

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6980014号
(P6980014)

(45) 発行日 令和3年12月15日 (2021. 12. 15)

(24) 登録日 令和3年11月18日 (2021. 11. 18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)
A 6 1 P 11/00 (2006. 01)
A 6 1 P 17/00 (2006. 01)
A 6 1 P 27/02 (2006. 01)
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 O
 C O 7 D 487/04 C S P
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 27/02

請求項の数 20 (全 224 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-527365 (P2019-527365)
 (86) (22) 出願日 平成29年11月22日 (2017. 11. 22)
 (65) 公表番号 特表2019-535747 (P2019-535747A)
 (43) 公表日 令和1年12月12日 (2019. 12. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2017/053499
 (87) 国際公開番号 W02018/096325
 (87) 国際公開日 平成30年5月31日 (2018. 5. 31)
 審査請求日 令和2年11月17日 (2020. 11. 17)
 (31) 優先権主張番号 1619694.1
 (32) 優先日 平成28年11月22日 (2016. 11. 22)
 (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 ビーエヌ1 9エスビー 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

最終頁に続く

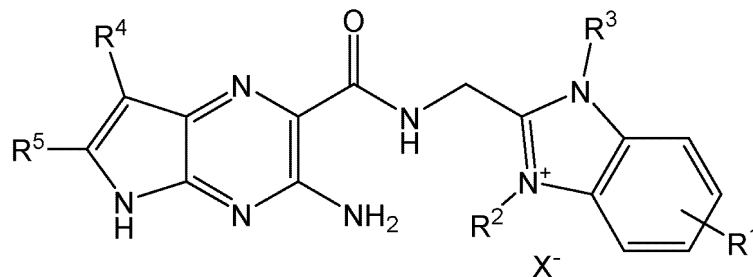
(54) 【発明の名称】 E N a C阻害剤としてのベンゾジアゾリウム化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 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】



(I)

(式中、

X⁻ は、アニオンであり;R¹ は:

i. Hもしくはハロであるか;又は

ii. -L¹R¹⁰(式中、

L¹は:

-Z¹-, -Q¹-, -Z¹Q¹-, -Q¹Z¹-, -Z¹Q¹Z²-, -Q¹Q²-, -Q¹Q²Z¹-, -Q¹Q²Z¹Q³Z²-, -Z¹Q¹Q²Q³-;

-OZ¹-, -OQ¹-, -OZ¹Q¹-, -OQ¹Z¹-, -OZ¹Q¹Z²-, -OQ¹Q²-, -OQ¹Q²Z¹-, -OQ¹Q²Z¹Q³Z²-, -OZ¹Q¹Q²Q³-;

-Z¹N(R⁷)Z²-, -Q¹Z¹N(R⁷)Z²-, -Z¹N(R⁷)Z²Q¹-, -Q¹Z¹N(R⁷)Z²Q²Z³-;

-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)Q¹N(R⁷)C(O)Z¹-, -C(O)Q¹N(R⁷)C(O)Z¹Q²-, -C(O)Q¹N(R⁷)C(O)Z¹Q²Q³-,

-C(O)Q¹N(R⁷)C(O)Z¹Q²Z²-, -C(O)Z¹Q¹Q²Q³-;

-C(O)N(R⁷)Z¹-, -C(O)N(R⁷)Q¹-, -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹-, -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Z²-, -C(O)N(R⁷)Q¹Z¹-;

-C(O)N(R⁷)Q¹Q²-, -C(O)N(R⁷)Q¹Q²Z¹-, -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Q²Z²-,

-C(O)N(R⁷)Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²-, -C(O)N(R⁷)Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²-, -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Z²N(R⁸)Z³-,

-C(O)N(R⁷)Z¹N(R⁸)Z²-, -C(O)N(R⁷)Q¹Z¹N(R⁸)Z²-, -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Q²Q³-,

-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Q²Q³Z²-;

-Z¹C(O)N(R⁷)Z²-, -Z¹C(O)N(R⁷)Q¹-, -Z¹C(O)N(R⁷)Z²Q¹-, -Z¹C(O)N(R⁷)Q¹Z²-,

-Z¹C(O)N(R⁷)Q¹Q²-, -Z¹C(O)Q¹-, -Z¹C(O)Q¹Z²-, -Z¹C(O)Q¹Q²-, -Z¹C(O)N(R⁷)Q¹Q²Z²-,

-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(=NR⁹)N(R⁷)Z¹-, -C(=NR⁹)N(R⁷)Q¹-, -C(=NR⁹)N(R⁷)Z¹Q¹-, -C(=NR⁹)N(R⁷)Z¹Q¹Z²-,

-C(=NR⁹)N(R⁷)Q¹Z¹-, -C(=NR⁹)N(R⁷)Q¹Q²-, 又はC(=NR⁹)N(R⁷)Q¹Q²Z¹-であり; (式中、

Z¹、Z²、及びZ³のそれぞれは独立して、いずれもハロ、OH、C(O)NR¹⁵R¹⁶、C(O)OR¹⁵、及びNR¹⁵R¹⁶から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された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;

R¹⁵及びR¹⁶のそれぞれは独立して、HもしくはC₁₋₆アルキルであるか、又はR¹⁵及びR¹⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、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;

Q¹、Q²、及びQ³のそれぞれは独立して、いずれもハロ、OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C(O)NR¹⁵R¹⁶、C(O)OR¹⁵、及びNR¹⁵R¹⁶、並びに、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(式中、R¹⁵及びR¹⁶は、この請求項において上で定義された通りである)から選択される1つ以上の置換基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;

R⁷及びR⁸のそれぞれは独立して、H及び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R⁷及び1つのR⁸又は2つのR⁸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あって結合して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;

R⁹は、H又はC₁₋₆アルキルである);

R¹⁰は、H、-N(R⁷)R⁸、-N(R⁷)C(=NR⁹)N(R⁸)₂、-N(R⁷)-C(O)OR⁸、OR⁷、もしくは-C(O)OR⁷であるか;又は

-N(R⁷)-C(O)-(C₁₋₃アルキレン)-N⁺(R⁸)₃、及び-N⁺(R⁸)₃から選択されるカチオン性基であり、この場合、追加のアニオンX⁻が、必要となり;かつ

R⁷、R⁸及びR⁹は、この請求項において上で定義された通りである)であるか;又は

10

20

30

40

50

iii. $-R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$ 、 $-Q^1R^{12}-$ 、 $-Q^1OR^{12}$ 、 $-Q^1SO_2R^{12}$ 、 $-Q^1C(O)OR^{12}$ 、 $-Q^1C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-Q^1C(=NR^7)NR^{12}R^{13}$ 、 $-Q^1Q^2OR^{12}$ 、 $-Q^1SO_2R^{12}$ 、 $-Q^1Q^2C(O)OR^{12}$ 、 $-Q^1Q^2C(O)NR^{12}R^{13}$ 、もしくは
 $-Q^1Q^2C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$ であり；(式中、

Q^1 、及び Q^2 は、上で定義された通りであり；かつ

R^{12} 及び R^{13} のそれぞれは独立して、H、いずれもハロ、 OR^7 、 $C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)R^8$ 、及び $C(O)N(R^7)R^8$ 、並びにシクロアルキル又はヘテロシクリル基の場合には、オキソから選択される1つ以上の置換基で任意に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、又は C_{3-8} ヘテロシクリルであり；(式中、

R^7 、 R^8 及び R^9 は、この請求項において上で定義された通りである))；

R^2 及び R^3 のそれぞれは独立して、ハロ、OH、SH、 $N(R^7)R^8$ 、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、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 、 OR^7 、及び $-N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は、この請求項において上で定義された通りである)から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された C_{1-10} アルキル(式中、1つ以上の $-CH_2-$ 基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR^7$ -で任意に置き換えられ、但し、隣接する $-CH_2-$ 基は、そのように置き換えられない)であり；

R^4 は、H、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)OR^{16}$ 、又は $C(O)N(R^{16})R^{17}$ であり；

(式中、

アルキル基は、ハロ、 $-OR^7$ 、及び $-N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は、この請求項において上で定義された通りである)から選択される1つ以上の置換基で任意に置換されており；

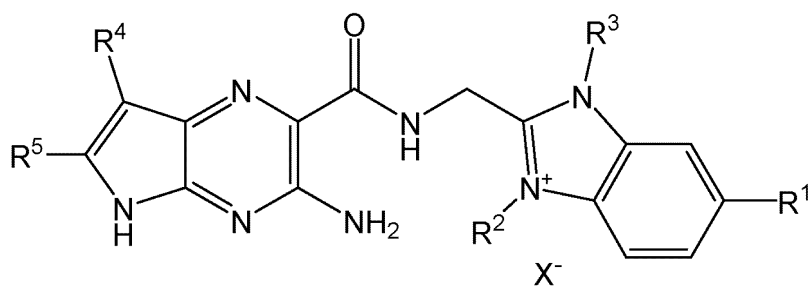
R^{16} 及び R^{17} のそれぞれは独立して、Hもしくは C_{1-6} アルキルであるか、又は R^{16} 及び R^{17} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、O、N、及びSから選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子を任意に含む5又は6員の複素環を形成してもよい)；かつ

R^5 は、H又はメチルである)。

【請求項2】

一般式(IA)：

【化2】



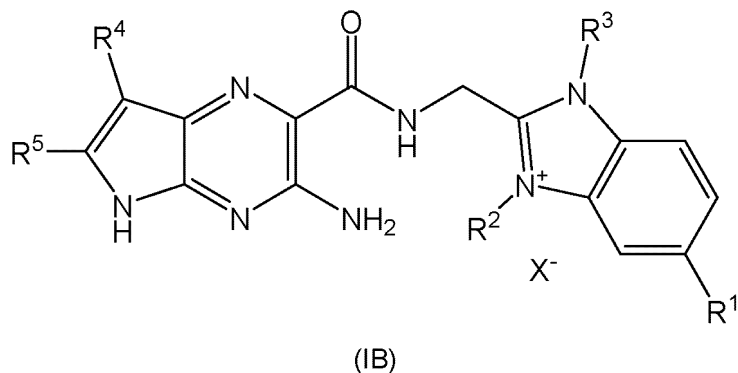
(IA)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び X^- は、請求項1で定義された通りである)

の化合物であるか；

又は一般式(IB)：

【化3】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び X^- は、請求項1で定義された通りである)の化合物である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が:H、ハロ、 $-R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、又は $-OR^{12}$ である、請求項1又は2記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、 $-L^1R^{10}$ である、請求項1又は2記載の化合物。

【請求項5】

L^1 が:

$-Z^1-$ 、 $-Q^1-$ 、 $-Q^1Z^1-$ 、 $-Q^1Q^2-$ 、 $-Q^1Q^2Z^1-$;
 $-OZ^1-$;
 $-C(O)Q^1-$ 、 $-C(O)Q^1Z^1-$;
 $-C(O)N(R^7)Z^1-$ 、 $C(O)N(R^7)Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、
 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、又は $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ である、請求項4記載の化合物。

20

【請求項6】

R^{10} が、H、 $-N(R^7)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^8$ 、 $-N(R^7)-C(O)-(C_{1-3}$ アルキレン) $-N^+(R^8)_3$ 、 $-N^+(R^8)_3$ 、 OR^7 、又は $-C(O)OR^7$ である、請求項4又は5記載の化合物。

30

【請求項7】

R^{10} が、Hであり、かつ:

- a) L^1 が、 $-OZ^1$ (式中、 Z^1 は、 C_{1-4} アルキレンである)であるか;又は
 b) L^1 が、 $-Q^1-$ 、 $-Q^1Q^2-$ 、もしくは $-C(O)N(R^7)Q^1-$ (式中、該 Q^1 基又は、 $-Q^1Q^2-$ については、該 Q^2 基は、環窒素原子を介して該 R^{10} 基に連結された含窒素ヘテロシクリル基である)であるか;又は
 c) L^1 が:
 $-Z^1-$ 、 Q^1 、 $-Q^1Z^1-$ 、 $-Q^1Q^2-$ 、 $-Q^1Q^2Z^1-$;
 $-OZ^1-$ 、 $-OQ^1Z^1-$ 、 $-OQ^1Q^2Z^1-$;
 $-C(O)Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$;
 $-C(O)N(R^7)Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$;
 $-C(O)OZ^1-$ 、 $-C(O)OQ^1Z^1-$ 、 $-C(O)OQ^1Q^2-$ 、 $C(O)OQ^1Q^2Z^1-$;
 $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1-$ 、 $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$ 、もしくは $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ であるか;又は
 d) L^1 が:
 $-Q^1Z^1-$ 、 $-Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-Q^1Q^2Z^1-$;
 $-OQ^1Z^1-$ 、 $-OZ^1Q^1Z^2-$ 、 $-OQ^1Q^2Z^1-$;
 $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2-$ 、 $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3-$;
 $-C(O)Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$;
 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$;

40

50

$Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$ 、 $-Z^1C(O)Q^1Z^2-$ 、 $Z^1C(O)N(R^7)^7Q^1Q^2Z^2-$ 、

$-C(O)OZ^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)OQ^1Z^1-$ 、 $-C(O)OQ^1Q^2Z^1-$ 、

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

$-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$ 、もしくは $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ であり；かつ

該環式基 Q^1 、 Q^2 、又は Q^3 が、環窒素原子を介して Z^1 又は Z^2 又は Z^3 に連結された含窒素ヘテロシクリル基であるか；又は

e) L^1 が、 R^{10} に直接連結され、かつ、基 Z^1R^{10} 、 Z^2R^{10} 、又は Z^3R^{10} が、部位 $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ となるように、 $-CH_2[CH(OH)]_4-CH(OH)-$ である、部位 Z^1 、 Z^2 、又は Z^3 を含む、請求項4記載の化合物。

10

【請求項 8】

a) R^{10} が、 $-C(O)OR^7$ であり；かつ

L^1 が：

$-Q^1-$ もしくは $-Q^1Q^2-$ (式中、 Q^1 又は、 $-Q^1Q^2-$ については、 Q^2 は、カルボシクリル又はヘテロシクリル基であり、かつ環炭素原子を介して R^{10} に連結されている)であるか；もしくは $C(O)N(R^7)Q^1$ (式中、 Q^1 は、カルボシクリル又はヘテロシクリル基であり、かつ環窒素原子を介して R^{10} に連結されている)であるか；又は

b) R^{10} が、 $-N(R^7)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ 、又は $-N(R^7)C(O)OR^8-$ であり；かつ

L^1 が：

$-Z^1-$ 、

$-OZ^1-$ 、

$-C(O)N(R^7)Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ 、

$-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、

$-C(O)N(R^7)Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ 、もしくは $-C(O)Q^1-$ (式中、 Q^1 は、カルボシクリル又はヘテロシクリル基であり、かつ環炭素原子を介して R^{10} に連結されている)であるか；又は $C(O)Q^1Z^1-$ である、請求項4記載の化合物。

20

【請求項 9】

R^{10} が $-N(R^7)R^8$ であり；かつ、 R^7 及び R^8 の一方が部位 $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ であり、かつ、 R^7 及び R^8 の他方が、H、又は、1つ以上のOH基で任意に置換された C_{1-8} アルキルであるか；又は

R^{10} が $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ であるか；又は

R^{10} が $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ であり；ここで、

R^7 及び R^9 のそれぞれが、H又は C_{1-4} アルキルであり；かつ

R^8 基のうち的一方又は双方が、 $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ である、請求項8記載の化合物。

30

【請求項 10】

R^2 及び R^3 のそれぞれが独立して、1つ以上の $-CH_2-$ 基が、 $-O-$ 又は $-S-$ で任意に置き換えられ、かつ請求項1で定義されるように任意に置換される C_{1-10} アルキルであり；かつ/又は、 R^4 及び/又は R^5 が、Hである、請求項1～9のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 11】

以下のもの：

40

1. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；
2. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-フルオロ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；
3. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-クロロ-1-エチル-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；
4. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；
5. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム；

50

6. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
7. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
8. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
9. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
10. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-(カルボキシラトメチル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム 10
11. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-(カルバモイルメチル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
12. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-[2-(メチルスルファニル)エチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
13. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
14. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-{2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチル}-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
15. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-ベンジル-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム; 20
16. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-6-クロロ-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
17. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-1-エチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
18. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-1-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
19. 2-[(3-アミノ-6-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
20. 2-[(3-アミノ-7-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-クロロ-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム; 30
21. 2-[(3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-クロロ-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
22. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
23. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
24. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)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; 40
25. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
26. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(1-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
27. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(2-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; 50

28. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-(3-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;
29. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-(3-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;
30. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
31. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
32. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-(2-カルバミドアミドエトキシ)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム; 10
33. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-(3-カルバミドアミドプロピル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
34. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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;
35. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-[(3-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}プロピル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸;
36. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-[(1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}カルバモイル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム; 20
37. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-(4-[(tert-ブトキシ)カルボニル]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;
38. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-{[2-(4-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)エチル]カルバモイル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
39. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-[(3-アミノプロピル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
40. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[(ピペリジン-4-イル)カルバモイル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム; 30
41. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-(4-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;
42. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-{[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)エチル]カルバモイル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
43. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)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;
44. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)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; 40
45. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)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}プロピル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
46. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-{1-[(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}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
47. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-(1-{1-[(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 50

-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

48. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(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}プロピル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

49. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[(1-[(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)カルバモイル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

50. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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;

10

51. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-{[2-(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-イル)エチル]カルバモイル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

52. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-5-[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)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

53. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

54. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(3S)-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]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

20

55. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[(1r,4r)-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}シクロヘキシル]カルバモイル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

56. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[(1s,4s)-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}シクロヘキシル]カルバモイル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

57. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(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}プロピル)(メチル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

30

58. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

59. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-5-[(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;

60. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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'-ピフェニル]-4-イル]エチル)カルバモイル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

40

61. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(3S)-3-[(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}プロピル)アミノ]-3-カルバモイルプロピル]カルバモイル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

62. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(4-(4-{3-[(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}プロピル)アミノ]-3-カルバモイルプロピル}フェニル)ブチル)カルバモイル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

50

63. 2-[(3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]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;
 64. 2-[(3-アミノ-7-ブromo-5H-ピロロ[2,3-b]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;
 65. 2-[(3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]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;
 66. 2-[(3-アミノ-7-ブromo-5H-ピロロ[2,3-b]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;
 67. 2-[(3-アミノ-7-シアノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
 から選択されるカチオン、及び請求項1で定義されるアニオンX⁻を有する、請求項1記載の化合物。

10

【請求項12】

2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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-イウムであるカチオン、及び請求項1で定義されるアニオンX⁻を有する、請求項1記載の化合物。

20

【請求項13】

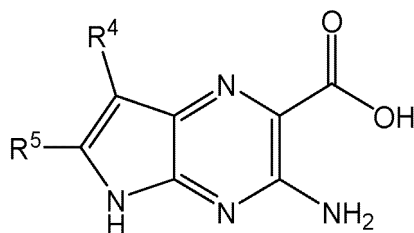
2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-5-[4-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムであるカチオン、及び請求項1で定義されるアニオンX⁻を有する、請求項1記載の化合物。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか1項記載の一般式(I)の化合物の調製のための方法であって:

A. 一般式(II):

【化4】



(II)

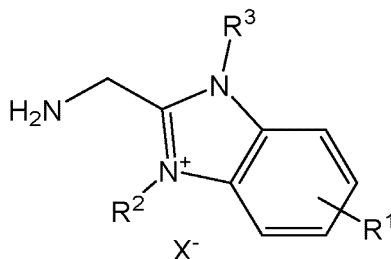
30

(式中、R⁴及びR⁵は、請求項1で定義された通りである)

の化合物、又はその塩もしくは活性化誘導体を;

一般式(III):

【化5】



(III)

40

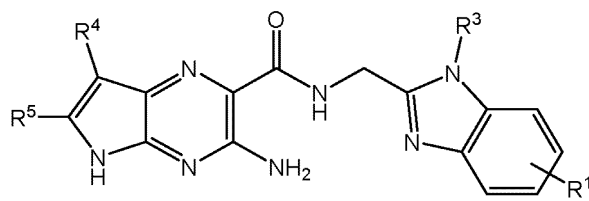
(式中、R¹、R²及びR³は、請求項1で定義された通りであり;

50

かつ X^- は、請求項1において定義された通りであり、かつ前記一般式(I)の生成物の X^- と同じであっても異なってもよい)の塩と反応させること;又は

B. 一般式(XVIII):

【化6】



(XVIII)

10

(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、請求項1で定義された通りである)の化合物を;

一般式(IX):

R^2-X^1 (IX)

(式中、 R^2 は、請求項1で定義された通りであり、かつ X^1 は、ハロなどの脱離基である)の化合物と;又は一般式(IXA):

$R^{2a}-X^1$ (IXA)

(式中、 X^1 は、一般式(IX)に対してこの請求項において上で定義した通りであり、かつ R^{2a} は、保護された R^2 基である)の化合物と反応させること;又は

C. 加水分解によって;

R^3 が、 $-C(O)OR^7$ 基(式中、 R^7 は、H以外である)又は $-C(O)N(R^7)R^8$ 基を含む一般式(I)の化合物を;

R^3 が、 $-C(O)OH$ 又は $C(O)O^-$ 基を含む一般式(I)の化合物へと変換すること;又は

D. 加水分解によって;

R^1 が、 L^1R^{10} (式中、 R^{10} は、 $-N(R^7)-C(O)OR^8$ である)である一般式(I)の化合物を;

R^{10} が、 $-NHR^7$ である一般式(I)の化合物へと変換すること;又は

E. 加水分解によって;

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ L^1 が、環窒素原子を介して R^{10} に連結された部位 Q^1 、 Q^2 、又は Q^3 を含み;かつ R^{10} が、 $C(O)OR^7$ である一般式(I)の化合物を;

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ R^{10} が、Hである一般式(I)の化合物へと変換すること;又は

F. アルデヒド又はアセタール化合物を用いる還元的アミノ化によって;

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ R^{10} が、 $-NH_2$ である一般式(I)の化合物を;

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ R^{10} が、 $N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 は、 CH_2-R^{7a} であり、かつ R^8 は、 CH_2-R^{8a} であり、かつ R^{7a} 及び R^{8a} のうちの一方は、1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換された C_{1-11} アルキルであり;かつ R^{7a} 及び R^{8a} のうちの他方は、H、又は1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換された C_{1-11} アルキルである)である一般式(I)の化合物へと変換すること;又は

G. アルデヒド又はアセタール化合物を用いる還元的アミノ化によって;

R^1 が、 L^1R^{10} であり;かつ L^1 が、環窒素原子を介して R^{10} に連結された部位 Q^1 、 Q^2 、又は Q^3 を含み;かつ R^{10} が、Hである一般式(I)の化合物を;

R^1 が、 L^1R^{10} であり;かつ L^1 が、環窒素原子を介して Z^1 、 Z^2 、又は Z^3 部位に連結された部位 Q^1 、 Q^2 、又は Q^3 を含む(式中、 Z^1 、 Z^2 、又は Z^3 は、1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換された CH_2-C_{1-11} アルキルであり;かつ R^{10} は、Hである)一般式(I)の化合物へと変換すること;又は

H. カルボキシイミドアミド又はその塩との反応によって;

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ R^{10} が、 NH_2 である一般式(I)の化合物を;

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ R^{10} が、 $-NHC(=NR^9)N(R^8)_2$ である一般式(I)の化合物へと変換すること;又は

I. 適切なアミン又はアンモニウム塩との反応によって;

R^1 が、 $C(O)OH$ である一般式(I)の化合物を;

R^1 が、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ (式中、 R^{12} 及び R^{13} は、請求項1で定義された通りである)である一般

20

30

40

50

式(I)の化合物;又は

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ

L^1 が、 $-C(O)N(R^7)Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ 、
 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、
 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ 、
 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ 、
 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ であるか;又は
 L^1 が、 $-C(O)Q^1-$ 、 $-C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ 、
 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$ 、もしくは $-C(O)Q^1NR(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ (式中、 Q^1 は、環窒素原子を介して該 $-C(O)$ 部位に連結されたヘテロシクリル環である)である一般式(I)の化合物へと変換すること;
 を含む、前記方法。

【請求項 15】

医薬における使用のための、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 16】

呼吸器の疾患及び病態、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、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 17】

前記呼吸器の疾患及び病態が、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、喘息、及び原発性線毛機能不全から選択され;

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16記載の医薬組成物。

【請求項 18】

請求項1～13のいずれか1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。

【請求項 19】

以下のもの:

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;

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 H_1 受容体アンタゴニスト、又は H_4 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、例えば、アイバカフトールなどのCFTR増強剤及び

ルマカフトール及びテザカフトールなどのCFTR補正剤;

TMEM16Aモジュレーター、特に、TMEM16A増強剤;並びに

抗生物質

から選択される追加の活性薬剤をさらに含む、請求項18記載の医薬組成物。

【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、又は別々な使用のための複合製剤としての、請求項1～13のいずれか1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;並びに抗生物質

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】

【0002】

ヒトは1日に最大12,000Lの空気を吸い込むことができ、それと共に空気で運ばれる病原体(細菌、ウイルス、真菌孢子)の可能性が生じる。これらの空気で運ばれる病原体から保護するために、肺は、気道の感染及び定着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。

【0003】

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、Ano1としても知られる)により媒介されるアニオン(Cl⁻/HCO₃⁻)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ため、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。イオンは上皮の反対側まで輸送されるため、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。

【0004】

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;Mid

10

20

30

40

50

dletonらの文献、1993年)、ENaC機能のこの上昇が疾患の重症度と相関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効果をさらに支持する。

【 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;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。

【 0 0 0 7 】

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不活性代謝産物に変換されるであろう化合物の設計により達成され得る。

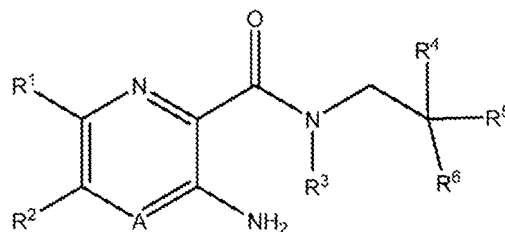
【 0 0 0 8 】

ENaCブロッカーは、皮膚及び眼の表面の水和とも関係があるとされている(Frateschiらの文献、2010年;Theilinらの文献、2012年)。

【 0 0 0 9 】

いくつかのENaCブロッカーが知られている。例えば、WO2011/113894は、気道の炎症性又は閉塞性疾患を治療するため又は粘膜の水和を促進するために有用であるといわれている化合物に関する。該化合物は、以下の式：

【化 1】



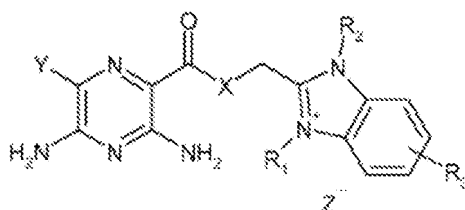
(式中、Aは、N又はCR^{4a}であり、かつR²は、ハロアルキルである)
 のものである。該文書で例示される化合物はいずれも、ベンゾイミダゾール部位を含まない。

10

【0010】

WO2011/079087は、式：

【化 2】



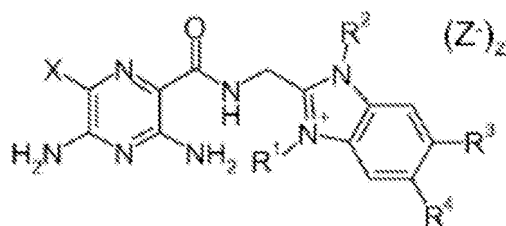
20

の化合物に関する。

【0011】

WO2015/007516、WO2015/007517及びWO2015/007519は全て、
 式：

【化 3】



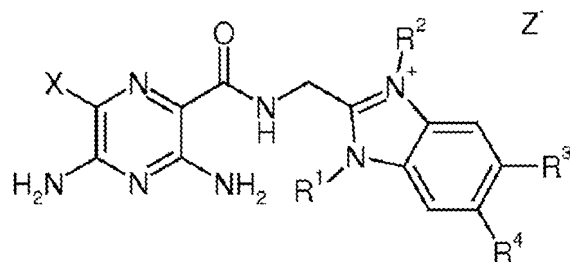
30

の化合物に関する。

【0012】

WO2016/113168、WO2016/113167及びWO2016/113169は、式：

【化 4】



40

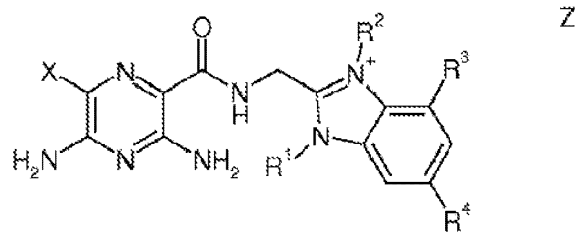
の化合物に関する。

50

【 0 0 1 3 】

WO2016/113170は、式：

【 化 5 】



10

の化合物に関する。

【 0 0 1 4 】

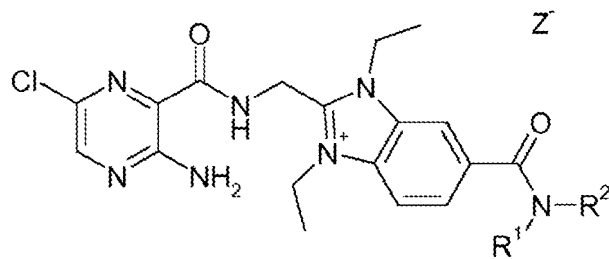
これらの文書に記載の化合物は全て6-ハロ-3,5-ジアミノピラジン基を含み、この基は、WO2013/0664450、WO2013/092674、WO2014/044849、WO2014/177469、WO2015/003958、WO2015/018754、WO2011/028740、WO2007/071396、WO2007/071400、WO2008/135557、WO2009/074575、WO2009/138378、WO2009/150137、及びWO2012/035158を含む多くの他の文書に開示されているENaC阻害剤の構造的な特徴でもある。ENaC阻害剤活性を有するピラジン誘導体に関する他の文書としては、WO2015/003083、WO2004/073629、WO03/070184、WO03/070182、WO2006/022935、WO2007/018640、WO2008/124491、WO2009/139948、WO2005/044180、WO2005/016879、WO2005/018644、WO2005/025496、WO2005/034847、及びWO2013/181232が挙げられる。しかしながら、これらの文書で例示されているどの化合物も、6-ハロ-3,5-ジアミノピラジン基を含み、したがって、3位及び5位にアミノ置換基を有し、6-ハロ置換基を有するピラジン環が、最近まで、ENaC遮断活性に必須であると考えられていたことは明らかである。

20

【 0 0 1 5 】

いくつかのより最近の文書は、5-アミノ基が存在しないENaC遮断化合物に関する。例えば、WO2017/028926は、式：

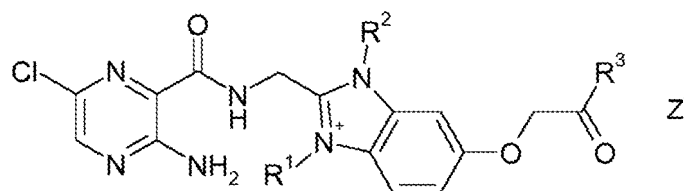
【 化 6 】



30

のENaC阻害化合物に関し、WO2017/028927は、式：

【 化 7 】



40

のENaC阻害化合物に関する。

【 0 0 1 6 】

本発明者らの以前の出願PCT/GB2017/051815も、単一のアミノ置換基を3位に有するピラジン基を含む化合物に関してあり、これらの化合物の大部分もまた、ピラジンの6位に置換基を有する。

50

【発明の概要】

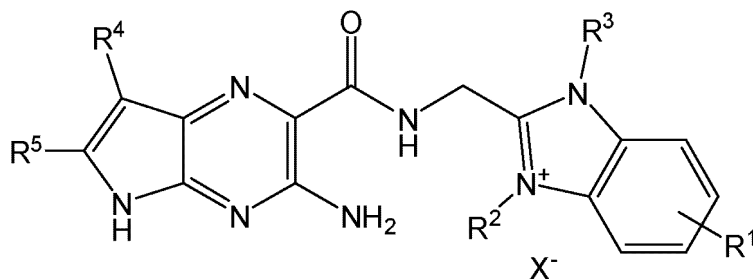
【0017】

本発明者らは、驚くべきことに、6-ハロ-3,5-ジアミノピラジン又は6-置換-3-アミノピラジンとは別の構造を有する化合物もまた、ENaC遮断活性を有し、公知化合物と比較して有益な性質を、特に、ADME(吸収、排泄、分布、及び代謝)特性との関連で有し得ることを見出した。

【0018】

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：

【化8】



(I)

(式中、

X⁻は、アニオンであり；

R¹は：

i. Hもしくはハロであるか；又は

ii. -L¹R¹⁰ (式中、

L¹は：

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

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

-Z¹N(R⁷)Z²-、-Q¹Z¹N(R⁷)Z²-、-Z¹N(R⁷)Z²Q¹-、-Q¹Z¹N(R⁷)Z²Q²Z³-；

-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)Q¹N(R⁷)C(O)Z¹-、-C(O)Q¹N(R⁷)C(O)Z¹Q²-、-C(O)Q¹N(R⁷)C(O)Z¹Q²Q³-、
-C(O)Q¹N(R⁷)C(O)Z¹Q²Z²-、-C(O)Z¹Q¹OQ²OQ³-；

-C(O)N(R⁷)Z¹-、-C(O)N(R⁷)Q¹-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Z²-、-C(O)N(R⁷)Q¹Z¹-、
-C(O)N(R⁷)Q¹Q²-、-C(O)N(R⁷)Q¹Q²Z¹-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Q²Z²-、
-C(O)N(R⁷)Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²-、-C(O)N(R⁷)Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Z²N(R⁸)Z³-、
-C(O)N(R⁷)Z¹N(R⁸)Z²-、-C(O)N(R⁷)Q¹Z¹N(R⁸)Z²-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹OQ²OQ³-、
-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹OQ²OQ³Z²-；

-Z¹C(O)N(R⁷)Z²-、-Z¹C(O)N(R⁷)Q¹-、-Z¹C(O)N(R⁷)Z²Q¹-、-Z¹C(O)N(R⁷)Q¹Z²-、
-Z¹C(O)N(R⁷)Q¹Q²-、-Z¹C(O)Q¹-、-Z¹C(O)Q¹Z²-、-Z¹C(O)Q¹Q²-、-Z¹C(O)N(R⁷)Q¹Q²Z²-；

-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-；

-Z¹C(O)N(R⁷)Z²-、-Z¹C(O)N(R⁷)Q¹-、-Z¹C(O)N(R⁷)Z²Q¹-、-Z¹C(O)N(R⁷)Q¹Z²-、
-Z¹C(O)N(R⁷)Q¹Q²-、-Z¹C(O)Q¹-、-Z¹C(O)Q¹Z²-、-Z¹C(O)Q¹Q²-、-Z¹C(O)N(R⁷)Q¹Q²Z²-；

-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-；

10

20

30

40

50

-C(=NR⁹)N(R⁷)Z¹-, -C(=NR⁹)N(R⁷)Q¹-, -C(=NR⁹)N(R⁷)Z¹Q¹-, -C(=NR⁹)N(R⁷)Z¹Q¹Z²-,
-C(=NR⁹)N(R⁷)Q¹Z¹-, -C(=NR⁹)N(R⁷)Q¹Q²-, 又はC(=NR⁹)N(R⁷)Q¹Q²Z¹-であり;(式中、
Z¹、Z²、及びZ³のそれぞれは独立して、いずれもハロ、OH、C(O)NR¹⁵R¹⁶、C(O)OR¹⁵、及
びNR¹⁵R¹⁶から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された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;

R¹⁵及びR¹⁶のそれぞれは独立して、HもしくはC₁₋₆アルキルであるか、又はR¹⁵及びR¹⁶は
、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、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;

Q¹、Q²、及びQ³のそれぞれは独立して、いずれもハロ、OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアル
キル、C(O)NR¹⁵R¹⁶、C(O)OR¹⁵、及びNR¹⁵R¹⁶、並びに、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(式中、R¹⁵及びR¹⁶は、上で定義された通りである)から選択され
る1つ以上の置換基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;

R⁷及びR⁸のそれぞれは独立して、H及び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R⁷及び1つのR⁸又は2つのR⁸基が、窒素原子に結合している場合、それらは、該窒素
原子と一緒にあって結合して、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;

R⁹は、H又はC₁₋₆アルキルである);

R¹⁰は、H、-N(R⁷)R⁸、-N(R⁷)C(=NR⁹)N(R⁸)₂、-N(R⁷)-C(O)OR⁸、OR⁷、もしくは-C(O)OR⁷で
あるか;又は

-N(R⁷)-C(O)-(C₁₋₃アルキレン)-N⁺(R⁸)₃及び-N⁺(R⁸)₃から選択されるカチオン性基であり
、この場合、追加のアニオンX⁻が、必要となり;かつ

R⁷、R⁸及びR⁹は、上で定義された通りである)であるか;又は

iii. -R¹²、-OR¹²、-SO₂R¹²、-C(O)OR¹²、-C(O)NR¹²R¹³、-C(=NR⁹)NR¹²R¹³、-Q¹R¹²-,
-Q¹OR¹²、-Q¹SO₂R¹²、-Q¹C(O)OR¹²、-Q¹C(O)NR¹²R¹³、-Q¹C(=NR⁷)NR¹²R¹³、-Q¹Q²OR¹²、
-Q¹SO₂R¹²、-Q¹Q²C(O)OR¹²、-Q¹Q²C(O)NR¹²R¹³、もしくは
-Q¹Q²C(=NR⁹)NR¹²R¹³であり;(式中、

Q¹、及びQ²は、上で定義された通りであり;かつ

R¹²及びR¹³のそれぞれは独立して、H、いずれもハロ、OR⁷、C(O)OR⁷、-N(R⁷)R⁸、及びC(O)
)N(R⁷)R⁸、並びにシクロアルキル又はヘテロシクリル基の場合には、オキソから選択され
る1つ以上の置換基で任意に置換されたC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル
、C₃₋₈シクロアルキル、又はC₃₋₈ヘテロシクリルであり;(式中、

R⁷、R⁸及びR⁹は、上で定義された通りである);

R²及びR³のそれぞれは独立して、ハロ、OH、SH、N(R⁷)R⁸、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)OR⁷、-C(O)N(R⁷)R⁸、OR⁷、及び-N(R⁷)R⁸(式中、
R⁷及びR⁸は、上で定義された通りである)から選択される1つ以上の置換基で任意に置換さ
れたC₁₋₁₀アルキル(式中、1つ以上の-CH₂-基は、-O-、-S-、又は-NR⁷-で任意に置き換え
られ、但し、隣接する-CH₂-基は、そのように置き換えられない)であり;

R⁴は、H、ハロ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C(O)OR¹⁶、又はC(O)N(R¹⁶)R¹⁷であり;

(式中、

アルキル基は、ハロ、-OR⁷、及び-N(R⁷)R⁸(式中、R⁷及びR⁸は、上で定義された通りであ
る)から選択される1つ以上の置換基で任意に置換されており;

R¹⁶及びR¹⁷のそれぞれは独立して、HもしくはC₁₋₆アルキルであるか、又はR¹⁶及びR¹⁷は
、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、O、N、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い);かつ

R⁵は、H又はメチルである)。

【 0 0 1 9 】

一般式(I)の化合物は、ENaC遮断活性を有し、さらに、以下の有利な性質の一方又は双

10

20

30

40

50

方を有することが期待される：

- ・効果的なインピボでの粘液線毛クリアランス。
- ・高カリウム血症に繋がることなく、b.i.d.又はq.d投与に等しい十分なENaCの阻害を与えるのに必要とされる用量を減少させる長期の肺滞留。

【発明を実施するための形態】

【0020】

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)」若しくは「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。

10

【0021】

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。

【0022】

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

【0023】

20

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(1)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(1)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(1)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。 R^1 置換基が、カチオン性である部位 R^{10} を含む場合に、追加のアニオン X^- 又は追加の負電荷、例えば、-2の電荷を有するアニオンが、一般式(1)の化合物内の電荷が釣り合うように必要とされるであろう。

30

【0024】

全ての一般式(1)の化合物は、塩である。本明細書において、式(1)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、 R^7 及び R^8 部位が結合した窒素原子の塩を指すことがある。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。

【0025】

あるいは、 R^1 、 R^2 、又は R^3 が、カルボキシル基 $C(=O)OH$ を含む場合、塩が形成され得る。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(megulmine)、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。場合によっては、 R^2 又は R^3 は、ベンズイミダゾリウム環の N^+ 部位に対して対イオンとして作用し得るアニオン性の基、例えば、 $C(=O)O^-$ を含み得る。

40

【0026】

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、上で定義された通りであるが、異なる数の炭素原子を含む。

【0027】

50

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、1～12個の)炭素原子を含むこと以外は、上で定義された通りである。

【0028】

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、上で定義された通りである。

【0029】

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、上で定義された通りである。

【0030】

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、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $CH_2CH_2CH=CH-$ 、 $CH_2CH=C(CH_3)-$ 、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、上で定義された通りである。

【0031】

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。アルケニレン基の例には、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $CH_2CH_2C\equiv C-$ 、 $CH_2C\equiv CCH_2-$ 、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、上で定義された通りである。

【0032】

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。

【0033】

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。

【0034】

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。

【0035】

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

10

20

30

40

50

、及びインドレンがある。

【0036】

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、又はヨード基を指し、「ハライド」は、フルオリド、クロリド、プロミド、又はヨージドを指す。

【0037】

本明細書で使用される用語「 C_{1-6} 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 C_{1-6} 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、 C_{1-12} 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、上で定義された通りである。

10

【0038】

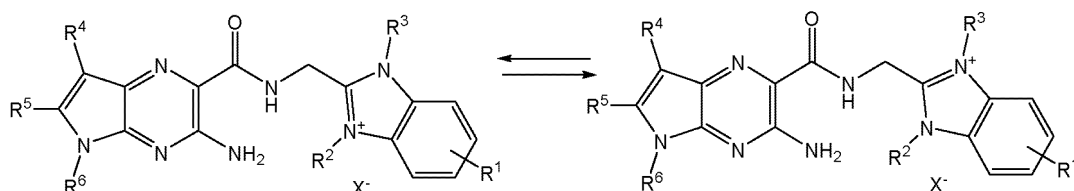
用語「同位体変種」は、1つ以上の原子が、最も普通に天然にみられる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子に置き換えられている事実以外は式(1)に詳述された化合物と同一であるか、又は天然にあまり見られない原子質量又は質量数を有する原子の比率が高められた同位体標識された化合物を指す(後者の概念は「同位体濃縮」と称される)。本発明の化合物に組み込むことができる同位元素の例には、 $2H$ (重水素)、 $3H$ 、 $11C$ 、 $13C$ 、 $14C$ 、 $18F$ 、 $123I$ 、又は $125I$ (例えば、 $3H$ 、 $11C$ 、 $14C$ 、 $18F$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

20

【0039】

標準形(canonical form)の概念は当業者により十分に理解される。そのため、一般式(1)の化合物は、以下の標準形を有し得る:

【化9】



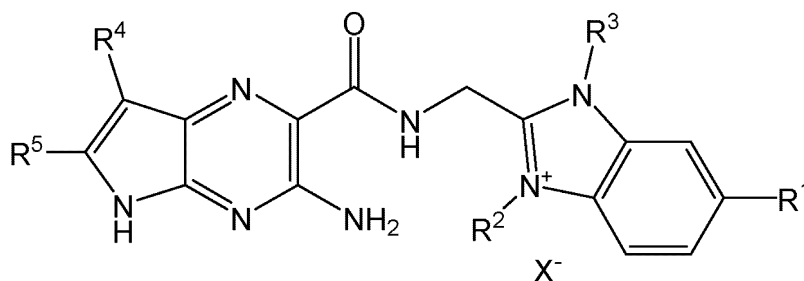
30

これらの標準形の双方が、本発明の範囲内に含まれる。

【0040】

R^1 置換基は、好適には5位又は6位にあり、そのため一般式(1)の化合物は、一般式(IA):

【化10】

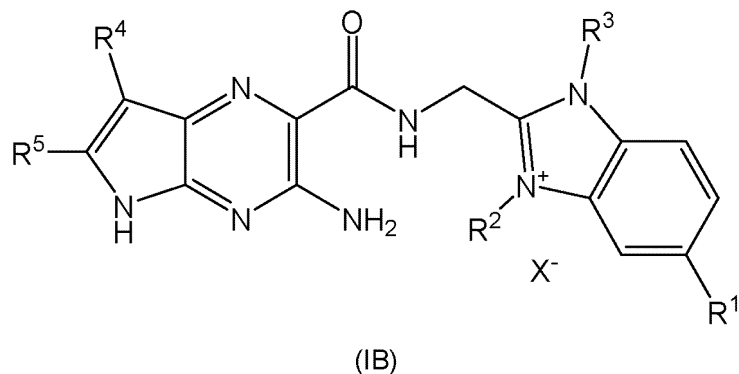


40

(IA)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び X^- は、一般式(1)に対して定義された通りである)の化合物;又は一般式(1B):

【化 1 1】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び X^- は、一般式(1)に対して定義された通りである)の化合物であり得る。

【0041】

一般式(1)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^2 及び R^3 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。

【0042】

一般式(1)のいくつかの好適な化合物において、 R^1 は：

H、ハロ、 $-R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、又は $-OR^{12}$ ；特に、H、ハロ、又はいずれも1つ以上のハロ置換基で任意に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-O(C_{2-6}$ アルケニル)、もしくは $-O(C_{2-6}$ アルキニル)である。

20

【0043】

これらの化合物においてより好適には、 R^1 は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又は C_{1-6} ハロアルコキシである。

【0044】

そのような R^1 基の例には、H、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシがある。

【0045】

一般式(1)の別の好適な化合物において、 R^1 は、 $-L^1R^{10}$ である。

30

【0046】

そのような化合物において、好適には、 L^1 は：

$-Z^1-$ 、 $-Q^1-$ 、 $-Z^1Q^1-$ 、 $-Q^1Z^1-$ 、 $-Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-Q^1Q^2-$ 、 $-Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$ 、
 $-OZ^1-$ 、 $-OZ^1Q^1-$ 、 $-OZ^1Q^1Z^2-$ 、
 $-Z^1N(R^7)Z^2-$ 、 $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2-$ 、
 $-C(O)Q^1-$ 、 $-C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$ 、
 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$ 、
 $-C(O)N(R^7)Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ 、
 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、
 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ 、
 $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ 、
 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ 、
 $-C(O)OZ^1-$ 、 $-C(O)OZ^1Q^1-$ 、 $-C(O)OZ^1Q^1Z^2-$ 、
 $-Q^1C(O)Q^2-$ 、 $-Q^1C(O)Z^1-$ 、 $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$ 、 $-Q^1C(O)Q^2Q^3-$ 、 $-Q^1C(O)Z^1Q^2-$ 、又は $-Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$ である。

40

【0047】

いくつかのより好適な化合物において、 L^1 は：

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

50

-Z¹N(R⁷)Z²-、-Q¹Z¹N(R⁷)Z²-;
 -C(O)Q¹-、-C(O)Q¹Z¹-、-C(O)Q¹Q²-、-C(O)Q¹N(R⁷)C(O)Z¹-;
 -C(O)N(R⁷)Z¹-、-C(O)N(R⁷)Q¹-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Z²-、-C(O)N(R⁷)Q¹Z¹-、
 -C(O)N(R⁷)Q¹Q²-、-C(O)N(R⁷)Q¹Q²Z¹-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Q²Z²-、
 -C(O)N(R⁷)Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²-、-C(O)N(R⁷)Z¹N(R⁸)Z²-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹OQ²OQ³Z²-;又は
 -Q¹C(O)Q²-である。

【 0 0 4 8 】

別のより好適な化合物において、L¹は:

-Z¹-、-Q¹-、-Q¹Z¹-、-Q¹Q²-、-Q¹Q²Z¹-;
 -OZ¹-;
 -C(O)Q¹-、-C(O)Q¹Z¹-;
 -C(O)N(R⁷)Z¹-、C(O)N(R⁷)Q¹-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹-、-C(O)N(R⁷)Q¹Z¹-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Q²Z²-、
 -C(O)N(R⁷)Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²-、又は-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Z²N(R⁸)Z³-である。

【 0 0 4 9 】

R¹が、-LR¹⁰であるいくつかの好適な化合物において、環式基Q¹、Q²、及びQ³は独立して、5員及び6員のアリール及びヘテロアリール基並びに4員～8員のカルボシクリル及びヘテロシクリル基から選択される。

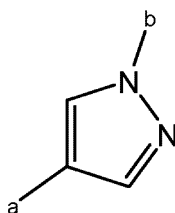
【 0 0 5 0 】

より好適には、Q¹、Q²、及びQ³は、フェニル、5員及び6員のヘテロアリール基、及び4員～7員のヘテロシクリル基から選択され、さらにより好適には、フェニル、5員及び6員の含窒素ヘテロアリール、並びに4員～7員の含窒素ヘテロシクリル基から選択される。

【 0 0 5 1 】

そのようなヘテロアリールQ¹、Q²、及びQ³基の例としては、ピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、及びオキサゾリル基が挙げられ、イミダゾリル、及びオキサゾリルなどの5員環、特にピラゾリルが、特に好適である。Q¹、Q²、又はQ³が、ピラゾリルである場合、それは、以下の位置化学:

【 化 1 2 】



(式中、a及びbは、残りの分子への連結を示す)を有し得る。

【 0 0 5 2 】

ヘテロシクリルQ¹、Q²、及びQ³基の例としては、アゼチジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びアジリジニルが挙げられ、ピペラジニル及びピペリジニルなどの6員環がさらに好適である。ピペリジニル、特に、1,4-ピペリジニルが、特に好適なヘテロシクリル基である。

【 0 0 5 3 】

別のさらに好適なQ¹、Q²、及びQ³基としては、どちらもOH、又はNR¹⁵R¹⁶、特に、OH、NH₂、又はNHCH₃から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい、シクロヘキシル及びテトロヒドロピラン(tetrahydropyran)基が挙げられる。

【 0 0 5 4 】

L¹が、Q部位に連結されたC(O)部位を含む場合、該Q部位は、C(O)が、窒素原子に連結された含窒素ヘテロシクリル環であってもよい。

【 0 0 5 5 】

例えば、 $-C(O)Q^1-$ 、 $-C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$ 、 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ 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、ピペリジン-1-イル又はピロリジン-1-イルなどの5又は6員の含窒素ヘテロシクリル環であり、より好適には、ピペリジン-1-イルである。好適には、 Q^1 が、ピペリジン-1-イルである場合、残りの分子は、ピペリジン環の4位に連結される。 Q^1 が、ピロリジン-1-イルである場合、残りの分子は、ピロリジン環の3位に連結されてもよい。

【0056】

L^1 が、 $-Q^1C(O)Q^2-$ 、 $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$ 、 $Q^1C(O)Q^2Q^3-$ 、 $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$ である場合、 Q^2 は、好適には、環窒素原子を介して $-C(O)$ 部位に連結された5又は6員のヘテロシクリル環である。好適には、 Q^2 は、ピペリジン-1-イル又はピロリジン-1-イルであり、より好適には、ピペリジン-1-イルである。好適には、 Q^1 が、ピペリジン-1-イルである場合、残りの分子は、ピペリジン環の4位に連結される。 Q^1 が、ピロリジン-1-イルである場合、残りの分子は、ピロリジン環の3位に連結されてもよい。

【0057】

別の場合には、しかしながら、 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、環炭素原子を介して該 $C(O)$ 部位に連結されたヘテロシクリル基であり得る。ヘテロシクリル基の例としては、5員及び6員環、好適には、含窒素環、例えば、ピペリジニル又はピロリジニルが挙げられる。好適には、この場合において、 Q^1 が、ピペリジン環である場合、それは、ピペリジン4位が $C(O)$ 部位に連結されるような、ピペリジン-4-イル基である。好適には、ピペリジン窒素原子は、残りの分子に連結される。このタイプの L^1 部位の例としては、 Q^1 が、4位が $C(O)$ に連結され、かつ1位が Z^1 に連結されたピペリジン環であってもよい $C(O)Q^1Z^1$ が挙げられる。

【0058】

L^1 が、 Q 部位に連結された $-C(O)N(R^7)-$ 部位を含む場合、該 Q 部位は、好適には、環炭素原子を介して $-C(O)N(R^7)-$ 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。

【0059】

例えば、 L^1 が、 $-C(O)N(R^7)Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ 、 $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1-$ 、 $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$ 、又は $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ である場合、 Q^1 は、好適には、環炭素原子を介して $-C(O)N(R^7)-$ 部位に連結された5又は6員のヘテロシクリル環であり、残りの分子は、環窒素原子に連結されている。好適には、 Q^1 は、ピペリジン-4-イル又はピロリジニルである。 Q^1 が、ピペリジン-4-イルである場合、残りの分子は、好適には、ピペリジン環の1位に連結される。

【0060】

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。

【0061】

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

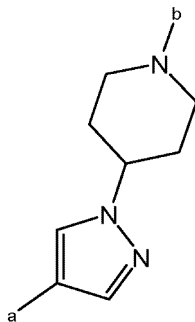
10

20

30

40

【化 13】



10

(式中、a及びbは、残りの分子への連結を示す)

であり得る。

【0062】

-Q¹Q²-及び-Q²Q³-部位の別の例としては、ビフェニル、好適には、1,1'-ビフェニル-4-イル部位が挙げられる。このタイプの-Q¹Q²-又は-Q²Q³-部位は、好適には、例えば、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Q²Z²-のように、それぞれの側でZ部位に連結される。

【0063】

R¹が、-L¹R¹⁰であり、かつL¹が、Z¹並びに任意にZ²及びZ³を含むいくつかの好適な化合物において、Z¹、Z²、及びZ³のそれぞれは独立して、1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換されたC₁₋₁₂アルキレンである。

20

【0064】

本発明のいくつかの化合物において、R¹は、L¹R¹⁰であり、かつL¹は、Z¹並びに任意にZ²及び任意にZ³部位を含む。

【0065】

L¹が：

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

-OZ¹-, -OZ¹Q¹-, -OQ¹Z¹-, -OZ¹Q¹Z²-, -OQ¹Q²Z¹-, -OQ¹Q²Z¹Q³Z²-,

-OZ¹Q¹OQ²OQ³-;

-Z¹N(R⁷)Z²-, -Q¹Z¹N(R⁷)Z²-, -Z¹N(R⁷)Z²Q¹-, -Q¹Z¹N(R⁷)Z²Q²Z³-;

30

-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)Z¹Q¹-, -C(O)Z¹Q¹Z²-, -C(O)Q¹Z¹-, -C(O)Q¹Q²Z¹-,

-C(O)Q¹N(R⁷)C(O)Z¹-, -C(O)Q¹N(R⁷)C(O)Z¹Q²-, -C(O)Q¹N(R⁷)C(O)Z¹Q²Q³-,

-C(O)Q¹N(R⁷)C(O)Z¹Q²Z²-, -C(O)Z¹Q¹OQ²OQ³-;

-C(O)N(R⁷)Z¹-, -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹-, -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Z²-, -C(O)N(R⁷)Q¹Z¹-,

-C(O)N(R⁷)Q¹Q²Z¹-, -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Q²Z²-, -C(O)N(R⁷)Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²-,

-C(O)N(R⁷)Z¹O(CH₂O)_nZ²-, -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Z²N(R⁸)Z³-, -C(O)N(R⁷)Z¹N(R⁸)Z²-,

-C(O)N(R⁷)Q¹Z¹N(R⁸)Z²-, -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹OQ²OQ³-, -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹OQ²OQ³Z²-,

40

-Z¹C(O)N(R⁷)Z²-, -Z¹C(O)N(R⁷)Q¹-, -Z¹C(O)N(R⁷)Z²Q¹-, -Z¹C(O)N(R⁷)Q¹Z²-, -Z¹C(O)N(R⁷)Q¹Q²-,

-Z¹C(O)Q¹-, -Z¹C(O)Q¹Z²-, -Z¹C(O)Q¹Q²-, -Z¹C(O)N(R⁷)Q¹Q²Z²-,

-C(O)OZ¹-, -C(O)OZ¹Q¹-, -C(O)OZ¹Q¹Z²-, -C(O)OQ¹Z¹-, -C(O)OQ¹Q²-, -C(O)OQ¹Q²Z¹-,

-Q¹C(O)Z¹-, -Q¹C(O)Q²Z¹-, -Q¹C(O)Z¹Q²-, -Q¹C(O)Q²Q³Z¹-,

-C(=NR⁹)N(R⁷)Z¹-, -C(=NR⁹)N(R⁷)Q¹-, -C(=NR⁹)N(R⁷)Z¹Q¹-, -C(=NR⁹)N(R⁷)Z¹Q¹Z²-,

-C(=NR⁹)N(R⁷)Q¹Z¹-, -C(=NR⁹)N(R⁷)Q¹Q²-, -C(=NR⁹)N(R⁷)Q¹Q²Z¹-,

である化合物において、基Z¹並びに、存在する場合、Z²及びZ³は、好適には、いずれも、1つ以上のハロ、OH、C(O)NR¹⁵R¹⁶、C(O)OR¹⁵、又はNR¹⁵R¹⁶(式中、R¹⁵及びR¹⁶は、上で定義された通りである)で任意に置換されるC₁₋₈アルキレン、C₂₋₈アルケニレン、C₂₋₈アル

50

キニレンを含む。

【 0 0 6 6 】

いくつかのより好適な化合物において、基 Z^1 並びに、存在する場合、 Z^2 、及び Z^3 は、1つ以上のハロ、OH、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $C(O)OR^{15}$ 、又は $NR^{15}R^{16}$ (式中、 R^{15} 及び R^{16} は、上で定義された通りである)で任意に置換された C_{1-6} アルキレンを含む。

【 0 0 6 7 】

さらにより好適には、基 Z^1 並びに、存在する場合、 Z^2 及び Z^3 は、非置換であるか又は1つ以上のハロ、OH、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $C(O)OR^{15}$ 、又は $NR^{15}R^{16}$ (式中、 R^{15} 及び R^{16} のそれぞれは、Hである)で置換された C_{1-4} アルキレンを含む。典型的には、 Z^1 並びに存在する場合、 Z^2 及び Z^3 は、非置換であるか又は1つ以上のOH、ハロ、 $C(O)NH_2$ 、又は $C(O)OH$ で置換された C_{1-4} アルキレンを含む。

10

【 0 0 6 8 】

いくつかの特に好適な化合物において、 Z^1 並びに、存在する場合、 Z^2 及び Z^3 は、非置換 C_{1-4} アルキレンである。

【 0 0 6 9 】

別の特に好適な化合物において、 Z^1 は、1つ以上のハロ、 $C(O)NH_2$ 、又は $C(O)OH$ で置換された C_{1-4} アルキレンである。

【 0 0 7 0 】

これらの Z^1 、 Z^2 、及び Z^3 部位は、
 L^1 が：

20

- Z^1 -、 $-Q^1Z^1$ -(式中、 Q^1 は、環炭素原子を介して Z^1 に連結される)、 $-Q^1Q^2Z^1$ -(式中、 Q^2 は、環炭素原子を介して Z^1 に連結される)；
- OZ^1 -；
- $C(O)Q^1Z^1$ -(式中、 Q^1 は、環窒素原子を介して $C(O)$ に連結され、かつ環炭素原子を介して Z^1 に連結される)；
- $C(O)N(R^7)Z^1$ -、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ -、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2$ -、 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ -
- $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3$ -
である場合に、特に好適である。

【 0 0 7 1 】

一般式(1)のいくつかの化合物において、 Z^1 、 Z^2 、又は Z^3 は、環窒素原子を介して環式基に直接連結されてもよい。これは、例えば、

30

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ L^1 が：

- Q^1Z^1 -、 $-Z^1Q^1Z^2$ -、 $-Q^1Q^2Z^1$ -、 $-OQ^1Z^1$ -、 $-OZ^1Q^1Z^2$ -、 $-OQ^1Q^2Z^1$ -、 $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2$ -、
- $Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ -、 $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3$ -、 $-C(O)Z^1Q^1Z^2$ -、 $-C(O)Q^1Z^1$ -、 $-C(O)Q^1Q^2Z^1$ -、
- $C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2$ -、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ -、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ -、
- $C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2$ -、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2$ -、 $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2$ -、
- $Z^1C(O)Q^1Z^2$ -、 $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2$ -、 $-C(O)OZ^1Q^1Z^2$ -、 $-C(O)OQ^1Z^1$ -、 $-C(O)OQ^1Q^2Z^1$ -； $Q^1C(O)Q^2Z^1$ -、
 $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1$ -、 $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ -、
- $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1$ -、 $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -である化合物で生じ得る。

【 0 0 7 2 】

40

そのような化合物のいくつかにおいて、 Z^1 、又は Z^2 、又は Z^3 基はまた、 R^{10} に連結される。この場合には、 Z^1 、又は Z^2 、又は Z^3 基は、1つ以上のOH基で、好適には、複数のOH基、例えば2~11個のOH基で置換された C_{1-12} アルキレンであり得る。典型的には、OH基の数は、アルキレン基における炭素原子の数よりも1つ少ないものである。

【 0 0 7 3 】

より好適には、この場合において、 Z^1 は、2~7個のOH基、例えば、5~7個のOH基で置換された C_{1-8} アルキレン基である。

【 0 0 7 4 】

このタイプの好適な Z^1 、又は Z^2 、又は Z^3 基の例としては、 $-CH_2[CH(OH)]_n$ -(式中、 n は、好適には、3~7である)が挙げられる。最も好適には、 Z^1 、又は Z^2 、又は Z^3 は、適切な場

50

合には、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$ である。

【 0 0 7 5 】

そのような化合物において、 R^{10} は、好適には、 Z^1R^{10} 、 Z^2R^{10} 、又は Z^3R^{10} 部位が、 $-\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_n-\text{H}$ (式中、 n は、好適には、3~7である)、例えば、 $-\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_4-\text{CH}_2\text{OH}$ となるような、 H である。

【 0 0 7 6 】

R^1 が、 $-\text{L}^1\text{R}^{10}$ である化合物において、好適な R^{10} 基としては、 H 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{N}\text{R}^9)\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_{1-3}\text{アルキレン})-\text{N}^+(\text{R}^8)_3$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}^8)_3$ 、 OR^7 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ が挙げられる。

【 0 0 7 7 】

より好適には、 R^{10} は、 H 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{NR}^9)\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ である。

【 0 0 7 8 】

R^{10} が、 H である場合、 L^1 は、好適には、 $-\text{Z}^1-$ 、 Q^1 、 $-\text{Q}^1\text{Z}^1-$ 、 $-\text{Z}^1\text{Q}^1\text{Z}^2-$ 、 $-\text{Q}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{Q}^1\text{Q}^2\text{Z}^1-$ 、
 $-\text{OZ}^1-$ 、 $-\text{OQ}^1\text{Z}^1-$ 、 $-\text{OZ}^1\text{Q}^1\text{Z}^2-$ 、 $-\text{OQ}^1\text{Q}^2\text{Z}^1-$ 、
 $-\text{Z}^1\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{Q}^1\text{Z}^2-$ 、 $-\text{Q}^1\text{Z}^1\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{Z}^2-$ 、 $-\text{Z}^1\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{Z}^2\text{Q}^1\text{Z}^3-$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{Z}^1-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Z}^1\text{Q}^1\text{Z}^2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Q}^1\text{Z}^1-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Q}^1\text{Q}^2\text{Z}^1-$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Z}^1-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Q}^1-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Q}^1\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{Z}^1\text{Q}^2\text{Z}^2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Z}^1\text{Q}^1\text{Z}^2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Q}^1\text{Z}^1-$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Q}^1\text{Q}^2\text{Z}^1-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Z}^1\text{Q}^1\text{Q}^2\text{Z}^2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Z}^1\text{Q}^1\text{OQ}^2\text{OQ}^3\text{Z}^2-$ 、 $\text{Z}^1\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Q}^1\text{Z}^2-$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Q}^1\text{Q}^2\text{Z}^1-$ 、 $-\text{Z}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^1\text{Z}^2-$ 、 $\text{Z}^1\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Q}^1\text{Q}^2\text{Z}^2-$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OZ}^1-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OZ}^1\text{Q}^1\text{Z}^2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1\text{Z}^1-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1\text{Q}^2-$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1\text{Q}^2\text{Z}^1-$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1\text{Z}^1-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1\text{Q}^2\text{Z}^1-$ 、 $\text{Q}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2\text{Z}^1-$ 、 $\text{Q}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2\text{Q}^3\text{Z}^1-$ 、
 $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{N}(\text{R}^7)\text{Z}^1-$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^9)\text{N}(\text{R}^7)\text{Z}^1\text{Q}^1\text{Z}^2-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{N}(\text{R}^7)\text{Q}^1\text{Z}^1-$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^9)\text{N}(\text{R}^7)\text{Q}^1\text{Q}^2\text{Z}^1-$ である。

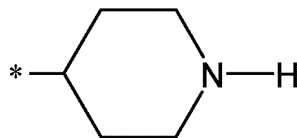
【 0 0 7 9 】

いくつかのより好適な化合物において、 R^{10} が、 H である場合、 L^1 は、 $-\text{OZ}^1$ (式中、 Z^1 は、上で定義された通りであるが、好適には、上述のように任意に置換された C_{1-8} アルキレンである)である。より好適には、これらの化合物において、 Z^1 は、基- OZ^1R^{10} が、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、例えば、メトキシ、エチオキシ(ethoxy)イソプロポキシ、又は t -ブチルオキシとなるような C_{1-4} アルキレンである。一実施態様において(例えば、実施例4、7~14、及び19で用いられるように)、 R^1 は、メトキシである。

【 0 0 8 0 】

別のより好適な化合物において、 R^{10} が、 H である場合、 L^1 は、 $-\text{Q}^1-$ 、 $-\text{Q}^1\text{Q}^2-$ 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Q}^1-$ (式中、 Q^1 基又は、 $-\text{Q}^1\text{Q}^2-$ については、 Q^2 基は、環窒素原子を介して R^{10} 基に連結された含窒素ヘテロシクリル基である)である。そのような基 Q^1R^{10} 又は Q^2R^{10} 基の例としては：

【 化 1 4 】



(式中、*は、該基が、残りの分子に連結される点を示す)が挙げられる。

【 0 0 8 1 】

実施態様において(例えば、実施例30で用いられるように)、 R^1 は、 $-\text{Q}^1-\text{H}$ である。

実施態様において(例えば、実施例31で用いられるように)、 R^1 は、 $-\text{Q}^1\text{Q}^2-\text{H}$ である。

実施態様において(例えば、実施例40で用いられるように)、 R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Q}^1-\text{H}$ であ

10

20

30

40

50

る。

【 0 0 8 2 】

さらに別のより好適な化合物において、 R^{10} が、Hである場合、 L^1 は：

- Z^1 -、 Q^1 、- Q^1Z^1 -、- Q^1Q^2 -、- $Q^1Q^2Z^1$ -；
 - OZ^1 -、- OQ^1Z^1 -、- $OQ^1Q^2Z^1$ -；
 - $C(O)Z^1$ -、- $C(O)Q^1Z^1$ -、- $C(O)Q^1Q^2Z^1$ -；
 - $C(O)N(R^7)Z^1$ -、- $C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ -、- $C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -；
 - $C(O)OZ^1$ -、- $C(O)OQ^1Z^1$ -、- $C(O)OQ^1Q^2$ -、 $C(O)OQ^1Q^2Z^1$ -；
 - $C(=NR^9)N(R^7)Z^1$ -、- $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1$ -、又は $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -である。

【 0 0 8 3 】

R^{10} が、Hである場合で、 Z^1 、又は Z^2 、又は Z^3 に連結された環式基 Q^1 、 Q^2 、又は Q^3 を含むさらに別のより好適な化合物において、該環式基は、環窒素原子を介して含窒素ヘテロシクリル基 Z^1 、又は Z^2 、又は Z^3 に連結されていてもよい。これは、例えば、 R^1 が、 L^1R^{10} であり。かつ L^1 が：

- Q^1Z^1 -、- $Z^1Q^1Z^2$ -、- $Q^1Q^2Z^1$ -；
 - OQ^1Z^1 -、- $OZ^1Q^1Z^2$ -、- $OQ^1Q^2Z^1$ -；
 - $Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2$ -、- $Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ -、- $Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3$ -；
 - $C(O)Z^1Q^1Z^2$ -、- $C(O)Q^1Z^1$ -、- $C(O)Q^1Q^2Z^1$ -、- $C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2$ -、- $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ -、- $C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ -；
 - $C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -、- $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2$ -、- $C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2$ -；
 $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2$ -、- $Z^1C(O)Q^1Z^2$ -、 $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2$ -；
 - $C(O)OZ^1Q^1Z^2$ -、- $C(O)OQ^1Z^1$ -、- $C(O)OQ^1Q^2Z^1$ -；
 $Q^1C(O)Q^2Z^1$ -、 $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1$ -；
 - $C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ -、- $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1$ -、又は- $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -である化合物において生じ得る。

【 0 0 8 4 】

このタイプの特に好適な化合物は、 R^{10} が、Hであり、かつ L^1 が、- Q^1Z^1 -、- $Q^1Q^2Z^1$ -、- $C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ -、又は- $C(O)Q^1Z^1$ -であるか；又は、さらにより好適には、- Q^1Z^1 -、- $Q^1Q^2Z^1$ -、又は- $C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ -であるものである。

【 0 0 8 5 】

R^{10} が、Hでありかつ L^1 が、 R^{10} に直接連結された部位 Z^1 、 Z^2 、又は Z^3 を含む化合物において、該 Z^1 、 Z^2 、又は Z^3 部位は、好適には、複数のOH基、例えば、2～11個のOH基で置換された C_{1-12} アルキレン基である。典型的には、OH基の数は、該アルキレン基における炭素原子の数よりも1つ少ない。

【 0 0 8 6 】

より好適には、この場合において、 Z^1 は、2～7個のOH基、例えば、5～7個のOH基で置換された C_{1-8} アルキレン基である。

【 0 0 8 7 】

このタイプの好適な Z^1 基の例としては、- $CH_2[CH(OH)]_n$ - (式中、 n は、好適には、3～7である)が挙げられる。最も好適には、 n は、5であり、かつ、この場合において、 Z^1 は、基 Z^1R^{10} 、 Z^2R^{10} 、又は Z^3R^{10} が、部位- $CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ であるような、- $CH_2[CH(OH)]_4-CH(OH)-$ である。

【 0 0 8 8 】

基 Z^1R^{10} が、部位- $CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ である化合物の例としては、 R^1 が：

-ピペリジニル-4-イル- $CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH_2(OH)$ 、
 -ピラゾール-4-イル-ピペリジン-4-イル- $CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH_2(OH)$ 、
 - $C(O)NH$ -ピペリジン-4-イル- $CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH_2(OH)$ であるものが挙げられる。

