

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7269923号

(P7269923)

(45)発行日 令和5年5月9日(2023.5.9)

(24)登録日 令和5年4月26日(2023.4.26)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/14

A 6 1 K 31/497(2006.01)

A 6 1 K 31/497

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

請求項の数 20 (全101頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-521539(P2020-521539)

(86)(22)出願日 平成30年10月17日(2018.10.17)

(65)公表番号 特表2020-537658(P2020-537658
A)

(43)公表日 令和2年12月24日(2020.12.24)

(86)国際出願番号 PCT/GB2018/052983

(87)国際公開番号 WO2019/077340

(87)国際公開日 平成31年4月25日(2019.4.25)

審査請求日 令和3年10月15日(2021.10.15)

(31)優先権主張番号 1717051.5

(32)優先日 平成29年10月17日(2017.10.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

(73)特許権者 518452870

エンタープライズ セラピューティクス
リミテッド英国 ピ - エヌ 1 9 エスビ - ブライトン
ファルマー サイエンス パーク スクエア
ユニバーシティ オブ サセックス サセ
ックス イノベーション セントレ

(74)代理人 100097456

弁理士 石川 徹

(72)発明者 ダンカン アレクサンダー ヘイ

英国 オックスフォードシャー オーエッ
クス 1 4 4 アールゼット アビングドン
ミルトン パーク イノベーション ドラ
イブ 1 1 4 エボテク (ユーケー) リ
ミテッド

最終頁に続く

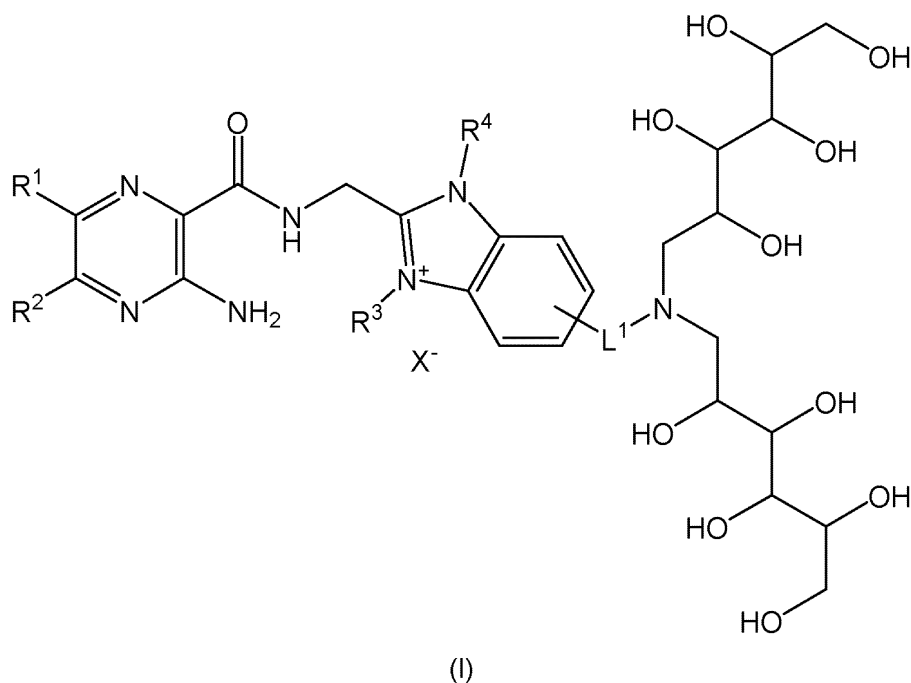
(54)【発明の名称】 呼吸器疾患治療のための E N a C 阻害剤としてのビス (ペンタヒドロキシヘキシル) アミ
ノ置換された 2 - { [(3 - アミノ - ピラジン - 2 - イル) ホルムアミド] メチル} - 1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(I)の化合物又はその互変異性形態、エナンチオマー、同位体変種、若しくは塩:

【化 1】



10

(I)

20

(式中、

X⁻は、アニオンであり；R¹は、ハロ、シアノ、C₁-3アルキル、C₁-3ハロアルキル、又は-S(C₁-3アルキル)であり；R²は、H又はNH₂であり；R³及びR⁴の各々は、独立してC₁-6アルキルであり；L¹は：

-Z¹-、-Q¹-、-Z¹Q¹-、-Q¹Z¹-、-Z¹Q¹Z²-、-Q¹Q²-、-Q¹Q²Z¹-、-Q¹Q²Z¹Q³Z²-、-Z¹Q¹OQ²OQ³-；

-OZ¹-、-OQ¹-、-OZ¹Q¹-、-OQ¹Z¹-、-OZ¹Q¹Z²-、-OQ¹Q²-、-OQ¹Q²Z¹-、-OQ¹Q²Z¹Q³Z²-、-OZ¹Q¹OQ²OQ³-；

-NR⁸Z¹-、-NR⁸Q¹-、-NR⁸Z¹Q¹-、-NR⁸Q¹Z¹-、-NR⁸Z¹Q¹Z²-、-NR⁸Q¹Q²-、-NR⁸Q¹Q²Z¹-、-NR⁸Q¹Q²Z¹Q³Z²-、-NR⁸Z¹Q¹OQ²OQ³-；

-Z¹NR⁸Z²-、-Q¹Z¹NR⁸Z²-、-Z¹NR⁸Z²Q¹-、-Q¹Z¹NR⁸Z²Q²Z³-；

-Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²-、-Z¹O(CH₂CH₂O)_nQ¹-、-Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²Q¹-、-Z¹O(CH₂CH₂O)_nQ¹Z²-、-Q¹Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²-、-Q¹Z¹O(CH₂CH₂O)_nQ¹-、-Q¹Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²Q¹-、-Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²Q¹Z³-、-C(O)Z¹-、-C(O)Q¹-、-C(O)Z¹Q¹-、-C(O)Z¹Q¹Z²-、-C(O)Q¹Z¹-、-C(O)Q¹Q²-、-C(O)Q¹Q²Z¹-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²Q³-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²Z²-、-C(O)Z¹Q¹OQ²OQ³-；

-C(O)NR⁸Z¹-、-C(O)NR⁸Q¹-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹Z²-、-C(O)NR⁸Q¹Z¹-、-C(O)NR⁸Q¹Q²-、-C(O)NR⁸Q¹Q²Z¹-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹Q²Z²-、-C(O)NR⁸(CH₂CH₂O)_nZ¹-、-C(O)NR⁸Z¹O(CH₂O)_nZ²-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹Z²NR⁹Z³-、-C(O)NR⁸Z¹NR⁹Z²-、-C(O)NR⁸Q¹Z¹NR⁹Z²-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹OQ²OQ³-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹OQ²OQ³Z²-；

-Z¹C(O)NR⁸Z²-、-Z¹C(O)NR⁸Q¹-、-Z¹C(O)NR⁸Z²Q¹-、-Z¹C(O)NR⁸Q¹Z²-、-Z¹C(O)NR⁸Q¹Q²-、-Z¹C(O)Q¹-、-Z¹C(O)Q¹Z²-、-Z¹C(O)Q¹Q²-、-Z¹C(O)NR⁸Q¹Q²Z²-；

-C(O)OZ¹-、-C(O)OQ¹-、-C(O)OZ¹Q¹-、-C(O)OZ¹Q¹Z²-、-C(O)OQ¹Z¹-、-C(O)OQ¹Q²-、-C(O)OQ¹Q²Z¹-；

-Q¹C(O)Q²-、Q¹C(O)Z¹-、-Q¹C(O)Q²Z¹-、Q¹C(O)Q²Q³-、Q¹C(O)Z¹Q²-、Q¹C(O)

30

40

50

) $Q^2Q^3Z^1$ -;

- $C(=NR^{10})NR^8Z^1$ -, - $C(=NR^{10})NR^8Q^1$ -, - $C(=NR^{10})NR^8Z^1Q^1$ -, - $C(=NR^{10})NR^8Z^1Q^1Z^2$ -, - $C(=NR^{10})NR^8Q^1Z^1$ -, - $C(=NR^{10})NR^8Q^1Q^2$ -, $C(=NR^{10})NR^8Q^1Q^2Z^1$ -であり;
 (式中、

Z^1 、 Z^2 及び Z^3 の各々は独立して、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} アルケニレン、 C_{2-12} アルキニレンであり、そのいずれかは、1つ以上のハロ、OH、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 又は $NR^{11}R^{12}$ により任意に置換され;

R^{11} 及び R^{12} の各々は独立して、H又は C_{1-6} アルキルであり;

Q^1 、 Q^2 及び Q^3 の各々は独立して、いずれもハロ、OH、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{11}$ もしくは $NR^{11}R^{12}$ 、又はシクロアルキル及びヘテロシクリル基についてはオキソから選択される1つ以上の置換基(式中、 R^{11} 及び R^{12} は、先に定義された通りである)で任意に置換されたカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり;

nは、1~6であり;

R^8 及び R^9 の各々は独立して、H又は1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換された C_{1-12} アルキルから選択されるか、又は

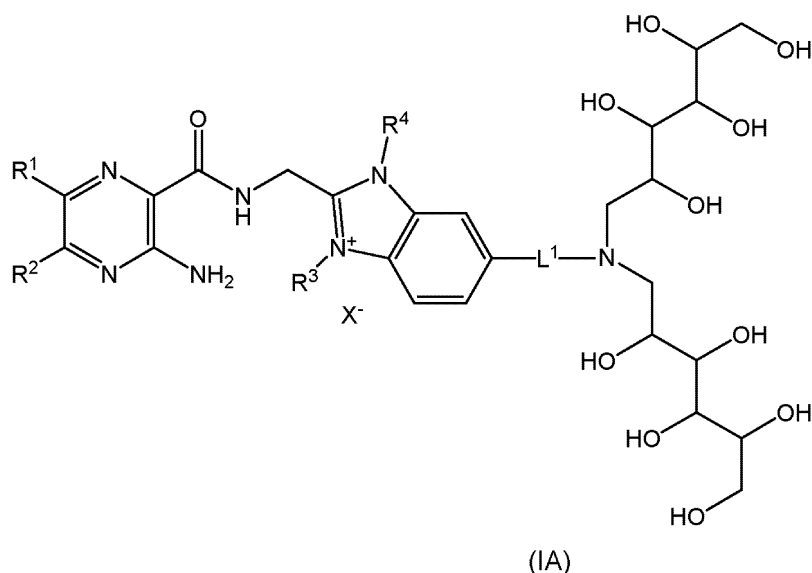
1つの R^8 及び1つの R^9 又は2つの R^9 基が、窒素原子に結合している場合、それらは、該窒素原子と一緒に結合してN、O、及びSから選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子を任意に含む5又は6員の複素環を形成してもよく;

R^{10} は、H又は C_{1-6} アルキルである))。

【請求項2】

一般式(IA)の化合物:

【化2】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、及び X^- は、一般式(I)に対して定義された通りである)であるか;

又は一般式(IB)の化合物:

10

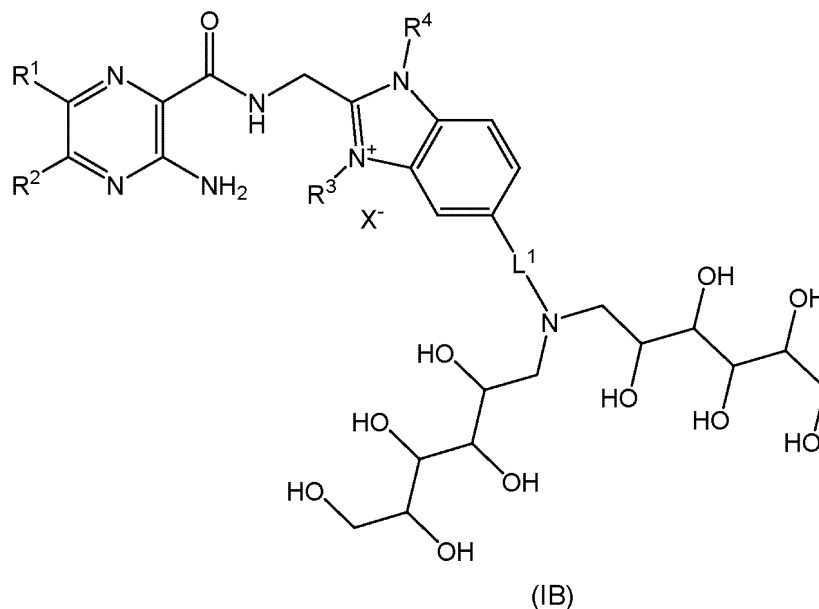
20

30

40

50

【化 3】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、及び X^- は、一般式(I)に対して定義された通りである)

20

【請求項 3】

R^1 が、ハロ又はメチルである、請求項1又は2記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 が、 NH_2 である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

R^3 及び R^4 が、メチル、エチルもしくはn-プロピルである、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

L^1 が:

-C(O)Z¹-, -C(O)Q¹-, -C(O)Z¹Q¹-, -C(O)Z¹Q¹Z²-, -C(O)Q¹Z¹-, -C(O)Q¹Q²-, -C(O)Q¹Q²Z¹-, -C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹-, -C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²-, -C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²Q³-, -C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²Z²-, -C(O)Z¹Q¹OQ²OQ³- ;
 -C(O)NR⁸Z¹-, -C(O)NR⁸Q¹-, -C(O)NR⁸Z¹Q¹-, -C(O)NR⁸Z¹Q¹Z²-, -C(O)NR⁸Q¹Z¹-, -C(O)NR⁸Q¹Q²-, -C(O)NR⁸Q¹Q²Z¹-, -C(O)NR⁸Z¹Q¹Q²Z²-, -C(O)NR⁸(CH₂CH₂O)_nZ¹-, -C(O)NR⁸Z¹O(CH₂O)_nZ²-, -C(O)NR⁸Z¹Q¹Z²NR⁹Z³-, -C(O)NR⁸Z¹NR⁹Z²-, -C(O)NR⁸Q¹Z¹NR⁹Z²-, -C(O)NR⁸Z¹Q¹OQ²OQ³-, -C(O)NR⁸Z¹Q¹OQ²OQ³Z²-である、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項 7】

L^1 が:

-C(O)Q¹-, -C(O)Q¹Z¹-, -C(O)NR⁸Z¹-, -C(O)NR⁸Z¹Q¹Q²Z²-, -C(O)NR⁸(CH₂CH₂O)_nZ¹-である、請求項6記載の化合物。

40

【請求項 8】

L^1 が、-C(O)Q¹-, -C(O)Q¹Z¹-, -C(O)Q¹Q²-, -C(O)Q¹Q²Z¹-, -C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹-, -C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²-, -C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²Q³-, -C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²Z²-であり、並びに Q^1 が、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イルもしくはピペラジン-1-イルであるか；又は

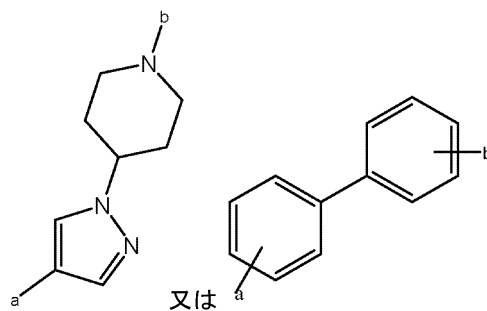
L^1 が、-Q¹C(O)Q²-, -Q¹C(O)Q²Z¹-, Q¹C(O)Q²Q³-, Q¹C(O)Q²Q³Z¹-であり、及び Q^2 が、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イルもしくはピペラジン-1-イルである、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

50

【請求項 9】

L¹が：

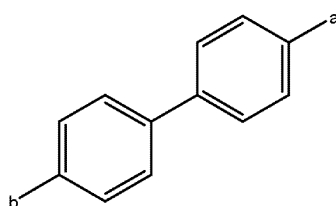
【化 4】



10

から選択される-Q¹Q²-又は-Q²Q³-部位、例えば、

【化 5】



20

を含む（式中、a及びbは、残りの分子への連結を示す）、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 10】

以下の塩：

6-(4-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}ピペリジン-1-カルボニル)-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

30

2-{[(3-アミノ-6-プロモピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-6-(4-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}ピペリジン-1-カルボニル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

6-[4-{(ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

6-[(3R)-3-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}ピロリジン-1-カルボニル]-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

40

6-[(2-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}エチル)カルバモイル]-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-6-[(14S,15R,16R,17R)-14,15,16,17,18-ペンタヒドロキシ-12-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]-3,6,9-トリオキサ-12-アザオクタデカン-1-イル]カルバモイル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

6-({2-[4'-(2-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}エチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]エチル}カルバモイル)-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

50

(ここで、対イオンは、請求項1で定義されるアニオン X^- である)から選択される、請求項1記載の化合物。

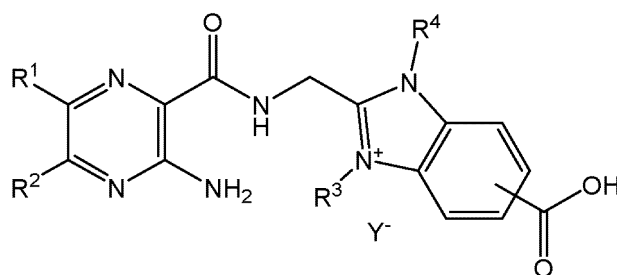
【請求項11】

請求項1～10のいずれか一項記載の化合物の調製のための方法であって：

- i. 一般式(I)の化合物(式中、 L^1 は、 $-C(O)Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1-$ 、 $-C(O)Z^1Q^1-$ 、 $-C(O)Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Q^3-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8(CH_2CH_2O)_nZ^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1Z^2NR^9Z^3-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1NR^9Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Z^1NR^9Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ 又は $-C(O)NR^8Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ 、 $-C(O)OZ^1-$ 、 $-C(O)OQ^1-$ 、 $-C(O)OZ^1Q^1-$ 、 $-C(O)OZ^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)OQ^1Z^1-$ 、 $-C(O)OQ^1Q^2-$ 、 $-C(O)OQ^1Q^2Z^1-$ である)について、

一般式(II)の化合物を：

【化6】

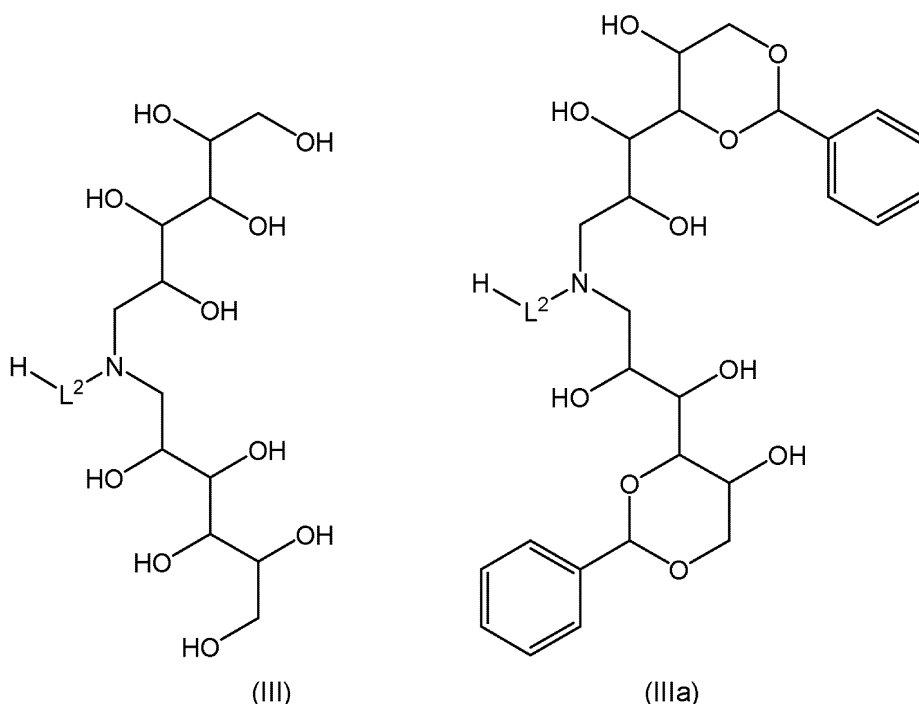


(II)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、請求項1に定義された通りであり、かつ Y^- は、一般式(I)のアニオン X^- と同じ又は異なるものであってよいアニオンである)

と、一般式(III)の化合物又は一般式(IIIa)の保護された化合物：

【化7】



(III)

(IIIa)

10

20

30

40

50

(式中、 L^2 は：

$-Q^1-$ 、 $-Q^1Z^1-$ 、 $-Q^1Q^2-$ 、 $-Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-Q^1NR^8C(O)Z^1-$ 、 $-Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2-$ 、 $-Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Q^3-$ 又は $-Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Z^2-$ であるか；

(ここで、 Q^1 は、含窒素複素環であり、その結果 L^2-H 結合は、環窒素原子と水素原子の間の結合である)；又は

$-NR^8Z^1-$ 、 $-NR^8Q^1-$ 、 $-NR^8Z^1Q^1-$ 、 $-NR^8Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-NR^8Q^1Z^1-$ 、 $-NR^8Q^1Q^2-$ 、 $-NR^8Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-NR^8Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、 $-NR^8(CH_2CH_2O)_nZ^1-$ 、 $-NR^8Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-NR^8Z^1Q^1Z^2NR^9Z^3-$ 、 $-NR^8Z^1NR^9Z^2-$ 、 $-NR^8Q^1Z^1NR^9Z^2-$ 、 $-NR^8Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ もしくは $-NR^8Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ ；又は

$-OZ^1-$ 、 $-OQ^1-$ 、 $-OZ^1Q^1-$ 、 $-OZ^1Q^1Z^2-$ 、 $-OQ^1Z^1-$ 、 $-OQ^1Q^2-$ 、 $-OQ^1Q^2Z^1-$ ；

である(ここで Q^1 及び Q^2 は、一般式(I)に定義された通りである))

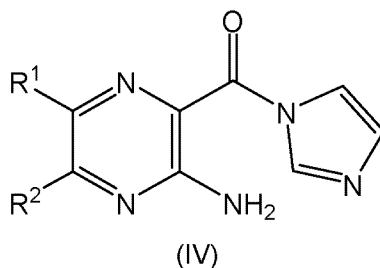
10

と、反応させること；並びに

一般式(IIIa)の化合物が使用される場合、酸による処理により脱保護し、糖部位上のアセタール保護基を除去すること；

ii. 一般式(IV)の化合物：

【化 8】

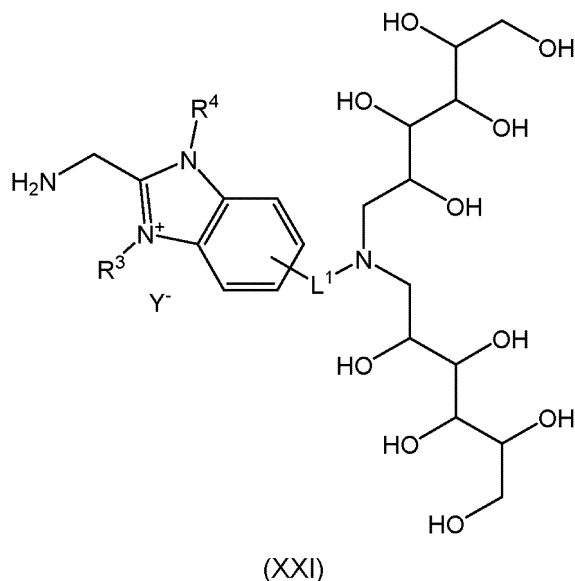


20

(式中、 R^1 及び R^2 は、請求項1に定義された通りである)

を、一般式(XXI)の化合物：

【化 9】



30

40

(式中、 R^3 及び R^4 は、請求項1に定義された通りであり、 Y^- は、一般式(II)の Y^- と同じ又は異なってよいアニオンであり、並びに L^1 は、請求項1に定義された通りである)

と反応させること；

を含む、前記方法。

【請求項 1 2】

請求項1～10のいずれか一項記載の化合物を含む、医薬組成物。

50

【請求項 13】

前記医薬組成物が、ENaCにより媒介される疾患又は病態の治療又は予防における使用のためのものである、請求項12記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記ENaCにより媒介される疾患又は病態が、呼吸器の疾患若しくは病態、皮膚の病態、又は眼部の病態から選択される、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記呼吸器の疾患又は病態が、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性気管支炎、肺気腫、非嚢胞性線維症気管支拡張症を含む気管支拡張症、及び喘息から選択され；前記皮膚の病態が、乾癬、アトピー性皮膚炎、及び魚鱗癬から選択され；かつ、前記眼部の病態が、ドライアイ疾患である、請求項14記載の医薬組成物。

10

【請求項 16】

医薬として許容し得る賦形剤を含む、請求項12～15のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 17】

ENaCにより媒介される疾患又は病態の治療又は予防のための医薬品の調製における、請求項1～10のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 18】

前記ENaCにより媒介される疾患又は病態が、呼吸器の疾患若しくは病態、皮膚の病態、又は眼部の病態から選択される、請求項17記載の使用。

【請求項 19】

前記呼吸器の疾患又は病態が、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性気管支炎、肺気腫、非嚢胞性線維症気管支拡張症を含む気管支拡張症、及び喘息から選択され；前記皮膚の病態が、乾癬、アトピー性皮膚炎、及び魚鱗癬から選択され；かつ、前記眼部の病態が、ドライアイ疾患である、請求項18記載の使用。

20

【請求項 20】

呼吸器の疾患又は病態の治療における同時、連続的、又は個別の使用のための複合製剤としての、請求項1～10のいずれか一項記載の化合物、及び呼吸器病態の治療又は予防に有用な追加の薬剤を含む製品であって、該追加の薬剤が：

メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール、インダカテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、メシル酸ピトルテロール、及びピルブテロールなどの 2アドレナリン受容体アゴニスト；

30

抗ヒスタミン薬、例えば、ロラタジン、セチリジン、デスロラタジン、レボセチリジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、及びクロルフェニラミンなどのヒスタミンH₁受容体アンタゴニスト、又はH₄受容体アンタゴニスト；
ドルナーゼアルファ；

プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸モメタゾン、及びフロ酸フルチカゾンなどのコルチコステロイド；

モンテルカスト及びザフィルルカストなどのロイコトリエンアンタゴニスト；並びに抗生物質；

40

から選択される、前記製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、上皮型ナトリウムチャネル(ENaC)の阻害剤としての活性を有する新規化合物に関する。本発明は、ENaCにより調節される疾患及び病態、特に、呼吸器の疾患及び病態の治療におけるこれらの化合物の使用、該化合物及びそれらを含む医薬組成物を調製する方法にも関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

ヒトは1日に最大12,000Lの空気を吸い込むことができ、それと共に空中浮遊する病原体(細菌、ウイルス、真菌胞子)の可能性が生じる。これらの空中浮遊する病原体から保護するために、肺は、気道の感染及びコロニー形成の可能性を最小限にする生得的防御機構を進化させてきた。そのような機構の1つは粘液クリアランス系であり、それによって、分泌された粘液は、咳クリアランスと共に線毛の連携された打ち付けにより気道を上行し追い出される。この継続する肺の「洗浄」は、吸い込まれた粒子及び微生物を絶え間なく除去し、それにより感染の危険性を低下させる。

【 0 0 0 3 】

近年、粘液ゲルの水分保持量(hydration)が粘液クリアランスを可能にするために重要であることが明らかになった(Boucherの文献、2007年；Matsuiらの文献、1998年)。正常で健康な気道では、粘液ゲルは典型的には97%の水分及び3%の固形分であり、その状態では粘液は粘液線毛作用により除かれる。気道粘膜の水分保持量は、いくつかのイオンチャネルと輸送体の連携された活動により制御される。嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(CFTR)及びカルシウム活性化クロライドコンダクタンス(CaCC;TMEM16A)により媒介されるアニオン($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$)分泌と、上皮型 Na^+ チャネル(ENaC)による Na^+ 吸収のバランスが、気道粘膜の保水状態を決定する。イオンは上皮の反対側まで輸送される際、水は、浸透圧的に後を追うことを強いられ、したがって、流体は、分泌されるか又は吸収されるかのいずれかである。

【 0 0 0 4 】

慢性気管支炎及び嚢胞性線維症などの呼吸器の疾患においては、水分保持量が低下し、粘液クリアランスが低下するために、粘液ゲルの固形分割合(%)が増加する(Boucherの文献、2007年)。CFTRの機能喪失型変異が流体を分泌する気道の能力を弱める嚢胞性線維症においては、固形分割合(%)は15%に増加することがあり、それは小気道の詰まり及び粘液クリアランスの不全の一因であると考えられている。さらに、嚢胞性線維症において、ENaC活性の増加がいくつかのグループにより報告されており(Knowlesらの文献、1983年；Middletonらの文献、1993年)、ENaC機能のこの上昇が疾患の重症度と関連することが示されている(Fajacらの文献、2004年；Lealらの文献、2008年)。気道粘液の水分保持量を増加させる戦略には、アニオンの刺激とそれによる流体分泌か、又は Na^+ 吸収の阻害がある。この目的のために、ENaCの活性の遮断は Na^+ 吸収を阻害し、したがって気道粘膜中の流体貯留を増加させ、粘液に水分を与え、粘液クリアランス機構を増強するであろう。

【 0 0 0 5 】

ENaCは、腎臓、結腸、角膜、汗管、及び呼吸器の上皮に発現され、そこでそれは、 Na^+ に対する選択性が K^+ に対するよりもおよそ10倍である低コンダクタンスチャネル($\sim 4\text{pS}$)を形成する(Kellenbergerの文献、2002年)。該チャネルの機能喪失型変異及び機能獲得型変異は、塩類喪失疾患である偽性低アルドステロン症1型(PHA1)(Changらの文献、1996年)、並びに塩類貯留及び高血圧と関連する疾患であるリドル症候群(Botero-Velezらの文献、1994年)を含むヒトの疾患を起こし得る。肺生理機能にとって特に注目すべきことは、PHA1のENaCの機能喪失型変異を有する患者が、正常な健康な集団と比べて、典型的には3～4倍速い気道粘液線毛クリアランス(MCC)の増大した速度を有するという観察である(Keremらの文献、1999年)。さらに、これらの患者の上気道は、「湿って」いるように見え、正常と比べて余分な水分保持量を有する。これらの観察結果は、水分保持量の制御においてENaCがヒト気道中で果たす際立った役割並びに気道におけるENaCの遮断がMCC及び自然防御の増大の点でもたらし得る治療利益をさらに支持する。

【 0 0 0 6 】

ENaCの低分子化合物ブロッカーであるアミロライドは、健康な対照とCFの患者の両方でMCCを増加させることが示されており、この機構の生理学的な重要性をさらに支持している(Appらの文献、1990年)。しかし、吸入型アミロライドの臨床的エンドポイントに対する確固とした効果が無いこと(Bowlerらの文献、1995年；Grahamらの文献、1993年

10

20

30

40

50

; Knowlesらの文献、1990年; Ponsらの文献、2000年)は、肺の中でのこの化合物の短い作用持続時間によるものとされた(Nooneらの文献、1997年)。したがって、気道での長い作用持続時間のために特に設計された新規なENaCブロッカーは、短期的にはMCCの拡大増強を与え、長期的にはその結果として生じる臨床的有益性を与えると予測される。

【0007】

呼吸器の疾患の治療のための吸入型ENaCブロッカーの設計に伴う問題は、高カリウム血症による腎臓系副作用の可能性であった(Perazelaらの文献、2000年)。ENaCは腎臓上皮の皮質集合管中で発現され、ここでの該チャネルの遮断は K^+ の全身蓄積につながり得る。この理由のため、吸入されたENaCブロッカーが、肺からの吸収後に腎曝露を避けることが望ましい。これは、ENaCブロッカーの高い肺貯留により低い投与量のみが投与されることを可能にするか、又は腎臓に到達する前に迅速に分解されるであろう化合物の設計により達成され得る。

10

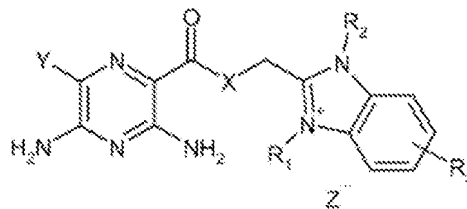
【0008】

ENaCブロッカーは、皮膚及び眼の表面の水分保持量とも関係があるとされている(Frat eschiらの文献、2010年; Thelinらの文献、2012年)。

【0009】

いくつかのENaCブロッカーが知られている。例えば、WO 2011/079087は、以下の式の化合物：

【化1】



20

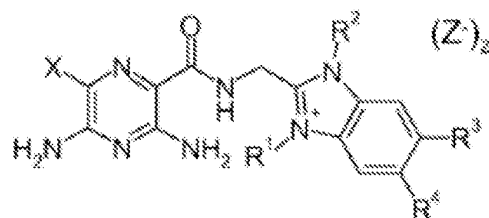
に関する。

【0010】

WO 2015/007516、WO 2015/007517及びWO 2015/007519は全て、以下の式の化合物：

30

【化2】



に関する。

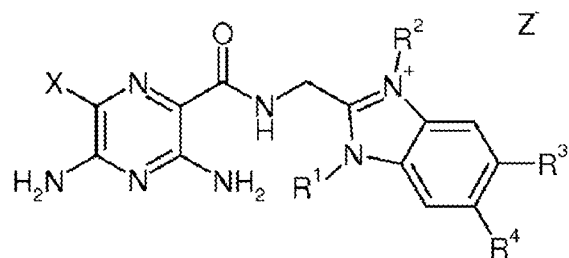
40

【0011】

WO 2016/113168、WO 2016/113167及びWO 2016/113169は、以下の式の化合物：

50

【化3】



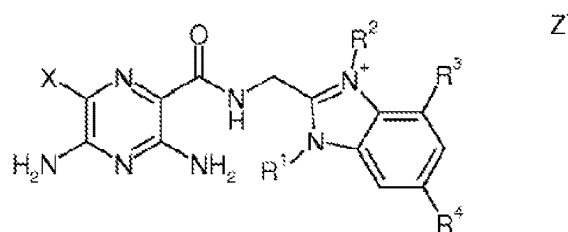
10

に関する。

【0012】

WO 2016/113170は、以下の式の化合物：

【化4】



20

に関する。

【0013】

類似のENaCインヒビターは、WO2013/0664450、WO2013/092674、WO2014/044849、WO 2014/177469、WO 2015/003958、WO2015/018754、WO 2011/028740、WO 2007/071396、WO 2007/071400、WO 2008/135557、WO 2009/074575、WO 2009/138378、WO 2009/150137、WO 2012/035158、WO 2015/003083、WO 2004/073629、WO 03/070184、WO 03/070182、WO 2006/022935、WO 2007/018640、WO 2008/124491、WO 2009/139948、WO 2005/044180、WO 2005/016879、WO 2005/018644、WO 2005/025496、WO 2005/034847及びWO 2013/181232において開示されている。

30

【0014】

本発明者らの同時係属国際特許出願第PCT/GB2017/051815号及び本発明者らの英国特許出願第1619694.1号もまた、ENaCを阻害する化合物に関する。

【発明の概要】

【0015】

本発明者らは驚くべきことに、糖残基により誘導体化された化合物は、肺における延長された滞留を示し、これは、投与後様々な時点での上皮被覆液(ELF)中の薬物レベルの測定により評価することができることを発見した。この延長された肺滞留は、投与される化合物の投与量をより少量とすることができ、同時に腎臓曝露を減少する。

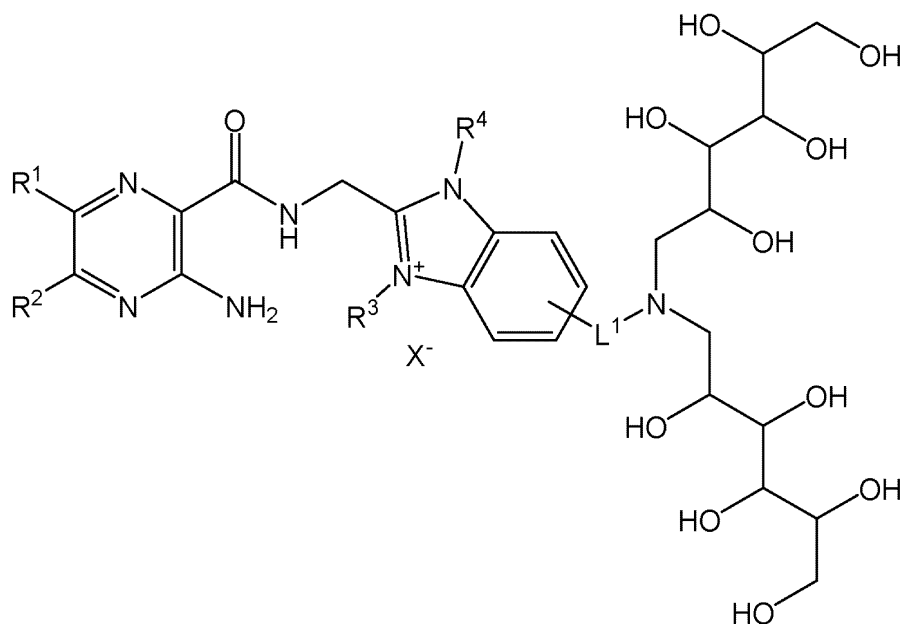
40

【0016】

本発明において、その全ての互変異性形態、全てのエナンチオマー、及び同位体変種、並びに塩を含む一般式(I)の化合物が提供される：

50

【化 5】



(I)

(式中、

X⁻は、アニオンであり；

R¹は、ハロ、シアノ、C₁-3アルキル、C₁-3ハロアルキル、又は-S(C₁-3アルキル)であり；

R²は、H又はNH₂であり；

R³及びR⁴の各々は、独立してC₁-10アルキルであり、ここで1つ以上の-CH₂-基は、隣接-CH₂-基がそのように置き換えられないならば、任意に、-O-、-S-又は-NR⁵-により置き換えられ、かつこれは、ハロ、-OR⁶、-SR⁶、-NR⁶R⁷、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C(O)OR⁶及び-C(O)NR⁶R⁷から選択された1つ以上の置換基により任意に置換され；

ここで、R⁵、R⁶及びR⁷の各々は、独立して、H又はC₁-4アルキルから選択され；

L¹は：

-Z¹-, -Q¹-, -Z¹Q¹-, -Q¹Z¹-, -Z¹Q¹Z²-, -Q¹Q²-, -Q¹Q²Z¹-, -Q¹Q²Z¹Q³Z²-, -Z¹Q¹OQ²OQ³-；

-OZ¹-, -OQ¹-, -OZ¹Q¹-, -OQ¹Z¹-, -OZ¹Q¹Z²-, -OQ¹Q²-, -OQ¹Q²Z¹-, -OQ¹Q²Z¹Q³Z²-, -OZ¹Q¹OQ²OQ³-；

-NR⁸Z¹-, -NR⁸Q¹-, -NR⁸Z¹Q¹-, -NR⁸Q¹Z¹-, -NR⁸Z¹Q¹Z²-, -NR⁸Q¹Q²-, -NR⁸Q¹Q²Z¹-, -NR⁸Q¹Q²Z¹Q³Z²-, -NR⁸Z¹Q¹OQ²OQ³-；

-Z¹NR⁸Z²-, -Q¹Z¹NR⁸Z²-, -Z¹NR⁸Z²Q¹-, -Q¹Z¹NR⁸Z²Q²Z³-；

-Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²-, -Z¹O(CH₂CH₂O)_nQ¹-, -Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²Q¹-, -Z¹O(CH₂CH₂O)_nQ¹Z²-, -Q¹Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²-, -Q¹Z¹O(CH₂CH₂O)_nQ¹-, -Q¹Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²Q¹-, -Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²Q¹Z³-, -C(O)Z¹-, -C(O)Q¹-, -C(O)Z¹Q¹-, -C(O)Z¹Q¹Z²-, -C(O)Q¹Z¹-, -C(O)Q¹Q²-, -C(O)Q¹Q²Z¹-, -C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹-, -C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²-, -C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²Q³-, -C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²Z²-, -C(O)Z¹Q¹OQ²OQ³-；

