

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6091513号  
(P6091513)

(45) 発行日 平成29年3月8日(2017.3.8)

(24) 登録日 平成29年2月17日(2017.2.17)

(51) Int.Cl.

F I

<b>C O 7 D 401/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 401/12	C S P
<b>C O 7 D 401/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 401/14	
<b>A 6 1 K 31/497</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/497	
<b>A 6 1 K 45/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	
<b>A 6 1 P 11/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	

請求項の数 23 (全 111 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-539297 (P2014-539297)
(86) (22) 出願日	平成24年10月29日(2012.10.29)
(65) 公表番号	特表2014-534222 (P2014-534222A)
(43) 公表日	平成26年12月18日(2014.12.18)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/071352
(87) 国際公開番号	W02013/064450
(87) 国際公開日	平成25年5月10日(2013.5.10)
審査請求日	平成27年10月29日(2015.10.29)
(31) 優先権主張番号	11187553.0
(32) 優先日	平成23年11月2日(2011.11.2)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	503385923
	ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング
	ドイツ連邦共和国 55216 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーセ 173
(74) 代理人	100092093
	弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005
	弁理士 熊倉 禎男
(74) 代理人	100084663
	弁理士 箱田 篤
(74) 代理人	100093300
	弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

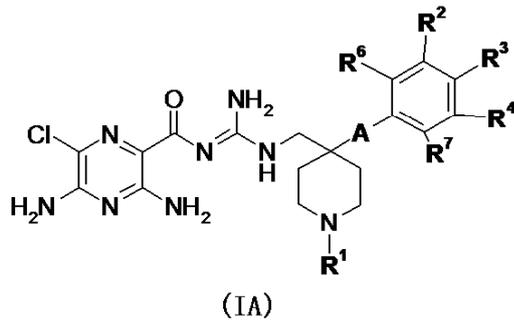
(54) 【発明の名称】 複素環化合物、前記化合物を含む薬物、これらの使用及びこれらの調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

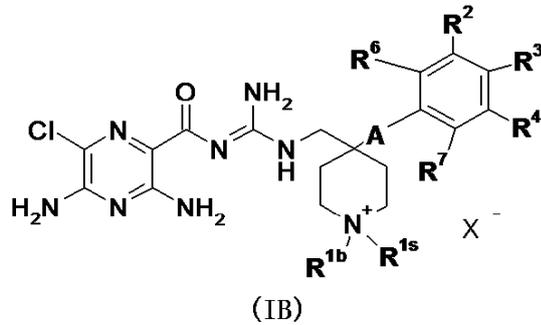
【請求項1】

式(IA)、(IB)又は(IC.1)

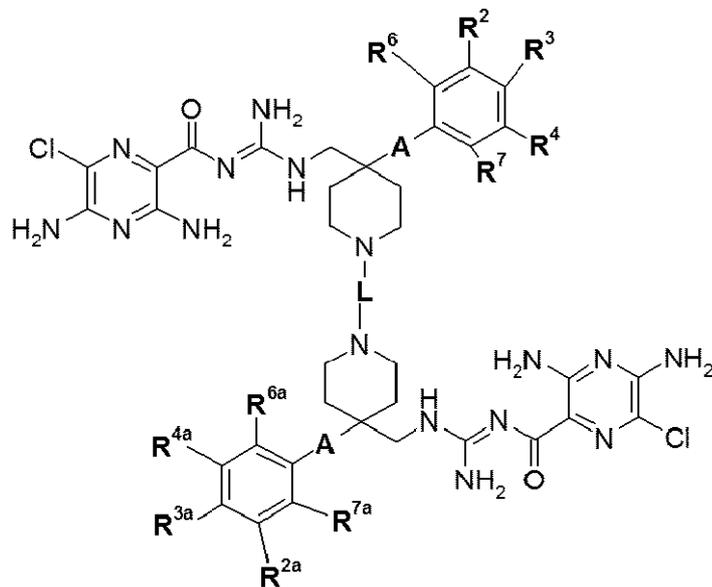
## 【化1】



10



## 【化2】



20

30

の化合物又はその薬理学上許される酸付加塩。

[式中、

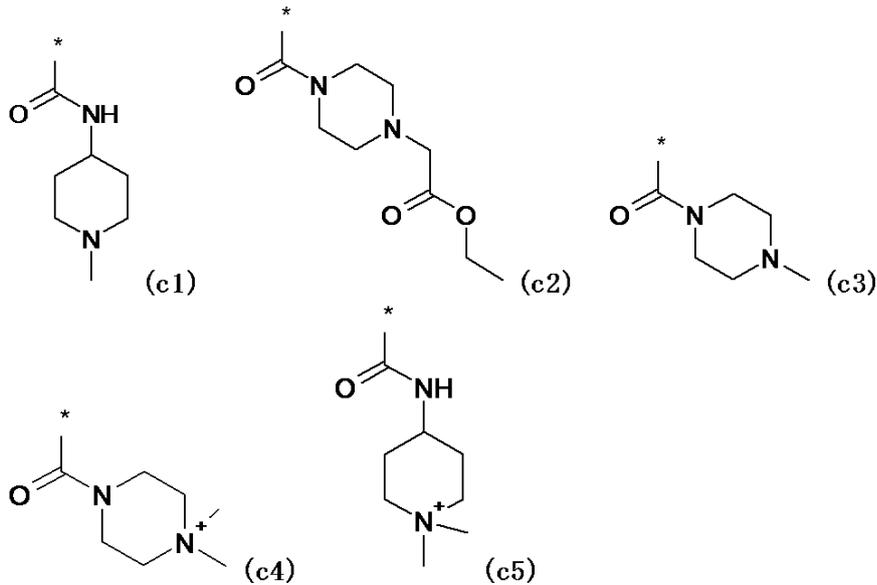
A は結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  又は  $-\text{CH}_2-\text{O}-$  を表し、  
 $\text{R}^1$  は水素、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキル- $\text{SO}_2-$ 、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル-、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、フェニル-CO-、フェニル- $\text{CH}_2$ -CO-、フェニル- $\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル-CO-、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル-O-、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル-、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{C}_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $(\text{CH}_3)\text{N}^+-\text{C}_{1-4}$ -アルキル-N( $\text{C}_{1-4}$ -アルキル)-CO-、 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{C}_{2-4}$ -アルキル-、 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{C}_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -アルキル-NH-CO-、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル-O-CO-、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル-O-CO- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル-、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル-O-CO- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル-O-CO- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル-O-CO-NH- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル-、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル-O-CO-NH- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル-O-CO-NH- $\text{C}_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $\text{HOCO}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル-、 $\text{HOCO}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $\text{HOCO}-\text{C}_{1-4}$ -アル

40

50

キル-NH-CO-、 $H_2N-CN$ -及び $H_2NC(NH)NH-C_{1-6}$ -アルキル-CO-からなる群から選ばれ、又は

$R^1$ は以下にリストされる式(c1)~(c5)の基の中から選ばれ、  
【化3】



10

20

$R^{1b}$ は $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1s}$ は $C_{1-6}$ -アルキルを表し、

$X^-$ は医薬上許される塩を生成するあらゆるアニオンを表し、

$L$ は式(IC.1)の化合物を生成する、橋かけ基-CO-NH- $C_{2-6}$ -アルキル-NH-CO-、-CO- $C_{1-6}$ -アルキル-CO-又は- $C_{2-6}$ -アルキル-を表し、

これにより、 $L$ により連結された式(IC.1)の分子実体と同じであってもよく、又は異なってもよく、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ は互いに独立に水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル-O-、 $C_{1-3}$ -アルキル-OCO-、-COOR<sup>4.1</sup>、-CONR<sup>4.2</sup>R<sup>4.3</sup>及び-OR<sup>4.1</sup>からなる群から選ばれ、

30

式中、

$R^{4.1}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{4.2}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{4.3}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキルを表し、又は

$R^3$ 及び $R^4$ 又は $R^{3a}$ 及び $R^{4a}$ は一緒に-O- $C_{1-3}$ -アルキル-O-を表す]

【請求項2】

$A$ が結合、-CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を表し、

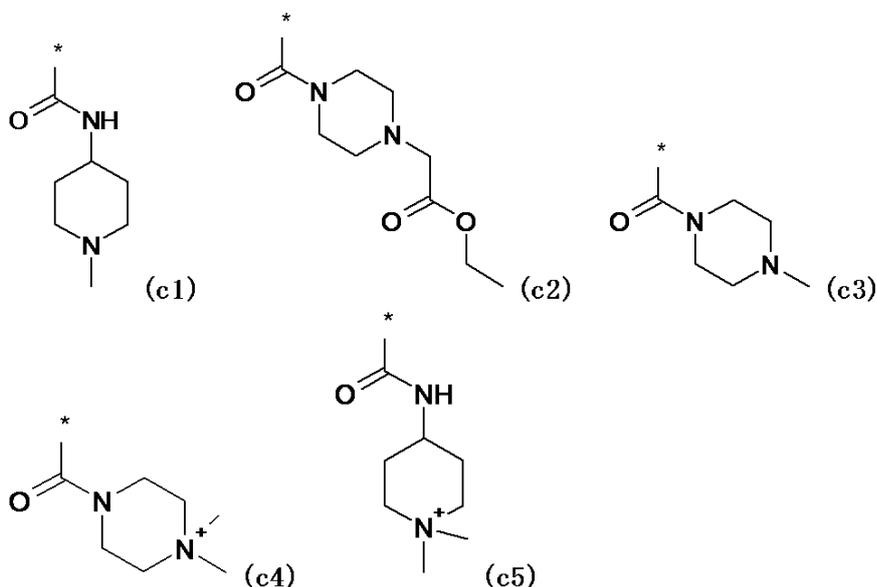
$R^1$ が水素、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-SO<sub>2</sub>-、 $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $H_2N$ -CO-、 $H_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-、 $H_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $H_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、フェニル-CO-、フェニル-CH<sub>2</sub>-CO-、フェニル-CH<sub>2</sub>-、 $C_{1-6}$ -アルキル-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-、 $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N- $C_{1-4}$ -アルキル-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、(CH<sub>3</sub>)N<sup>+</sup>- $C_{1-4}$ -アルキル-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-CO-、(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>- $C_{2-4}$ -アルキル-、(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $H_2N$ -C(NH)-NH- $C_{1-6}$ -アルキル-NH-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO- $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-NH- $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-NH- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-NH- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、HOCO- $C_{1-4}$ -アルキル-、HOCO- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、HOCO- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $H_2N-CN$ -及び $H_2NC(NH)NH-C_{1-6}$ -アルキル-CO-からなる群から選ばれ、又は

40

$R^1$ が以下にリストされる式(c1)~(c5)の基の中から選ばれ、

50

## 【化4】



10

$R^2$ が水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル及び $C_1$ -アルキル-O- からなる群から選ばれ

$R^6$ が水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル及び $C_1$ -アルキル-O- からなる群から選ばれ

20

$R^3$ が水素、ハロゲン、CN 及び $C_{1-4}$ -アルキルからなる群から選ばれ、

$R^4$ が水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-OCO-、 $-COOR^{4 \cdot 1}$ 及び $-CONR^4$

$R^{4 \cdot 2}$ からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{4 \cdot 1}$ が水素又は $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{4 \cdot 2}$ が水素又は $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{4 \cdot 3}$ が水素又は $C_{1-4}$ -アルキルを表し、又は

$R^3$ 及び $R^4$ と一緒に $-O-C_{1-3}$ -アルキル-O- を表すことを特徴とする、請求項1記載の式(I A)の化合物又はその薬理学上許される酸付加塩。

30

## 【請求項3】

Aが結合、 $-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-$ を表し、

Lが橋かけ基 $-CO-NH-C_{2-6}$ -アルキル $-NH-CO-$ を表し、

$R^2$ 、 $R^{2a}$ が互いに独立に水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル及び $C_1$ -アルキル-O- からなる群から選ばれ、

$R^6$ 、 $R^{6a}$ が互いに独立に水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル及び $C_1$ -アルキル-O- からなる群から選ばれ、

$R^3$ 、 $R^{3a}$ が水素、ハロゲン、CN 及び $C_{1-4}$ -アルキルからなる群から選ばれ、

$R^4$ 、 $R^{4a}$ が互いに独立に水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-OCO-、 $-COOR^{4 \cdot 1}$ 及び $-CONR^4$ 、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ からなる群から選ばれ、

40

式中、

$R^{4 \cdot 1}$ が水素又は $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{4 \cdot 2}$ が水素又は $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{4 \cdot 3}$ が水素又は $C_{1-4}$ -アルキルを表し、又は

$R^3$ 及び $R^4$ 又は $R^{3a}$ 及び $R^{4a}$ と一緒に $-O-C_{1-3}$ -アルキル-O- を表すことを特徴とする、請求項1記載の式(IC.1)の化合物又はその薬理学上許される酸付加塩。

## 【請求項4】

$R^{1b}$ が $C_{1-4}$ -アルキルを表し、かつ

$R^{1s}$ が $C_{1-6}$ -アルキルを表すことを特徴とする、請求項1又は2のいずれか1項記載の式(1B)の化合物又はその薬理学上許される酸付加塩。

50

## 【請求項 5】

L が橋かけ基 -CO-NH-C<sub>2-6</sub>-アルキル-NH-CO- を表すことを特徴とする、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項記載の式 (IC.1) の化合物又はその薬理学上許される酸付加塩。

## 【請求項 6】

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> が水素を表すことを特徴とする、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項記載の式 (IA)、(IB) 又は (IC.1) の化合物又はその薬理学上許される酸付加塩。

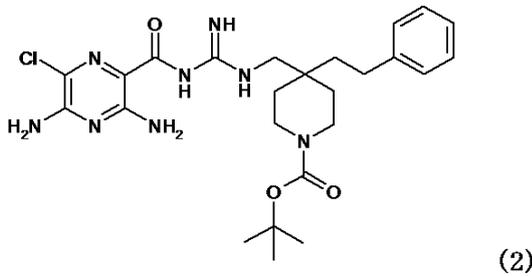
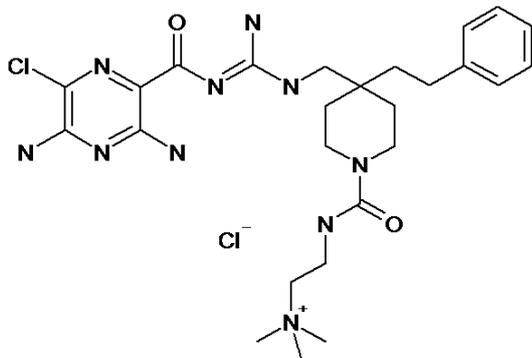
## 【請求項 7】

A が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- を表すことを特徴とする、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項記載の化合物又はその薬理学上許される酸付加塩。

## 【請求項 8】

化合物が化合物 (1) ~ (6) 及び (8) ~ (12) :

## 【化 5】

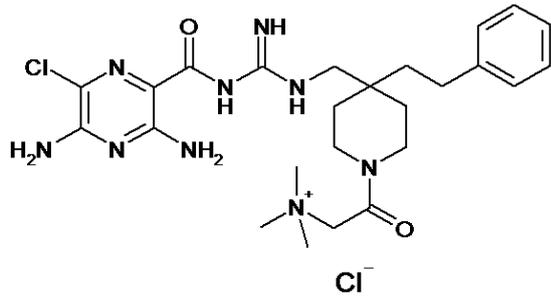


10

20

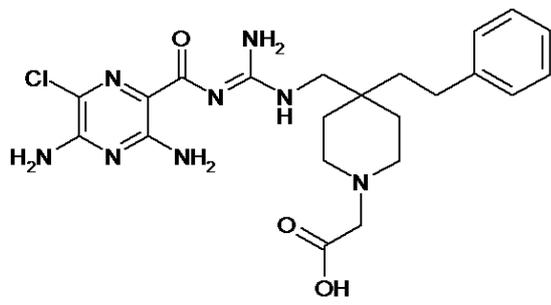
30

【化 6】



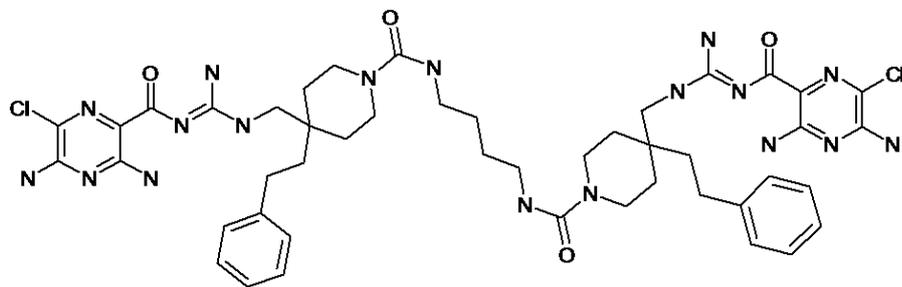
(3)

10



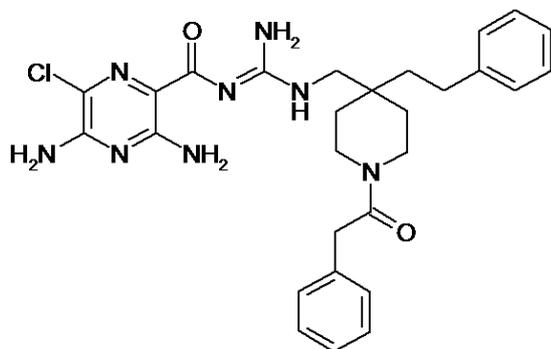
(4)

20



(5)

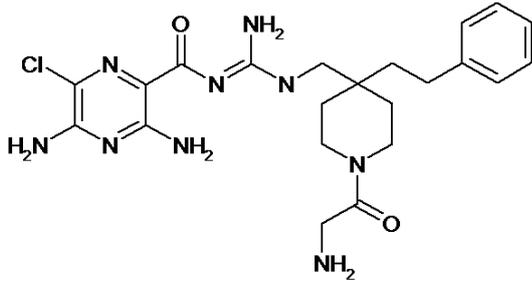
30



(6)

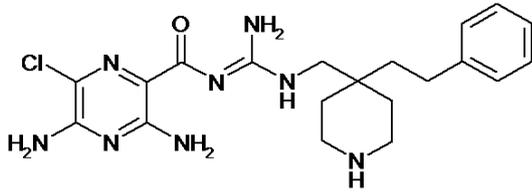
40

【化 7】

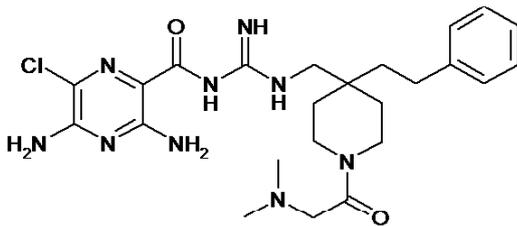


(8)

10

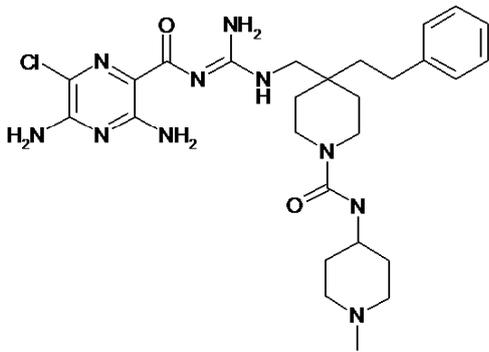


(9)



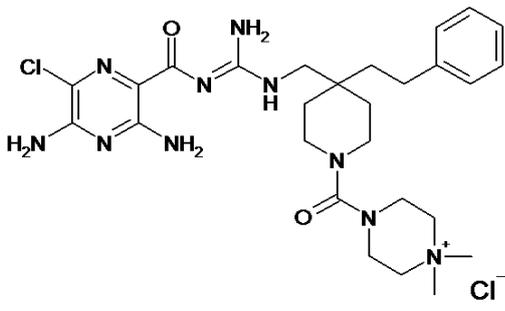
(10).

20



(11)

30



(12)

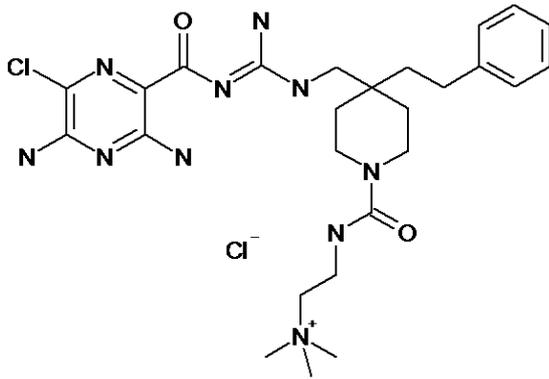
40

からなる群から選ばれることを特徴とする、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

化合物が化合物(1):

【化 8】



(1)

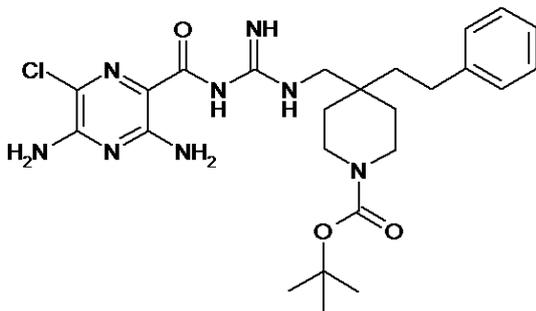
10

であることを特徴とする、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の化合物又はその薬理学上許される酸付加塩。

【請求項 10】

化合物が化合物(2):

【化 9】



(2)

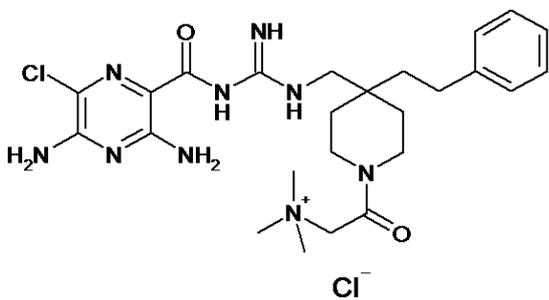
20

であることを特徴とする、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の化合物又はその薬理学上許される酸付加塩。

【請求項 11】

化合物が化合物(3):

【化 10】



(3)

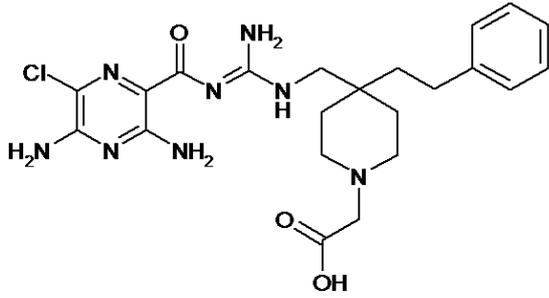
40

であることを特徴とする、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の化合物又はその薬理学上許される酸付加塩。

【請求項 12】

化合物が化合物(4):

【化 1 1】



(4)

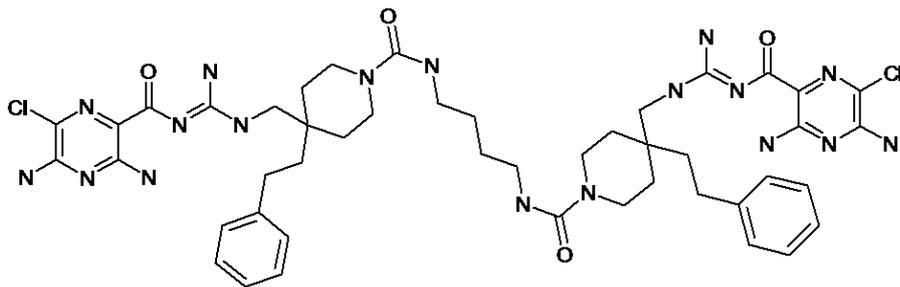
10

であることを特徴とする、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の化合物又はその薬理學上許される酸付加塩。

【請求項 1 3】

化合物が化合物(5):

【化 1 2】



(5)

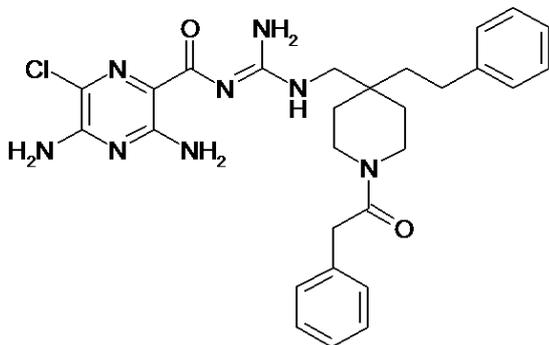
20

であることを特徴とする、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の化合物又はその薬理學上許される酸付加塩。

【請求項 1 4】

化合物が化合物(6):

【化 1 3】



(6)

30

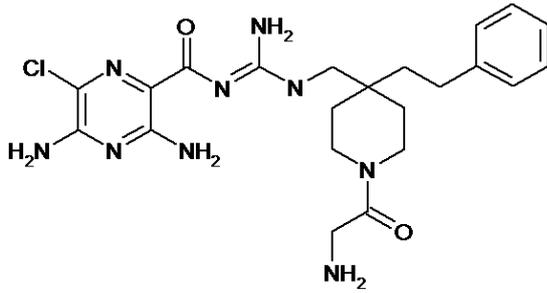
であることを特徴とする、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の化合物又はその薬理學上許される酸付加塩。

【請求項 1 5】

化合物が化合物(8):

40

【化14】



(8)

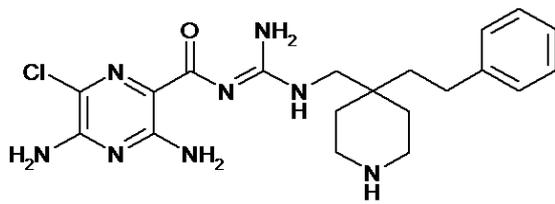
10

であることを特徴とする、請求項1から8のいずれか1項記載の化合物又はその薬理学上許される酸付加塩。

【請求項16】

化合物が化合物(9):

【化15】



(9)

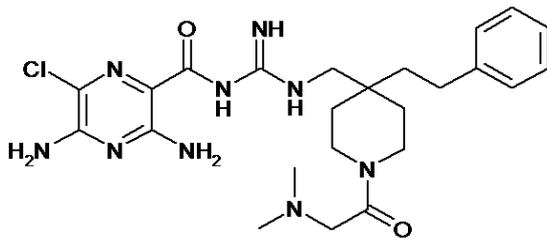
20

であることを特徴とする、請求項1から8のいずれか1項記載の化合物又はその薬理学上許される酸付加塩。

【請求項17】

化合物が化合物(10):

【化16】



(10)

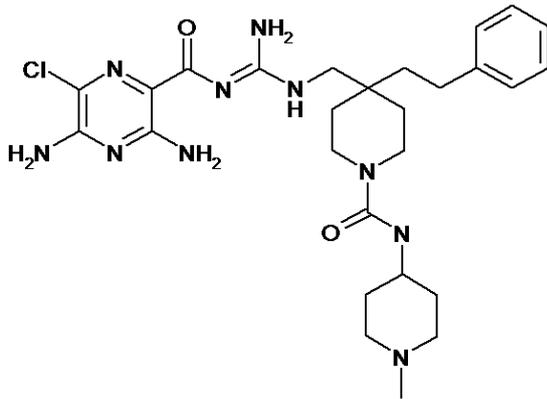
30

であることを特徴とする、請求項1から8のいずれか1項記載の化合物又はその薬理学上許される酸付加塩。

【請求項18】

化合物が化合物(11):

【化 1 7】



(11)

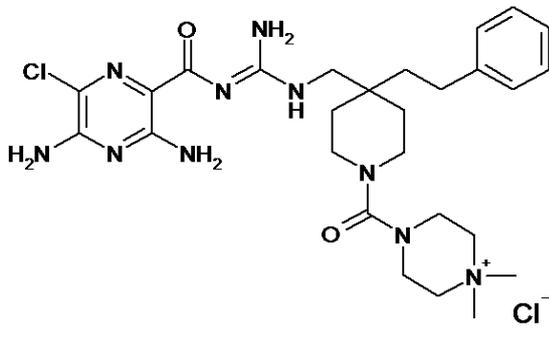
10

であることを特徴とする、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の化合物又はその薬理学上許される酸付加塩。

【請求項 1 9】

化合物が化合物(12):

【化 1 8】



(12)

20

であることを特徴とする、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の化合物又はその薬理学上許される酸付加塩。

30

【請求項 2 0】

請求項 1 から 1 9 のいずれか 1 項記載の少なくとも一種の化合物又はその医薬上許される塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 2 1】

呼吸器疾患又は合併症及び気道のアレルギー性疾患の中から選ばれた疾患の治療のための請求項 2 0 記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

慢性気管支炎、急性気管支炎、細菌感染もしくはウイルス感染又は真菌もしくはぜん虫により生じる気管支炎、アレルギー性気管支炎、毒性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、喘息(内因性又はアレルギー性)、小児喘息、気管支拡張症、アレルギー性肺炎、アレルギー性又は非アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、腭のう胞性繊維症又は腭線維症、アルファ-1-アンチトリプシン欠乏症、咳、肺浮腫、間質性肺疾患、肺炎、反応性亢進気道、鼻ポリープ、肺浮腫、異なる起源の肺炎の中から選ばれた疾患の治療のための請求項 2 0 記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 3】

請求項 1 から 1 9 のいずれか 1 項記載の一種以上の化合物の他に、更なる活性物質として、更なるENaC阻害薬、ベータミメチックス、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、PD E4阻害薬、LTD4アンタゴニスト、EGFR阻害薬、ドーパミンアゴニスト、H1抗ヒスタミン薬、PAF-アンタゴニスト、MAP-キナーゼ阻害薬、MPR4阻害薬、iNOS阻害薬、SYK-阻害薬、及び腭のう胞性繊維症膜貫通レギュレーター(CFTR)のコレクター及びCFTR増強薬の中から選

50

ばれた一種以上の化合物を含む薬物組み合わせ。

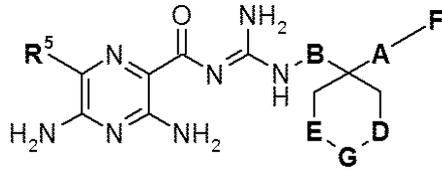
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般式 (I)

【化1】



10

(I)

の化合物並びにこれらの互変異性体及び塩、特に無機又は有機の酸及び塩基とのこれらの医薬上許される塩（これらは有益な薬理学的性質、特に上皮ナトリウムチャンネルに対する抑制効果を有する）、疾患、特に肺及び気道の疾患の治療のためのこれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

アミロライド型化合物が、例えば、肺及び気道の疾患の治療のための活性物質として従来技術から知られている (J. Med. Chem. 49 (2006) 4098-4115)。WO 08135557 はENaC (上皮ナトリウムチャンネル) 阻害物質活性を示す同様の構造の化合物を開示している。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の課題は上皮ナトリウムチャンネルの遮断により治療し得る病態生理学的プロセスの治療、特に肺及び気道の治療に治療上使用し得る新規化合物を調製することである。

【課題を解決するための手段】

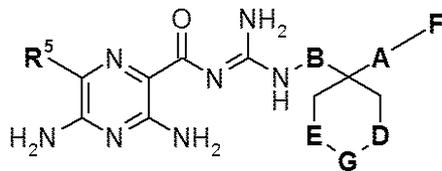
【0004】

驚くことに、上記課題が本発明の式 (I) 及び (IC) の化合物により解決されることがわかった。

30

それ故、本発明は式 (I) の化合物（必要によりその互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー及びこれらの混合物の形態、必要によりこれらの水和物、溶媒和物又はプロドラッグの形態そして必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩であってもよい）に関する。

【化2】



(I)

40

【0005】

式中、

A は結合を表し、又は O、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-NR<sup>A1</sup>- 及び -NR<sup>A1</sup>-、好ましくは結合、-CH<sub>2</sub>- 及び -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- からなる群から選ばれ、

式中、

R<sup>A1</sup> は水素又は C<sub>1-6</sub>-アルキル、好ましくは水素又は C<sub>1-2</sub>-アルキルを表し、

B は -CH<sub>2</sub>- もしくは -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、好ましくは -CH<sub>2</sub>- を表し、又は

A が O 又は -NR<sup>A1</sup> ではないことを条件として、B は結合を表し、

D、E は互いに独立に結合又は -CH<sub>2</sub>-、好ましくは -CH<sub>2</sub>- を表し、

50

F は必要により置換されていてもよいアリール、好ましくはフェニル（好ましくはR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>6a</sup> 又はR<sup>7a</sup> により置換されている）、又は必要により置換されていてもよいヘテロアリール、好ましくはチオフェニル、ピリジル、ピリミジニルもしくはピリドニル（好ましくはR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>6a</sup> 又はR<sup>7a</sup> により置換されている）を表し、

F は最も好ましくはフェニル、4-ハロ-フェニル、特に好ましくはフェニルを表し、

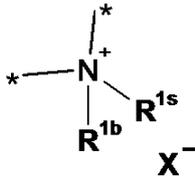
G は式 (g.1)、(g.2) 又は(g.3) の基を表し、

【化3】



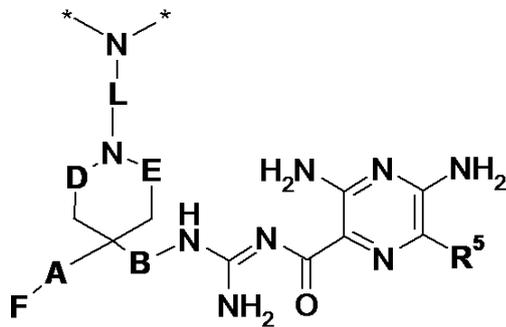
(g.1)

10



(g.2)

20



(g.3)

【0006】

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>-アルキル、必要により置換されていてもよい5～7員複素環-CO-、必要により置換されていてもよい5～7員複素環-NH-CO-、R<sup>1.1</sup>-SO<sub>2</sub>-、R<sup>1.2</sup>-C<sub>2-4</sub>-アルキル-NH-CO-、H<sub>3</sub>C-NH-CO-、R<sup>1.2.4</sup>-O-CO-CH<sub>2</sub>-NH-CO-、R<sup>1.2</sup>-C<sub>2-4</sub>-アルキル-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-CO-、H<sub>3</sub>C-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-CO-、R<sup>1.2.4</sup>-O-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-CO-、R<sup>1.3</sup>-C<sub>1-6</sub>-アルキル-CO-、R<sup>1.4</sup>-C<sub>2-6</sub>-アルキル-、必要により置換されていてもよいフェニル-CH<sub>2</sub>-、R<sup>1.4.3</sup>-O-CO-CH<sub>2</sub>-、HO-CO-CH<sub>2</sub>-及びHOSO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、R<sup>1.5</sup>-C<sub>1-6</sub>-アルキル-CO-及びR<sup>1.6</sup>-C(NH)-からなる群から選ばれ、

式中、

R<sup>1.1</sup>はC<sub>1-4</sub>-アルキル-、H<sub>2</sub>NC(NH)NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル-、R<sup>1.2.1</sup> R<sup>1.2.2</sup>N-C<sub>1-4</sub>-アルキル-、R<sup>1.2.1</sup> R<sup>1.2.2</sup> R<sup>1.2.3</sup>N<sup>+</sup>-C<sub>1-4</sub>-アルキル、HOCO-C<sub>1-4</sub>-アルキル-及びC<sub>1-3</sub>-アルキル-OCO-C<sub>1-4</sub>-アルキル-からなる群から選ばれ、

40

R<sup>1.2</sup>は水素、H<sub>2</sub>NC(NH)NH-、R<sup>1.2.1</sup> R<sup>1.2.2</sup>N-、R<sup>1.2.1</sup> R<sup>1.2.2</sup> R<sup>1.2.3</sup>N<sup>+</sup>-、R<sup>1.2.3</sup>-HN-C(NR<sup>1.2.3</sup>)-NH-、R<sup>1.2.4</sup>-O-CO-、R<sup>1.2.5</sup>-O-CO-NH-及びHO-CO-、HOSO<sub>2</sub>-、好ましくはR<sup>1.2.1</sup> R<sup>1.2.2</sup>N-、R<sup>1.2.1</sup> R<sup>1.2.2</sup> R<sup>1.2.3</sup>N<sup>+</sup>-及びR<sup>1.2.3</sup>-HN-C(NR<sup>1.2.3</sup>)-NH-からなる群から選ばれ、

式中、

R<sup>1.2.1</sup>は水素又はC<sub>1-6</sub>-アルキル、好ましくは水素又はC<sub>1-4</sub>-アルキル、最も好ましくはC<sub>1-4</sub>-アルキルを表し、

R<sup>1.2.2</sup>は水素又はC<sub>1-6</sub>-アルキル、好ましくは水素又はC<sub>1-4</sub>-アルキル、最も好ましくはC<sub>1-4</sub>-アルキルを表し、又は

50

$R^{1.2.1}$  及び  $R^{1.2.2}$  は一緒に 1 個の N 原子を含む 4 ~ 7 員複素環、好ましくは 6 員又は 5 員複素環を形成し、

$R^{1.2.3}$  は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.2.4}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.2.5}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

【 0 0 0 7 】

$R^{1.3}$  は水素、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-、必要により置換されていてもよいフェニル、 $R^{1.3.1}$   $R^{1.3.2}N-$ 、 $R^{1.2.1}$   $R^{1.2.2}$   $R^{1.2.3}N^+$ 、 $R^{1.2.3}$ -HN-C( $NR^{1.2.3}$ )-NH-、 $H_2NC$ (NH)NH-、 $R^{1.2.4}$ -O-CO-、HO-CO- 及び  $HOSO_2-$  からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{1.3.1}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.3.2}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキルを表し、又は

$R^{1.3.1}$  及び  $R^{1.3.2}$  は一緒に 1 個の N 原子を含む 4 ~ 7 員複素環、好ましくは 1 個の N 原子を含む 6 員複素環を形成し、

好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.4}$  は水素、 $R^{1.4.1}$   $R^{1.4.2}N-$ 、