【 0 0 8 9 】

10

20

30

40

50

実施態様において(例えば、実施例46で用いられるように)、 R^1 は、 $-Q^1Z^1-H$ である。

実施態様において(例えば、実施例47で用いられるように)、 R^1 は、 $-Q^1Q^2Z^1-H$ である。

実施態様において(例えば、実施例49で用いられるように)、 R^1 は、 $C(O)N(R^7)Q^1Z^1-H$ である。

【0090】

R^{10} がHである別の好適な化合物としては、 R^{10} が、部位 Q^1 、 Q^2 、もしくは Q^3 又は L^1 基の環窒素原子に取り付けられたものが挙げられる。

【0091】

R^{10} が、H以外である場合、 Z^1 、 Z^2 、及び Z^3 は、存在する場合、 $-(CH_2)_n-$ (式中、 n は、1~6である)又は $-O(CH_2)_m-$ (式中、 m は、1~5である)であり得る。

10

【0092】

R^{10} が、 $-C(O)OR^7$ である化合物において、 L^1 は、好適には：
 $-Q^1-$ 又は $-Q^1Q^2-$ (式中、 Q^1 、又は $-Q^1Q^2-$ については、 Q^2 は、カルボシクリル又はヘテロシクリル基であり、かつ環炭素原子を介して R^{10} に連結されている);又は
 $C(O)N(R^7)Q^1$ (式中、 Q^1 は、カルボシクリル又はヘテロシクリル基であり、かつ環窒素原子を介して R^{10} に連結されている)
 である。

【0093】

これらの化合物において、 R^7 は、好適には、 C_{1-6} アルキルであり、さらにより好適には、 C_{1-4} アルキル、例えば、 t -ブチルである。

20

【0094】

実施態様において(例えば、実施例25で用いられるように)、 R^1 は、 $-Q^1C(O)OR^7$ (式中、 Q^1 は、ピペリジン-4-イルであり、かつ R^7 は、 t -ブチルである)である。実施態様において(例えば、実施例26で用いられるように)、 R^1 は、 $-Q^1Q^2C(O)OR^7$ (式中、 Q^1 は、ピラゾール-4-イルであり、 Q^2 は、ピペリジン-4-イルであり、かつ R^7 は、 t -ブチルである)である。実施態様において(例えば、実施例36で用いられるように)、 R^1 は、 $C(O)NHQ^1C(O)OR^7$ (式中、 Q^1 は、ピペリジン-1-イルであり、かつ R^7 は、)である。

【0095】

R^{10} が、 $-N(R^7)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ 、又は $-N(R^7)C(O)OR^8-$ である場合、 L^1 は、好適には：
 $-Z^1-$ 、
 $-OZ^1-$;
 $-C(O)N(R^7)Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3$ 、
 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$;
 $-C(O)N(R^7)Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ 、もしくは $-C(O)Q^1-$ (式中、 Q^1 は、カルボシクリル又はヘテロシクリル基であり、かつ環炭素原子を介して R^{10} に連結されている);又は
 $C(O)Q^1Z^1-$ である。

30

【0096】

R^{10} が、 $-N(R^7)R^8$ である化合物が、特に好適である。

【0097】

典型的には、 R^{10} が、 $-N(R^7)R^8$ である場合、 R^7 及び R^8 のそれぞれは独立して、H又は1つ以上のOH基で任意に置換された C_{1-8} アルキルのいずれかである。場合によっては、 R^7 及び R^8 の双方が、Hである。 R^7 及び R^8 のいずれか又は双方が、 C_{1-8} アルキルである場合において、それは、複数のOH基、例えば、2~7個のOH基で置換されていてもよい。典型的には、OH基の数は、該アルキル基における炭素原子の数よりも1つ少ない。より好適には、このタイプの化合物において、 R^7 及び R^8 のうちの一方又は双方は、 $-CH_2[CH(OH)]_mCH_2OH$ (式中、 m は、好適には、2~6である)であり得る。最も好適には、 m は、4であり、かつ、この場合において、 R^7 及び/又は R^8 基は、部位 $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ である。

40

【0098】

特に好適な化合物において、 R^{10} は、 $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ である。

50

【 0 0 9 9 】

実施態様において(例えば、実施例29で用いられるように)、 L^1 は、 $-Z^1-$ であり、かつ R^{10} は、 NH_2 である。

実施態様において(例えば、実施例27及び28で用いられるように)、 L^1 は、 $-OZ^1-$ であり、かつ R^{10} は、 NH_2 である。

実施態様において(例えば、実施例39で用いられるように)、 L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Z^1-$ であり、かつ R^{10} は、 NH_2 である。

実施態様において(例えば、実施例41で用いられるように)、 L^1 は、 $-C(O)Q^1$ であり、かつ R^{10} は、 NH_2 である。

実施態様において(例えば、実施例42で用いられるように)、 L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1$ であり、かつ R^{10} は、 NH_2 である。 10

実施態様において(例えば、実施例43及び44で用いられるように)、 L^1 は、 $-OZ^1-$ であり、かつ R^{10} は、 $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ である。

実施態様において(例えば、実施例45で用いられるように)、 L^1 は、 $-Z^1-$ であり、かつ R^{10} は、 $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ である。

実施態様において(例えば、実施例48、57、58、及び61で用いられるように)、 L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Z^1-$ であり、かつ R^{10} は、 $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ である。

実施態様において(例えば、実施例50、53、54、65、及び66で用いられるように)、 L^1 は、 $-C(O)Q^1$ であり、かつ R^{10} は、 $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ である。

実施態様において(例えば、実施例51で用いられるように)、 L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1$ であり、かつ R^{10} は、 $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ である。 20

実施態様において(例えば、実施例55及び56で用いられるように)、 L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Q^1$ であり、かつ R^{10} は、 $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ である。

実施態様において(例えば、実施例59で用いられるように)、 L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ であり、かつ R^{10} は、 $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ である。

実施態様において(例えば、実施例60で用いられるように)、 L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ であり、かつ R^{10} は、 $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ である。

実施態様において(例えば、実施例62で用いられるように)、 L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ であり、かつ R^{10} は、 $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ である。 30

【 0 1 0 0 】

R^{10} が、 $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ である場合、 R^7 及び R^9 のそれぞれは、好適には、H、又は C_{1-4} アルキルであり、特に、H又はメチルであり、特にHであり；かつ R^8 のそれぞれは独立して、H又は1つ以上のOH基で任意に置換された C_{1-8} アルキルのいずれかである。 R^8 基のいずれか又は双方が、 C_{1-8} アルキル基である場合において、それは、複数のOH基、例えば、2～7個のOH基で置換されていてもよい。典型的には、OH基の数は、該アルキル基における炭素原子の数よりも1つ少ない。より好適には、このタイプの化合物において、一方又は好ましくは双方の R^8 基は、 $-CH_2[CH(OH)]_mCH_2OH$ (式中、 m は、好適には、2～6である)であってもよい。最も好適には、 m は、4であり、かつこの場合において、 R^8 基の一方又は好ましくは双方は、部位 $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ である。 40

【 0 1 0 1 】

特に好適な化合物において、 $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ は：
 $-NHC(=NH)-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ である。

【 0 1 0 2 】

R^{10} が、 $-N(R^7)C(O)OR^8$ である場合、 R^7 及び R^8 のそれぞれは、好適には、H又は C_{1-6} アルキルである。より好適には、 R^7 は、Hであり、かつ R^8 は、 C_{1-6} アルキルであり、さらにより好適には、 C_{1-4} アルキル、例えば、*t*-ブチルである。

【 0 1 0 3 】

一般式(1)のさらに別の化合物において、 R^1 は、 $-OR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$ 、 $-Q^1OR^{12}$ 、 $-Q^1SO_2R^{12}$ 、 $-Q^1C(O)OR^{12}$ 、 $-Q^1C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-Q^1C(=NR^7)NR^{12}R^{14}$ 、 $-Q^1Q^2OR^{12}$ 、 $-Q^1SO_2R^{12}$ 、 $-Q^1Q^2C(O)OR^{12}$ 、 $-Q^1Q^2C(O)NR^{12}R^{13}$ 、又は 50

$-Q^1Q^2C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$ である。

【0104】

好適な基 Q^1 、及び Q^2 は、上で記載した通りである。

【0105】

好適な R^{12} 及び R^{13} 基としては、H及びハロ及び OR^7 から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された C_{1-6} アルキルが挙げられる。

【0106】

上述のように、 R^2 及び R^3 のそれぞれは独立して、1つ以上の $-CH_2-$ 基が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR^7-$ で任意に置き換えられ、かつ上で定義された通りに任意に置換された C_{1-10} アルキルである。例えば、そのような置換基がないこともあり、又は置換基がただ1つあることも

10

【0107】

好適には、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立して、1つ以上の $-CH_2-$ 基が、 $-O-$ 又は $-S-$ で任意に置き換えられ、かつ上で定義された通りに任意に置換された C_{1-10} アルキルである。

【0108】

R^2 及び R^3 基の例としては、いずれも上で定義された通りに任意に置換された $-(CH_2)_sCH_3$ 又は $(CH_2CH_2O)_t-H$ (式中、 s は、0~9であり、より好適には、0~6であり、かつさらにより好適には0~3であり;かつ t は、1~3であり、特に、2又は3である)が挙げられる。

【0109】

特に、好適な一般式(I)の化合物は、 R^2 及び R^3 が、同じであるか又は異なっており、かつ双方とも非置換 C_{1-4} アルキル、例えば、メチル又はエチルであるものである。いくつかのそのような化合物において、 R^2 及び R^3 は、同じであり、かつ双方ともメチルであるか、又は双方ともエチルである。別のそのような化合物において、 R^2 及び R^3 のうちの一方が、メチルであり、かつ R^2 及び R^3 のうちの他方が、エチルである。

20

【0110】

R^2 及び R^3 に好適な置換基としては、OH、SH、ハロ、 $N(R^7)R^8$ 、 $C(O)OR^7$ 、 $C(O)N(R^7)R^8$ 、フェニル、又はピリジル(式中、 R^7 及び R^8 は、上で定義された通りである)が挙げられる。 R^2 に特に好適な置換基としては、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、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、又は $C(O)N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 のそれぞれは、 C_{1-3} アルキルであるか、又は R^7 及び R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、又はモルホリン環を形成する)が挙げられる。

30

【0111】

一般式(I)のいくつかの化合物において、 R^2 及び R^3 のうちの少なくとも一方は、 $-(CH_2)_sCH_3$ (式中、 s は、上で定義された通りである)であり、かつ上で定義されたような置換基1つのみで任意に置換された。

【0112】

いくつかのそのような一般式(I)の化合物において、 R^2 及び R^3 のうちの少なくとも一方は、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。

40

【0113】

別の特に好適な化合物において、 R^2 及び R^3 のうち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。

【0114】

好適な一般式(I)の化合物において、 R^4 は、H、ハロ、シアノ、又は C_{1-3} アルキルである。より好適な一般式(I)の化合物において、 R^4 は、H、クロロ、ブロモ、シアノ、又はメチルである。特に好適な一般式(I)の化合物において、 R^4 は、H、クロロ、又はメチルであり、特に、Hである。

【0115】

上述のように、 R^5 は、H又はメチルであり、より好適には、Hである。

50

【 0 1 1 6 】

一般式(1)のいくつかの化合物において、 R^4 及び R^5 の双方が、Hである。

一般式(1)の別の化合物において、 R^4 は、Hであり、かつ R^5 は、メチルである。

一般式(1)の別の化合物において、 R^4 は、メチルであり、かつ R^5 は、Hである。

一般式(1)の別の化合物において、 R^4 は、ハロ(例えば、クロロ又はブromo)であり、かつ R^5 は、Hである。

一般式(1)の別の化合物において、 R^4 は、シアノであり、かつ R^5 は、Hである。

【 0 1 1 7 】

いくつかの特に好適な本発明の化合物としては、以下:

1. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム; 10
2. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-フルオロ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
3. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-クロロ-1-エチル-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
4. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
5. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
6. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム; 20
7. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
8. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
9. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
10. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-(カルボキシラトメチル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム
11. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-(カルバモイルメチル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム; 30
12. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-[2-(メチルスルファニル)エチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
13. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
14. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-{2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチル}-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
15. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-ベンジル-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム; 40
16. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-6-クロロ-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
17. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-1-エチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
18. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-1-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
19. 2-[(3-アミノ-6-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
20. 2-[(3-アミノ-7-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-クロロ-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム; 50

21. 2-[(3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-クロロ-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
22. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
23. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
24. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)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; 10
25. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
26. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(1-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
27. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(2-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;
28. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(3-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; 20
29. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(3-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;
30. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
31. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
32. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(2-カルバミドアミドエトキシ)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム; 30
33. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(3-カルバミドアミドプロピル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
34. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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;
35. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(3-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}プロピル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸;
36. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-({1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}カルバモイル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム; 40
37. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(4-[(tert-ブトキシ)カルボニル]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;
38. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-{[2-(4-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)エチル]カルバモイル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
39. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(3-アミノプロピル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
40. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[(ピペリジン-4-イル)カルバモイル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム; 50

41. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(4-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;
42. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)エチル]カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
43. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)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;
44. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)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;
45. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)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}プロピル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
46. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-{1-[(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}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
47. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-{1-{1-[(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}-1H-ピラゾール-4-イル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
48. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(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}プロピル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
49. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-{1-[(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}カルバモイル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
50. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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;
51. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[[2-(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-イル)エチル]カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
52. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-5-[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]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
53. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
54. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(3S)-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]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
55. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[(1r,4r)-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}シクロヘキシル]カルバモイル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
56. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[(1s,4s)-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}シクロヘキシル]カルバモイル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
57. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(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}プロピル)(メチル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

10

20

30

40

50

58. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム];

59. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-5-[(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;

60. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム];

10

61. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(3S)-3-[(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}プロピル)アミノ]-3-カルバモイルプロピル]カルバモイル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム];

62. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(4-(4-{3-[(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}プロピル)アミノ]-3-カルバモイルプロピル}フェニル)ブチル)カルバモイル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム];

63. 2-[(3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]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;

20

64. 2-[(3-アミノ-7-ブromo-5H-ピロロ[2,3-b]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;

65. 2-[(3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]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;

66. 2-[(3-アミノ-7-ブromo-5H-ピロロ[2,3-b]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;

67. 2-[(3-アミノ-7-シアノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

30

から選択されるカチオン、及び

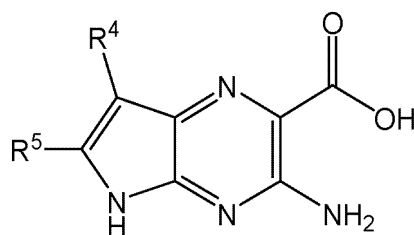
一般式(I)に対して定義されたアニオン X^-

を有するものが挙げられる。

【0118】

一般式(I)の化合物は、一般式(II):

【化15】



(II)

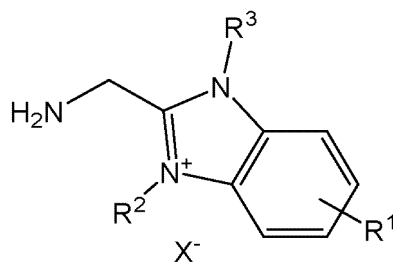
(式中、 R^4 及び R^5 は、一般式(I)に対して定義された通りである)

の化合物、又はその塩もしくは活性化誘導体を;

一般式(III):

40

【化 1 6】



(III)

10

(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、一般式(I)に対して定義された通りであり；
かつ X^- は、一般式(I)に対して定義された通りであり、かつ一般式(I)の生成物の X^- と同じ
であっても異なってもよい)
の塩と反応させることにより調製してもよい。

【0 1 1 9】

好適には、該反応は、活性化された酸を中間体として生成させ得るカップリング試薬の
存在下で塩基性条件下で実施される。塩基性条件は、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(D
IPEA)又はトリメチルアミンなどの非求核性塩基により供給され得る。好適なカップリン
グ試薬としては、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロ
ニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-
テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU)、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(
1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、又は1-
エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)と1-ヒドロキシ-7-アザベン
ゾトリアゾール(HOAt)又はヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)との組み合わせが挙げられ
る。

20

【0 1 2 0】

場合によっては、カルボニルジイミダゾール(CDI)を、カップリング剤として用いても
よい。

【0 1 2 1】

別の場合には、イミダゾール又はその塩(例えば、イミダゾール塩酸塩)を用いてもよい
。

30

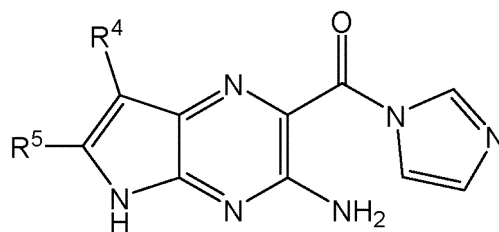
【0 1 2 2】

該反応は、約10~50℃、より一般的には、15~30℃の温度でか、又は室温で、N,N-ジメ
チルホルムアミドなどの有機溶媒中で実施され得る。

【0 1 2 3】

CDIカップリング剤が用いられる場合、一般式(I)の化合物は、上で定義された一般式(I
II)の化合物を、
一般式(IV)：

【化 1 7】



(IV)

40

(式中、 R^4 及び R^5 は、一般式(I)に対して定義された通りである)
の活性化化合物と反応させることにより調製され得る。

【0 1 2 4】

50

上述のように、本反応は、好適には、約10～50、より一般的には、15～30の温度でか、又は室温で、N,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で実施される。

【0125】

一般式(IV)の活性化化合物は、上で定義された一般式(II)の化合物又はその塩を、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る。好適には、本反応は、N,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で、約10～30、より一般的には、15～25の温度でか、又は室温で起こる。

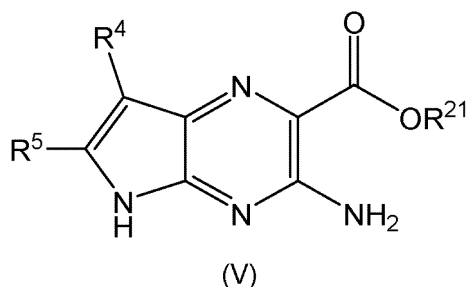
【0126】

目的の一般式(I)の化合物が、一般式(III)の化合物を、一般式(II)の化合物又はその活性化誘導体、例えば、一般式(IV)の化合物と反応させるときに用いられる条件に敏感なR¹、R²、R³、R⁴、及び/又はR⁵置換基を有している場合には、一般式(III)の化合物は、保護されたR¹、R²及び/又はR³置換基を含み得、かつ/又は一般式(II)及び(IV)の化合物は、保護されたR⁴及び/又はR⁵置換基を含み得る。このことは、一般式(IV)の化合物を、R¹が、基LR¹⁰(式中、Lは、基-Q¹-Z¹-であり、ここで、Z¹は、-CH₂[CH(OH)]₅-である)であり、かつR¹⁰が、Hである一般式(III)の化合物の保護された誘導体(中間体98)と反応させて、保護された一般式(I)の誘導体(中間体99)を得る実施例46で例示される。中間体98及び99において、OH基のうちの2つは、置換1,3-ジオキサニル基を形成することによって保護されている。本保護基は、水性の酸、例えば、塩酸水での処理によって除去し得る(実施例46を参照されたい)。同様に、一般式(III)の化合物である中間体89及び93は、それぞれ、中間体88及び92を脱保護することによって調製される。

【0127】

一般式(II)の化合物は、一般式(V)：

【化18】



(式中、R⁴及びR⁵は、一般式(I)に対して定義された通りであり、かつR²¹は、C₁₋₆アルキル又はベンジルである)

の化合物の加水分解によって調製し得る。

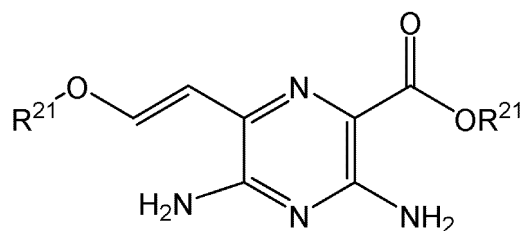
【0128】

好適には、加水分解は、一般式(V)の化合物を、塩基、好適には、強力な水性塩基、例えば、水酸化リチウム、水酸化カリウム、又は水酸化ナトリウムと反応させるような塩基加水分解である。

【0129】

R⁴及びR⁵が、Hであり、かつR²¹が、C₁₋₆アルキル又はベンジルである一般式(V)の化合物は、一般式(XX)：

【化 19】



(XX)

10

(式中、 R^{21} のそれぞれは独立して、 C_{1-6} アルキル又はベンジルである)
の化合物を環化させることによって調製し得る。

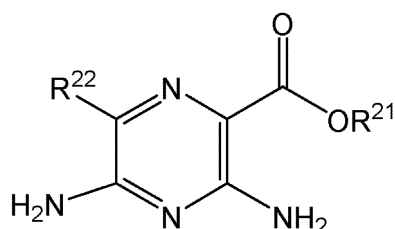
【0130】

好適には、該環化は、酸媒介性であり、好適には、該酸は、高温、例えば、80 の酢酸である。

【0131】

一般式(XX)の化合物は、式(XXI)：

【化 20】



(XXI)

20

(式中、 R^{21} は、上で定義された通りであり、かつ R^{22} は、ハロ、特に、Cl、Br、又はIである)

のビニルボロン酸エステル化合物とのパラジウム媒介性カップリングによって調製し得る。

30

【0132】

一般式(XXI)の化合物は、周知であり、商業的に入手できるか又は当業者によく知られた方法で調製され得る。

【0133】

いくつかの一般式(V)の化合物は、別の一般式(V)の化合物に変換し得る。例えば、 R^4 が、ハロである一般式(V)の化合物は、 R^4 が、Hである一般式(V)の化合物から、ハロゲン化剤、例えば、N-クロロコハク酸イミド、N-ブromoコハク酸イミド、又はN-ヨードコハク酸イミドとの反応によって調製され得る。好適な反応条件は、中間体10、14、及び161の調製に記載されている。場合によっては、例えば、中間体161の合成に示されるように、ピロロピラジン環の5位の窒素を、トリメチルシリルエトキシメチル保護基で保護してもよい。

40

【0134】

R^4 が、ハロである一般式(V)の化合物は、 R^4 が、アルキル又はシアノである一般式(V)の化合物へと変換し得る。 R^4 が、アルキルである化合物は、 R^4 がハロである化合物から、以下で中間体11の調製のために記載されるように、有機金属試薬、例えば、ジアルキル亜鉛との反応によって調製され得る。

【0135】

R^4 が、シアノである一般式(V)の化合物は、中間体166の調製のために記載されるように、 R^4 が、ハロである一般式(V)の化合物から、フェロシアン化カリウムとの反応によって

50

調製され得る。本反応には、ピロロピラジン環の5位の窒素が、例えば、トリメチルシリルエトキシメチル保護基で保護されるべきである。

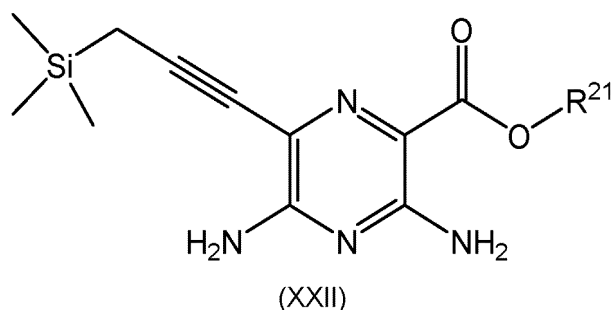
【0136】

R^4 が、 C_{1-6} アルキルであり、かつ R^5 が、Hである一般式(V)の化合物は、適切なジアルキル亜鉛の、 R^4 が、ハロである一般式(V)の化合物への遷移金属媒介性カップリングによって調製し得る。好適には、該遷移金属は、パラジウム(0)錯体である。

【0137】

R^4 が、Hであり、かつ R^5 が、メチルである一般式(V)の化合物は、一般式(XXII)：

【化21】



10

(式中、 R^{21} は、上で定義された通りである)

の化合物の遷移金属媒介性の環化によって調製され得る。

20

【0138】

好適には、前記遷移金属は、パラジウム(0)錯体である。好適には、前記環化は、ヨウ化銅(I)及び塩基の存在下実施される。

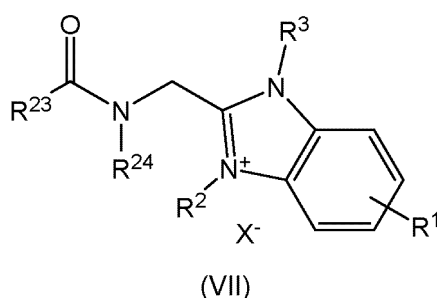
【0139】

一般式(XXII)の化合物は、一般式(XXI)の化合物の、プロパルギルシランとの遷移金属媒介性カップリングによって調製され得る。

【0140】

一般式(III)の化合物は、一般式(VII)：

【化22】



30

(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、一般式(I)に対して定義された通りであり、かつ X^- は、一般式(I)に対して定義された通りであり、一般式(III)の生成物の X^- と同じであっても異なってもよく；

40

R^{23} は、アリールで任意に置換された $O(C_{1-6})$ アルキルであるか；又は

$C(O)OH$ で任意に置換されたアリールであり；かつ

R^{24} は、Hであるか；又は

R^{23} 及び R^{24} は、それらが結合している炭素原子及び窒素原子と一緒に、アリール又はヘテロアリール環に任意に融合され、かつさらなる=O置換基を任意に含む複素環を形成する)

の化合物から調製され得る。

【0141】

場合によっては、保護基 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

50

えば、 R^{23} が、 t ブチルオキシ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 X^- での変化をもたらし得る。さらに、酸との反応の後に、式(I II)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。

【0142】

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

【0143】

いくつかの好適な一般式(VII)の化合物において、2つの保護基が、異なる条件下で安定となるように、 R^{23} は、ベンジルオキシ又はフルオレン-9-イルメチルオキシであり、かつ R^1 は、別の保護基、例えば、 t ブチルオキシカルボニル(Boc)を含む。

10

【0144】

環状 $N(R^{24})C(O)R^{23}$ 基の例としては、1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イルが挙げられる。個々の R^{23} 基の例としては、 $C(O)OH$ で任意に置換された、メトキシ、エトキシ、 n プロポキシ、 i プロポキシ、 n ブチルオキシ、 s ブチルオキシ、 t ブチルオキシ、ベンジルオキシ、フルオレニルメチルオキシ、及びフェニルが挙げられる。

【0145】

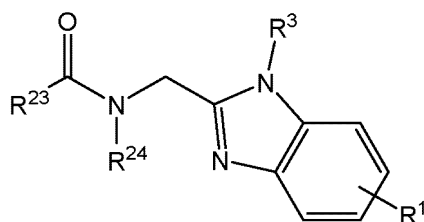
R^{23} 及び R^{24} が、それらが結合している炭素原子及び窒素原子と一緒にあって、このタイプの複素環を形成する場合、一般式(IIIA)の化合物は、一般式(VII)の化合物を、抱水ヒドラジンと反応させることにより合成され得る。好適には、この反応は、メタノールなどのアルコール性溶媒中で、高温、例えば、約60~90℃、典型的には、約75℃で実施される。

20

【0146】

別の一般式(VII)の化合物は、一般式(VIII)：

【化23】



(VIII)

30

(式中、 R^1 及び R^3 は、一般式(I)に対して定義された通りであり、かつ R^{23} 及び R^{24} は、一般式(VII)に対して定義された通りである)；

の化合物から、一般式(IX)：

R^2-X^1 (IX)

(式中、 R^2 は、一般式(I)に対して定義された通りであり、かつ X^1 は、ハロなどの脱離基である)の化合物；又は

一般式(IXA)：

40

$R^{2a}-X^1$ (IXA)

(式中、 X^1 は、一般式(IX)に対して上で定義した通りであり、かつ R^{2a} は、保護された R^2 基である)の化合物

との反応によって調製され得る。

例えば、所望の R^2 基が、1つ以上のOH部位を含む場合、これらは、標準的な保護基、例えば、トリメチルシリル(TMS)、 t ブチルジメチルシリル(TBDMS)などのシリル保護基を用いて保護されていてもよい。

【0147】

一般式(IXA)の化合物を経る経路が利用される場合、一般式(VIII)の化合物は、好適には、 R^{23} が、アリールで任意に置換された $-O(C_{1-6})$ アルキル、又は R^{23} が、 $C(O)OH$ で任意に

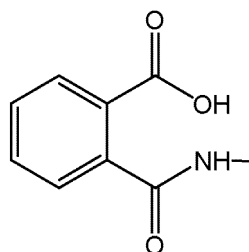
50

置換されたアリールであり;かつ R^{24} が、Hであるものであるが;その理由は、この場合、シリル及びカルボニルオキシ保護基が、塩化水素溶液などの酸を用いて除去できるためである。

【0148】

場合によっては、一般式(IX)の化合物を、 $N(R^{24})C(O)R^{23}$ が、1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イルなどの環式基である一般式(VIII)の化合物と反応させる場合、該反応は、開環を伴い得る。そのため、 $N(R^{24})C(O)R^{23}$ が、1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イルである一般式(VIII)の化合物は、 $N(R^{24})C(O)R^{23}$ が:

【化24】



10

である一般式(VII)の生成物をもたらし得る。

【0149】

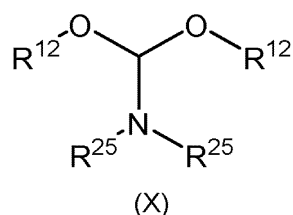
いくつかの一般式(VIII)の化合物は、公知である。例えば、中間体23(以下の実施例を参照されたい)は、US2015/0018314A1に記載の経路により合成され得る。

20

【0150】

いくつかの一般式(VII)及び(VIII)の化合物は、別の一般式(VII)及び(VIII)の化合物から合成され得る。例えば、 R^1 が、 $C(O)OR^5$ (式中、 R^5 は、H以外である)である一般式(VIII)の化合物を、例えば、塩基、好適には、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物を用いる加水分解によって、 R^1 が、 $C(O)OH$ である一般式(VIII)の化合物へと変換し得る。次いで、 R^1 が、 $C(O)OH$ である化合物は、一般式(X):

【化25】



30

(式中、 R^{12} は、それが、Hではないことを除き一般式(I)に対して定義された通りであり、かつ R^{25} は、 C_{1-4} アルキルである)

の化合物との反応によって、 R^1 が、 $C(O)OR^{12}$ (式中、 R^{12} は、H以外である)である化合物へと変換され得る。

40

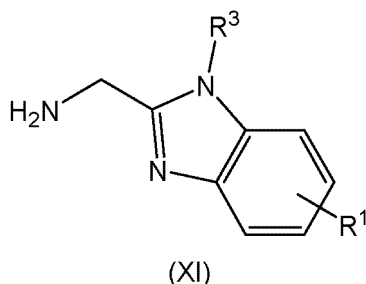
【0151】

このタイプの変換は、中間体81の合成において以下で例示される。

【0152】

一般式(VIII)の化合物を、異なる R^{23} 及び/又は R^{24} 基を有する別の一般式(VIII)の化合物に変換することもできる。例えば、 R^{23} が、アリールで任意に置換された $O(C_{1-6})$ アルキルであるか、又は R^{23} が、 $C(O)OH$ で任意に置換されたアリールであり;かつ R^{24} が、Hである場合、一般式(VIII)の化合物は、例えば、ジオキサンなどの溶媒中でのHClとの反応によって加水分解されて、一般式(XI):

【化 2 6】



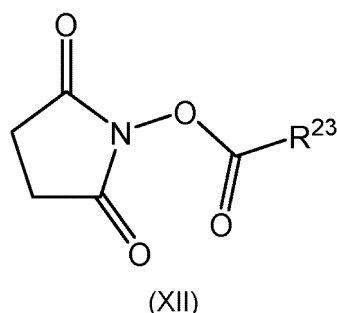
(式中、 R^1 及び R^3 は、一般式 (I) で定義された通りである)
 の化合物を与え得る。このことは、中間体 78 からの中間体 79 の合成によって例示される。

10

【0153】

一般式 (XI) の化合物は、例えば、一般式 (XII) :

【化 2 7】



20

(式中、 R^{23} は、一般式 (VII) に対して上で定義された通りである)
 の化合物との反応によって、新たな一般式 (VIII) の化合物を得るために再び保護され得る。
 該反応は、トリメチルアミンなどの塩基の存在下で、極性有機溶媒、例えば、ジクロロメタン中で、10~30℃、より一般的には、15~25℃の温度、典型的には、室温で実施され得る。このタイプのプロセスの例は、中間体 79 からの中間体 80 の合成である。

【0154】

一般式 (VII) 及び (VIII) の化合物はまた、以下で中間体 66、67、70、71、74、81、86、87、90、91、96、97、157、及び 159 の調製のために記載される方法を用いて、別の一般式 (VII) 及び (VIII) の化合物から合成し得る。

30

【0155】

従って、例えば、 R^1 が、ハロ、特に、ブロモである一般式 (VII) 又は (VIII) の化合物を、アルキンと反応させて、 R^1 が、 $-L^1R^{10}$ (式中、 L^1 は、アルキニレン基を含む) である一般式 (VII) の化合物を得てもよい。該反応は、銅 (I) 塩、例えば、ヨウ化銅 (I) で触媒され得る。このことは、中間体 66 の合成で例示される。

【0156】

R^1 が、ハロ、特に、ブロモである一般式 (VII) 又は (VIII) の化合物を、一般式 (XX) :
 $R^{1a}-X^2$ (XX)

40

(式中、 R^{1a} は、それが、ハロではない点を除き R^1 に対して上で定義された通りであり、かつ X^2 は、有機ボラン基、例えば、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イルである)

の化合物と反応させてもよい。このタイプの反応は、中間体 70 及び 74 の調製で用いられる。

【0157】

R^1 が、 $-L^1R^{10}$ (式中、 L^1 は、アルケニレン、アルキニレン、又は部分飽和カルボシクリル、又はヘテロシクリル部位を含む) である一般式 (VII) 及び (VIII) の化合物は、好適には、接触水素化によって還元されて、 L^1 が、アルキレン、又は飽和カルボシクリルもしくはヘテロシクリル部位を含む式 (VII) の化合物を与え得る。このことの例は、以下の中間体 6

50

7及び71の合成に示される。

【0158】

R^1 が、 $C(O)OH$ である一般式(VII)及び(VIII)の化合物は、エステル化されて、 R^1 が、 $C(O)OR^{12}$ (式中、 R^{12} は、それが、Hではない点を除き上で定義された通りである)である一般式(VII)及び(VIII)の化合物を与え得る。このことの例は、カルボン酸誘導体中間体80を、1,1-ジ-tert-ブトキシ-N,N-ジメチルメタンアミンと反応させる中間体81の調製である。

【0159】

R^1 又は R^3 (一般式(VIII)の化合物については)が、 $-C(O)OR^{12}$ もしくは $-C(O)OR^7$ 基(式中、 R^{12} 又は R^7 は、H以外である);又は $-C(O)N(R^7)R^8$ 基を含む一般式(VII)及び(VIII)の化合物は、加水分解によって、 R^1 又は R^3 が、 $-C(O)OH$ 基を含む化合物へと変換することができる。場合によっては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムなどの塩基を用いて、塩基加水分解を用いてもよい。あるいは、該加水分解は、塩酸などの酸を用いる酸加水分解であってもよい。これは、 R^{12} 又は R^7 基が、tert-ブチルなどのアルキル基である場合に特に好適である。

【0160】

R^1 が、 $C(O)OH$ である一般式(VII)及び(VIII)の化合物は、適切なアミン又はアンモニウム塩との反応によって、 R^1 が、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ (式中、 R^{12} 及び R^{13} は、上で定義された通りである)であるか、又は R^1 が、 $-L^1R^{10}$ (式中、 L^1 は、
 $-C(O)N(R^7)Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ 、
 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、
 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ 、
 $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ 、又は
 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ であり;

特に

$-C(O)N(R^7)Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ 、
 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ 、又は $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ である)である;

化合物に変換し得る。

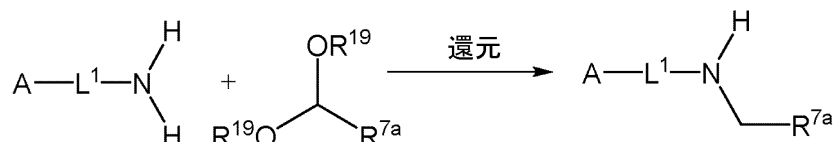
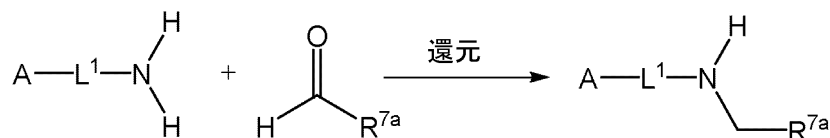
【0161】

R^1 が、 L^1R^{10} (式中、 R^{10} は、 $-N(R^7)-C(O)OR^8$ である)である一般式(VII)及び(VIII)の化合物は、加水分解、例えば、ジオキサンなどの溶媒中で塩酸を用いる酸加水分解によって、 R^1 が、 L^1R^{10} (式中、 R^{10} は、 $-NH_2$ である)である一般式(VII)及び(VIII)の化合物へと変換することができる。このことの例は、中間体86の合成である。

【0162】

これらの化合物を、次に、 R^{10} が、 $N(H)R^7$ 又は $N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 は、 CH_2-R^{7a} であり、かつ R^8 は、 CH_2-R^{8a} であり、かつ R^{7a} 及び R^{8a} のそれぞれは独立して、H、及び1つ以上のハロもしくはOH基又は保護されたOH基で任意に置換された C_{1-11} アルキルから選択される)である一般式(VII)及び(VIII)の化合物へと変換することができる。該変換は、以下に示すような、水素化物、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を、アルデヒド又はアセタールと共に用いる還元的アミノ化によって達成することができる:

【化 2 8】



10

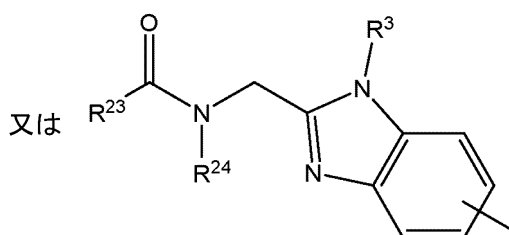
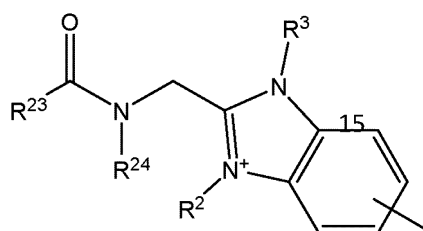
(式中、 L^1 は、一般式(I)に対して定義された通りであり；

R^7 は、 $-CH_2R^{7a}$ (式中、 R^{7a} は、H、又は1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換された C_{1-11} アルキルである)であり；かつ

R^{19} は、 C_{1-12} アルキルであり；かつ

Aは、以下のような：

【化 2 9】



20

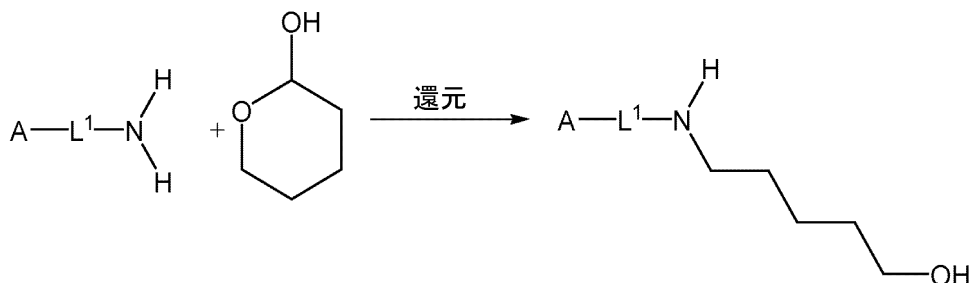
R^1 を含まない一般式(VII)又は(VIII)の化合物の断片である)。

【0163】

別の場合には、アルデヒド又はアセタールの代わりに環状ヘミアセタールを使用することができる。以下のスキームは、6員のヘミアセタールが用いられて、 R^1 が、 L^1-NHR^7 (式中、 R^7 は、 $(CH_2)_4CH_2OH$ である)である化合物を与える例を示す：

30

【化 3 0】



40

(式中、A及び L^1 は、上で定義された通りである)。

【0164】

大過剰のアルデヒド、アセタール、又は環状ヘミアセタールが用いられる場合、双方のアミン水素原子が置き換えられるであろう。場合によっては、異なるアルデヒド、アセタール、又はヘミックアセタール(hemicacetal)と連続的に反応させて、 R^7 及び R^8 が、異なる化合物を与えることも可能であろう。

【0165】

より好適には、生成物である一般式(VII)又は(VIII)の化合物において、 R^{7a} 及び R^{8a} の双方は、1つ以上のハロ又はOHもしくは保護されたOH基で任意に置換された C_{1-11} アルキル

50

であり;最も好適には、 R^7 及び R^8 のそれぞれは、 $\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_4\text{CH}_2\text{OH}$ (式中、OH基は、例えば、ベンジリデンアセタールなどのアセタールとして任意に保護されている)である。

【0166】

このタイプの反応の例としては、中間体86の中間体87への変換、及び中間体90の中間体91への変換が挙げられる。

同様に、 R^1 が、 L^1R^{10} である一般式(VII)及び(VIII)の化合物は:

同様に、 L^1 が、環窒素原子を介して R^{10} に連結された部位 Q^1 、 Q^2 、又は Q^3 を含み、かつ R^{10} が、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ である一般式(VII)及び(VIII)の化合物は、加水分解、例えば、ジオキサンなどの溶媒中で塩酸を用いる酸加水分解によって、 R^{10} がHである化合物へと変換し得る。このタイプの反応の例は、中間体95からの中間体96の調製である。

10

【0167】

L^1 が、環窒素原子を介して R^{10} に連結された部位 Q^1 、 Q^2 、又は Q^3 を含み、かつ R^{10} が、Hである一般式(VII)及び(VIII)の化合物は、 R^1 が、 L^1NH_2 である一般式(VII)及び(VIII)の化合物の、 R^1 が、 $\text{L}^1\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ (式中、 R^7 は、 $\text{CH}_2-\text{R}^{7a}$ であり、かつ R^8 は、 $\text{CH}_2-\text{R}^{8a}$ であり、 R^{7a} 及び R^{8a} のそれぞれは独立して、H、及び1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換された C_{1-11} アルキルから選択される)である一般式(VII)及び(VIII)の化合物への変換に関して上述した方法と類似の方法を用いるアルデヒド、アセタール、又は環状ヘミアセタール等価化合物を用いる還元的アミノ化によって、 Q^1 、 Q^2 、又は Q^3 部位が、 Z^1 、 Z^2 、又は Z^3 部位(式中、 Z^1 、 Z^2 、又は Z^3 は:いずれも1つ以上のハロ、OH、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、又は $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ で任意に置換された $\text{CH}_2-\text{C}_{1-11}$ アルキレン、 $\text{CH}_2-\text{C}_{2-11}$ アルケニレン、 $\text{CH}_2-\text{C}_{2-11}$ アルキニレンであり;かつ R^{15} 及び R^{16} のそれぞれは独立して、H又は C_{1-6} アルキルである)に連結され;

20

かつ R^{10} が、Hである一般式(I)の化合物へと変換することができる。

【0168】

より好適には、これらの生成物である一般式(VII)又は(VIII)の化合物において、 Z^1 、 Z^2 、又は Z^3 は、1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換された $\text{CH}_2-\text{C}_{1-11}$ アルキルであり;最も好適には、 $\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_4\text{CH}_2\text{OH}$ (式中、OH基は、例えば、ベンジリデンアセタールなどのアセタールとして任意に保護されている)である。

【0169】

このプロセスの例は、中間体97の調製で示される。

30

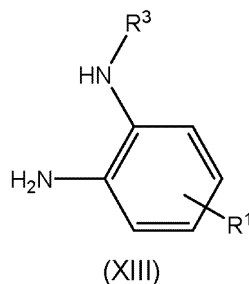
【0170】

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ R^{10} が、 NH_2 である一般式(VII)及び(VIII)の化合物は、カルボキシイミドアミド又はその塩、例えば、1,2,4-トリアゾールカルボキシイミドアミド塩酸塩との反応によって、 R^{10} が、 $-\text{NHC}(=\text{NR}^9)\text{N}(\text{R}^8)_2$ である化合物へと変換することができる。

【0171】

一般式(VIII)の化合物はまた、一般式(XIII):

【化31】



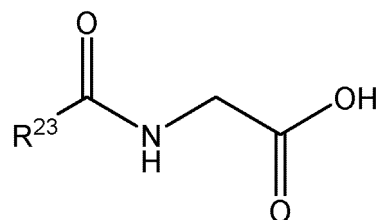
40

(式中、 R^1 及び R^3 は、一般式(I)に対して定義された通りである)の化合物から;

一般式(XIV):

50

【化 3 2】



(XIV)

(式中、 R^{23} は、一般式(VII)に対して上で定義された通りである)
の化合物との反応によって調製され得る。

10

【0 1 7 2】

該反応は、好適には、塩基、典型的には、非求核性塩基、例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)又はトリエチルアミンなどのアミン、及びペプチドカップリング剤、例えば、HATU、TBTU、HBTU、又はEDCとHOAtもしくはHOBtとの組み合わせの存在下で起こる。該反応は、好適には、約10～30℃、通常15～25℃の温度、例えば、室温で実施される。好適な反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)などの有機溶媒が挙げられる。

【0 1 7 3】

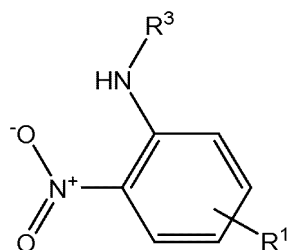
一般式(XIII)及び(XIV)の化合物は公知であり、容易に入手可能であるか、又は当業者
に公知の方法によって調製し得る。

20

【0 1 7 4】

あるいは、一般式(XIII)の化合物は、一般式(XV)：

【化 3 3】



(XV)

30

(式中、 R^1 及び R^3 は、一般式(I)に対して定義された通りである)の化合物から；
接触水素化によって、好適には、パラジウム触媒を用いて、調製され得る。

【0 1 7 5】

該水素化は、好適には、1気圧で、約10～30℃、通常15～25℃の温度、例えば、室温で
実施される。

【0 1 7 6】

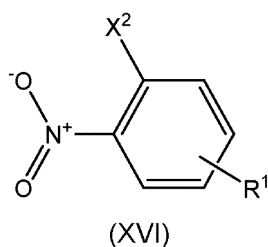
一般式(XIII)の生成物は、さらなる単離又は精製工程なしに、上述の一般式(XIV)の化
合物と直接反応させることができる。

40

【0 1 7 7】

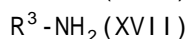
一般式(XV)の化合物は、一般式(XVI)：

【化 3 4】



(式中、 R^1 は、一般式(I)に対して定義された通りであり、かつ X^2 は、脱離基、特に、クロロ又はフルオロなどのハロ基である)の化合物から； 10

一般式(XVII)：



(式中、 R^3 は、一般式(I)に対して定義された通りである)の化合物との反応によって調製され得る。

【0178】

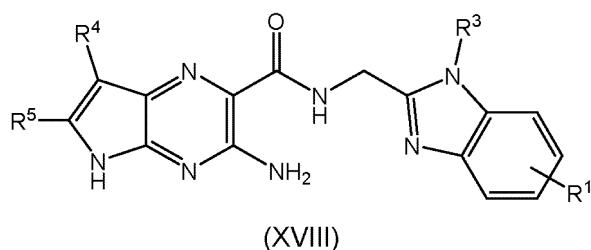
該反応は、好適には、加圧下で、約30～70℃、より一般的には、約40～60℃、典型的には、約50℃の温度で、テトラヒドロフランなどの有機溶媒中で実施される。

【0179】

一般式(XVI)及び(XVII)の化合物は公知であり、かつ容易に入手可能であるか、又は当業者に公知の方法によって調製し得る。 20

【0180】

一般式(I)の化合物の調製のための代替方法は、一般式(VIII)の化合物と一般式(IX)又は(IXA)の化合物との反応に関して上で記載した条件と類似の条件下での、一般式(XVIII)：



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、一般式(I)に対して定義された通りである)の化合物と；上で定義された一般式(IX)又は(IXA)の化合物との反応によるものである。

【0181】

一般式(I)の化合物はまた、例えば、以下で実施例10、27～33、35～42、及び47～62に記載する方法を用いて、別の一般式(I)の化合物から合成し得る。一般に、一般式(VI)及び(VIII)の化合物を、一般式(VI)及び(VIII)の別の化合物へと変換する方法を、一般式(I)の化合物に対しても適用してもよく、逆もまた同様である。 40

【0182】

したがって、例えば、 R^3 が、 $-C(O)OR^7$ 基(式中、 R^7 は、H以外である)又は $-C(O)N(R^7)R^8$ 基を含む一般式(I)の化合物を、 R^3 が、 $-C(O)OH$ 又は $C(O)O^-$ 基を含む化合物へと、加水分解によって変換することができる。場合によっては、該加水分解は、実施例10に示されるように、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムなどの塩基を用いる塩基加水分解であってもよい。あるいは、例えば、塩酸を用いて、酸加水分解を採用してもよい。

【0183】

R^1 が、 L^1R^{10} (式中、 R^{10} は、 $-N(R^7)-C(O)OR^8$ である)である一般式(I)の化合物は、加水分解、例えば、ジオキサンなどの溶媒中で塩酸を用いる酸加水分解によって、 R^1 が、 L^1R^1 50

⁰(式中、 R^{10} は、 $-NHR^7$ である)である一般式(I)の化合物へと変換することができる。好適には、生成物である一般式(I)の化合物において、 R^{10} が、 NH_2 となるように、 R^7 は、 H である。このことは、実施例27~29、39、41、及び42で例示される。

【0184】

R^1 が、 LR^{10} (式中、 L^1 は、環窒素原子を介して R^{10} に連結された部位 Q^1 、 Q^2 、又は Q^3 を含む)であり、かつ R^{10} が、 $C(O)OR^7$ である一般式(I)の化合物は、類似の方法によって、すなわち、加水分解、例えば、ジオキサンなどの溶媒中で塩酸を用いる酸加水分解によって R^{10} が、 H である式(I)の化合物へと変換することができる。このことは、実施例30、31、及び40で例示される。

【0185】

R^1 が、 LR^{10} であり、かつ R^{10} が、 NH_2 である式(I)の化合物は、次に、 R^{10} が、 $N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 は、 CH_2-R^{7a} であり、かつ R^8 は、 CH_2-R^{8a} であり、かつ R^{7a} 及び R^{8a} のうちの一方は、1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換された C_{1-11} アルキルであり;かつ R^{7a} 及び R^{8a} のうちの他方は、 H 、又は1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換された C_{1-11} アルキルである)である一般式(I)の化合物へと変換することができる。同様に、 R^1 が、 LR^{10} であり、かつ L^1 が、環窒素原子を介して R^{10} に連結された部位 Q^1 、 Q^2 、又は Q^3 を含み、かつ R^{10} が、 H である一般式(I)の化合物は、 Q^1 、 Q^2 、又は Q^3 が、環窒素原子を介して Z^1 、 Z^2 、又は Z^3 部位(式中、 Z^1 、 Z^2 、又は Z^3 は、1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換された CH_2-C_{1-11} アルキルであり;かつ R^{10} は、 H である)に連結されている一般式(I)の化合物へと変換することができる。これらの変換は、一般式(VII)及び(VIII)の化合物に関して上で記載した方法と類似の方法を用い、アルデヒド、アセタール、又は環状ヘミアセタール等価化合物を用いる還元的アミノ化によって達成することができる。このタイプの反応の例としては:

L^1 が、部位- Z^1 -であり、かつ R^{10} が、 NH_2 である実施例29の化合物を、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノースと反応させて、 R^{10} が、 $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ である生成物を与える実施例45;及び

L^1 が、部位- Q^1Q^2 -(式中、 Q^2 は、環窒素原子を介して R^{10} に連結されている)であり、かつ R^{10} が、 H である実施例31の化合物を、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノースと反応させて、 L^1 が、 $Q^1Q^2Z^1$ (式中、 Z^1 は、 $CH_2[CH(OH)]_4CH_2O$ -である)であり;かつ R^{10} が、 H である生成物を与える実施例47の方法が挙げられる。

【0186】

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ R^{10} が、 NH_2 である化合物は、カルボキシイミドアミド又はその塩、例えば、1,2,4-トリアゾールカルボキシイミドアミド塩酸塩との反応によって、 R^{10} が、 $-NHC(=NR^9)N(R^8)_2$ である化合物へと変換することができる。本プロセスは、実施例32及び33に示される。

【0187】

R^1 が、 $C(O)OH$ である化合物は、適切なアミン又はアンモニウム塩との反応によって、 R^1 が、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ (式中、 R^{12} 及び R^{13} は、上で定義された通りである)であるか、又は R^1 が、 $-L^1R^{10}$ (式中、

L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Z^1$ -, $-C(O)N(R^7)Q^1$ -, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1$ -, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ -, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ -, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2$ -, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2$ -, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ -, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2$ -, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3$ -, $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2$ -, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2$ -, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3$ -, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2$ -であるか;又は

L^1 は、 $-C(O)Q^1$ -, $-C(O)Q^1Z^1$ -, $-C(O)Q^1Q^2$ -, $-C(O)Q^1Q^2Z^1$ -, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1$ -, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2$ -, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3$ -, もしくは $-C(O)Q^1NR(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2$ -(式中、 Q^1 は、環窒素原子を介して $-C(O)$ 部位に連結されたヘテロシクリル環である)である);

である化合物に変換し得る。

【0188】

好適には、前記反応は、カップリング試薬の存在下、塩基性条件下で実施される。該塩

10

20

30

40

50

基性条件は、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)又はトリメチルアミンなどの非求核性塩基によって供給され得る。好適なカップリング試薬としては、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU)、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、又は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)と、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)もしくはヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)との組み合わせが挙げられる。

【0189】

このタイプの反応は、実施例35～38、48～60、65、及び66に例示される。

10

【0190】

実施例35などの本発明のいくつかの化合物において、 L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Z^1$ -(式中、 R^7 は、Hであり、かつ Z^1 は、上で定義された通りである)であり; R^{10} は、 $-N(R^7)-C(O)OR^8$ (式中、 R^7 は、Hであり、かつ R^8 は、上で定義された通りである)である。

【0191】

実施例36などの本発明のいくつかの化合物において、 L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Q^1$ -(式中、 R^7 は、Hであり、かつ Q^1 は、環窒素原子を介して R^{10} に連結されたヘテロシクリルである)であり; R^{10} は、 $-C(O)OR^7$ (式中、 R^7 は、上で定義された通りである)である。

【0192】

実施例37などの本発明のいくつかの化合物において、 L^1 は、 $-C(O)Q^1$ -(式中、 Q^1 は、環窒素原子を介してC(O)に連結されかつ環炭素原子を介して R^{10} に連結されたヘテロシクリルである)であり; R^{10} は、 $-N(R^7)-C(O)OR^8$ であり; R^7 は、Hであり、かつ R^8 は、上で定義された通りである。

20

【0193】

実施例38などの本発明のいくつかの化合物において、 L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1$ -(式中、 R^7 は、Hであり、 Z^1 は、上で定義された通りであり、 Q^1 は、環炭素原子を介して R^{10} に連結されたヘテロシクリルである)であり; R^{10} は、 $-N(R^7)-C(O)OR^8$ であり; R^7 は、Hであり、かつ R^8 は、上で定義された通りである。

【0194】

実施例48、57、及び58などの本発明のいくつかの化合物において、 L^1 は、 $C(O)N(R^7)Z^1$ (式中、 R^7 は、H又はメチルであり、かつ Z^1 は、上で定義された通りである)であり; R^{10} は、 $N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は双方とも、1つ以上のOH基で置換された C_{1-12} アルキルである)である。

30

【0195】

実施例49などの本発明のいくつかの化合物において、 L^1 は、 $C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ (式中、 R^7 は、Hであり、 Q^1 は、環炭素原子を介して $-C(O)N(R^7)-$ に連結され、かつ環窒素を介して Z^1 に連結されており、 Z^1 は、1つ以上のOHで置換された C_{1-12} アルキレンである)であり; R^{10} は、Hである。

【0196】

実施例50、53、54、65、及び66などの本発明のいくつかの化合物において、 L^1 は、 $C(O)Q^1$ (式中、 Q^1 は、環窒素原子を介してC(O)に連結されている)であり; R^{10} は、 $N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は双方とも、1つ以上のOH基で置換された C_{1-12} アルキルである)である。

40

【0197】

実施例51などの本発明のいくつかの化合物において、 L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1$ -(式中、 R^7 は、Hであり; Z^1 は、上で定義された通りであり、 Q^1 は、環炭素原子を介して R^{10} に連結されている)であり、 R^{10} は、 $N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は双方とも、1つ以上のOH基で置換された C_{1-12} アルキルである)である。

【0198】

実施例52などの本発明のいくつかの化合物において、 L^1 は、 $-C(O)Q^1Z^1$ -(式中、 Q^1 は、環窒素原子を介してC(O)部位に連結されており、かつ Z^1 は、上で定義された通りである)

50

であり; R^{10} は、 $N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は双方とも、1つ以上のOH基で置換された C_{1-12} アルキルである)である。

【0199】

実施例55及び56などの本発明のいくつかの化合物において、 L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Q^1-$ (式中、 R^7 は、Hであり、 Q^1 は、環炭素原子を介して $-C(O)N(R^7)-$ に連結され、かつ環窒素原子を介して R^{10} に連結されている)であり; R^{10} は、 $N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は双方とも、1つ以上のOH基で置換された C_{1-12} アルキルである)である。

【0200】

実施例59などの本発明のいくつかの化合物において、 L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ (式中、 R^7 は、Hであり、 Z^1 、 n 、及び Z^2 は、上で定義された通りである)であり; R^{10} は、 $N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は双方とも、1つ以上のOH基で置換された C_{1-12} アルキルである)である。

10

【0201】

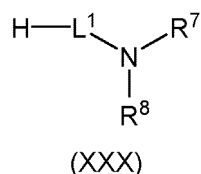
実施例60などの本発明のいくつかの化合物において、 L^1 は、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ (式中、 R^7 は、Hであり、 Z^1 、 Q^1 、 Q^2 、及び Z^2 は、上で定義された通りである)であり; R^{10} は、 $N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は双方とも、1つ以上のOH基で置換された C_{1-12} アルキルである)である。

【0202】

R^1 が、 $C(O)OH$ である一般式(I)、(VII)又は(VIII)の化合物と反応するアミン又はアンモニウム塩を、以下に記載する。例えば、一般式(XXX):

20

【化36】



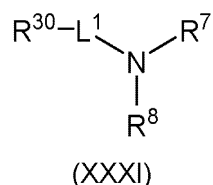
(式中、

R^7 及び R^8 は、一般式(I)に対して定義された通りであり;

L^1 は、一般式(I)に対して定義された通りであり、かつ Z^1 部位のアミン又は Q^1 部位の環窒素原子を介してHに連結されている)のアミンは;一般式(XXXI):

30

【化37】



(式中、 R^7 及び R^8 は、一般式(I)に対して定義された通りであり、 L^1 は、一般式(XXX)に対して定義された通りであり、かつ R^{30} は、フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)、ブチルオキシカルボニル(Boc)、又はベンジルオキシカルボニル(Cbz)などのアミン保護基である)

40

の保護された化合物から調製され得る。脱保護は、 R^{30} が、Cbzである化合物については水素化によるもの、又は R^{30} が、Boc又はCbzなどの保護基である場合には塩酸又は臭化水素酸などの酸との反応によるもの、又は R^{30} が、Fmocなどの保護基である場合のモルホリン又はピペリジンなどの弱塩基を用いるものであり得る。

【0203】

R^7 及び/又は R^8 が、基- $CH_2[CH(OH)]_4CH_2OH$ である場合、これは、例えば、ベンジリデンアセタールとして、一般式(XXXI)の化合物中で保護されていてもよい。

【0204】

50

R^7 及び/又は R^8 が、ベンジリデンアセタールとして保護された基- $\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_4\text{CH}_2\text{OH}$ である一般式(XXXI)のアミンを、一般式(VII)又は(VIII)の化合物と反応させ得る。生じた生成物において、保護基 $R^{2,3}$ が、Bocなどの酸に不安定な基である場合、保護基 $R^{2,3}$ 及びベンジリデンアセタール保護基は、酸を用いて同時に除去できる。場合によっては、しかしながら、 $R^{2,3}$ 基が、水素化によって除去され、それに続き、ベンジリデンアセタールが、酸での処理によって除去される2段階脱保護プロセスを用いてもよい。保護基 $R^{2,3}$ が、Fmocなどの基である場合、それは、上述のような塩基での処理によって除去し得る。次いで、酸での処理が、ベンジリデンアセタール保護を除去するのに必要とされるであろう。

【0205】

一般式(I)、(VII)又は(VIII)の化合物と反応させて、それらを別の一般式(I)、(VII)又は(VIII)の化合物へと変換するのに使用することができる他の中間体の調製を、以下で説明する。

10

【0206】

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。

【0207】

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。

【0208】

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。

20

【0209】

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。

【0210】

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。

30

【0211】

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。

【0212】

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、喘息、及び原発性線毛機能不全が挙げられる。

40

【0213】

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。

【0214】

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。

【0215】

本発明の化合物は、良好なENaC遮断活性を有する。それらは、特に、呼吸器の疾患の治療に適しており、その理由は、それらが、肺での長期の滞留時間を有するためである。さ

50

らに、インビボでの実験により、本発明の化合物での処理が、粘液線毛クリアランスを顕著に増加させることが示されている。

【0216】

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。

【0217】

一般式(1)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(1)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。

【0218】

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、受容者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。

【0219】

製剤は、経口、直腸、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)、膈内、又は非経口(皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内を含む)投与に好適なものを含み、調剤の技術分野に周知である任意の方法により調製され得る。

【0220】

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。

【0221】

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若しくは微粉碎された固体担体又は両方と均一且つ完全に混合し、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(1)の化合物を、医薬として許容し得る担体又はビヒクルと結合し、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。

【0222】

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、若しくは錠剤などの別個の単位として;散剤若しくは顆粒剤として;水性液体若しくは非水性液体中の活性薬剤の液剤若しくは懸濁剤として;又は水中油型液体エマルジョン若しくは油中水型液体エマルジョンとして;又はポーラス剤などとして提供され得る。

【0223】

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。

【0224】

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

10

20

30

40

50

ある。

【0225】

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ロゼンジ剤；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。

【0226】

より好適には、式(1)の化合物は、肺、眼、又は皮膚に局所的に投与される。従って、本発明により、一般式(1)の化合物を、任意に、1つ以上の局所的に許容し得る希釈剤又は担体と組み合わせて含む医薬組成物が提供される。

【0227】

皮膚への局所適用には、一般式(1)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、英国薬局方などの薬剤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である。

【0228】

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ビタンなど)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、絞り弁(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。

【0229】

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、0.5~10 μm 、例えば、1~5 μm 程度である、微粉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。

【0230】

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、1~10 μm であるか、又は D_{50} が、0.5~10 μm 、例えば、1~5 μm 程度である微粉化した形態で含むものである。微粉化した形態の本発明の化合物の粉末は、マイクロ微細化(micronization)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。マイクロ微細化は、Hosokawa Alpineによって生産さ

10

20

30

40

50

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 μm 以上、例えば、100 μm 以上であるか、 D_{50} が、40~150 μm 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・一水和物、 β -ラクトース・一水和物、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、マイクロ微細化、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)、InhaLac(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・一水和物、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・一水和物である。

【0231】

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、優れた化学的安定性を有し得る。

【0232】

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。

【0233】

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。

【0234】

従って、本発明の態様として、微粒子形態の一般式(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。

【0235】

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ブリスターに充填される。

【0236】

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。

【0237】

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

10

20

30

40

50

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。

【0238】

別の実施態様において、一般式(1)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、ジェットミルマイクロ微細化以外のサイズ縮小プロセス、例えば、噴霧乾燥、噴霧凍結、マイクロ流体工学による流動化(microfluidisation)、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。

10

【0239】

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。

20

【0240】

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(1)の化合物の総量は、約 $0.0001 \sim 4.0\%$ (w/w)未満であろう。

【0241】

好ましくは、局所的眼部投与には、投与される一般式(1)による組成物は、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 $1 \sim 2$ 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づけば、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。

30

【0242】

眼部への投与の代替方法は、一般式(1)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(1)の化合物は、眼部インプラント又はインサートの手段で導入されてもよい。

【0243】

一般式(1)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(1)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(1)の医薬組成物は、任意に、界面活性剤及び/又は姑息的薬剤及び/又は安定化ポリマーをさらに含んでもよい。

40

【0244】

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

50

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れる。

【0245】

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ものである。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。

10

【0246】

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の範囲の親水性の/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。

20

【0247】

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、かつ分散液を水に生成する能力がある(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。

【0248】

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。

30

【0249】

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ブロミド、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、貧歯類のジナトリウム(edentate disodium)、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。

40

【0250】

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。

【0251】

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。

50

【0252】

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(1)の化合物と同時に、又はより早い若しくは遅い時間に、別に投与され得る。

【0253】

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、又は別々な使用のための複合製剤(combined preparation)としての、一般式(1)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。

【0254】

ENaCによって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、又は別々な使用のための複合製剤としての、呼吸器病態の治療又は予防に有用な追加の薬剤との組み合わせた一般式(1)の化合物も提供される。

【0255】

一般式(1)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、イソブレナリン、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、オルシブレナリン、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、アイバカフトールなどの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。

【図面の簡単な説明】

【0256】

ここで、本発明を、非限定的な例及び図面を参照しながらより詳細に説明する。

【図1】図1は、107 µg/kg()及び250 µg/kg()の用量の実施例14の化合物並びに水()で処理されたヒツジの肺からの99mTc-SCのクリアランスを示す、実施例70のヒツジMCC実験の結果を示すプロットである。

【図2】図2は、水()と比較した158 µg/kg()の用量の実施例4の化合物で処理されたヒツジの肺からの99mTc-SCのクリアランスを示す、実施例70のヒツジMCC実験の結果を示すプロットである。

【図3】図3は、実施例50の化合物；A - 6 µg/kg()、13 µg/kg()、及び24 µg/kg()の用量の化合物50、並びに水()；B - 3 µg/kg Bid()及び13 µg/kg()の化合物50の反復用量並びに水()で処理されたヒツジの肺からの99mTc-SCのクリアランスを示す、実施例70のヒツジMCC実験の結果を示す一連の2つのプロットである。

【図4】図4は、水()と比較した28 µg/kg()の用量の実施例47の化合物で処理されたヒツジの肺からの99mTc-SCのクリアランスを示す、実施例70のヒツジMCC実験の結果を示すプロットである。

【図 5】図5は、水()と比較した26 µg/kg()の用量の実施例48の化合物で処理されたヒツジの肺からの99mTc-SCのクリアランスを示す、実施例70のヒツジMCC実験の結果を示すプロットである。

【図 6】図6は、水()と比較した31 µg/kg()の用量の実施例49の化合物で処理されたヒツジの肺からの99mTc-SCのクリアランスを示す、実施例70のヒツジMCC実験の結果を示すプロットである。

【図 7】図7は、水()と比較した26 µg/kg()の用量の実施例45の化合物で処理されたヒツジの肺からの99mTc-SCのクリアランスを示す、実施例70のヒツジMCC実験の結果を示すプロットである。

【図 8】図8は、水()と比較した25 µg/kg()の用量の実施例46の化合物で処理されたヒツジの肺からの99mTc-SCのクリアランスを示す、実施例70のヒツジMCC実験の結果を示すプロットである。

10

【図 9】図9は、水()と比較した25 µg/kg()の用量の実施例51の化合物で処理されたヒツジの肺からの99mTc-SCのクリアランスを示す、実施例70のヒツジMCC実験の結果を示すプロットである。

【図 10】図10は、水()と比較した25 µg/kg()の用量の実施例31の化合物で処理されたヒツジの肺からの99mTc-SCのクリアランスを示す、実施例70のヒツジMCC実験の結果を示すプロットである。

【図 11】図11は、水()と比較した25 µg/kg()の用量の実施例41の化合物で処理されたヒツジの肺からの99mTc-SCのクリアランスを示す、実施例70のヒツジMCC実験の結果を示すプロットである。

20

【図 12】図12は、水()と比較した15 µg/kg()の用量の実施例52の化合物で処理されたヒツジの肺からの99mTc-SCのクリアランスを示す、実施例70のヒツジMCC実験の結果を示すプロットである。

【図 13】図13は、水()と比較した19 µg/kg()の用量の実施例44の化合物で処理されたヒツジの肺からの99mTc-SCのクリアランスを示す、実施例70のヒツジMCC実験の結果を示すプロットである。

【実施例】

【0257】

(実施例)

30

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、クリンプシールしたBiotage マイクロ波バイアル内で実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Biotage SNAP KP又はSNAP Ultra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。

40

【0258】

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、5 µm、40 ; 検出UV215nm-ELS-MS ; 移動相:A、水+0.1%ギ酸; B、MeCN+0.1%ギ酸; グラジエント(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、3 µm、60 ; 検出UV215nm-ELS-MS; 移動相:A、2mM炭酸水素アンモニウム pH 10; B、MeCN; グラジエント(A:B比、時間): 99:1 ~ 0:100、1.80分; 100:0、0.30分; 100:0 ~ 1:99、0.20分; 1:99、1.20分; 流速: 1.0ml/分;

50

システムC:固定相:Phenomenex Kinetex-XB C18 2.1×100mm、1.7 μm、40 ;検出UV215nm-ELS-MS;移動相:A、水+0.1%ギ酸;B、MeCN+0.1%ギ酸;グラジエント(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、1.7 μm、40 ;検出UV215nm-ELS-MS;移動相:A、5mM酢酸アンモニウム pH 7;B、MeCN;グラジエント(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。

【 0 2 5 9 】

分取HPLC精製は、以下の条件を用いて実施した:

方法A:固定相:Waters Sunfire 30×100mm、10 μm;検出UV215及び254nm;移動相A:水+0.1%ギ酸;B:MeCN+0.1%ギ酸;グラジエント:14分かけて5~95%の溶媒B;流速:40ml/分;

10

方法B:固定相:Waters Sunfire 30×100mm、5 μm;検出UV215及び254nm;移動相A:水+0.1%ギ酸;B:MeCN+0.1%ギ酸;グラジエント:12分かけて2~12%の溶媒B;流速:40ml/分;

方法C:固定相:XSelect CSH C18 30×100mm、5 μm;検出UV220nm;移動相A:水+0.1%TFA;B:MeCN+0.1%TFA;グラジエント:21分かけて5~15%の溶媒B;流速:42ml/分;

方法D:固定相:XSelect CSH C18 30×100mm、5 μm;検出UV220nm;移動相A:水+0.1%TFA;B:MeCN+0.1%TFA;グラジエント:12分かけて2~15%の溶媒B;流速:42ml/分;

方法E:固定相:XSelect CSH C18 30×100mm、5 μm;検出UV220nm;移動相A:水+0.1%TFA;B:MeCN+0.1%TFA;グラジエント:10分かけて10~35%の溶媒B;流速:42ml/分。

【 0 2 6 0 】

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:

20

【表 1】

AcOH 氷酢酸

br ブロード

CDI 1,1'-カルボニルジイミダゾール

CV カラム体積

dd 二重線の二重線

DIPEA N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

30

DMSO ジメチルスルホキシド

dppf 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

EDC.HCl N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩

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

FMOC フルオレニルメチルオキシカルボニル

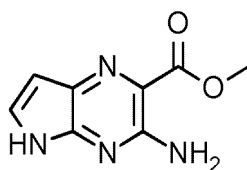
HATU 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-b] ピリジン
 イウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート

40

LC/MS(システムA): m/z (ESI+)=239[MH⁺], Rt=0.88分、UV純度=98%。

【0262】

(中間体2 - メチル 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレートの合成)
【化40】



10

メチル 3,5-ジアミノ-6-[(E)-2-エトキシエテニル]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体1(98%、36.6g、151mmol)のAcOH(360ml)溶液を、80℃で16時間加熱した。反応物を、室温まで放冷し、次いで真空下で濃縮した。残渣を、トルエン(2×100ml)と共沸させた。生じた残渣を、CH₂Cl₂:MeOH(4:1、600ml)に溶解させ、次いで50℃で温めた。活性炭(5g)を加え、次いで、生じた混合物を、50℃で0.5時間撹拌した。混合物を、放冷し、次いでセライトパッドでろ過した。ろ液を真空下で濃縮すると、生成物を褐色の固体として与えた(20.2g、68%)。

【化41】

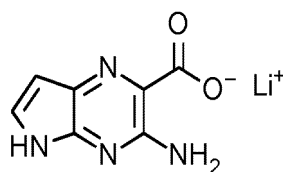
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.48 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.42 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

20

LC/MS(システムA): m/z (ESI+)=193[MH⁺], Rt=0.76分、UV純度=98%。

【0263】

(中間体3 - リチウム(1⁺)イオン 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレートの合成)
【化42】



30

LiOH水溶液(1.0M、210ml、210mmol)を、MeOH(300ml)中のメチル 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体2(20.2g、105mmol)の混合物に加えた。生じた混合物を、50℃で16時間加熱し、次いで室温まで放冷した。固体をろ過によって回収し、次いで水及びMeOHで洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(15.6g、79%)。

【化43】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.17 (s, 1H), 8.62 – 6.43 (m, 3H), 6.18 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H).

