

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6049931号
(P6049931)

(45) 発行日 平成28年12月21日(2016.12.21)

(24) 登録日 平成28年12月2日(2016.12.2)

(51) Int.Cl.	F I
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 6
A61P 43/00 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P
A61P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A61P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10

請求項の数 12 外国語出願 (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-62566 (P2016-62566)
 (22) 出願日 平成28年3月25日(2016.3.25)
 (62) 分割の表示 特願2015-29070 (P2015-29070)
 の分割
 原出願日 平成22年7月27日(2010.7.27)
 (65) 公開番号 特開2016-166212 (P2016-166212A)
 (43) 公開日 平成28年9月15日(2016.9.15)
 審査請求日 平成28年4月7日(2016.4.7)
 (31) 優先権主張番号 61/228, 913
 (32) 優先日 平成21年7月27日(2009.7.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 512019697
 オースベックス ファーマシューティカルズ、
 インク。
 アメリカ合衆国 92180 カリフォルニア州
 ヴィスタ スイート・シー リバティー・
 ウェイ 1261
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 ラオ、タディメティ
 アメリカ合衆国 92180 カリフォルニア州
 ヴィスタ スイート・シー リバティー・
 ウェイ 1261

最終頁に続く

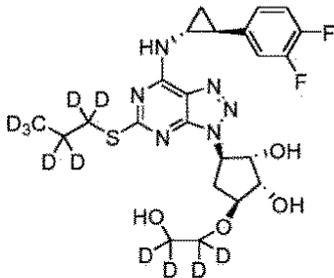
(54) 【発明の名称】 P2Y12受容体のシクロプロピルモジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式を有する化合物であって、

【化1】



Dとして表される各々の位置が10%以上の重水素濃縮を含むことを特徴とする、化合物。

【請求項2】

Dとして表される各々の位置が50%以上の重水素濃縮を含むことを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Dとして表される各々の位置が90%以上の重水素濃縮を含むことを特徴とする請求項

1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Dとして表される各々の位置が98%以上の重水素濃縮を含むことを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

請求項1に記載の化合物及び薬学的に許容可能な担体を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 6】

P2Y12受容体媒介性の障害を処置する製剤を製造するための治療上有効な量の請求項1に記載の化合物の使用。

【請求項 7】

前記障害が動脈血栓症又は冠動脈疾患であることを特徴とする請求項6に記載の使用。

【請求項 8】

追加治療薬をさらに含み、追加治療薬がアルファアドレナリン受容体アンタゴニスト、ベータアドレナリン受容体アンタゴニスト、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素インヒビター、抗不整脈薬、抗血栓薬、抗血小板薬、カルシウムチャネル遮断薬、フィブラート、又はHMG-CoA還元酵素インヒビターであることを特徴とする、請求項6に記載の使用。

【請求項 9】

(a)非同位体的に濃縮した化合物と比較して、前記化合物、または、その代謝物質の血漿レベルにおける個対間の変動の減少、

(b)非同位体的に濃縮した化合物と比較して、投与単位当たりの前記化合物の平均血漿レベルの増加、

(c)非同位体的に濃縮した化合物と比較して、投与単位当たりの前記化合物の少なくとも1つの代謝物質の平均血漿レベルの減少、

(d)非同位体的に濃縮した化合物と比較して、投与単位当たりの前記化合物の少なくとも1つの代謝物質の平均血漿レベルの増加、又は

(e)非同位体的に濃縮した化合物と比較して、投与単位当たりの被験体の処置の間の臨床効果の改善、

の少なくとも1つの効果をさらにもたらすことを特徴とする請求項6に記載の使用。

【請求項 10】

前記使用が、対応する非同位体的に濃縮した化合物と比較して、被験体の少なくとも1つの多形的に発現したシトクロムP₄₅₀アイソフォームによって、投与単位当たりの化合物の代謝の減少をもたらす、

シトクロムP₄₅₀アイソフォームが、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、又はCYP2D6であることを特徴とする請求項6に記載の使用。

【請求項 11】

前記化合物が、非同位体的に濃縮した化合物と比較して、投与単位当たりの被験体における少なくとも1つのシトクロムP₄₅₀アイソフォーム、または、モノアミンオキシダーゼアイソフォームの阻害の減少によって特徴づけられ、

