

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-535210

(P2010-535210A)

(43) 公表日 平成22年11月18日 (2010.11.18)

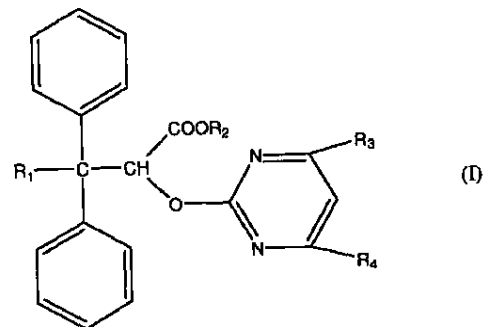
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 239/34 (2006.01)	C O 7 D 239/34	4 C O 5 7
C O 7 H 15/18 (2006.01)	C O 7 H 15/18 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/7064 (2006.01)	A 6 1 K 31/7064	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-519922 (P2010-519922)	(71) 出願人	508108648
(86) (22) 出願日	平成20年7月31日 (2008.7.31)		ギリード・コロラド・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成22年3月3日 (2010.3.3)		アメリカ合衆国コロラド州80021-5426, ウェストミンスター, ウェスト・ハンドレッドサード・アベニュー 7575, スイート 102
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/009236	(71) 出願人	510027490
(87) 国際公開番号	W02009/017777		アボット ゲーエムベーパー ウント コンパニー カーゲー
(87) 国際公開日	平成21年2月5日 (2009.2.5)		ドイツ国 65205 ヴィースバーデン, マックス・プランク・リング 2
(31) 優先権主張番号	60/953, 053	(74) 代理人	100140109
(32) 優先日	平成19年7月31日 (2007.7.31)		弁理士 小野 新次郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アンブリセentanの代謝産物および誘導体

(57) 【要約】

本発明は、一般式 (I) の化合物またはそれらの塩類、水和物、溶媒和物、ラセミ体、もしくは光学異性体を含むアンブリセentanの誘導体および代謝産物に関し、ここで R_1 は-Hまたは $-OCH_3$ であり; R^2 は-H、低級アルキル (例えば $C_1 \sim C_4$ アルキル) またはグリコシルであり; R^3 および R^4 は独立して $-CH_3$ 、 $-C(O)H$ または $-CH_2OR^6$ であり、ここで R^6 は-Hまたは1~20個の炭素原子を有するヒドロカルビル基である。一部の態様において、式 (I) の化合物はE T_A受容体を選択的な親和性を示し、エンドセリン受容体拮抗剤として役立つ。一部の態様において、化合物は、例えば前臨床または臨床試験において解明された、シトクロムP450またはウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ酵素の酵素作用により生成するアンブリセentanの代謝産物に一致する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

純粋または単離された形の、アンブリセentanのヒト臨床試験での代謝産物。

【請求項 2】

第 I 相代謝経路によるアンブリセentanの代謝の産物である、請求項 1 に記載のヒト臨床試験での代謝産物。

【請求項 3】

第 I I 相代謝経路によるアンブリセentanの代謝の産物である、請求項 1 に記載のヒト臨床試験での代謝産物。

【請求項 4】

純粋または単離された形の、アンブリセentanの前臨床 A D M E 代謝産物。

【請求項 5】

インビボでのシトクロム P 4 5 0 のアンブリセentanへの酵素作用により生成される代謝産物。

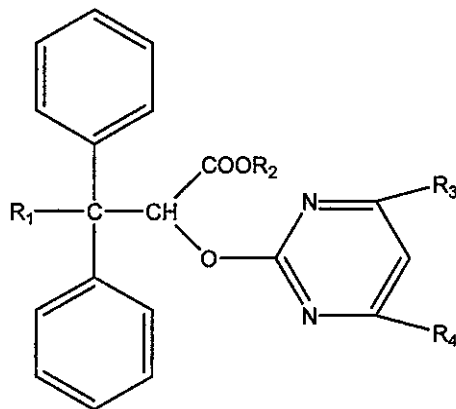
【請求項 6】

インビボでのウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼのアンブリセentanへの酵素作用により生成される代謝産物。

【請求項 7】

一般式 (I) の化合物

【化 1】



(I)

ならびにそれらの医薬的に許容できる塩類、水和物、溶媒和物、光学異性体、およびラセミ体から選択される、単離された形の化合物または化合物類であって、

R¹ が -OH または -OCH₃ であり；

R² が -H、低級アルキルまたはグリコシルであり；ならびに

R³ および R⁴ が独立して -CH₃、-C(O)H または -CH₂OR⁶ であり；ここで R⁶ は -H または 1 ~ 20 個の炭素原子を有するヒドロカルビル基であり；

化合物がアンブリセentanではない化合物。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の化合物であって、

R¹ が -OH または -OCH₃ であり；

R² が -H またはグリコシルであり；ならびに

R³ および R⁴ が独立して -CH₃ または -CH₂OH である化合物。

【請求項 9】

R² が -H またはグルコニルである、請求項 7 に記載の化合物。

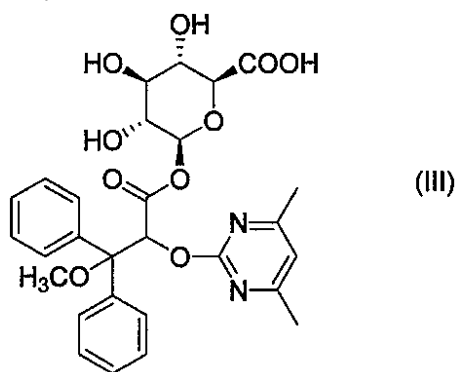
【請求項 10】

R¹ が -OH であり、R³ が -CH₂OH であり、または R⁴ が -CH₂OH である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 11】

化合物が式 (I I I) の化合物から選択される、請求項 7 に記載の化合物

【化 2】



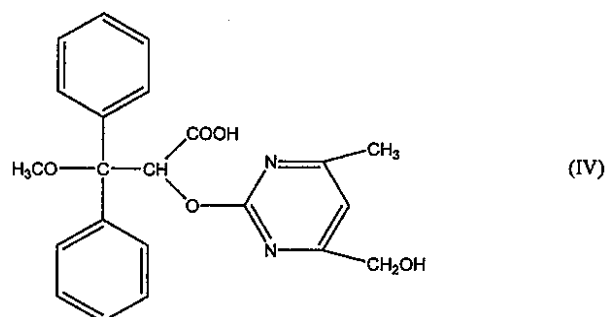
10

。

【請求項 1 2】

化合物が式 (I V) の化合物から選択される、請求項 7 に記載の化合物またはその医薬的に許容できる塩

【化 3】



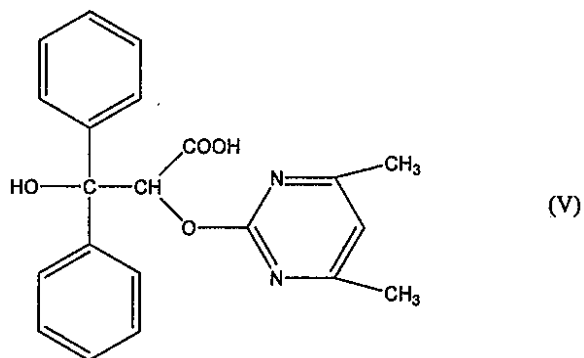
20

。

【請求項 1 3】

化合物が式 (V) の化合物から選択される、請求項 7 に記載の化合物またはその医薬的に許容できる塩

【化 4】



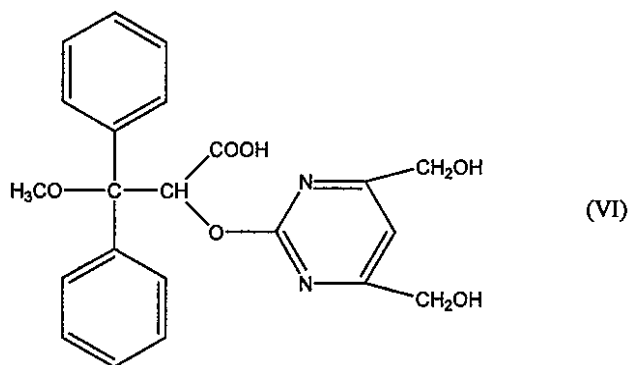
40

。

【請求項 1 4】

化合物が式 (V I) の化合物から選択される、請求項 7 に記載の化合物またはその医薬的に許容できる塩

【化 5】



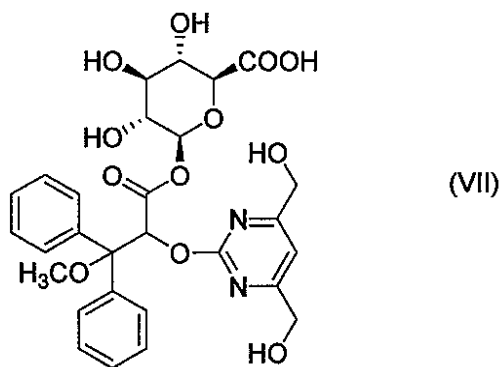
10

。

【請求項 1 5】

化合物が式 (V I I) の化合物から選択される、請求項 7 に記載の化合物またはその医薬的に許容できる塩

【化 6】



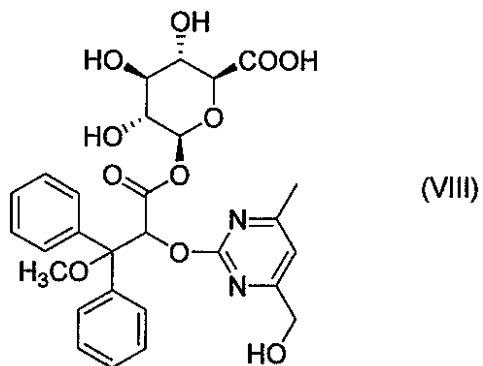
20

。

【請求項 1 6】

化合物が式 (V I I I) の化合物から選択される、請求項 7 に記載の化合物またはその医薬的に許容できる塩

【化 7】



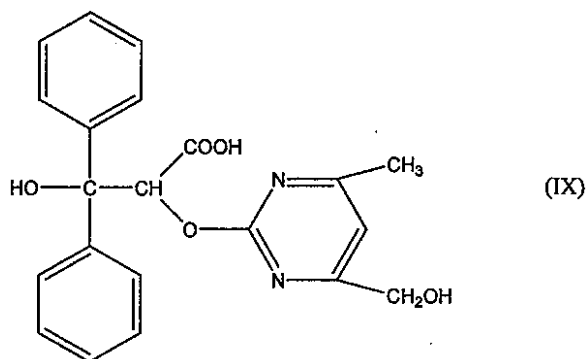
40

。

【請求項 1 7】

化合物が式 (I X) の化合物から選択される、請求項 7 に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩

【化 8】



10

。

【請求項 18】

光学活性な化合物を含む、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 19】

不斉炭素に関して S 配置を有する、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

重水素化された化合物を含む、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 21】

トリチウム化された化合物を含む、請求項 7 に記載の化合物。

20

【請求項 22】

化合物が ^{13}C で標識されている、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 23】

化合物が ^{14}C で標識されている、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 24】

化合物が実質的に純粋である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 25】

化合物の純度が 50% またはそれより大きい、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 26】

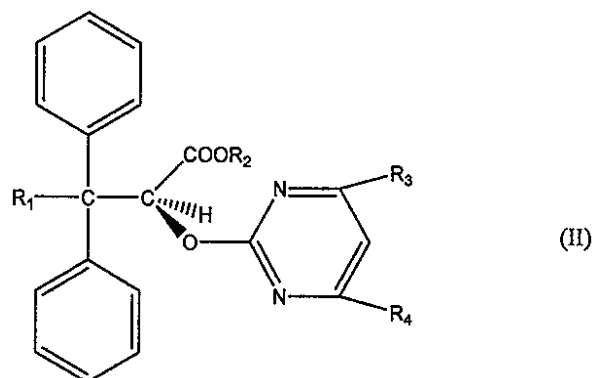
化合物の純度が少なくとも 90% である、請求項 7 に記載の化合物。

30

【請求項 27】

式 (II) の化合物

【化 9】



40

ならびにそれらの医薬的に許容できる塩類、水和物、および溶媒和物から選択される、単離された形の光学活性な化合物であって、

R^1 が $-\text{OH}$ または $-\text{OCH}_3$ であり；

R^2 が $-\text{H}$ またはグルクロニジルであり；

R^3 -および R^4 が独立して $-\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり；ならびに、さらに

