

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-535849

(P2015-535849A)

(43) 公表日 平成27年12月17日(2015.12.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/66 (2006.01)	C07D 213/66	4C050
C07D 213/82 (2006.01)	C07D 213/82	4C055
C07D 213/74 (2006.01)	C07D 213/74	4C063
C07D 501/24 (2006.01)	C07D 501/24	4C075
C07D 487/22 (2006.01)	C07D 487/22	4C086
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-535173 (P2015-535173)	(71) 出願人	513190106 スファエラ ファーマ ピーティーイー リミテッド シンガポール 038988 シンガポ ール テマセック プールヴァード 8 サ ンテック タワー 3 #22-03
(86) (22) 出願日	平成25年10月7日 (2013.10.7)	(74) 代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(85) 翻訳文提出日	平成27年5月12日 (2015.5.12)	(74) 代理人	100121511 弁理士 小田 直
(86) 国際出願番号	PCT/IN2013/000607	(74) 代理人	100191086 弁理士 高橋 香元
(87) 国際公開番号	W02014/054058		
(87) 国際公開日	平成26年4月10日 (2014.4.10)		
(31) 優先権主張番号	3114/DEL/2012		
(32) 優先日	平成24年10月5日 (2012.10.5)		
(33) 優先権主張国	インド (IN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規化合物、それらの合成及びそれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、化合物中の官能基又は複素環系のヘテロ原子に対して、式1で規定される構造の修飾剤の共有結合を生じせしめることにより得られる、向上した化学的及び生物学的特性を有する新規化合物を開示し、式中、Yは薬剤-CO、薬剤-OCO、薬剤-NRCOであり、Xは、より選択される。但し、上記修飾は、上記薬剤中の1よりも多い官能基において行うことができるとの条件である。あるいは、Yは薬剤-CR¹R²であり、XはCOR、CONRR²、COORである。但し、上記薬剤のNはCR¹R²に結合するとの条件である。但し、上記修飾が、上記薬剤中の1よりも多い官能基において行うことができるとの条件である。Gは、ヨウ素アニオン、塩素アニオン、臭素アニオン、メシル酸アニオン、トシル酸アニオン若しくは四フッ化ホウ酸アニオン又は他の薬学的に許容されるアニオンより選択することができる。Gは、電荷を均衡させるための1種又は複数種のいずれかの対イオンであることができる。R、R¹及びR²は、独立に、H、任意選択でO、N、S、SO、又はSO₂より選択される1~3のヘテロ原子を含むC₁~C₈の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル；任意選択でO、N、S、SO、又はSO₂より選択される1~3のヘテロ原子、及び又は低級アルキル、直鎖又は分岐のアルキル、アルコキシを含む3~7員環のシクロアルキル；アルカリール、アリール、ヘテロアリール、又はアルカヘテロアリールであるか；あるいは、独立に、任意選択でO、N、S、SO、SO₂より選択される追加の1~2のヘテロ原子を含み、且つ、任意選択でアルコキシ、F又はClにより置換される3~7員環の一部である。本発明は、また、これらの化合物を得る方法も開示する。

10

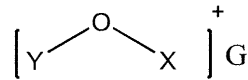
20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物中の官能基又は複素環系のヘテロ原子に対して、式 1：

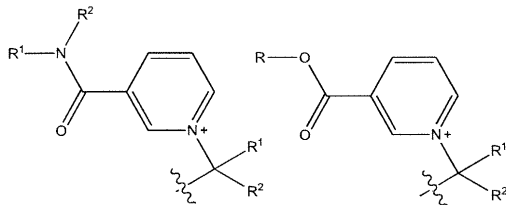
【化 1】



(式中、Yは薬剤 - CO、薬剤 - OCO、薬剤 - NRCOであり、
Xは、

10

【化 2】



より選択され、

但し、前記修飾は、前記薬剤中の 1 よりも多い官能基において行うことができるとの条件
である。

20

あるいは、

Yは薬剤 - CR¹R²であり、

XはCOR、CONRR²、COORであり、

但し、前記薬剤のNはCR¹R²に結合するとの条件である。

但し、前記修飾が、上記薬剤中の 1 よりも多い官能基において行うことができるとの条件
である。

G⁻は、ヨウ素アニオン、塩素アニオン、臭素アニオン、メシル酸アニオン、トシル酸
アニオン若しくは四フッ化ホウ酸アニオン又は他の薬学的に許容されるアニオンより選択す
ることができる。G⁻は、電荷を均衡させるための 1 種又は複数種のいずれかの対イオン
であることができる。

30

R、R¹及びR²は、独立に、H、任意選択でO、N、S、SO、又はSO₂より選択さ
れる 1 ~ 3 のヘテロ原子を含む C₁ ~ C₈ の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル；任意選択で
O、N、S、SO、又はSO₂より選択される 1 ~ 3 のヘテロ原子、及び又は低級アルキ
ル、直鎖又は分岐のアルキル、アルコキシを含む 3 ~ 7 員環のシクロアルキル；アルカリ
ール、アリアル、ヘテロアリアル、又はアルカヘテロアリアルであるか；あるいは、独立
に、任意選択でO、N、S、SO、SO₂より選択される追加の 1 ~ 2 のヘテロ原子を含
み、且つ、任意選択でアルコシキ、F又はClにより置換された 3 ~ 7 員環の一部である
。)で規定される構造の修飾剤の共有結合を生じせしめることにより得られる、向上した
化学的及び生物学的特性を有する新規化合物。

40

【請求項 2】

i . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) -
3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート、

ii . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル)
- 3 - (メチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート、

iii . 3 - カルバモイル - 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボ
ニルオキシ) メチル) ピリジニウムメシラート、

iv . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル)
- 3 - (メチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド、

v . (E) - 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - (((2 - メトキシ - 4 - ((8

50

- メチルノナ - 6 - エンアミド)メチル)フェノキシ)カルボニルオキシ)メチル)ピリジニウムイオダイド、

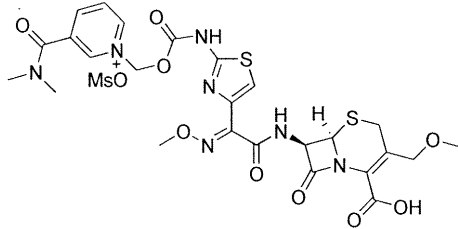
v i . (E) - 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - (((2 - メトキシ - 4 - ((8 - メチルノナ - 6 - エンアミド)メチル)フェノキシ)カルボニルオキシ)メチル)ピリジニウムメシラート、

v i i . 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (((4 - ((1 E , 4 Z , 6 E) - 5 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - オキソヘプタ - 1 , 4 , 6 - トリエニル) - 2 - メトキシフェノキシ)カルボニルオキシ)メチル)ピリジニウムイオダイド、

v i i i .

10

【化 3】



i x . 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ((2 - (4 - イソブチルフェニル) プロパノイルオキシ)メチル)ピリジニウムイオダイド、

20

x . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ)メチル) - 3 - カルバモイルピリジニウムイオダイド、

x i . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ)メチル) - 3 - (メチルカルバモイル)ピリジニウムイオダイド、

x i i . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジニウムイオダイド、

x i i i . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ)メチル) - 3 - カルバモイルピリジニウムメシラート、

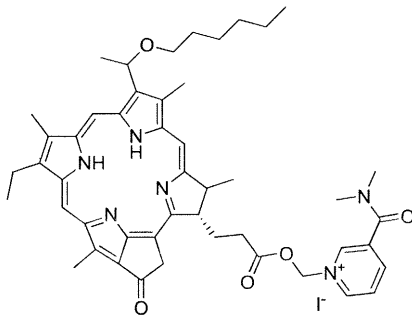
x i v . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジニウムメシラート、

30

x v . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ)メチル) - 3 - (メチルカルバモイル)ピリジニウムメシラート、

x v i .

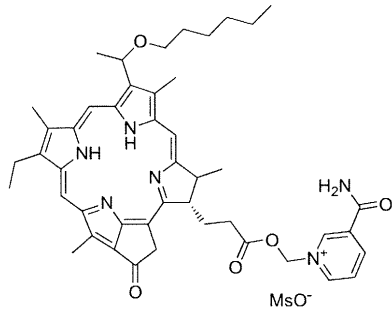
【化 4】



40

x v i i .

【化5】



10

xviii. 3 - カルバモイル - 1 - ((2 - (1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトキシ) メチル) ピリジニウムイオダイド、

xix. 1 - ((2 - (1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド、

xx. 1 - ((2 - (1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート、

xxi. 1 - ((2 - (2 - (2 , 6 - ジクロロフェニルアミノ) フェニル) アセトキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド、

20

xxii. 1 - (2 - (4 - アセトアミドフェノキシ) - 2 - オキソエチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド

xxiii. 1 - ((((((1 S , 2 R) - 1 - ベンズアミド - 3 - (((2 a R , 4 S , 4 a S , 6 R , 9 S , 11 S , 12 S , 12 a R , 12 b S) - 6 , 12 b - ジアセトキシ - 12 - (ベンゾイルオキシ) - 4 - (((3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウム - 1 - イル) メトキシ) カルボニル) オキシ) - 11 - ヒドロキシ - 4 a , 8 , 13 , 13 - テトラメチル - 5 - オキソ - 2 a , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 9 , 10 , 11 , 12 , 12 a , 12 b - ドデカヒドロ - 1 H - 7 , 11 - メタノシクロデカ [3 , 4] ベンゾ [1 , 2 - b] オキセタ - 9 - イル) オキシ) - 3 - オキソ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) オキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムジイオダイド、

30

xxiv. 1 - ((((6 R , 7 R) - 7 - ((E) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (メトキシイミノ) アセトアミド) - 3 - (メトキシメチル) - 8 - オキソ - 5 - チア - 1 - アザピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 2 - エン - 2 - カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxv. L (S) - 1 - ((2 - (カルボキシメチル) - 4 - メチルペンチルカルバモイルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムメタンスルホナート、

40

xxvi. (S) - 1 - ((2 - (カルボキシメチル) - 4 - メチルペンチルカルバモイルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド、

xxvii. 1 - ((2 - ((E) - 1 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ((1 S , 8 R) - 5 - ((3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウム - 1 - イル) メトキシ) カルボニル) - 7 - オキソ - 4 - ビニル - 2 - チアピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 4 - エン - 8 - イルアミノ) - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) アセトキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウム、

xxviii. 1 - ((2 - ((E) - 1 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ((1 S , 8 R) - 5 - ((3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウム - 1 - イル) メトキシ) カルボニル) - 7 - オキソ - 4 - ビニル - 2 - チアピシクロ [4 . 2 . 0

50

] オクタ - 4 - エン - 8 - イルアミノ) - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) アセトキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウム、

xxix. 1 - ((4 - ((E) - 2 - ((6 R , 7 R) - 2 - カルボキシ - 8 - オキソ - 3 - ビニル - 5 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 2 - エン - 7 - イルアミノ) - 1 - (カルボキシメトキシイミノ) - 2 - オキソエチル) チアゾール - 2 - イルカルバモイルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウム、

xxx. 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

xxxi. 3 - カルバモイル - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピル - フェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

xxxii. 1 - (((イソプロピルカルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (2 - ((2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxxiii. 1 - (((イソプロポキシカルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (2 - ((2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxxiv. 3 - (2 - ((2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - フェニルアセトキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxxv. 1 - ((イソブチリルオキシ) メチル) - 3 - (2 - ((2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxxvi. 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - ((イソブチリルオキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイド、

xxxvii. 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - ((イソブチリルオキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxxviii. 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - (((イソプロポキシカルボニル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイド、

xxxix. 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - (((イソプロポキシカルボニル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xl. 1 - (アセトキシメチル) - 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイド、

xli. 1 - (アセトキシメチル) - 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xlii. 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル -

10

20

30

40

50

4, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - (((イソプロピルカルバモイル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l i i i . 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - (((イソプロピルカルバモイル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイド、

x l i v . (S) - 1 - ((((2 - (カルボキシメチル) - 4 - メチルペンチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l v . (S) - 3 - カルバモイル - 1 - ((((2 - (カルボキシメチル) - 4 - メチルペンチル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l v i . (S) - 1 - (((3 - (アミノメチル) - 5 - メチルヘキサノイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l v i i . (S) - 1 - (((3 - (アミノメチル) - 5 - メチルヘキサノイル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l v i i i . (S) - 1 - (((3 - (アミノメチル) - 5 - メチルヘキサノイル) オキシ) メチル) - 3 - カルバモイルピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l i x . 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ((((4 - ((1 E, 4 Z, 6 E) - 5 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - オキソヘプタ - 1, 4, 6 - トリエン - 1 - イル) - 2 - メトキシフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

1 . 1 - ((((4 - ((1 E, 4 Z, 6 E) - 5 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - オキソヘプタ - 1, 4, 6 - トリエン - 1 - イル) - 2 - メトキシフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メチル - カルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l i . 3 - カルバモイル - 1 - ((((4 - ((1 E, 4 Z, 6 E) - 5 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - オキソヘプタ - 1, 4, 6 - トリエン - 1 - イル) - 2 - メトキシ - フェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l i i . 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ((((1 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l i i i . 1 - ((((1 - カルボキシ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l i v . 1 - ((((1 - カルボキシ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l v . 3 - カルバモイル - 1 - ((((1 - カルボキシ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l v i . 1 - ((((3, 4 - ジヒドロキシフェネチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l v i i . 1 - ((((3, 4 - ジヒドロキシフェネチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l v i i i . 3 - カルバモイル - 1 - ((((3, 4 - ジヒドロキシ - フェネチル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

10

20

30

40

50

- 1 i x . 1 - ((((4 - アセトアミドフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル)
 - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメシラート、
- 1 x . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル)
 - 3 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、
- 1 x i . 3 - カルボニル - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル)
 オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、
- 1 x i i . 2 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) -
 N , N , N - トリメチルエタン - 1 - アミニウムイオダイド、
- 1 x i i i . 2 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ)
 - N , N - ジメチルエタン - 1 - アミニウムクロリド、 10
- 1 x i v . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ)
 メチル) - 3 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、
- 1 x v . 3 - (((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ)
 メチル) カルバモイル) - 1 - メチルピリジン - 1 - イウムイオダイド、
- 1 x v i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) -
 N - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - N ,
 N - ジメチル - メタンアミニウムイオダイド、
- 1 x v i i . 2 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ)
 - N - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - N
 , N - ジメチルエタン - 1 - アミニウムイオダイド、 20
- 1 x v i i i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキ
 シ) メチル) - 4 - ホルミル - 3 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチル
 ピリジン - 1 - イウムイオダイド、
- 1 x i x . 3 - ((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) - 1 - ((((2 , 6 -
 ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イ
 ウムメタンスルホナート、
- 1 x x . 2 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) - N
 , N , N - トリメチルエタン - 1 - アミニウムメタンスルホナート、
- 1 x x i . 1 - ((((11 - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 11 -
 ジヒドロ - 5 H - ジピリド [3 , 2 - b : 2 ' , 3 ' - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 -
 カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタ
 ンスルホナート、 30
- 1 x x i i . 1 - ((((11 - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 11
 - ジヒドロ - 5 H - ジピリド [3 , 2 - b : 2 ' , 3 ' - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5
 - カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウム
 メタンスルホナート、
- 1 x x i i i . 3 - カルバモイル - 1 - ((((11 - シクロプロピル - 4 - メチル -
 6 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジピリド [3 , 2 - b : 2 ' , 3 ' - e] [1
 , 4] ジアゼピン - 5 - カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスル
 ホナート、 40
- 1 x x i v . 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ((2 - (4 - イソブチルフェニ
 ル) プロパノイルオキシ) メチル) ピリジニウムメシラート、
- 1 x x v . (S) - 1 - ((((2 - (カルボキシメチル) - 2 , 4 - ジメチルペン
 チル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 -
 イウムイオダイド、
- 1 x x v i . (S) - 1 - ((((2 - (カルボキシメチル) - 2 , 4 - ジメチルペ
 ンチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1
 - イウムメタンスルホナート、
- 1 x x v i i . 3 - カルバモイル - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)
 カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムプロミド、 50

l x x v i i i . 3 - カルバモイル - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン - 1 - イウムクロリド、

l x x i x . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウムテトラフルオロボラート

、

l x x x . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウムナイトラート、

l x x x i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウムクロリド、

l x x x i i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l x x x i i i . 3 - カルボキシ - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート

である、請求項 1 に記載の新規化合物。

【請求項 3】

i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

i i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

i i i . 3 - カルバモイル - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

i v . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

v . 3 - カルボニル - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

v i . 3 - ((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル) - 1 - メチルピリジン - 1 - イウムイオダイド、

v i i . ニコチン酸 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル塩酸塩、

v i i i . 3 - ((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル) - 1 - (((イソプロピルカルバモイル)オキシ)メチル)ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート

、

i x . 3 - ((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル) - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

x . 2 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ) - N , N , N - トリメチルエタン - 1 - アミニウムイオダイド、

x i . 2 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ) - N , N - ジメチルエタン - 1 - アミニウムクロリド、

x i i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (ヒドロキシカルバモイル)ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

x i i i . 3 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)カルバモイル) - 1 - メチルピリジン - 1 - イウムイオダイド、

x i v . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ) - N - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - N , N - ジメチルメタンアミニウムイオダイド、

x v . 2 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ) - N - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - N , N - ジメチルエタン - 1 - アミニウムイオダイド、

x v i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 4 - ホルミル - 3 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピリジ

10

20

30

40

50

ン - 1 - イウムイオダイド

である、請求項 1 に記載の新規化合物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の新規化合物であって、それらの塩、溶媒和物又は対イオンとして存在する場合の前記化合物。

【請求項 5】

請求項 3 及び 4 に記載の新規化合物であって、それらの塩、溶媒和物又は対イオンとして存在する場合の前記化合物。

【請求項 6】

前記対イオンがヨウ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、メシル酸イオン、トシル酸イオン又は四フッ化ホウ酸イオンである、請求項 1 に記載の新規化合物。

10

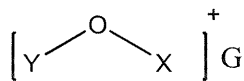
【請求項 7】

医薬及び / 又は生物学的に活性な物質を修飾し、物理化学的、生物学的及び / 又は薬動態学的特性を変化させる、化合物 1 の誘導化剤の使用。

【請求項 8】

化合物中の官能基又は複素環系のヘテロ原子に対して、式 1 :

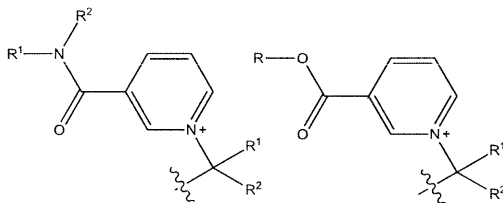
【化 6】



20

(式中、Y は薬剤 - CO、薬剤 - OCO、薬剤 - NRCO であり、X は、

【化 7】



30

より選択され、

あるいは、

Y は薬剤 - CR¹R² であり、

X は COR、CONRR²、COOR であり、

但し、前記薬剤の N は CR¹R² に結合するとの条件である。

但し、前記修飾が、上記薬剤中の 1 よりも多い官能基において行うことができるとの条件である。

G⁻ は、ヨウ素アニオン、塩素アニオン、臭素アニオン、メシル酸アニオン、トシル酸アニオン若しくは四フッ化ホウ酸アニオン又は他の薬学的に許容されるアニオンより選択することができる。G⁻ は、電荷を均衡させるための 1 種又は複数種のいずれかの対イオン

40

であることができる。
R、R¹ 及び R² は、独立に、H、任意選択で O、N、S、SO、又は SO₂ より選択される 1 ~ 3 のヘテロ原子を含む C₁ ~ C₈ の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル；任意選択で O、N、S、SO、又は SO₂ より選択される 1 ~ 3 のヘテロ原子、及び又は低級アルキル、直鎖又は分岐のアルキル、アルコキシを含む 3 ~ 7 員環のシクロアルキル；アルカリール、アリール、ヘテロアリール、又はアルカヘテロアリールであるか；あるいは、独立に、任意選択で O、N、S、SO、SO₂ より選択される追加の 1 ~ 2 のヘテロ原子を含み、且つ、任意選択でアルコシキ、F 又は Cl により置換される 3 ~ 7 員環の一部である。) で規定される構造の修飾剤の共有結合を生じせしめることによる、向上した化学的及び生物学的特性を有する新規化合物を得る方法。

50

【請求項 9】

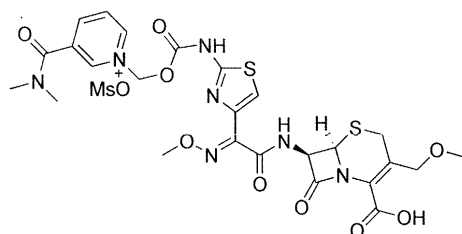
請求項 8 に記載の、前記新規化合物を得る方法であって、前記化合物が、

- i . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート、
- ii . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート、
- iii . 3 - カルバモイル - 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) ピリジニウムメシラート、
- iv . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド、
- v . (E) - 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - (((2 - メトキシ - 4 - ((8 - メチルノナ - 6 - エンアミド) メチル) フェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) ピリジニウムイオダイド、
- vi . (E) - 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - (((2 - メトキシ - 4 - ((8 - メチルノナ - 6 - エンアミド) メチル) フェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) ピリジニウムメシラート、
- vii . 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (((4 - ((1 E , 4 Z , 6 E) - 5 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - オキソヘプタ - 1 , 4 , 6 - トリエニル) - 2 - メトキシフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) ピリジニウムイオダイド、
- viii .

10

20

【化 8】

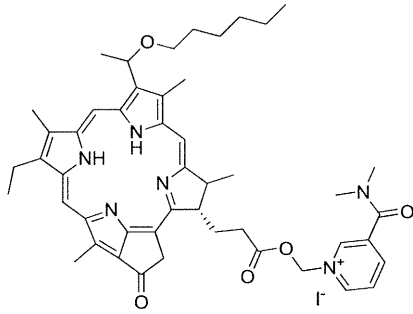


- ix . 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ((2 - (4 - イソブチルフェニル) プロパノイルオキシ) メチル) ピリジニウムイオダイド、
- x . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - カルバモイルピリジニウムイオダイド、
- xi . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド、
- xii . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド、
- xiii . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - カルバモイルピリジニウムメシラート、
- xiv . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート、
- xv . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート、
- xvi .

30

40

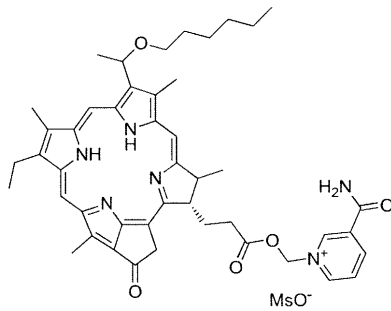
【化 9】



10

xviii.