-C(O)NR⁸Z¹-, -C(O)NR⁸Q¹-, -C(O)NR⁸Z¹Q¹-, -C(O)NR⁸Z¹Q¹Z²-, -C(O)NR⁸Q¹Z¹-, -C(O)NR⁸Q¹Q²-, -C(O)NR⁸Q¹Q²Z¹-, -C(O)NR⁸Z¹Q¹Q²Z²-, -C(O)NR⁸(CH₂CH₂O)_nZ¹-, -C(O)NR⁸Z¹O(CH₂O)_nZ²-, -C(O)NR⁸Z¹Q¹Z²NR⁹Z³-, -C(O)NR⁸Z¹NR⁹Z²-, -C(O)NR⁸Q¹Z¹NR⁹Z²-, -C(O)NR⁸Z¹Q¹OQ²OQ³-, -C(O)NR⁸Z¹Q¹OQ²OQ³Z²-；

-Z¹C(O)NR⁸Z²-, -Z¹C(O)NR⁸Q¹-, -Z¹C(O)NR⁸Z²Q¹-, -Z¹C(O)NR⁸Q¹Z²-, -Z¹C

(O)NR⁸Q¹Q²-, -Z¹C(O)Q¹-, -Z¹C(O)Q¹Z²-, -Z¹C(O)Q¹Q²-, -Z¹C(O)NR⁸Q¹Q²Z²-;
 ;
 -C(O)OZ¹-, -C(O)OQ¹-, -C(O)OZ¹Q¹-, -C(O)OZ¹Q¹Z²-, -C(O)OQ¹Z¹-, -C(O)OQ¹Q²-, -C(O)OQ¹Q²Z¹-,
 -Q¹C(O)Q²-, Q¹C(O)Z¹-, -Q¹C(O)Q²Z¹-, Q¹C(O)Q²Q³-, Q¹C(O)Z¹Q²-, Q¹C(O)Q²Q³Z¹-,
 -C(=NR¹⁰)NR⁸Z¹-, -C(=NR¹⁰)NR⁸Q¹-, -C(=NR¹⁰)NR⁸Z¹Q¹-, -C(=NR¹⁰)NR⁸Z¹Q¹Z²-, -C(=NR¹⁰)NR⁸Q¹Z¹-, -C(=NR¹⁰)NR⁸Q¹Q²-, C(=NR¹⁰)NR⁸Q¹Q²Z¹-であり;
 ; (式中、

Z¹、Z²及びZ³の各々は独立して、C₁₋₁₂アルキレン、C₂₋₁₂アルケニレン、C₂₋₁₂アルキニレンであり、そのいずれかは、1つ以上のハロ、OH、C(O)NR¹¹R¹²、C(O)OR¹¹又はNR¹¹R¹²により任意に置換され;

R¹¹及びR¹²の各々は独立して、H又はC₁₋₆アルキルであり;

Q¹、Q²及びQ³の各々は独立して、いずれもハロ、OH、C(O)NR¹¹R¹²、C(O)OR¹¹もしくはNR¹¹R¹²、又はシクロアルキル及びヘテロシクリル基についてはオキソから選択される1つ以上の置換基(式中、R¹¹及びR¹²は、先に定義された通りである)で任意に置換されたカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり;

nは、1~6であり;

R⁸及びR⁹の各々は独立して、H又は1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換されたC₁₋₁₂アルキルから選択されるか、又は

1つのR⁸及び1つのR⁹又は2つのR⁹基が、窒素原子に結合している場合、それらは、該窒素原子と一緒に結合して、N、O、及びSから選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子を任意に含む5又は6員の複素環を形成してもよく;

R¹⁰は、H又はC₁₋₆アルキルである)。

【0017】

一般式(I)の化合物は、ENaC遮断活性、及び特に肺の上皮内層における優れた滞留時間を有する。この有利な特性は、糖残基の存在によりもたらされるように見える。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本明細書において、文脈が明示された言語又は必要な意味合いにより別な意味を要求する場合を除き、単語「を含む(comprises)」又は「を含む(comprises)」もしくは「を含んでいる(comprising)」などのその変形体は、包括的な意味で、すなわち述べられる特徴の存在を明示するが、本発明の種々の実施態様におけるさらなる特徴の存在又は追加を排除しないように使用される。

【0019】

本明細書において、「医薬としての使用」への言及は、疾患又は医学的病態の治療又は予防のための、ヒト又は動物、特に、ヒト又は哺乳動物、例えば、飼育慣らされた又は家畜の哺乳動物への投与のための使用を指す。用語「医薬組成物」は、医薬としての使用に適した組成物を指し、「医薬として許容し得る」は、医薬組成物における使用に適した薬剤を指す。他の類似の用語は、それに応じて解釈されるべきである。

【0020】

本明細書の文脈において、用語「複数(plurality)」は、2つ以上を指す。

【0021】

アニオンX⁻は任意の負の電荷を有し得て、適切な数のカチオンにより釣り合いがとれる。そのため、例えば、X⁻が単一の負の電荷を有するアニオンである一般式(I)の化合物は、カチオン:アニオンの1:1の比を有するであろうが、アニオンX⁻が-2の電荷を有する場合、一般式(I)の化合物中のカチオン:アニオンの比は2:1であろう。アニオンX⁻は好適には薬理学的に許容し得るアニオンであるが、他のアニオンも、特に一般式(I)の化合物の合成前駆体で有用になり得る。好適なアニオン、X⁻には、ハライド、スルフェート、ニトレート、ホスフェート、ホルメート、アセテート、トリフルオロアセテート、フマレート、シトレ

10

20

30

40

50

ート、タータレート、オキサレート、スクシネート、マンデレート、メタンスルホネート、及びp-トルエンスルホネートがある。あるいは、対イオン X^- は、該化合物の構造の一部であってよく、その結果一般式(I)の化合物は両性イオンである。これは、例えば、該化合物が、カルボキシル基を含む場合である。

【0022】

全ての一般式(I)の化合物は、塩である。本明細書において、式(I)の化合物の塩へ言及することは、追加の塩基性窒素原子、例えば、糖部位が結合した窒素原子の塩を指す。そのような塩の対イオンは、 X^- に対して定義された通りである。

【0023】

あるいは、一般式(I)の化合物が、カルボキシル基 $C(O)OH$ を含む場合は、塩が形成される。そのような塩に好適な対イオンとしては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、亜鉛、マグネシウム及び他の金属イオン、並びにコリン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、エチルジアミン、メグルミン、及びPaulekuhnらの文献(2007年) J. Med. Chem. 50: 6665-6672にまとめられかつ/又は当業者に公知の他の周知の塩基性付加塩(basic addition salt)が挙げられる。

【0024】

本明細書において、用語「 C_{1-6} アルキル」は、1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の完全飽和炭化水素基を指す。該用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、及びt-ブチルを包含する。他のアルキル基、例えば、 C_{1-12} アルキル及び C_{1-4} アルキルは、先に定義された通りであるが、各々、1~12個及び1~4個の炭素原子を含む。

【0025】

用語「 C_{2-6} アルケニル」は、2~6個の炭素原子及び少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を指す。例には、エテニル、プロパ-1-エニル、ヘキサ-2-エニルなどがある。他のアルケニル基、例えば、 C_{1-12} アルケニルは、明示された数の(例えば、2~12個の)炭素原子を含むこと以外は、先に定義された通りである。

【0026】

用語「 C_{2-6} アルキニル」は、2~6個の炭素原子及び少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を指す。例には、エチニル、プロパ-1-イニル、ヘキサ-2-イニルなどがある。他のアルキニル基、例えば、 C_{2-12} アルキニルは、明示された数の(例えば、2~12個の)炭素原子を含むこと以外は、先に定義された通りである。

【0027】

用語「 C_{1-6} アルキレン」は、1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の完全飽和炭化水素鎖を指す。アルキレン基の例には、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)-$ 、及び $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ がある。他のアルキレン基、例えば、 C_{1-12} アルキレンは、明示された数の(例えば、1~12個の)炭素原子を含むこと以外は、先に定義された通りである。

【0028】

用語「 C_{2-6} アルケニレン」は、2~6個の炭素原子及び少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素鎖を指す。アルケニレン基の例には、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $CH_2CH_2CH=CH-$ 、 $CH_2CH=C(CH_3)-$ 、及び $-CH_2CH=C(CH_2CH_3)-$ がある。他のアルケニレン基、例えば、 C_{2-12} アルケニレンは、明示された数の(例えば、2~12個の)炭素原子を含むこと以外は、先に定義された通りである。

【0029】

用語「 C_{2-6} アルキニレン」は、2~6個の炭素原子及び少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素鎖を指す。アルキニレン基の例には、 $-C \equiv C-$ 、 $-CH_2C \equiv C-$ 、 $-C \equiv C-CH_2-$ 、 $CH_2CH_2C \equiv C-$ 、 $CH_2C \equiv CCH_2-$ 、及び $-CH_2CH \equiv C-CH_2CH_2-$ がある。他のアルキニレン基、例えば、 C_{2-12} アルキニレンは、明示された数の(例えば、2~12個の)炭素原子を含むこと以外は、先に定義された通りである。

10

20

30

40

50

【0030】

用語「炭素環式」及び「カルボシクリル」は、特記されない限り、3～10個の環炭素原子及び任意に1個以上の二重結合を含む非芳香族炭化水素環系を指す。炭素環基は単環であり得るか、縮合又は架橋してよい2又は3個の環を含み得る。例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、及びシクロヘキセニルがある。

【0031】

本明細書の文脈において、用語「複素環式」及び「ヘテロシクリル」は、N、O、及びSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む3～10個の環原子を含む非芳香環系を指す。複素環基は単環であり得るか、縮合又は架橋してよい2又は3個の環を含み得る。例には、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイπραニル(tetrahydroypranyl)、ピロリジン、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、及びチオモルホリニルがある。

10

【0032】

本明細書の文脈における用語「アリール」及び「芳香族」は、5～14個の環炭素原子を有し、3個までの環を含む芳香族性を有する環系を指す。アリール基が2個以上の環を含む場合、全ての環が完全な芳香族性を有していなくてはならないということはない。芳香族部位の例は、ベンゼン、ナフタレン、フルオレン、インダン、及びインデンである。

【0033】

本明細書の文脈における用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロ芳香族」は、5～14個の環原子を有し、その少なくとも1個がN、O、及びSから選択されるヘテロ原子であり、3個までの環を含む芳香族性を有する環系を指す。ヘテロアリール基が2個以上の環を含む場合、全ての環が完全な芳香族性を有していなくてはならないわけではない。ヘテロアリール基の例には、ピリジン、ピリミジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、及びインドレンがある。

20

【0034】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を指し、用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモ、又はヨード基を指す。

【0035】

本明細書で使用される用語「C₁₋₆ハロアルキル」は、水素原子の1つ以上がハロ基に置き換えられている先に定義されたC₁₋₆アルキル基を指す。ペルハロ置換まで、任意の数の水素原子が置き換えられ得る。例には、トリフルオロメチル、クロロエチル、及び1,1-ジフルオロエチルがある。他のハロアルキル基、例えば、C₁₋₁₂ハロアルキルは、明示された数の(例えば、1～12個の)炭素原子を含むこと以外は、先に定義された通りである。

30

【0036】

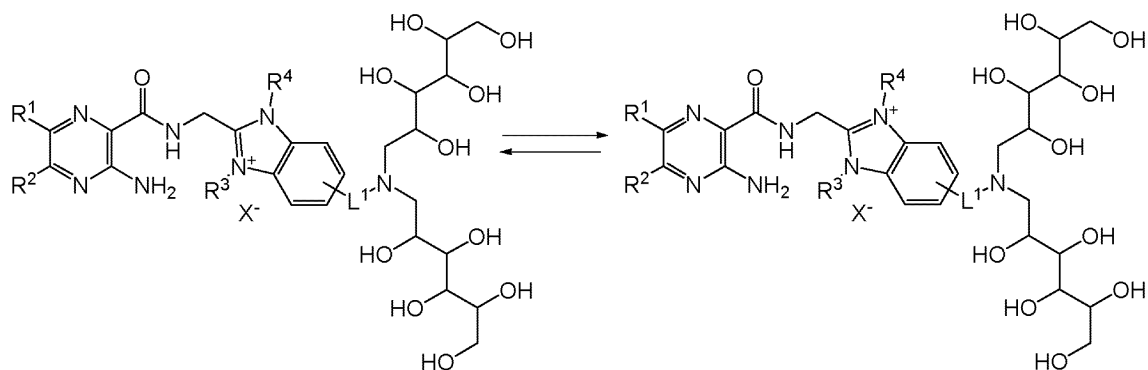
用語「同位体変種」は、1つ以上の原子が、最も普通に天然にみられる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子に置き換えられているという事実以外は式(I)に詳述された化合物と同一であるか、又は天然にあまり見られない原子質量又は質量数を有する原子の比率が高められた同位体標識された化合物を指す(後者の概念は「同位体濃縮」と称される)。本発明の化合物に組み込むことができる同位元素の例には、2H(重水素)、3H、11C、13C、14C、18F、123I、又は125I(例えば、3H、11C、14C、18F、123I、又は125I)など、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、ヨウ素、及び塩素の同位元素があり、これらは、天然に存在する同位元素でも、天然に存在しない同位元素でもあり得る。

40

【0037】

標準形(canonical form)の概念は当業者により充分に理解される。そのため、一般式(I)の化合物は、以下の標準形を有し得：

【化 6】



10

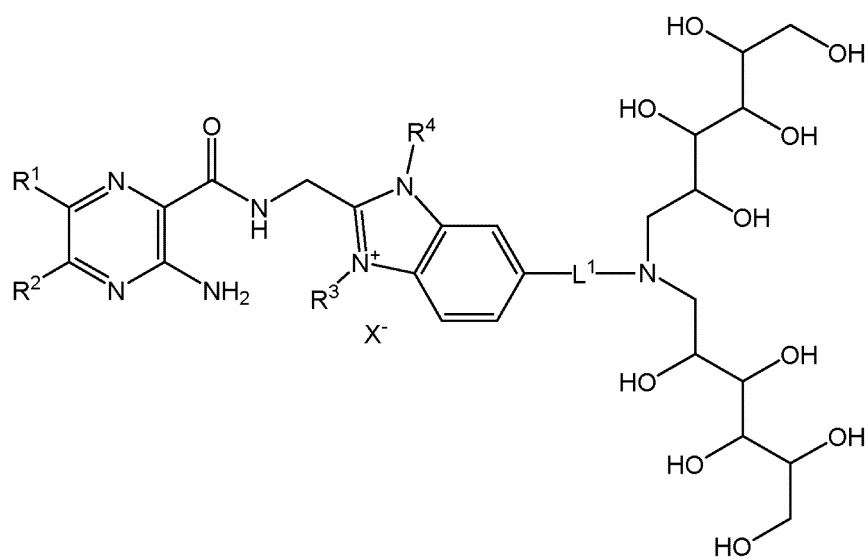
これらの標準形の双方が、本発明の範囲内に含まれる。

【 0 0 3 8】

L¹ リンカーは、好適には5位又は6位にあり、そのため一般式(I)の化合物は、一般式(IA)

) :

【化 7】



20

(IA)

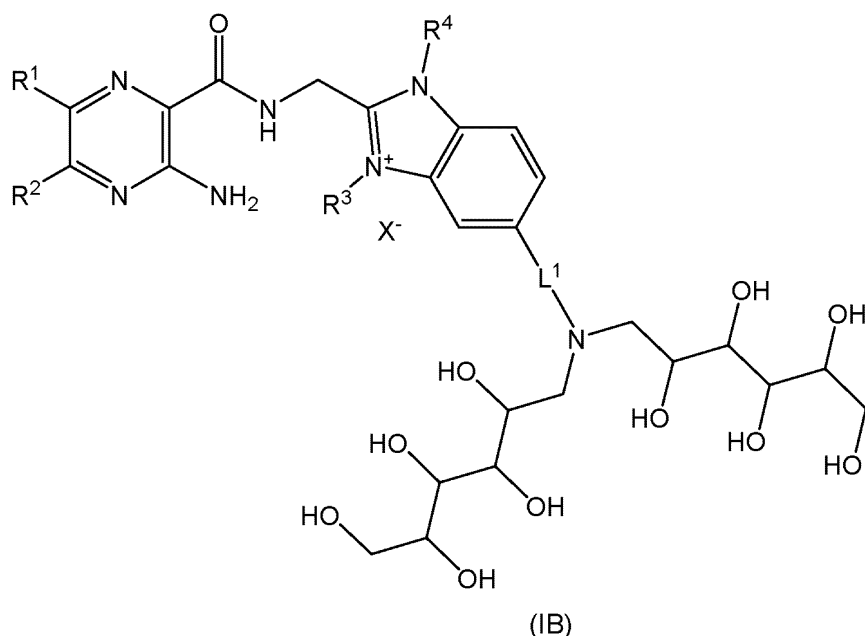
30

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、L¹、及びX⁻は、一般式(I)に対して定義された通りである) の化合物；又は一般式(IB):

40

50

【化 8】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、及び X^- は、一般式(I)に対して定義された通りである)の化合物であり得る。

20

【0039】

一般式(IA)の化合物が特に適しているが、一般式(I)の化合物が上述のように種々の標準形を有し得るという理由で、 R^3 及び R^4 が同じであるならば、5位及び6位が等価であることに留意すべきである。

【0040】

一般式(I)、(IA)及び(IB)の化合物において、 R^1 は、好適にはハロ、メチル又はシアノであり、並びにより好適にはハロ又はメチルであり、特に、クロロ又はプロモなどのハロである。

【0041】

好適には、一般式(I)、(IA)及び(IB)の化合物において、 R^2 は、 NH_2 である。

30

【0042】

前述のように、 R^3 及び R^4 の各々は、1つ以上の $-CH_2-$ 基が、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^5-$ により任意に置き換えられ、かつ先に定義した通りに任意に置換された、 C_{1-10} アルキルである。

【0043】

好適には、 R^3 及び R^4 の各々は、1つ以上の $-CH_2-$ 基が、 $-O-$ 、 $-S-$ により任意に置き換えられ、かつ先に定義した通りに任意に置換された、 C_{1-10} アルキルである。

【0044】

R^3 及び R^4 に関するより好適な置換基は、 OH 、 SH 、ハロ、 NR^6R^7 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ 、フェニル又はピリジルを含み、ここで R^6 及び R^7 は、先に定義した通りである。 R^3 に関する特に好適な置換基は、 OH 、 SH 、フェニル又はピリジル、特に OH 、フェニル、ピリジル、 $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)OH$ 又は $C(O)NR^6R^7$ を含み、ここで R^6 及び R^7 の各々は、 H 又は C_{1-3} アルキルである。

40

【0045】

より好適な一般式(I)の化合物において、 R^3 及び R^4 の各々は、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキル- OH 、 $(CH_2CH_2O)_t-CH_3$ 、 $(CH_2CH_2O)_t-H$ 、 $(CH_2CH_2CH_2O)_t-CH_3$ 又は $(CH_2CH_2CH_2O)_t-H$ であり；式中、 s は0~9であり；並びに、 t は1~3である。

【0046】

R^3 及び R^4 基のさらにより好適な例は、 $-(CH_2)_sCH_3$ 、 $-(CH_2)_sOH$ 、 $(CH_2CH_2O)_t-CH_3$ 、又は $(CH_2CH_2O)_t-H$ であり、そのいずれも先に定義した通りに任意に置換され；かつこ

50

ここで、sは0～9であり、より好適には0～6であり、さらにより好適には0～3であり；並びに、tは1～3、特に2又は3である。

【0047】

いくつかの一般式(I)の化合物において、 R^3 及び R^4 の少なくとも一方は、 $-(CH_2)_sCH_3$ であり、ここでsは0～9であり、より好適には0～6であり、さらにより好適には0～3であり；並びに、tは1～3であり、特に2又は3であり、かつ先に定義した通りに単独の置換基により任意に置換される。任意に R^3 及び R^4 の両方は、 $-(CH_2)_sCH_3$ であり、ここでsは0～9であり、より好適には0～6であり、さらにより好適には0～3であり；並びに、tは1～3であり、特に2又は3であり、任意に先に定義した通りに単独の置換基により置換される。

【0048】

いくつかのそのような一般式(I)の化合物において、 R^3 及び R^4 の一方又は両方は、メチル、エチル、ベンジル、ピリジルメチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 又は $CH_2CH_2NH_2$ である。

【0049】

別の好適な一般式(I)の化合物において、 R^3 及び R^4 の両方は、 C_{1-10} アルキルであり、より好適には R^3 及び R^4 の両方共 C_{1-6} アルキルであり、例えば、メチル、エチル又はn-プロピル、特にエチルである。

【0050】

別の特に好適な化合物において、 R^3 及び R^4 の少なくとも一方は、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 、又は $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ である。

【0051】

いくつかの好適な一般式(I)、(IA)及び(IB)の化合物において、 L^1 は：

$-C(O)Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1-$ 、 $-C(O)Z^1Q^1-$ 、 $-C(O)Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Q^3-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ；
 $-C(O)NR^8Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8(CH_2CH_2O)_nZ^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1Z^2NR^9Z^3-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1NR^9Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Z^1NR^9Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ ；である。

【0052】

より好適には、 L^1 は、 $-C(O)Q^1-$ 、 $C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8(CH_2CH_2O)_nZ^1-$ 、又は $-C(O)NR^8Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ である。

【0053】

さらにより好適な本発明の化合物において、 L^1 は、 $-C(O)Q^1-$ 、 $C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8(CH_2CH_2O)_nZ^1-$ 、又は $-C(O)NR^8Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ である。

【0054】

特に好適な本発明の化合物において、 L^1 は、 $-C(O)Q^1-$ 、 $-C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8(CH_2CH_2O)_nZ^1-$ である。

【0055】

好適には、リンカー部位 L^1 が、1つ以上の環状基 Q^1 、 Q^2 及び Q^3 を含む場合、これらの環状基は、5-員及び6-員のアリール又はヘテロアリール基、並びに4～8-員の炭素環式基及び複素環式基から独立して選択される。

【0056】

いくつかのより好適な化合物において、 Q^1 、 Q^2 及び Q^3 は、5～7-員のヘテロシクリル基、好適には任意に1つ以上の更なるヘテロ原子を含む、含窒素ヘテロシクリル基から選択される。

【0057】

10

20

30

40

50

そのようなヘテロシクリル基 Q^1 、 Q^2 、及び Q^3 の例としては、アゼチジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、及びアジリジニルが挙げられ、ピロリジニル、ピペラジニル及びピペリジニルなどの5員環、及び6員環がより適している。

【0058】

L^1 が、 Q 部位に連結された $C(O)$ 部位を含む場合、該 Q 部位は、好適には、環窒素原子がカルボニル部位に連結された含窒素ヘテロシクリル環である。例えば、 Q 部位は、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル又はピペラジン-1-イルであってよい。

【0059】

例えば、 $-C(O)Q^1-$ 、 $-C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Q^3-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Z^2-$ において、 Q^1 は、好適には、環窒素原子を介して $-C(O)$ 部位に連結された5又は6員のヘテロシクリル環である。好適には、 Q^1 は、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル又はピペラジン-1-イルである。 Q^1 が、ピペリジン-1-イル又はピペラジン-1-イルである場合、残りの分子は、その環の4位に連結され、並びに Q^1 が、ピロリジン-1-イルである場合、残りの分子は、好適にはその環の3位に連結される。

10

【0060】

本発明のいくつかの化合物において、 L^1 は、 $-Q^1C(O)Q^2-$ 、 $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$ 、 $Q^1C(O)Q^2Q^3-$ 、 $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$ であり、並びに Q^2 は、好適には環窒素原子を介して $-C(O)$ 部位に連結されている5員又は6員のヘテロシクリル環である。好適には、 Q^2 は、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル又はピペラジン-1-イルである。 Q^2 がピペリジン-1-イル又はピペラジン-1-イルである場合、残りの分子は、好適には、その環の4位に連結され、並びに Q^2 がピロリジン-1-イルである場合、残りの分子は、好適には、その環の3位に連結される。

20

【0061】

L^1 が Q 部位に連結された $-C(O)NR^8$ 部位を含む本発明の化合物において、該 Q 部位は、好適には、環炭素原子を介して $-C(O)NR^8$ -部位に連結されたヘテロシクリル環、例えば、5又は6員の含窒素ヘテロシクリル環である。

【0062】

例えば、 L^1 が、 $-C(O)NR^8Q^1-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Z^1NR^9Z^2-$ 、 $-Z^1C(O)NR^8Q^1-$ 、 $-Z^1C(O)NR^8Q^1Z^2-$ 、又は $-Z^1C(O)NR^8Q^1Q^2-$ である場合、 Q^1 は、好適には、環炭素原子を介して $-C(O)NR^8$ -部位に連結された5又は6員のヘテロシクリル環である。好適には、 Q^1 は、ピペリジン-4-イルであり、残りの分子は、ピペリジン環の1位に連結されている。

30

【0063】

Q^1 及び/又は Q^2 及び/又は Q^2 がピペリジニルである別の L^1 基については、それらは、好適には、ピペリジン-1-イル又はピペリジン-4-イルのいずれかである。

【0064】

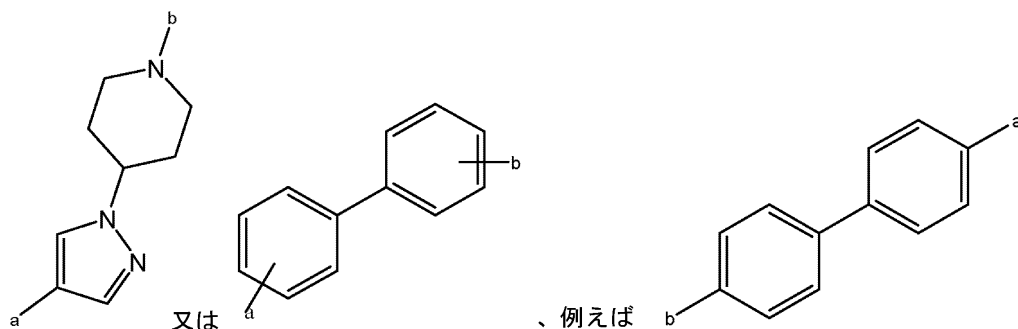
他の好適な化合物においては、 Q^1 、 Q^2 及び Q^3 の1つ以上は、5員又は6員のアリール又はヘテロアリール基である。そのような基の例としては、フェニル、ピリジル、ピロリル及びイミダゾリルが挙げられ、フェニルが特に適している。

40

【0065】

L^1 が、 $-Q^1Q^2-$ 又は $-Q^2Q^3-$ 部位を含む場合、これは、例えば：

【化 9】



10

であってよい（式中、a及びbは、残りの分子への連結を示す）。

【0066】

特に好適な本発明の塩としては、以下が挙げられ、ここで番号は、下記実施例の番号に関連している：

1. 6-(4-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}ピペリジン-1-カルボニル)-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

2. 2-{[(3-アミノ-6-プロモピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-6-(4-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}ピペリジン-1-カルボニル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

20

3. 6-[4-({ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

4. 6-[(3R)-3-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}ピロリジン-1-カルボニル]-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

5. 6-[(2-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}エチル)カルバモイル]-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

30

6. 2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-6-[(14S,15R,16R,17R)-14,15,16,17,18-ペンタヒドロキシ-12-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]-3,6,9-トリオキサ-12-アザオクタデカン-1-イル]カルバモイル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

7. 6-({2-[4'-(2-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}エチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]エチル}カルバモイル)-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム

。

【0067】

本発明の塩における好適な対イオンは、先に説明された通りであり、ホルメート、アセテート及びトリフルオロアセテートアニオンが、特に適している。いくつかの場合において、先に言及した本発明の具体的塩は、トリフルオロアセテート対イオンを有する。

40

【0068】

一般式(I)の化合物は、L¹が、-C(O)Z¹-、-C(O)Q¹-、-C(O)Z¹Q¹-、-C(O)Z¹Q¹Z²-、-C(O)Q¹Z¹-、-C(O)Q¹Q²-、-C(O)Q¹Q²Z¹-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²Q³-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²Z²-、-C(O)Z¹Q¹OQ²OQ³-；

-C(O)NR⁸Z¹-、-C(O)NR⁸Q¹-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹Z²-、-C(O)NR⁸Q¹Z¹-、-C(O)NR⁸Q¹Q²-、-C(O)NR⁸Q¹Q²Z¹-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹Q²Z²-、-C(O)NR⁸(CH₂CH₂O)_nZ¹-、-C(O)NR⁸Z¹O(CH₂O)_nZ²-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹Z²NR⁹Z³-、-C(O)NR⁸Z¹NR⁹

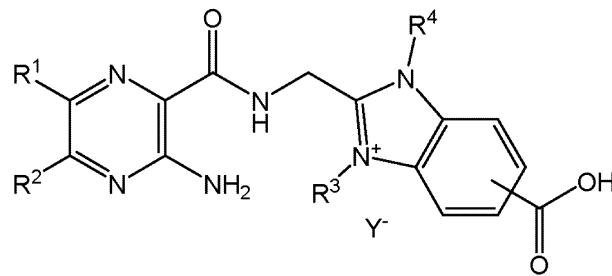
50

Z^2- 、 $-C(O)NR^8Q^1Z^1NR^9Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ 又は $-C(O)NR^8Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$;

$-C(O)OZ^1-$ 、 $-C(O)OQ^1-$ 、 $-C(O)OZ^1Q^1-$ 、 $-C(O)OZ^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)OQ^1Z^1-$ 、 $-C(O)OQ^1Q^2-$ 、 $-C(O)OQ^1Q^2Z^1-$ である場合：

一般式(II)の化合物を：

【化 1 0】

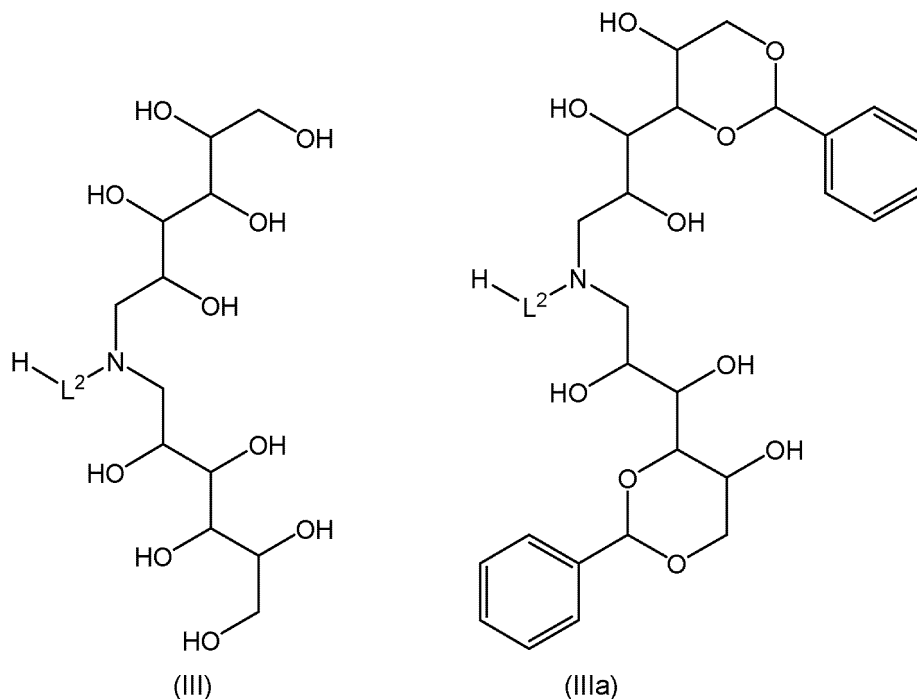


(II)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、一般式(I)に定義された通りであり、かつ Y^- は、一般式(I)のアニオン X^- と同じ又は異なるものであってよいアニオンである)；

一般式(III)の化合物又は一般式(IIIa)の保護された化合物と：

【化 1 1】



(III)

(IIIa)

(式中、 L^2 は：

$-Q^1-$ 、 $-Q^1Z^1-$ 、 $-Q^1Q^2-$ 、 $-Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-Q^1NR^8C(O)Z^1-$ 、 $-Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2-$ 、 $-Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Q^3-$ 又は $-Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Z^2-$ であり；

ここで、 Q^1 は、含窒素ヘテロシクリルであり、その結果 L^2-H 結合は、環窒素原子と水素原子の間の結合であるか；又は

$-NR^8Z^1-$ 、 $-NR^8Q^1-$ 、 $-NR^8Z^1Q^1-$ 、 $-NR^8Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-NR^8Q^1Z^1-$ 、 $-NR^8Q^1Q^2-$ 、 $-NR^8Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-NR^8Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、 $-NR^8(CH_2CH_2O)_nZ^1-$ 、 $-NR^8Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-NR^8Z^1Q^1Z^2NR^9Z^3-$ 、 $-NR^8Z^1NR^9Z^2-$ 、 $-NR^8Q^1Z^1NR^9Z^2-$ 、 $-NR^8Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ もしくは $-NR^8Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ ；又は

$-OZ^1-$ 、 $-OQ^1-$ 、 $-OZ^1Q^1-$ 、 $-OZ^1Q^1Z^2-$ 、 $-OQ^1Z^1-$ 、 $-OQ^1Q^2-$ 、 $-OQ^1Q^2Z^1-$ ；

であり、ここで Q^1 及び Q^2 は、一般式(I)に定義された通りである)：

反応させ、一般式(IIIa)の化合物が使用される場合、酸による処理により脱保護し、糖部位上のアセタール保護基を除去することにより、調製されてよい。

【0069】

アミンである一般式(II)の化合物との反応は、カップリング剤、例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)の存在下で、実行されてよい。このカップリング反応は、好適には、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)などの有機溶媒中、温度15～25 で、例えば室温で実行される。

【0070】

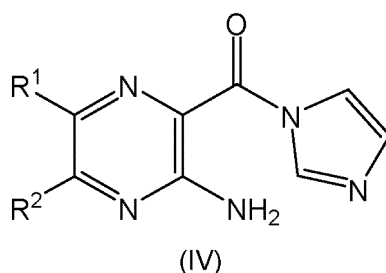
一般式(III)及び(IIIa)の化合物の調製は、後述する。

10

【0071】

一般式(II)の化合物は、一般式(IV)の化合物を：

【化12】

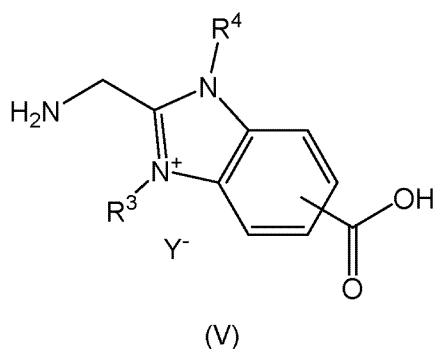


20

(式中、 R^1 及び R^2 は、一般式(I)に定義された通りである)；

一般式(V)の化合物と：

【化13】



30

(式中、 R^3 及び R^4 は、一般式(I)に定義された通りであり、かつ Y^- は、一般式(II)の Y^- と同じ又は異なるものであってよい)；

反応させることにより、調製されてよい。

【0072】

40

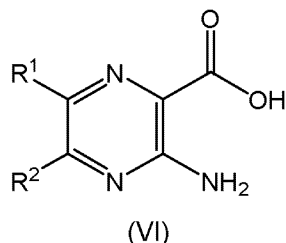
このカップリング反応は、DMFなどの有機溶媒中で実施されてよく、かつ好適には温度15～25 で、例えば室温で実行される。

【0073】

一般式(IV)の化合物は、一般式(VI)の化合物を：

50

【化 1 4】



(式中、 R^1 及び R^2 は、一般式(I)に定義された通りである)；
 下記実施例における中間体8及び10の調製について記載されたように、カルボニルジイミ
 ダゾール(CDI)と反応させることにより、調製されてよい。

10

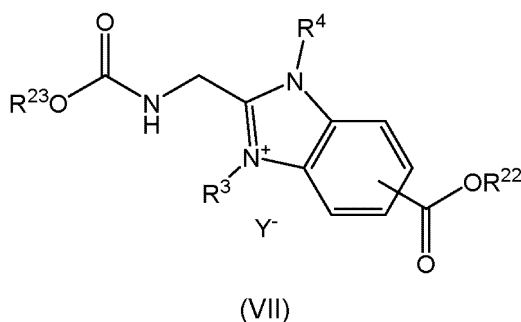
【0074】

一般式(VI)の化合物は、当業者に公知であり、かつ容易に入手可能であるか、又は公知
 の方法により合成され得るかのいずれかである。

【0075】

一般式(V)の化合物は、一般式(VII)の化合物：

【化 1 5】



20

(式中、 R^3 及び R^4 は、一般式(I)に定義された通りであり、 Y^- は、一般式(II)の Y^- と同じ又は異なるものであってよいアニオンであり、並びに R^{22} 及び R^{23} は、各々独立して、アリール、例えば n プロピル、 i プロピル、 t ブチル、ベンジルもしくはフルオレニルメチルにより任意に置換された C_{1-10} アルキルである)；
 から合成されてよい。

30

【0076】

場合によっては、保護基 R^{22} 及び R^{23} の除去は、酸との反応によって達成され得る。これは、例えば、 R^{22} 及び/又は R^{23} が t ブチルである場合のアルキルオキシカルボニル保護基に好適である。酸との反応は、アニオン Y^- での変化をもたらし得る。例えば、下記実施例の中間体7の調製の説明において示したように、 Y^- が I^- である一般式(VII)の化合物の、HBr溶液との反応は、 Y^- が Br^- である一般式(V)の化合物を生じることができる。さらに、酸との反応の後に、式(V)の化合物は、通常、その酸付加塩の形態で存在するであろう。

40

【0077】

別の保護基、例えば、Fmoc(すなわち、 R^{22} 及び/又は R^{23} が、フルオレニルメチルである場合)は、塩基、例えば、ピペリジンでの処理によって除去することができる。

【0078】

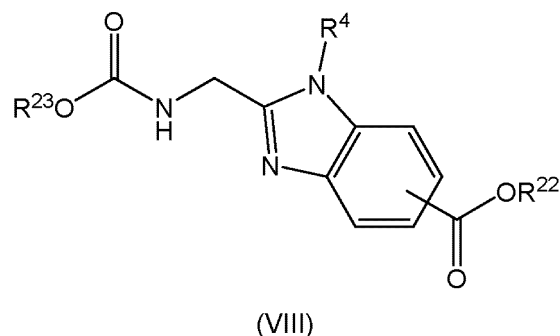
いくつかの好適な一般式(VII)の化合物の場合において、 R^{22} は t ブチルであり、 R^{23} は、ベンジル又はフルオレン-9-イルメチルである。

【0079】

一般式(VII)の化合物は、一般式(VIII)の化合物を：

50

【化 1 6】



10

(式中、 R^4 は、一般式(I)に定義された通りであり、並びに R^{22} 及び R^{23} は、一般式(VII)に定義された通りである)

一般式(IX)の化合物と：



(式中、 R^3 は、一般式(I)に定義された通りであり、並びに LG^1 は、脱離基、典型的にはハロ、例えばヨードである)；

反応させることにより調製されてよい。

【0080】

20

この反応は、アセトニトリルなど高沸点の溶媒中で実施されてよく、かつ反応混合物は、温度 $90 \sim 150$ 、典型的には約 120 に加熱され、及び下記実施例における中間体6の調製において記載したように、マイクロウェーブ放射線により照射される。

【0081】

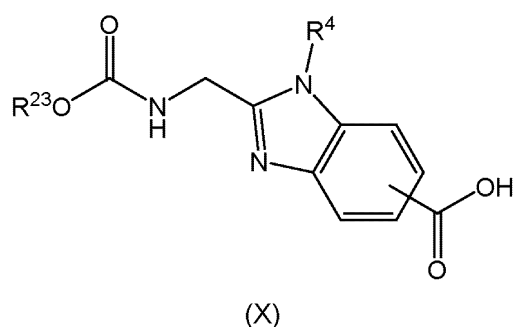
一般式(IX)の化合物は、周知であり、かつ容易に入手できるか、又は当業者が熟知する方法により調製されてよい。