シトクロムP₄₅₀アイソフォーム、または、モノアミンオキシダーゼアイソフォームが、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、CYP51、MAO_A、

10

20

30

40

50

又はM A O_Bであることを特徴とする請求項6に記載の使用。

【請求項12】

前記使用は、対応する非同位体的に濃縮した化合物と比較して、診断上の肝胆機能エンドポイントの有害な変化を減らし、

診断上の肝胆機能エンドポイントは、アラニンアミノトランスフェラーゼ(「ALT」)、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(「SGPT」)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(「AST」、「SGOT」)、ALT/AST比、血清アルドラーゼ、アルカリホスファターゼ(「ALP」)、アンモニアレベル、ビリルビン、ガンマグルタミントランスペプチダーゼ(「GGTP」、「-GTP」、「GGT」)、ロイシンアミノペプチダーゼ(「LAP」)、肝生検、肝臓超音波検査、肝臓核スキャン、5'-ヌクレオチダーゼ、又は血液タンパク質であることを特徴とする請求項6に記載の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2009年7月27日に出願された米国仮特許出願第61/228,913号の優先権の利益を主張するものであり、この開示は、全体として本明細書に記載されるかのように、引用によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

新しい置換されたシクロプロピル化合物、それから作られた医薬組成物が本明細書で開示され、および、動脈血栓症と冠動脈疾患などの障害を処置するために、被験体のP2Y₁₂受容体活性を調節する方法も同様に提供される。

20

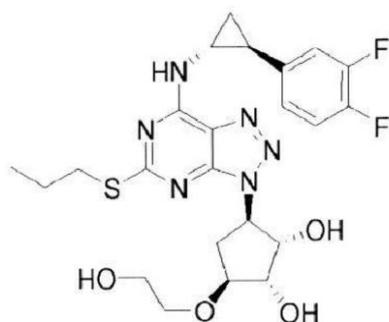
【0003】

チカグレロール(AR-C126532、AZD-6140、Brilinta(登録商標)、CAS#274693-27-5)、3-[7-[[[(1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ]-5-(プロピルチオ)-3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシエトキシ)-(1S,2S,3R,5S)-1,2-シクロペンタンジオールは、P2Y₁₂受容体アンタゴニストである。チカグレロールは、動脈血栓症を処置するために現在調査中である(Tantry et al., Exp. Opin. Invest. Drugs 2007, 16(2), 225-229; Husted et al., Eur. Heart J. 2006, 27(9), 1038-1047; and WO 2000034283)。チカグレロールは、冠動脈疾患および血小板凝集に関する他の障害を処置する際にも有望であると示されている(Tantry et al., Exp. Opin. Invest. Drugs 2007, 16(2), 225-229; Husted et al., Eur. Heart J. 2006, 27(9), 1038-1047、および、WO 2000034283)。

30

【0004】

【化1】



チカグレロール

40

【0005】

50

チカグレロールは、CYP₄₅₀を媒介とする酸化代謝を受け、活性代謝物AR-C124910XXを形成する(Husted et al., Eur. Heart J. 2006, 27, 1038-1047)。チカグレロールに関連した有害な作用は過度の出血を含む。

【0006】

重水素速度論的同位体効果

治療薬などの異物を除去するために、動物の体は、シトクロムP₄₅₀酵素(CYP)、エステラーゼ、プロテアーゼ、還元酵素、脱水素酵素、および、モノアミンオキシダーゼなどの様々な酵素を発現させることで、これらの異物によって反応するとともに、腎排泄のために、これらの異物を極性の高い中間物または代謝物質に変化させる。このような代謝反応は、炭素-酸素(C-O)または炭素-炭素(C-C)の結合のいずれかへの、炭素-水素(C-H)結合の酸化を往々にして含む。結果として生じる代謝物質は、生理学的条件下で安定または不安定であり、親化合物と比べて、実質的に異なる薬物動態プロファイル、薬力学的プロファイル、および、急性並びに長期毒性プロファイルを有することがある。

ほとんどの薬物に関して、このような酸化は、一般に急速であり、最終的に、複数回用量または高一日用量の投与につながる。

【0007】

活性化エネルギーと反応速度の関係は、アレニウス式、 $k = A e^{-E_{act}/RT}$ によって数量化される。アレニウス式は、所定の温度で、化学反応の速度が活性化エネルギー(E_{act})に指数関数的に依存することを示している。