$R^{1.4.1}$   $R^{1.4.2}$   $R^{1.4.3}N^+$ 、 $H_2N-C$ (NH)-NH-、 $R^{1.4.3}$ -HN-C( $NR^{1.4.4}$ )-NH-、必要により置換されていてもよいフェニル、 $R^{1.4.3}$ -O-CO-、 $R^{1.4.4}$ -O-CO-NH-、HO-CO- 及び  $HOSO_2-$  からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{1.4.1}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.4.2}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.4.3}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくは  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.4.4}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくは  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

【 0 0 0 8 】

$R^{1.5}$  は水素、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-、 $R^{1.5.1}$   $R^{1.5.2}N-$ 、 $R^{1.5.1}$   $R^{1.5.2}$   $R^{1.5.3}N^+$ 、 $H_2N-C$ (NH)-NH-、必要により置換されていてもよいフェニル、 $R^{1.5.3}$ -O-CO-、 $R^{1.5.4}$ -O-CO-NH-、HO-CO-、 $HOSO_2-$  からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{1.5.1}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.5.2}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくは  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.5.3}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくは  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.5.4}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.6}$  は  $R^{1.6.1}$   $R^{1.6.2}N-$  を表し、

式中、

$R^{1.6.1}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{1.6.2}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{1b}$  は  $C_{1-4}$ -アルキル、

$R^{1.4}$ - $C_{2-6}$ -アルキル-、必要により置換されていてもよいフェニル- $CH_2-$ 、 $R^{1.4.3}$ -O-CO- $CH_2-$  及び  $HO-CO-CH_2-$ 、好ましくは  $C_{1-4}$ -アルキル、特に好ましくはメチルからなる群から選ばれ、

式中、

$R^{1.4}$  は水素、 $R^{1.4.1}$   $R^{1.4.2}N-$ 、

$R^{1.4.1}$   $R^{1.4.2}$   $R^{1.4.3}N^+$ 、 $H_2N-C$ (NH)-NH-、 $R^{1.4.3}$ -HN-C( $NR^{1.4.4}$ )-NH-、必要により置換されていてもよいフェニル、 $R^{1.4.3}$ -O-CO-、 $R^{1.4.4}$ -O-CO-NH-、HO-CO- 及び  $HOSO_2-$  からなる群から選ばれ、

10

20

30

40

50

式中、

$R^{1.4.1}$  は水素又は $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素 $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.4.2}$  は水素又は $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.4.3}$  は水素又は $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくは $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.4.4}$  は水素又は $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくは $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1s}$  は $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくはメチルを表し、

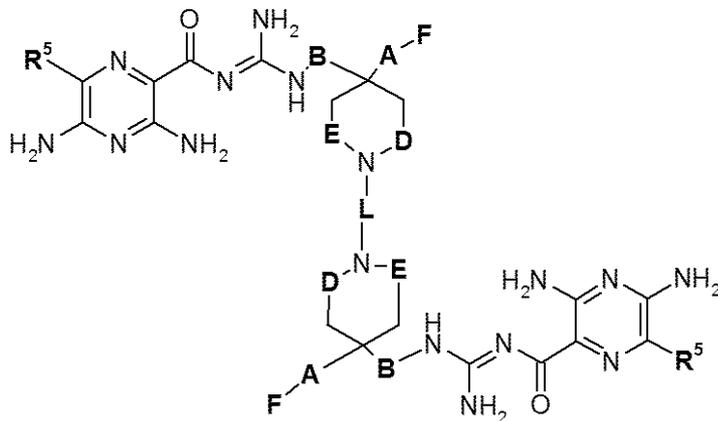
$X^-$  は医薬上許される塩を生成するあらゆるアニオンを表し、好ましくは $CF_3-COO^-$ 、 $Cl^-$ 、 $I^-$ 、 $Br^-$ 、 $HCOO^-$  及び $CH_3-COO^-$ 、最も好ましくは $Cl^-$  及び $CF_3-COO^-$ の中から選ばれ、

$L$  は式 (IC) の化合物を生成する、橋かけ基  $-CO-NH-C_{2-6}$ -アルキル- $NH-CO-$ 、 $-COC_{1-6}$ -アルキル- $CO-$ 、又は $-C_{2-6}$ -アルキル- を表し、

【 0 0 0 9 】

これにより  $L$  により連結される式 (IC) の分子実体は同じであってもよく、又は異なってもよく、

【 化 4 】



(IC)

$R^5$  はCl又はBr、好ましくはClを表す。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 0 】

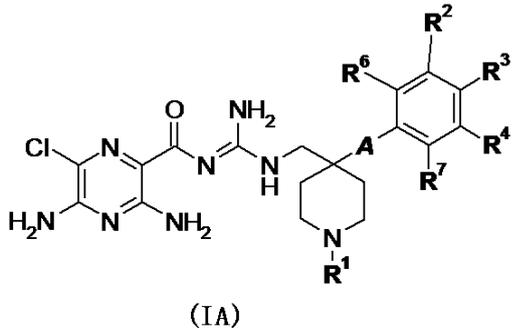
式 (IA)、(IB) 又は (IC.1) の好ましい化合物は下記の化合物 (必要によりその互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー及びこれらの混合物の形態、必要によりこれらの水和物、溶媒和物又はプロドラッグの形態そして必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩であってもよい) である。

10

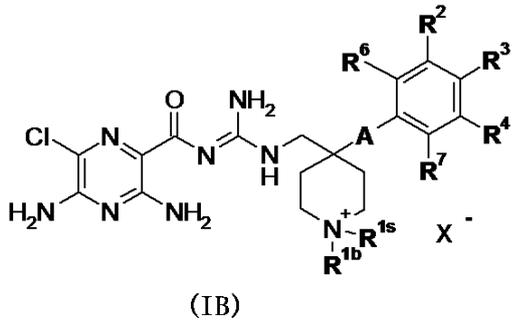
20

30

## 【化5】



10



## 【0011】

20

Aが結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 又は $\text{CH}_2-\text{O}-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表し、

$\text{R}^1$ が水素、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、必要により置換されていてもよいピペラジニル-CO-、必要により置換されていてもよいピペリジニル-NH-CO-、 $\text{R}^{1.1}$ -SO<sub>2</sub>-、 $\text{R}^{1.2}$ -C<sub>2-4</sub>-アルキル-NH-CO-、 $\text{H}_3\text{C}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{1.2.4}$ -O-CO-CH<sub>2</sub>-NH-CO-、 $\text{R}^{1.2}$ -C<sub>2-4</sub>-アルキル-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-CO-、 $\text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})-\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{1.2.4}$ -O-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-CO-、 $\text{R}^{1.3}$ -C<sub>1-6</sub>-アルキル-CO-、 $\text{R}^{1.4}$ -C<sub>2-6</sub>-アルキル-、必要により置換されていてもよいフェニル-C<sub>H</sub><sub>2</sub>-、 $\text{R}^{1.4.3}$ -O-CO-CH<sub>2</sub>-、HO-CO-CH<sub>2</sub>-及びHOSO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、 $\text{R}^{1.5}$ -C<sub>1-6</sub>-アルキル-CO-及び $\text{R}^{1.6}$ -C(NH)-からなる群から選ばれ、

式中、

$\text{R}^{1.1}$ が $\text{C}_{1-4}$ -アルキル-を表し、

30

$\text{R}^{1.2}$ が水素、 $\text{R}^{1.2.1}$   $\text{R}^{1.2.2}$ N-、 $\text{R}^{1.2.1}$   $\text{R}^{1.2.2}$   $\text{R}^{1.2.3}$ N<sup>+</sup>-、 $\text{R}^{1.2.4}$ -O-CO-、HO-CO-及び $\text{R}^{1.2.5}$ -O-CO-NH-からなる群から選ばれ、

式中、

$\text{R}^{1.2.1}$ が水素又は $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は $\text{C}_{1-4}$ -アルキルを表し、

$\text{R}^{1.2.2}$ が水素又は $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は $\text{C}_{1-4}$ -アルキルを表し、

$\text{R}^{1.2.3}$ が水素又は $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は $\text{C}_{1-4}$ -アルキルを表し、

$\text{R}^{1.2.4}$ が $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、好ましくは $\text{C}_{1-4}$ -アルキルを表し、

$\text{R}^{1.2.5}$ が $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、好ましくは $\text{C}_{1-4}$ -アルキルを表し、

## 【0012】

$\text{R}^{1.3}$ が水素、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル-O-、及び必要により置換されていてもよいフェニルからなる群から選ばれ、

40

$\text{R}^{1.4}$ が水素、 $\text{R}^{1.4.1}$   $\text{R}^{1.4.2}$ N-、

$\text{R}^{1.4.1}$   $\text{R}^{1.4.2}$   $\text{R}^{1.4.3}$ N<sup>+</sup>-、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}-$ 、 $\text{R}^{1.4.3}$ -HN-C(NR<sup>1.4.4</sup>)-NH-、必要により置換されていてもよいフェニル、 $\text{R}^{1.4.3}$ -O-CO-、 $\text{R}^{1.4.4}$ -O-CO-NH-、HO-CO-及びHOSO<sub>2</sub>-からなる群から選ばれ、

式中、

$\text{R}^{1.4.1}$ が水素又は $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は $\text{C}_{1-4}$ -アルキルを表し、

$\text{R}^{1.4.2}$ が水素又は $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は $\text{C}_{1-4}$ -アルキルを表し、

$\text{R}^{1.4.3}$ が水素又は $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくは $\text{C}_{1-4}$ -アルキルを表し、

50

$R^{1.4.4}$ が水素又は $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくは $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

【0013】

$R^{1.5}$ が水素、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-、 $R^{1.5.1}$   $R^{1.5.2}$ N-、 $R^{1.2.1}$   $R^{1.2.2}$   $R^{1.2.3}$ N<sup>+</sup>-、 $H_2N-C(NH)-NH-$ 、 $R^{1.5.3}$ -O-CO-、 $R^{1.5.4}$ -O-CO-NH-、必要により置換されていてもよいフェニルからなる群から選ばれ、

式中、

$R^{1.5.1}$ が水素又は $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.5.2}$ が水素又は $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくは $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.5.3}$ が水素又は $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくは $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.5.4}$ が水素又は $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.6}$ が $R^{1.6.1}$   $R^{1.6.2}$ N-を表し、

式中、

$R^{1.6.1}$ が水素又は $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{1.6.2}$ が水素又は $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{1b}$ が $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくはメチルを表し、

$R^{1s}$ が $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくはメチルを表し、

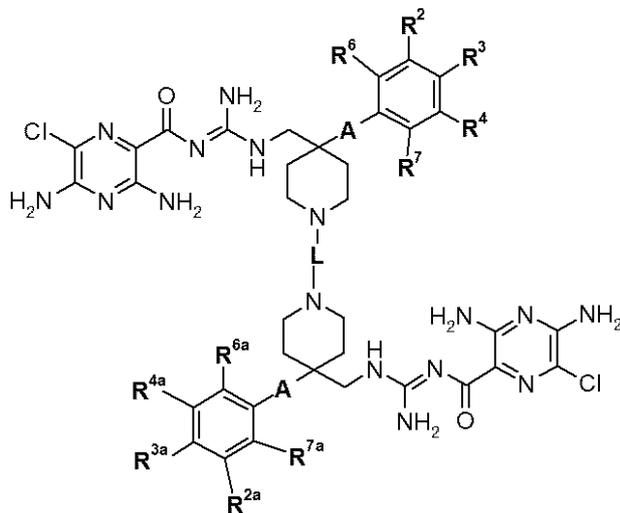
$X^-$ が医薬上許される塩を生成するあらゆるアニオンを表し、好ましくは $CF_3-COO^-$ 、 $Cl^-$ 、 $I^-$ 、 $Br^-$ 、 $HCOO^-$ 及び $CH_3-COO^-$ 、最も好ましくは $Cl^-$ 及び $CF_3-COO^-$ の中から選ばれ、

Lが式(1C.1)の化合物を生成する、橋かけ基-CO-NH- $C_{2-6}$ -アルキル-NH-CO-、-CO- $C_{1-6}$ -アルキル-CO-又は- $C_{2-6}$ -アルキル-を表し、

【0014】

これにより、Lにより連結された式(1C.1)の分子実体があってもよく、又は異なってもよく、

【化6】



(1C.1)

【0015】

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ が互いに独立に水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル-O-、 $C_{1-3}$ -アルキル-OCO-、-COOR<sup>4.1</sup>、-CONR<sup>4.2</sup>R<sup>4.3</sup>及び-OR<sup>4.1</sup>、好ましくは水素からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{4.1}$ が水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{4.2}$ が水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水

10

20

30

40

50

素又はメチルを表し、

$R^{4 \cdot 3}$ が水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表し、又は

$R^3$ 及び $R^4$ 又は $R^{3a}$ 及び $R^{4a}$ と一緒に-O- $C_{1-3}$ -アルキル-O-、好ましくは-O- $C_{1-2}$ -アルキル-O-を表す。

【0016】

Aが結合、-CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を表し、

$R^1$ が水素、必要により置換されていてもよいピペラジニル-CO-、必要により置換されていてもよいピペリジニル-NH-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-SO<sub>2</sub>-、 $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $H_2N$ -CO-、 $H_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-、 $H_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $H_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、フェニル-CO-、フェニル-CH<sub>2</sub>-CO-、フェニル-CH<sub>2</sub>-、 $C_{1-6}$ -アルキル-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N- $C_{1-4}$ -アルキル-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>- $C_{2-4}$ -アルキル-、(CH<sub>3</sub>)N<sup>+</sup>- $C_{1-4}$ -アルキル-N( $C_{1-4}$ -アルキル)-CO-、 $H_2N$ -C(NH)-NH- $C_{1-6}$ -NH-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO- $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-NH- $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-NH- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-NH- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、HOCO- $C_{1-4}$ -アルキル-、HOCO- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、HOCO- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $H_2N$ -CNH-及び $H_2NC(NH)NH$ - $C_{1-6}$ -アルキル-CO-からなる群から選ばれ、

$R^2$ が互いに独立に水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル及び $C_1$ -アルキル-O-からなる群から選ばれ、

$R^6$ が互いに独立に水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル及び $C_1$ -アルキル-O-からなる群から選ばれ、

$R^3$ が水素、ハロゲン、CN及び $C_{1-4}$ -アルキルからなる群から選ばれ、

$R^4$ が互いに独立に水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-OCO-、-COOR<sup>4.1</sup>及び-CONR<sup>4.2</sup>R<sup>4.3</sup>からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{4.1}$ が水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{4.2}$ が水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{4.3}$ が水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又はメチルを表し、又は

$R^3$ 及び $R^4$ と一緒に-O- $C_{1-3}$ -アルキル-O-、好ましくは-O- $C_{1-2}$ -アルキル-O-を表す、式(IA)の化合物(必要によりその互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー及びこれらの混合物の形態、そして必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩であってもよい)が特に好ましい。

【0017】

Aが結合、-CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を表し、

Lが式IC又はIC.1の化合物を生成する、橋かけ基-CO-NH- $C_{2-6}$ -アルキル-NH-CO-を表し、

$R^2$ 、 $R^{2a}$ が互いに独立に水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル及び $C_1$ -アルキル-O-からなる群から選ばれ、

$R^6$ 、 $R^{6a}$ が互いに独立に水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル及び $C_1$ -アルキル-O-からなる群から選ばれ、

$R^3$ 、 $R^{3a}$ が水素、ハロゲン、CN及び $C_{1-4}$ -アルキルからなる群から選ばれ、

$R^4$ 、 $R^{4a}$ が互いに独立に水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-OCO-、-COOR<sup>4.1</sup>及び-CONR<sup>4.2</sup>R<sup>4.3</sup>からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{4.1}$ が水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{4.2}$ が水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{4.3}$ が水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又はメチルを表し、又は

$R^3$  及び  $R^4$  又は  $R^{3a}$  及び  $R^{4a}$  が一緒に -O-C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-、好ましくは O-C<sub>1-2</sub>-アルキル-O- を表す、式(IC.1)の化合物(必要によりその互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー及びこれらの混合物の形態、そして必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩であってもよい)がまた特に好ましい。

【0018】

$R^{1b}$  が C<sub>1-4</sub>-アルキル、好ましくはメチルを表し、かつ

$R^{1s}$  が C<sub>1-6</sub>-アルキル、好ましくはメチルを表す、式(IB)の化合物(必要によりその互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー及びこれらの混合物の形態、必要によりこれらの水和物、溶媒和物又はプロドラッグの形態そして必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩であってもよい)がまた特に好ましい。

10

L が式(IC)又は(IC.1)の化合物を生成する、橋かけ基-CO-NH-C<sub>2-6</sub>-アルキル-NH-CO- を表す、式(IC)の化合物(必要によりその互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー及びこれらの混合物の形態、必要によりこれらの水和物、溶媒和物又はプロドラッグの形態そして必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩であってもよい)がまた特に好ましい。

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  が水素を表す、式(IA)、(IB)又は(IC.1)の化合物が特に好ましい。

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{6a}$  及び  $R^{7a}$  が水素を表す、式(IA)、(IB)又は(IC.1)の化合物がまた特に好ましい。

A が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- を表し、かつ

20

E、D が CH<sub>2</sub>- を表す、式(IA)、(IB)又は(IC)の化合物がまた特に好ましい。

【0019】

本発明の更なる実施態様は薬物としての式(1)、(IA)、(IB)もしくは(IC)の化合物又はこれらの医薬上許される塩、好ましくは式(IA)、(IB)又は(IC)の化合物である。

本発明の更なる実施態様は呼吸器の疾患又は病気、及び気道のアレルギー性疾患の治療のための式(1)、(IA)、(IB)又は(IC)の化合物、好ましくは式(IA)、(IB)又は(IC)の化合物、或いはこれらの医薬上許される塩である。

慢性気管支炎、急性気管支炎、細菌感染もしくはウイルス感染又は真菌もしくはぜん虫により生じる気管支炎、アレルギー性気管支炎、毒性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、喘息(内因性又はアレルギー性)、小児喘息、気管支拡張症、アレルギー性肺炎、アレルギー性又は非アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、腭のう胞性繊維症又は腭線維症、アルファ-1-アンチトリプシン欠乏症、咳、肺浮腫、間質性肺疾患、肺炎、反応性亢進気道、鼻ポリープ、肺浮腫、異なる起源の肺炎(例えば、放射線誘発又は発汗もしくは感染性肺炎により生じる)、好ましくは慢性気管支炎、急性気管支炎、気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、喘息(内因性又はアレルギー性)、腭のう胞性繊維症及び小児喘息、好ましくは慢性気管支炎、COPD及び腭のう胞性繊維症の中から選ばれた疾患の治療のための式(1)又は(IC)の化合物、好ましくは式(IA)、(IB)又は(IC)の化合物、或いはこれらの医薬上許される塩が好ましい。

30

医薬組成物は本発明の少なくとも一種の化合物又はその医薬上許される塩及び医薬上許される担体を含む。

40

本発明の更なる実施態様は本発明の一種以上の化合物の他に、更なる活性物質として、更なるENaC阻害薬、ベータミメチックス、坑コリン作用薬、コルチコステロイド、PDE4阻害薬、LTD4アンタゴニスト、EGFR阻害薬、ドーパミンアゴニスト、H1抗ヒスタミン薬、PAF-アンタゴニスト、MAP-キナーゼ阻害薬、MPR4阻害薬、iNOS阻害薬、SYK-阻害薬、及び腭のう胞性繊維症膜貫通レギュレーター(CFTR)及びCFTR強化薬、好ましくは VX-770及び VX-809、或いはこれらの二重又は三重組み合わせの中から選ばれた一種以上の化合物を含む薬物組み合わせである。

4. 使用される用語及び定義

本明細書で特別に定義されない用語はその開示及び状況に鑑みて当業者によりそれらに与えられる意味を与えられるべきである。しかしながら、明細書に使用されるように、そ

50

の逆に明記されない限り、下記の用語は示された意味を有し、下記の通例に従われる。

以下に定義される基又は部分において、炭素原子の数が基に先行してしばしば明記され、例えば、 $-C_{1-6}$ -アルキルは1～6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

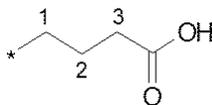
一般に、 $H_0$ 、 $H_2N$ 、 $OS$ 、 $O_2S$ 、 $NC$ （シアノ）、 $H_0OC$ 、 $F_3C$  等のような単一の基中で、当業者は基それ自体の自由原子価から分子への基結合位置を知ることができる。二つ以上のサブグループを含む組み合わせられた基について、末端にハイフンを付けられた最後又は最初に挙げられるサブグループは基結合位置であり、例えば、置換基“アリール- $C_{1-3}$ -アルキル-”は $C_{1-3}$ -アルキル-基（これはコア-又はその置換基が結合されている基に結合されている）に結合されているアリール基を意味する。

本発明の化合物が化学名の形態で、また式として示されている場合、不一致の場合には、式が優先すべきである。アスタリスクが特定されたコア-分子に連結されている結合を示すために下位の式中に使用されてもよい。

【0020】

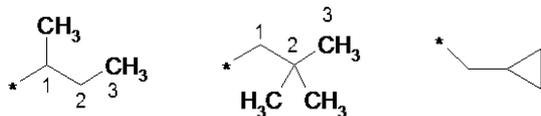
例えば、“3-カルボキシプロピル-基”という用語は下記の置換基を表す。

【化7】



式中、そのカルボキシ基はプロピル基の3番目の炭素原子に結合されている。“1-メチルプロピル-”、“2,2-ジメチルプロピル-”又は“シクロプロピルメチル-”基という用語は下記の基を表す。

【化8】



【0021】

アスタリスクが特定されたコア-分子に連結されている結合を示すために下位の式中に使用されてもよい。

下記の用語の多くが式又は基の定義中に繰り返し使用されてもよく、夫々の場合に、互いに独立に、先に示された意味の一つを有する。

詳しく示されない限り、本発明によれば、所定の化学式又は名称は互変異性体及び全ての立体異性体、光学異性体及び幾何異性体（例えば、鏡像体、ジアステレオマー、E/Z異性体等）並びにこれらのラセミ体だけでなく、別々の鏡像体の異なる比率の混合物、ジアステレオマーの混合物、又は以上の形態のいずれかの混合物（このような異性体及び鏡像体が存在する場合）だけでなく、これらの医薬上許される塩を含む、塩及びこれらの溶媒和物、例えば、水和物（遊離化合物の溶媒和物又は化合物の塩の溶媒和物を含む）を含むべきである。

本明細書に使用される“置換され”という用語は、指示された原子のいずれか一つ以上の水素が指示された基からの選択で置換されていることを意味するが、但し、指定された原子の通常原子価が超えられないこと、及びその置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。

“必要により置換されていてもよい”という用語は本発明の範囲内で必要により低分子基により置換されていてもよい、上記基を意味する。化学的に有意とみなされる低分子基の例は1-200個の原子からなる基である。このような基は化合物の薬理的効力に負の効果をもたないことが好ましい。例えば、これらの基は

- ・必要によりヘテロ原子により中断されてもよく、必要により環、ヘテロ原子又はその他の普通の官能基により置換されていてもよい、直鎖又は分枝炭素鎖、

- ・炭素原子そして必要によりヘテロ原子からなる芳香族又は非芳香族環系（これらは順に

10

20

30

40

50

官能基により置換されていてもよい)

・炭素原子そして必要によりヘテロ原子からなる幾つかの芳香族又は非芳香族環系(これら一つ以上の炭素鎖により結合されていてもよく、必要によりヘテロ原子により中断されていてもよく、必要によりヘテロ原子又はその他の普通の官能基により置換されていてもよい)

を含んでいてもよい。

【0022】

“治療”という表現は顕在形態、急性形態又は慢性形態の一つ以上の前記症状を既に発生した患者の治療措置を意味し、特別な指示の症候を緩和するための対症措置又は症状を反転もしくは部分反転し、又は症状及び症状の重度に応じて、その指示の進行をできるだけ遅延するための原因措置を含む。こうして、本明細書に使用される“疾患の治療”という表現は疾患、症状又は障害を発生した患者の管理及びケアを意味する。治療の目的は疾患、症状又は障害と闘うためである。治療は疾患、症状又は障害を排除もしくはコントロールするためだけでなく、疾患、症状又は障害と関連する症候又は合併症を軽減するための活性化化合物の投与を含む。

“医薬上許される”という表現は、理にかなった医療判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題もしくは合併症を生じないでヒト及び動物の組織と接触しての使用に適し、妥当な利益/リスク比とよくつり合う、これらの化合物、物質、組成物、及び/又は剤形を表すのに本明細書に使用される。

【0023】

本明細書に使用される“医薬上許される塩”は親化合物がその酸塩又は塩基塩をつくることにより変性される、開示された化合物の誘導体を表す。医薬上許される塩の例として、塩基性残基、例えば、アミンの無機酸塩又は有機酸塩；酸性残基、例えば、カルボン酸のアルカリ塩又は有機塩等が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、このような塩として、アンモニア、L-アルギニン、ベタイン、ベネタミン、ベンザシン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン(2,2'-イミノビス(エタノール))、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、2-アミノエタノール、エチレンジアミン、N-エチル-グルカミン、ヒドラパミン、1H-イミダゾール、リシン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン(2,2',2"-ニトリロトリス(エタノール))、トロメタミン、水酸化亜鉛、酢酸、2,2-ジクロロ-酢酸、アジピン酸、アルギニン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、2,5-ジヒドロキシ安息香酸、4-アセトアミド-安息香酸、(+)-ショウノウ酸、(+)-ショウノウ-10-スルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、デカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、エチレンジアミンテトラ酢酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、D-グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソ-グルタル酸、グリセロリン酸、グリシン、グリコール酸、ヘキサ酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、DL-乳酸、ラクチオン酸、ラウリン酸、リシン、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ガラクトール酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オクタン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸(エンボン酸)、リン酸、プロピオン酸、(-)-L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸及びウンデシレン酸からの塩が挙げられる。更なる医薬上許される塩はアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等のような金属からのカチオンで生成し得る(また“医薬塩”, Berge, S.M.ら著, J.Pharm.Sci., (1977), 66, 1-19を参照のこと)。アミンの如き塩基性残基が存在しないが、四級アンモニウム化合物が存在する場合、例えば、先にリストされた酸に相当するアニオンが医薬上許される対イオンを与え得る。更なる例は炭酸水素塩、炭酸塩

10

20

30

40

50

及び炭酸塩 $\times 0.5$ である。当業者が認めるように、潜在的に多価のイオンを含む塩は、多価のイオンが単一又は多くの荷電形態で存在するかに応じて、異なる化学量論比で存在し得る。例えば、多価の酸の荷電状態はその脱プロトン化の程度に依存するであろう。

【 0 0 2 4 】

本発明の医薬上許される塩は塩基性部分又は酸性部分を含む親化合物から通常の化学方法により合成し得る。一般に、このような塩はこれらの化合物の遊離酸形態又は塩基形態を水もしくはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような有機希釈剤、或いはこれらの混合物中で充分な量の適当な塩基又は酸と反応させることにより調製し得る。

例えば、本発明の化合物を精製又は単離するのに有益である上記のもの以外の酸の塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）がまた本発明の一部を構成する。

本明細書に使用される“プロドラッグ”という用語は(i) 生体内でそれを使用できる形態又は活性形態に変換する代謝プロセス後にその効果を与える薬物の不活性形態、又は(i) それ自体活性ではないが、薬理的に活性な代謝産物を生じる物質（即ち、不活性前駆体）を表す。

“プロドラッグ”又は“プロドラッグ誘導体”という用語はその一つ以上の薬理的効果を示す前に少なくとも或る種の生物変換を受ける親化合物又は活性薬物物質の共有結合された誘導体、担体又は前駆体を意味する。このようなプロドラッグは代謝により開裂可能な基又はそれ以外に変換可能な基を有し、例えば、血液中の加水分解又はチオエーテルの場合のような酸化による活性化により、迅速に生体内で変換されて親化合物を生じる。最も普通のプロドラッグとして、親化合物のエステル及びアミド類似体が挙げられる。プロドラッグは改良された化学安定性、改良された患者許容性及びコンプライアンス、改良された生物利用能、作用の延長された期間、改良された器官選択性、改良された製剤化（例えば、増大された水溶性）、及び/又は減少された副作用（例えば、毒性）の目的で製剤化される。一般に、プロドラッグそれら自体は弱い生物学的活性を有し、又は生物学的活性を有さず、通常の条件下で安定である。プロドラッグは当業界で知られている方法、例えば、“薬物デザイン及び開発の書籍”，Krogsgaard-Larsen及びH.Bundgaard(編集)，Gordon & Breach, 1991, 特に5章：“プロドラッグのデザイン及び適用”；プロドラッグのデザイン，H.Bundgaard(編集)，Elsevier, 1985；Prodrugs：“局所及び眼の薬物送出”，K.B.Sloan(編集)，Marcel Dekker, 1998；“酵素学における方法”，K.Widderら(編集)，42巻，Academic Press, 1985, 特に309-396 頁；“Burgerの医療化学及び薬物発見”，第5編，M.Wolff(編集)，John Wiley & Sons, 1995、特に1巻並びに172-178 頁及び949-82頁；“新規薬物送出システムとしてのプロドラッグ”，T.Higuchi及びV.Stella(編集)，Am.Chem.Soc., 1975；“薬物デザインにおける生物可逆的担体”，E.B.Roche(編集)，Elsevier, 1987(これらの夫々が参考として本明細書にそのまま含まれる)に記載された方法を使用して親化合物から直ぐに調製し得る。

本明細書に使用される“医薬上許されるプロドラッグ”という用語は、理にかなった医療判断の範囲内で、不当な毒性、刺激、アレルギー反応等を生じないでヒト及び下等動物の組織と接触しての使用に適し、妥当な利益/リスク比とよくつり合い、それらの意図される使用に有効である本発明の化合物のプロドラッグだけでなく、可能な場合には、双性イオン形態を意味する。

【 0 0 2 5 】

単独で、又は別の基と組み合わせて、本明細書に使用される“アリール”という用語は6個の炭素原子を含む炭素環式芳香族単環式基（これは芳香族、飽和又は不飽和であってもよい第二の5員又は6員炭素環式基に更に縮合されてもよい）を表す。アリールとして、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル及びジヒドロナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。

“複素環”という用語はN、O又はS(O)<sub>r</sub>（式中、r = 0, 1又は2）から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含み、3～14個の環原子からなる飽和又は不飽和単環式又は多環式環系を意味する。“複素環”という用語は全ての可能な異性体形態を含むことが意図されて

10

20

30

40

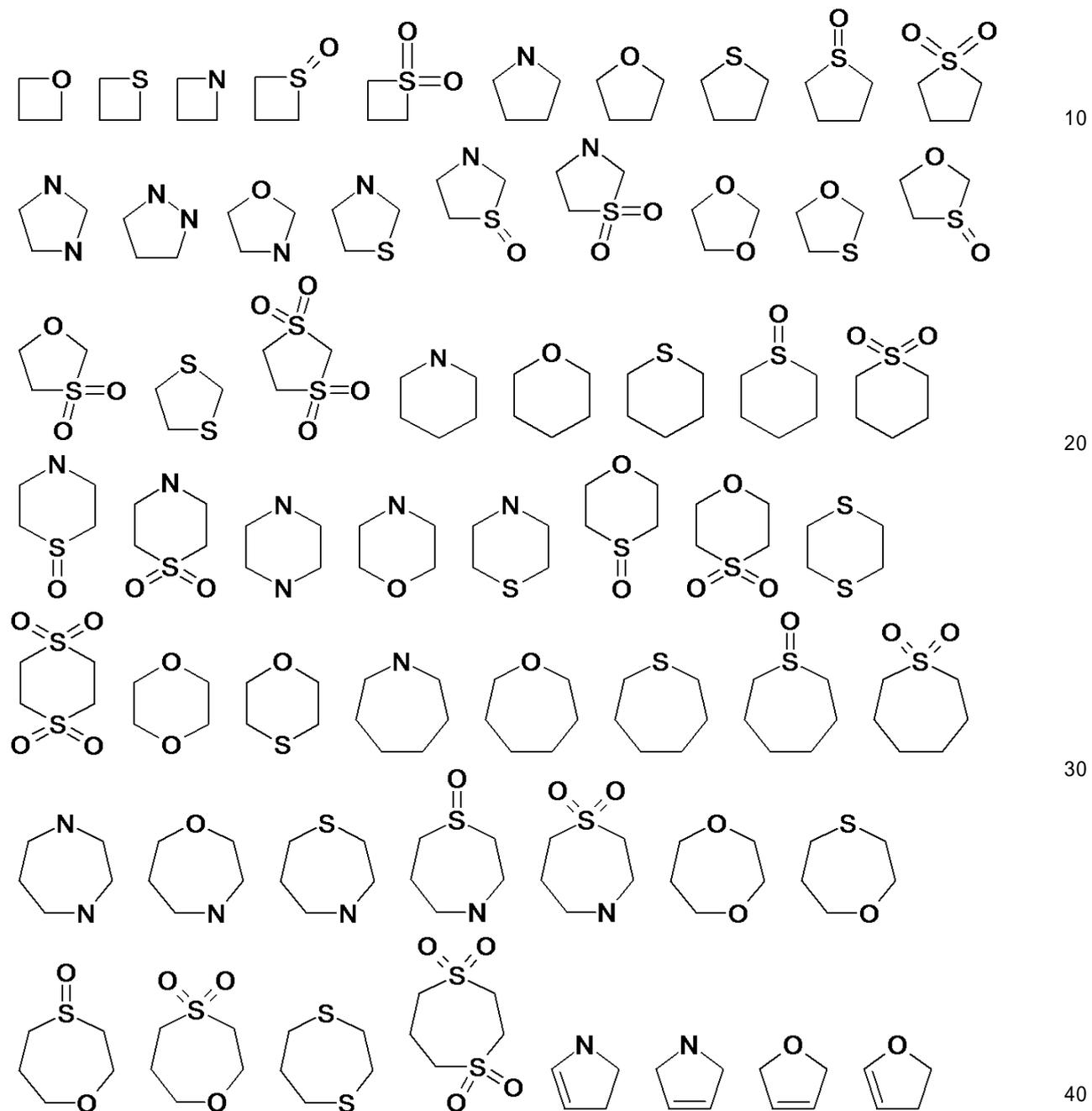
50

いる。

こうして、“複素環”という用語は下記の例示の構造（これらは、適当な原子価が維持される限り、夫々の形態が共有結合によりいずれかの原子に結合されてもよいような基として示されていない）を含む。