【0082】

一般式(VIII)の化合物は、一般式(X)の化合物を：

【化 1 7】

30

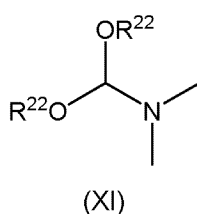


(式中、 R^4 は、一般式(I)に定義された通りであり、並びに R^{23} は、一般式(VII)に定義された通りである)

40

一般式(XI)の化合物と：

【化 1 8】



50

(R^{22} は、一般式(VII)に定義された通りである) ;
反応させることにより調製されてよい。

【0083】

この反応は、下記実施例における中間体5の調製において説明されたように、
トリフルオロトルエンなどの有機溶媒中で、温度80～120 で、実施されてよい。

【0084】

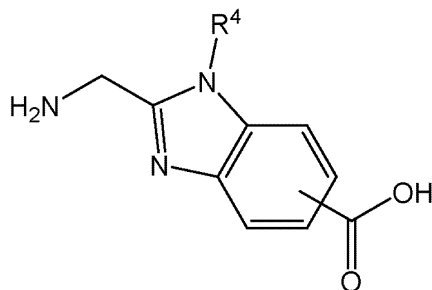
一般式(XI)の化合物は、周知であり、かつ容易に入手できるか、又は当業者が熟知する
方法により調製されてよい。

【0085】

一般式(X)の化合物(式中、 R^{23} はベンジルである)は、一般式(XII)の化合物から：

10

【化19】

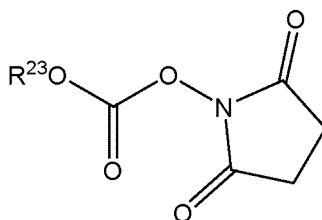


(XII)

20

(式中、 R^4 は、一般式(I)に定義された通りである) ;
一般式(XVII)の化合物：

【化20】



(XVII)

30

(式中、 R^{23} は、一般式(VII)に定義された通りである) ;
との反応により調製されてよい。

【0086】

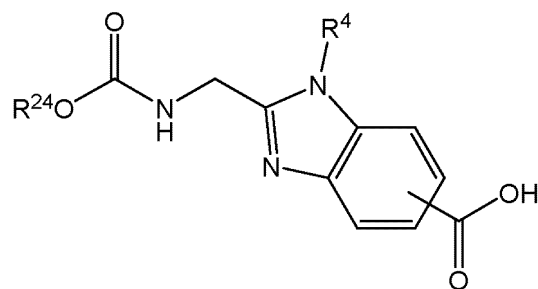
例えば、 R^{23} がベンジルである場合、一般式(XVII)の化合物は、下記実施例において中
間体4の調製のために説明したように、ベンジル 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル カーボ
ネートである。

【0087】

一般式(XII)の化合物は、一般式(XIII)の化合物から：

40

【化 2 1】



(XIII)

10

(式中、 R^4 は、一般式(I)に定義された通りであり、並びに R^{24} は、 C_{1-10} アルキル又はベンジルである)：

ジオキサンなどの溶媒中での、酸、好適にはHClとの反応により、調製されてよい。この反応は、好適には、アセトニトリルなどの溶媒中、温度約15～25 で、例えば室温で実施される。

【0088】

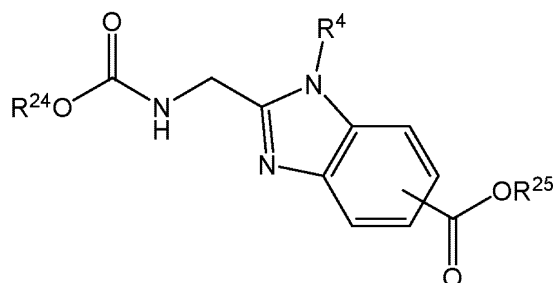
好適には、 R^{24} は、 C_{1-10} アルキル基、例えば下記実施例における中間体2のように^tブチルである。

【0089】

一般式(XIII)の化合物は、一般式(XIV)の化合物を：

20

【化 2 2】



(XIV)

30

(式中、 R^4 は、一般式(I)に定義された通りであり、 R^{24} は、一般式(XIII)に定義された通りであり、並びに R^{25} は、 C_{1-10} アルキル又はベンジルである)；

塩基、典型的には水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムと反応させることにより調製されてよい。

【0090】

この反応は、下記実施例における中間体2の調製について説明されたように、THFなどの溶媒中、温度約40～60 、典型的には約50 で実施されてよい。

【0091】

好適には、 R^{25} は、 C_{1-10} アルキル基、例えば下記実施例の中間体1のようにメチルである。

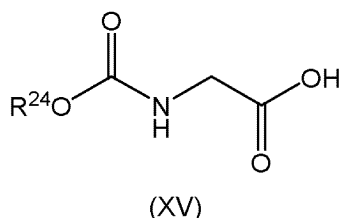
40

【0092】

一般式(XIV)の化合物は、一般式(XV)の化合物の：

50

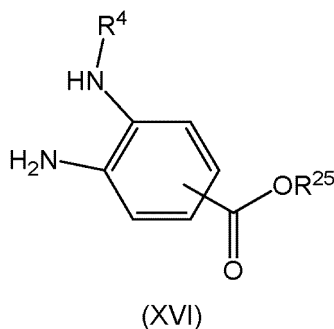
【化 2 3】



(式中、 R^{24} は、一般式(XIII)に定義された通りである)
一般式(XVI)の化合物との：

10

【化 2 4】



20

(式中、 R^4 は、一般式(I)に定義された通りであり、 R^{25} は、一般式(XIVa)に定義された通りである)；

反応により調製されてよい。

【0093】

この反応は好適には、カップリング剤、例えば1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)など、及び塩基、例えばN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)の存在下で実行される。

【0094】

この型の反応の例は、下記実施例において中間体1の調製について示されている。

30

【0095】

一般式(XV)及び(XVI)の化合物は、公知であり、かつ容易に入手できるか、又は公知の方法により調製されてよい。

【0096】

一般式(III)の化合物は、先に定義した通り保護された一般式(IIIa)の化合物の、酸、典型的には水性塩酸との反応により調製されてよい。

【0097】

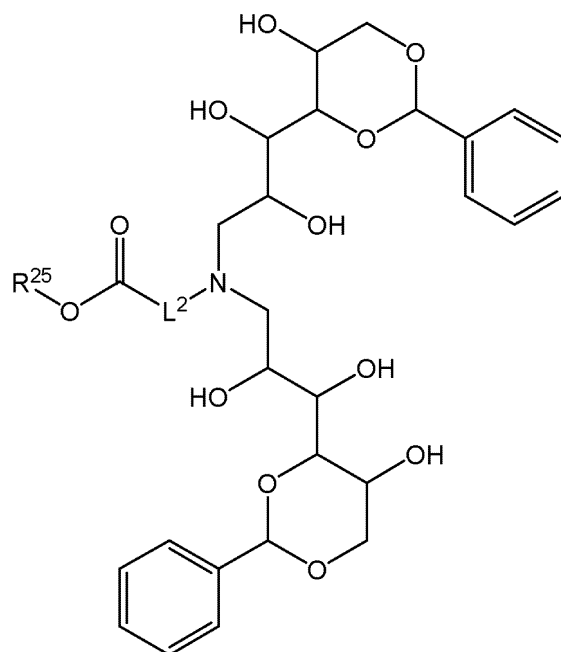
好適には、この反応は、15～25℃で、通常室温で実施される。

【0098】

一般式(IIIa)の化合物は、一般式(XIX)の化合物から：

40

【化 2 5】



(XIX)

(式中、 L^2 は、先に定義した通りであり、並びに R^{25} は、保護基 $R^{25}-O-C(O)-$ が酸性条件下で安定しているように選択される)；

塩基、典型的にはピペリジンなどの弱塩基による処理により、調製されてよい。

【0099】

好適には、 R^{25} は、フルオレニルメチルである。

【0100】

$R^{25}-O-C(O)-$ などの基 R^{25} は、酸性条件下で安定し、かつ糖部位を保護するアセタール基の除去を避けるために、塩基を用いて除去することができるようを選択することは、必要である。

【0101】

あるいは、 $R^{25}-O-C(O)-$ が酸性条件下では安定していない一般式(XIX)の化合物は、酸、例えば塩酸による処理により、一般式(III)の化合物へ、直接変換することができる。

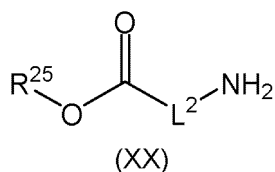
【0102】

酸性条件下での除去に適した保護基の例は、 R^{25} が、 C_{1-6} アルキル、例えば t ブチルであるものを含む。

【0103】

一般式(XIX)の化合物は、一般式(XX)の化合物から：

【化 2 6】



(式中、 L^2 は、一般式(III)に定義された通りであり、並びに R^{25} は、一般式(XIX)に定義された通りである)；

4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース又は他の4,6-O-ベンジリデン保護されたピラノースと、還元剤の存在下で、反応させることにより、調製されてよい。好適な還元剤は、水素化物、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを含む。

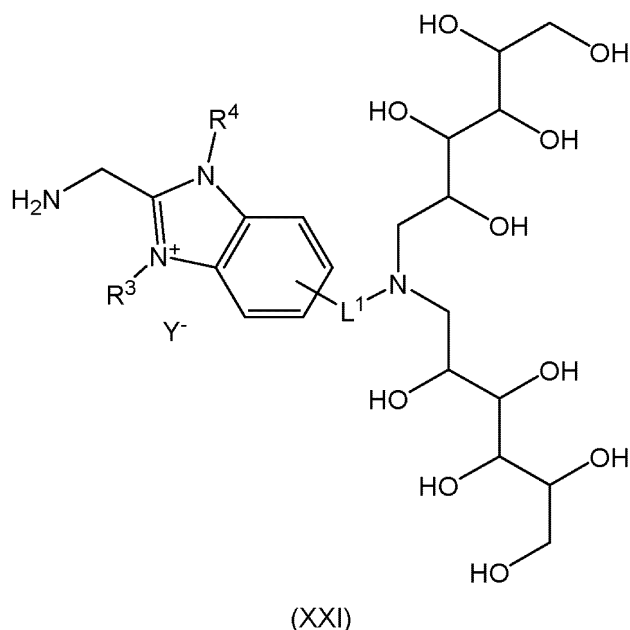
【 0 1 0 4 】

いくつかの一般式(XX)の化合物は、容易に入手でき、かつその他のものは、当業者の熟知する方法により合成されてよい。実施例は、その全てが一般式(XX)の化合物である、中間体16、25及び31の合成の方法を説明している。

【 0 1 0 5 】

一般式(I)の化合物はまた、一般式(IV)の化合物を、一般式(XXI)の化合物と：

【 化 2 7 】



(式中、 R^3 及び R^4 は、一般式(I)に定義された通りであり、 Y^- は、一般式(II)の Y^- と同じ又は異なってよいアニオンであり、並びに L^1 は、一般式(I)に定義された通りである)；
反応させることにより調製されてよい。

【 0 1 0 6 】

この方法は、一般式(I)の化合物：

(式中、 L^1 は：

$-Z^1-$ 、 $-Q^1-$ 、 $-Z^1Q^1-$ 、 $-Q^1Z^1-$ 、 $-Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-Q^1Q^2-$ 、 $-Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$ 、 $-Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ；

$-OZ^1-$ 、 $-OQ^1-$ 、 $-OZ^1Q^1-$ 、 $-OQ^1Z^1-$ 、 $-OZ^1Q^1Z^2-$ 、 $-OQ^1Q^2-$ 、 $-OQ^1Q^2Z^1-$ 、 $-OQ^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$ 、 $-OZ^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ；

$-Z^1NR^8Z^2-$ 、 $-Q^1Z^1NR^8Z^2-$ 、 $-Z^1NR^8Z^2Q^1-$ 、 $-Q^1Z^1NR^8Z^2Q^2Z^3-$ ；

$-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-$ 、 $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1-$ 、 $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2-$ 、 $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-$ 、 $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1-$ 、 $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3-$ 、 $-Z^1C(O)NR^8Z^2-$ 、 $-Z^1C(O)NR^8Q^1-$ 、 $-Z^1C(O)NR^8Z^2Q^1-$ 、 $-Z^1C(O)NR^8Q^1Z^2-$ 、 $-Z^1C(O)NR^8Q^1Q^2-$ 、 $-Z^1C(O)Q^1-$ 、 $-Z^1C(O)Q^1Z^2-$ 、 $-Z^1C(O)Q^1Q^2-$ 、 $-Z^1C(O)NR^8Q^1Q^2Z^2-$ ；

$-Q^1C(O)Q^2-$ 、 $Q^1C(O)Z^1-$ 、 $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$ 、 $Q^1C(O)Q^2Q^3-$ 、 $Q^1C(O)Z^1Q^2-$ 、 $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$ ；

$-C(=NR^{10})NR^8Z^1-$ 、 $-C(=NR^{10})NR^8Q^1-$ 、 $-C(=NR^{10})NR^8Z^1Q^1-$ 、 $-C(=NR^{10})NR^8Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(=NR^{10})NR^8Q^1Z^1-$ 、 $-C(=NR^{10})NR^8Q^1Q^2-$ 、 $C(=NR^{10})NR^8Q^1Q^2Z^1-$ である)；

は、一般式(II)の化合物から調製することはできないので、これらの化合物が特に適している。

【 0 1 0 7 】

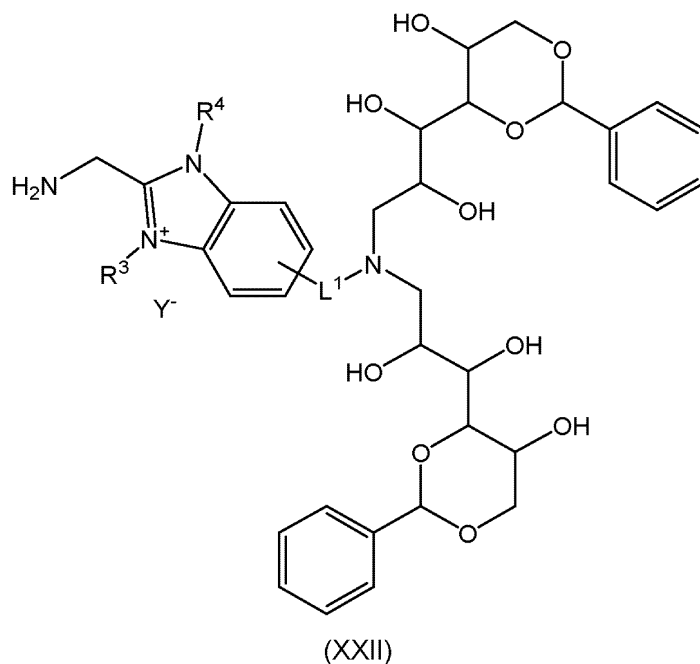
一般式(IV)の化合物と一般式(XXI)の化合物の間の反応は、一般式(IV)の化合物の一般

式(V)の化合物との反応について先に説明した条件と、類似の条件下で実施されてよい。

【 0 1 0 8 】

一般式(XXI)の化合物は、一般式(XII)の化合物から：

【 化 2 8 】

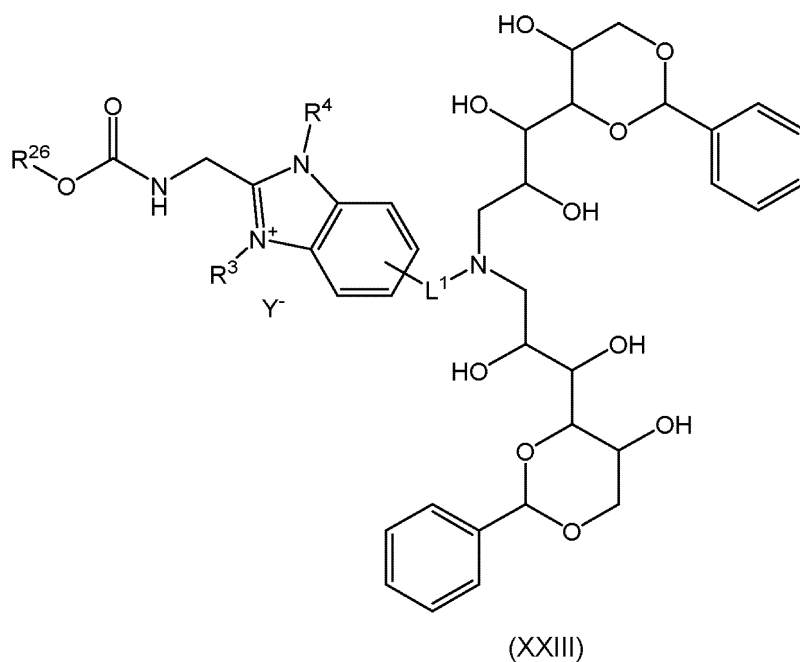


(式中、 R^3 及び R^4 は、一般式(I)に定義された通りであり、 Y^- は、一般式(II)の Y^- と同じ又は異なってよいアニオンであり、並びに L^1 は、一般式(XXI)に定義された通りである)；
酸、例えば、水性塩酸による処理により、調製されてよい。この反応は、好適には、15～25℃、例えば室温で実行される。

【 0 1 0 9 】

一般式(XXII)の化合物は、一般式(XXIII)の化合物を：

【 化 2 9 】



(式中、 R^3 及び R^4 は、一般式(I)に定義された通りであり、 Y^- は、一般式(II)の Y^- と同じ又は異なってよいアニオンであり、 L^1 は、一般式(XXI)に定義された通りであり、並びに R^{26}

は、保護基 R^{26} -O-C(O)-が酸性条件下で安定しているように選択される) ;
 ピペリジン又はモルホリンなどの弱塩基による処理により反応させることにより調製されてよい。好適には、この反応は、15~25℃、例えば室温で、かつテトラヒドロフランなどの有機溶媒中で実行される。

【0110】

好適には、 R^{26} は、フルオレニルメチルである。

【0111】

あるいは、一般式(XXIII)の化合物(式中、 R^{26} -O-C(O)-は酸性条件下で安定していない)は、酸、例えば塩酸による処理により、一般式(XI)の化合物へ直接変換され得る。

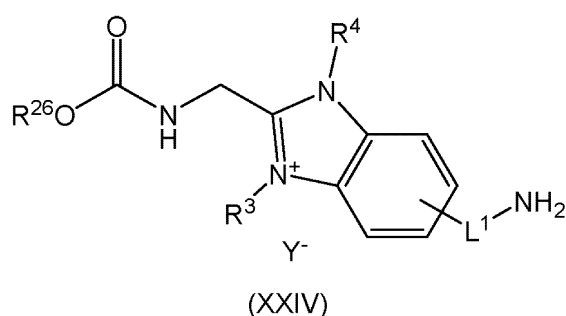
【0112】

酸性条件下での除去に適した保護基の例は、 R^{26} が、 C_{1-6} アルキル基、例えば t ブチルであるものを含む。

【0113】

一般式(XXIII)の化合物は、一般式(XXIV)の化合物から：

【化30】



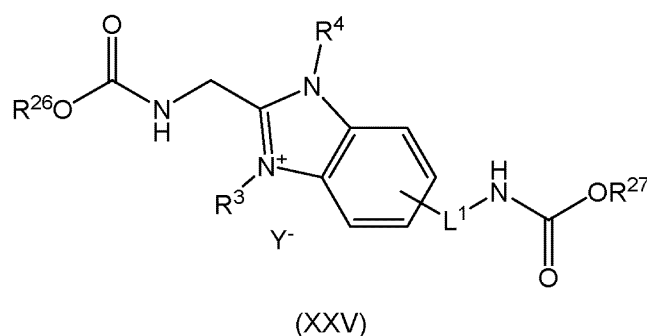
(式中、 R^3 及び R^4 は、一般式(I)に定義された通りであり、 Y^- は、一般式(II)の Y^- と同じ又は異なってよいアニオンであり、 L^1 は、一般式(XXI)に定義された通りであり、並びに R^{26} は、一般式(XXIII)に定義された通りである) ;

弱酸、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下での、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノースとの反応により、調製されてよい。

【0114】

一般式(XXIV)の化合物は、一般式(XXV)の化合物から：

【化31】



(式中、 R^3 及び R^4 は、一般式(I)に定義された通りであり、 Y^- は、一般式(II)の Y^- と同じ又は異なってよいアニオンであり、 L^1 は、一般式(XXI)に定義された通りであり、並びに R^{26} は、一般式(XXIII)について定義された通りであり ; 並びに、 R^{27} は、保護基 R^{27} -O-C(O)-が塩基性条件下で安定しているように選択される) ;

例えば、ジオキサンなどの有機溶媒中の酸、例えば塩酸との反応により調製されてよい。

【0115】

好適には、 R^{27} は、 C_{1-6} アルキル基、典型的には^tブチルである。

【0116】

いくつかの式(XXV)の化合物の合成は、下記実施例において説明する(中間体58、63及び68参照)。

【0117】

以下の考察において、一般式(I)の化合物への言及はまた、先に示したような一般式(IA)及び(IB)の化合物も含む。

【0118】

一般式(I)の化合物は、ENaCブロッカーであり、したがって、呼吸器の疾患及び病態の治療又は予防に有用である。

10

【0119】

したがって、本発明のさらなる態様において、医薬における使用のための一般式(I)の化合物が提供される。

【0120】

好適には、一般式(I)の化合物は、ENaCによって媒介される疾患又は病態の治療又は予防における使用のためのものである。

【0121】

下記も提供される：

- ・呼吸器の疾患及び病態の治療又は予防における使用のための一般式(I)の化合物。
- ・皮膚の病態又は眼部の病態の治療又は予防における使用のための一般式(I)の化合物。

20

【0122】

本発明は下記をさらに提供する：

- ・呼吸器の疾患及び病態の治療又は予防のための薬品の調製における一般式(I)の化合物の使用。
- ・皮膚の病態又は眼部の病態の治療又は予防のための薬品の調製における一般式(I)の化合物の使用。

【0123】

下記も提供される：

- ・呼吸器の疾患及び病態の治療又は予防のための方法であって、そのような治療を必要としている患者に、有効量の一般式(I)の化合物を投与することを含む、前記方法。
- ・皮膚の病態及び眼部の病態の治療又は予防のための方法であって、そのような治療を必要としている患者に、有効量の一般式(I)の化合物を投与することを含む、前記方法。

30

【0124】

一般式(I)の化合物によって治療され得る呼吸器の疾患及び病態としては、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性気管支炎、肺気腫、非嚢胞性線維症気管支拡張症を含む気管支拡張症、及び喘息が挙げられる。

【0125】

本発明の化合物によって治療され得る皮膚の病態としては、乾癬、アトピー性皮膚炎、及び魚鱗癬が挙げられる。

【0126】

40

本発明の化合物によって治療され得る眼部の病態としては、ドライアイ疾患が挙げられる。

【0127】

治療されるべき患者は、好適には哺乳動物、より好適にはヒトである。

【0128】

一般式(I)の化合物は、医薬組成物中で投与されてもよく、したがって、本発明のさらなる態様において、一般式(I)の化合物、及び医薬として許容し得る賦形剤を含む医薬組成物が提供される。治療又は予防中の疾患又は病態に適切であるか又はそれに推奨可能であると考えられる他の薬理活性のある材料が、存在していてもよい。

【0129】

50

担体、又は2種以上が存在する場合、該担体のそれぞれは、製剤の他の成分と適合性があり、レシipientにとって有害でないという意味で許容し得るものでなければならない。

【0130】

製剤は、経口、直腸内、鼻腔内、気管支(吸入)、局所(皮膚、経皮、点眼、頬側、及び舌下を含む)、腔内、又は非経口(皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内を含む)の投与に好適なものを含み、調剤の技術分野において周知である任意の方法により調製され得る。

【0131】

投与経路は、治療すべき病態に依存するが、好ましい組成物は、経口、鼻腔内、気管支又は局所投与用に製剤される。

【0132】

組成物は、先に定義された活性薬剤を担体と混合することにより調製され得る。一般に、製剤は、活性薬剤を液体の担体もしくは微粉碎された固体担体又は両方と均一かつ完全に混合し、次いで、必要な場合、生成物を付形することにより調製される。本発明は、一般式(I)の化合物を、医薬又は獣医薬として許容し得る担体又はビヒクルと結合又は混合することを含む、医薬組成物を調製する方法に及ぶ。

【0133】

本発明における経口投与用の製剤は、所定量の活性薬剤をそれぞれ含むカプセル、分包、もしくは錠剤などの別個の単位として；散剤もしくは顆粒剤として；水性液体もしくは非水性液体中の活性薬剤の液剤もしくは懸濁剤として；又は水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンとして；又はボーラス剤などとして提供され得る。

【0134】

経口投与用の組成物(例えば、錠剤及びカプセル)に関して、用語「許容し得る担体」は、通常の賦形剤、例えば、結合剤、例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロース、及びスターチ；充填剤及び担体、例えばコーンスターチ、ゼラチン、ラクトース、スクロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、リン酸二カルシウム、塩化ナトリウム、及びアルギン酸；並びにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム及び他のステアリン酸金属塩、ステアリン酸グリセロール、ステアリン酸、シリコーン流体、タルク、蠟、油、及びコロイダルシリカなどの滑沢剤などのビヒクルを含む。ペパーミント、ウィンターグリーンのオイル、チェリー香味料などの着香料も使用できる。剤形を容易に特定可能にするために着色剤を加えることが望ましいことがある。錠剤は、当技術分野に周知である方法により被覆されていてもよい。

【0135】

錠剤は、任意に1種以上の副成分と共に圧縮又は成形により製造できる。打錠剤は、好適な機械中で、結合剤、滑沢剤、不活性な希釈剤、保存剤、界面活性剤、又は分散化剤と任意に混合された粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性薬剤を圧縮することにより調製し得る。湿製錠は、好適な機械中で、不活性な液体希釈剤により湿らされた粉末化された化合物の混合物を成形することにより製造できる。錠剤は、任意に被覆されていても、割線が入っていてもよく、活性薬剤の緩徐又は徐放性放出を与えるように製剤されることがある。

【0136】

経口投与に好適な他の製剤には、風味がついた基剤、通常スクロース及びアラビアゴム又はトラガカント中に活性薬剤を含む口ゼンジ剤；ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアラビアゴムなどの不活性な基剤中に活性薬剤を含む香錠；並びに好適な液体担体中に活性薬剤を含む洗口液がある。

【0137】

皮膚への局所適用には、一般式(I)の化合物は、クリーム、軟膏、ゼリー、液剤、又は懸濁剤などに作り上げられ得る。薬物に使用できるクリーム又は軟膏製剤は、例えば、英国薬局方などの医薬品の標準的な教科書に記載の通り、当技術分野に周知である従来の製剤

10

20

30

40

50

である。

【0138】

肺への局所投与は、エアロゾル製剤を用いて達成され得る。エアロゾル製剤は、通常、クロロフルオロカーボン(CFC)又はヒドロフルオロカーボン(HFC)などの好適なエアロゾルプロペラントに懸濁又は溶解させた活性成分を含む。好適なCFCプロペラントとしては、トリクロロモノフルオロメタン(プロペラント11)、ジクロロテトラフルオロメタン(プロペラント114)、及びジクロロジフルオロメタン(プロペラント12)が挙げられる。好適なHFCプロペラントとしては、テトラフルオロエタン(HFC-134a)及びヘプタフルオロプロパン(HFC-227)が挙げられる。プロペラントは、通常、総吸入組成物の40%~99.5%、例えば、40%~90重量%を構成する。製剤は、共溶媒(例えば、エタノール)、及び界面活性剤(例えば、レシチン、トリオレイン酸ソルピタンなど)を含む賦形剤を含み得る。他の考えられる賦形剤としては、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、グリセリンなどが挙げられる。エアロゾル製剤は、キャニスターに詰められ、好適な用量が、定量バルブ(例えば、Bespak、Valois、又は3Mによってか、あるいはAptar、Coster、又はVariによって提供されるもの)によって送達される。

10

【0139】

肺への局所投与は、水性液剤又は懸濁剤などの非加圧製剤を用いても達成し得る。これらは、ネブライザー、例えば、手にもって持ち運びできるものや家庭又は病院での使用のためのもの(すなわち、持ち運びできないもの)によって投与され得る。該製剤は、水、緩衝剤、浸透圧調整剤、pH調整剤、界面活性剤、及び共溶媒などの賦形剤を含み得る。懸濁液及びエアロゾル製剤は(加圧型又は非加圧型を問わず)、通常、本発明の化合物を、例えば、 D_{50} が、 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 、例えば、 $1 \sim 5 \mu\text{m}$ 程度である、微細化した形態で含むものである。粒度分布は、 D_{10} 、 D_{50} 、及び D_{90} 値を用いて表され得る。粒度分布の D_{50} 中央値は、分布を半分に分ける、ミクロンでの粒度と定義される。レーザー回折から誘導される測定値は、より正確には体積分布として記述され、その結果、本手順を用いて得た D_{50} 値は、より有意義には、 Dv_{50} 値(体積分布の中央値)と呼ばれる。本明細書で使用される Dv 値は、レーザー回折を用いて測定された粒度分布を指す。同様に、レーザー回折との関連で使用される D_{10} 及び D_{90} 値は、 Dv_{10} 及び Dv_{90} 値を意味するよう理解され、それぞれ、分布の10%が該 D_{10} 値を下回り、かつ分布の90%が該 D_{90} 値を下回る粒度を指す。

20

【0140】

肺への局所投与は、ドライパウダー製剤を用いても達成し得る。ドライパウダー製剤は、本開示の化合物を、通常、質量平均直径(MMAD)が、 $1 \sim 10 \mu\text{m}$ であるか、又は D_{50} が、 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 、例えば、 $1 \sim 5 \mu\text{m}$ 程度である微細化した形態で含むものである。微細化した形態の本発明の化合物の粉末は、微粒子化プロセス又は類似のサイズ縮小プロセスによって調製し得る。微粒子化は、Hosokawa Alpineによって生産されるものなどのジェットミルを用いて行い得る。結果として生じる粒度分布を、レーザー回折を用いて(例えば、Malvern Mastersizer 2000S機器を用いて)測定してもよい。該製剤は、典型的には、通常、比較的大きな粒度の、例えば、質量平均直径(MMAD)が $50 \mu\text{m}$ 以上、例えば、 $100 \mu\text{m}$ 以上であるか、 D_{50} が、 $40 \sim 150 \mu\text{m}$ である、局所的に許容し得る希釈剤、例えば、ラクトース、グルコース、又はマンニトール(好ましくはラクトース)を含むものである。本明細書で使用される、用語「ラクトース」は、 α -ラクトースー水和物、 β -ラクトースー水和物、無水 α -ラクトース、無水 β -ラクトース、及びアモルファスラクトースを含むラクトース含有成分を指す。ラクトース成分を、微粒子化、篩、製粉、圧縮、凝集、又は噴霧乾燥によって加工してもよい。さまざまな形態にあるラクトースの商業的に入手できる形態、例えば、Lactohale(登録商標)(吸入グレードラクトース;DFE Pharma)、Inha Lac(登録商標)70(ドライパウダー吸入器用の篩にかけられたラクトース;Meggle)、Pharmatose(登録商標)(DFE Pharma)、及びRespitose(登録商標)(篩にかけられた吸入グレードラクトース;DFE Pharma)製品も包含される。一実施態様において、ラクトース成分は、 α -ラクトースー水和物、無水 α -ラクトース、及びアモルファスラクトースからなる群から選択される。好ましくは、該ラクトースは、 α -ラクトースー水和物である。

30

40

50

【0141】

ドライパウダー製剤は、他の賦形剤も含有し得る。従って、一実施態様において、本開示によるドライパウダー製剤は、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウムを含む。そのような製剤は、特に、そのような製剤が、ラクトースも含有する場合に、優れた化学的及び/又は物理的安定性を有し得る。

【0142】

ドライパウダー製剤は、通常、ドライパウダー吸入(DPI)装置を用いて送達される。例示的なドライパウダー送達系としては、SPINHALER(登録商標)、DISKHALER(登録商標)、TURBOHALER(登録商標)、DISKUS(登録商標)、SKYEHALER(登録商標)、ACCUHALER(登録商標)、及びCLICKHALER(登録商標)が挙げられる。ドライパウダー送達系のさらなる例としては、ECLIPSE、NEXT、ROTAHALER、HANDIHALER、AEROLISER、CYCLOHALER、BREEZHALER/NEOHALER、MONODOSE、FLOWCAPS、TWINCAPS、X-CAPS、TURBOSPIN、ELPENHALER、MIATHALER、TWISTHALER、NOVOLIZER、PRESSAIR、ELLIPTA、ORIELドライパウダー吸入器、MICRODOSE、PULVINAL、EASYHALER、ULTRAHALER、TAIFUN、PULMOJET、OMNIHALER、GYROHALER、TAPER、CONIX、XCELOVAIR、及びPROHALERが挙げられる。

10

【0143】

一実施態様において、一般式(I)の化合物は、例えば、好適なグレードのラクトースを含む微粒子化ドライパウダー製剤として提供される。

【0144】

従って、本発明の態様として、粒子形態の一般式(I)の化合物を、粒子状ラクトースと組み合わせて含む医薬組成物であって、ステアリン酸マグネシウムを任意に含む、前記組成物が提供される。

20

【0145】

一実施態様において、一般式(I)の化合物は、DISKUSなどの装置に充填された、好適なグレードのラクトース、及びステアリン酸マグネシウムを含む、微粒子化ドライパウダー製剤として提供される。好適には、そのような装置は、多回用量装置であり、例えば、製剤は、DISKUSなどの多回用量装置における使用のためのプリスターに充填される。

【0146】

別の実施態様において、一般式(I)の化合物は、AEROLISERなどの単回用量装置での使用のための硬質シェルカプセルに充填された、例えば、好適なグレードのラクトースを含む微粒子化ドライパウダー製剤として提供される。

30

【0147】

別の実施態様において、一般式(I)の化合物は、AEROLISERなどの単回用量装置での使用のための硬質シェルカプセルに充填された、好適なグレードのラクトース及びステアリン酸マグネシウムを含む微粒子化ドライパウダー製剤として提供される。

【0148】

別の実施態様において、一般式(I)の化合物は、吸入剤形における使用のための微細粉末であって、ジェットミル微粒子化以外のサイズ縮小プロセス、例えば、噴霧乾燥、噴霧凍結、マイクロフルイダイゼーション、高圧均質化、超臨界流体結晶化、超音波結晶化、もしくはそのこれらの方法の組合せ、又は空気力学的粒度が、 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ である微粒子を製造するのに用いられる当技術分野において公知の他の好適な粒子形成方法によって製造された、 D_{50} が、 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 、例えば、 $1 \sim 5 \mu\text{m}$ 程度である微粒子である、前記粉末として提供される。結果として生じる粒度分布は、レーザー回折を用いて測定され得る(例えば、Malvern Mastersizer 2000S機器を用いて)。該粒子は、前記化合物を単独で含むか、又は加工の助けとなり得る好適な他の賦形剤と組み合わせて含むかのいずれかであり得る。結果として生じる微粒子は、ヒトへの送達用の最終製剤を形成してもよく、又は、任意に、許容し得る剤形中に送達を容易にする他の好適な賦形剤と共にさらに製剤化されてもよい。

40

【0149】

50

本発明の化合物は、例えば、水性又は油性の溶液並びに懸濁液及び乳濁液及び泡を含む、坐剤又は浣腸剤の形態で直腸内投与されてもよい。そのような組成物は、当業者に周知の標準的な手順に従い調製される。例えば、坐剤は、活性成分を、カカオ脂又は他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤と混合することによって調製することができる。この場合、薬物は、常温では固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって、直腸内で融解して、薬物を放出するであろう好適な非刺激性の賦形剤と混合される。そのような材料は、カカオ脂及びポリエチレングリコールである。

【0150】

一般に、点眼薬又は眼軟膏の形態で眼に局所投与されることが意図される組成物については、一般式(I)の化合物の総量は、約0.0001～4.0%(w/w)未満であろう。

10

【0151】

好ましくは、局所的眼部投与には、一般式(I)により投与される組成物は、溶液、懸濁液、乳濁液、及び他の剤形として製剤化されるであろう。製剤の容易さ、及び罹患した眼内に1～2滴の溶液をたらすことによって容易にそのような組成物を患者が投与できることに基けば、水溶液が、一般に好ましい。しかしながら、組成物は、懸濁液、粘稠もしくは半粘稠なゲル、又は別のタイプの固体もしくは半固体組成物であってもよい。懸濁液は、水にやや溶けにくい化合物に好ましい可能性がある。

【0152】

眼部への投与の代替方法は、一般式(I)の化合物の溶液又は懸濁液硝子体内注射である。また、一般式(I)の化合物は、眼部インプラント又はインサート的手段で導入されてもよい。

20

【0153】

一般式(I)により投与される組成物は、これらに限定されないが、等張化剤、緩衝剤、界面活性剤、安定化ポリマー、防腐剤、共溶媒、及び粘度上昇剤(viscosity building agent)を含むさまざまな他の成分も含んでよい。好適な一般式(I)の医薬組成物としては、等張化剤及び緩衝剤とともに製剤化された本発明の化合物が挙げられる。一般式(I)の医薬組成物は、任意に、界面活性剤及び/又は対症的薬剤及び/又は安定化ポリマーをさらに含んでもよい。

【0154】

さまざまな等張化剤を採用して、組成物の浸透圧を、好ましくは、点眼組成物については天然の涙の浸透圧まで調節し得る。例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、ブドウ糖、果糖、ガラクトースなどの単糖類、及び/又は単純に糖アルコール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、ラクチトール、イソマルチトール、マルチトールなどのポリオール、並びに水素化デンプン加水分解物を、組成物に加えて、生理的浸透圧に近づけてもよい。そのような量の等張化剤は、添加される特定の薬剤に応じて変化するものである。一般的には、しかしながら、組成物は、最終組成物に眼科的に許容し得るオスモル濃度(一般に、約150～450mOsm、好ましくは、250～350mOsm、及び最も好ましくは、約290mOsm)を持たせるのに十分な量の等張化剤を有するであろう。一般に、本発明の等張化剤は、2～4%w/wの範囲で存在するである。好ましい本発明の等張化剤としては、単糖類又はD-マンニトールなどの糖アルコールが挙げら

30

40

【0155】

適切な緩衝剤系(例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、又はホウ酸)を、組成物に添加して、保存条件下でのpHドリフトを予防してもよい。詳細な濃度は、採用される薬剤に応じて変化するであろう。好ましくは、しかしながら、緩衝剤は、標的pHを、pH 5～8の範囲に、より好ましくは、pH 5～7の標的pHに維持するよう選択されるであろう。

【0156】

界面活性剤を、任意に採用してより高濃度の一般式(I)の化合物を送達してもよい。界面活性剤は、化合物を可溶化し、かつミセル溶液、マイクロエマルジョン、乳濁液、及び懸

50

濁液などのコロイド分散液を安定化するように機能する。任意に用いられ得る界面活性剤の例としては、ポリソルベート、ポロキサマー、ステアリン酸ポリオシル(polyosyl)40、ポリオキシルヒマシ油、チロキサポール、トリトン、及びモノラウリン酸ソルビタンが挙げられる。本発明で採用されるべき好ましい界面活性剤は、トリトンX114及びチロキサポールなどの、12.4~13.2の範囲の親水性/親油性/バランス「HLB」を有し、かつ点眼使用に許容し得るものである。