【0008】

反応における転移状態は、最初の結合が限界まで伸縮した間の、反応経路に沿った短命の状態である。定義によると、反応のための活性化エネルギー E_{act} は、その反応の転移状態に到達するために必要なエネルギーである。一旦転移状態に到達すると、分子は、最初の反応物に戻ることができるか、または、反応生成物を生じさせる新しい結合を形成することができるかのいずれかである。触媒は、転移状態につながる活性化エネルギーを低下させることにより、反応工程を促進する。酵素は生物学的触媒の例である。

【0009】

炭素-水素結合の強度は、結合の基底状態の振動エネルギーの絶対値に正比例する。この振動エネルギーは、結合を形成する原子の質量に依存し、結合を作る原子の1つまたは両方の質量が増加するにつれて増加する。重水素(D)がプロチウム(¹H)の2倍の質量を有するため、C-D結合は、対応するC-¹H結合よりも強固である。C-¹H結合が、化学反応における律速段階(すなわち、最も高い転移状態のエネルギーを備えた段階)の間に破壊される場合、その後、重水素をそのプロチウムと置換することで、反応速度の減少が引き起こされる。この現象は、重水素速度論的同位体効果(DKIE)として知られている。DKIEの規模は、C-¹H結合が破壊される所定の反応の速度と、重水素がプロチウムと置換される同様の反応の速度の比率として表現される。DKIEは、約1(同位体効果がない)から、50以上などの極めて大きい数までに及ぶ。トリチウムと水素の置換は、依然として重水素よりも強固な結合をもたらし、数値的にさらに大きな同位体効果を与える。

【0010】

重水素(²HまたはD)は、プロチウム(¹H)(水素の最も一般的な同位体)の質量のおよそ2倍がある水素の安定的な非放射性同位体である。酸化重水素(D₂Oまたは「重水」)は、H₂Oのような見た目や味がするが、異なる物理的特性を有する。

【0011】

純粋なD₂Oが齧歯類に与えられると、それは容易に吸収される。毒性を誘発するのに必要な重水素の量は極端に高い。体内水分の約0~15%がD₂Oと置換されると、動物は健康であるが、対照(無処置)群ほど迅速に体重を増やすことはできない。体内水分の約15~20%がD₂Oと置換されると、動物は興奮しやすくなる。体内水分の約20~

10

20

30

40

50

25%がD₂Oと置換されると、動物は非常に興奮しやすくなるため、刺激されると頻繁に痙攣する。皮膚病変、足および鼻口部上の潰瘍、並びに、尾の壊死が現われる。動物は非常に攻撃的にもなる。体内水分の約30%がD₂Oと置換されると、動物は拒食して昏睡状態になる。動物の体重は急激に落ち、動物の代謝率は標準をかなり下回り、約30から約35%のD₂Oとの置換で死に至る。以前の体重の30パーセント以上がD₂Oによって失われない限り、効果は可逆的である。研究は同様にD₂Oの使用が癌細胞の増殖を遅らせることができ、特定の抗腫瘍薬の細胞毒性を増強することができることを示した。

【0012】

薬物動態(PK)プロファイル、薬力学的(PD)プロファイル、および、毒性プロファイルを改善するための医薬品の重水素化は、いくつかのクラスの薬物によって以前に実証されている。例えば、DKIEは、塩化トリフルオロアセチルなどの反応種の産生をおそらく制限することによって、ハロタンの肝毒性を低下させるために使用された。しかしながら、この方法はすべての薬物のクラスに適用可能ではないこともある。例えば、重水素の取り込みは、代謝交換につながる。第I相酵素によって隔離された異物(xenogenes)が一時的に結合し、化学反応(例えば、酸化)前に様々な構造で再結合するとき、代謝交換が生じる。多くの第I相酵素中の結合ポケットの比較的巨大なサイズと、多くの代謝反応の乱雑な性質によって、代謝交換が可能になる。代謝交換は、全く新しい代謝物質と同様に既知の代謝物質の異なる比率をもたらす。この新しい代謝プロファイルは、多かれ少なかれ毒性を与える。このような落とし穴は明白なものではなく、任意の薬物クラスに関して先天的に予測可能なものではない。