【0026】

【化9】



【0027】

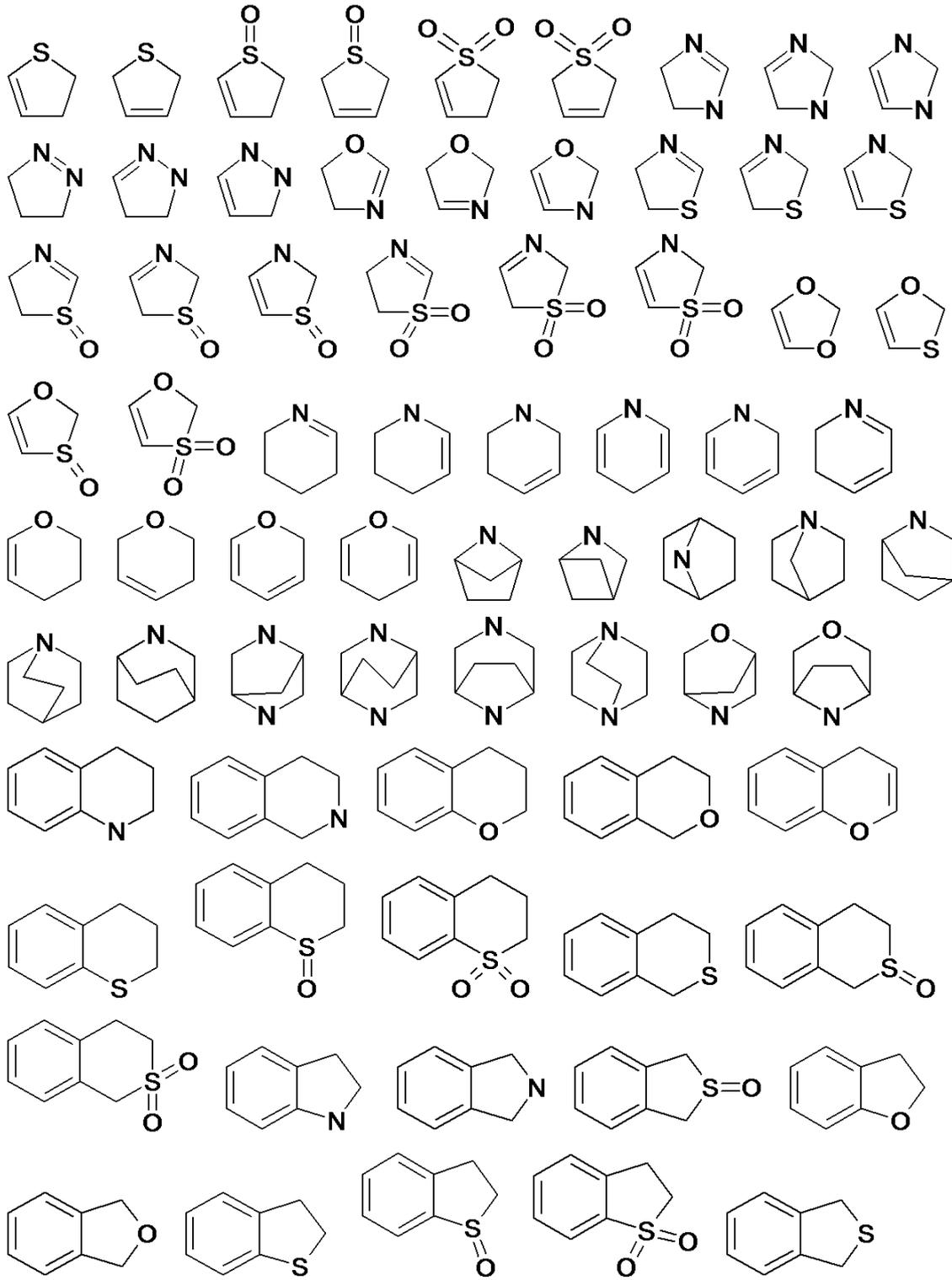
10

20

30

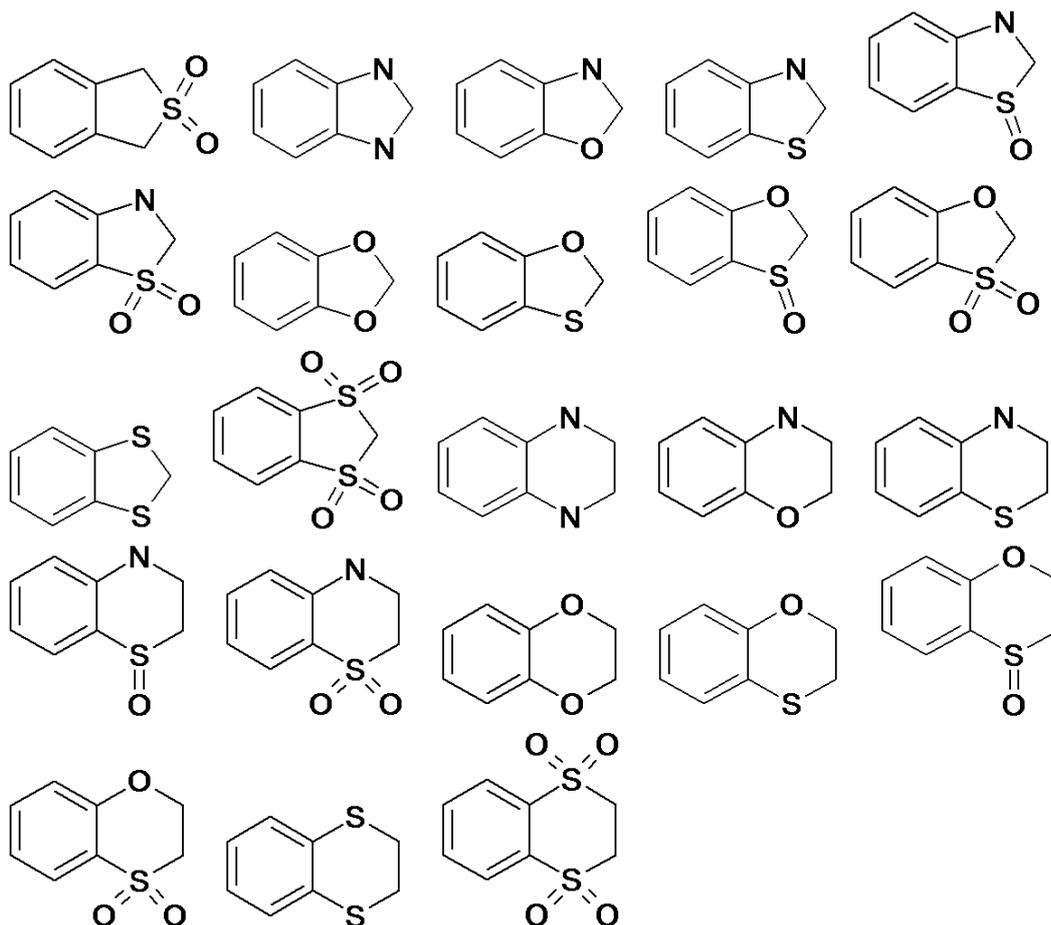
40

【化 1 0】



【 0 0 2 8 】

## 【化 1 1】



10

20

## 【0029】

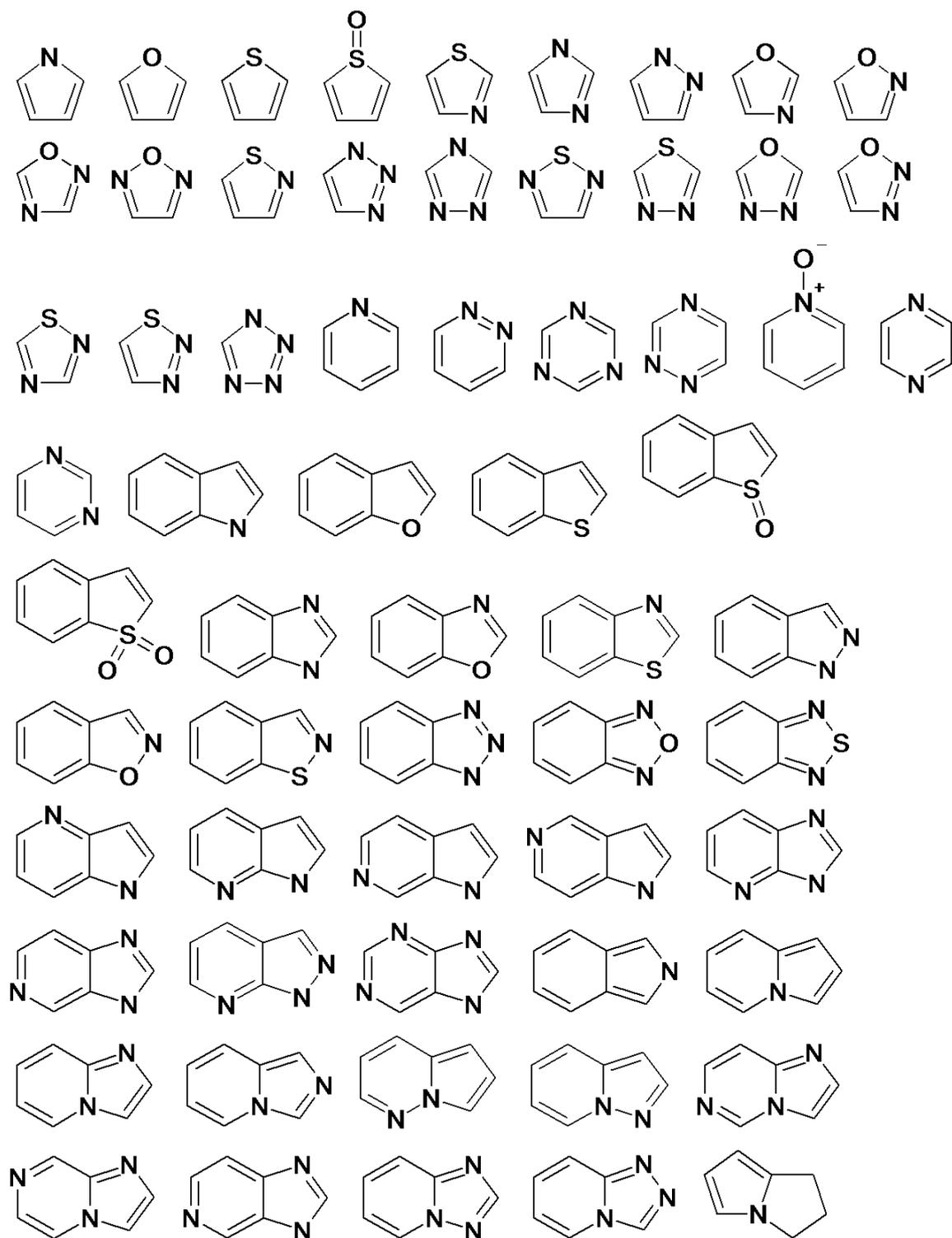
“ヘテロアリール”という用語はN、O又はS(0)<sub>r</sub>（式中、r = 0、1又は2）から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含み、5～14個の環原子からなる単環式又は多環式環系を意味し、そのヘテロ原子の少なくとも一つが芳香族環の一部である。“ヘテロアリール”という用語は全ての可能な異性体形態を含むことが意図されている。

30

こうして、“ヘテロアリール”という用語は下記の例示の構造（これらは、適当な原子価が維持される限り、夫々の形態が共有結合によりいずれかの原子に結合されてもよいような基として示されていない）を含む。

## 【0030】

## 【化 1 2】



10

20

30

40

## 【0031】

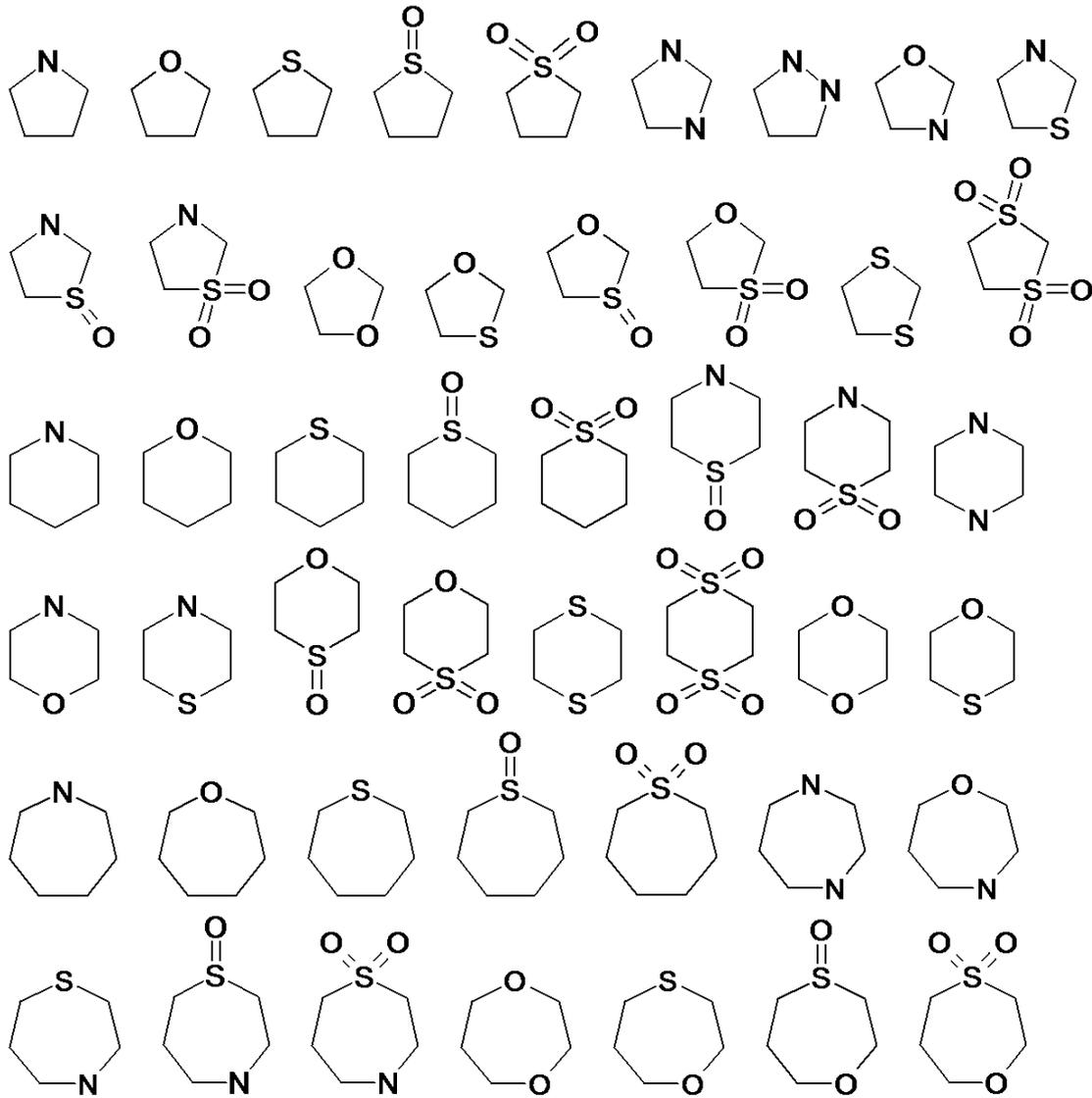
“単環式 $C_{5-7}$ -複素環”という用語はN、O又は $S(O)_r$ （式中、 $r = 0, 1$ 又は $2$ ）から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含み、5～7個の環原子からなる飽和又は不飽和非芳香族単環式環系を意味する。“単環式 $C_{5-7}$ -複素環”という用語は全ての可能な異性体形態を含むことが意図されている。

こうして、“単環式 $C_{5-7}$ -複素環”という用語は下記の例示の構造（これらは、適当な原子価が維持される限り、夫々の形態が共有結合によりいずれかの原子に結合されてもよいような基として示されていない）を含む。

## 【0032】

50

【化 1 3】



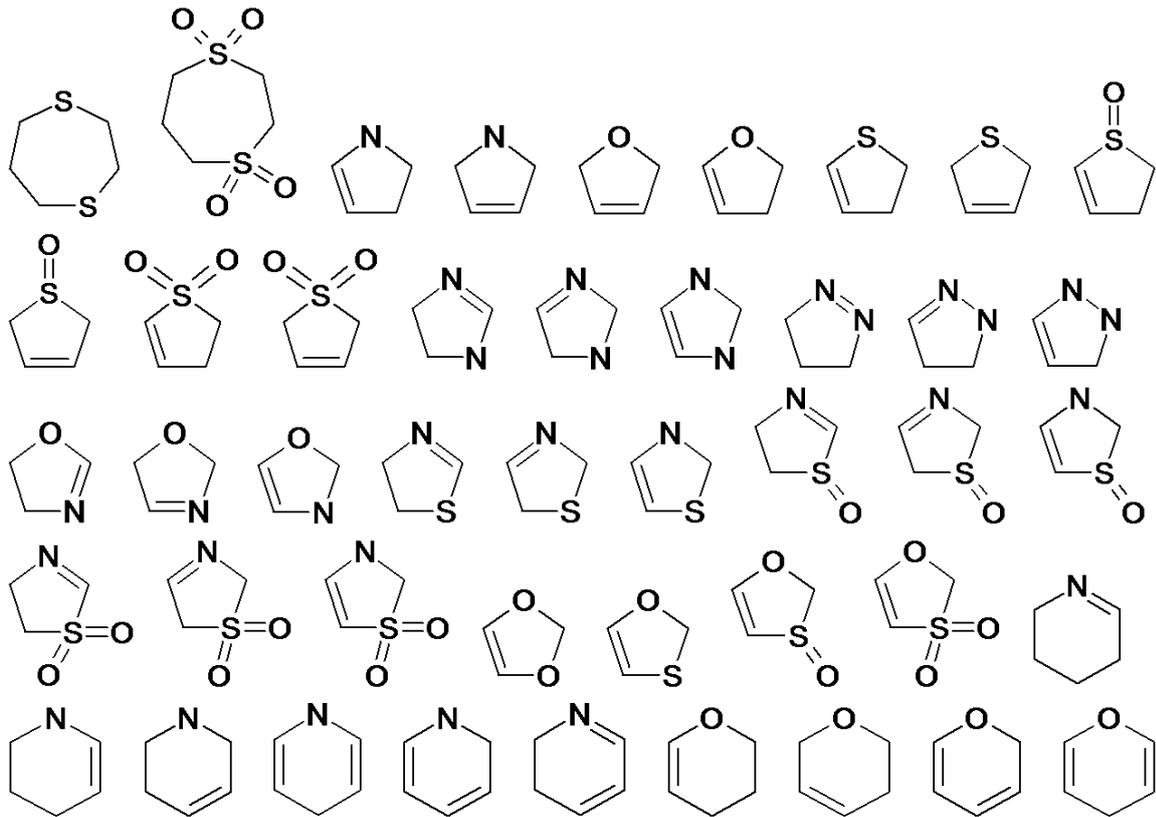
10

20

30

【 0 0 3 3】

## 【化14】



10

20

## 【0034】

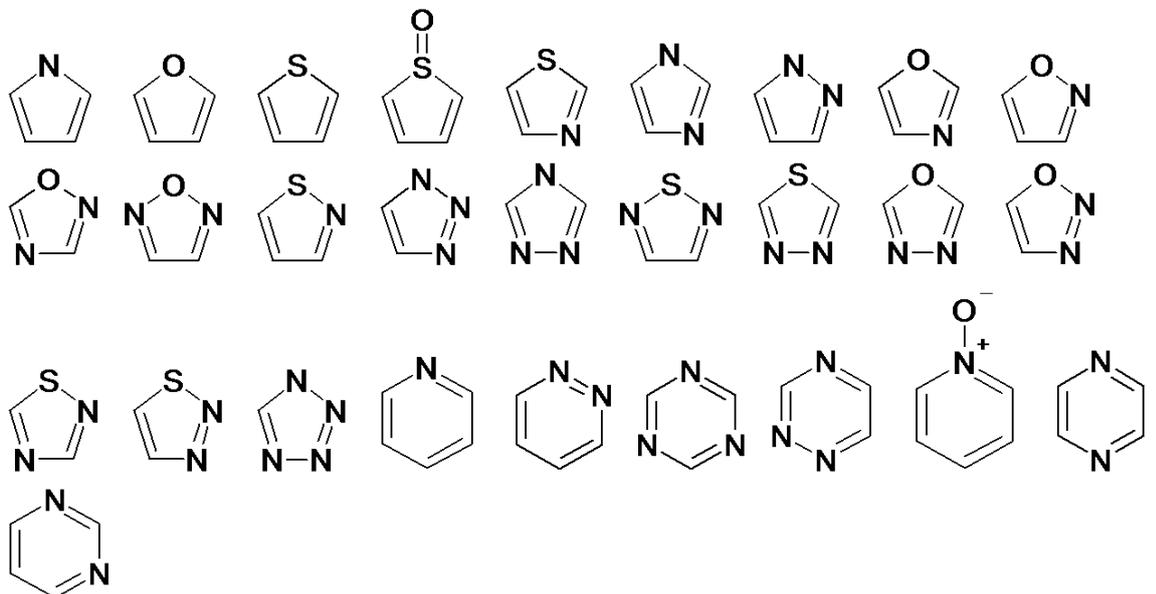
“単環式 $C_{5-6}$ -ヘテロアリアル”という用語はN、O又は $S(O)_r$ （式中、 $r = 0, 1$ 又は $2$ ）から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含み、5個又は6個の環原子からなる単環式環系を意味し、そのヘテロ原子の少なくとも一つが芳香族環の一部である。“単環式 $C_{5-6}$ -ヘテロアリアル”という用語は全ての可能な異性形態を含むことが意図されている。

こうして、“単環式 $C_{5-6}$ -ヘテロアリアル”という用語は下記の例示の構造（これらは、適当な原子価が維持される限り、夫々の形態が共有結合によりいずれかの原子に結合されてもよいような基として示されていない）を含む。

30

## 【0035】

## 【化15】



40

## 【0036】

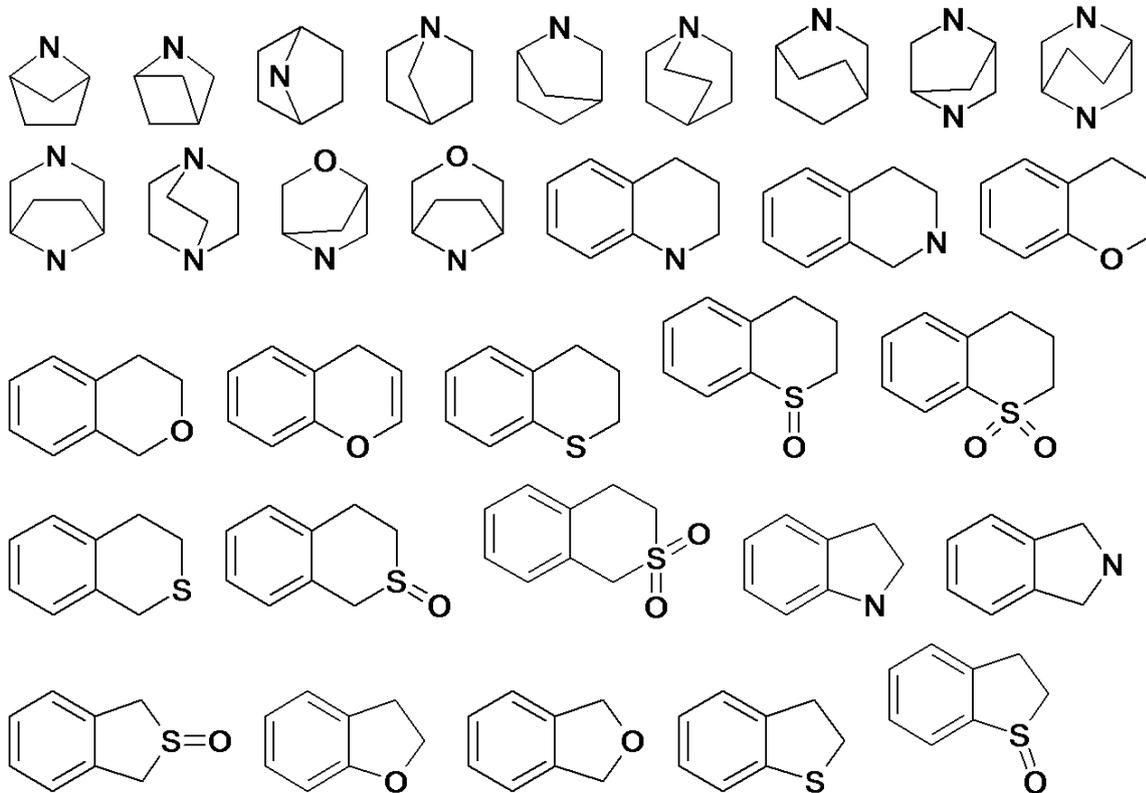
50

“二環式 $C_{8-10}$ -複素環”という用語はN、O又は $S(O)_r$ （式中、 $r = 0, 1$ 又は $2$ ）から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含み、8～10個の環原子からなる飽和又は不飽和二環式環系を意味し、そのヘテロ原子が必要により芳香族環の一部であってもよい。“二環式 $C_{8-10}$ -複素環”という用語は全ての可能な異性体形態を含むことが意図されている。

こうして、“二環式 $C_{8-10}$ -複素環”という用語は下記の例示の構造（これらは、適当な原子価が維持される限り、夫々の形態が共有結合によりいずれかの原子に結合されてもよいような基として示されていない）を含む。

【0037】

【化16】



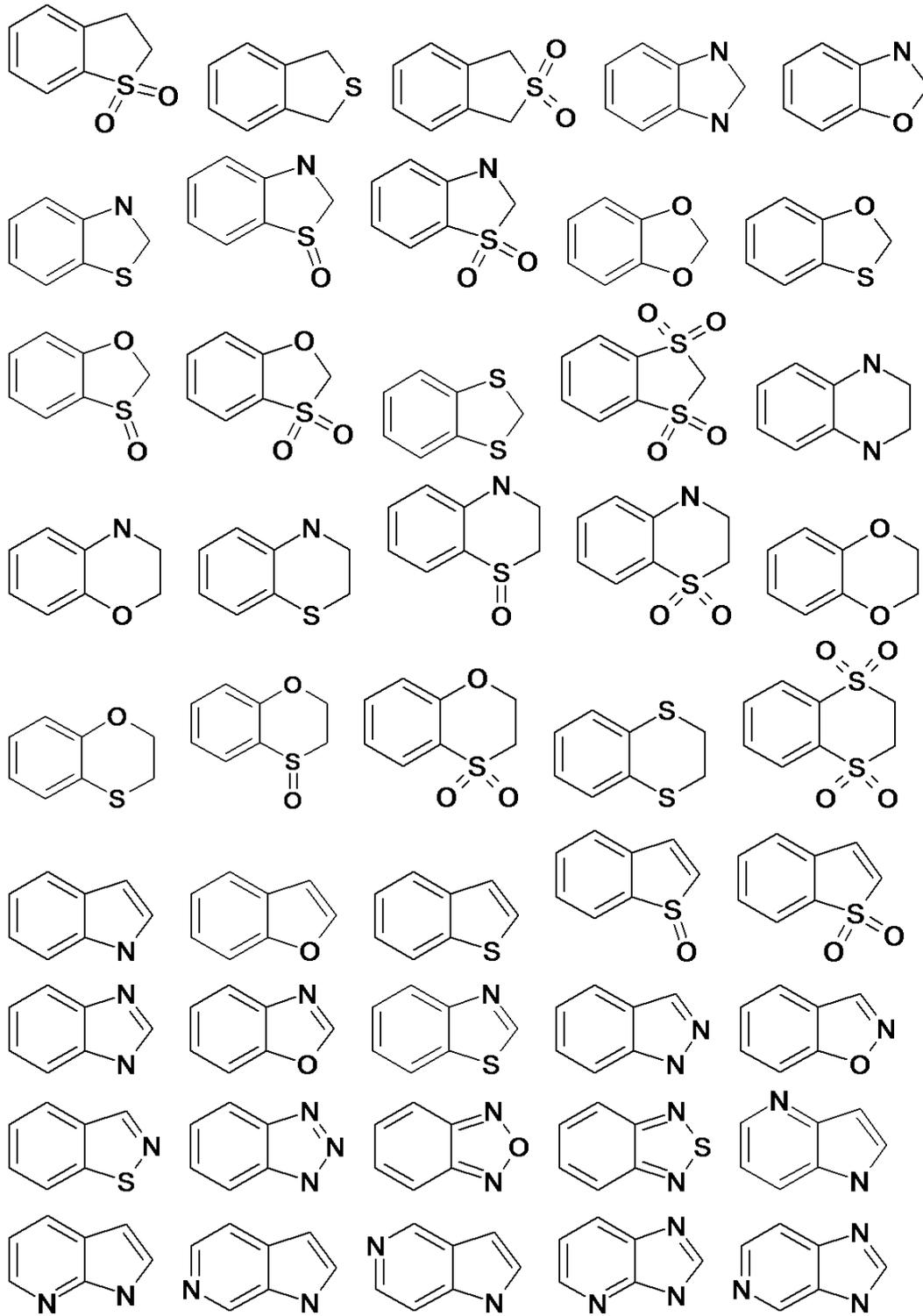
10

20

30

【0038】

【化 17】



10

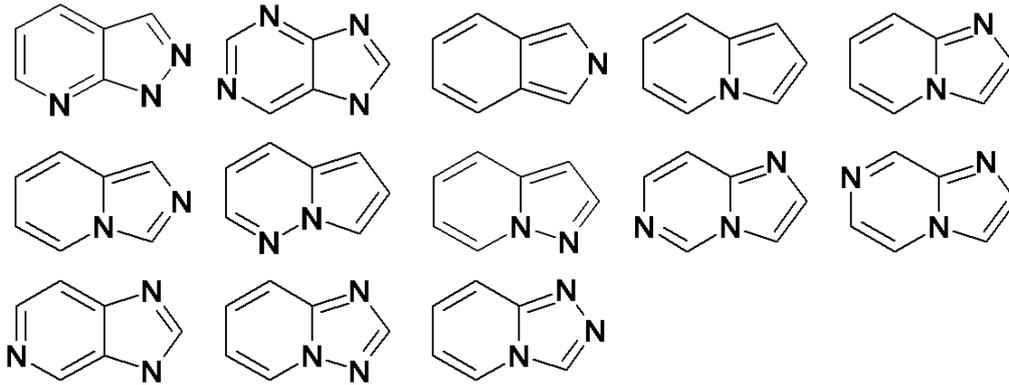
20

30

40

【 0 0 3 9 】

## 【化18】



10

## 【0040】

単独で、又は別の置換基と組み合わせて、本明細書に使用される“アリアル又はヘテロアリアル融合種”という用語（その融合種はアリアル-het (a)、het-アリアル (b) 又は het-het (c) 融合として存在する）は

炭素原子を含む芳香族単環式系又は芳香族多環式系（これは炭素原子と窒素、酸素及び硫黄から選ばれた1個、2個、3個又は4個の環ヘテロ原子とを含む5員、6員又は7員飽和又は不飽和（芳香族を含む）複素環に融合されている）又は

炭素原子と窒素、酸素及び硫黄から選ばれた1個、2個、3個又は4個の環ヘテロ原子とを含む5員、6員又は7員飽和又は不飽和（芳香族を含む）複素環（これは炭素原子を含む芳香族単環式系又は芳香族多環式系に融合されている）又は

20

炭素原子と窒素、酸素及び硫黄から選ばれた1個、2個、3個又は4個の環ヘテロ原子とを含む5員、6員又は7員飽和又は不飽和（芳香族を含む）複素環（これは炭素原子と窒素、酸素及び硫黄から選ばれた1個、2個、3個又は4個の環ヘテロ原子とを含む5員、6員又は7員飽和又は不飽和（芳香族を含む）複素環に融合されている）

から一つの水素の除去により誘導される1価の置換基を意味する。

アリアル又はhetの融合種の好適な例として、キノリニル、1-インドイル、3-インドイル、5-インドイル、6-インドイル、インドリジニル、ベンゾイミダジル又はプリニルが挙げられる。

30

本明細書に使用される“ハロゲン”という用語はフルオロ、クロロ、プロモ又はヨードから選ばれたハロゲン置換基を意味する。

単独又は別の基と組み合わせての“ $C_{1-n}$ -アルキル”という用語（ $n$ は2から $n$ までの整数である）は1～ $n$ 個のC原子を有する非環式、飽和、分枝又は線状炭化水素基を表す。例えば、 $C_{1-5}$ -アルキルという用語は基 $H_3C-$ 、 $H_3C-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$  及び  $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$  を含む。

単独又は別の基と組み合わせての“ $C_{3-n}$ -シクロアルキル”という用語（ $n$ は4から $n$ までの整数である）は3～ $n$ 個のC原子を有する環式、飽和、非分枝炭化水素基を表す。例えば、 $C_{3-7}$ -シクロアルキルという用語はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含む。

40

構造とそれらの名称の間の不一致の全ての場合に、構造が優先すべきである。

## 【0041】

## 5. 好ましい実施態様

記号Aは結合を表し、又はO、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-NR^{A1}$  及び  $-NR^{A1}-$ 、好ましくは結合、 $-CH_2-$  及び  $-CH_2CH_2-$  からなる群から選ばれ、式中、

$R^{A1}$  は水素又は $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキルを表す。

50

記号 B は  $-\text{CH}_2-$  もしくは  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、好ましくは  $-\text{CH}_2-$ 、又は A が O もしくは  $-\text{NR}^{\text{A}1}$  ではないことを条件として、結合を表す。

記号 D は結合又は  $-\text{CH}_2-$ 、好ましくは  $-\text{CH}_2-$  を表す。

記号 E は結合又は  $-\text{CH}_2-$ 、好ましくは  $-\text{CH}_2-$  を表す。

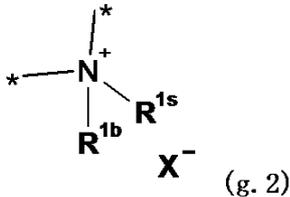
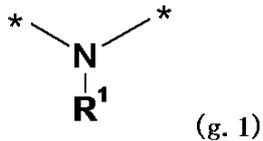
記号 F は必要により置換されていてもよいアリール、好ましくはフェニル（好ましくは  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{2\text{a}}$ 、 $\text{R}^{3\text{a}}$ 、 $\text{R}^{4\text{a}}$ 、 $\text{R}^{6\text{a}}$  又は  $\text{R}^{7\text{a}}$  により置換されていてもよい）又は必要により置換されていてもよいヘテロアリール、好ましくはチオフェニル、ピリジル、ピリミジニル又はピリドニル、最も好ましくはフェニル、4-ハロ-フェニル又はピリジル、特に好ましくはフェニルを表す。

10

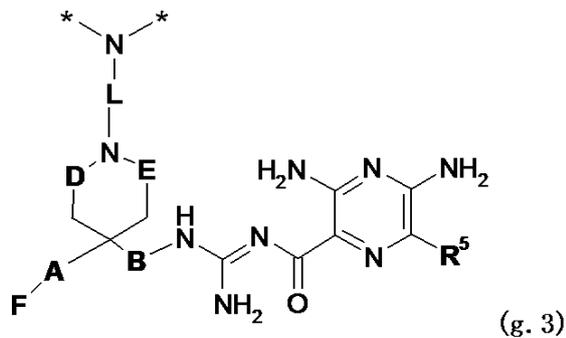
【0042】

記号 G は式 (g.1)、(g.2) 又は (g.3) の基を表す。

【化19】



20



30

【0043】

置換基  $\text{R}^1$  は水素、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、必要により置換されていてもよい 5 ~ 7 員複素環  $-\text{CO}-$ （その複素環は 1 個又は 2 個の N 原子を含むことが好ましい）、必要により置換されていてもよい 5 ~ 7 員複素環  $-\text{NH}-\text{CO}-$ （その複素環は 1 個又は 2 個の N 原子を含むことが好ましい）、 $\text{R}^{1.1}-\text{SO}_2-$ 、 $\text{R}^{1.2}-\text{C}_{2-4}$ -アルキル  $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{1.2.4}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{1.2}-\text{C}_{2-4}$ -アルキル  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})-\text{CO}-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})-\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{1.2.4}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})-\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{1.3}-\text{C}_{1-6}$ -アルキル  $-\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{1.4}-\text{C}_{2-6}$ -アルキル、必要により置換されていてもよいフェニル  $-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{1.4.3}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{HO}-\text{CO}-\text{CH}_2-$  及び  $\text{HOSO}_2-\text{CH}_2-$ 、

40

$\text{R}^{1.5}-\text{C}_{1-6}$ -アルキル  $-\text{CO}-$  及び  $\text{R}^{1.6}-\text{C}(\text{NH})-$  からなる群から選ばれ、

式中、

$\text{R}^{1.1}$  は  $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{R}^{1.2.1}$   $\text{R}^{1.2.2}$   $\text{R}^{1.2.3}$   $\text{N}^+-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{HOCO}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル 及び  $\text{C}_{1-3}$ -アルキル  $-\text{OCO}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル からなる群から選ばれ、

$\text{R}^{1.2}$  は水素、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{NH})\text{NH}-$ 、 $\text{R}^{1.2.1}$   $\text{R}^{1.2.2}$   $\text{N}^-$ 、 $\text{R}^{1.2.1}$   $\text{R}^{1.2.2}$   $\text{R}^{1.2.3}$   $\text{N}^+$ 、 $\text{R}^{1.2.3}-\text{HN}-\text{C}(\text{NR}^{1.2.3})-\text{NH}-$ 、 $\text{R}^{1.2.4}-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{1.2.5}-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$  及び  $\text{HO}-\text{CO}-$ 、 $\text{HOSO}_2-$ 、

50

好ましくは  $R^{1.2.1} R^{1.2.2}N-$ 、 $R^{1.2.1} R^{1.2.2} R^{1.2.3}N^+$ 、 $R^{1.2.3}-HN-C(NR^{1.2.3})-NH-$  からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{1.2.1}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキル、更に好ましくは  $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくはメチルを表し、

$R^{1.2.2}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキル、更に好ましくは  $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくはメチルを表し、又は

$R^{1.2.1}$  及び  $R^{1.2.2}$  は一緒に 1 個の N 原子を含む 4 ~ 7 員複素環、好ましくは 5 員又は 6 員複素環を形成し、

$R^{1.2.3}$  は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは  $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくはメチルを表し、

$R^{1.2.4}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.2.5}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

【 0 0 4 4 】

$R^{1.3}$  は水素、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-、必要により置換されていてもよいフェニル、 $R^{1.3.1} R^{1.3.2}N-$ 、 $R^{1.2.1} R^{1.2.2} R^{1.2.3}N^+$ 、 $R^{1.2.3}-HN-C(NR^{1.2.3})-NH-$ 、 $H_2NC(NH)NH-$ 、 $R^{1.2.4}-O-CO-$ 、 $HO-CO-$  及び  $HOSO_2-$  からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{1.3.1}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.3.2}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキルを表し、又は

$R^{1.3.1}$  及び  $R^{1.3.2}$  は一緒に 1 個の N 原子を含む 4 ~ 7 員複素環、好ましくは 1 個の N 原子を含む 5 員又は 6 員複素環を形成し、

好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.4}$  は水素、 $R^{1.4.1} R^{1.4.2}N-$ 、

$R^{1.4.1} R^{1.4.2} R^{1.4.3}N^+$ 、 $H_2N-C(NH)-NH-$ 、 $R^{1.4.3}-HN-C(NR^{1.4.4})-NH-$ 、必要により置換されていてもよいフェニル、 $R^{1.4.3}-O-CO-$ 、 $R^{1.4.4}-O-CO-NH-$ 、 $HO-CO-$  及び  $HOSO_2-$  からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{1.4.1}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.4.2}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.4.3}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくは  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.4.3}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくは  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.4.4}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくは  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

【 0 0 4 5 】

$R^{1.5}$  は水素、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-、 $R^{1.5.1} R^{1.5.2}N-$ 、 $R^{1.5.1} R^{1.5.2} R^{1.5.3}N^+$ 、 $H_2N-C(NH)-NH-$ 、必要により置換されていてもよいフェニル、 $R^{1.5.3}-O-CO-$ 、 $R^{1.5.4}-O-CO-NH-$ 、 $HO-CO-$ 、 $HOSO_2-$  からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{1.5.1}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.5.2}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくは  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.5.3}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキル、最も好ましくは  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.5.4}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^{1.6}$  は  $R^{1.6.1} R^{1.6.2}N-$  を表し、

式中、

$R^{1.6.1}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{1.6.2}$  は水素又は  $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくは水素又はメチルを表す。