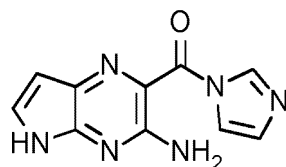
40

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=179[MH⁺], Rt=0.96分、UV純度=97%。

【0264】

(中間体4 - 2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミンの合成)

【化 4 4】



DMF(80ml)中の、リチウム(1⁺)イオン 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体3(5.00g、27.2mmol)、CDI(6.61g、40.7mmol)、及び1H-イミダゾール塩酸塩(1:1)(3.12g、29.9mmol)の混合物を、室温で16時間撹拌した。追加のCDI(2.00g、12.3mmol)を加え、反応物を、さらに1時間室温で撹拌したままとした。反応混合物を、水(350ml)で希釈し、次いで室温で5分間撹拌し、次いで室温で0.5時間静置した。生じた混合物を、ろ過し、次いで集めた固体を、水で洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、生成物を黄色/オレンジ色の固体として与えた(3.30g、52%)。

【化 4 5】

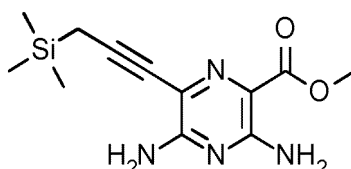
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.69 (s, 1H), 8.74 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.94 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 3.8, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.08 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 3.8, 1.3 Hz, 1H).

LC/MS(システムA): *m/z* (ESI⁺) = 229 [MH⁺], *R*_t = 0.65分、UV純度 = 97%。

【0 2 6 5】

(中間体7 - メチル 3,5-ジアミノ-6-[3-(トリメチルシリル)プロパ-1-イン-1-イル]ピラジン-2-カルボキシレートの合成)

【化 4 6】



トリメチル(プロパ-2-イン-1-イル)シラン(332mg、2.96mmol)を、プレッシャーチューブ内のメチル 3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-カルボキシレート(500mg、2.47mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(170mg、0.25mmol)、CuI(47mg、0.25mmol)、及びトリエチルアミン(520 μl、3.7mmol)のDMSO(5ml)溶液に加えた。該チューブを密封し、次いで60 °Cで2時間加熱した。反応物を、室温まで放冷し、次いで室温で16時間、次いで60 °Cで再びさらに2時間撹拌したままとした。反応混合物を、EtOAc(20ml)及び水(20ml)で希釈し、次いでセライトパッドでろ過した。ろ液の相を分離し、次いで、有機相を、水(2×50ml)及びブライン(100ml)で抽出し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、粘稠なオレンジ/褐色の油とした。粗製の物質を、シリカカラム(50g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%EtOAc、カラム体積): 0%, 1CV; 0~46%, 6CV; 46~67%, 2CV; 67%, 1CV; 67~100%, 3CVを用いてEtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(330mg、44%)。

【化 4 7】

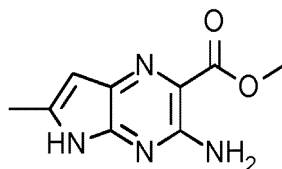
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.12 (s, 4H), 3.72 (s, 3H), 1.84 (s, 2H), 0.13 (s, 9H).

LC/MS(システムA): *m/z* (ESI⁺) = 279 [MH⁺], *R*_t = 1.11分、UV純度 = 92%。

【0 2 6 6】

(中間体8 - メチル 3-アミノ-6-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレートの合成)

【化 4 8】



カリウムtert-ブトキシド(141mg、1.26mmol)を、メチル 3,5-ジアミノ-6-[3-(トリメチルシリル)プロパ-1-イン-1-イル]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体7(92%、318mg、1.05mmol)のTHF(25ml)溶液に加えた。反応混合物を、還流下1時間撹拌した。カリウムtert-ブトキシド(141mg、1.26mmol)を加え、次いで反応物を還流下さらに1時間加熱した。反応混合物を、EtOAc(100ml)で希釈し、次いで飽和NH₄Cl水(50ml)、水(50ml)、及びブライン(50ml)で抽出した。有機相を、Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、1CV;0~7%、2CV;7~9%、1CV;9~41%、4CV;41~83%、3CV;100%、1CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(105mg、40%)。

【化 4 9】

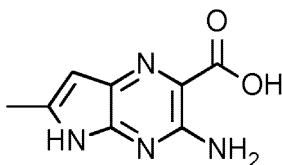
¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.35 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.22 – 6.02 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.35 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).

LC/MS(システムA):*m/z*(ESI+)=207[MH⁺]、*R*_t=0.82分、UV純度=82%。

【0 2 6 7】

(中間体9 - 3-アミノ-6-メチル-5H-ピロロ[2,3-*b*]ピラジン-2-カルボン酸の合成)

【化 5 0】



LiOH水溶液(1.0M、1.0ml、1.0mmol)を、メチル 3-アミノ-6-メチル-5H-ピロロ[2,3-*b*]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体8(82%、100mg、0.40mmol)のMeOH(4ml)溶液に加えた。反応混合物を、50℃で1時間撹拌した。LiOH水溶液(1.0M、1.0ml、1.0mmol)を加え、次いで、反応混合物を、65℃でさらに1時間撹拌した。反応混合物を、放冷し、次いで真空下で濃縮した。生じた残渣を、水(5ml)に溶解させ、次いで、希HCl水溶液を用いてpH 3まで酸性化させた。混合物を、室温で64時間静置し、次いでろ過した。生じた固体を、水(2ml)で洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、生成物を褐色の固体として与えた(85mg、>99%)。

【化 5 1】

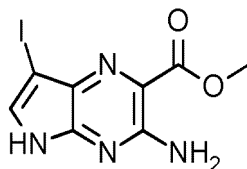
¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.39 (s, 1H), 6.91 (br. s, 2H), 6.14 (s, 1H), 2.36 (s, 3H).

LC/MS(システムA):*m/z*(ESI+)=193[MH⁺]、*R*_t=0.64分、UV純度=90%。

【0 2 6 8】

(中間体10 - メチル 3-アミノ-7-ヨード-5H-ピロロ[2,3-*b*]ピラジン-2-カルボキシレートの合成)

【化52】



アセトン(30ml)中の、メチル 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体2(98%、1.50g、7.65mmol)、及びNIS(1.84g、8.16mmol)の混合物を、室温で2時間撹拌した。追加のNIS(350mg、1.56mmol)を加え、反応物を、室温でさらに0.5時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、黒色の固体とした。粗製の物質を、シリカカラム(100g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeOH、カラム体積):0%、1CV;0~3.5%、4CV;3.5%、2CV;3.5~4.4%、1CVを用いて、CH₂Cl₂:MeOHにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮した。このようにして得られた物質を、分取HPLC(方法A)によってさらに精製した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色/オレンジ色の固体として与えた(591mg、24%)。

【化53】

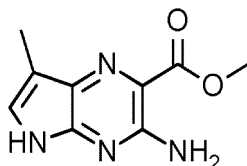
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.89 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

LC/MS(システムA):m/z(ESI+)=319[MH⁺], Rt=0.94分、UV純度=100%。

【0269】

(中間体11 - メチル 3-アミノ-7-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレートの合成)

【化54】



トルエン中のジメチル亜鉛溶液(2.0M、0.88ml、1.8mmol)を、THF(5ml)中のメチル 3-アミノ-7-ヨード-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体10(280mg、0.88mmol)、及びPd(Pt-Bu₃)₂(45mg、0.09mmol)の冷却(0℃)懸濁液に、2分間かけて滴加した。反応混合物を、0℃で30分間撹拌し、次いで室温まで昇温させた。追加のトルエン中のジメチル亜鉛溶液(2.0M、0.88ml、1.8mmol)、及びPd(Pt-Bu₃)₂(45mg、0.09mmol)のTHF(2ml)溶液を加え、次いで生じた混合物を、室温で10分間撹拌した。飽和NaHCO₃水溶液(10ml)を加え、それに続き、EtOAc(30ml)を加えた。混合物を、セライトパッドでろ過し、次いで相を分離した。有機相を、水(3×80ml)及びブライン(80ml)で抽出し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製の物質を、シリカカラム(100g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、10カラム体積にわたりグラジエントを0%EtOAcから100%EtOAcまで直線的に増加させながら、EtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(85mg、46%)。

【化55】

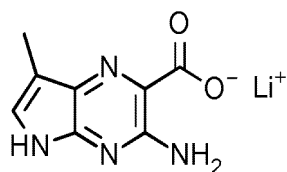
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13 (s, 1H), 7.25 (dd, *J* = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムA):m/z(ESI+)=207[MH⁺], Rt=0.85分、UV純度=99%。

【0270】

(中間体12 - リチウム(1⁺)イオン 3-アミノ-7-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート)の合成)

【化56】



LiOH水溶液(1.0M、1.0ml、1.0mmol)を、MeOH(1ml)中のメチル 3-アミノ-7-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体11(110mg、0.53mmol)の混合物に加えた。反応物を50℃で1時間加熱し、次いで室温まで放冷した。生じた混合物をろ過し、次いで固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(91mg、84%)。

【化57】

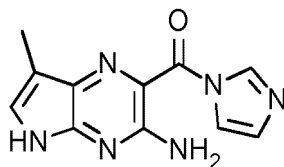
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.68 – 6.32 (m, 3H), 2.12 (s, 3H).

LC/MS(システムA): m/z(ESI+)=193[MH⁺], Rt=0.77分、UV純度=98%。

【0271】

(中間体13 - 2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-7-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン)の合成)

【化58】



DMF(2ml)中の、リチウム(1⁺)イオン 3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体12(90mg、0.45mmol)、CDI(110mg、0.67mmol)、及び1H-イミダゾール塩酸塩(1:1)(56mg、0.53mmol)の混合物を室温で1時間撹拌した。追加のCDI(50mg、0.31mmol)を加え、反応を、さらに1時間継続させた。反応混合物を、水(4ml)で希釈し、次いでろ過した。固体を、水で洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(83mg、75%)。

【化59】

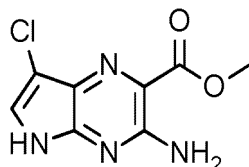
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.37 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.00 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H).

LC/MS(システムA): m/z(ESI+)=243[MH⁺], Rt=0.78分、UV純度=98%。

【0272】

(中間体14 - メチル 3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレートの合成)

【化60】



DMF(15ml)中のメチル 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間

10

20

30

40

50

体2(98%、1.00g、5.10mmol)、及びNCS(0.561g、4.20mmol)の混合物を、40℃で2時間撹拌した。追加のNCS(50mg、0.37mmol)を加え、反応物を、40℃でさらに2時間撹拌した。反応混合物を、水(100ml)とEtOAc(100ml)との間で分配した。相を分離し、次いで有機相を、水(2×100ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製の物質を、シリカカラム(100g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、8カラム体積にわたりグラジエントを100:0から90:10まで直線的に増加させ、次いで5カラム体積にわたり90:10で一定組成として、CH₂Cl₂:MeOHにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させた。このようにして得られた残渣を、CH₂Cl₂:MeOH(9:1、20ml)中に懸濁させ、次いでろ過した。ろ液を、C18(60g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~20%、8CV;20~37%、8CV;37~100%、5CV;100%、1CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。ろ過で得た固体を、DMSO:MeCN(2:1)に溶解させ、次いで分取HPLC(方法A)によって精製した。双方のカラムから得た所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を黄色の固体として与えた(222mg、19%)。

【化61】

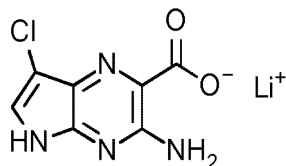
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

LC/MS(システムA):m/z(ESI+)=227[MH⁺], Rt=0.88分、UV純度=100%。

【0273】

(中間体15 - リチウム(1⁺)イオン 3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート)の合成

【化62】



LiOH水溶液(1.0M、1.9ml、1.9mmol)を、MeOH(3ml)中のメチル 3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体14(220mg、0.97mmol)の混合物に加えた。反応混合物を、50℃に2時間加熱し、次いで室温まで放冷した。生じた懸濁液を、ろ過し、次いで集めた固体を、最小限のMeOH及び水で洗浄した。生じた固体を、真空下で乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(191mg、87%)。

【化63】

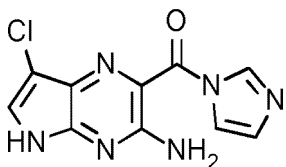
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.37 (s, 1H), 8.39–7.10 (m, 3H).

LC/MS(システムA):m/z(ESI+)=213[MH⁺], Rt=0.81分、UV純度=97%。

【0274】

(中間体16 - 7-クロロ-2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミンの合成)

【化64】



DMF(4ml)中のリチウム(1⁺)イオン 3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体15(190mg、0.869mmol)、CDI(211g、1.30mmol)、及び1H-イミダゾール塩酸塩(1:1)(100mg、0.956mmol)の混合物を、室温で0.5時間撹拌した。追加のCDI(50

mg、0.31mmol)を加え、反応物を、室温でさらに0.5時間撹拌したままとした。反応混合物を、水(6ml)で希釈し、次いで室温で20分間撹拌したままとした。生じた懸濁液を、ろ過し、次いで集めた固体を、水で洗浄し、次いで真空中で乾燥させると、生成物を黄色/オレンジ色の固体として与えた(164mg、72%)。

【化 6 5】

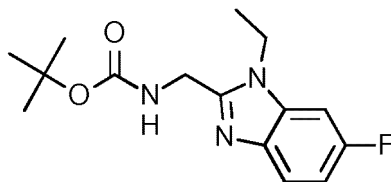
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.98 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.99 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.12 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI+)=263[MH⁺], R_t =0.82分、ELS純度=100%。

【 0 2 7 5】

(中間体17-tert-ブチル N-[(1-エチル-6-フルオロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メチル]カルバマートの合成)

【化 6 6】



2-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}酢酸(1.70g、9.73mmol)、HATU(4.07g、10.7mmol)、及びDIPEA(3.39ml、19.5mmol)のDMF(20ml)溶液を、室温で20分間撹拌した。1-N-エチル-5-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン(1.05g、9.73mmol)のTHF(10ml)溶液を加え、生じた混合物を室温で16時間撹拌した。該反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(80ml)に注いだ。EtOAc(100ml)及び水(50ml)を加え、次いで相を分離した。水相をEtOAc(2×50ml)で抽出し、次いで合わせた有機相を、水(4×50ml)及びブライン(50ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させると、中間体を黒色の油として与えた(4g)。該中間体を、酢酸(30ml)に溶解させ、次いで60℃で4時間加熱した。該反応混合物を室温まで放冷し、次いで室温で16時間撹拌した。生じた混合物を蒸発させ、次いで生じた残渣を、EtOAc(150ml)と水(100ml)の間で分配した。水相をEtOAc(50ml)で抽出し、次いで合わせた有機相を、水(4×50ml)及びブライン(50ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、黒色の固体とした(4g)。該固体を、最小限のCH₂Cl₂/MeOHに溶解させ、次いでシリカ(9g)上で蒸発させた。粗製の物質を、シリカカラム(120g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、10カラム体積にわたりグラジエントを100:0~95:5まで直線的に増加させながら、CH₂Cl₂:MeOHにより溶離した。所望のフラクションを合わせ蒸発させて黒色の固体にした(2.9g)。このようにして得られた固体を、EtOAc(100ml)に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3×50ml)及び水(50ml)で抽出し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、黒色の固体にした(2.5g)。該固体を、最小限のCH₂Cl₂/MeOHに溶解させ、次いでシリカ(10g)上で蒸発させた。該物質を、シリカカラム(120g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、10カラム体積にわたりグラジエントを0:100から100:0まで直線的に増加させながら、EtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を桃色の固体として与えた(1.78g、62%)。

【化 6 7】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.01 (ddd, J = 9.9, 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 - 1.20 (m, 12H).

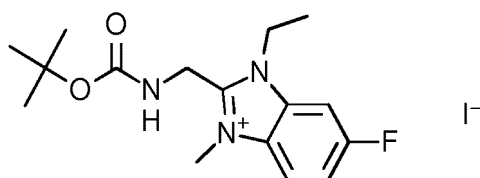
LC/MS(システムA): m/z (ESI+)=294[MH⁺], R_t =0.92分、UV純度=100%。

【 0 2 7 6】

(中間体18 - 2-([(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ)メチル)-1-エチル-6-フルオロ-3

-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68】



ヨードメタン(497 μ l、7.98mmol)を、プレッシャーチューブ内の、MeCN(12ml)中のtert-ブチル N-[(1-エチル-6-フルオロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メチル]カルバマート、中間体17(780mg、2.66mmol)の懸濁液に加えた。該チューブを密封し、次いで75℃で4時間加熱した。該反応混合物を室温まで放冷し、次いで真空下で濃縮すると、生成物を淡黄色の固体として与えた(1.16g、99%)。

【化69】

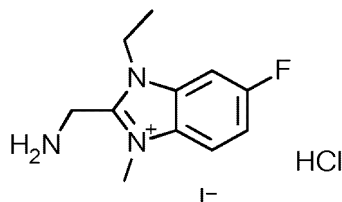
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.94 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.58 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.38 (d, J = 11.2 Hz, 12H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=308[M $^+$]、 R_t =0.87分、UV純度=99%。

【0277】

(中間体19 - 2-(アミノメチル)-1-エチル-6-フルオロ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩ヨードの合成)

【化70】



HClのジオキサン溶液(4.0M、3.3ml、13.2mmol)を、2-((tert-ブトキシ)カルボニルアミノ)メチル)-1-エチル-6-フルオロ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体18(1.16g、2.66mmol)のMeCN(5ml)溶液に加えた。該反応物を室温で0.5時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。該固体を、MeCN(10ml)と共沸させ、次いで真空下で乾燥させると、生成物を、黄色/緑色の固体として与えた(870mg、88%)。

【化71】

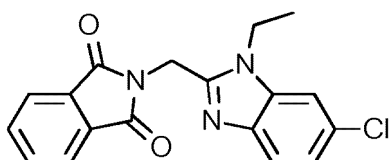
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 3H), 8.25 - 8.14 (m, 2H), 7.69 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.70 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=208[M $^+$]、 R_t =0.14分、ELS純度=100%。

【0278】

(中間体20 - 2-[(6-クロロ-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-ジオンの合成)

【化72】



10

20

30

40

50

DMF(30ml)中のN-フタロイルグリシン(2.15g、10.5mmol)、TBTU(3.52g、11.0mmol)、及びトリエチルアミン(2.31ml、13.0mmol)の混合物を、室温で45分間撹拌した。5-クロロ-1-N-エチルベンゼン-1,2-ジアミン(1.70g、9.96mmol)のTHF(20ml)溶液を加え、生じた混合物を、室温で18時間撹拌した。反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(100ml)に加えると、淡褐色の固体が、溶液から沈殿した。固体をろ過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させた。このようにして得られた固体を、MeCN中でトリチュレートし、次いでろ過し、真空下で乾燥させると、中間体を淡桃色の固体として与えた(5.4g)。このようにして得られた固体を、酢酸(30ml)に分割添加した。生じた懸濁液を、100 で45分間加熱し、次いで16時間かけて室温まで放冷した。生じた懸濁液をろ過し、EtOAcで洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、生成物を淡桃色の固体として与えた(585mg)。該固体を、MeCN(5ml)中に懸濁させ、次いでMeCN:水(1:1、1ml)を加えた。生じた懸濁液を、ろ過し、次いで固体を、真空下で乾燥させると、生成物を淡桃色の固体として与えた(430mg、13%)。ろ液を再びろ過し、次いで固体をEtOAcで洗浄し、真空下で乾燥させると、第2のバッチの生成物を淡桃色の固体として与えた(2.00g)。該固体を、MeCN(20ml)中に懸濁させ、次いでMeCN:水(1:1、5ml)を加えた。生じた懸濁液を、ろ過し、次いで該固体を、真空下で乾燥させると、第2のバッチの生成物を淡桃色の固体として与えた(1.33g、38%)。2つのバッチの生成物を、MeCN中で懸濁液とし、次いで真空下で濃縮し、真空下で乾燥させると、生成物を淡桃色の固体として与えた(1.76g、51%)。

【化73】

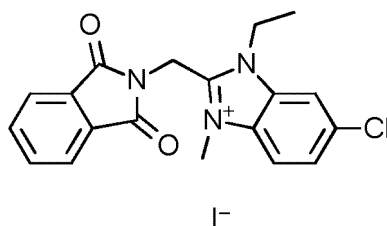
¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 – 7.85 (m, 4H), 7.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムA): *m/z*(ESI⁺)=340[M(³⁵Cl)H⁺], 342[M(³⁷Cl)H⁺], *R*_t=1.12分、UV純度=99%。

【0279】

(中間体21 - 6-クロロ-2-[(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-2-イル)メチル]-1-エチル-3-メチル-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨードの合成)

【化74】



MeCN(6ml)中の2-[(6-クロロ-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、中間体20(600mg、1.77mmol)、及びヨードメタン(330 μl、5.30mmol)の混合物を、密封チューブ内で1.5時間75 で加熱し、次いで室温まで放冷した。ヨードメタン(165 μl、2.65mmol)を加え、次いで該反応物を80 で5時間加熱した。反応物を、室温まで放冷し、次いでろ過すると、固体を与え、それを、MeCNで洗浄し、真空下で乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(644mg、73%)。

【化75】

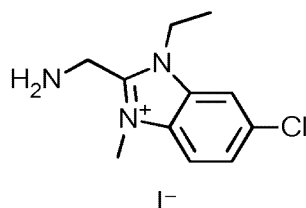
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.91 (ddt, *J* = 18.3, 5.8, 3.1 Hz, 4H), 7.79 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.74 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムA): *m/z*(ESI⁺)=354[M(³⁵Cl)⁺], 356[M(³⁷Cl)⁺], *R*_t=0.90分、UV純度=97%。

【0280】

(中間体22 - 2-(アミノメチル)-6-クロロ-1-エチル-3-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76】



10

抱水ヒドラジン(446 μ l、9.17mmol)を、プレッシャーチューブ内の、MeOH(8ml)中の6-クロロ-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-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体21(640mg、1.33mmol)の懸濁液に加えた。該チューブを密封し、75℃で3時間加熱し、次いで室温まで放冷した。生じた懸濁液をろ過し、固体を、MeOH(10ml)で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮すると、オレンジ色の固体を与え、それを、 CH_2Cl_2 (10ml)中に懸濁させ、次いでろ過し、 CH_2Cl_2 でよく洗浄した。このようにして得られた固体を、 CH_2Cl_2 (10ml)中に懸濁させた。数滴のMeOHを加え、懸濁液を超音波処理した。生じた懸濁液を、ろ過し、次いで固体を、真空下で乾燥させると、生成物を灰白色の固体として与えた(360mg、77%)。

【化77】

20

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 4.60 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.52 - 2.10 (s, 2H + DMSO), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

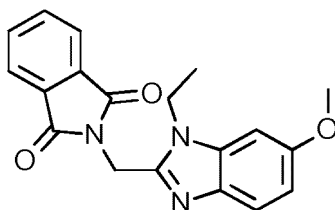
LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=224[M(^{35}Cl) $^+$]、226[M(^{37}Cl) $^+$]、 R_t =0.16分、ELS純度=100%。

【0281】

(中間体23 - 2-[(1-エチル-6-メトキシ-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-ジオンの合成)

【化78】

30



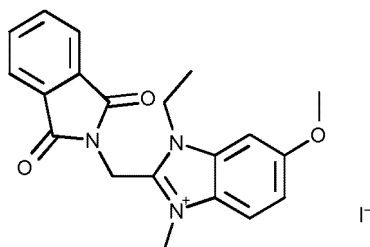
中間体23は、文献(US2015/0018314A1)の手順により合成した。

【0282】

(中間体24 - 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-6-メトキシ-3-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79】

40



50

ヨードメタン(590 μ l、9.47mmol)を、プレッシャーチューブ内の、MeCN(13ml)中の2-[(1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1,3-ジオン、中間体23(1.59g、4.74mmol)の懸濁液に加えた。混合物を80℃で4時間加熱し、次いで室温まで放冷した。生じた懸濁液を、窒素流下で元の体積の約半分まで減少させた。固体をろ過によって回収し、次いで、さらなるMeCN(3ml)で洗浄すると、生成物を白色の固体として与えた(1.99g、87%)。

【化80】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 – 7.84 (m, 5H), 7.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.71 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

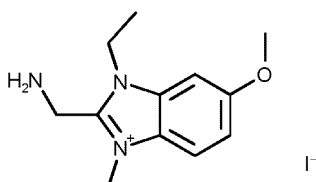
10

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=350[M $^+$]、 R_t =0.87分、UV純度=99%。

【0283】

(中間体25 - 2-(アミノメチル)-1-エチル-6-メトキシ-3-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81】



20

抱水ヒドラジン(1.17ml、24.0mmol)を、MeOH(25ml)中の2-[(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体24(2.29g、4.80mmol)の懸濁液に加えた。混合物を75℃で1時間加熱した。反応物を、真空下で濃縮し、生じた固体をCH₂Cl₂:MeOH(10:1)中に懸濁させた。固体をろ過によって回収し、CH₂Cl₂で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮すると、生成物を淡褐色の固体として与えた(1.60g、96%)。

【化82】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 4.58 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

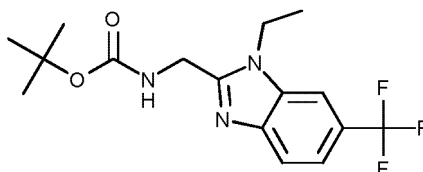
30

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=220[M $^+$]、 R_t =0.14分、ELS純度=100%。

【0284】

(中間体26 - tert-ブチル N-{[1-エチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル]メチル}カルバマートの合成)

【化83】



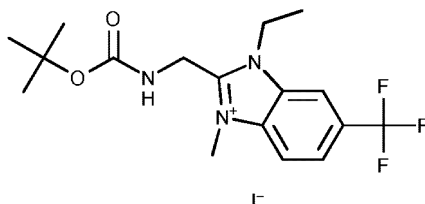
40

中間体26は、文献(WO2009019506A1)の手順により合成した。

【0285】

中間体27 - 2-([tert-ブトキシカルボニル]アミノ)メチル)-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨードの合成)

【化 8 4】



ヨードメタン(381 μ l、6.12mmol)を、プレッシャーチューブ内の、MeCN(10ml)中のtert-ブチル N-{[1-エチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル]メチル}カルバマート、中間体26(700mg、2.04mmol)の懸濁液に加えた。該チューブを密封し、75℃で8時間加熱し、次いで室温まで放冷した。該反応混合物を真空下で濃縮すると、生成物を淡黄色の固体として与えた(1.01g、>99%)。

【化 8 5】

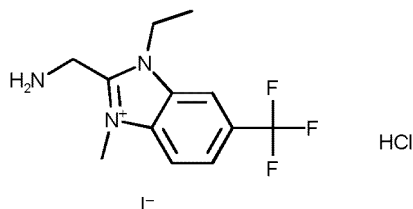
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.73 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 1.40 (m, 12H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=358[M $^+$]、 R_t =0.91分、UV純度=98%。

【0 2 8 6】

(中間体28 - 2-(アミノメチル)-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩ヨードの合成)

【化 8 6】



HClのジオキサン溶液(4.0M、2.8ml、11mmol)を、2-({[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体27(1.07g、2.21mmol)のMeCN(5ml)溶液に加えた。該反応物を室温で16時間攪拌し、次いで真空下で濃縮すると、生成物を、灰白色の固体として与えた(875mg、94%)。

【化 8 7】

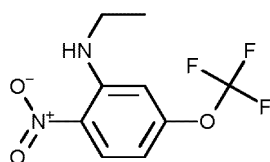
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 3H), 8.74 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 4.24 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=258[M $^+$]、 R_t =0.17分、ELS純度=100%。

【0 2 8 7】

(中間体29 - N-エチル-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)アニリンの合成)

【化 8 8】



2つの同一な反応を、下記の通り並行して実施し、次いで後処理のために合わせた。エ

10

20

30

40

50

チルアミンのTHF溶液(2.0M、4.1ml、8.2mmol)を、プレッシャーチューブ内の、THF(12ml)中の2-クロロ-1-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(1.00g、4.14mmol)及び K_2CO_3 (1.71g、6.21mmol)の懸濁液に加えた。該チューブを密封し、次いで50℃で16時間加熱し、次いで室温まで放冷した。追加のエチルアミンのTHF溶液(2.0M、2.1ml、4.2mmol)を加え、次いで該反応物を50℃で24時間加熱した。合わせた反応物をろ過し、次いでこのようにして得られた固体を、EtOAc(100ml)ですすいだ。合わせたろ液を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(2×100ml)、水(50ml)、及びブライン(50ml)で抽出し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、次いでろ過し、蒸発させて、橙色の油にした。粗製の物質を、C18(120g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~100%、20CV;100%、2CVを用いてMeCN:水により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮して、MeCNのほとんどを除いた。残留する水性混合物を、EtOAc(100ml)で抽出した。有機相を分離し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させると、生成物を明るい橙色の油として与えた(1.42g、69%)。

【化89】

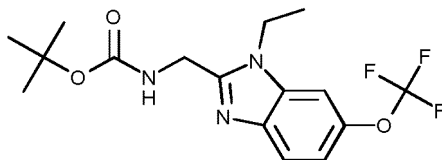
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.48 (ddd, J = 9.4, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 3.33 (qd, J = 7.2, 5.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=251 [MH^+], R_t =1.32分、UV純度=100%。

【0288】

(中間体30 - tert-ブチル N-{[1-エチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル]メチル} カルバマートの合成)

【化90】



EtOH(40ml)中のパラジウムカーボン(10wt%、0.3g)及びN-エチル-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)アニリン、中間体29(1.42g、5.68mmol)溶液の懸濁液を、水素雰囲気下室温で16時間撹拌した。該反応混合物をガラス繊維ろ紙によりろ過し、EtOAcで洗浄した。ろ液を、真空下で濃縮し、次いでTHF(10ml)で希釈した。生じた溶液を、DMF(20ml)中の2-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]酢酸(994mg、5.68mmol)、HATU(2.37g、6.24mmol)、及びDIPEA(1.98ml、11.4mmol)の事前に混合した溶液に加えた。該反応混合物を室温で68時間撹拌し、次いで飽和 $NaHCO_3$ 水(80ml)に注いだ。EtOAc(50ml)及び水(50ml)を加え、相を分離した。水相をEtOAc(2×50ml)で抽出し、次いで合わせた有機相を、水(4×50ml)及びブライン(50ml)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、黒色の油にした。このようにして得られた油を、酢酸(10ml)に溶解させ、生じた溶液を、70℃で1.5時間加熱した。該反応溶液を、真空下で濃縮し、次いで残渣を、EtOAc(50ml)と飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(50ml)の間で分配した。有機相を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(4×50ml)、水(50ml)、及びブライン(10ml)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、褐色の固体にした(1.95g)。粗製の物質を、 CH_2Cl_2 /MeOHに溶解させ、次いでシリカ(10g)上で蒸発させ、シリカカラム(120g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、10カラム体積にわたりグラジエントを0:100から100:0まで直線的に増加させながら、EtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を、桃色の固体として与えた(1.04g、47%)。

【化 9 1】

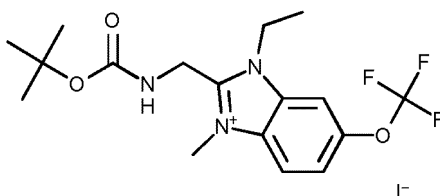
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.45 - 1.23 (m, 12H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 360 [MH^+], R_t = 1.11分、UV純度 = 92%。

【0289】

(中間体31 - 2-({[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨードの合成)

【化 9 2】



ヨードメタン(208 μl 、3.34mmol)を、プレッシャーチューブ内の、 MeCN (5ml)中のtert-ブチル N-{{[1-エチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル]メチル}カルバマート、中間体30(92%、400mg、1.02mmol)の懸濁液に加えた。該チューブを密封し、次いで75 で5時間加熱し、次いで室温まで放冷した。反応混合物を真空下で濃縮すると、生成物を、暗緑色の固体として与えた(552mg、>99%)。

【化 9 3】

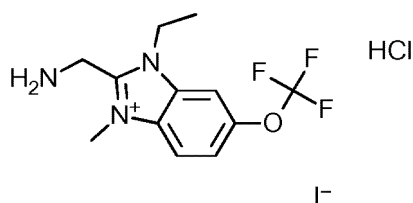
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.64 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 1.44 - 1.25 (m, 12H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 374 [M^+], R_t = 0.96分、UV純度 = 93%。

【0290】

(中間体32 - 2-(アミノメチル)-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩ヨードの合成)

【化 9 4】



HCl のジオキサン溶液(4.0M、1.4ml、5.6mmol)を、2-({[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体31(93%、550mg、1.02mmol)の MeCN (5ml)溶液に加えた。反応物を、室温で16時間攪拌したままとし、次いで真空下で濃縮した。固体を、 MeCN (10ml)と共沸させ、次いで真空下で乾燥させると、生成物を、褐色の固体(480mg、94%)として与えた。

【化 9 5】

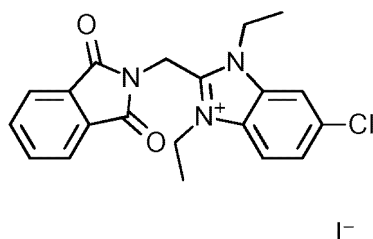
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.11 (s, 3H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.75 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 274 [M^+], R_t = 0.37分、ELS純度 = 87%。

【 0 2 9 1 】

(中間体33 - 6-クロロ-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-イウムヨージドの合成)

【 化 9 6 】



10

MeCN(12ml)中の2-[(6-クロロ-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20(850mg、2.50mmol)、及びヨードメタン(2.0ml、25mmol)の混合物を、マイクロ波照射下で3時間120℃で加熱した。生じた溶液を、室温で64時間静置すると、固体の析出がもたらされた。固体をろ過によって回収し、次いで、MeCNで洗浄し、真空下で乾燥させると、生成物を淡黄色の固体として与えた(850mg、67%)。

【 化 9 7 】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.93 – 7.89 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.74 – 4.66 (m, 4H), 1.46 – 1.38 (m, 6H).

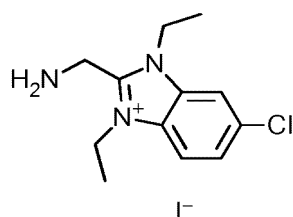
20

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=368[M(^{35}Cl) $^+$]、370[M(^{37}Cl) $^+$]、 R_t =0.93分、UV純度=98%。

【 0 2 9 2 】

(中間体34 - 2-(アミノメチル)-6-クロロ-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨージドの合成)

【 化 9 8 】



30

抱水ヒドラジン(787 μl 、16.2mmol)を、プレッシャーチューブ内の、MeOH(6ml)中の6-クロロ-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-イウムヨージド、中間体33(845mg、1.62mmol)の懸濁液に加えた。該チューブを密封し、80℃で4時間加熱し、次いで室温まで放冷した。反応混合物を真空下で濃縮した。生じた残渣を、 CH_2Cl_2 :MeOH(9:1、20ml)中に懸濁させ、次いでろ過した。ろ液を真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(301mg、49%)。

40

【 化 9 9 】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 4.65 – 4.56 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 1.46 – 1.40 (m, 6H).

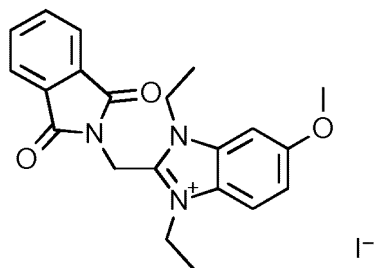
LC/MS(システムB): m/z (ESI $^+$)=238[M(^{35}Cl) $^+$]、240[M(^{37}Cl) $^+$]、 R_t =2.00分、UV純度=97%。

【 0 2 9 3 】

50

(中間体35 - 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-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨードの合成)

【化100】



10

ヨードエタン(715 μ l、8.95mmol)を、MeCN(20ml)中の2-[(1-エチル-6-メトキシ-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23(3.00g、8.95mmol)の懸濁液に加えた。混合物を80 で4時間加熱した。ヨードエタン(715 μ l、8.95mmol)を加え、混合物を、80 で16時間撹拌した。ヨードエタン(715 μ l、8.95mmol)を加え、混合物を、80 でさらに24時間撹拌し、室温まで放冷した。混合物を、元の体積の約三分の一まで真空下で濃縮した。沈殿物を、ろ過によって回収し、次いでMeCNで洗浄すると、灰色の固体を与えた(2.6g)。ろ液を濃縮すると、暗灰色の固体を与えた。このようにして得られた2バッチの固体を合わせ、MeCN(20ml)中に懸濁させた。ヨードエタン(715 μ l、8.95mmol)を加え、次いで反応混合物を、80 で18時間、次いで100 で4時間撹拌した。反応混合物を、プレッシャーチューブ内に二等分した。ヨードエタン(300 μ l、3.75mmol)を、双方の反応混合物に加え、次いでプレッシャーチューブを密封し、100 で16時間加熱したままにした。反応混合物を、室温まで放冷し、次いで合わせた。生じた混合物を真空下で \sim 5mlに濃縮し、次いでろ過した。集めた固体を、最小限のMeCN(0.5ml)で洗浄すると、生成物を灰色の固体として与えた(2.37g)。ろ液を減圧下濃縮すると、暗褐色の固体を与え、それを、EtOAc(\sim 10ml)でトリチュレートし、ろ過した。ろ液を、16時間静置し、次いでそれを、再びろ過した。EtOAcろ過から得られた固体を合わせ、乾燥すると、追加のバッチの生成物を灰色の固体として与えた(1.24g)。得られた2つのバッチの生成物をEtOAc懸濁液として合わせ、次いで蒸発させ、真空下で乾燥させると、生成物を灰色の固体として与えた(3.61g、81%)。

20

30

【化101】

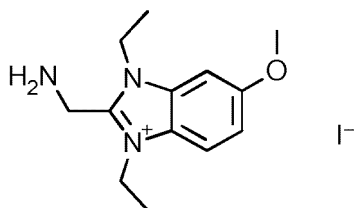
^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 – 7.86 (m, 4H), 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.74-4.60 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 1.49 – 1.33 (m, 6H).

LC/MS (システムA): m/z (ESI $^+$) = 364 [M^+], R_t = 0.93分、UV純度 = 99%。

【0294】

(中間体36 - 2-(アミノメチル)-1,3-ジエチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨードの合成)

【化102】



40

抱水ヒドラジン(1.18ml、24.1mmol)を、MeOH(25ml)中の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-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体35(2.37g、4.82mmol)の懸濁液に加えた。次いで、混合物

50

を75℃で2.5時間加熱し、次いで16時間かけて室温まで放冷させた。反応混合物を真空下で濃縮し、生じた固体をCH₂Cl₂:MeOH(10:1)中に懸濁させ、次いでろ過した。集めた固体を、CH₂Cl₂で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮すると、生成物を灰色の固体として与えた(1.89g、>99%)。

【化103】

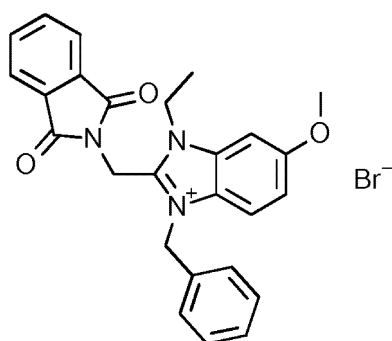
¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 4.65-4.50 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.50-1.39 (m, 6H).

LC/MS(システムA): *m/z*(ESI⁺)=234[M⁺], *R*_t=0.16分、ELS純度=92%。

【0295】

(中間体37 - 3-ベンジル-2-[(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-2-イル)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミドの合成)

【化104】



MeCN(5ml)中の2-[(1-エチル-6-メトキシ-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、中間体23(500mg、1.49mmol)、及び(プロモメチル)ベンゼン(531 μl、4.47mmol)の混合物を、密封チューブ内で80℃で16時間加熱した。反応混合物を、室温まで放冷し、次いでろ過した。固体を、MeCNで洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(665mg、87%)。

【化105】

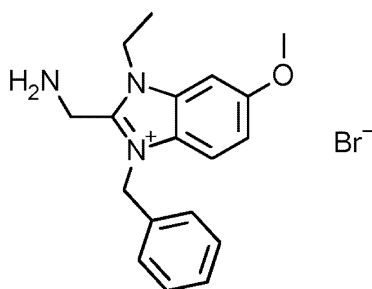
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84–7.79 (m, 3H), 7.78–7.74 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.00–6.94 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.79 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムA): *m/z*(ESI⁺)=426[M⁺], *R*_t=1.02分、UV純度=99%。

【0296】

(中間体38 - 2-(アミノメチル)-3-ベンジル-1-エチル-6-メトキシ-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミドの合成)

【化106】



MeOH(5ml)中の3-ベンジル-2-[(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-2-イル)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミド、中間体37(

665mg、1.31mmol)、及び抱水ヒドラジン(638 μ l、13.1mmol)の混合物を、密封チューブ内で80 で2時間撹拌した。反応混合物を、放冷し、次いで真空下で濃縮し、黄色の固体とした。残渣を超音波処理で CH_2Cl_2 (20ml)中に懸濁させた。生じた懸濁液を、ろ過し、次いで固体を、超音波処理で CH_2Cl_2 :MeOH(1:1、30ml)に再懸濁した。生じた懸濁液を、ろ過し、次いで合わせたろ液を真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(526mg、60%)。

【化107】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 5H), 7.20 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.63 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

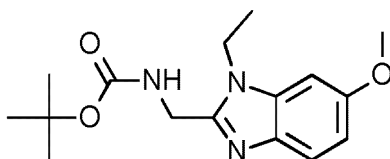
10

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 296 [M^+], R_t = 0.76分、UV純度 = 56%。

【0297】

(中間体39 - tert-ブチル N-[(1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メチル]カルバマートの合成)

【化108】



20

HATU(8.53g、22.3mmol)、及びDIPEA(7.1ml、41mmol)を、DMF(40ml)中のN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(3.93g、22.4mmol)の溶液に加えた。生じた溶液を室温で0.5時間撹拌し、次いで1-N-エチル-5-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン(3.39g、20.4mmol)のTHF(20ml)溶液を加えた。反応物を室温で80分間撹拌したままとし、次いで該反応混合物をEtOAc(200ml)及び水(150ml)で希釈した。相を分離し、次いで有機相を、水(3 \times 150ml)及びブライン(150ml)で洗浄した。合わせた有機相を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで真空下で濃縮すると、粗製の中間体を暗赤色の粘稠な油として与えた。該中間体を、AcOH(40ml)に入れ、生じた溶液を、60 で18時間撹拌した。反応混合物を、放冷し、次いで真空下で濃縮した。次いで、残渣をEtOAc(200ml)に溶解させ、次いでpHを、飽和 NaHCO_3 水溶液の添加によって9に調整した。相を分離し、有機相を、水(2 \times 150ml)及びブライン(150ml)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮すると、粗生成物を暗赤色の油として与えた。粗製の物質を、シリカカラム(340g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、10カラム体積にわたりグラジエントを100:0から92:8まで直線的に増加させながら、 CH_2Cl_2 :MeOHにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させて、粘稠な暗赤色の油とし、それは放置すると凝固し、生成物を暗赤色の固体として与えた(5.02g、77%)。

30

【化109】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

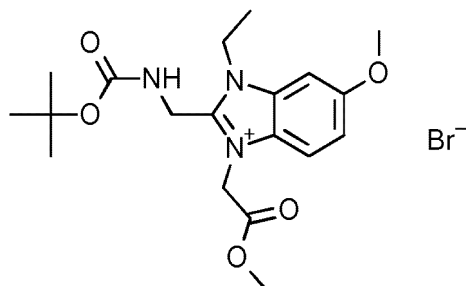
40

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 306 [MH^+], R_t = 0.88分、UV純度 = 96%。

【0298】

(中間体40 - 2-({[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-1-エチル-6-メトキシ-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミドの合成)

【化 1 1 0】



10

ブromo酢酸メチル(395 μ l、4.18mmol)を、プレッシャーチューブ内の、MeCN(4ml)中のtert-ブチル N-[(1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メチル]カルバマート、中間体39(85%、500mg、1.39mmol)の懸濁液に加えた。該チューブを密封し、生じた混合物を、75℃で4時間攪拌し、次いで室温まで放冷した。生じた懸濁液を、ろ過し、次いで固体を、冷MeCNで洗浄し、真空下で乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(454mg、71%)。

【化 1 1 1】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.75 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.65 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H).

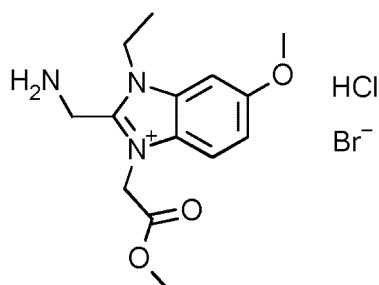
20

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=378[M $^+$]、 R_t =0.88分、UV純度=100%。

【0 2 9 9】

(中間体41 - 2-(アミノメチル)-1-エチル-6-メトキシ-3-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩プロミドの合成)

【化 1 1 2】



30

2-([(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ)メチル)-1-エチル-6-メトキシ-3-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムプロミド、中間体40(454mg、0.990mmol)、及びHClのジオキサン溶液(4.0M、2.5ml、10mmol)の混合物を、室温で0.5時間攪拌した。該反応混合物を真空下で濃縮すると、生成物を淡橙色の泡として与えた(580mg、96% - NMRで観察される35wt%の残留ジオキサンについて補正された収率)。

40

【化 1 1 3】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 3H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.72 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

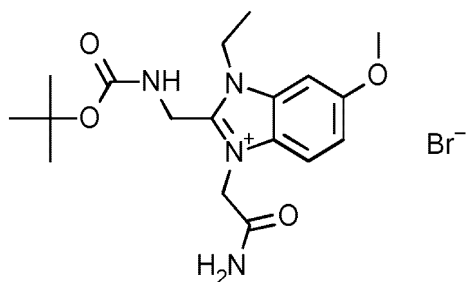
LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=278[M $^+$]、 R_t =0.14分、ELS純度=95%。

【0 3 0 0】

(中間体42 - 2-([(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ)メチル)-3-(カルバモイルメチル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムプロミドの合成)

50

【化 1 1 4】



10

2-プロモアセトアミド(691mg、5.01mmol)を、プレッシャーチューブ内の、MeCN(6ml)中のtert-ブチル N-[(1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メチル]カルバマート、中間体39(85%、600mg、1.67mmol)の懸濁液に加えた。該チューブを密封し、次いで反応混合物を80℃で5時間撹拌した。反応物を、室温まで放冷し、次いで室温で64時間撹拌した。反応混合物を、80℃にさらに2時間加熱し、次いで室温まで放冷した。生じた混合物を真空下で濃縮して、粘稠な赤色の油とした。粗製の物質を、シリカカラム(50g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeOH、カラム体積):0%、1CV;0~9%、8CV;9%、3CV;9~14%、2CV、14%、1CV;14~20%、2CVを用いてCH₂Cl₂:MeOHにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を淡い紅紫色の泡として与えた(638mg、84%)。

20

【化 1 1 5】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.86–7.77 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.70 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.62 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H).

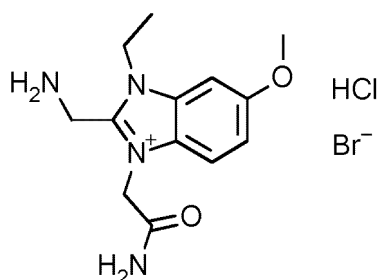
LC/MS(システムA):*m/z*(ESI⁺)=363[M⁺]、*R*_t=0.83分、UV純度=98%。

【0 3 0 1】

(中間体43 - 2-(アミノメチル)-3-(カルバモイルメチル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩ブロミドの合成)

【化 1 1 6】

30



2-([(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ)メチル)-3-(カルバモイルメチル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミド、中間体42(98%、638mg、1.41mmol)、及びHClのジオキサン溶液(4.0M、3.5ml、14mmol)の混合物を、室温で0.5時間撹拌した。該反応混合物を真空下で濃縮すると、生成物を紫色の固体として与えた(719mg、97% - NMRで観察される28wt%の残留ジオキサンについて補正された収率)。

40

【化 1 1 7】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.91 (s, 3H), 8.35 (s, 1H), 7.98–7.89 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.71 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

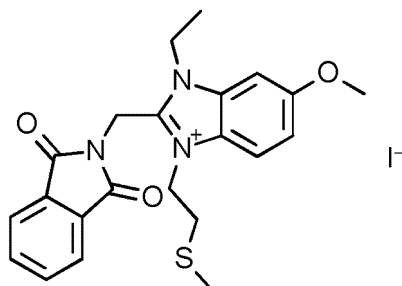
LC/MS(システムA):*m/z*(ESI⁺)=263[M⁺]、*R*_t=0.15分、ELS純度=100%。

50

【0302】

(中間体44 - 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-6-メトキシ-3-[2-(メチルスルファニル)エチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨジドの合成)

【化118】



10

MeCN(8ml)中の、2-[(1-エチル-6-メトキシ-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23(500mg、1.49mmol)、1-クロロ-2-(メチルスルファニル)エタン(730 μ l、7.45mmol)、及びNaI(1.12g、7.45mmol)の混合物を、密封チューブ内で100 $^{\circ}$ Cに5時間加熱し、次いで室温まで放冷した。反応混合物を真空下で濃縮して、褐色の固体とした。このようにして得られた固体を、超音波処理でMeOH(8ml)中に懸濁させた。生じた懸濁液を、ろ過し、次いで固体を、MeOHで洗浄し、真空下で乾燥させると、生成物を褐色の固体として与えた(1.13g、50%)。

20

【化119】

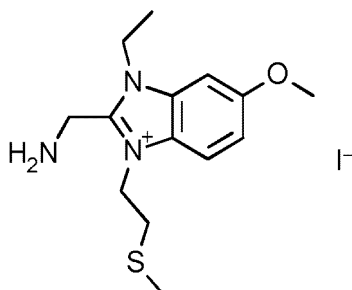
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 – 7.88 (m, 4H), 7.64 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 5.47 – 5.37 (m, 2H), 4.90 – 4.68 (m, 4H), 4.11 (s, 1H), 3.92 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.03 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.42 (q, J = 6.9 Hz, 3H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^{+}$) = 410 [M^{+}], R_t = 0.99分、UV純度 = 66%。

【0303】

(中間体45 - 2-(アミノメチル)-1-エチル-6-メトキシ-3-[2-(メチルスルファニル)エチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨジドの合成)

【化120】



40

MeOH(5ml)中の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-6-メトキシ-3-[2-(メチルスルファニル)エチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨジド、中間体44(66%、1.00g、1.62mmol)、及び抱水ヒドラジン(226 μ l、4.65mmol)の混合物を、密封チューブ内で80 $^{\circ}$ Cに80分間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮して、橙色の固体とした。このようにして得られた固体を、超音波処理で CH_2Cl_2 (50ml)中に懸濁させた。懸濁液を、ろ過し、次いでろ液を真空下で濃縮すると、生成物を淡橙色の固体として与えた(395mg、48%)。

【化 1 2 1】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.27 (dt, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.76 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.61 (q, $J = 6.1, 4.9$ Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.92 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 3.01 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

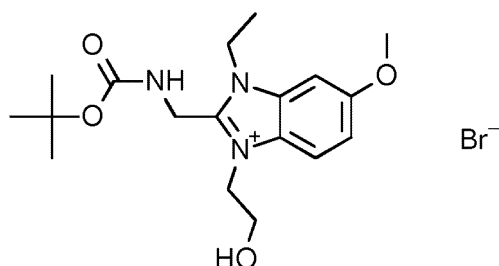
LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=280 [M^+], R_t =0.65分、UV純度=80%。

【0 3 0 4】

(中間体46 - 2-({[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-1-エチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムプロミドの合成)

10

【化 1 2 2】



20

(2-プロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(1.66g、6.96mmol)を、プレッシャーチューブ内の、 MeCN (5ml)中のtert-ブチル N-[(1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メチル]カルバマート、中間体39(85%、500mg、1.39mmol)の懸濁液に加えた。該チューブを密封し、次いで反応混合物を80 で0.5時間、次いで100 で16時間撹拌した。反応物を、室温まで放冷し、次いで追加の(2-プロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(1.00g、4.18mmol)を加えた。該チューブを密封し、次いで反応物を100 でさらに24時間撹拌したままとした。反応混合物を、放冷し、次いで真空下で濃縮して、赤色の油とした。粗製の物質を、シリカカラム(25g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、10カラム体積にわたりグラジエントを100:0から90:10まで直線的に増加させながら、 CH_2Cl_2 : MeOH により溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、粘稠な暗赤色の油を与えた(615mg)。該物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、以下のグラジエント(% MeCN 、カラム体積):10%、2CV;10~36%;36%、2CV;36~50%、4CV;50~100%、3CV;100%、3CVを用いて MeCN :水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を粘稠な暗赤色の油として与えた(278mg、43%)。

30

【化 1 2 3】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 (s, 1H), 7.99 – 7.84 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.71 – 4.65 (m, 2H), 4.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J = 2.8$ Hz, 9H).

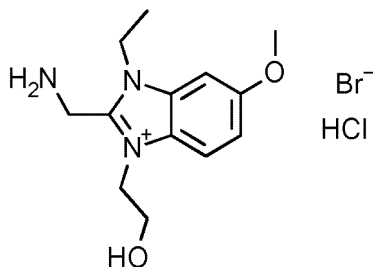
40

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=350 [MH^+], R_t =0.88分、UV純度=92%。

【0 3 0 5】

(中間体47 - 2-(アミノメチル)-1-エチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩プロミドの合成)

【化 1 2 4】



塩化水素のジオキサン溶液(4.0M、1.2ml、4.8mmol)を、MeCN(3ml)中の2-([[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-1-エチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミド、中間体46(92%、227mg、0.49mmol)の溶液に加えた。生じた混合物を室温で1時間攪拌した。該反応混合物を真空下で濃縮すると、生成物を暗紫色の固体として与えた(174mg、97%)。

【化 1 2 5】

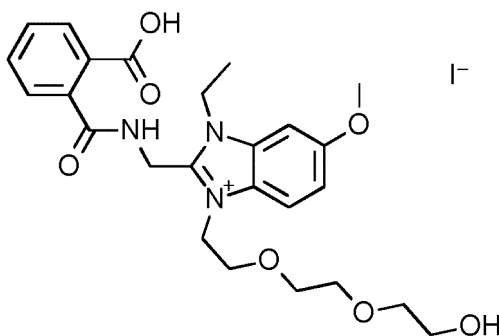
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (s, 3H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 4.82 – 4.73 (m, 4H), 4.69 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムB): m/z (ESI $^+$) = 250 [MH^+], R_t = 1.58分、UV純度 = 99%。

【0 3 0 6】

(中間体48 - 2-([[(2-カルボキシフェニル)ホルムアミド]メチル]-1-エチル-3-{2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチル}-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨージドの合成)

【化 1 2 6】



MeCN(15ml)中の2-[(1-エチル-6-メトキシ-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23(2.00g、5.96mmol)、及び2-[2-(2-ヨードエトキシ)エトキシ]エタン-1-オール(90%、8.62g、29.8mmol)の混合物を、密封チューブ内で130℃で16時間加熱し、次いで室温まで放冷した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~14%、2CV;14~18%、1CV;18~27%、2CV;27~31%、0.5CV;31~60%、0.5CV;60~100%、1CV;100%、1CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を黄色のアモルファス固体として与えた(1.72g、47%)。

【化 1 2 7】

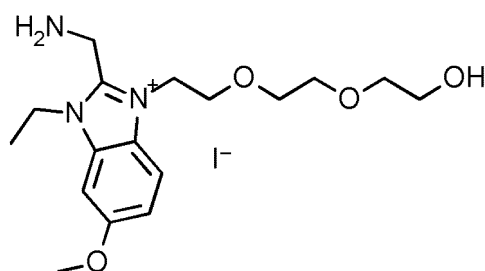
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.97 – 12.91 (m, 1H), 7.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 5.04 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.91 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.77 – 4.62 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.51 – 3.46 (m, 2H), 3.43 – 3.39 (m, 4H), 3.36 – 3.28 (m, 2H + HDO), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=486[M $^+$], R_t =0.80分、UV純度=100%。

【 0 3 0 7】

(中間体49 - 2-(アミノメチル)-1-エチル-3-{2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチル}-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨードの合成)

【化 1 2 8】



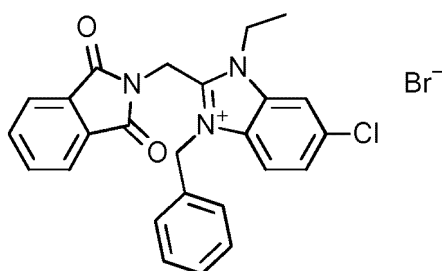
抱水ヒドラジン(639 μl 、13.2mmol)を、プレッシャーチューブ内の、MeOH(12ml)中の2-[(2-カルボキシフェニル)ホルムアミド]メチル}-1-エチル-3-{2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチル}-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体48(1.52g、2.48mmol)の溶液に加えた。該チューブを密封し、反応溶液を、75 で3.5時間加熱した。反応物を、室温まで放冷し、次いで室温で64時間撹拌した。追加の抱水ヒドラジン(639 μl 、13.2mmol)を加え、反応物を75 でさらに18時間、次いで80 でさらに24時間加熱した。該反応混合物を室温まで放冷し、次いで真空下で濃縮して、橙色の固体とした。このようにして得られた固体を、 CH_2Cl_2 :MeOH(9:1、30ml)中に懸濁させ、次いでろ過した。ろ液を真空下で濃縮すると、生成物を粘稠な橙色の油として与えた(1.21g、88%)。

LC/MS(システムB): m/z (ESI $^+$)=338[M $^+$], R_t =1.41分、UV純度=84%。

【 0 3 0 8】

(中間体50 - 3-ベンジル-6-クロロ-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-3-イウムブロミドの合成)

【化 1 2 9】



ベンジルブロミド(88 μl 、0.74mmol)を、プレッシャーチューブ内の、MeCN(5ml)中の2-[(6-クロロ-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20(0.25g、0.74mmol)の懸濁液に加えた。該チューブを密封し、次いで反応物を、80 で16時間撹拌し、次いで室温まで放冷した。ベンジルブロミド(88 μl 、0.74mmol)を加え、次いで反応物を、80 でさらに6時間撹拌した。反応物を、室温まで放冷し、次いで室温で64時間静置した。ベンジルブロミド(88 μl 、0.74mmol)を

加え、次いで反応物を、80 でさらに24時間撹拌した。反応物を、室温まで放冷し、次いでろ過した。固体を、MeCNで洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(370mg、97%)。

【化 1 3 0】

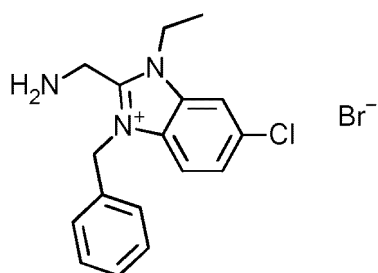
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.68 (m, 5H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.99 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 5.89 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.82 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.51 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムB): m/z (ESI $^+$)=430[M $^+$]、Rt=0.98分、UV純度=99%。

【 0 3 0 9】

(中間体51 - 2-(アミノメチル)-3-ベンジル-6-クロロ-1-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 1 3 1】



抱水ヒドラジン(0.18ml、3.62mmol)を、プレッシャーチューブ内の、MeOH(4ml)中の3-ベンジル-6-クロロ-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-3-イウムブロミド、中間体50(370mg、0.724mmol)の懸濁液に加えた。該チューブを密封し、次いで反応物を75 で3時間撹拌した。該反応混合物を室温まで放冷し、次いでろ過した。ろ液を真空下で濃縮すると、橙色の固体を与えた。このようにして得られた固体を、CH₂Cl₂:MeOH(9:1、10ml)中に懸濁させ、次いでろ過した。固体を、真空下で乾燥させ、次いでMeOH中に懸濁させた。懸濁液を、ろ過し、次いでろ液を真空下で濃縮した。生じた残渣を、超音波処理でCH₂Cl₂:MeOH(9:1、10ml)中に懸濁させた。生じた懸濁液を、ろ過し、次いでろ液を真空下で濃縮すると、生成物を淡黄色の固体として与えた(107mg、33%)。

【化 1 3 2】

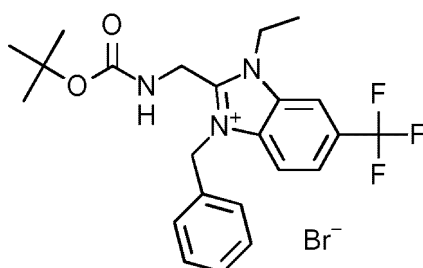
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 5H), 5.89 (s, 2H), 4.63 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムB): m/z (ESI $^+$)=300[M $^+$]、Rt=0.81分、UV純度=85%。

【 0 3 1 0】

(中間体52 - 3-ベンジル-2-([(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ)メチル)-1-エチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミドの合成)

【化 1 3 3】



ベンジルブロミド(173 μ l、1.46mmol)を、プレッシャーチューブ内の、MeCN(3ml)中の t

10

20

30

40

50

tert-ブチル N-{{1-エチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル}メチル}カルバマート、中間体26(250mg、0.73mmol)の懸濁液に加えた。該チューブを密封し、80℃で16時間加熱し、次いで該反応混合物を真空下で濃縮すると、橙色の油を与え、それは放置すると凝固した。生じた固体を、MeCN(2ml)中に懸濁させた。固体をろ過によって回収し、次いで真空下で乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(160mg)。ろ液を、真空下で濃縮した。残渣を最小体積のMeCN中に懸濁させ、次いでろ過した。このようにして得られた固体を、真空下で乾燥させると、第2のバッチの生成物を灰白色の固体として与えた(90mg)。2バッチの生成物を、MeCN中で合わせ、次いで蒸発させると、生成物を灰白色の固体として与えた(250mg、64%)。

【化134】

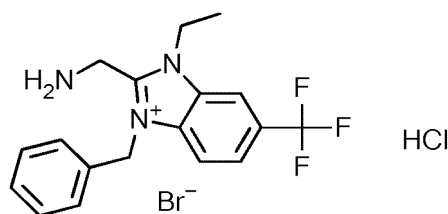
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.97 - 4.85 (m, 2H), 4.78 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=435[M $^+$]、 R_t =1.05分、UV純度=96%。

【0311】

(中間体53 - 2-(アミノメチル)-3-ベンジル-1-エチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩プロミドの合成)

【化135】



HClのジオキサン溶液(4.0M、0.61ml、2.4mmol)を、3-ベンジル-2-({[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-1-エチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムプロミド、中間体52(250mg、0.49mmol)のMeCN(2.5ml)溶液に加えた。反応物を室温で18時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を、MeCNと共沸させ、次いで真空下で乾燥させると、生成物を淡黄色の固体として与えた(209mg、95%)。

【化136】

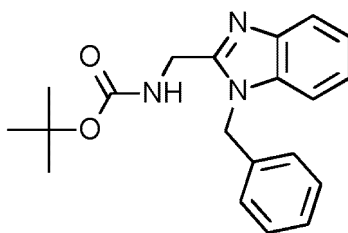
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (s, 3H), 8.77 (s, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 6.05 (s, 2H), 4.94 - 4.79 (m, 4H), 1.53 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=334[M $^+$]、 R_t =0.86分、UV純度=100%。

【0312】

(中間体54 - tert-ブチル N-[(1-ベンジル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メチル]カルバマートの合成)

【化137】



ベンジルプロミド(1.29ml、10.8mmol)を、DMF(25ml)中のtert-ブチル N-(1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イルメチル)カルバマート(85%、3.15g、10.8mmol)、及び K_2CO_3 (2.25g、

16.3mmol)の混合物に加えた。生じた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を、水(150ml)とEtOAc(150ml)との間で分配した。相を分離し、次いで水相を、EtOAc(5×150ml)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空下で約50mlまで濃縮した。生じたスラリーを、最小体積の還流EtOAcから再結晶すると、生成物を白色の固体として与えた(2.22g、61%)。

【化 1 3 8】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 3H), 7.20 – 7.11 (m, 4H), 5.51 (s, 2H), 4.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H).

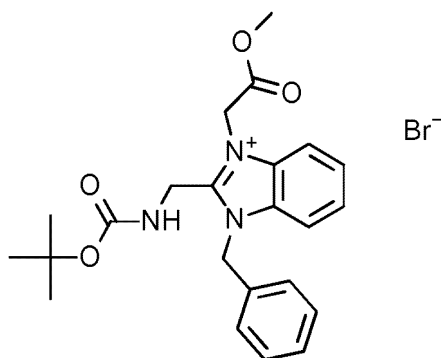
10

LC/MS(システムA): *m/z*(ESI⁺)=338[MH⁺]、*R*_t=1.02分、UV純度=100%。

【 0 3 1 3】

(中間体55 - 1-ベンジル-2-({[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミドの合成)

【化 1 3 9】



20

MeCN(5ml)中の*tert*-ブチル N-[(1-ベンジル-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メチル]カルバマート、中間体54(500mg、1.48mmol)、及びプロモ酢酸メチル(421 μl、4.45mmol)の混合物を、密封チューブ内で70℃で16時間攪拌した。反応混合物を、放冷し、次いで真空下で濃縮すると、生成物を白色の固体として与えた(717mg、96%)。

【化 1 4 0】

30

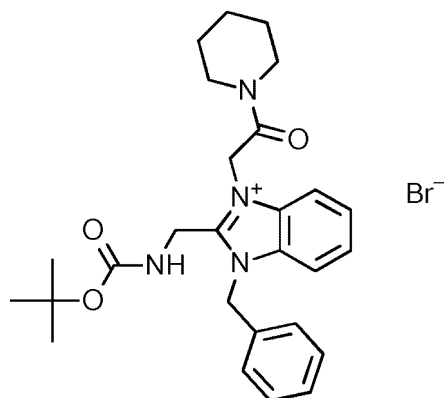
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

LC/MS(システムA): *m/z*(ESI⁺)=410[M⁺]、*R*_t=0.94分、UV純度=97%。

【 0 3 1 4】

(中間体56 - 1-ベンジル-2-({[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-3-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミドの合成)

【化 1 4 1】



10

LiOH水溶液(1.0M、1.4ml、1.4mmol)及びMeOH(1.5ml)中の1-ベンジル-2-({[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミド、中間体55(350mg、0.71mmol)の混合物を、室温で16時間撹拌した。反応混合物を、HCl水溶液(1M)の滴加によってpH 3まで酸性化させ、次いで真空下で濃縮すると、粗製の中間体をベージュ色の固体として与えた(469mg)。このようにして得られた粗製の中間体を、DMF(4ml)に溶解させ、次いでHATU(340mg、0.89mmol)、及びDIPEA(206 μ l、1.18mmol)を加えた。ピペリジン(88 μ l、0.89mmol)を、反応溶液に加え、次いで生じた混合物を、室温で45分間撹拌した。追加のピペリジン(150 μ l、1.52mmol)、及びHATU(300mg、0.89mmol)を加え、反応物を、室温でさらに64時間撹拌したままとした。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10~45%、12CV;45%、2CV;45~53%、3CV;53~100%、3CV;100%、1CVを用いてMeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を淡橙色の泡として与えた(209mg、53%)。

20

【化 1 4 2】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.25 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.78 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 2H), 3.47 – 3.42 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 4H), 1.51 (s (br), 2H), 1.32 (s, 9H).