【化 10】



20

xviii. 3 - カルバモイル - 1 - ((2 - (1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトキシ) メチル) ピリジニウムイオダイド、

xix. 1 - ((2 - (1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド、

xx. 1 - ((2 - (1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート、

30

xxi. 1 - ((2 - (2 - (2 , 6 - ジクロロフェニルアミノ) フェニル) アセトキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド、

xxii. 1 - (2 - (4 - アセトアミドフェノキシ) - 2 - オキシエチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド

xxiii. 1 - ((((((1 S , 2 R) - 1 - ベンズアミド - 3 - (((2 a R , 4 S , 4 a S , 6 R , 9 S , 11 S , 12 S , 12 a R , 12 b S) - 6 , 12 b - ジアセトキシ - 12 - (ベンゾイルオキシ) - 4 - (((3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウム - 1 - イル) メトキシ) カルボニル) オキシ) - 11 - ヒドロキシ - 4 a , 8 , 13 , 13 - テトラメチル - 5 - オキシ - 2 a , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 9 , 10 , 11 , 12 , 12 a , 12 b - ドデカヒドロ - 1 H - 7 , 11 - メタノシクロデカ [3 , 4] ベンゾ [1 , 2 - b] オキセタ - 9 - イル) オキシ) - 3 - オキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) オキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムジイオダイド、

40

xxiv. 1 - ((((6 R , 7 R) - 7 - (E) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (メトキシイミノ) アセトアミド) - 3 - (メトキシメチル) - 8 - オキシ - 5 - チア - 1 - アザピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 2 - エン - 2 - カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxv. L (S) - 1 - ((2 - (カルボキシメチル) - 4 - メチルペンチルカルバ

50

モイルオキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジニウムメタンスルホナート、

xxvi. (S) - 1 - ((2 - (カルボキシメチル) - 4 - メチルペンチルカルバモイルオキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジニウムイオダイド、

xxvii. 1 - ((2 - ((E) - 1 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ((1 S , 8 R) - 5 - (((3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジニウム - 1 - イル)メトキシ)カルボニル) - 7 - オキソ - 4 - ビニル - 2 - チアピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 4 - エン - 8 - イルアミノ) - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ)アセトキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジニウム、

xxviii. 1 - ((2 - ((E) - 1 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ((1 S , 8 R) - 5 - (((3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジニウム - 1 - イル)メトキシ)カルボニル) - 7 - オキソ - 4 - ビニル - 2 - チアピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 4 - エン - 8 - イルアミノ) - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ)アセトキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジニウム、

xxix. 1 - ((4 - ((E) - 2 - ((6 R , 7 R) - 2 - カルボキシ - 8 - オキソ - 3 - ビニル - 5 - チア - 1 - アザピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 2 - エン - 7 - イルアミノ) - 1 - (カルボキシメトキシイミノ) - 2 - オキソエチル)チアゾール - 2 - イルカルバモイルオキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジニウム、

xxx. 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

xxxi. 3 - カルバモイル - 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピル - フェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

xxxii. 1 - (((イソプロピルカルバモイル)オキシ)メチル) - 3 - (2 - (2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxxiii. 1 - (((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (2 - (2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxxiv. 3 - (2 - (2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - フェニルアセトキシ)メチル)ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxxv. 1 - ((イソブチリルオキシ)メチル) - 3 - (2 - (2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxxvi. 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d])ピリミジン - 5 - イル)フェニル)スルホニル) - 1 - ((イソブチリルオキシ)メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイド、

xxxvii. 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d])ピリミジン - 5 - イル)フェニル)スルホニル) - 1 - ((イソブチリルオキシ)メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxxviii. 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d])ピリミジン - 5 - イル)フェニル)スルホニル) - 1 - (((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイド、

10

20

30

40

50

x x x i x . 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - (((イソプロポキシカルボニル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l . 1 - (アセトキシメチル) - 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイド、

x l i . 1 - (アセトキシメチル) - 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

10

x l i i . 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - (((イソプロピルカルバモイル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l i i i . 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - (((イソプロピルカルバモイル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイド、

x l i v . (S) - 1 - ((((2 - (カルボキシメチル) - 4 - メチルペンチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

20

x l v . (S) - 3 - カルバモイル - 1 - ((((2 - (カルボキシメチル) - 4 - メチルペンチル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l v i . (S) - 1 - (((3 - (アミノメチル) - 5 - メチルヘキサノイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l v i i . (S) - 1 - (((3 - (アミノメチル) - 5 - メチルヘキサノイル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

30

x l v i i i . (S) - 1 - (((3 - (アミノメチル) - 5 - メチルヘキサノイル) オキシ) メチル) - 3 - カルバモイルピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l i x . 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ((((4 - ((1 E , 4 Z , 6 E) - 5 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - オキソヘプタ - 1 , 4 , 6 - トリエン - 1 - イル) - 2 - メトキシフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l . 1 - ((((4 - ((1 E , 4 Z , 6 E) - 5 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - オキソヘプタ - 1 , 4 , 6 - トリエン - 1 - イル) - 2 - メトキシフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メチル - カルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

40

l i . 3 - カルバモイル - 1 - ((((4 - ((1 E , 4 Z , 6 E) - 5 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - オキソヘプタ - 1 , 4 , 6 - トリエン - 1 - イル) - 2 - メトキシ - フェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l i i . 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ((((1 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l i i i . 1 - ((((1 - カルボキシ - 2 - (3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

50

l i v . 1 - ((((1 - カルボキシ - 2 - (3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l v . 3 - カルバモイル - 1 - ((((1 - カルボキシ - 2 - (3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l v i . 1 - ((((3 , 4 - ジヒドロキシフェネチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l v i i . 1 - ((((3 , 4 - ジヒドロキシフェネチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l v i i i . 3 - カルバモイル - 1 - ((((3 , 4 - ジヒドロキシ - フェネチル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l i x . 1 - ((((4 - アセトアミドフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメシラート、

l x . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

l x i . 3 - カルボニル - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

l x i i . 2 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) - N , N , N - トリメチルエタン - 1 - アミニウムイオダイド、

l x i i i . 2 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) - N , N - ジメチルエタン - 1 - アミニウムクロリド、

l x i v . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

l x v . 3 - (((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) カルバモイル) - 1 - メチルピリジン - 1 - イウムイオダイド、

l x v i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) - N - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - N , N - ジメチル - メタンアミニウムイオダイド、

l x v i i . 2 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) - N - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - N , N - ジメチルエタン - 1 - アミニウムイオダイド、

l x v i i i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 4 - ホルミル - 3 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピリジン - 1 - イウムイオダイド、

l x i x . 3 - ((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l x x . 2 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) - N , N , N - トリメチルエタン - 1 - アミニウムメタンスルホナート、

l x x i . 1 - (((11 - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジピリド [3 , 2 - b : 2 ' , 3 ' - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l x x i i . 1 - (((11 - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジピリド [3 , 2 - b : 2 ' , 3 ' - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l x x i i i . 3 - カルバモイル - 1 - (((11 - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジピリド [3 , 2 - b : 2 ' , 3 ' - e] [1

10

20

30

40

50

、 4] ジアゼピン - 5 - カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l x x i v . 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ((2 - (4 - イソブチルフェニル) プロパノイルオキシ) メチル) ピリジニウムメシラート、

l x x v . (S) - 1 - (((2 - (カルボキシメチル) - 2 , 4 - ジメチルペンチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

l x x v i . (S) - 1 - (((2 - (カルボキシメチル) - 2 , 4 - ジメチルペンチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l x x v i i . 3 - カルバモイル - 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムプロミド、

l x x v i i i . 3 - カルバモイル - 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムクロリド、

l x x i x . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムテトラフルオロボラート、

l x x x . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムナイトラート、

l x x x i . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムクロリド、

l x x x i i . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l x x x i i i . 3 - カルボキシ - 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート

である、方法。

【請求項 10】

請求項 8 に記載の新規化合物を得る方法であって、前記化合物が、

i . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

i i . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

i i i . 3 - カルバモイル - 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

i v . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

v . 3 - カルボニル - 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

v i . 3 - (2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) - 1 - メチルピリジン - 1 - イウムイオダイド、

v i i . ニコチン酸 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル塩酸塩、

v i i i . 3 - (2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) - 1 - (((イソプロピルカルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート

i x . 3 - (2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) - 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

x . 2 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) - N , N , N - トリメチルエタン - 1 - アミニウムイオダイド、

x i . 2 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) - N ,

10

20

30

40

50

N - ジメチルエタン - 1 - アミニウムクロリド、
 x i i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メ
 チル) - 3 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、
 x i i i . 3 - (((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ)
) メチル) カルバモイル) - 1 - メチルピリジン - 1 - イウムイオダイド、
 x i v . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) - N
 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - N , N
 - ジメチルメタンアミニウムイオダイド、
 x v . 2 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) - N -
 ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - N , N -
 ジメチルエタン - 1 - アミニウムイオダイド、
 x v i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メ
 チル) - 4 - ホルミル - 3 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピリジ
 ン - 1 - イウムイオダイド

10

である、方法。

【請求項 1 1】

それらの塩、溶媒和物又は対イオンとして存在する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 2】

それらの塩、溶媒和物又は対イオンとして存在する、請求項 9 及び 1 0 に記載の方法。

20

【請求項 1 3】

前記対イオンが任意の薬学的に許容されるイオンである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記対イオンがヨウ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、メシル酸イオン、トシル酸イ
 オン、硝酸イオン又は四フッ化ホウ酸イオンである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記化合物がその立体異性体又は立体異性体の混合物として存在する、請求項 8 に記載
 の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

30

本発明は、新規な新規化合物、並びに分子の薬力学的及び薬動態学的特性を変えるため
 のその化学的修飾方法を記載する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

化学成分であって、その標的に対する活性に効能をもつものが、創薬過程における第一
 歩である。しかしながら、効能をもつ化合物は、それが投与された後、適切な量が許容さ
 れる速度において作用部位に送達された場合にのみ有効である。効能をもつ化合物といえ
 ども、これらの見地での最適化の恩恵を受ける。多くの効能をもつ化学成分が、最適な薬
 動態学的パラメータを有さず、それ故に、これらの薬剤の薬力学的特性もまた最適よりも
 低い。加えて、制限された薬動態学的特性を有し、それ故に患者の投与に対して利便性の
 ある形で製剤することができていない、既に市販されているいくつかの化学成分がある。

40

【0 0 0 3】

血液循環中への送達速度及び程度は、基となる分子への一定の基の付加によって制御
 される場合があり、それにより分子及びその特性を修飾する。分子修飾は、公知且つ既に
 特徴付けられたリード化合物の、その薬剤としての有用性を高めることを目的とする化学
 的修飾である。このことは、特定の標的部位に対するその特異性を高め、その有効性を増
 加させ、その吸収速度及び程度を向上させ、活性成分が体内で生物学的に利用可能にな
 る経時変化を変更し（例えば、経時放出製剤）、その毒性を低減し、及び/又はその物理
 的又は化学的特性（例えば、溶解性）を変化させ、特定の用途に対してそれらの側面を最
 適化することを意味するといえることができる。

50

【 0 0 0 4 】

しかしながら、薬剤の分子修飾に用いられる残基は、薬動態学的特性の変更を行う一方で、当該化合物の治療効果が維持される及び／又は向上するようなものでなくてはならない。更に、新規化合物は、投与された際に、当該化学成分の安全性、毒性及び効能に対して、容認される程度を超えて悪影響を与えてはならない。

【 0 0 0 5 】

上記化合物の薬動態学的特性を変える一定の方法があり、これらは薬力学的特性の変更をもたらす場合ともたらさない場合とがあるが、広範な薬剤に対して適用することができる、利用可能な方法はない。

【 0 0 0 6 】

従って、薬剤の薬動態学的及び薬力学的特性を変える、新規な医薬の修飾方法に対するニーズがある。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 0 7 】

本発明は、化学的修飾後に向上した特性を示し、医薬用途に好適な新規な化合物、薬剤又は分子実体を提供する。本発明の新規反応剤を用いることにより結果として得られる新規化合物は、所望の安全性及び毒性特性を維持しつつ、変化した薬動態学的及び／又は薬力学的特性（複数可）を有する薬剤及び／又は医薬として用いるのに好適である。本発明は、また、生理食塩水又は生物学的に有用な pH において、より溶解性の高い医薬及びその他の生物学的活性物質の調製方法、医薬及びその他の生物学的活性物質の薬動態学的特性に影響を与える方法、化学構造の修飾によって、上記新規医薬及びその他の生物学的活性物質の、基となる医薬及その他の生物学的活性物質への転化速度に影響を与える方法を提供する。

【 0 0 0 8 】

上記化合物は、修飾に伴い、生物学的システムの変化をもたらす、及び／又は温血動物の体内における転化の位置（複数可）を変える。

【 0 0 0 9 】

本発明は、変化した薬動態学的及び／又は薬力学的特性を有することが新規であり得る化合物の一覧を開示する。新規であり得る、本願に開示される化合物は、PCT/IN2012/000248から選択される。本願に開示される該化合物は、化学的修飾に伴い、驚くべき且つ有利な特性を示す。

【 0 0 1 0 】

A . 本発明の新規化合物

下記に掲示される種類から選択される化合物は、本発明の方法に対する特許請求の範囲に請求されるものとして新規であり得、また、該化合物は、修飾に伴い、変化した薬力学的特性及び薬動態学的特性を誘発する。

【 0 0 1 1 】

CNS / 呼吸刺激薬、鎮痛薬、麻酔作用薬、麻酔作用薬 / 拮抗薬、非ステロイド性の抗炎症薬 / 鎮痛薬、挙動不審改善薬、精神安定剤 / 鎮静剤、麻酔薬、吸入薬、麻薬、拮抗薬、抗けいれん薬、筋弛緩薬、骨格筋肉弛緩薬、穏やかな安楽死薬、心血管薬、変力作用薬、抗不整脈薬、抗コリン作用薬、血管拡張薬、ショック治療に用いられる薬剤、 β -アドレナリン遮断薬、 β -アドレナリン遮断薬、呼吸薬、気管支拡張薬、交感神経興奮薬、抗ヒスタミン剤、鎮咳薬、腎臓及び尿路、尿失禁 / 閉尿用薬剤、尿アルカリ化薬、尿酸性化薬、コリン作動性刺激薬、尿路結石症用薬、胃腸薬、抗嘔吐薬、制酸剤、H₂拮抗薬、胃粘膜保護薬、プロトンポンプ阻害薬、食欲刺激薬、G₁抗癌 - 抗コリン作用薬、G₁刺激薬、緩下剤、生理食塩水、大規模生産する、潤滑剤、界面活性剤、止しゃ薬、ホルモン / 内分泌 / 再生薬、性ホルモン、タンパク質同化ステロイド薬、下垂体後葉ホルモン、副腎皮質ステロイド、グルココルチコイド、抗糖尿病薬、甲状腺薬、甲状腺ホルモン、種々の内分泌再生薬、プロスタグランジン、抗感染症薬、駆虫薬、抗コクシジウム薬などの中枢神経系薬、抗生剤 - 抗結核薬、アミノサイクリトール、セファロsporin、マクロラ

10

20

30

40

50

イド、ペニシリン、テトラサイクリン、リンコサミド、キノロン、スルホンアミド、種々の抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬、血液改変薬、凝血薬、抗凝血薬、赤血球形成薬、抗腫瘍薬/免疫抑制薬、アルキル化薬、解毒薬、骨/関節薬、(全身的)皮膚薬、ビタミン及びミネラル/栄養剤、全身酸性化薬、全身アルカリ化薬、抗がん薬、及び抗ウイルス薬。

【0012】

B. 本発明の化合物の修飾方法

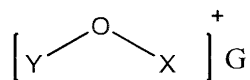
本発明は、また、上記化合物の薬動態学的及び薬力学的特性を変化させるように、上記化合物を修飾する方法を開示する。本発明の方法により上記化合物を改変することに伴い、本発明の新規な新規化合物を得ることができる。

10

【0013】

本発明は、化合物中の官能基又は複素環系のヘテロ原子に対して、式1で規定される構造の修飾剤の共有結合を生じせしめることにより、向上した化学的及び生物学的特性を有する新規化合物を開示した。

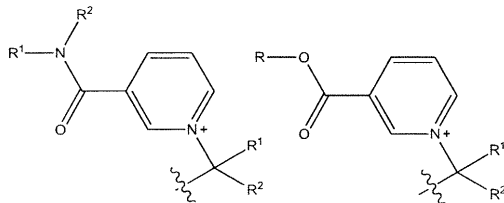
【化1】



20

式中、Yは薬剤-CO、薬剤-OCO、薬剤-NRCOであり、
Xは、

【化2】



30

より選択され、

但し、上記修飾は、上記薬剤中の1よりも多い官能基において行うことができるとの条件である。

あるいは、

Yは薬剤-CR¹R²であり、

XはCOR、CONRR²、COORであり、

但し、前記薬剤のNはCR¹R²に結合するとの条件である。

但し、上記修飾が、上記薬剤中の1よりも多い官能基において行われるとの条件である。

【0014】

G⁻は、ヨウ素アニオン、塩素アニオン、臭素アニオン、メシル酸アニオン、トシル酸アニオン若しくは四フッ化ホウ酸アニオン又は他の薬学的に許容されるアニオンより選択することができる。G⁻は、電荷を均衡させるための1種又は複数種のいずれかの対イオンであることができる。

40

【0015】

R、R¹及びR²は、独立に、H、任意選択でO、N、S、SO、又はSO₂より選択される1~3のヘテロ原子を含むC₁~C₈の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル；任意選択でO、N、S、SO、又はSO₂より選択される1~3のヘテロ原子、及び又は低級アルキル、直鎖又は分岐のアルキル、アルコキシを含む3~7員環のシクロアルキル；アルカリール、アリール、ヘテロアリール、又はアルカヘテロアリールであるか；あるいは、独立に、任意選択でO、N、S、SO、SO₂より選択される追加の1~2のヘテロ原子を

50

含み、且つ、任意選択でアルコシキ、F又はClにより置換される3～7員環の一部である。

【0016】

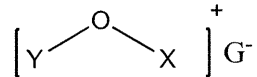
本発明による上記化合物の修飾方法は、官能基又は複素環系のヘテロ原子に対して、式1の化合物の共有結合を生じせしめ、向上した化学的及び生物学的特性を有する化合物を得るステップを伴う。

【0017】

向上した化学的及び生物学的特性を有する化合物中の官能基又は複素環系のヘテロ原子に対して、式1で規定される構造の修飾剤の共有結合を生じせしめることによる、新規化合物を得る方法。

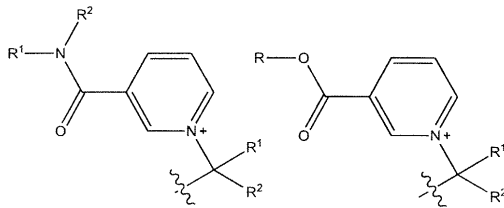
10

【化3】



式中、Yは薬剤-CO、薬剤-O-CO、薬剤-NRCOであり、
Xは、

【化4】



20

より選択され、
あるいは、

Yは薬剤-CR¹R²であり、

XはCOR、CONRR²、COORであり、

但し、上記薬剤のNはCR¹R²に結合するとの条件である。

但し、上記修飾が、上記薬剤中の1よりも多い官能基において行うことができるとの条件である。

30

【0018】

G⁻は、ヨウ素アニオン、塩素アニオン、臭素アニオン、メシル酸アニオン、トシル酸アニオン若しくは四フッ化ホウ酸アニオン又は他の薬学的に許容されるアニオンより選択することができる。G⁻は、電荷を均衡させるための1種又は複数種のいずれかの対イオンであることができる。

【0019】

R、R¹及びR²は、独立に、H、任意選択でO、N、S、SO、又はSO₂より選択される1～3のヘテロ原子を含むC₁～C₈の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル；任意選択でO、N、S、SO、又はSO₂より選択される1～3のヘテロ原子、及び又は低級アルキル、直鎖又は分岐のアルキル、アルコシキを含む3～7員環のシクロアルキル；アルカリール、アリール、ヘテロアリール、又はアルカヘテロアリールであるか；あるいは、独立に、任意選択でO、N、S、SO、SO₂より選択される追加の1～2のヘテロ原子を含み、且つ、任意選択でアルコシキ、F又はClにより置換される3～7員環の一部である。

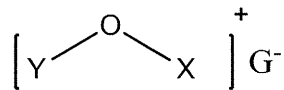
40

【0020】

B.1 式(1)の化合物

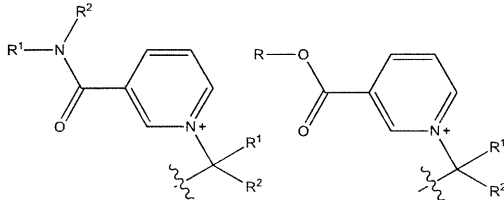
式(1)の化合物は下記のように表すことができる。

【化5】



式中、Yは薬剤 - CO、薬剤 - OCO、薬剤 - NRCOであり、
Xは、

【化6】



より選択され、

但し、上記修飾は、上記薬剤中の1よりも多い官能基において行うことができるとの条件である。

【0021】

あるいは、

Yは薬剤 - CR¹R²であり、

XはCOR、CONRR²、COORであり、

但し、上記薬剤のNはCR¹R²に結合するとの条件である。

但し、上記修飾が、上記薬剤中の1よりも多い官能基において行うことができるとの条件である。

【0022】

G⁻は、ヨウ素アニオン、塩素アニオン、臭素アニオン、メシル酸アニオン、トシル酸アニオン若しくは四フッ化ホウ酸アニオン又は他の薬学的に許容されるアニオンより選択することができる。G⁻は、電荷を均衡させるための1種又は複数種のいずれかの対イオンであることができる。

【0023】

R、R¹及びR²は、独立に、H、任意選択でO、N、S、SO、又はSO₂より選択される1~3のヘテロ原子を含むC₁~C₈の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル；任意選択でO、N、S、SO、又はSO₂より選択される1~3のヘテロ原子、及び又は低級アルキル、直鎖又は分岐のアルキル、アルコキシを含む3~7員環のシクロアルキル；アルカリール、アリール、ヘテロアリール、又はアルカヘテロアリールであるか；あるいは、独立に、任意選択でO、N、S、SO、SO₂より選択される追加の1~2のヘテロ原子を含み、且つ、任意選択でアルコシキ、F又はClにより置換される3~7員環の一部である。

【0024】

用語「アルキル」は、飽和脂肪族基のラジカルをいい、直鎖状アルキル基及び分岐鎖状アルキル基を包含する。好ましい実施形態において、直鎖状又は分岐鎖状アルキル基は、主鎖中に30以下の炭素原子（例えば、直鎖状についてはC₁~C₃₀、分岐鎖状についてはC₃~C₃₀）、より好ましくは20以下の炭素原子を有する。ある実施形態において、アルキル基は、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル及びn-ペンチルである低級アルキル基である。

【0025】

更に、明細書、実施例及び特許請求の範囲全体を通じて、用語「アルキル」（又は「低級アルキル」）は、「無置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方を包含することが意図され、後者は、炭化水素主鎖の1又は複数の炭素上の水素を置き換える置換基を有する

10

20

30

40

50

アルキル残基をいう。ある実施形態において、直鎖状又は分岐鎖状アルキル基は主鎖中に30以下の炭素原子（例えば、直鎖状については $C_1 \sim C_{30}$ 、分岐鎖状については $C_3 \sim C_{30}$ ）を有する。好ましい実施形態において、上記連鎖は、主鎖中に10以下の炭素（ $C_1 \sim C_{10}$ ）原子を有する。他の実施形態において、上記連鎖は、主鎖中に6以下の炭素（ $C_1 \sim C_6$ ）原子を有する。