10

20

30

40

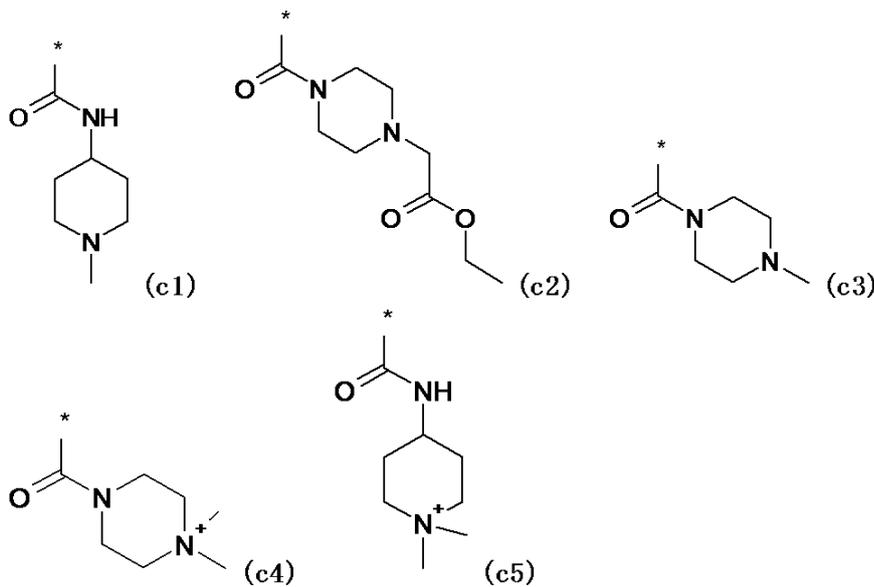
50

好ましくは $R^1$ が水素、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-SO<sub>2</sub>-、 $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $H_2N$ -CO-、 $H_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-、 $H_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $H_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、フェニル-CO-、フェニル-CH<sub>2</sub>-CO-、フェニル-CH<sub>2</sub>-、 $C_{1-6}$ -アルキル-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $(CH_3)_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-、 $(CH_3)_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $(CH_3)_3N^+$ - $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $(CH_3)_3N^+$ - $C_{1-4}$ -アルキル-N( $C_{1-4}$ -アルキル)-CO-、 $(CH_3)_3N^+$ - $C_{2-4}$ -アルキル-、 $(CH_3)_3N^+$ - $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $H_2N$ -C(NH)-NH- $C_{1-6}$ -NH-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO- $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-NH- $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-NH- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-NH- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、HOCO- $C_{1-4}$ -アルキル-、HOCO- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、HOCO- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $H_2N$ -CNH-及び $H_2N$ C(NH)NH- $C_{1-6}$ -アルキル-CO-からなる群から選ばれる。

【0046】

又は、また好ましい $R^1$ が以下にリストされる式(c1)~(c5)の基の中から選ばれる。

【化20】



【0047】

特に好ましい $R^1$ が水素を表し、又は $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-SO<sub>2</sub>-、 $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $H_2N$ -CO-、 $H_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-、 $H_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $H_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、フェニル-CO-、フェニル-CH<sub>2</sub>-CO-、フェニル-CH<sub>2</sub>-、 $C_{1-6}$ -アルキル-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $(CH_3)_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-、 $(CH_3)_2N$ - $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $(CH_3)_3N^+$ - $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $(CH_3)_3N^+$ - $C_{2-4}$ -アルキル-、 $(CH_3)_3N^+$ - $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $H_2N$ -C(NH)-NH- $C_{1-6}$ -NH-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO- $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-NH- $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-NH- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-CO-NH- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-、HOCO- $C_{1-4}$ -アルキル-、HOCO- $C_{1-4}$ -アルキル-CO-、HOCO- $C_{1-4}$ -アルキル-NH-CO-及び $H_2N$ -CNH-からなる群から選ばれる。

置換基 $R^{1s}$ は $C_{1-6}$ -アルキル、好ましくはメチルを表す。

$X^-$ は医薬上許される塩を生成するあらゆるアニオンを表し、好ましくは $CF_3$ -COO<sup>-</sup>、 $Cl^-$ 、 $I^-$ 、 $Br^-$ 、 $HCOO^-$ 及び $CH_3$ -COO<sup>-</sup>、最も好ましくは $Cl^-$ 及び $CF_3$ -COO<sup>-</sup>の中から選ばれる。

置換基 $R^{1b}$ は $C_{1-4}$ -アルキル、 $R^{1.4}$ - $C_{2-6}$ -アルキル-、必要により置換されていてもよいフェニル-CH<sub>2</sub>-、 $R^{1.4.3}$ -O-CO-CH<sub>2</sub>-及びHO-CO-CH<sub>2</sub>-、好ましくは $C_{1-4}$ -アルキル、特に好ましくはメチルからなる群から選ばれ、

式中、

$R^{1.4}$ は水素、 $R^{1.4.1}$   $R^{1.4.2}N$ -、 $R^{1.4.1}$   $R^{1.4.2}$   $R^{1.4.3}N^+$ -、 $H_2N$ -C(NH)-NH-、 $R^{1.4.3}$ -H

10

20

30

40

50

N-C(NR<sup>1.4.4</sup>)-NH、必要により置換されていてもよいフェニル、R<sup>1.4.3</sup>-O-CO-、R<sup>1.4.4</sup>-O-CO-NH-、HO-CO-及びHOSO<sub>2</sub>-からなる群から選ばれ、

式中、

R<sup>1.4.1</sup>は水素又はC<sub>1-6</sub>-アルキル、好ましくは水素又はC<sub>1-4</sub>-アルキルを表し、

R<sup>1.4.2</sup>は水素又はC<sub>1-6</sub>-アルキル、好ましくは水素又はC<sub>1-4</sub>-アルキルを表し、

R<sup>1.4.3</sup>は水素又はC<sub>1-6</sub>-アルキル、好ましくは水素又はC<sub>1-4</sub>-アルキル、最も好ましくはC<sub>1-4</sub>-アルキルを表し、

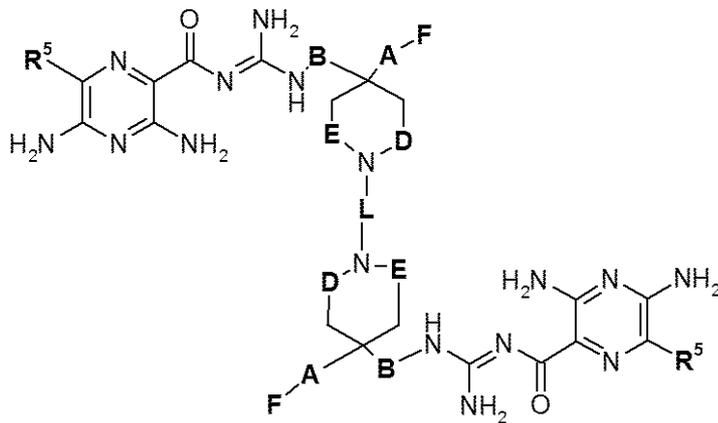
R<sup>1.4.4</sup>は水素又はC<sub>1-6</sub>-アルキル、好ましくは水素又はC<sub>1-4</sub>-アルキル、最も好ましくはC<sub>1-4</sub>-アルキルを表す。

記号Lは式(1C)の化合物を生成する、橋かけ基-CO-NH-C<sub>2-6</sub>-アルキル-NH-CO-、-COC<sub>1-6</sub>-アルキル-CO-又は-C<sub>2-6</sub>-アルキル-を表し、

【0048】

これにより、Lにより連結された式(1C)の分子実体と同じであってもよく、又は異なってもよく、

【化21】



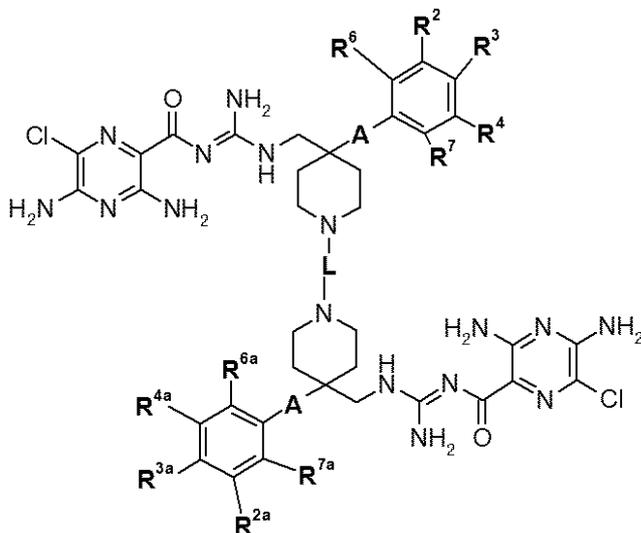
(1C)

【0049】

好ましくは式(1C.1)の化合物を生成し、

これにより、Lにより連結された式(1C.1)の分子実体と同じであってもよく、又は異なってもよい。

【化22】



(1C.1)

【0050】

置換基 $R^2$ 及び $R^{2a}$  は互いに独立に水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル-O-、 $C_{1-3}$ -アルキル-OCO-、 $-COOR^{4\cdot 1}$ 、 $-CONR^{4\cdot 2}R^{4\cdot 3}$  及び $-OR^{4\cdot 1}$ 、好ましくは水素からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{4\cdot 1}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{4\cdot 2}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{4\cdot 3}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表す。

10

【0051】

置換基 $R^3$ 及び $R^{3a}$  は互いに独立に水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル-O-、 $C_{1-3}$ -アルキル-OCO-、 $-COOR^{4\cdot 1}$ 、 $-CONR^{4\cdot 2}R^{4\cdot 3}$  及び $-OR^{4\cdot 1}$ 、好ましくは水素からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{4\cdot 1}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{4\cdot 2}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{4\cdot 3}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表す。

20

置換基 $R^4$ 及び $R^{4a}$  は互いに独立に水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-3}$ -アルキル-O- $C_{1-3}$ -アルキル-OCO-、 $-COOR^{4\cdot 1}$ 、 $-CONR^{4\cdot 2}R^{4\cdot 3}$ 及び $-OR^{4\cdot 1}$ 、好ましくは水素からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{4\cdot 1}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{4\cdot 2}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{4\cdot 3}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表し、又は

30

$R^3$ 及び $R^4$ 又は $R^{3a}$  及び $R^{4a}$  は一緒に-O- $C_{1-3}$ -アルキル-O-、好ましくは-O- $C_{1-2}$ -アルキル-O-を表す。

置換基 $R^5$ はCl又はBr、好ましくはClを表す。

【0052】

置換基 $R^6$  及び $R^{6a}$  は互いに独立に水素、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル-O-、 $C_{1-3}$ -アルキル-OCO-、 $-COOR^{4\cdot 1}$ 、 $-CONR^{4\cdot 2}R^{4\cdot 3}$  及び $-OR^{4\cdot 1}$ 、好ましくは水素からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{4\cdot 1}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表し、

40

$R^{4\cdot 2}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{4\cdot 3}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表す。

置換基 $R^7$ 及び $R^{7a}$  は互いに独立に水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$ -アルキル、CN、 $C_{1-3}$ -アルキル-O-、 $C_{1-3}$ -アルキル-OCO-、 $-COOR^{4\cdot 1}$ 、 $-CONR^{4\cdot 2}R^{4\cdot 3}$  及び $-OR^{4\cdot 1}$ 、好ましくは水素からなる群から選ばれ、

式中、

$R^{4\cdot 1}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表し、

50

$R^{4,2}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表し、

$R^{4,3}$ は水素又は $C_{1-4}$ -アルキル、好ましくは水素又は $C_{1-2}$ -アルキル、特に好ましくは水素又はメチルを表す。

上記 $R^1 \sim R^7$ の定義のいずれもが互いに夫々のその他と組み合わせられて本発明の実施態様を形成し得る。

【0053】

## 6. 調製

下記の方法が一般式(IA)、(IB)又は(IC)の化合物を調製するのに適している。

本発明の化合物は当業者に知られており、また有機合成の文献に記載されている合成の方法を使用して得られてもよい。官能基保護工程及び脱保護工程についての一般方法が、例えば、Greene, T.W.及びWuts, P.G.M. (編集): Protective Groups in Organic Synthesis, 第3編 1999; John Wiley and Sons, inc. に記載されている。好ましくは化合物は以下に更に十分に説明され、特に実験の節に記載されている調製の方法と同様にして得られる。

一般式(1)の化合物は式(II)のS-メチルイソチオ尿素をTHF、アセトニトリル又はDMFのような溶媒又は溶媒混合物中で、好ましくは塩基の存在下で(特に一級アミン(III)が酸付加塩として適用される場合)、18 ~ 90 °Cで式(III)の一級アミンと反応させることにより調製し得る。

一般式(1)の化合物は塩基、好ましくはトリエチルアミンの存在下で、例えば、THFのような溶媒中で $BOC_2O$ との反応により一般式(1a)の化合物に変換し得る。

一般式(1)及び(1a)の化合物は当業者に知られており、また有機合成の文献に記載されている合成の方法を使用して、好ましくは官能基保護工程もしくは脱保護工程、又は水素化により変性し得る。更に、一般式(1a)の化合物中の基 $R^1$ は一般式Iの化合物中に存在するアシルグアニジン基と適合しない条件下で、好ましくは三級アミノ基のアルキル化により変性されて四級アンモニウム化合物を得ることができる。

一般式(1a)の化合物は通常酸性脱保護条件下でBOC部分の除去により一般式(1)の化合物に変換し得る。

【0054】

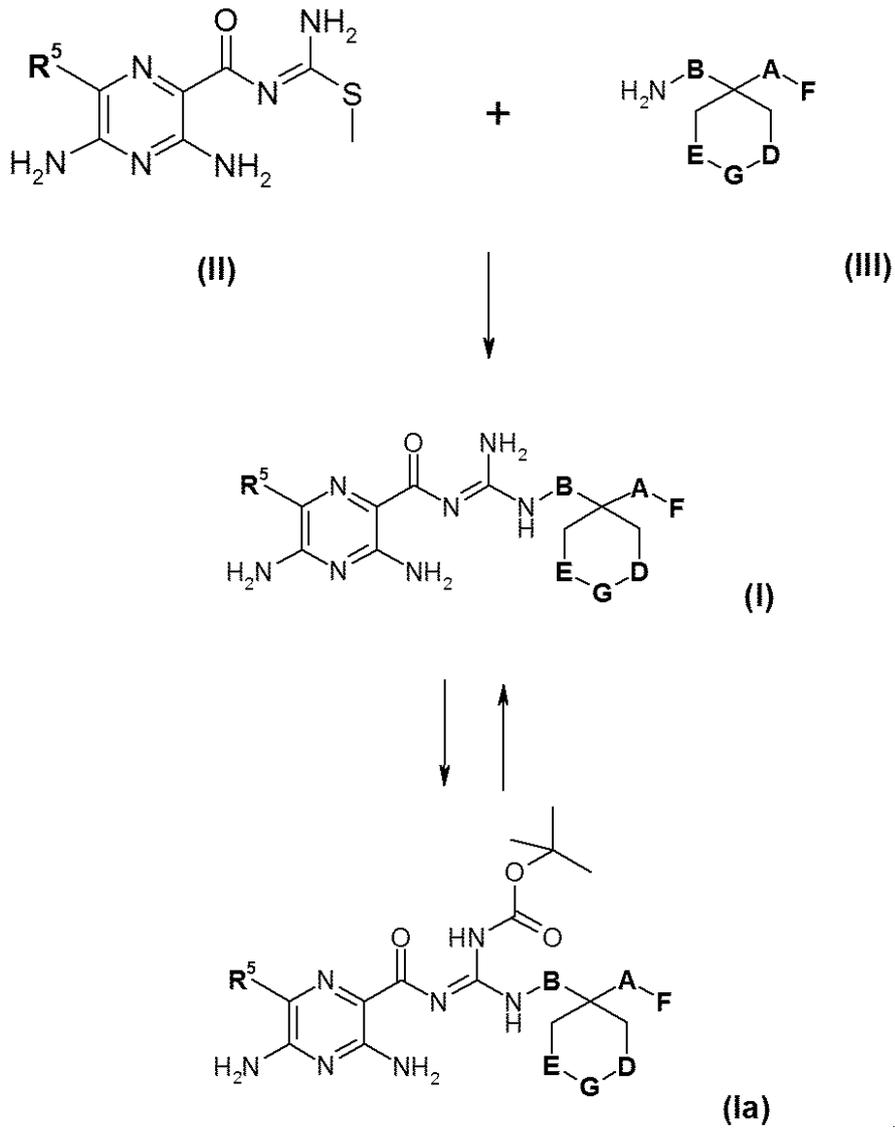
スキーム 1:

10

20

30

【化 2 3】



10

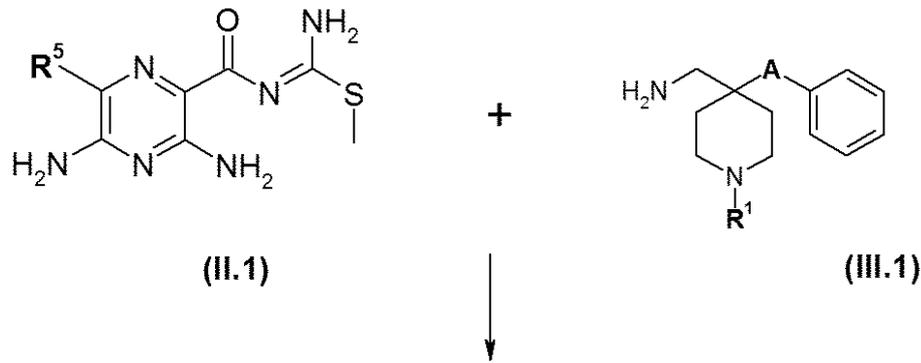
20

30

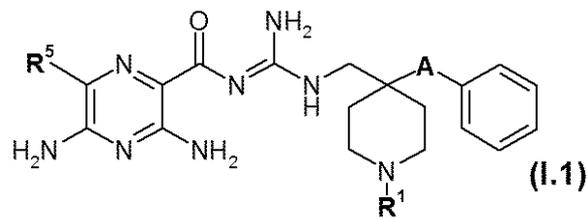
【 0 0 5 5】

スキーム 1の好ましい実現がスキーム 1.1である。  
スキーム 1.1:

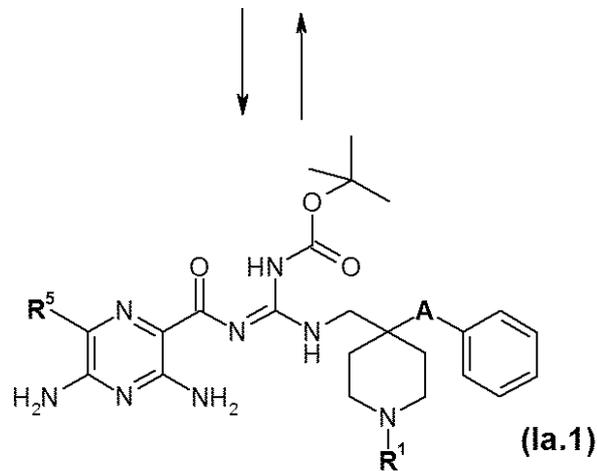
## 【化24】



10



20



30

## 【0056】

一般式(II)の化合物はS-メチルイソチオ尿素(これはその塩から塩基の添加により *in situ* 生成されてもよい)をDCM、THFのような溶媒又はこれらの溶媒の混合物中で、好ましくは-10 ~ 25 で1-(tert-ブチルカルバモイル)プロプ-1-エン-2-イルカルボキシレートと反応させることにより調製し得る。

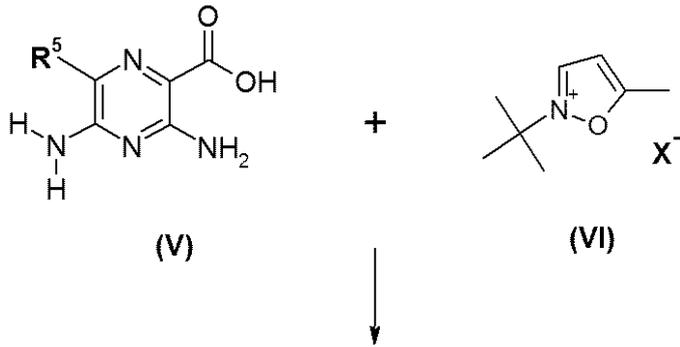
一般式(IV)の化合物は一般式(V)の夫々のカルボン酸及び一般式(VI)の2-tert-ブチル-5-メチル-イソオキサゾリウム塩(これは単離された塩(例えば、ヘキサフルオロリン酸塩; X = PF<sub>6</sub>)として適用でき、又はtert-ブタノール、5-メチルイソオキサゾール及びトリフルオロメタンスルホン酸から *in situ* 生成し得る)から調製し得る。後の反応はDMFのような溶媒又は溶媒混合物中でトリエチルアミン又は別の塩基を添加して、好ましくは0-10 に冷却しながら行なわれることが好ましい。

40

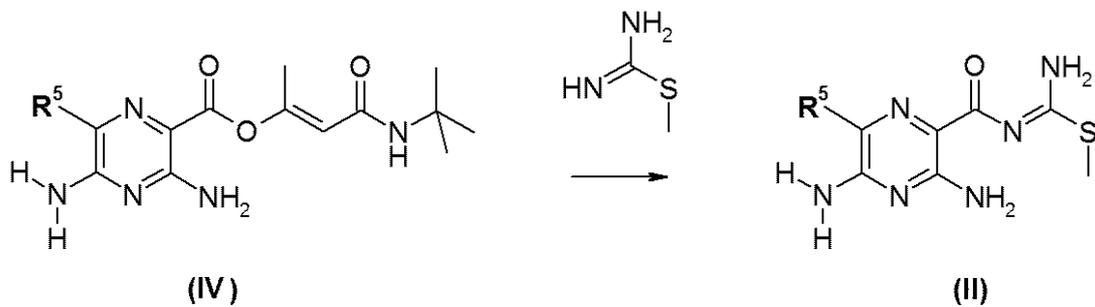
## 【0057】

スキーム 2:

## 【化25】



10



20

## 【0058】

一般式 (III) の化合物は一般式 (XV) の化合物からニトリル基の還元、好ましくは、例えば、メタノールのような溶媒中の過剰のアモニアの存在下の水素圧力下の触媒としてのラネーニッケルによる水素化により得られる。一般式 (XV) の化合物中の基  $R^{\circ}$  は当業者に知られており、また有機合成の文献に記載されている合成の方法を使用して、好ましくは官能基保護工程もしくは脱保護工程、エステル化、アミド化、又は水素化により変性し得る。 $R^{\circ}$  の性質に応じて、この部分は当業者に知られており、また有機合成の文献に記載されている合成の方法、特に保護基除去を使用して除去されて一般式 (XVI) の化合物を得ることができる。一般式 (XVI) の化合物は当業者に知られており、また有機合成の文献に記載されている合成の方法を使用して、特にアシル化、アルキル化、又は還元アミノ化により一般式 (XV) の化合物に変換し得る。

30

一般式 (XV) (式中、D が  $-\text{CH}_2-$  又は  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  を表す) の化合物は THF のような溶媒中の一般式 (VI) のアルキル化剤と一般式 (VII) の 4-シアノピペリジンの反応により調製でき、その一般式 (VII) の化合物は塩基、好ましくは LDA、 $n\text{-BuLi}$  又は  $\text{NaH}$  により、好ましくは  $-80 \sim 0$  の温度で脱プロトン化され、式中、LG は脱離基、好ましくは Cl、Br、I、メシレート又はトシレートを表し、また G はアシル部分、好ましくは BOC 基を表す。

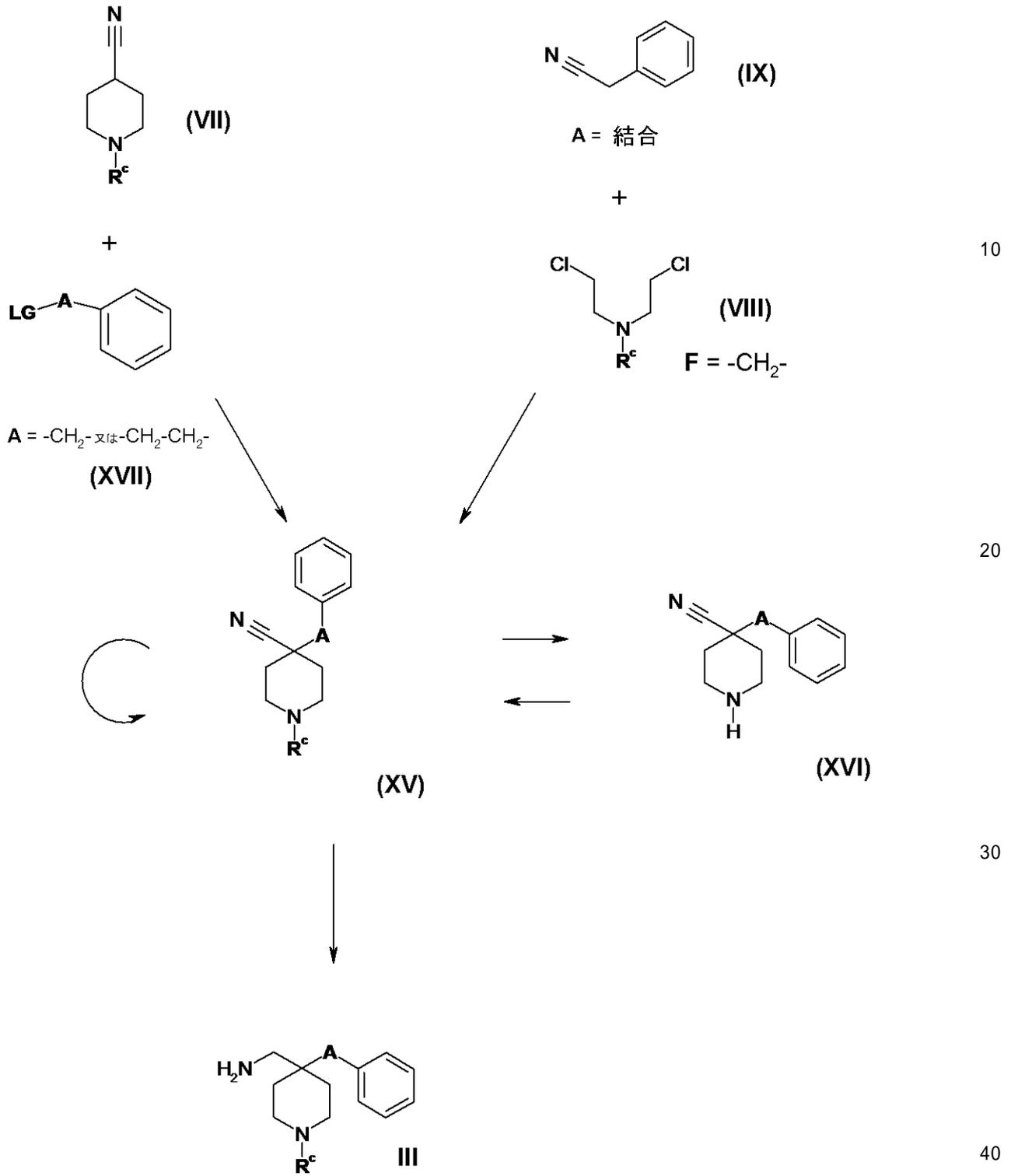
一般式 (XV) (式中、A が結合を表す) の化合物は塩基、好ましくは  $\text{NaH}$  を添加して、溶媒、好ましくは DMF 中で一般式 (VIII) のビス-クロロエチルアミンによる一般式 (IX) のフェニルアセトニトリルの二重アルキル化により調製でき、式中、 $R^{\circ}$  はアシル部分、好ましくは BOC 基を表す。

40

## 【0059】

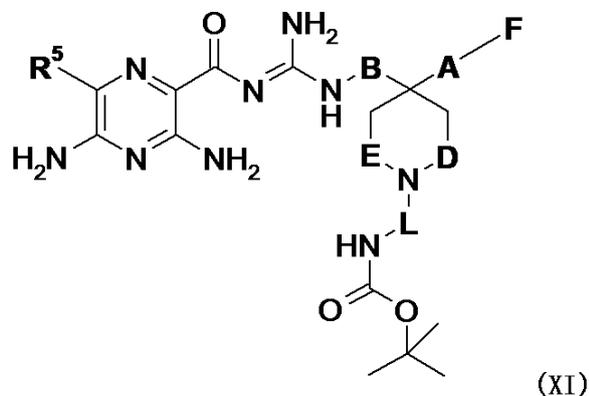
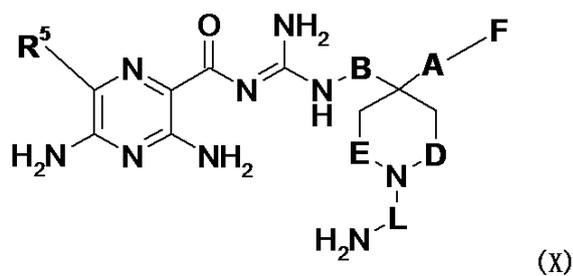
スキーム 3:

【化 2 6】



【 0 0 6 0】

【化27】



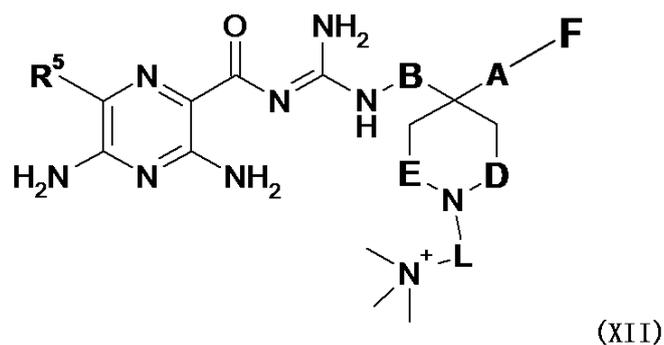
10

20

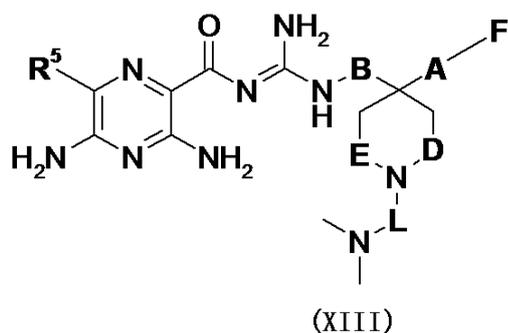
【0061】

一般式 (X) (式中、L が少なくとも 2 個の炭素原子を有する鎖を表す) の化合物は、THF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF 又は水のような溶媒中で、好ましくは 10 ~ 50 の温度で (XI) と酸、TFA 又は HCl の反応により調製し得る。

【化28】



30

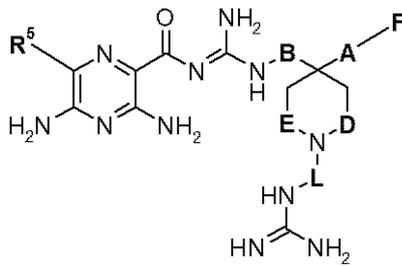


40

【0062】

一般式 (XII) (式中、L が少なくとも 2 個の炭素原子を有する鎖を表す) の化合物は (XIII) で開始し、それを BOC 酸無水物で保護し、アセトン、THF、ジオキサン又はジクロロメタンのような溶媒中で、好ましくは 10 ~ 50 の温度でアルキルハロゲン化物、好ましくはアルキルヨードで四級化し、続いて酸で脱保護する反応順序により調製し得る。

## 【化29】



(XIV)

一般式 (XIV) (式中、L が少なくとも 2 個の炭素原子を有する鎖を表す) の化合物は DMF 中で、好ましくは 50 ~ 90 の温度で一般 (X) の化合物と 1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキサミジン又は S-メチルイソチオ尿素の反応により調製し得る。

7.

## 【実施例】

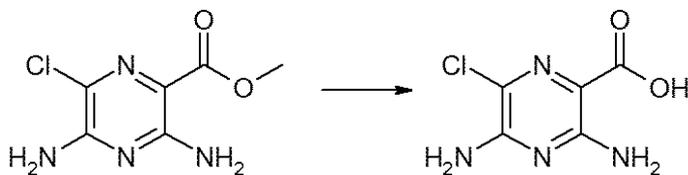
## 【0063】

## 7.1 中間体の合成

中間体 A.61

3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-カルボン酸

## 【化30】



A.61

メチル 3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-カルボキシレート (100 g; 494 ミリモル)、メタノール (1 l) 及び NaOH (水中 6 モル/l; 240 mL; 1.44 モル) の混合物を 3 時間還流する。その混合物を室温に冷却し、次いで塩酸 (水中 6 モル/l; 約 240 mL) の添加により中和する。水 (200 mL) を添加する。生成された沈澱を吸引濾過し、水で洗浄し、60 で乾燥させる。

収量: 99.6 g (理論値の 107%)

C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> ESI 質量スペクトル: m/z = 189 [M+H]<sup>+</sup>; m/z = 187 [M-H]<sup>-</sup>

中間体 A.62

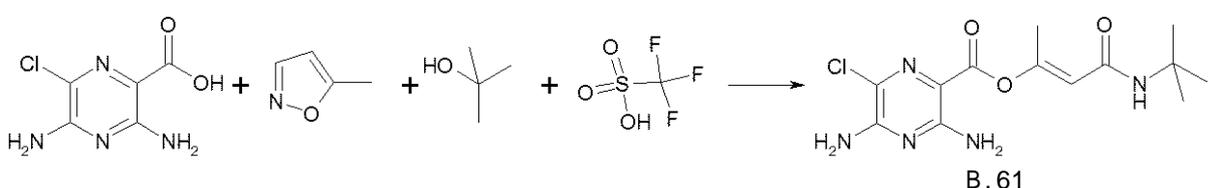
3,5-ジアミノ-6-プロモピラジン-2-カルボン酸を中間体 A.61 の合成について記載された操作と同様にしてメチル 3,5-ジアミノ-6-プロモピラジン-2-カルボキシレート (これを J. Med. Chem. 10 (1967) 66-75 に記載されたようにメチル 3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-カルボキシレートから調製する) から調製する。

## 【0064】

中間体 B.61

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

## 【化31】



B.61

段階 1:

tert-ブタノール (21.0 mL; 226 ミリモル) 及び 5-メチルイソオキサゾール (18.0 mL; 2

10

20

30

40

50

21 ミリモル) の混合物を氷浴で冷却する。トリフルオロメタンスルホン酸 (20.0 mL; 221 ミリモル) を続けて冷却しながら滴下して添加する。得られる混合物を更に冷却しないで 1 時間攪拌する。

段階 2:

DMF (100 mL) 中の 3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-カルボン酸 (中間体 A.61; 14.0 g; 74.2 ミリモル) 及びトリエチルアミン (31.0 mL; 222 ミリモル) の溶液又は懸濁液に段階 1 で調製された混合物を添加する。得られる混合物を室温で 4 時間攪拌する。氷 - 水を攪拌しながら添加する。生成された沈澱を吸引濾過し、水で洗浄し、65 °C で乾燥させて標題化合物を得る。

収量: 18.2 g (理論値の 75%)

10

$C_{13}H_{18}ClN_5O_3$ ESI 質量スペクトル:  $m/z = 328 [M+H]^+$ ;  $m/z = 326 [M-H]^-$

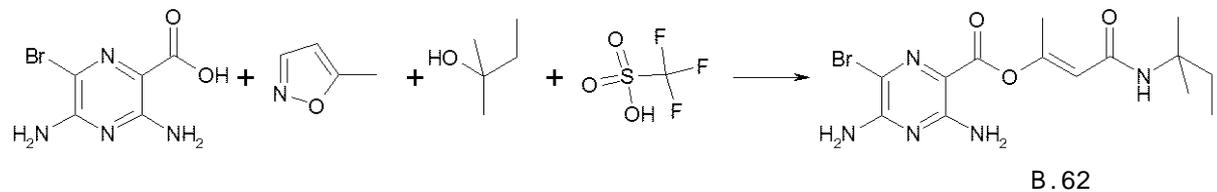
TLC (シリカ; DCM/MeOH 9:1):  $R_f = 0.4$

【0065】

中間体 B.62

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

【化32】



20

段階 1:

2-メチル-2-ブタノール (5.75 mL; 51 ミリモル) 及び 5-メチルイソキサゾール (4.42 mL; 51 ミリモル) の混合物を氷浴で冷却する。トリフルオロメタンスルホン酸 (4.84 mL; 54 ミリモル) を続けて冷却しながら滴下して添加する。得られる混合物を更に冷却しないで一夜攪拌する。

段階 2:

氷浴で冷却された DMF (50 mL) 中の 3,5-ジアミノ-6-ブロモピラジン-2-カルボン酸 (中間体 A.62; 5.00 g; 21.5 ミリモル) 及びトリエチルアミン (7.48 mL; 54 ミリモル) の溶液又は懸濁液に段階 1 で調製された混合物を滴下して添加する。得られる混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで氷 - 水に注ぐ。生成された沈澱を吸引濾過し、水で洗浄し、50 °C で乾燥させて標題化合物を得る。

30

収量: 7.53 g (理論値の 91%)

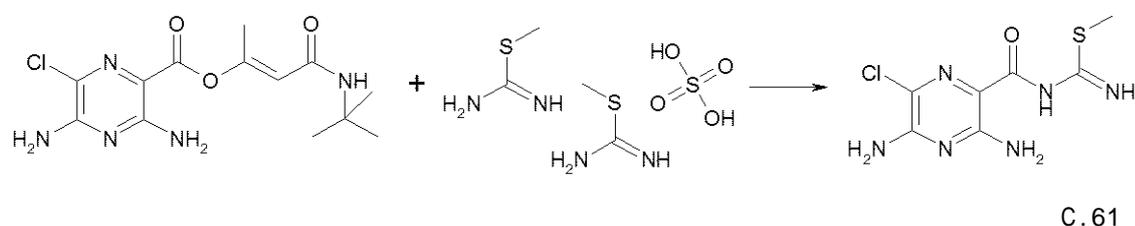
$C_{14}H_{20}BrN_5O_3$ ESI 質量スペクトル:  $m/z = 386 [M+H]^+$ ;  $m/z = 384 [M-H]^-$

【0066】

中間体 C.61

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

【化33】



40

NaOH (水中 1 モル/l; 9.2 mL; 9.2 ミリモル) に S-メチルイソチオ尿素硫酸塩 (1.78 g; 6.1 ミリモル) を添加する。完全溶液が得られるまで、その混合物を攪拌する。TBME/THF (1:1; 30 mL) 次いで 1-(tert-ブチルカルバモイル)プロプ-1-エン-2-イル 3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-カルボキシレート (中間体 B.61; 2.00 g; 6.10 ミリモル) を添加し、

50

その混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水 (6 mL) を添加する。生成された沈澱を吸引濾過し、水、メタノール次いでジエチルエーテルで連続して洗浄し、次いで50 で乾燥させて標題化合物を得る。

収量: 1.33 g (理論値の84%)

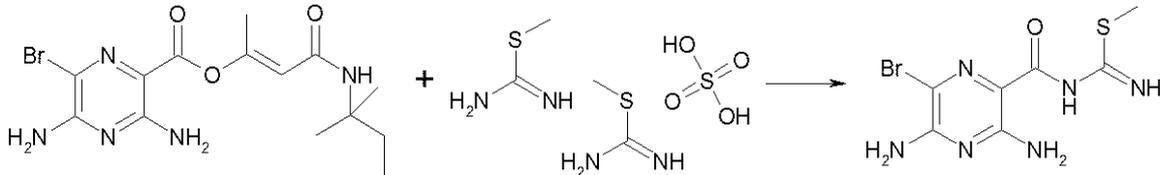
$C_7H_9ClN_6OS$  ESI 質量スペクトル:  $m/z = 261 [M+H]^+$ ;  $m/z = 259 [M-H]^-$

【 0 0 6 7 】

中間体 C.62

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

【化 3 4】



C.62

NaOH (水中1 モル/l; 30 mL; 30 ミリモル) にS-メチルイソチオ尿素硫酸塩 (5.42 g; 19.5 ミリモル) を添加する。完全溶液が得られるまで、その混合物を攪拌する。TBME/THF (1:1; 100 mL) 次いで1-(2-メチル-2-ブチル-カルバモイル)プロブ-1-エン-2-イル 3,5-ジアミノ-6-ブロモピラジン-2-カルボキシレート (中間体 B.62; 7.52 g; 19.5 ミリモル) を添加し、その混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水 (100 mL) を添加する。生成された沈澱を吸引濾過し、THF/水(1:2) で洗浄し、次いで50 で乾燥させて標題化合物を得る。

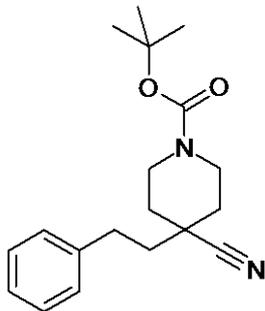
収量: 5.44 g (理論値の92%)

$C_7H_9BrN_6OS$  ESI 質量スペクトル:  $m/z = 305 [M+H]^+$

【 0 0 6 8 】

D.2

【化 3 5】



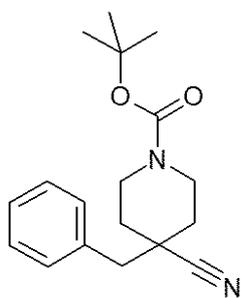
D.2

無水THF 300 mL中のジ-イソプロピルアミン21.10 gの溶液に-78 のTHF 中のn-ブチルリチウムの2.5M溶液83.7mL を滴下して添加する。得られる溶液をこの温度で30分間攪拌する。次いでTHF 300 mL中の1-N-BOC-4-シアノピペリジン40.00 gの溶液を滴下して添加する。1時間攪拌した後、(2-ブロモ-エチル)-ベンゼン51.99 ml を滴下して添加する。その添加後に、その反応混合物を室温まで温め、一夜攪拌する。水100 mL を添加してその反応を停止する。THF を除去してスラリーを残し、これを酢酸エチルと水の間で分配する。分離後、有機層を飽和 $NH_4Cl$  水溶液及び食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、減圧で濃縮する。カラムクロマトグラフィーにより精製して中間体D.2 57.23 g を得る。TLC (E A/PE 1/8)  $R_f$ : 0.4.

