

該化合物のX線回折パターンが、7.5、12.4、15.1、18.5、18.7、22.9、24.7、及び26.5で2シータ角度のピーク最大値を示すことを特徴とする、前記化合物。

【請求項2】

結晶形態(A)の式(I)の化合物であって、該化合物のラマンスペクトルが、3075、2928、2918、2236、2216、1646、1605、1195、及び1004cm⁻¹でバンド最大値を示すことを特徴とする、前記化合物。

【請求項3】

結晶形態(A)の式(I)の化合物の製造方法であって、1種または複数の結晶形態または溶媒和物として存在する式(I)の化合物を、アルコール、好ましくはエタノールから晶出し、その後、該得られる結晶ペーストを50～80に加熱し、この温度でさらに2～5時間攪拌することを特徴とする、前記方法。

【請求項4】

疾病の治療のための、請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項5】

肺及び心臓血管系の疾患の治療及び/または予防のための、ならびに創傷治癒、特に慢性創傷の治癒を促進するための、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

肺動脈性肺高血圧症(PAH)及び他の形の肺高血圧症(PH)の、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の、急性肺損傷(ALI)の、急性呼吸促迫症候群(ARDS)の、肺気腫の、アルファ-1-アンチトリプシン欠損症(AATD)の、囊胞性線維症(CF)の、気管支拡張症の治療及び/または予防のための、ならびに創傷治癒、特に慢性創傷の治癒を促進するための、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項7】

含有される前記式(I)の化合物の合計量に対して90wtパーセント超で、請求項1から3のいずれか1項に記載の結晶形態(A)の式(I)の化合物を含有する医薬。

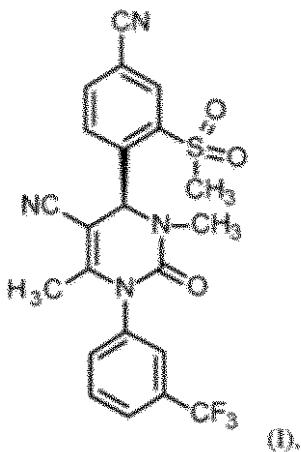
【請求項8】

肺及び心臓血管系の疾患の治療用、ならびに創傷治癒、特に慢性創傷の治癒の促進用の医薬を製造するための、請求項1から3のいずれか1項に記載の結晶形態(A)の式(I)の化合物の使用。

【請求項9】

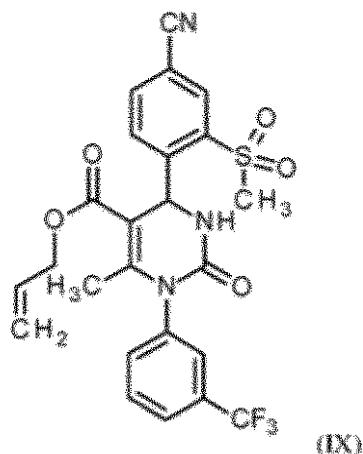
式(I)の化合物の製造方法であって、以下

【化2】

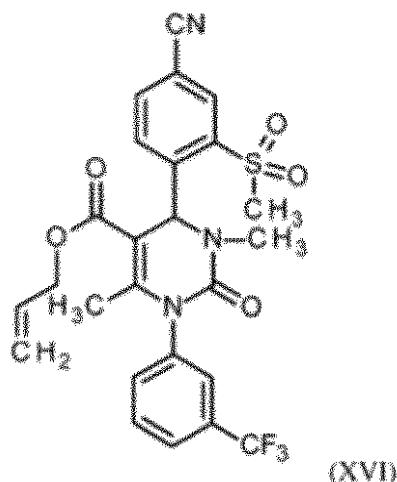


式(IX)の化合物を

【化3】



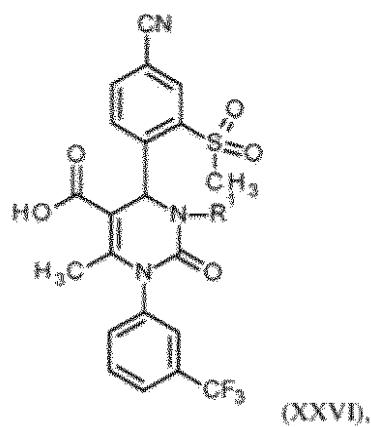
a - 1) メチル化剤及び塩基の存在下、反応させて、式 (XVI) の化合物を形成させ
【化4】