光学活性な化合物がアンブリセentanではない化合物。

【請求項 28】

50

R²がグルクロニジルである、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

R¹が-OHである、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 30】

R³およびR⁴の少なくとも一方が-CH₂OHである、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 31】

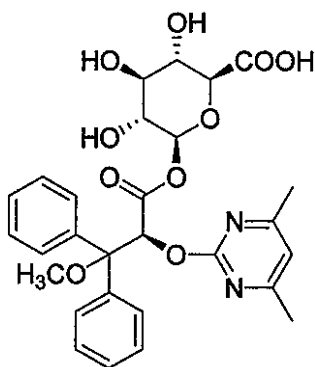
R³およびR⁴が-CH₂OHである、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 32】

次の式の化合物

【化 10】

10



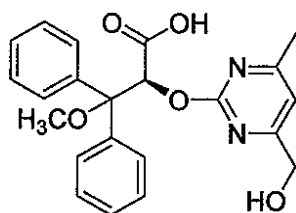
20

、ならびにその医薬的に許容できる塩類、水和物、および溶媒和物から選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 33】

次の式の化合物

【化 11】



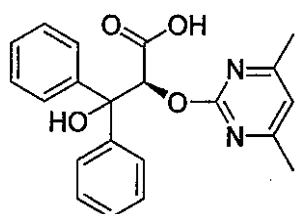
30

ならびにその医薬的に許容できる塩類、水和物、および溶媒和物から選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 34】

次の式の化合物

【化 12】



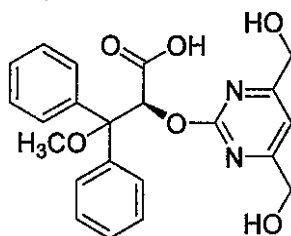
40

ならびにその医薬的に許容できる塩類、水和物、および溶媒和物から選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 35】

次の式の化合物

【化 1 3】



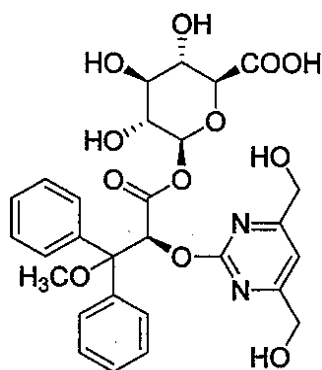
ならびにその医薬的に許容できる塩類、水和物、および溶媒和物から選択される、請求項 27 に記載の化合物。

10

【請求項 3 6】

次の式の化合物

【化 1 4】



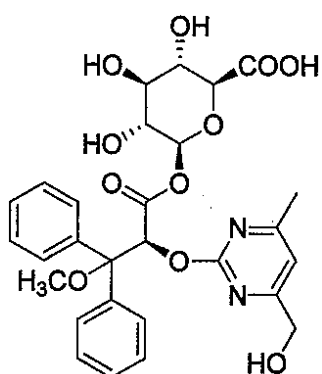
20

ならびにその医薬的に許容できる塩類、水和物、および溶媒和物から選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

次の式の化合物

【化 1 5】



30

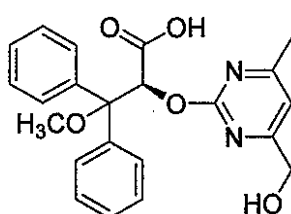
ならびにその医薬的に許容できる塩類、水和物、および溶媒和物から選択される、請求項 27 に記載の化合物。

40

【請求項 3 8】

次の式の化合物

【化 1 6】



ならびにその医薬的に許容できる塩類、水和物、および溶媒和物から選択される、請求

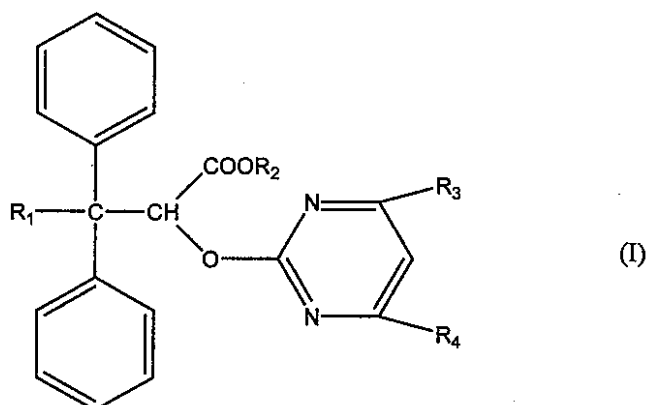
50

項 27 に記載の化合物。

【請求項 39】

インビボの方法であって、アンプリセントンを哺乳類に投与し、その後その哺乳類の組織または体液中のアンプリセントンの代謝産物のレベルまたは濃度を検出および/または測定することを含み、その代謝産物はその医薬的に許容できる塩類、ラセミ体、および光学異性体を含む式 (I) の化合物または化合物類を含み

【化 17】



10

R^1 が -OH または $-OCH_3$ であり、

R^2 が -H またはグルクロニジルであり；ならびに

R^3 および R^4 が独立して $-CH_3$ または $-CH_2OH$ である方法。

20

【請求項 40】

請求項 39 に記載の方法であって、体液が血漿、胆汁、尿、および便からなるグループから選択される方法。

【請求項 41】

R^2 がグルクロニジルである、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 42】

R^1 が -OH である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 43】

R^3 または R^4 が $-CH_2OH$ である、請求項 39 に記載の方法。

30

【請求項 44】

請求項 39 に記載の方法であって、哺乳類に投与されたトリチウム化された、または ^{14}C 標識されたアンプリセントン分子からの核崩壊産物を検出することを含む方法。

【請求項 45】

^{13}C で高められた (^{13}C enhanced) アンプリセントンを哺乳類に投与することを含む、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 46】

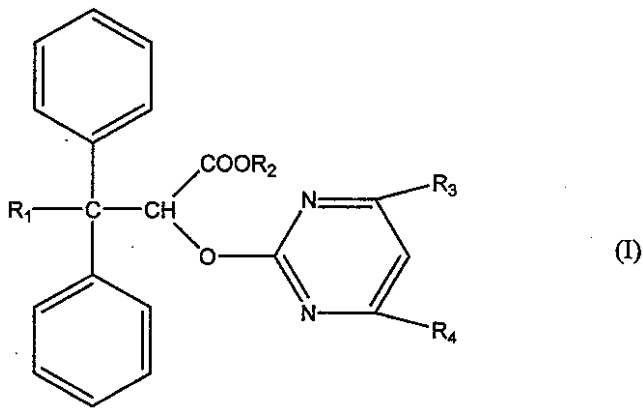
代謝産物が不斉炭素に関して S 配置を有する、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 47】

医薬的に許容できるキャリアーおよび 0.1 重量% ~ 90 重量% の有効物質を含む医薬剤形であって、有効物質が一般式 (I) の化合物

40

【化 18】



10

ならびにそれらの医薬的に許容できる塩類、水和物、溶媒和物、光学異性体、およびラセミ体から選択される少なくとも 1 種類の化合物を含み、

R^1 が -OH または $-OCH_3$ であり；

R^2 が -H、低級アルキルまたはグリコシルであり；ならびに

R^3 および R^4 が独立して $-CH_3$ 、 $-C(O)H$ または $-CH_2OR^6$ であり；ここで R^6 は -H または 1 ~ 20 個の炭素原子を有するヒドロカルビル基であり；

化合物がアンブリセentan ではない化合物、である上記剤形。

20

【請求項 48】

請求項 47 に記載の医薬剤形であって、

R^1 が -OH または $-OCH_3$ であり、

R^2 が -H またはグルクロニジルであり；ならびに

R^3 - および R^4 が独立して $-CH_3$ または $-CH_2OH$ である剤形。

【請求項 49】

R^2 がグルクロニジルである、請求項 48 に記載の剤形。

【請求項 50】

R^1 が -OH であり、 R^3 が $-CH_2OH$ であり、または R^4 が $-CH_2OH$ である、請求項 48 に記載の剤形。

30

【請求項 51】

化合物が光学活性な異性体である、請求項 48 に記載の剤形。

【請求項 52】

エンドセリン受容体拮抗剤に関する臨床適応である疾患状態を示す対象哺乳類を処置する方法であって、哺乳類に請求項 47 ~ 51 のいずれかに記載の剤形を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001] 本教示は、選択的エンドセリン受容体拮抗剤 (ERA) であるアンブリセentan の代謝産物および誘導体に関する。

40

【背景技術】

【0002】

[0002] エンドセリン類は、血管系における内皮細胞、肺、腎臓、胃腸細胞、およびマクロファージにより合成され放出されるペプチドのファミリーである。エンドセリンファミリーは、3 種類の 21 - - アミノ酸イソペプチド類 (ET-1、ET-2、および ET-3) からなる。エンドセリン-1 (ET-1) は、主要な心血管イソペプチドとして同定された。

【0003】

[0003] ET-1 は、自己分泌および傍分泌の方式で、タイプ A (ET_A) およびタイ

50

ブ B (E T_B) エンドセリン受容体サブタイプを介して作用する。 E T_A 受容体は血管平滑筋細胞上に位置し、それらの活性化は血管収縮および有糸分裂誘発を仲介する。 E T_B 受容体は主に内皮細胞上に位置しており、そこでそれらは内皮細胞の一酸化窒素の合成の活性化および受容体を介したエンドサイトーシスによる E T - 1 のクリアランス (c l e a r a n c e) を介して血管拡張を刺激する。しかし、一部の E T_B 受容体は平滑筋細胞上にも位置しており、そこでそれらは血管収縮および細胞増殖を仲介している。 E T_A 受容体の活性化は、心筋細胞の肥大および腎臓における線維芽細胞の増殖に関する強力な刺激でもある。

【 0 0 0 4 】

[0004] ヒトの血管において、 E T 受容体の集団の 8 5 % は E T_A 受容体からなり、これはこの受容体単独の拮抗が主要な療法上の利益になる可能性があることを示唆している。さらに、 E T_A の選択的な拮抗は、 E T - 1 により内皮細胞上の E T_B 受容体を介して誘導される自然な血管拡張およびクリアランス反応を保つことにより好都合であると考えられる。

10

【 0 0 0 5 】

[0005] これらの動物モデルからの結果に基づいて、肺高血圧、全身性高血圧、慢性腎臓病、および血管形成後の再狭窄を含め、 E R A に関するいくつかの可能性のある臨床適応が存在する。

【 0 0 0 6 】

[0006] アンブリセントンは (S) - 2 - [(4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ] - 3 - メトキシ - 3 , 3 - ジフェニルプロピオン酸である。それは経口で有効な、非スルホンアミドの、プロパン酸クラスのエンドセリン受容体拮抗剤 (E R A) であり、それはエンドセリンタイプ A (E T_A) 受容体に選択的である。その S / R ラセミ混合物が、例えば Riechers e t a l . 、米国特許第 7 , 109 , 205 号において記述されており、その開示を援用する。ヒトの心室組織においてアンブリセントンをを用いて実施された研究は、 E T_A 受容体への高い親和性 (低い K_i) および E T_B 受容体と比較して 1 0 0 0 倍よりも大きい E T_A 選択性を示した。 E T_A 受容体の選択的な阻害は、ホスホリパーゼ C に仲介される血管収縮およびプロテインキナーゼ C に仲介される細胞増殖を阻害し、一方でエンドセリンタイプ B (E T_B) 受容体と関係する一酸化窒素およびプロスタサイクリンの産生、環状 G M P および環状 A M P に仲介される血管拡張、ならびにエンドセリン - 1 (E T - 1) のクリアランスを保つ。

20

30

【 0 0 0 7 】

[0007] アンブリセントンはヒトにおける臨床試験の対象であった。

[0008] M y o g e n , I n c . の 2 0 0 3 年 1 2 月 4 日のニュース公開

【 0 0 0 8 】

【 化 1 】

(<http://www.pnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/12-04-2003/0002069898&EDATE=>)

【 0 0 0 9 】

は、 P A H におけるアンブリセントンの第 I I 相試験の完了および第 I I I 相試験の開始を公示した。公開は、第 I I I 相試験が 1 日 1 回投与されるアンブリセントンの 2 . 5 m g 、 5 . 0 m g および 1 0 . 0 m g の経口投与量を評価するであろうと述べた。

40

【 0 0 1 0 】

[0009] M y o g e n , I n c . の 2 0 0 4 年 1 月 8 日のニュース公開

【 0 0 1 1 】

【 化 2 】

(<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759080&highlight=>)

