

(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2007-509961

(P2007-509961A)

(43) 公表日 平成19年4月19日(2007.4.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 211/66 (2006.01)	C O 7 D 211/66	4 C O 5 4
A61K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C O 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2006-538254 (P2006-538254)	(71) 出願人	500091335 ペーリンガー インゲルハイム ファーマ シューティカルズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 コネチカット州 068 77 リッジフィールド リッジバリー ロード 900
(86) (22) 出願日	平成16年10月27日 (2004.10.27)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 禎男
(85) 翻訳文提出日	平成18年4月28日 (2006.4.28)	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/035833	(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(87) 国際公開番号	W02005/044799	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 国際公開日	平成17年5月19日 (2005.5.19)		
(31) 優先権主張番号	60/515,848		
(32) 優先日	平成15年10月30日 (2003.10.30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

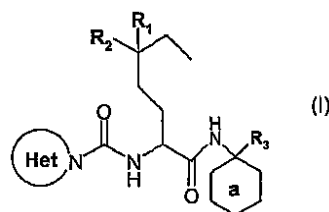
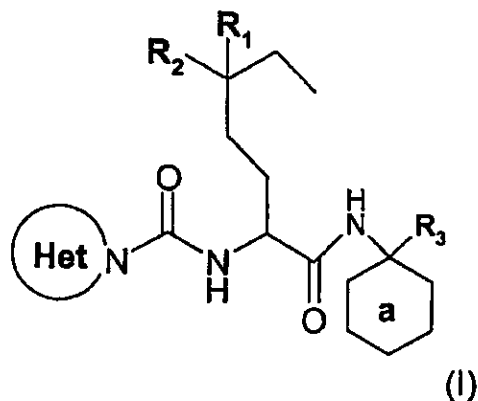
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジペプチド類似体合成

(57) 【要約】

詳細な説明の節に更に記載された式(1)

【化1】



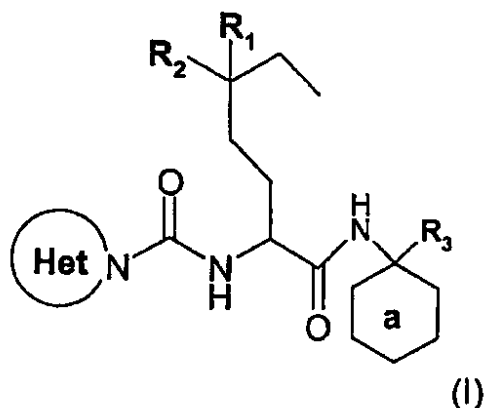
のジペプチド化合物の製造方法が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

〔式中、

Hetは複素環又はヘテロアリアルであり、かつカルボニル基に共有結合している少なくとも1個の窒素原子を含む単環式環又は二環式環であり、

環 a は

20

アゼパニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキセパニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、アゾカニル、オキソカニル、1,3-ジアゾカニル、1,4-ジアゾカニル、1,5-ジアゾカニル、1,3-ジオキソカニル、1,4-ジオキソカニル、1,5-ジオキソカニル、1,3-オキサゾカニル、1,4-オキサゾカニル、1,5-オキサゾカニル、1,3-ジアゼパニル、1,4-ジアゼパニル、1,3-ジオキセパニル、1,4-ジオキセパニル、1,3-オキサゼパニル、1,4-オキサゼパニル、1,2-チアゾカニル-1,1-ジオキシド、1,2,8-チアジアゾカニル-1,1-ジオキシド、1,2-チアゼパニル-1,1-ジオキシド、1,2,7-チアジアゼパニル-1,1-ジオキシド、テトラヒドロチオフェニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ピペラジニル、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジニル、ピラゾリジニル、ジヒドロ-オキサゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイミダゾリル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、1,2-チアジナニル-1,1-ジオキシド、1,2,6-チアジアジナニル-1,1-ジオキシド、イソチアゾリジニル-1,1-ジオキシド、イミダゾリジニル-2,4-ジオン、イミダゾリジニル、モルホリニル、ジオキサニル、テトラヒドロピリジニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジヒドロピラニル、ジチアニル、デカヒドロ-キノリニル、デカヒドロ-イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリニル、インドリニル、オクタヒドロ-キノリジニル、ジヒドロ-インドリジニル、オクタヒドロ-インドリジニル、オクタヒドロ-インドリル、デカヒドロキナゾリニル、デカヒドロキノキサリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリニル、

30

C_{6-10} ブリッジされたビスクロ(1個以上の炭素原子が必要によりN、O及びSから選ばれたヘテロ原子により置換されていてもよい)、又は

40

C_{4-7} シクロアルキルであり、

環 a 又はHetの夫々が必要により1個以上の R_4 〔これは水素及び分岐又は直鎖アルキルから選ばれ、そのアルキル鎖中の夫々の炭素原子が必要によりO、S、及びN- R_5 (式中、 R_5 は水素又はアルキルであり、また R_5 は必要により1個以上のアルコキシ、アミン、ハロゲン、炭素環、ヘテロアリアル又は複素環により置換されていてもよい)から選ばれた1~3個のヘテロ原子で置換されていてもよい)で置換されていてもよく、

R_1 及び R_2 は夫々独立にアルキル、アルコキシ、炭素環、炭素環($S(O)_m-$ 、アルキル $S(O)_m-$ (式中、mは0、1又は2である)、複素環又はヘテロアリアルであり、

R_3 はシアノ、アミノ又は-C(O)-Ar(式中、Arは複素環、ヘテロアリアル又は炭素環であ

50

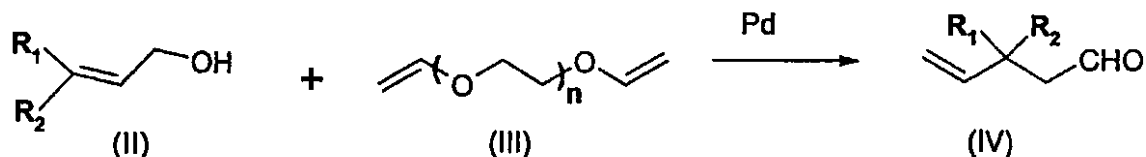
る)である]

の化合物の調製方法であって、

前記方法が

a)式(II)のアリルアルコールをパラジウム触媒及びリガンドの存在下で20 ~ 120 の温度範囲で式(III)のビニルエーテルと反応させ、その反応を約100-200 で約7時間続け、

【化2】



10

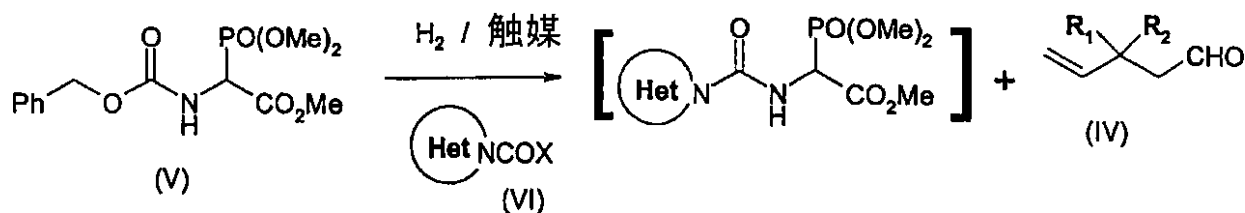
(式(III)中のnは2、3、4又は5である)

b)ワンポット反応で、中間体(V)を還元し、(V)を窒素含有複素環(VI)(その窒素原子の一つが反応性アシル基: -CO-X(式中、Xはハロゲン原子である))を有する)と反応させ、続いて上記生成物(IV)と更に反応させて、生成物として中間体(VII)を得、