次いで

a - 2) 式 (XVI) の化合物を、パラジウム触媒及び第二級アミン塩基の存在下、反応させて、式 (XXVI) の化合物を形成させ

【化5】



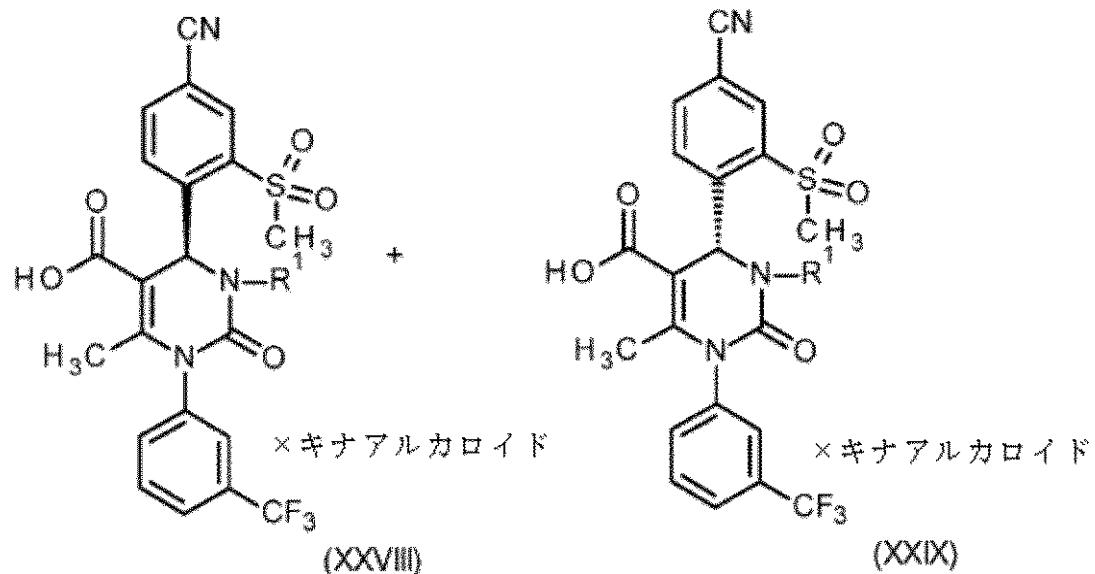
式中、R¹ はメチルであり、

あるいは

b - 1) パラジウム触媒及び第二級アミン塩基の存在下、反応させて、式 (XXVI) の化合物を形成させ、式中、R¹ は水素であり；

次いで

c) 式中 R^1 が水素またはメチルである式 (XXVII) の化合物を、キナルカルコイド及び溶媒の存在下、反応させて、式 (XXVII) 及び (XXIX) の化合物を形成させ【化6】

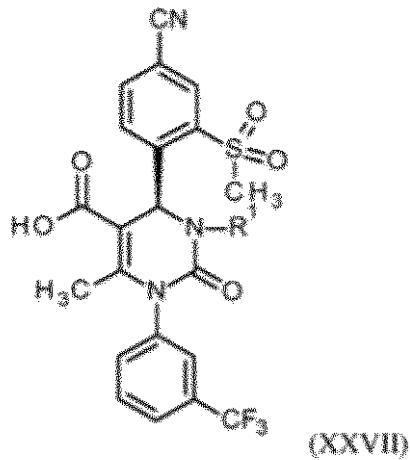


式中、式 ($\text{X}\text{X}\text{V}\text{I}\text{I}\text{I}$) 及び式 ($\text{X}\text{X}\text{I}\text{X}$) の R^1 は、水素であるか、あるいは式 ($\text{X}\text{X}\text{V}\text{I}\text{I}\text{I}\text{I}$) 及び式 ($\text{X}\text{X}\text{I}\text{X}$) の R^1 は、メチルであり；次いで