50

【 0 0 1 2 】

は、P A Hの処置に関するアンブリセンタンの第 I I I 相臨床試験における患者の登録を公示した。ニュース公開によると、第 I I 相試験は、試験した 4 種類のアンブリセンタン投与量のグループ全てにおいて主要有効性エンドポイント（6 M W Dにより測定した運動能力）で統計的に有意であり臨床的に意味のある増大を示した。

【 0 0 1 3 】

[0010] M y o g e n , I n c . の 2 0 0 4 年 2 月 1 6 日のニュース公開

【 0 0 1 4 】

【 化 3 】

(<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759478&highlight=>)

10

【 0 0 1 5 】

は、P A Hにおけるアンブリセンタンの第 I I 相試験の詳細な結果についての、米国胸部学会（A m e r i c a n T h o r a c i c S o c i e t y）（A T S）2 0 0 4 年国際会議において近く行われる発表を公示した。（Rubin（2004）”アンブリセンタンは肺動脈高血圧において運動能力および臨床での測定値を向上させる”、A T S 2 0 0 4 年 5 月 2 1 ~ 2 6 日。）

[0011] M y o g e n , I n c . の 2 0 0 4 年 5 月 2 4 日のニュース公開

【 0 0 1 6 】

【 化 4 】

(<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759469&highlight=>)

20

【 0 0 1 7 】

は、第 I I 相試験において見られた 6 M W D、B D I および W H O 機能分類における向上を報告した。さらに、ニュース公開はアンブリセンタンが 1 日 1 回の投与に適していることについて言及した。

【 0 0 1 8 】

[0012] M y o g e n , I n c . の 2 0 0 5 年 2 月 1 0 日のニュース公開

【 0 0 1 9 】

【 化 5 】

(<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759971&highlight=>)

30

【 0 0 2 0 】

は、P A Hの患者におけるアンブリセンタンの効果を記述した 2 本の要約が S a n D i e g oでの A T S 2 0 0 5における発表のために選ばれたことを公示した。（Galiee（2005）”肺動脈高血圧におけるアンブリセンタンの長期安全性および有効性、一年間の追跡検査”、A T S 2 0 0 5 年 5 月 2 3 日；Frost（2005）”アンブリセンタンは W H O クラス I I および I I I の P A H 患者に関して 6 M W D を比較できるほどに向上させる” A T S 2 0 0 5 年 5 月 2 2 日。）

40

【 0 0 2 1 】

[0013] M y o g e n , I n c . の 2 0 0 5 年 5 月 1 9 日のニュース公開

【 0 0 2 2 】

【 化 6 】

(<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759658&highlight=>)

【 0 0 2 3 】

50

は、以前に肝臓機能検査（LFT）の異常、特に高い血清アミノトランスフェラーゼ濃度によりボセンタンまたはシタックスセンタン療法を中断したPAHの患者においてアンブリセンタンを評価するための臨床試験の開始を報告した。

【0024】

[0014] Rubin et al. (2005) *Future Cardiol.* 1(4):1-8は、12週間のアンブリセンタン処置の後に全ての患者に関してベースラインから平均で36メートル増加する平均6MWDの向上を報告した。

【0025】

[0015] Galiee et al. (2005) *J. Am. Coll. Cardiol.* 46(3):529-535は、PAHの患者におけるアンブリセンタンの有効性及び安全性を検査する無作為抽出した用量範囲探索試験の結果を報告した。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0026】

【特許文献1】米国特許第7,109,205号

【非特許文献】

【0027】

【非特許文献1】Rubin et al. (2005) *Future Cardiol.* 1(4):1-8

【非特許文献2】Galiee et al. (2005) *J. Am. Coll. Cardiol.* 46(3):529-535

20

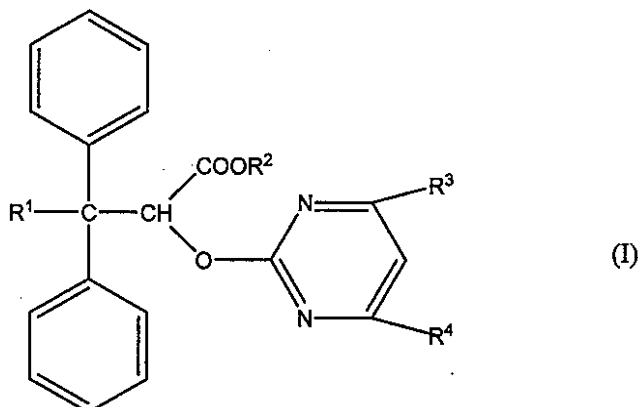
【発明の概要】

【0028】

[0016] アンブリセンタンの代謝産物は、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、および犬において同定および決定されている。1観点において、その代謝産物は式(I)を有する化合物であり、

【0029】

【化7】



30

【0030】

ここで、 R^1 は-OHまたは- OCH_3 であり、 R^2 は-Hまたはグルクロニジル（glucuronidyl）であり、 R^3 および R^4 は独立して- CH_3 または- CH_2OH である。さらに、代謝産物は構造においてアンブリセンタンと異なっており、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 の少なくとも1個はアンブリセンタンにおけるそれと異なっている。従って、様々な態様において、 R^1 は-Hであり、 R^2 はグルクロニジルであり、 R^3 は- CH_2OH であり、または R^4 は- CH_2OH である。代謝産物に加え、合成化合物は式(I)の化合物およびそれらの医薬的に許容できる塩類、溶媒和物、水和物、ラセミ体、および光学異性体を含む。様々な態様において、代謝産物は、試験動物の体組織または体液中で同定されてそれらから単離または分離された、単離された形で提供される。様々な態様において、化合物は合成により、固体または結晶の形で、および/または50%もしくはそれより大きい純度、好ましくは90%もしくはそれより大きい純度の組成物で提供される。様々な態様において、化合物は、ヒドロカルビルエーテル類、低級アルキルエステル類、合成中間体、および同様のものを含む上記の代謝

40

50

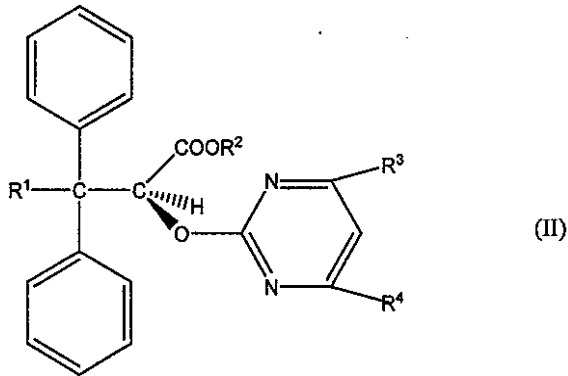
産物構造の誘導体も含む。

【 0 0 3 1 】

[0017] アンブリセentanの光学活性な代謝産物は、不斉炭素の周りでS配置を有し、(II)により表され、 $R^1 \sim R^4$ に関して上記と同じ定義を有する。

【 0 0 3 2 】

【化 8】



10

【 0 0 3 3 】

[0018] 様々な態様において、アンブリセentanの代謝産物には、O-脱メチルアンブリセentan、4-ヒドロキシル化アンブリセentan、ならびに4,6-ジヒドロキシル化アンブリセentan、さらにアンブリセentanのグルクロニド類ならびにグルクロニド類のO-脱メチルおよびヒドロキシル化誘導体が含まれる。様々な位置で脱メチルまたはヒドロキシル化されていることにより構造においてアンブリセentanと異なる代謝産物は、いわゆる第I相代謝経路の産物であり、一方でグルクロニドエステルを含むアンブリセentanの代謝産物は、いわゆる第II相代謝経路の産物である。

20

【 0 0 3 4 】

[0019] 疾患状態の処置に有用な剤形には、化合物から選択される有効物質および対象への投与に適したキャリアーが含まれる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 5 】

[0020]

【図 1】図 1 は（光学活性な形での）アンブリセentan分子の概観を示し、代謝の主な部位を示す。 [0021]

【図 2】図 2 は、ヒトを含む様々な哺乳類において同定されたいくつかのアンブリセentan代謝産物の構造を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 6 】

[0022] 用語 “アンブリセentan” は、本明細書において(S)-2-[(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ]-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロピオン酸を指すために用いられる。場合により、誘導体として記述される本発明の様々な化合物に対するその関係を示すためだけに、それはアンブリセentan “親” 化合物として言及される（例えば “脱メチル” アンブリセentanはメチルが除去された誘導体である）。アンブリセentanの構造は、 R^1 が $-OCH_3$ 、 R^2 が $-H$ 、 R^3 が $-CH_3$ 、および R^4 が $-CH_3$ である構造 II に一致する。アンブリセentanのプロピオン酸バックボーン上の炭素は不斉である。

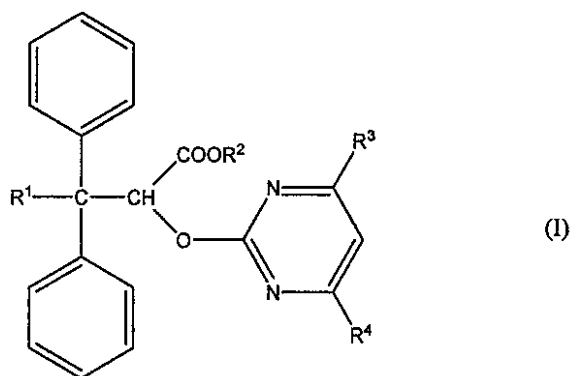
40

【 0 0 3 7 】

[0023] 様々な態様において、本発明は一般式 (I) の化合物を、単離された形、

【 0 0 3 8 】

【化 9】



10

【0039】

またはそれらの医薬的に許容できる塩類、水和物、溶媒和物、ラセミ体、もしくは光学異性体で提供する。化合物は光学活性な形（不斉炭素に関してSまたはR配置）で、ラセミ（S/R）形で、またはいずれかの組み合わせで存在することができる。様々な態様において、化合物はET_A受容体への選択的親和性を有するエンドセリン受容体拮抗剤として役立つ。一部の態様において、化合物の構造は、ヒト以外における前臨床試験の間に生成された代謝産物に、および/またはヒトにおける臨床試験の間に生成された代謝産物に一致する。前臨床の代謝産物および臨床期の代謝産物は、様々な組織、体液、および排出媒体（excretion media）中で見つかリ、同定された。

20

【0040】

[0024] 式（I）において、R¹は-OHまたは-OCH₃であり；R²は-H、低級アルキル（例えばC₁～C₄アルキル）またはグリコシジルであり；R³およびR⁴は独立して-CH₃、-C(O)Hまたは-C(H)₂OR⁶であり、ここでR⁶は-Hまたは1～20個の炭素原子を有するヒドロカルビル基である。例えば、R⁶が-H以外である場合、それはヒドロキシルの保護基として働き、それは合成に、および/または同定もしくはクロマトグラフィーでの分離および製造を容易にするのに有用である。R⁶の限定的でない例には、メチルおよびベンジルが含まれる。さらに説明すると、R³またはR⁴のいずれかが-C(O)Hである場合、化合物はアルコール基-CH₂OHを製造するための合成中間体として役立つ。R¹、R²、R³、およびR⁴の少なくとも1個は、アンブリセタン親化合物に関して誘導体化を示す。すなわち、本明細書で記述される新規化合物はアンブリセタンそれ自体を含まない。従って、様々な態様において、R¹は-OHであり、R²はグルクロニジルであり、R³は-CH₂OHであり、またはR⁴は-CH₂OHである。

30

【0041】

[0025] 様々な観点において、グリコシジル基R²はグルコシジル（すなわちグルコースに由来する）またはグルクロニジル（すなわちグルクロン酸に由来する）のどちらかであり、ここでグリコシジル基上のヒドロキシルは場合により（例えばアセチル基-C(O)CH₃で）アシル化されており、グリコシジル基上のカルボキシルは場合により例えばC₁～C₄アルコール類でエステル化されている。下記でさらに論じるように、様々な態様において、化合物はアンブリセタンのインビボでの代謝の産物に、または本明細書で記述される代謝産物の合成において有用である合成中間体に一致する。