【0157】

一般式(I)の化合物の点眼組成物に添加されてもよい追加の薬剤は、安定化ポリマーとして機能する粘滑剤である。該安定化ポリマーは、局所的な眼部への使用に先立ってイオン性の/荷電した例であるべきであり、より詳細には、その表面に負電荷を有し、物理的安定性のために(-)10~50mVのゼータ電位を示すことができ、かつ水中に分散を作製する能力がある(すなわち、水溶性である)ポリマーである。好ましい本発明の安定化ポリマーは、0.1~0.5%w/wの、カルボマー及びPemulen(登録商標)、具体的には、Carbomer 974p(ポリアクリル酸)などの、架橋ポリアクリレートのファミリー由来の高分子電解質(単数)、又は2種以上の場合には高分子電解質(複数)であろう。

10

【0158】

他の化合物を、一般式(I)の化合物の点眼組成物に添加して、担体の粘度を増加させてもよい。粘度向上剤の例としては：ヒアルロン酸およびその塩、コンドロイチン硫酸およびその塩、デキストラン、セルロースファミリーのさまざまなポリマーなどの多糖類；ビニルポリマー；及びアクリル酸ポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0159】

局所用点眼製品は、典型的には、多回用量形態に充填される。従って、使用の間の微生物での汚染を予防するのに、防腐剤が必要とされる。好適な防腐剤としては：塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、ベンゾドデシニウムプロミド、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデン酸ジナトリウム、ソルビン酸、ポリクオタニウム-1、又は当業者に公知の他の薬剤が挙げられる。そのような防腐剤は、通常、0.001~1.0%w/vのレベルで採用される。一般式(I)の単位用量組成物は、無菌であるが、通常、保存されないものである。そのような組成物は、したがって、一般に、防腐剤を含有しないものである。

【0160】

30

医師又は技術を有する他の者は、一般式(I)の化合物の好適な投薬量、従って、任意の特定の医薬製剤(単位剤形であるか否かは問わず)に含まれるべき本発明の化合物の量を決定することができるであろう。

【0161】

非経口製剤は、一般に滅菌されるであろう。

【0162】

一般式(I)の化合物は、呼吸器の疾患及び病態の治療又は予防に有用である1種以上の他の活性薬剤と組み合わせて使用され得る。

【0163】

このタイプの追加の活性薬剤は、上述の医薬組成物に含められ得るが、或いは、それは、一般式(I)の化合物と同時に、又はより早いもしくは遅い時間に、別に投与され得る。

40

【0164】

したがって、本発明のさらなる態様において、ENaCにより媒介される疾患又は病態及び特に呼吸器の疾患又は病態、例えば上述の疾患及び病態のいずれかの治療における同時、連続的、又は個別の使用のための複合製剤(combined preparation)としての、一般式(I)の化合物及び呼吸器の病態の治療又は予防に有用な追加の薬剤を含む製品が提供される。

【0165】

一般式(I)の化合物と共に医薬組成物又は複合製剤に含められ得る好適な追加の活性薬剤には下記がある：

メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブ

50

タモール、ホルモテロール、サルメテロール、インダカテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、メシル酸ピトルテロール、及びピルブテロールなどの 2 アドレナリン受容体アゴニスト；

抗ヒスタミン薬、例えば、ロラタジン、セチリジン、デスロラタジン、レボセチリジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、及びクロルフェニラミンなどのヒスタミンH₁受容体アンタゴニスト、又はH₄受容体アンタゴニスト；
ドルナーゼアルファ；

プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸モメタゾン、及びフロ酸フルチカゾンなどのコルチコステロイド；

モンテルカスト及びザフィルルカストなどのロイコトリエンアンタゴニスト；

CFTR修復療法(CFTR repair therapy)、例えば、アイパカフトールなどのCFTR増強剤(CFTR potentiator)並びにルマカフトール及びテザカフトールなどのCFTR補正剤(CFTR corrector)；

TMEM16Aモジュレーター、特に、TMEM16A増強剤(TMEM16A potentiator)；

抗生物質。

【実施例】

【0166】

(実施例)

感湿性試薬が関与する全ての反応は、標準的な真空ライン技法及びオープンで乾燥させたガラス器具を使用して窒素雰囲気下で実施された。市販の無水溶媒を、反応に使用し、HPLCグレードの溶媒を、後処理及びクロマトグラフィーに利用した。Elix UV-5 システムを用いて水を精製した。他の試薬は全て、事前に精製することなく供給されたままで使用した。報告される収率は、特に断りのない限り、LC/MS純度(UV(215nm)又はELS検出によって決定された)で補正したものである。密封管反応は、厚肉Aceプレッシャーチューブ中で実施した。マイクロ波実験は、Biotage Initiator+を用いて、実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Biotage SNAPカラムを使用するBiotage Isolera 4を用いて実施した。NMRスペクトルは、溶媒を内部重水素ロックとして用いてBruker Avance III HD 500MHz又はBruker Avance III HD 250MHzで記録した。スペクトルは、特に断りのない限り、室温で記録した。分析用LC/MSは、以下のシステムで実施した：システムA：固定相：Kinetex Core-Shell C18 2.1×50mm、5µm、40℃；検出UV215nm-ELS-MS；移動相：A、水+0.1%ギ酸；B、MeCN+0.1%ギ酸；勾配(A:B比、時間)：95:5~0:100、1.20分；100:0、0.10分；100:0~5:95、0.01分；流速：1.2ml/分；システムB：固定相：Phenomenex Gemini-NX C18 2.0×50mm、3µm、40℃；検出UV215nm-ELS-MS；移動相：A、2mM炭酸水素アンモニウム pH 10；B、MeCN；勾配(A:B比、時間)：95:5~0:100、5.5分；0:100、0.4分；0:100~95:5、0.02分；流速：0.6ml/分；システムC：固定相：Phenomenex Kinetex-XB C18 2.1×100mm、1.7µm、40℃；検出UV215nm-ELS-MS；移動相：A、水+0.1%ギ酸；B、MeCN+0.1%ギ酸；勾配(A:B比、時間)：95:5~0:100、5.30分；100:0、0.50分；100:0~5:95、0.02分；5:95、1.18分；流速：0.6ml/分；システムD：固定相：Waters CSH C18 2.1×100mm、1.7µm、40℃；検出UV215nm-ELS-MS；移動相：A、5mM酢酸アンモニウム pH 7；B、MeCN；勾配(A:B比、時間)：95:5~0:100、5.30分；100:0、0.50分；100:0~5:95、0.02分；5:95、1.18分；流速：0.6ml/分。

【0167】

以下の略語及び用語は全体にわたって示される意味を有する：

10

20

30

40

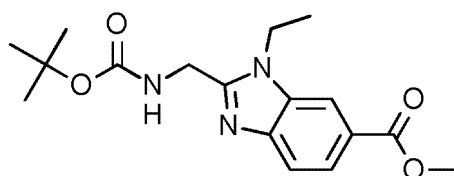
【表 1】

AcOH	氷酢酸	
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール	
CV	カラム体積	
dd	二重の二重線	
DIPEA	<i>N,N</i> -ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	10
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
ELS	蒸発光散乱	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
EtOAc	酢酸エチル	
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾロ[4,5- <i>b</i>]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	
HBTU	3-[ビス(ジメチルアミノ)メチリウミル]-3 <i>H</i> -ベンゾトリアゾール-1-オキシドヘキサフルオロホスフェート	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	20
LC/MS	液体クロマトグラフィーー質量分析	
m	多重線	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	
NMR	核磁気共鳴	
q	四重線	
RT	室温	
R _t	保持時間	
s	一重線	30
t	三重線	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	

【0168】

(中間体1 - メチル 2-({[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-1-エチル-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボキシラートの合成)

【化32】



【0169】

DMF(200ml)中の2-({[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]アミノ}酢酸(8.57g、48.9mmol)、HATU(20.5g、53.8mmol)及びDIPEA(17.0ml、97.8mmol)の混合物を、RTで1時間攪拌した。メチル 4-アミノ-3-(エチルアミノ)ベンゾエート(9.59g、48.9mmol)を、少量

ずつ添加し、その後THF(20ml)ですすいで反応物とした。この反応混合物を、RTで18時間撹拌した。DMF(3ml)中の2-[[*tert*-ブトキシ]カルボニル]アミノ}酢酸(0.857g、4.89mmol)、HATU(1.86g、4.89mmol)及びDIPEA(1.70ml、9.78mmol)の溶液を、RTで15分間撹拌し、その後主反応物へ添加した。生じた溶液を、RTで3時間撹拌した。DMF(3ml)中の2-[[*tert*-ブトキシ]カルボニル]アミノ}酢酸(0.857g、4.89mmol)、HATU(1.86g、4.89mmol)及びDIPEA(1.70ml、9.78mmol)の溶液を、RTで15分間撹拌し、その後主反応物へ添加した。生じた溶液を、RTで64時間撹拌した。反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(200ml)へ添加した。EtOAc(150ml)及び水(100ml)を添加し、その後相を分離した。水相を、EtOAc(2×150ml)により抽出し、その後一緒にした有機相を、水(4×100ml)及びブライン(50ml)で洗浄し、その後Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、粗製の間体を黒色油状物(18g)として与えた。こうして得られた油状物を、酢酸(80ml)中に溶解し、70℃で1時間撹拌した。この反応物を、RTまで冷却させ、その後蒸発させ、茶色固形物を与えた。この固形物を、EtOAc(200ml)中に懸濁させ、その後濾過し、EtOAcで洗浄し、次に真空下で乾燥させ、淡桃色の固形物(6.5g)を与えた。こうして得られた固形物を、EtOAc(200ml)中に懸濁した。生じた懸濁液を、50℃で15分間加熱し、その後RTへ冷却した。この固形物を、濾過により収集し、生成物を白色固形物(2.43g)として与えた。濾液を再度濾過し、固形物を濾過により収集し、EtOAc：ヘプタンで洗浄し、次に真空下で乾燥させ、生成物の第二バッチを白色固形物(1.34g)として与えた。この濾液を、分離ロートへ移し、次に飽和NaHCO₃水溶液(3×100ml)、水(100ml)及びブライン(50ml)により洗浄し、次にNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、黄色固形物とし、これを最少容積のEtOAc：ヘプタン(1:4)中に懸濁させ、濾過し、その後真空下で乾燥させ、生成物の第三のバッチを白色固形物(1.77g)として与えた。第一の濾過からの濾液を、分液ロートへ移し、その後飽和NaHCO₃水溶液(3×100ml)、水(100ml)及びブライン(50ml)で洗浄し、次にNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、暗茶色固形物とした。この固形物を、EtOAc(50ml)中に懸濁させ、濾過した。固形物を、真空下で乾燥させ、生成物の第四のバッチを白色固形物(3.4g)として与えた。濾液を蒸発させ、暗色固形物(8g)を与えた。こうして得られた固形物を、CH₂Cl₂中に溶解し、次にシリカ(16g)上で蒸発させた。粗製の物質を、シリカカラム(100g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。このカラムを、EtOAc：ヘプタンにより、10カラム体積にわたり勾配を0:100から100:0まで直線的に増加させながら溶離した。所望のフラクションを一緒にし、蒸発させ、茶色固形物を与えた。こうして得られた固形物を、EtOAc：ヘプタン(1:4、20ml)中に懸濁させ、次に濾過した。この固形物を、EtOAc：ヘプタンで洗浄し、真空下で乾燥させ、生成物の第五のバッチを白色固形物(1.45g)として与えた。濾液を、真空において濃縮し、次に残渣をEtOAc中に懸濁させ、濾過し、真空下で乾燥させ、生成物の第六のバッチを帯黄白色固形物(0.32g)として与えた。固形物の6つのバッチを、EtOAc懸濁液として一緒にし、次に蒸発させ、真空下で乾燥させ、生成物を帯黄白色固形物(10.7g、66%)として生じた。

【0170】

【化33】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.46 - 1.22 (m, 12H).

【0171】

LC/MS(システムA) : *m/z* (ESI⁺) = 334 [MH⁺], *R*_t = 0.98分、UV純度 = 100%。

【0172】

(中間体2 - 2-([*tert*-ブトキシ]カルボニル]アミノ}メチル)-1-エチル-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸

10

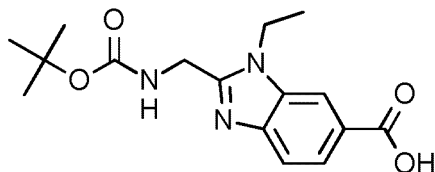
20

30

40

50

【化 3 4】



【 0 1 7 3】

LiOH水溶液(2.0M、16ml、32mmol)を、THF(100ml)中のメチル 2-({[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボキシラート、中間体1(6.91g、20.7mmol)の懸濁液へ添加した。この反応混合物を、50℃で16時間攪拌し、その後RTまで冷却させた。反応混合物を、真空において濃縮し、次に生じた固形物を、水(50ml)中に懸濁した。HCl水溶液(2M)を、pH4に到達するまで、滴加した。生じた懸濁液を濾過し、次に固形物を最少容積の水及びMeCNにより洗浄し、その後真空下で乾燥させ、生成物を白色固形物(6.05g、90%)として与えた。

10

【 0 1 7 4】

【化 3 5】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.46 - 1.21 (m, 12H).

20

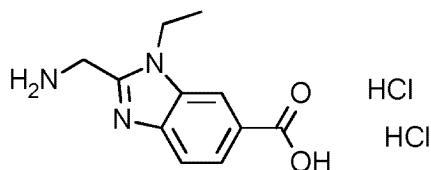
【 0 1 7 5】

LC/MS(システムA) : m/z (ESI $^+$) = 320 [MH $^+$]、 R_t = 0.84分、UV純度 = 99%。

【 0 1 7 6】

(中間体3 - 2-(アミノメチル)-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸二塩酸塩の合成)

【化 3 6】



30

【 0 1 7 7】

HClのジオキサン溶液(4.0M、14ml、56mmol)を、MeCN(60ml)中の2-({[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸、中間体2(3.55g、11.1mmol)の懸濁液へ添加した。この反応混合物を、RTで4時間攪拌し、その後濾過した。固形物を、真空下で乾燥させ、生成物を白色固形物(3.39g、98%)として与えた。

40

【 0 1 7 8】

【化 3 7】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54-4.47 (m, 2H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【 0 1 7 9】

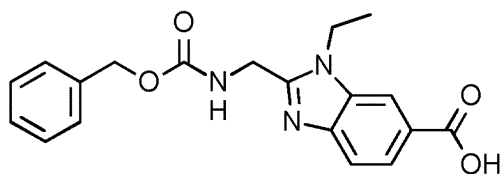
LC/MS(システムA) : m/z (ESI $^+$) = 220 [MH $^+$]、 R_t = 0.16分、ELS純度 = 94%。

50

【 0 1 8 0 】

(中間体4 - 2-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸の合成)

【化38】



10

【 0 1 8 1 】

NaHCO₃(4.83g、57.5mmol)を、水(40ml)中の2-(アミノメチル)-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸二塩酸塩、中間体3(4.20g、14.4mmol)の冷却した(0) 懸濁液へ、少量ずつ添加した。この反応混合物を、RTまで温め、次にTHF(40ml)中のベンジル 2,5-ジオキソピロリジン-1-イルカーボネート(3.94g、15.8mmol)の溶液を、15分間かけて滴加した。反応混合物を、RTで16時間撹拌放置した。生じた混合物を、EtOAc(50ml)により抽出した。これらの相を分離し、次に有機相を、水(3×10ml)で洗浄した。一緒にした水相を、HCl水溶液(2M)の添加により、pH5まで酸性とし、固形物の沈殿を生じた。生じた懸濁液を濾過し、次に固形物を真空中で乾燥させ、生成物を白色固形物(3.5g、69%)として与えた。

20

【 0 1 8 2 】

【化39】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.97 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.09 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

【 0 1 8 3 】

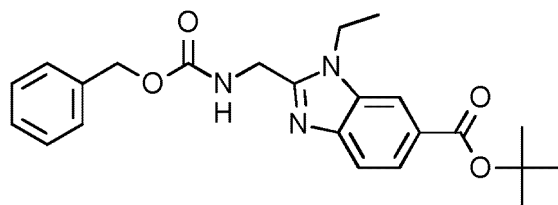
LC/MS(システムA) : *m/z* (ESI⁺) = 354 [MH⁺], *R*_t = 0.89分間、UV純度 = 100%。

30

【 0 1 8 4 】

(中間体5 - *tert*-ブチル 2-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボキシレート)

【化40】



40

【 0 1 8 5 】

1,1-ジ-*tert*-ブトキシ-*N,N*-ジメチルメタンアミン(6.77ml、28.3mmol)を、
トリフルオロトルエン(50ml)中の2-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸、中間体4(2.50g、7.08mmol)の懸濁液へ添加した。この反応混合物を、100 で1時間加熱した。反応混合物を、RTまで冷却させ、次に1,1-ジ-*tert*-ブトキシ-*N,N*-ジメチルメタンアミン(6.77ml、28.3mmol)を、15分間かけて滴加した。生じた混合物を、100 で45分間加熱した。この反応混合物を、50 に冷却し、次に1,1-ジ-*tert*-ブトキシ-*N,N*-ジメチルメタンアミン(3.38ml、14.2mmol)を、5分間かけて滴加した。生じた混合物を、100 で0.5時間加熱し、次にRTに冷却さ

50

せた。反応混合物を、EtOAc(50ml)と水(50ml)の間で分配した。これらの相を分離し、次に有機相を、水(2×30ml)、飽和NaHCO₃水溶液(20ml)及びブライン(10ml)で洗浄し、次にNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮し、ベージュ色固形物(2.5g)を与えた。こうして得られた固形物を、MeCN(10ml)中に懸濁した。固形物を、濾過により収集し、次に真空下で乾燥させ、生成物を帯黄白色固形物(2.30g、79%)として与えた。

【0186】

【化41】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.29 (m, 3H).

10

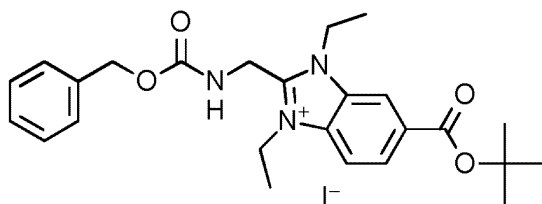
【0187】

LC/MS(システムA) : *m/z* (ESI⁺) = 410 [MH⁺], *R*_t = 1.17分間、UV純度 = 99%。

【0188】

(中間体6 - 2-([(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ)メチル)-6-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-1,3-ジエチル-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨードの合成)

【化42】



20

【0189】

3種の反応を、以下のように独立して試行し、次に後処理のために一緒にした。反応1 : MeCN(10ml)中の*tert*-ブチル 2-([(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ)メチル)-1-エチル-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボキシラート、中間体5(800mg、1.95mmol)及びヨードエタン(629 μl、7.82mmol)の懸濁液を、マイクロ波照射下で、120 °で2時間加熱した。この反応物を、ヨードエタン(629 μl、7.82mmol)で再処理し、次に反応混合物を、マイクロ波照射下で、120 °でさらに2時間加熱した。反応2 : MeCN(10ml)中の*tert*-ブチル 2-([(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ)メチル)-1-エチル-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボキシラート、中間体81(800mg、1.95mmol)及びヨードエタン(629 μl、7.82mmol)の懸濁液を、マイクロ波照射下で、120 °で1時間45分加熱した。この反応物を、ヨードエタン(629 μl、7.82mmol)で再処理し、次に反応混合物を、マイクロ波照射下で、120 °でさらに1.5時間加熱した。反応3 : MeCN(10ml)中の*tert*-ブチル 2-([(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ)メチル)-1-エチル-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボキシラート、中間体81(700mg、1.71mmol)及びヨードエタン(591 μl、6.84mmol)の懸濁液を、マイクロ波照射下で、120 °で1.5時間加熱した。この反応物を、ヨードエタン(629 μl、7.82mmol)で再処理し、次に反応混合物を、マイクロ波照射下で、120 °でさらに1.5時間加熱した。これら3種の反応物を一緒にし、真空において濃縮した。粗製の物質を、C18(60g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN : 水 + 0.1% 酢酸により、以下の勾配(% MeCN、カラム体積)を用い、溶離した : 5%、2CV ; 5~31%、5CV ; 31%、4CV ; 31~59%、6CV ; 59~100%、3CV ; 100%、1CV。所望のフラクションを一緒にし、真空において濃縮し、生成物を白色泡状物(2.13g、67%)として与えた。

30

40

【0190】

50

【化 4 3】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (s, 1H), 8.43 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 2H), 7.42 - 7.27 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.90 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.79 - 4.59 (m, 4H), 1.61 (s, 9H), 1.47 - 1.36 (m, 6H).

【 0 1 9 1】

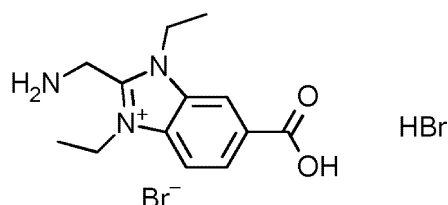
LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 438 [M^+], $R_t = 1.07$ 分、UV純度 = 100 %。

【 0 1 9 2】

(中間体7 - 2-(アミノメチル)-6-カルボキシ-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム臭化水素酸塩ブロミドの合成)

10

【化 4 4】



【 0 1 9 3】

20

AcOH中のHBr溶液(33wt%、4.28ml、18.8mmol)を、AcOH(10ml)中の2-([(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-6-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体6(2.13g、3.77mmol)の溶液へ添加した。反応混合物を、RTで0.5時間撹拌した。生じた懸濁液を、真空において濃縮し、MeCNと共沸させた。こうして得られた固形物を、最少体積のMeCN中に懸濁させ、次に濾過し、真空下で乾燥させ、生成物を白色固形物(1.52g、99%)として与えた。

【 0 1 9 4】

【化 4 5】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (s, 1H), 8.31 - 8.20 (m, 2H), 4.85 - 4.63 (m, 6H), 1.53 - 1.40 (m, 6H).

30

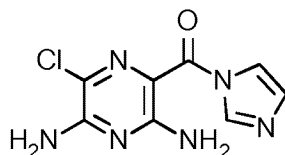
【 0 1 9 5】

LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 248 [M^+], $R_t = 0.15$ 分、ELS純度 = 100 %。

【 0 1 9 6】

(中間体8 - 3-クロロ-5-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)ピラジン-2,6-ジアミンの合成)

【化 4 6】



40

【 0 1 9 7】

CDI(705mg、4.35mmol)を、DMF(6ml)中の3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボン酸(546mg、2.90mmol)の懸濁液へ添加した。生じた懸濁液を、RTで10分間撹拌した。更なるDMF(4ml)を添加し、次に反応物を、RTでさらに17時間撹拌放置した。反応混合物を冷却し(0℃)、次に水(20ml)を少しずつ(2ml)、0.5時間かけて添加した。この混合物を、0℃で1時間撹拌した。生じた懸濁液を濾過し、次に固形物を、氷冷水(10ml)ですすぎ、次に真空において乾燥させ、帯黄白色固形物(674mg、95%)を与えた。

50

【 0 1 9 8 】

【 化 4 7 】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 – 8.52 (m, 1H), 8.27 – 7.26 (m, 5H), 7.08 – 6.99 (m, 1H).

【 0 1 9 9 】

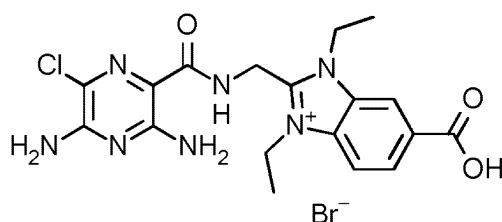
3 wt % 残留DMF。

LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 239 [$\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{H}^+$]、241 [$\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{H}^+$]、 R_t = 0.15 及び 0.52 分、ELS 純度 = 82 + 18 %。

【 0 2 0 0 】

(中間体9 - 6-カルボキシ-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミドの合成)

【 化 4 8 】



10

20

【 0 2 0 1 】

DMF(15ml)中の3-クロロ-5-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)ピラジン-2,6-ジアミン、中間体8(352mg、1.47mmol)及び2-(アミノメチル)-6-カルボキシ-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム臭化水素酸塩ブロミド、中間体7(603mg、1.47mmol)の懸濁液を、RTで撹拌した。3分後、DMSO(0.1ml)を添加し、次に反応混合物を、RTで23時間撹拌放置した。反応混合物を、真空において濃縮し、次にMeCN(20ml)と共沸した。こうして得られた残渣を、MeCN(20ml)中に音波処理により懸濁させた。生じた懸濁液を冷却した(0)。固形物を濾過により収集し、氷冷したMeCN(10ml)ですすぎ、次に真空において乾燥させ、生成物をオレンジ色固形物(701mg、91%)として与えた。

30

【 0 2 0 2 】

【 化 4 9 】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.55 (s, 1H), 8.99 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.64 – 8.57 (m, 1H), 8.22 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 – 6.44 (m, 4H), 5.01 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.76 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.69 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.48 – 1.34 (m, 6H).

【 0 2 0 3 】

5 wt % 残留DMF。

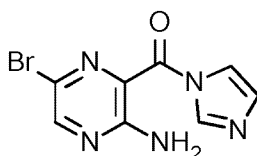
LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 418 [$\text{M}(^{35}\text{Cl})^+$]、420 [$\text{M}(^{37}\text{Cl})^+$]、 R_t = 0.79 分、UV 純度 = 99 %。

40

【 0 2 0 4 】

(中間体10 - 5-ブロモ-3-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)ピラジン-2-アミンの合成)

【 化 5 0 】



50

【 0 2 0 5 】

CDI(2.23g、13.8mmol)を、DMF(20ml)中の3-アミノ-6-ブロモピラジン-2-カルボン酸(2.00g、9.17mmol)の懸濁液に添加した。この反応物を、RTで16時間撹拌した。反応混合物を冷却し(0℃)、次に水(20ml)で希釈した。固形物を濾過により収集し、最少体積の水及び冷却した(0℃)MeCNで洗浄し、次に真空下で乾燥させ、生成物を黄色固形物(2.23g、86%)として与えた。

【 0 2 0 6 】

【 化 5 1 】

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 – 8.52 (m, 2H), 7.96 – 7.82 (m, 3H), 7.15 – 7.07 (m, 1H).

10

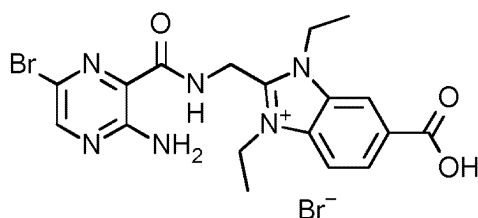
【 0 2 0 7 】

LC/MS(システムA、MeOHクエンチ) : m/z (ESI $^+$) = 232 [メチルエステル $M(^{79}\text{Br})\text{H}^+$]、234[メチルエステル $M(^{81}\text{Br})\text{H}^+$]、 R_t = 0.87分、UV純度 = 95%。

【 0 2 0 8 】

(中間体11 - 2-[(3-アミノ-6-ブロモピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-6-カルボキシ-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミドの合成)

【 化 5 2 】



20

【 0 2 0 9 】

DMF(1ml)中の5-ブロモ-3-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)ピラジン-2-アミン、中間体10(40mg、0.15mmol)及び2-(アミノメチル)-6-カルボキシ-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム臭化水素酸塩ブロミド、中間体7(61mg、0.15mmol)の溶液を、RTで17時間撹拌した。この反応物を濾過し、次に収集した固形物を、MeCNにより洗浄し、真空下で乾燥させ、生成物を帯黄白色固形物(31mg、37%)として与えた。

30

【 0 2 1 0 】

【 化 5 3 】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.58 (s, 1H), 9.60 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 2H), 7.67 (s, 2H), 5.10 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.80 - 4.65 (m, 4H), 1.44 - 1.39 (m, 6H).

40

【 0 2 1 1 】

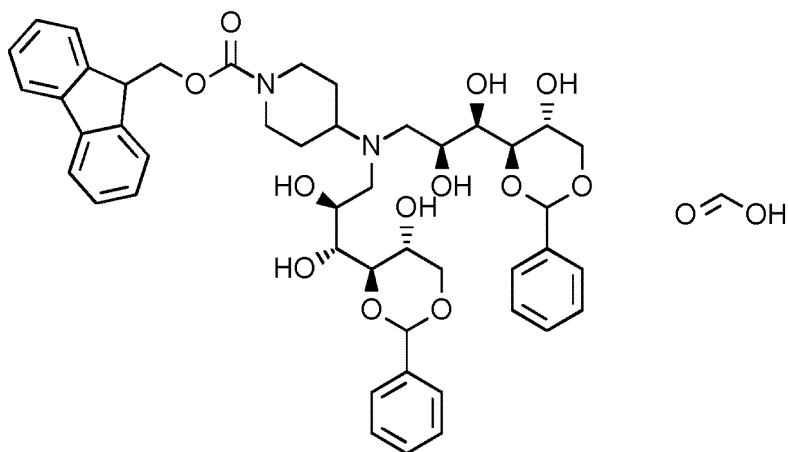
LC/MS(システムC) : m/z (ESI $^+$) = 447 [$M(^{79}\text{Br})^+$]、449 [$M(^{81}\text{Br})^+$]、 R_t = 1.29分、UV純度 = 94%。

【 0 2 1 2 】

(中間体12 - (9H-フルオレン-9-イル)メチル 4-{ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート;ギ酸の合成)

50

【化 5 4】



10

【 0 2 1 3】

MeOH(110ml)中の9H-フルオレン-9-イルメチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩(7.80g、21.7mmol)及び4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(23.3g、86.9mmol)の混合物を、RTで0.5時間撹拌した。NaCNBH₃(5.46g、86.9mmol)を添加し、次にこの反応物を、60℃で加熱した。反応物を、60℃で18時間撹拌した。反応物を、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(23.3g、86.9mmol)と共に再投入し(recharged)、次に60℃でさらに6時間撹拌放置した。反応物を、RTまで冷却させ、次に飽和NaHCO₃水溶液(200ml)及びEtOAc(200ml)を添加した。生じた混合物を、セライトパッドを通して濾過し、次に濾液を分液ロートへ移した。相を分離し、次に有機相を、ブライン：水(1:1、2×200ml)、ブライン(100ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。残渣を、MeCN(200ml)及びtBME(250ml)中に懸濁し、濾過した。得られた固形物を、MeOH中に懸濁し、その後濾過した。一緒にした濾液を、真空において濃縮した。こうして得られた粗製の物質を、C18(400g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN：水+0.1%ギ酸により、以下の勾配を使用し溶離した(% MeCN、カラム体積)：20%、1CV；20~50%、10CV；50~100%、2CV；100%、2CV。所望のフラクションを一緒にし、真空において濃縮し、ほとんどのMeCN及び一部の水を除去し、その後残存する水溶液を凍結乾燥させ、生成物を帯黄白色固形物(12.6g、66%)として与えた。

20

30

【 0 2 1 4】

【化 5 5】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.45 – 7.27 (m, 14H), 5.46 (s, 2H), 5.23 – 5.07 (m, 2H), 4.88 – 4.21 (m, 6H), 4.13 (dd, *J* = 10.5, 5.3 Hz, 2H), 4.02 – 3.67 (m, 9H), 3.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 3H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 1.69 – 1.51 (m, 2H), 1.31 – 0.90 (m, 2H).

40

【 0 2 1 5】

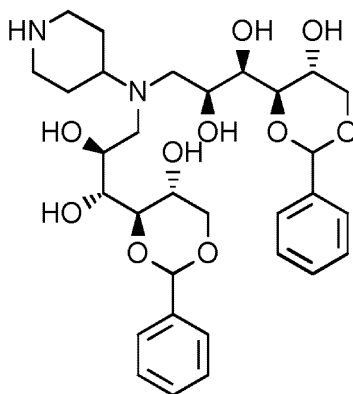
LC/MS(システムA)：*m/z* (ESI⁺) = 827 [MH⁺]、*R*_t = 1.08分、UV純度 = 100%。

【 0 2 1 6】

(中間体13 - (1*R*,2*S*)-3-{[(2*S*,3*R*)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4*R*,5*R*)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル](ピペリジン-4-イル)アミノ}-1-[(4*R*,5*R*)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロパン-1,2-ジオールの合成)

50

【化 5 6】



10

【 0 2 1 7】

ピペリジン(9.01ml、91.2mmol)を、THF(150ml)中の(9H-フルオレン-9-イル)メチル 4-{ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシラート；ギ酸、中間体12(12.6g、14.4mmol)の溶液へ添加した。この反応物を、RTで16時間撹拌放置し、次に真空において濃縮した。粗製の固形物質を、MeOH(100ml)中に懸濁し、次に加熱溶解した。この溶液を冷却させ、次に固形物が認められるまで真空において濃縮した。生じた懸濁液を、RTで15分間撹拌し、次に濾過した。濾液を固形物が認められるまで真空において濃縮した。生じた懸濁液を、RTで15分間撹拌し、次に濾過した。濾液を、C18(400g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN : H₂O + 0.1%ギ酸により、以下の勾配を用いて溶離した(% MeCN、カラム体積) : 10%、1CV ; 10~25%、6CV ; 25%、2CV ; 25~50%、1CV ; 50~100%、1CV ; 100%、2CV。所望のフラクションを一緒にし、真空において濃縮し、大部分の溶媒を除去した。こうして得られた残存する溶液を、凍結乾燥し、淡黄色固形物(6.35g)を与えた。こうして得られた固形物を、EtOAc(100ml)と飽和NaHCO₃水溶液(100ml)の間で分配した。これらの相を分離し、次に水相を、CHCl₃ : IPA(2 : 1、100ml)及びn-BuOH(2 × 100ml)により抽出した。一緒にした有機相を、Na₂SO₄上で乾燥させ、次に真空において濃縮した。残渣を、1 : 2のMeCN : 水中に溶解し、次に凍結乾燥させ、生成物を白色固形物(5.81g、67%)として与えた。

20

30

【 0 2 1 8】

【化 5 7】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.48 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 4H), 7.38 – 7.28 (m, 6H), 5.50 (s, 2H), 4.23 (dd, J = 10.6, 5.4 Hz, 2H), 4.00 – 3.88 (m, 4H), 3.85 (dd, J = 5.5, 2.4 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.09 – 3.02 (m, 1H), 3.00 – 2.91 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 13.4, 3.7 Hz, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 13.4, 8.8 Hz, 2H), 2.54 – 2.47 (m, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.55 – 1.49 (m, 1H), 1.42 – 1.35 (m, 1H).

40

【 0 2 1 9】

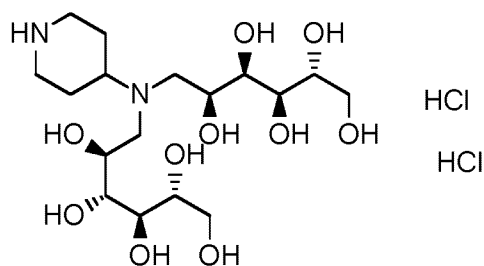
LC/MS(システムA) : m/z (ESI⁺) = 605 [MH⁺], R_t = 0.77分、UV純度 = 100%。

【 0 2 2 0】

(中間体14 - (2R,3R,4R,5S)-6-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル](ピペリジン-4-イル)アミノ}ヘキサン-1,2,3,4,5-ペンツール二塩酸塩の合成)

50

【化 5 8】



10

【 0 2 2 1】

(1R,2S)-3-{{[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル](ピペリジン-4-イル)アミノ}-1-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロパン-1,2-ジオール、中間体13(5.81g、8.93mmol)及びHCl水溶液(2M、90ml、180mmol)の混合物を、RTで18時間撹拌した。反応混合物を、真空において濃縮し、次に水中に再溶解し、凍結乾燥し、生成物を白色固形物(4.14g、92%)として与えた。

【 0 2 2 2】

【化 5 9】

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 4.34 – 4.21 (m, 2H), 4.10 – 3.97 (m, 1H), 3.95 – 3.76 (m, 6H), 3.75 – 3.34 (m, 10H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 2.51 – 2.35 (m, 2H), 2.27 – 1.94 (m, 2H).

20

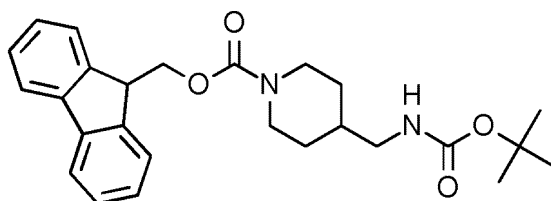
【 0 2 2 3】

LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 429 [MH^+]、 R_t = 0.12分、ELS純度 = 100%。

【 0 2 2 4】

(中間体15 - (9H-フルオレン-9-イル)メチル 4-({[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシラートの合成)

【化 6 0】



30

【 0 2 2 5】

NaHCO_3 (2.35g、28.0mmol)を、MeCN(50ml)及び水(50ml)中のtert-ブチル N-(4-ピペリジルメチル)カルバメート(3.00g、14.0mmol)の撹拌溶液へ、1分間かけて少量ずつ添加した。MeCN(50ml)中の(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) 9H-フルオレン-9-イルメチルカーボネート(4.72g、14.0mmol)の溶液を、1時間かけて滴加し、次にこの反応物を、RTで18時間撹拌放置した。反応混合物を、EtOAc(100ml)と水(100ml)の間で分配した。ブラインを添加し、相の分離を補助した。これらの相を分離し、次に水相を、EtOAc(50ml)により抽出した。一緒にした有機抽出液を、ブライン(70ml)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮し、生成物を乳白色固形物(7.02g、96%)として与えた。

40

【 0 2 2 6】

50

【化 6 1】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.33 (td, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 2H), 6.85 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.53 – 4.29 (m, 2H), 4.26 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.97 – 3.67 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.75 – 2.61 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 0.93 – 0.73 (m, 2H).

【 0 2 2 7】

5wt% 残留溶媒。

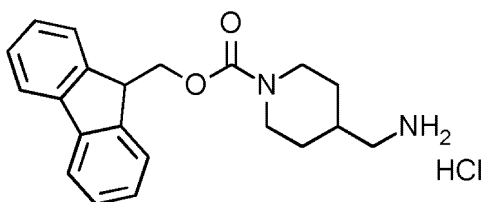
LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 459 [$\text{M} + \text{Na}^+$], $R_t = 1.40$ 分、UV 純度 = 89%。一緒にした推定純度 = 84%。

10

【 0 2 2 8】

(中間体16 - (9H-フルオレン-9-イル)メチル 4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩の合成)

【化 6 2】



20

【 0 2 2 9】

HClのジオキサン溶液(4.0M、12ml、48mmol)を、MeCN(100ml)中の(9H-フルオレン-9-イル)メチル 4-({[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート、中間体15(7.00g、16.0mmol)の攪拌溶液へ、8分間かけて滴加した。生じた溶液を、RTで17時間攪拌し、次に真空において濃縮し、生成物を白色固形物(5.56g、82%)として与えた。

【 0 2 3 0】

【化 6 3】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04 – 7.82 (m, 5H), 7.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.34 (td, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 2H), 4.42 – 4.32 (m, 2H), 4.27 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.04 – 3.71 (m, 2H), 2.84 – 2.69 (m, 2H), 2.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.04 – 0.87 (m, 2H).

