1.19	0.024	2.4	0.235
1.23	0.018	1.42	0.019	1.13	0.007
1.18	0.007	1.44	0.028	2.3	0.166
2.8	0.035	2.7	0.036	5.1	0.010
1.22	0.011	1.8	0.016	2.2	0.015
1.37	0.014	1.7	0.006	1.12	0.008
1.38	0.012	2.6	0.291	5.2	0.046
1.25	0.017	1.45	0.033	6.1	0.034
8	0.025	1.36	0.014	4.1	0.031
1.14	0.037	1.35	0.010	1.32	0.063
1.26	0.013	4.2	0.007	3.3	0.044
1.46	0.041	5.3	0.013	1.31	0.056
1.27	0.013	5.5	0.013	3.2	0.059
1.30	0.030	5.4	0.039	6.2	0.006
1.29	0.029	3.4	0.017		
1.33	0.010	2.1	0.304		

【0167】

組合せ

式(I)の化合物は、単独でまたは本発明による(I)の他の活性物質と併用して使用され得る。所望であれば、式(I)の化合物は、他の医薬活性物質と組み合わせて使用してもよい。

したがって、本発明はさらに、好ましくは、式(I)の1つまたは複数の化合物に加えて、さらなる活性物質として、さらなるENaC阻害剤、模倣薬、抗コリン薬、コルチコステロイド、PDE4阻害剤、LTD4アンタゴニスト、EGFR阻害剤、ドーパミンアゴニスト、H1抗ヒスタミン薬、PAFアンタゴニスト、MAPキナーゼ阻害剤、MPR4阻害剤、INOS阻害剤、SYK阻害剤、囊胞性線維症膜貫通調節因子(CFTR)、

の修正物質、およびC F T R 増強剤のカテゴリーまたはそれらの2重もしくは3重の組合せの中から選択される1つまたは複数の化合物を含有する、医薬組合せに関する。

【0168】

適応症

見出されたように、式(I)の化合物は、治療分野におけるその広範な用途を特徴とする。特に、式(I)の本発明による化合物が、好ましくはE N a C 阻害剤としてのその薬学的効能のため適している用途を挙げるべきである。例には、呼吸器の疾患もしくは愁訴または気道のアレルギー性疾患が含まれる。

特に、粘液産生の増加を伴う気道および肺の疾患、気道の炎症および/または閉塞性疾患の予防および処置を挙げるべきである。例には、急性、アレルギー性もしくは慢性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(C O P D)、咳嗽、肺気腫、アレルギー性もしくは非アレルギー性鼻炎もしくは副鼻腔炎、慢性鼻炎もしくは副鼻腔炎、喘息、肺胞炎、農夫症、気道過反応性、感染性気管支炎もしくは肺臓炎、小児喘息、気管支拡張症、肺線維症、A R D S(急性成人呼吸窮迫症候群)、気管支水腫、肺水腫、様々な原因、例えば、毒性ガスの吸引、吸入によって誘発される気管支炎、肺炎もしくは間質性肺炎、または心不全、放射線照射、化学療法の結果としての気管支炎、肺炎もしくは間質性肺炎、囊胞性線維症もしくはムコビシドーシス、または 1 - アンチトリプシン欠損症が含まれる。

【0169】

特に好ましくは、本発明は、肺を含む上部および下部呼吸道の炎症性または閉塞性疾患、例えば、アレルギー性鼻炎、慢性鼻炎、気管支拡張症、囊胞性線維症、C O P D、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息など、特に、C O P D、慢性気管支炎、および喘息を処置するための医薬組成物を調製するための、式(I)の化合物の使用に関する。

C O P D、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、囊胞性線維症などの炎症性および閉塞性疾患、特に、C O P D、慢性気管支炎、および喘息、および囊胞性線維症を処置するために式(I)の化合物を使用することが最も好ましい。

実際の薬学的に有効な量または治療用量は、当然ながら、当業者に公知の因子、例えば、患者の年齢および体重、投与経路、および疾患の重症度次第である。いずれの場合でも、組合せは、患者の固有の状態に基づいて薬学的に有効な量を送達することを可能にする用量および様式で投与される。

【0170】

製剤

投与のための好適な形態は、例えば、吸入用粉末剤またはエアゾール剤である。各場合における薬学的に有効な化合物の含有量は、全組成の0.2~50質量%、好ましくは、5~25質量%の範囲、すなわち、以降で規定する用量範囲を達成するのに十分な量であるべきである。