【0013】

チカグレロールはP2Y₁₂受容体アンタゴニストである。チカグレロールの炭素-水素結合は、水素同位体の天然の分布、すなわち、¹Hまたはプロチウム(約99.9844%)、²Hまたは重水素(約0.0156%)、³Hまたはトリチウム(10⁻⁸のプロチウム原子当たり約0.5~67のトリチウム原子間の範囲内)を含む。重水素の取り込みのレベルの増加は、重水素の天然のレベルを有するチカグレロールと比較して、チカグレロールの薬物動態プロファイル、薬理学的プロファイル、および/または毒性プロファイルに影響を与えかねない検出可能な重水素速度論的同位体効果(DKIE)をもたらす。

【0014】

文献を考慮することに加え、我々の研究室でなされた発見に基づくと、チカグレロールは、ヒトにおいて、2-ヒドロキシエトキシ基、S-プロピル基、および、シクロプロピル基で代謝されやすい。現在の手法は、これらの部位で代謝を防ぐ潜在能力を有する。分子上の他の部位は、同様に、まだ知られていない薬物学/毒物学を有する代謝物質をもたらす形質転換を受ける。これらの代謝物質の産生を制限することで、このような薬物の投与の危険を減らす可能性があり、用量および/または有効性を増加させることさえある。これらの形質転換のすべてが、多形的に発現された酵素を介して起こり、患者間の変動を悪化させる。さらに、被験体が一日中または長時間、薬で治療されるとき、いくつかの障害は最も治りやすい。前述のような理由から、半減期の長い薬は、結果的に、さらに大きな有効性および経費節約につながる。様々な重水素化のパターンは、(a)不要な代謝物質を減らすか、または、除去する、(b)親薬物の半減期を増加させる、(c)所望の効果を達成するために必要とされる投与数を減らす、(d)所望の効果を達成するために必要とされる投与量を減らす、(e)活性代謝物の形成を(もし形成されれば)増加させる、(f)特定の組織において有害代謝物の産生を減少させる、および/または、(g)多薬療法が意図的であろうとなかろうと、多薬療法のためのより有効な薬物および/またはより安全な薬物を作り出す、ために使用され得る。重水素化の手法は、チカグレロールの代謝を遅くして患者間の変動を軽減する高い潜在能力を有する。

【0015】

そのいくつかはP2Y₁₂受容体活性を調節することが分かった新しい化合物と医薬組成物が、本明細書に開示されるように化合物を投与することによって患者のP2Y₁₂受

10

20

30

40

50

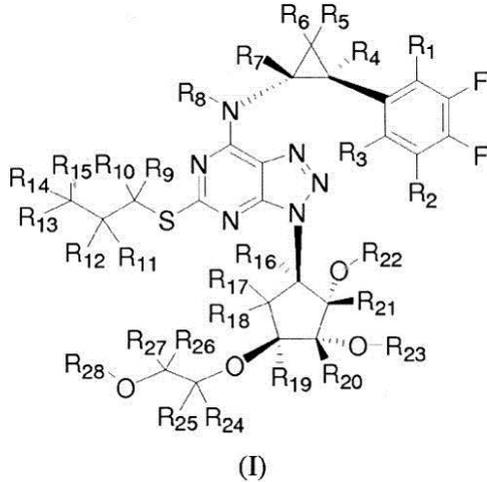
容体媒介性の障害を処置するための方法を含む、化合物を合成して使用方法とともに発見された。

【 0 0 1 6 】

本発明の特定の実施形態において、化合物は、構造式 I、

【 0 0 1 7 】

【 化 2 】



10

20

【 0 0 1 8 】

または、その薬学的に許容可能な塩を有し、ここで、

$R_1 - R_{28}$ は、水素および重水素からなる群から独立して選択され、

$R_1 - R_{28}$ の少なくとも1つは重水素である。

【 0 0 1 9 】

本明細書に開示される特定の化合物は、有用な P 2 Y 1 2 受容体調節活性を有し、P 2 Y 1 2 受容体が活発な役割を演じる障害の処置または予防に使用される。したがって、特定の実施形態は、薬学的に許容可能な担体と一緒に、本明細書に開示される1つ以上の化合物を含む医薬組成物に加え、化合物および組成物を作って使用方法も提供する。特定の実施形態は、P 2 Y 1 2 受容体活性を調節するための方法を提供する。他の実施形態は、本発明に従って、治療上有効な量の化合物または組成物を患者に投与する工程を含む、そのような処置を必要とする前記患者において P 2 Y 1 2 受容体媒介性の障害を処置するための方法を提供する。同様に、P 2 Y 1 2 受容体活性を調節することによって改善した障害の予防または処置のための薬剤の製造中に使用するための、本明細書に開示される特定の化合物の使用が提供される。