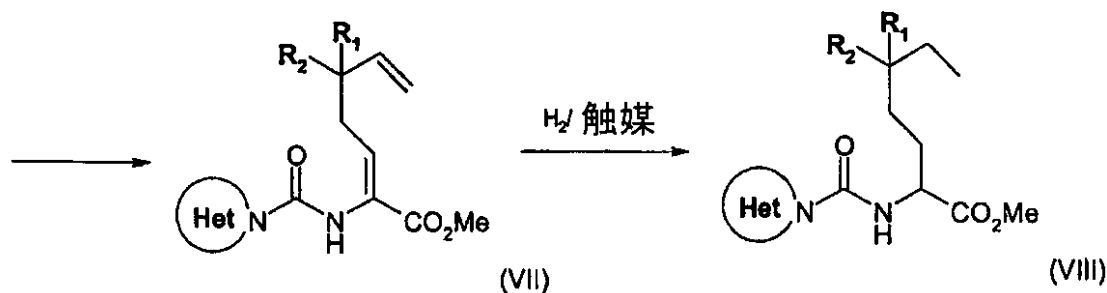
続いて(VII)を非対称接触水素化により還元してエステル(VIII)を得、

中間体(VIII)を加水分解して酸(IX)を生成し、

【化3】



20



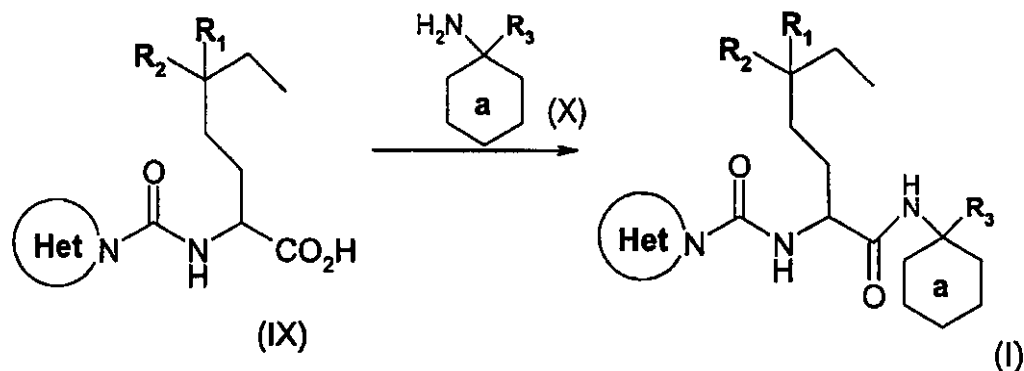
30



40

c)先に生成された中間体(IX)をカップリング条件下で環aを有するアミン中間体と反応させて(I)を得、

【化4】



10

続いて生成物 (I) を単離することを特徴とする式 (I) の化合物の調製方法。

【請求項2】

Hetがアゼパニル、アゾカニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、インドリニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、テトラゾリル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、テトラヒドロキナゾリニル、ベンゾオキサゾリル、

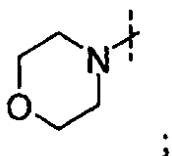
20

ベンゾオキサジニル及びキノキサリニルから選ばれ、
環 a がピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル又はアゼパニルであり、
R₁ 及び R₂ が C₁₋₅ アルキルであり、かつ
R₃ がシアノである、請求項 1 記載の方法。

【請求項3】

Hetが

【化5】



30

であり、

環 a がピペリジン-4-イルであり、かつ

R₁ 及び R₂ がメチルである、請求項 2 記載の方法。

【請求項4】

工程 a) :

パラジウム触媒及びリガンドの存在下の式 (II) のアリルアルコールと式 (III) のビニルエーテルの反応が約 70 の温度であり、続く反応が約 120-145 で約 7 時間であり、

パラジウム触媒が Pd(OAc)₂、Pd(OCOCF₃)₂ 又は PdCl₂ であり、リガンドが 1,10-フェナトロリン、4,7-ジフェニル-1,10-フェナトロリン、2,2'-ジピリジルであり、かつ式 (III) 中の n が 3 であり、

40

工程 b) :

X がクロロであり、

(VII) を続いて H₂/Rh-(RRSS)-TangPhos を使用する非対称接触水素化により還元してエステル (VIII) を得、

(VIII) を続いて塩基性加水分解反応により加水分解して酸 (IX) を生成し、

工程 c) :

カップリング条件が 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC)/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミ

50

ド(DCC)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)、0-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスフェート、トリメチルアセチルクロリド/*i*-Pr₂NEt、トリメチルアセチルクロリド/トリエチルアミン、トリメチルアセチルクロリド/N-メチルモルホリン、イソブチルクロロホルメート/トリエチルアミン、イソブチルクロロホルメート/N-メチルモルホリン、イソブチルクロロホルメート/*i*-Pr₂NEt、エチルクロロホルメート/N-メチルモルホリン、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド/*i*-Pr₂NEt、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド/トリエチルアミン及び2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド/N-メチルモルホリンから選ばれる、請求項1から3のいずれか1項記載の方法。

【請求項5】

10

工程a) :

パラジウム触媒がPd(0-C(O)-CH₃)₂であり、

リガンドが1,10-フェナトロリンであり、

工程b) :

(VIII)を続いてLiOH水溶液による塩基性加水分解反応により加水分解して酸(IX)を生成し、

工程c) :

カップリング条件がEDC及びHOBtである、請求項4記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

出願データ

この出願は2003年10月30日に出願された米国仮特許出願第60/515,848号の優先権を主張する。

本発明は特にプロテアーゼ酵素のインヒビターとしての、薬理的活性を有するジペプチド化合物を調製するための合成方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ペプチジルニトリルがプロテアーゼインヒビターとして報告されていた。例えば、ニトリル及びケト複素環の両方が神経変性疾患の治療に有益なプロテアーゼインヒビターとしてB.A. Roweら(米国特許第5,714,471号)により記載されている。ペプチジルニトリルがピコルナウイルスプロテアーゼのインヒビターとしてB. Malcolmら(WO 9222570)により報告されている。B.J. Gour-Salin(Can. J. Chem., 1991, 69, 1288)及びT.C. Liang(Arch. Biochim. Biophys., 1987, 252, 626)はパピインのインヒビターとしてペプチジルニトリルを記載していた。

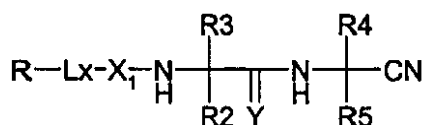
30

ジペプチドニトリルをベースとするカテプシンSインヒビターの例がノバルチスの出願、WO 99/24460, 1999及び関連米国特許第6,353,017号により報告されていた。一般構造の一つが以下に示される。

【0003】

【化1】

40



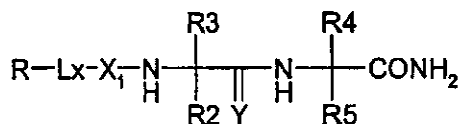
(I)

【0004】

そこに提供された方法はアミド、例えば、

【0005】

【化 2】



【0006】

を相当するニトリルに変換すること及び(1)に到達するための中間体の幾つかの縮合反応を提供する。これらの方法の欠点は直線的な順序及びキラル中心が確立された後の脱保護/アシル化反応であり、これはラセミ化の潜在的な問題を有する。