30

【 0 2 3 1】

7wt% 残留ジオキサン。

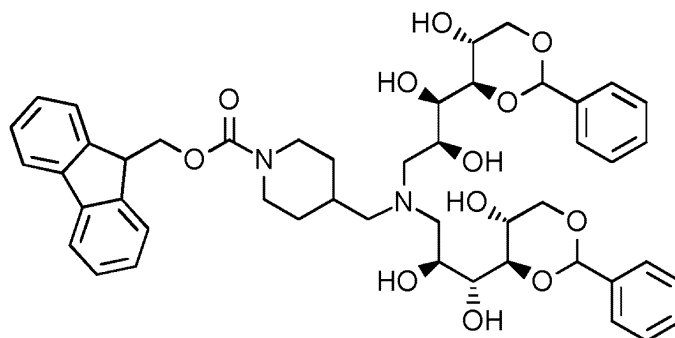
LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 337 [MH^+], $R_t = 0.86$ 分、UV 純度 = 95%。一緒にした推定純度 = 88%。

40

【 0 2 3 2】

(中間体17 - (9H-フルオレン-9-イル)メチル 4-({ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成)

【化 6 4】



10

【 0 2 3 3】

AcOH(3.11ml、54.3mmol)を、MeOH(100ml)中の(9H-フルオレン-9-イル)メチル 4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩、中間体16(5.56g、14.9mmol) 及び4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(14.6g、54.3mmol)の溶液へ添加した。この反応物を、RTで40分間攪拌し、次にNaCNBH₃(3.41g、54.3mmol)を、50分間かけて部分に分けて添加した。生じた溶液を、RTで17時間攪拌した。反応混合物を、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(7.29g、27.2mmol)及びAcOH(1.56ml、27.2mmol)により再処理し、次にRTで30分間攪拌した。NaCNBH₃(1.71g、27.2mmol)を、1時間かけて部分に分けて添加した。生じた溶液を、RTでさらに70時間攪拌し、次に飽和NaHCO₃水溶液(200ml)へ30分間かけて部分に分けて添加した。生じた懸濁液を、RTで1時間攪拌し、その後濾過した。固形物を、水(100ml)により洗浄し、次に真空において乾燥させ、白色固形物(13.8g)を与えた。こうして得られた粗製の物質の一部(5.55g)を、C18(400g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムは、MeCN:H₂O+0.1%NH₄OHにより、以下の勾配を用いて溶離した(% MeCN、カラム体積): 10%、2CV; 10~57%、16CV; 57%、9CV; 59~63%、2CV; 100%、3CV。所望のフラクションと一緒にし、真空において濃縮し、生成物をベージュ色固形物(2.99g、23%)として与えた。

20

【 0 2 3 4】

30

【化 6 5】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.86–7.75 (m, 2H), 7.65–7.55 (m, 2H), 7.53–7.44 (m, 4H), 7.43–7.37 (m, 2H), 7.36–7.27 (m, 8H), 5.51 (s, 2H), 4.64–4.36 (m, 5H), 4.27–4.20 (m, 3H), 4.04–3.92 (m, 4H), 3.86 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Hz, 2H), 3.71 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 2H), 3.64–3.57 (m, 2H), 2.73–2.58 (m, 3H), 2.54–2.44 (m, 2H), 2.36–2.23 (m, 2H), 1.81–1.42 (m, 3H), 0.89–0.58 (m, 2H).

【 0 2 3 5】

LC/MS(システムB): *m/z* (ESI⁺) = 841 [MH⁺], *R*_t = 4.78分、UV純度 = 95%。

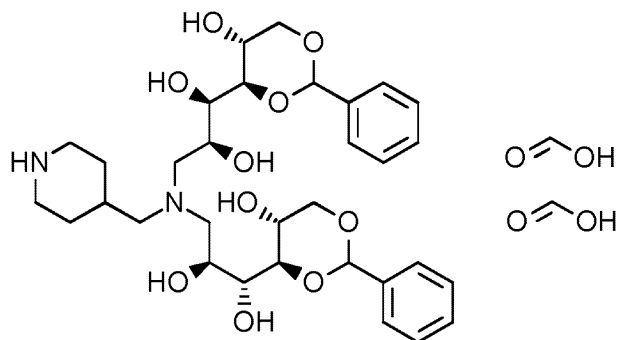
40

【 0 2 3 6】

(中間体18 - (1*R*,2*S*)-3-{[(2*S*,3*R*)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4*R*,5*R*)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル][(ピペリジン-4-イル)メチル]アミノ}-1-[(4*R*,5*R*)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロパン-1,2-ジオール; ビス(ギ酸)の合成)

50

【化 6 6】



10

【 0 2 3 7】

ピペリジン(3.3ml、33.41mmol)を、THF(40ml)中の(9H-フルオレン-9-イル)メチル 4-({ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート、中間体17(2.81g、3.34mmol)の攪拌溶液へ添加した。この反応混合物を、RTで18時間攪拌し、次に真空において濃縮した。残渣を、音波処理で、Et₂O(30ml)中に懸濁し、次に生じた懸濁液を濾過した。収集した固形物を、Et₂O(20ml)で洗浄し、次に真空下で乾燥し、白色固形物(3.07g)を与えた。粗製の固形物の試料(1.78g)を、C18(120g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN：水+0.1%ギ酸により、以下の勾配を使用し溶離した(% MeCN、カラム体積)：10%、2CV；10~16%、1.5CV；16%、2.5CV；16~39%、6CV；39~100%、1.5CV；100%、2CV。残存する粗製の固形物質を、C18(120g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN：水+0.1%ギ酸により、以下の勾配を使用し溶離した(% MeCN、カラム体積)：10%、2CV；10~14%、2CV；14%、2CV；14~17%、1CV；17~55%、7CV；55~100%、1CV；100%、4CV。両方のカラムからの所望のフラクションを一緒にし、真空において濃縮し、生成物を帯黄白色固形物(1.58g、67%)として与えた。

20

【 0 2 3 8】

【化 6 7】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 2H), 7.53–7.45 (m, 4H), 7.41–7.31 (m, 6H), 5.53 (s, 2H), 4.25 (dd, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 2H), 4.02 (dt, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 2H), 3.96 (td, *J* = 10.1, 5.4 Hz, 2H), 3.89 (dd, *J* = 5.2, 2.4 Hz, 2H), 3.74 (dd, *J* = 9.4, 2.4 Hz, 2H), 3.62 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.30–3.20 (m, 2H), 2.96–2.80 (m, 4H), 2.78–2.68 (m, 2H), 2.65–2.58 (m, 2H), 2.09–2.00 (m, 1H), 1.92–1.68 (m, 2H), 1.33–1.18 (m, 2H).

30

【 0 2 3 9】

LC/MS(システムA)：*m/z* (ESI⁺) = 619 [MH⁺]、*R*_t = 0.73分、UV純度 = 100%。

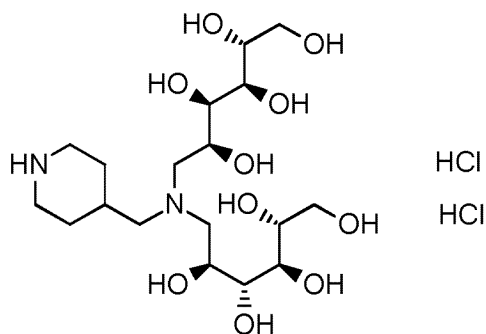
【 0 2 4 0】

(中間体19 - (2R,3R,4R,5S)-6-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル][(ピペリジン-4-イル)メチル]アミノ}ヘキサン-1,2,3,4,5-ペンツール二塩酸塩の合成)

40

50

【化 6 8】



10

【 0 2 4 1】

HCl水溶液(2M、23ml、46mmol)中の(1R,2S)-3-{[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル][(ピペリジン-4-イル)メチル]アミノ}-1-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロパン-1,2-ジオール; ビス(ギ酸)、中間体18(1.52g、2.14mmol)の溶液を、RTで4.5時間攪拌した。この反応物を真空において濃縮し、粘稠な黄色ゴム質(1.18g、93%の推定純度に基づき定量的)を与えた。

【 0 2 4 2】

20

【化 6 9】

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 4.32 – 4.21 (m, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 4H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 3.72 – 3.59 (m, 4H), 3.56 – 3.48 (m, 6H), 3.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.09 (tt, $J = 13.0, 3.3$ Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.66 – 1.53 (m, 2H).

【 0 2 4 3】

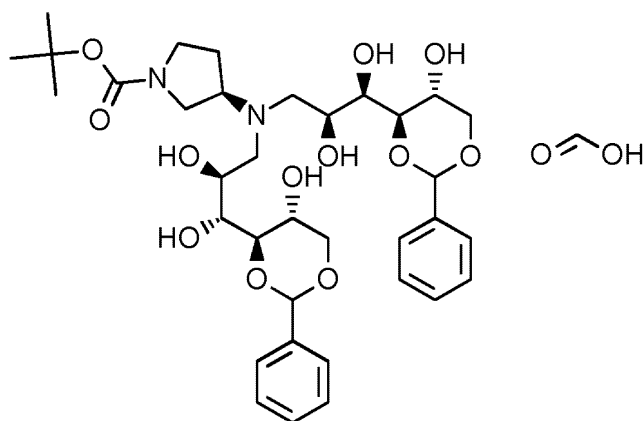
LC/MS(システムC) : m/z (ESI^+) = 443 [MH^+], $R_t = 0.32$ 分、ELS純度 = 100%。

【 0 2 4 4】

30

(中間体20 - ギ酸;tert-ブチル (3R)-3-{ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}ピロリジン-1-カルボキシラートの合成)

【化 7 0】



40

【 0 2 4 5】

2-ピコリンボラン錯体(0.86g、8.05mmol)を、メタノール(5ml)中のtert-ブチル (3R)-3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート(500mg、2.68mmol)及び4,6-O-ベンジリデ

50

ン-D-グルコピラノース(2.88g、10.7mmol)の懸濁液へ添加した。この混合物を、60で17時間加熱した。反応混合物を、RTまで冷却させ、次に真空において濃縮した。残渣を、EtOAc(15ml)と水(15ml)の間で分配した。これらの相を分離し、次に有機相を、水(15ml)及びブライン(15ml)で洗浄し、次にNa₂SO₄上で乾燥させ、真空において濃縮した。粗製の物質を、C18(60g、Ultra)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。このカラムを、MeCN:H₂O+0.1%ギ酸により、以下の勾配を用いて溶離した(% MeCN、カラム体積): 10%、2CV; 10~40%、10CV; 40~100%、2CV; 100%、2CV。所望のフラクションを一緒にし、真空において濃縮し、次に残留する水溶液を凍結乾燥させ、生成物を白色固形物(1.39g、70%)として与えた。

【0246】

10

【化71】

¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.29 (s, 1H), 7.53–7.44 (m, 4H), 7.42–7.30 (m, 6H), 5.53 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 10.6, 5.4 Hz, 2H), 4.10–4.01 (m, 2H), 4.01–3.92 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 5.3, 2.2 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 2H), 3.74–3.67 (m, 1H), 3.66–3.54 (m, 3H), 3.26–3.17 (m, 1H), 3.09–2.80 (m, 5H), 2.04–1.86 (m, 1H), 1.86–1.68 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

【0247】

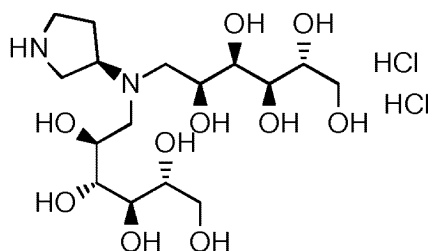
LC/MS(システムA): m/z (ESI⁺) = 691 [MH⁺], R_t = 0.93分、UV純度 = 100%。

20

【0248】

(中間体21 - (2R,3R,4R,5S)-6-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル][(3R)-ピロリジン-3-イル]アミノ}ヘキサン-1,2,3,4,5-ペンツール二塩酸塩の合成)

【化72】



30

【0249】

HCl水溶液(2M、30ml、60mmol)中のギ酸; tert-ブチル (3R)-3-{ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}ピロリジン-1-カルボキシラート、中間体20(1.39g、1.89mmol)の懸濁液を、RTで18時間撹拌した。反応混合物を、真空において濃縮し、次に水(20ml)中に再溶解し、凍結乾燥させ、生成物をクリーム泡状物(1.11g、83%の推定純度に基づき定量的)として与えた。

40

【0250】

【化73】

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 4.67 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33–4.28 (m, 2H), 3.99–3.92 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 5.0, 2.3 Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 11.8, 3.0 Hz, 2H), 3.81–3.76 (m, 2H), 3.75–3.64 (m, 6H), 3.63–3.58 (m, 2H), 3.52–3.46 (m, 2H), 3.47–3.39 (m, 1H), 2.75–2.67 (m, 1H), 2.37–2.28 (m, 1H).

【0251】

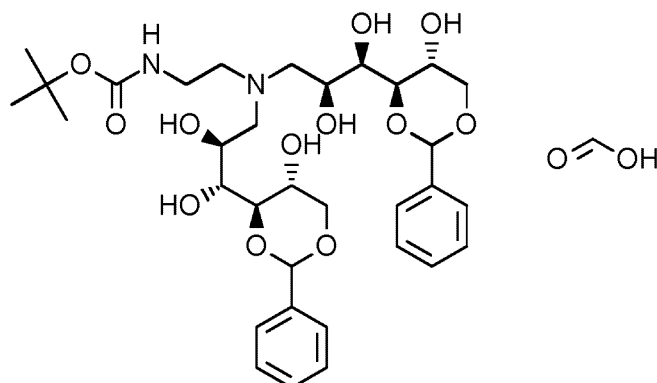
LC/MS(システムA): m/z (ESI⁺) = 415 [MH⁺], R_t = 0.13分、ELS純度 = 100%。

50

【 0 2 5 2 】

(中間体22 - ギ酸; tert-ブチル N-(2-{ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}エチル)カルバメートの合成)

【 化 7 4 】



10

【 0 2 5 3 】

4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(10.05g、37.45mmol)を、MeOH(50ml)中のtert-ブチル N-(2-アミノエチル)カルバメート(1.50g、9.36mmol)の溶液へ添加した。この反応物を、RTで15分間攪拌し、その後AcOH(2.14ml、37.5mmol)を添加した。この反応物を、RTでさらに15分間攪拌し、次にNaCNBH₃ (2.35g、37.5mmol)を、5分間かけて少量ずつ添加した。反応物を、RTで16時間攪拌し、次に飽和NaHCO₃水溶液(50ml)を15分間かけて滴加した。更なる飽和NaHCO₃水溶液(50ml)を添加し、引き続きEtOAc(50ml)を添加した。この反応物を、RTで15分間攪拌し、次に分液ロートへ移した。更なるEtOAc(100ml)を添加し、次に相を分離した。水相を、EtOAc(150ml)により抽出し、次に一緒にした有機相を、飽和NaHCO₃水溶液(4 × 200ml)及びブライン(50ml)により洗浄し、次にNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗製の物質は、C18(400g、Ultra)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN : H₂O + 0.1%ギ酸により、以下の勾配を用いて溶離した(% MeCN、カラム体積) : 10%、2CV ; 10 ~ 49%、8CV ; 49 ~ 54%、0.5CV ; 54 ~ 100%、1CV。所望のフラクションを一緒にし、真空において濃縮し、次に残留する水溶液を、凍結乾燥させ、生成物を白色固形物(2.77g、42%)として与えた。

20

30

【 0 2 5 4 】

【 化 7 5 】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 4H), 7.40 – 7.26 (m, 6H), 5.52 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 10.7, 5.4 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (td, J = 10.0, 5.4 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 5.0, 2.3 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.26 – 2.99 (m, 8H), 1.42 (s, 9H).

40

【 0 2 5 5 】

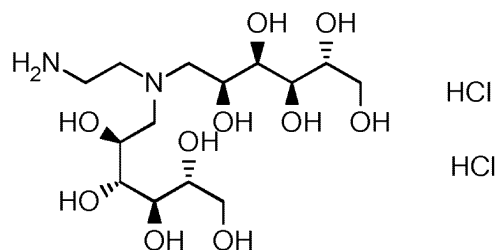
LC/MS(システムA) : m/z (ESI⁺) = 665 [MH⁺], R_t = 0.94分、UV純度 = 100%。

【 0 2 5 6 】

(中間体23 - (2R,3R,4R,5S)-6-[(2-アミノエチル)[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ]ヘキサン-1,2,3,4,5-ペントール二塩酸塩の合成)

50

【化 7 6】



【 0 2 5 7】

10

HCl水溶液(2M、21ml、42mmol)中のギ酸; tert-ブチル N-(2-{ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}エチル)カルバメート、中間体22(1.5g、2.11mmol)の懸濁液を、RTで68時間撹拌した。この反応物を、真空において濃縮し、次にMeCN/水中に再溶解し、真空において濃縮した。残渣を、MeCN/水中に再溶解し、次に凍結乾燥させ、生成物を白色固形物(1.03g、94%の推定純度を基に99%)として与えた。

【 0 2 5 8】

【化 7 7】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ 4.30 (dt, $J = 8.9, 4.7$ Hz, 2H), 3.88 (dd, $J = 4.9, 2.2$ Hz, 2H), 3.86 – 3.71 (m, 6H), 3.71 – 3.66 (m, 4H), 3.61 – 3.50 (m, 6H).

20

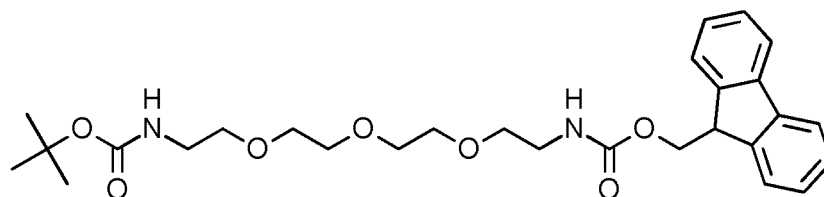
【 0 2 5 9】

LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 389 [MH^+], $R_t = 0.14$ 分、ELS純度 = 100%。

【 0 2 6 0】

(中間体24 - tert-ブチル N-[2-(2-{2-[2-({[(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エチル]カルバメートの合成)

【化 7 8】



30

【 0 2 6 1】

NaHCO_3 (0.57g、6.84mmol)を、MeCN(15ml)及び水(15ml)中のtert-ブチル N-[2-[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エトキシ]エチル]カルバメート(1.00g、3.42mmol)の撹拌溶液へ、RTで、2分間かけて少量ずつ添加した。MeCN(15ml)中の(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) 9H-フルオレン-9-イルメチルカーボネート(1.15g、3.42mmol)の溶液を、30分間かけて滴加した。生じた溶液を、RTで18時間撹拌した。EtOAc(30ml)及びブライン(10ml)を添加し、次にこれらの相を分離した。水相を、EtOAc(20ml)により抽出した。一緒にした有機抽出液を、ブライン(45ml)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、次に真空において濃縮し、生成物を黄色ゴム質(1.61g、収率76%)として与えた。

40

【 0 2 6 2】

50

【化 7 9】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 6.74 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.55 – 3.44 (m, 8H), 3.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.13 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.05 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

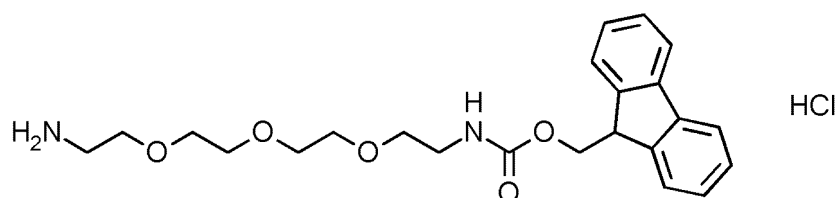
【 0 2 6 3】

LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 537 [$\text{M} + \text{Na}^+$], R_t = 1.28分、UV純度 = 83%。

【 0 2 6 4】

(中間体25 - (9H-フルオレン-9-イル)メチル N-(2-{2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エトキシ}エチル)カルバメート塩酸塩の合成)

【化 8 0】



【 0 2 6 5】

ジオキサン中のHCl溶液(4M、2ml、8mmol)を、MeCN(16ml)中のtert-ブチル N-[2-(2-{2-[2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル}アミノ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エチル]カルバメート、中間体24(83%、1.61g、2.61mmol)の攪拌溶液へ添加した。生じた溶液を、RTで22時間攪拌放置し、次に真空において濃縮し、生成物を黄色ゴム質(1.57g、75%の推定純度に基づき定量的)として与えた。

【 0 2 6 6】

【化 8 1】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.83 (s, 3H), 7.69 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 3H), 4.30 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.60 – 3.57 (m, 2H), 3.56 – 3.48 (m, 8H), 3.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.98 – 2.92 (m, 2H).

【 0 2 6 7】

20wt% 残留溶媒。

LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 415 [MH^+], R_t = 0.89分、UV純度 = 92%。

【 0 2 6 8】

(中間体26 - (9H-フルオレン-9-イル)メチル N-[(14S,15R)-12-[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]-14,15-ジヒドロキシ-15-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデカン-1-イル]カルバメート;ギ酸の合成)

10

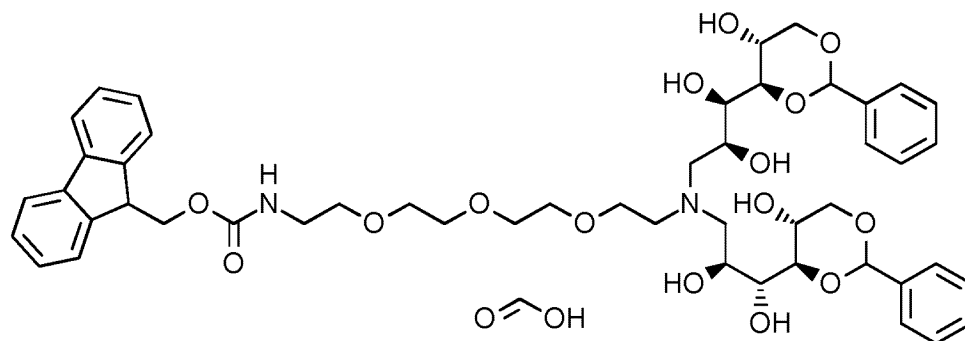
20

30

40

50

【化 8 2】



10

【 0 2 6 9】

AcOH(737 μ L、12.9mmol)を、MeOH(30ml)中の(9H-フルオレン-9-イル)メチル N-(2-{2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エトキシ}エチル)カルバメート塩酸塩、中間体25(75%、1.57g、3.22mmol)及び4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(3.46g、12.9mmol)の溶液へ添加した。反応物を、RTで45分間攪拌した。NaCNBH₃(809mg、12.9mmol)を、50分間かけて少量ずつ添加した。生じた溶液をRTで40時間攪拌した。反応混合物を、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(1.73g、6.45mmol)、AcOH(368 μ L、6.43mmol)及びMeOH(10ml)により処理した。この反応物を、RTで1時間攪拌し、次にNaCNBH₃(403mg、6.41mmol)を、20分間かけて少量ずつ添加した。MeOH(10ml)を添加し、次に反応混合物を、RTで70時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液(100ml)を、5分間かけて少量ずつ添加し、次にEtOAc(100ml)を添加した。これらの相を分離し、次に水相を、EtOAc(3 \times 30ml)により抽出した。一緒にした有機相を、飽和NaHCO₃水溶液(2 \times 50ml)、ブライン(50ml)で洗浄し、次にMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮し、茶色ゴム質(3.86g)として与えた。粗製の物質の一部(2g)を、C18(120g、Ultra)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムは、MeCN : H₂O + 0.1%ギ酸により、以下の勾配を用いて溶離した(% MeCN、カラム体積) : 10%、2CV ; 10 ~ 31%、8CV ; 31%、4.5CV ; 31 ~ 35%、1.5CV ; 35 ~ 47%、1CV ; 47 ~ 61%、1.5CV ; 100%、2CV。残留する粗製の物質は、C18(120g、Ultra)上でフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムは、MeCN : H₂O + 0.1%ギ酸により、以下の勾配を用いて溶離した(% MeCN、カラム体積) : 10%、2CV ; 10 ~ 27%、4CV ; 27%、0.5CV ; 27 ~ 68%、9CV ; 68%、0.5CV ; 68 ~ 78%、2CV ; 78 ~ 100%、1.5CV ; 100%、1CV。両方のカラムからの所望のフラクションを一緒にし、真空において濃縮し、明茶色樹脂(1.30g、48%)として与えた。

20

30

【 0 2 7 0】

【化 8 3】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 4H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 8H), 5.52 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.28 – 4.15 (m, 5H), 3.98 – 3.88 (m, 4H), 3.75 (dd, *J* = 9.4, 2.3 Hz, 2H), 3.67 – 3.44 (m, 14H), 3.40 – 3.33 (m, 4H), 3.31 – 3.21 (m, 4H).

40

【 0 2 7 1】

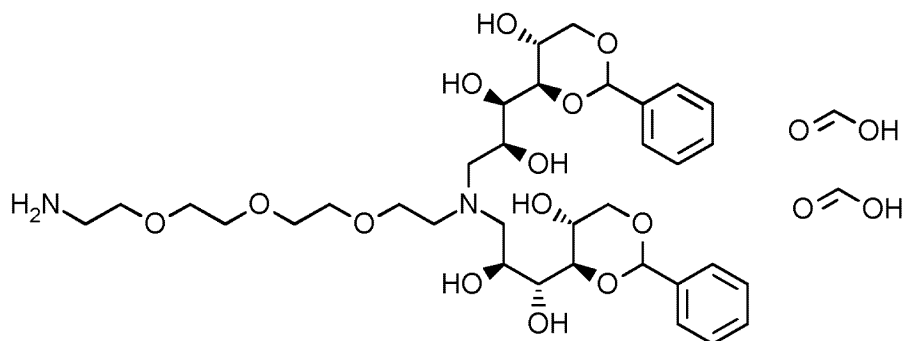
LC/MS(システムA) : *m/z* (ESI⁺) = 919 [MH⁺], *R*_t = 1.02分、UV純度 = 93%。

【 0 2 7 2】

(中間体27 - (14*S*,15*R*)-1-アミノ-12-[(2*S*,3*R*)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4*R*,5*R*)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]-15-[(4*R*,5*R*)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデカン-14,15-ジオール;ピス(ギ酸)の合成)

50

【化 8 4】



10

【 0 2 7 3】

ピペリジン(1.34ml、13.6mmol)を、THF(15ml)中の(9H-フルオレン-9-イル)メチル N-[(14S,15R)-12-[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]-14,15-ジヒドロキシ-15-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデカン-1-イル]カルバメート;ギ酸、中間体26(93%、1.25g、1.20mmol)の攪拌溶液へ添加した。生じた溶液を、RTで6時間攪拌し、次に真空において濃縮した。こうして得られた残渣を、音波処理により、Et₂O(10ml)中に懸濁した。上清をデカントし、次にこのプロセスを、更なるEt₂O(10ml)により繰り返した。こうして得られた残渣を、C18(120g、Ultra)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN:H₂O+0.1%ギ酸により、以下の勾配を使用し溶離した(% MeCN、カラム体積): 10%、2CV; 10~13%、1.5 CV; 13%、2.5CV; 13~22%、5.5CV; 22~60%、5.5CV; 60~83%、2CV; 100%、2CV。所望のフラクションを一緒にし、真空において濃縮し、生成物を黄色固形物(849mg、89%)として与えた。

20

【 0 2 7 4】

【化 8 5】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.28 (m, 6H), 5.53 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 10.7, 5.4 Hz, 2H), 4.20 – 4.12 (m, 2H), 3.97 – 3.87 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 2H), 3.70 – 3.54 (m, 14H), 3.29 – 3.19 (m, 3H), 3.16 – 3.08 (m, 2H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.98 – 2.86 (m, 2H).

30

【 0 2 7 5】

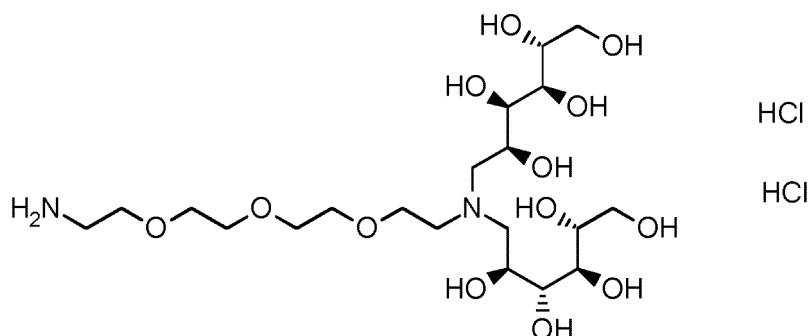
LC/MS(システムA): m/z (ESI⁺) = 697 [MH⁺], R_t = 0.74分、UV純度 = 100%。

【 0 2 7 6】

(中間体28 - (14S,15R,16R,17R)-1-アミノ-12-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]-3,6,9-トリオキサ-12-アザオクタデカン-14,15,16,17,18-ペントール二塩酸塩の合成)

40

【化 8 6】



10

【 0 2 7 7】

HCl水溶液(2M、10ml、20mmol)中の(14S,15R)-1-アミノ-12-[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]-15-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデカン-14,15-ジオール;ビス(ギ酸)、中間体27(845mg、1.07mmol)の溶液を、RTで5.5時間攪拌し、次に真空において濃縮した。こうして得られた残渣を、水(15ml)中に再溶解し、次に凍結乾燥させ、淡黄色ゴム質(660mg、96%の推定純度に基づき定量的)として与えた。

20

【 0 2 7 8】

【化 8 7】

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 4.30 – 4.22 (m, 2H), 3.96 – 3.91 (m, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 4H), 3.81 – 3.63 (m, 17H), 3.59 – 3.48 (m, 5H), 3.26 – 3.20 (m, 2H).

【 0 2 7 9】

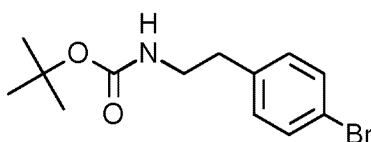
LC/MS(システムC) : m/z (ESI^+) = 521 [MH^+], R_t = 0.33分、ELS純度 = 100%。

【 0 2 8 0】

(中間体29 - tert-ブチル N-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]カルバメートの合成)

30

【化 8 8】



【 0 2 8 1】

ジ-tert-ブチルジカーボネート(3.93g、18.0mmol)を、THF(20 ml)中の2-(4-ブロモフェニル)エタンアミン(3.00g、15.0mmol)の冷却した(0)攪拌溶液へ添加した。生じた溶液を、RTまで温め、次にRTで18時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc(30ml)と飽和 NaHCO_3 水溶液(50ml)の間で分配した。これらの相を分離し、次に水相を、EtOAc(15ml)により抽出した。一緒にした有機相を、ブライン(50ml)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、次に真空において濃縮した。粗製の物質を、最少容積の CH_2Cl_2 中に溶解し、シリカに予め吸着させ、その後シリカカラム(25g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。このカラムを、EtOAc : ヘプタンにより、以下の勾配を用いて溶離した(% EtOAc、カラム体積) : 0%、1CV ; 0~8%、2.5CV ; 8~12%、1CV ; 12%、3.5CV ; 12~27%、5.5CV ; 27~30%、0.5CV ; 30%、2CV ; 30~90%、4CV ; 100%、1CV。所望のフラクションを一緒にし、真空において濃縮し、生成物を白色固形物(3.99g、88%)として与えた。

40

50

【 0 2 8 2 】

【 化 8 9 】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.86 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 1.41 – 1.26 (m, 9H).

【 0 2 8 3 】

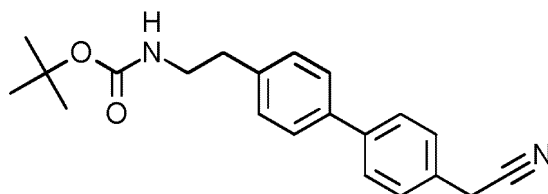
LC/MS(システムA): R_t = 1.27分、UV純度 = 99%。

【 0 2 8 4 】

(中間体30 - tert-ブチル N-{2-[4'-(シアノエチルメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]エチル}カルバメートの合成)

10

【 化 9 0 】



【 0 2 8 5 】

20

1,4-ジオキサン(105ml)中のtert-ブチル N-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]カルバメート、中間体29(4.09g、13.6mmol)、[4-シアノメチル]フェニル]ボロン酸(2.63g、16.4mmol)及び K_2CO_3 (5.65g、40.9mmol)の混合物を、窒素流れを5分間この混合物を通して泡立てることにより、脱気した。 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (445mg、0.545mmol)を添加し、脱気を、さらに5分間続けた。反応混合物を、80 で15時間加熱し、次に100 で7時間加熱した。この反応物を、RTまで冷却し、次に K_2CO_3 (3.76g、27.2mmol)で再処理し、5分間脱気した。 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (445mg、0.545mmol)を添加し、次に混合物を、さらに5分間脱気した。生じた混合物を、100 で24時間加熱し、次にRTまで冷却した。反応物を、 K_2CO_3 (1.88g、13.6mmol)及び[4-シアノメチル]フェニル]ボロン酸(0.88g、5.5mmol)により再処理し、次に10分間脱気した。 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (445mg、0.545mmol)を添加し、次にこの混合物を、さらに5分間脱気した。この反応物を、100 で18時間加熱し、次にRTまで冷却した。反応混合物を濾過し、次に収集した固形物を、EtOAc(50ml)で洗浄した。一緒にした濾液を真空において濃縮した。残渣を、EtOAc:ヘプタン(1:1)中に再溶解し、次にシリカパッドを通して濾過した。パッドを、EtOAc:ヘプタン(1:1、200ml)によりすすいだ。濾液を真空において濃縮し、帯黄白色固形物(3.94g)として与えた。このシリカパッドを、さらにEtOAc(200ml)ですすぎ、茶色固形物(1.68g)として与えた。EtOAc濾液からの茶色固形物を、シリカ上に予め吸着させ、次にシリカカラム(50g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。このカラムを、EtOAc:ヘプタンにより、以下の勾配を使用し溶離した(%EtOAc、カラム体積): 0%、1CV; 0~30%、11CV; 30%、20CV; 30~45%、4.5CV; 45%、7.5CV; 45~50%、1CV; 50%、15CV。所望のフラクションを一緒にし、真空において濃縮し、帯黄白色固形物(1.00g、21%)として与えた。

30

40

【 0 2 8 6 】

【 化 9 1 】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.17 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.44 – 1.29 (m, 9H).

【 0 2 8 7 】

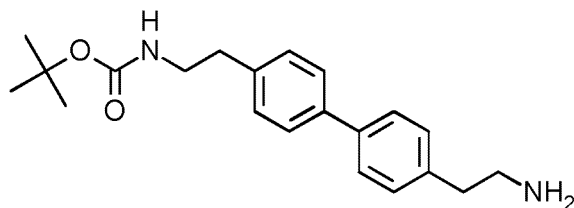
50

LC/MS(システムA) : $R_t = 1.27$ 分、UV純度 = 97 %。

【 0 2 8 8 】

(中間体31 - tert-ブチル N-{2-[4'-(2-アミノエチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]エチル}カルバメートの合成)

【化 9 2】



10

【 0 2 8 9 】

EtOH(15mL)及びDMF(5mL)中のtert-ブチル N-{2-[4'-(シアノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]エチル}カルバメート、中間体30(570mg、1.69mmol)、アンモニア水溶液(35%、0.5ml)及び水性ラネーニッケルスラリー(50%、2ml)の混合物を、水素大気下で18時間撹拌した。反応混合物を、セライトパッドを通して濾過した。このパッドを、EtOH(50ml)及びMeOH(100ml)ですすぎ、次に一緒にした濾液を、真空において濃縮した。残渣を、ヘプタン(3 × 100ml)と共沸し、次に真空において乾燥させ、生成物を帯黄白色固形物(515mg、84%)として与えた。

20

【 0 2 9 0 】

【化 9 3】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60–7.50 (m, 4H), 7.31–7.22 (m, 4H), 6.89 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.19–3.13 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.43–1.29 (m, 9H).

【 0 2 9 1 】

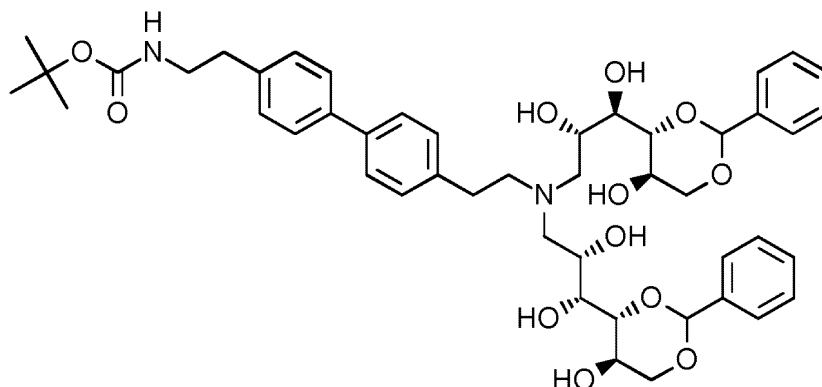
LC/MS(システムA) : m/z (ESI $^+$) = 341 [MH^+], $R_t = 0.93$ 分、UV純度 = 94 %。

30

【 0 2 9 2 】

(中間体32 - tert-ブチル N-{2-[4'-(2-{ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}エチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]エチル}カルバメートの合成)

【化 9 4】



40

【 0 2 9 3 】

AcOH(0.33ml、5.8mmol)を、MeOH(50ml)中のtert-ブチル N-{2-[4'-(2-アミノエチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]エチル}カルバメート、中間体31(94%、515mg、1.42

50

mmol)及び4,6-O-デンプンジリデン-D-グルコピラノース(1.58g、5.89mmol)の溶液へ添加した。この反応物を、RTで50分間撹拌放置し、次にNaCNBH₃(370mg、5.89mmol)を、25分間かけて少量ずつ添加した。生じた溶液を、RTで24時間撹拌した。更なる4,6-O-デンプンジリデン-D-グルコピラノース(790mg、2.94mmol)、AcOH(0.17ml、3.0mmol)及びMeOH(50ml)を添加し、次に反応物を、RTで40分間撹拌放置した。NaCNBH₃(185mg、2.94mmol)を、20分間かけて少量ずつ添加し、次に反応物を、RTで68時間撹拌放置した。更なる4,6-O-デンプンジリデン-D-グルコピラノース(790mg、2.94mmol)、AcOH(0.17ml、3.0mmol)及びMeOH(50ml)を添加し、次に反応物を、RTで30分間撹拌放置した。NaCNBH₃(185mg、2.94mmol)を、20分間かけて少量ずつ添加し、次に反応物を、RTで18時間撹拌放置した。更なる4,6-O-デンプンジリデン-D-グルコピラノース(790mg、2.94mmol)及びMeOH(25ml)を添加し、次に反応物を40℃で18時間加熱した。反応混合物を、RTまで冷却し、次に飽和NaHCO₃水溶液(40ml)を、15分間かけて部分に分けて添加した。生じた混合物を、RTで30分間撹拌し、次に固形物を濾過により収集し、水(10ml)ですすぎ、次に真空において乾燥した。こうして得られた粗製の固形物質を、C18(120g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN:H₂O+0.1%NH₄OHにより、以下の勾配を用い溶離した(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~59%、10CV;59%、2CV;59~100%、8CV;100%、2CV。所望のフラクションを一緒にし、真空において濃縮し、生成物を白色固形物(932mg、78%)として与えた。

10

【0294】

20

【化95】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.57–7.49 (m, 2H), 7.46–7.37 (m, 6H), 7.34–7.29 (m, 6H), 7.28–7.23 (m, 2H), 7.09–7.01 (m, 2H), 6.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.14 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.50–4.40 (m, 4H), 4.12 (dd, *J* = 10.5, 5.3 Hz, 2H), 3.87–3.75 (m, 4H), 3.75–3.69 (m, 2H), 3.67–3.60 (m, 2H), 3.50 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.21–3.10 (m, 2H), 2.82–2.65 (m, 8H), 2.57 (dd, *J* = 12.9, 8.9 Hz, 2H), 1.43–1.29 (m, 9H).

