

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年5月6日(2021.5.6)

【公表番号】特表2019-535747(P2019-535747A)

【公表日】令和1年12月12日(2019.12.12)

【年通号数】公開・登録公報2019-050

【出願番号】特願2019-527365(P2019-527365)

【国際特許分類】

C 07 D 487/04	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 17/00	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 11/08	(2006.01)
A 61 P 11/06	(2006.01)
A 61 P 17/06	(2006.01)
A 61 P 37/08	(2006.01)
A 61 P 27/04	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
A 61 K 31/4985	(2006.01)

【F I】

C 07 D 487/04	1 4 0
C 07 D 487/04	C S P
A 61 P 11/00	
A 61 P 17/00	
A 61 P 27/02	
A 61 P 43/00	1 0 5
A 61 P 11/08	
A 61 P 11/06	
A 61 P 17/06	
A 61 P 37/08	
A 61 P 27/04	
A 61 P 43/00	1 2 1
A 61 K 45/00	
A 61 K 31/4985	

【手続補正書】

【提出日】令和3年3月26日(2021.3.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

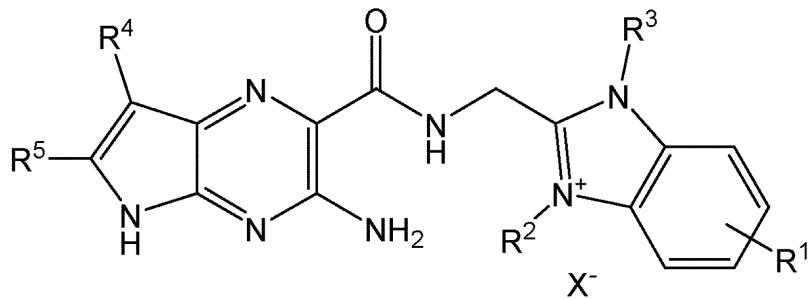
【補正の内容】

【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； R^1 は：

i. Hもしくはハロであるか；又は

ii. $-L^1R^{10}$ (式中、 L^1 は：

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

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

$-Z^1N(R^7)Z^2-$ 、 $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2-$ 、 $-Z^1N(R^7)Z^2Q^1-$ 、 $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2Q^2Z^3-$ ；

$-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-$ 、 $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1$ 、 $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2-$ 、 $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-$ 、 $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1$ 、

$-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3-$ ；

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

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

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

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

-、

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

$-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$ 、 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ 、

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

$-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$ ；

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

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

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

$-C(O)OQ^1Q^2Z^1-$ ；

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

$-C(=NR^9)N(R^7)Z^1-$ 、 $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1-$ 、 $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1-$ 、 $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$ 、

$-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$ 、 $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2-$ 、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になって、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；

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、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;

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になって結合して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;

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、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
 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;

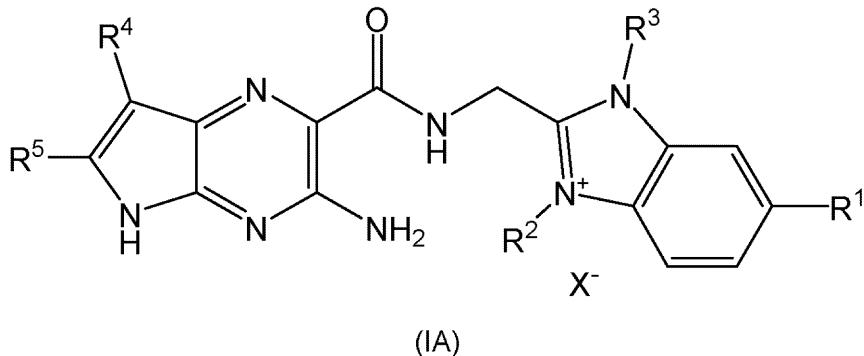
R^{16} 及び R^{17} のそれぞれは独立して、Hもしくは C_{1-6} アルキルであるか、又は R^{16} 及び R^{17} は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、O、N、及びSから選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子を任意に含む5又は6員の複素環を形成してもよい);かつ

R^5 は、H又はメチルである)。

【請求項 2】

一般式(IA):

【化2】

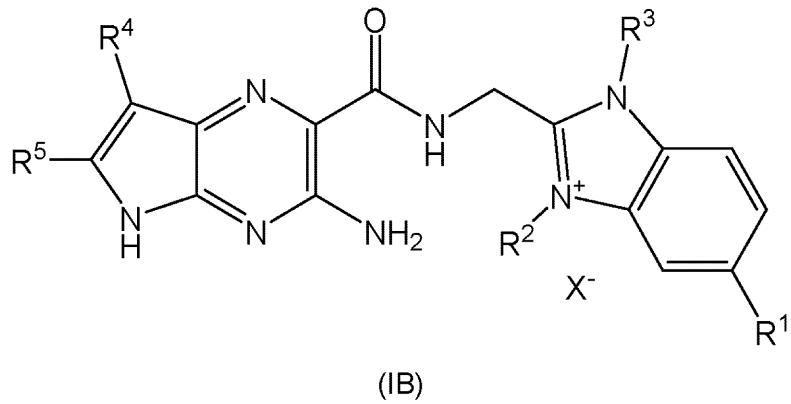


(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、及びX⁻は、請求項1で定義された通りである)