【 0 0 6 9 】

D.8

## 【化 3 6】



D.8

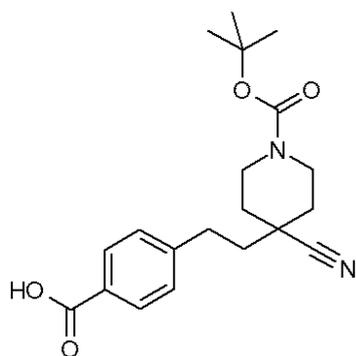
10

中間体 D.2について記載されたのと同様の操作を使用し、臭化ベンジルをアルキル化剤として利用して中間体 D.8を得る。TLC (酢酸エチル (EA)/石油エーテル (PE)) 1/9)  $R_f$ : 0.3.

## 【0070】

## C.17

## 【化 3 7】



C.17

20

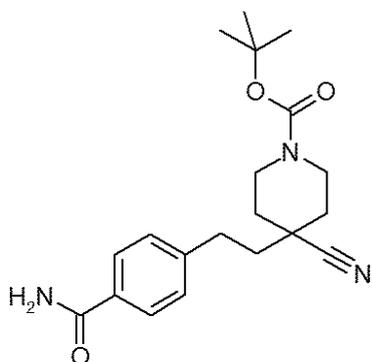
中間体 D.2について記載されたのと同様の操作を使用し、4-(2-プロモエチル)安息香酸をアルキル化剤として使用して中間体 C.17を得る。TLC (MeOH/ジクロロメタン (DCM) 5/95)  $R_f$ : 0.4

30

## 【0071】

## C.18

## 【化 3 8】



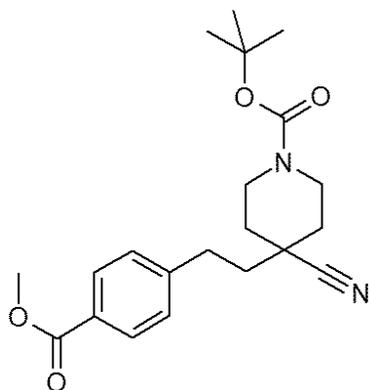
40

C.17をジクロロメタン中でアンモニア及びTBTUで処理して中間体 C.18 を得る。

## 【0072】

## B.17

## 【化39】



10

## B.17

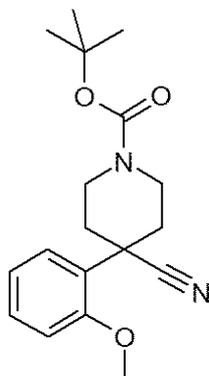
乾燥DMF 40 ml 中の中間体 C.17 4.00 gの溶液に $K_2CO_3$  5.40 g 次いでヨウ化メチル2.40 ml を滴下して添加する。その反応混合物を室温で12時間攪拌する。次いで水を添加し、その混合物をジエチルエーテルで抽出する。有機相を溜め、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、蒸発させる。得られる粗生成物をFCにより精製して中間体B.17 3.40 g を得る。TLC (EA/PE 2/3)  $R_f$ : 0.6.

## 【0073】

## D.45

20

## 【化40】



30

## D.45

THF 15 ml 及びDMF 5 ml 中のN-BOC-N,N-ビス (2-クロロエチル)アミン 2.00 g 及び(2-メトキシフェニル)-アセトニトリル1.10 gの溶液にNaH 0.78 gを室温で少しずつ添加し、その混合物を55℃で16時間攪拌する。その反応を冷水の添加により停止し、酢酸エチルで抽出する。有機層を食塩水及び水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させる。粗固体を $CHCl_3$  とエーテルの混合物ですり碎き、濾過し、乾燥させて中間体D.45 1.0 g を得る。TLC (EA:PE 3/7)  $R_f$ : 0.6.

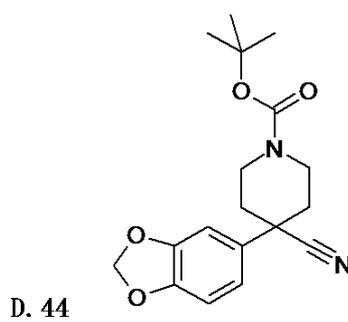
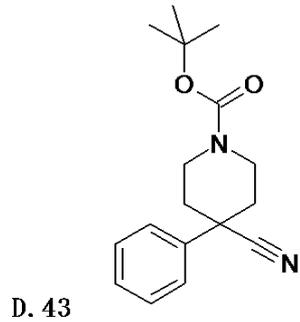
## 【0074】

40

## D.43及びD.44

中間体D.45について記載されたのと同様の操作を使用し、相当するベンジルシアニドを利用してD.43及びD.44を得る。

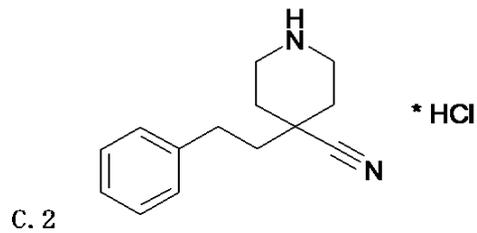
## 【化41】



【0075】

C.2

## 【化42】



10

20

ピペリジンD.2 2.50 g 及びジクロロメタン中25% TFA 40 ml の混合物を室温で1.5 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、メタノール性塩酸を添加し、溶媒を再度蒸発させて中間体C.2 2.53 gを生じる。

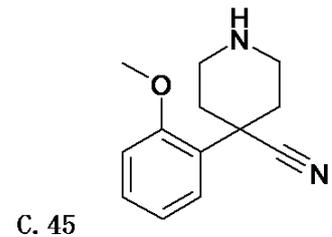
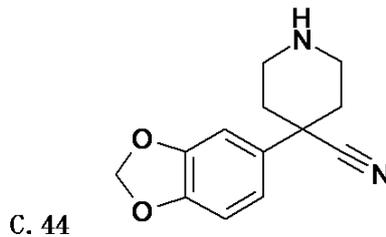
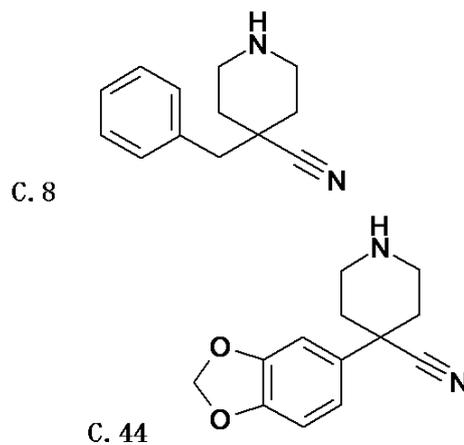
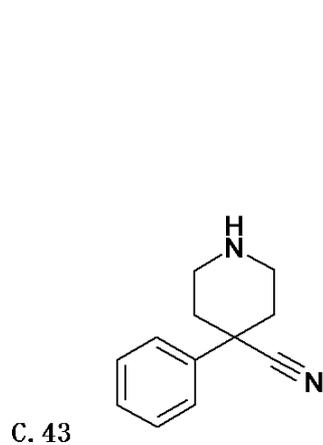
ESI-MS m/z: 215 C.2 の相当するTFA 塩を分取逆相HPLC (TFA を変性剤として用いる) による粗生成物の精製により得る。

【0076】

C.8, C.43, C.44及びC.45

下記の間体を、改良された処理：飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液による反応混合物の中和続いて水処理とともに中間体C.2 について記載されたのと同様の操作を使用して得る。

## 【化43】



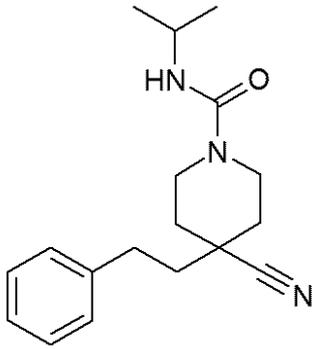
30

40

【0077】

B.2

## 【化44】



10

## B.2

ピペリジン塩酸塩C.2 2.30 g、2-イソシアネート-プロパン 1.08 ml、トリエチルアミン1.99 ml 及びTHF 50 ml の混合物を50 で2時間攪拌する。その混合物を減圧で濃縮し、水を添加し、最後にジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させて中間体B.2 1.65 gを得る。

ESI-MS m/z: 300, 344

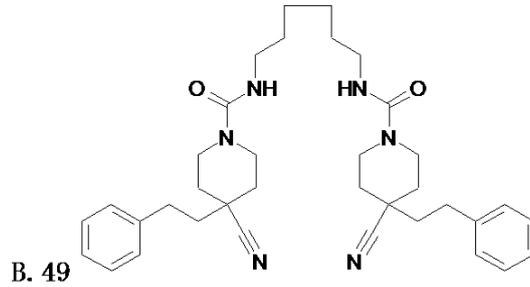
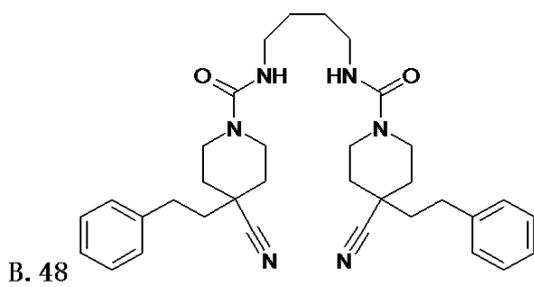
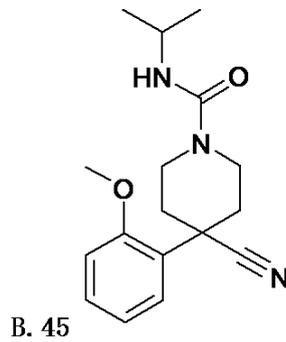
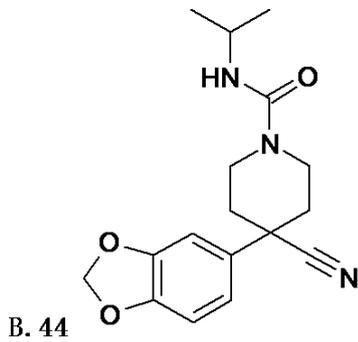
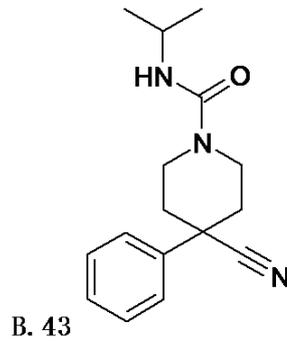
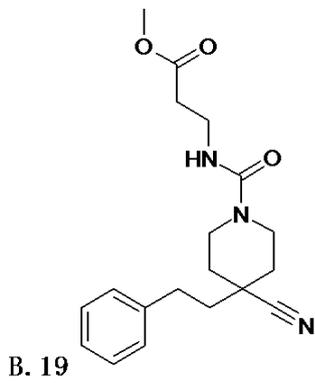
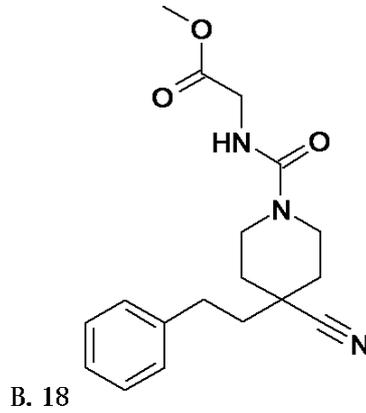
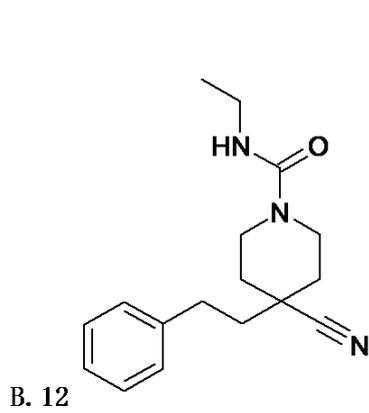
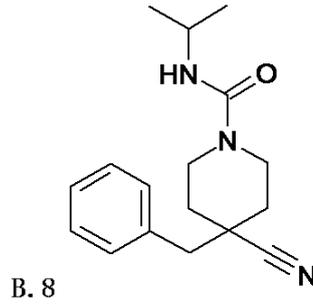
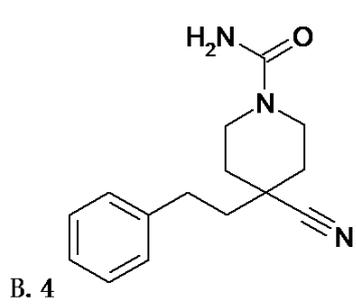
## 【0078】

B.4、B.8、B.12、B.18、B.19、B.43、B.44、B.45、B.48及びB.49

下記の間体を、中間体B.2 について記載されたのと同様の操作を使用して相当するイソシアネートを利用して得る。DCM を別の溶媒として使用し得る。

20

【化 4 5】



【 0 0 7 9 】

B. 10

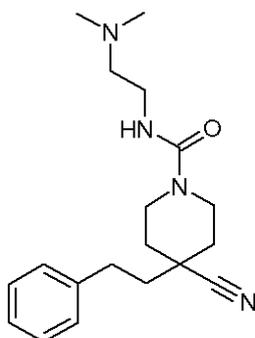
10

20

30

40

## 【化46】



B.10

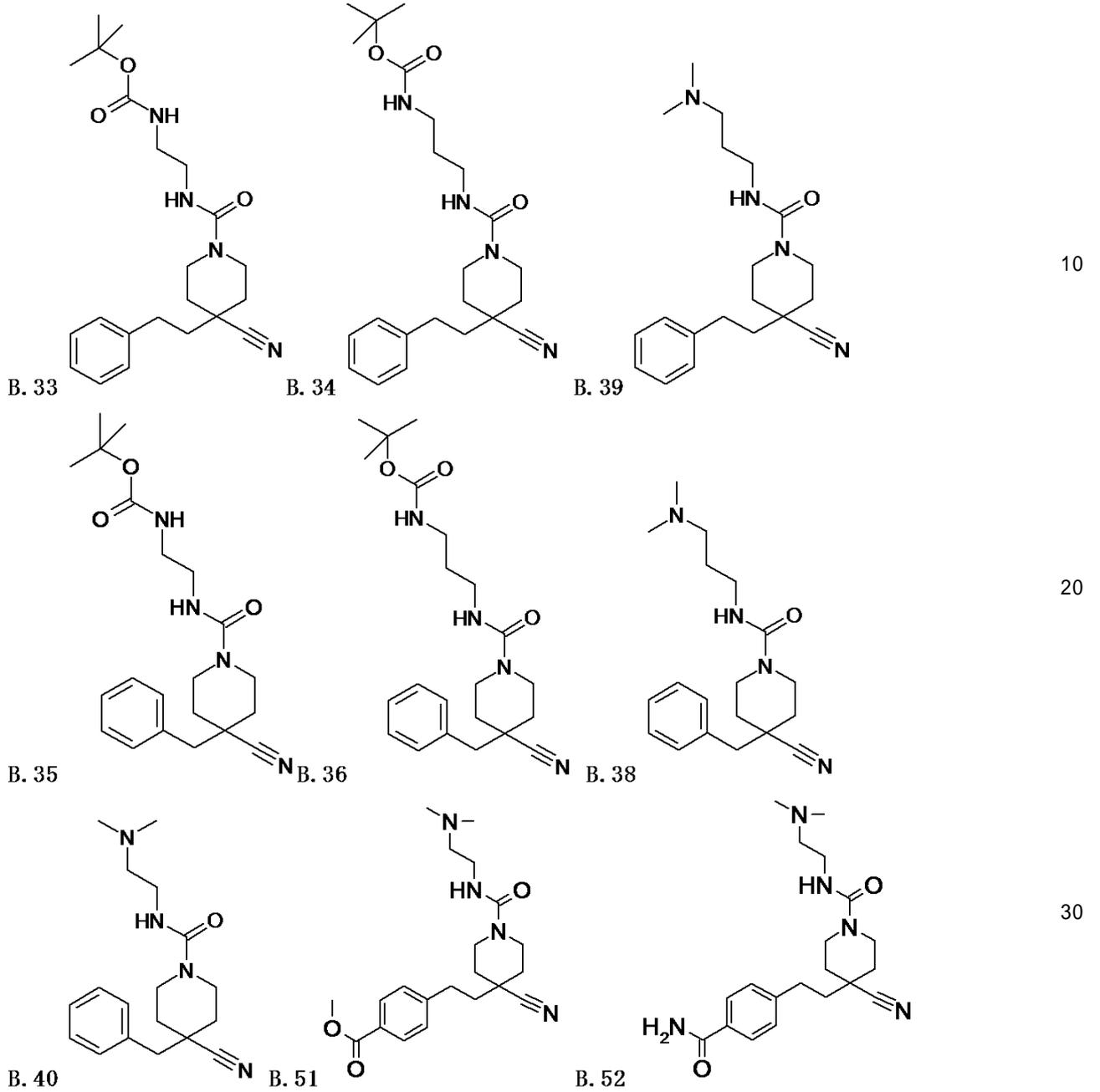
トリエチルアミン0.22 ml をピペリジントリフルオロ酢酸塩C.2 0.34 g、トリホスゲン 0.32 g及びジクロロメタン5 mlの混合物に徐々に添加する。その混合物を室温で4時間攪拌し、N,N-ジメチル-エチレンジアミン17 ml を添加し、その反応混合物を室温で一夜攪拌する。その反応混合物を減圧で濃縮し、DMF、メタノール及びTFAの混合物を添加し、得られる混合物を濾過し、分取逆相HPLCにより精製する。生成物を含む画分を溜め、蒸発させる。得られる残渣をジクロロメタンに吸収させ、4N NaOH 溶液を添加する。有機相を相分離機カートリッジにより分離する。蒸発させて中間体B.10 0.22 g を得る。ESI-MS m/z: 329.

## 【0080】

B.33、B.34、B.39、B.35、B.36、B.38、B.40、B.51、B.52、B.53、B.54、B.55及びB.56

下記の間接体を、中間体B.10について記載されたのと同様の操作を使用し、相当するアミンを使用して得る。

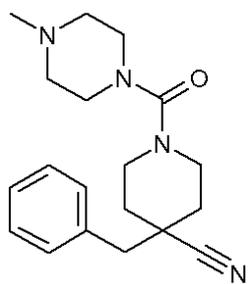
## 【化47】



## 【0081】

B.53

## 【化48】



THF 5 ml中の1,1'-カルボニルジ(1,2,4-トリアゾール) 0.75 gの懸濁液に、THF 5 mlに溶解された1-メチルピペラジン0.5 mlの溶液を滴下して添加する。その反応混合物を

室温で40分間攪拌し、次いでTHF 5 ml中の中間体C.2 (遊離塩基として) 0.5 g の溶液を滴下して添加し、その反応混合物を60 で一夜攪拌する。溶媒を蒸発させ、得られた粗生成物をジクロロメタンと水の間で分配し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤: AcOEt/MeOH=80/20) により精製し、分取LC-MS (逆相;NH<sub>4</sub>COOH)により再度精製する。

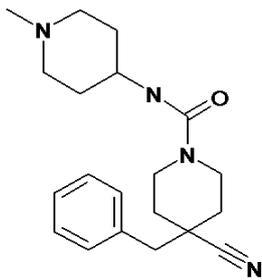
中間体B.53 150 mg を得る。

【 0 0 8 2 】

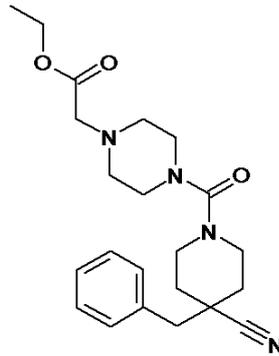
B.54及びB.55

下記の間体を、中間体B.53について記載されたのと同様の操作を使用し、相当するアミンを使用して得る。

【化 4 9】



B.54

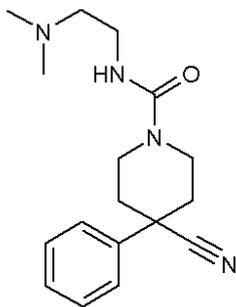


B.55

【 0 0 8 3 】

B.56

【化 5 0】



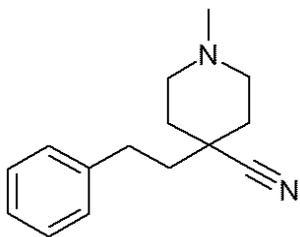
B.56

B.56をB.53の調製と同様の操作に従って市販の4-シアノ-4-フェニルピペリジン及びN,N-ジメチルエチレンジアミンから出発して調製する。

【 0 0 8 4 】

B.3

【化 5 1】



B.3

中間体B.3 をTHF 中でホルムアルデヒド及びNaCNBH<sub>3</sub> による中間体C.2 の還元アミノ化により調製する。

【 0 0 8 5 】

10

20

30

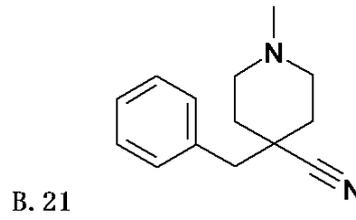
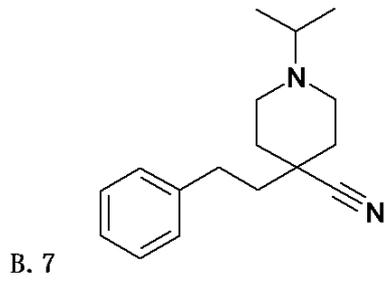
40

50

B.7 及びB.21

下記の間体を、中間体B.3 について記載されたのと同様の操作を使用し、相当するカルボニル化合物を利用して得る。

【化52】

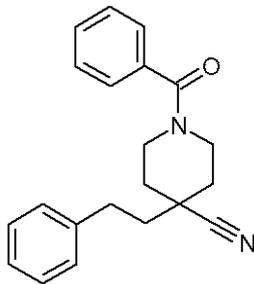


10

【0086】

B.5

【化53】



B.5

20

中間体B.5 をジクロロメタン中で塩化ベンゾイル及びトリエチルアミンによる中間体C.2 のアシル化により調製する。

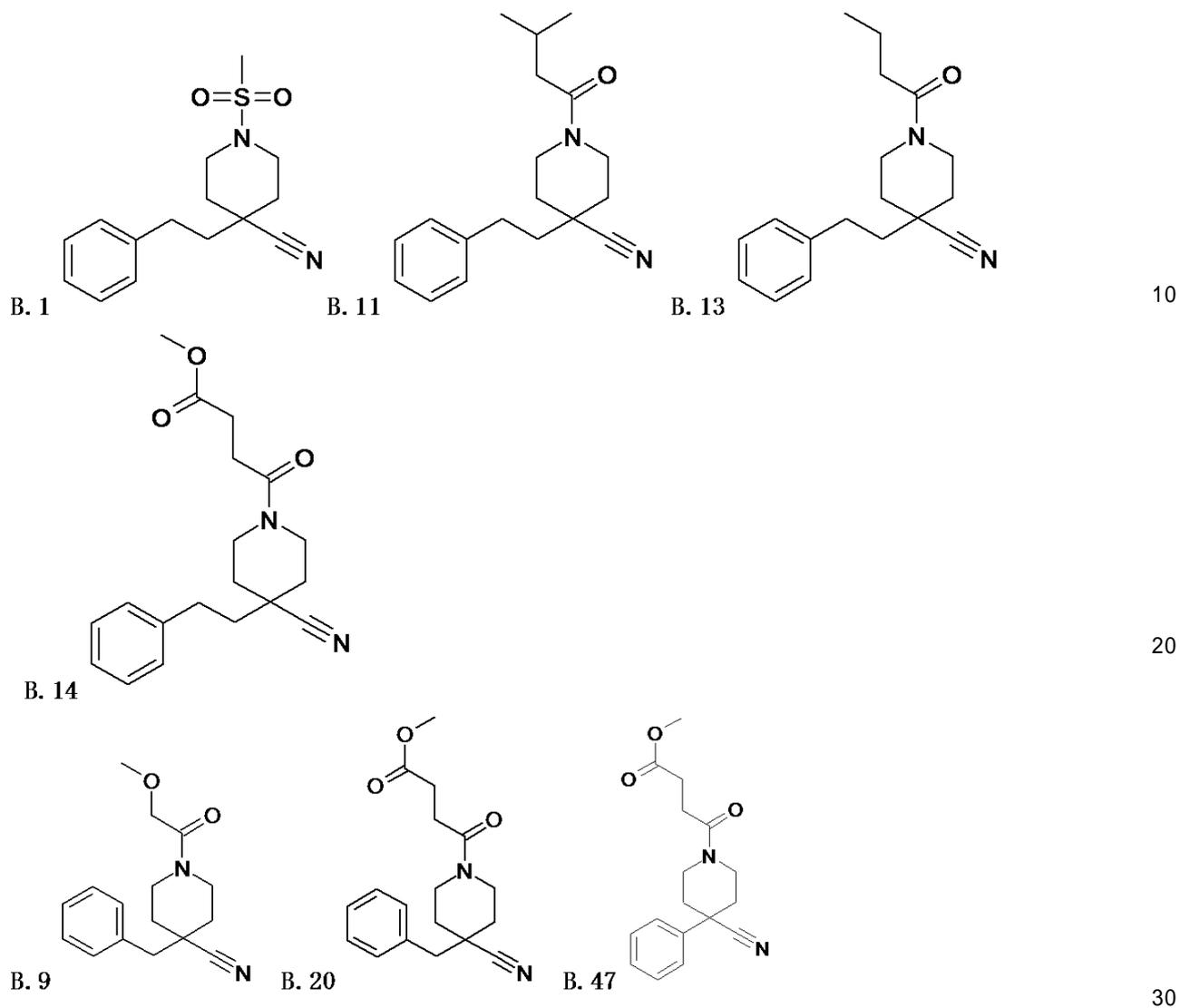
【0087】

B.1、B.11、B.13、B.14、B.9、B.20及びB.47

下記の間体を、中間体B.5 について記載されたのと同様の操作を使用し、相当する酸塩化物を使用して得る。

30

## 【化54】



## 【0088】

B.22

## 【化55】



B.22

無水THF 50 ml 中の中間体C.2 1.07g、N-BOC-ベータアラニン1.42g、EDCI 2.5 gの混合物にトリエチルアミン4.90 ml 及びDMAP 0.1 gを添加する。その反応混合物を室温で一晩攪拌する。水を添加し、その混合物を濃縮し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl 水溶液及び食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮する。残留粗生成物をFCにより精製して中間体B.22を得る。

## 【0089】

10

20

30

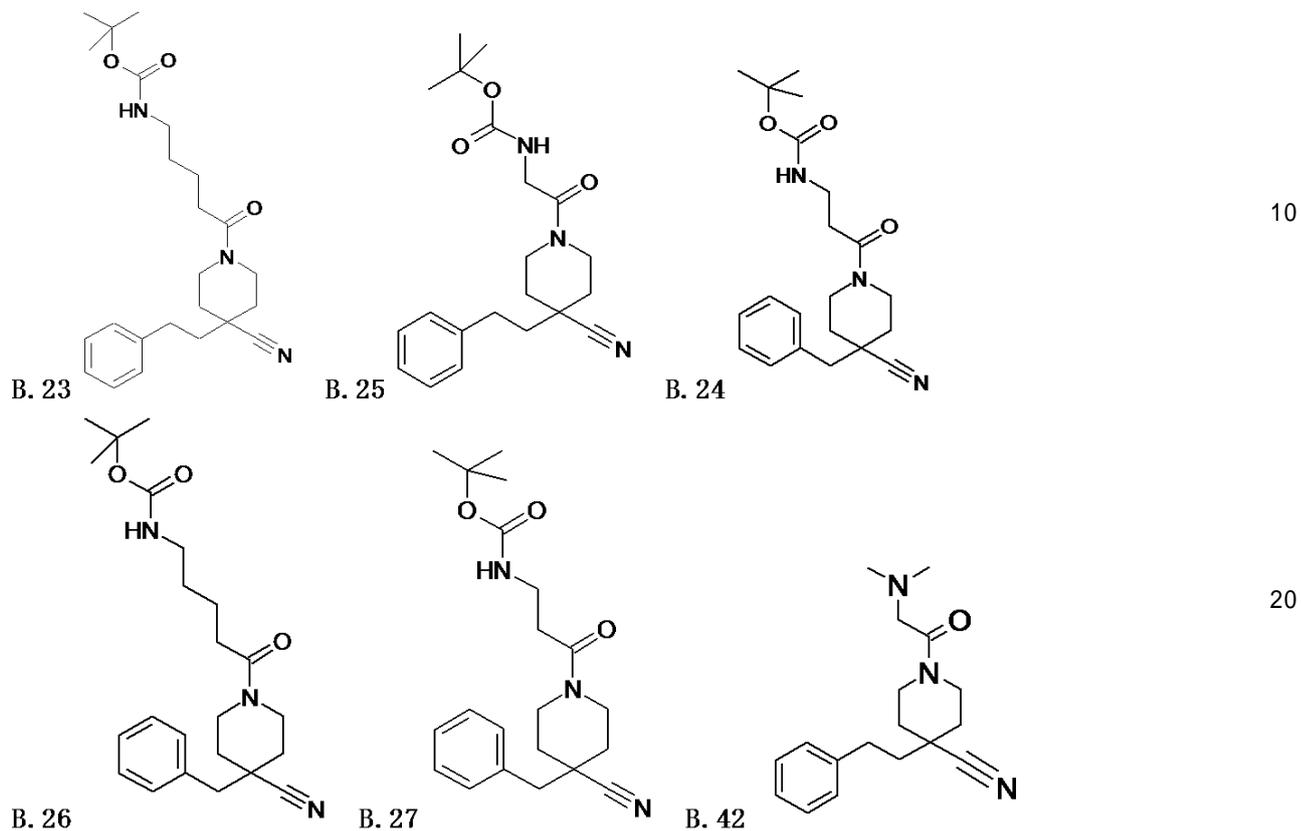
40

50

B.23、B.25、B.24、B.26、B.27、B.46及びB.42

下記の間体を、中間体B.22について記載されたのと同様の操作を使用し、相当する酸を使用して得る。

【化56】



【0090】

【化57】



B.46 (出発物質: 3-カルボキシ-プロピル-トリメチル-アンモニウムクリリド)

【0091】

B.6

【化58】



## B.6

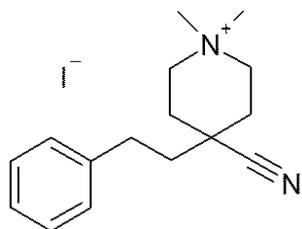
中間体B.6 をアセトニトリル中で臭化ベンジル及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>による中間体C.2 のアルキル化により調製する。

【0092】

## B.15

下記の操作を使用して中間体B.15を得た。

【化59】



10

## B.15

C.2 0.1 g をアセトン5 ml及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.1 g に溶解し、続いてヨウ化メチルを室温で滴下して添加した。得られる反応混合物を16時間攪拌した。次いでその反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水続いて食塩水で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製し、シリカゲルカラムで18% 酢酸エチル/石油エーテルで溶離した。

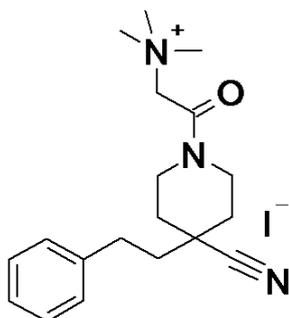
20

【0093】

## B.50

下記の間接体を、中間体B.15について記載されたのと同様の操作を使用し、ヨウ化メチルを使用して得る。

【化60】



30

## B.50

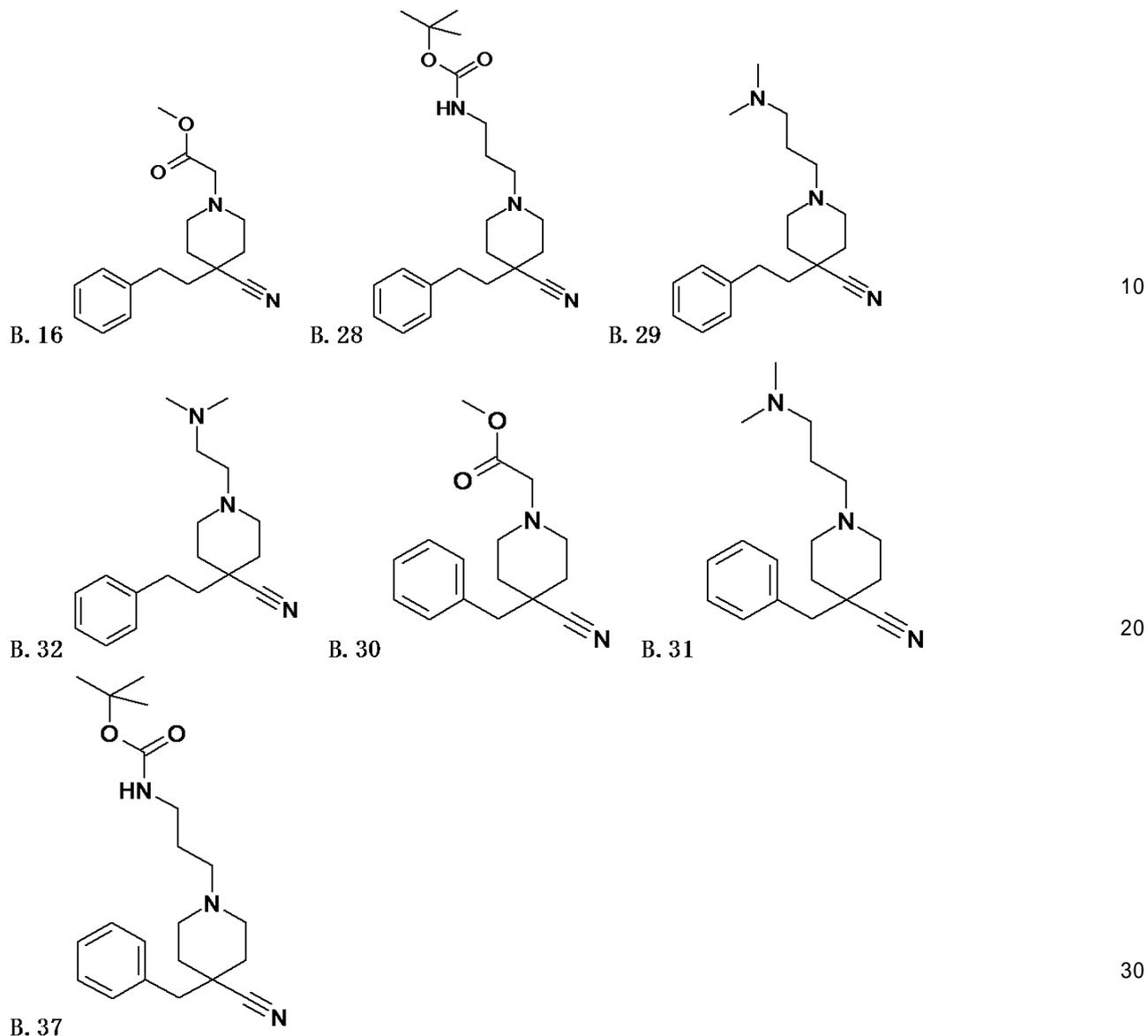
【0094】

## B.16、B.28、B.29、B.30、B.31、B.32及びB.37

下記の間接体を、中間体B.6 について記載されたのと同様の操作を使用し、相当するアミン及びアルキル化剤としての相当するアルキルハライド、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 及びアセトンを使用して得る。