d) 式 (X X V I I I) の化合物を単離し；次いで

e) 式 (X X V I I I) の化合物を、強酸の存在下、反応させて、式 (X X V I I) の化合物を形成させ

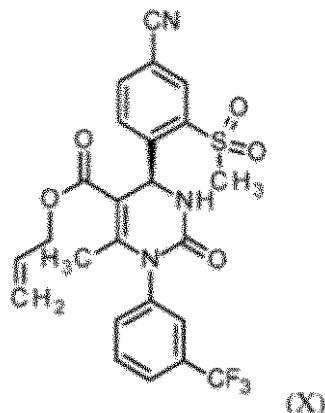
【化 7 】



式中、 R^1 は、水素またはメチルであり；次いで

b - 2) 式 (X X V I I) の化合物の R^1 が水素である場合、式 (X X V I I) の化合物を、ハロゲン化アリルまたはスルホン酸アリル及び塩基の存在下、反応させて、式 (X) の化合物を形成させ

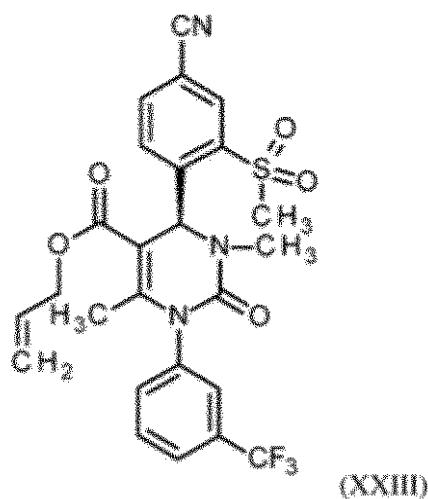
【化 8】



次いで

b - 3) 式 (X) の化合物を、メチル化剤及び塩基の存在下、反応させて、式 (XXII I) の化合物を形成させ

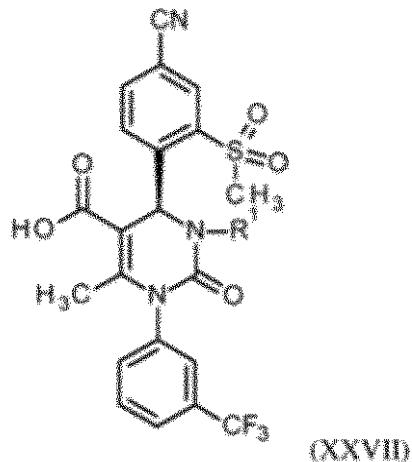
【化 9】



次いで

b - 4) 式 (XXII I I) の化合物を、パラジウム触媒及び第二級アミン塩基の存在下、反応させて、式 (XXVII I I) の化合物を形成させ

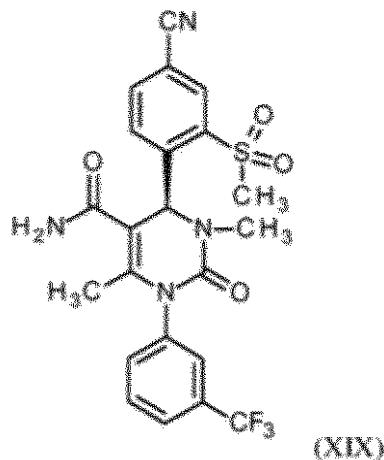
【化 10】



式中、 R' は、メチルであり；次いで

f) 式中 R^1 がメチルである式 (XXVII) の化合物を、活性化試薬の存在下、反応させて、式 (IX) の化合物を形成させ

【化 11】

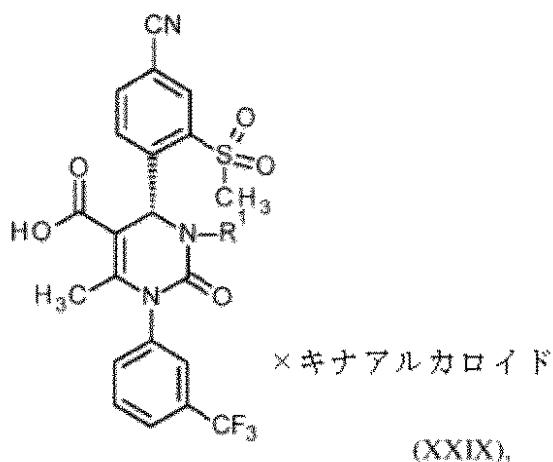


次いで

g) 式 (IX) の化合物を、脱水剤の存在下、反応させて、式 (I) の化合物を形成させ；

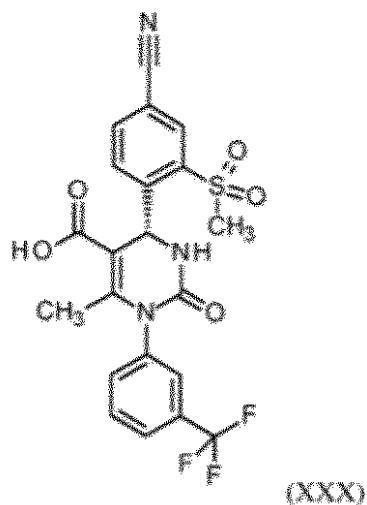
及び任意選択で、反応工程 c) 後に、式 (XXIX) の化合物を単離し

【化 12】

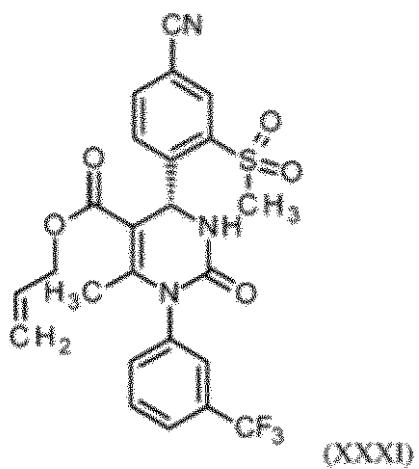