【0026】

本願において用いられる用語「アルケニル」とは、少なくとも1の二重結合を含有する脂肪族基をいい、「無置換アルケニル」及び「置換アルケニル」の両方を包含することが意図され、後者は、アルケニル基の1又は複数の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルケニル残基をいう。かかる置換基は、1又は複数の二重結合に含まれる、又は含まれない1又は複数の炭素上に存在する。更に、かかる置換基は、安定性が禁制的である場合を除いて、後述するように、アルキル基を企図する全ての置換基を包含する。例えば、1又は複数のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基によるアルケニル基の置換が企図される。好ましい実施形態において、直鎖状又は分岐鎖状アルケニルは、主鎖中に1～12の炭素、好ましくは主鎖中に1～8の炭素、より好ましくは主鎖中に1～6の炭素を有する。代表的なアルケニル基としては、アリル、プロペニル、ブテニル、2-メチル-2-ブテニルなどが挙げられる。

10

【0027】

本願において用いられる用語「アルキニル」とは、少なくとも1の三重結合を含有する脂肪族基をいい、「無置換アルケニル」及び「置換アルケニル」の両方を包含することが意図され、後者は、アルキニル基の1又は複数の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルキニル残基をいう。かかる置換基は、1又は複数の三重結合に含まれる、又は含まれない1又は複数の炭素上に存在する。更に、かかる置換基は、安定性が禁制的である場合を除いて、上述のように、アルキル基を企図する全ての置換基を包含する。例えば、1又は複数のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が企図される。好ましい実施形態において、アルキニルは、主鎖中に1～12の炭素、好ましくは主鎖中に1～8の炭素、より好ましくは主鎖中に1～6の炭素を有する。代表的なアルキニル基としては、プロピニル、ブチニル、3-メチルペンタ-1-イニルなどが挙げられる。

20

【0028】

用語アルコキシとは、酸素に単結合したアルキル基をいう。

30

【0029】

本願において用いられる用語「アラルキル」とは、1又は複数のアリール基によって置換されたアルキル基をいう。

【0030】

本願において用いられる用語「アリール」は、環の各原子が炭素である、置換又は無置換の単環芳香族基を包含する。好ましくは、環は5～7員環、より好ましくは6員環である。アリール基としては、フェニル、フェノール、アニリン、ナフチル、ピフェニル、アントラセニルなどが挙げられる。

【0031】

本願において用いられる用語「シクロアルキル」とは、飽和脂肪族環のラジカルをいう。好ましい実施形態において、シクロアルキルはその環構造中に3～10の炭素原子、より好ましくは環構造中に5～7の炭素原子を有する。好適なシクロアルキルとしては、シクロヘプチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル及びシクロプロピルが挙げられる。

40

【0032】

用語「シクロアルキル」及び「シクロアルケニル」とは、炭素原子3～12の環状炭化水素基をいう。

【0033】

本願において用いられる用語「ハロゲン」、「ハライド」及び「ハロ」は、ハロゲンを

50

意味し、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードを包含する。

【0034】

用語「不飽和環」は、部分的に不飽和な環及び芳香族環を包含する。

【0035】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」、「複素環の」及び「複素環式」とは、好ましくは3～10員環、より好ましくは3～7員環であり、その環構造が少なくとも1のヘテロ原子、好ましくは1～4のヘテロ原子、より好ましくは1又は2のヘテロ原子を含む、置換又は無置換の非芳香族環状構造をいう。複素環式基は、任意の環又は環系のヘテロ原子又は炭素原子において結合する。代表的な単環の複素環式基としては、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2-オキソペペラジニル、2-オキソペペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ペペリドニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルフォリニル、チアモルフォリニル、チアモルフォルニル、スルホキシド、チアモルフォルニル、スルホン、1,3-ジオキサラン及びテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、トリアゾリル、チアジニルなどが挙げられる。代表的な二環の複素環式基としては、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラ-ヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、(フロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,2-b]ピリジニル又はフロ[2,3-b]ピリジニルなどの)フロピリジニル、ジヒドロイソインドリル、(3,4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニルなどの)ジヒドロキナゾリニル、テトラヒドロキノリニルなどが挙げられる。代表的な三環複素環式基としては、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが挙げられる。

10

20

【0036】

本願において用いられる用語「ヘテロアルキル」とは、少なくとも1のヘテロ原子(例えば、O、S、又は NR^4 であって、 R^4 がH又は低級アルキルなどの NR^4)を含む、飽和又は不飽和の炭素原子鎖をいう。

30

【0037】

用語「ヘテロアリアル」とは、好ましくは5～7員環、より好ましくは5～6員環であり、その環構造が少なくとも1のヘテロ原子(例えば、O、N、又はS)、好ましくは1～4又は1～3のヘテロ原子、より好ましくは1又は2のヘテロ原子を含む、置換又は無置換の芳香族単環環状構造をいう。ヘテロアリアル環中に2以上のヘテロ原子が存在する場合、それらは同一であっても又は異なってもよい。用語「ヘテロアリアル」はまた、2以上の環を有し、該環において、2以上の炭素が二つの結合した環に共有され、上記環の少なくとも一つが複素芳香族であり、例えば、他の環がシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、及び/又はヘテロシクリルであってよい、多環系も包含する。好ましい多環系は、両方の環が芳香族である2環を有する。代表的なヘテロアリアル基としては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、ピリダジニル、チアゾリル、チアジニルなどが挙げられる。

40

【0038】

本文中の用語「アルキレン」は、直鎖状及び分岐鎖状、飽和及び不飽和(すなわち、1つの二重結合を含有する)の2価のアルキレン基及び1価のアルキル基をそれぞれ、共に包含する。

50

【0039】

本文における用語「アルカノール」は、同様に、直鎖状及び分岐鎖状の、飽和又は不飽和の、アルカノール基のアルキル成分を包含し、その中において、アルキル残基上の任意の位置に水酸基が配置され得る。用語「シクロアルカノール」は、無置換又は置換（例えば、メチル又はエチル）の環状アルコールを包含する。

【0040】

本願において定義される用語「アルコキシ」は、直接酸素原子に結合したアルキルラジカルを意味することが意図される。一部の実施形態は1～5の炭素、一部の実施形態は1～4の炭素、一部の実施形態は1～3の炭素、一部の実施形態は1又は2の炭素である。例としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、5-イソブトキシ、*sec*-ブトキシなどが挙げられる。

10

【0041】

本願において用いられる用語「ヘテロ原子」とは、炭素又は水素以外の任意の元素の原子をいう。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、及びイオウである。

【0042】

用語「置換された」とは、主鎖の1又は複数の炭素上の水素を置き換える置換基を有する残基をいう。「置換」又は「によって置換された」は、かかる置換が、置換される原子及び置換基の許容される原子価と整合する、及び、該置換が、例えば、転位、環化、脱離によるなどして、自発的に変換が起こることがない、安定な化合物をもたらすとの黙示的な条件を包含することが理解されよう。本願において用いられる用語「置換された」は、全ての許容される有機化合物の置換基を包含すると理解される。広範な態様において、許容される置換基としては、有機化合物の、非環状及び環状の、分岐鎖状又は非分岐鎖状の、炭素環式及び複素環式の、芳香族及び非芳香族の置換基が挙げられる。上記許容される置換基は、適当な有機化合物に対して、1又は複数であってよく、互いに同一又は異なっていてよい。本発明の目的に対して、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基及び/又は、当該ヘテロ原子の原子価を満たす、本願記載の許容される有機化合物の置換基を有し得る。

20

【0043】

第三級アミンを第四級アンモニウム化合物へと転化する過程は四級化と呼ばれ、上記過程に用いられる試剤は「四級化剤」として知られる。

30

【0044】

医薬は、薬、薬剤、又は医薬と考えられる任意の物質又は剤を包含する。

【0045】

生物学的活性物質は、当業者によって、生物学的活性を示すと理解される任意の物質を包含する。

【0046】

化学的及び生物学的特性は、薬動態学的及び薬力学的特性を包含する。

【0047】

別な好ましい実施形態において、本発明は、医薬化合物の1又は複数の物理化学的及び薬動態学的、並びに薬力学的特性を改変するための、これらの新規な誘導化剤の使用方法を含む。本願で示される実施例が実証するように、本発明の上記方法は、広範な化合物に対して容易に適用され、それらの特性を所望の形で改変し得る。

40

【0048】

医薬は、薬、薬剤、又は医薬と考えられる任意の物質又は剤を包含する。

【0049】

生物学的活性物質は、当業者によって、生物学的活性を示すと理解される任意の物質を包含する。

【0050】

化学的及び生物学的特性は、薬動態学的及び薬力学的特性を包含する。

【0051】

50

別な好ましい実施形態において、本発明は、医薬物質の1又は複数の物理化学的及び薬動態学的、並びに薬力学的特性を改変するための、これらの新規な誘導化剤の使用法を含む。本願で示される実施例が実証するように、本発明の上記方法は、広範な化合物に対して容易に適用され、それらの特性を所望の形で改変し得る。

【0052】

B.3. 概括的な合成スキーム

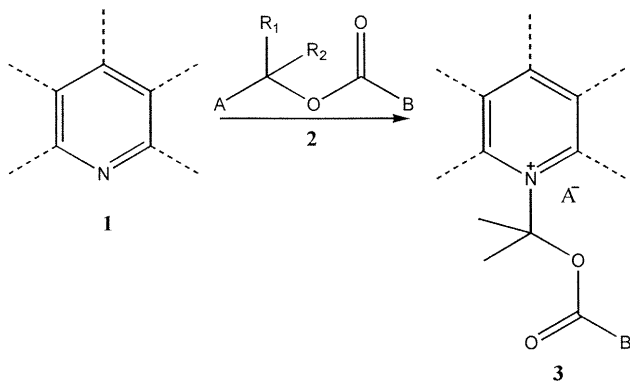
上記化合物の概括的な合成スキームを、説明の手段として下記する。下記スキーム中で、 R^x 、 R^y はH又はアルキルであり、 R^1 又は R^2 は上記に定義された通りである。

【0053】

スキーム1：ピリジン、イミダゾール、トリアゾール等の窒素含有複素環を有する化合物

10

【化7】



20

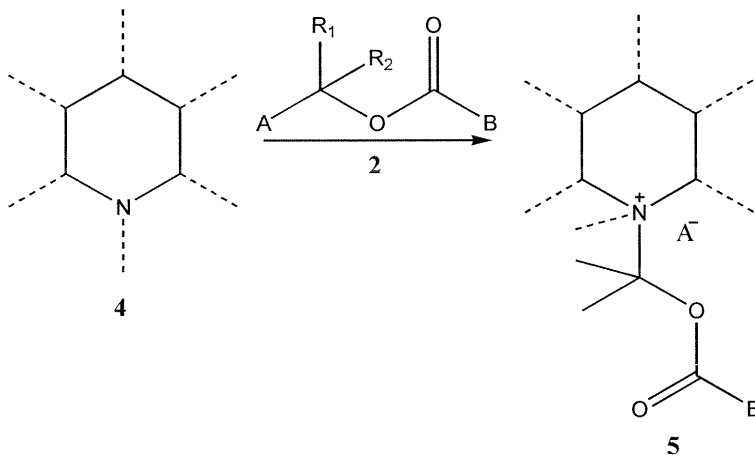
ピリジンなどの芳香族窒素を有する生物学的に重要な任意の化合物は、アセトニトリル/テトラヒドロフラン/ジクロロメタンなどの溶媒中、一般的には周囲温度から60 までの温度、無水条件下に、所望のメチルホルミル反応剤（I型（ $B = R$ ）又はII型（ $B = NR^1R^2$ ）又はIII型（ $B = OR$ ））と反応させることができる。完了後、過剰な有機溶媒を留去するにより反応を濃縮して、所望の生成物を得ることができ、該生成物は、必要であれば、結晶化又は分取カラム精製などの、任意の、有機化学実験室において行われる一般的な精製方法により精製することができる。

30

【0054】

スキーム2：ピペリジン、ピペラジン及びトリアルキルアミンなどの脂肪族第三級アミンを含有する薬剤/生物学的活性分子の修飾

【化8】



40

ピペリジンなどの脂肪族窒素を有する任意の薬剤又は生物学的に重要な分子は、アセトニトリル/テトラヒドロフラン/ジクロロメタンなどの溶媒中、一般的には周囲温度から60 までの温度、無水条件下に、所望のメチルホルミル反応剤（I型（ $B = R$ ）又はII型（ $B = NR^1R^2$ ）又はIII型（ $B = OR$ ））と反応させることができる。完了後

50

、過剰な有機溶媒を留去するにより、反応を濃縮して所望の生成物を得ることができ、該生成物は、必要であれば、結晶化又は分取カラム精製などの、任意の、有機化学実験室において行われる一般的な精製方法により精製することができる。

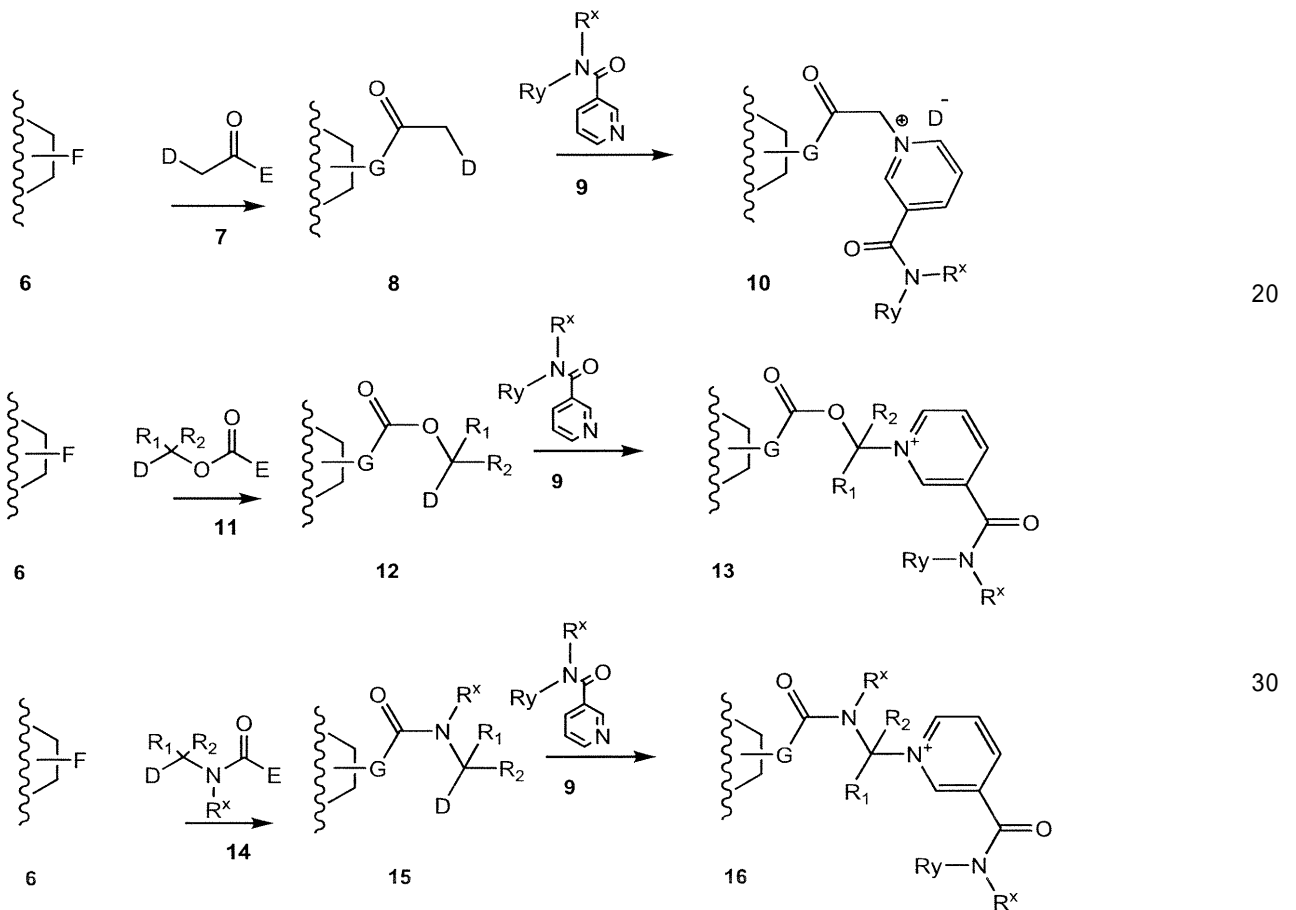
【0055】

アルコール及び/又はフェノール及び/又は第一級及び第二級のいずれものアミンを有する薬剤又は生物学的活性分子もまた、所望のメチルホルミル反応剤と反応させ、続いてピリジンなどのアミンを用いて第四級カチオンを生成させることができ、例えば、ニコチンアミドが好ましい実施形態である。薬剤又は生物学的活性分子を用いたかかる転化の非限定的な例が、スキーム3に示される。

【0056】

スキーム3：

【化9】



式中、F = OH、NH₂又はNHRであり、G = O、NH又はNRであり、R^x/R^y = H若しくはアルキル又は共に結合して3～6員環を形成することができる。

【0057】

従って、第一級又は第二級アミノ基を有する薬剤又は生物学的活性分子[6]は、アセトニトリル/テトラヒドロフラン/ジクロロメタンなどの溶媒中、一般的には周囲温度から60℃までの温度、無水条件下に、所望のメチルホルミル反応剤と反応させることができる。完了後、過剰な有機溶媒を留去するにより、反応を濃縮して所望の生成物を得ることができ、該生成物は、必要であれば、結晶化又は分取カラム精製などの、任意の、有機化学実験室において行われる一般的な精製方法により精製することができる。

【0058】

スキーム3で述べたものと同様の手順を用いることにより、フェノール性基を含有する下記の化学残基は新規であり、化合物番号1001、1002、1003、1004、1005、1006、1007である。

【0059】

10

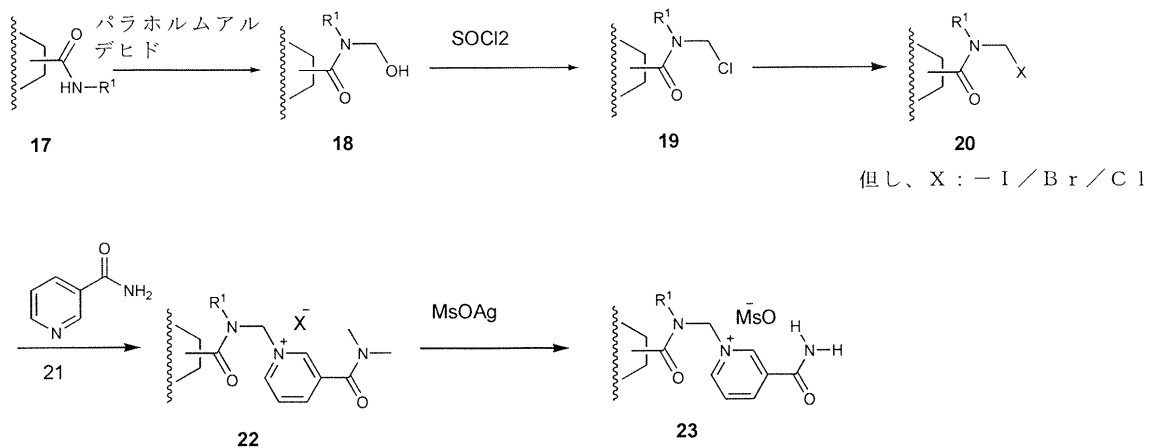
20

30

40

50

スキーム 4 : 官能基としてアミド (CONHR) を含む化学残基
【化 10】



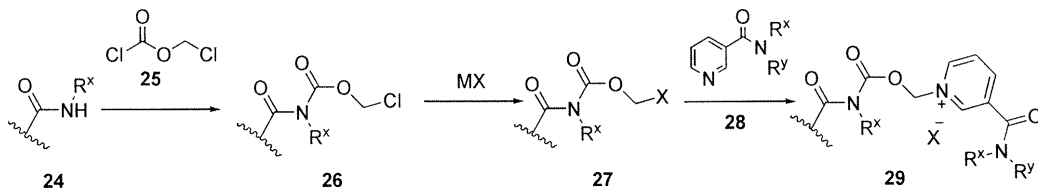
10

20

アミド基を有する薬剤又は生物学的活性分子 [17] は、還流条件においてパラホルムアルデヒドと反応させて、中間体 [18] の沈殿を生じることができ、該沈殿はろ過及び乾燥された。この得られた中間体は、DMFなどの溶媒中で塩化チオニルなどの反応剤を用いることにより、相当するクロロメチル誘導体 [19] に転化され、該誘導体は更に、それ自体として、あるいは、室温から還流までの温度において、アセトン又はDCM又はACNなどの溶媒中でヨウ化ナトリウムなどのハロゲン化金属を用いて、それぞれのブromoメチル又はヨードメチル誘導体へと転化することによって、ニコチンアミド [20] と反応させることができる。標準的な後処理により、相当するヨード第四級塩 [21] が生成し、該第四級塩は、アセトニトリルなどの溶媒中でのメシル酸銀などの銀塩による更なる処理に伴い、所望の最終的な新規薬剤又は生物学的活性分子 [22] を生成する。

【 0 0 6 0 】

スキーム 5 : 官能基としてアミド (CONHR) を含む化学残基
【化 11】



30

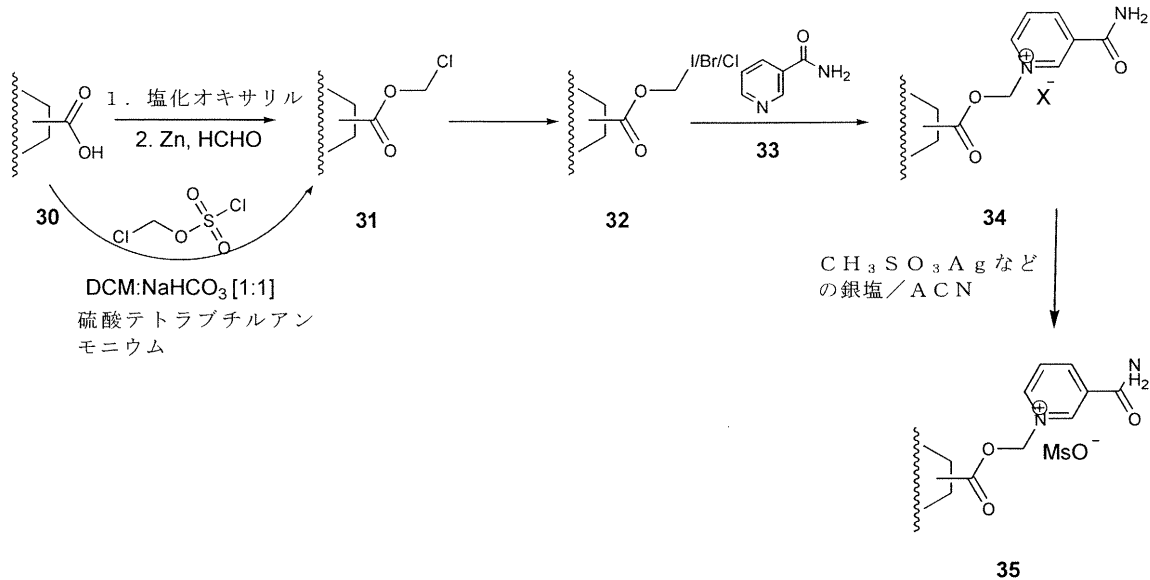
40

[24] などのアミド基を含有する薬剤又は生物学的活性分子は、ピリジンなどの塩基及びDCMなどの溶媒の存在下で、クロロギ酸クロロメチル [25] と反応させることができる。反応混合物の標準的な後処理により、中間体 [26] が生成する。この中間体は、周囲温度から開始し加熱する所望の温度において、アセトンなどの溶媒中でヨウ化ナトリウムなどの好適な金属塩との反応、及びそれに続く標準的な後処理に伴い、化合物 [27] を生成する。化合物 [27] は、室温における、DCMなどの溶媒を用いた、ニコチンアミド [28] などの好適な四級化反応剤との反応、及びそれに続く有機溶媒の留去に伴い、所望の新規薬剤又は生物学的活性分子 [29] を与える。