【0295】

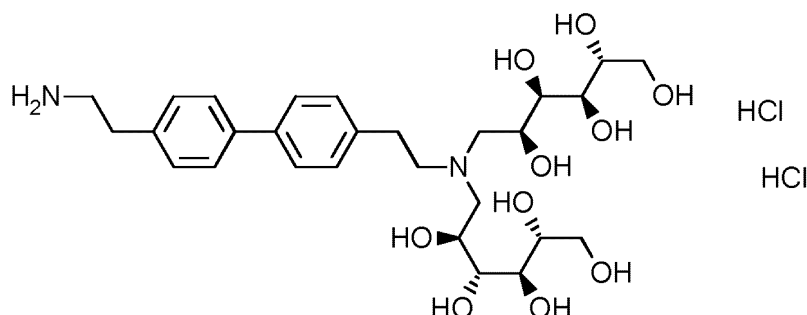
LC/MS(システムB): *m/z* (ESI⁺) = 845 [MH⁺], *R*_t = 4.80分、UV純度 = 100%。

30

【0296】

(中間体33 - (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-({2-[4'-(2-アミノエチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]エチル}[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ)ヘキサン-1,2,3,4,5-ペンツール二塩酸塩の合成)

【化96】



40

【0297】

HCl水溶液(2M、8.5ml、17mmol)中のtert-ブチル N-{2-[4'-(2-{ビス[(2*S*,3*R*)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4*R*,5*R*)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}エチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]エチル}カルバメート、中間体32(932mg、1.10mmol)の懸濁液を、RTで24時間撹拌し、次に更なるHCl水溶液(2M、8.5ml、17mmol)

50

を添加した。この反応物を、RTでさらに24時間攪拌放置した。反応混合物を、40℃で4時間加熱し、真空において濃縮した。こうして得られた残渣を、水(15ml)に溶解させ、次に凍結乾燥させ、生成物を白色樹脂(753mg、94%の推定純度に基づき定量的)として与えた。

【0298】

【化97】

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7.77–7.70 (m, 4H), 7.53–7.48 (m, 2H), 7.48–7.43 (m, 2H), 4.30–4.19 (m, 2H), 3.87–3.61 (m, 12H), 3.61–3.45 (m, 4H), 3.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.29–3.16 (m, 2H), 3.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H).

10

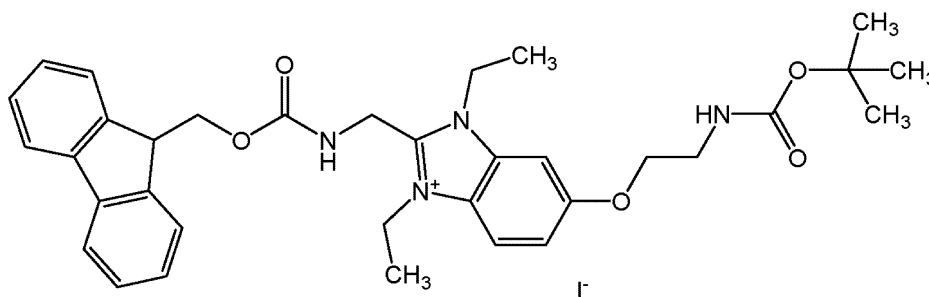
【0299】

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 569 [MH^+], $R_t = 0.15$ 分、ELS純度 = 100%。

【0300】

(中間体58 - 6-(2-([(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ)エトキシ)-1,3-ジエチル-2-([(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ)メチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨードの合成)

【化98】



20

【0301】

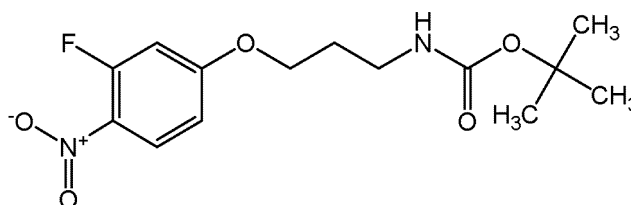
中間体58を、文献の手順(US 2015/0018313 A1)に従い合成した。

30

【0302】

(中間体60 - tert-ブチル N-[3-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)プロピル]カルバメートの合成)

【化99】



40

【0303】

アセトン(15ml)中の3-フルオロ-4-ニトロフェノール(2.50g、15.9mmol)、tert-ブチル (3-ブロモプロピル)カルバメート(3.98g、16.7mmol)及び K_2CO_3 (2.64g、19.1mmol)の懸濁液を、60℃で18時間攪拌した。反応混合物を真空において濃縮し、次に残渣を、EtOAc(50ml)と水(50ml)の間で分配した。これらの相を分離し、次に有機相を、水(2×50ml)及びブライン(50ml)で抽出し、次に Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空において濃縮し、生成物を粘稠なオレンジ色油状物(4.65g、84%)として与えた。

【0304】

50

【化 1 0 0】

^1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) δ 8.14 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 13.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.07 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.84 (p, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

【 0 3 0 5】

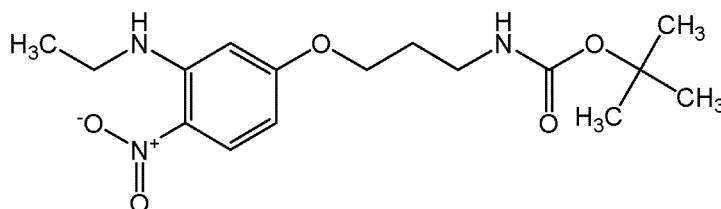
LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = $R_t = 1.22$ 分、UV純度 = 90%。

【 0 3 0 6】

(中間体61 - tert-ブチル N-{3-[3-(エチルアミノ)-4-ニトロフェノキシ]プロピル}カルバメートの合成)

10

【化 1 0 1】



【 0 3 0 7】

20

THF中のエチルアミン溶液(2.0M、10ml、20mmol)を、THF(30ml)中のtert-ブチル N-[3-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)プロピル]カルバメート、中間体60(90%、4.65g、13.3mmol)及び K_2CO_3 (2.20g、16.0mmol)の混合物へ添加した。反応混合物を、RTで16時間攪拌し、次に追加のTHF中のエチルアミン溶液(2.0M、3.0ml、6.0mmol)を添加した。反応混合物を、RTでさらに70時間攪拌放置し、次に濾過した。フィルターパッドを、EtOAcですすぎ、次に一緒にした濾液を、水(150ml)で抽出した。有機相を、水(150ml)及びブライン(150ml)で洗浄し、次に Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空において濃縮し、生成物を粘稠な黄色/オレンジ色油状物(4.69g、93%)として与えた。

【 0 3 0 8】

【化 1 0 2】

30

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.30 – 6.27 (m, 2H), 4.09 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 3.08 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.84 (p, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【 0 3 0 9】

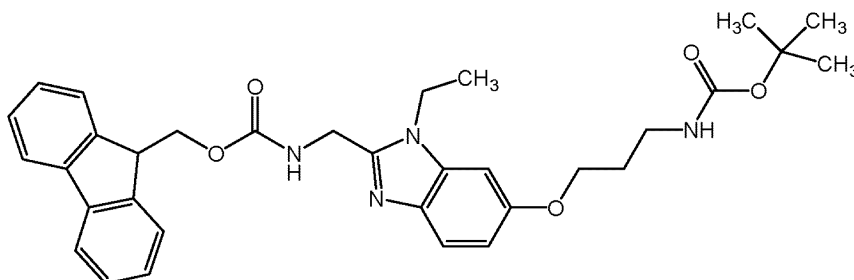
LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = $R_t = 1.30$ 分、 $m/z = 340$ [MH^+]、UV純度 = 90%。

【 0 3 1 0】

(中間体62 - (9H-フルオレン-9-イル)メチル N-{[6-(3-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}プロポキシ)-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル]メチル}カルバメートの合成)

40

【化 1 0 3】



50

【 0 3 1 1 】

パラジウムカーボン(10wt%、662mg)を、EtOH(60ml)中のtert-ブチル N-{3-[3-(エチルアミノ)-4-ニトロフェノキシ]プロピル}カルバメート、中間体61(90%、4.69g、12.4mmol)の溶液へ添加した。生じた混合物を、水素大気下、20時間撹拌した。反応混合物を、セライトパッドを通して濾過し、次に濾液を真空において濃縮した。残渣を、DMF(10ml)中に溶解し、フェニレンジアミン中間体の溶液を生じた。DMF(20ml)中のFmoc-グリシン(3.88g、13.1mmol)、HATU(5.20g、13.7mmol)及びDIPEA(4.3ml、25mmol)の溶液を、RTで0.5時間撹拌した。フェニレンジアミンDMF溶液を、次に添加し、生じた溶液を、RTで1時間撹拌した。追加のFmoc-グリシン(2.00g、6.73mmol)及びHATU(2.50g、6.57mmol)を、次に添加し、この反応物を、RTでさらに45分間撹拌放置した。反応混合物を、EtOAc(100ml)と水(100ml)の間で分配した。これらの相を分離し、次に有機相を、水(2×100ml)及びブライン(100ml)で洗浄し、次にNa₂SO₄上で乾燥させ、真空において濃縮し、赤色固形物として与えた。こうして得られた固形物を、AcOH(20ml)中に溶解し、次に60℃で16時間加熱した。この反応物を、RTまで冷却し、次に真空において濃縮した。こうして得られた残渣を、飽和NaHCO₃水溶液で、pH9まで処理し、次にEtOAc(250ml)と水(250ml)の間で分配した。これらの相を分離し、次に有機相を、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空において濃縮した。粗製の物質を、シリカカラム(340g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムは、CH₂Cl₂ : MeOHにより、以下の勾配を用い溶離した(% MeOH、カラム体積) : 0%、1CV ; 0~3.3%、7CV ; 3.3%、1CV ; 3.3~4.5%、2CV。所望のフラクションを一緒にし、蒸発させ、生成物を淡オレンジ色固形物(4.73g、53%)として与えた。

10

20

【 0 3 1 2 】

【 化 1 0 4 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.42 (dt, *J* = 13.6, 8.0 Hz, 3H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.93 – 6.85 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.24 – 4.16 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.11 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.89 – 1.82 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

30

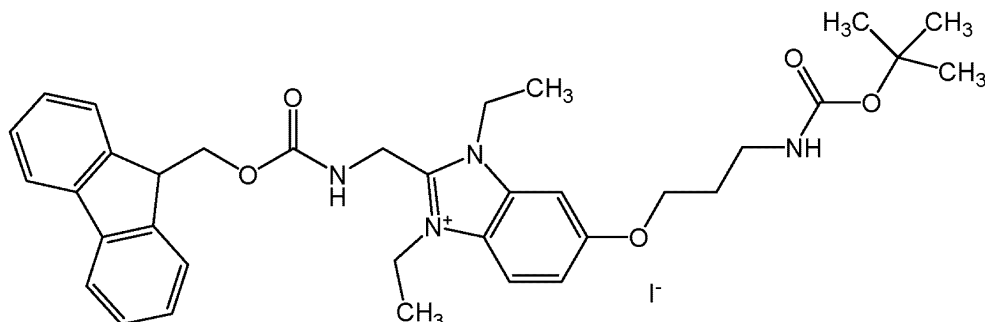
【 0 3 1 3 】

LC/MS(システムA) : *m/z* (ESI⁺) = *R*_t = 1.18分、*m/z* = 571 [MH⁺]、UV純度 = 80%。

【 0 3 1 4 】

(中間体63 - 6-(3-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}プロポキシ)-1,3-ジエチル-2-[(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル]アミノ)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨードの合成)

【 化 1 0 5 】



40

【 0 3 1 5 】

THF(15ml)中の(9H-フルオレン-9-イル)メチル N-{[6-(3-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}プロポキシ)-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル]メチル}カルバメート

50

、中間体62(80%、1.50g、2.10mmol)及びヨードエタン(1.69ml、21.0mmol)の混合物を、マイクロ波照射下、120 で1.5時間加熱した。反応混合物を、真空において濃縮し、次に粗製の物質を、シリカカラム(100g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、CH₂Cl₂ : MeOHにより、以下の勾配を使用し溶離した(% MeOH、カラム体積) : 0%、1CV ; 0~3.4%、7CV ; 3.4~4.3%、2CV、4.3~6.0%、2CV。所望のフラクションを一緒にし、蒸発させ、生成物を淡オレンジ色泡状物(1.03g、61%)として与えた。

【0316】

【化106】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 3H), 6.93 – 6.88 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.55 – 4.47 (m, 6H), 4.22 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.37 – 1.31 (m, 15H).

10

【0317】

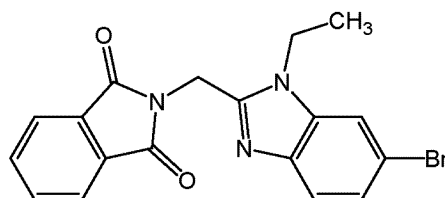
LC/MS(システムA) : *m/z* (ESI⁺) = *R*_t = 1.15分、*m/z* = 599 [M⁺]、UV純度 = 90%。

【0318】

(中間体65 - 2-[(6-ブロモ-1-エチル-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-1,3-ジオンの合成)

20

【化107】



【0319】

DMF(150ml)中のN-フタロイルグリシン(13.1g、63.8mmol)、TBTU(21.5g、67.0mmol)及びトリエチルアミン(14.1ml、79.1mmol)の混合物を、RTで45分間撹拌した。THF(50ml)中の5-ブロモ-1-*N*-エチルベンゼン-1,2-ジアミン(13.1g、60.9mmol)の溶液を添加し、生じた混合物を、RTで18時間撹拌した。反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(400ml)上に添加した。生じた沈殿を、濾過により収集し、次に水で洗浄し、真空下で乾燥させ、中間体を明灰色固形物として与えた。こうして得られた固形物を、酢酸(150ml)へ少量ずつ添加した。生じた懸濁液を、100 で2.5時間加熱し、次にRTまで冷却した。反応混合物を、真空において濃縮し、次に残渣を、EtOAc(300ml)と水(300ml)の間で分配した。生じた沈殿を濾過により収集し、EtOAc(200ml)及び水(200ml)で洗浄し、次に真空下で乾燥させ、生成物をピンク色固形物(17.9g、76%)として与えた。

30

40

【0320】

【化108】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (dd, *J* = 5.6, 3.0 Hz, 2H), 7.93 – 7.88 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

【0321】

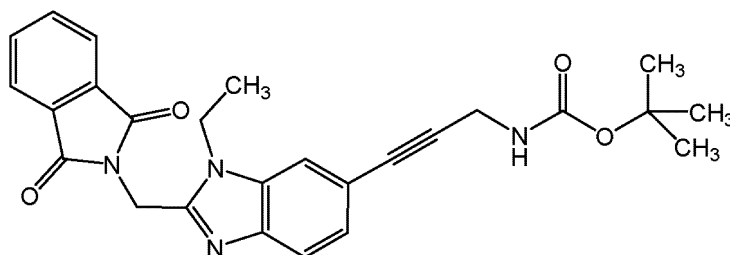
LC/MS(システムA) : *m/z* (ESI⁺) = 384 [M(⁷⁹Br)H⁺]、386 [M(⁸¹Br)H⁺]、*R*_t = 1.12分、UV純度 = 100%。

50

【 0 3 2 2 】

(中間体66 - tert-ブチル N-(3-{2-[(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)メチル]-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-イル}プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートの合成)

【 化 1 0 9 】



10

【 0 3 2 3 】

CuI(0.25g、1.29mmol)を、DMF(60ml)中の2-[(6-ブromo-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン、中間体65(5.00g、13.0mmol)及びtert-ブチル N-(プロパ2-イン-1-イル)カルバメート(2.40g、15.5mmol)の溶液へ添加した。窒素を、反応混合物を通して5分間泡立て、次にPd(PPh₃)₄(0.74g、0.64mmol)を添加し、引き続きトリエチルアミン(2.92ml、19.3mmol)を添加した。反応混合物を、65 で24時間加熱し、次に真空において濃縮した。粗製の物質を、シリカカラム(100g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、EtOAc : ヘプタンにより、10カラム体積にわたり、0 : 100から50 : 50まで直線性に増加する勾配により溶離した。所望のフラクションを一緒にし、蒸発させ、生成物を黄色泡状物(2.45g、39%)として与えた。

20

【 0 3 2 4 】

【 化 1 1 0 】

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 - 7.88 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

30

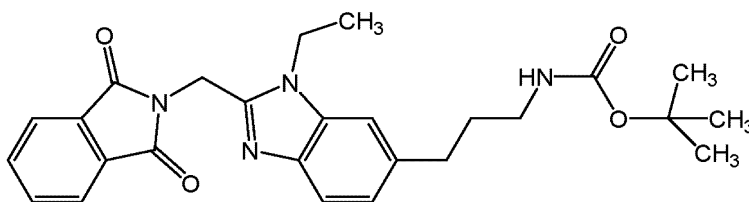
【 0 3 2 5 】

LC/MS(システムA) : *m/z* (ESI⁺) = 459 [MH⁺], *R*_t = 1.17分、UV純度 = 95%。

【 0 3 2 6 】

(中間体67 - tert-ブチル N-(3-{2-[(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)メチル]-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-イル}プロピル)カルバメートの合成)

【 化 1 1 1 】



40

【 0 3 2 7 】

パラジウムカーボン(10wt%、557mg)を、EtOH(120ml)中のtert-ブチル N-(3-{2-[(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)メチル]-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-イル}プロパ2-イン-1-イル)カルバメート、中間体66(2.4g、5.23mmol)の溶液へ添加した。反応混合物を、水素大気下、RTで48時間撹拌した。この反応物に、

50

パラジウムカーボン(10wt%、278mg)を再投入し、水素大気下、RTで24時間撹拌した。この反応物に、パラジウムカーボン(10wt%、278mg)を再投入し、水素大気下、RTでさらに24時間撹拌した。反応混合物を、セライトパッドを通して濾過した。このセライトパッドを、EtOH(100ml)、MeOH(100ml)、EtOAc(100ml)、及びDMF(5ml)ですすいだ。一緒にした濾液を、真空において濃縮し、次に粗製の物質を、シリカカラム(25g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、EtOAc：ヘプタンにより、10カラム体積にわたり、0：100から75：25まで直線性に増加する勾配により溶離した。所望のフラクションを一緒にし、蒸発させ、生成物を明黄色固形物(1.20g、43%)として与えた。

【0328】

10

【化112】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.69- 2.63 (m, 2H), 1.71 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.40-1.35 (m, 12H).

【0329】

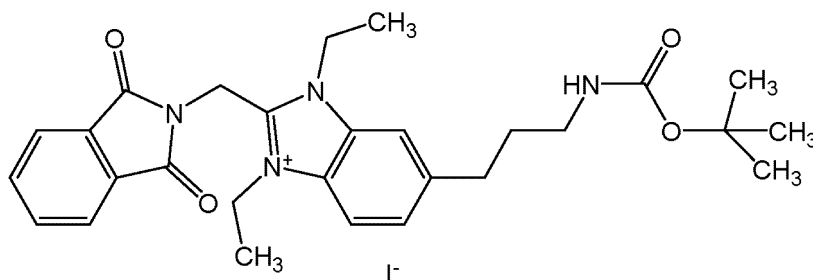
LC/MS(システムA) : m/z (ESI $^+$) = 463 [MH^+]、 R_t = 1.07分、UV純度 = 86%。

【0330】

20

(中間体68 - 6-(3-([(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ)プロピル)-2-[(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)メチル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨードの合成)

【化113】



30

【0331】

ヨードエタン(1.04ml、13.0mmol)を、加圧チューブ内で、MeCN(18ml)中のtert-ブチル N-(3-{2-[(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)メチル]-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-イル}プロピル)カルバメート、中間体67(86%、1.20g、2.23mmol)の溶液へ添加した。チューブを密封し、110 で4時間加熱した。この反応物を、RTまで冷却し、次にヨードエタン(1.04ml、13.0mmol)を添加し、次に反応物を110 でさらに4時間加熱した。反応混合物を、RTまで冷却し、次に真空において濃縮し、生成物を茶色固形物(1.52g、>99%)として与えた。

40

【0332】

【化114】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 3H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.58(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.70-4.66 (m, 4H), 2.93 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.4Hz, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.44 - 1.40 (m, 6H), 1.37 (s, 9H).

【0333】

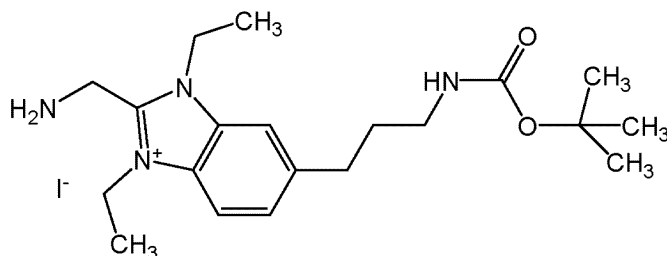
50

LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 491 [M^+]、 R_t = 1.08分、UV純度 = 91%。

【0334】

(中間体69 - 2-(アミノメチル)-6-(3-([(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}プロピル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨードの合成)

【化115】



10

【0335】

ヒドラジン水和物(609 μl 、12.5mmol)を、加圧チューブ内で、MeOH(20ml)中の6-(3-([(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}プロピル)-2-[(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)メチル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体68(91%、1.52g、2.23mmol)の溶液へ添加した。チューブを密封し、次に75℃で3時間加熱した。反応混合物を、RTまで冷却し、次に真空において濃縮した。残渣を、 CH_2Cl_2 : MeOH(9 : 1、20ml)中に懸濁させ、次に濾過した。濾液を真空において濃縮し、生成物を黄色泡状物(1.21g、89%)として与えた。

20

【0336】

【化116】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 2.93 (app. q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 6H), 1.37 (s, 9H).

【0337】

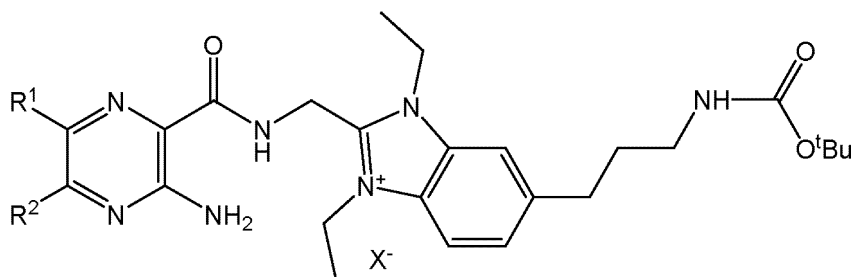
LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 361 [M^+]、 R_t = 0.81分、UV純度 = 80%。

30

【0338】

中間体69は、一般式(IV)の化合物と反応させ、下記式の化合物を生じることができる：

【化117】



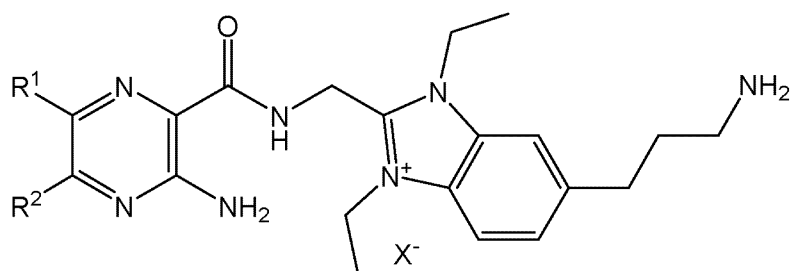
40

【0339】

この化合物は、ジオキサン中のHCl溶液で処理し、保護基を除去し、下記式の化合物を生じることができる：

50

【化 1 1 8】

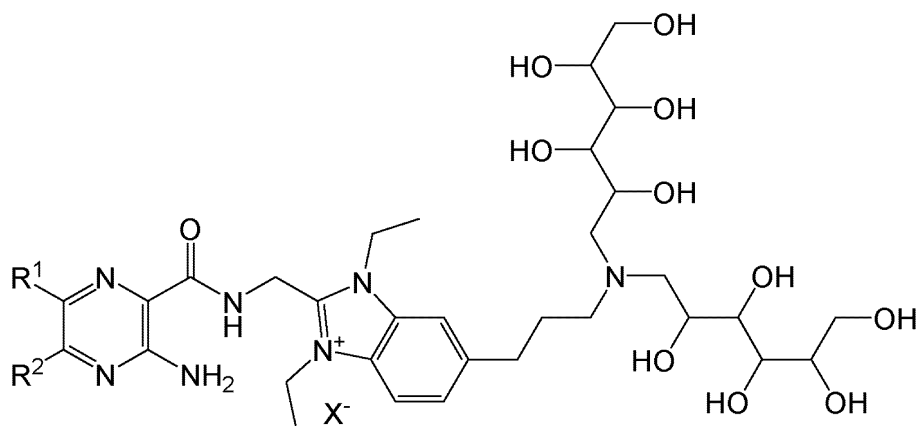


10

【 0 3 4 0】

この化合物は次に、メタノール中の4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース及び酢酸と共に、室温で攪拌し、引き続き NaCNBH_3 を添加する。さらに攪拌した後、ベンジリデン保護された中間体を得られる。これは次に、水性HClで処理し、下記式の生成物を生じることができる：

【化 1 1 9】



20

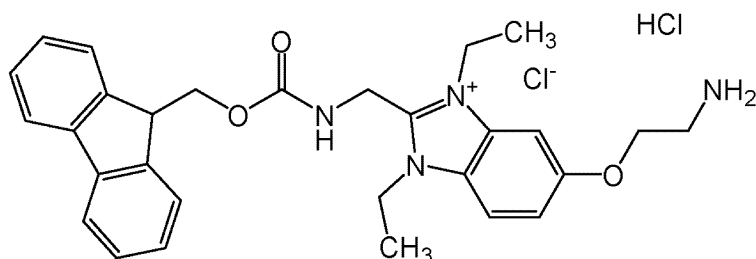
【 0 3 4 1】

同様のプロセスは、本発明者らの同時係属出願WO 2018/096325において説明されている(実施例45参照)。

【 0 3 4 2】

(中間体86 - 5-(2-アミノエトキシ)-1,3-ジエチル-2-([[(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル]アミノ)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩クロリドの合成)

【化 1 2 0】



40

【 0 3 4 3】

ジオキサン中のHCl溶液(4.0M、14ml、56mmol)を、MeCN(50ml)中の6-(2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}エトキシ)-1,3-ジエチル-2-([[(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル]アミノ)メチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体58(4.28g、6.01mmol)の混合物へ添加した。生じた混合物を、RTで20分間攪拌し、次に

50

真空において濃縮し、生成物を茶色/オレンジ色泡状物(3.87g、98%)として与えた。

【0344】

【化121】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.15 (s (br), 3H), 7.99 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.58 – 4.45 (m, 6H), 4.34 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.37 – 1.30 (m, 6H).

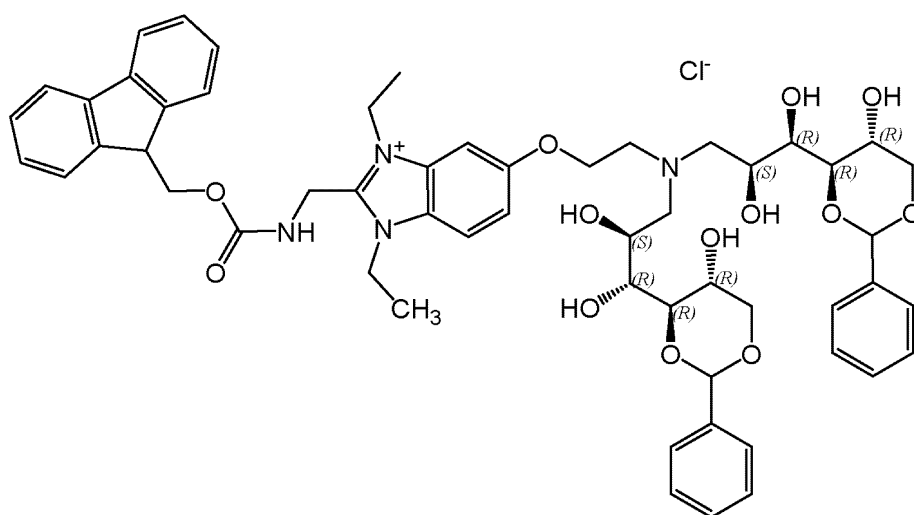
【0345】

LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 485 [M^+], $R_t = 0.84$ 分、UV純度 = 85%。

【0346】

(中間体87 - 5-(2-{ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}エトキシ)-1,3-ジエチル-2-[[{(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムクロリドの合成)

【化122】



【0347】

MeOH(100ml)中の4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(95%、6.67g、23.6mmol)、5-(2-アミノエトキシ)-1,3-ジエチル-2-[[{(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩クロリド、中間体86(85%、3.87g、5.91mmol)及びAcOH(1.35ml、23.6mmol)の混合物を、RTで0.5時間撹拌した。NaCNBH₃(1.48g、23.6mmol)を添加し、次に生じた混合物を、RTで20時間撹拌した。更なるMeOH(40ml)を添加し、次に反応物を、RTでさらに24時間、撹拌放置した。更なるMeOH(80ml)を添加し、次に反応物を、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(95%、1.60g、5.67mmol)、AcOH(0.34ml、5.94mmol)及びNaCNBH₃(0.38g、6.05mmol)で再処理した。この反応物を、RTでさらに92時間撹拌放置し、次に飽和NaHCO₃水溶液(250ml)を添加した。生じた懸濁液を、RTで20分間撹拌した。固形物を濾過により収集し、次に水で洗浄し、真空下で乾燥させ、生成物を淡ピンク色固形物(6.43g、89%)として与えた。

【0348】

10

20

30

40

50

【化 1 2 3】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 4H), 7.37 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 10H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.63 – 4.48 (m, 7H), 4.30 – 4.16 (m, 6H), 4.08 – 4.03 (m, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 5H), 3.91 – 3.86 (m, 1H), 3.78 – 3.73 (m, 3H), 3.67 – 3.56 (m, 4H), 3.16 – 3.06 (m, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 2H), 2.85 – 2.77 (m, 2H), 1.49 – 1.37 (m, 6H).

【 0 3 4 9】

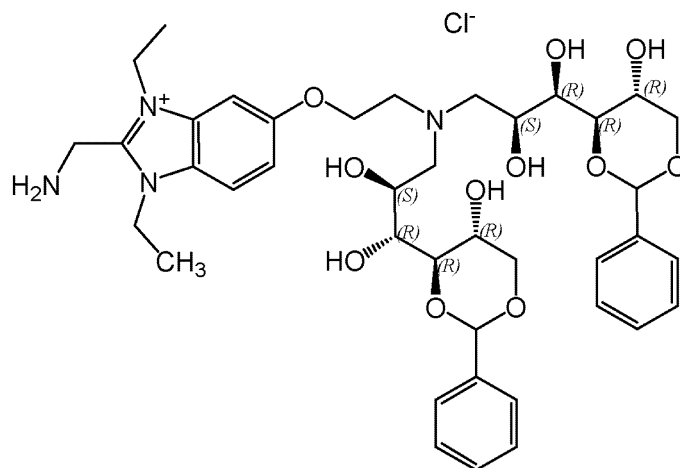
LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 990 [M^+]、496 [$(\text{M}^+) + \text{H}^+$]、 $R_t = 0.93$ 分、UV純度 = 84%。

10

【 0 3 5 0】

(中間体88 - 2-(アミノメチル)-5-(2-{ビス[(2*S*,3*R*)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4*R*,5*R*)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}エトキシ)-1,3-ジエチル-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムクロリド)

【化 1 2 4】



20

【 0 3 5 1】

モルホリン(4.77ml、55.1mmol)を、THF(60ml)中の5-(2-{ビス[(2*S*,3*R*)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4*R*,5*R*)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}エトキシ)-1,3-ジエチル-2-[[[(9*H*-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル]アミノ]メチル]-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムクロリド、中間体87(84%、6.42g、5.26mmol)の攪拌混合物へ添加した。生じた混合物を、RTで4時間攪拌した。反応混合物を、ジエチルエーテル(150ml)で希釈した。生じた懸濁液を、激しく攪拌し、次にこの懸濁液をデカントし、後に粘稠な油状物が残った。更なるジエチルエーテル(80ml)を、この油状物残渣に添加し、次に混合物を音波処理した。生じた懸濁液を再度デカントし、後に粘稠な油状物が残った。このプロセスを、ジエチルエーテル(80ml)により再度繰り返し、次に生じた粘稠な油状物を、真空下で乾燥させ、生成物を淡紫色泡状物(4.39g、85%)として与えた。

30

40

【 0 3 5 2】

【化 1 2 5】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.81 – 7.66 (m, 1H), 7.51 – 7.14 (m, 14H), 5.52 – 5.43 (m, 2H), 4.65 – 4.48 (m, 5H), 4.35 – 4.30 (m, 2H), 4.27 – 4.11 (m, 4H), 4.08 – 3.85 (m, 7H), 3.81 – 3.72 (m, 4H), 3.68 – 3.63 (m, 6H), 3.63 – 3.53 (m, 3H), 3.16 – 3.01 (m, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.84 – 2.80 (m, 6H), 1.57 – 1.45 (m, 6H).

50

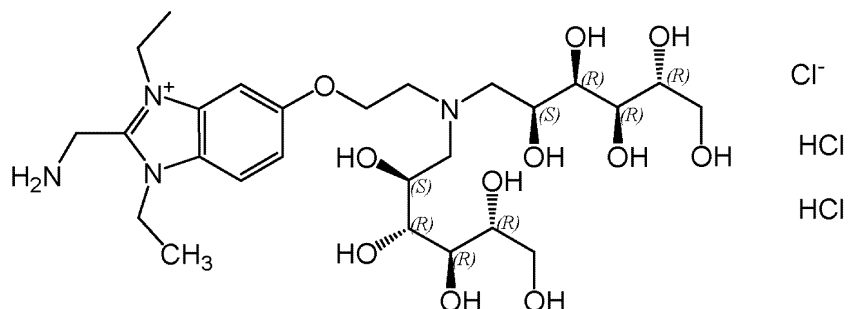
【 0 3 5 3 】

LC/MS(システムA) : m/z (ESI⁺) = 767 [M⁺], R_t = 0.75分、UV純度 = 82%。

【 0 3 5 4 】

(中間体89 - 2-(アミノメチル)-5-(2-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}エトキシ)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム二塩酸塩クロリドの合成)

【 化 1 2 6 】



10

【 0 3 5 5 】

2-(アミノメチル)-5-(2-{ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}エトキシ)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムクロリド、中間体88(82%、1.50g、1.53mmol)及びHCl水溶液(2.0M、25ml、50mmol)の混合物を、RTで1時間撹拌した。反応混合物を真空において濃縮し、次に残渣を、水(10ml)中に溶解し、凍結乾燥させ、生成物を淡紫色泡状物(1.53g、>99%)として与えた。

20

【 0 3 5 6 】

【 化 1 2 7 】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.79 – 4.69 (m, 4H), 4.68 – 4.62 (m, 3H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 4.07 – 3.94 (m, 2H), 3.92 – 3.84 (m, 10H), 3.81 – 3.58 (m, 16H), 3.33 – 3.29 (m, 8H), 3.26 – 3.21 (m, 6H), 1.65 – 1.59 (m, 6H).

30

【 0 3 5 7 】

LC/MS(システムA) : m/z (ESI⁺) = 591 [M⁺], R_t = 0.13分、UV純度 = 70%。

【 0 3 5 8 】

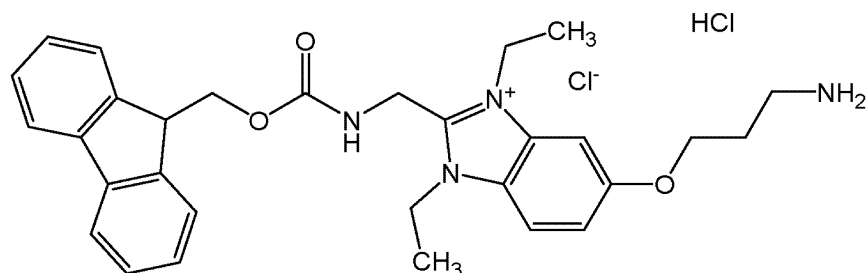
中間体89は、一般式(IV)の化合物と反応させ、一般式(I)の化合物を生じてよい。同様のプロセスは、本発明者らの同時係属出願WO 2018/096325に説明されている(実施例43参照)。

【 0 3 5 9 】

(中間体90 - 5-(3-アミノプロポキシ)-1,3-ジエチル-2-[(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩クロリドの合成)

40

【化 1 2 8】



10

【 0 3 6 0】

ジオキサン中のHCl溶液(4.0M、3.3ml、13mmol)を、MeCN(15ml)中の6-(3-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}プロポキシ)-1,3-ジエチル-2-({[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体63(95%、1.00g、1.31mmol)の混合物へ添加した。反応混合物を、RTで0.5時間攪拌し、次に真空において濃縮し、生成物を粘稠な黄色油状物として与えた(875mg、>99% - 収率は、NMRで観察された15wt%の残留ジオキサンについて補正した)。

【 0 3 6 1】

【化 1 2 9】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.00 – 7.85 (m, 6H), 7.65 – 7.59 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.76 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.58 – 4.46 (m, 6H), 4.27 – 4.19 (m, 3H), 3.05 – 2.95 (m, 2H), 2.12 – 2.06 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

20

【 0 3 6 2】

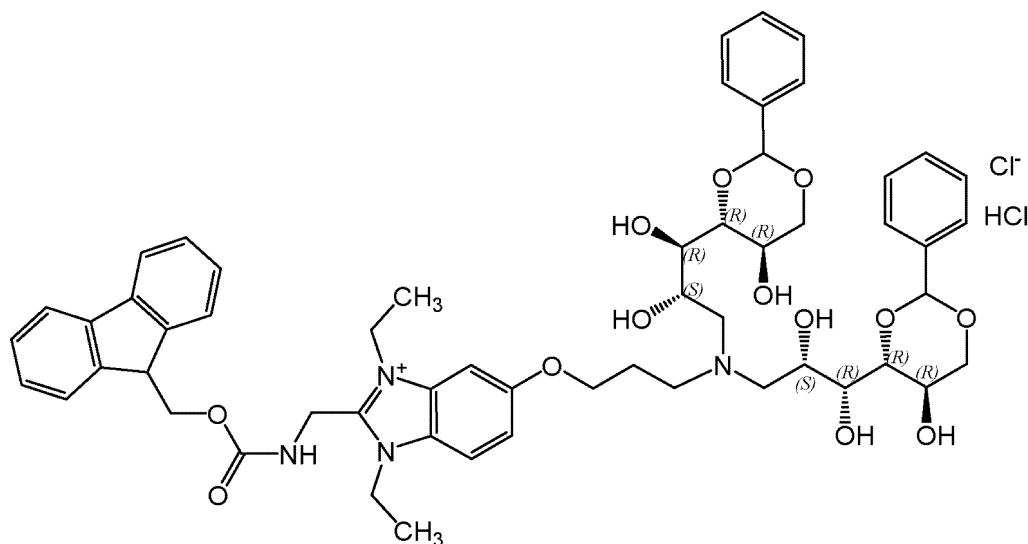
LC/MS(システムA) : m/z (ESI $^+$) = 499 [M^+]、 $R_t = 0.89$ 分、UV純度 = 98%。

【 0 3 6 3】

(中間体91 - 5-(3-{ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}プロポキシ)-1,3-ジエチル-2-({[(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ)メチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩クロリドの合成)

30

【化 1 3 0】



40

【 0 3 6 4】

50

MeOH(25ml)中の4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(1.43g、5.32mmol)、5-(3-アミノプロポキシ)-1,3-ジエチル-2-[(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ}メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩クロリド、中間体90(85%、875mg、1.30mmol)及びAcOH(305 μ l、5.32mmol)の混合物を、RTで0.5時間撹拌した。NaCNBH₃(334mg、5.32mmol)を添加し、次に生じた混合物を、RTで64時間撹拌した。追加の4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(500mg、1.86mmol)及びAcOH(110 μ l、1.92mmol)を添加した。この混合物を、0.5時間撹拌し、次にNaCNBH₃(115mg、1.83mmol)を添加した。生じた混合物を、RTでさらに16時間撹拌した。飽和NaHCO₃水溶液(40ml)を、5分間かけて添加し、その後すぐに白色沈殿が形成された。生じた懸濁液を濾過し、収集した固形物を水で洗浄し、次に真空中で乾燥させ、生成物を白色固形物(1.39g、60%)として与えた。

10

【0365】

【化131】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 3H), 7.64 – 7.57 (m, 3H), 7.48 – 7.19 (m, 26H), 5.46 (dd, *J* = 15.4, 7.6 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.48 (s, 9H), 4.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 4.10 (s, 5H), 3.82 – 3.67 (m, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.32 (s, 6H).