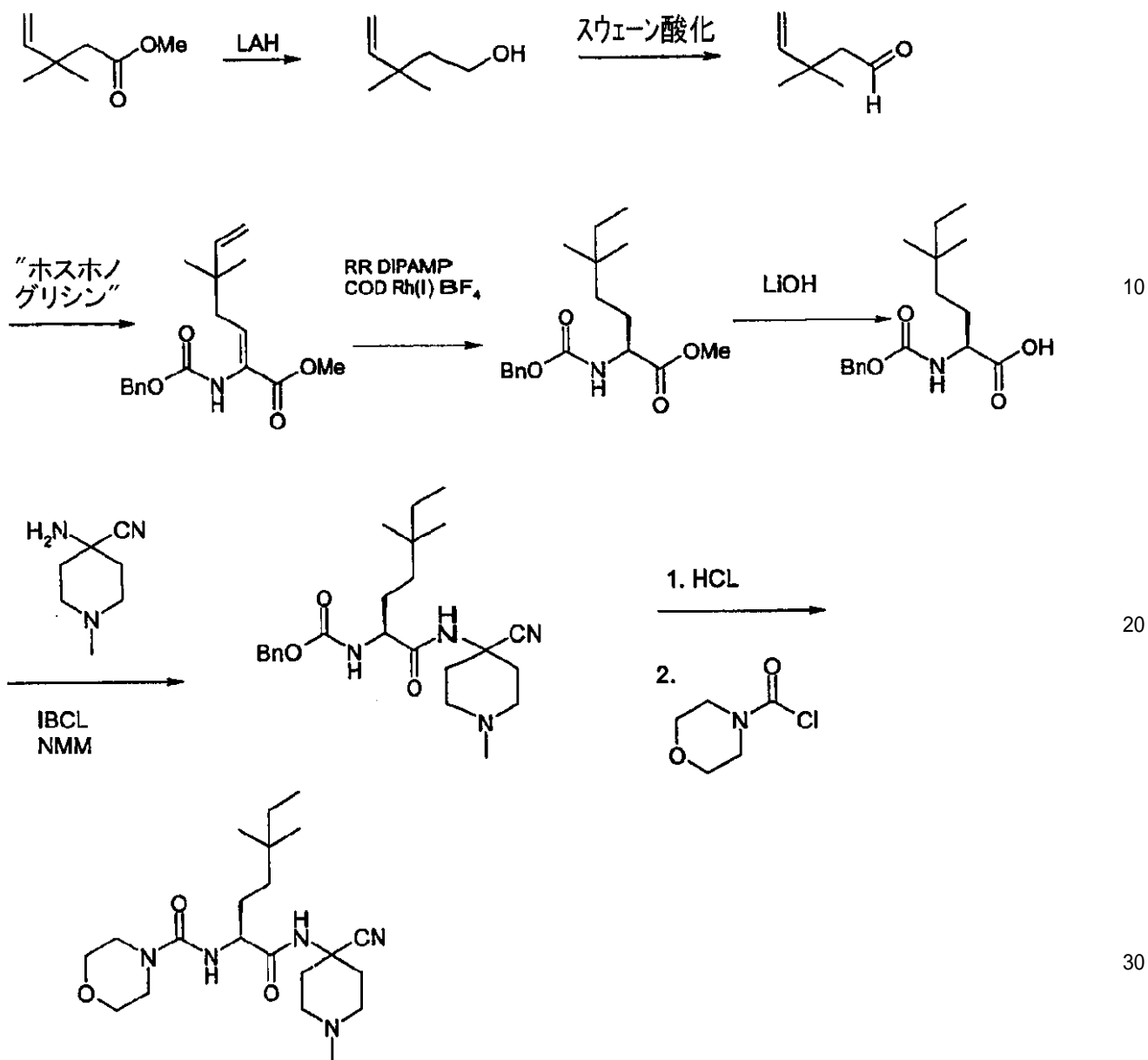
10

米国特許第6,525,052号及び同第6,420,364号、米国仮特許出願第60/454,239号(夫々本件出願の譲受人により共有される)は、P1複素環を有するジペプチドニトリルを記載している。例2、3及び5に示された合成スキームの一つはそこに開示された特別なペプチドニトリルの合成における使用のための中間体2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5,5-ジメチル-ヘプタン酸の調製で始まる方法を開示している。

例2、3及び5：

【0007】

【化3】



【0008】

上記方法と較べて、本明細書に記載された本発明はジペプチド化合物を調製するための改良されたスケールアップ可能かつコスト有効な一般方法を提供する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

それ故、本発明の目的は詳細な説明の節に更に記載されるような式(1)のジペプチド化合物の製造方法を提供することである。

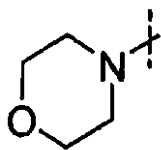
【0010】

ピリダジニル、テトラゾリル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、テトラヒドロキナゾリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジニル及びキノキサリニルが挙げられる。

最も好ましい実施態様において、Hetが

【0014】

【化6】



10

【0015】

であり、

環 a がアゼパニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキセパニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、アゾカニル、オキソカニル、1,3-ジアゾカニル、1,4-ジアゾカニル、1,5-ジアゾカニル、1,3-ジオキソカニル、1,4-ジオキソカニル、1,5-ジオキソカニル、1,3-オキサゾカニル、1,4-オキサゾカニル、1,5-オキサゾカニル、1,3-ジアゼパニル、1,4-ジアゼパニル、1,3-ジオキセパニル、1,4-ジオキセパニル、1,3-オキサゼパニル、1,4-オキサゼパニル、1,2-チアゾカニル-1,1-ジオキシド、1,2,8-チアジアゾカニル-1,1-ジオキシド、1,2-チアゼパニル-1,1-ジオキシド、1,2,7-チアジアゼパニル-1,1-ジオキシド、テトラヒドロチオフェニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ピペラジニル、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジニル、ピラゾリジニル、ジヒドロ-オキサゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイミダゾリル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、1,2-チアジナニル-1,1-ジオキシド、1,2,6-チアジアジナニル-1,1-ジオキシド、イソチアゾリジニル-1,1-ジオキシド、イミダゾリジニル-2,4-ジオン、イミダゾリジニル、モルホリニル、ジオキサニル、テトラヒドロピリジニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジヒドロピラニル、ジチアニル、デカヒドロ-キノリニル、デカヒドロ-イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリニル、インドリニル、オクタヒドロ-キノリジニル、ジヒドロ-インドリジニル、オクタヒドロ-インドリジニル、オクタヒドロ-インドリル、デカヒドロキナゾリニル、デカヒドロキノキサリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリニルもしくは1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリニル、

20

30

C_{6-10} ブリッジされたピシクロ(1個以上の炭素原子が必要によりN、O及びSから選ばれたヘテロ原子により置換されていてもよい)、又は

C_{4-7} シクロアルキルである。

【0016】

好ましい環 a として、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル及びアゼパニルが挙げられ、ピペリジン-4-イルが最も好ましい。

環 a 又はHetの夫々が必要により1個以上の R_4 〔これは水素又は分岐アルキルもしくはは直鎖アルキルから選ばれ、その鎖中の夫々の炭素原子が必要によりO、S、及びN- R_5 (式中、 R_5 は水素又はアルキルであり、また R_5 は必要により1個以上のアルコキシ、アミン、ハロゲン、炭素環、ヘテロアリール又は複素環により置換されていてもよい)から選ばれた1~3個のヘテロ原子で置換されていてもよい〕で置換されていてもよい。