【0171】

吸入によって投与するとき、活性物質の組合せは、粉末剤として、水溶液もしくは水-エタノール溶液として、または噴射剤ガス製剤を使用して施すことができる。

したがって、好ましくは、医薬製剤は、上記の好ましい実施形態による(I)の1つまたは複数の化合物を含有することを特徴とする。

式(I)の化合物を吸入によって投与する場合、特に好ましくは、1日に1回または2回投与する場合もまた好ましい。この目的のため、式(I)の化合物は、吸入に好適な形態で利用できるようにしなければならない。吸入用調製物には、吸入用粉末剤、噴射剤含有定量エアゾール剤、または噴射剤非含有吸入用液剤が含まれ、これらは、従来の生理学的に許容される賦形剤と混和されて存在してもよい。

本発明の範囲内において、噴射剤非含有吸入用液剤という用語にはまた、濃縮物または無菌のすぐに使用できる吸入用液剤が含まれる。本発明により使用され得る調製物を、本明細書の次のパートでより詳細に記載する。

【0172】

吸入用粉末剤

10

20

30

40

50

式(Ⅰ)の活性物質が生理学的に許容される賦形剤と混和されて存在する場合、以下の生理学的に許容される賦形剤を使用して、本発明による吸入用粉末剤を調製することができる：単糖（例えば、グルコースまたはアラビノース）、二糖（例えば、ラクトース、サツカロース、マルトース）、オリゴ糖および多糖（例えば、デキストラン）、多価アルコール（例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール）、塩（例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム）、またはこれらの賦形剤の相互の混合物。好ましくは、単糖または二糖が使用されるが、ラクトースまたはグルコースの使用が好ましく、特に、排他的なものではないが、その水和物の形態である。本発明の目的のためには、ラクトースが特に好ましい賦形剤であり、ラクトース一水和物が最も特に好ましい。構成成分を粉碎および微粉化し、最後に一緒に混合することによって本発明による吸入用粉末剤を調製する方法は、従来技術から公知である。

10

【0173】

噴射剤含有吸入用エアゾール剤

本発明により使用され得る噴射剤含有吸入用エアゾール剤は、噴射剤ガスに溶解されたまたは分散形態の式(Ⅰ)の化合物を含有し得る。本発明による吸入用エアゾール剤を調製するために使用され得る噴射剤ガスは、従来技術から公知である。好適な噴射剤ガスは、炭化水素、例えば、n-ブロパン、n-ブタン、またはイソブタンおよびハロ炭化水素、例えば、好ましくは、メタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン、またはシクロブタンのフッ素化誘導体の中から選択される。上述の噴射剤ガスは、単独でまたはそれらの混合物として使用され得る。特に好ましい噴射剤ガスは、TG134a(1,1,1,2-テトラフルオロエタン)、TG227(1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパン)、およびそれらの混合物から選択されるフッ素化アルカン誘導体である。本発明による使用の範囲内で使用される噴射剤駆動式吸入エアゾール剤はまた、他の成分、例えば、共溶媒、安定剤、界面活性剤、抗酸化剤、滑沢剤、およびpH調整剤を含有し得る。これらの成分はすべて、当技術分野で公知である。

20

【0174】

噴射剤非含有吸入用液剤

本発明による式(Ⅰ)の化合物は、好ましくは、噴射剤非含有吸入用液剤および吸入用懸濁剤を調製するために使用される。この目的のために使用される溶媒には、水溶液またはアルコール溶液、好ましくは、エタノール溶液が含まれる。溶媒は、水単独または水およびエタノールの混合物であってもよい。液剤または懸濁剤は、好適な酸を使用して、pH2~7、好ましくは、2~5に調整される。pHは、無機または有機酸から選択される酸を使用して調整され得る。特に好適な無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、および/またはリン酸が含まれる。特に好適な有機酸の例には、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸、および/またはプロピオン酸等が含まれる。好ましい無機酸は、塩酸および硫酸である。既に活性物質の1つと酸付加塩を形成している酸を使用することも可能である。有機酸のうち、アスコルビン酸、フマル酸、およびクエン酸が好ましい。所望であれば、上記の酸の混合物を使用してもよく、これは特に、その酸性化する性質に加えて他の特性、例えば、着香剤、抗酸化剤、または錯化剤としての特性を有する酸、例えば、クエン酸またはアスコルビン酸などの場合である。本発明によれば、塩酸を使用してpHを調整することが特に好ましい。