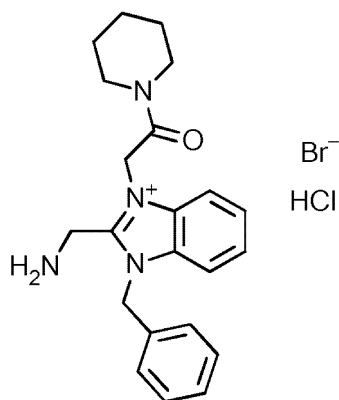
30

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$) = 463 [M^+]、 R_t = 1.00分、UV純度 = 99%。

【0 3 1 5】

(中間体57 - 2-(アミノメチル)-1-ベンジル-3-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩ブロミドの合成)

【化 1 4 3】



10

1-ベンジル-2-({[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-3-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)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56(205mg、0.377mmol)、及びHClのジオキサン溶液(4.0M、1.1ml、4.4mmol)の混合物を、室温で0.5時間撹拌した。該反応混合物を真空下で濃縮すると、生成物を粘稠な橙色の油として与えた(219mg、92% - NMRで観察される24wt%の残留ジオキサンについて補正された収率)。

【化 1 4 4】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 – 8.09 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.63 – 3.58 (m, 2H), 3.48 – 3.45 (m, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 2H).

20

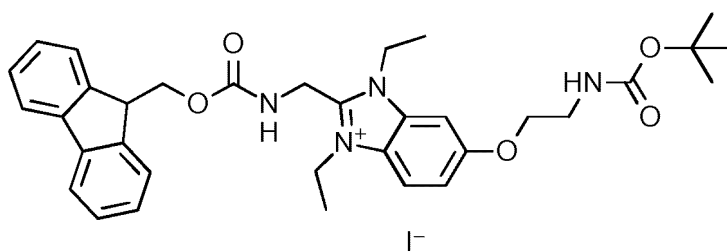
LC/MS(システムA): *m/z*(ESI⁺)=363[M⁺]、*R*_t=0.82分、UV純度=93%。

【0 3 1 6】

(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)

30

【化 1 4 5】



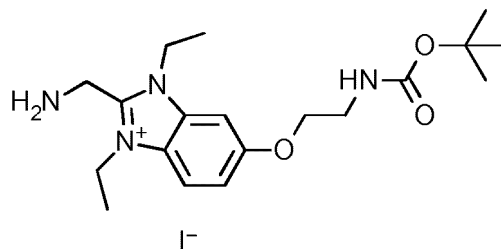
中間体58は、文献の手順(US2015/0018313A1)により合成した。

40

【0 3 1 7】

(中間体59 - 2-(アミノメチル)-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-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨードの合成)

【化 1 4 6】



モルホリン(3.46ml、40.0mmol)を、THF(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(95%、3.00g、4.00mmol)の溶液に加えた。反応混合物を、室温で25分間攪拌し、次いでジエチルエーテル(150ml)で希釈した。生じた混合物を、かき混ぜて、次いで上清を、デカンテーションで除去した。残留するゴム質を、エーテル(2×60ml)でさらに洗浄し、次いで真空下で乾燥させた。残渣を、THFに溶解させ、次いで真空下で濃縮すると、生成物を淡橙色の固体として生じた(1.99g、83%)。

【化 1 4 7】

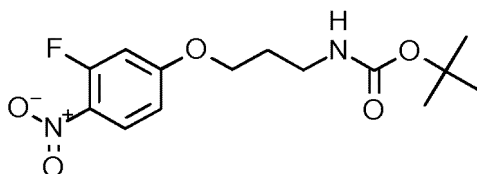
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 4.61 – 4.53 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.36 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.45 – 1.41 (m, 6H), 1.39 (s, 9H).

LC/MS(システムA): *m/z* (ESI⁺) = 363 [M⁺], *R*_t = 0.76分、UV純度 = 82%。

【0 3 1 8】

(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]カルバマートの合成)

【化 1 4 8】



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)カルバマート(3.98g、16.7mmol)、及びK₂CO₃(2.64g、19.1mmol)の懸濁液を、60℃で18時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで残渣を、EtOAc(50ml)と水(50ml)との間で分配した。相を分離し、次いで有機相を、水(2×50ml)及びブライン(50ml)で抽出し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮すると、生成物を粘稠な橙色の油として与えた(4.65g、84%)。

【化 1 4 9】

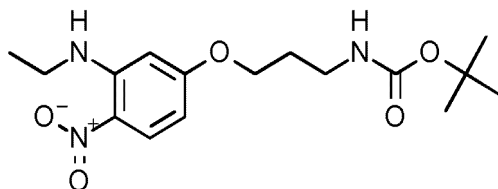
¹H NMR (500 MHz, アセトン-*d*₆) δ 8.14 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 13.7, 2.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.07 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.84 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

LC/MS(システムA): *R*_t = 1.22分、UV純度 = 90%。

【0 3 1 9】

(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}カルバマートの合成)

【化 1 5 0】



エチルアミンのTHF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]カルバマート、中間体60(90%、4.65g、13.3mmol)、及び K_2CO_3 (2.20g、16.0mmol)の混合物に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、
 次いで追加のエチルアミンのTHF溶液(2.0M、3.0ml、6.0mmol)を加えた。反応混合物を室
 温でさらに70時間攪拌したままとし、次いでろ過した。ろ過パッドを、EtOAcですすぎ、
 次いで合わせたる液を、水(2×150ml)及びブライン(150ml)で抽出し、次いで Na_2SO_4 で乾
 燥させ、真空下で濃縮すると、生成物を粘稠な黄色/橙色の油として与えた(4.69g、93%)

10

【化 1 5 1】

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) 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).

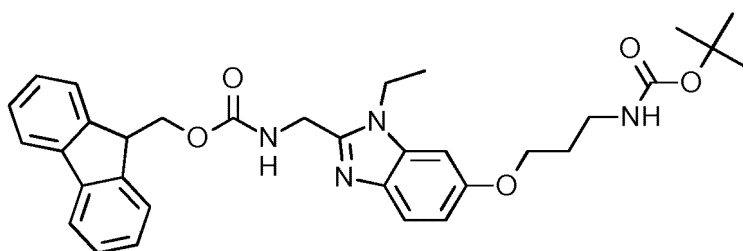
20

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

【0 3 2 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}カルバマートの合成)

【化 1 5 2】



30

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}カルバマート、中間体61(90%、4.69g、12.4mmol)の溶液に加えた。生じた混合物を、水素雰囲気下20時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドでろ過し、次いでろ液を真空下で濃縮した。残渣を、DMF(10ml)に溶解させると、フェニレンジアミン中間体の溶液を与えた。Fmoc-グリシン(3.88g、13.1mmol)、HATU(5.20g、13.7mmol)、及びDIPEA(4.3ml、25mmol)のDMF(20ml)溶液を、室温で0.5時間攪拌した。次いで、フェニレンジアミンDMF溶液を加え、生じた溶液を室温で1時間攪拌した。追加のFmoc-グリシン(2.00g、6.73mmol)及びHATU(2.50g、6.57mmol)を加え、次いで反応物を室温でさらに45分間攪拌したままとした。反応混合物を、EtOAc(100ml)と水(100ml)との間で分配した。相を分離し、次いで有機相を、水(2×100ml)及びブライン(100ml)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮すると、赤色の固体を与えた。このようにして得られた固体をAcOH(20ml)に溶解させ、次いで60℃で16時間加熱した。反応物を、室温まで放冷し、次いで真空下で濃縮した。このようにして得られた残渣を、pH 9まで飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で処理し、次いでEtOAc(250ml)と水(250ml)との間に分配した。相を分離し、次いで有機相を、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製の物質を、シリカカラム(340g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のゲ

40

50

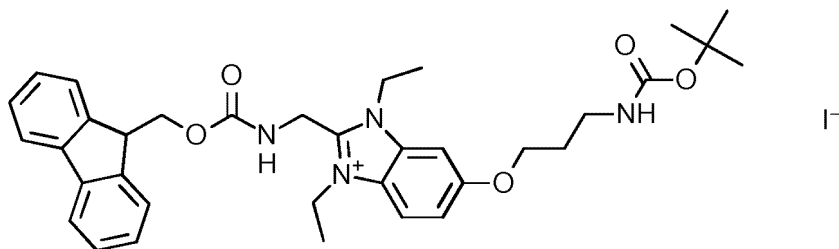
ラジエント(%MeOH、カラム体積):0%、1CV;0~3.3%、7CV;3.3%、1CV;3.3~4.5%、2CVを用いてCH₂Cl₂:MeOHにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を淡橙色の固体として与えた(4.73g、53%)。

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

【0321】

(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153】



10

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}カルバマート、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、マイクロ波照射下で1.5時間120℃で加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、シリカカラム(100g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeOH、カラム体積):0%、1CV;0~3.4%、7CV;3.4~4.3%、2CV、4.3~6.0%、2CVを用いてCH₂Cl₂:MeOHにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を淡橙色の泡として与えた(1.03g、61%)。

20

【化154】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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).

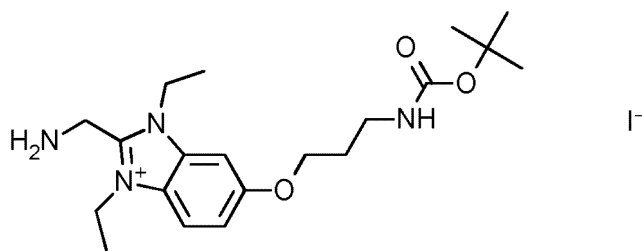
30

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

【0322】

(中間体64 - 2-(アミノメチル)-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155】



40

モルホリン(1.10ml、12.7mmol)を、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(90%、1.03g、1.27mmol)のTHF(10ml)溶液に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いでジエチルエーテル(40ml)で

50

希釈した。混合物を、かき混ぜて、次いで上清を、デカンテーションで除去した。さらなるジエチルエーテル洗浄液(2×20ml)を用いてこの手順を繰り返した。このようにして得られた残渣を、真空下で乾燥させると、生成物を淡橙色の泡として与えた(700mg、99%)

【化 1 5 6】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.99 – 6.83 (m, 1H), 4.56 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.12 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.12 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.37 (s, 9H).

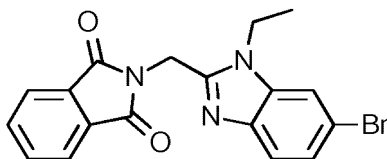
10

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=377[M $^+$]、 R_t =0.82分、UV純度=91%。

【 0 3 2 3】

中間体65 - 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-ジオンの合成)

【化 1 5 7】



20

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、室温で45分間撹拌した。5-ブromo-1-N-エチルベンゼン-1,2-ジアミン(13.1g、60.9mmol)のTHF(50ml)溶液を加え、生じた混合物を室温で18時間撹拌した。反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(400ml)に加えた。生じた沈殿物を、ろ過によって回収し、次いで、水で洗浄し、真空下で乾燥させると、中間体を淡灰色の固体として与えた。このようにして得られた固体を、酢酸(150ml)に分割添加した。生じた懸濁液を、100 で2.5時間加熱し、次いで室温まで放冷した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで残渣を、EtOAc(300ml)と水(300ml)との間で分配した。生じた沈殿物を、ろ過によって回収し、EtOAc(200ml)及び水(200ml)で洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、生成物を桃色の固体として与えた(17.9g、76%)。

30

【化 1 5 8】

^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).

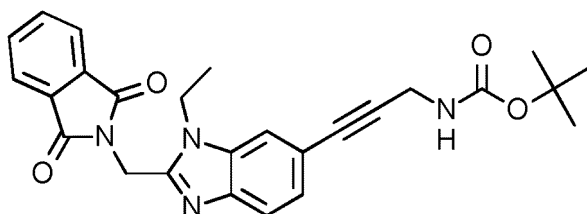
LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=384[M(^{79}Br)H $^+$]、386[M(^{81}Br)H $^+$]、 R_t =1.12分、UV純度=100%。

【 0 3 2 4】

(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)カルバマートの合成)

40

【化 1 5 9】



50

CuI (0.25g、1.29mmol) を、2-[(6-ブロモ-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)カルバマート(2.40g、15.5mmol)のDMF(60ml)溶液に加えた。窒素を、反応混合物に5分間バブリングし、次いでPd(PPh₃)₄(0.74g、0.64mmol)を加え、それに続きトリエチルアミン(2.92ml、19.3mmol)を加えた。反応混合物を、65で24時間加熱し、次いで真空下で濃縮した。粗製の物質を、シリカカラム(100g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、10カラム体積にわたりグラジエントを0:100から50:50まで直線的に増加させながら、EtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を黄色の泡として与えた(2.45g、39%)。

10

【化160】

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) 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).

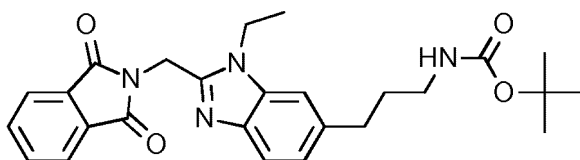
LC/MS(システムA): m/z(ESI⁺)=459[MH⁺], R_t=1.17分、UV純度=95%。

【0325】

(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)カルバマートの合成)

20

【化161】



パラジウムカーボン(10wt%、557mg)を、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)カルバマート、中間体66(2.4g、5.23mmol)のEtOH(120ml)溶液に加えた。反応混合物を、水素雰囲気下室温で48時間撹拌した。反応物に、パラジウムカーボン(10wt%、278mg)を再度添加し、水素雰囲気下室温でさらに24時間撹拌した。反応物に、パラジウムカーボン(10wt%、278mg)を再度添加し、水素雰囲気下室温でさらに24時間撹拌した。反応混合物を、セライトパッドでろ過した。セライトパッドを、EtOH(100ml)、MeOH(100ml)、EtOAc(100ml)、及びDMF(5ml)ですすいだ。合わせたろ液を、真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、シリカカラム(25g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、10カラム体積にわたりグラジエントを0:100から75:25まで直線的に増加させながら、EtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を淡黄色の固体として与えた(1.20g、43%)。

30

【化162】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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).

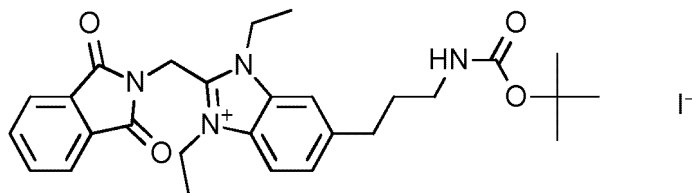
40

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

【0326】

(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 1 6 3】



ヨードエタン(1.04ml、13.0mmol)を、プレッシャーチューブ内の、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)カルバマート、中間体67(86%、1.20g、2.23mmol)の MeCN(18ml)溶液に加えた。該チューブを密封し、110 で4時間加熱した。反応物を、室温まで放冷し、次いでヨードエタン(1.04ml、13.0mmol)を加え、次いで反応物を110 でさらに4時間加熱した。該反応混合物を室温まで放冷し、次いで真空中で濃縮すると、生成物を褐色の固体として与えた(1.52g、>99%)。

【化 1 6 4】

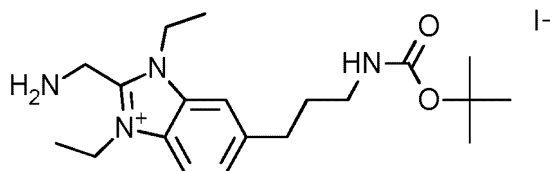
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 3H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.58(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.70-4.66 (m, 4H), 2.93 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.4Hz, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.44 - 1.40 (m, 6H), 1.37 (s, 9H).

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

【0 3 2 7】

(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 1 6 5】



抱水ヒドラジン(609 μ l、12.5mmol)を、プレッシャーチューブ内の、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MeOH(20ml)溶液に加えた。該チューブを密封し、次いで75で3時間加熱した。該反応混合物を室温まで放冷し、次いで真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂:MeOH(9:1、20ml)中に懸濁させ、次いでろ過した。ろ液を真空中で濃縮すると、生成物を黄色の泡として与えた(1.21g、89%)。

【化 1 6 6】

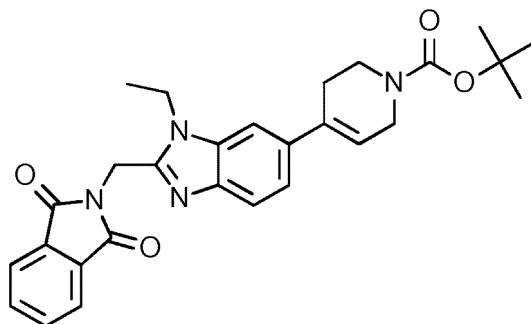
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 2.93 (app. q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.5Hz, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 6H), 1.37 (s, 9H).

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

【0 3 2 8】

(中間体70 - tert-ブチル 4-{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}-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシレートの合成)

【化 1 6 7】



10

tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(966mg、3.12mmol)を、ジオキサン(10ml)及び水(2ml)中の2-[(6-プロモ-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(1.00g、2.60mmol)の溶液に加えた。K₂CO₃(1.08g、7.81mmol)を加え、次いで窒素を、生じた懸濁液に10分間バブリングした。Pd(dppf)₂Cl₂(190mg、0.26mmol)を加え、次いで反応混合物を、マイクロ波照射下で2時間85℃で加熱した。反応混合物を、EtOAc(100ml)と水(50ml)との間で分配した。相を分離し、次いで有機相を、ブライン(50ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製の物質を、シリカカラム(50g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%EtOAc、カラム体積):0%、1CV;0~50%、7CV;50~79%、3CV;79%、2CV;79~92%、2CV、100%、2CVを用いてEtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を白色の固体として与えた(670mg、50%)。

20

【化 1 6 8】

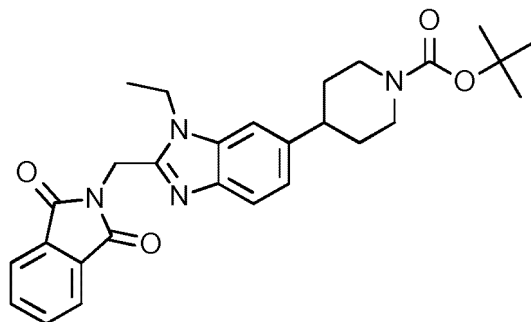
¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99–7.87 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.49–4.31 (m, 2H), 4.05–3.97 (m, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

LC/MS(システムA): *m/z* (ESI⁺) = 487 [MH⁺], *R*_t = 1.18分、UV純度 = 95%。

【0 3 2 9】

(中間体71 - tert-ブチル 4-{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}ピペリジン-1-カルボキシレートの合成)

【化 1 6 9】



40

パラジウムカーボン(10wt%、142mg)を、tert-ブチル 4-{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}-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシレート、中間体70(95%、660mg、1.29mmol)のEtOH(40ml)溶液に加えた。反応混合物を、水素雰囲気下室温で16時間撹拌した。反応後に、パラジウムカーボン(10wt%、140mg)を再度添加し、水素雰囲気下室温でさらに48時間撹拌した。反応混合物を、セライトパッドでろ過し、次いで真空下で濃縮すると、生成物を無色の油として与えた(635mg、94%)。

50

【化 1 7 0】

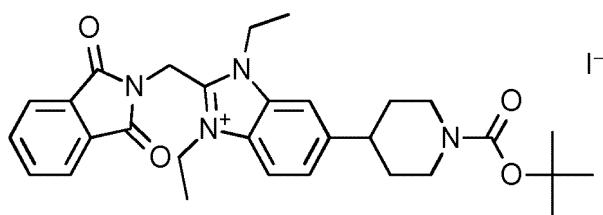
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (dd, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 2H), 7.91 (dd, $J = 5.6, 3.0$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.33 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 1.78 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.58 (qd, $J = 12.7, 4.3$ Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=489[MH $^+$], R_t =1.13分、UV純度=93%。

【0 3 3 0】

(中間体72 - 6-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-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 1 7 1】



ヨードエタン(486 μl 、6.04mmol)を、tert-ブチル 4-{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}ピペリジン-1-カルボキシレート、中間体71(93%、635mg、1.21mmol)のMeCN(10ml)溶液に加えた。反応混合物を、マイクロ波照射下で3時間120 で加熱した。該反応混合物を真空下で濃縮すると、生成物を褐色の固体として与えた(765mg、84%)。

【化 1 7 2】

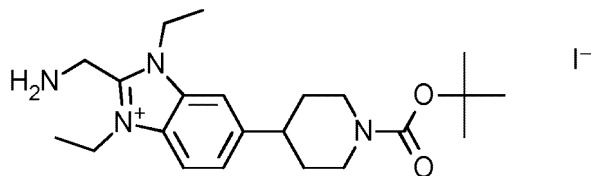
^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07-8.01 (m, 2H), 7.98 - 7.88 (m, 4H), 7.64 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.69 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 4.20 - 4.04 (m, 2H), 3.05 - 2.71 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.67 (td, $J = 12.3, 3.5$ Hz, 2H), 1.46-1.37 (m, 15H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=517[M $^+$], R_t =1.06分、UV純度=86%。

【0 3 3 1】

(中間体73 - 2-(アミノメチル)-6-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-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 1 7 3】



抱水ヒドラジン(284 μl 、5.82mmol)を、プレッシャーチューブ内の、6-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-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72(86%、750mg、1.00mmol)のMeOH(10ml)溶液に加えた。該チューブを密封し、次いで反応混合物を75 で5時間加熱した。該反応混合物を室温まで放冷し、次いで真空下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 :MeOH(9:1、20ml)中に懸濁させ、次いでろ過した。ろ液を真空下で濃縮すると、生成物を黄色の泡として与えた(605mg、85%)。

【化 1 7 4】

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.65-4.51 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.13 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.02 - 2.77 (m, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 2H), 1.47-1.39 (m, 15H).

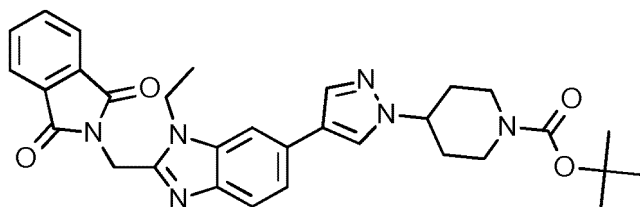
LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 387 [M^+], $R_t = 0.89$ 分、UV純度 = 72%。

【0 3 3 2】

(中間体74 - tert-ブチル 4-(4-{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}-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート)の合成)

10

【化 1 7 5】



tert-ブチル 4-[4-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (540mg, 1.43mmol) を、プレッシャーチューブ内の、ジオキサン (10ml) 及び水 (0.5ml) 中の、2-[(6-プロモ-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 (500mg, 1.30mmol) の溶液に加えた。 Cs_2CO_3 (848mg, 2.60mmol) を加え、次いで生じた懸濁液を、窒素流を反応混合物に10分間バブリングすることによって脱気した。XPhos-Pd-G2 (61mg, 0.078mmol) を加え、次いで窒素バブリングを、さらに5分間続けた。該チューブを密封し、次いで100℃で16時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いでEtOAc (100ml) と水 (100ml) の間に分配した。相を分離し、次いで有機相を、水 (50ml) 及びブライン (2 × 50ml) で洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗製の物質を、シリカカラム (50g) のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、10カラム体積にわたりグラジエントを0:100から100:0まで直線的に増加させながら、EtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を、淡黄色の泡として与えた (226mg, 31%)。

20

30

【化 1 7 6】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.94 - 7.89 (m, 3H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 3H), 4.04 (dd, $J = 15.8, 8.8$ Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.81 (qd, $J = 12.4, 4.3$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.42 - 1.39 (m, 3H).

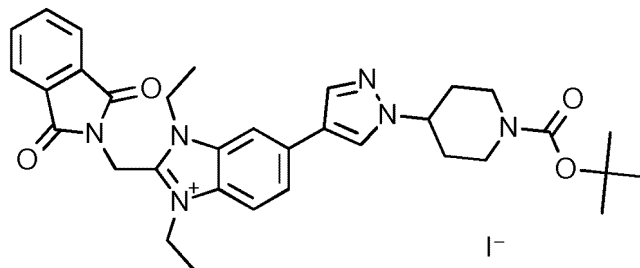
40

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 555 [MH^+], $R_t = 1.13$ 分、UV純度 = 100%。

【0 3 3 3】

(中間体75 - 6-(1-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-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-イウムヨージド)の合成)

【化 1 7 7】



ヨードエタン(159 μ l、1.98mmol)を、tert-ブチル 4-(4-{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}-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート、中間体74(220mg、0.397mmol)のMeCN(5ml)溶液に加えた。反応混合物を、マイクロ波照射下で2時間120℃で加熱した。ヨードエタン(130 μ l、1.62mmol)を加え、次いで反応混合物を、マイクロ波照射下で1時間120℃で加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いでジエチルエーテルと共沸させた。残渣を真空下で乾燥させると、生成物を淡黄色の固体として与えた(280mg、80%)。

【化 1 7 8】

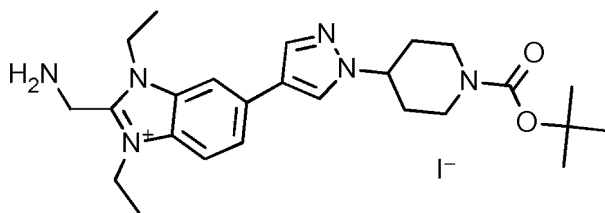
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 3H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.74 - 4.65 (m, 4H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 4.06 (d, 2H), 2.95 (br. s, 2H), 2.08 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.81 (qd, J = 12.7, 4.7 Hz, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 15H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=583[M $^+$]、 R_t =1.13分、UV純度=81%。

【0 3 3 4】

(中間体76 - 2-(アミノメチル)-6-(1-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-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 1 7 9】



抱水ヒドラジン(96 μ l、2.0mmol)を、プレッシャーチューブ内の、6-(1-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-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75(81%、280mg、0.32mmol)のMeOH(5ml)溶液に加えた。該チューブを密封し、次いで75℃で1時間加熱した。該反応混合物を室温まで放冷し、次いで真空下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(9:1、20ml)中に懸濁させ、次いでろ過した。このようにして得られた固体をさらなるCH₂Cl₂(20ml)で洗浄した。ろ液を合わせ、乾固するまで蒸発させると、生成物を淡黄色の固体として与えた(224mg、>99%)。

【化 1 8 0】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 4.62 - 4.56 (m, 4H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.07 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.94 (br. s, 2H), 2.08 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.82 (tt, J = 12.2, 6.2 Hz, 2H), 1.46-1.40 (m, 15H).

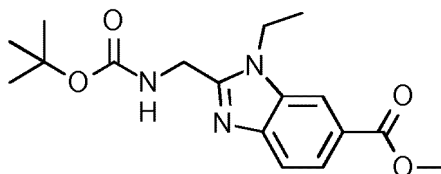
LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=453 [M^+], R_t =0.91分、UV純度=83%。

【0 3 3 5】

(中間体77 - 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-カルボキシレート)の合成

10

【化 1 8 1】



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、室温で1時間撹拌した。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、反応物中に分割添加し、次いでTHF(20ml)ですすいだ。反応混合物を室温で18時間撹拌した。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DMF(3ml)溶液を、室温で15分間撹拌し、次いで主反応物に加えた。生じた溶液を室温で3時間撹拌した。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DMF(3ml)溶液を、室温で15分間撹拌し、次いで主反応物に加えた。生じた溶液を室温で64時間撹拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO_3 水溶液(200ml)に加えた。EtOAc(150ml)及び水(100ml)を加え、次いで相を分離した。水相を、EtOAc(2×150ml)で抽出し、次いで合わせた有機相を、水(4×100ml)及びブライン(50ml)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させると、粗製の中間体を黒色の油として与えた(18g)。このようにして得られた油を、酢酸(80ml)に溶解させ、70℃で1時間撹拌した。反応物を、室温まで放冷し、次いで蒸発させると、褐色の固体を与えた。固体を、EtOAc(200ml)中に懸濁させ、次いでろ過し、EtOAcで洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、淡桃色の固体を与えた(6.5g)。このようにして得られた固体を、EtOAc(200ml)中に懸濁させた。生じた懸濁液を、50℃で15分間加熱し、次いで室温まで放冷した。固体をろ過によって回収すると、生成物を白色の固体として与えた(2.43g)。ろ液を再びろ過し、固体を、ろ過によって回収し、EtOAc:ヘプタンで洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、第2のバッチの生成物を白色の固体として与えた(1.34g)。ろ液を分液漏斗に移し、次いで飽和 NaHCO_3 水溶液(3×100ml)、水(100ml)、及びブライン(50ml)で抽出し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて黄色の固体とし、それを、最小体積のEtOAc:ヘプタン(1:4)中に懸濁させ、ろ過し、次いで真空下で乾燥させると、第3のバッチの生成物を白色の固体として与えた(1.77g)。最初のろ過から得られたろ液を分液漏斗に移し、次いで飽和 NaHCO_3 水溶液(3×100ml)、水(100ml)、及びブライン(50ml)で抽出し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、暗褐色の固体とした。該固体を、EtOAc(50ml)中に懸濁させ、次いでろ過した。該固体を、真空下で乾燥させると、第4のバッチの生成物を白色の固体として与えた(3.4g)。ろ液を蒸発させると、黒ずんだ固体を与えた(8g)。このようにして得られた固体を、 CH_2Cl_2 に溶解させ、次いでシリカ(16g)上に蒸発させた。粗製の物質を、シリカカラム(100g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、10カラム体積にわたりグラジエントを0:100から100:0まで直線的に増加させながら、EtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラ

20

30

40

50

クションを合わせ、蒸発させると、褐色の固体を与えた。このようにして得られた固体を、EtOAc:ヘプタン(1:4、20ml)中に懸濁させ、次いでろ過した。該固体を、EtOAc:ヘプタンで洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、第5のバッチの生成物を白色の固体として与えた(1.45g)。ろ液を、真空下で濃縮し、次いで残渣をEtOAc中に懸濁させ、ろ過し、真空下で乾燥させると、第6のバッチの生成物を灰白色の固体として与えた(0.32g)。6つのバッチの固体を、EtOAc懸濁液として合わせ、次いで蒸発させ、真空下で乾燥させると、生成物を灰白色の固体として与えた(10.7g、66%)。

【化 1 8 2】

^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 (d, J = 5.3 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).

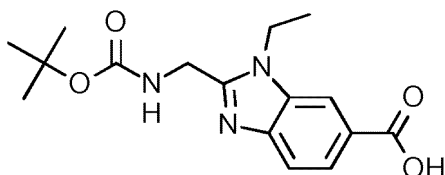
10

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

【0 3 3 6】

(中間体78 - 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)

【化 1 8 3】



20

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-カルボキシレート、中間体77(6.91g、20.7mmol)の懸濁液に加えた。反応混合物を、50℃で16時間攪拌し、次いで室温まで放冷した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで生じた固体を、水(50ml)中に懸濁させた。HCl水溶液(2M)を、pH 4となるまで滴加した。生じた懸濁液を、ろ過し、次いで固体を、最小限の水及びMeCNで洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(6.05g、90%)。

30

【化 1 8 4】

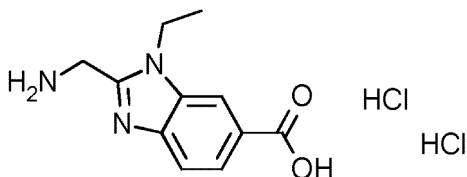
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.47 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.46 - 1.21 (m, 12H).

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

【0 3 3 7】

(中間体79 - 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 1 8 5】



40

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78(3.55g、11.1mmol)の懸濁液に加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌し、次いでろ過した。固体を、真空下で乾燥させると、該固体を白色の固体として与えた(3.39g、98%)。

50

【化 1 8 6】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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), 4.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

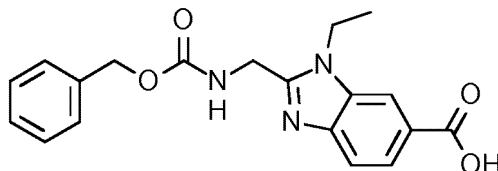
LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=220 [MH^+], $R_t=0.16$ 分、ELS純度=94%。

【 0 3 3 8】

(中間体80 - 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 1 8 7】

10



NaHCO_3 (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79 (4.20g, 14.4mmol) の冷却 (0) 懸濁液に分割添加した。反応混合物を、室温まで昇温させ、次いでベンジル 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 THF (40ml) 溶液を15分かけて滴加した。反応混合物を室温で16攪拌したままとした。生じた混合物を、EtOAc (50ml) で抽出した。相を分離し、次いで有機相を、水 (3 × 10ml) で洗浄した。合わせた水相を、HCl 水溶液 (2M) の添加によって pH 5 に酸性化させると、固体の析出がもたらされた。生じた懸濁液を、ろ過し、次いで固体を、真空下で乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた (3.5g, 69%)

20

【化 1 8 8】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

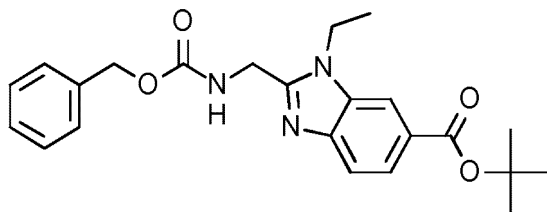
30

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=354 [MH^+], $R_t=0.89$ 分、UV純度=100%。

【 0 3 3 9】

(中間体81 - 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 1 8 9】



40

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80 (2.50g, 7.08mmol) の懸濁液に加えた。反応混合物を、100 で1時間加熱した。該反応混合物を室温まで放冷し、次いで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分かけて滴加した。生じた混合物を、100 で45分間加熱した。反応混合物を50 に冷却し、次いで1,1-ジ-tert-ブトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (3.38ml, 14.15mmol) を、5分かけて滴加した。生じた混合物を、100 で0.5時間加熱し、次いで室温まで放冷した。反応混合物を、

50

EtOAc(50ml)と水(50ml)との間で分配した。相を分離し、次いで有機相を、水(2×30ml)、飽和NaHCO₃水溶液(20ml)、及びブライン(10ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮すると、ベージュ色の固体を与えた(2.5g)。このようにして得られた固体を、MeCN(10ml)中に懸濁させた。固体をろ過によって回収し、次いで真空下で乾燥させると、生成物を灰白色の固体として与えた(2.30g、79%)。

【化190】

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).

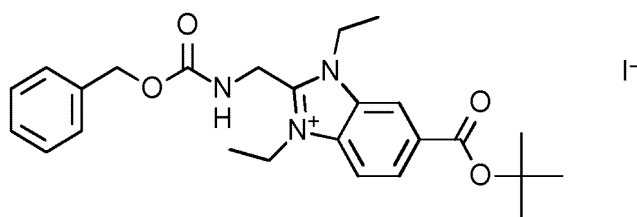
10

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

【0340】

(中間体82 - 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191】



20

3回の反応を以下のように独立して行い、次いで後処理のために合わせた。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-カルボキシレート、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2時間120 °で加熱した。反応物をヨードエタン(629 μl、7.82mmol)で再度処理し、次いで反応混合物を、マイクロ波照射下でさらに2時間120 °で加熱した。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-カルボキシレート、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1時間45分間120 °で加熱した。反応物をヨードエタン(629 μl、7.82mmol)で再度処理し、次いで反応混合物を、マイクロ波照射下でさらに1.5時間120 °で加熱した。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-カルボキシレート、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1.5時間120 °で加熱した。反応物をヨードエタン(629 μl、7.82mmol)で再度処理し、次いで反応混合物をマイクロ波照射下でさらに1.5時間120 °で加熱した。3つの反応物を合わせ、真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(60g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積): 5%; 2CV; 5~31%; 5CV; 31%; 4CV; 31~59%; 6CV; 59~100%; 3CV; 100% 1CVを用いてMeCN: 水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を白色の泡として与えた(2.13g、67%)。

30

40

【化192】

¹H NMR (500 MHz, 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).

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

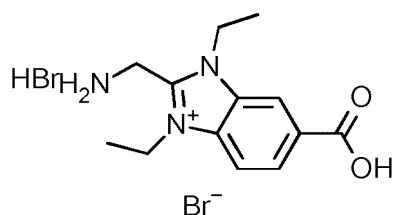
【0341】

(中間体83 - 2-(アミノメチル)-6-カルボキシ-1,3-ジエチル-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-

50

3-イウム臭化水素酸塩ブロミドの合成)

【化 1 9 3】



AcOH(33wt%、4.28ml、18.8mmol)中のHBr溶液を、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82(2.13g、3.77mmol)のAcOH(10ml)溶液に加えた。反応混合物を、室温で0.5時間攪拌した。生じた懸濁液を、真空下で濃縮し、次いでMeCNと共沸した。このようにして得られた固体最小体積のMeCN中に懸濁させ、次いでろ過し、真空下で乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(1.52g、99%)。

【化 1 9 4】

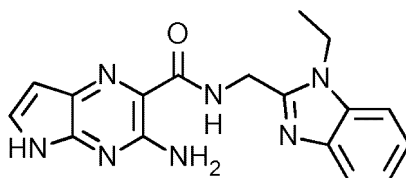
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.31 - 8.20 (m, 2H), 4.85 - 4.63 (m, 6H), 1.53 - 1.40 (m, 6H).

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

【0 3 4 2】

(中間体84 - 3-アミノ-N-[(1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メチル]-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキサミドの合成)

【化 1 9 5】



(1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メタンアミニウムクロリド(380mg、1.79mmol)を、リチウム(1 $^+$)イオン 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキサレート、中間体3(300mg、1.63mmol)、HBTU(927mg、2.44mmol)、及びDIPEA(852 μ l、4.89mmol)のDMF(4ml)溶液に加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した。追加のHBTU(450mg、1.18mmol)を加え、反応物を室温でさらに5時間攪拌したままとした。反応混合物を、水(100ml)とEtOAc(80ml)との間で分配した。相を分離し、次いで水相を、EtOAc(2 \times 80ml)で抽出した。合わせた有機相を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(60g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~45%、15CV;45~90%、4CV;90%、2CVを用いてMeCN:水+0.1% NH_4OH により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(78mg、11%)。

【化 1 9 6】

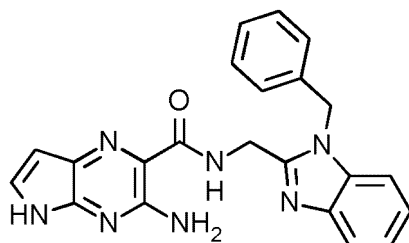
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 9.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.10 (m, 4H), 6.44 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=336[MH $^+$]、 R_t =0.87分、UV純度=79%。

【0 3 4 3】

(中間体85 - 3-アミノ-N-[(1-ベンジル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メチル]-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキサミドの合成)

【化 1 9 7】



DMF(1ml)中のリチウム(1⁺)イオン 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体3(50mg、0.27mmol)、HBTU(113mg、0.272mmol)、及びDIPEA(142 μ l、0.815 mmol)の混合物を、室温で1時間攪拌した。(1-ベンジル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メタンアミニウムクロリド(82mg、0.30mmol)を加え、次いで生じた混合物を室温で4時間攪拌した。追加のHBTU(60mg、0.16mmol)を加え、反応物を、室温でさらに16時間攪拌した。反応混合物を、水(10ml)とEtOAc(10ml)との間で分配した。相を分離し、次いで水相を、EtOAc(2 \times 10ml)で抽出した。合わせた有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~33%、11CV;33~58%、6CVを用いて、MeCN:水+0.1%NH₄OHにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(39mg、35%)。

【化 1 9 8】

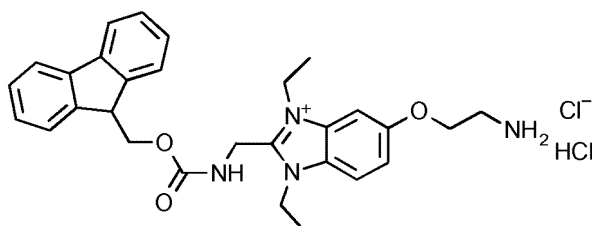
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.43 (s, 1H), 9.06 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.31 – 7.12 (m, 9H), 6.43 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H).

LC/MS(システムA):*m/z*(ESI⁺)=398[MH⁺]、*R*_t=0.97分、UV純度=96%。

【0 3 4 4】

(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 9 9】



HClのジオキサン溶液(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)の混合物に加えた。生じた混合物を、室温で20分間攪拌し、次いで真空下で濃縮すると、生成物を褐色/橙色の泡として与えた(3.87g、98%)。

【化 2 0 0】

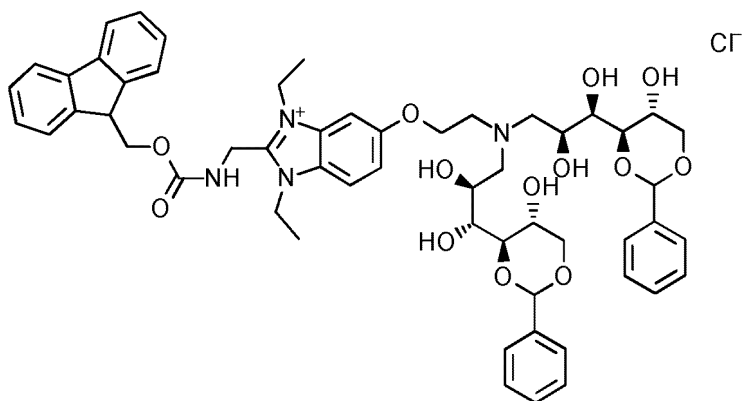
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (s (br), 3H), 7.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.58 – 4.45 (m, 6H), 4.34 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 6.0 Hz,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

LC/MS(システムA):*m/z*(ESI⁺)=485[M⁺]、*R*_t=0.84分、UV純度=85%。

【 0 3 4 5 】

(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 2 0 1】



10

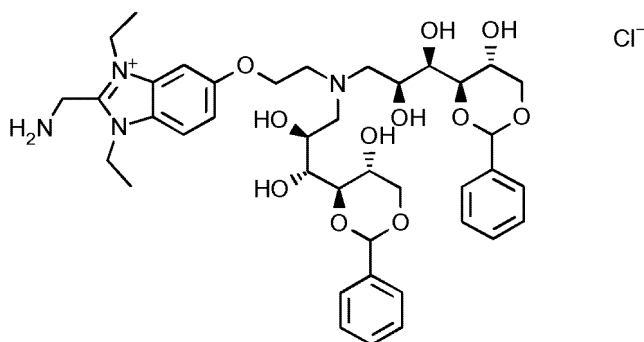
MeOH(100ml)中の4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(95%、6.67g、23.6mmol)、5-(2-アミノエトキシ)-1,3-ジエチル-2-[(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩クロリド、中間体86(85%、3.87g、5.91mmol)、及びAcOH(1.35ml、23.6mmol)の混合物を、室温で0.5時間撹拌した。NaCNBH₃(1.48g、23.6mmol)を加え、次いで生じた混合物を室温で20時間撹拌した。さらなるMeOH(40ml)を加え、次いで反応物を室温でさらに24時間撹拌したままとした。さらなるMeOH(80ml)を加え、次いで反応物を、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)で再度処理した。反応物を室温でさらに92時間撹拌したままとし、次いで飽和NaHCO₃水溶液(250ml)に加えた。生じた懸濁液を、室温で20分間撹拌した。固体をろ過によって回収し、次いで水で洗浄し、真空中で乾燥させると、生成物を淡桃色の固体として与えた(6.43g、89%)。LC/MS(システムA):m/z(ESI⁺)=990[M⁺]、496[(M⁺)+H⁺]、R_t=0.93分、UV純度=84%。

20

【 0 3 4 6 】

(中間体88 - 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-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)

【化 2 0 2】



40

モルホリン(4.77ml、55.1mmol)を、THF(60ml)中の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、中間体87(84%、6.42g、5.26mmol)の撹拌混合物に加えた。生じた混合物を室温で4時間撹拌した。反応混合物を、ジエチルエーテル(150ml)で希釈した。生じた懸濁液をかき混ぜ、次いで懸濁液をデカンテーションで

50

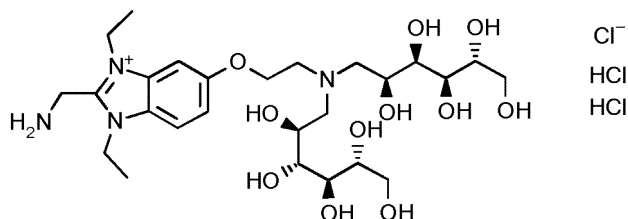
除去すると、粘稠な油が残った。さらなるジエチルエーテル(80ml)を、該油残渣に加え、次いで混合物を超音波処理した。生じた懸濁液を再びデカンテーションで除去すると、粘稠な油が残った。本プロセスをジエチルエーテル(80ml)を用いてもう一度繰り返し、次いで生じた粘稠な油を、真空下で乾燥させると、生成物を淡い紫色の泡として与えた(4.39g、85%)。

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 767 [M^+]、384 [$(M^+)+H^+$]、 R_t = 0.75分、UV純度 = 82%。

【0347】

(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203】



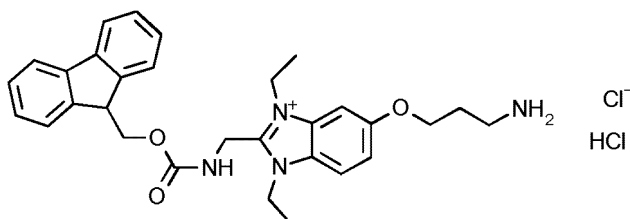
2-(アミノメチル)-5-(2-{ビス[(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(4R,5R)-5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル]プロピル]アミノ}エトキシ)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムクロリド、中間体88(82%、1.50g、1.53mmol)、及びHCl水溶液(2.0M、25ml、50mmol)の混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで残渣を、水(10ml)に溶解させ、凍結乾燥させると、生成物を淡い紫色の泡として与えた(1.53g、>99%)。

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 591 [M^+]、296 [$(M^+)+H^+$]、 R_t = 0.13分、UV純度 = 70%。

【0348】

(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)

【化204】



HClのジオキサン溶液(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)の混合物に加えた。反応混合物を、室温で0.5時間撹拌し、次いで真空下で濃縮すると、生成物を粘稠な黄色の油として与えた(875mg、>99% - NMRで観察される15wt%の残留ジオキサンについて補正された収率)。

【化205】

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).

10

20

30

40

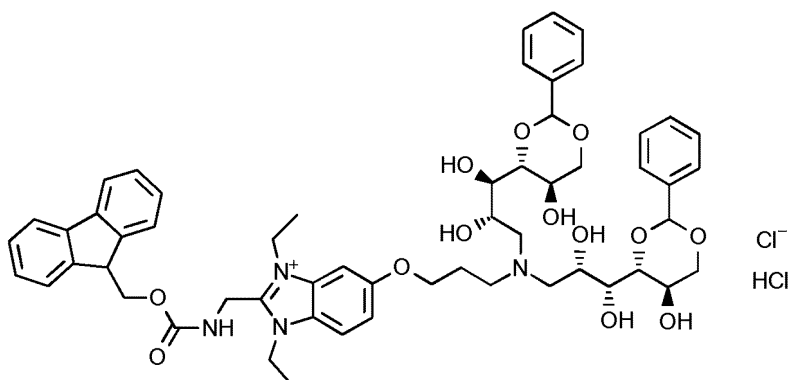
50

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

【0349】

(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)

【化206】



10

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(305μl、5.32mmol)の混合物を、室温で0.5時間撹拌した。NaCNBH₃(334mg、5.32mmol)を加え、次いで生じた混合物を室温で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(110μl、1.92mmol)を加えた。混合物を0.5時間撹拌し、次いでNaCNBH₃(115mg、1.83mmol)を加えた。生じた混合物を室温でさらに16時間撹拌した。飽和NaHCO₃水溶液(40ml)を5分間かけて加えると、すぐに白色の沈殿物を形成した。生じた懸濁液をろ過し、集めた固体を、水で洗浄し、次いで真空中で乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(1.39g、60%)。

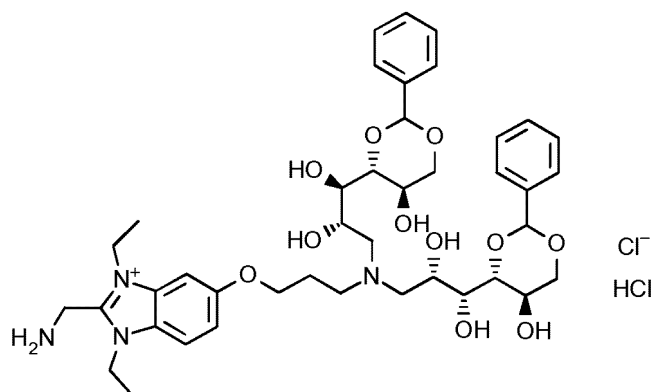
20

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

【0350】

(中間体92 - 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-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207】



40

モルホリン(659μl、7.62mmol)を、THF(10ml)中の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-イウムクロリド塩酸塩、中間体91(60%、1.32g、0.762mmol)の混合物に加えた。混合物を室温で2.5時間撹拌した。反応混合物をジエチルエーテル(

50

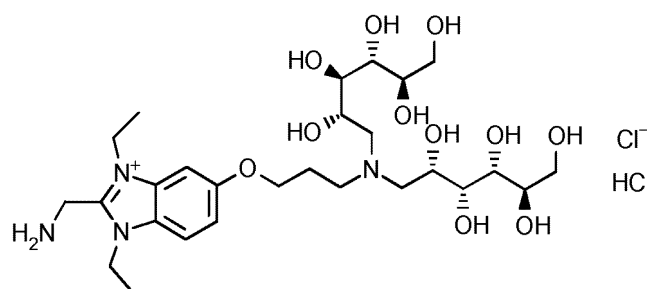
20ml)で希釈した。生じた懸濁液を超音波処理し、次いで懸濁液をデカンテーションで除去すると、粘稠な油が残った。さらなるジエチルエーテル(20ml)を、該油残渣に加え、次いで混合物を超音波処理した。生じた懸濁液を再びデカンテーションで除去すると、粘稠な油が残った。本プロセスを、ジエチルエーテル(20ml)を用いてもう一度繰り返し、次いで生じた粘稠な油を、真空下で乾燥させると、生成物を淡橙色の固体として与えた(639mg、79%)。

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

【0351】

(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208】



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、室温で40分間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで水で希釈し、凍結乾燥させると、生成物を淡橙色の固体として与えた(305mg、98%)。

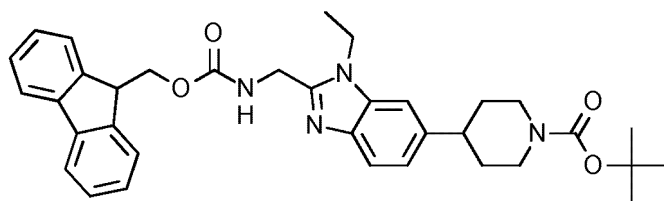
LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=605[M^+]、303[(M^+)+ H^+]、 R_t =0.13分、UV純度=80%。

【0352】

(中間体94 - tert-ブチル 4-{1-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-6-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート

の合成)

【化209】



工程1:MeOH(30ml)中の抱水ヒドラジン(1.27ml、1.31mmol)及びtert-ブチル 4-{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}ピペリジン-1-カルボキシレート中間体71(2.56g、5.24mmol)の懸濁液を、還流下2.5時間加熱し、次いで室温まで放冷した。生じた懸濁液を、室温で16時間静置し、次いでろ過した。集めた固体を、固体 CH_2Cl_2 で洗浄し、次いでろ液を、真空下で濃縮し、MeCNと共沸させると、中間体を白色の固体として与えた(1.24g)。工程2:(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(1.16g、3.43mmol)のMeCN(20ml)溶液を、MeCN(40ml)及び水(30ml)中の工程1からの中間体及び $NaHCO_3$ (576mg、6.86mmol)の混合物に10分かけて滴加した。反応混合物を室温で21時間撹拌し、次いでEtOAc(100ml)と水(100ml)の間に分配した。相を分離し、次いで有機相を、水(2×50ml)、ブライン(50ml)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。このようにして得られた固体を、還流下、さまざまな間隔の超音波処理でMeCN(150ml)中に懸濁させ

た。生じた懸濁液を、室温まで放冷し、次いでろ過した。集めた固体を、真空下で乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(1.52g、2工程通算で50%)。

【化 2 1 0】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.15–4.05 (m, 2H), 2.95–2.75 (m, 3H), 1.80 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

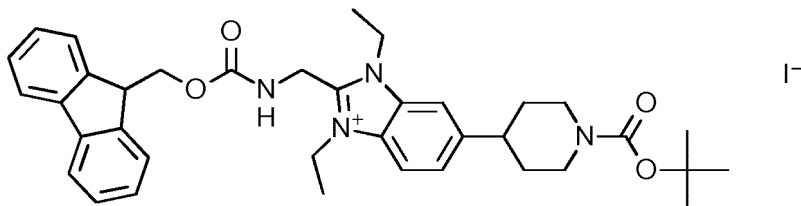
10

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 581 [MH^+], $R_t = 1.12$ 分、UV純度 = 100%。

【 0 3 5 3】

(中間体95 - 6-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-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 2 1 1】



20

MeCN(20ml)中のtert-ブチル 4-{1-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-6-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート、中間体94(1.55g、2.67mmol)、及びヨードエタン(1.07ml、13.4mmol)の懸濁液を、マイクロ波照射下で2.5時間120℃で加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、シリカカラム(25g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(% MeOH、カラム体積): 0%、1CV; 0~2.3%、5CV; 2.3%、2CV; 2.3~10%、7CV、10%、7CVを用いて CH_2Cl_2 :MeOHにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を淡桃色の泡として与えた(1.60g、75%)。

30

【化 2 1 2】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.59 – 4.44 (m, 6H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.16–4.10 (m, 2H), 3.00 – 2.80 (m, 3H), 1.83 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.66 (qd, $J = 12.5, 4.0$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).

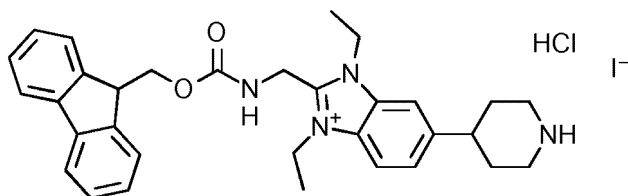
LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 609 [M^+], $R_t = 1.11$ 分、UV純度 = 92%。

40

【 0 3 5 4】

(中間体96 - 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]-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩ヨードの合成)

【化 2 1 3】



HClのジオキサン溶液(4.0M、2.0ml、8.0mmol)を、6-{1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-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95(1.59g、1.99mmol)のMeCN(50ml)溶液に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、MeCN(3×25ml)と共沸させると、生成物を黄色の固体として与えた(1.34g、>99%)。

【化 2 1 4】

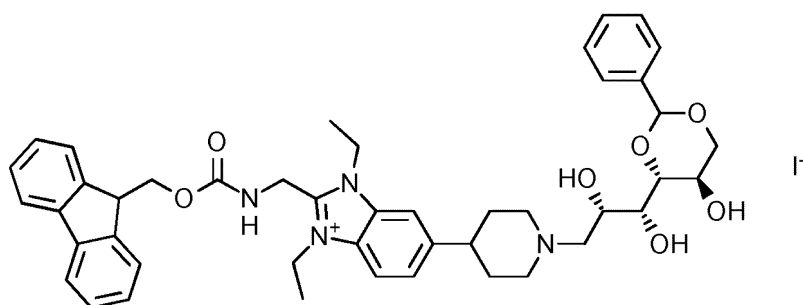
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (br.s, 1H), 8.87 (br.s, 1H), 8.35 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.61 – 4.50 (m, 4H), 4.48 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.15 – 2.96 (m, 4H), 2.04 – 1.91 (m, 4H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$) = 509 [M^+], R_t = 0.85分、UV純度 = 100%。

【0 3 5 5】

(中間体97 - 6-{1-[(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}-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 2 1 5】



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]-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩ヨード、中間体96(1.33g、1.98mmol)、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(1.06g、3.95mmol)、及びAcOH(226 μ l、3.95mmol)のMeOH(50ml)溶液を、室温で0.5時間攪拌した。NaCNBH $_3$ (248mg、3.95mmol)を加え、次いで生じた溶液を室温で24時間攪拌した。反応混合物に、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(1.06g、3.95mmol)、及びAcOH(226 μ l、3.95mmol)を再添加し、次いで室温で0.5時間攪拌したままとした。NaCNBH $_3$ (150mg、2.37mmol)を加え、次いで生じた溶液を室温でさらに16時間攪拌した。飽和NaHCO $_3$ 水溶液(50ml)を5分かけて加え、次いで生じた懸濁液を、室温で0.5時間静置し、次いでろ過した。集めた固体を、水(100ml)で洗浄し、次いで真空中で乾燥させると、生成物をベージュ色の固体として与えた(1.24g、57%)。

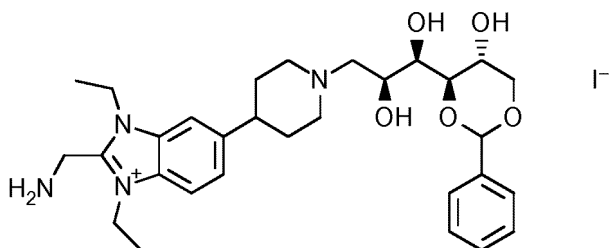
LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$) = 381 [M^+ + H^+], R_t = 0.94分、UV純度 = 81%。

【0 3 5 6】

(中間体98 - 2-(アミノメチル)-6-{1-[(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}-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)

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}-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 2 1 6】



10

モルホリン(370 μ l、11.3mmol)を、THF(10ml)中の6-{1-[(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}-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97(81%、1.00g、0.90mmol)の懸濁液に加えた。生じた懸濁液を、10分間超音波処理し、次いで室温で2.5時間撹拌したままとした。反応混合物を、ジエチルエーテル(25ml)で希釈した。生じた白色の沈殿物をろ過し、ジエチルエーテル(25ml)で洗浄し、次いで真空中で乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(615mg、92%)。

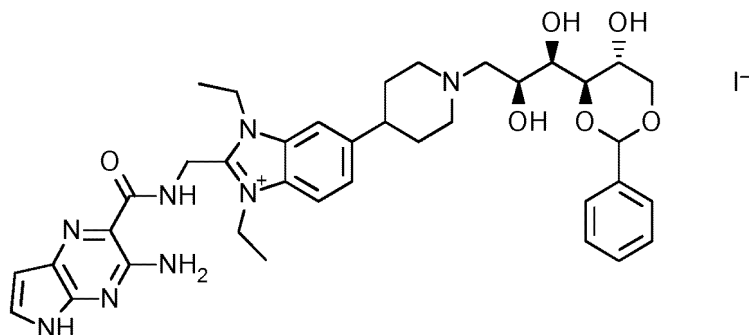
LC/MS(システムA): m/z (ESI⁺)=539[M⁺]、 R_t =0.73分、UV純度=90%。

20

【 0 3 5 7】

(中間体99 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-{1-[(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}-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 2 1 7】



30

イミダゾール塩酸塩(55mg、0.53mmol)を、2-(アミノメチル)-6-{1-[(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}-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98(352mg、0.475mmol)、及び2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体4(181mg、0.790mmol)のDMF(10ml)溶液に加えた。反応混合物を室温で20時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。このようにして得られた粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、2CV;0~6%、4CV;6~20%、7CV;20~24%、1CV;24~33%、1CV;33%、1CV;33~43%、1CV;43~100%、2CVを用いて、MeCN:水+0.1%TFAにより分離した。所望のフラクションを合わせ、真空中で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(401mg、99%)。

40

【化 2 1 8】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.54 (s, 1H), 9.72 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 3.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 6.42 (dd, $J = 3.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.77 – 4.63 (m, 4H), 4.23 – 4.10 (m, 3H), 3.87 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.85 – 3.64 (m, 4H), 3.59 (dt, $J = 20.8, 10.7$ Hz, 4H), 3.38 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.19 – 1.85 (m, 4H), 1.41 (td, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 6H).

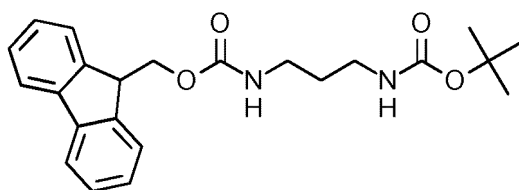
LC/MS (システムA): m/z (ESI^+) = 350 [$(\text{M}^+) + \text{H}^+$], $R_t = 0.81$ 分、UV 純度 = 97%。

10

【 0 3 5 8】

(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]カルバマートの合成)

【化 2 1 9】



20

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 MeCN (30ml) 溶液を、MeCN (40ml) 及び水 (40ml) 中の NaHCO_3 (1.93g、23.0mmol) 及び tert-ブチル N-(3-アミノプロピル)カルバマート (2.00g、11.5mmol) の混合物に20分かけて滴加した。生じた混合物を室温で1時間攪拌し、次いでろ過した。集めた固体を、水 ($2 \times 20\text{ml}$)、次いで MeCN ($2 \times 20\text{ml}$) で洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、白色の固体を与えた (1.28g)。このようにして得られた固体を、EtOAc (10ml) 中に懸濁させ、次いでろ過した。集めた固体を、真空下で乾燥させると、第1のバッチの生成物を、白色の固体として与えた (1.24g)。前記 MeCN/水ろ液を、真空下で濃縮し、次いで生じた残渣を、EtOAc (10ml) と水 (50ml) との間で分配した。相を分離し、次いで有機相を、水 ($2 \times 50\text{ml}$)、ブライン (20ml) で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮すると、白色の固体を与えた (2.30g)。このようにして得られた固体を、EtOAc トリチュレーションからのろ液と合わせ、次いで合わせた物質を、シリカカラム (25g) のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント: 100:0:0、3CV; 100:0:0 ~ 81:19:0、3CV; 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 を用いて、ヘプタン:EtOAc:MeOH により溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、第2のバッチの生成物を白色の固体として与え (2.60g)、それは、第1のバッチと分析上同一であった。総収量 = 3.84g (84%)。

30

【化 2 2 0】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

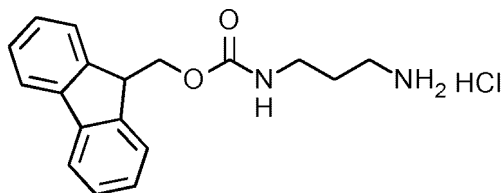
40

LC/MS (システムA): m/z (ESI^+) = 419 [$(\text{M}^+\text{Na})^+$], $R_t = 1.25$ 分、UV 純度 = 99%。

【 0 3 5 9】

(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)カルバマート塩酸塩の合成)

【化 2 2 1】



HClのジオキサン溶液(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)カルバマート、中間体100(2.60g、6.56mmol)の懸濁液に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いでろ過した。集めた固体を、MeCNですすぎ、次いで真空下で乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(1.89g、87%)。

10

【化 2 2 2】

^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).

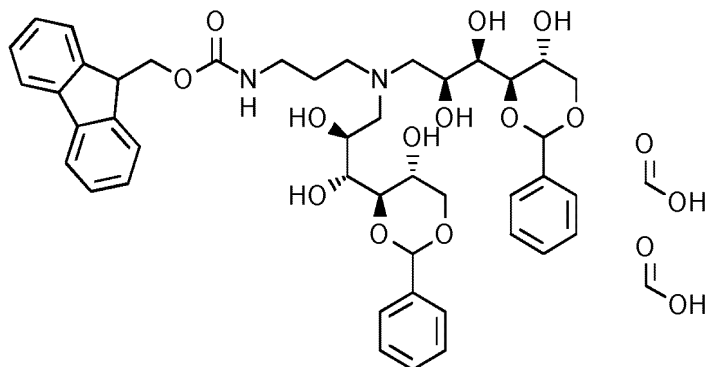
LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$) = 297 [MH^+], R_t = 0.91分、UV純度 = 100%。

【0 3 6 0】

(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)カルバマート; ギ酸の合成)

20

【化 2 2 3】



30

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)カルバマート塩酸塩、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、室温で1.5時間攪拌した。AcOH(0.31ml、5.4mmol)、及びNaCNBH₃(340mg、5.41mmol)を加え、次いで該反応物を室温で18時間攪拌した。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)を再度添加し、次いで該反応物を室温で1時間攪拌した。NaCNBH₃(340mg、5.41mmol)を加え、次いで反応物を室温でさらに114時間攪拌したままとした。飽和NaHCO₃水溶液(50ml)を、10分かけて滴加し、次いで生じた混合物を、EtOAc(50ml)と水(50ml)との間で分配した。相を分離し、次いで有機相を、飽和NaHCO₃水溶液(2×50ml)、水(50ml)、及びブライン(20ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄を用いて乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮すると、白色の固体を与えた(2.25g)。このようにして得られた粗製の物質を、C18(120g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%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を用いて、MeCN: 水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を白色の固体として与えた(1.12g、49%)。

40

【化 2 2 4】

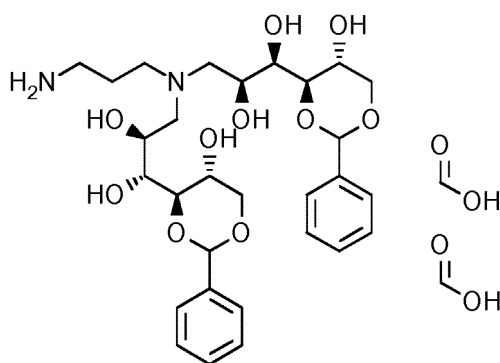
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 6H), 7.36 - 7.25 (m, 8H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.49 - 5.39 (m, 2H), 5.27 - 5.01 (m, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 4H), 3.73 - 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).

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=801 [MH^+], $R_t=1.01$ 分、UV純度=100%。

【 0 3 6 1】

(中間体103 - (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;ビス(ギ酸)の合成)

【化 2 2 5】



ジエチルアミン(1.44ml、14.0mmol)を、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)カルバマート;ギ酸、中間体102(1.32g、1.40mmol)のTHF(20ml)溶液に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。このようにして得られた粗製の物質を、C18(60g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、2CV;5~18%、3CV;18%、2CV;18~26%、2CV;26~100%、2CV;100%、1CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を白色の固体として与えた(710mg、80%)。

【化 2 2 6】

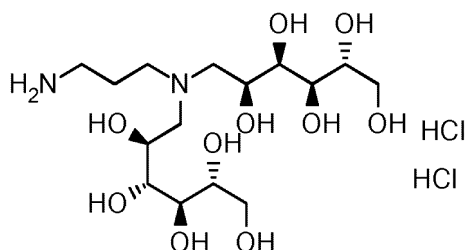
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 - 8.24 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 4H), 7.38 - 7.29 (m, 6H), 5.44 (s, 2H), 4.18 - 4.08 (不明瞭な m, 2H), 3.87 - 3.75 (不明瞭な m, 4H), 3.73 - 3.65 (不明瞭な m, 2H), 3.63 - 3.56 (不明瞭な m, 2H), 3.53 - 3.44 (不明瞭な m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.75 - 2.55 (不明瞭な m, 6H), 1.78 - 1.65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

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

【 0 3 6 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 2 2 7】



(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(ヒ酸)、中間体103(335mg、0.50mmol)、及びHCl水溶液(2M、5ml、10mmol)の混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで残渣を、MeCN(3×10ml)と共沸させると、生成物を無色の粘稠な油として与えた(235mg、99%)。

【化 2 2 8】

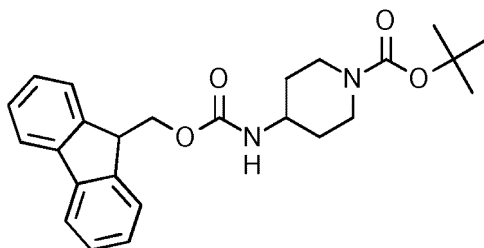
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 4.25 – 4.18 (m, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 3.81 – 3.76 (m, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 6H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 3.50 – 3.39 (m, 4H), 3.10 – 3.03 (m, 2H), 2.22 – 2.13 (m, 2H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=403[MH^+], R_t =0.12分、ELS純度=100%。

【0 3 6 3】

(中間体105 - tert-ブチル 4-({[(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート)の合成)

【化 2 2 9】



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(5.05g、15.0mmol)のMeCN(50ml)溶液を、MeCN(50ml)及び水(50ml)中のtert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(3.00g、15.0mmol)、及び NaHCO_3 (2.52g、30.0mmol)の混合物に、20分かけて滴加した。生じた混合物を、室温で16時間攪拌したままとし、次いでEtOAc(100ml)と水(100ml)の間に分配した。相を分離し、次いで有機相を、水(100ml)及びブライン(100ml)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮すると、生成物を白色の泡として与えた(6.20g、95%)。

【化 2 3 0】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.84 (br. d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 2.80 (br. s, 2H), 1.70 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.20-1.29 (m, 2H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=445[$(\text{M}^+\text{Na})^+$], R_t =1.38分、UV純度=97%。

【0 3 6 4】

(中間体106 - (9H-フルオレン-9-イル)メチル N-(ピペリジン-4-イル)カルバマート塩酸

10

20

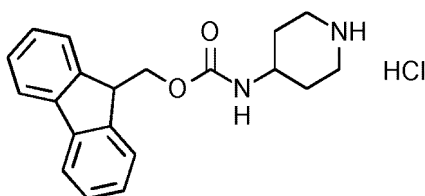
30

40

50

塩の合成)

【化 2 3 1】



HClのジオキサン溶液(4.0M、11ml、44mmol)を、MeCN(100ml)中のtert-ブチル 4-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート、中間体105(6.20g、14.7mmol)の溶液に加えた。生じた溶液を室温で2時間攪拌した。反応物に、HClのジオキサン溶液(4.0M、2.0ml、8.0mmol)を再添加し、次いで反応混合物を室温でさらに1時間攪拌したままとした。反応混合物を、ろ過し、次いで集めた固体を、MeCNで洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(4.60g、87%)。

10

【化 2 3 2】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 4.33 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.21 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 1.88 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.67 - 1.50 (m, 2H).

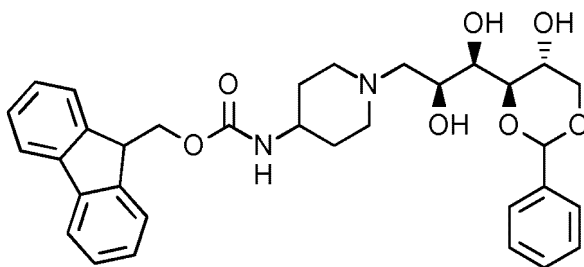
20

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$) = 323 [MH $^+$], R_t = 0.89分、UV純度 = 100%。

【0 3 6 5】

(中間体107 - (9H-フルオレン-9-イル)メチル N-{1-[(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}カルバマートの合成)

【化 2 3 3】



30

4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(2.99g、11.2mmol)を、(9H-フルオレン-9-イル)メチル N-(ピペリジン-4-イル)カルバマート塩酸塩、中間体106(2.00g、5.57mmol)のMeOH(75ml)溶液に加えた。反応混合物を、室温で20分間攪拌し、次いでAcOH(670 μ l、11.7mmol)、及びNaCNBH $_3$ (700mg、11.2mmol)を加えた。反応混合物を室温で22時間攪拌した。飽和NaHCO $_3$ 水溶液(50ml)を、10分かけて滴加し、生じた混合物を、EtOAc(200ml)と水(100ml)との間で分配した。相を分離し、次いで有機相を、飽和NaHCO $_3$ 水溶液(100ml)、水(2 \times 100ml)、及びブライン(2 \times 100ml)で洗浄した。合わせた有機相を、Na $_2$ SO $_4$ で乾燥させ、真空下で濃縮すると、生成物を白色の固体として与えた(3.13g、92%)。

40

【化 2 3 4】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 7H), 5.55 (s, 1H), 4.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.25 (dd, $J = 10.7$, 5.4 Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.90-3.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.47 (dd, $J = 11.8$, 6.7 Hz, 1H), 2.14 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.75 (dd, $J = 59.2$, 11.6 Hz, 2H), 1.53 - 1.36 (m, 2H).