40

R_1 及び R_2 は夫々独立にアルキル、アルコキシ、炭素環、炭素環($S(O)_m$ -、アルキル $S(O)_m$ - (式中、mは0、1又は2である)、複素環又はヘテロアリールである。好ましい R_1 及び R_2 は C_{1-5} アルキルであり、メチルが最も好ましい。

R_3 はシアノ、アミノ又は-C(O)-Ar(式中、Arは複素環、ヘテロアリール又は炭素環である)であり、好ましくは R_3 はシアノである。

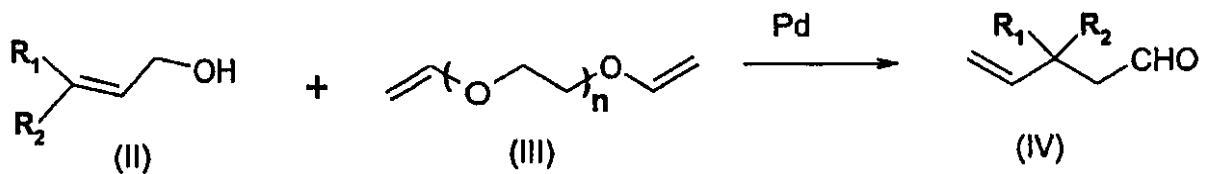
前記方法は下記の工程を含む：

50

a) 式(II)のアリルアルコールをパラジウム触媒及びリガンドの存在下で20 ~ 120 の温度範囲、好ましくは約70 で式(III)のビニルエーテルと反応させる。この反応工程における新規特徴はビニルエーテル交換がクライゼン転位と組み合わせられることであり、その反応は約7時間にわたって約100-200、好ましくは120-145 で起こる。パラジウム触媒として、Pd(OAc)₂、Pd(OCOCF₃)₂、PdCl₂が挙げられ、好ましい触媒はPd(O-C(O)-CH₃)₂である。リガンドとして、1,10-フェナトロリン、4,7-ジフェニル-1,10-フェナトロリン、2,2'-ジピリジルが挙げられる。好ましいリガンドは1,10-フェナトロリンである。

【0017】

【化7】



10

【0018】

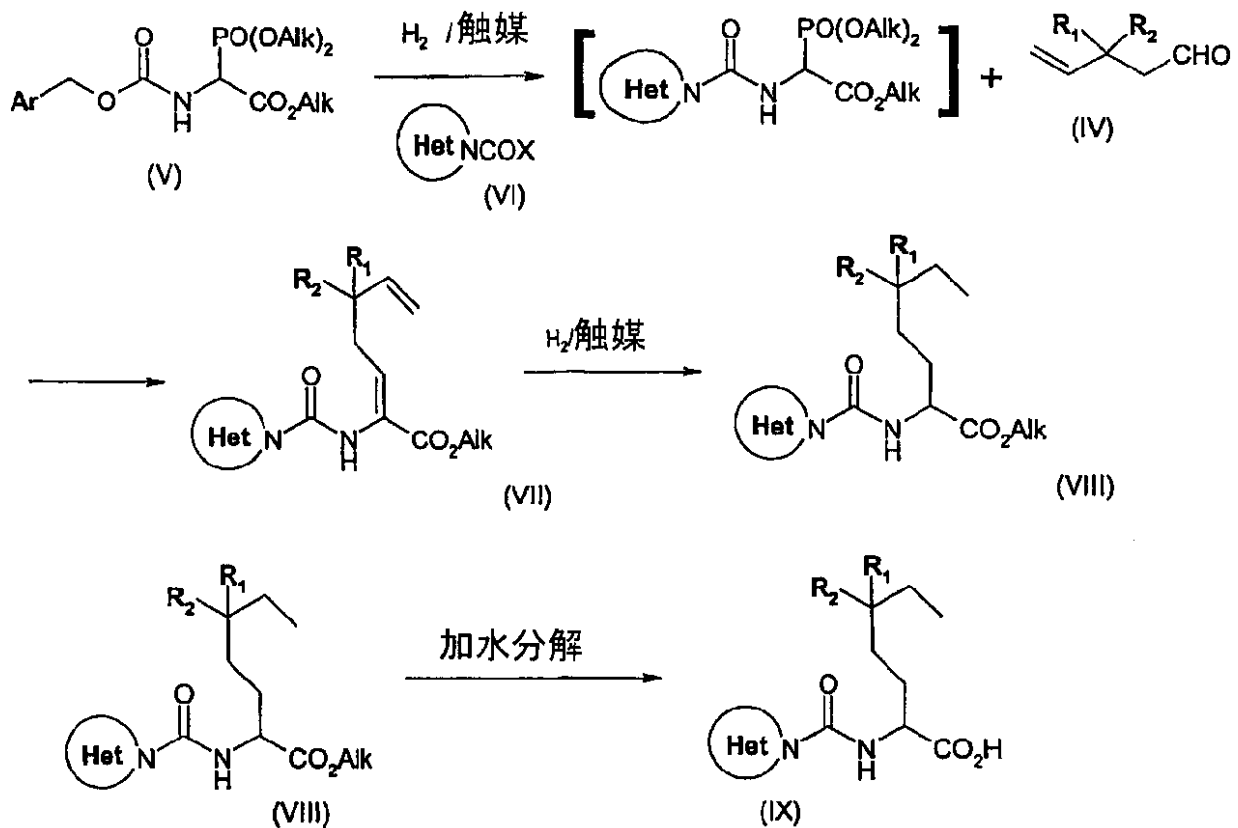
(式(III)中のnは2、3、4又は5、好ましくは3である)

b) ワンポット反応で、中間体(V)を還元し、窒素含有複素環(VI)(その窒素原子の一つが反応性アシル基、例えば、-CO-X(式中、Xはハロゲン原子、好ましくはクロロである)を有する)と反応させ、続いて上記生成物(IV)と更に反応させて、生成物として新規中間体(VII)を得、続いて(VII)を好適な条件下でH₂/Rh-(RRSS)-TangPhosの如き非対称接触水素化により還元してエステル(VIII)を得る。続いて、中間体(VIII)を、好ましくは塩基性加水分解反応により、更に好ましくはLiOH水溶液で加水分解して酸(IX)を生成する。

20

【0019】

【化8】



30

40

【0020】

c) 先に生成された中間体(IX)を続いて好適なカップリング条件、例えば、EDC/HOBt、N,N'

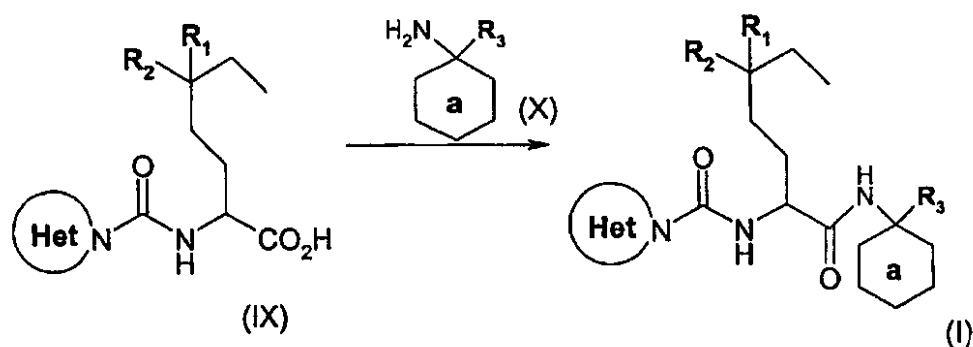
50

-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC)、O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスフェート、トリメチルアセチルクロリド/*i*-Pr₂NEt、トリメチルアセチルクロリド/トリエチルアミン、トリメチルアセチルクロリド/*N*-メチルモルホリン、イソブチルクロロホルメート/トリエチルアミン、イソブチルクロロホルメート/*N*-メチルモルホリン、イソブチルクロロホルメート/*i*-Pr₂NEt、エチルクロロホルメート/*N*-メチルモルホリン、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド/*i*-Pr₂NEt、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド/トリエチルアミン、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド/*N*-メチルモルホリンのもとに、好ましくは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) を使用して、環 a を有するアミン中間体と反応させて (I) を生成する。