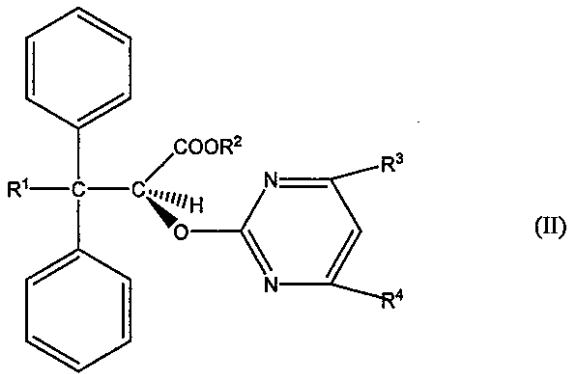
40

【0042】

[0026] アンブリセタンの光学活性な代謝産物は、不斉炭素の周りでS配置を有し、式（II）により表され、R¹～R⁴に関して同じ定義を有する。

【0043】

【化 1 0】



10

【 0 0 4 4】

特定の態様において、 R^1 は $-OCH_3$ または $-OH$ であり; R^2 は $-H$ またはグルクロニジルであり; R^3 および R^4 は独立して $-CH_3$ または $-CH_2OH$ である。様々な態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 の少なくとも1個はアンブリセタンにおけるそれと異なっている。従って、様々な態様において、 R^2 はグルクロニジルであり、 R^1 は $-OH$ であり、 R^3 は $-CH_2OH$ であり、または R^4 は $-CH_2OH$ である。光学活性な代謝産物は、不斉な出発物質のアンブリセタンへの酵素の作用の結果として生じると考えられている。代謝産物には、式(II)の化合物の塩類も含まれる。様々な態様において、式(II)の光学活性な化合物は単離された形で提供される。

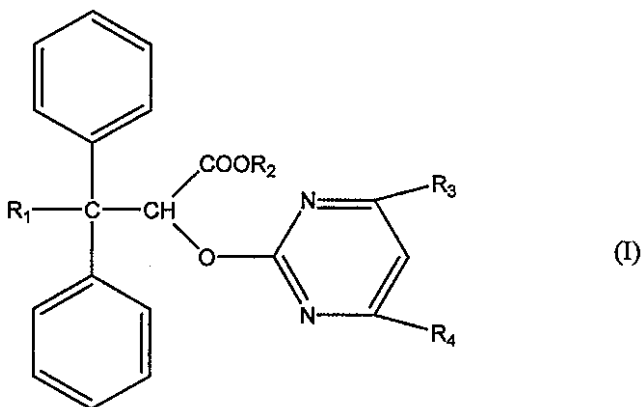
20

【 0 0 4 5】

[0027] 様々な態様において、医薬的に許容できるキャリアーおよび0.1重量%~90重量%の有効物質を含む医薬剤形が提供され、ここで有効物質は一般式(I)の化合物

【 0 0 4 6】

【化 1 1】



30

【 0 0 4 7】

およびそれらの医薬的に許容できる塩類、水和物、溶媒和物、光学異性体、およびラセミ体から選択される少なくとも1種類の化合物を含み、ここで

R^1 は $-OH$ または $-OCH_3$ であり;

40

R^2 は $-H$ 、低級アルキルまたはグリコシジルであり;ならびに

R^3 および R^4 は独立して $-CH_3$ 、 $-C(O)H$ または $-CH_2OR^6$ であり;ここで R^6 は $-H$ または1~20個の炭素原子を有するヒドロカルビル基であり;

ここで化合物はアンブリセタンではない。

【 0 0 4 8】

[0028] 1観点において、本発明はアンブリセタンのヒト臨床試験での代謝産物を、例えば純粋な、または単離された形で提供する。"ヒト臨床試験での代謝産物"は、本明細書で記述されるそれらを含む投与およびモニタリングに関する臨床プロトコルに従うアンブリセタンの摂取または適用の後に、ヒトの対象の体内で形成されたアンブリセタンの代謝産物を意味する。様々な態様において、その用語はインビボで形成された分子種

50

を、その種が個々の臨床試験において検出されたかどうか、またはさらに分析されたかどうかに関わらず含む。一部の代謝産物は特定の個人に特有であり、異なる遺伝的構成ならびに代謝に関わるシトクロム P 4 5 0 および U G T 酵素を含む様々な酵素の存在および活性を反映していることも熟慮されるべきである。ヒト臨床試験での代謝産物は、ヒトの体の中で形成される全てのその代謝産物を含む。

【 0 0 4 9 】

[0029] ヒトにおける臨床試験は多くの形をとる。例えば、安全性、認容性、薬物動態、および薬力学を、健康な対象において評価する。1、5、10、15、20、50、および 100 mg の経口用量において、1 回量の薬物動態を測定する。動態および力学は、48 時間の間隔に渡って評価される。加えて、絶食状態において、および標準化された高脂肪の食事の後の両方で 50 mg の用量を与えられた対象において、動態パラメーターへの食物の影響を試験する。1 日 1 回 10 日間投与される 5、7.5、および 10 mg の経口用量において、多回量の薬物動態を試験する。24 時間の間隔に渡って血液および尿を集める。

10

【 0 0 5 0 】

[0030] 他の臨床試験には、アンブリセンタンと他の薬物の間の薬物動態的相互作用の可能性を評価する交叉試験が含まれる。1 態様において、アンブリセンタン単独の 1 回量の薬物動態を、他の薬物の投与の 7 日後に投与されたアンブリセンタンの 1 回量の薬物動態と比較する。

20

【 0 0 5 1 】

[0031] 他の臨床試験は、肺動脈高血圧 (P A H) を有する患者におけるアンブリセンタンの作用を調べる。対象は 1、2.5、5、または 10 mg の用量を、1 日 1 回 12 週間の間与えられる。試験の間、定期的に肝機能試験を実施する。

【 0 0 5 2 】

[0032] 別の観点において、本発明はアンブリセンタンの前臨床 A D M E 代謝産物を提供する。" 前臨床 A D M E 代謝産物 " は、ヒト以外の対象における前臨床試験の間に インビボ または インビトロ で形成されたアンブリセンタンの代謝産物を意味する。その試験は、ヒトにおける臨床試験の前に、提案された薬物製品の吸収、分布、代謝、および排出 (A D M E) を特性づけるために実施される。その試験の限定的でない記述を、下記の実施例 1 ~ 6 で提供する。

30

【 0 0 5 3 】

[0033] 式 (I) および (I I) により表される化合物のいくつかは、哺乳類においてアンブリセンタンからいわゆる第 I 相または第 I I 相代謝経路によるその薬物の代謝の結果として得られることが分かっている。第 I 相および第 I I 相経路のような名称は代謝の分野において慣習的であり、薬物の承認を支援するための第 I 相および第 I I 相ヒト臨床試験という表現と混同すべきではない。アンブリセンタン分子における説明的な代謝の部位および方式を図 1 に示す。

【 0 0 5 4 】

[0034] 様々な観点において、代謝は酸化反応により特徴づけられる。例えば、様々なアルキルまたはアリール基がヒドロキシル化され、および / またはアルコキシ基が脱アルキルされる。これらは第 I 相代謝経路である。第 I 相代謝経路による代謝は、大部分が肝臓においてシトクロム P 4 5 0 酵素の仲介の下で行われる。調べられた全てのシトクロム P 4 5 0 酵素は基本的にアンブリセンタンを代謝することができるが、アンブリセンタンの代謝に関わる主な P 4 5 0 酵素はシトクロム P 4 5 0 3 A 4、3 A 5、および 2 C 1 9 である。アンブリセンタンの代謝産物には、インビボ または インビトロ で P 4 5 0 酵素または他の酸化酵素のアンブリセンタンへの触媒作用により生成する化合物が含まれる。

40

【 0 0 5 5 】

[0035] アンブリセンタンの代謝産物には、いわゆる第 I I 相代謝経路の働きによるアンブリセンタンの生合成反応により生成される化合物が含まれる。例えば、アンブリセンタンの重要な代謝反応はアシルグルクロニド類の生合成であり、下記および図 2 において

50

示される A、E、および F のようなその代謝産物を形成する。それはラット、イヌ、およびヒトの肝細胞においてアンプリセンタンの代謝に関わっていることが分かった。

【0056】

【0036】 アシルグルクロニド類の生合成における第 1 段階は、 β -D-グルクロニドの形成である。次いでこの 1-O-アシル- β -D-グルクロニドは、炭水化物部分の C-2、C-3、および C-4 の位置へのアシル基の移動による分子内転位を経る可能性がある。それは雑誌 *Chirality*, volume 7, pages 1-9 (1995) において Hayball により報告されている。

【0057】

【0037】 イヌおよびヒトの肝細胞では、グルクロン酸抱合 (glucuronidation) が主な代謝経路である。ラットの肝細胞では、かなりの量の酸化生成物 (例えば代謝産物 B) も観察された。これらの所見は、イヌおよびラットにおけるインビボの結果と一致している。概して、ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ酵素 UGT1A9S、UGT1A3S、および UGT2B7S が、代謝に関わる酵素として同定された。アンプリセンタンの代謝産物には、インビボまたはインビトロでの UGT 酵素のアンプリセンタンへの触媒作用により形成される化合物が含まれる。

10

【0058】

【0038】 代謝産物の例には、代謝産物 A ~ G と名づけられた化合物が含まれる。これらの化合物を、図 2 において光学活性な形で、親アンプリセンタンにおけるように不斉炭素に関して S 配置で示す。対応する構造を下記で式 (III) ~ (IX) においてラセミ形で示す。

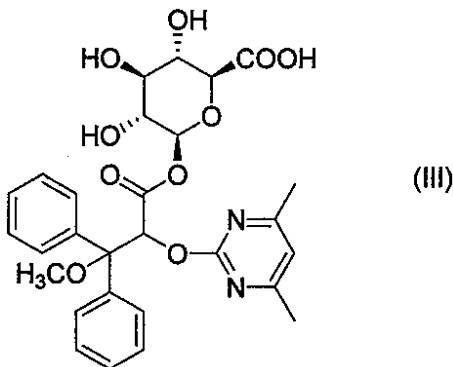
20

【0059】

代謝産物 A はアンプリセンタングルクロニドである (R^2 はグルクロニジルであり、 R^1 は $-OCH_3$ であり、 R^3 および R^4 は両方 $-CH_3$ である)。ラセミ形で、化合物は式 (III) により表される：

【0060】

【化 12】



30

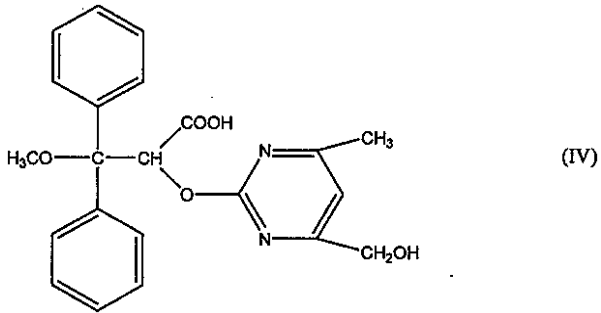
【0061】

代謝産物 B は 4-ヒドロキシメチルアンプリセンタンである (R^1 は $-OCH_3$ であり、 R^2 は H であり、 R^3 および R^4 の一方は $-CH_2OH$ であり、 R^3 および R^4 の他方は $-CH_3$ である)。ラセミ形で、化合物は式 (IV) およびそれらの塩類により表される：

40

【0062】

【化 1 3】



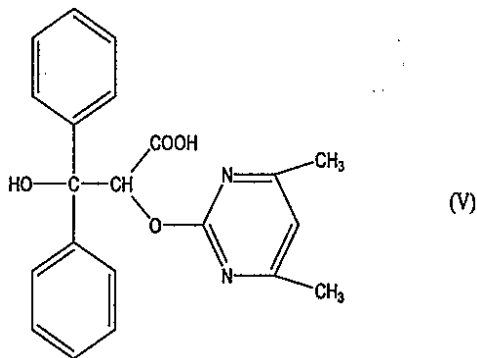
10

【 0 0 6 3】

代謝産物 C は O-脱メチルアンプリセンタンである (R^1 は -OH である)。ラセミ形で、化合物は式 (V) およびそれらの塩類により表される：

【 0 0 6 4】

【化 1 4】



20

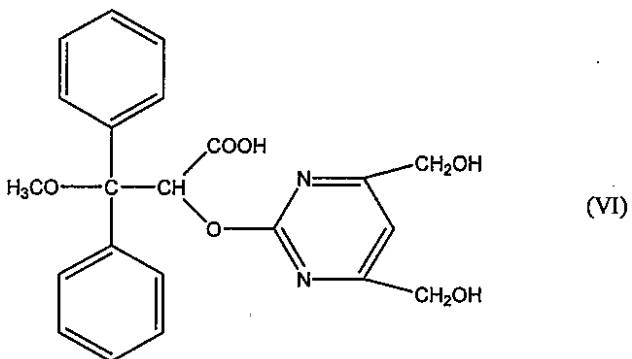
【 0 0 6 5】

代謝産物 D は 4,6-ジヒドロキシメチルアンプリセンタンである (R^3 および R^4 は両方 -CH₂OH である)。ラセミ形で、化合物は式 (VI) およびそれらの塩類により表される：