【 0 0 6 1 】

スキーム 6 : カルボン酸残基を有する薬剤 / 生物学的活性分子の修飾

【化 1 2】



10

20

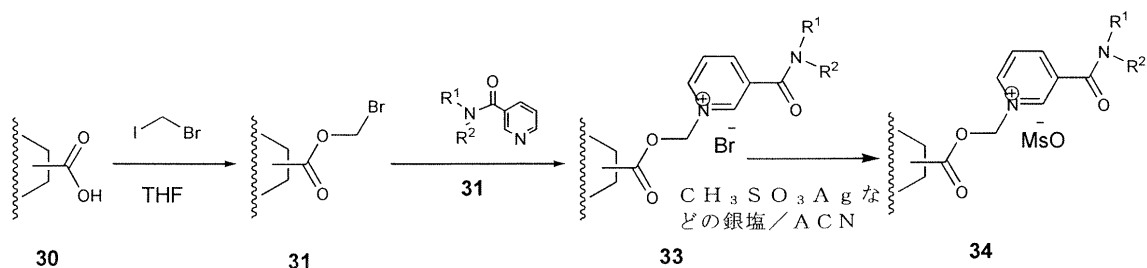
30

同様の方法にて、カルボン酸基を有する相当する薬剤又は生物学的活性分子 [3 0] は、
 - 1 0 ~ 6 0 の範囲の温度で 2 0 ~ 2 4 時間までの範囲の時間、塩化亜鉛（無水）
 などのルイス酸及びパラホルムアルデヒドなどのアルデヒドと反応させ得る。反応混合物
 の標準的な後処理により中間体 [3 1] が生成し、あるいはまた、ジクロロメタン中の、
 カルボン酸基を有する相当する薬剤又は生物学的活性分子 [3 0] を、重炭酸ナトリウム
 などの塩基及び重硫酸テトラブチルアンモニウムで処理し、続いてクロロ硫酸クロロメチ
 ルのジクロロメタンなどの溶媒の溶液を滴下により添加してもよい。反応の完了に伴い、
 有機層は Na₂CO₃ 水溶液で洗浄され、続いて標準的な後処理及び精製により中間体 [3 1]
 が生成し、該中間体は、それ自体として、あるいは、室温でアセトン又は DCM 又は
 ACN などの溶媒中でヨウ化ナトリウムなどのハロゲン化金属を用いて、それぞれのブ
 ロモメチル又はヨードメチル [3 2] 誘導体へと転化することによって、ニコチンアミド
 [3 3] と更に反応させることができる。標準的な後処理により、相当するヨード第四級
 塩 [3 4] が生成し、該第四級塩は、アセトニトリルなどの溶媒中でメシル酸銀などの銀
 塩による更なる処理に伴い、所望の最終的な新規薬剤又は生物学的活性分子 [3 4] 又は
 [3 5] を生成する。

【 0 0 6 2】

スキーム 7 : 官能基として COOH を含有する化学残基

【化 1 3】



40

類似の方法にて、カルボン酸基を有する相当する薬剤又は生物学的活性分子 [6 3] は
 、炭酸セシウムなどの塩基と反応させ、続いて THF などの溶媒中でプロモヨードメタン
 などの反応剤を添加することができる。反応の完了並びにそれに続く標準的な後処理及び
 精製に伴い、置換メチルホルミル反応剤 [7 8] が生成し、該反応剤は更に、ACN などの
 溶媒中でニコチンアミド [3 0] などの四級化反応剤と更に反応させることができる。
 反応混合物は、留去に伴い所望の生成物 [7 9] を生成し、該生成物は、アセトニトリル

50

などの溶媒中でのメシル酸銀などの銀塩による更なる処理に伴い、所望の最終的な新規薬剤又は生物学的活性分子 [8 0] を生成する。

【 0 0 6 3 】

スキーム 1 2 で述べたものと同様の手順を用いることにより、酸基を含有する下記の化学残基は、1 0 0 8、1 0 1 0、1 0 1 1、1 0 1 2、1 0 1 4、1 0 1 5、1 0 1 6、1 0 1 8、1 0 1 9、1 0 2 0、1 0 2 1、1 0 2 2 として新規である。

【 0 0 6 4 】

C . 一定の本発明の新規化合物

本発明を例証する一定の化合物が表 1 に示される。

【 表 1 】

本発明を例証する化合物

番号	IUPAC名	構造
1001	1 - (((2, 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート	
1002	1 - (((2, 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート	
1003	3 - カルバモイル - 1 - (((2, 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) ピリジニウムメシラート	
1004	1 - (((2, 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド	
1005	(E) - 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - (((2 - メトキシ - 4 - ((8 - メチルノナ - 6 - エンアミド) メチル) フェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) ピリジニウムイオダイド	

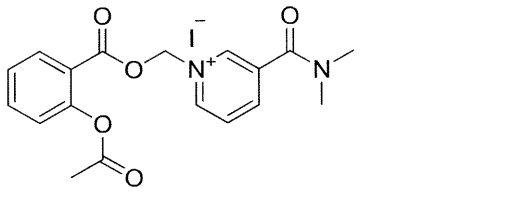
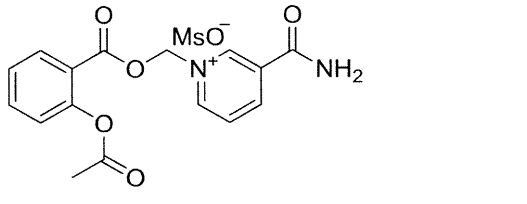
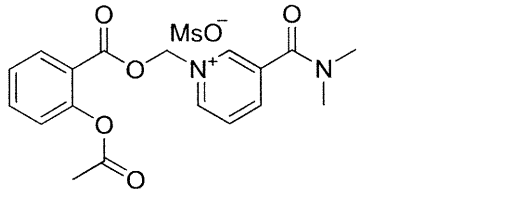
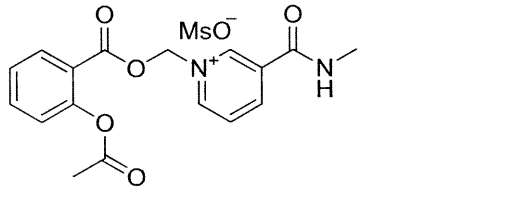
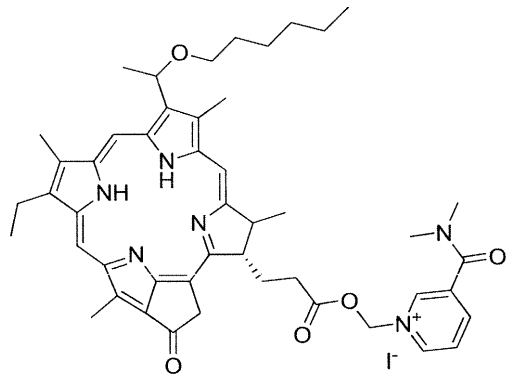
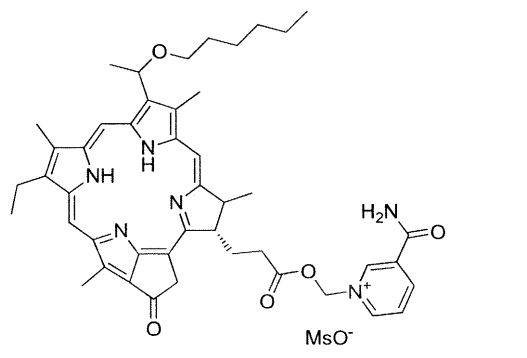
10

20

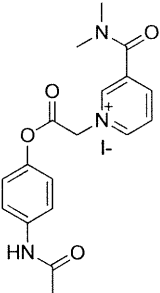
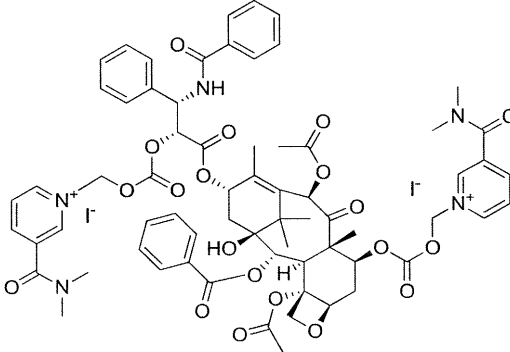
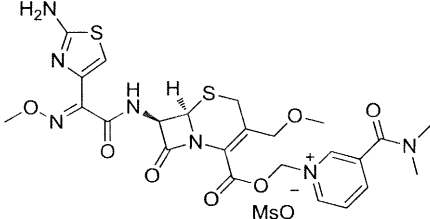
30

40

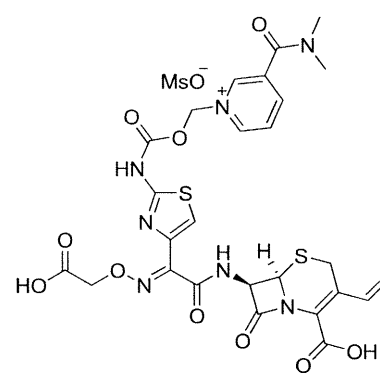
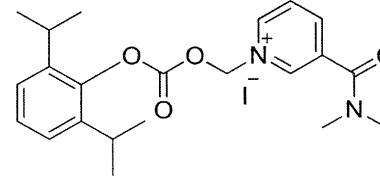
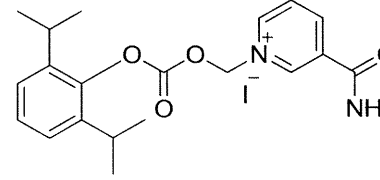
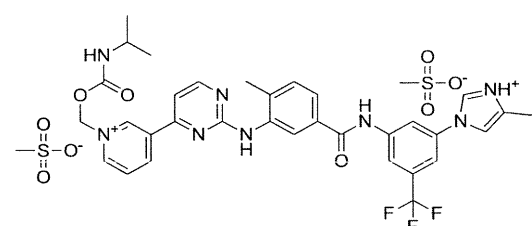
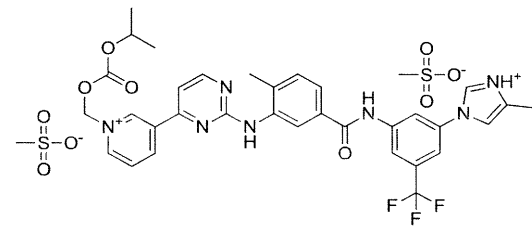
1006	(E) - 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - (((2 - メトキシ - 4 - ((8 - メチルノナ - 6 - エンアミド) メチル) フェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) ピリジニウムメシラート		
1007	3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (((4 - ((1 E, 4 Z, 6 E) - 5 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - オキソヘプター - 1, 4, 6 - トリエニル) - 2 - メトキシフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) ピリジニウムイオダイド		10
1008	3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ((2 - (4 - イソブチルフェニル) プロパノイルオキシ) メチル) ピリジニウムイオダイド		20
1009			30
1010	1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - カルバモイルピリジニウムイオダイド		
1011	1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド		40

1012	1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド		
1013	1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - カルバモイルピリジニウムメシラート		10
1014	1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート		
1015	1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート		20
1016			30
1017			40

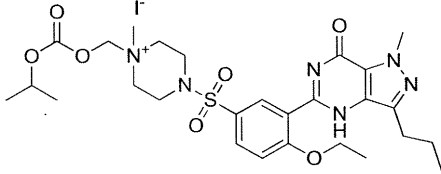
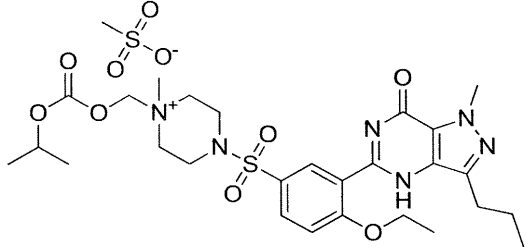
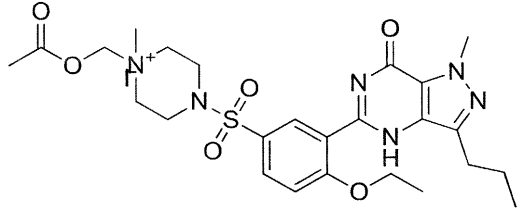
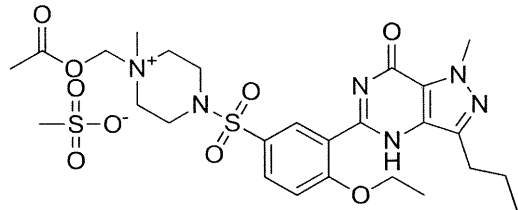
1018	3-カルバモイル-1-((2-(1-(4-クロロベンズイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセトキシ)メチル)ピリジニウムイオダイド		10
1019	1-((2-(1-(4-クロロベンズイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセトキシ)メチル)-3-(ジメチルカルバモイル)ピリジニウムイオダイド		20
1020	1-((2-(1-(4-クロロベンズイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセトキシ)メチル)-3-(ジメチルカルバモイル)ピリジニウムメシラート		30
1021	1-((2-(2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)フェニル)アセトキシ)メチル)-3-(ジメチルカルバモイル)ピリジニウムイオダイド		40

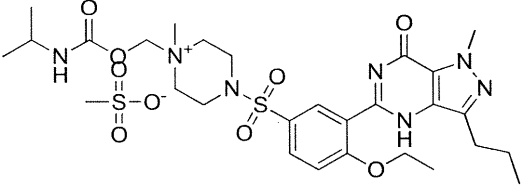
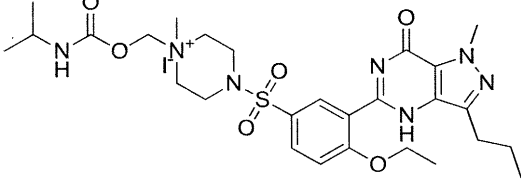
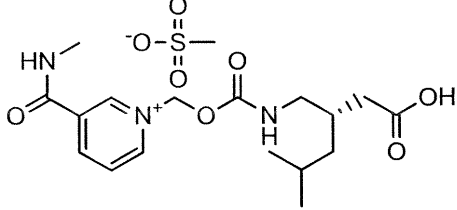
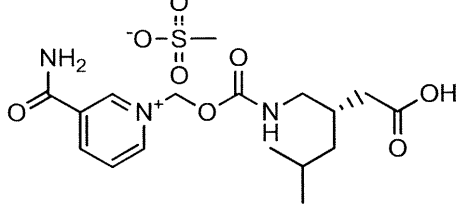
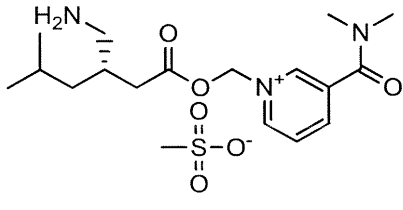
1022	<p>1 - (2 - (4 - アセトアミドフェノキシ) - 2 - オキソエチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド</p>		10
1023	<p>1 - ((((((1 S, 2 R) - 1 - ベンズアミド - 3 - (((2 a R, 4 S, 4 a S, 6 R, 9 S, 11 S, 12 S, 12 a R, 12 b S) - 6, 12 b - ジアセトキシ - 12 - (ベンゾイルオキシ) - 4 - (((3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウム - 1 - イル) メトキシ) カルボニル) オキシ) - 11 - ヒドロキシ - 4 a, 8, 13, 13 - テトラメチル - 5 - オキソ - 2 a, 3, 4, 4 a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b - ドデカヒドロ - 1 H - 7, 11 - メタノシクロデカ [3, 4] ベンゾ [1, 2 - b] オキセタ - 9 - イル) オキシ) - 3 - オキソ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) オキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムジイオダイド</p>		10
1024	<p>1 - (((6 R, 7 R) - 7 - ((E) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (メトキシイミノ) アセトアミド) - 3 - (メトキシメチル) - 8 - オキソ - 5 - チア - 1 - アザビシクロ [4. 2. 0] オクタ - 2 - エン - 2 - カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタン</p>		40

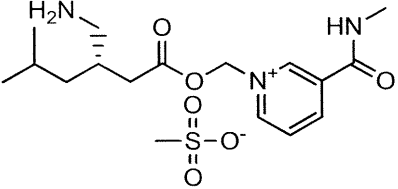
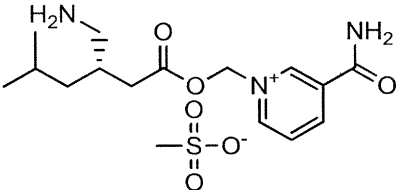
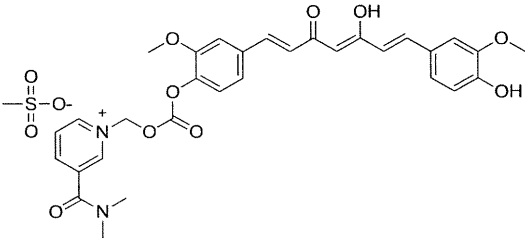
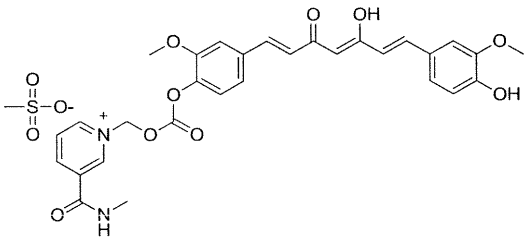
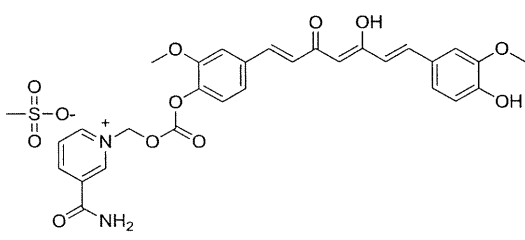
	スルホナート		
1025	L (S) - 1 - ((2 - (カルボキシメチル) - 4 - メチルペンチルカルバモイルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムメタンスルホナート		
1026	(S) - 1 - ((2 - (カルボキシメチル) - 4 - メチルペンチルカルバモイルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド		10
1027	1 - ((2 - ((E) - 1 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ((1 S, 8 R) - 5 - ((3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウム - 1 - イル) メトキシ) カルボニル) - 7 - オキソ - 4 - ビニル - 2 - チアピシクロ [4. 2. 0] オクタ - 4 - エン - 8 - イルアミノ) - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) アセトキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウム		20
1028	1 - ((2 - ((E) - 1 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ((1 S, 8 R) - 5 - ((3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウム - 1 - イル) メトキシ) カルボニル) - 7 - オキソ - 4 - ビニル - 2 - チアピシクロ [4. 2. 0] オクタ - 4 - エン - 8 - イルアミノ) - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) アセトキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウム		30
			40

1029	<p>1 - ((4 - ((E) - 2 - ((6 R, 7 R) - 2 - カルボキシ - 8 - オキソ - 3 - ビニル - 5 - チア - 1 - アザピシクロ [4. 2. 0] オクタ - 2 - エン - 7 - イルアミノ) - 1 - (カルボキシメトキシイミノ) - 2 - オキソエチル) チアゾール - 2 - イルカルバモイルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウム</p>		10
1030	<p>1 - (((2, 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド</p>		20
1031	<p>3 - カルバモイル - 1 - (((2, 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド</p>		20
1032	<p>1 - ((イソプロピルカルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (2 - ((2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピリジン - 1 - イウムメタンサルホナート</p>		30
1033	<p>1 - ((イソプロポキシカルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (2 - ((2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピリジン - 1 - イウ</p>		40

	ムメタンスルホナート		
1034	3 - (2 - ((2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - フェニルアセトキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート		10
1035	1 - ((イソブチリルオキシ) メチル) - 3 - (2 - ((2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート		20
1036	4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - ((イソブチリルオキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイド		30
1037	4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - ((イソブチリルオキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムメタンスルホナート		40

1038	<p>4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - ((イソプロポキシカルボニル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイド</p>		10
1039	<p>4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - ((イソプロポキシカルボニル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムメタンスルホナート</p>		20
1040	<p>1 - (アセトキシメチル) - 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイド</p>		30
1041	<p>1 - (アセトキシメチル) - 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムメタンスルホナート</p>		40

1042	4-((4-エトキシ-3-(1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-4,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)スルホニル)-1-(((イソプロピルカルバモイル)オキシ)メチル)-1-メチルピペラジン-1-イウムメタンスルホナート		10
1043	4-((4-エトキシ-3-(1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-4,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)スルホニル)-1-(((イソプロピルカルバモイル)オキシ)メチル)-1-メチルピペラジン-1-イウムイオダイド		20
1044	(S)-1-(((2-(カルボキシメチル)-4-メチルペンチル)カルバモイル)オキシ)メチル)-3-(メチルカルバモイル)ピリジン-1-イウムメタンスルホナート		30
1045	(S)-3-カルバモイル-1-(((2-(カルボキシメチル)-4-メチルペンチル)カルバモイル)オキシ)メチル)ピリジン-1-イウムメタンスルホナート		40
1046	(S)-1-(((3-(アミノメチル)-5-メチルヘキサノイル)オキシ)メチル)-3-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-1-イウムメタンスルホナート		

1047	(S)-1-(((3-(アミノメチル)-5-メチルヘキサノイル)オキシ)メチル)-3-(メチルカルバモイル)ピリジン-1-イウムメタンスルホナート		10
1048	(S)-1-(((3-(アミノメチル)-5-メチルヘキサノイル)オキシ)メチル)-3-カルバモイルピリジン-1-イウムメタンスルホナート		20
1049	3-(ジメチルカルバモイル)-1-(((4-((1E, 4Z, 6E)-5-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-3-オキソヘプター-1, 4, 6-トリエン-1-イル)-2-メトキシフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン-1-イウムメタンスルホナート		30
1050	1-(((4-((1E, 4Z, 6E)-5-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-3-オキソヘプター-1, 4, 6-トリエン-1-イル)-2-メトキシフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)-3-(メチルカルバモイル)ピリジン-1-イウムメタンスルホナート		40
1051	3-カルバモイル-1-(((4-((1E, 4Z, 6E)-5-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-3-オキソヘプター-1, 4, 6-トリエン-1-イル)-2-メトキシフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン-1-イウムメタンスルホナート		