10

【0021】

【化9】



20

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

特にことわらない限り、1個以上の不斉炭素原子を含む本発明の方法により生成された化合物はラセミ体及びラセミ体混合物、単一鏡像体、ジアステレオマー混合物並びに個々のジアステレオマーとして生じてよい。これらの化合物の全てのこのような異性体形態が本発明に明らかに含まれる。夫々の立体中心 (stereogenic) 炭素は、特に明記されない限り、R 配置もしくは S 配置、又はこれらの配置の組み合わせであってもよい。

30

本発明の好ましい実施態様において、生成物化合物中で、P2キラル炭素は天然アミノ酸配置を有する (S) 鏡像体である。本発明の化合物の幾つかは一種より多い互変異性体形態で存在し得る。本発明は全てのこのような互変異性体を生成することを含む。

本明細書に開示された方法により生成された全ての化合物は化学的に安定である化合物であることが当業者により理解されるべきである。

本明細書に記載された発明が更に十分に理解し得るために、下記の詳細な説明が示される。本明細書に使用されるように、下記の略号が使用される。

BOC又はt-BOCはターシャリイ-ブトキシカルボニルであり、

t-Buはターシャリイ-ブチルであり、

DMFはジメチルホルムアミドであり、

40

EtOAcは酢酸エチルであり、

OAcはアセテートであり、

THFはテトラヒドロフランであり、

NMMは4-メチルモルホリンであり、

CH₂Cl₂はジクロロメタンであり、

MgSO₄は硫酸マグネシウムであり、

Na₂SO₄は硫酸ナトリウムであり、

Arはアルゴンであり、

EDCは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩であり、また

HOBtは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールであり、

50

DBUは1,8-ジアザピシクロ〔5.4.0〕ウンデカ-7-エンであり、
MTBEはtert-ブチルメチルエーテルである。

【0023】

また、本明細書に使用されるように、単独で、又はその他の用語と一緒に使用される、
下記の用語の夫々が以下のように定義される（その逆にことわられる場合を除く）。

“アルキル”という用語は1～10個の炭素原子を含む飽和脂肪族基又は2～12個の炭素
原子を含むモノ不飽和もしくはポリ不飽和脂肪族炭化水素基を表す。モノ不飽和又はポリ
不飽和脂肪族炭化水素基は夫々少なくとも一つの二重結合又は三重結合を含む。“アルキ
ル”は分岐アルキル基及び非分岐アルキル基の両方を表す。“アルキル”の例として、1
～8個の炭素原子を含む直鎖アルキル基及び3～8個の炭素原子を含む分岐アルキル基で
あるアルキル基が挙げられる。その他の例として、1～6個の炭素原子を含む直鎖アルキ
ル基及び3～6個の炭素原子を含む分岐アルキル基である下級アルキル基が挙げられる。
“alk”又は“アルキル”接頭辞を使用するあらゆる組み合わせ用語は“アルキル”の上
記定義に従う類似体を表すことが理解されるべきである。例えば、“アルコキシ”、“ア
ルキルチオ”の如き用語は酸素原子又は硫黄原子を介して第二の基に結合されたアルキル
基を表す。“アルカノイル”はカルボニル基(C=O)に結合されたアルキル基を表す。本
明細書に記載された夫々のアルキル又はアルキル類似体は必要により部分又は完全ハロゲ
ン化されていてもよいことが理解されるべきである。

10

炭素環は芳香族もしくは部分飽和である“アリール”、又は非芳香族シクロアルキルを
表す。

20

【0024】

“シクロアルキル”という用語は先に定義された、アルキル基の環状類似体を表す。シ
クロアルキル基の例は3～8個の炭素原子を含む飽和又は不飽和非芳香族シクロアルキル
基であり、その他の例として、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル基が挙げられ
る。本明細書に記載された夫々のシクロアルキルは必要により部分又は完全ハロゲン化さ
れていてもよいことが理解されるべきである。

“アリール”という用語はフェニル及びナフチルを表す。

“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
基を表す。

“ヘテロアリール”という用語は安定な5-8員（好ましくは、5員又は6員）単環式又
は8-11員二環式の芳香族複素環基を表す。夫々の複素環は炭素原子と窒素、酸素及び硫黄
から選ばれた1～4個のヘテロ原子からなる。複素環は環のいずれかの原子により結合さ
れてもよく、これが安定な構造の形成をもたらす。特に特定されない限り、“ヘテロアリ
ール”の例として、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダ
ゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾ
リル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラ
ジニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニ
ル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリ
ニル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾ
リニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル
、フェナジニル、フェノチアジニル及びフェノキサジニルの如き基が挙げられる。

30

40

【0025】

“複素環”という用語は安定な4-8員（好ましくは、5員又は6員）単環式又は8-11員
二環式の複素環基（これは飽和又は不飽和であってもよく、非芳香族である）を表す。夫
々の複素環は炭素原子と窒素、酸素及び硫黄から選ばれた1～4個のヘテロ原子からなる
。複素環は環のいずれかの原子により結合されてもよく、これが安定な構造の形成をもた
らす。特に特定されない限り、“複素環”の例として、ピロリニル、ピロリジニル、ピラ
ゾリニル、ピラゾリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル
、チオピラニル、ペペラジニル、インドリニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、
テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサ

50

ヒドロピリダジニル、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミン、ジヒドロ-オキサゾリル、1,2-チアジナニル-1,1-ジオキシド、1,2,6-チアアジアジナニル-1,1-ジオキシド、イソチアゾリジニル-1,1-ジオキシド及びイミダゾリジニル-2,4-ジオンの如き基が挙げられる。

“複素環”、“ヘテロアリール”又は“アリール”という用語は、別の部分と関連される場合、特に明記されない限り、先に示されたのと同じ意味を有するべきである。例えば、“アロイル”はカルボニル基(C=O)に結合されたフェニル又はナフチルを表す。

夫々のアリール又はヘテロアリールは、特に明記されない限り、その部分又は完全水素化誘導体を含む。例えば、キノリニルはデカヒドロキノリニル及びテトラヒドロキノリニルを含んでもよく、ナフチルはテトラヒドロナフチルの如きその水素化誘導体を含んでもよい。本明細書に記載されたアリール化合物及びヘテロアリール化合物のその他の部分又は完全水素化誘導体は当業者に明らかであろう。

“アミン”という用語は夫々の水素原子がアルキル、炭素環、炭素環アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキルにより置換されていてもよい-NH₂基を意味し、その結果、アミン窒素は前記基により一置換又は二置換されていてもよい。