30

【 0 0 6 6】

【化 1 5】



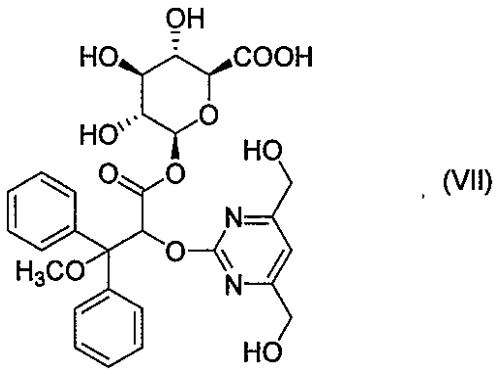
40

【 0 0 6 7】

代謝産物 E は 4,6-ジヒドロキシメチルアンプリセンタングルクロニドである (R^3 および R^4 は両方 -CH₂OH であり、 R^2 はグルクロニジルである)。ラセミ形で、化合物は式 (VII) およびそれらの塩類により表される：

【 0 0 6 8】

【化 1 6】



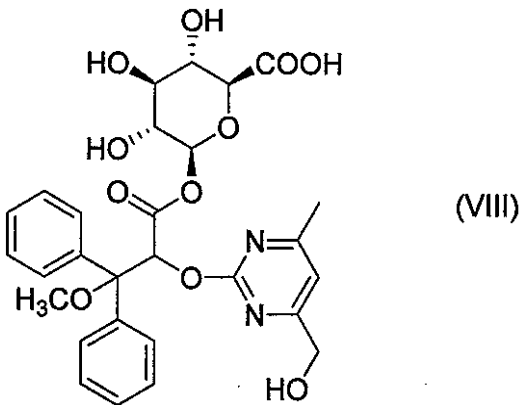
10

【 0 0 6 9】

代謝産物 F は 4-ヒドロキシメチルアンブリセンタングルクロニドである (R^3 および R^4 の一方は CH_2OH であり - 他方は $-\text{CH}_3$ であり - R^2 はグルクロニジルである)。ラセミ形で、化合物は式 (VII) およびそれらの塩類により表される：

【 0 0 7 0】

【化 1 7】



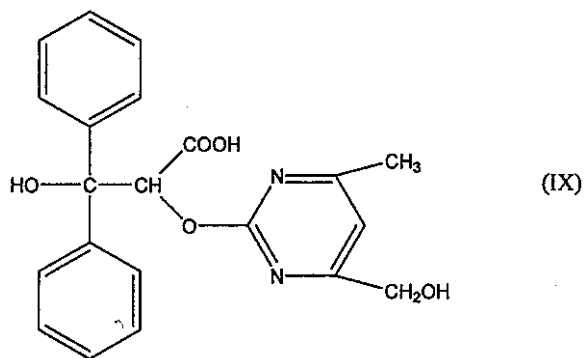
20

【 0 0 7 1】

代謝産物 G は O-脱メチル 4-ヒドロキシメチルアンブリセンタンである (R^1 は $-\text{OH}$ であり、 R^3 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ である)。ラセミ形で、化合物は式 (IX) およびそれらの塩類により表される：

【 0 0 7 2】

【化 1 8】



40

【 0 0 7 3】

[0039] 様々な態様において、アンブリセンタンの代謝産物 - 代謝産物 A、B、C、D、E、F、および G を含む - ならびに上記の式 (III) ~ (IX) を有する化合物は、

50

体組織および体液から単離され、および/または合成により製造される。様々なクロマトグラフィーによる分離プロセス - 例えばガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、および薄層クロマトグラフィー (TLC) - を組織および流体試料に対して実施し、核磁気共鳴または質量スペクトル分析によるようなさらなる分析のための試験試料を提供することができる。その試料において、代謝産物はそれ以外のあらゆる代謝産物の存在を本質的に欠いた組成物の中に含まれる。その場合、試料中の代謝産物の存在は、物理的方法、例えば放射性同位体からの核崩壊の測定により、屈折率の測定により、水素炎イオン化により、質量分析におけるようなイオン化および磁場中での偏向、および同様のものにより定量することができる。

【0074】

[0040] 様々な態様において、化合物および代謝産物は、かなりの程度の純度を有する結晶または溶液の形で提供される。比較的純粋な形の、例えば80%以上、90%以上、95%以上、および99%以上の純度の化合物を製造するために、有機合成経路が利用可能である。再結晶および他の精製法を実施して本質的に100%純粋な化合物を提供することができる。その合成法および精製技法は当分野で既知であり、下記の実施例において限定的でない方式で説明する。

【0075】

[0041] 様々な態様において、化合物は実質的に純粋な形で提供される。実質的に純粋とは、化合物がFDAの承認に十分なだけ純粋であり、本質的に汚染物質もしくは他の物質を含まず、またはあるいは不純のレベルが安全性、有効性、安定性、および他の望ましい特性に関して化合物の特性に不都合な、もしくは許容できない影響を及ぼさないことを意味する。

【0076】

[0042] 本発明の方法には、アンブリセentanまたはアンブリセentanの代謝産物を哺乳類に投与し、哺乳類の組織または体液中におけるその代謝産物の1種類のレベルまたは濃度を測定することにより代謝産物を検出することが含まれる。体液には血漿、胆汁、尿、および便が含まれるがそれらに限定されず、一方組織には肝臓のマイクロソーム、肝細胞、および灌流した肝臓が含まれるがそれらに限定されない。様々な態様において、代謝産物は組織または体液中の代謝産物の検出または定量を助けるために様々な同位体で標識される。従って、代謝産物は、それらの核崩壊産物からの種を検出または同定するために ^{14}C またはトリチウム (^3H) で標識された代謝産物、ならびに化合物の核磁気共鳴および/または質量スペクトル分析を容易にするために ^{13}C または重水素 (^2H) で標識された代謝産物を含む。本明細書において用いられる重水素化された (deuterated) は重水素 (^2H) で置換されていることを意味し、トリチウム化された (tritiated) はトリチウム (^3H) で置換されていることを意味する。

【0077】

[0043] 様々な態様において、化合物は ET_A および ET_B 受容体に対する拮抗的な結合を示し、 ET_A 受容体を選択的である。一部の態様において、それらは ET_A に親和性を示し、それは ET_B への親和性よりも少なくとも約50倍、好ましくは約100倍より大きくまたはそれに等しく感受性が高い。様々な態様において、 ET_A への選択性は、例えばその代謝産物に関する K_i および IC_{50} の値が親アンブリセentanよりもほぼ1桁ほど高い傾向にあるとしても保たれている。例えば、チャニーズハムスター卵巣細胞において保温時間30分間で、アンブリセentan親化合物に関する結果と比較すると、代謝産物BおよびCは親物質のアンブリセentanよりも ET_A 受容体に35~64倍弱い親和性を、 ET_B 受容体に11~84倍弱い親和性を示し、一方で代謝産物BおよびCの ET_A 受容体への親和性は ET_B 受容体への親和性の約100倍である。

【0078】

[0044] 様々な態様において、代謝産物A、B、C、D、E、F、およびGならびにそれらの塩類、光学異性体、ラセミ体、互変異性体、および同位体標識された変種 (^{14}C 、 ^{13}C 、トリチウム、および重水素で置換された変種を含む) を含む本発明の化合物は

、ヒトまたは他の哺乳類への投与のために適切な剤形の中に配合される。一部の態様において、例えば、一般に行われる療法または親化合物を用いた療法と比較して、本発明の化合物は都合のよい毒物学的プロファイルを示す可能性がある。

【0079】

[0045] 選択的エンドセリン受容体拮抗剤として、様々な態様において、本発明の化合物は、肺高血圧、全身性高血圧、慢性腎臓病、および血管形成の後の再狭窄のような病気を処置するために用いられる。従って、それらは好ましい態様において、アンブリセンタンのような選択的エンドセリン受容体拮抗剤を含むERAが必要とされる疾患状態を有する対象に投与される。あるいは、または加えて、非薬理学的作用、例えば副作用、毒性、代謝、摂取、生物学的利用能、および排出の経路を研究するために、それらは疾患状態を有しない対象または試験動物に投与される。

10

【0080】

[0046] 様々な態様において、化合物は、経口、直腸、鼻腔内、肺内（例えば吸入により）、または非経口（例えば皮内、経皮、皮下、筋肉内または静脈内）経路を含むあらゆる適切な経路により投与される。一部の態様において経口投与が好まれ、投薬は食物と共に、または食物無しで、すなわち絶食状態または非絶食状態において与えることができる。剤形の限定的でない例には、素錠またはコーティング錠、カプセル、粉末、顆粒、坐剤、溶液、軟膏、クリーム、およびスプレー剤が含まれる。

【0081】

[0047] 経口投与に適した本発明の配合物は、それぞれが予め決められた量の有効成分を含む別個の単位、例えばカプセル、カシェ剤もしくは錠剤として；粉末もしくは顆粒として；水性の液体もしくは非水性の液体中における溶液もしくは懸濁液として；または水中油液体乳濁液もしくは油中水液体乳濁液として製造される。有効成分は、巨丸剤、舐剤または糊剤として与えられてもよい。

20

【0082】

[0048] 錠剤は、場合により1種類以上の副成分と共に圧縮または成形することにより作ることができる。圧縮された錠剤は、場合により結合剤、潤滑剤、不活性な希釈剤、保存剤、界面活性剤または分散剤と混合した、粉末または顆粒のような自由に流動する形の有効成分を、適切な機械の中で圧縮することにより製造することができる。成形された錠剤は、不活性な液体の希釈剤で湿らせた、粉末にした有効成分の混合物を、適切な機械の中で成型することにより作ることができる。錠剤は場合によりコートされて、または刻み目を付けられていてよく、場合によりそれからの有効成分の遅い、または制御された放出をもたらすように配合されている。1態様において、腸溶コーティングの使用により薬剤の酸加水分解が予防される。

30

【0083】

[0049] 腸溶コーティングは、消化管、通常は上部消化管、特に胃および食道の一部がこの発明の化合物にさらされるのを避けるために本発明の化合物を保護する手段である。このように、胃の粘膜組織は本発明の化合物に、悪心のような有害な作用をもたらす程度でさらされることに対して保護され；あるいは、本発明の化合物は、消化管、通常は上部消化管の1個以上の部分に存在する条件から保護される。

40

【0084】

[0050] 口中の局所投与に適した配合物には、有効成分を香味のある基剤、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカントの中に含むロゼンジ；有効成分を不活性な基剤、例えばゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアの中に含む香錠；ならびに有効成分を適切な液体のキャリアーの中に含む口内洗浄剤が含まれる。

【0085】

[0051] 直腸内投与のための配合物は、例えばカカオ脂またはサリチレートを含む適切な基剤を用いた坐剤として与えられてよい。

[0052] 有効成分を単独で投与することは可能だが、それらを医薬配合物として与えるのが好ましい可能性がある。獣医学での使用のための、およびヒトでの使用のための本発

50

明の配合物は両方とも、上記で定めた少なくとも 1 種類の有効成分を、1 種類以上の許容できるキャリアーおよび場合により他の療法成分と一緒に含む。キャリアー（類）は、配合物の他の成分と適合可能であり、それを与えられる者にとって生理的に無害であるという意味で”許容できる”ものでなければならない。

【0086】

[0053] 様々な態様において、化合物はキャリアーシステムの中に配合される。そのシステムは既知であり、結合剤、増量剤、保存剤、崩壊剤、流動調整剤、可塑剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、潤滑剤、溶剤、放出遅延剤（腸溶コーティングを含む）、抗酸化剤、および噴射ガスを含む。特にヒトへの投与のために配合される場合、有効物質は好ましくは少なくとも 1 種類の医薬的に許容できるキャリアーと組み合わせられる。そのキャリアーは既知であり、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、および N - ビニルピロリドンポリマー類が含まれるがそれらに限定されない。投与形は療法上有効量の化合物を含み、それは剤形の 0 . 1 重量 % から約 90 重量 % までを構成する。