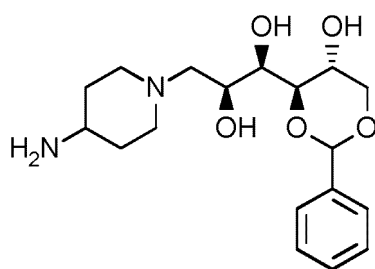
LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 575 [MH^+], $R_t = 0.96$ 分、UV純度 = 94%。

10

【0 3 6 6】

(中間体108 - (1R,2S)-3-(4-アミノピペリジン-1-イル)-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-ジオールの合成)

【化 2 3 5】



20

ジエチルアミン(2.64ml、25.6mmol)を、(9H-フルオレン-9-イル)メチル N-{1-[(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}カルバマート、中間体107(94%、3.13g、5.12mmol)のTHF(40ml)溶液に加えた。反応混合物を、室温で1時間攪拌したままとした。反応混合物に、ジエチルアミン(2.64ml、25.6mmol)を再添加し、次いで反応物を室温でさらに20時間攪拌したままとした。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで生じた残渣を、EtOAc(10ml)及び水(10ml)中に懸濁させた。ジエチルエーテル(50ml)を加え、次いで混合物を超音波処理した。生じた懸濁液を、ろ過し、次いで集めた固体を、ジエチルエーテル(20ml)ですすぎ、次いで真空下で乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(1.98g、>99%)。

30

【化 2 3 6】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.41 (dd, $J = 6.5$, 3.1 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 5.49 (s, 1H), 4.11(dd, $J = 10.5$, 4.9 Hz, 1H), 3.81 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.45 2.45 (m, 2H + DMSO), 2.24 (dd, $J = 12.4$, 6.1 Hz, 1H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.17-1.14 (m, 2H).

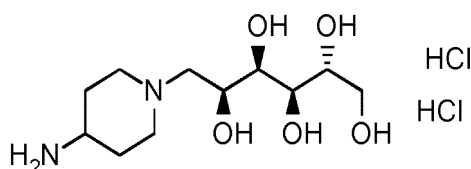
LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 353 [MH^+], $R_t = 0.13$ 分、ELS純度 = 100%。

40

【0 3 6 7】

(中間体109 - (2R,3R,4R,5S)-6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ヘキサン-1,2,3,4,5-ペンツール二塩酸塩の合成)

【化 2 3 7】



50

HCl水溶液(2.0M、11ml、22mmol)を、水(5ml)中の(1R,2S)-3-(4-アミノピペリジン-1-イル)-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108(400mg、1.13mmol)の懸濁液に加えた。反応混合物を、室温で2時間撹拌したままとし、次いで真空下で濃縮した。生じた残渣を、水(20ml)に溶解させ、次いでEtOAc(20ml)で抽出した。水相を真空下で濃縮すると、生成物をオフホワイトの泡として与えた(279mg、73%)。

【化238】

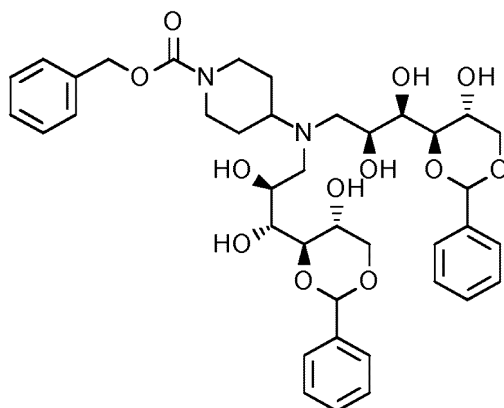
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 4.26-4.18 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 4H), 3.74-3.62 (m, 4H), 3.61-3.42 (m, 2H), 3.29-3.12 (m, 2H), 2.28 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 2.15-1.92 (m, 2H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 265 [MH^+], R_t = 0.13分、ELS純度 = 100%。

【0368】

(中間体110 - ベンジル 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(の合成)

【化239】



MeOH(40ml)中のベンジル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(1.50g、6.40mmol)、及び4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(3.44g、12.8mmol)の混合物を、室温で2時間撹拌した。AcOH(733 μ l、12.8mmol)を加え、それに続き NaCNBH_3 (805mg、12.8mmol)を分割添加した。該反応物を室温で16時間撹拌した。反応物に、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(3.44g、12.8mmol)を再度添加し、次いで反応物を、室温でさらに1時間撹拌した。 NaCNBH_3 (805mg、12.8mmol)を加え、次いで反応混合物を室温でさらに64時間撹拌した。反応物に、AcOH(733 μ l、12.8mmol)を再度添加し、次いで反応物を、室温でさらに4時間撹拌した。4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(3.44g、12.8mmol)を加え、次いで該反応物を室温で0.5時間撹拌した。AcOH(733 μ l、12.8mmol)、及び NaCNBH_3 (805mg、12.8mmol)を加え、次いで反応物を、室温でさらに16時間撹拌したままとした。飽和 NaHCO_3 水溶液(20ml)を、5分かけて滴加し、生じた混合物を、EtOAc(60ml)と飽和 NaHCO_3 水溶液(50ml)との間で分配した。相を分離し、次いで有機相を、飽和 NaHCO_3 水溶液(2 \times 50ml)、水(2 \times 50ml)、ブライン(20ml)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、蒸発させると、白色の固体を与えた(4.8g)。生じた固体を、MeOH:MeCN(1:1、10ml)に溶解させ、次いで該溶液の半分を、将来の精製のために粗製のまま保ち、残りの半分を、C18(60g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積): 5%、2CV; 5~23%、4CV; 23%、3CV; 23~49%、5CV; 49%、2CV; 49~100%、10CV; 100%、2CVを用いて、MeCN: 水+0.1% NH_4OH により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、白色の固体を与えた(1.39g)。このようにして得られた物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積): 5%、2CV; 5~32%、5CV; 32%、2CV; 32~59%、6CV; 59~81%、1CV、100%、1CVを用いて、MeCN: 水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、白色の固体を与えた(1.12g)。このよ

うにして得られた固体を、EtOAc(50ml)に溶解させ、飽和NaHCO₃水溶液(2×20ml)及び水(10ml)で抽出し、次いでMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、蒸発させると、生成物を白色の固体として与えた(0.95g、20%)。

【化 2 4 0】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.44 - 7.24 (m, 15H), 5.49 - 5.41 (m, 2H), 5.15 - 5.09 (m, 2H), 5.08 - 4.99 (m, 2H), 4.47 - 4.43 (m, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 4H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 2.70 - 2.33 (m, 7H + DMSO), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 1H), 1.16 - 1.08 (m, 1H).

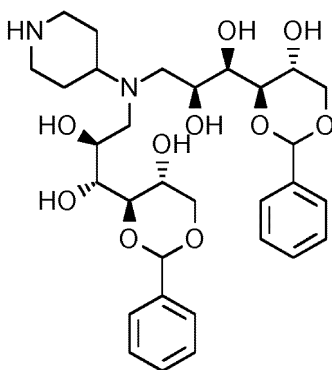
10

LC/MS(システムA): m/z(ESI⁺)=739[MH⁺], R_t=0.94分、UV純度=100%。

【 0 3 6 9】

(中間体111 - (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-ジオールの合成)

【化 2 4 1】



20

EtOH(15ml)及びAcOH(1.5ml)中のベンジル 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、中間体110(950mg、1.29mmol)、及びパラジウムカーボン(10wt% 137mg)の混合物を、水素雰囲気下18時間室温で撹拌した。反応混合物を、セライトパッドでろ過し、次いで真空下で濃縮した。このようにして得られた残渣を、超音波処理でMeCN(20ml)中に懸濁させ、次いで真空下で濃縮した。本プロセスを、MeCN(20ml)を用いてもう一度繰り返した。このようにして得られた残渣を、超音波処理でMeCN(20ml)中に再び懸濁し、次いで沈降させた。上清を、ピペットを用いてデカンテーションで除去した。本トリチュレーションプロセスを、さらなるMeCN(2×20ml)を用いて繰り返し、次いで残渣を真空下で乾燥させると、白色の固体を与えた(770mg)。このようにして得られた固体を、MeOHに溶解させ、次いで予め平衡化させたSCXカートリッジ(10g)に載せた。SCXカートリッジを、MeOHで溶離し、次いで塩基性成分を、アンモニアのMeOH溶液(7M)を用いる溶出によって遊離させた。塩基性溶離液を、真空下で濃縮し、次いで生じた油を、MeCN(15ml)中に懸濁させ、真空下で濃縮した。残渣をさらに、MeCN(2×15ml)と共沸させ、次いで真空下で乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(595mg、77%)。

30

40

【化 2 4 2】

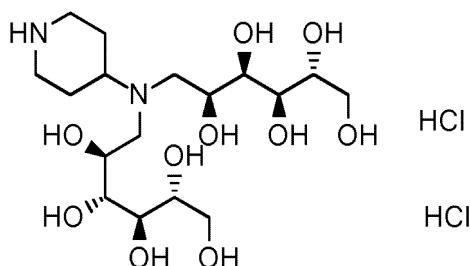
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.48 – 7.22 (m, 11H), 5.49 – 5.45 (m, 2H), 5.17 – 5.06 (m, 2H), 4.52 – 4.30 (m, 4H), 4.18 – 4.06 (m, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 4H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 2.96 – 2.77 (m, 2H), 2.69 – 2.60 (m, 2H + DMSO), 2.58 – 2.44 (m, 1H + DMSO), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 1.65 – 1.50 (m, 2H), 1.40 – 1.27 (m, 1H), 1.22 – 1.06 (m, 1H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=605 [MH^+], R_t =0.75分、UV純度=100%。

【 0 3 7 0】

(中間体112 - (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)

【化 2 4 3】



(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111(315mg、0.520mmol)及びHCl水溶液(2M、5ml、10mmol)の混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いでMeCNと共沸させると、生成物を白色の固体として与えた(259mg、99%)。

【化 2 4 4】

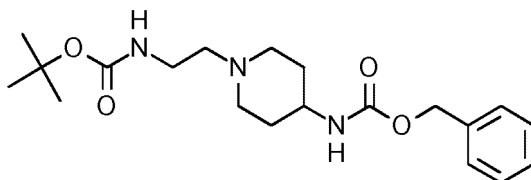
^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 4.35 – 4.26 (m, 2H), 4.13 – 3.98 (m, 1H), 3.96 – 3.41 (m, 16H), 3.30 – 3.14 (m, 2H), 2.56 – 2.35 (m, 2H), 2.28 – 2.15 (m, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 1H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=429 [MH^+], R_t =0.75分、ELS純度=100%。

【 0 3 7 1】

(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]カルバマートの合成)

【化 2 4 5】



トリエチルアミン(515 μl 、3.69mmol)を、プレッシャーチューブ内のベンジル N-(4-ピペリジル)カルバマート塩酸塩(500mg、1.85mmol)、及びtert-ブチル N-(2-ブロモエチル)カルバマート(500mg、2.22mmol)のMeCN(4ml)溶液に加えた。該チューブを密封し、次いで反応混合物を、85 $^{\circ}\text{C}$ で16時間加熱した。追加のtert-ブチル N-(2-ブロモエチル)カルバマート(150mg、0.67mmol)を加え、次いで反応物を、85 $^{\circ}\text{C}$ でさらに1時間加熱したままにした。反応混合物を真空下で濃縮し、次いでこのようにして得られた固体を、最小限の還流MeCNに溶解させ、次いで室温まで放冷した。生じた懸濁液を、ろ過し、次いでろ液を真空下で濃縮した。粗製の物質を、シリカカラム(25g)のフラッシュカラムクロマトグラフィー

によって精製した。該カラムは、10カラム体積にわたりグラジエントを0% MeOHから15% MeOHまで直線的に増加させながら、CH₂Cl₂:MeOHにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、粘稠な赤色の油を与えた(254mg)。このようにして得られた物質を、EtOAc(15ml)と飽和NaHCO₃水溶液(15ml)との間に分配した。相を分離し、次いで有機相を、水(2×15ml)及びブライン(15ml)で洗浄した。次いでNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮すると、生成物を淡赤色の固体として与えた(140mg、20%)。

【化 2 4 6】

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).

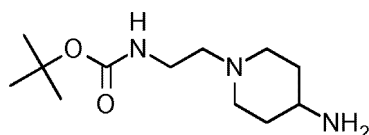
10

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

【 0 3 7 2】

(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]カルバマートの合成)

【化 2 4 7】



20

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]カルバマート、中間体113(140mg、0.370mmol)、及びパラジウムカーボン(10 wt %、20mg)の混合物を、水素雰囲気下室温で2時間撹拌した。反応混合物を、セライトパッドでろ過し、次いでろ液を真空下で濃縮すると、生成物を無色の油として与えた(124mg、96% - NMRによって決定された70%純度について補正された収率)。

【化 2 4 8】

¹H NMR (500 MHz, 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).

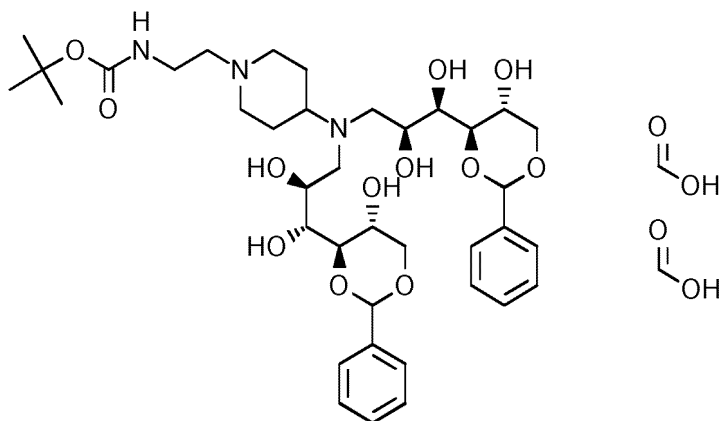
30

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

【 0 3 7 3】

(中間体115 - ビス(ギ酸); *tert*-ブチル N-[2-(4-{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}ピペリジン-1-イル)エチル]カルバマートの合成)

【化 2 4 9】



40

50

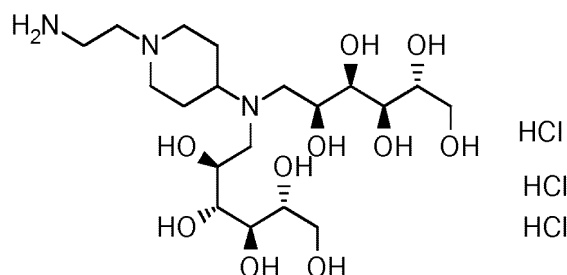
MeOH(20ml)中のtert-ブチル N-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)エチル]カルバマート、中間体114(70%、725mg、2.08mmol)、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(3.57g、12.7mmol)、及びAcOH(725 μ L、12.7mmol)の混合物を、室温で0.5時間撹拌した。NaCNBH₃(795mg、12.7mmol)を加え、次いで生じた混合物を室温で5日間撹拌した。反応物を、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(1.80g、6.29mmol)、及びAcOH(362 μ L、6.32mmol)で再度処理し、次いで反応物を、室温で0.5時間撹拌したままとした。NaCNBH₃(396mg、6.30mmol)を加え、次いで反応物を、室温でさらに18時間撹拌したままとした。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 μ L、6.32mmol)で再度処理し、次いで反応物を、室温で0.5時間撹拌したままとした。NaCNBH₃(396mg、6.30mmol)を加え、次いで反応物を、室温でさらに18時間撹拌したままとした。反応混合物を窒素流下で濃縮し、次いで飽和NaHCO₃水溶液を、発泡が止むまで滴加した。生じた混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(150ml)とEtOAc(150ml)との間で分配した。相を分離し、次いで有機相を、NaHCO₃(150ml)、水(2 \times 150ml)、及びブライン(150ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮すると、淡黄色の固体を与えた。粗製の物質を、C18(120g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~16%、11CV;16~100%、4CV;100%、1CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を無色の油として与えた(383mg、18%)。

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

【0374】

(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-ペントール三塩酸塩の合成)

【化250】



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]-1-ピペリジル]エチル]カルバマート、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、室温で0.5時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を、水:MeCN(9:1、12ml)に溶解させ、次いで凍結乾燥させると、生成物を白色の泡として与えた(220mg、94%)。

【化251】

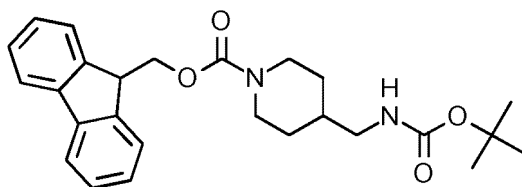
¹H NMR (500 MHz, 重水) δ 4.34 – 4.26 (m, 2H), 4.16 – 4.05 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 4H), 3.87 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.83 – 3.78 (m, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 4H), 3.64 – 3.46 (m, 8H), 3.40 – 3.31 (m, 2H), 2.58 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H),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

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

【0375】

(中間体117 - (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)の合成)

【化 2 5 2】



NaHCO₃ (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)カルバマート (3.00g、14.0mmol) の攪拌溶液に、1分間で分割添加した。(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 MeCN (50ml) 溶液を、1時間かけて滴加し、次いで反応物を、室温で18時間攪拌したままとした。反応混合物を、EtOAc (100ml) と水 (100ml) との間で分配した。ブラインを、相の分離を補助するために加えた。相を分離し、次いで水相を、EtOAc (50ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (70ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮すると、生成物をオフホワイトの固体として与えた (7.02g、96%)。

【化 2 5 3】

¹H NMR (500 MHz, 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).

5wt % の残留溶媒。

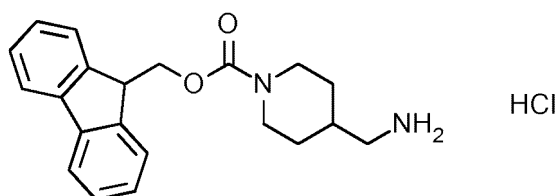
LC/MS (システム A) : *m/z* (ESI⁺) = 459 [M+Na⁺], *R*_t = 1.40 分、UV 純度 = 89%。

総合的な純度推定 = 84%。

【0 3 7 6】

(中間体 118 - (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 2 5 4】



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 117 (7.00g、16.0mmol) の攪拌溶液に、8分かけて滴加した。生じた溶液を室温で17時間攪拌し、次いで真空下で濃縮すると、生成物を白色の固体として与えた (5.56g、82%)。

【化 2 5 5】

¹H NMR (500 MHz, 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).

7wt % の残留ジオキサン。

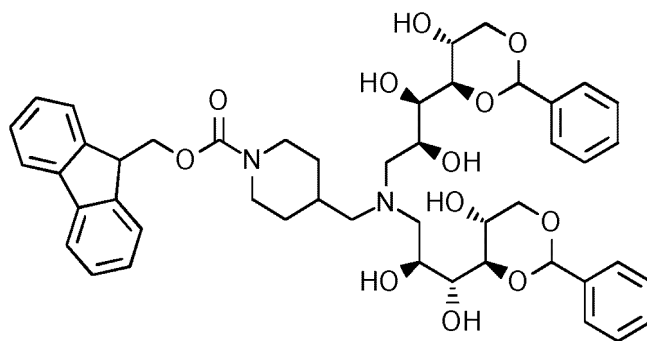
LC/MS (システム A) : *m/z* (ESI⁺) = 337 [MH⁺], *R*_t = 0.86 分、UV 純度 = 95%。

総合的な純度推定 = 88%。

【 0 3 7 7 】

(中間体119 - (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 2 5 6】



10

AcOH(3.11ml、54.3mmol)を、(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118(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MeOH(100ml)溶液に加えた。反応物を、室温で40分間攪拌し、次いでNaCNBH₃(3.41g、54.3mmol)を50分かけて分割添加した。生じた溶液を室温で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)で再度処理し、次いで室温で30分間攪拌した。NaCNBH₃(1.71g、27.2mmol)を1時間かけて分割添加した。生じた溶液を、室温でさらに70時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃水溶液(200ml)に30分かけて分割添加した。生じた懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いでろ過した。固体を、水(100ml)で洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、白色の固体を与えた(13.8g)。このようにして得られた粗製の物質の一部(5.55g)を、C18(400g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~57%、16CV;57%、9CV;59~63%、2CV;100%、3CVを用いて、MeCN:H₂O+0.1%NH₄OHにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物をベージュ色の固体として与えた(2.99g、23%)。

20

30

【化 2 5 7】

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 (m, 2H), 4.64 – 4.36 (m, 5H), 4.27 – 4.20 (m, 3H), 4.04 – 3.92 (m, 4H), 3.86 (m, 2H), 3.71 (m, 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).

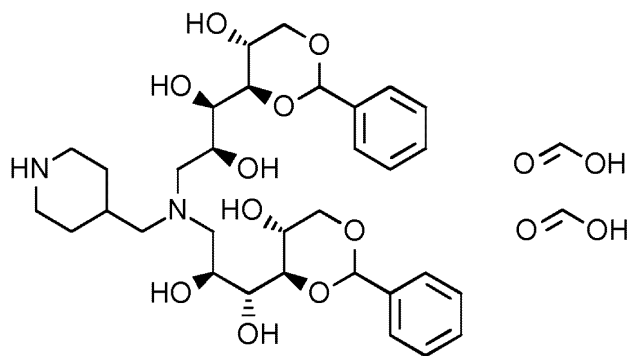
LC/MS(システムB):m/z(ESI⁺)=841[MH⁺], R_t=4.78分、UV純度=95%。

【 0 3 7 8 】

(中間体120 - (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)の合成)

40

【化 2 5 8】



10

ピペリジン(3.30ml、33.4mmol)を、(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119(2.81g、3.34mmol)の攪拌 THF(40ml)溶液に加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を、超音波処理でEt₂O(30ml)中に懸濁させ、次いで生じた懸濁液をろ過した。集めた固体を、Et₂O(20ml)ですすいで、次いで真空下で乾燥させると、白色の固体を与えた(3.07g)。粗製の固体の試料(1.78g)を、C18(120g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~16%、1.5CV;16%、2.5CV;16~39%、6CV;39~100%、1.5CV;100%、2CVを用いて、MeCN 20 N:水+0.1%ギ酸により溶離した。残りの粗製の固形物を、C18(120g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~14%、2CV;14%、2CV;14~17%、1CV;17~55%、7CV;55~100%、1CV;100%、4CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。双方のカラムから得た所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を灰白色の固体として与えた(1.58g、67%)。

【化 2 5 9】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 4H), 7.41 – 7.31 (m, 6H), 5.53 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.62 (m, 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).

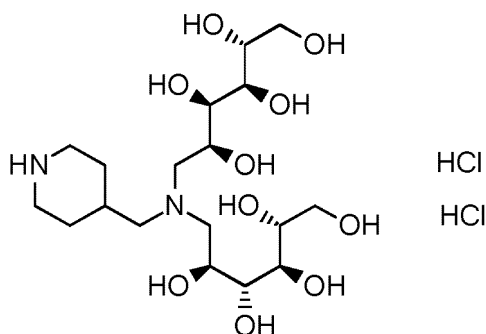
30

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

【0 3 7 9】

(中間体121 - (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)

【化 2 6 0】



40

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

50

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120(1.52g、2.14mmol)の溶液を、室温で4.5時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮すると、粘稠な黄色のゴム質を与えた(1.18g、93%の推定純度に基づいて定量的)。

【化261】

^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 (m, 2H), 3.09 (m, 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).

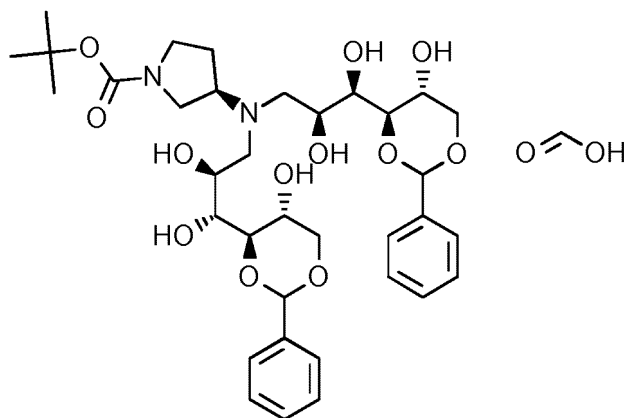
LC/MS(システムC): m/z (ESI^+) = 443 [MH^+], R_t = 0.32分、ELS純度 = 100%。

10

【0380】

(中間体122 - 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-カルボキシレート)の合成)

【化262】



20

2-ピコリンボラン錯体(0.86g、8.05mmol)を、MeOH(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-ベンジリデン-D-グルコピラノース(2.88g、10.7mmol)の懸濁液に加えた。混合物を60℃で17時間加熱した。該反応混合物を室温まで放冷し、次いで真空下で濃縮した。残渣を、EtOAc(15ml)と水(15ml)との間で分配した。相を分離し、次いで有機相を、水(15ml)及びブライン(15ml)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(60g、Ultra)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(% MeCN、カラム体積): 10%、2CV; 10~40%、10CV; 40~100%、2CV; 100%、2CVを用いて、MeCN: H_2O +0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮して、次いで残留する水溶液を、凍結乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(1.39g、70%)。

30

【化263】

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.27 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 4H), 7.34 (qd, J = 4.7, 1.8 Hz, 6H), 5.51 (s, 2H), 4.24 (dd, J = 10.6, 5.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.95 (td, J = 9.9, 5.4 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 5.3, 2.2 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.59 (q, J = 11.4, 11.0 Hz, 3H), 3.34 – 3.29 (m, 1H + CD_3OD), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 2.92 (d, J = 48.5 Hz, 5H), 1.96 (d, J = 31.5 Hz, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

40

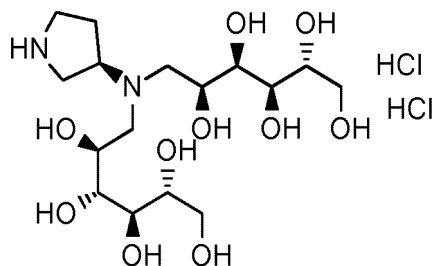
LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 691 [MH^+], R_t = 0.93分、UV純度 = 100%。

【0381】

(中間体123 - (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の合成)

50

【化 2 6 4】



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-カルボキシレート、中間体122(1.39g、1.89mmol)の懸濁液を、室温で18時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで水(20ml)に再溶解させ、凍結乾燥させると、生成物をクリーム色の泡として与えた(1.11g、83%の推定純度に基づき定量的)。

10

【化 2 6 5】

^1H NMR (500 MHz, D_2O) 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).

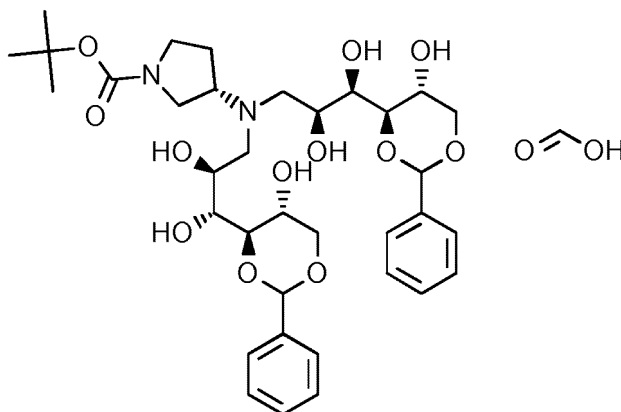
20

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

【0 3 8 2】

(中間体124 - ギ酸;tert-ブチル (3S)-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-カルボキシレートの合成)

【化 2 6 6】



30

40

2-ピコリンボラン錯体(861mg、8.05mmol)を、MeOH(5ml)中のtert-ブチル (3S)-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-ベンジリデン-D-グルコピラノース(2.88g、10.7mmol)の懸濁液に加えた。生じた混合物を、60℃で16時間加熱した。該反応混合物を室温まで放冷し、EtOAc(20ml)と水(20ml)との間に分配させた。相を分離し、次いで水相を、EtOAc(20ml)で抽出した。合わせた有機相を、水(20ml)、及び1:1 水:ブライン(20ml)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~40%、10CV;40~100%、2CV;100%、2CVを用いて、MeCN: H_2O +0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を淡黄色の泡として与えた(1.73g、87%)。

50

【化 2 6 7】

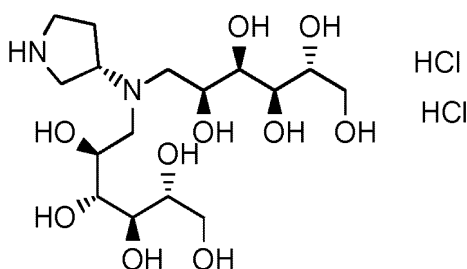
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 4H), 7.41 – 7.30 (m, 6H), 5.54 (s, 2H), 4.30 – 4.22 (m, 2H), 4.14 – 4.07 (m, 2H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.91 (dd, $J = 5.3$, 2.2 Hz, 2H), 3.82 – 3.72 (m, 3H), 3.68 – 3.53 (m, 3H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.25 – 3.04 (m, 4H), 3.04 – 2.89 (m, 2H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.99 – 1.83 (m, 1H), 1.56 – 1.36 (m, 9H).

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

【0 3 8 3】

(中間体125 - (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] [(3S)-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 2 6 8】



HCl水溶液(2M、30ml、60mmol)及びMeOH(1ml)中のギ酸;tert-ブチル (3S)-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-カルボキシレート、中間体124(1.72g、2.33mmol)の懸濁液を、室温で4時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで水に再溶解させ、凍結乾燥させると、生成物をクリーム色の泡として与えた(1.05g、92%)。

【化 2 6 9】

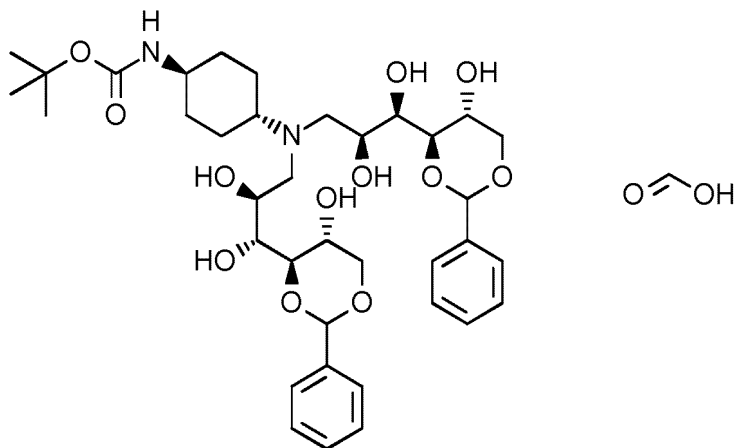
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 4.72 (p, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.98 – 3.36 (m, 18H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H).

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

【0 3 8 4】

(中間体126 - ギ酸;tert-ブチル N-[(1r,4r)-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}シクロヘキシル]カルバマートの合成)

【化 2 7 0】



2-ピコリンボラン錯体(939mg、8.78mmol)を、MeOH(6ml)中のtert-ブチル N-(4-アミノシクロヘキシル)カルバマート(627mg、2.93mmol)、及び4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(3.14g、11.7mmol)の懸濁液に加えた。混合物を60 で16時間加熱し、次いで真

空下で濃縮した。残渣を、EtOAc(15ml)と水(15ml)との間で分配した。相を分離し、次いで有機相を、水(10ml)、及びブライン(10ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~40%、10CV;40~100%、2CV;100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮して、次いで残留する水溶液を凍結乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(914mg、収率41%)。

【化271】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 4H), 7.44 – 7.32 (m, 6H), 5.56 (s, 2H), 4.31 – 4.23 (m, 2H), 4.18 – 4.06 (m, 2H), 4.02 – 3.92 (m, 4H), 3.82 – 3.75 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.30 – 3.01 (m, 6H), 2.00 – 1.76 (m, 4H), 1.56 – 1.39 (m, 10H), 1.36 – 1.15 (m, 2H), 1.09 – 0.97 (m, 1H).

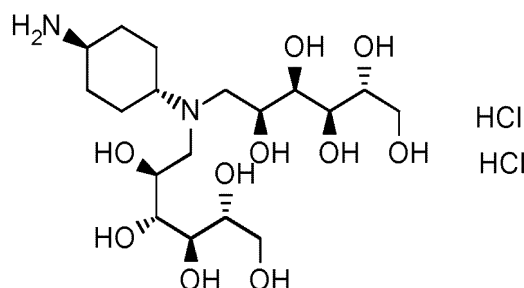
10

LC/MS(システムC):*m/z*(ESI⁺)=719[MH⁺], *R*_t=2.29分、ELS純度=100%。

【0385】

(中間体127 - (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][(1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル]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272】



20

HCl水溶液(2M、20ml、40mmol)中のギ酸;tert-ブチル N-[(1r,4r)-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}シクロヘキシル]カルバマート、中間体126(910mg、1.19mmol)の懸濁液を、室温で18時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで残渣を、水(20ml)に溶解させ、凍結乾燥させると、生成物をクリーム色の泡として与えた(718mg、85%の推定純度に基づき定量的)。

30

【化273】

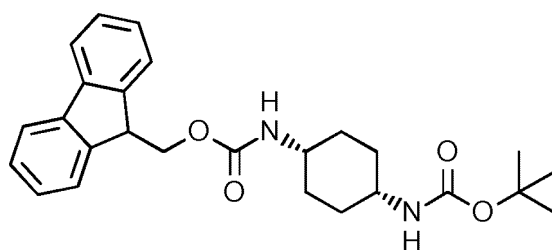
¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 4.19 – 4.09 (m, 2H), 3.81 – 3.66 (m, 6H), 3.63 – 3.51 (m, 6H), 3.39 – 3.14 (m, 4H), 2.24 – 2.13 (m, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.69 – 1.45 (m, 3H).

LC/MS(システムA):*m/z*(ESI⁺)=443[MH⁺], *R*_t=0.13分、ELS純度=100%。

【0386】

(中間体128 - (9H-フルオレン-9-イル)メチル N-[(1s,4s)-4-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル]カルバマートの合成)

【化274】



50

9H-フルオレン-9-イルメチル カルボノクロリダート(4.04g、15.6mmol)のTHF(30ml)溶液を、THF(60ml)中のtert-ブチル N-[(1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル]カルバマート(3.35g、15.6mmol)及び炭酸ナトリウム水溶液(1M、30ml、30mmol)の冷却(0)混合物に、5分かけて滴加した。反応物を、室温まで昇温させ、次いで室温で16時間撹拌したままとした。反応混合物を、水(100ml)で希釈し、次いでEtOAc(100ml)で抽出した。有機相を、水(100ml)及びブライン(50ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮すると、生成物を淡いベージュ色の泡として与えた(6.71g、91%)。

【化 2 7 5】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.74 – 7.56 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.70 – 6.58 (m, 1H), 4.44 – 4.19 (m, 3H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 1.65 – 1.21 (m, 17H).

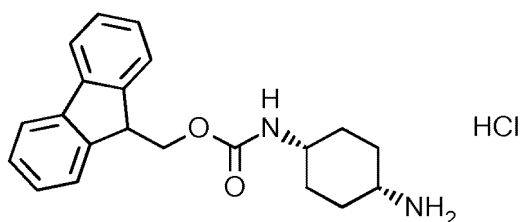
10

LC/MS(システムA):*m/z*(ESI⁺)=459[M+Na⁺], *R*_t=1.35分、UV純度=93%。

【 0 3 8 7】

(中間体129 - (9H-フルオレン-9-イル)メチル N-[(1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル]カルバマート塩酸塩の合成)

【化 2 7 6】



20

HClのジオキサン溶液(4.0M、77ml、310mmol)を、ジオキサン(80ml)中の(9H-フルオレン-9-イル)メチル N-[(1s,4s)-4-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル]カルバマート、中間体128(6.71g、15.4mmol)の懸濁液に加えた。反応物を室温で20時間撹拌したままとした。該反応混合物を真空下で濃縮すると、生成物を白色の固体として与えた(6.04g、92%)。

【化 2 7 7】

30

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 – 7.81 (m, 5H), 7.78 – 7.62 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 4.36 – 4.16 (m, 3H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 3.12 – 2.99 (m, 1H), 1.86 – 1.41 (m, 8H).

残留溶媒推定:6.8wt%

LC/MS(システムA):*m/z*(ESI⁺)=337[MH⁺], *R*_t=0.90分、UV純度=94%。

【 0 3 8 8】

(中間体130 - (9H-フルオレン-9-イル)メチル N-[(1s,4s)-4-[(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][(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(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}シクロヘキシル]カルバマートの合成)

40

O=C1C(=O)N[C@H]1C[C@H](NCC[C@H](O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H](O)C1=CC=CC=C1)C[C@H](O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H](O)C1=CC=CC=C1

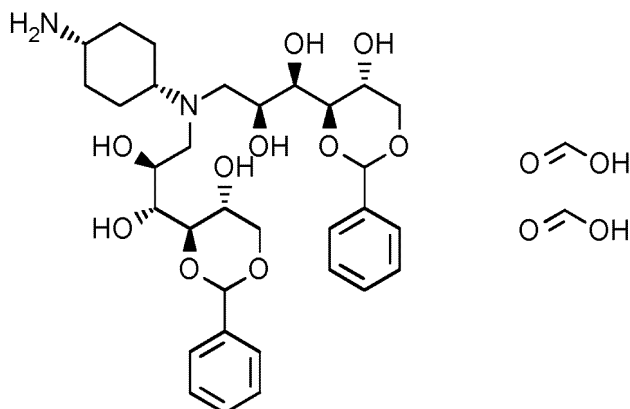
30

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.26 (m, 10H), 5.52 (s, 2H), 4.58 – 4.35 (m, 2H), 4.31 – 4.23 (m, 2H), 4.23 – 4.13 (m, 3H), 4.00 – 3.89 (m, 4H), 3.75 (m, 2H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 4H), 1.89 – 1.26 (m, 8H).

40

(中間体131 - (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][(1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル]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)の合成)

【化 2 8 0】



10

ピペリジン (615 μ L、6.23mmol) を、(9H-フルオレン-9-イル)メチル N-[(1s,4s)-4-[(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][(2S,3R)-2,3-ジヒドロキシ-3-[(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]シクロヘキシル]カルバマート、中間体130(1.46g、1.74mmol)のTHF(10ml)溶液に加えた。反応物を室温で21時間撹拌したままとし、次いで真空下で濃縮した。残渣を、MeOH(10ml)中に懸濁させ、次いでろ過した。ろ液を、真空下で濃縮し、次いでMeOH(5ml)中に懸濁させ、ろ過した。ろ液を、C18(60g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~32%、7CV;32~40%、1CV;12CV;40~100%、2CV;100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、次いで真空下で濃縮した。残留水溶液を凍結乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(388mg、31%)

20

【化 2 8 1】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 2H), 7.51–7.43 (m, 4H), 7.40–7.28 (m, 6H), 5.51 (s, 2H), 4.29–4.20 (m, 2H), 4.08–4.02 (m, 2H), 4.00–3.92 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.39–3.34 (m, 1H), 3.07–2.89 (m, 5H), 1.97–1.62 (m, 8H).

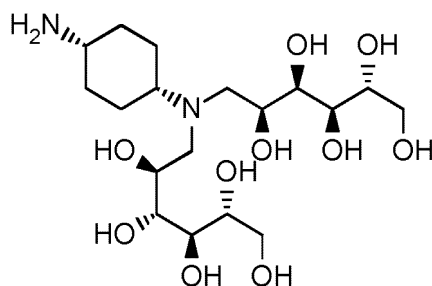
30

LC/MS(システムA): m/z (ESI⁺)=619[MH⁺]、 R_t =0.76分、UV純度=100%。

【0 3 9 0】

(中間体132 - (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][(1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル]アミノ}ヘキサン-1,2,3,4,5-ペントールの合成)

【化 2 8 2】



40

HCl水溶液(2M、6ml、12mmol)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][(1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル]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131(385mg、0.622mmol)の溶液を、室温で4時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。生じた油を、水(10ml)に溶解させ、次いで凍結乾燥させると

50

、白色の泡を与えた(323mg)。このようにして得られた物質を、水/MeOHに溶解させ、次いで予め湿らせたSCXカートリッジ(5g)に載せた。カートリッジを、MeOHで溶離し、次いで生成物を、MeOH中の7Mアンモニア溶液を用いる徹底的な溶出によって遊離させた。アンモニア溶離液を、真空下で濃縮した。残渣を、水/MeCNに溶解させ、次いで凍結乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(212mg、77%)。

【化283】

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 4.30–4.20 (m, 2H), 3.90–3.62 (m, 12H), 3.57–3.49 (m, 1H), 3.43–3.31 (m, 2H), 2.21–2.09 (m, 3H), 2.06–1.90 (m, 4H), 1.85–1.70 (m, 2H).

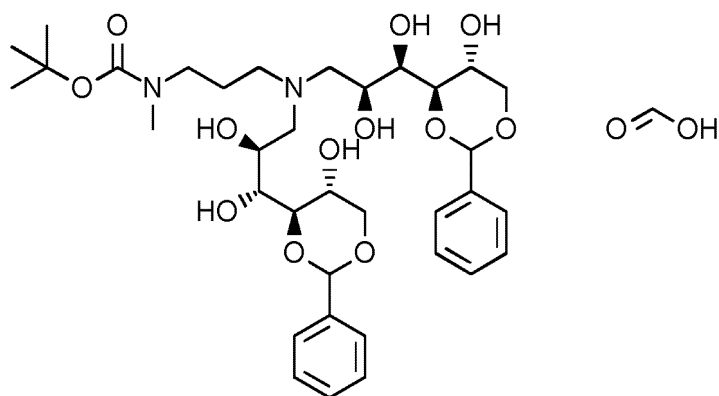
LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=443 [MH^+], R_t =0.14分、ELS純度=100%。

10

【0391】

(中間体133 - ギ酸; tert-ブチル 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)-N-メチルカルバマートの合成)

【化284】



20

アルファ-ピコリンボラン(0.861g、8.05mmol)を、MeOH(5ml)中のtert-ブチル N-(3-アミノプロピル)-N-メチルカルバマート(0.505g、2.68mmol)、及び4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(2.88g、10.7mmol)の懸濁液に加えた。混合物を、60℃で16時間加熱した。該反応混合物を室温まで放冷し、次いでEtOAc(20ml)と水(20ml)との間に分配させた。相を分離し、次いで水相を、EtOAc(20ml)で抽出した。合わせた有機相を、水(20ml)及び1:1 水:ブライン(20ml)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(60g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~40%、10CV;40~100%、2CV;100%、2CVを用いて、MeCN: H_2O +0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を淡黄色の泡として与えた(1.19g、60%)。

30

【化285】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.57–7.44 (m, 4H), 7.44–7.32 (m, 6H), 5.55 (s, 2H), 4.31–4.23 (m, 2H), 4.24–4.15 (m, 2H), 4.00–3.90 (m, 4H), 3.79 (dd, J =9.4, 2.2 Hz, 2H), 3.64 (t, J =10.5 Hz, 2H), 3.41–3.31 (m, 3H), 3.25–3.08 (m, 4H), 2.76–2.64 (m, 3H), 1.88–1.75 (m, 2H), 1.50–1.39 (m, 9H).

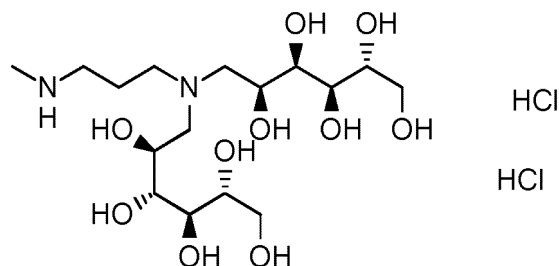
40

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=693 [MH^+], R_t =0.94分、ELS純度=100%。

【0392】

(中間体134 - (2R,3R,4R,5S)-6-{[3-(メチルアミノ)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-ペントール二塩酸塩の合成)

【化 2 8 6】



HCl水溶液(2M、30ml、60mmol)及びMeOH(1ml)中の、ギ酸;tert-ブチル 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)-N-メチルカルバマート、中間体133(1.18g、1.60mmol)の懸濁液を、室温で4時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を、水(30ml)に溶解させ、次いで凍結乾燥させると、生成物をクリーム色の泡として与えた(770mg、99%)。

【化 2 8 7】

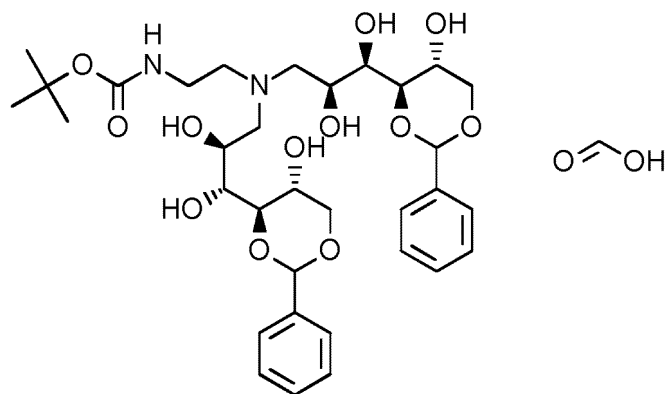
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 4.29 – 4.20 (m, 2H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.83 – 3.77 (m, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 6H), 3.63 – 3.39 (m, 6H), 3.18 – 3.10 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.28 – 2.18 (m, 2H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 417 [MH^+], R_t = 0.13分、ELS純度 = 100%。

【0 3 9 3】

(中間体135 - 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)カルバマートの合成)

【化 2 8 8】



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)カルバマート(1.50g、9.36mmol)の溶液に加えた。反応物を、室温で15分間攪拌してから、次いでAcOH(2.14ml、37.5mmol)を加えた。反応物を、室温でさらに15分間攪拌し、次いで NaCNBH_3 (2.35g、37.5mmol)を、5分かけて分割添加した。該反応物を室温で16時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO_3 水溶液(50ml)を、15分かけて滴加した。さらに、飽和 NaHCO_3 水溶液(50ml)を加え、それに続きEtOAc(50ml)を加えた。反応物を、室温で15分間攪拌し、次いで分液漏斗に移した。さらなるEtOAc(100ml)を加え、次いで相を分離した。水相をEtOAc(150ml)で抽出し、次いで合わせた有機相を、飽和 NaHCO_3 水溶液(4×200ml)、及びブライン(50ml)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(400g、Ultra)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~49%、8CV;49~54%、0.5CV;54~100%、1CVを用いて、MeCN: H_2O +0.1%ギ酸により溶解した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮して、次いで残留する水溶液を、凍結乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(2.77g、42%)。

【化 2 8 9】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 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).

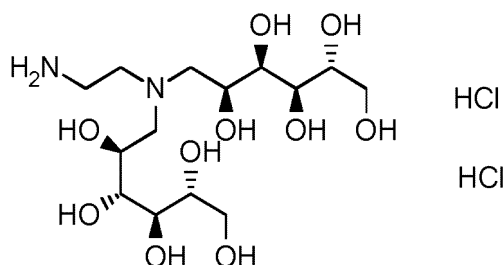
LC/MS(システムA): m/z (ESI^+) = 665 [MH^+], R_t = 0.94分、UV純度 = 100%。

【 0 3 9 4】

(中間体136 - (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-ペンツール二塩酸塩の合成)

10

【化 2 9 0】



20

HCl水(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)カルバマート、中間体135(1.50g、2.11mmol)の懸濁液を、室温で68時間撹拌した。反応物を、真空下で濃縮し、次いでMeCN/水に再溶解させ、真空下で濃縮した。残渣を、MeCN/水に再溶解させ、次いで凍結乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(1.03g、94%の推定純度に基づき99%)。

【化 2 9 1】

^1H 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).

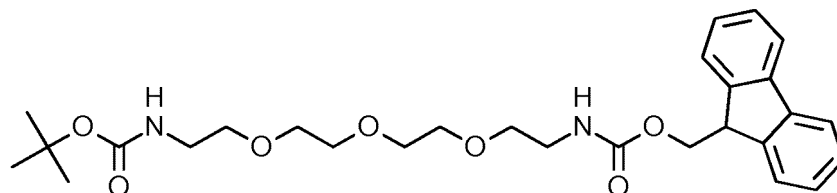
30

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

【 0 3 9 5】

(中間体137 - 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}エチル)カルバマートの合成)

【化 2 9 2】



40

NaHCO_3 (0.574g、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]カルバマート(1.00g、3.42mmol)の撹拌溶液に、室温で2分間かけて分割添加した。(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MeCN(15ml)溶液を、30分間かけて滴加した。生じた溶液を室温で18時間撹拌した。EtOAc(30ml)、及びブライン(10ml)を加え、次いで相を分離した。水相をEtOAc(20ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(45ml)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、次いで真空下で濃縮すると、生成物を黄色のゴム質として与えた(1.61g、収率76%)。

【化 2 9 3】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

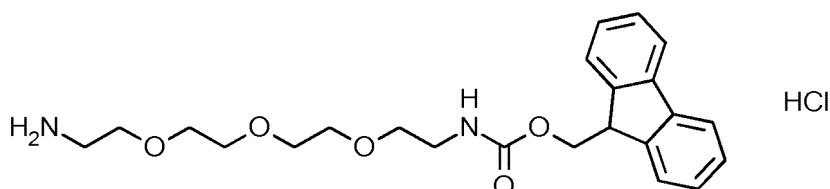
LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=537 [$\text{M}+\text{Na}^+$], $R_t=1.28$ 分、UV純度=83%。

【0 3 9 6】

(中間体138 - (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)カルバマート塩酸塩の合成)

10

【化 2 9 4】



HClのジオキサン溶液(4M、2ml、8mmol)を、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]カルバマート、中間体137(83%、1.61g、2.61mmol)の撹拌MeCN(16ml)溶液に加えた。生じた溶液を室温で22撹拌したままとし、次いで真空下で濃縮すると、生成物を黄色のゴム質として与えた(1.57g、75%の推定純度に基づき定量的)。

20

【化 2 9 5】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

20wt%の残留溶媒。

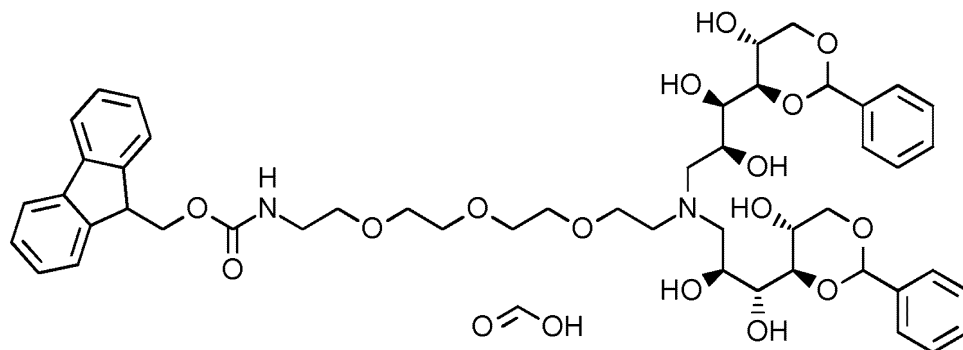
30

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

【0 3 9 7】

(中間体139 - (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]カルバマート;ギ酸の合成)

【化 2 9 6】



40

AcOH(737 μl 、12.9mmol)を、(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)カルバマート塩酸塩、中間体138(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MeOH(30ml)溶液

50

に加えた。反応物を、室温で45分間攪拌した。NaCNBH₃ (809mg、12.9mmol)を、50分かけて分割添加した。生じた溶液を室温で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 μl、6.43mmol)、及びMeOH(10ml)で処理した。該反応物を室温で1時間攪拌し、次いでNaCNBH₃ (403mg、6.41mmol)を、20分かけて分割添加した。MeOH(10ml)を加え、次いで反応混合物を室温で70時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液(100ml)を、5分かけて分割添加し、次いでEtOAc(100ml)を加えた。相を分離し、次いで水相を、EtOAc(3×30ml)で抽出した。合わせた有機相を、飽和NaHCO₃水溶液(2×50ml)、ブライン(50ml)で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮すると、褐色のゴム質を与えた(3.86g)。粗製の物質の一部(2g)を、C18(120g、Ultra)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%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を用いて、MeCN:H₂O+0.1%ギ酸により溶離した。残りの粗製の物質を、C18(120g、Ultra)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%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を用いて、MeCN:H₂O+0.1%ギ酸により溶離した。双方のカラムから得た所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を淡褐色の樹脂として与えた(1.30g、48%)。

【化297】

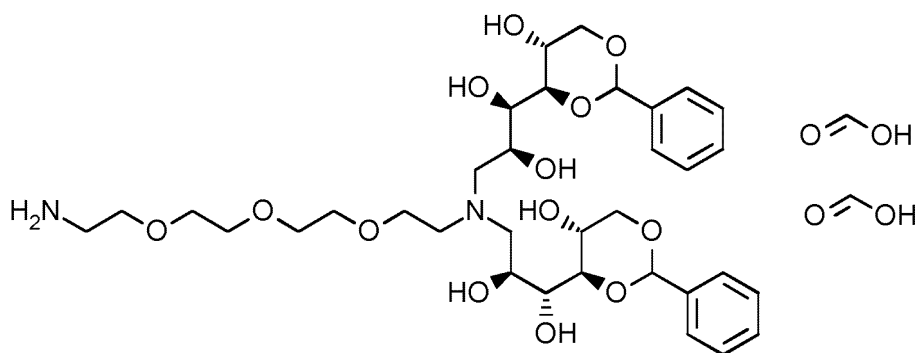
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 4H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 8H), 5.52 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.28 – 4.15 (m, 5H), 3.98 – 3.88 (m, 4H), 3.75 (dd, *J* = 9.4, 2.3 Hz, 2H), 3.67 – 3.44 (m, 14H), 3.40 – 3.33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

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

【0398】

(中間体140 - (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)

【化298】



ピペリジン(1.34ml、13.6mmol)を、(9*H*-フルオレン-9-イル)メチル N-[(14*S*, 15*R*)-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]-14,15-ジヒドロキシ-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-1-イル]カルバマート;ギ酸、中間体139(93%、1.25g、1.20mmol)の攪拌THF(15ml)溶液に加えた。生じた溶液を、室温で6時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。このようにして得られた残渣を、超音波処理でEt₂O(10ml)中に懸濁させた。上清をデカンテーションで除去し、次いで本プロセスを、さらなるEt₂O(10ml)を用いて繰り返した。このようにして得られた残渣を、C18(120g、Ultra)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント

(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~13%、1.5CV;13%、2.5CV;13~22%、5.5CV;22~60%、5.5CV;60~83%、2CV;100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(849mg、89%)。

【化299】

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).

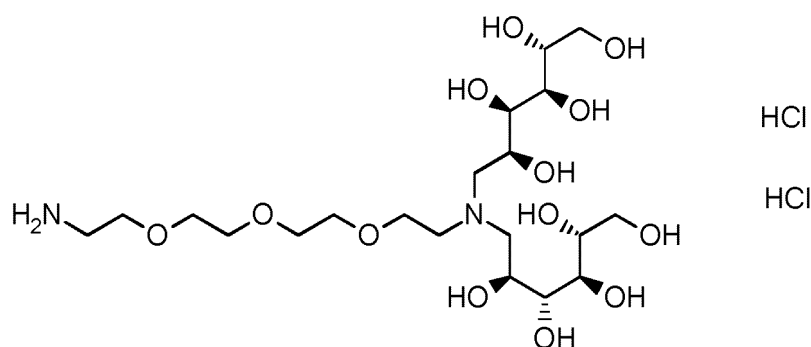
10

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

【0399】

(中間体141 - (14*S*,15*R*,16*R*,17*R*)-1-アミノ-12-[(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]-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)

【化300】



20

HCl水溶液(2M、10ml、20mmol)中の(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;ビス(ギ酸)、中間体140(845mg、1.07mmol)の溶液を、室温で5.5時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。このようにして得られた残渣を、水(15ml)に再溶解させ、次いで凍結乾燥させると、淡黄色のゴム質を与えた(660mg、96%の推定純度に基づき定量的)。

30

【化301】

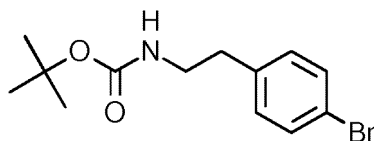
¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 4.30–4.22 (m, 2H), 3.96–3.91 (m, 2H), 3.88–3.82 (m, 4H), 3.81–3.63 (m, 17H), 3.59–3.48 (m, 5H), 3.26–3.20 (m, 2H).

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

【0400】

(中間体142 - *tert*-ブチル N-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]カルバマートの合成)

【化302】



40

ジ-*tert*-ブチル ジカーボネート(3.93g、18.0mmol)を、2-(4-ブロモフェニル)エタンアミン(3.00g、15.0mmol)の冷却(0℃)THF(20ml)攪拌溶液に加えた。生じた溶液を、室温まで昇温させ、次いで室温で18時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc(30ml)と飽和NaHCO₃水

50

溶液(50ml)との間で分配した。相を分離し、次いで水相を、EtOAc(15ml)で抽出した。合わせた有機相を、ブライン(50ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、次いで真空下で濃縮した。粗製の物質を、最小体積のCH₂Cl₂に溶解させ、シリカに予備吸着させ、次いでシリカカラム(25g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%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を用いて、EtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を白色の固体として与えた(3.99g、88%)。

【化303】

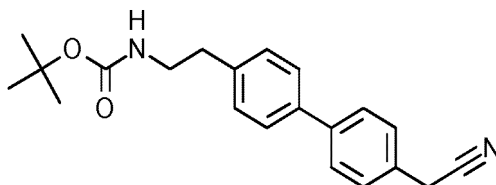
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.86 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.12 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 1.41 – 1.26 (m, 9H).

LC/MS(システムA):R_t=1.27分、UV純度=99%。

【0401】

(中間体143 - 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}カルバマートの合成)

【化304】



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]カルバマート、中間体142(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K₂CO₃(5.65g、40.9mmol)の混合物を、窒素流を混合物に5分間バブリングすることによって脱気した。Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(445mg、0.545mmol)を加え、脱気をさらに5分間継続した。反応混合物を、80℃で15時間、次いで100℃で7時間加熱した。反応物を、室温まで放冷し、次いでK₂CO₃(3.76g、27.2mmol)で再度処理し、5分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(445mg、0.545mmol)を加え、次いで混合物を、さらに5分間脱気した。生じた混合物、100℃で24時間加熱し、次いで室温まで放冷した。反応物を、K₂CO₃(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)で再度処理し、次いで10分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(445mg、0.545mmol)を加え、次いで混合物を、さらに5分間脱気した。反応物を、100℃で18時間加熱し、次いで室温まで放冷した。反応混合物を、ろ過し、次いで集めた固体を、EtOAc(50ml)で洗浄した。合わせたろ液を真空下で濃縮した。残渣を、EtOAc:ヘプタン(1:1)に再溶解させ、次いでシリカパッドでろ過した。パッドを、EtOAc:ヘプタン(1:1、200ml)ですすいだ。ろ液を真空下で濃縮すると、灰白色の固体を与えた(3.94g)。前記シリカパッドを、さらにEtOAc(200ml)を用いて十分にすすぐと、褐色の固体を与えた(1.68g)。EtOAcろ液由来の褐色の固体を、シリカに予備吸着させ、次いでシリカカラム(50g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%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を用いてEtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、灰白色の固体を与えた(1.00g、21%)。

【化305】

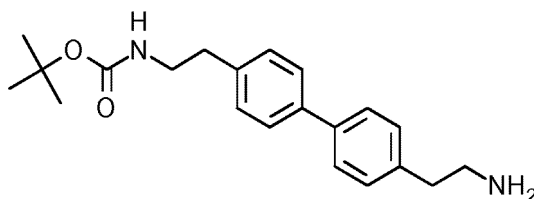
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.17 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.44 – 1.29 (m, 9H).

LC/MS(システムA):R_t=1.27分、UV純度=97%。

【0402】

(中間体144 - 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}カルバマートの合成)

【化306】



10

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}カルバマート、中間体143(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、水素雰囲気下18時間撹拌した。反応混合物を、セライトパッドでろ過した。該パッドを、EtOH(50ml)及びMeOH(100ml)ですすぎ、次いで合わせたろ液を真空下で濃縮した。残渣を、ヘプタン(3×100ml)と共沸させ、次いで真空下で乾燥させると、生成物を灰白色の固体として与えた(515mg、84%)。

【化307】

$^1\text{H NMR}$ (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).

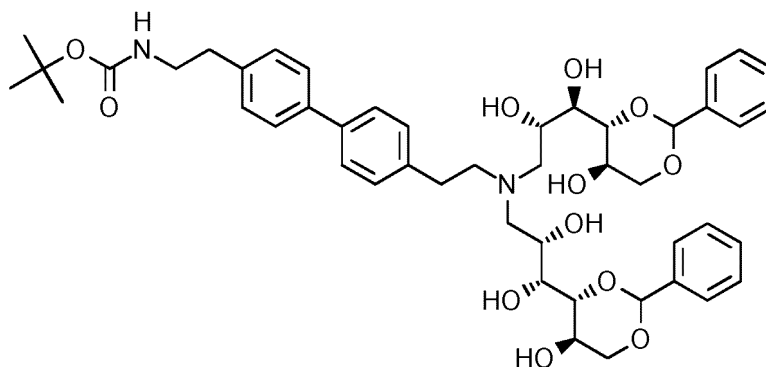
20

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

【0403】

(中間体145 - 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}カルバマートの合成)

【化308】



30

AcOH(0.33ml、5.8mmol)を、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}カルバマート、中間体144(94%、515mg、1.42mmol)、及び4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(1.58g、5.89mmol)のMeOH(50ml)溶液に加えた。反応物を、室温で50分間撹拌したままとし、次いでNaCNBH $_3$ (370mg、5.89mmol)を、25分かけて分割添加した。生じた溶液を室温で24時間撹拌した。さらに、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(790mg、2.94mmol)、AcOH(0.17ml、3.0mmol)、及びMeOH(50ml)を加え、次いで反応物を、室温で40分間撹拌したままとした。NaCNBH $_3$ (185mg、2.94mmol)を、20分かけて分割添加し、次いで反応物を、室温で68時間撹拌したままとした。さらに、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(790mg、2.94mmol)、AcOH(0.17ml、3.0mmol)、及びMeOH(50ml)を加え、次いで反応物を、室温で30分間撹拌したままとした。NaCNBH $_3$ (185mg、2.94mmol)を、20分かけて分割添加し、次いで反応物を、室温で18時間撹拌したままとした。さらに、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(790mg、2.94mmol)、及びMeOH(25ml)を加え、

40

50

次いで反応物を、40℃で18時間加熱した。該反応混合物を室温まで放冷し、次いで飽和NaHCO₃水溶液(40ml)を、15分かけて分割添加した。生じた混合物を、室温で30分間攪拌し、次いで固体を、ろ過によって回収し、水(10ml)ですすぎ、次いで真空下で乾燥させた。このようにして得られた粗製の固形物を、C18(120g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~59%、10CV;59%、2CV;59~100%、8CV;100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+0.1%NH₄OHにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を白色の固体として与えた(932mg、78%)。

【化309】

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).

10

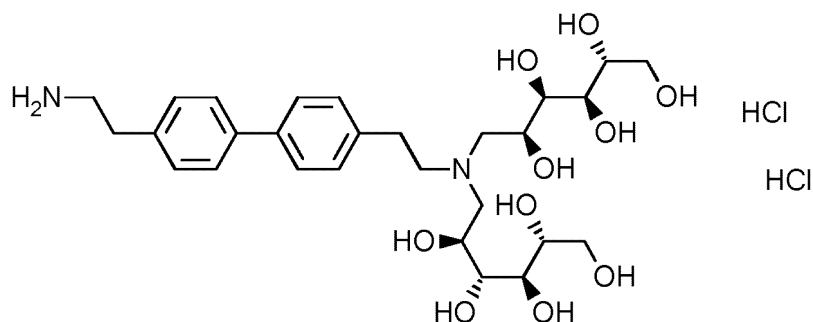
LC/MS(システムB):*m/z*(ESI⁺)=845[MH⁺], *R*_t=4.80分、UV純度=100%。

【0404】

(中間体146 - (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の合成)

20

【化310】



30

HCl水溶液(2M、8.5ml、17mmol)中の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}カルバマート、中間体145(932mg、1.10mmol)の懸濁液を、室温で24時間攪拌し、次いでさらにHCl水溶液(2M、8.5ml、17mmol)を加えた。反応物を室温でさらに24時間攪拌したままとした。反応混合物を、40℃で4時間加熱し、次いで真空下で濃縮した。このようにして得られた残渣を、水(15ml)に溶解させ、次いで凍結乾燥させると、生成物を白色の樹脂として与えた(753mg、94%の推定純度に基づき定量的)。

【化311】

40

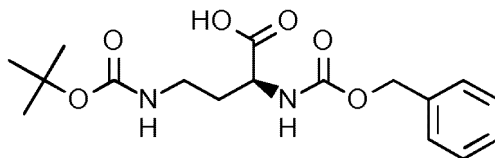
¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 7.77–7.70 (m, 4H), 7.53–7.48 (m, 2H), 7.48–7.43 (m, 2H), 4.30–4.19 (m, 2H), 3.87–3.61 (m, 12H), 3.61–3.45 (m, 4H), 3.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.29–3.16 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H).

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

【0405】

(中間体147 - (2S)-2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ブタン酸の合成)

【化 3 1 2】



NaHCO₃ (3.13g、37.3mmol) を、THF (50ml) 及び水 (50ml) 中の、(2S)-4-アミノ-2-[[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] ブタン酸 (4.70g、18.6mmol) の溶液に加えた。反応物を、室温で5分間攪拌し、次いでジ-tert-ブチル ジカーボネート (4.88g、22.4mmol) のTHF (50ml) 溶液を、10分かけて滴加した。該反応物を室温で16時間攪拌し、次いで真空下で濃縮して、THFの大部分を除去した。残った水溶液を、2M HCl水溶液の滴加によってpH 2まで酸性化させ、次いでEtOAc (100ml 次いで50ml) で抽出した。合わせた有機相を、水 (50ml) 及びブライン (50ml) で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮すると、生成物を無色の油として与えた (6.65g、98%)。

10

【化 3 1 3】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.60 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 5H), 6.87 – 6.76 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.06 – 2.90 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

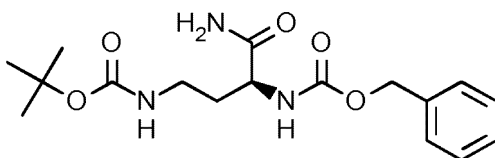
LC/MS (システムA) : *m/z* (ESI⁺) = 375 [M+Na⁺], *R*_t = 1.06分、UV純度 = 97%。

20

【0 4 0 6】

(中間体148 - tert-ブチル N-[(3S)-3-[[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ]-3-カルバモイルプロピル]カルバマートの合成)

【化 3 1 4】



イソブチル カルボノクロリダート (2.94ml、22.7mmol) を、(2S)-2-[[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ]-4-[[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] ブタン酸、中間体147 (6.15g、17.5mmol)、及びN-メチルモルホリン (2.88ml、26.2mmol) の冷却(0) THF (100ml) 溶液に滴加した。反応物を、室温まで昇温させ、次いで室温で17時間攪拌した。溶液を、0 に冷却し、次いでMeOH中のアンモニア溶液 (7M、12ml、84mmol) を、5分かけて滴加した。反応混合物を、室温まで昇温させ、次いで室温で3時間攪拌した。生じた懸濁液を、ろ過し、次いでろ液を真空下で濃縮した。残渣を、EtOAc (200ml) と飽和NaHCO₃水溶液 (100ml) との間で分配した。相を分離し、次いで有機層を、水 (50ml) で洗浄した。有機相を真空下で濃縮すると、オフホワイトの固体与えた。このようにして得られた固体を、MeCN (50ml) 中に懸濁させ、次いでろ過した。固体を、真空下で乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた (2.56g、40%)。

30

【化 3 1 5】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.42 – 7.24 (m, 7H), 7.08 – 6.97 (m, 1H), 6.80 – 6.68 (m, 1H), 5.09 – 4.92 (m, 2H), 3.98 – 3.86 (m, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 1H), 1.67 – 1.54 (m, 1H), 1.44 – 1.30 (m, 9H).

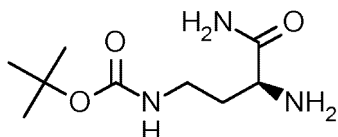
LC/MS (システムA) : *m/z* (ESI⁺) = 374 [M+Na⁺], *R*_t = 1.52分、UV純度 = 97%。

40

【0 4 0 7】

(中間体149 - tert-ブチル N-[(3S)-3-アミノ-3-カルバモイルプロピル]カルバマートの合成)

【化 3 1 6】



THF(12ml)及びEtOH(12ml)中のtert-ブチル N-[(3S)-3-[(ベンジロキシ)カルボニル]アミノ]-3-カルバモイルプロピル]カルバマート、中間体148(2.06g、5.85mmol)、及び10% Pd/C(50%含水、0.31g)(50%含水)の混合物を、水素雰囲気下18時間撹拌した。反応物を、ガラス繊維ろ紙によりろ過し、次いで真空下で濃縮すると、生成物を白色の固体として与えた(1.27g、定量的)。

10

【化 3 1 7】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 – 6.69 (m, 1H), 3.11 – 2.92 (m, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.46 – 1.32 (m, 10H).

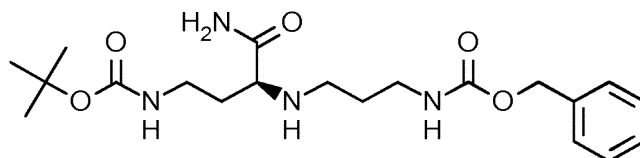
LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=218[MH $^+$].