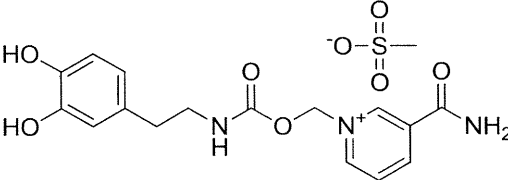
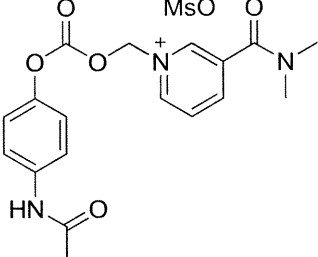
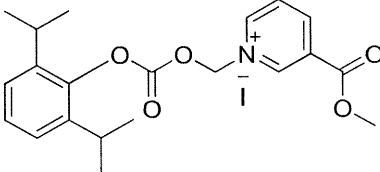
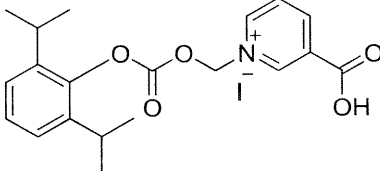
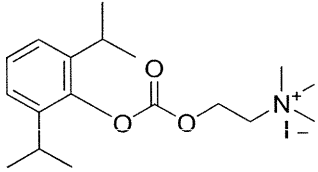
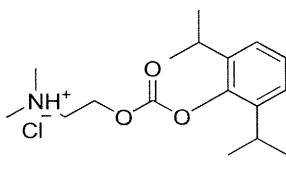
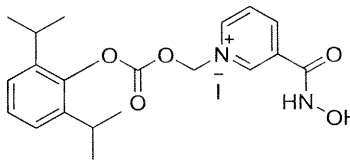
1052	3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - (((1 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート	
1053	1 - (((1 - カルボキシ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート	
1054	1 - (((1 - カルボキシ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート	
1055	3 - カルバモイル - 1 - (((1 - カルボキシ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート	
1056	1 - (((3, 4 - ジヒドロキシフェネチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート	
1057	1 - (((3, 4 - ジヒドロキシフェネチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート	

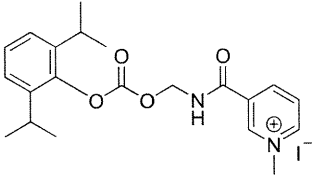
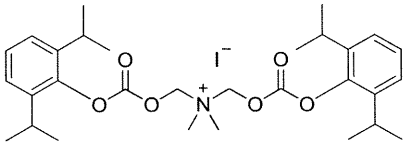
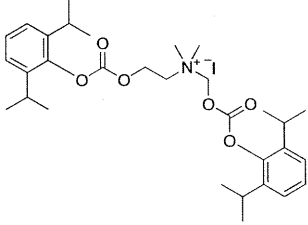
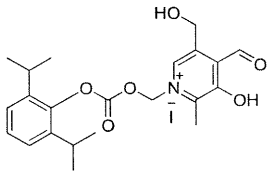
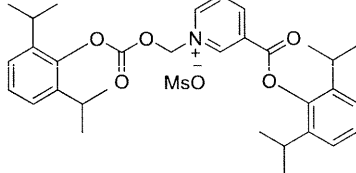
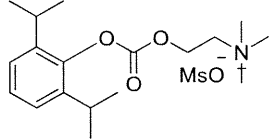
10

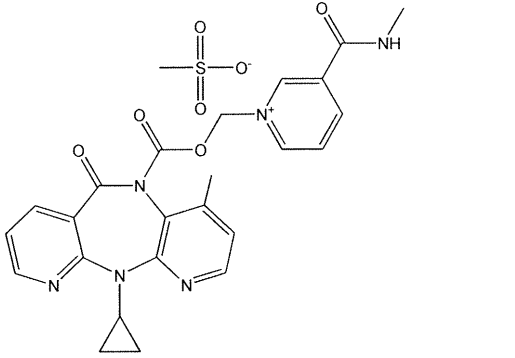
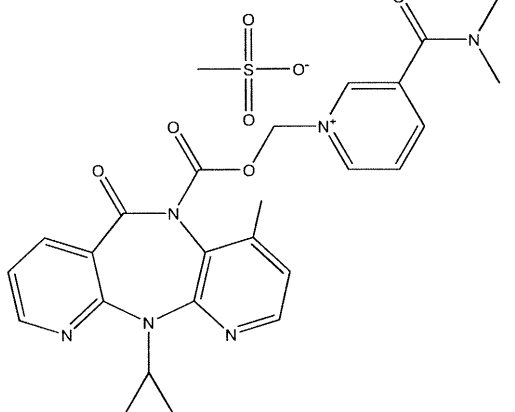
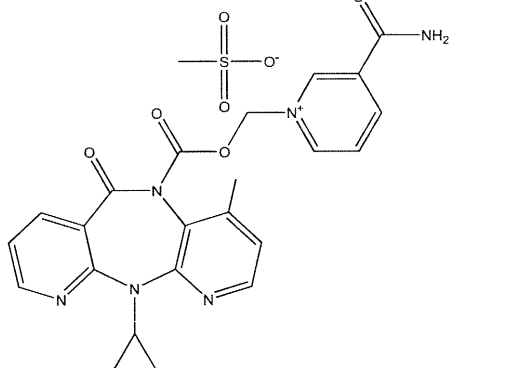
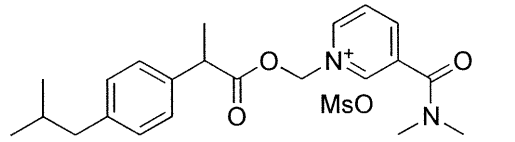
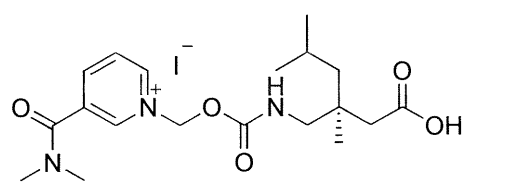
20

30

40

1058	3-カルバモイル-1-(((3,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル)オキシ)メチル)ピリジン-1-イウムメタンスルホナート		10
1059	1-(((4-アセトアミドフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)-3-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-1-イウムメシラート		20
1060	1-(((2,6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)-3-(メトキシカルボニル)ピリジン-1-イウムイオダイド		30
1061	3-カルボニル-1-(((2,6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン-1-イウムイオダイド		40
1062	2-(((2,6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)-N,N,N-トリメチルエタン-1-アミニウムイオダイド		40
1063	2-(((2,6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)-N,N-ジメチルエタン-1-アミニウムクロリド		40
1064	1-(((2,6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)-3-(ヒドロキシカルバモイル)ピリジン-1-イウムイオダイド		40

1065	3-((((2, 6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)カルバモイル)-1-メチルピリジニ-1-イウムイオダイド		10
1066	1-((((2, 6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)-N-((((2, 6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)-N, N-ジメチル-メタンアミニウムイオダイド		20
1067	2-((((2, 6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)-N-((((2, 6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミニウムイオダイド		30
1068	1-((((2, 6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)-4-ホルミル-3-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジニ-1-イウムイオダイド		40
1069	3-((2, 6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)-1-((((2, 6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)ピリジニ-1-イウムメタンスルホナート		
1070	2-((((2, 6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)-N, N, N-トリメチルエタン-1-アミニウムメタンスルホナート		

1071	<p>1 - (((11-シクロプロピル-4-メチル-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ジピリド[3,2-b:2',3'-e])[1,4]ジアゼピン-5-カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (メチルカルバモイル)ピリジン-1-イウムメタンスルホナート</p>		10
1072	<p>1 - (((11-シクロプロピル-4-メチル-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ジピリド[3,2-b:2',3'-e])[1,4]ジアゼピン-5-カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジン-1-イウムメタンスルホナート</p>		20
1073	<p>3-カルバモイル-1 - (((11-シクロプロピル-4-メチル-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ジピリド[3,2-b:2',3'-e])[1,4]ジアゼピン-5-カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン-1-イウムメタンスルホナート</p>		30
1074	<p>3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ((2 - (4-イソブチルフェニル)プロパノイルオキシ)メチル)ピリジニウムメシラート</p>		40
1075	<p>(S) - 1 - (((2 - (カルボキシメチル) - 2,4-ジメチルペンチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジン-1-イウムイオダイド</p>		40

1076	(S) - 1 - (((2 - (カルボキシメチル) - 2, 4 - ジメチルペンチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンサルホナート		
1077	3 - カルバモイル - 1 - (((2, 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムブロミド		10
1078	3 - カルバモイル - 1 - (((2, 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムクロリド		20
1079	1 - (((2, 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムテトラフルオロボラート		
1080	1 - (((2, 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムナイトラート		30
1081	1 - (((2, 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムクロリド		40

1082	1 - (((2, 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート	
1083	3 - カルボキシー - 1 - (((2, 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート	

10

20

30

40

50

【 0 0 6 5 】

本発明の化合物としては以下が挙げられる。

- i . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート、
- i i . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート、
- i i i . 3 - カルバモイル - 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) ピリジニウムメシラート、1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド、
- i v . (E) - 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - (((2 - メトキシ - 4 - ((8 - メチルノナ - 6 - エンアミド) メチル) フェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) ピリジニウムイオダイド、
- v . (E) - 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - (((2 - メトキシ - 4 - ((8 - メチルノナ - 6 - エンアミド) メチル) フェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) ピリジニウムメシラート、
- v i . 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (((4 - ((1 E , 4 Z , 6 E) - 5 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - オキソヘプタ - 1 , 4 , 6 - トリエニル) - 2 - メトキシフェノキシ) カルボニルオキシ) メチル) ピリジニウムイオダイド、
- v i i . 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ((2 - (4 - イソブチルフェニル) プロパノイルオキシ) メチル) ピリジニウムイオダイド、
- v i i i . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - カルバモイルピリジニウムイオダイド、
- i x . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド、
- x . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド、
- x i . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - カルバモイルピリジニウムメシラート、

x i i . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート、

x i i i . 1 - ((2 - アセトキシベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート、

x i v . 3 - カルバモイル - 1 - ((2 - (1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトキシ) メチル) ピリジニウムイオダイド、

x v . 1 - ((2 - (1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド、

x v i . 1 - ((2 - (1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムメシラート、

x v i i . 1 - ((2 - (2 - (2 , 6 - ジクロロフェニルアミノ) フェニル) アセトキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド、

x v i i i . 1 - (2 - (4 - アセトアミドフェノキシ) - 2 - オキソエチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド

x i x . 1 - ((((((1 S , 2 R) - 1 - ベンズアミド - 3 - (((2 a R , 4 S , 4 a S , 6 R , 9 S , 1 1 S , 1 2 S , 1 2 a R , 1 2 b S) - 6 , 1 2 b - ジアセトキシ - 1 2 - (ベンゾイルオキシ) - 4 - (((3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウム - 1 - イル) メトキシ) カルボニル) オキシ) - 1 1 - ヒドロキシ - 4 a , 8 , 1 3 , 1 3 - テトラメチル - 5 - オキソ - 2 a , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 2 a , 1 2 b - ドデカヒドロ - 1 H - 7 , 1 1 - メタノシクロデカ [3 , 4] ベンゾ [1 , 2 - b] オキセタ - 9 - イル) オキシ) - 3 - オキソ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) オキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムジイオダイド、

x x . 1 - ((((6 R , 7 R) - 7 - ((E) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (メトキシイミノ) アセトアミド) - 3 - (メトキシメチル) - 8 - オキソ - 5 - チア - 1 - アザピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 2 - エン - 2 - カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x x i . L (S) - 1 - ((2 - (カルボキシメチル) - 4 - メチルペンチルカルバモイルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムメタンスルホナート、

x x i i . (S) - 1 - ((2 - (カルボキシメチル) - 4 - メチルペンチルカルバモイルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウムイオダイド、

x x i i i . 1 - ((2 - ((E) - 1 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ((1 S , 8 R) - 5 - ((3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウム - 1 - イル) メトキシ) カルボニル) - 7 - オキソ - 4 - ビニル - 2 - チアピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 4 - エン - 8 - イルアミノ) - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) アセトキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウム、

x x i v . 1 - ((2 - ((E) - 1 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ((1 S , 8 R) - 5 - ((3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウム - 1 - イル) メトキシ) カルボニル) - 7 - オキソ - 4 - ビニル - 2 - チアピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 4 - エン - 8 - イルアミノ) - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) アセトキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウム、

x x v . 1 - ((4 - ((E) - 2 - ((6 R , 7 R) - 2 - カルボキシ - 8 - オキソ - 3 - ビニル - 5 - チア - 1 - アザピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 2 - エン - 7 - イルアミノ) - 1 - (カルボキシメトキシイミノ) - 2 - オキソエチル) チアゾール - 2 - イルカルバモイルオキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジニウム、

10

20

30

40

50

xxvi. 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ)
メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxvii. 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ)
)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

xxviii. 3 - カルバモイル - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピル - フェノキ
シ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、

xxix. 1 - (((イソプロピルカルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (2 - ((2 -
メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル)
- 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ピリミジ
ン - 4 - イル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxx. 1 - (((イソプロポキシカルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (2 - ((2 -
メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル)
- 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ピリミジン
- 4 - イル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxxi. 3 - (2 - ((2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾ
ール - 3 - イウム - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル)
フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - フェニルアセトキシ) メチル
) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxxii. 1 - ((イソブチリルオキシ) メチル) - 3 - (2 - ((2 - メチル -
5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル) - 5 - (トリ
フルオロメチル) フェニル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル)
ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxxiii. 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピ
ル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニ
ル) スルホニル) - 1 - ((イソブチリルオキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1
- イウムイオダイド、

xxxiv. 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル
- 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル
) スルホニル) - 1 - ((イソブチリルオキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 -
イウムメタンスルホナート、

xxxv. 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル -
4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル)
スルホニル) - 1 - (((イソプロポキシカルボニル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピ
ペラジン - 1 - イウムイオダイド、

xxxvi. 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル
- 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル
) スルホニル) - 1 - (((イソプロポキシカルボニル) オキシ) メチル) - 1 - メチル
ピペラジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

xxxvii. 1 - (アセトキシメチル) - 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチ
ル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 d]) ピリミ
ジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイ
ド、

xxxviii. 1 - (アセトキシメチル) - 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メ
チル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 d]) ピリ
ミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムメタン
スルホナート、

xxxix. 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル
- 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル) フェニル)
スルホニル) - 1 - (((イソプロピルカルバモイル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピ
ペラジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

10

20

30

40

50

x l . 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) - 1 - (((イソプロピルカルバモイル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイド、

x l i . (S) - 1 - ((((2 - (カルボキシメチル) - 4 - メチルペンチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l i i . (S) - 3 - カルバモイル - 1 - ((((2 - (カルボキシメチル) - 4 - メチルペンチル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l i i i . (S) - 1 - (((3 - (アミノメチル) - 5 - メチルヘキサノイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l i v . (S) - 1 - (((3 - (アミノメチル) - 5 - メチルヘキサノイル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l v . (S) - 1 - (((3 - (アミノメチル) - 5 - メチルヘキサノイル) オキシ) メチル) - 3 - カルバモイルピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l v i . 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ((((4 - ((1 E , 4 Z , 6 E) - 5 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - オキソヘプタ - 1 , 4 , 6 - トリエン - 1 - イル) - 2 - メトキシフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l v i i . 1 - ((((4 - ((1 E , 4 Z , 6 E) - 5 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - オキソヘプタ - 1 , 4 , 6 - トリエン - 1 - イル) - 2 - メトキシフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メチル - カルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l v i i i . 3 - カルバモイル - 1 - ((((4 - ((1 E , 4 Z , 6 E) - 5 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - オキソヘプタ - 1 , 4 , 6 - トリエン - 1 - イル) - 2 - メトキシ - フェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

x l i x . 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ((((1 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l . 1 - ((((1 - カルボキシ - 2 - (3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l i . 1 - ((((1 - カルボキシ - 2 - (3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l i i . 3 - カルバモイル - 1 - ((((1 - カルボキシ - 2 - (3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l i i i . 1 - ((((3 , 4 - ジヒドロキシフェネチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l i v . 1 - ((((3 , 4 - ジヒドロキシフェネチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l v . 3 - カルバモイル - 1 - ((((3 , 4 - ジヒドロキシ - フェネチル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、

l v i . 1 - ((((4 - アセトアミドフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメシラート、

l v i i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ)

10

20

30

40

50

- メチル) - 3 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 1 - イウムイオダイド、
 l v i i i . 3 - カルボニル - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カ
 ルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、
 l i x . 2 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) - N
 , N , N - トリメチルエタン - 1 - アミニウムイオダイド、
 l x . 2 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) - N ,
 N - ジメチルエタン - 1 - アミニウムクロリド、
 l x i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メ
 チル) - 3 - (ヒドロキシカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド、
 l x i i . 3 - (((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ)
) メチル) カルバモイル) - 1 - メチルピリジン - 1 - イウムイオダイド、
 l x i i i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ)
 - N - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - N
 , N - ジメチル - メタンアミニウムイオダイド、
 l x i v . 2 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) -
 N - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - N ,
 N - ジメチルエタン - 1 - アミニウムイオダイド、
 l x v . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メ
 チル) - 4 - ホルミル - 3 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピリジ
 ン - 1 - イウムイオダイド、
 l x v i . 3 - ((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イ
 ウムメタンスルホナート、
 l x v i i . 2 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ)
 - N , N , N - トリメチルエタン - 1 - アミニウムメタンスルホナート、
 l x v i i i . 1 - (((11 - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 1
 1 - ジヒドロ - 5 H - ジピリド [3 , 2 - b : 2 ' , 3 ' - e] [1 , 4] ジアゼピン -
 5 - カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウム
 メタンスルホナート、
 l x i x . 1 - (((11 - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 11 -
 ジヒドロ - 5 H - ジピリド [3 , 2 - b : 2 ' , 3 ' - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 -
 カルボニル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメ
 タンスルホナート、
 l x x . 3 - カルバモイル - 1 - (((11 - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - オ
 キソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジピリド [3 , 2 - b : 2 ' , 3 ' - e] [1 , 4]
 ジアゼピン - 5 - カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナ
 ート、
 l x x i . 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ((2 - (4 - イソブチルフェニル)
) プロパノイルオキシ) メチル) ピリジニウムメシラート、
 l x x i i . (S) - 1 - ((((2 - (カルボキシメチル) - 2 , 4 - ジメチルペ
 ンチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1
 - イウムイオダイド、
 l x x i i i . (S) - 1 - ((((2 - (カルボキシメチル) - 2 , 4 - ジメチル
 ペンチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン -
 1 - イウムメタンスルホナート、
 l x x i v . 3 - カルバモイル - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)
 カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムプロミド、
 l x x v . 3 - カルバモイル - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カ
 ルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムクロリド、
 l x x v i . 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボニル) オキシ

メチル) - 3 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウムテトラフルオロボラート、
 1 x x v i i . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウムナイトラート、
 1 x x v i i i . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウムクロリド、
 1 x x i x . 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート、
 1 x x x . 3 - カルボキシ - 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート

10

【0066】

D. 塩及び異性体及び対イオン

本発明は、その範囲内に塩及び異性体を包含する。置換メチルホルミル反応剤によって新規となった後の本発明の化合物は、場合により塩を形成し、該塩もまた本発明の範囲内である。本願において用いられる用語「塩(複数可)」は、無機及び/又は有機の酸及び塩基により形成される酸性及び又は塩基性塩を意味する。ツビッターイオン(内部塩すなわち分子内塩)は、本願において用いられる用語「塩(複数可)」の中に包含される(例えば、R置換基がカルボキシル基などの酸残基を含む場合に形成され得る)。また、アルキルアンモニウム塩などの第四級アンモニウム塩も本願に包含される。

20

【0067】

例えば、調製の際に採用される場合がある単離又は精製ステップにおいて他の塩が有用ではあるが、薬学的に許容される(すなわち、非毒性であり、生理学的に許容される)塩が好ましい。上記化合物の塩は、例えば、化合物を、当該塩が沈殿する媒体又は水系媒体中で、当量などの量の酸又は塩基と反応させ、続いて凍結乾燥することによって形成することができる。

【0068】

代表的な酸添加塩としては、酢酸塩(酢酸又は、例えばトリフルオロ酢酸などのトリハロ酢酸により形成される塩など)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(硫酸により形成される塩など)、スルホン酸塩(本願で述べる塩など)、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩等が挙げられる。

30

【0069】

代表的な(例えば、置換基がカルボキシル基などの酸性残基を含む場合に形成される)塩基性塩としては、アンモニウム塩;ナトリウム、リチウム、及びカリウム塩などのアルカリ金属塩;カルシウム及びマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩;ベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グルカミド、t-ブチルアミンなどの(例えば、有機アミンなどの)有機塩基の塩、及びアルギニン、リジンなどのアミノ酸の塩などが挙げられる。塩基性窒素含有基は、ハロゲン化低級アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、及びブチルの塩化物、臭化物及びヨウ化物)、硫酸ジアルキル(例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル、及びジアミルの硫酸エステル)、長鎖ハロゲン化物(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルの塩化物、臭化物及びヨウ化物)、ハロゲン化アラルキル(例えば、ベンジル及びフェネチルの臭化物)などの試剤により四級化することができる。

40

50

【 0 0 7 0 】

本発明の化合物の溶媒和物もまた、本願において企図される。式 1 の化合物の溶媒和物は、好ましくは水和物又は任意のその他の薬学的に許容される溶媒和物である。

【 0 0 7 1 】

鏡像異性形態及びジアステレオ異性形態を含む、当該化合物の R 置換基上の不斉炭素に起因して存在し得る立体異性体などの、本発明の化合物の全ての立体異性体は、本発明の範囲内として企図される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、実質的に他の異性体を含まないものでも、あるいは、例えば、ラセミ体として又は他の全ての若しくは他の選択された立体異性体が混合されたものであってもよい。本発明の不斉中心は、S 又は R の立体配置を有し得る。

10

【 0 0 7 2 】

本発明はまた、その範囲内に、好適な対イオンの選択の効果を想定する。本発明の化合物の対イオンは、当該 pH 範囲内においてイオン化可能な薬剤に関する解離定数を選択することによって選ぶことができる。(ヘンダーソン-ハッセルバルヒの式などの確立した式を用いて)任意の化合物のイオン化した及びイオン化していない薬剤の濃度を推定することにより、薬剤の溶解度及びその結果としての吸収性が新規となり得る。

【 0 0 7 3 】

本発明は、重水素化された化合物の修飾をその範囲内に包含する。重水素化された化合物は、水素に代えて重水素が選択的に組み入れられた化合物である。重水素化された化合物は、本願に開示される手順による本発明の置換された化合物によって、更に新規となり得る。

20

【 0 0 7 4 】

E . 本発明の新規な化学成分を含有する組成物

そこで、本発明はまた、本願に規定される上記新規な成分のヒト及び獣医学的薬剤用の使用も提供する。医薬としての使用のための上記化合物は、医薬製剤として提供され得る。

【 0 0 7 5 】

従って、本発明は、更なる態様において、本発明の新規化合物を、薬学的に許容されるそれらの担体及び、任意選択で、その他の治療上の及び / 又は予防上の成分と共に含む医薬製剤を提供する。上記担体は、処方における他の成分と配合禁忌ではない、且つ、受容者に対して有害でないとの意味において、「許容される」ものでなくてはならない。上記医薬製剤は、適当な単位投与形態であることが好適となる。