式中、 R^1 は水素であり、これを、工程 e) に従って、強酸の存在下、反応させて、式 (XXX) の化合物を形成させ

【化13】



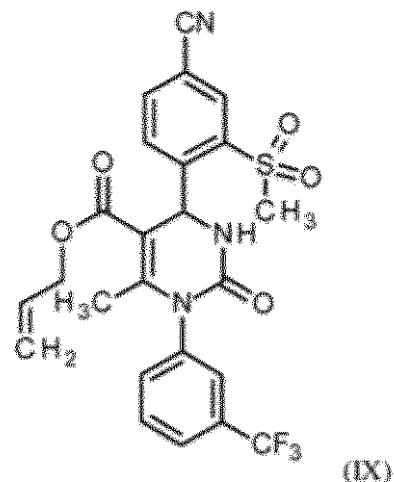
次いで、式（XXX）の化合物を、反応工程b-2)に従って、ハロゲン化アリルまたはスルホン酸アリル及び塩基の存在下、反応させて、式（XXXI）の化合物を形成させ
【化14】



次いで

h) 式（XXXI）の化合物を、溶媒中、強い非求核塩基の存在下で、同時に加熱しながら、反応させて、式（IX）のラセミ体を形成させ

【化15】



次いで、式(IX)の化合物を、該上記の反応工程s(b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f)、及びg)に従って反応させて、式(I)の化合物を形成させ；

及び必要であれば、式(XXXIX)の化合物を単離する反応工程、反応工程e)による、強酸の存在下での式(XXXIX)の化合物の反応により、式(XXX)の化合物を形成する反応工程、式(XXX)の化合物をその後、反応工程b-2)により、ハロゲン化アリルまたはスルホン酸アリル及び塩基の存在下、式(XXXI)の化合物を形成させる反応工程、ならびに次いで、反応工程h)、b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f)、及びg)を、1回または複数回繰り返し行うことを特徴とする、前記方法。

【請求項10】

式(XXVI)、(XXVII)、(XXVII)、及び(XXIX)のR¹はメチルであり、かつ前記方法は、前記反応工程a-1)、a-2)、c)、d)、e)、f)、及びg)を含むことを特徴とする、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

式(XXVI)、(XXVII)、(XXVII)、及び(XXIX)のR¹は水素であり、かつ前記方法は、前記反応工程b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f)、及びg)を含むことを特徴とする、請求項9に記載の方法。