30

【 0 0 2 0 】

本明細書に開示される化合物は、限定されないが、炭素については ^{13}C または ^{14}C 、硫黄については ^{33}S 、 ^{34}S 、または、 ^{36}S 、窒素については ^{15}N 、および、酸素については ^{17}O または ^{18}O を含む、他の要素についてさほど見られない同位体を含む。

40

【 0 0 2 1 】

特定の実施形態において、本明細書に開示される化合物におけるすべての C - D 結合が D_2O または DHO として代謝され放出されると仮定すれば、本明細書に開示される化合物は、最大約 0.000005% の D_2O または約 0.00001% の DHO に患者を曝す。特定の実施形態において、動物において毒性を引き起こすと示された D_2O のレベルは、本明細書に開示されるような重水素が濃縮された化合物の投与によって引き起こされた最大限の曝露のよりもはるかに大きい。したがって、特定の実施形態において、本明細書に開示される重水素が濃縮された化合物は、薬物代謝後の D_2O または DHO の形成によって任意の追加毒性を引き起こさない。

【 0 0 2 2 】

50

特定の実施形態において、本明細書に開示される重水素化の化合物は、対応する非同位体的に濃縮された分子の有益な態様を維持する一方で、最大耐用量を実質的に増加させ、毒性を減少させ、半減期 ($T_{1/2}$) を増加させ、最小有効量 (MED) の最大血漿濃度 (C_{max}) を低下させ、有効量を低下させて機構に関連しない (non-mechanism-related) 毒性を減少させ、および/または、薬物-薬物相互作用の可能性を低下させる。

【0023】

本明細書に言及されるすべての公報および引用は、全体として引用によって明白に本明細書に組み込まれる。しかしながら、組み込まれた公報または引用と、本文献で明確に提示または定義された公報または引用の両方において見られる任意の類似または同一の用語 10 に関して、この文献に明確に提示されたそれらの用語の定義または意味は、すべての点で規制されるものとする。

【0024】

本明細書に使用されるように、下記の用語は、示された意味を有する。

【0025】

単数形「a」、「an」、および「the」は、それ以外に別段の記載のない限り、複数の冠詞を指す。

【0026】

用語「約 (about)」は、本明細書で使用されるように、用語が修正する数値を限定するように意図され、そのような値を許容誤差内の変数として示す。データの図または表で与えられる平均値に対する標準偏差などの特定の許容誤差が詳述されない場合、用語「約 (about)」は、有効桁数を考慮に入れて、詳述された値を包含するその範囲と、その数字を四捨五入することによって含まれる範囲とを意味するものと理解される。 20

【0027】

値域が開示され、 n_1 および n_2 が数字であるような「 n_1 から... n_2 まで」、または、「または $n_1 - n_2$ 」という表記法が使用される場合、別段の指定のない限り、この表記法は、数字そのものとその数字の間の範囲を含むように意図される。この範囲はそれらの数字の間で整数または連続的であり、終値を含む。

【0028】

用語「重水素濃縮 (deuterium enrichment)」は、水素の代わりに分子の所定の位置での重水素の取り込みの割合を指す。例えば、所定の位置での1%の重水素濃縮は、所定のサンプル中の分子の1%が、所定の位置で重水素を含むことを意味する。重水素の天然の分布が約0.0156%であるため、濃縮されていない出発物質を用いて合成された化合物における任意の位置での重水素濃縮は、約0.0156%である。重水素濃縮は、質量分析法および核磁気共鳴法を含む、当業者に知られている従来の分析法を用いて測定可能である。 30