【0366】

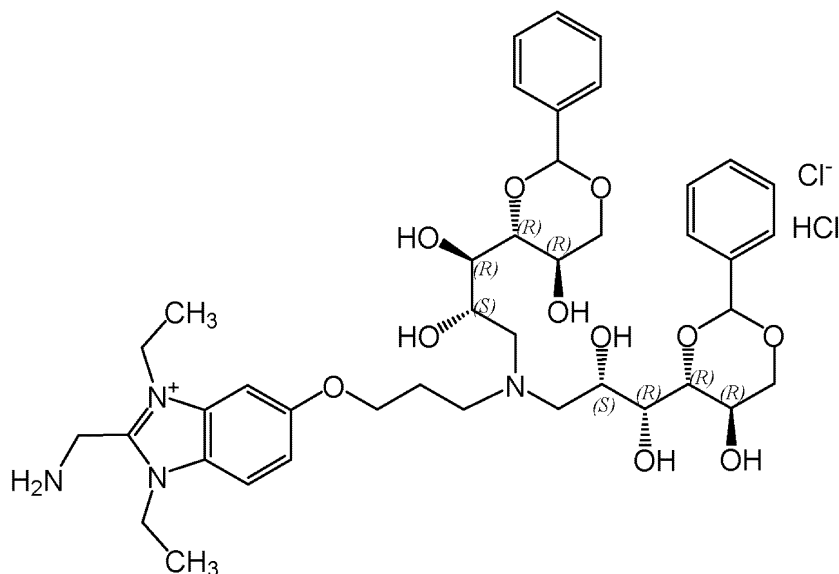
LC/MS(システムA) : *m/z* (ESI⁺) = 503 [(M⁺) + H⁺], *R*_t = 1.00分、UV純度 = 60%。

20

【0367】

(中間体92 - 2-(アミノメチル)-5-(3-{ビス[(2*S*,3*R*)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4*R*,5*R*)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}プロポキシ)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩クロリドの合成)

【化132】



30

40

【0368】

モルホリン(659 μ l、7.62mmol)を、THF(10ml)中の5-(3-{ビス[(2*S*,3*R*)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4*R*,5*R*)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}プロポキシ)-1,3-ジエチル-2-[(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ}メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩クロリド、中間体91(60%、1.32g、0.762mmol)の混合物へ添加した。この混合物を、RTで2.5時間撹拌した。反応混合物を、ジエチルエーテル(20ml)で希釈した。生じた懸濁液を音波処理し、次に懸濁液をデカントし、後に粘稠な油状物が残った。更なるジエチルエーテル(20ml)を油状残渣に添加し、次にこの混合物を音波処理した。生じた懸濁液を再度デカントし、後に粘稠な油状物が残っ

50

た。このプロセスを、ジエチルエーテル(20ml)により再度反復し、次に生じた粘稠な油状物を、真空下で乾燥させ、生成物を淡オレンジ色固形物(639mg、79%)として与えた。

【0369】

【化133】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 5H), 7.39 – 7.21 (m, 10H), 5.54 – 5.44 (m, 2H), 4.68 – 4.55 (m, 6H), 4.40 – 4.32 (m, 2H), 4.31 – 4.07 (m, 6H), 4.04 – 3.87 (m, 6H), 3.79 – 3.74 (m, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 2.83 – 2.76 (m, 2H), 2.74 – 2.65 (m, 2H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 6H).

10

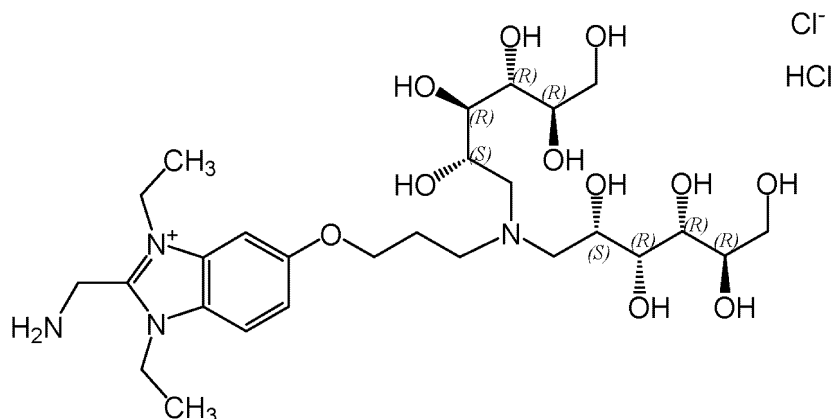
【0370】

LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 781 [M^+]、391 [$(\text{M}^+)+\text{H}^+$]、 R_t = 0.78分、UV純度 = 80%。

【0371】

(中間体93 - 2-(アミノメチル)-5-(3-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}プロポキシ)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩クロリドの合成)

【化134】



20

30

【0372】

2-(アミノメチル)-5-(3-{ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}プロポキシ)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩クロリド、中間体92(80%、375mg、0.367mmol)及びHCl水溶液(2.0M、8.0ml、16mmol)の混合物を、RTで40分間撹拌した。反応混合物を真空において濃縮し、次に水で希釈し、凍結乾燥させた(生成物を淡オレンジ固形物(305mg、98%)として与えたことに注意)。

【0373】

【化135】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.76 – 4.69 (m, 4H), 4.37 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 2H), 3.89 – 3.82 (m, 7H), 3.80 – 3.73 (m, 4H), 3.72 – 3.53 (m, 13H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 3.24 – 3.21 (m, 4H), 2.49 – 2.33 (m, 2H), 1.61 (t, J = 7.3 Hz, 6H).

40

【0374】

LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 605 [M^+]、303 [$(\text{M}^+)+\text{H}^+$]、 R_t = 0.13分、UV純度 = 80%。

【0375】

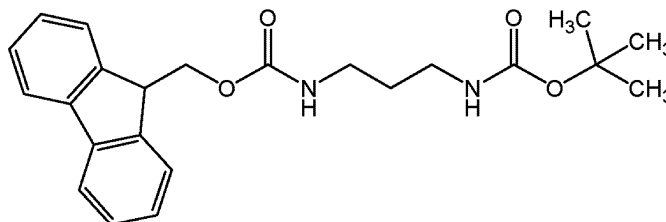
50

中間体93は、一般式(IV)の化合物と反応させ、一般式(I)の化合物を生じてよい。同様のプロセスは、本発明者らの同時係属出願WO 2018/096325に説明されている(実施例44参照)。

【0376】

(中間体100 - tert-ブチル N-[3-({[(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ)プロピル]カルバメートの合成)

【化136】



10

【0377】

MeCN(30ml)中の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 9H-フルオレン-9-イルメチルカーボネート(3.87g、11.5mmol)の溶液を、MeCN(40ml)及び水(40ml)中のNaHCO₃(1.93g、23.0mmol)及びtert-ブチル N-(3-アミノプロピル)カルバメート(2.00g、11.5mmol)の混合物へ20分間かけて滴加した。生じた混合物を、RTで1時間攪拌し、次に濾過した。収集した固形物を、水(2×20ml)で、次にMeCN(2×20ml)で洗浄し、次に真空下で乾燥させ、白色固形物(1.28g)として与えた。こうして得られた固形物を、EtOAc(10ml)中に懸濁し、次に濾過した。収集した固形物を、真空下で乾燥させ、生成物の第一のバッチを白色固形物(1.24g)として与えた。MeCN/水濾液を真空において濃縮し、次に生じた残渣を、EtOAc(100ml)と水(50ml)の間で分配した。これらの相を分離し、次に有機相を、水(2×50ml)、ブライン(20ml)で洗浄し、次にNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮し、白色固形物(2.30g)として与えた。こうして得られた固形物を、EtOAcトリチュレーションからの濾液と一緒にし、次に一緒にした物質を、シリカカラム(25g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、ヘプタン:EtOAc:MeOHにより、以下の勾配を用いて溶離した:100:0:0、3CV;100:0:0~81:19:0、3CV;81:19:0%、2CV;81:19:0~61:39:0、3CV;61:39:0、5CV;61:39:0~12:88:0、8CV;12:88:0~0:100:0、2CV;0:100:0、1CV;0:100:0~0:93:7、4CV;0:93:7、3CV;0:93:7~0:91:9、1CV。所望のフラクションを一緒にし、蒸発させ、生成物の第二バッチを白色固形物(2.60g)として与え、これは分析したところ第一のバッチと同一であった。全体の収量=3.84g(84%)。

20

30

【0378】

【化137】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.73 - 7.59 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.04 - 2.78 (m, 4H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

40

【0379】

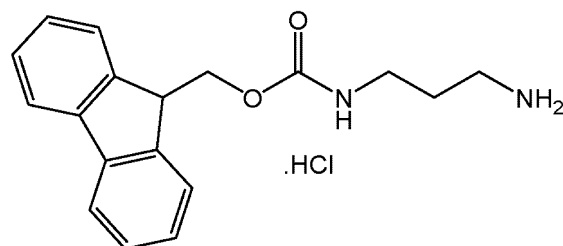
LC/MS(システムA): *m/z* (ESI⁺) = 419 [(M⁺Na)⁺], *R*_t = 1.25分、UV純度 = 99%。

【0380】

(中間体101 - (9H-フルオレン-9-イル)メチル N-(3-アミノプロピル)カルバメート塩酸塩の合成)

50

【化 1 3 8】



【 0 3 8 1】

10

ジオキサン中のHCl溶液(4.0M、8.0ml、32mmol)を、MeCN(40ml)中のtert-ブチル N-[3-({[(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ)プロピル]カルバメート、中間体100(2.60g、6.56mmol)の懸濁液へ添加した。反応混合物を、RTで1時間攪拌し、次に濾過した。収集した固形物を、MeCNですすぎ、次に真空下で乾燥させ、生成物を白色固形物(1.89g、87%)として与えた。

【 0 3 8 2】

【化 1 3 9】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 - 7.77 (m, 5H), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 4.33 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H).

20

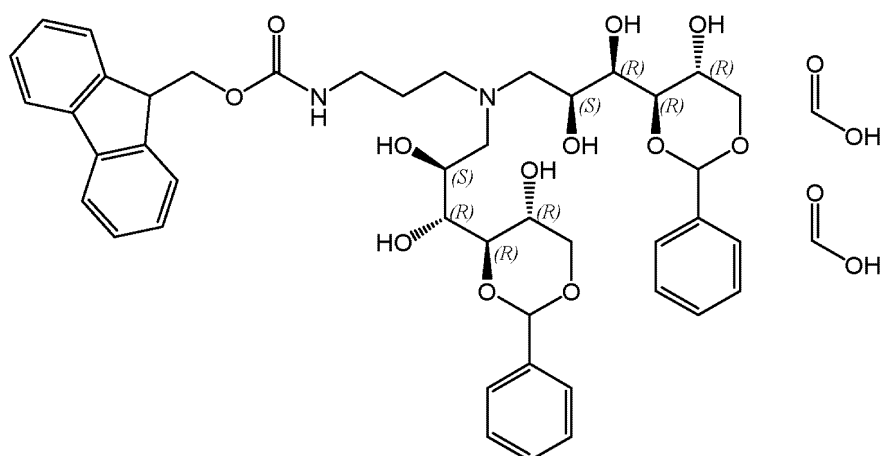
【 0 3 8 3】

LC/MS(システムA) : m/z (ESI $^+$) = 297 [MH^+]、 R_t = 0.91分、UV純度 = 100%。

【 0 3 8 4】

(中間体102 - (9H-フルオレン-9-イル)メチル N-(3-{ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}プロピル)カルバメート;ビス(ギ酸)の合成)

【化 1 4 0】



30

40

【 0 3 8 5】

MeOH(40ml)中の(9H-フルオレン-9-イル)メチル N-(3-アミノプロピル)カルバメート塩酸塩、中間体101(900mg、2.70mmol)及び4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(1.45g、5.41mmol)の混合物を、RTで1.5時間攪拌した。AcOH(0.31ml、5.4mmol)及びNaCNBH $_3$ (340mg、5.41mmol)を添加し、次に反応物をRTで18時間攪拌した。この反応物に、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(1.45g、5.41mmol)を再投入し、次に反応物をRTで1時間攪拌した。NaCNBH $_3$ (340mg、5.41mmol)を添加し、次に反応物を、RTでさらに114時間攪拌放置した。飽和NaHCO $_3$ 水溶液(50ml)を、10分間かけて

50

滴加し、次に生じた混合物を、EtOAc(50ml)と水(50ml)の間で分配した。これらの相を分離し、次に有機相を、飽和NaHCO₃水溶液(2×50ml)、水(50ml)及びブライン(20ml)で洗浄し、次にNaSO₄を用いて乾燥させ、濾過し、真空において濃縮乾固させ、白色固形物(2.25g)として与えた。こうして得られた粗製の物質を、C18(120g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN：水+0.1%ギ酸により、以下の勾配を用いて溶離した(%MeCN、カラム体積)：10%、2CV；10~29%、4CV；29~39%、2CV；39%、2CV；39~47%、1CV；47~73%、1CV；73~100%、1CV；100%、1CV。所望のフラクションを一緒にし、真空において濃縮し、生成物を白色固形物(1.12g、46%)として与えた。

【0386】

10

【化141】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 6H), 7.36 - 7.25 (m, 8H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.49 - 5.39 (m, 2H), 5.27 - 5.01 (m, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 4H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (部分的に不明瞭な m, 2H), 3.53 - 3.45 (不明瞭な m, 2H), 2.99 - 2.89 (不明瞭な m, 2H), 2.68 - 2.54 (不明瞭な m, 6H), 1.60 - 1.48 (m, 2H).

【0387】

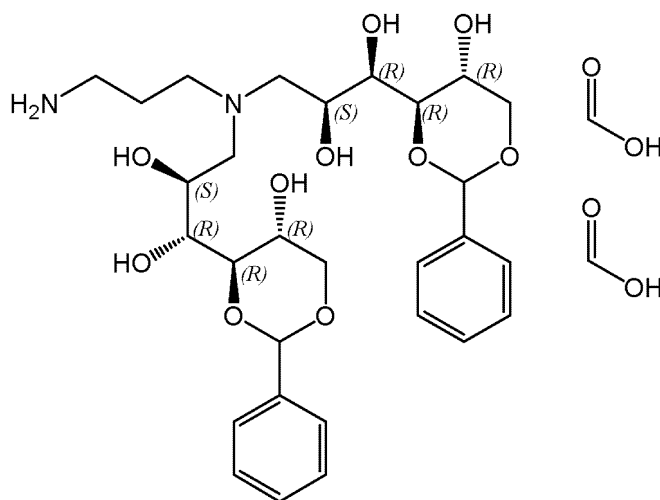
LC/MS(システムA)：*m/z* (ESI⁺) = 801 [MH⁺]、*R*_t = 1.01分、UV純度 = 100%。

20

【0388】

(中間体103 - (1*R*,2*S*)-3-[(3-アミノプロピル)[(2*S*,3*R*)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4*R*,5*R*)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ]-1-[(4*R*,5*R*)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロパン-1,2-ジオール;ビス(ギ酸)の合成)

【化142】



30

【0389】

40

ジエチルアミン(1.44ml、14.0mmol)を、THF(20ml)中の(9*H*-フルオレン-9-イル)メチル N-(3-{ビス[(2*S*,3*R*)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4*R*,5*R*)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}プロピル)カルバメート;ビス(ギ酸)、中間体102(1.12g、1.40mmol)の溶液へ添加した。反応混合物を、RTで16時間攪拌し、次に真空において濃縮した。こうして得られた粗製の物質を、C18(60g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN：水+0.1%ギ酸により、以下の勾配を用いて溶離した(%MeCN、カラム体積)：5%、2CV；5~18%、3CV；18%、2CV；18~26%、2CV；26~100%、2CV；100%、1CV。所望のフラクションを一緒にし、真空において濃縮し、生成物を白色固形物(710mg、76%)として与えた。

【0390】

50

【化 1 4 3】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 - 8.24 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 4H), 7.38 - 7.29 (m, 6H), 5.44 (s, 2H), 4.18 - 4.08 (不明瞭な m, 2H), 3.87 - 3.75 (不明瞭な m, 4H), 3.73 - 3.65 (不明瞭な m, 2H), 3.63 - 3.56 (不明瞭な m, 2H), 3.53 - 3.44 (不明瞭な m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.75 - 2.55 (不明瞭な m, 6H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.55 (m, 1H).

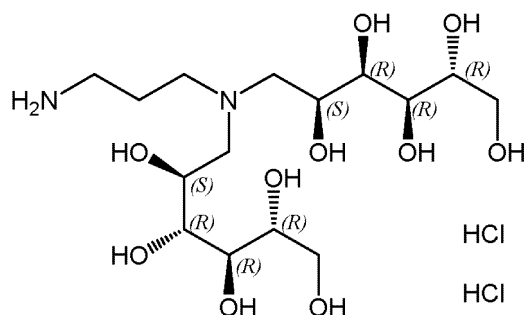
【 0 3 9 1】

LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 579 [MH^+], R_t = 0.74分、UV純度 = 100%。

【 0 3 9 2】

(中間体104 - (2R,3R,4R,5S)-6-[(3-アミノプロピル)[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ]ヘキサン-1,2,3,4,5-ペンツール二塩酸塩の合成)

【化 1 4 4】



【 0 3 9 3】

(1R,2S)-3-[(3-アミノプロピル)[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ]-1-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロパン-1,2-ジオール;ピス(ギ酸)、中間体103(335mg、0.50mmol)及びHCl水溶液(2M、5ml、10mmol)の混合物を、RTで3時間撹拌した。反応混合物を、真空において濃縮し、次に残渣をMeCN($3 \times 10\text{ml}$)と共沸し、生成物を無色の粘稠な油状物(235mg、99%)として与えた。

【 0 3 9 4】

【化 1 4 5】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 4.25 - 4.18 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 6H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 4H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H).

【 0 3 9 5】

LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 404 [MH^+], R_t = 0.12分、ELS純度 = 100%。

【 0 3 9 6】

中間体104は、下記実施例1-7に記載した方法に類似した方法を使用し、一般式(II)の化合物と反応させ、一般式(I)の化合物を得てよい。

【 0 3 9 7】

(中間体113 - ベンジル N-[1-(2-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}エチル)ピペリジン-4-イル]カルバメートの合成)

10

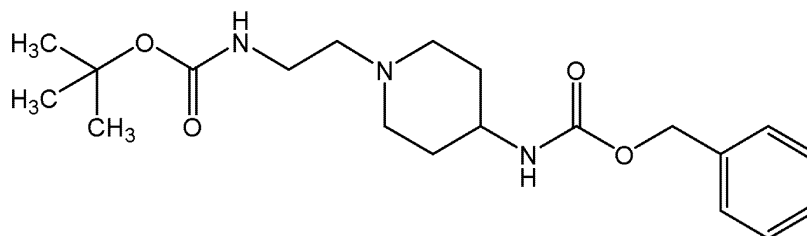
20

30

40

50

【化 1 4 6】



【0 3 9 8】

トリエチルアミン(515 μ l、3.69mmol)を、加圧チューブ内で、MeCN(4ml)中のベンジル N-(4-ピペリジル)カルバメート塩酸塩(500mg、1.85mmol)及びtert-ブチル N-(2-プロモエチル)カルバメート(500mg、2.22mmol)の溶液へ添加した。このチューブを密封し、次に反応混合物を、85 $^{\circ}$ Cで16時間加熱した。追加のtert-ブチル N-(2-プロモエチル)カルバメート(150mg、0.67mmol)を添加し、次に反応物を、85 $^{\circ}$ Cでさらに1時間加熱放置した。反応混合物を真空において濃縮し、次にこうして得られた固形物を、最小量の還流MeCN中に溶解し、次にRTまで冷却した。生じた懸濁液を濾過し、次に濾液を真空において濃縮した。粗製の物質を、シリカカラム(25g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムは、CH₂Cl₂ : MeOHにより、10カラム体積にわたり、0 ~ 15 % MeOHを直線的に増加する勾配で溶離した。所望のフラクションを一緒にし、蒸発させ、粘稠な赤色油状物(254mg)として与えた。こうして得られた物質を、EtOAc(15 ml)と飽和NaHCO₃水溶液(15ml)の間で分配した。これらの相を分離し、次に有機相を、水(2 \times 15ml)及びブライン(15ml)で洗浄し、次にNa₂SO₄上で乾燥、真空において濃縮し、生成物を淡赤色固形物(140mg、20%)として与えた。

【0 3 9 9】

【化 1 4 7】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39 – 7.28 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.00 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.95 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.69 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 1.43 – 1.32 (m, 11H).

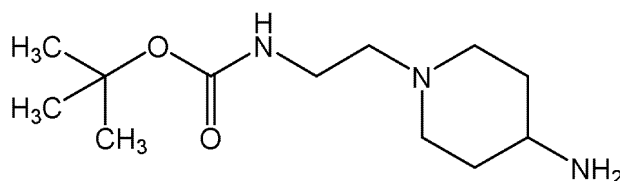
【0 4 0 0】

LC/MS(システムA) : *m/z* (ESI⁺) = 378 [MH⁺], *R*_t = 0.85分、UV純度 = 100 %。

【0 4 0 1】

(中間体114 - tert-ブチル N-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)エチル]カルバメートの合成)

【化 1 4 8】



【0 4 0 2】

EtOH(5ml)中のベンジル N-[1-(2-((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノ)エチル]ピペリジン-4-イル]カルバメート、中間体113(140mg、0.370mmol)及びパラジウムカーボン(10wt%、20mg)の混合物を、水素大気下、RTで2時間撹拌した。反応混合物を、セライトパッドを通して濾過し、次に濾液を真空において濃縮し、生成物を無色の油状物として与えた(124mg、96% - 収率は、NMRにより決定した純度70%について補正した)。

【 0 4 0 3 】

【 化 1 4 9 】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.61 – 6.53 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.00 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.76 – 2.71 (m, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 2.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.91 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.22 – 1.15 (m, 2H).

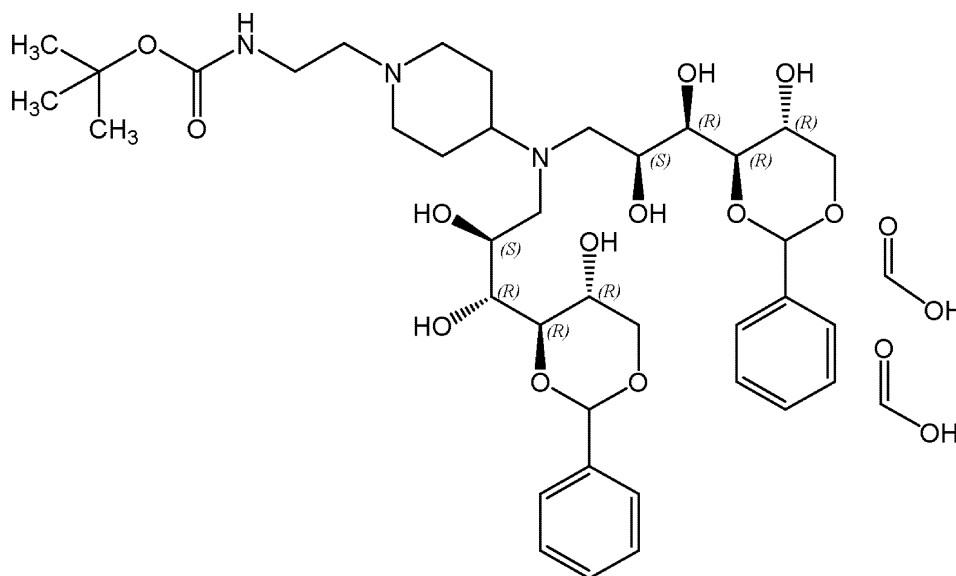
【 0 4 0 4 】

LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 244 [MH^+], $R_t = 0.14$ 分、ELS純度 = 100%。

【 0 4 0 5 】

(中間体115 - ビス(ギ酸); tert-ブチル N-[2-(4-{ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}ピペリジン-1-イル)エチル]カルバメートの合成)

【 化 1 5 0 】



【 0 4 0 6 】

MeOH(20ml)中のtert-ブチル N-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)エチル]カルバメート、中間体114(70%、725mg、2.08mmol)、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(3.57g、12.7mmol)及びAcOH(725 μL 、12.7mmol)の混合物を、RTで0.5時間撹拌した。NaCNBH₃(795mg、12.7mmol)を添加し、次に生じた混合物を、RTで5日間撹拌した。この反応物を、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(1.80g、6.29mmol)及びAcOH(362 μL 、6.32mmol)で再処理し、次に反応物を、RTで0.5時間撹拌放置した。NaCNBH₃(396mg、6.30mmol)を添加し、次に反応物を、RTでさらに18時間撹拌放置した。この反応物を、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(1.80g、6.29mmol)及びAcOH(362 μL 、6.32mmol)で再処理し、次に反応物を、RTで0.5時間撹拌放置した。NaCNBH₃(396mg、6.30mmol)を添加し、次に反応物を、RTでさらに18時間撹拌放置した。反応混合物を、窒素流れ下で濃縮し、次に飽和NaHCO₃水溶液を、沸騰が静まるまで滴加した。生じた混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(150ml)とEtOAc(150ml)の間で分配した。これらの相を分離し、次に有機相を、NaHCO₃(150ml)、水(2 \times 150ml)及びブライン(150ml)で洗浄し、次にNa₂SO₄上で乾燥させ、真空において濃縮し、淡黄色固形物として与えた。粗製の物質を、C18(120g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN : 水 + 0.1%ギ酸により、以下の勾配を用いて溶離した(% MeCN、カラム体積) : 10%、2CV ; 10 ~ 16%、11CV ; 16% ~ 100%、4CV ; 100%、1CV。所望のフラクションを一緒にし、真空において濃縮し、生成物を無色の油状物(383mg

、18%)として与えた。

【0407】

【化151】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 4H), 7.39 – 7.35 (m, 6H), 5.54 (s, 2H), 4.26 (dd, $J = 10.7, 5.4$ Hz, 2H), 4.07 (s (br), 2H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 3.93 – 3.90 (m, 2H), 3.79 – 3.73 (m, 2H), 3.63 (t, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.27 – 3.20 (m, 3H), 3.17 – 2.92 (m, 6H), 2.69 (s (br), 1H), 2.38 (s (br), 1H), 2.23 – 2.08 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.67 – 1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

10

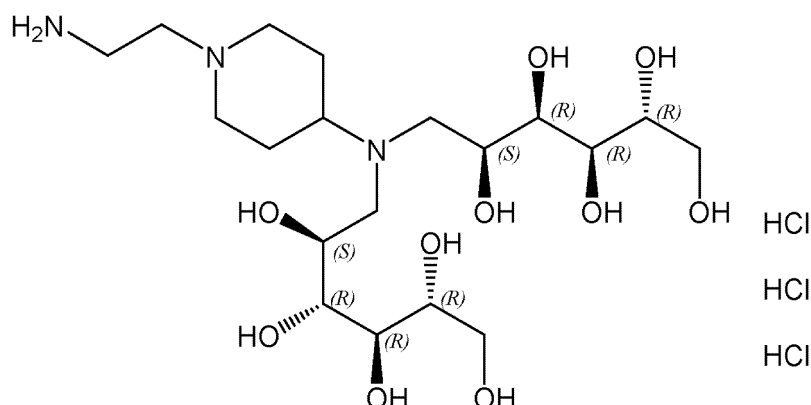
【0408】

LC/MS(システムA) : m/z (ESI^+) = 375 [$(\text{M}^+)+\text{H}^+$], 748 [MH^+], $R_t = 0.82$ 分、UV純度 = 83%。

【0409】

(中間体116 - (2R,3R,4R,5S)-6-{[1-(2-アミノエチル)ピペリジン-4-イル][(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}ヘキサン-1,2,3,4,5-ペンツール三塩酸塩の合成)

【化152】



20

30

【0410】

ビス(ギ酸); tert-ブチル N-[2-(4-{ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}ピペリジン-1-イル)エチル]カルバメート、中間体115(83%、360mg、0.356mmol)及びHCl水溶液(4.0M、3.6ml、14.4mmol)の混合物を、RTで0.5時間攪拌し、次に真空において濃縮した。残渣を、水:MeCN(9:1、12ml)中に溶解し、次に凍結乾燥させ、生成物を白色泡状物(220mg、94%)として与えた。

【0411】

【化153】

^1H NMR (500 MHz, 重水) δ 4.34 – 4.26 (m, 2H), 4.16 – 4.05 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 4H), 3.87 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.83 – 3.78 (m, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 4H), 3.64 – 3.46 (m, 8H), 3.40 – 3.31 (m, 2H), 2.58 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H).

40

【0412】

LC/MS(システムB) : m/z (ESI^+) = 472 [MH^+], $R_t = 0.29$ 分、ELS純度 = 88%。

【0413】

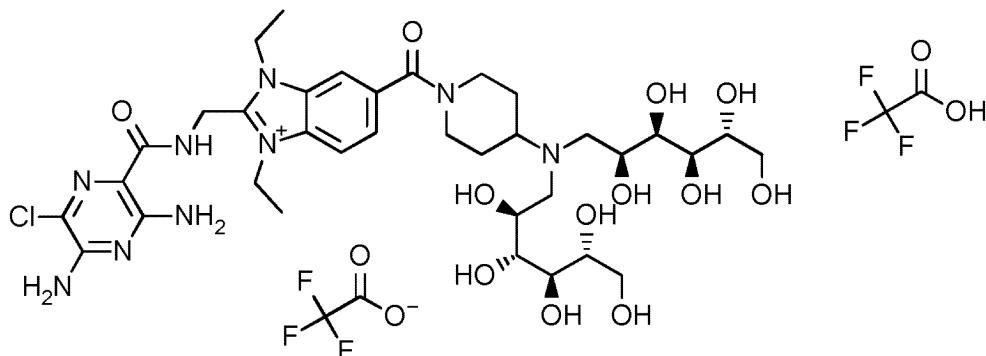
中間体116は、下記実施例1-7に記載した方法に類似した方法を使用し、一般式(II)の化合物と反応させ、一般式(I)の化合物を得てよい。

50

【 0 4 1 4 】

(実施例1 - 6-(4-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}ピペリジン-1-カルボニル)-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムトリフルオロ酢酸トリフルオロアセテートの合成)

【 化 1 5 4 】



10

【 0 4 1 5 】

DMF(3ml)中の6-カルボキシ-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミド、中間体9(322mg、0.646mmol)及びCDI(157mg、0.968mmol)の懸濁液を、RTで4時間撹拌した。生じた溶液を、(2R,3R,4R,5S)-6-{[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル](ピペリジン-4-イル)アミノ}ヘキサン-1,2,3,4,5-ペンツールジヒドロクロリド、中間体14(388mg、0.775mmol)へ添加し、更なるDMF(1ml)によりすすいだ。この反応物を、RTで16時間撹拌放置し、次に真空において濃縮した。粗製の物質を、C18(30g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。このカラムを、MeCN:H₂O+0.1%TFAにより、以下の勾配を用いて溶離した(% MeCN、カラム体積): 2%, 2CV; 2~20%, 15CV; 20%, 3CV; 20~100%, 2CV; 100%, 2CV。所望のフラクションを一緒にし、RTで真空において濃縮した。残留物質を、水で希釈し、次に凍結乾燥させ、生成物を白色固形物(300mg、44%)として与えた。

20

30

【 0 4 1 6 】

【 化 1 5 5 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 8.13 – 8.04 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.74 – 4.55 (m, 5H), 4.09 – 3.92 (m, 2H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 4H), 3.52 – 3.07 (m, 13H), 2.94 – 2.77 (m, 1H), 2.24 – 1.56 (m, 3H), 1.42 – 1.34 (m, 6H).

【 0 4 1 7 】

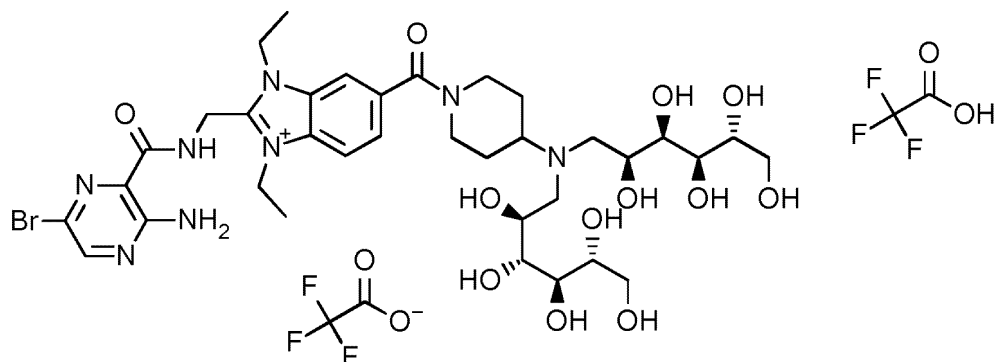
LC/MS(システムD): *m/z* (ESI⁺) = 828 [M(³⁵Cl)⁺], 830 [M(³⁷Cl)⁺], *R*_t = 1.34分、UV純度 = 99%。

40

【 0 4 1 8 】

(実施例2 - 2-{[(3-アミノ-6-ブロモピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-6-(4-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}ピペリジン-1-カルボニル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムトリフルオロ酢酸トリフルオロアセテートの合成)

【化 1 5 6】



10

【 0 4 1 9】

DMF(4ml)中の2-{{[(3-アミノ-6-ブロモピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-6-カルボキシ-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミド、中間体11(200mg、0.379mmol)、HBTU(144mg、0.379mmol)及び4-メチルモルホリン(83 μ L、0.76mmol)の溶液を、RTで2時間撹拌した。(2R,3R,4R,5S)-6-{{[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル](ピペリジン-4-イル)アミノ}ヘキサン-1,2,3,4,5-ペンツールジヒドロクロリド、中間体14(223mg、0.454mmol)を添加し、次にこの反応物を、RTで16時間撹拌放置した。反応混合物を真空において濃縮し、次に粗製の物質を、C18(30g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN:H₂O+0.1%TFAにより、以下の勾配を用いて溶離した(%MeCN、カラム体積):5%、1.5CV;5~13%、4CV;13%、0.5CV;13~17%、2.5CV;17%、11CV;17~25%、2CV;25%、2.5CV;25~30%、0.5CV;30%、1CV;30~33%、0.5CV;33%、3CV;36~100%、2CV;100%、3CV。所望のフラクションを一緒にし、RTで真空において濃縮した。残留物質を、水/MeCNにより希釈し、次に凍結乾燥させ、生成物を黄色固形物(67mg、16%)として与えた。

20

【 0 4 2 0】

【化 1 5 7】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 9.64 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 – 8.04 (m, 2H), 7.76 – 7.65 (m, 1H), 5.06 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.76 – 4.53 (m, 5H), 4.12 – 3.89 (m, 2H), 3.72 – 3.06 (m, 17H), 2.95 – 2.79 (m, 1H), 2.28 – 1.51 (m, 4H), 1.50 – 1.28 (m, 6H).

30

【 0 4 2 1】

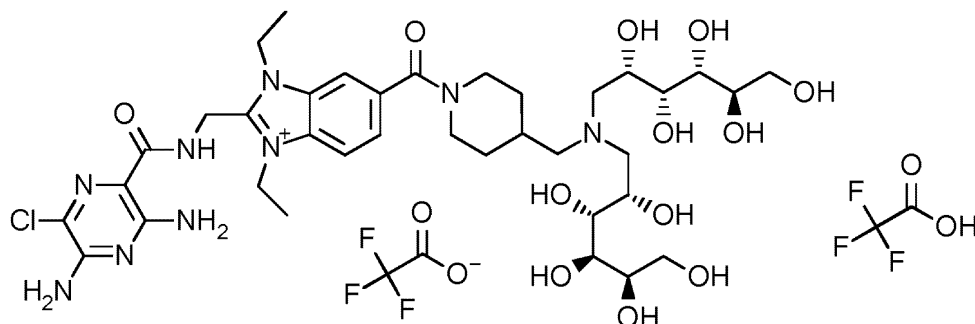
LC/MS(システムD): *m/z* (ESI⁺) = 429 [(M(⁷⁹Br)+H)²⁺], 430 [(M(⁸¹Br)+H)²⁺], *R*_t = 1.58分、UV純度 = 100%。

【 0 4 2 2】

(実施例3 - 6-[4-({ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-{{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムトリフルオロ酢酸トリフルオロアセテートの合成)

40

【化 1 5 8】



10

【 0 4 2 3】

DMF(1.5ml)中の6-カルボキシ-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミド、中間体9(150 mg、0.301mmol)及びCDI(73mg、0.45mmol)の混合物を、RTで3時間撹拌した。追加のCDI(45mg、0.28)を添加し、次にこの反応物を、RTで16時間撹拌放置した。(2R,3R,4R,5S)-6-{[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル][(ピペリジン-4-イル)メチル]アミノ}ヘキサン-1,2,3,4,5-ペンツール二塩酸塩、中間体19(93%、186mg、0.336mmol)を添加し、次にDMF(0.5ml)を添加した。反応混合物を、RTで25時間撹拌し、次に真空において濃縮した。粗製の物質を、C18(30g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN:H₂O+0.1%TFAにより、以下の勾配を使用し溶離した(%MeCN、カラム体積):2%、2CV;2~10%、7CV;10~11%、1CV;11%、5CV;11~20%、7CV;20~100%、2CV;100%、1.5CV。所望のフラクションを一緒にし、RTで真空において濃縮した。残留物質を、MeCN/水中に溶解し、次に凍結乾燥させ、生成物を黄色固形物(55mg、16%)として与えた。

20

【 0 4 2 4】

【化 1 5 9】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.72 – 4.57 (m, 4H), 4.54 – 4.38 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.68 – 3.61 (m, 2H), 3.58 (dd, *J* = 11.0, 3.1 Hz, 2H), 3.54 – 3.45 (m, 3H), 3.43 – 3.36 (m, 4H), 3.34 – 3.23 (m, 4H), 3.20 – 3.01 (m, 3H), 2.94 – 2.72 (m, 1H), 2.26 – 1.47 (m, 2H), 1.42 – 1.33 (m, 7H), 1.32 – 1.11 (m, 2H).