30

【 0 0 7 6 】

上記医薬製剤は任意の製剤であってよく、経口投与、鼻腔内投与、眼内投与又は非経口投与(筋肉内投与及び静脈投与を含む)に好適な製剤が挙げられる。上記製剤は、それが適当である場合には、別個の投与単位で提供されることが利便であり、製薬技術分野において周知の任意の方法によって調製することができる。全ての方法は、活性化化合物を液体担体若しくは微細に分割された固体担体又はそれらの両方と混合するステップ、及びその後、必要であれば、生成物を所望の製剤に賦形するステップを含む。

【 0 0 7 7 】

これらの目的のためには、本発明の化合物は、従来の非毒性の薬学的に許容される担体、補助剤及び溶媒を含有する投与単位の製剤にて、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、眼内投与、非経口投与、吸入により投与又は直腸投与することができる。本願において用いられる用語非経口的は、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内の注射又は注入技法を包含する。本発明の化合物は、マウス、ラット、ウマ、イヌ、ネコ等の温血動物の治療に加えて、ヒトの治療にも有効である。

40

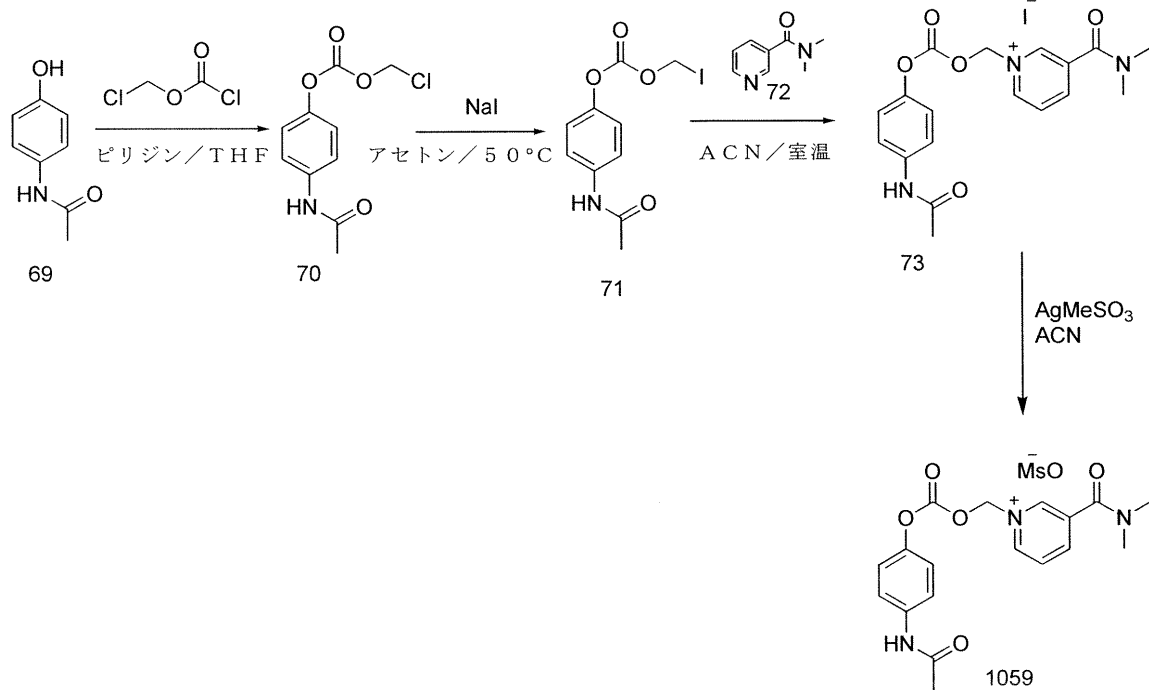
【 0 0 7 8 】

実施例

実施例 1 : 1 - ((((4 - アセトアミドフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル)
- 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメシラート [1 0 5 9]

50

【化 1 4】



【 0 0 7 9 】

ステップ 1

アルゴン雰囲気下、0 において、クロロギ酸クロロメチル (CMCF) [6 9] (0 . 2 9 4 g、2 2 . 8 m m o l、1 . 2 当量) の無水 T H F (1 0 m l) 溶液に、ピリジン (0 . 3 7 5 g、4 7 . 5 m m o l、2 . 5 当量) を添加した。0 において、N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド、N - (4 - ヒドロキシフェニル) エタンアミド [2 1 0] (0 . 3 0 0 g、1 9 . 0 m m o l、1 . 0 当量) の無水 T H F 溶液を上記反応混合物に添加した。反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌し反応の進行を T L C により監視した。2 0 時間後、反応混合物をジクロロメタン (5 0 m l) で希釈し、水 (1 5 m l)、1 0 % N a H C O 3 溶液 (1 5 m l)、希 H C l (1 0 m l)、続いて飽和食塩水 (1 0 m l) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で脱水した。減圧下で溶媒を留去して粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液として M e O H : D C M (2 %) を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) により精製し、灰白色の生成物、4 - アセトアミドフェニル (クロロメチル) カーボナート [7 6] を得た。 (0 . 3 3 0 g、6 8 %)。m / z : 2 4 4

30

【 0 0 8 0 】

ステップ 2

4 - アセトアミドフェニル (クロロメチル) カーボナート [7 6] (0 . 2 0 g、2 9 m m o l、1 . 0 当量) のアセトン溶液に、ヨウ化ナトリウム (0 . 4 5 4 g、1 0 7 m m o l、3 . 7 当量) を添加した。得られた反応混合物を 5 0 で 6 時間加熱した。反応の進行を T L C により監視した。反応混合物を室温まで冷却し、シリカ床 (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) を通過させた。シリカ床をアセトンで数回洗浄し、画分を収取及び減圧下で留去して、所望の生成物、4 - アセトアミドフェニル (ヨードメチル) カーボナート [3 8] を得た (0 . 2 7 g、9 8 %)。m / z : 3 3 6

40

【 0 0 8 1 】

ステップ 3

4 - アセトアミドフェニル (ヨードメチル) カーボナート [7 1] (0 . 0 5 g、1 5 m m o l、1 . 0 当量) の無水アセトニトリル (2 m l) 溶液に、アルゴン雰囲気下で、ジメチルニコチンアミド [7 2] (0 . 0 2 2 g、1 5 m m o l、1 . 0 当量) を添加した。得られた反応混合物を室温で 2 日間攪拌した。反応の進行を T L C により監視した。

50

溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、ジエチルエーテル(10 ml × 2)を用いて微細化し、所望の生成物、1 - ((((4 - アセトアミドフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウムイオダイド [73] (0.021 g、29%)を得た。m/z : 358。

【0082】

ステップ4

攪拌下の1 - ((((4 - アセトアミドフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウム [73] (0.0163 g、0.027 mmol、1.0当量)のACN(2 ml)溶液に、室温において、メタンスルホン酸銀(I)(0.0054 g、0.027 mmol、1.0当量)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応をろ過し、ヨウ化銀を除去した。ろ液を減圧下で濃縮し、無水エーテル(2 × 5 ml)を用いて微細化し、デカンテーションによりエーテルを除去し、生成物を減圧下で乾燥して、所望の生成物1 - ((((4 - アセトアミドフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウムメシラート [1059] (0.0122 g、66%)を淡黄色固体として得た。m/z : 358。

10

20

30

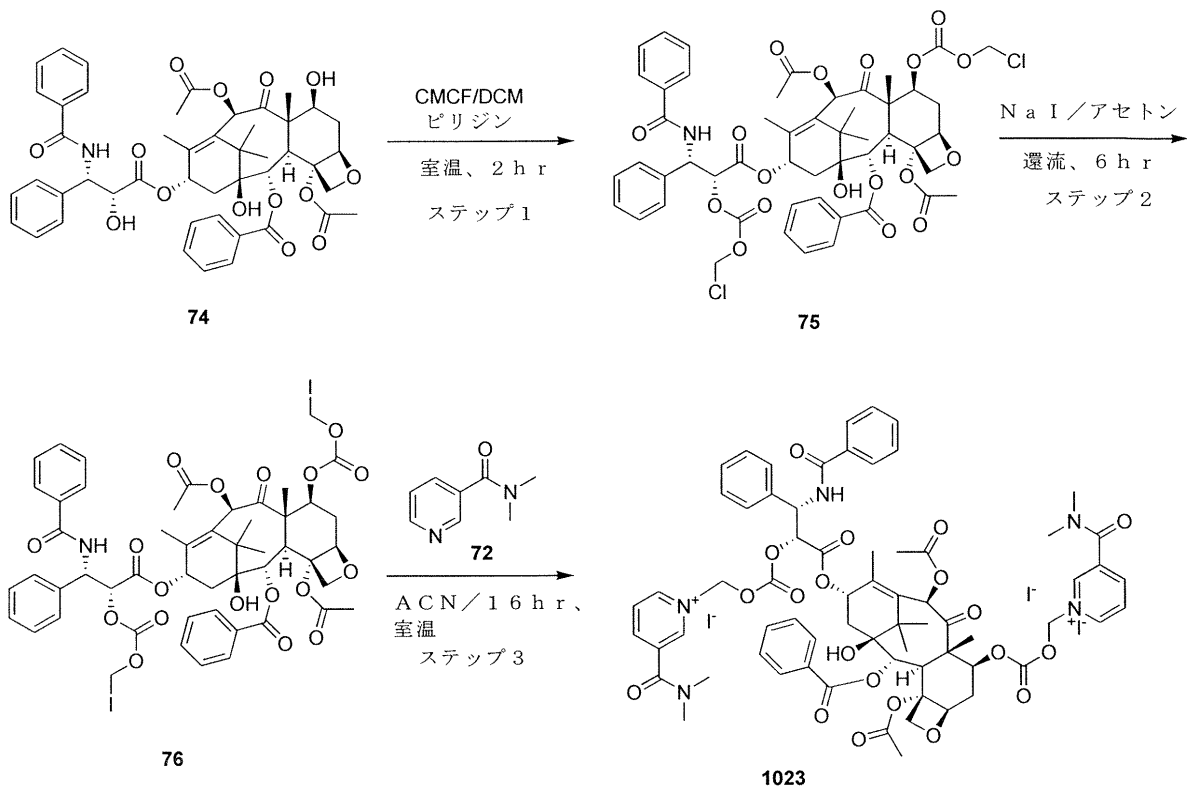
40

50

【0083】

実施例2 : 1 - ((((((1S、2R) - 1 - ベンズアミド - 3 - (((2aR, 4S, 4aS, 6R, 9S, 11S, 12S, 12aR, 12bS) - 6, 12b - ジアセトキシ - 12 - (ベンゾイルオキシ) - 4 - ((((3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウム - 1 - イル)メトキシ)カルボニル)オキシ) - 11 - ヒドロキシ - 4a, 8, 13, 13 - テトラメチル - 5 - オキソ - 2a, 3, 4, 4a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 1H - 7, 11 - メタノシクロデカ [3, 4]ベンゾ [1, 2 - b]オキセタ - 9 - イル)オキシ) - 3 - オキソ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル)オキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウムジイオダイド [1023]の合成

【化15】



【0084】

ステップ 1

クロロギ酸クロロメチル (CMCF) (0.020 g、23.0 mmol、2 当量) の無水ジクロロメタン溶液に、アルゴン雰囲気下、0 において、ピリジン (0.026 g、23.0 mmol、2 当量) を添加した。0 において、(2, 4, 5, 7, 10, 13) - 4, 10 - ビス (アセチルオキシ) - 13 - { [(2R, 3S) - 3 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパノイル] オキシ } - 1, 7 - ジヒドロキシ - 9 - オキソ - 5, 20 - エポキシタキサ - 11 - エン - 2 - イルベンゾアート [74] (0.100 g、11.7 mmol、1 当量) の無水ジクロロメタン溶液を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応の進行を TLC により監視した。2 時間後、反応混合物をジクロロメタン (25 ml) で希釈し、10% NaHCO₃ 溶液 (15 ml)、飽和食塩 (10 ml) で洗浄し、次に無水硫酸ナトリウム上で脱水した。溶媒を留去して、所望の生成物 [75] (2aR, 4S, 4aS, 6R, 9S, 11S, 12S, 12aR, 12bS) - 9 - ((2R, 3S) - 3 - ベンズアミド - 2 - ((クロロメトキシ)カルボニル)オキシ) - 3 - フェニルプロパノイル) オキシ) - 12 - (ベンゾイルオキシ) - 4 - ((クロロメトキシ)カルボニル)オキシ) - 11 - ヒドロキシ - 4a, 8, 13, 13 - テトラメチル - 5 - オキソ - 2a, 3, 4, 4a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 1H - 7, 11 - メタノシクロデカ [3, 4] ベンゾ [1, 2 - b] オキセット - 6, 12b - ジイルジアセタートを白色固体として得た (0.110 g、90%)。m/z : 1038.3

10

【0085】

20

ステップ 2

[75] (0.030 g、29 mmol) のアセトン溶液にヨウ化ナトリウム (22 mg、145 mmol) を添加した。得られた反応混合物を 60 で 6 時間還流させた。反応の進行を TLC により監視した。反応混合物を室温まで冷却し、シリカ床 (100 ~ 200 メッシュ) を通過させた。シリカ床をアセトンで洗浄し、アセトンを回収及び留去して、所望の生成物 [76] (2aR, 4S, 4aS, 6R, 9S, 11S, 12S, 12aR, 12bS) - 9 - ((2R, 3S) - 3 - ベンズアミド - 2 - ((ヨードメトキシ)カルボニル)オキシ) - 3 - フェニルプロパノイル) オキシ) - 12 - (ベンゾイルオキシ) - 11 - ヒドロキシ - 4 - ((ヨードメトキシ)カルボニル)オキシ) - 4a, 8, 13, 13 - テトラメチル - 5 - オキソ - 2a, 3, 4, 4a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 1H - 7, 11 - メタノシクロデカ [3, 4] ベンゾ [1, 2 - b] オキセット - 6, 12b - ジイルジアセタートを白色固体として得た (0.020 g、70%)。m/z : 1221.7

30

【0086】

ステップ 3

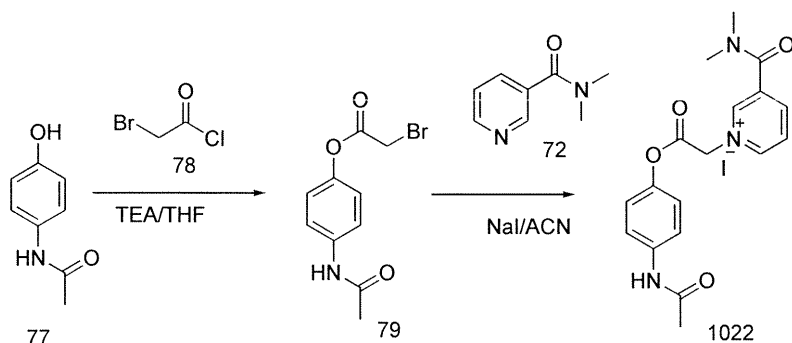
[76] (0.010 g、10 mmol) の無水アセトニトリル溶液に、アルゴン雰囲気下で、ジメチルニコチナート [72] (0.003 g、20 mmol) を添加した。得られた黄色の反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC により監視した。高真空ポンプ下で溶媒を除去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、ジエチルエーテル (10 ml x 2) を用いて微細化し、所望の生成物 [1023]、モノ (1 - (((((1S, 2R) - 1 - ベンズアミド - 3 - ((2aR, 4S, 4aS, 6R, 9S, 11S, 12S, 12aR, 12bS) - 6, 12b - ジアセトキシ - 12 - (ベンゾイルオキシ) - 4 - (((3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウム - 1 - イル)メトキシ)カルボニル)オキシ) - 11 - ヒドロキシ - 4a, 8, 13, 13 - テトラメチル - 5 - オキソ - 2a, 3, 4, 4a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 1H - 7, 11 - メタノシクロデカ [3, 4] ベンゾ [1, 2 - b] オキセット - 9 - イル)オキシ) - 3 - オキソ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル)オキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル)ピリジン - 1 - イウム)ジイオダイドを黄色固体 (0.014 g、60%) として得た。m/z = 1268。

40

50

【0087】

実施例3：1-(2-(4-アセトアミドフェノキシ)-2-オキシエチル)-3-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-1-イウムイオダイド、[1022]の合成
【化16】



10

【0088】

ステップ1

N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド、N-(4-ヒドロキシフェニル)エタンアミド[77](0.10g、0.66mmol、1.0当量)の無水THF溶液に、アルゴン雰囲気下で、TEA(0.28ml、1.98mmol、3.0当量)を添加した。0において、ブromoアセチルクロリド[78](0.123g、0.79mmol、1.2当量)を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。24時間後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン(50ml)中に取り、10%NaHCO₃溶液(15ml)、次に飽和食塩水(10ml)で洗浄し、続いて有機層を無水硫酸ナトリウム上で脱水した。溶媒の留去により白色固体が得られ、該固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.5%MeOH:DCM、100~200メッシュのシリカ)により精製し、生成物2-ブromo酢酸4-アセトアミドフェニル[79](0.05g、28%)を得た。m/z:272

20

【0089】

ステップ2

2-ブromo酢酸4-アセトアミドフェニル[79](0.050g、1.84mmol、1.0当量)のアセトニトリル溶液(5ml)に、ヨウ化ナトリウム(0.083g、5.52mmol、3.0当量)を添加し、続いてジメチルニコチンアミド[72](0.027g、1.84mmol、1.0当量)を添加した。得られた反応混合物を40で48時間攪拌した。反応の進行をTLCにより監視した。高減圧下で溶媒を除去し、粗生成物を得た。粗生成物をDCM中に取り、過剰なヨウ化ナトリウム及び臭化ナトリウムを沈殿させ、これをろ過により除去し、ろ液を留去して黄色固体を得て、これをジエチルエーテル(10ml)で洗浄し、次に減圧下で乾燥し明黄色固体、1-(2-(4-アセトアミドフェノキシ)-2-オキシエチル)-3-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-1-イウムイオダイド[1022]、(0.038g、44%)を得た。m/z:342。

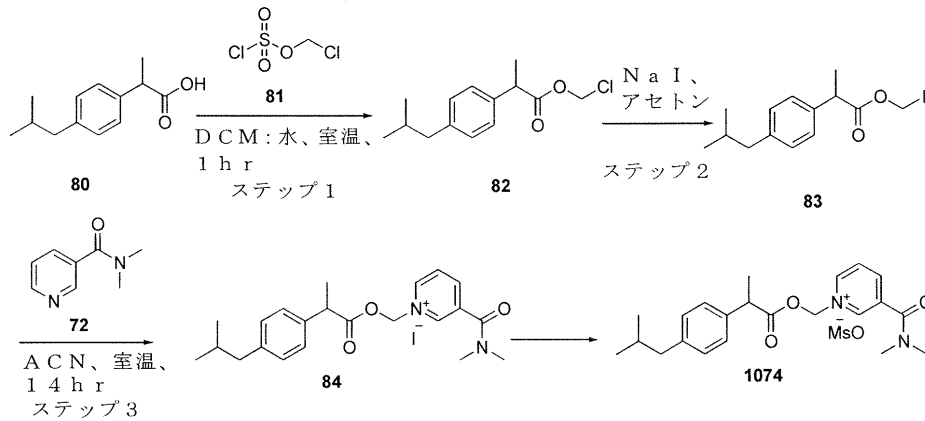
30

40

【0090】

実施例4：3-(ジメチルカルバモイル)-1-((2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル)オキシ)メチル)ピリジニ-1-ウムメシラート[1074]

【化 17】



10

【0091】

ステップ 1

(RS)-2-(4-(2-メチルプロピル)フェニル)プロパン酸 [80] (0.1 g、0.48 mmol、1.0 当量)、DCM (2 ml)、水 (2 ml)、重炭酸ナトリウム (0.131 g、1.8 mmol、3.81 当量) 及び硫酸水素テトラブチルアンモニウム (0.016 g、0.05 mmol、0.1 当量) を 25 で 2 分間攪拌し、上記反応混合物に、クロロ硫酸クロロメチル [81] (0.08 ml、0.51 mmol、1.1 当量) の DCM (1 ml) 溶液を滴下により添加し、2 相系を室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で脱水した。減圧下で溶媒を除去することにより、所望の生成物を無色油状物 [82] (2-(4-イソブチルフェニル)プロパン酸クロロメチル) として得た (0.06 ml、50%)。

20

【0092】

ステップ 2

[82] (0.06 g、0.22 mmol、1.0 当量) のアセトン (5 ml) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (0.14 g、0.925 mmol、4.0 当量) を添加した。得られた反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応の進行を TLC により監視した。減圧下で溶媒を除去して、粗生成物を得た。次に DCM を粗生成物に添加してヨウ化ナトリウムを沈殿させ、これをろ過によって分離し、ろ液を減圧下で留去し、淡黄色油状物 [83] 2-(4-イソブチルフェニル)プロパン酸ヨードメチル (0.07 g、86%) を得た。

30

【0093】

ステップ 3

2-(4-イソブチルフェニル)プロパン酸ヨードメチル [83] (0.07 g、0.23 mmol、1.0 当量) 及びジメチルニコチンアミド [72] (0.03 g、0.22 mmol、1.0 当量) を ACN (3 ml) 中に添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC により監視した。減圧下で溶媒を除去して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、ジメチルエーテル (2 x 5 ml) を用いて微細化し、所望の生成物 [84]、3-(ジメチルカルバモイル)-1-((2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル)オキシ)メチル)ピリジン-1-イウムイオダイド (0.045 g、60%) を得た。

40

【0094】

ステップ 4 :-

攪拌下の 3-(ジメチルカルバモイル)-1-((2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル)オキシ)メチル)ピリジン-1-イウムイオダイド [84] (0.03 g、0.006 mmol、1.0 当量) の ACN (2 ml) 溶液に、室温で、メタンシルホン酸銀 (I) (0.012 g、0.006 mmol、1.0 当量) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応をろ過し、ヨウ化銀を除去した。ろ液を減圧下で濃縮し

50

、無水エーテル (2 × 5 m l) を用いて微細化し、エーテルをデカンテーションにより除去し、生成物を減圧下で乾燥し、所望の生成物 3 - (ジメチルカルバモイル) - 1 - ((2 - (4 - イソブチルフェニル) プロパノイル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムイオダイドメシラート [1 0 7 4] (0 . 0 2 5 g 、 9 0 %) を淡黄色固体として得た。
m / s : 4 9 5