10

【0087】

[0054] この発明の化合物は一般に用いられるキャリアーおよび賦形剤を用いて配合され、それは通常の慣行に従って選択されるであろう。錠剤は賦形剤、滑沢剤（glidant）、増量剤、結合剤、および同様のものを含むであろう。水性配合物は無菌の形で製造され、経口投与以外による送達を意図する場合、通常は等張性であろう。全ての配合物は、場合により賦形剤、例えば”Handbook of Pharmaceutical Excipients” (1986)において述べられている賦形剤を含むであろう。賦形剤には、アスコルビン酸および他の抗酸化剤、キレート剤、例えば EDTA、炭水化物、例えばデキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸および同様のものが含まれる。

20

【0088】

[0055] 配合物には、前述の投与経路に適した配合物が含まれる。配合物は単位剤形で与えられるのが好都合である可能性があり、薬剤学の分野で周知のいずれの方法により製造されてもよい。技法および配合物は一般に Remington's Pharmaceutical Sciences (Mac K Publishing Co., ペンシルバニア州イーストン) 中で見付けられる。その方法には、有効成分を 1 種類以上の副成分を構成するキャリアーと合わせる工程が含まれる。通常、配合物は有効成分を液体のキャリアーまたは細かく分かれた固体のキャリアーまたは両方と均一かつ密接に合わせ、次いで必要ならば製品を形造ることにより製造される。

30

【0089】

[0056] 代謝産物 A、B、C、D、E、F、および G は、マウス、ラット、ウサギ、イヌおよびヒトの様々な組織および体液中で検出されている。代謝産物の間の生合成関係を示し、それらの種において代謝産物の存在が重要であることを示す所見の要約を、説明のために図 1 に示す。

【0090】

[0057] 他の態様において、代謝の際にアンブリセンタンの切断産物が形成される。マウス、ラット、ウサギ、およびイヌにおいて観察される切断産物は、既知の化合物 4,6-ジメチル-2-ヒドロキシピリミジンである。

40

【実施例】

【0091】

実施例 1 - アンブリセンタン代謝産物のインビトロでの ET_A および ET_B 受容体結合

[0058] アンブリセンタンの 2 種類の代謝産物、代謝産物 B（ヒドロキシル化誘導体）および代謝産物 C（O-脱メチル誘導体）のインビトロでの結合活性を、CHO 細胞において発現させたヒト ET_A および ET_B 受容体に対して評価する。試験化合物をメタノール : Cremophor EL（登録商標）100 : 1 中において 10^{-2} M で溶解し、脱イオン水中で $10^{-10} \sim 10^{-6}$ M の濃度に希釈する。代謝産物 B または代謝産物 C の存在下で膜を予め 2 分間保温した後、 ET_A および ET_B 受容体に関してそれぞれ [^{125}I] 標識 $ET-1$ または [^{125}I] 標識 $ET-3$ の添加により結合反応を開始する。それぞれの受

50

容体への特異的な放射性リガンドの結合を、全ての結合と過剰な標識されていないET-1の存在下で測定した非特異的な結合の間の差として計算する。 K_i の値を、試験化合物の3種類の濃度で実施した実験からの非線形曲線フィッティングにより決定する。放射性リガンドの結合の50%阻害に必要な濃度(IC_{50})を、パーセント置換(percent displacement)に基づく非線形回帰により決定し、 IC_{50} の値に基づいて K_i を計算する。これらの試験は、アンブリセentanの定常状態条件下よりもむしろ30分間の保温時間で実施した。結果を表1に示す。

【0092】

表1

ET_AおよびET_B受容体に関する、アンブリセentanならびにその代謝産物BおよびCの K_i の値

【0093】

【表1】

基質	K_i [nM]±SE	
	ET _A	ET _B
アンブリセentan	0.63±0.2	48.7±1.17
代謝産物B	40.3±6.1	4099±322
代謝産物C	22.2±4.2	556±43.6

【0094】

実施例2 - 肝臓のマイクロソームおよび肝細胞におけるインビトロでの代謝

[0059] アンブリセentanのインビトロでの代謝を、ラット、イヌ、およびヒトの肝臓のマイクロソームおよび肝細胞において調べる。

【0095】

[0060] 第I相代謝を標的としたラット、イヌ、およびヒトの肝臓のマイクロソームの試験では、アンブリセentanのヒドロキシル化された代謝産物(代謝産物B)が観察される。しかし、アンブリセentan親化合物のこの代謝産物へのターンオーバーは低く(3~4%)、これは第I相代謝がアンブリセentanの代謝に最小限に寄与していることを示している。

【0096】

[0061] イヌおよびヒトの肝細胞では、第II相代謝が好まれる経路であり、25%および21%の放射性標識したアンブリセentanがこの経路により24時間の期間をかけて代謝される。同定された主な代謝産物はアンブリセentan親化合物のアシルグルクロニド(代謝産物A)であり、ごく微量(<1%)のヒドロキシル化された代謝産物が検出された。第II相代謝はラットの肝細胞ではより低い程度で起こっており、15%が24時間の期間をかけて代謝されており、かなりの量の第I相のヒドロキシル化された代謝産物(代謝産物B)も形成されている。

【0097】

[0062] 単一のCYPイソ酵素またはウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ(UGT)イソ酵素を発現するマイクロソームを用いる反応フェノタイピング(reaction phenotyping)を用いて、インビトロでアンブリセentanを代謝するのに十分であるそれらの酵素を同定する。これらの実験の結果は、アンブリセentanがいくつかのUGTイソ酵素(UGT1A9S、UGT2B7S、およびUGT1A3S)によりグルクロン酸抱合され、いくつかのCYPイソ酵素(CYP3A4、CYP2C19、およびCYP3A5)により酸化的に代謝されることを示している。

【0098】

実施例3 - ラットにおける肝臓灌流試験

10

20

30

40

50

[0063] オスのウィスターラットにおけるアンブリセentanの代謝経路を、分離された灌流されたラット肝臓モデルを用いて調べる。[^{14}C] 標識したアンブリセentanを放射性標識した薬物として、0.058および0.052 mg/g 肝臓、0.186および0.199 mg/g 肝臓、ならびに0.616および0.556 mg/g 肝臓の灌流用量 (perfused doses) (それぞれ3、10、および30 mg/kgの用量に対応する) で用いる。肝臓をそれぞれの用量グループの2匹の動物から取り出し、再循環システムにおいて6時間灌流し、灌流培地および胆汁の代謝産物パターンを測定する。

【0099】

[0064] 投与の6時間後に、灌流液中の総放射能のレベルは3 mg/kg 用量および10 mg/kg 用量に関して55%、30 mg/kg 用量に関して45%減少する。同じ期間の間の胆汁中の総放射能の蓄積排出 (cumulative excretion) は25% (3 mg/kg 用量)、30% (10 mg/kg 用量)、および31% (30 mg/kg 用量) である。

10

【0100】

[0065] 様々な態様において、代謝産物はHPLC法により分離され、それらの構造は液体クロマトグラフィー/質量分析の技法により決定された。代謝産物は、C-酸化 (第I相代謝経路) の、およびグルクロン酸との抱合 (第II相代謝経路) の化合物を含む。C-酸化反応の飽和は起こらなかった。代謝産物のパターンは灌流液および胆汁において類似しており、次のものであると同定される4個のピークがある: 1) 変化していない親化合物、2) 親グルクロニド (代謝産物A)、3) 親化合物のヒドロキシル化誘導体 (代謝産物B)、およびヒドロキシル化された代謝産物のグルクロニド (代謝産物F)。親化合物は、試験した全ての用量において灌流液での、ならびに10 mg/kg および30 mg/kg において胆汁での主なピークである。3 mg/kg 用量において、親グルクロニドが胆汁での主なピークである。加えて、微量のさらに2種類の代謝産物が胆汁中で検出される。これらの代謝産物は、メチル基の酸化的切断により、およびピリミジン環のメチル基の1個のヒドロキシル化により、およびグルクロン酸との抱合により形成される。

20

【0101】

実施例4 - アンブリセentanのインビボでの代謝

[0066] マウス、ラット、ウサギ、およびイヌにおけるインビボでの肝代謝の試験は、血漿、尿および便中では変化していない親化合物が主であることを示している。全ての動物種で同定される代謝産物には、アンブリセentan親化合物のアシルグルクロニド (代謝産物A)、O-脱メチル誘導体 (代謝産物C)、ヒドロキシル化誘導体 (代謝産物B)、ジヒドロキシル化誘導体 (代謝産物D)、および4,6-ジメチル-2-ヒドロキシピリジンが含まれる。これらの5種類の代謝産物の内の3種類はヒトのインビトロでの試験 (マイクロソームおよび肝細胞) で観察されており、試験した4種類の動物種で観察されずヒトのインビトロでの試験で観察された代謝産物はなかった。

30

【0102】

実施例5 - インビボでの排出

[0067] 肝細胞膜を越える能動輸送の後、アンブリセentanは胆細管の中に分泌され、胆汁を経由して便の中に排出される。

40

【0103】

[0068] アンブリセentanおよびその代謝産物の排出を、ラットにおいてアンブリセentanの1回の10 mg/kgの用量の静脈内投与の後に、およびイヌにおいてアンブリセentanの1回の3 mg/kgの経口投与量の投与の後に評価する。両方の試験において、排出の主な経路は便を経由する。ラットの試験における放射性標識された化合物の回収率は、便中で平均88%、および尿中で9%である。イヌの試験における放射性標識された化合物の回収率は、便中で平均90%、および尿中で8%であった。両方の動物モデルにおいて、放射性標識された化合物の大部分は投与後の最初の24時間の内に排出される。

【0104】

[0069] イヌの試験では、変化していない物質が便および尿中で主であった。親化合物

50

のグルクロニド（代謝産物 A）が便中での主な代謝産物である。尿中での主な代謝産物は、アンブリセentanの切断産物（4,6-ジメチル-2ヒドロキシピリミジン）である。

【0105】

実施例 6 - 胆汁中排出

[0070] アンブリセentanおよびその代謝産物の胆汁中排出および腸肝循環を、麻酔したオスのラットにおいて、放射性標識されたアンブリセentanの十二指腸内投与の後に評価する。胆汁および尿を、24時間の期間をかけて集める。投与の24時間以内に、総放射能の94.8%が胆汁から、および1.5%が尿から回収される。胆汁における高い回収率は、吸収がほぼ完全に腸において起こっていることを示す。腸肝循環を評価するため、第1セットのラット（ドナーラット）から集めた胆汁（0～12時間の期間）を第2セットのラット（アクセプターラット）に十二指腸内投与し、24時間の期間をかけて再び胆汁および尿を集める。胆汁の投与の後、総放射能の76.5～94%がアクセプターラットの胆汁中で回収され、これはアンブリセentanおよびその代謝産物の高い腸肝循環を示している。ドナーおよびアクセプターラットからの胆汁中の代謝産物パターンは類似している。

10

【0106】

[0071] 放射性標識されたアンブリセentan（10 mg / kg）をイヌに十二指腸内投与して、胆汁中排出の程度を評価し、胆汁中のアンブリセentan代謝産物を同定する。投与の8時間後に、オスおよびメスにおいて胆汁の中にそれぞれ総放射能の54%および47%が排出される。この内で、アンブリセentan親グルクロニド（1-O-アシルグルクロニド）（代謝産物 A）が主な代謝産物であり、総放射能の77%～81%である。

20

【0107】

[0072] アシルグルクロニド親化合物（代謝産物 A）は胆汁中における主な代謝種であるが、便中では親化合物が主な代謝種である。これは、アシルグルクロニド親化合物のアシルグルクロニド結合が便中で切断され、アンブリセentan親化合物が解放されることを示唆している。この酵素的切断はおそらく腸のマイクロフローラによるものである。それに対し、ラットにおける胆汁中排出およびADMEの試験は、アンブリセentan親化合物が胆汁（95%）および便（約80%）の両方における主な代謝種であることを示している。

30

【0108】

実施例 7～19 - 化合物の合成

[0073] 別途記載しない限り、反応は周囲温度および圧力で、混合は乾燥窒素の雰囲気の下で磁気攪拌により行う。有機性抽出物を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、濾液を減圧下でロータリーエバポレーターを用いて濃縮する。