30

【 0 4 2 5】

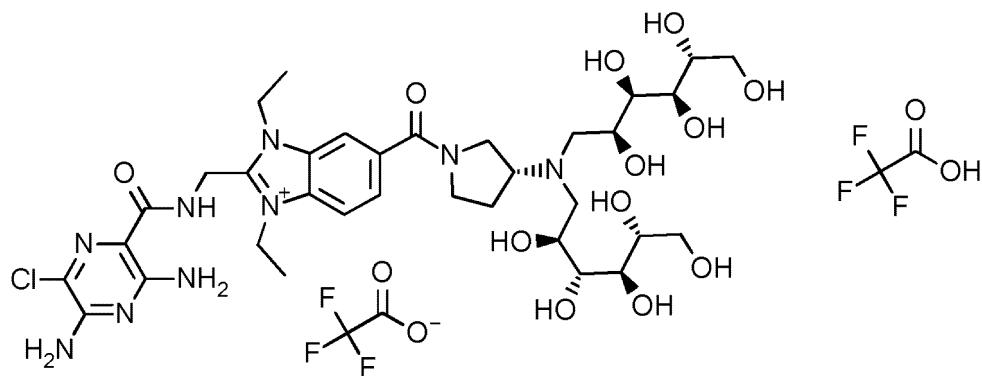
LC/MS(システムD): *m/z* (ESI⁺) = 842 [M(³⁵Cl)⁺], 844 [M(³⁷Cl)⁺], *R*_t = 1.34分、UV純度 = 96%。

【 0 4 2 6】

(実施例4 - 6-[(3R)-3-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}ピロリジン-1-カルボニル]-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムトリフルオロ酢酸トリフルオロアセテートの合成)

40

【化 1 6 0】



10

【 0 4 2 7】

DMF(1.5ml)中の6-カルボキシ-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミド、中間体9(128 mg、0.256mmol)及びCDI(62mg、0.38mmol)の混合物を、RTで6時間撹拌した。この反応混合物のアリコート(0.75ml)を、(2R,3R,4R,5S)-6-{[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル][(3R)-ピロリジン-3-イル]アミノ}ヘキサン-1,2,3,4,5-ペントール二塩酸塩、中間体21(83%、106mg、0.180mmol)に添加した。この反応物を、RTで22時間撹拌放置し、次に水(1ml)で希釈した。粗製の物質を、C18(30g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN:H₂O+0.1%TFAにより、以下の勾配を用いて溶離した(%MeCN、カラム体積):2%、2CV;2~3%、1CV;3%、3CV;3~13%、8CV;13%、3CV;13~20%、6CV;20~100%、2CV;100%、2CV。所望のフラクションを一緒にし、RTで真空において濃縮した。残留物質を、MeCN/水中に溶解し、次に凍結乾燥させ、生成物を黄色固形物(37mg、27%)として与えた。

20

【 0 4 2 8】

【化 1 6 1】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 8.13 (s, 1H), 8.11–8.01 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.74–4.51 (m, 4H), 4.41–4.19 (m, 1H), 4.12–3.94 (m, 2H), 3.75–3.21 (m, 17H), 2.39–2.04 (m, 3H), 1.44–1.32 (m, 6H).

30

【 0 4 2 9】

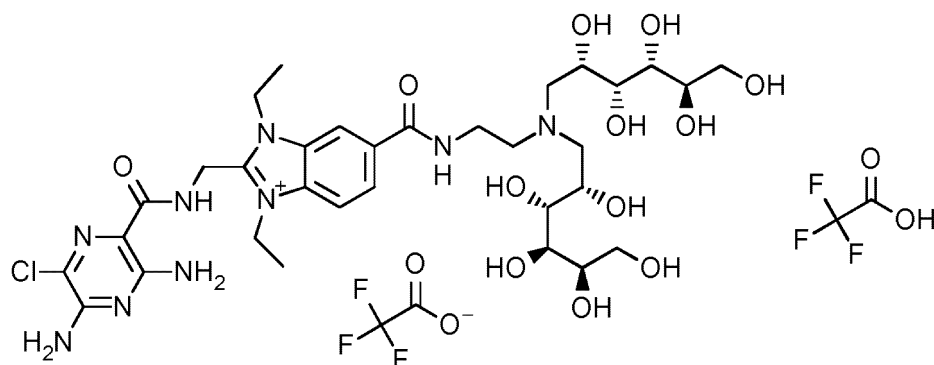
LC/MS(システムD): *m/z* (ESI⁺) = 814 [M(³⁵Cl)⁺], 816 [M(³⁷Cl)⁺], *R*_t = 1.25分、UV純度 = 97%。

【 0 4 3 0】

(実施例5 - 6-[(2-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}エチル)カルバモイル]-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムトリフルオロ酢酸トリフルオロアセテートの合成)

40

【化 1 6 2】



10

【0 4 3 1】

DMF(1.5ml)中の6-カルボキシ-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミド、中間体9(150 mg、0.301mmol)及びCDI(73mg、0.45mmol)の混合物を、RTで4.5時間撹拌した。(2R,3R,4R,5S)-6-[(2-アミノエチル)[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ]ヘキササン-1,2,3,4,5-ペンツール二塩酸塩、中間体23(94%、166mg、0.338 mmol)を添加し、次に反応物を、RTで16時間撹拌放置し、水(1ml)で希釈した。粗製の物質を、C18(30g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN:H₂O+0.1%TFAにより、以下の勾配を用いて溶離した(%MeCN、カラム体積): 2%、2CV; 2~10%、6.5CV; 10%、7.5CV; 10~20%、7.5CV; 20~100%、2CV; 100%、2CV。所望のフラクションを一緒にし、RTで真空において濃縮した。残留物質を、MeCN/水中に溶解し、次に凍結乾燥させ、生成物を黄色固形物(93mg、30%)として与えた。

20

【0 4 3 2】

【化 1 6 3】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 8.38 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 5.05 – 4.91 (m, 2H), 4.73 – 4.58 (m, 4H), 4.09 – 3.97 (m, 2H), 3.69 – 3.64 (m, 3H + HDO), 3.62 – 3.25 (m, 15H), 1.50 – 1.31 (m, 6H).

30

【0 4 3 3】

LC/MS(システムD): *m/z* (ESI⁺) = 788 [M(³⁵Cl)⁺], 790 [M(³⁷Cl)⁺], *R*_t = 1.30分、UV純度 = 97%。

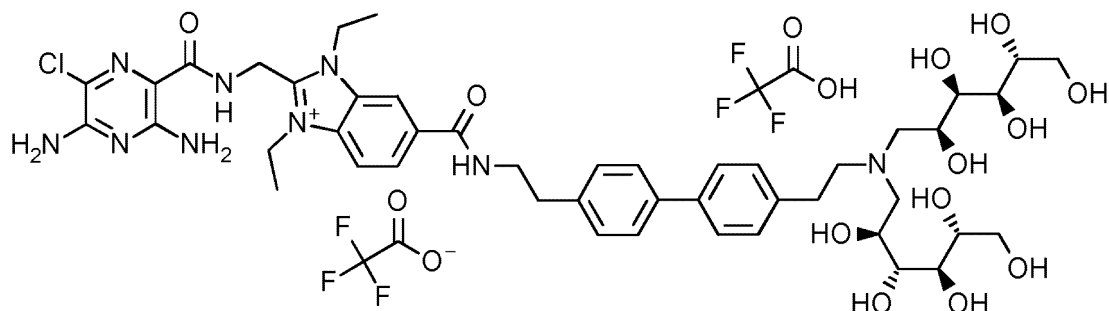
【0 4 3 4】

(実施例6 - 2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-6-{[(14S,15R,16R,17R)-14,15,16,17,18-ペンタヒドロキシ-12-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]-3,6,9-トリオキサ-12-アザオクタデカン-1-イル]カルバモイル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムトリフルオロ酢酸トリフルオロアセテートの合成)

40

CCN(CC)[C+]1=CNC(C(=O)NCCOCCOCCOCCOCCN(CC)[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H](O)CO)C2=CC=C(C(=O)NCC(=O)N3C=NC(=C(N)N=C3N)C(F)(F)F)C=C2C(F)(F)F(=O)[O-]

【化 1 6 6】



10

【0 4 3 9】

DMF(1.5ml)中の6-カルボキシ-2-[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミド、中間体9(128 mg、0.256mmol)及びCDI(62mg、0.38mmol)の混合物を、RTで6時間撹拌した。この反応混合物のアリコート(0.75ml)を、(2R,3R,4R,5S)-6-({2-[4'-(2-アミノエチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]エチル}[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ)ヘキサン-1,2,3,4,5-ペンツール二塩酸塩、中間体33(94%、154mg、0.226mmol)へ添加した。追加のDMF(0.75ml)を使用し、この中間体溶液を、反応容器へすすいだ。反応混合物を、RTで16時間撹拌し、次に窒素流れ下で濃縮した。こうして得られた残渣を、水(1ml)で希釈し、次にC18(30g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、MeCN:H₂O+0.1%TFAにより、以下の勾配を用いて溶離した(% MeCN、カラム体積): 2%、2CV; 2~6%、3CV; 6%、0.5CV; 6~10%、3.5CV; 10%、4CV; 10~20%、8.5CV; 20~100%、2CV; 100%、2CV。所望のフラクションを一緒にし、RTで真空において濃縮した。残留物質を、MeCN/水中に溶解し、次に凍結乾燥させ、黄色油状物として与えた。こうして得られた物質を、C18(30g)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。カラムを、MeCN:H₂O+0.1%TFAにより、以下の勾配を用いて溶離した(% MeCN、カラム体積): 10%、2CV; 10~21%、2CV; 21%、0.5CV; 21~25%、1CV; 25%、4CV; 25~35%、2CV; 35%、1CV; 35~84%、9CV; 100%、3.5CV。所望のフラクションを一緒にし、RTで真空において濃縮した。残留物質を、MeCN/水に溶解し、次に凍結乾燥させ、生成物を黄色固形物(35mg、23%)として与えた。

20

30

【0 4 4 0】

【化 1 6 7】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 8.29 (s, 1H), 8.05–7.90 (m, 2H), 7.61–7.50 (m, 4H), 7.38–7.27 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 4.68–4.52 (m, 4H), 4.09–4.06 (m, 2H + HDO), 3.73–3.21 (m, 18H), 3.08–2.97 (m, 2H), 2.95–2.84 (m, 2H), 1.41–1.33 (m, 6H).

40

【0 4 4 1】

LC/MS(システムD): *m/z* (ESI⁺) = 485 [(M(³⁵Cl)+H)²⁺], 486 [(M(³⁷Cl)+H)²⁺], *R*_t = 2.03分、UV純度 = 100%。

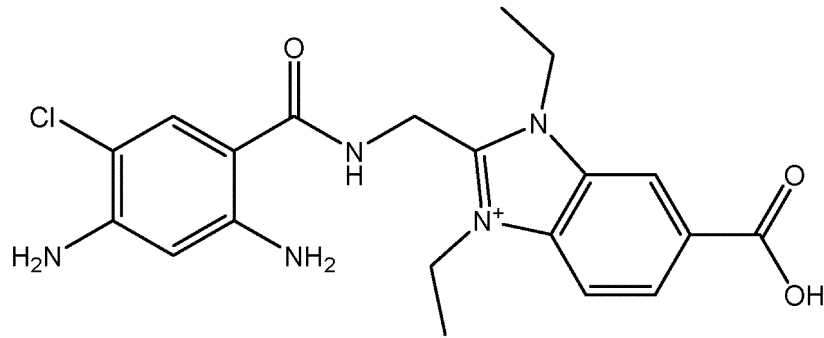
【0 4 4 2】

(発明の他の化合物)

中間体7は、中間体8と反応させ、下記式の化合物を生じてよい:

50

【化 1 6 8】



10

【 0 4 4 3】

この化合物は、中間体104又は中間体116と反応させ、更なる一般式(I)の化合物を生じてよい。

【 0 4 4 4】

(生物学的実施例)

(実施例8 - ヒト気管支上皮細胞におけるENaCブロッカー効能を決定する短絡電流アッセイ)

(細胞培養)

20

ヒト気管支上皮細胞(HBEC)(Lonza、UK)を、Cooteらの文献(2008)に説明された方法の改変を用いて、培養した。細胞を、プラスチック製T-75フラスコに播種し、ウシ下垂体抽出物(52ng/mL)、ヒドロコルチゾン(0.5 µg/mL)、ヒト組換え上皮増殖因子(0.5ng/mL)、エピネフリン(0.5ng/mL)、トランスフェリン(10ng/mL)、インスリン(5ng/mL)、レチノイン酸(0.1ng/mL)、トリヨードチロニン(6.5ng/mL)、ゲンタマイシン(50 µg/mL)及びアンホテリシン-B(50ng/mL)を補充した、気管支上皮細胞増殖培地(BEGM)(Lonza、UK)において増殖した。培地は、細胞が集密度90%に達するまで、48時間毎に交換した。次に細胞を、継代し、かつトリヨードチロニン以外の前述のものと同一補充物を含み、最終レチノイン酸濃度が50nM(オールトランス型レチノイン酸; Sigma-Aldrich、UK)である、BGEM中50%DMEMを含有する分化培地中、ポリカーボネートSnapwell(商標)インサート(Costar、UK)上に播種した(8.25 × 10⁵個細胞/インサート)。細胞は、培養物中最初の7日間は浸漬を維持し、その後培養の残りの期間は、これらは、アピカル空気界面(apical air interface)へ露出した。ALIが確立された1日目から、HBECには、ゲンタマイシン(50 µg/mL)及びアンホテリシンB(50ng/mL)を伴う2% Ultrosor G(Pall BioSeptra、仏国)を含有するDMEM : HAMS F-12(1 : 1)培地を供給した。細胞を、ALIの確立後、14 ~ 21日目の間に、短絡電流アッセイに使用した。培養の全ての段階で、細胞は、エアークューバー内、5%CO₂、37 °Cで維持した。

30

【 0 4 4 5】

(実施例9 - 気管支肺胞洗浄液)

5%デキストロース中のENaCインヒビターの0.1mg/mL溶液を、体重225 ~ 250gのラットへ、経気管支投与した。容積1mL/Kgを使用した。6時間後、肺を、滅菌食塩水3 × 4 mLで洗浄した。引き続き1mLアリコートをし、瞬間凍結した。肺を切除し、秤量し、瞬間凍結した。引き続きBAL及び肺組織中の化合物レベルを、LC/MS/MSバイオ分析法を用いて決定した。

40

【 0 4 4 6】

実施例8及び9の結果を、表1に示している。

【 0 4 4 7】

50

【表 2】

実施例	ENaC	6時間後のBAL (ng/mL)
1	6	222
2	18	
3	4	210
4	11	524
5	5	471
6	4	251
7	1	645

10

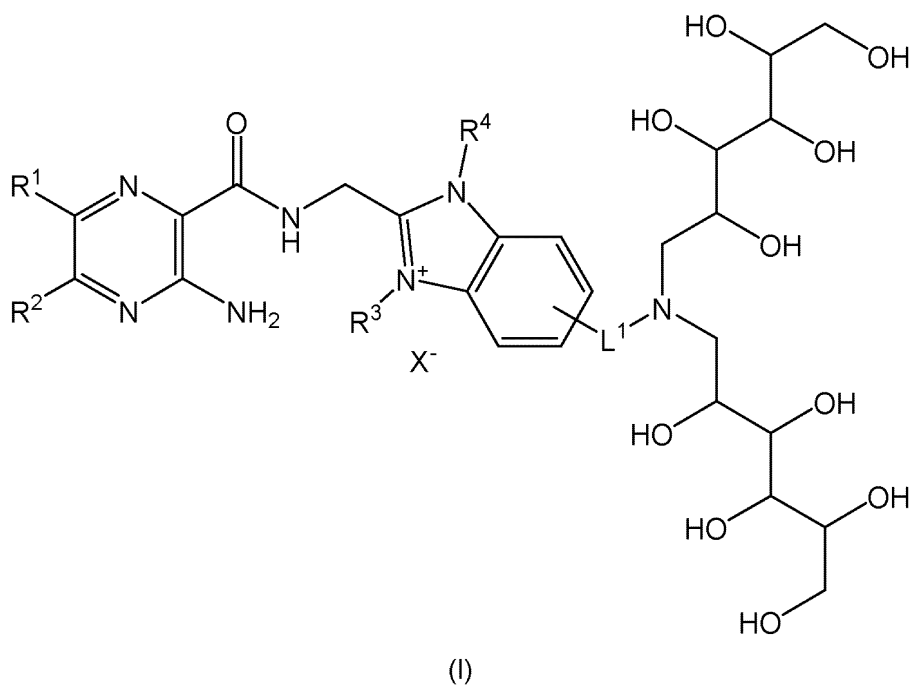
20

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様 1)

その全ての互変異性形態、全てのエナンチオマー、及び同位体変種、並びに塩を含む一般式(I)の化合物:

(化 1)



30

40

(式中、

X^- は、アニオンであり;

R^1 は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、又は $-S(C_{1-3}$ アルキル)であり;

R^2 は、H又は NH_2 であり;

R^3 及び R^4 の各々は、独立して C_{1-10} アルキルであり、ここで1つ以上の $-CH_2-$ 基は、隣接-

50

CH₂-基がそのように置き換えられないならば、任意に、-O-、-S-又は-NR⁵-により置き換えられ、かつこれは、ハロ、-OR⁶、-SR⁶、-NR⁶R⁷、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C(O)OR⁶及び-C(O)NR⁶R⁷から選択された1つ以上の置換基により任意に置換され；

ここで、R⁵、R⁶及びR⁷の各々は、独立して、H又はC₁₋₄アルキルから選択され；

L¹は；

-Z¹-、-Q¹-、-Z¹Q¹-、-Q¹Z¹-、-Z¹Q¹Z²-、-Q¹Q²-、-Q¹Q²Z¹-、-Q¹Q²Z¹Q³Z²-、-Z¹Q¹OQ²OQ³-；

-OZ¹-、-OQ¹-、-OZ¹Q¹-、-OQ¹Z¹-、-OZ¹Q¹Z²-、-OQ¹Q²-、-OQ¹Q²Z¹-、-OQ¹Q²Z¹Q³Z²-、-OZ¹Q¹OQ²OQ³-；

-NR⁸Z¹-、-NR⁸Q¹-、-NR⁸Z¹Q¹-、-NR⁸Q¹Z¹-、-NR⁸Z¹Q¹Z²-、-NR⁸Q¹Q²-、-NR⁸Q¹Q²Z¹-、-NR⁸Q¹Q²Z¹Q³Z²-、-NR⁸Z¹Q¹OQ²OQ³-；

-Z¹NR⁸Z²-、-Q¹Z¹NR⁸Z²-、-Z¹NR⁸Z²Q¹-、-Q¹Z¹NR⁸Z²Q²Z³-；

-Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²-、-Z¹O(CH₂CH₂O)_nQ¹-、-Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²Q¹-、-Z¹O(CH₂CH₂O)_nQ¹Z²-、-Q¹Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²-、-Q¹Z¹O(CH₂CH₂O)_nQ¹-、-Q¹Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²Q¹-、-Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²Q¹Z³-、-C(O)Z¹-、-C(O)Q¹-、-C(O)Z¹Q¹-、-C(O)Z¹Q¹Z²-、-C(O)Q¹Z¹-、-C(O)Q¹Q²-、-C(O)Q¹Q²Z¹-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²Q³-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²Z²-、-C(O)Z¹Q¹OQ²OQ³-；

-C(O)NR⁸Z¹-、-C(O)NR⁸Q¹-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹Z²-、-C(O)NR⁸Q¹Z¹-、-C(O)NR⁸Q¹Q²-、-C(O)NR⁸Q¹Q²Z¹-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹Q²Z²-、-C(O)NR⁸(CH₂CH₂O)_nZ¹-、-C(O)NR⁸Z¹O(CH₂O)_nZ²-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹Z²NR⁹Z³-、-C(O)NR⁸Z¹NR⁹Z²-、-C(O)NR⁸Q¹Z¹NR⁹Z²-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹OQ²OQ³-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹OQ²OQ³Z²-；

-Z¹C(O)NR⁸Z²-、-Z¹C(O)NR⁸Q¹-、-Z¹C(O)NR⁸Z²Q¹-、-Z¹C(O)NR⁸Q¹Z²-、-Z¹C(O)NR⁸Q¹Q²-、-Z¹C(O)Q¹-、-Z¹C(O)Q¹Z²-、-Z¹C(O)Q¹Q²-、-Z¹C(O)NR⁸Q¹Q²Z²-；

；
-C(O)OZ¹-、-C(O)OQ¹-、-C(O)OZ¹Q¹-、-C(O)OZ¹Q¹Z²-、-C(O)OQ¹Z¹-、-C(O)OQ¹Q²-、-C(O)OQ¹Q²Z¹-；

-Q¹C(O)Q²-、Q¹C(O)Z¹-、-Q¹C(O)Q²Z¹-、Q¹C(O)Q²Q³-、Q¹C(O)Z¹Q²-、Q¹C(O)Q²Q³Z¹-；

-C(=NR¹⁰)NR⁸Z¹-、-C(=NR¹⁰)NR⁸Q¹-、-C(=NR¹⁰)NR⁸Z¹Q¹-、-C(=NR¹⁰)NR⁸Z¹Q¹Z²-、-C(=NR¹⁰)NR⁸Q¹Z¹-、-C(=NR¹⁰)NR⁸Q¹Q²-、C(=NR¹⁰)NR⁸Q¹Q²Z¹-であり；

(式中、

Z¹、Z²及びZ³の各々は独立して、C₁₋₁₂アルキレン、C₂₋₁₂アルケニレン、C₂₋₁₂アルキニレンであり、そのいずれかは、1つ以上のハロ、OH、C(O)NR¹¹R¹²、C(O)OR¹¹又はNR¹¹R¹²により任意に置換され；

R¹¹及びR¹²の各々は独立して、H又はC₁₋₆アルキルであり；

Q¹、Q²及びQ³の各々は独立して、いずれもハロ、OH、C(O)NR¹¹R¹²、C(O)OR¹¹もしくはNR¹¹R¹²、又はシクロアルキル及びヘテロシクリル基についてはオキソから選択される1つ以上の置換基(式中、R¹¹及びR¹²は、先に定義された通りである)で任意に置換されたカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；

nは、1~6であり；

R⁸及びR⁹の各々は独立して、H又は1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換されたC₁₋₁₂アルキルから選択されるか、又は

1つのR⁸及び1つのR⁹又は2つのR⁹基が、窒素原子に結合している場合、それらは、該窒素原子と一緒に結合してN、O、及びSから選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子を任意に含む5又は6員の複素環を形成してもよく；

R¹⁰は、H又はC₁₋₆アルキルである)。

(態様2)

一般式(IA)の化合物；

10

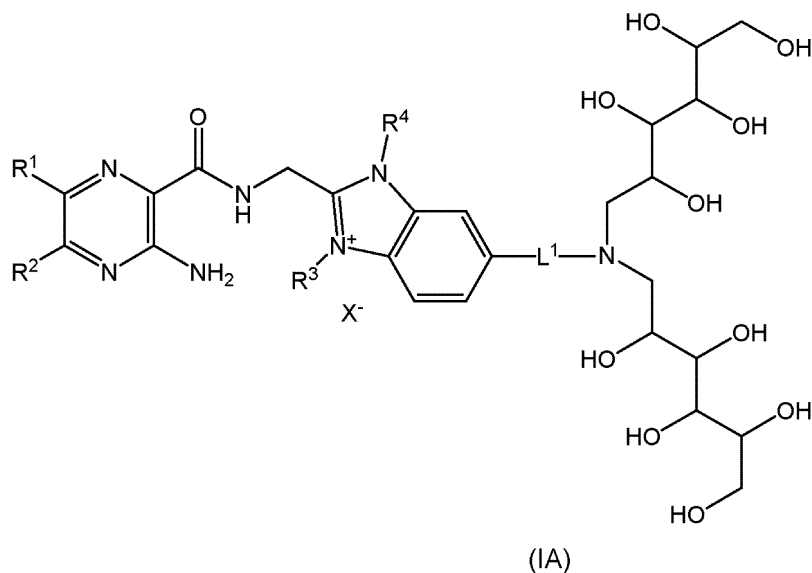
20

30

40

50

(化2)



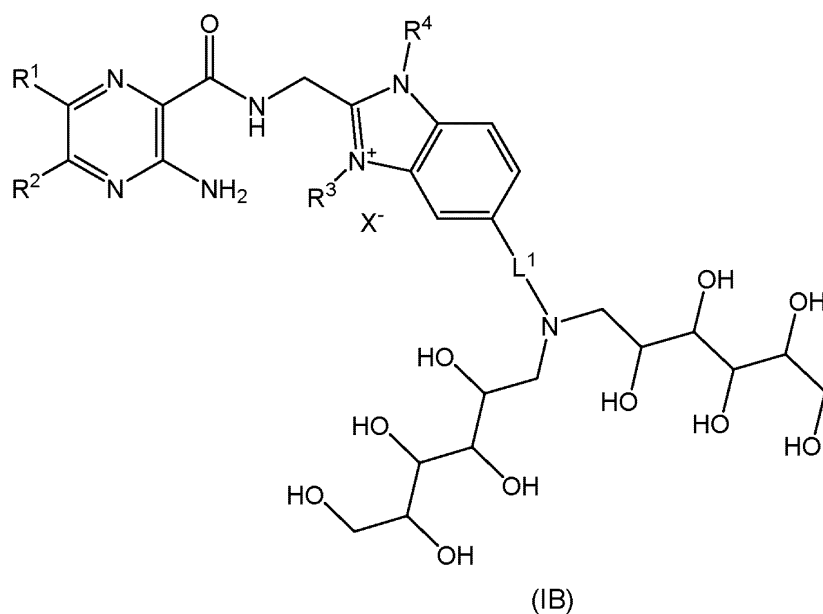
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、及び X^- は、一般式(I)に対して定義された通りである)

20

又は一般式(1B)の化合物:

(化3)



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、及び X^- は、一般式(I)に対して定義された通りである)

である、態様1記載の化合物。

(態様3)

R^1 が、ハロ又はエチルメチルである、態様1又は2記載の化合物。

(態様4)

R^2 が、 NH_2 である、態様1～3のいずれか一項記載の化合物。

(態様5)

R^3 及び R^4 の一方又は両方が、メチル、エチル、ベンジル、ピリジルメチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2OH$ もしくは $CH_2CH_2NH_2$ であるか；又は

50

R^3 及び R^4 の両方が、 C_{1-10} アルキル、より好適には R^3 及び R^4 の両方が、 C_{1-6} アルキル、例えば、メチル、エチルもしくは n -プロピル、特にエチルであるか；又は
 R^3 及び R^4 の少なくとも一方が、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ もしくは $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ である、態様1～4のいずれか一項記載の化合物。

(態様6)

L^1 が：

$-C(O)Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1-$ 、 $-C(O)Z^1Q^1-$ 、 $-C(O)Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Q^3-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ；
 $-C(O)NR^8Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8(CH_2CH_2O)_nZ^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1Z^2NR^9Z^3-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1NR^9Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8Q^1Z^1NR^9Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ ；
 である、態様1～5のいずれか一項記載の化合物。

10

(態様7)

L^1 が：

$-C(O)Q^1-$ 、 $-C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1-$ 、 $-C(O)NR^8Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)NR^8(CH_2CH_2O)_nZ^1-$ である、態様6記載の化合物。

(態様8)

L^1 が、 $-C(O)Q^1-$ 、 $-C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Q^3-$ 、 $-C(O)Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Z^2-$ であり、並びに Q^1 が、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イルもしくはピペラジン-1-イルであるか；又は

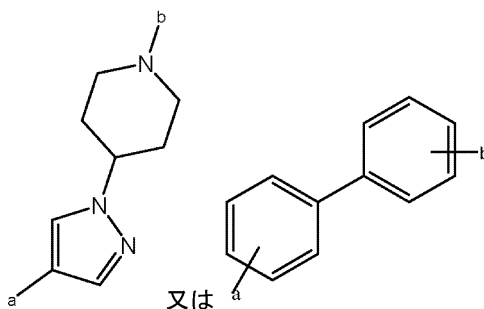
20

L^1 が、 $-Q^1C(O)Q^2-$ 、 $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$ 、 $-Q^1C(O)Q^2Q^3-$ 、 $-Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$ であり、及び Q^2 が、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イルもしくはピペラジン-1-イルである、態様1～5のいずれか一項記載の化合物。

(態様9)

L^1 が：

(化4)

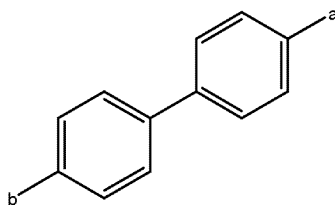


30

から選択される $-Q^1Q^2-$ 又は $-Q^2Q^3-$ 部位、例えば、

40

(化5)



50

などである（式中、a及びbは、残りの分子への連結を示す）、態様1～5のいずれか一項記載の化合物。

（態様10）

以下の塩：

6-(4-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}ピペリジン-1-カルボニル)-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

2-{[(3-アミノ-6-ブromoピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-6-(4-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}ピペリジン-1-カルボニル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

6-[4-{(ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボニル}-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

6-[(3R)-3-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}ピロリジン-1-カルボニル]-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

6-[(2-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}エチル)カルバモイル]-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-6-{[(14S,15R,16R,17R)-14,15,16,17,18-ペンタヒドロキシ-12-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]-3,6,9-トリオキサ-12-アザオクタデカン-1-イル]カルバモイル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

6-{2-[4'-(2-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}エチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]エチル}カルバモイル)-2-{[(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-イル)ホルムアミド]メチル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

（式中、対イオンは、態様1で定義されるアニオンX⁻である）から選択される、態様1記載の化合物。

（態様11）

態様1～10のいずれか一項記載の化合物の調製のための方法であって：

i. 一般式(I)の化合物（式中、L¹は、-C(O)Z¹-、-C(O)Q¹-、-C(O)Z¹Q¹-、-C(O)Z¹Q¹Z²-、-C(O)Q¹Z¹-、-C(O)Q¹Q²-、-C(O)Q¹Q²Z¹-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²Q³-、-C(O)Q¹NR⁸C(O)Z¹Q²Z²-、-C(O)Z¹Q¹OQ²OQ³-；
-C(O)NR⁸Z¹-、-C(O)NR⁸Q¹-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹Z²-、-C(O)NR⁸Q¹Z¹-、-C(O)NR⁸Q¹Q²-、-C(O)NR⁸Q¹Q²Z¹-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹Q²Z²-、-C(O)NR⁸(CH₂CH₂O)_nZ¹-、-C(O)NR⁸Z¹O(CH₂O)_nZ²-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹Z²NR⁹Z³-、-C(O)NR⁸Z¹NR⁹Z²-、-C(O)NR⁸Q¹Z¹NR⁹Z²-、-C(O)NR⁸Z¹Q¹OQ²OQ³-又は-C(O)NR⁸Z¹Q¹OQ²OQ³Z²-；
-C(O)OZ¹-、-C(O)OQ¹-、-C(O)OZ¹Q¹-、-C(O)OZ¹Q¹Z²-、-C(O)OQ¹Z¹-、-C(O)OQ¹Q²-、-C(O)OQ¹Q²Z¹-である）

を、一般式(II)の化合物：

（化6）

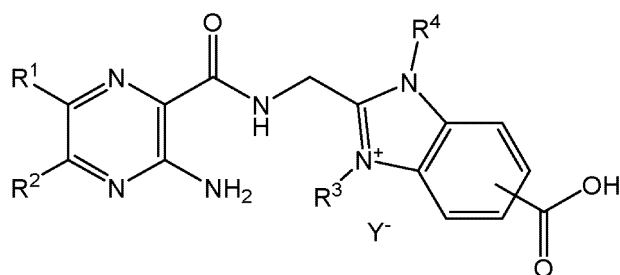
10

20

30

40

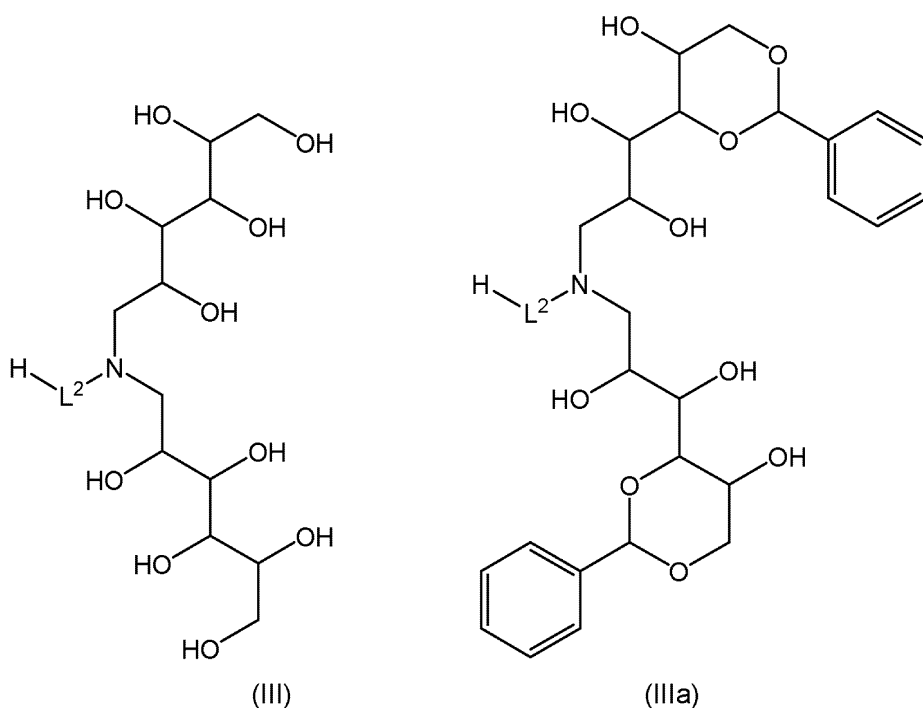
50



(II)

10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、態様1に定義された通りであり、かつ Y^- は、一般式(I)のアニオン X^- と同じ又は異なるものであってよいアニオンである)
と、一般式(III)の化合物又は一般式(IIIa)の保護された化合物：
(化7)



(III)

(IIIa)

20

30

(式中、 L^2 は：
- Q^1 -, - Q^1Z^1 -, - Q^1Q^2 -, - $Q^1Q^2Z^1$ -, - $Q^1NR^8C(O)Z^1$ -, - $Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2$ -, - $Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Q^3$ -又は- $Q^1NR^8C(O)Z^1Q^2Z^2$ -であり；

ここで、 Q^1 は、含窒素ヘテロシクリルであり、その結果 L^2 -H結合は、環窒素原子と水素原子の間の結合であるか；又は

- NR^8Z^1 -, - NR^8Q^1 -, - $NR^8Z^1Q^1$ -, - $NR^8Z^1Q^1Z^2$ -, - $NR^8Q^1Z^1$ -, - $NR^8Q^1Q^2$ -, - $NR^8Q^1Q^2Z^1$ -, - $NR^8Z^1Q^1Q^2Z^2$ -, - $NR^8(CH_2CH_2O)_nZ^1$ -, - $NR^8Z^1O(CH_2O)_nZ^2$ -, - $NR^8Z^1Q^1Z^2NR^9Z^3$ -, - $NR^8Z^1NR^9Z^2$ -, - $NR^8Q^1Z^1NR^9Z^2$ -, - $NR^8Z^1Q^1OQ^2OQ^3$ -もしくは- $NR^8Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2$ -；又は

- OZ^1 -, - OQ^1 -, - OZ^1Q^1 -, - $OZ^1Q^1Z^2$ -, - OQ^1Z^1 -, - OQ^1Q^2 -, - $OQ^1Q^2Z^1$ -；

であり、ここで Q^1 及び Q^2 は、一般式(I)に定義された通りである)

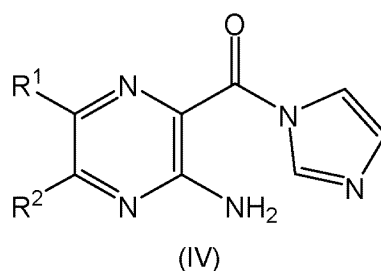
と共に、反応させること；並びに

一般式(IIIa)の化合物が使用される場合、酸による処理により脱保護し、糖部位上のアセタール保護基を除去すること；

40

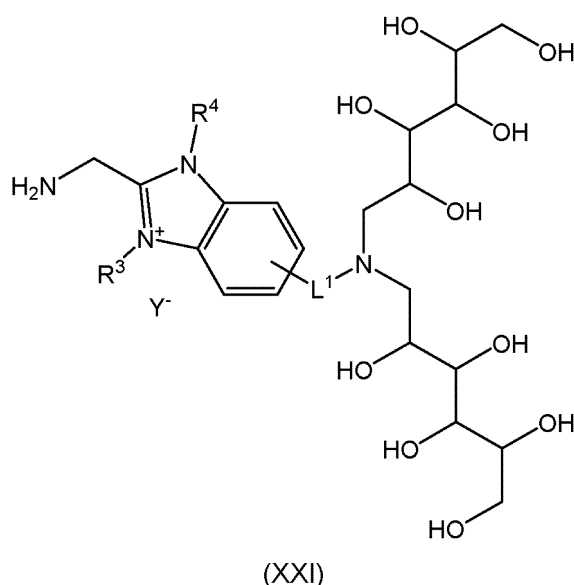
50

ii. 一般式(IV)の化合物：
(化8)



10

(式中、 R^1 及び R^2 は、態様1に定義された通りである)
を、一般式(XXI)の化合物：
(化9)



20

(式中、 R^3 及び R^4 は、態様1に定義された通りであり、 Y^- は、一般式(II)の Y^- と同じ又は異なってよいアニオンであり、並びに L^1 は、態様1に定義された通りである)
と反応させること：
を含む、前記方法。

(態様12)

医薬における使用のための、態様1～10のいずれか一項記載の化合物。

(態様13)

ENaCにより媒介される疾患又は病態の治療又は予防における使用のための、態様1～10のいずれか一項記載の化合物。

40

(態様14)

ENaCにより媒介される疾患又は病態の治療又は予防のための方法であって、そのような治療を必要としている患者に、有効量の態様1～10のいずれか一項記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

(態様15)

ENaCにより媒介される疾患又は病態の治療又は予防のための医薬品の調製における、態様1～10のいずれか一項記載の化合物の使用。

(態様16)

前記ENaCにより媒介される疾患又は病態が、呼吸器の疾患及び病態、皮膚の病態、又は眼部の病態から選択される、態様13記載の使用のための化合物、態様14記載の方法又は

50

態様15記載の使用。

(態様17)

前記呼吸器の疾患又は病態が、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性気管支炎、肺気腫、非嚢胞性線維症気管支拡張症を含む気管支拡張症、及び喘息から選択され；前記皮膚の病態が、乾癬、アトピー性皮膚炎、及び魚鱗癬から選択され；かつ、前記眼部の病態が、ドライアイ疾患である、態様16記載の使用のための化合物、方法又は使用。

(態様18)

態様1～10のいずれか一項記載の化合物、及び医薬として許容し得る賦形剤を含む医薬組成物。

(態様19)

呼吸器の疾患又は病態の治療における同時、連続的、又は個別の使用のための複合製剤としての、態様1～10のいずれか一項記載の化合物、及び呼吸器病態の治療又は予防に有用な追加の薬剤を含む製品であって、該追加の活性薬剤が：

メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール、インダカテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、メシル酸ビトルテロール、及びピルブテロールなどの 2アドレナリン受容体アゴニスト；

抗ヒスタミン薬、例えば、ロラタジン、セチリジン、デスロラタジン、レボセチリジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、及びクロルフェニラミンなどのヒスタミンH₁受容体アンタゴニスト、又はH₄受容体アンタゴニスト；

ドルナーゼアルファ；

プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸モメタゾン、及びフロ酸フルチカゾンなどのコルチコステロイド；

モンテルカスト及びザフィルルカストなどのロイコトリエンアンタゴニスト；並びに抗生物質；

から選択される、前記製品。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/08 (2006.01)	A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

(54)【発明の名称】 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 3 - イウム誘導体

(72)発明者 トーマス ボーレガード スコフィールド

英国 オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールゼット アビングドン ミルトン パーク
イノベーション ドライブ 1 1 4 エボテク (ユーケー) リミテッド

(72)発明者 ナオミ ウェント

英国 オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールゼット アビングドン ミルトン パーク
イノベーション ドライブ 1 1 4 エボテク (ユーケー) リミテッド

(72)発明者 クリーブ マッカーティー

英国 サセックス ピーエヌ 1 9 エスピー ブライトン ファルマー サイエンス パーク スクエア
サセックス イノベーション セントレ シーノオー エンタープライズ セラピューティクス リミ
テッド

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 0 2 8 9 2 6 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 6 / 1 1 3 1 6 7 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 1 / 0 7 9 0 8 7 (W O , A 1)

特表 2 0 1 6 - 5 0 3 0 2 7 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 0 3 0 2 8 (J P , A)

特表 2 0 1 4 - 5 1 8 2 6 8 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 9 6 3 2 5 (W O , A 1)

(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)