【請求項12】

反応工程c)の後、式(XXIX)の化合物を単離し、これを反応工程e)により、強酸の存在下、反応させて、式(XXX)の化合物を形成させ；次いで、式(XXX)の化合物を反応工程b-2)により、ハロゲン化アリルまたはスルホン酸アリル及び塩基の存在下、反応させて、式(XXXI)の化合物を形成させ；次いで、

h)式(XXXI)の化合物を、溶媒中、強い非求核塩基の存在下で、同時に加熱しながら、反応させて、式(IX)のラセミ体を形成させ；次いで
式(IX)の化合物を、該上記の反応工程b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f)、及びg)により反応させて、式(I)の化合物を形成させ；
及び必要であれば、式(XXIX)の化合物を単離する反応工程、反応工程e)による、強酸の存在下での式(XXIX)の化合物の反応により、式(XXX)の化合物を形成する反応工程、式(XXX)の化合物をその後、反応工程b-2)により、ハロゲン化アリルまたはスルホン酸アリル及び塩基の存在下、反応させて、式(XXXI)の化合物を形成させる反応工程、ならびに次いで、反応工程h)、b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f)、及びg)を、1回または複数回繰り返し行うことを特徴とする、

請求項11に記載の方法。

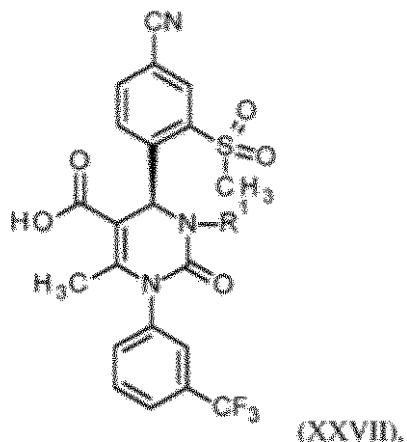
【請求項13】

前記結晶形態(A)の式(I)の化合物の製造方法であって、請求項9から12のいずれか1項に記載の方法に従って式(I)の化合物を調製し、該式(I)の化合物を、請求項9または11に記載の反応工程g)由来の前記有機相から、アルコール中、好ましくはエタノール中で結晶化させ、次いで該得られる結晶ペーストを50～80℃に加熱し、これをこの温度でさらに2～5時間攪拌することを特徴とする、前記調製方法。