【0 4 0 8】

(中間体150 - tert-ブチル N-[(3S)-3-[(3-[(ベンジロキシ)カルボニル]アミノ]プロピル)アミノ]-3-カルバモイルプロピル]カルバマートの合成)

【化 3 1 8】

20



ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(2.37g、11.2mmol)を、tert-ブチル N-[(3S)-3-アミノ-3-カルバモイルプロピル]カルバマート、中間体149(1.62g、7.46mmol)、及びベンジル N-(3-オキソプロピル)カルバマート(1.55g、7.46mmol)のTHF(40ml)溶液に、5分間かけて分割添加した。該反応物を室温で16時間撹拌し、次いで水(50ml)を加えた。混合物を、EtOAc(4×50ml)で抽出した。合わせた有機相を、飽和NaHCO $_3$ 水溶液(2×50ml)、及びブライン(10ml)で洗浄し、次いでNa $_2$ SO $_4$ で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮すると、生成物を無色の油として与えた(2.89g、85%)。

30

【化 3 1 9】

^1H NMR (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 3.25 – 3.06 (m, 5H), 2.69 – 2.45 (m, 2H), 1.85 – 1.61 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

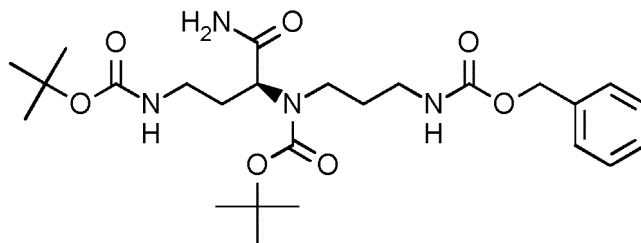
LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=409[MH $^+$], R_t =0.87分、UV純度=90%。

【0 4 0 9】

(中間体151 - tert-ブチル N-(3-[(ベンジロキシ)カルボニル]アミノ)プロピル)-N-[(1S)-3-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]-1-カルバモイルプロピル]カルバマートの合成)

40

【化 3 2 0】



ジ-tert-ブチル ジカーボネート(1.85g、8.49mmol)のTHF(10ml)溶液を、tert-ブチル N

50

-[(3S)-3-[(3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}プロピル)アミノ]-3-カルバモイルプロピル]カルバマート、中間体150(2.89g、7.07mmol)、及びトリエチルアミン(1.47ml、10.6mmol)のTHF(30ml)溶液に、5分かけて滴加した。反応混合物を室温で16時間撹拌したままとし、次いで真空下で濃縮した。生じた油を、EtOAc(50ml)と水(50ml)との間で分配した。相を分離し、次いで有機相を、飽和NaHCO₃水溶液(50ml)、及びブライン(20ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。このようにして得られた粗製の物質を、シリカカラム(50g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、15カラム体積にわたりグラジエントを100:0から92:8まで直線的に増加させながら、CH₂Cl₂:MeOHにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮した。このようにして得られた物質を、C18(120g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、2CV;5~100%、20CV;100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を橙色の油として与えた(0.42g、12%)。

10

【化321】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.42 – 7.28 (m, 5H), 7.27 – 6.96 (m, 3H), 6.92 – 6.61 (m, 1H), 5.08 – 4.93 (m, 2H), 4.43 – 3.93 (m, 1H), 3.21 – 2.78 (m, 6H), 2.03 – 1.52 (m, 4H), 1.46 – 1.30 (m, 18H).

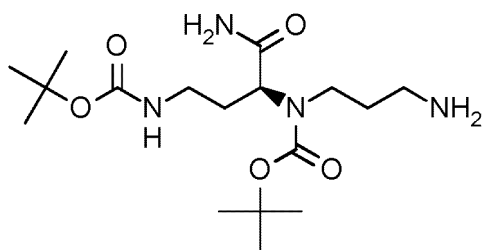
LC/MS(システムA):m/z(ESI⁺)=509[MH⁺]、R_t=1.16分、UV純度=95%。

20

【0410】

(中間体152 - tert-ブチル N-(3-アミノプロピル)-N-[(1S)-3-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-1-カルバモイルプロピル]カルバマートの合成)

【化322】



30

EtOH(20ml)中のtert-ブチル N-(3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}プロピル)-N-[(1S)-3-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-1-カルバモイルプロピル]カルバマート、中間体151(780mg、1.47mmol)、及び10% Pd/C(50%含水、80mg)の混合物を、水素雰囲気下40時間室温で撹拌した。反応混合物をガラス繊維ろ紙によりろ過し、次いで真空下で濃縮すると、生成物を白色の泡として与えた(580mg、95%の推定純度に基づき定量的)。

【化323】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.19 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 – 6.66 (m, 1H), 4.40 – 3.85 (m, 1H), 3.18 – 2.83 (m, 5H), 2.49 – 2.37 (m, 2H + 溶媒), 2.05 – 1.82 (m, 1H), 1.74 – 1.30 (m, 22H).

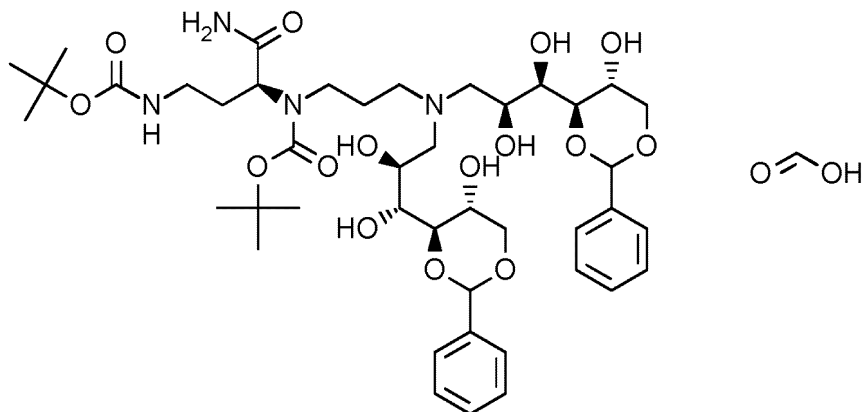
40

LC/MS(システムA):m/z(ESI⁺)=375[MH⁺]、R_t=0.80分、UV純度=100%。

【0411】

(中間体153 - ギ酸;tert-ブチル 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)-N-[(1S)-3-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-1-カルバモイルプロピル]カルバマートの合成)

【化 3 2 4】



10

4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(1.60g、5.96mmol)を、tert-ブチル N-(3-アミノプロピル)-N-[(1S)-3-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]-1-カルバモイルプロピル]カルバマート、中間体152(0.558g、1.49mmol)のMeOH(25ml)溶液に加えた。反応混合物を、室温で15分間攪拌し、次いでAcOH(0.341ml、5.96mmol)を加えた。反応混合物を、室温でさらに15分間攪拌し、次いでNaCNBH₃(0.375g、5.96mmol)を5分かけて分割添加した。反応混合物を室温で64時間攪拌した。反応物を、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(1.6g、5.96mmol)で再度処理し、さらに24時間室温で攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)を、5分かけて滴加した。EtOAc(20ml)を加え、次いで生じた混合物を、室温で15分間攪拌したままとした。相を分離し、次いで有機相を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(4×50ml)、及びブライン(25ml)で洗浄した。有機相を、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(120g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~46%、8CV;46~52%、1CV;52%、2CV;52~97、2CVを用いて、MeCN:H₂O+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を白色の固体として与えた(690mg、50%)。

20

【化 3 2 5】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 4H), 7.41 – 7.26 (m, 6H), 5.59 – 5.47 (m, 2H), 4.33 – 4.13 (m, 4H), 4.02 – 3.87 (m, 5H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 6H + 溶媒), 3.20 – 2.99 (m, 4H), 1.98 – 1.78 (m, 4H), 1.52 – 1.33 (m, 18H).

30

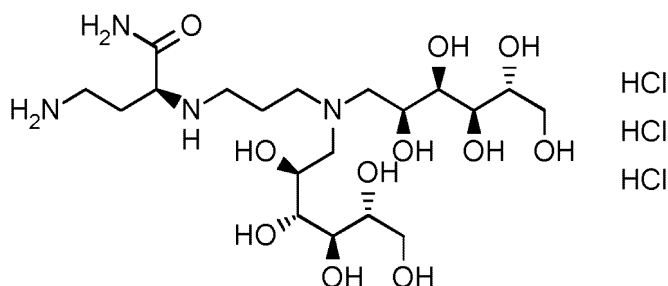
LC/MS(システムA):m/z(ESI⁺)=879[MH⁺]、R_t=0.95分、UV純度=100%。

【0 4 1 2】

(中間体154 - (2S)-4-アミノ-2-[(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}プロピル)アミノ]ブタンアミド三塩酸塩の合成)

【化 3 2 6】

40



HCl水溶液(2.0M、7.5ml、15mmol)中のギ酸;tert-ブチル 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-ジオキササン-4-イル]プロピル]アミ

50

ノ}プロピル)-N-[(1S)-3-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-1-カルバモイルプロピル]カルバマート、中間体153(690mg、0.746mmol)の懸濁液を、室温で16時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を、MeCN/水に溶解させ、次いで凍結乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(500mg、91%の推定純度に基づき定量的)。

【化327】

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 4.31 – 4.21 (m, 2H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 3.91 – 3.74 (m, 6H), 3.73 – 3.61 (m, 4H), 3.58 – 3.42 (m, 6H), 3.29 – 3.10 (m, 4H), 2.43 – 2.20 (m, 4H).

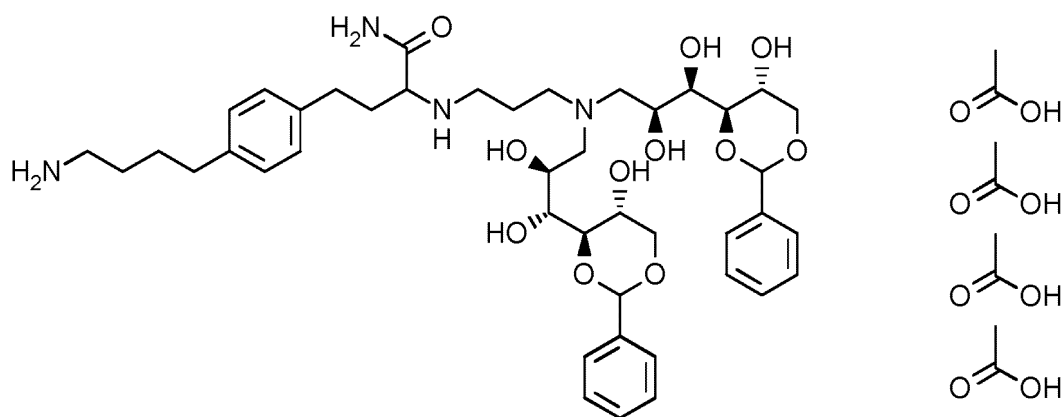
LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=503[MH $^+$], R_t =0.13分、ELS純度=100%。

【0413】

10

(中間体155 - 4-[4-(4-アミノブチル)フェニル]-2-[(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-ジオキササン-4-イル]プロピル]アミノ}プロピル)アミノ]ブタンアミド;テトラキス(酢酸)の合成)

【化328】



20

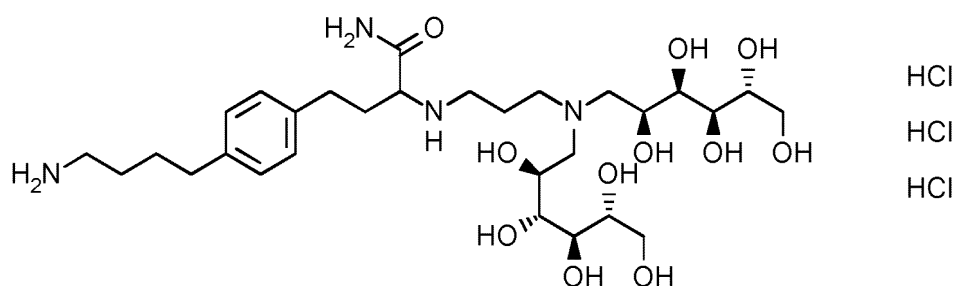
中間体155は、文献(WO2014/099673A1)の手順により合成した。

【0414】

(中間体156 - 4-[4-(4-アミノブチル)フェニル]-2-[(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}プロピル)アミノ]ブタンアミド三塩酸塩の合成)

30

【化329】



HCl

HCl

HCl

HCl水溶液(2M、5ml、10mmol)中の4-[4-(4-アミノブチル)フェニル]-2-[(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-ジオキササン-4-イル]プロピル]アミノ}プロピル)アミノ]ブタンアミド;テトラキス(酢酸)、中間体155(96%、140mg、0.13mmol)の溶液を、室温で2時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで凍結乾燥させると、生成物をベージュ色の固体として与えた(107mg、88%の推定純度に基づき定量的)。

40

【化 3 3 0】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.22 – 7.14 (m, 4H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.75 – 3.63 (m, 6H), 3.63 – 3.39 (m, 6H), 3.23 – 3.08 (m, 2H), 2.96 – 2.88 (m, 2H), 2.76 – 2.60 (m, 4H), 2.39 – 2.13 (m, 4H), 1.75 – 1.62 (m, 4H).

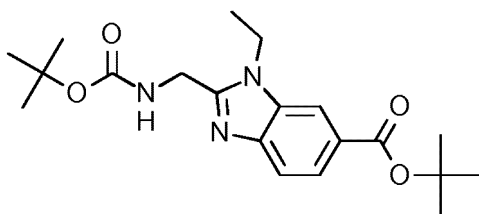
LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=635 [MH^+], R_t =0.16分、ELS純度=100%。

【 0 4 1 5】

(中間体157 - tert-ブチル 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-カルボキシレート)の合成)

10

【化 3 3 1】



N,N-ジメチルホルムアミド ジ-tert-ブチル アセタール(3.00ml、12.5mmol)を、トルエン(10ml)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78(1.00g、3.13mmol)の懸濁液に加えた。反応物を、80 で2時間加熱したままにし、次いで室温まで放冷した。N,N-ジメチルホルムアミド ジ-tert-ブチル アセタール(3.00ml、12.5mmol)を加え、次いで反応物を、80 で16時間加熱したままにした。N,N-ジメチルホルムアミド ジ-tert-ブチル アセタール(3.00ml、12.5mmol)を加え、次いで反応物を、100 で6時間加熱したままにし、次いで室温まで放冷した。反応混合物を、EtOAc(50ml)で希釈し、次いで、水(2×20ml)、飽和 NaHCO_3 水溶液(2×20ml)、及びブライン(10ml)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮すると、橙色の固体(1.6g)を与えた。粗製の物質を、シリカカラム(25g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%EtOAc、カラム体積):0%、3CV;0~53%、10.5CV;53%、4.5CV;53~100%、9.5CVを用いて、EtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を灰白色の固体として与えた(460mg、37%)。

20

30

【化 3 3 2】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.08 – 8.05 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.45 – 1.23 (m, 12H).

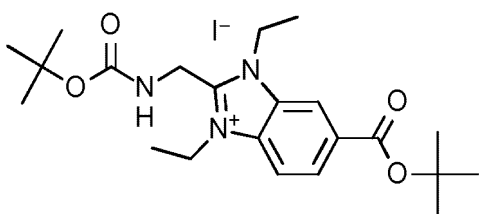
LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=376 [MH^+], R_t =1.14分、UV純度=94%。

【 0 4 1 6】

(中間体158 - 6-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-2-({[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}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)

40

【化 3 3 3】



50

ヨードエタン(219 μ l、2.67mmol)を、MeCN(2.5ml)中のtert-ブチル 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-カルボキシレート、中間体157(250mg、0.670mmol)の懸濁液に加えた。反応物を、マイクロ波照射下で2時間120 で加熱した。別のバイアル中で、ヨードエタン(175 μ l、2.14mmol)を、MeCN(2ml)中のtert-ブチル 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-カルボキシレート、中間体157(200mg、0.532mmol)の懸濁液に加えた。生じた混合物を、マイクロ波照射下で2時間120 で加熱した。2つの反応物を合わせ、次いで真空下で濃縮した。粗製の物質を、シリカカラム(25g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、12カラム体積にわたりグラジエントを0:100から8:92まで直線的に増加させながら、MeOH:CH₂Cl₂により溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、桃色の泡を与えた(550mg)。このようにして得られた物質を、シリカカラム(25g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、14カラム体積にわたりグラジエントを0:100から5:95まで直線的に増加させながら、MeOH:CH₂Cl₂により溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を桃色の泡として与えた(240mg、38%)。

【化334】

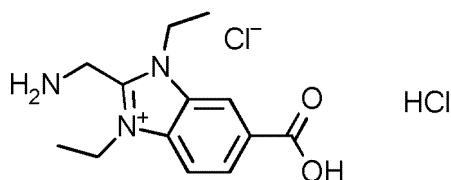
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.01 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.71 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.64 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.51 – 1.18 (m, 15H).

LC/MS(システムC): *m/z* (ESI⁺) = 404 [M⁺], *R*_t = 2.56分、UV純度 = 100%。

【0417】

(中間体159 - 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-イウム塩酸塩クロリドの合成)

【化335】



HClのジオキサン溶液(4.0M、1.1ml、4.4mmol)を、6-([tert-ブトキシ)カルボニル]-2-([tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}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158(465mg、0.870mmol)のMeCN(5ml)溶液に加えた。反応物を室温で16時間撹拌したままとした。HClのジオキサン溶液(4.0M、0.20ml、0.80mmol)を加え、次いで反応物を、室温で24時間撹拌したままとした。反応混合物を真空下で濃縮し、次いでMeCNと共沸させた(2×10ml)。残渣をMeCN(5ml)中に懸濁させ、次いでろ過し、真空下で乾燥させると、生成物を暗褐色の固体として与えた(335mg、84%の推定純度に基づき定量的)。

【化336】

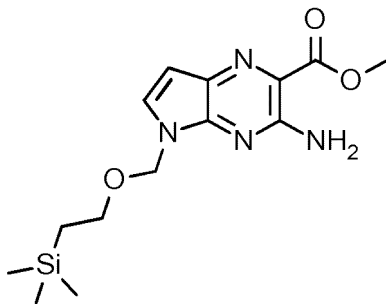
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.24 – 8.50 (m, 4H), 8.32 – 8.21 (m, 2H), 4.88 – 4.66 (m, 6H), 1.56 – 1.41 (m, 6H).

LC/MS(システムA): *m/z* (ESI⁺) = 248 [M⁺], *R*_t = 0.14分、ELS純度 = 100%。

【0418】

(中間体160 - メチル 3-アミノ-5-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-5H-ピロロ[2,3-*b*]ピラジン-2-カルボキシレートの合成)

【化 3 3 7】



10

NaHの鉱油分散物(60%、458mg、11.5mmol)を、DMF(30ml)中のメチル 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体2(2.00g、10.4mmol)の冷却(0℃)混合物に10分かけて分割添加した。生じた混合物を0℃で20分間攪拌し、次いで2-(クロロメトキシ)エチル-トリメチル-シラン(2.21ml、12.5mmol)のDMF(5ml)溶液を、3分かけて滴加した。生じた混合物を、0℃で15分間攪拌し、次いで水(100ml)を加えた。混合物を、EtOAc(100ml)で抽出し、次いで有機相を、水(2×100ml)及びブライン(100ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製の物質を、シリカカラム(100g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%EtOAc、カラム体積):0%、1CV;0~60%、10CV;60~100%、1.5CV;100%、1CVを用いてEtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を黄色の固体として与えた(1.87g、56%)。

20

【化 3 3 8】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.67 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.53 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.52 – 3.47 (m, 2H), 0.85 – 0.79 (m, 2H), -0.07 – -0.11 (m, 9H).

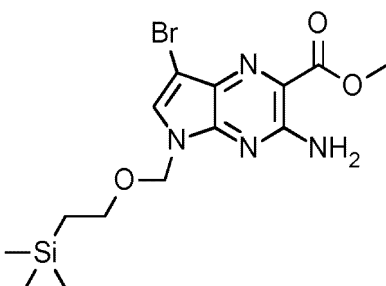
LC/MS(システムA): *m/z* (ESI⁺) = 323 [MH⁺], *R*_t = 1.21分、UV純度 = 100%。

【0 4 1 9】

(中間体161 - メチル 3-アミノ-7-ブロモ-5-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレートの合成)

30

【化 3 3 9】



40

NBS(0.773g、4.34mmol)を、メチル 3-アミノ-5-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体160(1.56g、4.82mmol)の冷却(0℃)MeCN(30ml)溶液に、5分かけて分割添加した。生じた混合物を0℃で50分間攪拌した。追加のNBS(0.100g、0.562mmol)を加え、次いで反応物を、0℃でさらに90分間攪拌したままとした。反応混合物を、EtOAc(100ml)と水(100ml)との間で分配した。相を分離し、次いで有機相を、水(100ml)、及びブライン(100ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製の物質を、シリカカラム(100g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%EtOAc、カラム体積):0%、1CV;0~44%、7CVを用いてEtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させた。このようにして得られた物質を、C18(120g)のフラッシュカラムクロ

50

マトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~76%、18CV;76~96%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(584mg、30%)。

【化340】

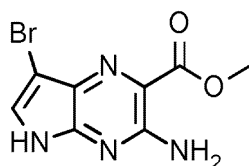
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.54 – 3.48 (m, 2H), 0.86 – 0.80 (m, 2H), -0.08 (s, 9H).

LC/MS(システムA):m/z(ESI⁺)=401[M(⁷⁹Br)H⁺], 403[M(⁸¹Br)H⁺], R_t=1.33分、UV純度=100%。

【0420】

(中間体162 - メチル 3-アミノ-7-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート
の合成)

【化341】



TFA(2.97ml、38.9mmol)を、メチル 3-アミノ-7-ブロモ-5-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体161(520mg、1.30mmol)のCH₂Cl₂(5ml)溶液に加えた。生じた混合物を、室温で2.5時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。生じた残渣を、CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH(2:1:0.5、5ml)に溶解させ、次いで室温で2時間攪拌したままとした。反応混合物を真空下で濃縮した。粗製の物質を、シリカカラム(100g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeOH、カラム体積):0%、1CV;0~7.5%、9CV;7.5~100%、0.5CVを用いて、CH₂Cl₂:MeOHにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を黄色/橙色の固体として与えた(309mg、83%)。

【化342】

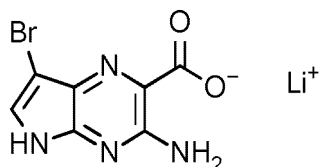
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.87 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

LC/MS(システムA):m/z(ESI⁺)=271[M(⁷⁹Br)H⁺], 273[M(⁸¹Br)H⁺], R_t=0.89分、UV純度=94%。

【0421】

(中間体163 - リチウム(1+)イオン 3-アミノ-7-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレートの合成)

【化343】



LiOH水溶液(1.0M、2.7ml、2.7mmol)を、MeOH(5ml)中のメチル 3-アミノ-7-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体162(361mg、1.33mmol)の懸濁液に加えた。反応混合物を、50℃で2.5時間攪拌し、次いで室温まで放冷した。生じた懸濁液をろ過した。集めた固体を、水ですすぎ、次いで吸引下乾燥させると、黄色の固体を与えた(195mg)。ろ液を、真空下で濃縮し、次いで残渣を、水(3ml)中に懸濁させた。固体をろ過によって回収し、第1のバッチの固体と合わせ、次いで真空下で乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(243mg、67%)。

【化 3 4 4】

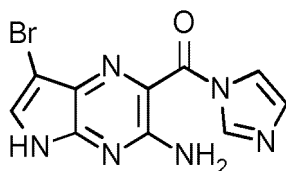
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.45 (s, 1H), 8.35 – 6.86 (m, 3H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=257[M(^{79}Br)H $^+$], 259[M(^{81}Br)H $^+$], R_t =0.82分、UV純度=96%。

【0 4 2 2】

(中間体164 - 7-ブロモ-2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミンの合成)

【化 3 4 5】



10

DMF(3ml)中のリチウム(1+)イオン 3-アミノ-7-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体163(243mg、0.924mmol)、CDI(300mg、1.85mmol)、及びイミダゾール塩酸塩(116mg、1.11mmol)の混合物を、室温で1時間15分撹拌した。追加のCDI(100mg、0.617mmol)を加え、次いで反応物を、室温でさらに1時間撹拌したままとした。反応混合物を、水(5ml)で希釈し、次いで室温で10分間撹拌した。生じた懸濁液を、ろ過し、次いで集めた固体を、水(2×5ml)で洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(218mg、77%)。

20

【化 3 4 6】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.05 (s, 1H), 8.89 – 8.82 (m, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.13 – 7.09 (m, 1H).

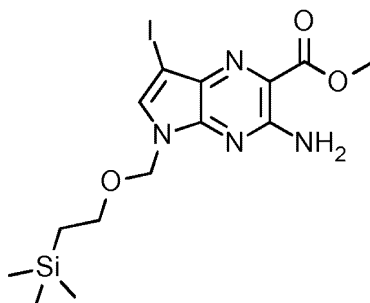
LC/MS(システムA): m/z (ESI $^+$)=307[M(^{79}Br)H $^+$], 309[M(^{81}Br)H $^+$], R_t =0.81分、ELS純度=100%。

【0 4 2 3】

(中間体165 - メチル 3-アミノ-7-ヨード-5-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレートの合成)

30

【化 3 4 7】



40

NaHの鉱油分散物(60%、240mg、6.00mmol)を、メチル 3-アミノ-7-ヨード-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体10、(95%、1.82g、5.44mmol)の冷却(0℃)DMF(25ml)溶液に5分かけて分割添加した。生じた混合物を、0℃で20分間撹拌し、次いで2-(クロロメトキシ)エチル-トリメチル-シラン(1.01ml、5.72mmol)のDMF(8ml)溶液を、5分かけて滴加した。反応混合物を、0℃で5分間撹拌し、次いで水(1ml)を加えた。反応混合物を真空下で濃縮した。粗製の物質を、シリカカラム(340g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%EtOAc、カラム体積): 0%、1CV; 0~40%、6.5CVを用いて、EtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を黄色の固体として与えた(1.85g、75%)。

50

【化 3 4 8】

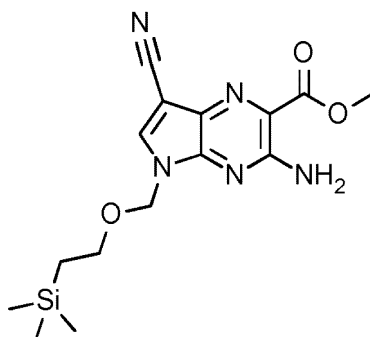
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.98 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.62 – 3.56 (m, 2H), 0.94 – 0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=449 [MH^+], R_t =1.37分、UV純度=99%。

【0 4 2 4】

(中間体166 - メチル 3-アミノ-7-シアノ-5-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレートの合成)

【化 3 4 9】



10

脱気したジオキサン(3ml)及び水(3ml)を、メチル 3-アミノ-7-ヨード-5-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体165 (316mg、0.705mmol)、フェロシアン化カリウム(149mg、0.353mmol)、Xphos(17mg、0.035mmol)、XPhos Pd G3 (30mg、0.035mmol)、及びKOAc(14mg、0.14mmol)が入ったフラスコに加えた。生じた混合物を、100℃で2時間20分加熱し、次いで室温まで放冷した。反応混合物を、水(20ml)とEtOAc(20ml)との間で分配し、次いで相を分離した。有機相を、水(2×20ml)、及びブライン(20ml)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製の物質を、シリカカラム(25g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%EtOAc、カラム体積):0%、1CV;0~60%、10CV;60~100%、1.5CVを用いて、EtOAc:ヘプタンにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させると、生成物を黄色の固体として与えた(183mg、72%)。

20

30

【化 3 5 0】

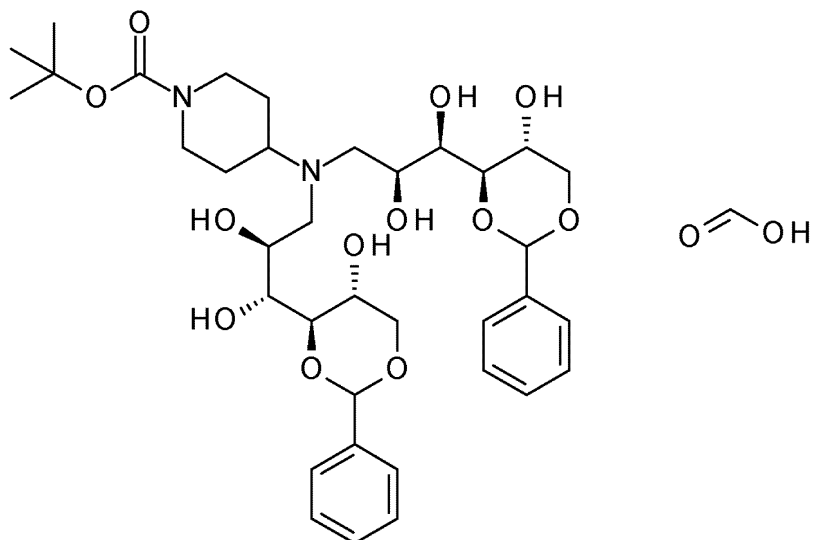
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.62 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 0.88 – 0.79 (m, 2H), -0.08 (s, 9H).

LC/MS(システムA): m/z (ESI^+)=348 [MH^+], R_t =1.25分、UV純度=97%。

【0 4 2 5】

(中間体167 - tert-ブチル 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)

【化 3 5 1】



10

-ピコリンボラン錯体(0.801g、7.49mmol)を、MeOH(5mL)中のtert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(0.500g、2.50mmol)、及び4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(2.68g、9.99mmol)の懸濁液に加えた。混合物を、60℃で18時間加熱し、次いで室温まで放冷した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで残渣を、EtOAc(15ml)と水(15ml)との間で分配した。相を分離し、次いで有機相を、水(10ml)及びブライン(10ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。

20

【0 4 2 6】

粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~40%、10CV;40~100%、2CV;100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮して、次いで残留する水溶液を、凍結乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(1.07g、57%)。

LC/MS(システムB):m/z(ESI⁺)=705[MH⁺]、R_t=2.28分、ELS純度=100%

【化 3 5 2】

30

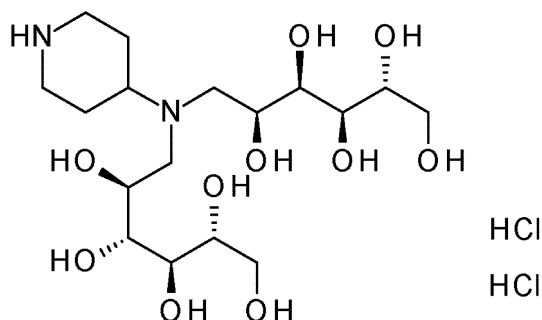
¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.42 (s, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 4H), 7.40 – 7.29 (m, 6H), 5.53 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.14 – 3.89 (m, 8H), 3.76 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.27 – 2.96 (m, 5H), 2.74 – 2.34 (m, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.60 – 1.40 (m, 10H), 1.37 – 1.26 (m, 1H).

【0 4 2 7】

(中間体112(方法B) - (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]-(4-ピペリジル)アミノ]ヘキササン-1,2,3,4,5-ペントール二塩酸塩;の合成)

【化 3 5 3】

40



HCl水(2M、10mL、20mmol)中の、tert-ブチル 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-ジオキササン-4-イル]プロピル]アミノ]ピペリジン-

50

1-カルボキシレート;ギ酸(290mg、0.38mmol)の懸濁液を、室温で3時間攪拌した。該反応混合物を真空下で濃縮すると、生成物を黄色の吸湿性固体として与えた(225mg)。残留する水のために収率>100%。純度は、残留する水の85%を構成するように調整された。

LC/MS(システムA): m/z (ESI⁺)=429[MH⁺], R_t =0.14分、ELS純度=100%

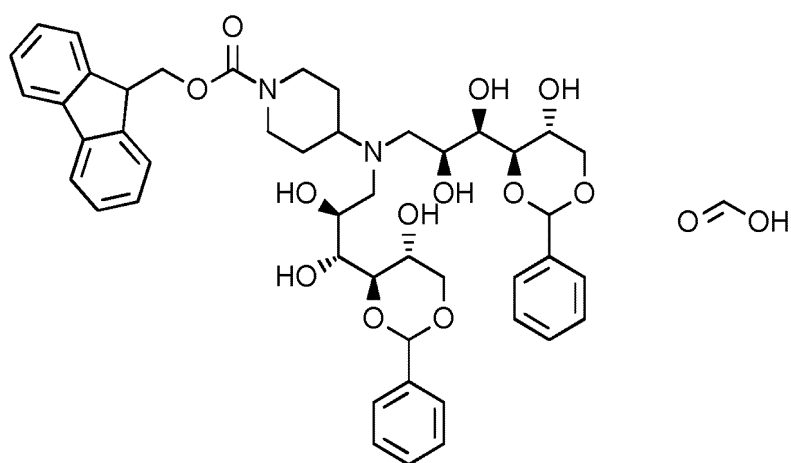
【化354】

¹H NMR (500 MHz, 重水) δ 4.31 – 4.20 (m, 2H), 4.09 – 3.97 (m, 1H), 3.92 – 3.74 (m, 6H), 3.74 – 3.38 (m, 10H), 3.25 – 3.13 (m, 2H), 2.53 – 2.33 (m, 2H), 2.24 – 1.97 (m, 2H).

【0428】

(中間体168 - (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)

【化355】



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、室温で0.5時間攪拌した。NaCNBH₃(5.46g、86.9mmol)を加え、次いで反応物を60℃で加熱した。反応物を、60℃で18時間攪拌した。反応物に、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(23.3g、86.9mmol)を再度添加し、次いで60℃でさらに6時間攪拌したままとした。反応物を、室温まで放冷し、次いで飽和NaHCO₃水溶液(200ml)、及びEtOAc(200ml)に加えた。生じた混合物を、セライトパッドでろ過し次いでろ液を、分液漏斗に移した。相を分離し、次いで有機相を、ブライン:水(1:1、2×200ml)、ブライン(100ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をMeCN(200ml)及びtBME(250ml)中に懸濁させ、ろ過した。得られた固体を、MeOH中に懸濁させ、次いでろ過した。合わせたろ液を、真空下で濃縮した。このようにして得られた粗製の物質を、C18(400g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):20%、1CV;20~50%、10CV;50~100%、2CV;100%、2CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮して大部分のMeCN及び一部の水を除去し、次いで残留する水溶液を、凍結乾燥させると、生成物を灰白色の固体として与えた(12.6g、66%)。

【化356】

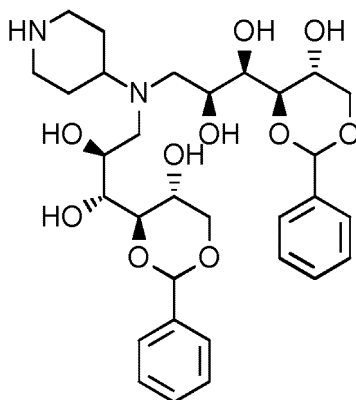
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.45 – 7.27 (m, 14H), 5.46 (s, 2H), 5.23 – 5.07 (m, 2H), 4.88 – 4.21 (m, 6H), 4.13 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 2H), 4.02 – 3.67 (m, 9H), 3.61 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 3H), 2.42 –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

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

【 0 4 2 9 】

(中間体111(方法B) - (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-ジオールの合成)

【化 3 5 7】



10

ピペリジン(9.01ml、91.2mmol)を、(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、中間体112(12.6g、14.4mmol)のTHF(150ml)溶液に加えた。反応を室温で16時間撹拌したままとし、次いで真空下で濃縮した。粗製の固形物を、MeOH(100ml)中に懸濁させ、次いで溶解するまで加熱した。溶液を、放冷し、次いで固体が観察されるまで真空下で濃縮した。生じた懸濁液を、室温で15分間撹拌し、次いでろ過した。ろ液を、固体が観察されるまで真空下で濃縮した。生じた懸濁液を、室温で15分間撹拌し、次いでろ過した。ろ液を、C18(400g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、1CV;10~25%、6CV;25%、2CV;25~50%、1CV;50~100%、1CV;100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮して、溶媒の大部分を除去した。このようにして得られた残留溶液を凍結乾燥させると、淡黄色の固体を与えた(6.35g)。このようにして得られた固体を、EtOAc(100ml)と飽和NaHCO₃水溶液(100ml)との間に分配した。相を分離し、次いで水相を、CHCl₃:IPA(2:1、100ml)及びn-BuOH(2×100ml)で抽出した。合わせた有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空下で濃縮した。残渣を、1:2MeCN:水に溶解させ、次いで凍結乾燥させると、生成物を白色の固体として与えた(5.81g、67%)。

20

30

【化 3 5 8】

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

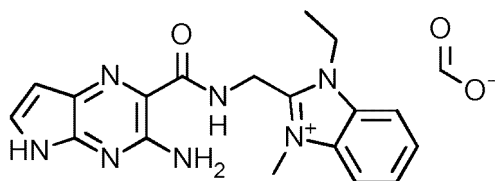
LC/MS(システムA):m/z(ESI⁺)=605[MH⁺], R_t=0.77分、UV純度=100%。

【 0 4 3 0 】

(例示化合物の合成)

(実施例1 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成)

【化 3 5 9】



ヨードメタン(26 μ l、0.42mmol)を、3-アミノ-N-[(1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メチル]-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキサミド、中間体84(79%、35mg、0.082mmol)のDMSO(1ml)溶液に加えた。生じた混合物を室温で48時間攪拌した。追加のヨードメタン(30 μ l、0.48mmol)を加え、反応物を、室温でさらに48時間攪拌した。追加のヨードメタン(40 μ l、0.64mmol)を加え、反応物を、室温でさらに72時間攪拌した。反応混合物を、MeCNで1.5mlの最終体積まで希釈し、次いで分取HPLC(方法A)によって精製した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(12mg、36%)。

【化 3 6 0】

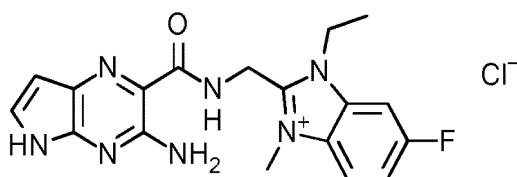
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 9.68 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.10 – 7.98 (m, 2H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.41 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.69 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=350 [M^+]、 R_t =1.46分、UV純度=98%。

【0 4 3 1】

(実施例2 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-フルオロ-3-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 3 6 1】



2-(アミノメチル)-1-エチル-6-フルオロ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩ヨージド、中間体19(182mg、0.489mmol)、及びDIPEA(170 μ l、0.98mmol)のDMF(1.5ml)溶液を、リチウム(1 $^+$)イオン3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体3(90mg、0.49mmol)、HBTU(204mg、0.538mmol)、及びDIPEA(170 μ l、0.98mmol)のDMF(0.5ml)溶液に加えた。反応物を室温で72時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。このようにして得られた粗製の物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、2CV;5~69%、13CV;69~100%、2CV;100%、1CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、緑色/褐色の固体を与えた(30mg)。このようにして得られた固体を、2:1 DMSO:MeCNに溶解させ、次いで分取HPLC(方法A)によって精製した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(11mg、6%)。

【化 3 6 2】

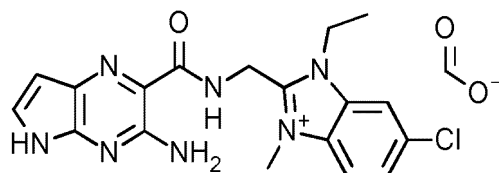
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.51 (s, 1H), 9.66 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 2H), 7.62 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.65 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=368 [M^+], R_t =1.48分、UV純度=99%。

【 0 4 3 2】

(実施例3 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-クロロ-1-エチル-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成) 10

【化 3 6 3】



DMF(2ml)中のリチウム(1⁺)イオン 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体3(90mg、0.49mmol)、2-(アミノメチル)-6-クロロ-1-エチル-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体22(172g、0.489mmol)、EDC.HCl(187mg、0.978mmol)、及びHOAt(66mg、0.49mmol)の懸濁液を、室温で16時間撹拌したままとし、次いで真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、6CV; 10~100%、20CV; 100%、2CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(38mg、18%)。 20

【化 3 6 4】

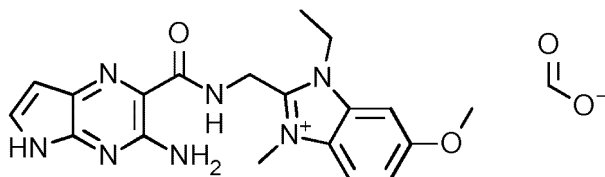
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 9.67 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.40 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.68 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 30

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=384 [$M(^{35}\text{Cl})^+$], 386 [$M(^{37}\text{Cl})^+$], R_t =1.69分、UV純度=100%。

【 0 4 3 3】

(実施例4 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩:の合成)

【化 3 6 5】



DMF(3ml)中の2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体4(230mg、1.01mmol)、及び2-(アミノメチル)-1-エチル-6-メトキシ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体25(350mg、1.01mmol)の懸濁液を、室温で16時間撹拌した。生じた懸濁液を、真空下ろ過した。このようにして得られた固体を、MeCNで洗浄した。合わせたる液を、真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)の 50

フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(% MeCN、カラム体積):5%、2CV;5~20%、5CV;20%、1CV;20~25%、2CV;25~39%、1CV;39~100%、1CV;100%、1CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の粉末として与えた(173mg、40%)。

【化366】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 9.65 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 3.7, 2.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 5.00 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.64 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

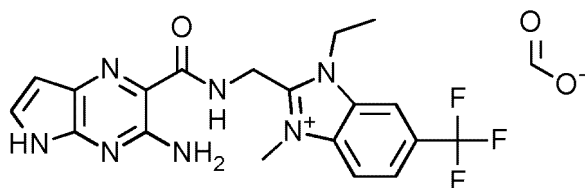
10

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=380[M^+]、 R_t =1.61分、UV純度=100%。

【0434】

(実施例5 - 2-[({3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成)

【化367】



20

2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体4(64 mg、0.28mmol)、及び2-(アミノメチル)-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩ヨード、中間体28(94%、120mg、0.27mmol)のDMF(1ml)溶液を、室温で16時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(% MeCN、カラム体積):5%、2CV;5~24%、4CV;24%、3CV;24~52%、6CV;52~100%、4CV;100%、3CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を橙色の固体として与えた(60mg、48%)。

30

【化368】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 9.68 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.79 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

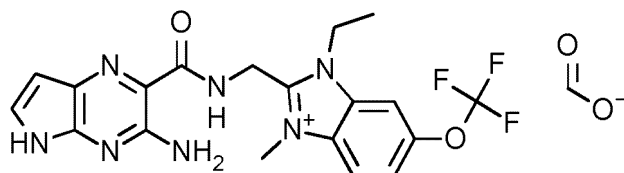
LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=418[M^+]、 R_t =1.84分、UV純度=100%。

40

【0435】

(実施例6 - 2-[({3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成)

【化 3 6 9】



2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体4(55 mg、0.24mmol)、及び2-(アミノメチル)-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩ヨード、中間体32(87%、105mg、0.209mmol)のDMF(1ml)溶液を、室温で16時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いでC18(12 g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、2CV;5~28%、5CV;28%、2CV;28~43%、3CV;43~92%、2CV;100%、3CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮した。残渣をMeCN(5ml)中に懸濁させ、次いでろ過した。ろ液を、真空下で濃縮し、次いでC18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、2CV;5~9%、1CV;9%、1CV;9~23%、3CV;23%、4CV;23~32%、1CV;32~100%、2CV、100%、2CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を褐色の固体として与えた(38mg、38%)。

【化 3 7 0】

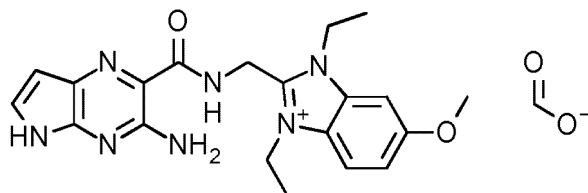
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 9.69 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 – 8.26 (m, 1H), 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.51 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.40 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.72 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=434[M^+]、 R_t =1.97分、UV純度=100%。

【0 4 3 6】

(実施例7 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成)

【化 3 7 1】



DMF(1ml)中のリチウム(1^+)イオン 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体3(40mg、0.22mmol)、2-(アミノメチル)-1,3-ジエチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体36(92%、78mg、0.20mmol)、EDC.HCl(83mg、0.43mmol)、及びHOAt(30mg、0.22mmol)の懸濁液を、室温で72時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、6CV;10~100%、20CV;100%、2CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を緑色の固体として与えた(52mg、58%)。

【化 3 7 2】

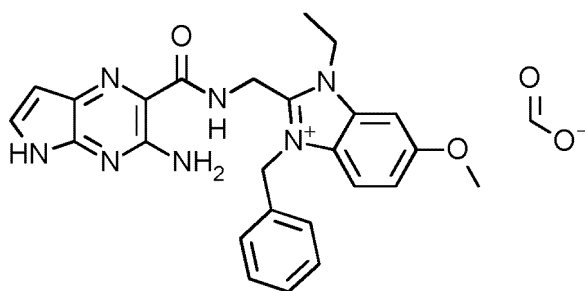
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.65 (s, 1H), 9.69 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.32 – 7.12 (m, 3H), 6.40 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.08 – 4.98 (m, 2H), 4.65 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.90 (s, 3H), 1.39 (td, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 6H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=394 [M^+], R_t =1.75分、UV純度=98%。

【 0 4 3 7】

(実施例8 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成)

【化 3 7 3】



DMF(2ml)中のリチウム(1^+)イオン 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体3(90mg、0.49mmol)、2-(アミノメチル)-3-ベンジル-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミド、中間体38(56%、260mg、0.39mmol)、EDC・HCl(190mg、0.98mmol)、及びHOAt(67mg、0.49mmol)の懸濁液を、室温で5時間撹拌した。DMF(2ml)を加え、次いで反応物を、さらに16時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。粗製の物質を、2:1 DMSO:MeCNに溶解させ、次いで分取HPLC(方法A)によって精製した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(91mg、47%)。

【化 3 7 4】

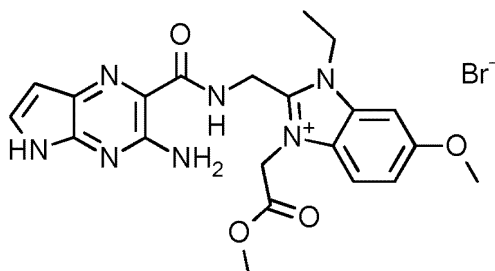
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.55 (s, 1H), 9.59 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 3.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.30 – 7.04 (m, 8H), 6.36 (dd, $J = 3.7, 1.3$ Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.13 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.72 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=456 [M^+], R_t =2.13分、UV純度=100%。

【 0 4 3 8】

(実施例9 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミドの合成)

【化 3 7 5】



2-(アミノメチル)-1-エチル-6-メトキシ-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-1,3-ベン

ゾジアゾール-3-イウム塩酸塩ブロミド、中間体41(65%、165mg、0.272mmol)を、リチウム(1⁺)イオン 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体3(50mg、0.27mmol)、DIPEA(189 μ l、1.09mmol)、及びHBTU(134mg、0.353mmol)のDMF(1ml)溶液に加えた。生じた混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~21%、7CV;21%、1CV;21~31%、7CV;31~100%、6CV;100%、2CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、褐色の固体を与えた(16mg)。このようにして得られた固体を、2:1 CH₂Cl₂/MeOH(5ml)に溶解させ、次いでDowex 1 \times 2塩化物フォームと5分間攪拌した。該樹脂をろ過により除去し、次いで2:1 CH₂Cl₂:MeOHですすいだ。ろ液を真空下で濃縮すると、生成物を黄色/橙色の固体として与えた(10mg、7%)。

10

【化376】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.52 (s, 1H), 9.56 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 3.7, 1.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.03 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.77 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

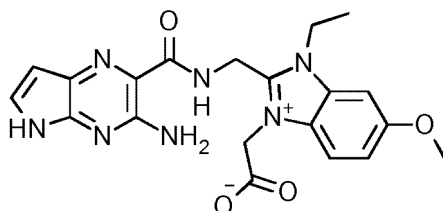
LC/MS(システムC):*m/z*(ESI+)=438[M⁺], Rt=1.69分、UV純度=98%。

【0439】

20

(実施例10 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-(カルボキシラトメチル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムの合成)

【化377】



30

1.0M LiOH水溶液(86 μ l、0.086mmol)を、2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミド、実施例9(32mg、0.062mmol)のMeOH(0.5ml)溶液に加えた。生じた溶液を、室温で15分間攪拌した。反応混合物を窒素流下で濃縮した。残渣を1:1 DMSO:MeCN中に懸濁させ、次いでシリンジフィルターでろ過した。次いで該フィルターを、MeOHで徹底的に洗浄し、合わせたMeOH洗浄液を濃縮して、橙色の油とした。このようにして得られた粗製の物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~23%、6CV;23%、1CV;23~29%、3CV;29~100%、5CV;100%、3CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、生成物を淡黄色の固体として与えた(3mg、12%)。

40

【化378】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.47 (s, 1H), 9.53 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 3.8, 2.1 Hz, 1H), 7.32–7.16 (m, 3H), 6.36 (dd, *J* = 3.8, 1.5 Hz, 1H), 4.97–4.91 (m, 4H), 4.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

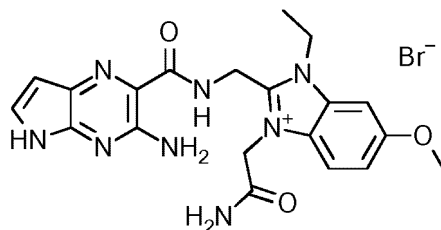
LC/MS(システムC):*m/z*(ESI+)=424[MH⁺], Rt=1.56分、UV純度=100%。

50

【0440】

(実施例11 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-(カルバモイルメチル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムプロミドの合成)

【化379】



10

2-(アミノメチル)-3-(カルバモイルメチル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩プロミド、中間体43(78%、265mg、0.544mmol)を、リチウム(1⁺)イオン 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体3(60mg、0.33mmol)、DIPEA(230 μ l、1.3mmol)、及びHBTU(160mg、0.42mmol)のDMF(2ml)溶液に加えた。生じた混合物を室温で16時間攪拌し、次いで真空下で濃縮して、濃赤色の油とした。このようにして得られた粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~34%、13CV;34~100%、6CV;100%、3CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を淡褐色の固体として与えた(36mg、21%)。

20

【化380】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.50 (s, 1H), 9.56 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.64–7.57 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 3.7, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 3.7, 1.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.99 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.71 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

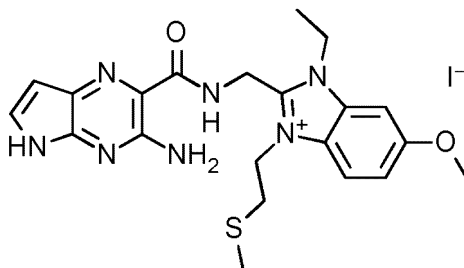
LC/MS(システムC):*m/z*(ESI⁺)=423[M⁺]、*R*_t=1.39分、UV純度=94%。

30

【0441】

(実施例12 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-[2-(メチルスルファニル)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381】



40

2-(アミノメチル)-1-エチル-6-メトキシ-3-[2-(メチルスルファニル)エチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体45(80%、370mg、0.73mmol)のDMF(1ml)溶液を、リチウム(1⁺)イオン 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体3(100mg、0.54mmol)、DIPEA(380 μ l、2.2mmol)、及びHBTU(270mg、0.71mmol)のDMF(1ml)溶液に加えた。生じた混合物を室温で21時間攪拌し、次いで真空下で濃縮して、粘稠な赤色の油とした。粗製の物質を、2:1 DMSO:MeCNに溶解させ、最終体積を1.5mlとし、次いで分取HPLC(方法A)によって精製した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮し

50

て、ベージュ色の固体とした(47mg)。このようにして得られた物質を、 CH_2Cl_2 (2ml) 中に懸濁させた。上清をピペットによって固体からデカンテーションで除去した。トリチュレーション手順を、さらに3回繰り返し、次いで固体を、真空下で乾燥させると、生成物を褐色の固体として与えた(23mg、7%)。

【化 3 8 2】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.52 (s, 1H), 9.68 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.38 – 7.11 (m, 3H), 6.40 (dd, $J = 3.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.67 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

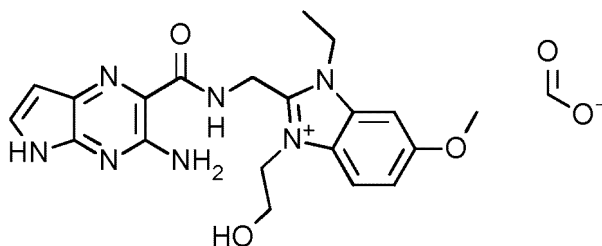
10

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=440 [M^+]、 R_t =1.96分、UV純度=96%。

【 0 4 4 2】

(実施例13 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成)

【化 3 8 3】



20

DMF(2ml)中の2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体4(92%、70mg、0.28mmol)、及び2-(アミノメチル)-1-エチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩プロミド、中間体47(125mg、0.341mmol)の混合物を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで生じた固体を、超音波処理でMeCN(5ml)中に懸濁させた。固体をろ過によって回収し、次いで、MeCN(15ml)で洗浄し、真空下で乾燥させると、黄色の固体を与えた(85mg)。このようにして得られた固体を、DMSOに溶解させ、次いで分取HPLC(方法A、4回に分けて注入)によって精製した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(43mg、33%)。

30

【化 3 8 4】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.70 (s, 1H), 9.63 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.34 – 7.04 (m, 3H), 6.39 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.79 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.65 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

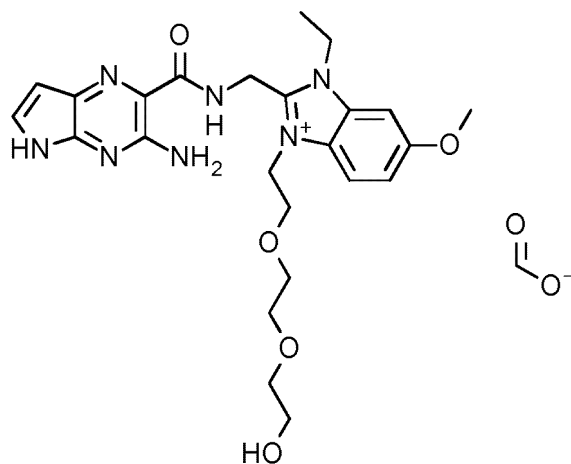
40

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=410 [M^+]、 R_t =1.51分、UV純度=99%。

【 0 4 4 3】

(実施例14 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-{2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチル}-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩:の合成)

【化 3 8 5】



10

DMF(5ml)中の2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体4(92%、200mg、0.806mmol)、及び2-(アミノメチル)-1-エチル-3-{2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチル}-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体49(84%、554mg、1.00mmol)の混合物を、室温で1.5時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(60g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2 CV;10~36%、17CV;36~100%、1CV;100%、3CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、褐色/黄色の油を与えた。このようにして得られた物質を、以下の方法:溶媒A:水+0.1%ギ酸;溶媒B:MeCN+0.1%ギ酸;カラム:Waters Sunfire 30mm×100mm、5µm;流速=40ml/分;グラジエント(時間、溶媒B):0分、2%;2.5分、2%;20.5分、15%;21分、100%;23分、100%;23.5分、5%を用いて、分取HPLCによってさらに精製した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色/橙色の固体として与えた(79mg、18%)。

20

【化 3 8 6】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.60 (s, 1H), 9.61 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.32 – 7.13 (m, 3H), 6.40 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.90 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.66 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 3.41 – 3.38 (m, 4H), 3.38 – 3.20 (m, 2H + HDO), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

30

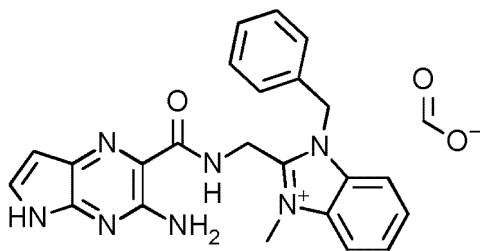
LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=498 $[M^+]$ 、 R_t =1.63分、UV純度=98%。

【 0 4 4 4】

(実施例15 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-ベンジル-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成)

【化 3 8 7】

40



ヨードメタン(22µl、0.35mmol)を、3-アミノ-N-[(1-ベンジル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)メチル]-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキサミド、中間体85(35mg、0.08

50

8mmol)のDMSO(1ml)溶液に加えた。生じた混合物を室温で5時間撹拌した。追加のヨードメタン(40 μ l、0.64mmol)を加え、反応混合物をさらに16時間室温で撹拌したままとした。反応混合物を、1.5mlの最終体積までMeCNで希釈し、次いで分取HPLC(方法A)によって精製した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(9.1mg、22%)。

【化388】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (s, 1H), 9.59 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 7.27 – 7.11 (m, 7H), 6.36 (dd, J = 3.7, 1.3 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.14 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H).

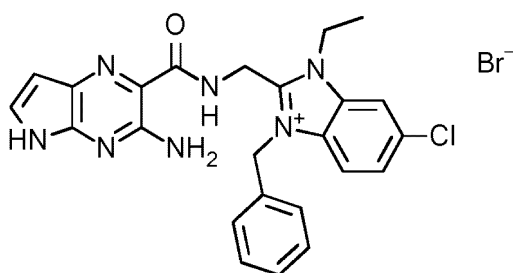
10

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=412[M^+]、 R_t =1.82分、UV純度=98%。

【0445】

(実施例16 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-6-クロロ-1-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389】



20

2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体4(60mg、0.26mmol)、及び2-(アミノメチル)-3-ベンジル-6-クロロ-1-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51(85%、110mg、0.25mmol)のDMF(2ml)溶液を、室温で72時間撹拌した。生じた懸濁液を、ろ過し、次いで集めた固体を、真空下で乾燥させた。固体を、MeCN(5ml)中に再懸濁し、次いでろ過により集め、真空下で乾燥させると、固体を与えた(70mg)。固体を、MeOH/MeCN/水(1:1:1、3ml)に再懸濁させ、次いでろ過した。このようにして得られた固体を、真空下で乾燥させると、橙色の固体を与えた(40mg)。生じた固体を、DMSO:MeCN(2:1、0.5ml)中に懸濁させ、次いでMeOH(0.5ml)を加えた。固体をろ過によって回収し、真空下で乾燥させると、橙色の固体を与えた(11mg)。このようにして得られた固体を、MeCN:水(1:1、1ml)に溶解させ、次いで凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(9mg、7%)。

30

【化390】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.47 (s, 1H), 9.57 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.08 (m, 7H), 6.35 (dd, J = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.15 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.74 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

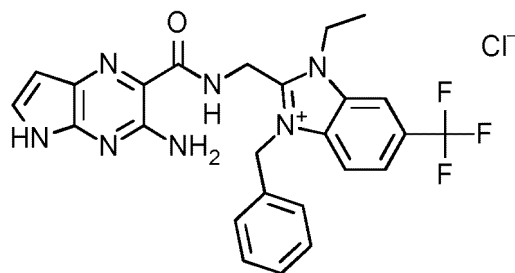
40

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=460[$\text{M}(^{35}\text{Cl})^+$]、462[$\text{M}(^{37}\text{Cl})^+$]、 R_t =2.23分、UV純度=98%。

【0446】

(実施例17 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-1-エチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムクロリドの合成)

【化 3 9 1】



2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体4(50 mg、0.22mmol)、及び2-(アミノメチル)-3-ベンジル-1-エチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩プロミド、中間体53(110mg、0.24mmol)のDMF(1ml)溶液を、室温で16時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いでMeCN:水(1:1、2ml)に溶解させた。沈殿物が生じ、それをろ過によって回収し、MeCN:水(1:1)で洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、生成物を橙色の固体として与えた(45mg、39%)。

【化 3 9 2】

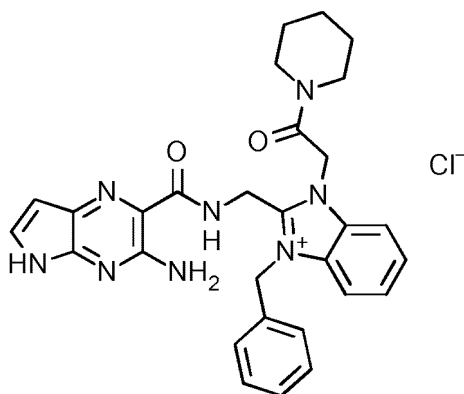
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.48 (s, 1H), 9.58 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.02 (m, 7H), 6.35 (dd, J = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.20 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=494 [M^+]、 R_t =2.34分、UV純度=100%。

【0 4 4 7】

(実施例18 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-1-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムクロリドの合成)

【化 3 9 3】



2-(アミノメチル)-1-ベンジル-3-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩プロミド、中間体57(76%、191mg、0.303mmol)のDMF(1ml)溶液を、リチウム(1+)イオン 3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体3(60mg、0.33mmol)、DIPEA(230 μ l、1.3mmol)、及びHBTU(160mg、0.42mmol)のDMF(2ml)溶液に加えた。生じた混合物を室温で16時間撹拌し、次いで真空下で濃縮して、粘稠な赤色の油とした。粗製の物質を、2:1 DMSO:MeCNに溶解させ、1.5mlの最終体積とし、次いで分取HPLC(方法A)によって精製した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を淡いベージュ色の固体として与えた(48mg、26%)。

【化 3 9 4】

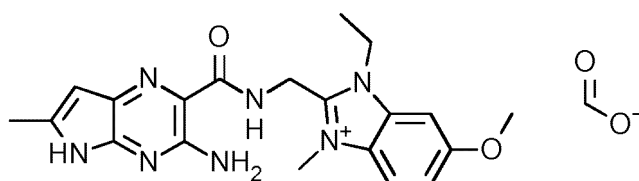
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 9.45 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.00 (m, 7H), 6.36 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 5.11 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.55 – 3.49 (m, 2H), 3.17 – 3.12 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.61 – 1.48 (m, 2H), 1.25 – 1.17 (m, 2H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=523[M^+]、 R_t =2.21分、UV純度=99%。

【0 4 4 8】

(実施例19 - 2-[(3-アミノ-6-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成)

【化 3 9 5】



CDI(61mg、0.37mmol)を、3-アミノ-6-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボン酸、中間体9(90%、60mg、0.28mmol)のDMF(2ml)溶液に加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。2-(アミノメチル)-1-エチル-6-メトキシ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体25(108mg、0.312mmol)を加え、次いで反応物を、さらに16時間撹拌したままとした。反応混合物を真空下で濃縮し、次いでC18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、3CV;0~20%、14CV;20~60%、3CV;60~100%、1CV、100%、2CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(35mg、28%)。

【化 3 9 6】

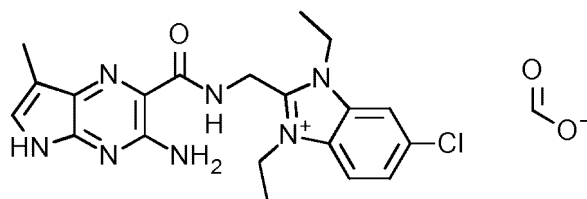
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 9.57 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.98 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.64 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.37 – 2.34 (m, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=394[M^+]、 R_t =1.80分、UV純度=100%。

【0 4 4 9】

(実施例20 - 2-[(3-アミノ-7-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-クロロ-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成)

【化 3 9 7】



DMF(3ml)中の2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-7-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体13(95%、83mg、0.33mmol)、及び2-(アミノメチル)-6-クロロ-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34(97%、140mg、0.37mmol)

の混合物を、室温で64時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~34%、16CV;34~65%、4CV;65~100%、2CV;100%、1CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮して、MeCNの大部分を除去し、次いで凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(44mg、25%)。

【化398】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.21–11.16 (m, 1H), 9.49 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 5.11 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.75–4.67 (m, 4H), 2.24 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.43–1.38 (m, 6H).

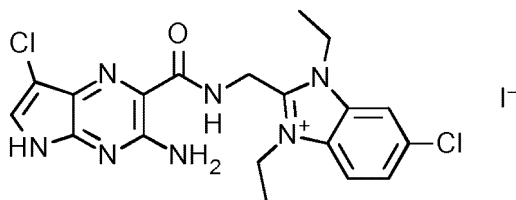
10

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=412[M(^{35}Cl) $^+$], 414[M(^{37}Cl) $^+$], R_t =2.07分、UV純度=96%。

【0450】

(実施例21 - 2-[(3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-クロロ-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399】



20

DMF(4ml)中の7-クロロ-2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体16(95%、160mg、0.58mmol)、及び2-(アミノメチル)-6-クロロ-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34(97%、220mg、0.58mmol)の混合物を、室温で64時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~33%、13CV;33~41%、2CV;41~70%、5CV;70%、3CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮して、MeCNの大部分を除去し、次いで凍結乾燥させると、生成物を黄色/橙色の固体として与えた(161mg、48%)。

30

【化400】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 9.51 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 5.12 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.77–4.61 (m, 4H), 1.44–1.37 (m, 6H).

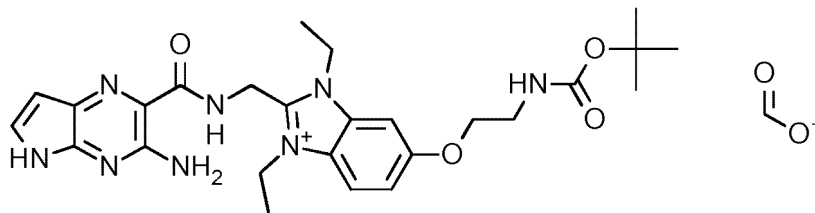
LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=432[M($^{35}\text{Cl}_2$) $^+$], 434[M($^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$) $^+$], 436[M($^{37}\text{Cl}_2$) $^+$], R_t =2.14分、UV純度=97%。

40

【0451】

(実施例22 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成)

【化 4 0 1】



DMF(8ml)中の2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体4(98%、369mg、1.59mmol)、及び2-(アミノメチル)-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-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨージド、中間体59(82%、819mg、1.37mmol)の混合物を、室温で90時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(120g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~32%、11CV;32~100%、3CV;100%、2CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮して、MeCNの大部分を除去し、次いで凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(382mg、47%)。

【化 4 0 2】

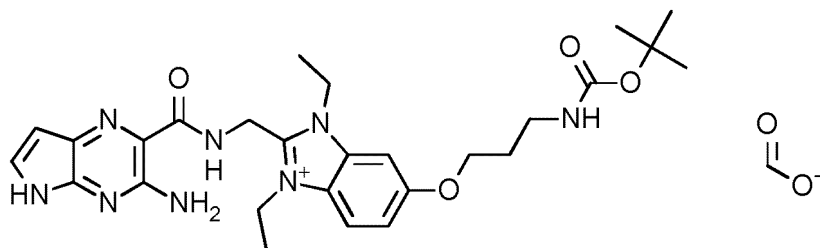
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.57 (s, 1H), 9.70 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.31 – 7.13 (m, 3H), 7.08 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.66 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 4.12 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (m, 2H + HDO), 1.41 – 1.37 (m, 15H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=523[M^+]、 R_t =2.26分、UV純度=95%。

【 0 4 5 2】

(実施例23 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成)

【化 4 0 3】



DMF(5ml)中の2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体4(98%、295mg、1.27mmol)、及び2-(アミノメチル)-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-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨージド、中間体64(91%、710mg、1.28mmol)の混合物を、室温で16時間撹拌した。追加のDMF(3ml)を加え、次いで反応物を、さらに72時間撹拌したままとした。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(60g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~34%、16CV;34~100%、3CV;100%、2CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を粘稠な橙色の油として与えた(345mg、46%)。

【化 4 0 4】

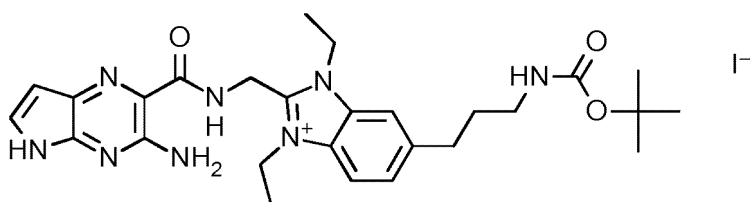
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.53 (s, 1H), 9.69 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 3.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.93 – 6.88 (m, 1H), 6.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.72 – 4.58 (m, 4H), 4.12 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.11 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.89 (p, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.41 – 1.35 (m, 15H).

LC/MS (システムC): m/z (ESI+)=537 [M^+], R_t =2.39分、UV純度=100%。

【 0 4 5 3】

(実施例24 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)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-イウムギ酸塩の合成)

【化 4 0 5】



2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体4(25 mg、1.11mmol)を、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、中間体69 (80%、540mg、0.884mmol)のDMF(12ml)溶液に加えた。生じた溶液を室温で16時間、次いで30℃で2時間撹拌した。生じた溶液を、真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~34%、16CV;34~100%、3CV、100%、2CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を淡褐色の固体として与えた(235mg、40%)。

【化 4 0 6】

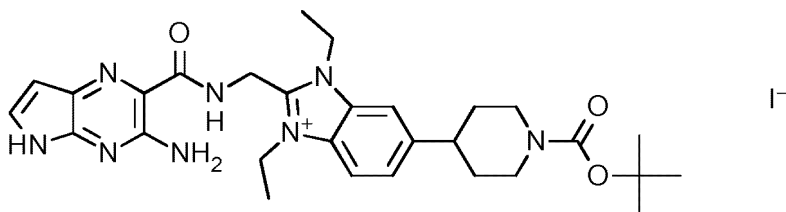
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.55 (s, 1H), 9.70 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.89 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.66 (dd, $J = 7.1, 2.5$ Hz, 4H), 2.94 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 2H), 1.40 (dt, $J = 7.1, 3.7$ Hz, 6H), 1.38 (s, 9H).

LC/MS (システムC): m/z (ESI+)=521 [M^+], R_t =2.34分、UV純度=97%。

【 0 4 5 4】

(実施例25 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-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 4 0 7】



10

20

30

40

50

2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体4(251mg、1.10mmol)を、2-(アミノメチル)-6-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨージド、中間体73(72%、605mg、0.847mmol)のDMF(15ml)溶液に加えた。生じた溶液を室温で24時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(60g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、2CV;0~17%、5CV;17~39%、6CV;39%、2CV;39~100%、4CV;100%、1CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(315mg、52%)。

【化408】

10

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 9.70 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65–7.57 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.73–4.62 (m, 4H), 4.19–4.09 (m, 2H), 3.00–2.90 (m, 1H), 2.85 (br. s, 2H), 1.81 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.65 (qd, $J = 12.8, 4.3$ Hz, 2H), 1.47–1.36 (m, 15H).