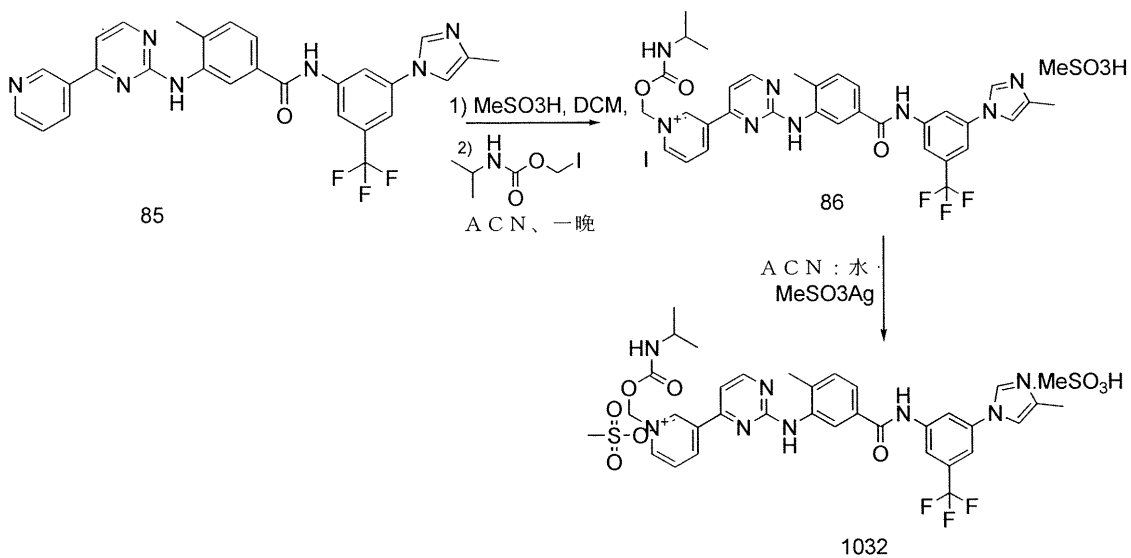
【 0 0 9 5 】

化合物番号 1 0 0 8 、 1 0 1 1 ~ 1 6 、 1 0 1 8 ~ 2 2 、 1 0 2 4 、 1 0 2 5 、 1 0 2 8 、 1 0 4 7 ~ 1 0 4 9 を、実施例 4 に記載の手順により調製した。

【 0 0 9 6 】

実施例 5 : 1 - (((イソプロピルカルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (2 - ((2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート [1 0 3 2] の合成

【 化 1 8 】



【 0 0 9 7 】

ステップ 1 :-

攪拌下の 4 - メチル - N - (3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((4 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンズアミド [8 5] (0 . 0 9 g 、 0 . 0 0 0 1 7 m m o l 、 1 . 0 当量) の D C M (5 m l) 溶液に、0 において、メタンスルホン酸 (0 . 0 1 6 g 、 0 . 0 0 0 1 7 m m o l 、 1 . 0 当量) を添加した。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。有機溶媒を留去し、得られた残渣に A C N (5 m l) を添加した。ヨードメチルイソプロピルカルバマート (0 . 0 4 1 g 、 0 . 0 0 0 1 7 m m o l 、 1 . 0 当量) を添加した。反応混合物を 5 0 で一晩加熱し、有機溶媒を留去して粗生成物を得て、粗生成物を蒸留水 (5 m l) に溶解し、D C M で洗浄し、水層を凍結乾燥して 1 - (((イソプロピルカルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (2 - ((2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピリジン - 1 - イウムイオダイドメタンスルホン酸塩 [8 6] (0 . 0 9 g 、 9 0 %) を黄色固体として得た。質量分析 :
m / z 6 4 6

【 0 0 9 8 】

ステップ 2 :-

攪拌下の 1 - (((イソプロピルカルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (2 - ((2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフ

ルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-1-イウムイオダイドメタンスルホン酸塩 [86] (0 . 0 4 g、0 . 0 0 0 4 m m o l、1 . 0 当量) の A C N : 水 (2 : 2 m L) 溶液に、室温において、メタンスルホン酸銀 (I) (0 . 0 0 0 9 3 g m、0 . 0 0 0 0 4 m m o l、1 . 0 当量) を添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応をろ過しヨウ化銀を除去した。ろ液を凍結乾燥して、所望の生成物 1 - (((イソプロピルカルバモイル)オキシ)メチル) - 3 - (2 - ((2 - メチル - 5 - ((3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)ピリジン - 1 - イウムジメシラート [1 0 3 2] (0 . 0 2 1 g、5 5 %) を明黄色固体として得た。質量分析 : m / z 6 4 6。

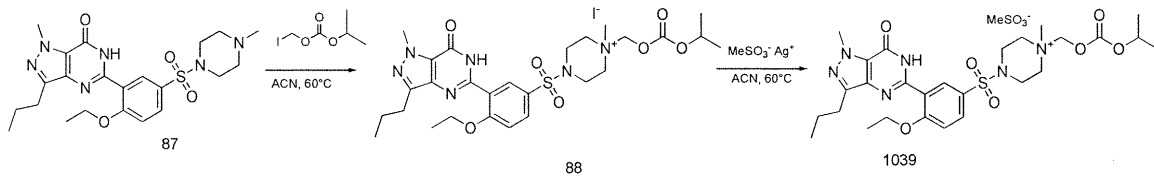
10

化合物番号 1 0 3 2 ~ 3 5 を、実施例 6 に記載の手順により調製した。

【 0 0 9 9 】

実施例 6 : 4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル)フェニル)スルホニル) - 1 - (((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイド [1 0 3 9] の合成

【 化 1 9 】



20

【 0 1 0 0 】

ステップ 1 :-

撹拌下の 1 - [4 - エトキシ - 3 - (6 , 7 - ジヒドロ - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル)フェニル)スルホニル] - 4 - メチルピペラジン 1 - [4 - エトキシ - 3 - (6 , 7 - ジヒドロ - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル)フェニル)スルホニル] - 4 - メチルピペラジン) [8 7]、0 . 1 0 7 g、0 . 2 2 5 m m o l、1 . 0 当量) の A C N (1 5 m l) 溶液に、室温で、ヨードメチルイソプロピルカーボナート (0 . 0 8 5 g、0 . 3 4 8 m m o l、1 . 5 4 当量) を添加した。反応を 6 0 で 3 ~ 4 時間撹拌した。減圧下で A C N を除去し、エーテルを用いて生成物を微細化し、4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル)フェニル)スルホニル) - 1 - (((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイドを灰白色固体として得た ([8 8]、0 . 1 3 7 g、8 4 %)。

30

【 0 1 0 1 】

ステップ 2 :-

4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル)フェニル)スルホニル) - 1 - (((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムイオダイド ([8 8]、0 . 1 3 7 g、0 . 1 9 0 m m o l、1 . 0 当量) の A C N (7 m l) 溶液に、室温において、メタンスルホン酸の銀塩 (0 . 0 3 7 g、0 . 1 8 2 m m o l、0 . 9 6 当量) を添加した。反応を室温で 2 0 分間撹拌し、0 . 4 5 μ のナイロンフィルターを通してろ過し、A C N を留去し、エーテル及びその後 n - ペンタンを用いて化合物を微細化し、4 - ((4 - エトキシ - 3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - イル)フェニル)スルホニル) - 1 - (((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウムメタンスルホナート [1 0 3 9] を灰白色固体とし

40

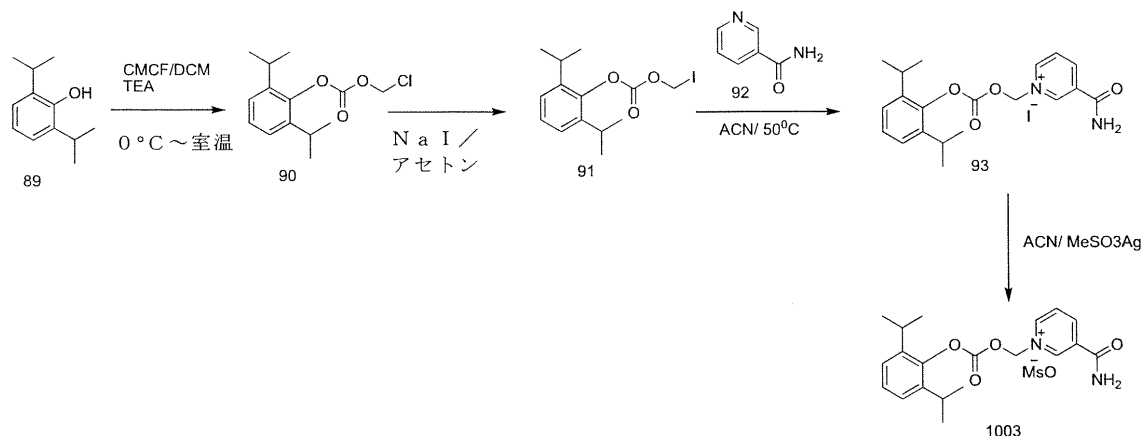
50

て得た (0 . 0 7 2 4 g、5 5 %)。質量分析 = m / z 5 9 1。
化合物番号 1 0 3 6 ~ 4 3 を実施例 6 に記載の手順により調製した。

【 0 1 0 2 】

実施例 7 : 3 - カルバモイル - 1 - (((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボ
ニルオキシ) メチル) ピリジニウムメシラート [1 0 0 3] の合成

【 化 2 0 】



10

【 0 1 0 3 】

ステップ 1 :-

プロポフォル [8 9] (0 . 1 g m、0 . 5 3 m m o l、1 当量) のジクロロメタン
(5 m l) 溶液に、0 において、トリエチルアミンを添加し、得られた溶液を 0 で 2
0 分間攪拌した。0 で 2 0 分間攪拌後、クロロギ酸クロロメチル (0 . 1 2 m l、0 .
8 4 m m o l、1 . 5 当量) を滴下により添加し、0 で 2 時間攪拌し、室温で 2 時間攪
拌した。反応の進行の間、溶液は白色沈殿へと変化した。反応の進行を T L C により監視
した。反応混合物をジクロロメタン (5 0 m l) で希釈し、水 (1 5 m l)、1 0 % N a
H C O ₃ 溶液 (1 5 m l)、希 H C l (1 0 m l)、続いて飽和食塩水 (1 0 m l) で洗
浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で脱水した。減圧下で溶媒を留去することにより、
粗生成物クロロメチル (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) カーボナート [9 0] を無色
ゲル状物として得た。 (0 . 0 1 2 g、8 0 %)。m / z : 2 7 1

20

30

【 0 1 0 4 】

ステップ 2

クロロメチル (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) カーボナート [9 0] (0 . 1 2 0
g、0 . 4 4 m m o l、1 . 0 当量) のアセトン溶液にヨウ化ナトリウム (0 . 2 g、1
. 3 m m o l 3 . 0 当量) を添加した。得られた反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。
反応の進行を T L C により監視した。反応混合物をろ紙を通してろ過し、生成した塩化ナ
トリウムを反応中に除去した。次に、溶媒を留去し、シリカ床 (メッシュ 1 0 0 ~ 2 0 0
) に通した。シリカ床を数回ジクロロメタンで洗浄し、画分を収取し、減圧下で留去し、
所望の生成物 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル (ヨードメチル) カーボナート [9 1]、
(0 . 1 0 9 g m、9 0 %) を得た。m / z : 3 6 3

40

【 0 1 0 5 】

ステップ 3

2 , 6 - ジイソプロピルフェニル (ヨードメチル) カーボナート [9 1]、(0 . 0 7
g、0 . 1 6 m m o l、1 . 0 当量) の無水アセトニトリル (2 m l) 溶液に、アルゴン
雰囲気下で、ニコチンアミド [9 2] (0 . 0 2 g、0 . 1 6 m m o l、1 . 0 当量) を
添加した。得られた反応混合物を 5 0 で 2 0 時間攪拌した。反応の進行を T L C により
監視した。減圧下で溶媒を留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、ジエチルエ
テル (1 0 m l x 2) を用いて微細化し、所望の生成物、3 - カルバモイル - 1 - ((((2 , 6 - ジイソプロピルフェノキシ) カルボ
ニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イ
ウムイオダイド [9 3] を黄色固体 (0 . 0 5 g m、6 5 %) として得た。m / z : 3 5

50

8。

【0106】

ステップ4

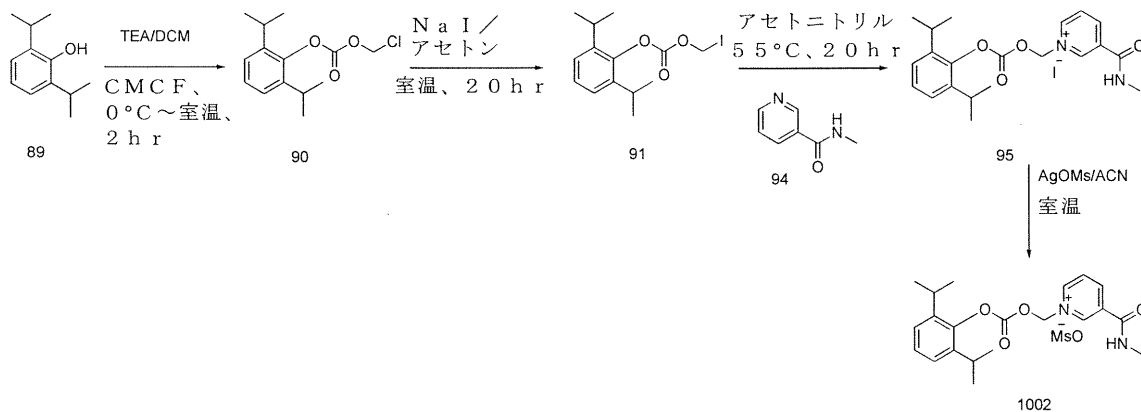
攪拌下の3-カルバモイル-1-((2,6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン-1-イウムイオダイド[93](0.045g、0.09mmol、1.0当量)のACN(2ml)溶液に、室温で、メタンスルホン酸銀(I)(0.019g、0.09mmol、1.0当量)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応をろ過し、ヨウ化銀を除去した。ろ液を減圧下で濃縮し、無水エーテル(2×5ml)を用いて微細化し、エーテルをデカンテーションにより除去し、生成物を減圧下で乾燥し、所望の生成物3-カルバモイル-1-((2,6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン-1-イウムイオダイドメシラート[1003](0.035g、83%)を明黄色固体として得た。m/z:358。

10

【0107】

実施例8:(メチルスルホニル)-11-オキシダン,1-((2,6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)-3-(メチルカルバモイル)ピリジン-1-イウム塩[1002]の合成

【化21】



20

【0108】

ステップ1

2,6-ジイソプロピルフェノール[89](2.5g、0.014mmol、1.0当量)の無水DCM(30ml)溶液に、窒素雰囲気下、0で、トリエチルアミン(4.0ml、0.028mmol、2.0当量)を添加し、続いてクロロギ酸クロロメチル(1.54ml、0.017mmol、及び1.25当量)を添加した。反応混合物を0で2時間攪拌し、反応の進行をTLCにより監視した。2時間後、反応混合物をジクロロメタン(250ml)で希釈し、水(100ml)、10%NaHCO₃溶液(150ml)、希HCl(100ml)、続いて飽和食塩水(100ml)で洗浄した。このようにして得られた有機層を無水硫酸ナトリウム上で脱水した。減圧下で溶媒を留去することにより、粗生成物を得て、該粗生成物を、溶離液としてシクロヘキサン:ジクロロメタン(3%)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュ)を用いて精製して、無色液体の[90](3.1g、83%)を得た。m/z:271

40

【0109】

ステップ2

クロロメチル(2,6-ジイソプロピルフェニル)カーボナート[90](3.1g、0.012mol、1.0当量)のアセトン溶液に、ヨウ化ナトリウム(7.0g、0.046mol、4.0当量)を添加した。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。反応の進行をTLCにより監視した。次に、反応混合物をろ別し、残渣を過剰のアセトンで洗浄した。ろ液を留去し、シリカ床(メッシュ100~200)を通過させた。化合物をシクロヘキサンにより溶離させ、生成物を無色液体[91](3.3g、80%)と

50

して得た。m/z : 363

【0110】

ステップ3

ヨードメチル(2,6-ジイソプロピルフェニル)カーボナート[91](2.0g、0.0055mol、1.0当量)の脱水アセトニトリル(20ml)溶液に、窒素雰囲気下で、N-メチルニコチンアミド[94](0.68g、0.0049mol、0.9当量)を添加した。得られた反応混合物を50で20時間攪拌した。反応の進行をTLCにより監視した。次に、減圧下で溶媒を除去し、暗褐色固体として粗生成物を得た。該粗生成物をDCMに溶解し、次にジエチルエーテルを用いて微細化し、所望の生成物[95]を黄色粉末(2.1g、78%)として得た。m/z : 371

10

【0111】

ステップ4

攪拌下の1-(((2,6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)-3-(メチルカルバモイル)ピリジン-1-イウムイオダイド[95](0.035g、0.00007mol、1.0当量)のACN(2ml)溶液に、室温で、メタンスルホン酸銀(I)(14mg、0.00007mol、1.0当量)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応をろ過し、ヨウ化銀を除去した。ろ液を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルを用いて微細化し、生成物を無色固体[1002](0.030g、95%)として得た。m/z : 371

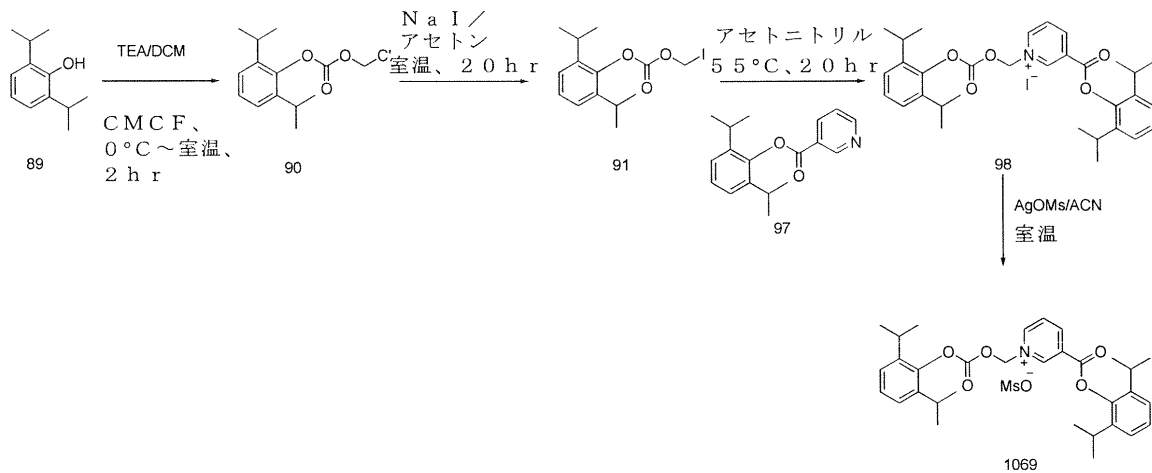
化合物番号1001、1004、1031、1060、1061を実施例8に記載の手順により調製した。

20

【0112】

実施例9：-(メチルスルホニル)-11-オキシダン、-3-((2,6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)-1-(((2,6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン-1-イウム塩[1069]の合成

【化22】



30

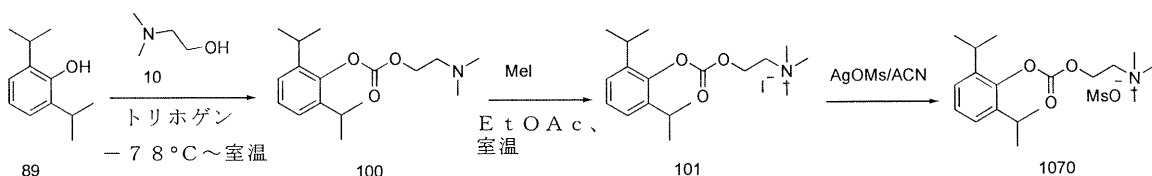
化合物[1069]は、実施例8に記載の手順により調製した。

40

【0113】

実施例10：-2-(((2,6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)-N,N,N-トリメチルエタン-1-アミニウムメタンスルホナート[1070]の合成

【化23】



50

【0114】

ステップ1

10 ml のジクロロメタンにトリホスゲン (0.145 gm、0.00049 mol、0.35 当量) を溶解し、-78 に冷却した。プロポフォル [89] (0.25 gm、0.0014 mol、1.0 当量) を 7 ml のジクロロメタン及びピリジン (0.44 gm、0.0056 mol、4.0 当量) に溶解し、次に上記トリホスゲン溶液に添加した。反応をゆっくりと室温まで加温し、更に 2 時間攪拌した。反応混合物を -78 に再度冷却し、続いて予め 3 ml のジクロロメタンに溶解したジメチルアミノエタノール (0.11 gm、0.00126 mol、0.9 当量) を添加した。反応混合物をゆっくりと室温まで加温し、更に 1 時間攪拌した。反応混合物を DCM (100 ml) で希釈し、引き続き水、飽和 NaHCO₃ 溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で脱水し、留去して [100] の無色ゲル状物 (0.38 gm、92%) を得た。m/z : -294

10

【0115】

ステップ2

2,6-ジ-イソプロピルフェニル (2-(ジメチルアミノ)エチル)カーボナート [100] (0.05 gm、0.00017 mol、1.0 当量) の 10 ml 酢酸エチル溶液に、ヨウ化メチル (0.05 ml、0.00034 mol、2.0 当量) を添加した。上記溶液を室温で 1 時間攪拌し、白色沈殿を生成させた。上記沈殿をろ別し、ジエチルエーテルで洗浄し、残余のヨウ化メチルを全て除去した。上記沈殿を乾燥し、[101] の無色固体 (0.06 g、81%) として生成物を得た。m/z : -308

20

【0116】

ステップ3

攪拌下の 2-((2,6-ジイソプロピルフェノキシ)カルボニル)オキシ)-N,N,N-トリメチルエタン-1-アミニウムイオダイド [101] (0.030 g、0.00007 mol、1.0 当量) の ACN (2 ml) 溶液に、室温で、メタンスルホン酸銀 (I) (0.014 g、0.00007 mol、1.0 当量) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応をろ過し、銀塩を除去した。ろ液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンに再度溶解し、続いてろ過して固形分を分離した。ろ液を減圧下で留去し、所望の生成物を無色固体の [1070] (0.022 g、78%) として得た。m/z : 308

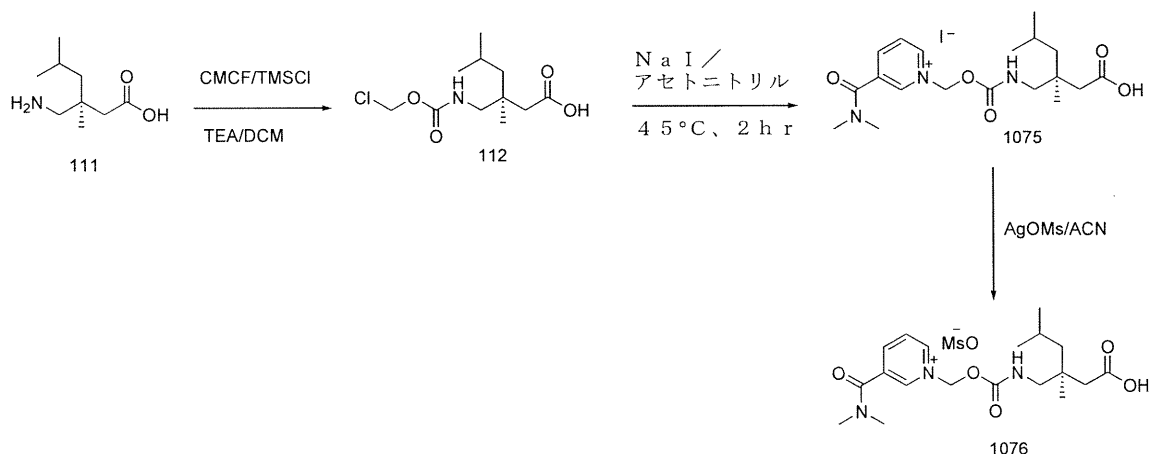
30

化合物番号 1062 及び 1063 を実施例 10 に記載の手順により調製した。

【0117】

実施例 11 : -(S)-1-(((2-(カルボキシメチル)-2,4-ジメチルペンチル)カルバモイル)オキシ)メチル)-3-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-1-イウムメタンスルホナート [1076]