40

## 【化61】



【0095】

A.2

【化62】



A.2

ニトリルB.2 1.83 g、ラネーニッケル0.40 g 及びアンモニアのメタノール溶液40 ml の懸濁液を室温で23時間にわたって3バールのH<sub>2</sub>で水素化する。不完全な変換の場合には、追加の触媒及び溶媒を添加し、水素化を50 で5時間続ける。触媒を濾過により除去し、濾液を蒸発させて中間体A.2 1.95 gを得る。ESI-MS m/z: 304

【0096】

10

20

30

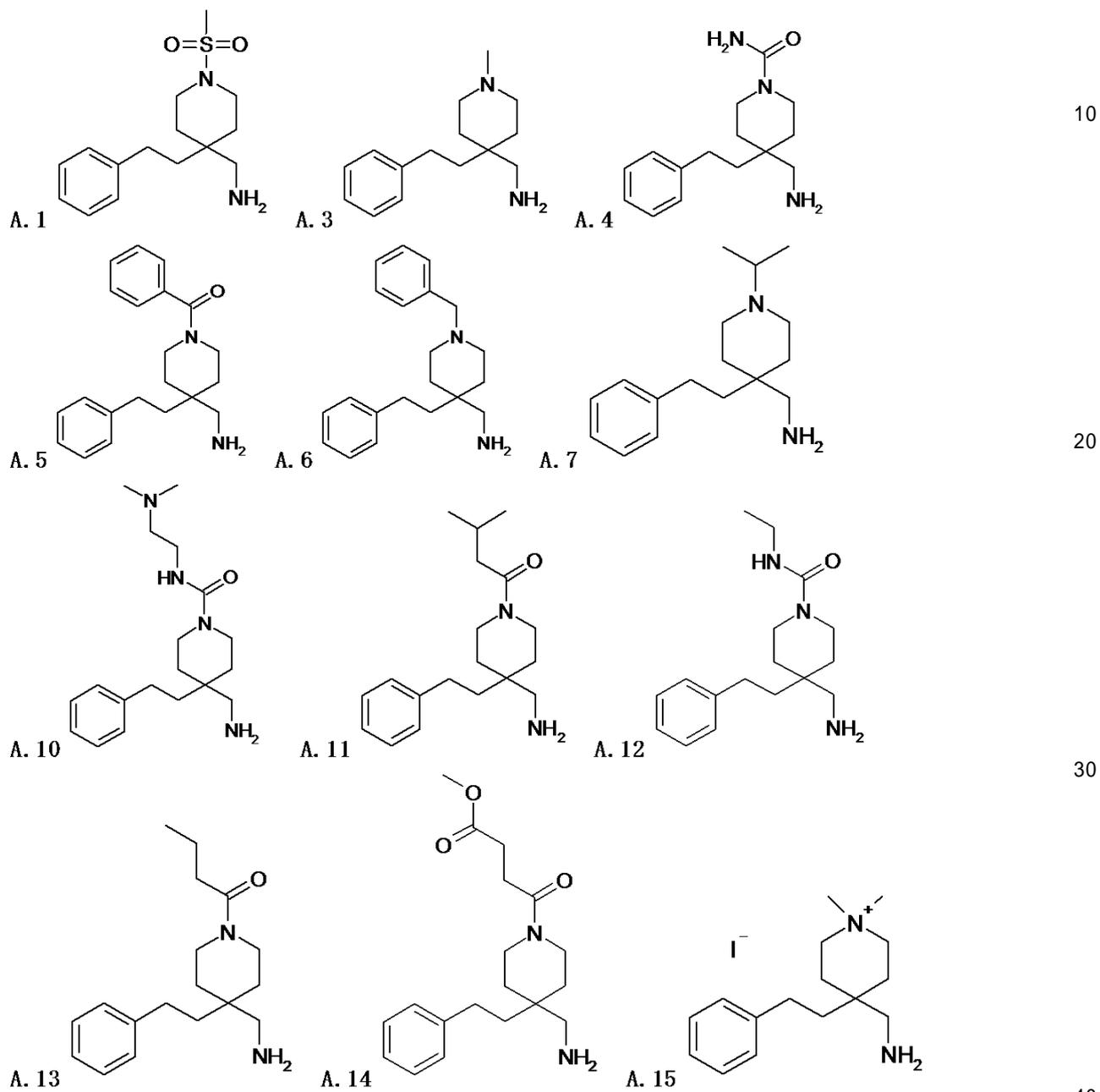
40

50

A.1、A.3、A.4、A.5、A.6、A.7、A.10、A.11、A.12、A.13、A.14、A.15、A.16、A.17、A.18、A.19、A.22、A.23、A.25、A.28、A.29、A.32、A.33、A.34、A.39、A.48、A.51、A.52、A.53、A.54、A.55、A.56及びA.57

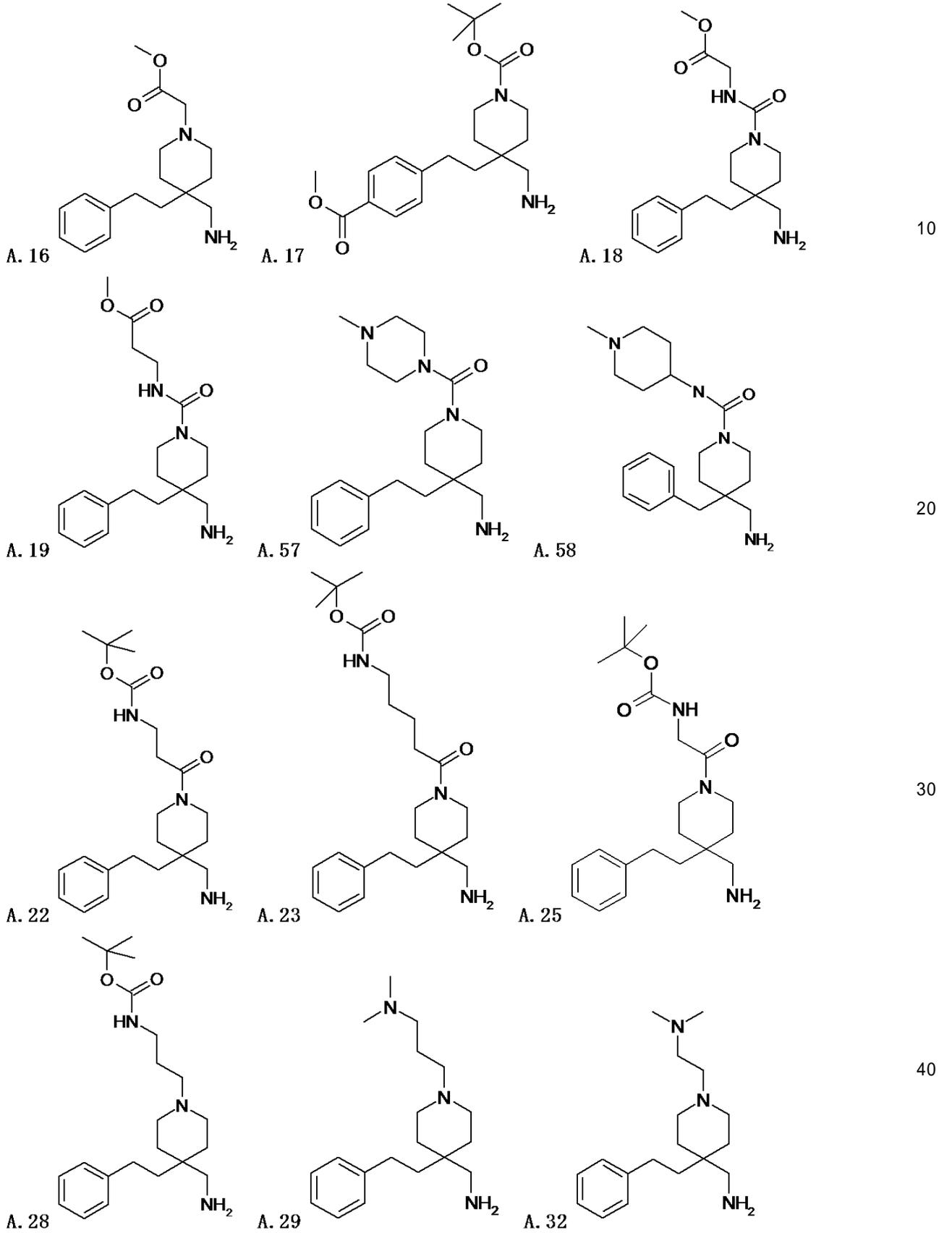
下記の間体を、中間体A.2 について記載されたのと同様の操作を使用して相当するニトリルから得る。

【化63】



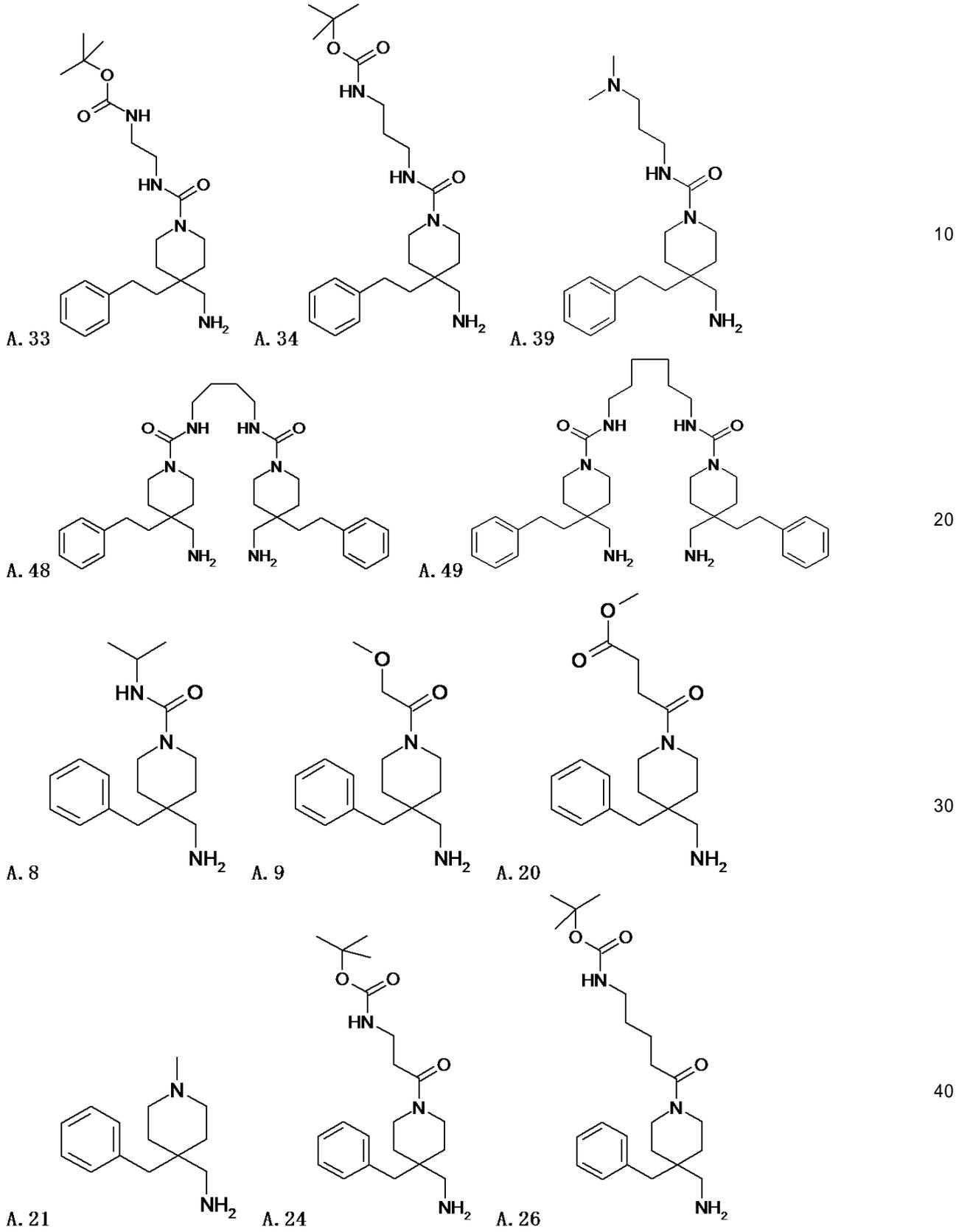
【0097】

【化 6 4】



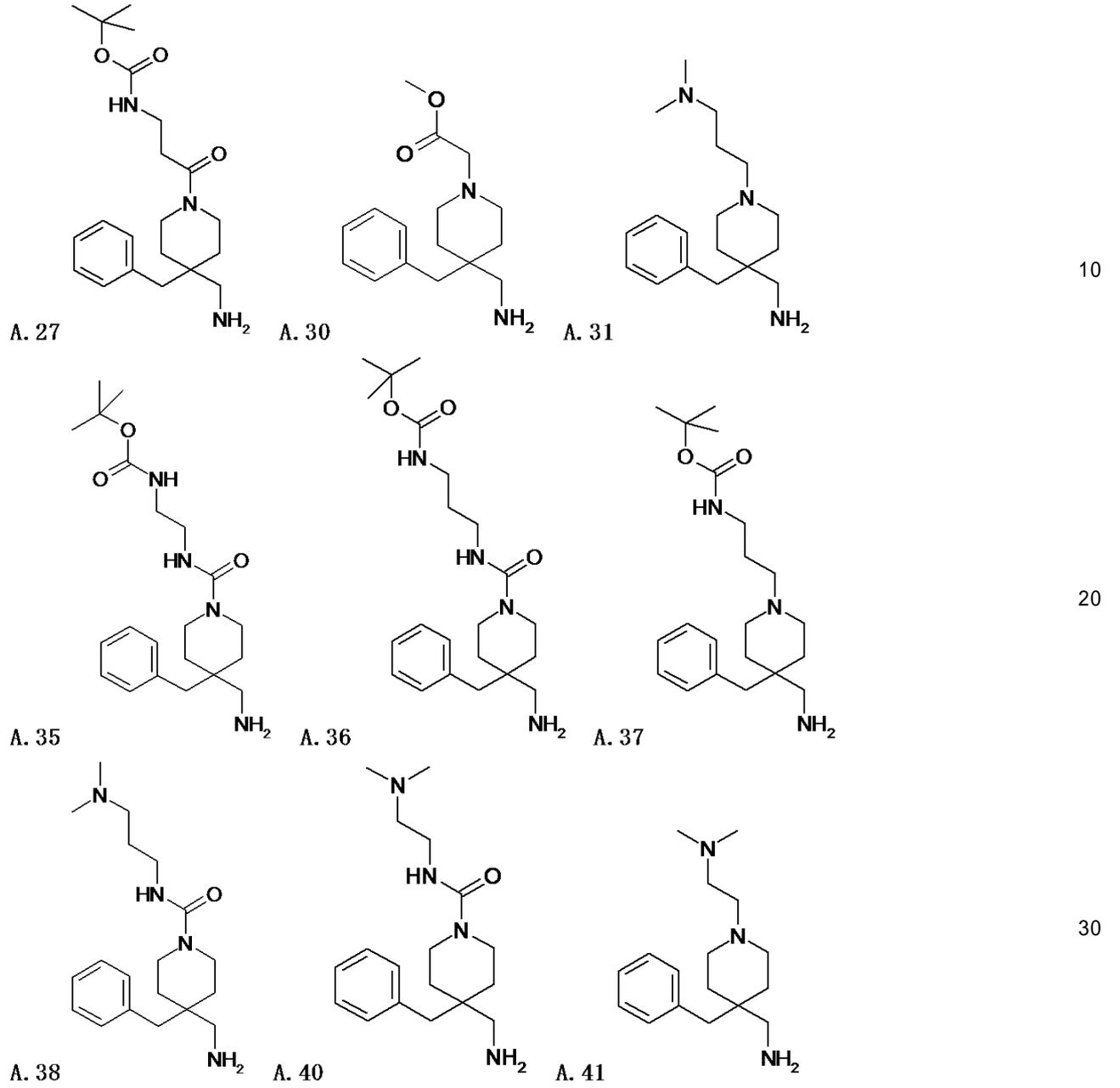
【 0 0 9 8 】

【化 6 5】



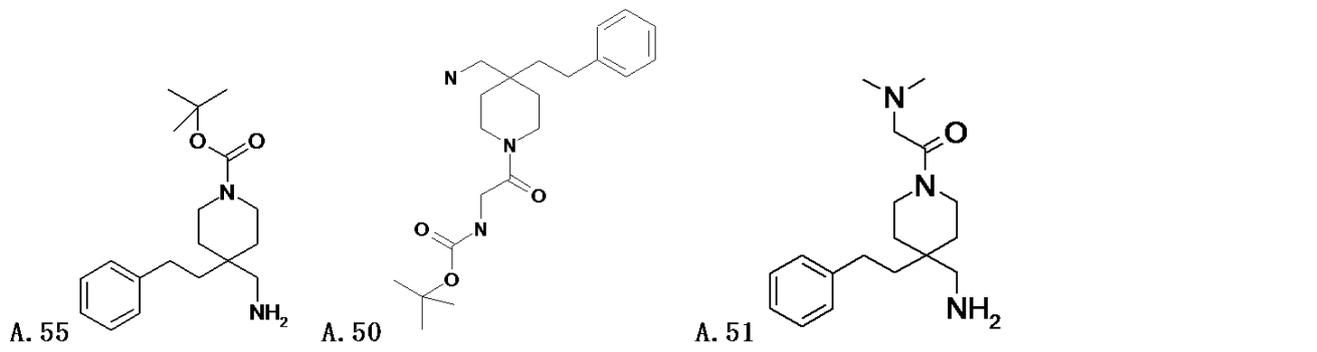
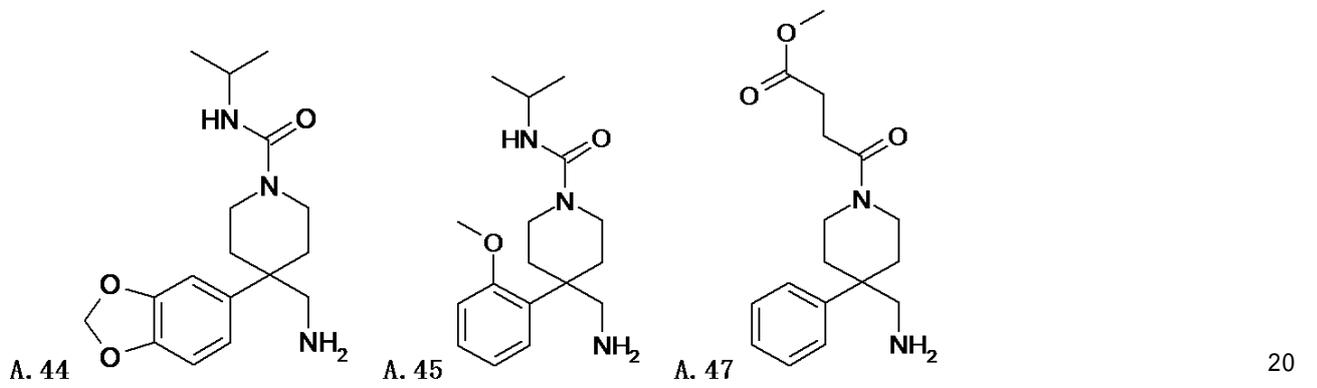
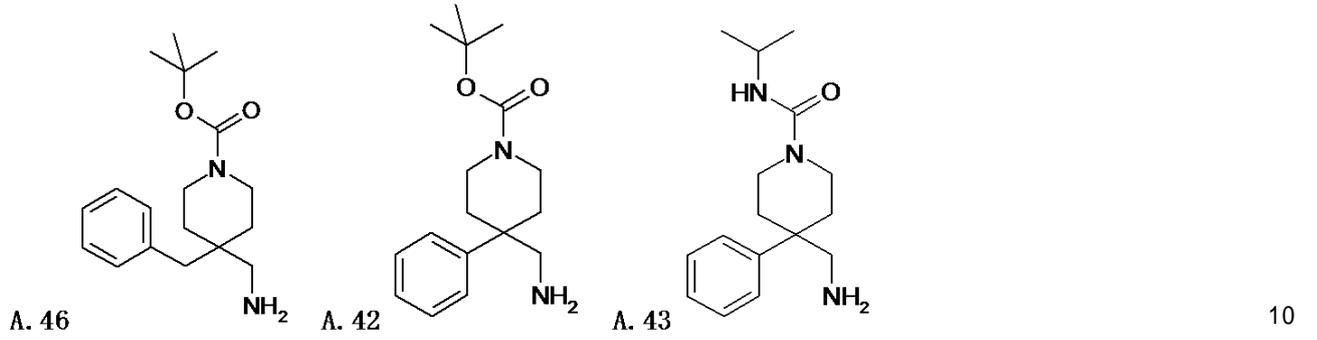
【 0 0 9 9 】

【化 6 6】



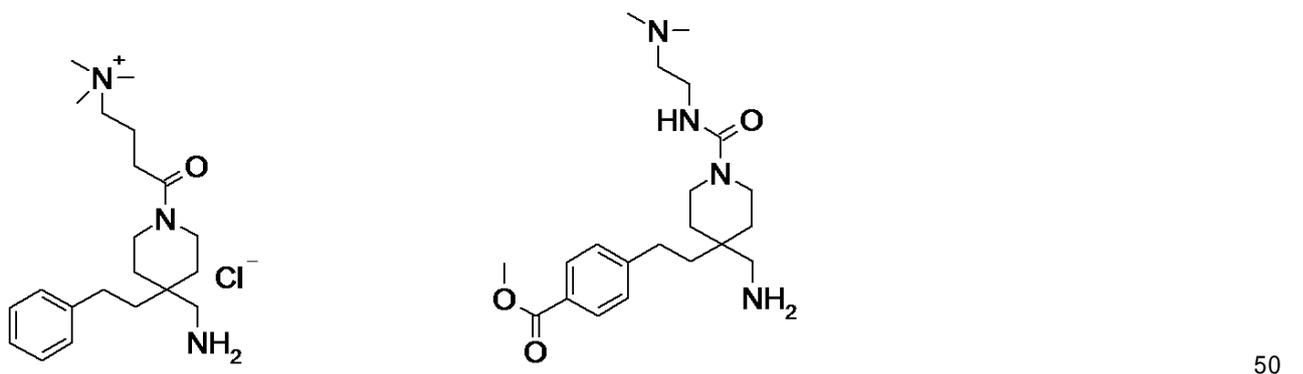
【 0 1 0 0 】

【化67】



【0101】

【化68】



10

20

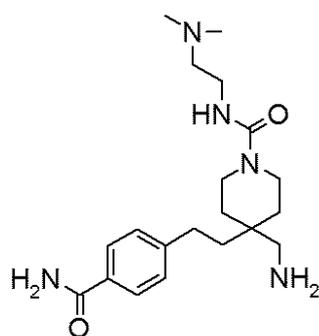
30

40

50

A.53 (出発物質: B.46) A.54 (出発物質: B.51)

【化69】



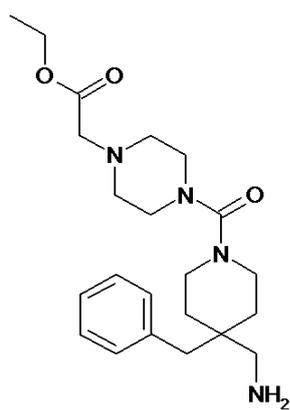
10

A.56 (出発物質: B.52)

【0102】

A.59

【化70】



A. 59

20

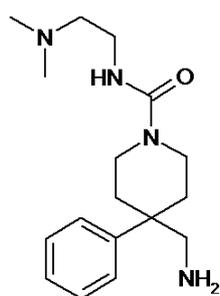
THF 3 ml 中の中間体B.55 50 mgの溶液に、ボランテトラヒドロフラン錯体0.1 mlを滴下して添加する。その反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで40℃で3時間攪拌する。ボランテトラヒドロフラン錯体0.1 mlを再度添加し、その反応混合物を50℃で一夜攪拌する。その反応混合物をジクロロメタンと水の間に分配し、有機相を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、相分離機で乾燥させ、真空で濃縮して中間体A.59 42 mgを得る。

30

【0103】

A.60

【化71】



A. 60

40

【0104】

-78℃で攪拌されたTHF 20 ml 中の中間体B.56 1 gの溶液に、THF 中の水素化リチウムアルミニウムの2M溶液1.2 mlを滴下して添加する。その混合物を室温に到達させ、一夜攪拌する。溶媒を濃縮し、その反応混合物をジクロロメタンと水の間に分配し、有機相を相分離機で乾燥させ、真空で濃縮して粗生成物500 mgを得る。この粗生成物200 mgを分取LC-MS (逆相;NH<sub>4</sub>COOH)により精製する。純粋な中間体A.60 60 mgを得る。

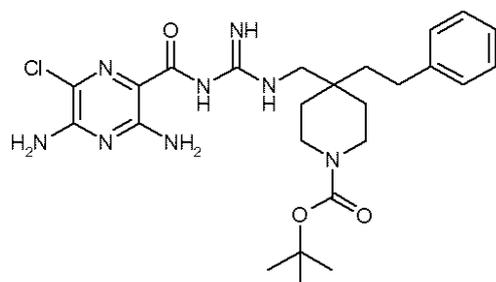
【0105】

50

## 7.2 実施例の合成

## 実施例 1

4-[N'-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-グアニジノメチル]-4-フェネチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル  
【化72】



10

1

アセトニトリル2 ml中の4-アミノメチル-4-フェネチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (A.55) 80 mg (0,3 ミリモル) 及び1-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-2-メチル-イソチオ尿素 (中間体 C.61) 104 mg (0,3 ミリモル) の混合物を70 で48時間攪拌する。次いでその反応混合物を減圧で濃縮し、残渣を分取逆相HPLC (アセトニトリル及び水+ 0.2% トリフルオロ酢酸の勾配、25 )により精製する。標題化合物を含む画分を減圧で濃縮した。

20

収量: 116 mg.

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 531$

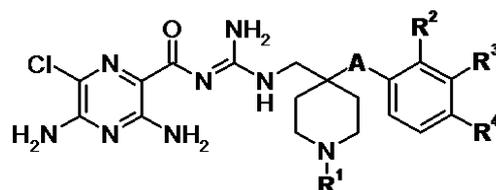
保持時間 HPLC: 2,51分 (方法 M1).

【0106】

下記の化合物を示された出発物質から調製する。

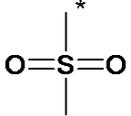
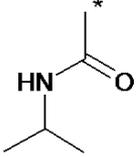
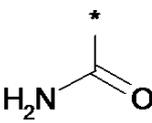
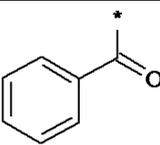
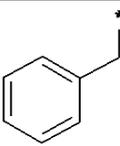
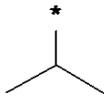
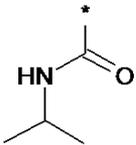
表1:

【化73】



30

【表 1】

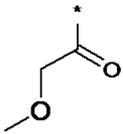
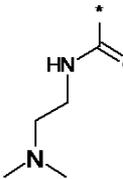
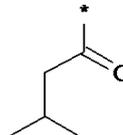
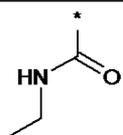
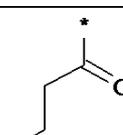
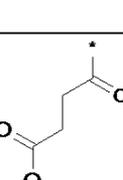
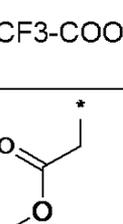
実施例	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	出発物質	IC50 [ $\mu$ M]	ESI+ (M+H) <sup>+</sup>	保持時間 [分]	HPLC 方法
1. 1	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 1	0, 034	509	1, 21	M2
1. 2	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 2	0, 008	516	1, 28	M2
1. 3	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 3	0, 033	445	1, 67	M1
1. 4	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 4	0, 027	474	1, 21	M2
1. 5	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 5	0, 034	535	2, 23	M1
1. 6	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 6	0, 040	521	1, 90	M2
1. 7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 7	0, 063	473	0, 95	M2
1. 8	CH <sub>2</sub>		H	H	H	A. 8	0, 017	502	1, 25	M2

10

20

30

40

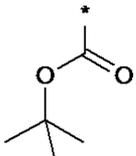
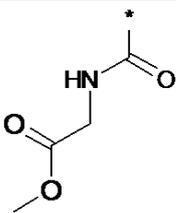
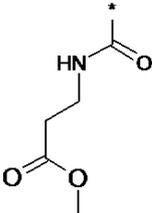
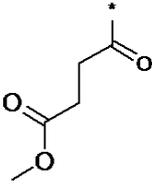
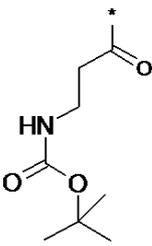
1. 9	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 9	0, 011	503	1, 41	M2
1. 10	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 10	0, 036	545	1. 42	M4
1. 11	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 11	0, 017	515	1, 49	M2
1. 12	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 12	0, 012	502	1, 30	M2
1. 13	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 13	0, 013	501	1, 36	M2
1. 14	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 14	0, 020	545	1, 23	M2
1. 15	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	 CF <sub>3</sub> -COO-	H	H	H	A. 15	0, 091	459 (M <sup>+</sup> )	1, 05	M2
1. 16	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 16	0, 002	503	1, 07	M2

10

20

30

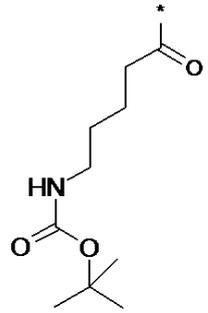
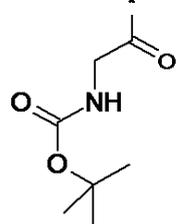
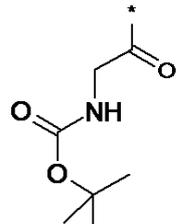
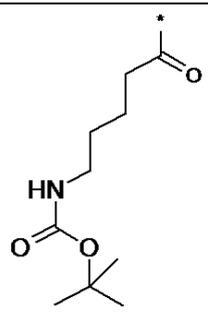
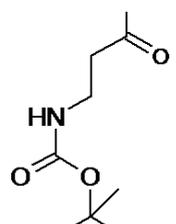
40

1. 17	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	COOMe	A. 17	0, 056	589		
1. 18	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 18	0, 028	546	1, 30	M2
1. 19	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 19	0, 024	560	1, 33	M2
1. 20	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 20	0, 075	531	1, 04	M6
1. 21	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 21	0, 089	431		
1. 22	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 22	0, 037	602	1, 26	M7

10

20

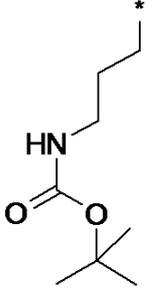
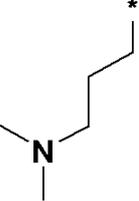
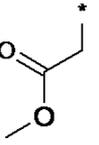
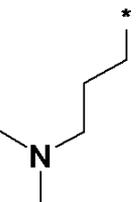
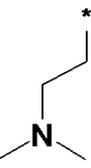
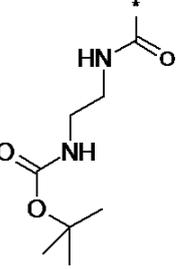
30

1. 23	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 23	0, 026	502	1, 19	M6
1. 24	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 24	0, 027	574	1, 19	M8
1. 25	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 25	0, 018	588	1, 27	M7
1. 26	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 26	0, 019	616	1, 27	M7
1. 27	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 27	0, 033	588	1, 24	M7

10

20

30

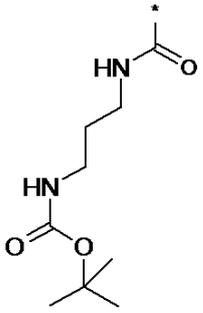
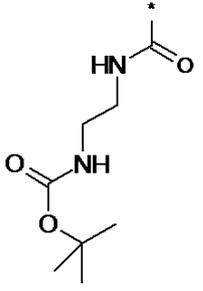
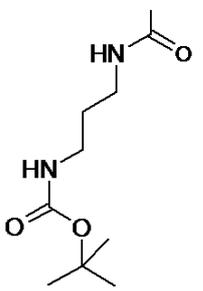
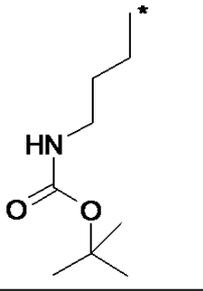
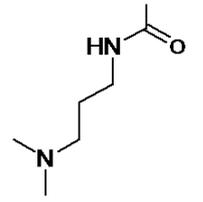
1. 28	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 28	0, 036	588	1. 08	M7
1. 29	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 29	0, 086	516	0. 90	M7
1. 30	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 30	0, 070	489	1. 13	M8
1. 31	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 31	0, 287	502	0. 87	M7
1. 32	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 32	0, 046	502	0. 90	M7
1. 33	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 33	0, 007	617	1. 14	M6

10

20

30

40

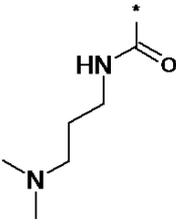
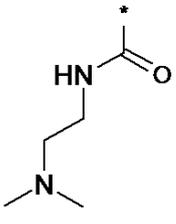
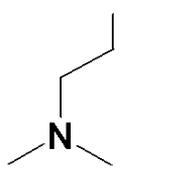
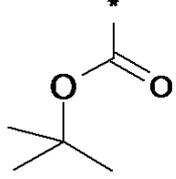
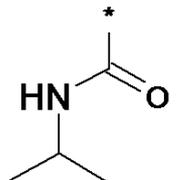
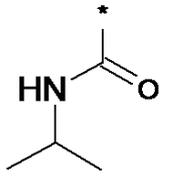
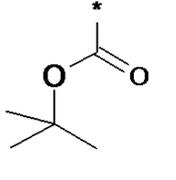
1. 34	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 34	0, 010	631	1. 18	M6
1. 35	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 35	0, 011	603	1. 65	M5
1. 36	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 36	0, 018	617	1. 68	M5
1. 37	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 37	0, 064	574	1. 42	M5
1. 38	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 38	0, 042	545	1. 38	M4

10

20

30

40

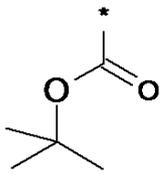
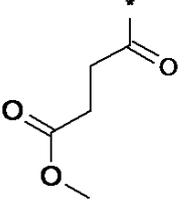
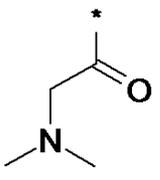
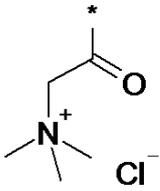
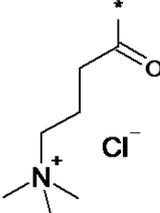
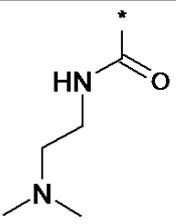
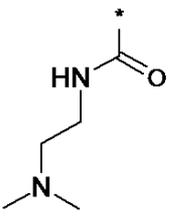
1.39	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 39	0,023	559	1.44	M4
1.40	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 40	0,029	531	1.35	M5
1.41	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 41	0,091	488	1.20	M5
1.42	結合		H	H	H	A. 42	0,025	503	2,28	M1
1.43	結合		H	H	H	A. 43	0,041	488	1,52	M3
1.44	結合		H	-O-CH <sub>2</sub> -O-		A. 44	0,046	532	1,56	M3
1.45	結合		O-Me	H	H	A. 45	0,066	533	1,78	M3

10

20

30

40

1. 46	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 46	0, 061	517	1, 83	M3
1. 47	結合		H	H	H	A. 47	0, 029	517	1, 000	M6
1. 48	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 51	0, 13	516	1, 0	M7
1. 49	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 52	0, 022	530	1, 01	M7
1. 50	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 53	0, 015	558	1, 50	M5
1. 51	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	COOMe	A. 54				
1. 52	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	CONH2	A. 56				

10

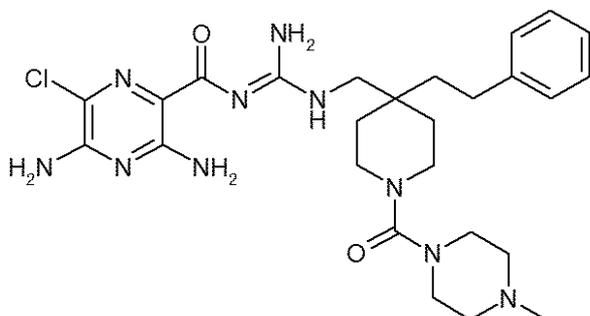
20

30

40

【 0 1 0 7 】  
 実施例 1.53

## 【化74】



10

DMF 2.5 ml 中の中間体 A.57 140 mg (0.36 ミリモル) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.13 ml を添加する。その反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで 1-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-2-メチル-イソチオ尿素 85 mg (0.33 ミリモル) を添加する。その反応混合物を 70 °C で 3 時間加熱する。

溶媒を除去し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (不純物を除去するための第一の溶離剤: AcOEt/MeOH=90/10; 所望の生成物を得るための第二の溶離剤 ジクロロメタン/MeOH/NH<sub>3</sub> 90/10/0.1 から 50/50/0.1 まで) により精製する。

収量: 55 mg.

IC<sub>50</sub> [μM] = 0.014

ESI 質量スペクトル: [M+H]<sup>+</sup> = 557

20

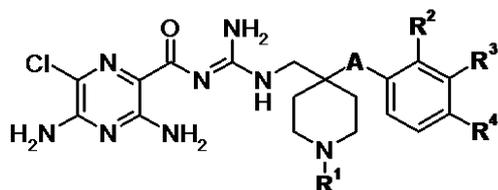
保持時間 HPLC: 5.60 分 (方法 M9).