の化合物であるか；

又は一般式(IB)：

【化3】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、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】

R¹が:H、ハロ、-R¹²、-C(O)OR¹²、又は-OR¹²である、請求項1又は2記載の化合物。

【請求項4】

R¹が、-L¹R¹⁰である、請求項1又は2記載の化合物。

【請求項5】

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、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

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、請求項4又は5記載の化合物。

【請求項7】

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)Q¹Q²Z²-;
 -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、 基Z¹R¹⁰、 Z²R¹⁰、 又はZ³R¹⁰が、 部位-CH₂[CH(OH)]₄-CH₂OHとなるように、 -CH₂[CH(OH)]₄-CH(OH)-である、 部位Z¹、 Z²、 又はZ³を含む、 請求項4記載の化合物。

【請求項8】

a) R¹⁰が、 -C(O)OR⁷であり; かつ

L¹が:

-Q¹-もしくは-Q¹Q²- (式中、 Q¹又は、 -Q¹Q²-については、 Q²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R¹⁰に連結されている)であるか; もしくはC(O)N(R⁷)Q¹ (式中、 Q¹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R¹⁰に連結されている)であるか; 又は

b) R¹⁰が、 -N(R⁷)R⁸、 -N(R⁷)C(=NR⁹)N(R⁸)₂、 又は-N(R⁷)C(O)OR⁸-であり; かつ

L¹が:

-Z¹-、
 -OZ¹-;
 -C(O)N(R⁷)Z¹-、 -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Q²Z²-、 -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹Z²N(R⁸)Z³、
 -C(O)N(R⁷)Z¹O(CH₂CH₂O)_nZ²;
 -C(O)N(R⁷)Q¹-、 -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹-、 もしくは-C(O)Q¹- (式中、 Q¹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R¹⁰に連結されている)であるか; 又はC(O)Q¹Z¹-である、 請求項4記載の化合物。

【請求項9】

R¹⁰が-N(R⁷)R⁸であり; かつ、 R⁷及びR⁸の一方が部位-CH₂[CH(OH)]₄-CH₂OHであり、 かつ、 R⁷及びR⁸の他方が、 H、 又は、 1つ以上のOH基で任意に置換されたC₁₋₈アルキルであるか; 又は

R¹⁰が-N{CH₂[CH(OH)]₄-CH₂OH}₂であるか; 又は

R¹⁰が-N(R⁷)C(=NR⁹)N(R⁸)₂であり; ここで、

R⁷及びR⁹のそれぞれが、 H又はC₁₋₄アルキルであり; かつ

R⁸基のうちの一方又は双方が、 -CH₂[CH(OH)]₄-CH₂OHである、 請求項8記載の化合物。

【請求項10】

R²及びR³のそれぞれが独立して、 1つ以上の-CH₂-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C₁₋₁₀アルキルであり；かつ／又は、R⁴及び／又はR⁵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 1 1】

以下のもの：

1. 2-[({3-アミノ-5H-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-(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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-[(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；
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-{[(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. 2-[(3-アミノ-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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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；
 61. 2-[({3-アミノ-5H-ピロ口[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}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-ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-{[4-(4-
 {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-ピロ口[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-プロモ-5H-ピロ口[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-ピロ口[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-プロモ-5H-ピロ口[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-ピロ口[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。

【請求項12】

2-[({3-アミノ-5H-ピロ口[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。

【請求項13】

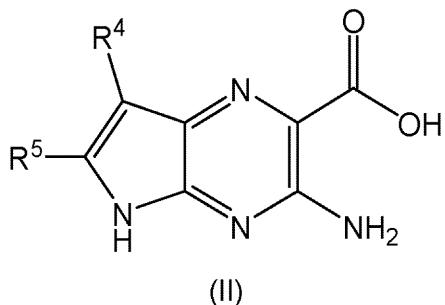
2-[({3-アミノ-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-5-{[4-{ビス[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル]アミノ}メチル}ピペリジン-1-カルボニル]-1,3-ジエチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-3-イウムであるカチオン、及び請求項1で定義されるアニオンX⁻を有する、請求項1記載の化合物。