【化24】



40

50

【 0 1 1 8 】

ステップ 1 :-

攪拌下の (S) - 3 - (アミノメチル) - 3 , 5 - ジメチルヘキサン酸 [1 1 1] (0 . 4 g m , 2 . 5 m m o l , 1 当量) の 5 0 m l の D C M 中の懸濁液に、0 で T E A を添加し、10 分間攪拌した。ここへ、T M S C l を添加し、同じ温度で再度 1 時間攪拌し、次に室温で 1 5 分攪拌した。次に、これを再度 0 に冷却し、C M C F を滴下により添加し、得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応の進行を T L C により監視した。次に、10 % クエン酸水溶液でクエンチすることにより、得られたシリルエステルを酸に転化し、該化合物を D C M (1 0 0 m l x 2) により抽出した。次に D C M 層を飽和食塩水で洗浄し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュサイズ) により精製し、M e O H : D C M (2 %) により溶離させ、生成物 (S) - 3 - (((クロロメトキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 , 5 - ジメチルヘキサン酸 [1 1 2] を無色ゲル状物 (0 . 3 5 g m , 5 5 %) として得た、M + 1 : - 2 6 6

10

【 0 1 1 9 】

ステップ 2 :-

(S) - 3 - (((クロロメトキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 3 , 5 - ジメチルヘキサン酸 [1 1 2] (0 . 1 g m , 3 . 0 m m o l , 1 . 0 当量) のアセトニトリル溶液に、ヨウ化ナトリウム (0 . 0 5 0 g m , 3 . 3 m m o l , 1 . 1 当量) 及びジメチルニコチンアミド (0 . 0 5 7 g m , 3 . 0 m m o l , 1 . 0 当量) を添加し、得られた反応混合物を 4 5 で 2 時間加熱した。反応の進行を T L C により監視した。その後これを室温まで冷却し、固体を N a C l とし別し、ろ液を留去して粗生成物を得て、これを引き続き D C M で洗浄した。次に、残渣を D C M : M e O H (9 : 1) の混合物に溶解し、これを、ジエチルエーテルを用いて微細化し、(S) - 1 - (((2 - (カルボキシメチル) - 2 , 4 - ジメチルペンチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド [1 0 7 5] を、黄色固体 (0 . 0 8 g m , 4 2 %) として得た。M + ピーク : - 3 8 0

20

【 0 1 2 0 】

ステップ 3 :-

攪拌下の (S) - 1 - (((2 - (カルボキシメチル) - 2 , 4 - ジメチルペンチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド [1 0 7 5] (0 . 0 6 g m , 0 . 1 2 m m o l , 1 , 0 当量) の A C N (2 m l) 溶液に、室温で、メタンスルホン酸銀 (I) (0 . 0 2 5 g m , 0 . 1 2 m m o l , 1 . 0 当量) を添加した。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応をろ過し、銀塩を除去した。ろ液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンに再溶解し、続いてろ過して固形物を分離した。ろ液を減圧下で留去し、所望の生成物 (S) - 1 - (((2 - (カルボキシメチル) - 2 , 4 - ジメチルペンチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 3 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート [1 0 7 6] を無色固体 (0 . 0 3 g m , 5 4 %) として得た。M + ピーク : 3 8 0

30

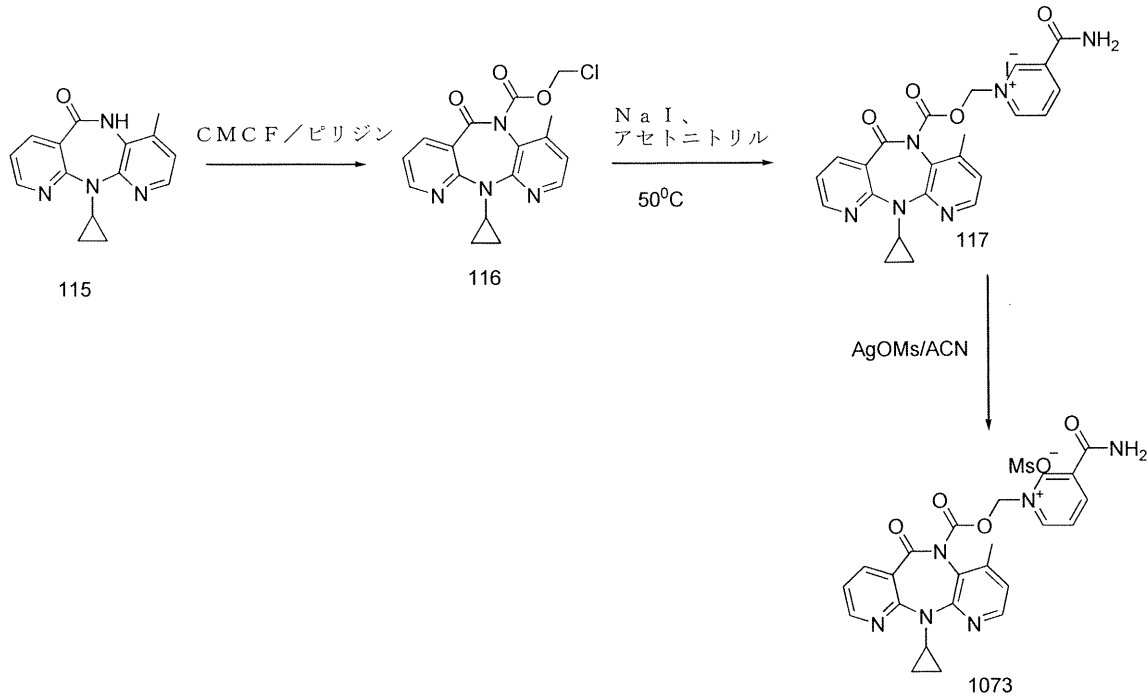
化合物番号 1 0 4 4 、 1 0 4 5 、 1 0 5 2 、 1 0 5 4 、 1 0 5 5 、 1 0 5 7 及び 1 0 5 8 を、実施例 1 1 に記載の手順により調製した。

40

【 0 1 2 1 】

実施例 1 2 :- 3 - カルバモイル - 1 - (((1 1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジピリド [3 , 2 - b : 2 ' , 3 ' - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート [1 0 7 3]

【化 2 5】



10

20

【0122】

ステップ 1 :-

冷却した CMC F (0.146 ml、1.69 mmol、1.5 当量) の DCM 溶液に、0 において、ピリジン (0.178 ml、1.69 mmol、1.5 当量) を添加し、これを 10 分間攪拌した。次に、11 - シクロプロピル - 4 - メチル - 5, 11 - ジヒドロ - 6 H - ジピリド [3, 2 - b : 2', 3' - e] [1, 4] ジアゼピン - 6 - オン [115] (0.3 gm、1.1 mmol、1.0 当量) を添加し、攪拌し、得られた反応混合物を 4 時間、50 に還流した。反応を TLC により監視した。反応を水によりクエンチし、化合物を DCM (100 ml) により抽出し、Na₂SO₄ 上で脱水し、留去して粗生成物をゲル状物として得て、該ゲル状物をシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) 上でのカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、化合物を MeOH : DCM (1%) により溶離させ、11 - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジピリド [3, 2 - b : 2', 3' - e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - カルボン酸クロロメチル [116] を明褐色固体 (0.31 g、75%) として得た。M + 1 ピーク 359。

30

【0123】

ステップ 2 :-

11 - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジピリド [3, 2 - b : 2', 3' - e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - カルボン酸クロロメチル [116] (0.1 gm、2.7 mmol、1.0 当量) のアセトニトリル溶液に、ヨウ化ナトリウム (0.081 g、5.4 mmol、2.0 当量) 及びジメチルニコチンアミド (0.041 gm、2.7 mmol、1.0 当量) を添加し、得られた反応混合物を一晩 50 で加熱した。反応の進行を TLC により監視した。次にこれを室温まで冷却し、固体を NaCl としてろ別し、ろ液を留去して粗生成物を得て、該粗生成物を引き続き DCM で洗浄した。次に、残渣を、ジエチルエーテルを用いて微細化し、3 - カルバモイル - 1 - ((11 - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジピリド [3, 2 - b : 2', 3' - e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド [117] を白色固体 (0.10 gm、78%) として得た。M + ピーク : - 445

40

【0124】

50

ステップ 3 :-

攪拌下の 3 - カルバモイル - 1 - (((1 1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジピリド [3 , 2 - b : 2 ' , 3 ' - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - カルボニル) オキシ) メチル) ピリジン - 1 - イウムイオダイド [1 1 7] (0 . 0 8 5 g m , 0 . 1 4 5 m m o l , 1 . 0 当量) の A C N (2 m l) 溶液に、室温で、メタンスルホン酸銀 (I) (0 . 0 2 9 g m , 0 . 1 4 5 m m o l , 1 . 0 当量) を添加した。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応をろ過し、銀塩を除去した。ろ液を減圧下で濃縮し、ジエチエーテルで洗浄し、所望の生成物 3 - カルバモイル - 1 - (((1 1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジピリド [3 , 2 - b : 2 ' , 3 ' - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - カルボニル) オキシ)

10

メチル) ピリジン - 1 - イウムメタンスルホナート [1 0 7 3] を無色固体 (0 . 0 3 g m , 5 4 %) として得た。M + ピーク : 4 4 5。

【 0 1 2 5 】

実施例 1 3 : 化合物 1 0 0 4 のラット及びヒト血漿による転化の検討

化合物 1 0 0 4 の原液を、DMSO 中 1 0 m g / m l の濃度で調製した。エッペンドルフ管に取った 4 5 0 μ l のヒト/ラット血漿に、化合物 1 0 0 4 を添加し、最終濃度 2 0 0 μ g / m l とした。インキュベーション温度を 3 7 とした。各時間点において 5 0 μ l の試料を採取し、2 0 0 μ l の 1 0 0 % アセトニトリルで反応を停止させた。上清を H P L C により分析した。化合物 1 0 0 4 の H P L C 分析に対しては、アジレント社 E c l i p s X D B - C 1 8 (4 . 6 × 1 5 0 m m) カラム及びミリQ水中 0 . 1 % T F A 及びアセトニトリル移動相を用いた。流速を 1 . 5 m l / 分に維持し、1 0 μ l の注入量。種々の濃度の S P R 1 0 8 2 0 のアセトニトリル溶液を用いて検量線を作成した。2 0 0 μ g / m l の化合物 1 0 0 4 から、7 1 . 5 μ g / m l のプロポフォール最大濃度が期待された。

20

【 0 1 2 6 】

実施例 1 4 : プロポフォール新規薬剤化合物 1 0 0 4 の全身麻酔活性

プロポフォール新規薬剤化合物 1 0 0 4 の全身麻酔活性をラットにおいて評価した。全ての動物実験は、C P C S E A 指針に従って行った。検討は、1 2 0 ~ 1 8 0 g の重量範囲のスプラグ・ドリー (S D) ラットにおいて、1 0 秒間での尾静脈における静脈内投与によって行った。ラットにおける静脈内投与用の化合物 1 0 0 4 の製剤は、予備混合した P E G 4 0 0 及び生理食塩水中で調製した。5 m p k (化合物 1 0 0 4 の 1 4 m p k) に相当する 1 0 0 4 製剤及び 7 . 5 m p k (化合物 1 0 0 4 の 2 1 m p k に相当) の親薬剤プロポフォールの製剤を、1 5 % P E G 4 0 0 及び 8 5 % 通常生理食塩水中で調製した。投与期間中に、識別可能な程度の鎮静の監視を開始し、動物が意識を回復するまで監視を続けた。発現、睡眠の持続及び回復の時間を記録した。(表 2)。

30

【表 2】

プロポフォール及びプロポフォール新規薬剤化合物番号 1 0 0 4 の全身麻酔活性

化合物	溶媒	プロポフォール当量 (mpk)	全身麻酔 (GA)	持続時間	回復
1004	15%PEG400、 85%通常生理食塩水	7.5	1分後	3分45秒	完全
プロポフォール	15%PEG400、 85%通常生理食塩水	7.5	GAなし	4分	完全

40

【 0 1 2 7 】

50

薬動態学的プロトコル

終夜の絶食後の、1群当たり3頭の雌のスプラグ・ドーリー(SD)ラットに、イマチニブ及びその新規薬剤の蒸留水溶液(5ml/kg)を、3mg/kgの用量水準で経口投与(経管栄養法による)した。血液を連続的ブリーディングにより、0.16時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間及び24時間で、ヘパリン処理した管に採取した。血液試料を、4において、10,000rpmで10分間遠心分離して血漿を得て、該血漿をラベル貼りした個別の管に吸引し、-80で保存した。400ng/mlのペラパミルを含むアセトニトリルを、血漿から薬剤を抽出するための薬剤抽出溶媒として用いた。抽出溶媒を血漿に添加し、ボルテックスによる混合を行い、振とう機上で10分間振とうし、4において、10,000rpmで10分間遠心分離した。上清を分析のために確保した。アセトニトリル及び血漿検量線を作成し、血漿からの薬剤回収のパーセンテージを求めた。多重反応監視装置(API3000 LC-MS/MS)を用いた、液体クロマトグラフィーとこれに連結した質量スペクトル分析によって定量分析を行った。Graph Pad PRISM 5.04版を用いて、 C_{max} 、 T_{max} 、AUC及び $t_{1/2}$ を計算した。

10

【表3】

特定の例示的な化合物のPKパラメータ

化合物番号	T_{max} (hr)	C_{max} (μ M)	AUC (μ M)	$t_{1/2}$ (hr)
シルデナフィル	0.08	3084	1451	2.67
1049	0.25	232	146	2.46
1046	0.5	434	438	2.44
1047	0.59	301	285	2.42
1045	0.83	558	610	2.08
1052	1.83	134	261	2.77

20

* 10mpkで投与された3頭のラットの1頭

30

【0128】

表3に基づき、本発明の新規な新規化合物は、非新規薬剤の薬動態学的特性に比較して向上した薬動態学的特性を有することを、明確に見て取ることができる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IN2013/000607
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(B) - A61K 31/4425 (2014.01) USPC - 514/355 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(B) - A61K 31/4425 (2014.01) USPC - 514/355 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - A61K 31/4425 (2014.02) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Orbit, STN, PubChem, Google Scholar		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,525,727 A (BODOR) 11 June 1996 (11.06.1996) entire document	1, 4, 6-8, 11, 13-15
A	US 6,028,085 A (BROMIDGE) 22 February 2000 (22.02.2000) entire document	1, 2, 4, 6-9, 11, 13-15
A	WO 01/25209 A1 (SANKARANARAYANAN) 12 April 2001 (12.04.2001) entire document	1, 2, 4, 6-9, 11, 13-15
A	US 4,361,571 A (VAN SCOTT et al) 30 November 1982 (30.11.1982) entire document	1, 2, 4, 6-9, 11, 13-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 June 2014		Date of mailing of the international search report 23 JUN 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT QSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IN2013/000607

<Continued from Box III: Observations where unity of invention is lacking>

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-4, 6-11, and 13-15 are drawn to a novel chemical compound obtained by causing a covalent attachment of a modifying agent of the structure provided for formula I, to a functional group or a heteroatom of a heterocyclic ring system in chemical compound with improved chemical and biological properties; and methods of obtaining a compound thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a novel chemical compound obtained by causing a covalent attachment of a modifying agent of the structure provided for formula I, to a functional group or a heteroatom of a heterocyclic ring system in chemical compound with improved chemical and biological properties; wherein: Y is DRUG-CO, and X is the first shown pyridinium group; G- is iodide; and R1 and R2 are independently H; and methods of obtaining a compound thereof. It is noted that the first named invention which meets the restriction of claim 1 is compound x. 1-((2-acetoxybenzoyloxy)methyl)-3-carbamoylpyridinium iodide of claim 2; and it is believed that claims 1, 2, 4, 6-9, 11, and 13-15 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be a novel chemical compound obtained by causing a covalent attachment of a modifying agent of the structure provided for formula I, to a functional group or a heteroatom of a heterocyclic ring system in chemical compound with improved chemical and biological properties; wherein: Y is DRUG-OCO, and X is the first shown pyridinium group; G- is iodide; and R1 and R2 are independently H; and methods of obtaining a compound thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element responsible for the improved chemical and biological properties, requiring the selection of alternatives for the compound variables Y, X, and G-.

The Groups I+ share the technical features of a novel chemical compound obtained by causing a covalent attachment of a modifying agent of the structure provided for formula I, to a functional group or a heteroatom of a heterocyclic ring system in chemical compound with improved chemical and biological properties; and methods of obtaining a compound thereof by causing a covalent attachment of a modifying agent of the structure provided for formula I, to a functional group or a heteroatom of a heterocyclic ring system in chemical compound. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 6,028,085 to Bromidge teaches a novel chemical compound obtained by causing a covalent attachment of a modifying agent of the structure provided for formula I, to a functional group or a heteroatom of a heterocyclic ring system in chemical compound with improved chemical and biological properties (Col. 1 Lns. 17-26. It is believed that these new compounds are converted to their "parent" compounds prior/during/or after absorption and so may increase the bioavailability of the "parent" compound...a first aspect, a prodrug of a 5HT2C receptor antagonist wherein the prodrug has a quaternary ammonium group, in particular a quaternary pyridinium group); wherein: Y is DRUG-CR1R2, and X is COR; G- is chloride; and R is C1 alkyl; and methods of obtaining a compound thereof by causing a covalent attachment of a modifying agent of the structure provided for formula I, to a heterocyclic ring system in chemical compound (Col. 7 Lns. 5-23, Example 3, 5,6-Dichloro-1-[6-[1-(acetyloxy)methyl-2-methylpyridinium-3-yl-oxy]pyridin-3-yl-carbamoyl] indoline chloride (E3), 5,6-Dichloro-1-[6-(2-methylpyridin-3-yloxy)pyridin-3-yl-carbamoyl]indoline (0.25 g, 0.6 mmol) was treated with bromomethyl acetate...).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

<End Box III: Observations where unity of invention is lacking>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IN2013/000607

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 5, 12
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Extra Sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 2, 4, 6-9, 11, and 13-15

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	4 C 2 0 6
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D	405/14	4 H 0 0 6
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 2
C 0 7 D 487/14	(2006.01)	C 0 7 D	487/14	
C 0 7 D 213/80	(2006.01)	C 0 7 D	213/80	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D	417/14	
C 0 7 C 219/04	(2006.01)	C 0 7 C	219/04	
A 6 1 K 31/4425	(2006.01)	A 6 1 K	31/4425	
A 6 1 K 31/546	(2006.01)	A 6 1 K	31/546	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K 31/4427	(2006.01)	A 6 1 K	31/4427	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K	31/551	
A 6 1 K 31/265	(2006.01)	A 6 1 K	31/265	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	1 0 1
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P 23/00	(2006.01)	A 6 1 P	23/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P 9/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P 9/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	1 0 4
A 6 1 P 11/14	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 3
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P	11/14	
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P 13/04	(2006.01)	A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P	13/04	
A 6 1 P 1/08	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P	1/08	
A 6 1 P 1/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/10	
A 6 1 P 5/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/12	
A 6 1 P 5/24	(2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P 5/10	(2006.01)	A 6 1 P	5/24	
A 6 1 P 5/38	(2006.01)	A 6 1 P	5/10	
A 6 1 P 5/44	(2006.01)	A 6 1 P	5/38	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P	5/44	

A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	33/10	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 2
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	31/06	(2006.01)	A 6 1 P	33/10	
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	39/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	39/02	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	3/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
			A 6 1 P	3/02	1 0 1
			A 6 1 P	3/02	
			A 6 1 K	31/444	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, H R, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG , NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ダガー, サンディーブ

インド国, ハリヤナ 1 2 2 0 5 1, アイエムティー マネサー, セクター 5, プロット ナ
ンバー 3 2, スファエラ ファーマ ピーティーイー リミテッド

(72)発明者 ホリンガー, フランク, ピーター

インド国, ハリヤナ 1 2 2 0 5 1, アイエムティー マネサー, セクター 5, プロット ナ
ンバー 3 2, スファエラ ファーマ ピーティーイー リミテッド

(72)発明者 マハジャン, ディネシュ

インド国, ハリヤナ 1 2 2 0 5 1, アイエムティー マネサー, セクター 5, プロット ナ
ンバー 3 2, スファエラ ファーマ ピーティーイー リミテッド

(72)発明者 デオカー, リュシケシュ, チャンドラバーン

インド国, ハリヤナ 1 2 2 0 5 1, アイエムティー マネサー, セクター 5, プロット ナ
ンバー 3 2, スファエラ ファーマ ピーティーイー リミテッド

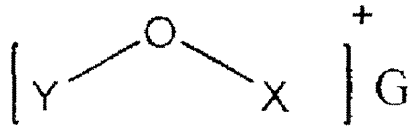
Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 BB07 CC07 CC08 DD03 EE04 FF02 FF05 GG03
HH04 PA03 PA06
4C055 AA10 BA01 BA02 BA06 CA02 CA03 CA16 CA42 CA52 CA57
CA58 CB02 CB04 CB08 CB15 DA01 DA18 FA11 FA31 GA10
4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB07 BB08 BB09 CC12 CC29 CC72
CC95 DD06 DD12 EE01
4C075 AA06 BB02 CC02 CC17 CC40 CC45 CD04 CD16 CD17 DD02

	DD06	DD13	EE02	EE05	EE15	FF01	GG01	HH01	KK01	LL01
	LL10	MM13	MM59							
4C086	AA03	BC17	BC42	CB04	CB06	CB11	CC12	CC14	CC17	GA02
	GA04	GA07	GA08	GA10	GA13	ZA02	ZA04	ZA05	ZA08	ZA23
	ZA25	ZA29	ZA36	ZA38	ZA39	ZA41	ZA51	ZA53	ZA54	ZA55
	ZA59	ZA61	ZA62	ZA66	ZA69	ZA71	ZA72	ZA73	ZA81	ZA89
	ZA94	ZA96	ZB08	ZB11	ZB26	ZB31	ZB33	ZB35	ZB39	ZC03
	ZC04	ZC06	ZC08	ZC10	ZC11	ZC12	ZC13	ZC21	ZC22	ZC35
	ZC37	ZC41	ZC42	ZC43	ZC44	ZC45				
4C206	AA03	DB33	KA01	KA14	KA15	ZA02	ZA04	ZA05	ZA08	ZA23
	ZA25	ZA29	ZA36	ZA38	ZA39	ZA41	ZA51	ZA53	ZA54	ZA55
	ZA59	ZA61	ZA62	ZA66	ZA69	ZA71	ZA72	ZA73	ZA81	ZA89
	ZA94	ZA96	ZB08	ZB11	ZB26	ZB31	ZB33	ZB35	ZB39	ZC03
	ZC04	ZC06	ZC08	ZC10	ZC11	ZC12	ZC13	ZC21	ZC22	ZC35
	ZC37	ZC41	ZC42	ZC43	ZC44	ZC45				
4H006	AA01	AB20	BJ50	BT40						

【要約の続き】

【選択図】なし

【化1】



【化2】