【0109】

[0074] 分光データは構造および名称と矛盾していない。実施例の一部において、説明に役立つデータを示す。実施例 7～19は、アルファ（2-）炭素において完全なS配置を有するアンブリセentanを用いて出発することにより製造される、様々な光学活性な化合物の合成を提供する。ラセミ化合物およびR-化合物は、それぞれラセミ(S/R)-2-[(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ]-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロピオン酸および(R)-2-[(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ]-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロピオン酸を用いて開始して、類似して製造される。下記の実施例に関するアンブリセentan化合物の出発物質は、既知の手順に従って、例えば3-メトキシ-3,3-ジフェニル-2-ヒドロキシプロパン酸中間体（またはそのメチルエステル）のラセミ分割とそれに続く光学活性なアンブリセentanへのエーテル化により、またはラセミ2-[(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ]-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロピオン酸の、適切な鏡像異性的に純粋な塩基を用いて実施される古典的なラセミ体分離により合成される。アンブリセentanおよび関連化合物の合成は、文献、例えばRiechers et al., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 39, pp. 2123-2138 (1996); Drugs of the Future 2005, 30(8), 765-770; Jansen et al., Organic Process R&D (2001) 5, 16-22;およびRiechers et al. WO 1996/11914

40

50

published 25 April 1996において報告されており、その開示は背景情報として有用であり、それを援用する。

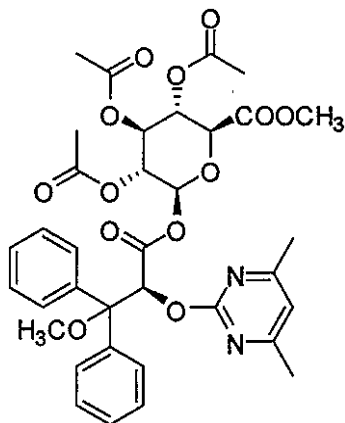
【 0 1 1 0 】

実施例 7

(2S,3R,4S,5S,6S)-2-((S)-2-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパノイルオキシ)-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイル トリアセテート。

【 0 1 1 1 】

【 化 1 9 】



10

20

【 0 1 1 2 】

[0075] (S)-2-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパン酸(以下"アンブリセンタン", 1.9 g, 5.0 mmol)および炭酸カリウム(0.83 g, 6.0 mmol)のアセトニトリル(30 mL)中における混合物を、0.5時間攪拌する。(2R,3R,4S,5S,6S)-2-ブromo-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイル トリアセテート(2.0 g, 5.0 mmol)を反応混合物に添加し、反応物を12時間攪拌する。得られた混合物をロータリーエバポレーター中で減圧下において蒸発させて乾燥させる。得られた残留物に水(20 mL)を添加し、混合物を0.5時間攪拌すると沈殿が生じる。粗生成物を濾過により分離し、得られた固体を水(2 X 20 mL)で洗浄する。粗生成物をメタノール-水(2:1)からの再結晶により精製すると、表題化合物(1.7 g, 49%)が白色固体として得られる。MS m/z 695.2 ($M^+ + 1$)。

30

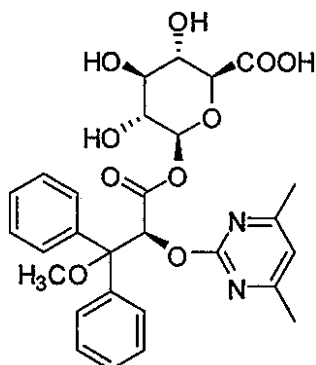
【 0 1 1 3 】

実施例 8 - 代謝産物 A

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((S)-2-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパノイルオキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸。

【 0 1 1 4 】

【 化 2 0 】



40

【 0 1 1 5 】

50

【0076】 実施例7の化合物(1.0 g, 1.44 mmol)をメタノール(87 mL)に溶解し、次いでトリエチルアミン(25 mL)を添加する。水(25 mL)を反応溶液にゆっくりと添加し、反応物を0.5時間長く攪拌する。完了した反応物から減圧下で揮発性物質を蒸発させる。得られた混合物を、2N HClを用いて0~5 でpH約2に調節し、次いで酢酸エチル(2 X 15 mL)で抽出する。粗生成物の収量は600 mgである。粗生成物の一部(200 mg)を分取HPLCにより精製すると、表題化合物(80 mg, 30%)が得られる。MS m/z 555.1 ($M^{+} + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) 5.32 (C-6ピラン H, d, $J_{5,6} = 7.4$ Hz); $[\alpha]_{20D} = -52.95^\circ$ ($c = 1$, CH_3OH)。

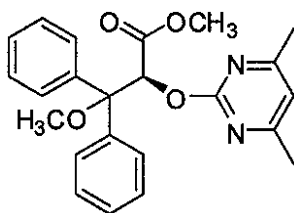
【0116】

実施例9

(S)-メチル 2-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパノエート。

【0117】

【化21】



【0118】

【0077】 (S)-アンブリセンタン(15.0 g, 40.0 mmol)および炭酸カリウム(8.28 g, 60.0 mmol)のアセトン(100 mL)中における混合物を、0.5時間攪拌する。ヨウ化メチル(3 mL, 47.0 mmol)をゆっくりと滴加し、次いで反応混合物を3時間攪拌する。得られた混合物を減圧下で濃縮して乾燥させる。残留物を水(100 mL)と混合し、酢酸エチル(4 X 100 mL)で抽出する。表題化合物の収量は15.0 g (96%)である。MS m/z 392.9 ($M^{+} + 1$)。

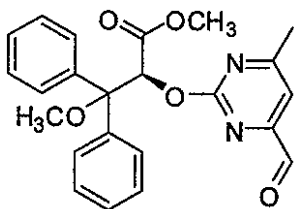
【0119】

実施例10

(S)-メチル 2-(4-ホルミル-6-メチルピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパノエート。

【0120】

【化22】



【0121】

【0078】 二酸化セレン(8.5 g, 76 mmol)を、ジオキサン(238 mL)および水40 mL)の溶液に、55~60 において溶解する。二酸化セレンの溶液に、実施例9の化合物(20 g, 51 mmol)を添加し、次いで反応混合物を10時間加熱還流する。反応混合物を室温に冷却し、エーテル(200 mL)で希釈し、濾過する。濾液をロータリーエバポレーター上で減圧下において濃縮し、次いで酢酸エチル(2 X 100 mL)で抽出すると、粗製の表題化合物が得られる。MS m/z 406.9 ($M^{+} + 1$)。

【0122】

実施例11

(S)-メチル 2-(4-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパノエート。

【0123】

10

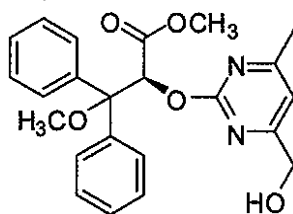
20

30

40

50

【化 2 3】



【 0 1 2 4】

[0079] 実施例 10 からの粗製の化合物 (76 mmol) のメタノール (170 mL) 中における溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.93 g, 51 mmol) を一部ずつ添加し、反応物を 3 時間撹拌する。氷水 (50 mL) で反応を停止し、メタノールをロータリーエバポレーター上で減圧下において除去する。残留した水相を酢酸エチル (2 X 100 mL) で抽出すると粗生成物 (25 g) が得られる。この粗生成物を、シリカゲル上で酢酸エチル / ヘキサンを用いて溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物 (1.8 g, 8.6%) が得られる。MS m/z 409.1 ($M^+ + 1$)。 10

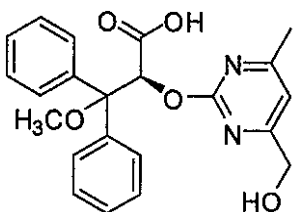
【 0 1 2 5】

実施例 12 - 代謝産物 B

(S)-2-(4-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパン酸。 20

【 0 1 2 6】

【化 2 4】



【 0 1 2 7】

[0080] 実施例 11 の化合物 (0.8 g, 1.96 mmol) のメタノール (10 mL) 中における溶液に、水酸化ナトリウム (0.392 g, 9.8 mmol) の水 (5 mL) 中における溶液を添加し、得られた混合物を 2 時間還流する。反応物を室温に冷却し、メタノールをロータリーエバポレーター上で減圧下において除去する。残留した水相をエーテル (2 X 10 mL) で洗浄し、次いで水相の pH を 2N 硫酸を用いて 2~3 に調節し、酢酸エチル (2 X 20 mL) で抽出すると表題化合物 (0.6 g, 80%) が得られる。MS m/z 395.1 ($M^+ + 1$); $[\alpha]_{20D} = +141.09^\circ$ ($c = 1$, C H_3OH)。 30

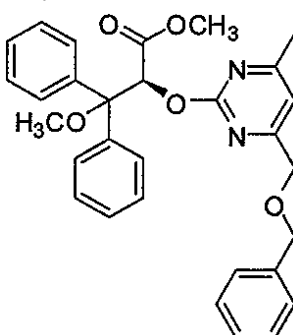
【 0 1 2 8】

実施例 13

(S)-メチル 2-(4-(ベンジルオキシメチル)-6-メチルピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパノエート。 40

【 0 1 2 9】

【化 2 5】



【 0 1 3 0 】

[0081] 水素化リチウム(0.235 g, 29.4 mmol)のテトラヒドロフランおよびジメチルホルムアミド(30 mL: 10 mL)中における0 の混合物に、実施例 1 1 の化合物(3.0 g, 7.3 mmol)を添加し、混合物を0.5時間撹拌する。次いでベンジルブロミド(1.257 g, 7.3 mmol)を添加し、反応物を室温で12時間撹拌する。反応物を氷水(100 mL)に注入し、停止した混合物を酢酸エチル(2 X 100 mL)で抽出する。濃縮すると粗生成物が得られ、それをシリカゲル上で酢酸エチル - ヘキサン(1:9)を用いて溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製すると表題化合物(2.5 g, 69%)が得られる。MS m/z 499.0 ($M^+ + 1$)。

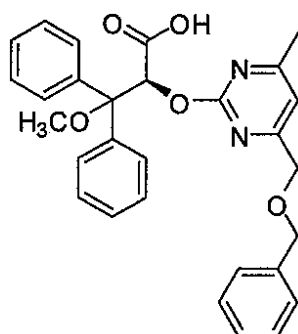
【 0 1 3 1 】

実施例 1 4

(S)-2-(4-(ベンジルオキシメチル)-6-メチルピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパン酸。

【 0 1 3 2 】

【 化 2 6 】



【 0 1 3 3 】

[0082] 実施例 1 3 の化合物(1.17 g, 2.34 mmol)のメタノール(20 mL)中における溶液に、水酸化カリウム(0.987 g, 23.4 mmol)の水(10 mL)中における溶液を添加し、反応物を還流下で5時間撹拌する。反応物を室温に冷却し、メタノールをロータリーエバポレーター上で減圧下において除去する。水性の残留物を酢酸エチル(2 X 25 mL)で洗浄し、次いで2N HClを用いてpHを2~3に調節する。水相をエーテル(2 X 50 mL)で抽出すると、表題化合物(0.997 g, 88%)が得られる。

【 0 1 3 4 】

実施例 1 5

(2S,3R,4S,5S,6S)-2-((S)-2-(4-(ベンジルオキシメチル)-6-メチルピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパノイルオキシ)-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイル トリアセテート。

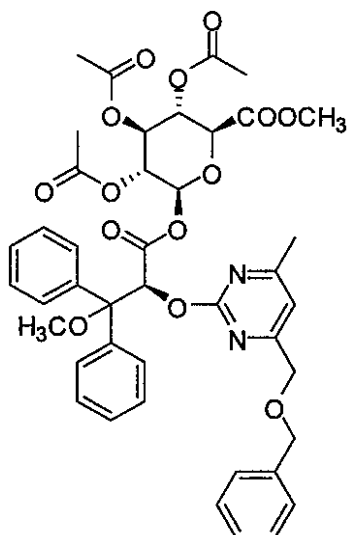
【 0 1 3 5 】

10

20

30

【化 2 7】



10

【 0 1 3 6】

[0083] 実施例 1 4 の化合物 (0.997 g, 2.05 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 中における溶液に、炭酸カリウム (0.284 g, 2.05 mmol) を添加し、反応混合物を 0.5 時間撹拌する。(2R,3R,4S,5S,6S)-2-ブロモ-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイル トリアセテート (0.817 g, 2.05 mmol) を反応混合物に添加し、反応物を 12 時間撹拌する。反応混合物を濾過し、濾液をロータリーエバポレーター上で減圧下において濃縮すると粗生成物が得られる。粗生成物をシリカゲル上で酢酸エチル - ヘキサン (2:8) を用いて溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製すると表題化合物 (1.0 g, 60%) が得られる。MS m/z 801.1 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) 5.65 (C-6 ピラン H, d, $J_{5,6} = 8$ Hz)。