【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(I)：

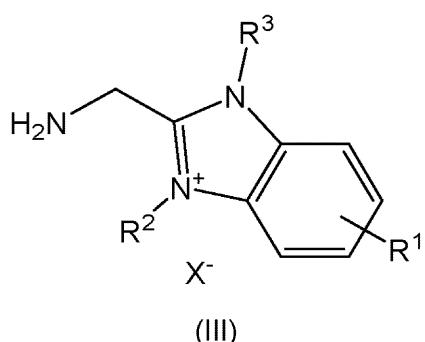
【化4】

(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；

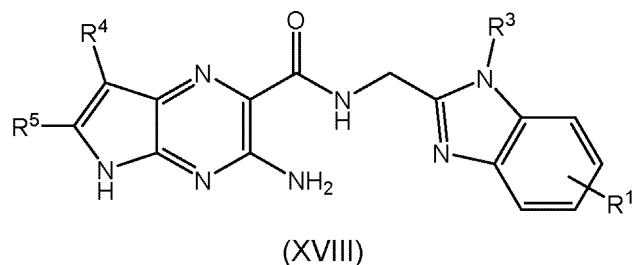
一般式(III)：

【化5】

(式中、R¹、R²及びR³は、請求項1で定義された通りであり；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いてもよい)の塩と反応させること；又は

B.一般式(XVIII)：

【化6】

(式中、R¹、R³、R⁴及びR⁵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)：

R²-X¹(IX)(式中、R²は、請求項1で定義された通りであり、かつX¹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}-X¹(IXA)(式中、X¹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R²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；

R³が、-C(O)OR⁷基(式中、R⁷は、H以外である)又は-C(O)N(R⁷)R⁸基を含む一般式(I)の化合物を；R³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^{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 1 5】

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 1 6】

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 1 7】

前記呼吸器の疾患及び病態が、囊胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性気管支炎、肺気腫、非囊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、メシリ酸ビトルテロール、及びピルブテロールなどの 2アドレナリン受容体アゴニスト；

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

ドルナーゼアルファ；

ブレドニゾン、ブレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジブ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、メシリ酸ビトルテロール、及びピルブテロールなどの 2アドレナリン受容体アゴニスト；

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

ドルナーゼアルファ；

ブレドニゾン、ブレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジブ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。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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；

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;
- 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-(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-{{(te

- rt-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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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；
33. 2-[({3-アミノ-5H-ピロ口[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；
34. 2-[({3-アミノ-5H-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-[({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-ピロ口[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}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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-5-[{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-ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-5-[{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-ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-5-[{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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-[({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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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;
61. 2-[({3-アミノ-5H-ピロ口[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リ]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-ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル}ホルムアミド)メチル]-6-[(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リ]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-ピロ口[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-プロモ-5H-ピロ口[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-ピロ口[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リ]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-プロモ-5H-ピロ口[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リ]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-ピロ口[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

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。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0479

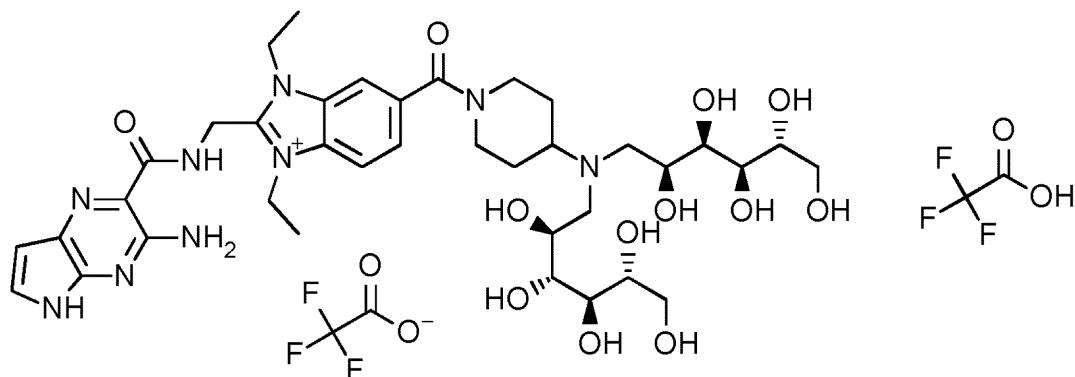
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0479】

(実施例50 - 2-[(3-{アミノ-5H-ピロ口[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リ]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】



2-[(3-{アミノ-5H-ピロ口[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時間攪拌した。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リ](ピペリジン-4-イル)アミノ}ヘキサン-1,2,3,4,5-ペントールニ塩酸塩、中間体112(260mg、0.52mmol)に加えた。反応混合物を、室温で16時間攪拌したままとし、次いで真空中で濃縮した。

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%)。

【化458】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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).

LC/MS(システムD): m/z(ESI+)=818[M⁺]、Rt=1.33分、UV純度=100%。