本明細書に先に使用され、またこの出願中に使用される、“窒素”及び“硫黄”は窒素及び硫黄のあらゆる酸化された形態並びにあらゆる塩基性窒素の四級化された形態を含む。

本発明が更に十分に理解されるために、下記の実施例が示される。これらの実施例は本発明の好ましい実施態様を示す目的のためであり、本発明の範囲を何ら限定すると見なされるべきではない。

下記の実施例は例示であり、当業者により認められるように、特別な試薬又は条件が個々の化合物について必要に応じて変更し得る。下記のスキーム中に使用される出発物質は市販されており、又は当業者により市販の物質から容易に調製される。これに関して、米国特許第6,525,052号及び同第6,420,364号、米国仮特許出願第60/454,239号が参考にされてもよい。

この出願中に引用された全ての雑誌及び特許文献は参考として本明細書にそのまま含まれる。

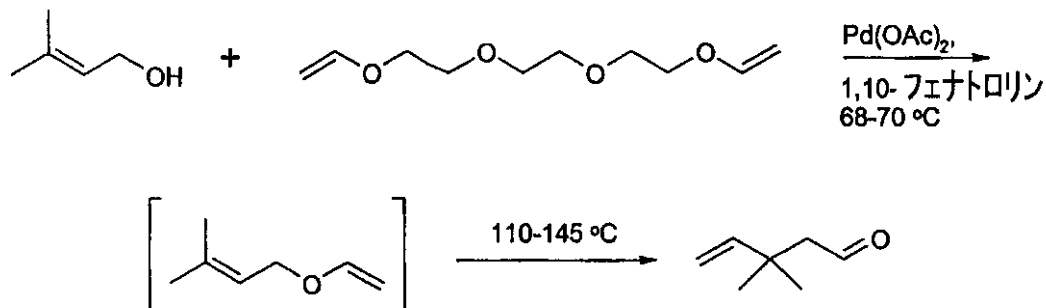
【実施例】

【0026】

連続のビニルエーテル生成及びクライゼン転位による3,3-ジメチルペント-4-エンアルの合成

【0027】

【化10】



10

20

30

40

50

【 0 0 2 8 】

【 表 1 】

化合物	MW	質量	モル数	当量
3-メチル-2-ブテノール	86	1.72Kg	20モル	1.0
トリエチレングリコールジビニルエーテル	202	6.06Kg	30モル	1.5
Pd(OAc) ₂	224	22.4g	0.1モル	0.005
1,10-フェナントロリン	180	18.0g	0.1モル	0.005
1,4-ブチンジオール	43	12.0g	0.28モル	0.014

10

【 0 0 2 9 】

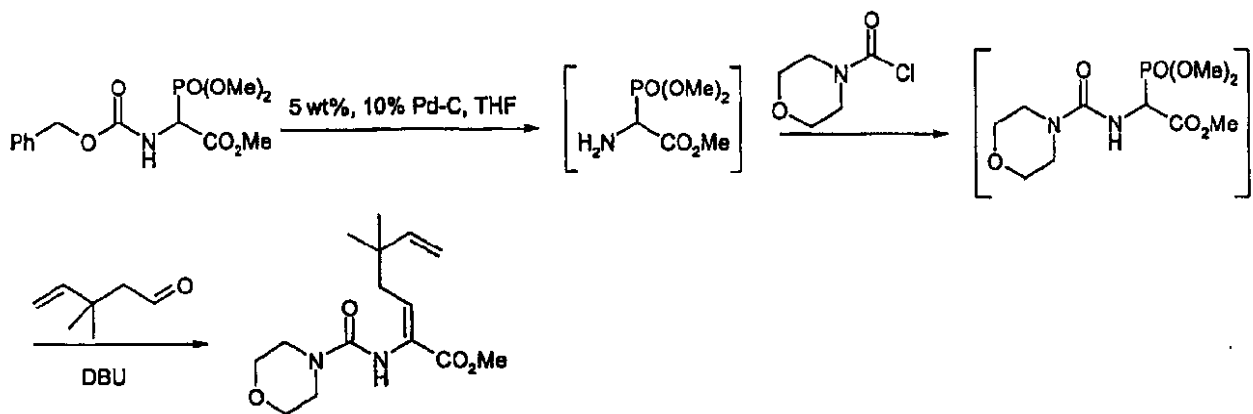
Pd(OAc)₂ (22.4g、0.1モル) 及び1,10-フェナントロリン (18.0g、0.1モル) を12Lの3口フラスコに添加した。トリエチレングリコールジビニルエーテル (6.06kg、6L、30モル) を添加し、その混合物を室温で20分間攪拌し、その間にレモン黄色の懸濁液を生成した。3-メチル-2-ブテノール (1.72kg、2L、20モル) を添加し、その反応混合物を穏やかに68-70 に加熱した。その反応液はこの時点で透明な黄色の溶液になった。5-7時間攪拌した後、NMRは3-メチル-2-ブテノールの約80%がそのビニルエーテルに変換されたことを示した。1,4-ブチンジオール (12g、0.28モル) を添加し、次いでその反応混合物を110-120

まで加熱した。還流を維持するために温度を約1時間以内に145 に徐々に上昇させ、次いで¹H-NMRが転位の終了を示すまでこの温度で5-10時間保った。その反応混合物を約120 に冷却し、真空下で蒸留した。約90 / 300mg Hgにおける留分を集めた。所望の生成物1.34kgを無色の液体として得た (収率60%)。

デヒドロ尿素エステルの“ワンポット”合成 (工程2 - 4)

【 0 0 3 0 】

【 化 1 1 】



30

【 0 0 3 1 】

N-(ベンジルオキシカルボニル)- -ホスホグリシントリメチルエステルの水素化

20Lの乾燥オートクレーブを7.0kg/cm² (100psi) でN₂で加圧試験し、次いで排気し、真空下に置いた。残留真空を使用して、THF (12L) 中のCbz- -ホスホグリシントリメチルエステル (3.0kg、9.06モル) の溶液をオートクレーブに移した。攪拌機用の冷却水を始動させ、バッチを500-700rpmで攪拌し、オートクレーブをN₂で10-15分間パージし、次いでわずかな真空下に置いた。残留真空を使用して、最小量のTHF中のデグッサ型E101 NE /W約50%のH₂O湿潤Pd/C (600g、10重量%) のスラリーを反応器に移した。反応器をシールし、窒素でパージし、水素で0.70kg/cm² (10psi) に加圧し、2回排気した。チェック弁を備えたラインを使用して反応器を7.0kg/cm² (100psi) まで充填し、ラインを開放して内部圧力を7.0kg/cm² (100psi) に維持した。4時間後に、H₂を徐々に排出し、サンプルをHPLCのために採取して反応液が2%未満の出発物質を含むことを確かめた。真空を使用して、反応液をMgSO₄ (1kg) を含むフィルターロートに移してPd/C及びH₂Oを除去した

40

50

。パッドをTHFですすぎ、濾液を次の工程へと直接採取した。

注：濾過中にパッドを乾燥させてはならない。発火の危険。

注：この反応で生成されたアミノホスホノエステルは濃縮された場合に極めて不安定であり、爆発的に分解し得る。

【0032】

尿素生成

上記アミンを含む溶液をメカニカル・スターラー、熱伝対及び窒素入口を備えた50Lのフラスコに移した。4-ホルホルンカルボニルクロリド(1.25L、10.9モル)及びN-メチルホルホルン(1.64L、14.9モル)を17 に添加し、二三度の温和な遅延された発熱があり、その反応を一夜放置した。反応を³¹P NMR、又はLCMSにより追跡した。反応が完結した時、それを処理又は精製しないで次の工程に使用した。