## 【0108】

下記の化合物を示された出発物質から調製する。

表 1.1:

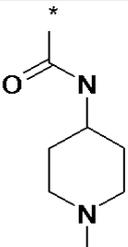
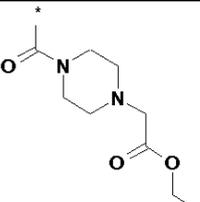
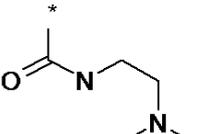
## 【化75】



30

## 【0109】

【表 2】

実施例	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	出発物質	IC50 [ $\mu$ M]	ESI+ (M+H) <sup>+</sup>	保持時間 [分]	HPLC 方法
1.54	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 58	0.046	571	5.38	M10
1.55	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	A. 59	n. a.	629	3.52	M11
1.56	結合		H	H	H	A. 60	n. a.	517	3.08	M11

10

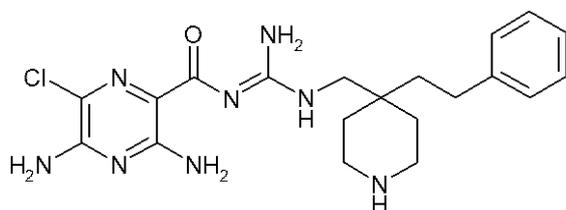
20

## 【0110】

## 実施例 2

N-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-N'-(4-フェネチル-ピペリジン-4-イルメチル-グアニジン

## 【化76】



30

2

ジクロロメタン1 ml中の4-[N'-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-グアニジノメチル]-4-フェネチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (実施例 1) 50 mg (0,3 ミリモル) の混合物を室温で2時間にわたってトリフルオロ酢酸250  $\mu$ l とともに攪拌する。次いでその反応混合物を減圧で濃縮する。

40

収量: 40 mg.

ESI 質量スペクトル: [M+H]<sup>+</sup> = 431

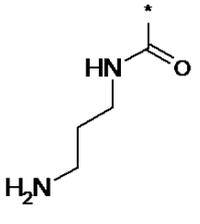
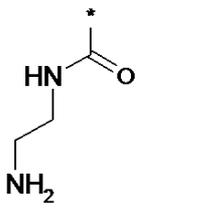
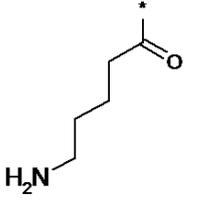
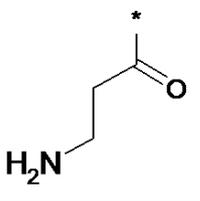
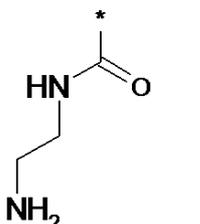
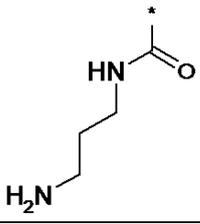
保持時間 HPLC: 1,78分 (方法 M1).

## 【0111】

下記の化合物を示された出発物質から調製する。

表2:



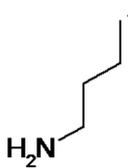
2.6	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	1.34	0,028	531	1.57	M4
2.7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	1.33	0,016	517	1.56	M4
2.8	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	1.26	0,061	516	0.97	M7
2.9	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	1.27	0,093	488	0.96	M7
2.10	結合	H	O- Me	H	H	1.45	0,200	433	1,26	M3
2.11	-CH <sub>2</sub> -	H	H	H	H	1.46	0,055	417	1,31	M3
2.12	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	1.35	0,017	503	0,93	M6
2.13	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	1.36	0,025	517	0,93	M6

10

20

30

40

2.14	-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	1.37	0, 12	474	0, 85	M6
------	--------------------	---	---	---	---	------	-------	-----	-------	----

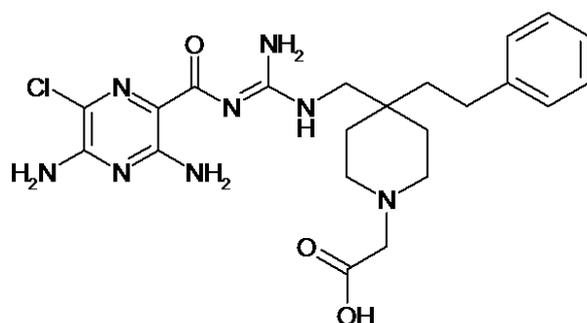
## 【 0 1 1 3 】

## 実施例 3

(4-(N'-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-グアニジノメチル]-4-フェネチル-ピペリジン-1-イル) 酢酸

10

## 【化78】



20

3

メタノール5 ml及び4N NaOH 235  $\mu$ l 中の{4-[N'-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-グアニジノメチル]-4-フェネチル-ピペリジン-1-イル}-酢酸メチルエステル (実施例 1.16) 145 mg (0,23 ミリモル) の混合物を50 で1時間攪拌する。次いでその溶液を4N HCl 470  $\mu$ l で酸性にし、減圧で濃縮する。残渣を分取逆相HPLC (アセトニトリル及び水+ 0.2% トリフルオロ酢酸の勾配、25 )により精製する。標題化合物を含む画分を減圧で濃縮した。

収量: 35 mg.

ESI 質量スペクトル: [M+H]<sup>+</sup> = 489

30

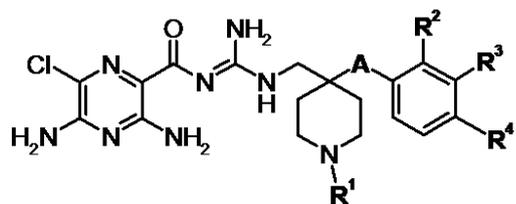
保持時間 HPLC: 1,33 分 (方法 M2)

## 【 0 1 1 4 】

下記の化合物を示された出発物質から調製する。

表3:

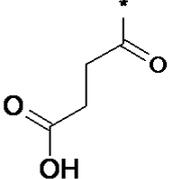
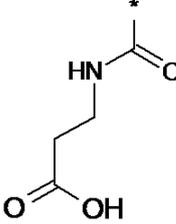
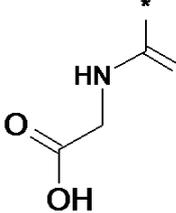
## 【化79】



40

## 【 0 1 1 5 】

【表 4】

実施例	A	R1	R2	R3	R4	出発物質	[ $\mu$ M]	ESI+ (M+H) <sup>+</sup> IC50	保持時間[分]	方法 HPLC
3.1	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	1.14	0,040	531	1,21	M2
3.2	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	1.19	0,149	546	1,43	M2
3.3	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	1.18	0,0101	532	1,27	M2

10

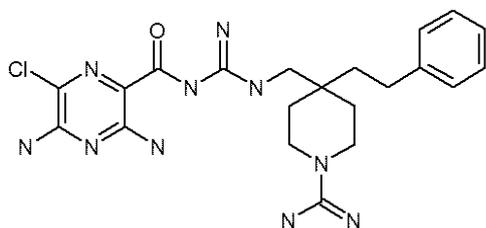
20

## 【0116】

## 実施例 4

4-[N'-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-グアニジノメチル]-4-フェネチル-ピペリジン-1-カルボキシアミジン

## 【化80】



30

DMF 5 ml中のN-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-N'-(4-フェネチル-ピペリジン-4-イルメチル-グアニジン (実施例 2) 70 mg (0,15 ミリモル)、トリエチルアミン124  $\mu$ l及び1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキシアミジン塩酸塩28 mg (0,19 ミリモル)の混合物を70 で2時間攪拌する。次いでメタノール1 mlを添加し、その混合物を分取逆相HPLC (アセトニトリル及び水 + 0.2% トリフルオロ酢酸の勾配、25 )により精製する。標題化合物を含む画分を減圧で濃縮した。

40

収量: 15 mg.

ESI 質量スペクトル: [M+H]<sup>+</sup> = 473

保持時間 HPLC: 0,93分 (方法 M7)

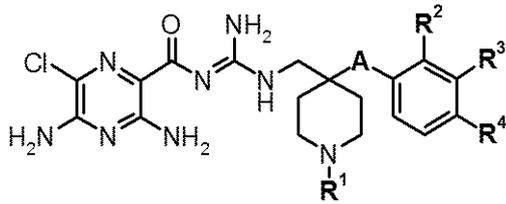
## 【0117】

下記の化合物を示された出発物質から調製する。

表4:

## 【0118】

## 【化 8 1】



## 【 0 1 1 9 】

## 【表 5】

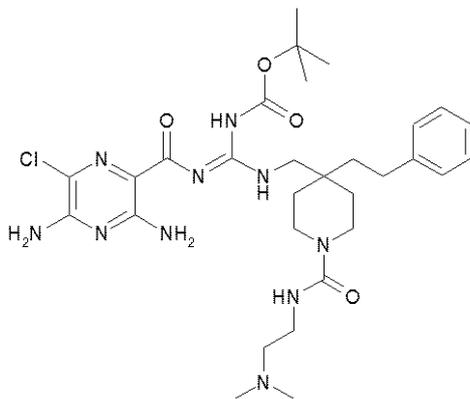
実施例	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	分子量	IC50 [μM]	ESI <sup>+</sup> (M+H) <sup>+</sup>	保持時間[分]	方法 HPLC
4.1	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	2.2	0,012	544	1.01	M7
4.2	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	2.3	0,018	570 (M-H) <sup>-</sup>	1.51	M4

## 【 0 1 2 0 】

## 実施例 5

(2-((4-[N'-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-グアニジノメチル]-4-フェネチル-ピペリジン-1-カルボニル)-アミノ)-エチル)-トリメチル-アンモニウムクロリド

## 【化 8 2】



## 実施例5.A

4-[N'-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-グアニジノメチル]-4-フェネチル-ピペリジン-1-カルボン酸 (2-ジメチルアミノ-エチル)-アミド (実施例 1.40) 1.55 g、トリエチルアミン0.9 ml及びBOC 酸無水物1.1 gをTHF 50 ml に溶解し、一夜撹拌した。有機層を分離し、減圧で濃縮する。

10

20

30

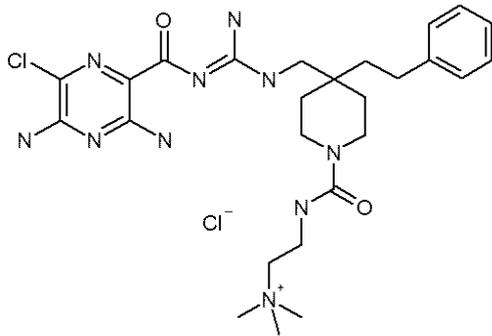
40

50

収量: 1.3 g

【 0 1 2 1 】

【 化 8 3 】



5

アセトン10 ml 中の実施例5.A 1.3 g 及びヨウ化メチル200  $\mu$ lの混合物を室温で一晩攪拌する。次いでその反応混合物を減圧で濃縮し、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸の50%溶液5 mlを添加し、室温で2時間攪拌する。次いでその混合物をメタノール性塩酸とともに同時蒸発させる。残渣を分取逆相HPLC (アセトニトリル及び水 + 0.2% トリフルオロ酢酸の勾配、25 ) により精製する。標題化合物を含む画分を減圧で濃縮し、最後にメタノール性塩酸とともに同時蒸発させた。

収量: 820 mg.

ESI 質量スペクトル:  $[M]^+ = 559$

保持時間 HPLC: 0,97分 (方法 M7)

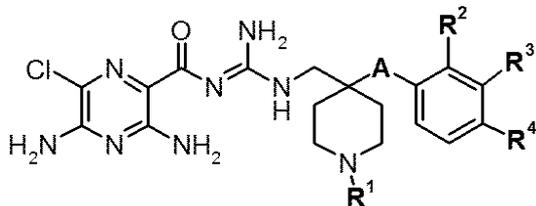
【 0 1 2 2 】

下記の化合物を示された出発物質から調製する。

表5:

【 0 1 2 3 】

【 化 8 4 】



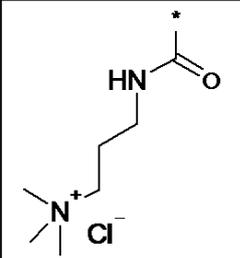
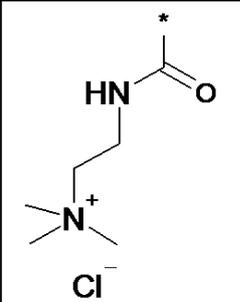
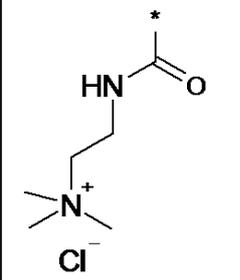
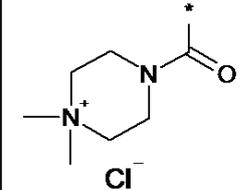
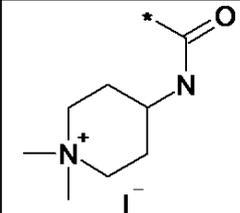
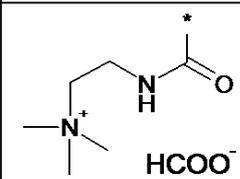
【 0 1 2 4 】

10

20

30

【表 6】

実施例	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	出発物質	IC50 [ $\mu$ M]	ESI <sup>+</sup> (M+H) <sup>+</sup>	保持時間 [分]	方法 HPLC
5.1	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	1.39	0,027	573 (M <sup>+</sup> )	1,013	M7
5.2	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	COOMe	1.51	0,074	617	1,01	M7
5.3	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	CONH <sub>2</sub>	1.52	0.12	301 (M <sup>++</sup> )	0,80	M7
5.4	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	1.53	0.051	571	2.80	M9
5.5	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	H	H	1.54	0.052	585	3.47	M11
5.6	-		H	H	H	1.56	n. a.	531	4.88	M11

10

20

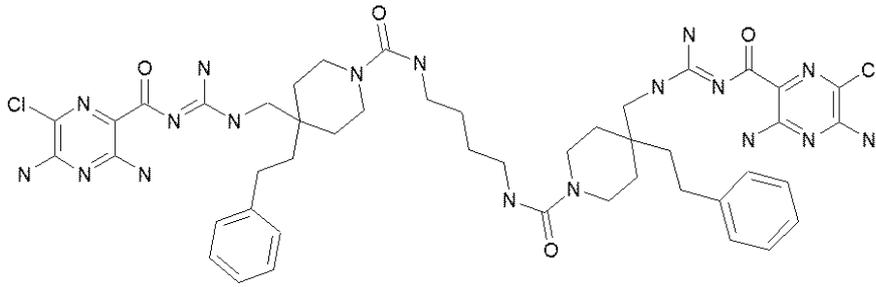
30

40

【 0 1 2 5 】

実施例 6

## 【化 8 5】



THF 25 ml 中のA.48 115 mg 及び1-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-2-メチル-イソチオ尿素104 mg (0.3 ミリモル) の混合物を70 °Cで80時間攪拌する。次いでその反応混合物を減圧で濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン/メタノール+10% アンモニア 9:1から6/4まで) により精製する。標題化合物を含む画分を減圧で濃縮した。

10

収量: 27 mg.

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 1001$

保持時間 HPLC: 1.41分 (方法 M2 ).

## 【 0 1 2 6 】

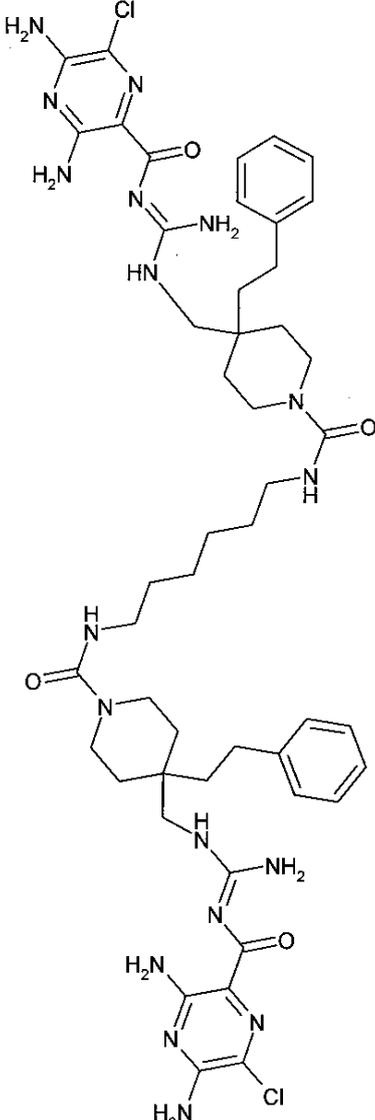
下記の化合物を示された出発物質から調製する。

表6

20

## 【 0 1 2 7 】

【表 7】

実施例	構造	出発物質	IC50 [ $\mu$ M]	ESI+ (M+H) <sup>+</sup>	保持時間 [分]	方法 HPLC
6.1		A. 49	0,097	(M+H)/2+515	1,52	M2

10

20

30

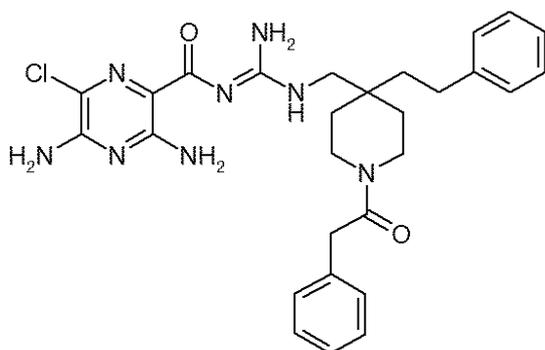
【 0 1 2 8 】

## 実施例 7

N-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-N'-(4-フェネチル-1-フェニルアセチル-ピペリジン-4-イルメチル)-グアニジン

40

## 【化86】



7

ジクロロメタン5 ml中のN-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-N'-(4-フェネチル-ピペリジン-4-イルメチル)-グアニジン (実施例 2) 70 mg (0.14 ミリモル) 及びヒューニッヒ塩基118 μlの混合物にフェンアセチルクロリド27 μM (0,21 ミリモル) を滴下して添加し、室温で一夜攪拌する。次いでその混合物を減圧で濃縮する。残渣を分取逆相HPLC (アセトニトリル及び水 + 0.2% トリフルオロ酢酸の勾配、25 ) により精製する。標題化合物を含む画分を減圧で濃縮した。

収量: 9 mg.

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 549$

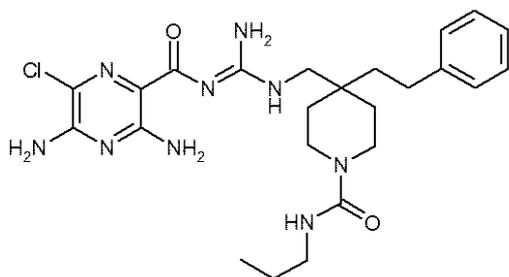
保持時間 HPLC: 1,42分 (方法 M2)

【0129】

## 実施例 8

4-[N'-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-グアニジノメチル]-4-フェネチル-ピペリジン-1-カルボン酸プロピルアミド

【化87】



8

THF 5 ml中のN-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-N'-(4-フェネチル-ピペリジン-4-イルメチル)-グアニジン (実施例 2) 100 mg (0.198 ミリモル) 及びDBU 29 μlの混合物にN-プロピルイソシアネート12 μM (0.2 ミリモル) を滴下して添加し、室温で2時間攪拌する。次いでその混合物を減圧で濃縮する。残渣を分取逆相HPLC (アセトニトリル及び水 + 0.2% トリフルオロ酢酸の勾配、25 ) により精製する。標題化合物

収量: 10 mg.

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 516$

保持時間 HPLC: 2,2 分 (方法 M1)

【0130】

## 実施例 9

N-[1-(2-アミノ-アセチル)-4-フェネチル-ピペリジン-4-イルメチル-N'-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-グアニジン

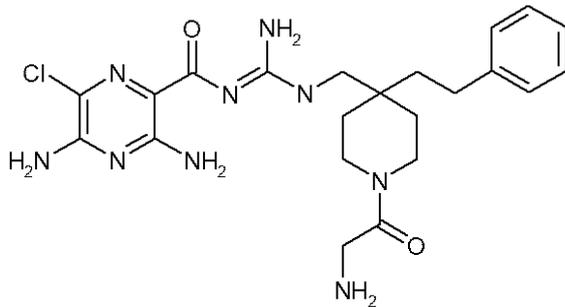
10

20

30

40

## 【化 8 8】



9

テトラヒドロフラン5 ml中の[2-(4-アミノメチル-4-フェネチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (A.50) 130 mg (0,35 ミリモル) 及び1-(3,5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-2-メチル-イソチオ尿素80 mg (0,3 ミリモル) の混合物を70 で一夜攪拌する。次いでその反応混合物を減圧で濃縮し、残渣を分取逆相HPLC (アセトニトリル及び水 + 0.2% トリフルオロ酢酸の勾配、25 ) により精製する。標題化合物を含む画分を減圧で濃縮した。次いで保護基を除去するために残渣をメタノール性塩酸とともに同時蒸発させる。

収量: 37 mg.

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 488$

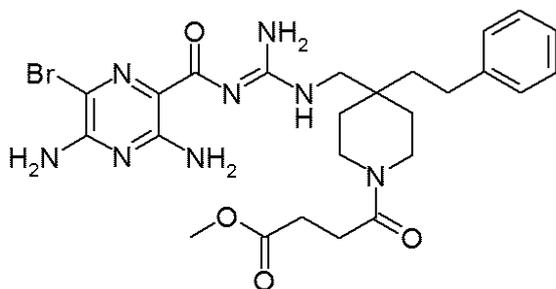
保持時間 HPLC: 1,08分 (方法 M7).

## 【 0 1 3 1】

## 実施例 10

4-{4-[N'-(3,5-ジアミノ-6-プロモ-ピラジン-2-カルボニル)-グアニジノメチル]-4-フェネチル-ピペリジン-1-イル}-4-オキソ-酪酸メチルエステル

## 【化 8 9】



10

## 【 0 1 3 2】

その化合物を実施例 1.14 について記載されたように中間体C.61に代えて3,5-ジアミノ-6-プロモ-N-[(メチルスルファニル)メタンイミドイル]ピラジン-2-カルボキサミド (中間体 C.62)を適用して調製する。

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 589$

保持時間 HPLC: 0.72分 (方法 M12)

IC50 [  $\mu$ M ] = 0.032

## 【 0 1 3 3】

## 実施例 11

4-{4-[N'-(3,5-ジアミノ-6-プロモ-ピラジン-2-カルボニル)-グアニジノメチル]-4-フェネチル-ピペリジン-1-イル}-4-オキソ-酪酸

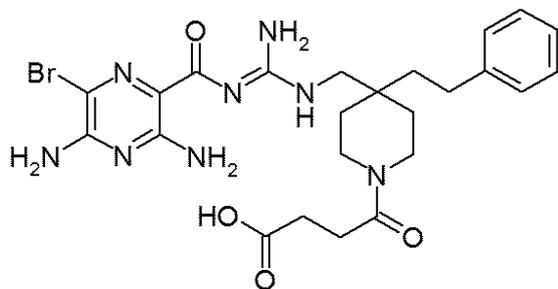
10

20

30

40

## 【化90】



11

10

その化合物を実施例3の合成について記載された操作と同様にして、実施例10を出発物質として適用して調製する。

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 575$

保持時間 HPLC: 0.49分 (方法 M13)

IC50 [ $\mu\text{M}$ ] = 0.502

## 【0134】

## 8. 分析方法

HPLC/MS 方法

方法: M1

ウォーターズ ZQ2000; ウォーターズ 1515 ポンプ, ウォーターズ PDA 996 検出器, ウォーターズ 2747 インジェクター

20

移動相: A: 水 + 0.1% ギ酸

B: アセトニトリル + 0.1% ギ酸

勾配:

## 【表8】

時間 (分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.00
0.10	95.0	5.0	1.00
3.10	2.00	98.00	1.00
4.50	2.00	98.00	1.00
5.00	95.0	5.0	1.00

30

静止相: X-terra™ MS C18 2,5  $\mu\text{m}$  4.6 mm x 30 mm

カラム温度 約25

ダイオードアレイ検出波長範囲210 - 420 nm

質量範囲 m/z 80 ~ 800

イオン化: ESI ポジティブ

## 【0135】

方法: M2

40

ウォーターズ ZQ2000; ウォーターズ 1515 ポンプ, ウォーターズ PDA 996 検出器, ウォーターズ 2747 インジェクター

移動相: A: 水 + 0.1% ギ酸

B: アセトニトリル + 0.1% ギ酸

勾配:

【表 9】

時間 (分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.5
2.00	0.0	100	1.5
2.50	0.0	100	1.5
2.60	95.0	5.0	1.5

静止相: X-terra™ MS C18 2,5 μm 4,6 mm x 30 mm

カラム温度 約25

ダイオードアレイ検出範囲210 - 420 nm

質量範囲 m/z 80 ~ 800

イオン化: ESI ポジティブ/ネガティブ

【 0 1 3 6 】

方法: M3 分析カラム: XBridge C18 (ウォーターズ・テクノロジーズ)

XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 2.5 μm カラム温度 60

移動相 A: H2O: トリフルオロ酢酸 99.9:0.1

移動相 B: メタノール: トリフルオロ酢酸 99.9:0.1

勾配:

【表 10】

時間 (分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.0	95	5	4
0.05	95	5	3
2.05	0	100	3
2.10	0	100	4
2.35	0	100	4

【 0 1 3 7 】

方法: M4

分析カラム: XBridge C18 (ウォーターズ・テクノロジーズ)

XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 2.5 μm カラム温度 60

移動相 A: H2O: トリフルオロ酢酸 99.9:0.1

移動相 B: メタノール: 100

勾配:

【表 11】

時間 (分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.0	95	5	4
0.05	95	5	3
2.05	0	100	3
2.10	0	100	4.5
2.40	0	100	4.5

【 0 1 3 8 】

方法: M5

分析カラム: サンファイアー C18 (ウォーターズ・テクノロジーズ)

サンファイアー C18, 4.6 x 30 mm, 2.5 μm カラム温度 60 °C

移動相 A: H2O: トリフルオロ酢酸 99.9:0.1

移動相 B: メタノール: 100

勾配:

【表 1 2】

時間 (分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.0	95	5	4
0.05	95	5	3
2.05	0	100	3
2.10	0	100	4.5
2.40	0	100	4.5

【 0 1 3 9 】

方法: M6

分析カラム: XBridge C18 (ウォーターズ・テクノロジーズ)

XBridge C18, 3.0x 30 mm, 2.5 μm カラム温度 60

移動相 A: H2O: トリフルオロ酢酸 99.9:0.1

移動相 B: メタノール: 100

勾配:

【表 1 3】

時間 (分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.0	95	5	2.2
0.30	95	5	2.2
1.50	0	100	2.2
1.55	0	100	2.9
1.65	0	100	2.9

【 0 1 4 0 】

方法: M7

分析カラム: サンファイアー C18 (ウォーターズ・テクノロジーズ)

サンファイアー C18, 3.0 x 30 mm, 2.5 μm カラム温度 60

移動相 A: H2O: トリフルオロ酢酸 99.9:0.1

移動相 B: メタノール: 100

勾配:

【表 1 4】

時間 (分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.0	95	5	1.8
0.25	95	5	1.8
1.70	0	100	1.8
1.75	0	100	2.5
1.90	0	100	2.5

【 0 1 4 1 】

方法: M8

分析カラム: XBridge C18 (ウォーターズ・テクノロジーズ)

XBridge C18, 3.0x 30 mm, 2.5 μm カラム温度 60

移動相 A: H2O: アンモニア 99.9:0.1

移動相 B: メタノール: 100

勾配:

10

20

30

40

【表 1 5】

時間 (分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.0	95	5	2.2
0.30	95	5	2.2
1.50	0	100	2.2
1.55	0	100	2.9
1.70	0	100	2.9

【 0 1 4 2 】

10

方法: M9

装置: LC/MS サーマフィニガン HPLC サーベイヤー DAD, MSQ 単一四極子

カラム: シナジー・ヒドロ RP100A, 2,5 μm, 3 x 50 mm

移動相: A = H<sub>2</sub>O 90% + 10% CH<sub>3</sub>CN + NH<sub>4</sub>COOH 5 mMB = CH<sub>3</sub>CN 90% + H<sub>2</sub>O 10%

勾配:

【表 1 6】

時間 (分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.0	100	0	1.2
4.00	0	100	1.2
5.30	0	100	1.2
5.50	100	0	1.2
6.00	100	0	1.2

20

検出: UV 254 nm

検出: フィニガン MSQ, 単一四極子

イオン源: APCI+/APCI-

走査範囲: 100-900 amu

【 0 1 4 3 】

30

方法: M10

装置: LC/MS サーマフィニガン HPLC サーベイヤー DAD, MSQ 単一四極子

カラム: シナジー・ヒドロ RP100A, 2,5 μm, 3 x 50 mm

移動相: A = H<sub>2</sub>O 90% + 10% CH<sub>3</sub>CN + NH<sub>4</sub>COOH 5 mMB = CH<sub>3</sub>CN 90% + H<sub>2</sub>O 10%

勾配:

【表 1 7】

時間 (分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.0	100	0	1.2
1.5	100	0	1.2
9.00	0	100	1.2
10.50	0	100	1.2
11.00	100	0	1.2
12.00	100	0	1.2

40

検出: UV 254 nm

検出: フィニガン MSQ, 単一四極子

イオン源: APCI+/APCI-

走査範囲: 100-900 amu

【 0 1 4 4 】

50

方法: M11

装置: LC/MS ウォーターズ・アライアンス 2695 HPLC システムDAD, クアットロ・マイクロ三重四極子

カラム: アトランチス dC18 5 m 4,6 x 50 mm, 温度35

移動相: A = H<sub>2</sub>O 90% + 10% CH<sub>3</sub>CN + CF<sub>3</sub>COOH 0,05%

B = CH<sub>3</sub>CN 90% + 10% H<sub>2</sub>O

勾配:

【表 1 8】

時間(分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.0	100	0	1.3
0.70	100	0	1.3
4.5	0	100	1.3
5.8	0	100	1.3
6.00	100	0	1.3

10

検出: UV 254 nm

検出: クアットロ・マイクロ三重四極子

イオン源: ES+

走査範囲: 90-1000 amu

【 0 1 4 5 】

方法: M12

【表 1 9】

カラム:		サンファイアー, 3 x 30 mm, 2.5 μm (ウォーターズ)		
勾配 時間 [分]	容量% [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	容量% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

30

【 0 1 4 6 】

方法: M13

【表 2 0】

カラム:		サンファイアー C18, 2.1 x 30mm, 2.5 μm (ウォーターズ)		
勾配 時間 [分]	容量% [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	容量% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	99	1	1.5	60
0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60
1.10	0	100	1.5	60

40

【 0 1 4 7 】

9. 薬理学的試験方法

50

ユッシング(Ussing)チャンパー：マウス腎臓M-1細胞を5% FCS 及び5  $\mu$ M のデキサメタゾンを含むDMEM中でポリエステルトランスウェルフィルターで10～12日にわたって培養した。フィルターをテフロン(登録商標)被覆ウェル-プレート(これは社内ユッシングチャンパーシステムにフィットする)に挿入した。測定前に、M-1細胞の培地をCaco-2 輸送緩衝液(インピトロゲン、ドイツ)と交換した。測定中、ユッシングチャンパー温度を37

に保った。短回路電流( $I_{sc}$ )を電圧-クランプモードで社内構築増幅器(ベーリンガー・インゲルハイム、ビベラッハ)とともにデータ獲得及び分析のためのソフトウェアパッケージラボビューを使用して測定した。経上皮電気抵抗(TEER)を5秒毎の $\pm 5$ mVの電圧ステップの適用により測定した。化合物を3  $\mu$ Mの最終濃度又は増大する濃度(1-3-10  $\mu$ M)で頂端溶液に投与した。夫々の実験の終了時にアミロライド感受性 $I_{sc}$ を、3  $\mu$ Mアミロライドを頂端区画に添加することにより測定した。結果をアミロライド作用の抑制%又はIC50として表す。結果を表1～5及び先にリストされた更なる実施例にリストする。

【0148】

#### 10. 指示

判明されたように、式(1)の化合物は治療分野におけるそれらの広範囲の適用により特徴づけられる。式(1)の本発明の化合物が好ましくはENaC阻害薬としてのそれらの医薬上の効力のために適しているこれらの適用が特に挙げられるべきである。例として、呼吸器の疾患又は合併症、又は気道のアレルギー性疾患が挙げられる。

【0149】

増大された粘液生成、炎症及び/又は気道の閉塞性疾患により伴なわれる気道及び肺の疾患の予防及び治療が特に挙げられるべきである。例として、急性、アレルギー性又は慢性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、咳、肺浮腫、アレルギー性又は非アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎、慢性鼻炎又は副鼻腔炎、喘息、肺炎、農夫肺疾患、反応性亢進気道、感染性気管支炎又は肺炎、小児喘息、気管支拡張症、肺線維症、ARDS(急性成人呼吸困難症候群)、気管支浮腫、肺浮腫、気管支炎、肺炎又は間質性肺炎(種々の原因、例えば、発汗、毒性ガスの吸引により誘発される)、或いは心不全、放射線、化学療法の結果としての気管支炎、肺炎又は間質性肺炎、腭のう胞性繊維症又は腭線維症、或いはアルファ-1-アンチトリプシン欠乏症が挙げられる。

特に好ましくは、本発明は肺を含む上部呼吸道及び下部呼吸道の炎症性又は閉塞性疾患、例えば、アレルギー性鼻炎、慢性鼻炎、気管支拡張症、腭のう胞性繊維症、COPD、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、特にCOPD、慢性気管支炎、腭のう胞性繊維症及び喘息の治療のための医薬組成物を調製するための式(1)の化合物の使用に関する。

炎症性疾患及び閉塞性疾患、例えば、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、腭のう胞性繊維症、特にCOPD、慢性気管支炎及び腭のう胞性繊維症の治療のために式(1)の化合物を使用することが最も好ましい。

実際の医薬有効量又は治療用量は勿論当業者により知られている因子、例えば、患者の年齢及び体重、投与の経路及び疾患の重度に依存するであろう。いずれの場合にも、その組み合わせは医薬有効量が患者の特異な症状に基づいて送出されることを可能にする用量及び様式で投与されるであろう。

【0150】

#### 11. 組み合わせ

式(1)の化合物はそれら自体で、又は本発明の(1)のその他の活性物質と連係して使用されてもよい。所望により、式(1)の化合物はまたその他の薬理学上活性な物質と組み合わせ使用されてもよい。

それ故、本発明は更に式(1)の一種以上の化合物の他に、更なる活性物質として、更なるENaC阻害薬、ベータミメチックス、坑コリン作用薬、コルチコステロイド、PDE4阻害薬、LTD4アンタゴニスト、EGFR阻害薬、ドーパミンアゴニスト、H1坑ヒスタミン、PAF-アンタゴニスト、MAP-キナーゼ阻害薬、MPR4阻害薬、iNOS阻害薬、SYK-阻害薬、腭のう胞性繊維症膜貫通レギュレーター(CFTR)及びCFTR強化薬のコレクションのカテゴリーの中から選ばれた一種以上の化合物、又はこれらの二重もしくは三重組み合わせを含むことが好まし

い薬物組み合わせに関する。

好ましいベータミメチックスの例として、アルブテロール、アルフォルモテロール、バムブテロール、ビトルテロール、プロキサテロール、カルブテロール、クレンブテロール、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキソプレナリン、イブテロール、イソエタリン、イソプレナリン、レボサルブタモール、マブテロール、メルアドリン、メタプロテレノール、ミルベテロール、オルシプレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、リミテロール、リトドリン、サルメファモール、サルメテロール、ソテレノール、スルフォンテロール、テルブタリン、チアラミド、トルブテロール、ジンテロール、ノロミロール、及び

- ・ 1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-t-ブチルアミノエタノール, 10
- ・ (-)-2-[7(S)-[2(R)-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-エチルアミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド塩酸塩一水和物,
- ・ 3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンジル-スルホンアミド
- ・ 5-[2-(5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン
- ・ 4-ヒドロキシ-7-[2-{2-{{3-(2-フェニルエトキシ)プロピル}スルホニル}エチル]-アミノ}エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロン
- 【 0 1 5 1 】
- ・ 1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール 20
- ・ 1-[3-(4-メトキシベンジル-アミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール
- ・ 1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール
- ・ 1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール
- ・ 1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール
- ・ 1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノール 30
- ・ 5-ヒドロキシ-8-(1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3-(4H)-オン
- ・ 1-(4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-tert.-ブチルアミノ)エタノール
- ・ 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-メトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ [1,4]オキサジン-3-オン
- ・ 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-フェノキシ酢酸エチルエステル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ [1,4]オキサジン-3-オン
- ・ 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-フェノキシ酢酸)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ [1,4]オキサジン-3-オン 40
- ・ 8-{2-[1,1-ジメチル-2-(2,4,6-トリメチルフェニル)-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [1,4]オキサジン-3-オン
- ・ 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ [1,4]オキサジン-3-オン
- ・ 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ [1,4]オキサジン-3-オン
- ・ 8-{2-[2-(4-エチル-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [1,4]オキサジン-3-オン
- ・ 8-{2-[2-(4-エトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}- 50

## 6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

- ・ 4-(4-{2-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-2-メチル-プロピル}-フェノキシ)-酪酸
- ・ 8-{2-[2-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン
- ・ 1-(4-エトキシ-カルボニルアミノ-3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-(tert.-ブチルアミノ)エタノール

## 【 0 1 5 2 】

- ・ N-[2-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-{2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ)-フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-フェニル]-ホルムアミド 10
- ・ 8-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-{2-[4-(6-メトキシ-ピフェニル-3-イルアミノ)-フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-1H-キノリン-2-オン
- ・ 8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(6-フェネチルアミノ-ヘキシルアミノ)-エチル]-1H-キノリン-2-オン
- ・ 5-[2-(2-{4-[4-(2-アミノ-2-メチル-プロポキシ)-フェニルアミノ]-フェニル}-エチルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン
- ・ [3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-5-メチル-フェニル]-尿素
- ・ 4-(2-{6-[2-(2,6-ジクロロ-ベンジルオキシ)-エトキシ]-ヘキシルアミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェノール 20
- ・ 3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド
- ・ 3-(3-{7-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘブチルオキシ}-プロピル)-ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4-(2-{6-[4-(3-シクロペンタンスルホニル-フェニル)-ブトキシ]-ヘキシルアミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェノール

## 【 0 1 5 3 】

- ・ N-アダマンタン-2-イル-2-(3-{2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-プロピル}-フェニル)-アセトアミド
- ・ (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-ジフルオロ-4-フェニルブトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール 30
- ・ (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール
- ・ (R,S)-4-(2-{[4,4-ジフルオロ-6-(4-フェニルブトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール
- ・ (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-ジフルオロ-4-フェニルブトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール
- ・ (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-8-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン
- ・ (R,S)-[2-({6-[2,2-ジフルオロ-2-(3-メチルフェニル)エトキシ]ヘキシル}アミノ)-1-ヒドロキシエチル]-2-(ヒドロキシメチル)フェノール 40
- ・ 4-(1R)-2-{{6-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール
- ・ (R,S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(1-ヒドロキシ-2-{{4,4,5,5-テトラフルオロ-6-(3-フェニルプロポキシ)ヘキシル]アミノ}エチル)フェノール
- ・ (R,S)-[5-(2-{{6-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-ヒドロキシフェニル]ホルムアミド

## 【 0 1 5 4 】

- ・ (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-プロモフェニル)-2,2-ジフルオロエトキシ]ヘキシル}アミノ)-1-ヒドロキシエチル]-2-(ヒドロキシメチル)フェノール 50

- ・ (R, S)-N-[3-(1,1 -ジフルオロ-2-{[6-({2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}エチル)フェニル]尿素
- ・ 3-[3-(1,1-ジフルオロ-2-{[6-({2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}エチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン
- ・ (R,S)-4-[2-({6-[2,2-ジフルオロ-2-(3-メトキシフェニル)エトキシ]ヘキシル}アミノ)-1-ヒドロキシエチル]-2-(ヒドロキシメチル)フェノール
- ・ 5-((1R)-2-{[6-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシエチル)-8- ヒドロキシキノリン-2(1 H)-オン
- ・ 4-((1R)-2-{[4,4-ジフルオロ-6-(4-フェニルプトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール
- ・ (R,S)-4-(2-{[6-(3,3-ジフルオロ-3-フェニルプロポキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール
- ・ (R,S)-(2-{[6-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ)-4,4-ジフルオロヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール
- ・ (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-ジフルオロ-3-フェニルプロポキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ エチル)-2- (ヒドロキシメチル)フェノール
- ・ 3-[2-(3-クロロ-フェニル)-エトキシ]-N-(2-ジエチルアミノ-エチル)-N-{2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾール-7-イル)-エチルアミノ]-エチル}-プロピオンアミド

10

- ・ N-(2-ジエチルアミノ-エチル)-N-{2-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾール-7-イル)-エチルアミノ]-エチル}-3-(2-ナフタレン-1-イル-エトキシ)-プロピオンアミド
- ・ 7-[2-(2-{3-[2-(2-クロロ-フェニル)-エチルアミノ]-プロピルスルファニル}-エチルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン及び7-[(1R)-2-(2-{3-[2-(2-クロロ-フェニル)-エチルアミノ]-プロピルスルファニル}-エチルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-4-ヒドロキシ-3H-ベンゾチアゾール-2-オン

20

(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物又は水和物であってもよい)が挙げられる。塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩からなる群から選ばれた塩が好ましい。

30

【 0 1 5 5 】

好ましい坑コリン作用薬の例として、チオトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、オキシトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、フルトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、イプラトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、アクリジニウム塩、好ましくは臭化物塩、グリコピロニウム塩、好ましくは臭化物塩、トロスピウム塩、好ましくは塩化物塩、トルテロジンが挙げられる。上記塩から、薬理学上活性な部分はカチオンであり、可能なアニオンは塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、硝酸イオン、マレイン酸イオン、酢酸イオン、クエン酸イオン、フマル酸イオン、酒石酸イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオン、安息香酸イオン又はp-トルエンスルホン酸イオンである。好ましい坑コリン作用薬の更なる例は

40

- ・ 2,2-ジフェニルプロピオン酸 トロペノール エステル-メトプロミド
- ・ 2,2-ジフェニルプロピオン酸 スコピン エステル-メトプロミド
- ・ 2-フルオロ-2,2-ジフェニル酢酸 スコピン エステル-メトプロミド
- ・ 2-フルオロ-2,2-ジフェニル酢酸 トロペノール エステル-メトプロミド
- ・ 3,3',4,4'-テトラフルオロベンジル酸 トロペノール エステル-メトプロミド
- ・ 3,3',4,4'-テトラフルオロベンジル酸 スコピン エステル-メトプロミド
- ・ 4,4'-ジフルオロベンジル酸 トロペノール エステル-メトプロミド
- ・ 4,4'-ジフルオロベンジル酸 スコピン エステル-メトプロミド
- ・ 3,3'-ジフルオロベンジル酸 トロペノール エステル-メトプロミド

50

・ 3,3'-ジフルオロベンジル酸 スコピン エステル-メトブロミド

【 0 1 5 6 】

・ 9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボン酸 トロペノール エステル -メトブロミド

・ 9-フルオロ-フルオレン-9-カルボン酸 トロペノール エステル -メトブロミド

・ 9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボン酸 スコピン エステル -メトブロミド

・ 9-フルオロ-フルオレン-9-カルボン酸 スコピン エステル メトブロミド

・ 9-メチル-フルオレン-9-カルボン酸 トロペノール エステルメトブロミド

・ 9-メチル-フルオレン-9-カルボン酸 スコピン エステルメトブロミド

・ ベンジル酸シクロプロピル トロピン エステル-メトブロミド

・ 2,2-ジフェニルプロピオン酸 シクロプロピル トロピン エステル-メトブロミド

・ 9-ヒドロキシ-キサンテン-9-カルボン酸シクロプロピル トロピン エステル-メトブロミド

・ 9-メチル-フルオレン-9-カルボン酸シクロプロピル トロピン エステル-メトブロミド

・ 9-メチル-キサンテン-9-カルボン酸シクロプロピル トロピン エステル-メトブロミド

・ 9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボン酸 シクロプロピル トロピン エステル -メトブロミド

・ 4,4'-ジフルオロベンジル酸 メチルエステル シクロプロピル トロピン エステル-メトブロミド

・ 9-ヒドロキシ-キサンテン-9-カルボン酸 トロペノール エステル -メトブロミド

・ 9-ヒドロキシ-キサンテン-9-カルボン酸 スコピン エステル メトブロミド

・ 9-メチル-キサンテン-9-カルボン酸 トロペノール エステル -メトブロミド

・ 9-メチル-キサンテン-9-カルボン酸 スコピン エステルメトブロミド

・ 9-エチル-キサンテン-9-カルボン酸 トロペノール エステル メトブロミド

・ 9-ジフルオロメチル-キサンテン-9-カルボン酸トロペノール エステル -メトブロミド

・ 9-ヒドロキシメチル-キサンテン-9-カルボン酸 スコピン エステル -メトブロミド。

の中から選ばれる。

【 0 1 5 7 】

好ましいコルチコステロイドの例として、ベクロメタゾン、ベータメタゾン、ブデソニド、ブチソコルテ、シクルソニド、デフラザコルト、デキサメタゾン、エチプレドノール、フルニソリド、フルチカゾン、ロテプレドノール、モメタゾン、プレドニソロン、プレドニゾン、ロフレボニド、トリアムシノロン、チプレダン、並びに

・ {20R-16アルファ,17アルファ-[ブチリデンビス (オキシ)]-6アルファ,9アルファ-ジフルオロ-11ベータ-ヒドロキシ-17ベータ-(メチルチオ)アンドロスタ-4-エン-3-オン} ,

・ 9-フルオロ-11ベータ,17,21-トリヒドロキシ-16アルファ-メチルプレグナ -1,4-ジエン-3,20-ジオン 21-シクロヘキサンカルボキシレート 17-シクロプロパンカルボキシレート

・ 16,17-ブチリデン ジオキシ-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-17-(メチルチオ)アンドロスタ-4-エン -3-オン

・ フルニソリド-21-[4 -(ニトロオキシメチル) ベンゾエート]

・ 6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ -1,4-ジエン -17-カルボチオン酸 (S)-フルオロメチルエステル ,

・ 6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスタ -1,4-ジエン -17-カルボチオン酸 (S)-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン -3S-イル) エステル、及び

・ 6アルファ,9アルファ-ジフルオロ-11ベータ -ヒドロキシ-16アルファ-メチル-3-オキソ-17アルファ-(2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピルカルボニル)オキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン -17ベータ -カルボン酸シアノメチルエステル

(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物又は水和物であってもよい)が挙げられる。好ましい塩及び誘導体の例はアルカリ塩、即ち、ナトリウム塩もしくはカリウム塩、スルホ安息香酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩

10

20

30

40

50

、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、プロピオン酸塩、リン酸二水素塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩又はフロン酸塩である。

【 0 1 5 8 】

好ましいPDE4阻害薬の例として、エンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、アリフロ（シロミラスト）、トフィミラスト、ブマフェントリン、リリミラスト、アプレミラスト、アロフィリン、アチゾラム、オグレミラストム、テトミラスト並びに

- ・ 5-[(N-(2,5-ジクロロ-3-ピリジニル)-カルボキサミド)-8-メトキシ-キノリン
- ・ 5-[N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド -4-ピリジニル)-カルボキサミド]-8-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-キノリン
- ・ N-(3,5-ジクロロピリド -4-イル)-[1-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシ-インドール -3-イル]グリオキシル酸アミド ) , 9-[(2-フルオロフェニル)メチル]-N-メチル-2-(トリフルオロメチル)-9H-プリン-6-アミン 4-[(2R)-2-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-フェニルエチル]-ピリジン、
- ・ N-[(3R)-3,4,6,7-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1-フェニルピロロ [3,2,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル]-4-ピリジンカルボキサミド、
- ・ 4-[6,7-ジエトキシ-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレニル]-1-(2-メトキシエチル)-2(1H)-ピリジノン、
- ・ 2-[4-[6,7-ジエトキシ-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレニル]-2-ピリジニル]-4-(3-ピリジニル)-1(2H)-フタラジノン、

【 0 1 5 9 】

- ・ (3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジル)-6-エチルアミノ-8-イソプロピル-3H-プリン、
- ・ ベータ-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール -2-プロパンアミド、
- ・ 9-エチル-2-メトキシ-7-メチル-5-プロピル-イミダゾ [1,5-a]ピリド [3,2-e]ピラジン-6(5H)-オン、
- ・ 5-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-[(3-メチルフェニル)メチル] (3S,5S)-2-ピペリジノン、
- ・ 4-[1-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-(3-メチル-1-オキシド-4-ピリジニル)エチル]-アルファ,アルファ-ビス(トリフルオロメチル)-ベンゼンメタノール
- ・ N-(3,5-ジクロロ-1-オキソ-ピリジン-4-イル)-4-ジフルオロメトキシ-3-シクロプロピルメトキシベンズアミド
- ・ (-)p-[(4aR\*,10bS\*)-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ -8-メトキシ-2-メチルベンゾ[s][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンズアミド
- ・ (R)-(+)-1-(4-プロモベンジル)-4-[(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-ピロリドン
- ・ 3-(シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-(4-N'-[N-2-シアノ-S-メチル-イソチオウレイド]ベンジル)-2-ピロリドン
- ・ シス [4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸]
- ・ 2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン
- ・ シス [4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]
- ・ (R)-(+)-エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン]アセテート
- ・ (S)-(-)-エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン]アセテート
- ・ 9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(2-チエニル)-9H-ピラゾロ [3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ [4,3-a]ピリジン

・9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(tert-ブチル)-9H-ピラゾロ [3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ [4,3-a]ピリジン

(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物又は水和物であってもよい)が挙げられる。塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩からなる群から選ばれた塩が好ましい。

【0160】

好ましいLTD4アンタゴニストの例として、モンテルカスト、プランルカスト、ザフィルルカスト、マシクラスト、L-733321 (D.Guayら著, Bioorg.Med.Chem.Lett.8 (1998) 453-458 の化合物2ab を参照のこと) 及び(E)-8-[2-[4-[4-(4-フルオロフェニル)プトキシ]フェニル]エテニル]-2-(1H-テトラゾール -5-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (MEN-91507)

10

・4-[6-アセチル-3-[3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェニルチオ)プロポキシ]-2-プロピルフェノキシ]-酪酸 (MN-001)

・1-(((R)-(3-(2-(6,7-ジフルオロ-2-キノリニル)エテニル)フェニル)-3-(2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)フェニル)チオ)メチルシクロプロパン-酢酸、

・1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-ジクロロチエノ [3,2-b]ピリジン-5-イル)-(E)-エテニル)フェニル)-3-(2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル)プロピル)チオ)メチル)シクロプロパン酢酸

20

・[2-[2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル)-5-ベンゾフラニル]オキシメチル]フェニル]酢酸

(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物又は水和物であってもよい)が挙げられる。塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩からなる群から選ばれた塩が好ましい。任意の好ましい塩及び誘導体の更なる例はアルカリ塩、即ち、ナトリウム塩もしくはカリウム塩、スルホ安息香酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、プロピオン酸塩、リン酸二水素塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩又はフロノ酸塩である。

30

【0161】

好ましいEGFR阻害薬の例として、セツキシマブ、トラスツズマブ、パニツムマブ、ゲフィチニブ、カネルチニブ、エルロチニブ、Mab ICR-62並びに

・4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ]-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

・4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[[4-(N,N-ジエチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ]-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

・4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ]-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

・4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-[[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ]-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン

40

・4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ]-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

・4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン

・4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[[4-((R)-2-メトキシメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ]-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

・4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリ

50

ン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン

【 0 1 6 2 】

- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-エチル-アミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン 10
- ・ 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン 20
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N-シクロプロピル-N-メチル-アミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン

【 0 1 6 3 】

- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン
- ・ 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-6-[(ピニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン 30
- ・ 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン
- ・ 3-シアノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-エトキシ-キノリン
- ・ 4-{{3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル}アミノ}-6-(5-{{(2-メタンサルホニル-エチル)アミノ}メチル}-フラン-2-イル)キナゾリン
- ・ 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン 40
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン
- ・ 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{{4-(5,5-ジメチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン

【 0 1 6 4 】

- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン 50

- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(tert.-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-アミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メタンスルホニルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン 10
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(メトキシメチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン 20
- 【 0 1 6 5 】
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-アセチルアミノ-エチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-7-ヒドロキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(ジメチルアミノ)スルホニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン 30
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)スルホニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-アセチルアミノ-エトキシ)-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシ)-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン 40
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-アミノカルボニルメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(テトラヒドロピラン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)スルホニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン 50

- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-エタンスルホニルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- 【 0 1 6 6 】
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-アセチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン 10
- ・ 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-[1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン 20
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- 【 0 1 6 7 】
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン
- ・ 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン 30
- ・ 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-イソプロピルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[N-(2-メトキシ-アセチル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン 40
- ・ 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン
- 【 0 1 6 8 】
- ・ 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(シス-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン 50

- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(S,S)-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(N-メチル-N-2-メトキシエチル-アミノ)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-エチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メトキシエチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(3-メトキシプロピル-アミノ)-カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-ジメチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- ・ 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-シアノ-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

10

20

30

(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物又は水和物であってもよい)が挙げられる。塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩からなる群から選ばれた塩が好ましい。

#### 【0169】

好ましいドーパミンアンタゴニストの例として、プロモクリプチン、カベルゴリン、アルファ-ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ベルゴリド、プラミペキソール、ロキシインドール、ロピニロール、タリペキソール、テルグリド及びピオザン(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物又は水和物であってもよい)が挙げられる。

40

塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩からなる群から選ばれた塩が好ましい。

好ましい抗アレルギー薬の例として、エピナスチン、セチリジン、アゼラスチン、フェキソフェナジン、レボカバステチン、ロラタジン、ミゾラスチン、ケトチフェン、エメダスチン、ジメチンデン、クレマスチン、バミピン、セクスクロルフェニラミン、フェニラミン、ドキシラミン、クロルフェノキサミン、ジメンヒドリンレート、ジフェンヒドラミン、プロメタジン、エバスチン、オロパタジン、デスロラチジン及びメクロジン(必要により

50

ラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物又は水和物であつてもよい)が挙げられる。

塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩からなる群から選ばれた塩が好ましい。

【0170】

好ましいPAF アンタゴニストの例として、レキシパファント並びに

- ・4-(2-クロロフェニル)-9-メチル-2-[3(4-モルホリニル)-3-プロパノン-1-イル]-6H-チエノ-[3,2-f]-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a][1,4]ジアゼピン
- ・6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロ-1-メチル-8-[(4-モルホリニル)カルボニル]-4H,7H-シクロ-ペンタ-[4,5]チエノ-[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ [4,3-a][1,4]ジアゼピン

(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物又は水和物であつてもよい)が挙げられる。塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩からなる群から選ばれた塩が好ましい。

好ましいMAP キナーゼ阻害薬の例として、

- ・ベンタマピモド(AS-602801)
- ・ドラマピモド(BIRB-796)、
- ・5-カルバモイルインドール (SD-169) 、
- ・6-[(アミノカルボニル)(2,6-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ピリジン カルボキサミド (VX-702)、
- ・アルファ-[2-[[2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ]-4-ピリミジニル]-2-ベンゾチアゾールアセトニトリル (AS-601245) 、
- ・9,12-エボキシ-1H-ジインドロ [1,2,3-fg:3',2',1'-kl]ピロロ[3,4-i][1,6]ベンゾジアゾシン-10-カルボン酸 (CEP-1347)、
- ・4-[3-(4-クロロフェニル)-5-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ピリミジン (SC-409)

(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物又は水和物であつてもよい)が挙げられる。塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩からなる群から選ばれた塩が好ましい。

【0171】

好ましいMRP4阻害薬の例として、N-アセチル-ジニトロフェニル-システイン、cGMP、コレート、ジクロフェナック、デヒドロエピアンドロステロン3-グルクロニド、デヒドロエピアンドロステロン3-スルフェート、ジラゼブ、ジニトロフェニル-S-グルタチオン、エストラジオール17-ベータ-グルクロニド、エストラジオール3,17-ジスルフェート、エストラジオール3-グルクロニド、エストラジオール3-スルフェート、エストロン3-スルフェート、フルピプロフェン、フォレート、N5-ホルミル-テトラヒドロフォレート、グリココレート、グリコリトコール酸スルフェート、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、ケトプロフェン、リトコール酸スルフェート、メトトレキセート、(E)-3-[[3-[2-(7-クロロ-2-キノリニル)エチニル]フェニル]-[[3-ジメチルアミノ]-3-オキソピロピル]チオ]メチル]チオ]-プロパン酸 アルファ-ナフチル-ベータ-D-グルクロニド、ニトロベンジルメルカプトプリンリボシド、プロベネシド、バルスポーダー、シルデナフィル、スルフィンピラゾン、タウロケノデオキシコレート、タウロコレート、タウロデオキシコレート、タウロリトコレート、タウロリトコール酸スルフェート、トボテカン、トレキシン、ザプリナスト及びジピリダモール(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物又は水和物であつてもよい)が挙げられる。

10

20

30

40

50

塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩からなる群から選ばれた塩が好ましい。

【0172】

好ましいiNOS阻害薬の例として、S-(2-アミノエチル)イソチオ尿素、アミノグアニジン、2-アミノメチルピリジン、5,6-ジヒドロ-6-メチル-4H-1,3-チアジン-2-アミン (AMT)、L-カナバニン、2-イミノピペリジン、S-イソプロピルイソチオ尿素、S-メチルイソチオ尿素、S-エチルイソチオ尿素、S-メチルチオシトルリン、S-エチルチオシトルリン、L-NA (N-ニトロ-L-アルギニン)、L-NAME (N-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル)、L-NMMA (N-モノメチル-L-アルギニン)、L-NIO (N-イミノエチル-L-オルニチン)、L-NIL (N-イミノエチル-リシン)、(S)-6-アセトイミドイルアミノ-2-アミノ-ヘキサノ酸 (1H-テトラゾール-5-イル)-アミド N-[[3-(アミノメチル)フェニル]メチル]-エタンイミドアミド、(S)-4-(2-アセトイミドイルアミノ-エチルスルファニル)-2-アミノ-プツル酸、2-[2-(4-メトキシ-ピリジン-2-イル)-エチル]-3H-イミダゾ [4,5-b]ピリジン、2-((R)-3-アミノ-1-フェニル-プロポキシ)-4-クロロ-5-フルオロベンゾニトリル、2-((1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-チアゾール-5-イル-ブチルスルファニル)-6-トリフルオロメチル-ニコチノニトリル、2-((1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-チアゾール-5-イル-ブチルスルファニル)-4-クロロ-ベンゾニトリル、2-((1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-チアゾール-5-イル-ブチルスルファニル)-5-クロロ-ベンゾニトリル、(2S,4R)-2-アミノ-4-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-4-チアゾール-5-イル-ブタン-1-オール、2-((1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-チアゾール-5-イル-ブチルスルファニル)-5-クロロ-ニコチノニトリル、4-((S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-ブチルスルファニル)-6-メトキシ-ニコチノニトリル及び置換3-フェニル-3,4-ジヒドロ-1-イソキノリンアミン、例えば、1S,5S,6R)-7-クロロ-5-メチル-2-アザ-ピシクロ[4.1.0]ヘプト-2-エン-3-イルアミン (4R,5R)-5-エチル-4-メチル-チアゾリジン-2-イリデンアミン、(1S,5S,6R)-7-クロロ-5-メチル-2-アザ-ピシクロ[4.1.0]ヘプト-2-エン-3-イルアミン、(4R,5R)-5-エチル-4-メチル-チアゾリジン-2-イリデンアミン、(4R,5R)-5-エチル-4-メチル-セレナゾリジン-2-イリデンアミン、4-アミノテトラヒドロピオプテリン、(E)-3-(4-クロロ-フェニル)-N-(1-{2-オキソ-2-[4-(6-トリフルオロメチル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ピペリジン-1-イル]-エチルカルバモイル}-2-ピリジン-2-イル-エチル)-アクリルアミド、3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-[2-(4-イミダゾール-1-イルメチル-フェノキシ)-エトキシ]-2-フェニル-ピリジン、3-[[{(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)-カルバモイル]-メチル}-4-(2-イミダゾール-1-イル-ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル、(R)-1-(2-イミダゾール-1-イル-6-メチル-ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-エチル)-アミド (必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物又は水和物であってもよい)が挙げられる。塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩からなる群から選ばれた塩が好ましい。

好ましいiNOS阻害薬の更なる例として、アンチセンス-オリゴヌクレオチド、特にこれらのアンチセンス-オリゴヌクレオチド結合iNOSをコードする核酸が挙げられ、それ故、例がWO 01/52902 に開示されている。

【0173】

好ましいSYK-阻害薬の例として、

- ・2-[(2-アミノエチル)アミノ]-4-[(3-プロモフェニル)アミノ]-5-ピリミジンカルボキサミド;
- ・2-[[7-(3,4-ジメトキシフェニル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル]アミノ]-3-ピリジンカルボキサミド;

10

20

30

40

50

- ・ 6-[[5-フルオロ-2-[3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-ピリミジニル]アミノ]-2,2-ジメチル-2H-ピリド[3,2-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オン;
- ・ N-[3-プロモ-7-(4-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ 7-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
- ・ N-[7-(4-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-(2-チエニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,2-エタンジアミン;
- ・ N-[7-(4-メトキシフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-(7-フェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル)-1,3-プロパンジアミン;
- 【 0 1 7 4 】
- ・ N-[7-(3-フルオロフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-(3-クロロフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-(4-フルオロフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-(4-フルオロフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-(4-クロロフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-(4'-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,6-ナフチリジン-1,3-プロパンジアミン];
- ・ N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-[4-(4-モルホリニル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-[4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-(4-プロモフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-(4-メチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- 【 0 1 7 5 】
- ・ N-[7-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-メチル-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
- ・ 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N,N-ジメチル-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
- ・ N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,4-ブタンジアミン;
- ・ N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,5-ペンタンジアミン;
- ・ 3-[[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]オキシ]-1-プロパノール;
- ・ 4-[5-(4-アミノプトキシ)-1,6-ナフチリジン-7-イル]-N,N-ジメチル-ベンゼンアミン;
- ・ 4-[[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]-1-ブタノール;
- ・ N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-N-メチル-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-N'-メチル-1,3-プロ

10

20

30

40

50

パンジアミン;

・N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-N,N'-ジメチル-1,3-プロパンジアミン;

・1-アミノ-3-[[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]-2-プロパノール;

・N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-2,2-ジメチル-1,3-プロパンジアミン;

【0176】

・7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-(3-ピリジニルメチル)-1,6-ナフチリジン-5-アミン;

10

・N-[(2-アミノフェニル)メチル]-7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-アミン;

・N-[7-[6-(ジメチルアミノ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;

・N-[7-[3-クロロ-4-(ジエチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;

【0177】

・N-[7-[4-(ジメチルアミノ)-3-メトキシフェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;

・N-[7-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-3-メチル-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;

20

・N-[7-(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,2-エタンジアミン;

・N-[7-(4-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,6-ナフチリジン-1,3-プロパンジアミン;

・N,N'-ビス(3-アミノプロピル)-7-(4-メトキシフェニル)-2,5-ジアミン;

・N-[7-(4-メトキシフェニル)-2-(フェニルメトキシ)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,6-ナフチリジン-1,3-プロパンジアミン;

・N5-(3-アミノプロピル)-7-(4-メトキシフェニル)-N2-(フェニルメチル)-2,5-ジアミン;

30

・N-[7-(2-ナフトレニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;

・N-[7-(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;

・N-[7-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;

・N-[7-(3,4-ジメチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;

【0178】

・1-アミノ-3-[[7-(2-ナフトレニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]-2-プロパノール;

・1-アミノ-3-[[7-(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]-2-プロパノール;

40

・1-アミノ-3-[[7-(4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]-2-プロパノール;

・1-アミノ-3-[[7-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]-2-プロパノール;

・1-アミノ-3-[[7-(4-ブロモフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]-2-プロパノール;

・N-[7-(4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-2,2-ジメチル-1,3-プロパンジアミン;

・1-[[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]-2-プロパノール;

50

- ・ 2-[[2-[[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]エチル]チオ]-エタノール;
- ・ 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
- ・ 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-4-ピリミジニル-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
- ・ N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-シクロヘキサンジアミン;
- ・ N,N-ジメチル-4-[5-(1-ピペラジニル)-1,6-ナフチリジン-7-イル]-ベンゼンアミン;  
【 0 1 7 9 】
- ・ 4-[5-(2-メトキシエトキシ)-1,6-ナフチリジン-7-イル]-N,N-ジメチル-ベンゼンアミン 10
- ;
- ・ 1-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-4-ピペリジノール;
- ・ 1-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-3-ピロリジノール;
- ・ 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-(2-フラニルメチル)-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
- ・ 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
- ・ 1-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-4-ピペリジン カルボキサミド;  
【 0 1 8 0 】
- ・ 1-[3-[[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]プロピル]-2-ピロリジノン; 20
- ・ N-[3'-[5-[(3-アミノプロピル)アミノ]-1,6-ナフチリジン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]-アセトアミド;
- ・ N-[7-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[4'-[5-[(3-アミノプロピル)アミノ]-1,6-ナフチリジン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]-アセトアミド;
- ・ N-[7-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-[4-(2-チエニル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン; 30
- ・ N-[7-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-[4-(3-ピリジニル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- ・ N-[7-(6-メトキシ-2-ナフトレニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン
- ;
- ・ 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-(4-ピリジニルメチル)-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
- ・ 3-[[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]メチルアミノ]-プロパンニトリル; 40
- ・ 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
- ・ N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,2-シクロヘキサンジアミン,  
【 0 1 8 1 】
- ・ N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,2-シクロヘキサンジアミン, (1R,2S)-rel-.
- ・ N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,2-ベンゼンジメタンアミン; 50

- ・ N-[7-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,4-ブタンジアミン;
  - ・ N-[7-[3',5'-ビス(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
  - ・ N-[7-(3'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
  - ・ N-[7-(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
  - ・ 4-[[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]オキシ]-1-ブタノール;
  - ・ N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,4-シクロヘキサンジアミン; 10
  - ・ 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-(2,2,6,6-テトラメチル-4-ピペリジニル)-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
  - ・ N-[7-[3-プロモ-4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
  - ・ N-[7-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
  - ・ N-[7-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
  - 【 0 1 8 2 】 20
  - N-[7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
  - ・ N-[7-(3-プロモ-4-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
  - ・ N-[7-[4-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]メチルアミノ]フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,4-シクロヘキサンジアミン;
  - ・ N-[7-[4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,4-シクロヘキサンジアミン;
  - ・ N-[7-[4-(ジメチルアミノ)-3-メトキシフェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,4-シクロヘキサンジアミン; 30
  - ・ N-[7-[4-(4-モルホリニル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,4-シクロヘキサンジアミン;
  - ・ N-[7-[3-プロモ-4-(4-モルホリニル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,4-シクロヘキサンジアミン;
  - ・ 4-[[7-[4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]オキシ]-シクロヘキサノール;
  - ・ N-[7-[3-プロモ-4-(4-モルホリニル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
  - ・ N,N-ジメチル-4-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,6-ナフチリジン-7-イル]-ベンゼンアミン; 40
  - ・ 4-[[7-[4-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]メチルアミノ]フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]オキシ]-シクロヘキサノール;
  - ・ N-[7-[4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,4-ブタンジアミン;
  - [3-[[5-[(3-アミノプロピル)アミノ]-7-(4-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]プロピル]-カルバミン酸-1,1-ジメチルエチルエステル,
- (必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物又は水和物であってもよい)が挙げられる。塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息 50

香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩からなる群から選ばれた塩が好ましい。

好ましい腭のう胞性繊維症膜貫通レギュレーター(CFTR)及びCFTR強化薬の例として、好ましくはVX-770及びVX-809が挙げられる。

【0183】

## 12. 製剤

投与に適した形態は、例えば、吸入可能な粉末又はエアゾールである。夫々の場合の一種以上の医薬有効化合物の濃度は全組成物の0.2質量%から50質量%まで、好ましくは5質量%から25質量%までの範囲、即ち、以下に明記される用量範囲を得るのに充分である量であるべきである。

吸入により投与される活性物質組み合わせは粉末、水溶液もしくは水性エタノール溶液として、又は噴射剤ガス製剤を使用して与えられてもよい。

それ故、好ましくは、医薬製剤はそれらが先の好ましい実施態様の一種以上の(1)の化合物を含むことを特徴とする。

式(1)の化合物は吸入により投与され、特に好ましくはそれらが1日1回又は2回投与されることがまた好ましい。この目的のために、式(1)の化合物は吸入に適した形態で利用できるようにされる必要がある。吸入可能な製剤として、吸入可能な粉末、噴射剤を含む計量投薬エアゾール又は噴射剤を含まない吸入可能な溶液が挙げられ、これらは必要により通常の生理学上許される賦形剤と混合して存在してもよい。

本発明の範囲内で、噴射剤を含まない吸入可能な溶液という用語は濃厚液又は無菌の直ぐに使用できる吸入可能な溶液をまた含む。本発明に従って使用し得る製剤が明細書の次の部分に更に詳しく記載される。

【0184】

### 吸入可能な粉末

式(1)の活性物質が生理学上許される賦形剤と混合して存在する場合、下記の生理学上許される賦形剤が本発明の吸入可能な粉末を調製するのに使用されてもよい：単糖類(例えば、グルコース又はアラビノース)、二糖類(例えば、ラクトース、サッカロース、マルトース)、オリゴ糖及び多糖類(例えば、デキストラン)、ポリアルコール(例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール)、塩(例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム)又はこれらの賦形剤の互いの混合物。好ましくは、単糖類又は二糖類が使用され、ラクトース又はグルコースの使用が好ましく、特に、しかし排他的ではなく、それらの水和物の形態での使用が好ましい。本発明の目的のために、ラクトースが特に好ましい賦形剤であるが、ラクトース-水和物が最も特に好ましい。粉碎し、微粉碎し、最後に成分を一緒に混合することによる本発明の吸入可能な粉末の調製方法が従来技術から知られている。

【0185】

### 噴射剤を含む吸入可能なエアゾール

本発明に従って使用し得る噴射剤を含む吸入可能なエアゾールは噴射剤ガスに溶解され、又は分散された形態の式(1)の化合物を含んでもよい。本発明の吸入エアゾールを調製するのに使用し得る噴射剤ガスは従来技術から知られている。好適な噴射剤ガスは炭化水素、例えば、n-プロパン、n-ブタン又はイソブタン及び八口炭化水素、例えば、好ましくはメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンのフッ素化誘導体の中から選ばれる。上記噴射剤ガスはそれら自体で、又はそれらの混合物中で使用されてもよい。特に好ましい噴射剤ガスはTG134a(1,1,1,2-テトラフルオロエタン)、TG227(1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン)及びこれらの混合物から選ばれたフッ素化アルカン誘導体である。本発明の使用の範囲内で使用される噴射剤推進吸入エアゾールはまたその他の成分、例えば、補助溶媒、安定剤、表面活性剤、酸化防止剤、滑剤及びpH調節剤を含んでもよい。全てのこれらの成分が当業界で知られている。

【0186】

### 噴射剤を含まない吸入可能な溶液

本発明の式(1)の化合物は噴射剤を含まない吸入可能な溶液及び吸入可能な懸濁液を調

10

20

30

40

50

製するのに使用されることが好ましい。この目的に使用される溶媒として、水溶液又はアルコール溶液、好ましくはエタノール溶液が挙げられる。溶媒は水それ自体又は水とエタノールの混合物であってもよい。溶液又は懸濁液は好適な酸を使用して、2～7、好ましくは2～5のpHに調節される。pHは無機酸又は有機酸から選ばれた酸を使用して調節されてもよい。特に好適な無機酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び/又はリン酸が挙げられる。特に好適な有機酸の例として、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び/又はプロピオン酸等が挙げられる。好ましい無機酸は塩酸及び硫酸である。活性物質の一種と酸付加塩を既に生成した酸を使用することがまた可能である。有機酸のうち、アスコルビン酸、フマル酸及びクエン酸が好ましい。所望により、上記酸の混合物が、特にそれらの酸性化特性に加えて、例えば、風味料、酸化防止剤又は錯生成剤としてのその他の性質を有する酸、例えば、クエン酸又はアスコルビン酸の場合に、また使用されてもよい。本発明によれば、塩酸を使用してpHを調節することが特に好ましい。

10

#### 【0187】

補助溶媒及び/又はその他の賦形剤が本発明の目的に使用される噴射剤を含まない吸入可能な溶液に添加されてもよい。好ましい補助溶媒はヒドロキシル基又はその他の極性基を含むもの、例えば、アルコール、特にイソプロピルアルコール、グリコール、特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール及びポリオキシエチレン脂肪酸エステルである。この状況における賦形剤及び添加剤という用語は活性物質ではないが、活性物質製剤の定性的性質を改良するために薬理学上好適な溶媒中で一種以上の活性物質とともに製剤化し得るあらゆる薬理学上許される物質を表す。好ましくは、これらの物質は薬理学的効果を有さず、又は、所望の治療に関して、認められる薬理学的効果を有さず、又は少なくとも望ましくない薬理学的効果を有しない。賦形剤及び添加剤として、例えば、表面活性剤、例えば、大豆レシチン、オレイン酸、ソルビタンエステル、例えば、ポリソルベート、ポリビニルピロリドン、その他の安定剤、錯生成剤、酸化防止剤及び/又は完成医薬製剤の貯蔵寿命を保証又は延長する防腐剤、風味料、ビタミン及び/又は当業界で知られているその他の添加剤が挙げられる。添加剤として、薬理学上許される塩、例えば、等張剤としての塩化ナトリウムがまた挙げられる。好ましい賦形剤として、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸（それがpHを調節するのに既に使用されなかったことを条件とする）、ビタミンA、ビタミンE、トコフェロール及び同様のビタミン又は人体中で生じるプロビタミンが挙げられる。防腐剤が製剤を病原体による汚染から保護するのに使用されてもよい。好適な防腐剤は当業界で知られているもの、特に塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム又は安息香酸もしくは安息香酸塩、例えば、従来技術から知られている濃度の安息香酸ナトリウムである。

20

30

上記治療形態について、呼吸器の病気の治療のための薬物の直ぐに使用できるパックが提供され、例えば、用語呼吸器疾患、COPD又は喘息を含む封入された記載、本発明の化合物及び上記のものから選ばれた一種以上の組み合わせパートナーを含む。

下記の実施例は本発明を説明するが、その範囲を限定しない。

#### 【0188】

##### 粉末吸入のためのカプセル

1個のカプセルが下記の成分を含む：

活性物質	0.5 mg
吸入のためのラクトース	5.0 mg
	5.5 mg

調製：

活性物質を吸入のためのラクトースと混合する。その混合物をカプセル製造機中でカプセルに詰める（空のカプセルの質量 約50mg）。

カプセルの質量： 55.5 mg

カプセルのサイズ =3

40

50

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P 31/10	(2006.01)	A 6 1 P	31/10
A 6 1 P 33/10	(2006.01)	A 6 1 P	33/10
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P 11/14	(2006.01)	A 6 1 P	11/14
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/16
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100179925

弁理士 窪田 真紀

(72)発明者 ヘッケル アルミン

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

(72)発明者 フラッティエニ サラ

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

(72)発明者 ハンプレヒト ディーター

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

(72)発明者 クレイ ヨルグ

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

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表2010-526118(JP,A)

特表2011-520831(JP,A)

特表2009-520729(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 2 1 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

A 6 1 K 4 5 / 0 0

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