【請求項14】

式(XXVII)の化合物の製造方法であって、

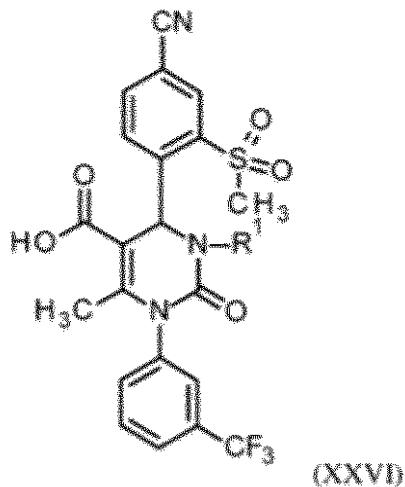
【化 1 6】



以下、

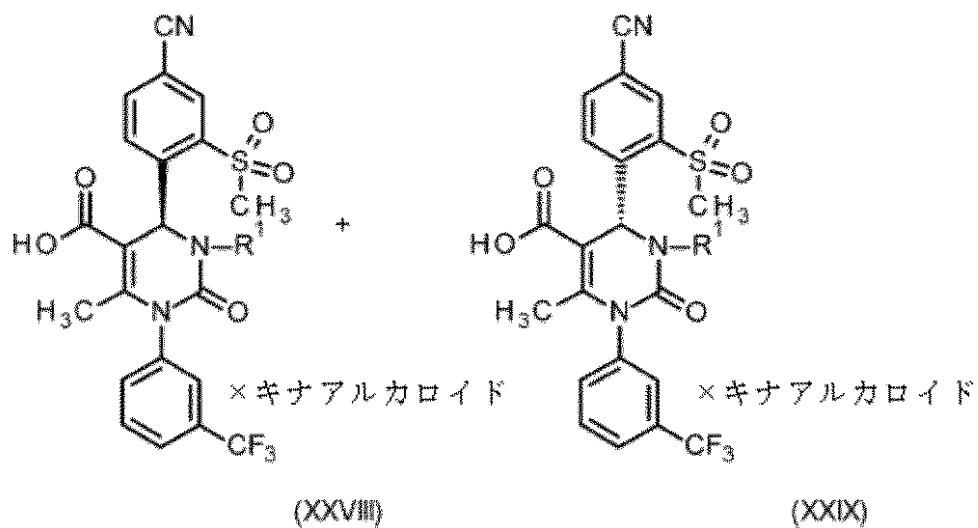
c) 式 (X X V I) の化合物を

【化 1 7 】



キナルカルコイド及び溶媒の存在下、反応させて、式 (X X V I I I) 及び (X X I X) の化合物を形成させ

【化 1 8 】



d) 次いで、式 (X X V I I I) の化合物を単離し；次いで
e) 式 (X X V I I I) の化合物を、強酸の存在下、反応させて、式 (X X V I I) の化合物を形成させ、

式中、式 (X X V I) 、 (X X V I I) 、 (X X V I I I) 、及び (X X I X) の化合物の R¹ は、水素またはメチルであることを特徴とする、

前記調製方法。

【請求項 15】

反応工程 c) の前記キナアルカロイドは、キニーネ及びキニジンからなる群より選択されることを特徴とする、請求項 9 から 12 、及び 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

反応工程 c) の前記溶媒は、酢酸の C₂ - C₅ アルキルエステル、C₁ - C₆ アルコール、及び C₁ - C₆ アルコールと水の混合物から選択されることを特徴とする、請求項 9 から 12 、及び 14 及び 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

反応工程 c) について、R¹ = メチルである式 (X X V I) の化合物の反応の場合、キニジンが前記キナアルカロイドとして使用され、かつ酢酸 n - ブチルが前記溶媒として使用され、かつ R¹ = 水素である式 (X X V I) の化合物の反応の場合、キニーネが前記キナアルカロイドとして使用され、かつイソプロパノールと水の混合物が使用されることを特徴とする、請求項 9 から 12 、及び 14 から 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

工程 a - 1) 及び b - 3) において、硫酸ジメチルが前記メチル化剤として使用され、かつビス (トリメチルシリル) アミドナトリウムが前記塩基として使用されることを特徴とする、請求項 9 から 12 、及び 14 から 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

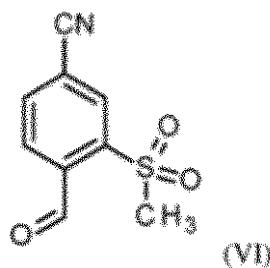
【請求項 19】

反応工程 a - 2) 及び b - 4) において、リガンドとしてトリフェニルホスフィンを持つ酢酸パラジウムが前記パラジウム触媒として使用され、かつモルホリンが前記第二級アミン塩基として使用されることを特徴とする、請求項 9 から 12 、及び 14 から 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

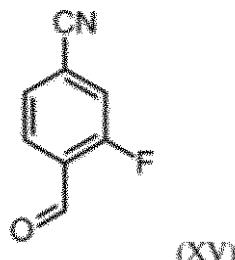
式 (V I) の化合物の製造方法であって、

【化 19】



式 (X V) の化合物を、

【化 20】



NaSO₂Me 及び DMSO またはスルホランの存在下、40 ~ 60 ℃ で反応させて、式

(V I) の化合物を形成させることを特徴とする、
前記方法。

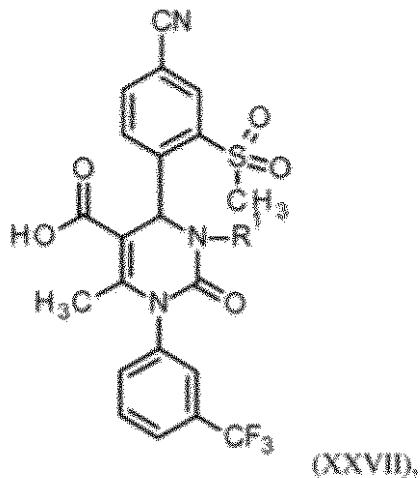
【請求項 2 1】

前記反応は、前記式 (X V) の化合物の重量に対して 3 ~ 5 倍過剰の D M S O またはスルホラン中で行われることを特徴とする、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 2 2】

式 (X X V I I) の化合物

【化 2 1】



式中、R¹ は、水素またはメチルである、
ならびに、その塩及び溶媒和物。