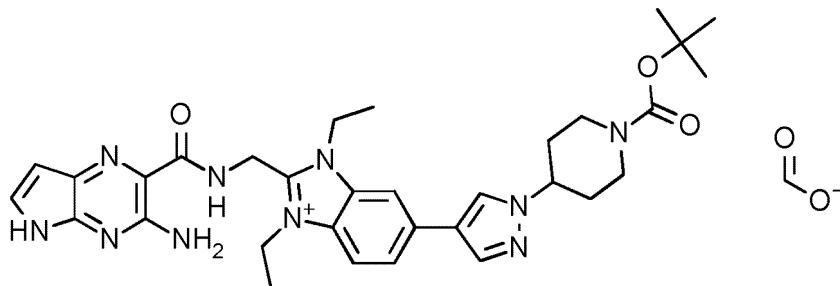
LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=547[M^+]、 R_t =2.66分、UV純度=95%。

【0455】

(実施例26 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(1-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成)

20

【化409】



30

2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体4(312mg、1.33mmol)を、2-(アミノメチル)-6-(1-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨージド、中間体76(83%、880mg、1.26mmol)のDMF(10ml)溶液に加えた。生じた溶液を室温で64時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(60g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、2CV;0~11%、5CV;11~40%、9CV;40%、2CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(525mg、60%)。

40

【化410】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 9.72 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.95–7.89 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 3.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.41 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.68 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 4.39 (ddt, $J = 11.4, 7.8, 3.9$ Hz, 1H), 4.06 (br. s, 2H), 2.94 (br. s, 2H), 2.11–2.03 (m, 2H), 1.82–1.78 (m, 2H), 1.47–1.38 (m, 15H).

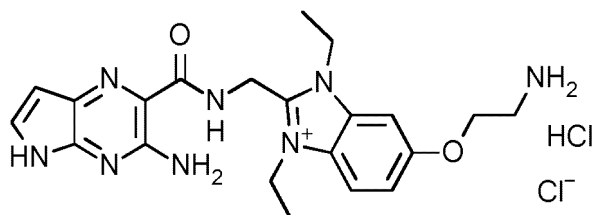
LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=613[M^+]、 R_t =2.59分、UV純度=94%。

【0456】

50

(実施例27 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(2-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-イウム塩酸塩クロリドの合成)

【化411】



10

HClのジオキサン溶液(4.0M、140 μ l、0.56mmol)を、2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩、実施例22(95%、39mg、0.065mmol)のMeCN(1ml)溶液に加えた。生じた混合物を、室温で50分間攪拌し、次いで窒素流下で濃縮した。生じた残渣を、MeCN(1ml)中に懸濁させた。固体をろ過によって回収し、次いでMeCNで洗浄し、真空下で乾燥させると、生成物を橙色の固体として与えた(20mg、64%)。

【化412】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 9.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 3H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.42 (dd, J = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.72-4.56 (m, 5H), 4.40 – 4.31 (m, 3H), 1.42 – 1.38 (m, 6H).

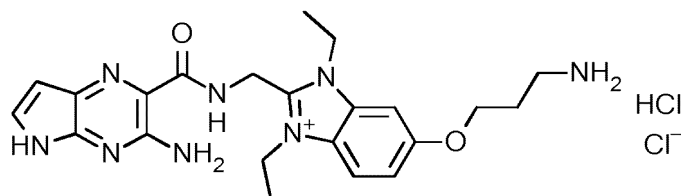
20

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=423 [M^+]、 R_t =0.94分、ELS純度=100%。

【0457】

(実施例28 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(3-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413】



HClのジオキサン溶液(4.0M、1.6ml、6.4mmol)を、2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩、実施例23(382mg、0.656mmol)のMeCN(10ml)溶液に加えた。生じた混合物を、室温で45分間攪拌し、次いで真空下で濃縮すると、生成物を橙色の固体として与えた(292mg、84%)。

【化414】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (s, 1H), 9.70 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 3H), 7.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 6.41 (dd, J = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.70 – 4.63 (m, 4H), 4.24 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.03 – 2.92 (m, 2H), 2.09 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

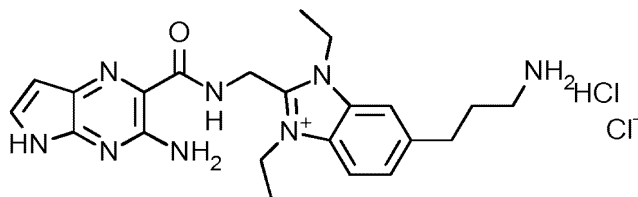
LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=437 [M^+]、 R_t =1.02分、UV純度=96%。

50

【 0 4 5 8 】

(実施例29 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(3-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-イウム塩酸塩クロリドの合成)

【化 4 1 5】



10

HClのジオキサン溶液(4.0M、31 μ l、0.12mmol)を、2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)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、実施例24(40mg、0.06mmol)のMeCN(1ml)溶液に加えた。生じた混合物を、室温で30分間攪拌し、次いでさらなるHClのジオキサン溶液(4.0M、15 μ l、0.060mmol)を加えた。反応混合物を、室温でさらに20分間攪拌し、次いで窒素流下で濃縮した。生じた残渣を真空下で乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(27mg、84%)。

【化 4 1 6】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.82 – 4.75 (m, 4H), 3.04 – 2.96 (m, 4H), 2.08 (p, J = 7.8 Hz, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 6H).

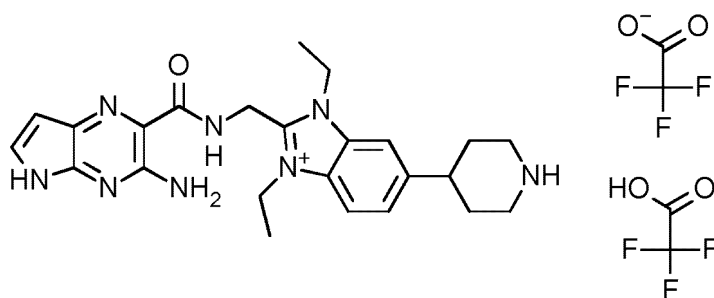
20

LC/MS(システムC): m/z (ESI+) = 421 [M^+]、 R_t = 1.03分、UV純度 = 95%。

【 0 4 5 9 】

(実施例30 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-(ピペリジン-4-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酢酸塩の合成)

【化 4 1 7】



30

HClのジオキサン溶液(4.0M、0.27ml、1.1mmol)を、2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、実施例25(95%、300mg、0.42mmol)のMeCN(15ml)溶液に加えた。生じた溶液を室温で16時間攪拌し、次いでHClのジオキサン溶液(4.0M、0.27ml、1.1mmol)を加えた。反応物を、室温でさらに4時間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、次いで残渣を、MeCN(2 \times 30ml)と共沸させた。生じた固体を、MeCN(30ml)中に懸濁させ、次いでろ過し、MeCNですすぎ、真空下で乾燥させると、生成物を褐色の固体として与えた(90mg)。ろ紙上に残った物質を、MeOHに溶解させ、ろ液と合わせ、次いで真空下で濃縮すると、褐色の粘稠な油を与えた(125mg)。このようにして得られた油を、分取HPLC(方法B)によってさらに精製した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、褐色の固体を与えた(35mg)。このようにして得られた物質を、ろ過によって得られた固体(90mg)と合わせ、次いで合わせた物質を、MeCN:水(1:9、3ml)に溶解

40

50

させ、凍結乾燥させると、褐色の固体を与えた(125mg)。該物質をMeCN:水(1:9、3ml)に再溶解させ、もう一度凍結乾燥させると、褐色の固体を与えた(110mg)。このようにして得られた物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、2CV;0~5%、2CV;5~15%、3CV;15~25%、3CV;25~51%、3CV;51~100%、2CV;100%、1CVを用いてMeCN:水+0.1%TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、黄色の固体を与えた(70mg)。このようにして得られた物質を、HPLC(方法C)によってさらに精製した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、橙色の固体を与えた(63mg)。このようにして得られた物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、3CV;5~14%、7CV;14%、4CV;14~20%、5CV;20~26%、1CV;26~100%、2CV;100%、2CVを用いてMeCN:水+0.1%TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(27mg、9%)。

【化418】

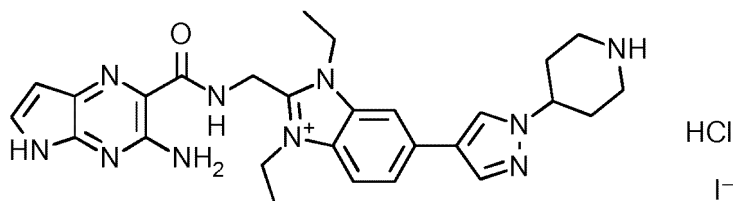
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 9.72 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.42 (dd, J = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.75-4.65 (m, 4H), 3.49-3.40 (m, 2H + HDO), 3.16 – 2.99 (m, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.90 (qd, J = 13.4, 3.8 Hz, 2H), 1.40 (t, 6H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=447 [M^+]、 R_t =0.98分、UV純度=100%。

【0460】

(実施例31 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム塩酸塩ヨージドの合成)

【化419】



HClのジオキサン溶液(4.0M、420 μ l、1.7mmol)を、2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[1-(1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩、実施例26(94%、500mg、0.71mmol)のMeCN溶液に加えた。反応混合物を室温で40時間攪拌し、次いでさらなるHClのジオキサン溶液(4.0M、200 μ l、0.80mmol)を加えた。反応混合物を、室温でさらに2時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を、MeCNから共沸させ、次いで真空下で乾燥させた。このようにして得られた残渣を、MeCN(20ml)中に再懸濁させ、次いでHClのジオキサン溶液(4.0M、420 μ l、1.7mmol)を加えた。該反応物を室温で88時間攪拌した。生じた懸濁液を、ろ過し、次いで固体を真空下で乾燥させ、1:1 MeCN:水(4ml)に再溶解させ、次いで凍結乾燥させると、生成物を褐色の固体として与えた(450mg、90%)。

【化 4 2 0】

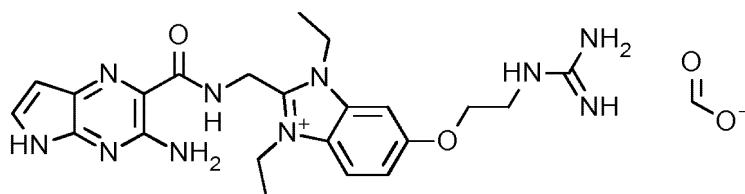
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.57 (s, 1H), 9.71 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 9.40-9.31 (m, 1H), 9.30-9.20 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.73 – 4.66 (m, 4H), 4.57-4.50 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.10 (dd, $J = 10.7$ Hz, 2H), 2.31 – 2.18 (m, 4H), 1.43 (dt, $J = 12.1, 7.2$ Hz, 6H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=513 [M^+]、 R_t =1.20分、UV純度=97%。

【 0 4 6 1】

(実施例32 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(2-カルバミミドアミドエトキシ)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成)

【化 4 2 1】



DIPEA(18 μ l, 0.10mmol)を、DMF(1ml)中の2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(2-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-イウム塩酸塩クロリド、実施例27(18mg, 0.036mmol)、及び1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキシイミドアミド塩酸塩(1:1)(5.5mg, 0.037mmol)の混合物に加えた。生じた混合物を、室温で3.5時間撹拌した。追加の1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキシイミドアミド塩酸塩(1:1)(5.5mg, 0.037mmol)を加え、反応を、さらに18時間継続させた。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、2CV;0~1%、1CV;1~70%、6CV;70%、1CV;70~100%、3CV;100%、2CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、橙色の固体を与えた(17mg)。このようにして得られた物質を、分取HPLC(方法A)によってさらに精製した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(1.7mg, 9%)。

【化 4 2 2】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.55 (s, 1H), 9.70 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 4H), 7.51 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.35 – 7.09 (m, 3H), 6.41 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.70 – 4.62 (m, 4H), 4.21 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.60 – 3.54 (m, 2H), 1.43 – 1.35 (m, 6H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=465 [M^+]、 R_t =1.07分、UV純度=100%。

【 0 4 6 2】

(実施例33 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(3-カルバミミドアミドプロピル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムクロリドの合成)

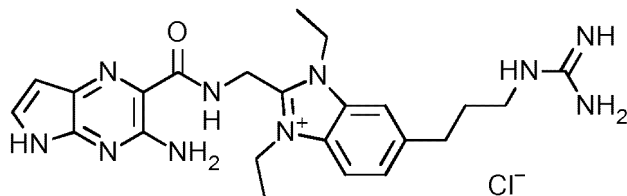
10

20

30

40

【化 4 2 3】



1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキシイミドアミド塩酸塩(1:1)(13mg、0.090mmol)を、
CH₂Cl₂(4ml)中の2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]
]-6-(3-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-イウム塩酸塩クロリ
ド、実施例29(50mg、0.10mmol)の懸濁液に加えた。DIPEA(22 μl、0.13mmol)を加え、次い
で生じた懸濁液を室温で1時間撹拌した。反応物を窒素流下濃縮し、次いでDMF(4ml)を加
えた。生じた溶液を室温で3時間撹拌した。1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキシイミド
アミド塩酸塩(1:1)(13mg、0.090mmol)及びDIPEA(22 μl、0.13mmol)のさらなる部分を加え
、次いで反応混合物をさらに16時間撹拌したままとした。反応混合物を真空下で濃縮し、
次いで粗製の物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した
。該カラムは、以下のグラジエント(% MeCN、カラム体積):0%、5CV;0~42%、17CV;42~
65%、3CV;65~100%、1CV;100%、1CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所
望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮した。このようにして得られた物質を、分取HP
LC(方法A)によってさらに精製した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると
、生成物を黄色の固体として与えた(10mg、19%)。

【化 4 2 4】

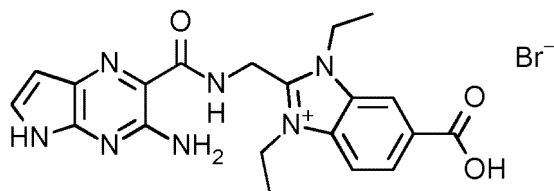
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.56 (s, 1H), 9.73 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.42
(s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.52 (dd, *J* = 3.7, 2.4
Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.44–6.39 (m, 1H), 5.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.68 (q, *J* = 6.9 Hz,
4H), 3.10 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.87–2.81 (m, 2H), 1.89–1.81 (m, 2H), 1.40 (td, *J* = 7.2,
4.0 Hz, 6H).

LC/MS(システムC):*m/z*(ESI+)=463[M⁺]、*R*_t=1.16分、UV純度=98%。

【0 4 6 3】

(実施例34 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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-イウムプロミドの合成)

【化 4 2 5】



DMF(11ml)中の2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミ
ン、中間体4(1.26g、5.52mmol)、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プロミド、中間体83(2.26g、5.52mmol)の懸
濁液を、室温で16時間撹拌した。反応混合物を、ろ過し、次いで生じた固体を、MeCNで洗
浄し、真空下で乾燥させると、黄色の固体を与えた(0.89g)。ろ液を、ろ過し、次いで生
じた固体を、真空下で乾燥させると、黄色の固体を与えた(0.42g)。ろ液を、真空下で濃
縮し、次いで残渣を、MeCN/水(4:1、5ml)中に懸濁させ、次いでろ過し、生じた固体を、
真空下で乾燥させると、黄色の固体を与えた(1.15g)。このようにして得られた固体をMeC
N懸濁液として合わせ、次いで真空下で濃縮し、真空下で乾燥させると、生成物を黄色の
固体として与えた(2.46g、91%)。

【化 4 2 6】

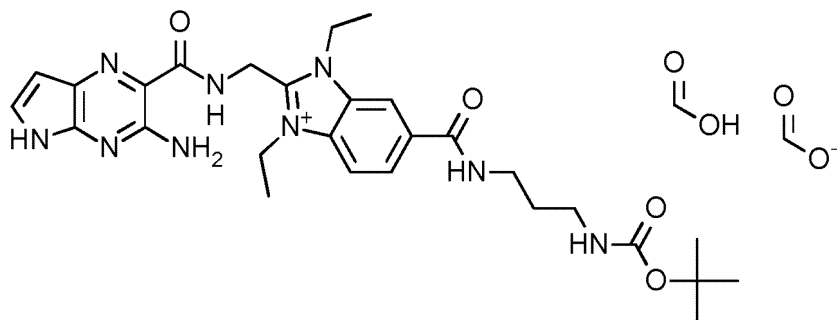
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.50 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 9.72 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.7, 1.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 3.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.42 (dd, $J = 3.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.80 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.73 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=408 [M^+]、 R_t =1.39分、UV純度=100%。

【 0 4 6 4】

(実施例35 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(3-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ)プロピル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸ギ酸塩の合成)

【化 4 2 7】



tert-ブチル N-(3-アミノプロピル)カルバマート(89mg、0.51mmol)を、2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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、実施例34(250mg、0.51mmol)、HBTU(210mg、0.56mmol)、及び4-メチルモルホリン(0.13ml、1.0mmol)のDMF(2.5ml)溶液に加えた。該反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、2CV;5~21%、3CV;21%、1CV;21~29%、2CV;29%、3CV;29~100%、14CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(205mg、60%)。

【化 4 2 8】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.54 (s, 1H), 9.72 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.73 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.19–8.09 (m, 2H), 7.57–7.47 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.84 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.47–6.38 (m, 1H), 5.09 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.81–4.61 (m, 4H), 3.37–3.21 (m, 2H + HDO), 3.09–2.96 (m, 2H), 1.75–1.62 (m, 2H), 1.51–1.31 (m, 15H).

LC/MS(システムD): m/z (ESI+)=564 [M^+]、 R_t =2.35分、UV純度=98%。

【 0 4 6 5】

(実施例36 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル)カルバモイル]-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)

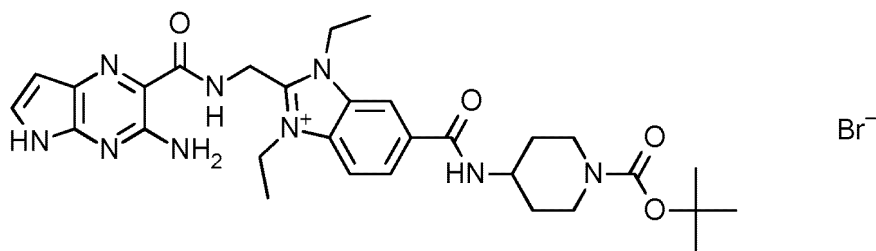
10

20

30

40

【化 4 2 9】



tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(82mg、0.41mmol)を、2-[[{(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボニル)アミノ}メチル]-1,3-ジエチル-ベンゾイミダゾール-1-イウム-5-カルボン酸ブロミド、実施例34(200mg、0.410mmol)、HBTU(171mg、0.450mmol)、及び4-メチルモルホリン(104 μ l、0.820mmol)のDMF(2ml)溶液に加えた。該反応物を室温で64時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、3CV;5~20%、3CV;20%、4CV;20~46%、5CV;46%、3CV;46~56%、2CV;56~94%、2CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を橙色の固体として与えた(240mg、87%)

【化 4 3 0】

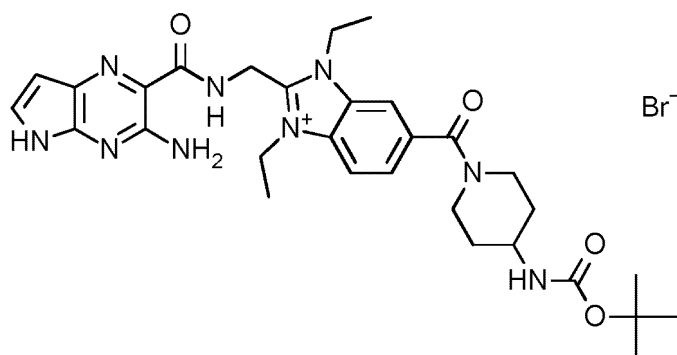
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.53 (s, 1H), 9.72 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 – 8.11 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.32 – 7.07 (m, 2H), 6.45 – 6.39 (m, 1H), 5.10 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.80 – 4.65 (m, 4H), 4.13 – 3.86 (m, 3H), 2.97 – 2.78 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.52 – 1.36 (m, 17H).

LC/MS(システムD): m/z (ESI+)=590[M $^+$]、 R_t =2.75分、UV純度=100%。

【0 4 6 6】

(実施例37 - 2-[[{(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-(4-[[{(tert-ブトキシ)カルボニル}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-イウムブロミドの合成)

【化 4 3 1】



2-[[{(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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、実施例34(200mg、0.410mmol)、HBTU(171mg、0.451mmol)、及び4-メチルモルホリン(104 μ l、0.819mmol)のDMF(2ml)溶液を、室温で5分間攪拌した。tert-ブチル N-(ピペリジン-4-イル)カルバマート(82mg、0.41mmol)を加え、次いで反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、2CV;5~25%、4CV;25%、1CV;25~48%、5CV;48%、1CV;48~57%、2CV;57~100%、2CV;100%、1CVを用いてMeCN:水+0.1%TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮する

と、生成物を黄色の固体として与えた(135mg、48%)。

【化 4 3 2】

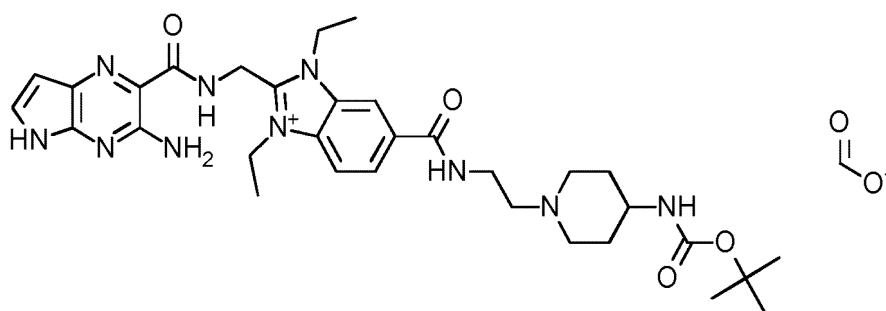
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.53 (s, 1H), 9.78 – 9.65 (m, 1H), 8.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.46 – 6.36 (m, 1H), 5.16 – 5.01 (m, 2H), 4.80 – 4.65 (m, 4H), 4.13 – 3.86 (m, 3H), 2.89 (s, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.52 – 1.34 (m, 17H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=590 [M^+]、 R_t =2.20分、UV純度=98%。

【 0 4 6 7 】

(実施例38 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[2-(4-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ)ピペリジン-1-イル)エチル]カルバモイル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成)

【化 4 3 3】



2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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、実施例34(220mg、0.45mmol)、及びCDI(100mg、0.68mmol)のDMF(5ml)溶液を、室温で0.5時間撹拌した。追加のCDI(40mg、0.25mmol)を加え、反応物を、室温でさらに0.5時間撹拌した。tert-ブチル N-[1-(2-アミノエチル)-4-ピペリジル]カルバマート(139mg、0.57mmol)のDMF(5ml)溶液を加え、次いで生じた混合物を、室温で10分間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~27%、13CV;27~34%、3CV;34~59%、4CV;59~100%、1CV;100%、2CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、生成物を黄色の固体として与えた(261mg、85%)。

【化 4 3 4】

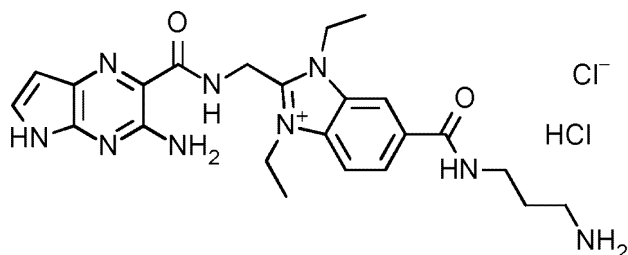
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.54 (s, 1H), 9.72 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.84 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.14 (s, 2H), 7.51 (dd, $J = 3.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.45 – 6.38 (m, 1H), 5.09 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.79 – 4.65 (m, 4H), 3.82 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H + HDO), 2.84 – 2.74 (m, 4H), 2.68 – 2.64 (m, 1H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.47 – 1.40 (m, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.18 – 1.08 (m, 2H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=633 [M^+]、 R_t =1.43分、UV純度=99%。

【 0 4 6 8 】

(実施例39 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(3-アミノプロピル)カルバモイル]-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 4 3 5】



HClのジオキサン溶液(4.0M、0.35ml、1.4mmol)を、2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-[(3-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}プロピル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸ギ酸塩、実施例35(180mg、0.275mmol)のMeCN(3ml)溶液に加えた。該反応物を室温で1時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を、MeCN(×2)から共沸させると、橙色の固体を与えた。このようにして得られた固体を、1:1 MeCN:水に溶解させ、次いで凍結乾燥させると、黄色の固体を与えた。凍結乾燥した固体を、超音波処理でMeCN(1ml)中に懸濁させた。生じた懸濁液を、沈降させ、次いで上清をピペットを用いてデカンテーションで除去した。本トリチュレーションプロセスを、もう一度繰り返し、次いで固体を、真空下で乾燥させると、生成物を橙色の固体として与えた(110mg、75%)。

【化 4 3 6】

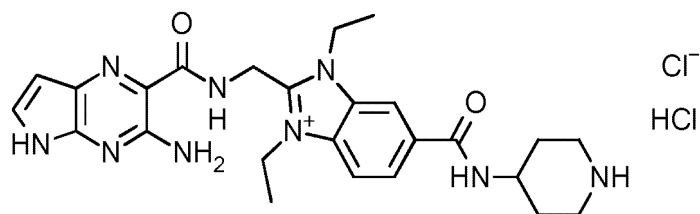
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 9.73 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 9.18 – 9.08 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.23 – 8.12 (m, 2H), 8.05 – 7.81 (m, 3H), 7.59 – 7.46 (m, 1H), 7.46 – 6.95 (m, 1H), 6.48 – 6.38 (m, 1H), 5.21 – 5.02 (m, 2H), 4.87 – 4.62 (m, 4H), 3.47 – 3.27 (m, 2H + HDO), 2.98 – 2.81 (m, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.54 – 1.36 (m, 6H).

LC/MS(システムD): m/z (ESI+)=464 [M^+]、 R_t =1.17分、UV純度=100%。

【0 4 6 9】

(実施例40 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[(ピペリジン-4-イル)カルバモイル]-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 4 3 7】



HClのジオキサン溶液(4.0M、0.37ml、1.5mmol)を、2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-[(1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}カルバモイル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムプロミド、実施例36(210mg、0.313mmol)のMeCN(3ml)溶液に加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いでMeCN(×2)と共沸させた。残渣を、MeCN:水に再溶解させ、次いで凍結乾燥させた。このようにして得られた物質を、超音波処理でMeCN(1ml)に懸濁させた。上清をデカンテーションで除去し、次いで該プロセスを、さらなるMeCN(1ml)を用いて繰り返した。このようにして得られた固体を、真空下で乾燥させると、生成物を橙色の固体として与えた(85mg、48%)。

【化 4 3 8】

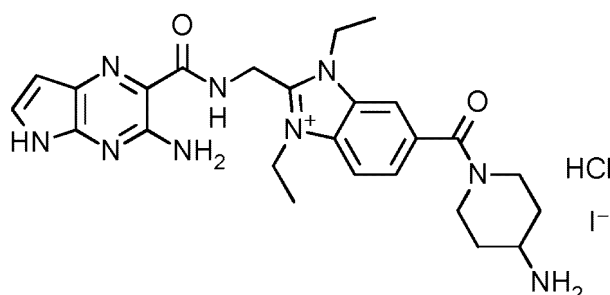
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.55 (s, 1H), 9.73 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 9.00 – 8.80 (m, 3H), 8.63 (s, 1H), 8.24 – 8.09 (m, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.47 – 6.91 (m, 1H), 6.46 – 6.37 (m, 1H), 5.16 – 5.04 (m, 2H), 4.82 – 4.66 (m, 4H), 4.20 – 4.04 (m, 1H), 3.56 – 3.19 (m, 2H + HDO), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.52 – 1.36 (m, 6H).

LC/MS(システムD): m/z (ESI+)=490 [M^+]、 R_t =1.34分、UV純度=100%。

【 0 4 7 0】

(実施例41 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(4-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-イウム塩酸塩ヨードの合成)

【化 4 3 9】



HClのジオキサン溶液(4.0M、0.25ml、1.0mmol)を、2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(4-[(tert-ブトキシ)カルボニル]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-イウムブロミド、実施例37(135mg、0.201mmol)のMeCN(3ml)溶液に加えた。反応混合物を、室温で20分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を、MeCN($\times 2$)から共沸させ、次いで水に再溶解させ、凍結乾燥させると、生成物を橙色の固体として与えた(123mg、99%)。

【化 4 4 0】

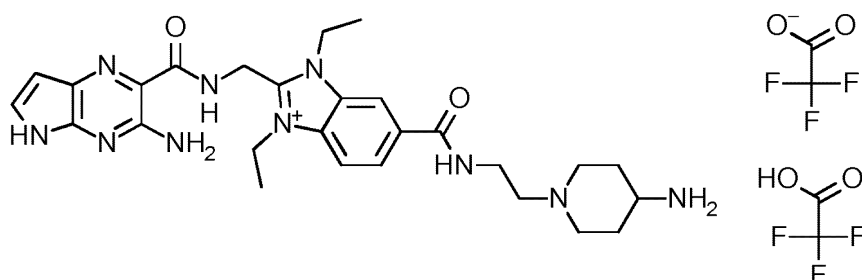
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.55 (s, 1H), 9.73 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.99 – 8.76 (m, 3H), 8.62 (s, 1H), 8.25 – 8.10 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 3.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.47 – 6.37 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.74 (m, 4H), 4.12 (m, 1H), 3.40 – 3.25 (m, 2H + HDO), 3.14 – 2.94 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.43 (m, 6H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=490 [M^+]、 R_t =0.98分、UV純度=97%。

【 0 4 7 1】

(実施例42 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-{[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)エチル]カルバモイル}-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酢酸塩の合成)

【化 4 4 1】



HClのジオキサン溶液(4.0M、1.6ml、6.4mmol)を、ジオキサン(4ml)中の2-[(3-アミノ-

10

20

30

40

50

5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド}メチル]-6-{[2-(4-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)エチル]カルバモイル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩、実施例38(99%、250mg、0.36mmol)の懸濁液に加えた。生じた混合物を、室温で30分間攪拌し、次いで40℃に45分間加熱した。MeCN(10ml)を加え、次いで反応物を、40℃で45分間加熱し、次いで真空下で濃縮した。残渣をジオキサン(4ml)中に懸濁させ、次いでHClのジオキサン溶液(4.0M、1.6ml、6.4mmol)を加えた。MeOHを、懸濁液が均質な溶液となるまで滴加した。生じた溶液を室温で1時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を、超音波処理でMeCN(15ml)中に懸濁させ、次いで固体を、沈降させた。上清を、ピペットを用いてデカンテーションで除去し、次いでトリチュレーションプロセスを繰り返した(×3)。残った固体を、真空下で乾燥させ、次いで、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、2CV;0~20%、20CV;20~30%、2CV;30~100%、2CV;100%、2CVを用いてMeCN:水+0.1%TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮した。残渣を、水:MeCN(9:1)に再溶解させ、次いで凍結乾燥させると、生成物を橙色の固体として与えた(190mg、68%)。

【化 4 4 2】

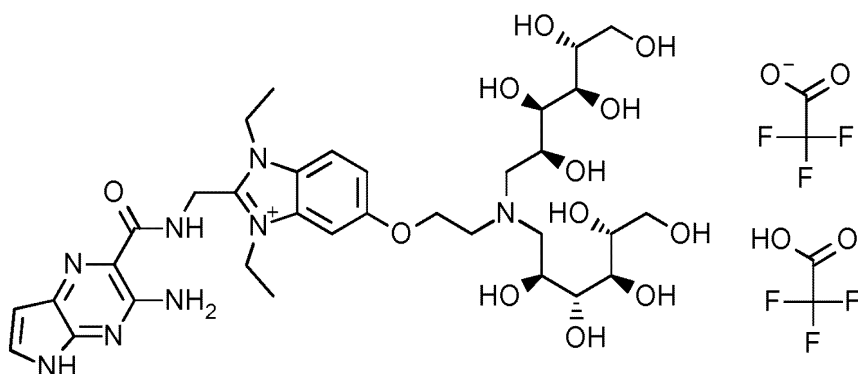
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.55 (s, 1H), 9.73 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 9.25 – 9.11 (m, 3H), 8.95 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.79 – 8.65 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 – 8.15 (m, 2H), 7.80 – 6.80 (m, 2H), 6.42 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.77 – 4.68 (m, 4H), 3.65 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 12.5 Hz, 3H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 2.94 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.20 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.81 – 1.68 (m, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 6H).

LC/MS(システムD): m/z (ESI+)=533[M⁺], Rt=1.31分、UV純度=99%。

【 0 4 7 2 】

(実施例43 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)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-イウムトリフルオロ酢酸トリフルオロ酢酸塩の合成)

【化 4 4 3】



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、中間体89(70%、1.53g、1.53mmol)、(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-イミダゾール-1-イル-メタノン、中間体4(734mg、3.22mmol)、及びイミダゾール塩酸塩(336g、3.22mmol)のDMF(14ml)溶液を、室温で44時間攪拌した。追加の(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-イミダゾール-1-イル-メタノン、中間体4(150mg、0.657mmol)を加え、次いで反応物を、さらに72時間室温で攪拌したままとした。反応混合物を水(30ml)で希釈し、ろ過した。固体を、水(2×10ml)で十分にすすいだ。ろ液を、真空下で濃縮し、褐色/黄色の油とした。粗製の物質を、C18(60g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10~18%

、15CV;18～25%、2CV;25～30%、1CV;30%、1CV;30～36%、1CV;36～40%、1CV;40～100%、4CV;100%、1CVを用いてMeCN:水+0.1%TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、黄色の固体を与えた(524mg)。このようにして得られた物質の試料(120mg)を、HPLC(方法D)によってさらに精製した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、橙色の固体を与えた(54mg)。このようにして得られた物質を、C18(60g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、7CV;0～20%、17CV;20%、3CV;20～100%、3CV;100%、1CVを用いてMeCN:水+0.1%TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、生成物を橙色の固体として与えた(14mg、1%)。

【化444】

10

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.76 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 4.57 (s (br), 2H), 4.22 (s (br), 2H), 4.01 – 3.41 (m, 16H), 1.58 – 1.51 (m, 6H).

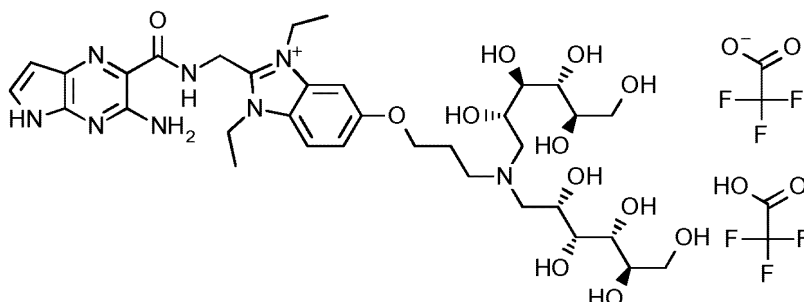
LC/MS(システムD): m/z (ESI+)=751 [M^+]、 R_t =1.42分、UV純度=98%。

【0473】

(実施例44 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)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-イウムトリフルオロ酢酸トリフルオロ酢酸塩の合成)

20

【化445】



30

DMF(2.5ml)中の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、中間体93(80%、200mg、0.24mmol)、2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体4(95%、120mg、0.50mmol)、及び1H-イミダゾール塩酸塩(1:1)(52mg、0.50mmol)の混合物を、室温で64時間撹拌した。反応混合物を水(5ml)で希釈し、次いで固体を、ろ過によって回収し、水(2×5ml)で洗浄した。合わせたろ液を真空下で濃縮すると、粗生成物を黄色/褐色の油として与えた。粗製の物質を、C18(60g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、2CV;10～19%、11CV;19～25%、3CV;25～100%、2CV;100%、1CVを用いてMeCN:水+0.1%TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(40mg、15%)。

40

【化446】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 6.46 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.78 (q, $J = 7.3$ Hz, 4H), 4.38 – 4.30 (m, 2H), 4.25 (s (br), 2H), 3.86 (s, 2H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 3.74 – 3.51 (m, 10H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 2.38 (s (br), 2H), 1.56 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

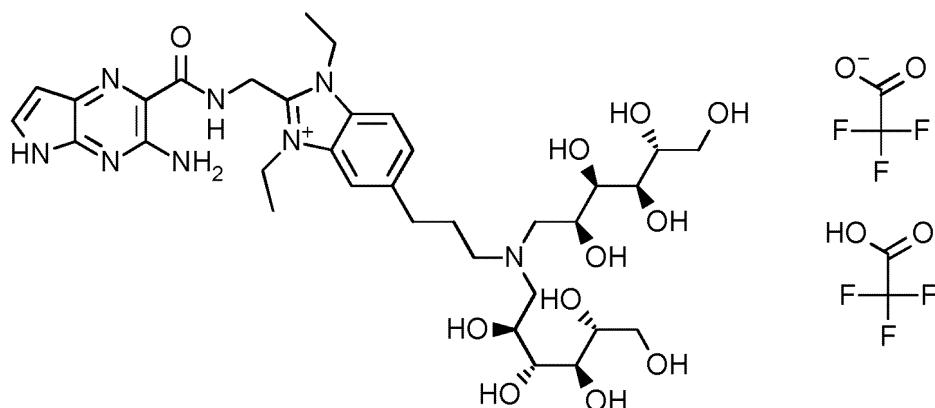
50

LC/MS(システムD): m/z (ESI+)=765[M⁺]、 R_t =1.36分、UV純度=95%。

【0474】

(実施例45 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)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}プロピル)-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酢酸塩の合成)

【化447】



10

工程1: MeOH(30ml)中の、2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(3-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-イウム塩 20
酸塩クロリド、実施例29(350mg、0.55mmol)、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(571mg、2.13mmol)、及びAcOH(122 μ l、2.13mmol)の混合物を、室温で0.5時間撹拌した。NaCNBH₃(134mg、2.13mmol)を加えた。生じた混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物に、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(591mg、2.20mmol)、及びNaCNBH₃(138mg、2.20mmol)を再添加し、次いで室温でさらに24時間撹拌したままとした。反応混合物に、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(295mg、1.10mmol)、及びNaCNBH₃(69mg、1.1mmol)を再添加し、次いで室温でさらに96時間撹拌したままとした。飽和NaHCO₃水溶液(30ml)を、5分かけて滴加し、次いで生じた懸濁液を、超音波処理し、ろ過した。集めた固体を、水(20ml)で洗浄し、次いで真空下で乾燥させた。このようにして得られた粗製の固体を、C18 30
(60g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、2CV;0~100%、12CV;100~5%、2CVを用いて、MeCN:水により溶離した。次いで、該カラムを、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、2CV;0~50%、8CV;50%、3CV;50~100%、5CVを用いて、MeCN:水、+0.1%TFAでさらに溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、保護された生成物を黄色の油として与えた(85mg)。工程2: 2.0M HCl水溶液(0.53ml)を、工程1からの中間体、2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-5-(3-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-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)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨージド(80%、70mg、0.053mmol)のEtOH:水(1:1、2ml)溶液に加えた。反応混合物を、4時間室温で撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。粗製の物質を、分取HPLC(方法E)によって精製 40
した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(20mg、2工程通算で38%)。

【化448】

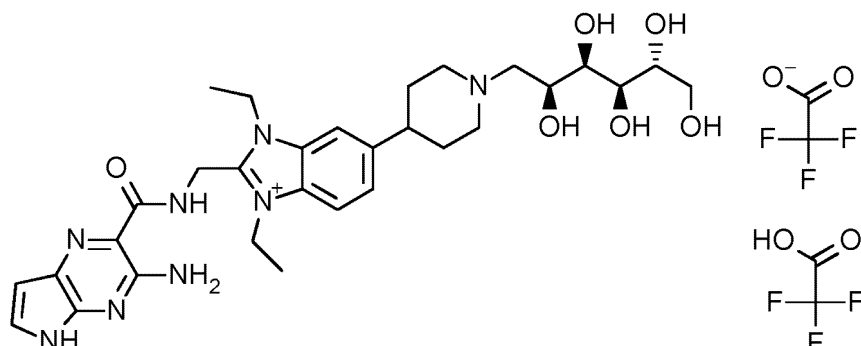
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 2H), 4.82 – 4.76 (m, 4H), 4.21 – 4.10 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 11.0, 3.4 Hz, 2H), 3.75 – 3.62 (m, 6H), 3.52 – 3.37 (m, 4H), 3.10 – 2.92 (m, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.57 (q, J = 7.1 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 7.3 Hz, 2H).

50

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=749[M⁺]、Rt=1.43分、UV純度=98%。

【0475】

(実施例46 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-{1-[(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}-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酢酸塩の合成)
【化449】



10

2.0M HCl水溶液(4.7ml、9.4mmol)を、2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-{1-[(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}-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99(390mg、0.470mmol)の水(3ml)溶液に加えた。生じた溶液を、5分間超音波処理し、次いで室温で1.5時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いでC18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、2CV;0~6%、4CV;6~13%、4CV;13~25%、8CV;25~42%、2CV;42~52%、1CV;52~100%、1CV;100%、2CVを用いてMeCN:水+0.1%TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(120mg、30%)。

20

【化450】

¹H NMR (250 MHz, 353 K, DMSO-*d*₆中 5%のD₂O) δ 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.75–4.60 (m, 4H), 4.18–4.10 (m, 1H), 3.77–3.41 (m, 8H), 3.36–3.00 (m, 4H + HDO), 2.11 (s, 4H), 1.44 (dt, *J* = 7.1, 3.5 Hz, 6H).

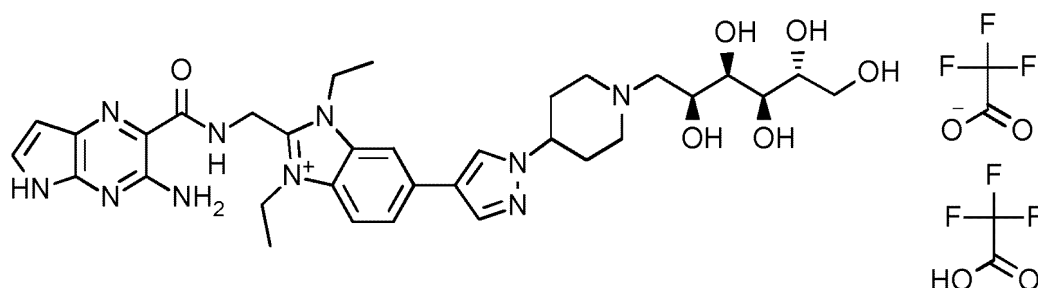
30

LC/MS(システムC): m/z (ESI+)=611[M⁺]、Rt=0.91分、UV純度=100%。

【0476】

(実施例47 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-{1-[(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}-1H-ピラゾール-4-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酢酸塩の合成)
【化451】

40



工程1:2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-

50

3-イウム塩酸塩ヨージド、実施例31(360mg、0.53mmol)のMeOH(20ml)溶液、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(417mg、1.55mmol)、及びAcOH(89 μ l、1.56mmol)を、室温で20分間撹拌した。NaCNBH₃(98mg、1.56mmol)を加え、次いで生じた混合物を室温で48時間撹拌した。反応物に、4,6-O-ベンジリデン-D-グルコピラノース(142mg、0.53mmol)、及びAcOH(81 μ l、0.53mmol)を再度添加し、次いで反応物を、室温でさらに4時間撹拌した。飽和NaHCO₃水溶液(40ml)を、5分間かけて滴加し、次いで生じた懸濁液をろ過した。集めた固体を、水(40ml)で洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、保護された中間体を黄色の固体として与えた。工程2:HCl水溶液(2.0M、10ml、20mmol)を、工程1からの中間体、2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(1-{1-[(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}-1H-ピラゾール-4-イル)-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(70%、275mg、0.251mmol)の水(5ml)溶液に加えた。反応物を、室温で5分間撹拌し、次いでTHF(5ml)を加えた。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、3CV;2~10%、2CV;10~21%、3CV;21~42%、1CV;42~50%、1CVを用いて、MeCN:水により溶離した。次いで、該カラムを、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、2CV;0~10%、4CV;10~29%、1CV;29~57%、1CV;29~57%、1CV;100%、2CVを用いて、MeCN:水+0.1%ギ酸で溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、黒色のゴム質を与えた(280mg)。このようにして得られた物質を、分取HPLC(方法E)によってさらに精製した。所望のフラクションを合わせ、次いで凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(18mg、8%)。

【化452】

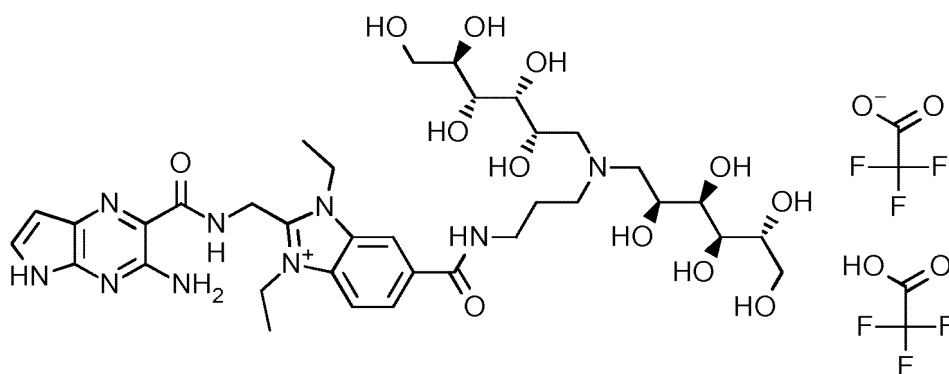
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.53 (s, 1H), 9.72 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.57-8.43 (m, 1H), 8.45 (s, 0.75 H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.81 (d, *J* = 45.4 Hz, 1H), 4.69 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H), 4.61 (s, 2H), 4.54-4.38 (m, 2H), 4.09-3.95 (m, 1H), 3.73-3.57 (m, 4H), 3.56-3.39 (m, 4H), 3.28-3.13 (m, 5H), 2.34-2.20 (m, 2H), 1.43 (dt, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 6H).

LC/MS(システムC):*m/z*(ESI+)=677[M⁺]、*R*_t=1.20分、UV純度=100%。

【0477】

(実施例48 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(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}プロピル)カルバモイル]-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酢酸塩の合成)

【化453】



2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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、実施例34(200mg、0.410m

mol)、及びCDI(100mg、0.614mmol)のDMF(2ml)溶液を、室温で4時間撹拌した。生じた溶液を、(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、中間体104(234mg、0.490mmol)に加え、DMF(2×1ml)を用いて反応フラスコ内にすすぎ入れた。生じた溶液を室温で18時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、2CV;5~25%、11CV;25%、2CV;25~34%、1CV;34~100%、2CV;100%、1CVを用いてMeCN:水+0.1%TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(160mg、38%)。

(ppm):

【化454】

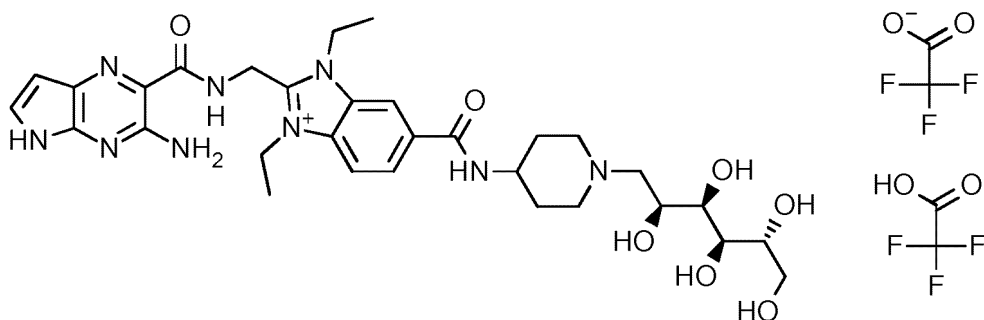
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.19 – 5.10 (m, 2H), 4.94 – 4.74 (m, 4H + HDO), 4.26 – 4.15 (m, 2H), 3.88 – 3.81 (m, 2H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.73 – 3.38 (m, 14H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 1.67 – 1.51 (m, 6H).

LC/MS(システムD): m/z (ESI+)=792 [M^+]、 R_t =1.24分、UV純度=100%。

【0478】

(実施例49 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-({1-[(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}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酢酸塩の合成)

【化455】



DMF(8ml)中の2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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、実施例34(150mg、0.31mmol)、及びCDI(75mg、0.46mmol)の混合物を、1時間室温で撹拌し、次いで(2R,3R,4R,5S)-6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ヘキサン-1,2,3,4,5-ペンツール二塩酸塩、中間体109(140mg、0.42mmol)を加えた。反応物を、室温で64時間撹拌したままとし、次いで真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、2CV;0~8%、6CV;8~9%、1CV;9~20%、5CV;20~25%、2CV;25~44%、3CV;44~51%、1CV;51~100%、1CV;100%、1CVを用いてMeCN:水+0.1%TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(46mg、17%)。

【化456】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ 中 5%の D_2O) δ 8.37 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.46 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.75 – 4.61 (m, 4H), 4.19 – 3.97 (m, 2H), 3.68 – 3.30 (m, 8H), 3.20 – 2.99 (m, 3H) (m, 3H), 2.19 – 1.74 (m, 4H), 1.40 (dt, J = 15.9, 7.4 Hz, 6H).

10

20

30

40

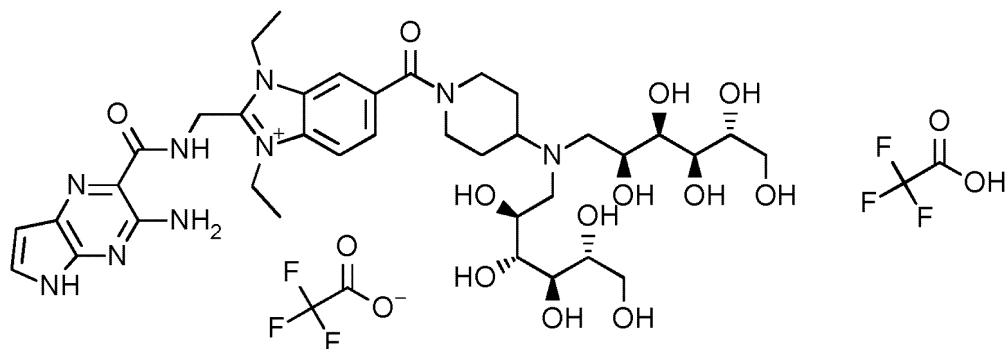
50

LC/MS(システムD): m/z (ESI+)=654[M⁺]、Rt=1.38分、UV純度=100%。

【0479】

(実施例50 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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酢酸塩の合成)

【化457】



10

2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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-イウムプロミド、実施例34(210mg、0.43mmol)、及びCDI(105mg、0.65mmol)のDMF(2ml)溶液を、室温で1.5時間撹拌した。反応混合物を、(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-ペントール二塩酸塩、中間体112(260mg、0.52mmol)に加えた。反応混合物を、室温で16時間撹拌したままとし、次いで真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、2CV;5~12%、6CV;12%、3CV;12~20%、6CV;20~51%、3CV;25~93%、2CVを用いてMeCN:水+0.1%TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(114mg、25%)。

20

【化458】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.54 (s, 1H), 9.74 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.34 – 8.07 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.32 – 7.06 (m, 2H), 6.46 – 6.38 (m, 1H), 5.64 – 5.44 (m, 2H), 5.14 – 5.02 (m, 2H), 4.94 – 4.33 (m, 12H), 4.12 – 3.93 (m, 2H), 3.90 – 3.78 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 2H), 3.33 (15H + HDO), 2.95 – 2.74 (m, 1H), 2.27 – 1.55 (m, 4H), 1.49 – 1.36 (m, 6H).

30

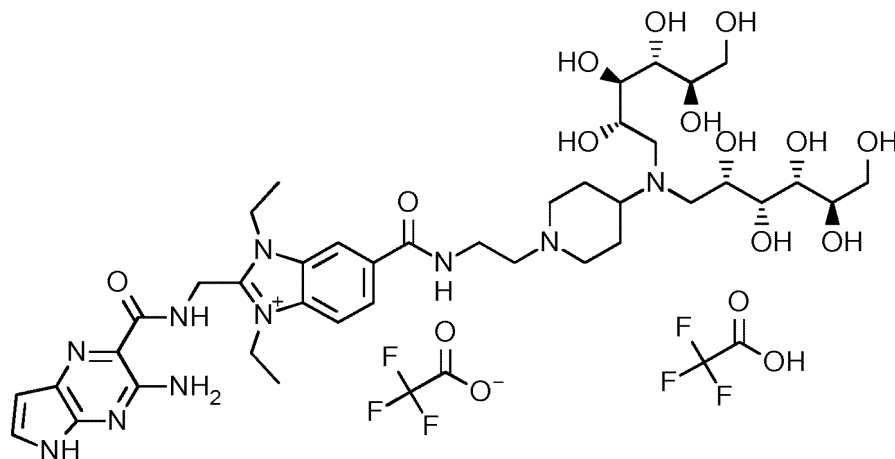
LC/MS(システムD): m/z (ESI+)=818[M⁺]、Rt=1.33分、UV純度=100%。

【0480】

(実施例51 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-{[2-(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-イル)エチル]カルバモイル}-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酢酸塩の合成)

40

【化 4 5 9】



10

2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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-イウムプロミド、実施例34(210mg、0.43mmol)、及びCDI(98mg、0.60mmol)のDMF(5ml)溶液を、室温で45分間撹拌した。生じた溶液を、(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-ペントール三塩酸塩、中間体116(88%、500mg、0.76mmol)に加え、DMF(0.5ml)を用いてフラスコにすぎ入れた。得られた反応混合物を、室温で64時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いでC18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、2CV;0~20%、20CV;20%、2CV;20~100%、2CV;100%、2CVを用いてMeCN:水+0.1%TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(216mg、46%)。

20

【化 4 6 0】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.93-4.84 (m, 4H + HDO), 4.22 (s, 2H), 4.10 – 3.63 (m, 16H), 3.55 – 3.38 (m, 5H), 3.22 – 3.05 (m, 2H), 2.50 – 2.09 (m, 4H), 1.68 – 1.56 (m, 6H)。

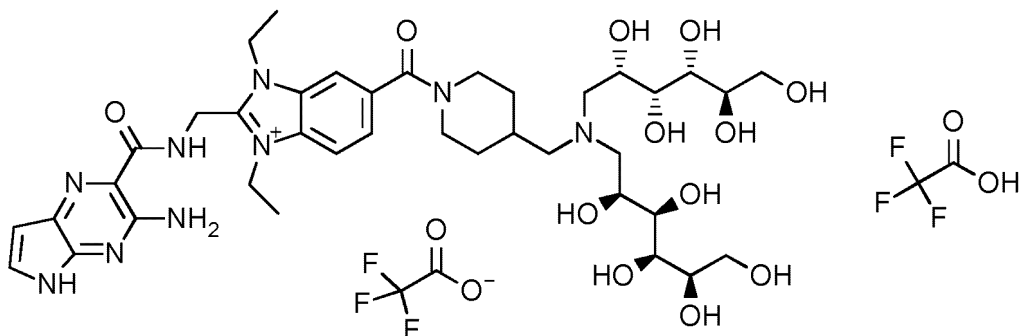
30

LC/MS(システムD): m/z (ESI+)=431.5 [$(\text{M}^+)+\text{H}^+$]、 $R_t=1.31$ 分、UV純度=100%。

【0 4 8 1】

(実施例52 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-5-[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]-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酢酸塩の合成)

【化 4 6 1】



40

2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-カルボキシ

50

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、実施例34(196mg、0.402mmol)、及びCDI(98mg、0.60mmol)のDMF(1.5ml)溶液を、室温で3.5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)メチル]アミノ}ヘキササン-1,2,3,4,5-ペントール二塩酸塩、中間体121(93%、248mg、0.448mmol)を加え、次いで反応物を、室温で16時間撹拌したままとした。反応混合物を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、1.5CV;5~25%、10.5CV;25%、2CV;25~34%、1CV;34~100%、2CV;100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+0.1%TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(72mg、17%)。

【化462】

10

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.55 (s, 1H), 9.75 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.20 – 8.09 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.48 – 6.38 (m, 1H), 5.73 – 5.48 (m, 2H), 5.18 – 5.01 (m, 2H), 4.97 – 4.40 (m, 13H), 4.09 – 3.87 (m, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 3.65 – 3.06 (m, 16H), 2.97 – 2.73 (m, 1H), 2.27 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 1.52 (m, 2H), 1.52 – 1.36 (m, 6H), 1.35 – 1.13 (m, 2H).

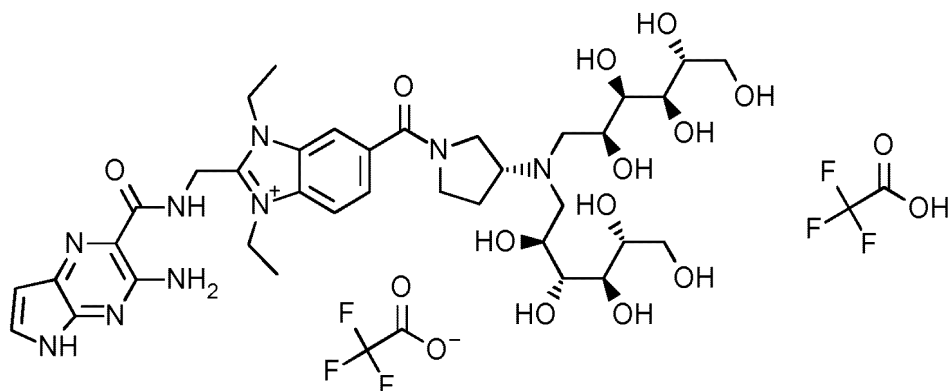
LC/MS(システムD):*m/z*(ESI⁺)=832[M⁺]、*R*_t=1.33分、UV純度=99%。

【0482】

(実施例53 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-*b*]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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]-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酢酸塩の合成)

20

【化463】



30

DMF(2ml)中の2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-*b*]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、実施例34(200mg、0.410mmol)、及びCDI(100mg、0.61mmol)の懸濁液を、室温で1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][(3R)-ピロリジン-3-イル]アミノ}ヘキササン-1,2,3,4,5-ペントール二塩酸塩、中間体123(83%、289mg、0.492mmol)を加え、次いで反応物を、室温で64時間撹拌したままとした。反応混合物を窒素流下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、2CV;2~25%、15CV;25~100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮し、次いで凍結乾燥させると、黄色の固体を与えた(140mg)。このようにして得られた物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、1CV;2~20%、10CV;20~100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮し、次いで凍結乾燥させると、黄色の固体を与えた(65mg、15%)。

40

50

【化 4 6 4】

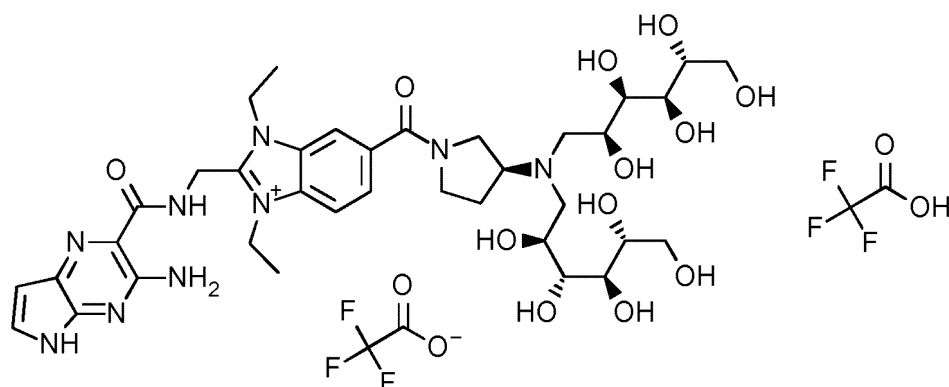
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.54 (s, 1H), 9.74 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 9.33 – 8.80 (m, 1H), 8.29 – 8.21 (m, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 1H), 7.85 – 7.76 (m, 1H), 7.53 (dd, $J = 3.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.39 – 7.05 (m, 2H), 6.42 (dd, $J = 3.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.62 – 5.21 (m, 2H), 5.09 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.94 – 3.45 (m, 33H), 2.34 – 2.04 (m, 2H), 1.46 – 1.35 (m, 6H).

LC/MS(システムD): $m/z(\text{ESI}^+) = 804[\text{M}^+]$ 、 $R_t = 1.27$ 分、UV純度=98%。

【0 4 8 3】

(実施例54 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(3S)-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]-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酢酸塩の合成)

【化 4 6 5】



DMF(2ml)中の2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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、実施例34(200mg、0.410mmol)、及びCDI(100mg、0.61mmol)の懸濁液を、室温で1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][(3S)-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125(240mg、0.492mmol)を加え、次いで反応物を、室温で16時間撹拌したままとした。反応混合物を窒素流下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、2CV;2~20%、10CV;20~100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮し、次いで凍結乾燥させると、黄色の固体を与えた(140mg)。このようにして得られた物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、1CV;2~20%、10CV;20~100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮し、次いで凍結乾燥させると、黄色の固体を与えた(232mg、54%)。

【化 4 6 6】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 9.79 – 9.68 (m, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.12 – 4.97 (m, 2H), 4.77 – 4.59 (m, 4H), 4.41 – 4.19 (m, 1H), 4.13 – 3.95 (m, 2H), 3.79 – 3.20 (m, 17H), 2.47 – 2.34 (m, 2H), 2.29 – 2.12 (m, 1H), 1.45 – 1.32 (m, 6H).

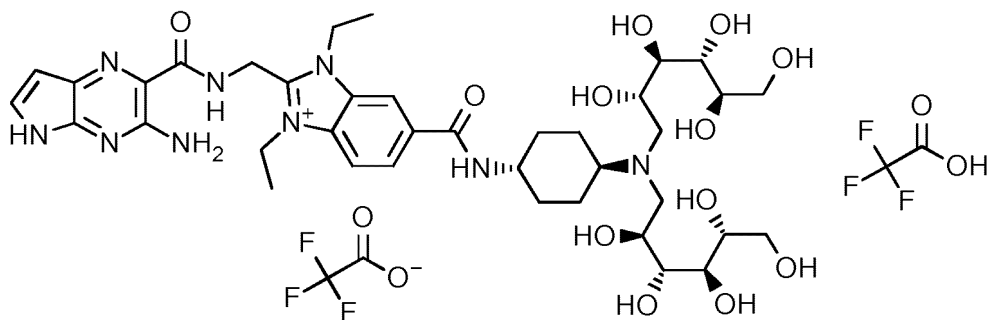
LC/MS(システムD): $m/z(\text{ESI}^+) = 804[\text{M}^+]$ 、 $R_t = 1.27$ 分、UV純度=99%。

【0 4 8 4】

(実施例55 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[(1r,4r)-4-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]

ル]アミノ}シクロヘキシル]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酢酸塩の合成)

【化 4 6 7】



DMF(4ml)中の2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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、実施例34(400mg、0.819mmol)、及びCDI(199mg、1.23mmol)の懸濁液を、室温で1時間攪拌した。(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][(1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル]アミノ}ヘキサノ-1,2,3,4,5-ペントール二塩酸塩、中間体127(90%、550mg、0.960mmol)を加え、次いで反応物を、室温で16時間攪拌したままとした。反応混合物を窒素流下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、2CV;2~25%、15CV;25~100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮すると、黄色/橙色の固体を与えた(292mg)。このようにして得られた物質を、水(3ml)に溶解させ、次いで一定分量(1ml)を、C4(12g)のカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、2CV;5~22%、10CV;22~100%、2CV、100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。第2の一定分量(1ml)を、シアノカラム(13g)のカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、2CV;2~4%、2CV;4~8%、2CV;8~100%、2CV、100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。さらなる一定分量(1ml)を、C18(12g)のカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、2CV;2~15%、11CV;15~20%、1CV;20~100%、2CV、100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。3回のカラムからの所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮し、次いで凍結乾燥させると、2バッチの黄色の固体を与えた(77mg及び163mg)。このようにして得られた双方のバッチの固体を、C18(12g)のカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、2CV;2~15%、10CV;15~100%、2CV、100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。双方のカラムから得た所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮し、次いで凍結乾燥させると、黄色の固体を与えた(53mg)。このようにして得られた物質を、以下の条件:固定相:XSelect CSH C18 30×100mm、5µm;検出UV220nm;移動相A:水+0.1%TFA;B:MeCN+0.1%TFA;グラジエント:18分間で1~15%の溶媒B;流速:42ml/分下でのHPLC精製によってさらに精製した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮し、次いで凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(26mg、3.0%)。

【化 4 6 8】

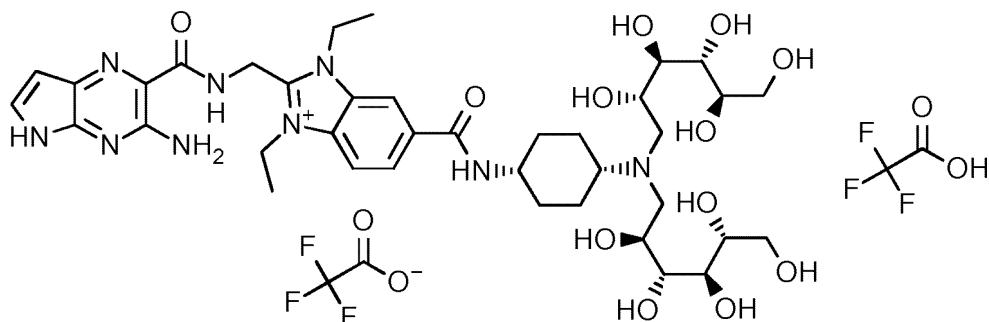
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 9.73 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.65 – 8.54 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.49 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.79 – 4.62 (m, 4H), 4.29 – 3.76 (m, 6H), 3.56 – 3.10 (m, 11H), 2.23 – 1.56 (m, 7H), 1.50 – 1.32 (m, 8H).

LC/MS(システムD): m/z (ESI⁺)=832[M⁺]、 R_t =1.38分、UV純度=99%。

【 0 4 8 5 】

(実施例56 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[(1s,4s)-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}シクロヘキシル]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酢酸塩の合成)

【 化 4 6 9 】



10

DMF(1.5ml)中の2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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、実施例34(185mg、0.379mmol)、及びCDI(92mg、0.57mmol)の懸濁液を室温で2時間撹拌した。反応混合物を、(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][(1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル]アミノ}ヘキサン-1,2,3,4,5-ペンツール、中間体132(210mg、0.475mmol)に加え、DMF(1ml)中ですすいだ。反応物を室温で16時間撹拌したままとした。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、2CV;2~20%、15CV;20~100%、2CV;100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、黄色の固体を与えた(42mg)。このようにして得られた物質の試料(31mg)を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、2CV;2~20%、10CV;20~100%、2CV;100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮し、次いで凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(30mg、7.4%)。

20

30

【 化 4 7 0 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.59 – 11.50 (m, 1H), 9.74 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.53 (dd, *J* = 3.7, 2.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.02 (m, 2H), 6.45 – 6.40 (m, 1H), 5.77 – 5.47 (m, 2H), 5.19 – 5.07 (m, 2H), 5.01 – 3.68 (m, 25H), 3.26 – 3.12 (m, 4H), 2.14 – 1.36 (m, 16H).

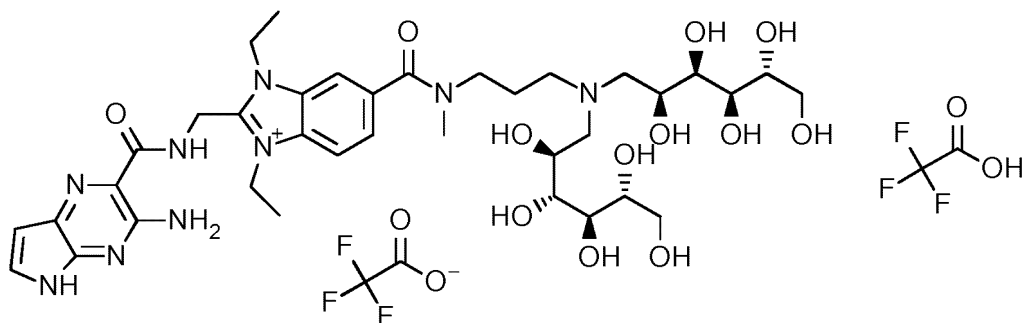
LC/MS(システムD):*m/z*(ESI⁺)=832[M⁺], R_t=1.38分、UV純度=99%。

【 0 4 8 6 】

(実施例57 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(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}プロピル)(メチル)カルバモイル]-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酢酸塩の合成)

40

【化 4 7 1】



10

DMF(2ml)中の2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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-イウムプロミド、実施例34(200mg、0.410mmol)、及びCDI(100mg、0.61mmol)の懸濁液を、室温で1時間撹拌した。(2R,3R,4R,5S)-6-{[3-(メチルアミノ)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-ペントール二塩酸塩、中間体134(241mg、0.492mmol)を加え、次いで反応物を、室温で16時間撹拌したままとした。反応混合物を窒素流下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、2CV;2~20%、10CV;20~100%、2CV;100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮し、次いで凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(35mg、8.0%)。

20

【化 4 7 2】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 9.79 – 9.71 (m, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 2H), 7.74 – 7.59 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.13 – 4.98 (m, 2H), 4.80 – 4.63 (m, 4H), 4.09 – 3.81 (m, 2H), 3.66 – 3.14 (m, 17H), 3.05 – 2.85 (m, 3H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 2.13 – 1.83 (m, 2H), 1.47 – 1.33 (m, 6H).

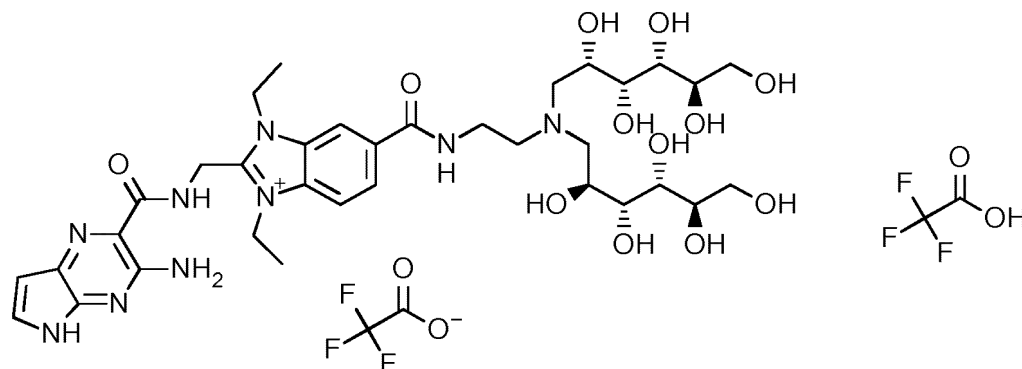
LC/MS(システムD):*m/z*(ESI⁺)=806[M⁺]、*R*_t=1.30分、UV純度=97%。

【0 4 8 7】

30

(実施例58 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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]-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酢酸塩の合成)

【化 4 7 3】



40

DMF(3ml)中の2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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-イウムプロミド、実施例34(200mg、0.410mmol)、及びCDI(100mg、0.61mmol)の懸濁液を、室温で1.5時間撹拌した。生じた溶液を、(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、中間体136(94%、227mg

50

、0.462mmol)に加え、DMF(1.5ml)を用いてフラスコにすすぎ入れた。該反応物を室温で16時間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、2CV;5~25%、10.5CV;25%、2CV;25~34%、1CV;34~100%、2CV;100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮し、次いで凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(101mg、24%)。

【化474】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.51–8.43 (m, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.19–5.08 (m, 2H), 4.86–4.75 (m, 4H), 4.29–4.19 (m, 2H), 3.99–3.47 (m, 18H), 1.67–1.49 (m, 6H).