10

ホーナー・エモンズ・ワズワース反応

THF中の尿素ホスホノエステルのスラリーを約10 に冷却し、3,3-ジメチル-4-ペンテナール(1.35kg、純度83%、1.0モル)をTHFすすぎ(2L)とともに添加した。DBU(2.9kg、19モル)を添加ポートに仕込み、反応の内部温度を6-17 に維持しながら反応液に3.5時間にわたって滴下して添加した。添加が完結した後、その反応を室温に徐々に温め、LCMSにより追跡した。ホスホネートがLCMSにより消費された時に、スラリーを氷浴中で約4 に冷却し、4M HCl(12L)を2.5-3.5時間にわたって反応液に徐々に滴下し、その間に反応温度を20 以下に保った。次いで層を分離し、水層をEtOAc(2x8L)で抽出し、有機層を合わせ、1M HCl(6L)で洗浄し、蒸留により濃縮して粗生成物をスラリー/固体として得た。

20

結晶化

二つのバッチを合わせ、EtOAc(4L)を添加し、次いでホース真空下で50 以下で蒸留してTHFの殆どを除去した。粗物質をEtOAc(1.8L)及びヘプタン(3.8L)と混合し、水浴中で70 に加熱し、溶液が約66 で生成した。その溶液の温度を数時間にわたって周囲温度に徐々に下げ、周囲温度で一夜攪拌した。固体を真空濾過により集め、フラスコを母液ですすいだ。オフホワイトの固体を真空オープン中で40 以下で乾燥させ、窒素でパージして3.7kgを1/126のE/Z比で得た。

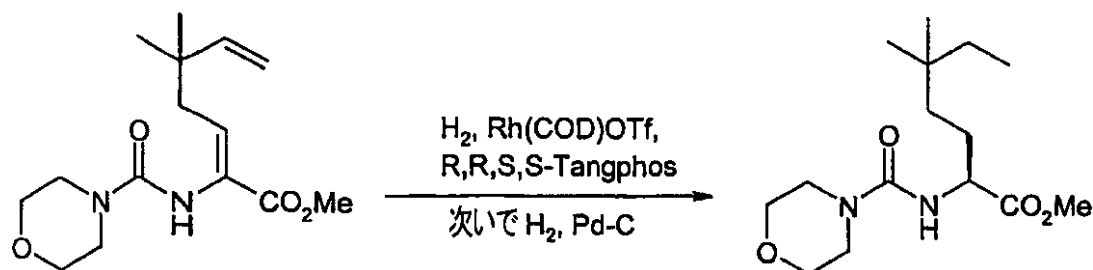
デヒドロ尿素エステル(3.6kg)を2.5時間にわたってH₂O(9L)を含む22Lのフラスコ中でスラリーにすることにより、生成物を更に精製し、白色の固体を真空濾過により集め、真空オープン中で40 以下で乾燥させて所望の生成物2.98gをふわふわした白色の固体として得た。

30

非対称水素化による置換キラルアミノエステルの合成

【0033】

【化12】



40

【0034】

化合物	MW	質量	モル数	当量
デヒドロアミノエステル	296	1.5kg	5.0モル	1
Rh(COD) ₂ OTf	468	2.34g	0.005モル	0.001
(RRSS)-TangPhos	286	1.57g	0.0055モル	0.0011
MeOH		6L		溶媒
Pd-C (10%、50% 湿潤)		75g		(1:20)

50

キラル触媒の調製：

Rh(COD)₂OTf及びリガンドをArの下でメタノール（500ml）中で混合した。その溶液を周囲温度で30分間撹拌した。水素を更に15分間にわたってその中に吹き込んだ。

非対称水素化：

メタノール5.5L中のデヒドロアミノエステルをオートクレーブに添加した。その溶液を2.1kg/cm²（30psi）で水素で4回パーズした。キラル触媒の溶液をカニューレで添加し、その反応混合物を3.5kg/cm²（50psi）の水素の下で10時間にわたって周囲温度で撹拌した。NMR及びHPLCの両方が出発物質の消失を示した。

末端アルケンの水素化（Pd-C）：

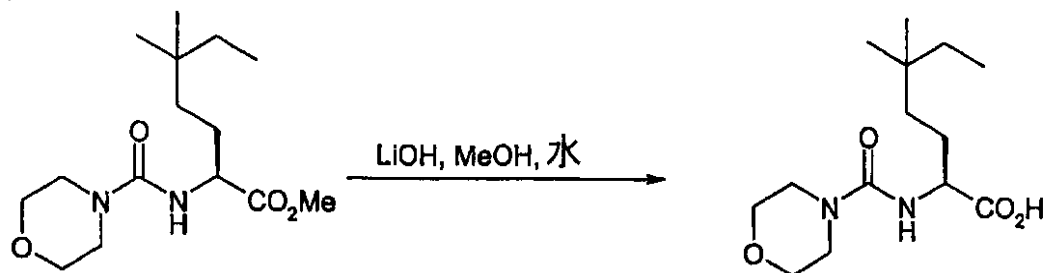
水素圧力を解放した。その反応混合物にパラジウム/木炭（75g）を添加し、その反応混合物を水素（2.1kg/cm²（30psi））で3回パーズした。その反応混合物を3.5kg/cm²（50psi）の水素の下で3時間撹拌した。NMR及びHPLCが反応の完結を示した。Pd-Cをケイソウ土パッドによる濾過により除去した。その溶液を更に精製しないで次の工程に直接使用した。HPLCアッセイは生成物1.5kgが得られたことを示した。収率>99%、ee：キラルHPLCに基づいて99%。

10

酸へのキラルアミノエステルの加水分解：

【0035】

【化13】



20

【0036】

メカニカル・スターター及び窒素入口を取り付けた22Lの3口フラスコに、エステル（1.40kg、4.66モル）を添加した。メタノール（4.20L）及びTHF（4.20L）をフラスコに仕込み、透明な溶液が得られるまで内容物を撹拌した。水4.20L中の水酸化リチウム（215.10g、5.13モル、1.1当量）の溶液をフラスコに徐々に添加した。冷水浴を使用して、反応温度を30以下に維持した。添加の終了時に、冷浴を除去し、反応混合物を22±2で2時間撹拌した。内部温度を15-20に保って、反応混合物のpHを2N HCl（1.40L）の添加により約5-6に調節した。その混合物を減圧で蒸留にかけて揮発性溶媒（MeOH及びTHF）を除去した。残渣を2N HCl（1.82L）でpH約3に調節し、MTBE（2x4.66L）で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水（2.30L）で洗浄した。酸を含む有機層（約11.8L）をMTBEの蒸留により最小の撹拌可能な容積に濃縮した。MTBE（9.30L）を添加し、得られる混合物を減圧で蒸留した。次いで無水THF（9.30L）を残渣に添加し、減圧で最小の撹拌可能な容積に蒸留した。無水THF（7.0L）を残渣に添加した。その溶液をHPLCによりアッセイし、それを窒素の下で冷たい乾燥した場所で貯蔵した。