20

【 0 1 3 7】

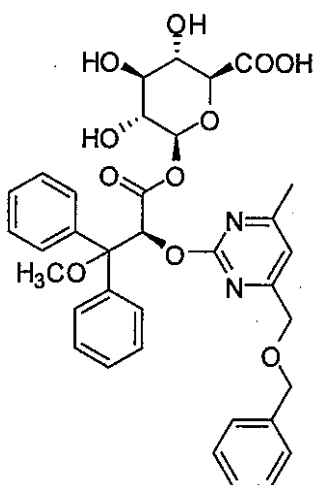
実施例 1 6

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((S)-2-(4-(ベンジルオキシメチル)-6-メチルピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパノイルオキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸

30

【 0 1 3 8】

【化 2 8】



40

【 0 1 3 9】

[0084] 実施例 1 5 の化合物を用いて出発し、実施例 2 に類似した手順で表題化合物を得る。MS m/z 683.5 ($M^+ + Na$); 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) 5.32 (C-6 ピラン H, d, $J_{5,6} = 8$ Hz)。

【 0 1 4 0】

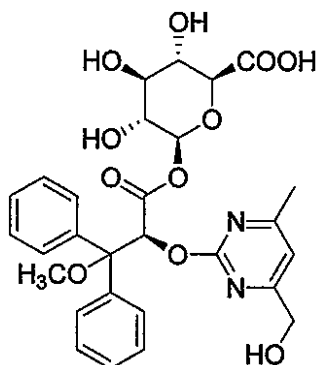
50

実施例 17

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-((S)-2-(4-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパノイルオキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸。

【0141】

【化29】



10

【0142】

[0085] 実施例 16 の化合物を用いて出発し、表題化合物を、炭素上10%パラジウムを用いて、水素の雰囲気の下で水素化分解することにより脱ベンジレートする (debenzy lated)。表題化合物を分取HPLCにより精製する。MS m/z 570.9 ($M^+ + 1$); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) 5.35 (C-6 ピラン H, d, $J_{5,6} = 8.5$ Hz)。

20

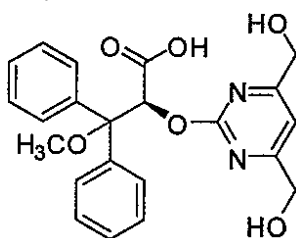
【0143】

実施例 18 - 代謝産物 D

(S)-2-(4,6-ビス(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパン酸。

【0144】

【化30】



30

【0145】

[0086] 表題化合物を、実施例 9 の化合物を用いて出発し、実施例 10 の手順において過剰な二酸化セレンを用いてジアルデヒド中間体である(S)-2-(4,6-ジホルミルピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパン酸を製造すること以外は実施例 9、10、11および12の手順を用いて製造する。

【0146】

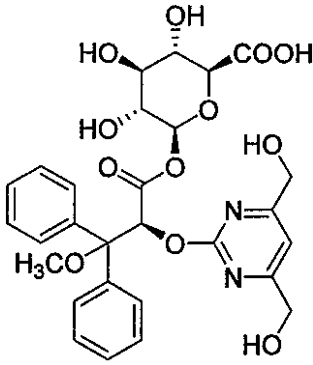
40

実施例 19 - 代謝産物 E

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((S)-2-(4,6-ビス(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパノイルオキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸。

【0147】

【化 3 1】

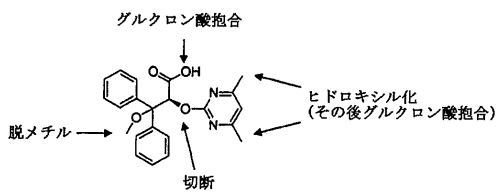


10

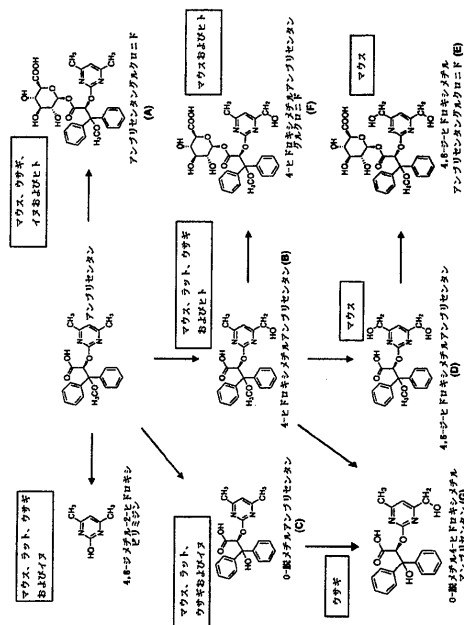
【 0 1 4 8 】

[0087] 表題化合物を、実施例 18 の製造において中間体として得られる (S)-メチル 2-(4,6-ビスヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イルオキシ)-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパノエートから出発して、実施例 13、14、15、16 および 17 の手順を用いて製造する。

【 図 1 】



【 図 2 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/009236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/34 A61K31/505 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/092742 A1 (RIECHERS HARTMUT [DE] ET AL RIECHERS HARTMUT [DE] ET AL) 13 May 2004 (2004-05-13) cited in the application claim 1 page 14; compounds I-294 column 7, paragraph 122 column 8, paragraph 147	7-10, 13, 17-28, 30, 31, 34, 39-43, 46-52
A	DE 197 26 146 A1 (BASF AG [DE]) 24 December 1998 (1998-12-24) claims 1, 2, 5, 7	7-10, 13, 17-31, 34, 39-52
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or, which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 February 2009

Date of mailing of the international search report

20/02/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/009236

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 198 06 438 A1 (BASF AG [DE]) 19 August 1999 (1999-08-19) page 10; compounds I-33, I-37 claims 1-6,8 -----	7-10, 13, 17-31, 34, 39-52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/009236**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
10, 13, 17, 29, 34, 42, 50 (full); 1-5, 7-9, 18-28, 30, 31, 39-41, 43-49
51, 52 (part)

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2008 /009236

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 10, 13, 17, 29, 34, 42, 50 (full); 1-5, 7-9, 18-28, 30, 31, 39-41, 43-49, 51, 52 (part)

a compound of formula I, II, V and IX where R1 is OH

2. claims: 12, 14, 33, 35, 38 (full); 1, 2, 5, 7-9, 18-27, 30, 31, 39, 40, 43-48, 51, 52 (part)

a compound of formula I, II, IV and VI where R1 is OCH3 and R2 is H and at least one of R3 and R4 is methyl being substituted with oxygen

3. claims: 6, 11, 15, 16, 32, 36, 37 (full); 1, 3, 4, 7-9, 18, 19, 20-28, 30, 31, 39-41, 43-49, 51, 52 (part)

a compound of formula I and II where R1 is OCH3, R2 is alkyl or glycosidyl

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/009236

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004092742 A1	13-05-2004	AT 277911 T	15-10-2004
		AT 204568 T	15-09-2001
		AU 688611 B2	12-03-1998
		AU 3804595 A	06-05-1996
		BR 9509338 A	04-11-1997
		CA 2201785 A1	25-04-1996
		CN 1160396 A	24-09-1997
		CN 1513844 A	21-07-2004
		CN 1923820 A	07-03-2007
		CZ 9701132 A3	18-03-1998
		DE 19533023 A1	18-04-1996
		DE 59509541 D1	27-09-2001
		DE 59510949 D1	04-11-2004
		DE 122008000049 I1	29-01-2009
		DK 785926 T3	08-10-2001
		WO 9611914 A1	25-04-1996
		EP 1110952 A1	27-06-2001
		EP 0785926 A1	30-07-1997
		ES 2226996 T3	01-04-2005
		ES 2162942 T3	16-01-2002
		FI 971529 A	11-04-1997
		GR 3036931 T3	31-01-2002
		HK 1066541 A1	01-06-2007
		HR 950517 A2	31-10-1997
		HR 20040364 A2	30-06-2005
		HU 77443 A2	28-04-1998
		IL 115560 A	12-02-2003
		JP 3957748 B2	15-08-2007
		JP 10507190 T	14-07-1998
		JP 2007169295 A	05-07-2007
		JP 2007126488 A	24-05-2007
		JP 2007137892 A	07-06-2007
		JP 2007137893 A	07-06-2007
		LU 91487 A9	15-12-2008
		NL 300361 I1	01-12-2008
		NO 971675 A	10-06-1997
		NO 2008015 I1	03-11-2008
		NZ 294849 A	29-04-1999
		PL 319655 A1	18-08-1997
		PT 785926 T	28-02-2002
		RU 2180335 C2	10-03-2002
		SI 9520110 A	31-12-1997
		TW 577880 B	01-03-2004
		US 5969134 A	19-10-1999
		US 6197958 B1	06-03-2001
		US 2006160808 A1	20-07-2006
		US 2006276645 A1	07-12-2006
		US 2006276474 A1	07-12-2006
		US 2002052495 A1	02-05-2002
DE 19726146 A1	24-12-1998	AU 8213398 A	04-01-1999
		BG 104022 A	30-04-2001
		BR 9810182 A	08-08-2000
		CA 2294050 A1	30-12-1998
		CN 1261352 A	26-07-2000
		WO 9858916 A1	30-12-1998
		EP 0994861 A1	26-04-2000
		HR 980331 A2	28-02-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/009236

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19726146	A1	HU 0002714 A2	28-05-2001
		ID 24346 A	13-07-2000
		JP 2002504130 T	05-02-2002
		NO 996268 A	17-12-1999
		NZ 502319 A	01-03-2002
		PL 337507 A1	28-08-2000
		SK 176299 A3	12-06-2000
		TR 9903159 T2	21-07-2000
		ZA 9805277 A	20-12-1999
DE 19806438	A1 19-08-1999	AU 3027199 A	06-09-1999
		BG 104577 A	30-03-2001
		BR 9907911 A	24-10-2000
		CA 2321182 A1	26-08-1999
		CN 1291190 A	11-04-2001
		WO 9942453 A1	26-08-1999
		EP 1066268 A1	10-01-2001
		HR 20000602 A2	30-06-2001
		HU 0100957 A2	28-02-2002
		JP 2002503726 T	05-02-2002
		NO 20004075 A	15-08-2000
		PL 342311 A1	04-06-2001
		SK 11512000 A3	09-04-2001
		TR 200002376 T2	21-12-2000
		TW 579376 B	11-03-2004
		ZA 9901214 A	16-08-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

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

(74)代理人 100089705

弁理士 社本 一夫

(74)代理人 100075270

弁理士 小林 泰

(74)代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 メルヴィン, ローレンス・エス, ジュニア

アメリカ合衆国コロラド州80504-7300, ロングモント, クレストビュー・ドライブ 7623

(72)発明者 ウルリヒ, マルチナ

ドイツ国 69198 シュリーズハイム, イム・ラッペンバッケルヴェーク 16

(72)発明者 ヘーゲ, ハンス-ギュンター

ドイツ国 67435 ノイシュタット, ディンケラッカーリング 29

(72)発明者 ヴェイマン, ユルゲン

ドイツ国 67098 パート・デュルクハイム, ゼーバッヒャー・シュトラッセ 23

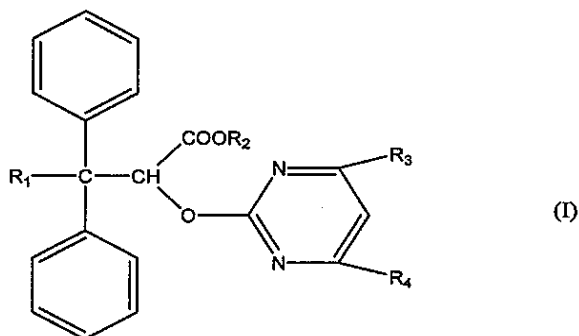
Fターム(参考) 4C057 BB02 DD03 JJ20

4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 MA01 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23

MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA57 MA59 MA60 MA63

MA66 NA14 ZA36 ZA42 ZA81 ZC42

【要約の続き】



【選択図】図1