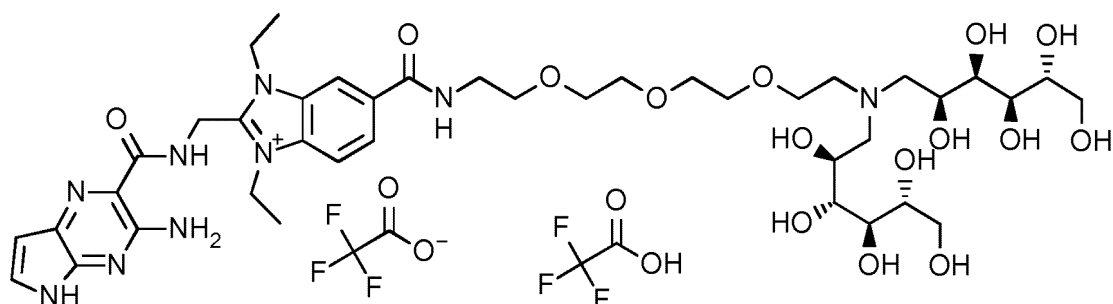
10

LC/MS(システムD):*m/z*(ESI⁺)=778[M⁺]、*R*_t=1.32分、UV純度=98%。

【0488】

(実施例59 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-*b*]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-5-[(14*S*,15*R*,16*R*,17*R*)-14,15,16,17,18-ペンタヒドロキシ-12-[(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]-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}-1*H*-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酢酸塩の合成)

【化475】



20

CDI(99mg、0.61mmol)を、DMF(1.5ml)中の2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-*b*]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-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムブロミド、実施例34(217mg、0.444mmol)の懸濁液に加えた。反応物を室温で4時間攪拌したままとし、次いで(14*S*,15*R*,16*R*,17*R*)-1-アミノ-12-[(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]-3,6,9-トリオキサ-12-アザオクタデカン-14,15,16,17,18-ペンツール二塩酸塩、中間体141(96%、289mg、0.467mmol)に加え、DMF(1ml)を用いてすすぎ入れた。該反応物を室温で16時間攪拌した。粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、2CV;2~6%、3CV;6%、1CV;6~13%、6CV;13%、5CV;13~20%、5CV;20%、2CV;20~100%、2CV;100%、1CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、黄色の固体を与えた(101mg)。このようにして得られた物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、1.5CV;2~10%、3CV;10~12%、1CV;12%、6CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(77mg、15%)。

30

40

【化 4 7 6】

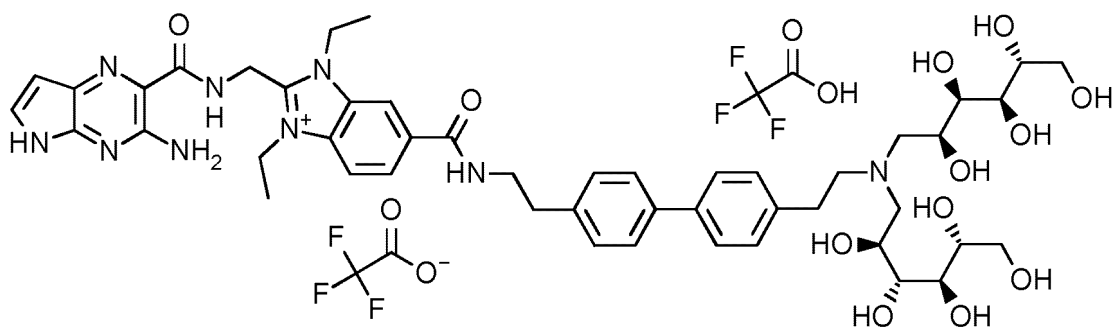
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.58 – 11.46 (m, 1H), 9.73 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.85 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 – 8.03 (m, 3H), 7.52 (dd, $J = 3.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.33 – 7.12 (m, 2H), 6.42 (dd, $J = 3.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.50 – 5.28 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.90 – 4.62 (m, 5H), 4.61 – 4.34 (m, 5H), 4.03 – 3.90 (m, 2H), 3.81 – 3.33 (m, 33H), 1.50 – 1.34 (m, 6H).

LC/MS(システムD): m/z (ESI $^+$)=910[M $^+$], R_t =1.50分、UV純度=99%。

【 0 4 8 9】

(実施例60 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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)-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酢酸塩の合成)

【化 4 7 7】



CDI(93mg、0.57mmol)を、DMF(1.5ml)中の2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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、実施例34(187mg、0.38mmol)の懸濁液に加えた。反応物を、室温で5時間撹拌したままとし、次いで(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146(94%、459mg、0.672mmol)、及びDMF(0.5ml)を加えた。反応物を室温でさらに17時間撹拌したままとした。粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、2CV;2~9%、6CV;9%、3CV;9~16%、6CV;16~17%、1CV;17%、16CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(156mg、33%)。

【化 4 7 8】

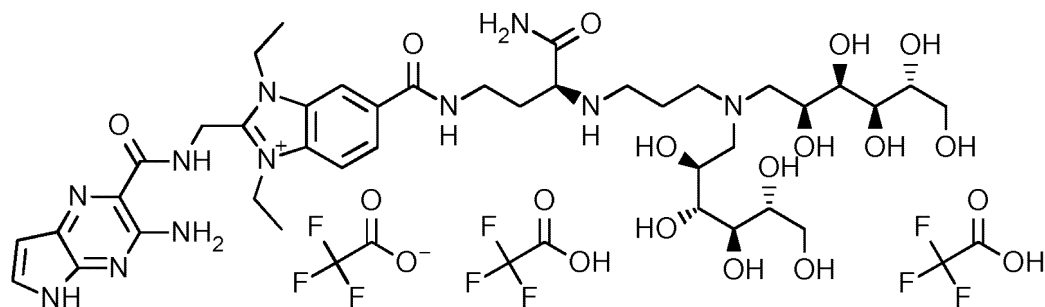
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.61 – 11.47 (m, 1H), 9.73 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.92 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.82 – 8.65 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 – 8.09 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 4H), 7.52 (dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.41 – 7.03 (m, 6H), 6.42 (dd, $J = 3.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.70 – 5.30 (m, 2H), 5.17 – 5.00 (m, 3H), 4.77 – 4.67 (m, 5H), 4.14 – 4.00 (m, 4H), 3.75 – 3.25 (m, 22H + HDO), 3.10 – 3.01 (m, 2H), 2.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 6H).

LC/MS(システムD): m/z (ESI $^+$)=480[(M+H) $^{2+}$], R_t =1.50分、UV純度=99%。

【 0 4 9 0】

(実施例61 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(3S)-3-[(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}プロピル)アミノ]-3-カルバモイルプロピル]カルバモイル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムビス(トリフルオロ酢酸)トリフルオロ酢酸塩の合成)

【化 4 7 9】



10

DMF(2ml)中の2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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-イウムプロミド、実施例34(200mg、0.410mmol)、及びCDI(100mg、0.614mmol)の懸濁液を、室温で1.5時間攪拌し、次いで(2S)-4-アミノ-2-[(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}プロピル)アミノ]ブタンアミド三塩酸塩、中間体154(91%、323mg、0.480mmol)に加え、DMF(1ml)を用いてすすぎ入れた。該反応物を室温で16時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、2CV;5~25%、10.5CV;25%、2CV;25~34%、1CV;34~100%、1CV;100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O+TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、真空下で濃縮し、次いで凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(95mg、18%)。

20

【化 4 8 0】

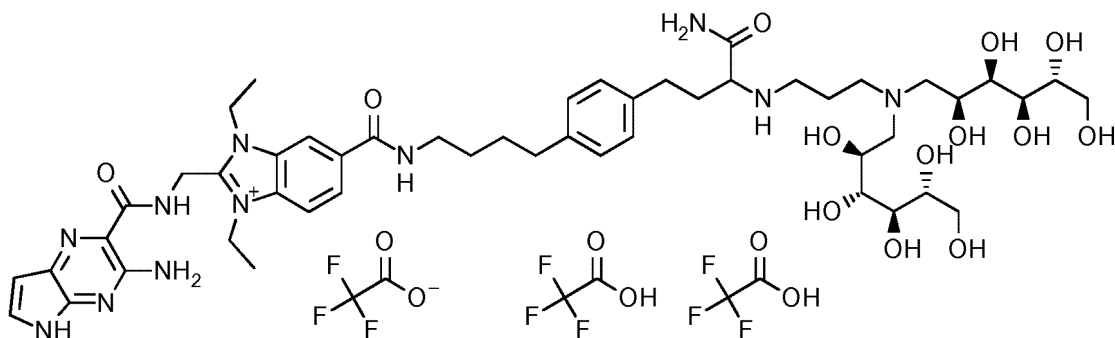
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.53 – 8.45 (m, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.86 – 4.77 (m, 4H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 3.89 – 3.84 (m, 2H), 3.80 – 3.74 (m, 2H), 3.73 – 3.38 (m, 14H), 3.24 – 3.11 (m, 2H), 2.33 – 2.21 (m, 4H), 1.65 – 1.53 (m, 6H).

LC/MS(システムD): *m/z* (ESI⁺) = 447 [(M+H)²⁺], *R*_t = 1.32分、UV純度 = 95%。

【0 4 9 1】

(実施例62 - 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-{[4-(4-{3-[(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}プロピル)アミノ]-3-カルバモイルプロピル}フェニル)ブチル]カルバモイル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムビス(トリフルオロ酢酸)トリフルオロ酢酸塩の合成)

【化 4 8 1】



40

CDI(30mg、0.19mmol)を、DMF(1ml)中の2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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-イウムプロミド、実施例34(61mg、0.12mmol)の懸濁液に加えた。反応物を室温で1.5時間攪拌したままとし、次いでさらなるCDI(4mg、0.02mmol)を加えた。反応物を、室温でさらに1時間攪拌したままとし、次いでDMF(1ml)中の4-[4-(4-アミノブチル)フェニル]-2-[(3-{ピ

50

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}プロピル)アミノ]ブタンアミド三塩酸塩、中間体156(88%、106mg、0.125mmol)の懸濁液に加えた。さらなるDMF(1ml)を用いて反応混合物をフラスコにすすぎ入れた。反応物を室温で16時間撹拌したままとし、次いで真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、4CV;2~20%、30CV;20~100%、4CV;100%、4CVを用いて、MeCN:H₂O:TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、次いで凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(11mg、6.2%)。

【化482】

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 8.28 – 8.24 (m, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.77 – 4.71 (m, 4H), 4.29 – 4.22 (m, 2H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 2H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 4H), 3.54 – 3.28 (m, 8H), 3.24 – 3.09 (m, 2H), 2.78 – 2.63 (m, 4H), 2.33 – 2.14 (m, 4H), 1.77 – 1.64 (m, 4H), 1.57 – 1.48 (m, 6H).

10

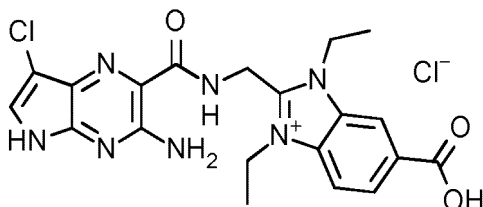
LC/MS(システムD):*m/z*(ESI⁺)=513[(M+H)²⁺], *R*_t=1.32分、UV純度=95%。

【0492】

(実施例63 - 2-[(3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-*b*]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-イウムクロリドの合成)

20

【化483】



30

DMF(2.5ml)中の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-イウム塩酸塩クロリド、中間体159(84%、257mg、0.674mmol)、及び7-クロロ-2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-*b*]ピラジン-3-アミン、中間体16(85%、248mg、0.803mmol)の懸濁液を、室温で20時間撹拌した。さらなる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-イウム塩酸塩クロリド、中間体159(84%、60mg、0.16mmol)を加え、次いで反応物を、室温で6時間撹拌したままとした。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):10%、1.5CV;10~26%、15CV;26~100%、6CV;100%、1CVを用いて、MeCN:H₂O+ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、次いで凍結乾燥させると、生成物を黄色/緑色の固体として与えた(98mg、25%)。

40

【化484】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.89 (s, 1H), 9.54 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.40 – 8.36 (m, 1H), 8.22 – 8.16 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 5.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.77 – 4.62 (m, 4H), 1.46 – 1.35 (m, 6H).

LC/MS(システムC):*m/z*(ESI⁺)=442[M(³⁵Cl)⁺], 444[M(³⁷Cl)⁺], *R*_t=1.61分、UV純度=99%。

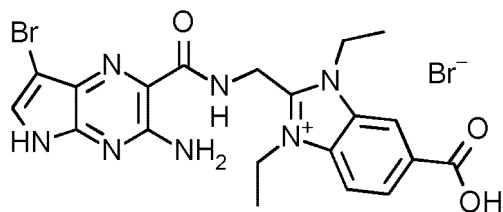
【0493】

(実施例64 - 2-[(3-アミノ-7-ブromo-5H-ピロロ[2,3-*b*]ピラジン-2-イル)ホルムアミド

50

)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485】



10

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83(388mg、0.950mmol)を、DMF(2.5ml)中の7-プロモ-2-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-アミン、中間体164(243mg、0.791mmol)の混合物に加えた。生じた混合物を室温で19時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、1.5CV;5~27%、12CV;27~50%、3CV;50~83%、1.5CV;83~100%、0.5CV;100%、1CVを用いて、MeCN:H₂O+ギ酸により溶離した。所望のフラクションを合わせ、次いで真空下で濃縮すると、生成物を黄色/橙色の固体として与えた(391mg、87%)。

【化486】

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.91 (s, 1H), 9.49 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.49 – 8.42 (m, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 5.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.76 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.70 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.45 – 1.40 (m, 6H).

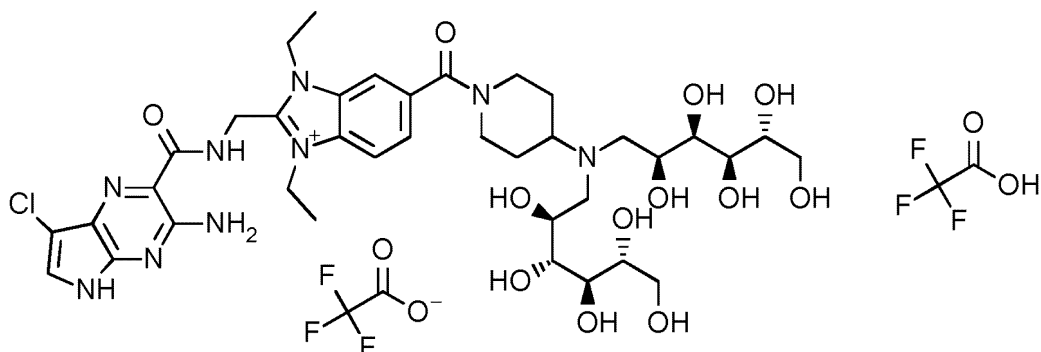
LC/MS(システムC):*m/z*(ESI⁺)=486[M(⁷⁹Br)⁺]、488[M(⁸¹Br)⁺]、*R*_t=1.67分、UV純度=100%。

【0494】

(実施例65 - 2-[(3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-*b*]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(4-{ビス[(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}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酢酸塩の合成)

30

【化487】



40

DMF(2ml)中の2-[(3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-*b*]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-イウムクロリド、実施例63(92mg、0.19mmol)、及びCDI(47mg、0.29mmol)の混合物を、室温で1.5時間攪拌した。追加のCDI(40mg、0.25mmol)、及びDMF(1ml)を加え、次いで反応物を、室温で15分間攪拌した。次いで反応混合物を、(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{[(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](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、中間体112(145mg、0.289mmol)に加え、DMF(0.5ml)を用いてすすぎ入れた。生じた混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30

50

g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):5%、1.5CV;5~32%、28CV;52~100%、2CV;100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O:TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、次いで凍結乾燥させると、黄色/褐色の固体を与えた(29mg)。このようにして得られた物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):0%、1.5CV;0~23%、13CV;23~40%、5CVを用いて、MeCN:H₂O:TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、次いで凍結乾燥させると、黄色/橙色の固体を与えた(16mg、7.6%)。

【化488】

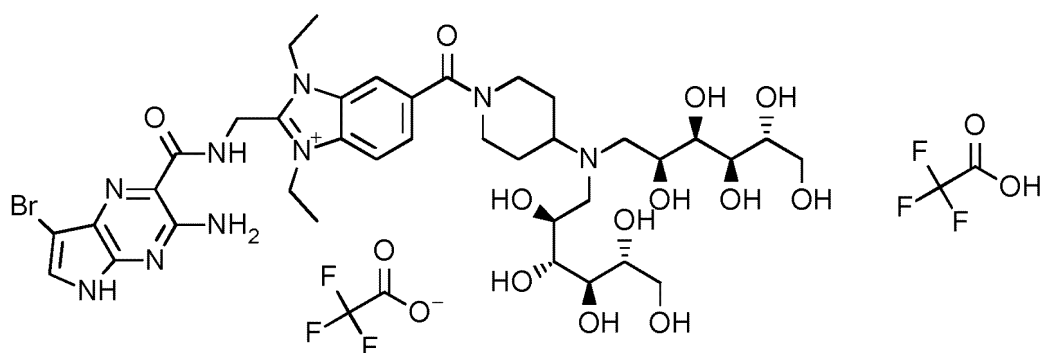
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.18 – 8.15 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.86 – 4.81 (m, 4H + HDO), 4.37 – 3.36 (m, 20H), 3.08 – 2.92 (m, 1H), 2.40 – 1.66 (m, 4H), 1.64 – 1.55 (m, 6H).

LC/MS(システムC):*m/z*(ESI⁺)=852[M(³⁵Cl)⁺], 854[M(³⁷Cl)⁺], *R*_t=0.99分、UV純度=99%。

【0495】

(実施例66 - 2-[(3-アミノ-7-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-*b*]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(4-{ビス[(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}ピペリジン-1-カルボニル)-1,3-ジエチル-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムトリフルオロ酢酸トリフルオロ酢酸塩の合成)

【化489】



DMF(2ml)中の2-[(3-アミノ-7-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-*b*]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-1*H*-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムプロミド、実施例64(190mg、0.335mmol)、及びCDI(81mg、0.50mmol)の混合物を、室温で2時間撹拌した。追加のCDI(60mg、0.37mmol)を加え、次いで反応物を、室温で0.5時間撹拌したままとした。反応混合物を、(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-{[(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](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、中間体112(90%、224mg、0.402mmol)に加え、DMF(1ml)を用いてすすぎ入れた。生じた混合物を、室温で18時間撹拌したままとした。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで粗製の物質を、C18(30g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって2バッチで精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、1.5CV;2~22%、15CV;22~45%、6CV;45~100%、2CVを用いて、MeCN:H₂O:TFAにより溶離した。双方のカラムから得た所望のフラクションを合わせ、次いで凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(36mg、10%)。

【化 4 9 0】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.51 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.31 – 8.09 (m, 3H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 5.69 – 5.43 (m, 2H), 5.16 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.93 – 4.37 (m, 14H), 4.10 – 3.91 (m, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 3.75 – 3.56 (m, 6H), 3.53 – 3.40 (m, 8H), 3.20 – 3.14 (m, 1H), 2.91 – 2.76 (m, 1H), 2.26 – 1.55 (m, 4H), 1.47 – 1.41 (m, 6H).

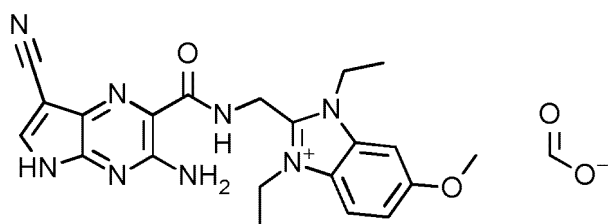
LC/MS(システムC): m/z (ESI $^+$)=896[M(^{79}Br) $^+$], 898[M(^{81}Br) $^+$], R_t =1.02分、UV純度=100%。

10

【 0 4 9 6】

(実施例67 - 2-[(3-アミノ-7-シアノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸塩の合成)

【化 4 9 1】



20

TFA(991 μl 、13.0mmol)を、3-アミノ-7-シアノ-5-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート、中間体166(150mg、0.43mmol)の $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ (2ml)溶液に加えた。生じた混合物を室温で4.5時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、トルエン(2 \times 5ml)と共沸させ、次いで真空下で乾燥させると、赤色/橙色の固体(114mg)を与えた。このようにして得られた固体の一部(83mg)を、MeOH(3ml)に溶解させた。NaOH水溶液(5.0M、0.67ml、3.4mmol)を加え、次いで生じた混合物を、60 $^\circ\text{C}$ で1時間、次いで80 $^\circ\text{C}$ で1.5時間加熱した。該反応混合物を室温まで放冷し、次いでろ過した。集めた固体を、水で洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、褐色の固体を与えた(60mg)。このようにして得られた固体を、DMF(1ml)に溶解させ、次いでCDI(78mg、0.48mmol)、及びイミダゾール塩酸塩(25mg、0.24mmol)を加えた。反応物を、室温で10分間撹拌した。水(3ml)を加え、次いで反応物を、室温で5分間撹拌した。固体をろ過によって回収し、水で洗浄し、次いで真空下で乾燥させると、褐色の固体を与えた(39mg)。このようにして得られた固体を、DMF(1ml)に溶解させ、次いで2-(アミノメチル)-1,3-ジエチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムヨード、中間体36(45mg、0.13mmol)を加えた。生じた混合物を、室温で2.5時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。粗製の物質を、C18(12g)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。該カラムは、以下のグラジエント(%MeCN、カラム体積):2%、2CV;2~37%、18CV;37~48%、1CV;48~89%、3CV;89~100%、1CV;100%、2CVを用いて、MeCN:H $_2$ O+0.1%TFAにより溶離した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させた。このようにして得られた物質を、分取HPLC(方法A)によってさらに精製した。所望のフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、生成物を黄色の固体として与えた(3.5mg、1.7%)。

30

40

【化 4 9 2】

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 5.01 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.66 – 4.56 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 1.38 – 1.28 (m, 6H).

LC/MS(システムC): m/z (ESI $^+$)=419[M $^+$], R_t =1.85分、UV純度=99%。

【 0 4 9 7】

(C. 生物学的実施例)

50

(実施例68 - ヒト気管支上皮細胞におけるENaCブロッカーのポテンシーを決定する短絡電流アッセイ)

(細胞培養)

ヒト気管支上皮細胞(HBEC)(Lonza社、英国)を、Cooteらの文献(2008年)に記載の方法を改良したものを利用して培養した。細胞をプラスチック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)、ヒト組換え型上皮成長因子(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)、トリヨードサイロニン(6.5ng/mL)、ゲンタマイシン(50 µg/mL)、及びアムホテリシン-B(50ng/mL)を補った気管支上皮細胞増殖培地(BEGM)(Lonza社製、英国)中で増殖させた。細胞が90%コンフルエントになるまで培地を48時間ごとに交換した。次いで、細胞を継代し、ポリカーボネートSnapwell(商標)インサート(Costar社製、英国)上で、BEGM中に50%DMEMを含みトリヨードサイロニン以外の上記のものと同じ補足物を含み最終レチノイン酸濃度が50nMである(全トランスレチノイン酸;Sigma-Aldrich社製、英国)分化培地中に播種した(8.25×10^5 細胞/インサート)。細胞を培養中に最初の7日間浸した状態に保ち、その後、細胞を、残りの培養期間の間、頂端空気界面(apical air interface)に曝した。ALI確立の最初の日から、HBECに、ゲンタマイシン(50 µg/mL)及びアムホテリシンB(50ng/mL)と共に2%Ultrosor G(Pall BioSeptra社製、フランス)を含むDMEM:HAMS F-12(1:1)培地を与えた。細胞を、ALIの確立後14~21日に、短絡電流アッセイに使用した。培養の全段階で、細胞を、エアインキュベーター中で5%CO₂中37 °Cに保った。

【0498】

(短絡電流(ISC)測定)

SnapwellインサートをCostar Vertical Diffusion Chamber(Costar社製、英国)に載せ、(mMで):120NaCl、25NaHCO₃、3.3KH₂PO₄、0.8K₂HPO₄、1.2CaCl₂、1.2MgCl₂及び10グルコースを含み37 °Cに維持された連続的にガス処理されているリンゲル液(O₂中5%CO₂;pH 7.4)に浸した。溶液の容量オスモル濃度は、使用した全生理学的塩溶液に関して常に280~300 mOsm/kg H₂Oであった。細胞を0mVに電位固定した(EVC4000型、WPI)。経上皮抵抗(室温)は、2mVパルスで30秒の間隔で印加し、オームの法則により室温を計算することにより測定した。PowerLabワークステーション(ADInstruments社製、英国)を使用してデータを記録した。

【0499】

ENaCブロッカー化合物を、1000倍ストック溶液(DMSO中に調製)から頂端チャンバー(apical chamber)に加えて、基底部ISCの障害の点での累積濃度反応を得た。濃度反応の完了時に、最大上(supramaximal)濃度のアミロライド(10 µM)を加えた。全アミロライド感受性ISCの50%障害を誘導した試験化合物の濃度(IC₅₀)を、GraphPad Prism v6.05を利用して計算した。結果を表2に示す。この結果から、本発明の化合物は、ENaC障害活性を有することが分かる。

【0500】

(表2)

【表 2】

実施例番号	平均 ENaC IC ₅₀ (nM) 平均
1	33
2	43
3	19
4	8
5	9
6	5
7	3
8	9
9	48
10	199
11	22
12	5
13	4
14	11
15	198
16	10
17	15
18	5450
19	8
20	4
21	2
22	8
23	4
24	6
25	2
26	1
27	14
28	7
29	5
30	6
31	1
32	3
33	3
34	160
35	5
36	3

10

20

30

実施例番号	平均 ENaC IC ₅₀ (nM) 平均
37	NR
38	9
39	15
40	7
41	11
42	10
43	51
44	21
45	14
46	8
47	5
48	18
49	7
50	35
51	38
52	69
53	202
54	49
55	78
56	15
57	36
58	78
59	171
60	22
61	43
62	24
63	133
64	244
65	49
66	199
67	54

10

20

NR-記録されず

30

【0501】

(実施例69 - 気管支肺胞洗浄(BAL)手順)

5%ブドウ糖中のENaC阻害剤の0.1mg/mL溶液を、体重が225~250gのラットに気管内投与した。1mL/Kgの体積を用いた。6時間後、肺を3×4mLの滅菌生理食塩水で洗浄した。それに続き、1mLの一定分量を、急速凍結した。肺を切除し、秤量し、急速凍結した。それに続き、BAL中及び肺組織内の化合物のレベルを、LC/MS/MS生物分析を用いて決定した。

【0502】

結果を、表3に示し、投与6時間後にかなりの量の本発明の化合物が、肺に残っていることが実証された。

【0503】

40

(表3)

【表 3】

実施例番号	6時間での BAL (ng/mL)
50	260
52	302
54	139
55	284
56	283
57	283
58	256
59	197
60	176
61	167
62	140

10

【0504】

(実施例70 - ヒツジ粘液線毛クリアランス(MCC))

以前に記載されているように(Cooteらの文献2009年;Hirshらの文献2008年)、MCCを意識のあるヒツジで測定した。簡単に述べると、成体の雌羊(25~45kg)を、改造したカート内の専用の身体ハーネスに直立した姿勢で拘束した。該動物の頭部を固定し、鼻道の局所麻酔を、2%リドカインで誘導した後に、該動物に、標準的な気管内チューブ(7.5mm直径、Mallinckrodt, St. Louis, MO)を経鼻挿管した。試験化合物及びビヒクルを、3mLの体積として前記気管内チューブを通じて噴霧水溶液として送達した。エアロゾルは全て、空気力学的質量中央径(MMAD)が約 $1.1\mu\text{m}$ の小滴を生じさせる、Raindrop Nebulizer (Nellcor Puritan Bennett社製, Carlsbad, CA)を用いて発生させた。ネブライザーの出力部は、Tピースに接続され、一端は、人工呼吸器(Harvard Apparatus社製, Holliston, MA)に取り付けられた。該システムを、1:1の吸気/呼気比及び20呼吸/分の速度に設定された該人工呼吸器の吸気サイクルの開始時に1秒間作動させた。エアロゾル化されたテクネチウム標識された硫黄コロイド($^{99\text{m}}\text{Tc-SC}$)を用いて、MCCに対するさまざまな用量の試験化合物又は対照の作用を測定した。総体積が2mLの滅菌生理食塩水中の約20ミリキュリーの $^{99\text{m}}\text{Tc-SC}$ を、ネブライザーに入れた。500mLの一回換気量を用いて、該 $^{99\text{m}}\text{Tc-SC}$ を3分間送達した。コンピューターと一体化されたガンマカメラ(Dyna Cam, Picker社製, Northford, CT)を用いて、2時間にわたり $^{99\text{m}}\text{Tc-SC}$ のクリアランスを記録し解析した。 $^{99\text{m}}\text{Tc-SC}$ 噴霧後、直ちに動物から抜管し、画像の領域が動物の脊椎と垂直となるように、該動物をそれらの自然な直立姿勢でガンマカメラ下に配置した。ベースライン画像の取得後、最初の1時間は5分間隔で、次いで次の1時間は15分毎に、2時間にわたり連続的な画像を得た。全ての画像は、解析のためにコンピューター内に得て保管した。「対象となる領域」を、該動物の右肺に対応する画像上にトレースし、カウントを記録した。左肺は、それに対応する画像が、胃に重なり、カウントが、飲み込まれた放射標識された粘液によって影響を受ける可能性があったという理由で解析から除外した。カウントは、崩壊に関して補正され、ベースライン画像と比較して除去された放射能の百分率として表された(%クリアランス)。 $^{99\text{m}}\text{Tc-SC}$ のクリアランスの差を、放射性エアロゾル投与の60分後及び120分間後の双方で比較した。

20

30

40

【0505】

結果を、図1~13に示す。それらは全て、試験した全ての化合物について、試験化合物の投与4時間後に120分間にわたり除去された $^{99\text{m}}\text{Tc-SC}$ の量が、ヒツジを、水で処理した場合に除去された量と比較してかなり増加したことを示す。反復投薬が、実施例50の化合物について実施された。この場合、該化合物は、12時間間隔で $3\mu\text{g/kg}$ 1日2回(BiD)の用量で合計で7回(すなわち3.5日間にわたり)投与された。120分間で除去された $^{99\text{m}}\text{Tc-SC}$ の量の測定は、試験化合物の最終用量の投与の4時間後に開始された。結果を、図3Bに示す。これは、単回の $13\mu\text{g/kg}$ 投与、 $3\mu\text{g/kg}$ BiD投薬、及び単回投与の水を比較する。

【0506】

50

上述のヒツジ粘液線毛クリアランスモデルは、粘液のクリアランスを調査するためのモデルであり、したがって、肺での粘液の蓄積を特徴とする疾患及び病態、例えば、嚢胞性線維症、慢性気管支炎、気管支拡張症、重症喘息、及び原発性線毛機能不全における試験化合物の有効性のモデルである。したがって、図1～13に示された結果は、試験された化合物が、このタイプの病態、及びENaCによって媒介される他の疾患及び病態の治療において有用でありそうに思われることを示す。

【0507】

本発明者らはまた、本発明のある化合物と、ピロロピラジン部位が上述のように従来技術の化合物の大部分にみられる従来の6-クロロ-3,5-ジアミノピラジン部位と置き換えられているが、その他の点では構造的に同一である化合物とを本モデルにおいて比較している。これらは、前記ヒツジMCCモデルにおいて、試験した一般式(1)の化合物が、対応する6-クロロ-3,5-ジアミノピラジン化合物と比較して、粘液線毛クリアランスのかなりの増加を示したことを示すことができた。このことは、本発明の化合物が、従来技術の化合物と比較して優れたインピボ活性を示すことを示す。

【0508】

(引例)

【化 4 9 3】

App EM, King M, Helfesrieder R, Köhler D and Matthys H. Acute and long-term amiloride inhalation in cystic fibrosis lung disease. A rational approach to cystic fibrosis therapy. *Am Rev Respir Dis.*, 1990, 141(3):605-12.

Botero-Velez M, Curtis JJ and Warnock DG. Brief report: Liddle's syndrome revisited--a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med.*, 1994, 330(3):178-81.

Boucher RC. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Intern Med.*, 2007, 261(1):5-16.

Bowler IM, Kelman B, Worthington D, Littlewood JM, Watson A, Conway SP, Smye SW, James SL and Sheldon TA. Nebulised amiloride in respiratory exacerbations of cystic fibrosis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.*, 1995, 73(5):427-30.

Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rösler A, Mathew PM, Hanukoglu I, Schild L, Lu Y, Shimkets RA, Nelson-Williams C, Rossier BC and Lifton RP. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet.*, 1996, 12(3):248-53.

Coote K, Atherton-Watson HC, Sugar R, Young A, MacKenzie-Beevor A, Gosling M, Bhalay G, Bloomfield G, Dunstan A, Bridges RJ, Sabater JR, Abraham WM, Tully D, Pacoma R, Schumacher A, Harris J, Danahay H. Camostat attenuates airway epithelial sodium channel function in vivo through the inhibition of a channel-activating protease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 May;329(2):764-74.

Coote KJ, Atherton H, Young A, Sugar R, Burrows R, Smith NJ, Schlaeppi JM, Groot-Kormelink PJ, Gosling M, Danahay H. The guinea-pig tracheal potential difference as an in vivo model for the study of epithelial sodium channel function in the airways. *Br J Pharmacol.* 2008 Dec;155(7):1025-33.

Fajac I, Hubert D, Guillemot D, Honoré I, Bienvenu T, Volter F, Dall'Ava-Santucci J and Dusser DJ. Nasal airway ion transport is linked to the cystic fibrosis phenotype in adult patients. *Thorax*, 2004, 59(11):971-6.

Frateschi S, Charles R-P, Hummler E. The Epithelial Sodium Channel ENaC and its Regulators in the Epidermal Permeability Barrier Function. *The Open Dermatology Journal*, 2010, 4: 27-35.

Graham A, Hasani A, Alton EW, Martin GP, Marriott C, Hodson ME, Clarke SW and Geddes DM. No added benefit from nebulized amiloride in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J.*, 1993, 6(9):1243-8.

Hirsh AJ, Zhang J, Zamurs A, Fleegle J, Thelin WR, Caldwell RA, Sabater JR, Abraham WM, Donowitz M, Cha B, Johnson KB, St George JA, Johnson MR, Boucher RC. Pharmacological properties of N-(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbonyl)-N'-4-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]butyl-guanidine methanesulfonate (552-02), a novel epithelial

10

20

30

40

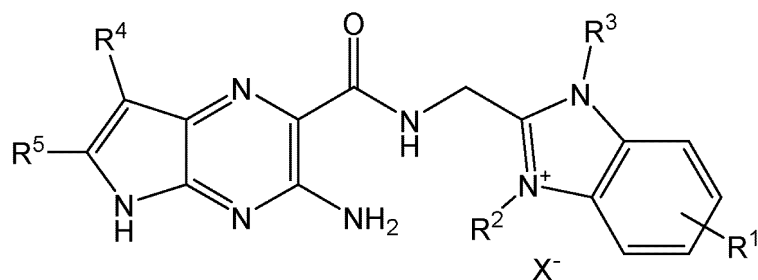
- sodium channel blocker with potential clinical efficacy for cystic fibrosis lung disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Apr;325(1):77-88.
- Kellenberger S and Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol Rev.*, 2002 82(3):735-67.
- Kerem E, Bistrizer T, Hanukoglu A, Hofmann T, Zhou Z, Bennett W, MacLaughlin E, Barker P, Nash M, Quittell L, Boucher R and Knowles MR. Pulmonary epithelial sodium-channel dysfunction and excess airway liquid in pseudohypoaldosteronism. *N Engl J Med.*, 1999, 341(3):156-62. 10
- Knowles MR, Stutts MJ, Spock A, Fischer N, Gatzky JT and Boucher RC. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science*, 1983, 221(4615):1067-70.
- Knowles MR, Church NL, Waltner WE, Yankaskas JR, Gilligan P, King M, Edwards LJ, Helms RW and Boucher RC. A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med.*, 1990, 322(17):1189-94.
- Leal T, Fajac I, Wallace HL, Lebecque P, Lebacqz J, Hubert D, Dall'Ava J, Dusser D, Ganesan AP, Knoop C, Cumps J, Wallemacq P and Southern KW. Airway ion transport impacts on disease presentation and severity in cystic fibrosis. *Clin Biochem.*, 2008, 41(10-11):764-72. 20
- Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW and Boucher RC. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*, 1998, 95(7):1005-15.
- Middleton PG, Geddes DM and Alton EW. Effect of amiloride and saline on nasal mucociliary clearance and potential difference in cystic fibrosis and normal subjects. *Thorax*, 1993, 48(8):812-6. 30
- Noone PG, Regnis JA, Liu X, Brouwer KL, Robinson M, Edwards L and Knowles MR. Airway deposition and clearance and systemic pharmacokinetics of amiloride following aerosolization with an ultrasonic nebulizer to normal airways. *Chest*, 1997, 112(5):1283-90.
- Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med.*, 2000, 109(4):307-14.
- Pons G, Marchand MC, d'Athis P, Sauvage E, Foucard C, Chaumet-Riffaud P, Sautegeau A, Navarro J and Lenoir G. French multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial on nebulized amiloride in cystic fibrosis patients. The Amiloride-AFLM Collaborative Study Group. *Pediatr Pulmonol.*, 2000, 30(1):25-31. 40
- Thelin WR, Johnson MR, Hirsh AJ, Kublin CL, Zoukhri D. Effect of Topically Applied Epithelial Sodium Channel Inhibitors on Tear Production in Normal Mice and in Mice with Induced Tear Deficiency. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012, 28(4):433-438.

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)



(I)

10

(式中、

 X^- は、アニオンであり； R^1 は：

i. Hもしくはハロゲンであるか；又は

ii. $-L^1R^{10}$ (式中、 L^1 は：

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

20

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

$-Z^1N(R^7)Z^2-$ 、 $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2-$ 、 $-Z^1N(R^7)Z^2Q^1-$ 、 $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2Q^2Z^3-$ ；

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

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

$-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$ 、

$-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ ；

30

$-C(O)N(R^7)Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ 、

$-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、

$-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ 、

$-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ 、

$-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ ；

$-Z^1C(O)N(R^7)Z^2-$ 、 $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1-$ 、 $-Z^1C(O)N(R^7)Z^2Q^1-$ 、 $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$ 、

$-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ 、 $-Z^1C(O)Q^1-$ 、 $-Z^1C(O)Q^1Z^2-$ 、 $-Z^1C(O)Q^1Q^2-$ 、 $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2-$ ；

$-C(O)OZ^1-$ 、 $-C(O)OQ^1-$ 、 $-C(O)OZ^1Q^1-$ 、 $-C(O)OZ^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)OQ^1Z^1-$ 、 $-C(O)OQ^1Q^2-$ 、

$-C(O)OQ^1Q^2Z^1-$ ；

40

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

$-C(=NR^9)N(R^7)Z^1-$ 、 $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1-$ 、 $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1-$ 、 $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ 、

$-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$ 、 $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2-$ 、又は $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ であり；(式中、

Z^1 、 Z^2 、及び Z^3 のそれぞれは独立して、いずれもハロ、OH、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $C(O)OR^{15}$ 、及び $NR^{15}R^{16}$ から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された 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；

R^{15} 及び R^{16} のそれぞれは独立して、Hもしくは C_{1-6} アルキルであるか、又は R^{15} 及び R^{16} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、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；

Q^1 、 Q^2 、及び Q^3 のそれぞれは独立して、いずれもハロ、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアル

50

キル、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $C(O)OR^{15}$ 、及び $NR^{15}R^{16}$ 、並びに、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(式中、 R^{15} 及び R^{16} は、上で定義された通りである)から選択される1つ以上の置換基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^7 及び R^8 のそれぞれは独立して、 H 及び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^7 及び1つの R^8 又は2つの R^8 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^9 は、 H 又は C_{1-6} アルキルである);

R^{10} は、 H 、 $-N(R^7)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^7)-C(O)OR^8$ 、 OR^7 、もしくは $-C(O)OR^7$ であるか;又は

$-N(R^7)-C(O)-(C_{1-3}$ アルキレン) $-N^+(R^8)_3$ 、及び $-N^+(R^8)_3$ から選択されるカチオン性基であり、この場合、追加のアニオン X^- が、必要となり;かつ

R^7 、 R^8 及び R^9 は、上で定義された通りである)であるか;又は

iii. $-R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$ 、 $-Q^1R^{12}$ 、 $-Q^1OR^{12}$ 、 $-Q^1SO_2R^{12}$ 、 $-Q^1C(O)OR^{12}$ 、 $-Q^1C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-Q^1C(=NR^7)NR^{12}R^{13}$ 、 $-Q^1Q^2OR^{12}$ 、 $-Q^1SO_2R^{12}$ 、 $-Q^1Q^2C(O)OR^{12}$ 、 $-Q^1Q^2C(O)NR^{12}R^{13}$ 、もしくは $-Q^1Q^2C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$ であり;(式中、

Q^1 、及び Q^2 は、上で定義された通りであり;かつ

R^{12} 及び R^{13} のそれぞれは独立して、 H 、いずれもハロ、 OR^7 、 $C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)R^8$ 、及び $C(O)N(R^7)R^8$ 、並びにシクロアルキル又はヘテロシクリル基の場合には、オキソから選択される1つ以上の置換基で任意に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、又は C_{3-8} ヘテロシクリルであり;(式中、

R^7 、 R^8 及び R^9 は、上で定義された通りである));

R^2 及び R^3 のそれぞれは独立して、ハロ、 OH 、 SH 、 $N(R^7)R^8$ 、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、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 、 OR^7 、及び $-N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は、上で定義された通りである)から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された C_{1-10} アルキル(式中、1つ以上の $-CH_2-$ 基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR^7-$ で任意に置き換えられ、但し、隣接する $-CH_2-$ 基は、そのように置き換えられない)であり;

R^4 は、 H 、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)OR^{16}$ 、又は $C(O)N(R^{16})R^{17}$ であり;

(式中、

アルキル基は、ハロ、 $-OR^7$ 、及び $-N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は、上で定義された通りである)から選択される1つ以上の置換基で任意に置換されており;

R^{16} 及び R^{17} のそれぞれは独立して、 H もしくは C_{1-6} アルキルであるか、又は R^{16} 及び R^{17} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 O 、 N 、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い);かつ

R^5 は、 H 又はメチルである)。

(態様2)

一般式(IA):

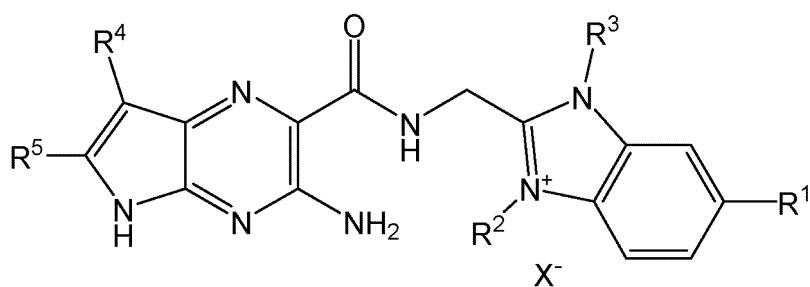
(化2)

10

20

30

40



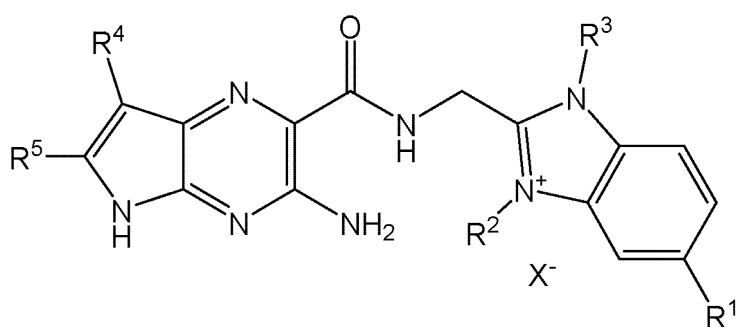
(IA)

10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び X^- は、一般式(I)に対して定義された通りである)
の化合物であるか；

又は一般式(1B)：

(化3)



(1B)

20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び X^- は、一般式(I)に対して定義された通りである)
の化合物である、態様1記載の化合物。

(態様3)

R^1 が：H、ハロ、 $-R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、又は $-OR^{12}$ である、態様1又は2記載の化合物。

(態様4)

R^1 が、H、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、又はトリフルオロメトキシである、態様3記載の化合物。

(態様5)

R^1 が、 $-L^1R^{10}$ である、態様1又は2記載の化合物。

(態様6)

L^1 が：

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

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

$-Z^1N(R^7)Z^2-$ 、 $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2-$ ；

$-C(O)Q^1-$ 、 $-C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$ 、

$-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$ ；

$-C(O)N(R^7)Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1$

$-$ 、

$-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、

$-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ 、

$-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ 、

$-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ ；

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

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

である、態様5記載の化合物。

30

40

50

(態 様 7)

L¹が:-Z¹-、-Q¹-、-Q¹Z¹-、-Q¹Q²-、-Q¹Q²Z¹-;-OZ¹-;-C(O)Q¹-、-C(O)Q¹Z¹-;-C(O)N(R⁷)Z¹-、C(O)N(R⁷)Q¹-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹-、-C(O)N(R⁷)Q¹Z¹-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Q²Z²-、-C(O)N(R⁷)Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²-、又は-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Z²N(R⁸)Z³-.である、態様6記載の化合物。

(態 様 8)

R¹⁰が、H、-N(R⁷)R⁸、-N(R⁷)C(=NR⁹)N(R⁸)₂、-N(R⁷)C(O)OR⁸、-N(R⁷)-C(O)-(C₁₋₃アルキレン)-N⁺(R⁸)₃、-N⁺(R⁸)₃、OR⁷、又は-C(O)OR⁷である、態様5~7のいずれか1項記載の化合物。

(態 様 9)

R¹⁰がH、-N(R⁷)R⁸、-N(R⁷)C(=NR⁹)N(R⁸)₂、-N(R⁷)C(O)OR⁸、又は-C(O)OR⁷である、態様8記載の化合物。

(態 様 10)

R¹⁰が、Hであり、かつ:a) L¹が、-OZ¹ (式中、Z¹は、C₁₋₄アルキレンである) であるか; 又はb) L¹が、-Q¹-、-Q¹Q²-、もしくは-C(O)N(R⁷)Q¹- (式中、該Q¹基又は、-Q¹Q²-については、該Q²基は、環窒素原子を介して該R¹⁰基に連結された含窒素ヘテロシクリル基である) であるか; 又はc) L¹が:-Z¹-、Q¹、-Q¹Z¹-、-Q¹Q²-、-Q¹Q²Z¹-;-OZ¹-、-OQ¹Z¹-、-OQ¹Q²Z¹-;-C(O)Z¹-、-C(O)Q¹Z¹-、-C(O)Q¹Q²Z¹-;-C(O)N(R⁷)Z¹-、-C(O)N(R⁷)Q¹Z¹-、-C(O)N(R⁷)Q¹Q²Z¹-;-C(O)OZ¹-、-C(O)OQ¹Z¹-、-C(O)OQ¹Q²-、C(O)OQ¹Q²Z¹-;-C(=NR⁹)N(R⁷)Z¹-、-C(=NR⁹)N(R⁷)Q¹Z¹-、もしくはC(=NR⁹)N(R⁷)Q¹Q²Z¹-であるか; 又はd) L¹が:-Q¹Z¹-、-Z¹Q¹Z²-、-Q¹Q²Z¹-;-OQ¹Z¹-、-OZ¹Q¹Z²-、-OQ¹Q²Z¹-;-Z¹O(CH₂CH₂O)_nQ¹Z²-、-Q¹Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²-、-Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²Q¹Z³-;-C(O)Z¹Q¹Z²-、-C(O)Q¹Z¹-、-C(O)Q¹Q²Z¹-、-C(O)Q¹N(R⁷)C(O)Z¹Q²Z²-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Z²-、-C(O)N(R⁷)Q¹Z¹-;-C(O)N(R⁷)Q¹Q²Z¹-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Q²Z²-、-C(O)N(R⁷)Z¹Q¹OQ²OQ³Z²-;Z¹C(O)N(R⁷)Q¹Z²-、-Z¹C(O)Q¹Z²-、Z¹C(O)N(R⁷)⁷Q¹Q²Z²-;-C(O)OZ¹Q¹Z²-、-C(O)OQ¹Z¹-、-C(O)OQ¹Q²Z¹-;Q¹C(O)Q²Z¹-、Q¹C(O)Q²Q³Z¹-;-C(=NR⁹)N(R⁷)Z¹Q¹Z²-、-C(=NR⁹)N(R⁷)Q¹Z¹-、もしくは-C(=NR⁹)N(R⁷)Q¹Q²Z¹-であり; かつ該環式基Q¹、Q²、又はQ³が、環窒素原子を介してZ¹又はZ²又はZ³に連結された含窒素ヘテロシクリル基であるか; 又はe) L¹が、R¹⁰に直接連結されかつ2~11個のOH基で置換されたC₁₋₁₂アルキレン基である部位Z¹、Z²、又はZ³を含む、態様9記載の化合物。

(態 様 11)

基Z¹R¹⁰、Z²R¹⁰、又はZ³R¹⁰が、部位-CH₂[CH(OH)]₄-CH₂OHとなるように、R¹⁰が、Hであり、かつL¹が、部位Z¹、Z²、又はZ³を含み; Z¹、Z²、又はZ³が、R¹⁰に直接連結されており、かつ-CH₂[CH(OH)]₄-CH(OH)-である、態様9記載の化合物。

(態 様 12)

10

20

30

40

50

a) R^{10} が、 $-C(O)OR^7$ であり; かつ

L^1 が:

$-Q^1$ -もしくは $-Q^1Q^2$ -(式中、 Q^1 又は、 $-Q^1Q^2$ -については、 Q^2 は、カルボシクリル又はヘテロシクリル基であり、かつ環炭素原子を介して R^{10} に連結されている)であるか;もしくは $C(O)N(R^7)Q^1$ (式中、 Q^1 は、カルボシクリル又はヘテロシクリル基であり、かつ環窒素原子を介して R^{10} に連結されている)であるか;又は

b) R^{10} が、 $-N(R^7)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ 、又は $-N(R^7)C(O)OR^8$ -であり; かつ

L^1 が:

$-Z^1$ -、

$-OZ^1$ -;

$-C(O)N(R^7)Z^1$ -、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2$ -、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3$ 、

$-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$;

$-C(O)N(R^7)Q^1$ -、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1$ -、もしくは $-C(O)Q^1$ -(式中、 Q^1 は、カルボシクリル又はヘテロシクリル基であり、かつ環炭素原子を介して R^{10} に連結されている)であるか;又は $C(O)Q^1Z^1$ -である、態様8記載の化合物。

(態様13)

R^{10} が、 $-N(R^7)R^8$ であり; かつ

R^7 及び R^8 のそれぞれが独立して、H、又は1つ以上のOH基で任意に置換された C_{1-8} アルキルのいずれかである、態様12記載の化合物。

(態様14)

R^7 及び/又は R^8 が、部位 $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ である、態様13記載の化合物。

(態様15)

R^{10} が、 $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$ である、態様13又は態様14記載の化合物。

(態様16)

R^{10} が、 $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ であり; かつ

R^7 及び R^9 のそれぞれが、H又は C_{1-4} アルキルであり; かつ

R^8 基のうち的一方又は双方が、 $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ である、態様12記載の化合物。

(態様17)

R^2 及び R^3 のそれぞれが独立して、1つ以上の $-CH_2$ -基が、 $-O$ -又は $-S$ -で任意に置き換えられ、かつ態様1で定義されるように任意に置換される C_{1-10} アルキルである、態様16記載の化合物。

(態様18)

R^2 及び R^3 が、同じであるか又は異なっており、かつ双方とも非置換 C_{1-4} アルキルである、態様17記載の化合物。

(態様19)

R^4 及び/又は R^5 が、Hである、態様1~18のいずれか1項記載の化合物。

(態様20)

以下のもの:

1. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

2. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-フルオロ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

3. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-クロロ-1-エチル-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

4. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

5. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

6. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

10

20

30

40

50

7. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
8. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
9. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
10. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-(カルボキシラトメチル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム
11. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-(カルバモイルメチル)-1-エチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
12. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-[2-(メチルスルファニル)エチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
13. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
14. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-3-{2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチル}-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
15. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-ベンジル-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
16. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-6-クロロ-1-エチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
17. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-1-エチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
18. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-3-ベンジル-1-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
19. 2-[(3-アミノ-6-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1-エチル-6-メトキシ-3-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
20. 2-[(3-アミノ-7-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-クロロ-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
21. 2-[(3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-クロロ-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
22. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
23. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-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-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
24. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)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;
25. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
26. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(1-{1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
27. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(2-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;
28. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(3-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;

10

20

30

40

50

29. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(3-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;
30. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
31. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
32. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(2-カルバミドアミドエトキシ)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
33. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(3-カルバミドアミドプロピル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
34. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]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;
35. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(3-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ)プロピル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムギ酸;
36. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
37. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(4-[(tert-ブトキシ)カルボニル]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;
38. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-{[2-(4-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ)ピペリジン-1-イル)エチル]カルバモイル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
39. -[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(3-アミノプロピル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
40. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[(ピペリジン-4-イル)カルバモイル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
41. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-(4-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;
42. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-{[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)エチル]カルバモイル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
43. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)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;
44. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)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;
45. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)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}プロピル)-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
46. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-{1-[(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}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
47. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-(1-{1-[(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}-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;
48. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-6-[(3-{ピ

10

20

30

40

50

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}プロピル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

49. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-({1-[(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}カルバモイル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

50. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)エチル]-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;

51. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-{[2-(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-イル)エチル]カルバモイル}-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

10

52. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-5-[4-(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]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

53. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-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]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

54. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-[(3S)-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]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

20

55. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[(1r,4r)-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}シクロヘキシル]カルバモイル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

56. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-[(1s,4s)-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}シクロヘキシル]カルバモイル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

57. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-[(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}プロピル)(メチル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

58. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-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]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

30

59. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-5-{[(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;

60. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-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]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

40

61. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-[(3S)-3-[(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}プロピル)アミノ]-3-カルバモイルプロピル]カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

62. 2-[(3-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-[(4-(4-{3-[(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}プロピル)アミノ]-3-カルバモイルプロピル}フェニル)ブチル)カルバモイル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

63. 2-[(3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]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;

50

64. 2-[(3-アミノ-7-ブromo-5H-ピロロ[2,3-b]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;

65. 2-[(3-アミノ-7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]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;

66. 2-[(3-アミノ-7-ブromo-5H-ピロロ[2,3-b]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;

67. 2-[(3-アミノ-7-シアノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ホルムアミド)メチル]-1,3-ジエチル-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウム;

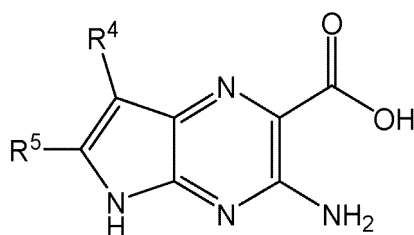
から選択されるカチオン、及び態様1で定義されるアニオン X^- を有する、態様1記載の化合物。

(態様21)

態様1~20のいずれか1項記載の一般式(I)の化合物の調製のためのプロセスであって:

A. 一般式(II):

(化4)



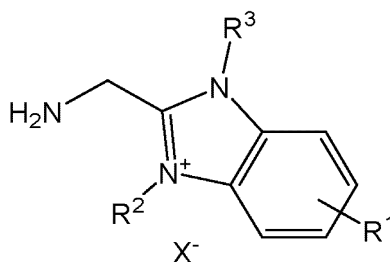
(II)

(式中、 R^4 及び R^5 は、態様1で定義された通りである)

の化合物、又はその塩もしくは活性化誘導体を;

一般式(III):

(化5)



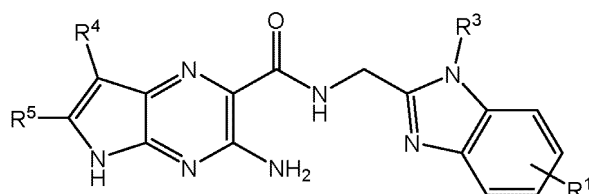
(III)

(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、一般式(I)に対して定義された通りであり;

かつ X^- は、態様1において定義された通りであり、かつ前記一般式(I)の生成物の X^- と同じであっても異なってもよい)の塩と反応させること;又は

B. 一般式(XVIII):

(化6)



(XVIII)

(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、一般式(I)に対して定義された通りである)の化合物を;

一般式(IX):

R^2-X^1 (IX)

(式中、 R^2 は、一般式(I)に対して定義された通りであり、かつ X^1 は、ハロなどの脱離基である)の化合物とか;又は一般式(IXA):

$R^{2a}-X^1$ (IXA)

(式中、 X^1 は、一般式(IX)に対して上で定義した通りであり、かつ R^{2a} は、保護された R^2 基である)の化合物と反応させること;又は

C.加水分解によって;

R^3 が、 $-C(O)OR^7$ 基(式中、 R^7 は、H以外である)又は $-C(O)N(R^7)R^8$ 基を含む一般式(I)の化合物を;

R^3 が、 $-C(O)OH$ 又は $C(O)O^-$ 基を含む一般式(I)の化合物へと変換すること;又は

D.加水分解によって;

R^1 が、 L^1R^{10} (式中、 R^{10} は、 $-N(R^7)-C(O)OR^8$ である)である一般式(I)の化合物を;

R^{10} が、 $-NHR^7$ である一般式(I)の化合物へと変換すること;又は

E.加水分解によって;

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ L^1 が、環窒素原子を介して R^{10} に連結された部位 Q^1 、 Q^2 、又は Q^3 を含み;かつ R^{10} が、 $C(O)OR^7$ である一般式(I)の化合物を;

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ R^{10} が、Hである一般式(I)の化合物へと変換すること;又は

F.アルデヒド、アセタール、又は環状ヘミアセタール等価化合物を用いる還元的アミノ化によって;

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ R^{10} が、 $-NH_2$ である一般式(I)の化合物を;

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ R^{10} が、 $N(R^7)R^8$ (式中、 R^7 は、 CH_2-R^{7a} であり、かつ R^8 は、 CH_2-R^{8a} であり、かつ R^{7a} 及び R^{8a} のうちの一方は、1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換された C_{1-11} アルキルであり;かつ R^{7a} 及び R^{8a} のうちの他方は、H、又は1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換された C_{1-11} アルキルである)である一般式(I)の化合物へと変換すること;又は

G.アルデヒド、アセタール、又は環状ヘミアセタール等価化合物を用いる還元的アミノ化によって;

R^1 が、 L^1R^{10} であり;かつ L^1 が、環窒素原子を介して R^{10} に連結された部位 Q^1 、 Q^2 、又は Q^3 を含み;かつ R^{10} が、Hである一般式(I)の化合物を;

R^1 が、 L^1R^{10} であり;かつ L^1 が、環窒素原子を介して Z^1 、 Z^2 、又は Z^3 部位に連結された部位 Q^1 、 Q^2 、又は Q^3 を含む(式中、 Z^1 、 Z^2 、又は Z^3 は、1つ以上のハロ又はOH基で任意に置換された CH_2-C_{1-11} アルキルであり;かつ R^{10} は、Hである)一般式(I)の化合物へと変換すること;又は

H.カルボキシイミドアミド又はその塩との反応によって;

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ R^{10} が、 NH_2 である一般式(I)の化合物を;

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ R^{10} が、 $-NHC(=NR^9)N(R^8)_2$ である一般式(I)の化合物へと変換すること;又は

I.適切なアミン又はアンモニウム塩との反応によって;

R^1 が、 $C(O)OH$ である一般式(I)の化合物を;

R^1 が、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ (式中、 R^{12} 及び R^{13} は、態様1で定義された通りである)である一般式(I)の化合物;又は

R^1 が、 L^1R^{10} であり、かつ

L^1 が、 $-C(O)N(R^7)Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ であるか;又は

L^1 が、 $-C(O)Q^1-$ 、 $-C(O)Q^1Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$ 、

$-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$ 、 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$ 、 $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$ 、もしくは $-C(O)Q^1NR(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ (式中、 Q^1 は、環窒素原子を介して該 $-C(O)$ 部位に連結されたヘテ

10

20

30

40

50

ロシクリル環である)である一般式(I)の化合物へと変換すること;
を含む、前記プロセス。

(態様 2 2)

医薬における使用のための、態様1~20のいずれか1項記載の化合物。

(態様 2 3)

呼吸器の疾患及び病態、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、態様1~20のいずれか1項記載の化合物。

(態様 2 4)

呼吸器の疾患及び病態、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薬品の調製における、態様1~20のいずれか1項記載の化合物の使用。

(態様 2 5)

呼吸器の疾患及び病態、皮膚の病態、又は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、有効量の態様1~20のいずれか1項記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

(態様 2 6)

前記呼吸器の疾患及び病態が、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、喘息、及び原発性線毛機能不全から選択され;

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23~25のいずれか1項記載の使用のための化合物、使用、又は方法。

(態様 2 7)

態様1~20のいずれか1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 2 8)

吸入用ドライパウダー、エアロゾル剤、又はスプレー剤として、経鼻、気管支(吸入)、又は頬側投与用に製剤化された、態様27記載の医薬組成物。

(態様 2 9)

以下のもの:

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、オルシブレナリン、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、例えば、アイバカフトールなどのCFTR増強剤及び

ルマカフトール及びテザカフトールなどのCFTR補正剤;

TMEM16Aモジュレーター、特に、TMEM16A増強剤;並びに

抗生物質

から選択される追加の活性薬剤をさらに含む、態様27又は28記載の医薬組成物。

(態様 3 0)

呼吸器の疾患又は病態の治療における同時、連続的、又は別々な使用のための複合製剤としての、態様1~20のいずれか1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、メシル酸ピトルテロール、及びビ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。

(態様 3 1)

以下のもの:

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、及びビ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

から選択される追加の活性薬剤と組み合わせでの、態様23記載の使用のための化合物。

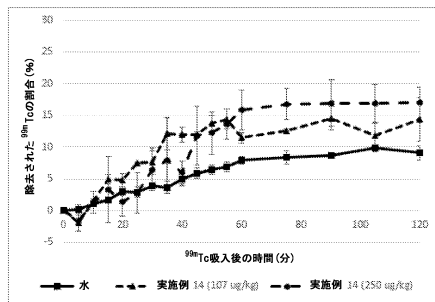
10

20

30

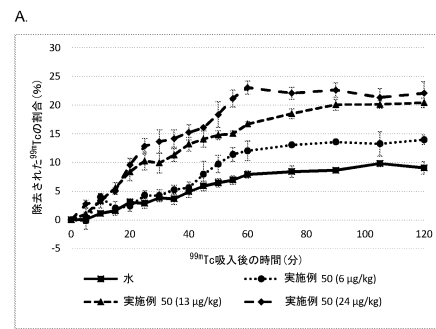
【図 1】

図 1



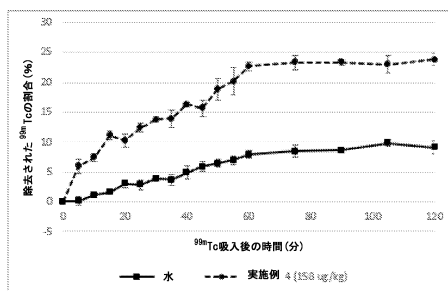
【図 3】

図 3

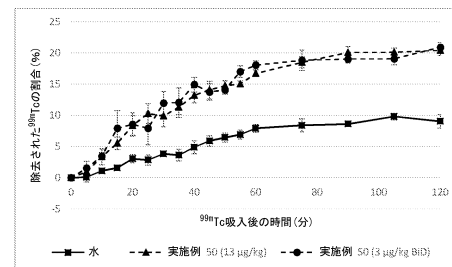


【図 2】

図 2

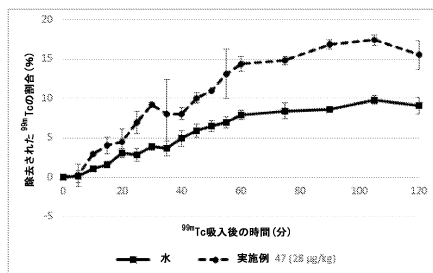


B.



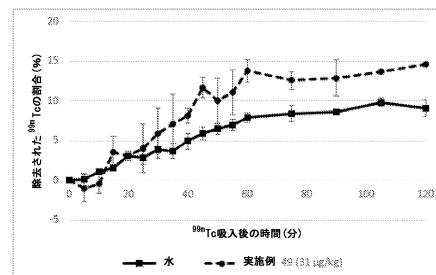
【図 4】

図 4



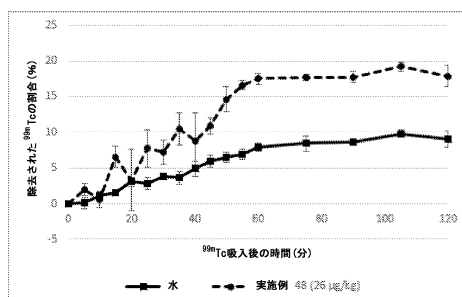
【図 6】

図 6



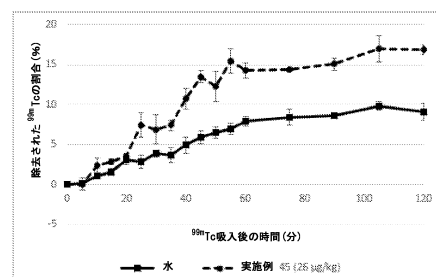
【図 5】

図 5



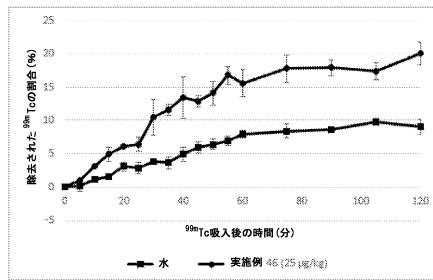
【図 7】

図 7



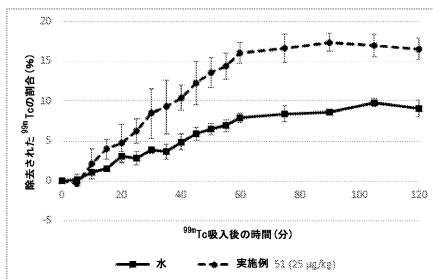
【図 8】

図 8



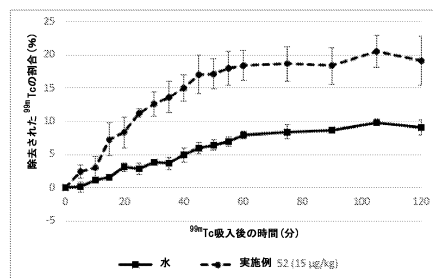
【図 9】

図 9



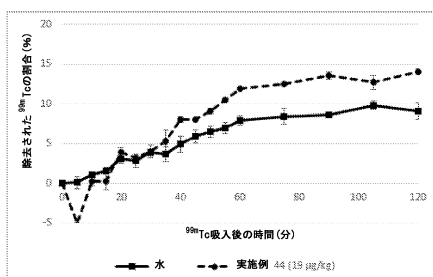
【図 12】

図 12



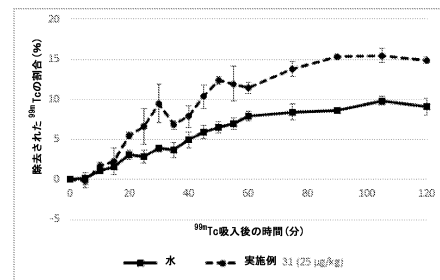
【図 13】

図 13



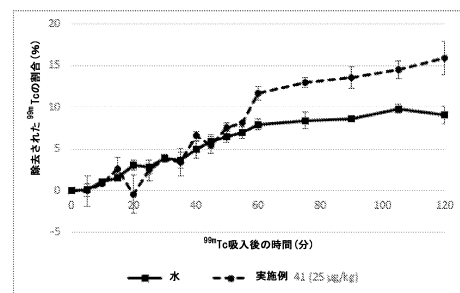
【図 10】

図 10



【図 11】

図 11



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P 11/08 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 0 5	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)		A 6 1 P 11/08		
A 6 1 P 17/06 (2006.01)		A 6 1 P 11/06		
A 6 1 P 37/08 (2006.01)		A 6 1 P 17/06		
A 6 1 P 27/04 (2006.01)		A 6 1 P 37/08		
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 P 27/04		
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	
		A 6 1 K 45/00		
		A 6 1 K 31/4985		

- (72)発明者 クリーブ マッカーティー
英国 サセックス ビーエヌ1 9エスビー 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 シー/オー エンタープライズ セラピューティクス リミテッド
- (72)発明者 ジョナサン デビッド ハルグレイブ
英国 オックスフォードシャー オーエックス14 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 114 エボテク (ユーケー) リミテッド
- (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14 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 114 エボテク (ユーケー) リミテッド
- (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14 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 114 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14 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 114 エボテク (ユーケー) リミテッド

審査官 高橋 直子

- (56)参考文献 国際公開第2016/113167(WO, A1)
特表2007-521325(JP, A)
SCHOENBERGER M, NOVEL SMALL MOLECULE EPITHELIAL SODIUM CHANNEL INHIBITORS AS POTENTIAL THERAPEUTICS IN 以下備考, EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, 英国, INFORMA HEALTH CARE, 2013年10月, VOL:23, NR:10, PAGE(S):1383 - 1389, <http://dx.doi.org/10.1517/13543776.2013.829454>, CYSTIC FIBROSIS - A PATENT EVALUATION

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
A 6 1 P 1 1 / 0 0
A 6 1 P 1 7 / 0 0
A 6 1 P 2 7 / 0 2
A 6 1 P 4 3 / 0 0
A 6 1 P 1 1 / 0 8
A 6 1 P 1 1 / 0 6
A 6 1 P 1 7 / 0 6
A 6 1 P 3 7 / 0 8
A 6 1 P 2 7 / 0 4

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5

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