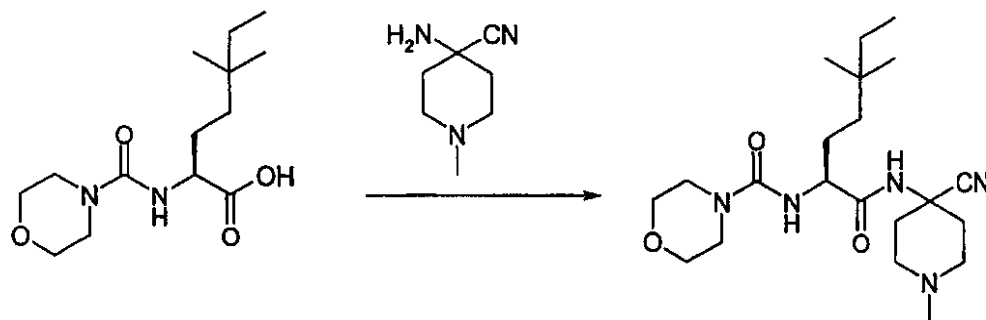
30

40

アミドカップリングのための操作：

【0037】

【化14】



10

【0038】

【表2】

物質	MW	当量	モル数	量
酸 (ee=99.4%)	286.37	1	4.19	1.20Kg
HOBT. H ₂ O	153.14	1.32	5.53	0.847Kg
EDC	191.7	1.37	5.76	1.105Kg
アミノニトリル	139.2	1.15	4.82	0.671Kg
THF				2.88L
DMF				2.88L

20

【0039】

THF (2.8L) 中の酸 (1.20kg、4.19モル) の溶液に、無水DMF (2.88L) 及びHOBT (0.706 kg、4.61モル) を添加した。温度を15~17 に保って、EDC (0.884kg、4.61モル) を数回に分けて添加した。1時間攪拌した後、アミノニトリル (0.671kg、4.82モル) を45分間にわたって添加し (T<20)、その反応混合物を3時間攪拌した。この時点で残りのHOBT (0.141kg) 及びEDC (0.221kg) を添加し、周囲温度で16時間攪拌した。その反応混合物を濾過して粒状物を除去し、7%の重炭酸ナトリウム溶液 (29L) に注入することにより反応停止した。その混合物を周囲温度で4時間攪拌した。生成物を濾過し、水 (3x5L) で洗浄し、N₂ の下で乾燥させた。単離収量：1.32kg (77.3%)、ee=100%、純度：HPLCにより97.55%。

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inter- national Application No PCT/US2004/035833
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D211/66		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 420 364 B1 (EMMANUEL M J ET AL) 16 July 2002 (2002-07-16) cited in the application the whole document	1
A	US 6 525 052 B2 (BEKKALI Y ET AL) 25 February 2003 (2003-02-25) cited in the application the whole document, particularly example 40	1
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>° Special categories of cited documents :</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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.</p> <p>*G* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 1 April 2005		Date of mailing of the international search report 13/04/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US2004/035833

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>STAMMERS T A ET AL: "Synthesis of Enantiomerically Pure Backbone Alkyl Substituted Peptide Nucleic Acids Utilizing the Et-DuPHOS-Rh<+> Hydrogenation of Enamido Esters" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 40, no. 17, 23 April 1999 (1999-04-23), pages 3325-3328, XP004162273 the whole document</p>	1
A	<p>ANG K H ET AL: "Versatile synthesis of bicyclo[4.3.0]nonenes and bicyclo[4.4.0]decenes by a domino Heck-Diels-Alder reaction" TETRAHEDRON, vol. 52, no. 35, 26 August 1996 (1996-08-26), pages 11503-11528, XP002322982 paragraph bridging pages 11514 and 11515</p>	1
P,A	<p>US 2004/180886 A1 (HICKEY E R ET AL) 16 September 2004 (2004-09-16) cited in the application the whole document</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/035833

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6420364	B1	16-07-2002	AU 4569401 A 22-03-2002
			BG 107585 A 28-11-2003
			BR 0113740 A 24-06-2003
			CA 2417177 A1 14-03-2002
			CN 1471511 A 28-01-2004
			CZ 20030603 A3 18-06-2003
			EE 200300093 A 15-02-2005
			EP 1322613 A1 02-07-2003
			HU 0303934 A2 28-04-2004
			JP 2004508356 T 18-03-2004
			MX PA03001947 A 24-06-2003
			NO 20031065 A 07-03-2003
			NZ 525169 A 26-11-2004
			PL 361038 A1 20-09-2004
			SK 2862003 A3 05-08-2003
			US 2002058809 A1 16-05-2002
			WO 0220485 A1 14-03-2002
			US 2003216383 A1 20-11-2003
			US 2004006078 A1 08-01-2004
			US 2003225271 A1 04-12-2003
			US 2003225270 A1 04-12-2003
			US 2003232826 A1 18-12-2003
			US 2002137932 A1 26-09-2002
			US 2005032792 A1 10-02-2005
			US 2005032772 A1 10-02-2005
			ZA 200301032 A 21-04-2004
			AT 244235 T 15-07-2003
			AU 7081800 A 17-04-2001
			BG 106483 A 31-10-2002
			BR 0013966 A 15-06-2004
			CA 2385130 A1 22-03-2001
			CN 1384830 A 11-12-2002
			CZ 20020844 A3 12-06-2002
			DE 60003702 D1 07-08-2003
			DE 60003702 T2 22-04-2004
			DK 1218372 T3 20-10-2003
			EE 200200132 A 15-12-2003
			EP 1218372 A1 03-07-2002
			ES 2199856 T3 01-03-2004
			HU 0302380 A2 01-03-2004
			JP 2003529546 T 07-10-2003
			NO 20021207 A 12-03-2002
			NZ 518255 A 26-11-2004
PT 1218372 T 28-11-2003			
SI 1218372 T1 31-12-2003			
SK 4902002 A3 10-09-2002			
WO 0119816 A1 22-03-2001			
US 6525052	B2	26-09-2002	US 6420364 B1 16-07-2002
			US 2002137932 A1 26-09-2002
			US 2003216383 A1 20-11-2003
			US 2004006078 A1 08-01-2004
			US 2003232826 A1 18-12-2003
			AU 4569401 A 22-03-2002
			BG 107585 A 28-11-2003
			BR 0113740 A 24-06-2003
			CA 2417177 A1 14-03-2002
			CN 1471511 A 28-01-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/035833

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 6525052	B2	CZ 20030603 A3	18-06-2003	
		EE 200300093 A	15-02-2005	
		EP 1322613 A1	02-07-2003	
		HU 0303934 A2	28-04-2004	
		JP 2004508356 T	18-03-2004	
		MX PA03001947 A	24-06-2003	
		NO 20031065 A	07-03-2003	
		NZ 525169 A	26-11-2004	
		PL 361038 A1	20-09-2004	
		SK 2862003 A3	05-08-2003	
		US 2002058809 A1	16-05-2002	
		WO 0220485 A1	14-03-2002	
		US 2003225271 A1	04-12-2003	
		US 2003225270 A1	04-12-2003	
		US 2005032792 A1	10-02-2005	
		US 2005032772 A1	10-02-2005	
ZA 200301032 A	21-04-2004			
US 2004180886	A1	16-09-2004	WO 2004083182 A1	30-09-2004

フロントページの続き

(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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72) 発明者 ブサッカ カール アラン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー □
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72) 発明者 ハダッド ニザー

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー □
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72) 発明者 カパディア スレッシュ アール

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー □
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72) 発明者 スミス キーナン ラナ

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー □
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72) 発明者 ロレンツ ジョン チャールズ

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー □
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72) 発明者 セナナヤケ クリス ヒュー

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー □
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72) 発明者 ウェイ シュードン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー □
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC02 DD01 EE01 FF28 FF31

4C086 AA04 BC73 GA07 GA12 ZC20