【0029】

$R_1 - R_2$ または記号「D」などの分子における所定の位置を記載するために使用される場合、分子構造の図で所定の位置を表わすために使用される場合、用語「重水素である (is/are deuterium)」は、所定の位置が重水素の天然の分布上で重水素によって濃縮されることを意味する。1つの実施形態において、重水素濃縮は、所定位置での重水素の約1%以上であり、別の実施形態では約5%以上であり、別の実施形態では約10%以上であり、別の実施形態では約20%以上であり、別の実施形態では約50%以上であり、別の実施形態では約70%以上であり、別の実施形態では約80%以上であり、別の実施形態では約90%以上であり、または、別の実施形態では約98%以上である。 40

【0030】

用語「同位体濃縮」は、要素のより多くみられる同位体の代わりに、分子における所定の位置での要素のさほど見られない同位体の取り込みの割合を指す。

【0031】

用語「非同位体的に濃縮された (non-isotopically enriched)」は、様々な同位体の割合が天然の割合とほぼ同じである分子を指す。

【0032】

不斉中心は、本明細書で開示される化合物中に存在する。これらの中心は、キラル炭素原子のまわりの置換基の配置に依存して、記号「R」または「S」で示される。当然のことながら、本発明は、ジアステレオマー、エナンチオマー、および、エピマーの形態と、D-異性体およびL-異性体、および、それらの混合物を含む、すべての立体化学の異性体の形態を包含する。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を含む市販の出発物質から、または、エナンチオマー生成物の混合物の調製、その後続くジアステレオマーの混合物への転換などの分離、その後続く分離または再結晶、クロマトグラフ法、キラルクロマトグラフィークラム上のエナンチオマーの直接分離、または、当該技術分野で知られている任意の他の適切な方法によって合成的に調製される。特定の立体化学の出発化合物は、市販のものであるか、または、当該技術分野に知られている技術によって作られ分解されるものであってもよい。さらに、本明細書で開示される化合物は、幾何異性体として存在する。本発明は、すべてのシス、トランス、合成、抗、エントゲーゲン (entgegen) (E)、および、ツザーメン (zusammen) (Z) の異性体に加え、それらの適切な混合物を含む。さらに、化合物は、互変異性体として存在する。すべての互変体の異性体が発明によって提供される。さらに、本明細書で開示される化合物は、非溶媒和形態と、水、エタノール、および同類のものなどの薬学的に許容可能な溶媒を有する溶媒和形態で存在する。一般的に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であると考えられる。

10

20

【0033】

用語「結合 (bond)」は、結合によって結合した原子がより大きな下部構造の一部であると考えられる際の、2つの原子間または2つの部分間の共有結合を指す。結合は、別段指定のない限り、一重、二重または三重である。分子図での2つの原子間の破線は、追加の結合がその位置で存在するか、または、存在しないことを示す。

【0034】

本明細書で使用されるように、用語「障害 (disorder)」は、正常な機能害するヒトまたは動物の体の、または、それらの一部の一つの異常状態が、兆候と症状を見分けることによって一般的に明らかとなるという点において、用語「疾患」、「症候群」、および、(病状におけるような)「疾病」と一般的に同じ意味であるものと意図され、交互に使用される。

30

【0035】

用語「処置する (treat)」、「処置すること (treating)」、および、「処置 (treatment)」は、障害、または、障害に関係する1以上の症状を緩和または抑制することを含むように意味するか、または、障害自体の原因を緩和または根絶することを含むように意味する。本明細書で使用されるように、障害の「処置」への言及は、予防を含むように意図される。用語「予防する (prevent)」、「予防すること (preventing)」、および、「予防 (prevention)」は、障害の発症、および/または、その付随する症状を遅らせるかまたは排除する方法、被験体が障害にかかることを防ぐ方法、または、障害にかかる被験体のリスクを減らす方法を指す。

40

【0036】

用語「治療上有効な量 (therapeutically effective amount)」は、投与されると、処置されている障害の1以上の症状の進行を防ぐ、または、ある程度まで緩和するのに十分な化合物の量を指す。用語「治療上有効な量」は、同様に、研究者、獣医、医師、または、臨床医によって求められている、細胞、組織、システム、動物、または、ヒトの生物学的または医学的反応を引き出すのに十分な化合物の量を指す。