30

【0175】

共溶媒および/または他の賦形剤を、本発明による目的のために使用される噴射剤非含有吸入用液剤に添加してもよい。好ましい共溶媒は、ヒドロキシル基または他の極性基を含有するもの、例えば、アルコール-特に、イソプロピルアルコール、グリコール-特に、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール、およびポリオキシエチレン脂肪酸エステルである。この文脈における賦形剤および添加剤という用語は、活性物質ではないが、活性物質製剤の品質特性を改善するために、活性物質とともにまたは薬理学

40

50

的に好適な溶媒中の物質とともに製剤化することができる、任意の薬理学的に許容される物質を表す。好ましくは、これらの物質は、薬理作用を有さないか、または所望の療法に関連して、感知できる薬理作用もしくは少なくとも望ましくない薬理作用を有さない。賦形剤および添加剤には、例えば、大豆レシチン、オレイン酸、ポリソルベートなどのソルビタンエステル、ポリビニルピロリドンなどの界面活性剤、他の安定剤、錯化剤、最終医薬製剤の有効期間を保証もしくは延長する抗酸化剤および／もしくは保存剤、着香剤、ビタミン、ならびに／または当技術分野で公知の他の添加剤が含まれる。添加剤にはまた、薬理学的に許容される塩、例えば、等張剤としての塩化ナトリウムが含まれる。好ましい賦形剤には、抗酸化剤、例えば、pHを調整するために既に使用されていないことを条件として、アスコルビン酸など、ビタミンA、ビタミンE、トコフェロール、およびヒトの体内に存在する類似のビタミンまたはプロビタミンが含まれる。保存剤は、製剤を病原体による汚染から保護するために使用され得る。好適な保存剤は、当技術分野で公知のもの、特に、従来技術から公知の濃度の、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、または安息香酸もしくはベンゾエート、例えば、安息香酸ナトリウムである。

【0176】

上記の処置形態のため、例えば呼吸器疾患、COPD、または喘息という語を含む同封説明書と、本発明による化合物と、上記のものから選択される1つまたは複数の組合せ相手とを含有する、呼吸器愁訴を処置するための医薬のすぐに使用できるパックが提供される。

【0177】

以下の例は、その範囲を制限することなく本発明を例示するものである：

粉末吸入用カプセル

1個のカプセルは、以下を含有する：

活性物質	0 . 5 m g
吸入用ラクトース	5 . 0 m g
	5 . 5 m g

【0178】

調製：

活性物質を吸入用ラクトースと混合する。カプセル製造機において、混合物をカプセルに充填する（空のカプセルの質量はおよそ50m g）。

カプセルの質量： 55 . 5 m g

カプセルのサイズ = 3

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	11/14 (2006.01)	A 6 1 P 11/14
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100168631

弁理士 佐々木 康匡

(72)発明者 ヘッケル アルミニン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレート パテンツ内

(72)発明者 クレイ ヨルグ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレート パテンツ内

審査官 吉海 周

(56)参考文献 特表2 0 0 9 - 5 2 0 7 2 8 (J P , A)

特表2 0 0 8 - 5 1 0 7 0 8 (J P , A)

特表2 0 0 7 - 5 0 2 8 2 9 (J P , A)

国際公開第2 0 1 3 / 0 9 2 6 7 4 (WO , A 1)

国際公開第2 0 1 3 / 0 6 4 4 5 0 (WO , A 1)

米国特許第0 3 3 1 3 8 1 3 (U S , A)

Novel inhibitors of the sodium-calcium exchanger: benzene ring analogues of N-guanidino substituted amiloride derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 2 0 0 1 年, 36(7-8), 597-614

Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationships of Novel 2-Substituted Pyrazinoylguanidine Epithelial Sodium Channel Blockers: Drugs for Cystic Fibrosis and Chronic Bronchitis, Journal of Medicinal Chemistry, 2 0 0 6 年, 49(14), 4098-4115

Preparation and Diuretic Properties of Novel Amiloride Analogues, Archiv der Pharmazie, 1 9 9 2 年, 325(12), 761-767

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)