【0037】

用語「被験体 (subject)」は、限定されないが、霊長類 (例えば、ヒト、サル

50

、チンパンジー、ゴリラ、および、同種のもの)、齧歯類(例えば、ラット、マウス、スナネズミ、ハムスター、フェレット、および、同種のもの)、ウサギ類、ブタ(例えば、ブタ、ミニチュアピッグ)、ウマ、イヌ、ネコ、および、同種のものを含む動物を指す。用語「被験体(subject)」および「患者(patient)」は、例えば、ヒトの患者などの哺乳動物の被験体に関連して、交互に使用される。

【0038】

用語「併用療法(combination therapy)」は、本開示に記載される治療上の障害を処置するための2以上の治療薬の投与を意味する。このような投与は、固定した比率の有効成分を有する単一のカプセル、または、各々の有効成分用の多数の別々のカプセルなどで、ほとんど同時に行う、これらの治療薬の同時投与を包含する。さらに、このような投与は同様に、各々のタイプの治療薬の連続的な使用を包含する。いずれの場合においても、処置レジメンは、本明細書に記載される障害を治療する際に、薬の併用の有益な効果を提供する。

10

【0039】

用語「P2Y12受容体」は、血小板細胞膜に配されたGタンパク質共役型受容体を指す。P2Y12受容体(同様に、P2T、P2YADP、または、P2TACとしても知られている)は、血小板凝集/活性化の媒介に主に関与する。この受容体の薬理学的な特徴は、例えば、Humphriesら(Br. J. Pharmacology 1994, 113, 1057-1063)によって、および、Faguraら(Br. J. Pharmacology 1998, 124, 157-164)によって記

20

【0040】

用語「P2Y12受容体媒介性の障害」は、異常なP2Y12受容体活性、または、過剰な血小板凝集、または、調節される際に、他の異常な生化学的プロセスを回復させる正常な血小板凝集あるいは正常なP2Y12受容体活性によって特徴付けられる障害を指す。P2Y12受容体媒介性の障害は、P2Y12受容体活性を調節することによって、完全にまたは部分的に媒介される。特に、P2Y12受容体媒介性の障害は、P2Y12活性の調節が、基礎疾患に幾ばくかの効果を与える、例えば、P2Y12受容体モジュレーターの投与が、処置を受ける患者の少なくとも何人かにおいて幾ばくかの改善をもたらすような障害である。

30

【0041】

用語「P2Y12受容体モジュレーター」は、P2Y12受容体の機能を変える、本明細書に開示される化合物の能力を指す。P2Y12受容体モジュレーターは、P2Y12受容体の活性を活性化するか、P2Y12受容体に晒された化合物の濃度に依存してP2Y12受容体の活性を活性化並びに阻害するか、または、P2Y12受容体の活性を阻害する。このような活性化または阻害は、信号変換経路の活性化などの特定の事象が発生した場合に付随するか、および/または、特定の細胞タイプにおいてのみ明白となる。用語「P2Y12受容体モジュレーター」は、同様に、複合体がP2Y12受容体と天然の結合パートナーとの間で形成される確率を上げ下げすることによって、P2Y12受容体の機能を変えることを指す。P2Y12受容体モジュレーターは、このような複合体がP2Y12受容体と天然の結合パートナーとの間で形成される確率を上げるか、P2Y12受容体に晒される化合物の濃度に依存して、複合体がP2Y12受容体と天然の結合パートナーとの間で形成される確率を上げ下げするか、および/または、複合体がP2Y12受容体と天然の結合パートナーとの間で形成される確率を下げる。幾つかの実施形態では、P2Y12受容体活性の調節は、Hustedらの「Eur. Heart J. 2006, 27(9), 1038-1047」、WO 2000034283、WO 199905142に記載される方法を使用して評価される。

40

【0042】

用語「治療上許容可能な(therapeutically acceptable)」は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性を含まない患者の組織に接触して使

50

用するのに適するとともに、合理的なベネフィット・リスク比に比例して、その使用目的に有効な化合物（または、塩、プロドラッグ、互変異性体、両性イオンの形態など）を指す。

【0043】

用語「薬学的に許容可能な担体 (pharmaceutically acceptable carrier)」、「薬学的に許容可能な賦形剤 (pharmaceutically acceptable excipient)」、「生理学的に許容可能な担体 (physiologically acceptable carrier)」、または「生理学的に許容可能な賦形剤 (physiologically acceptable excipient)」は、液体または固形の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶剤、または、封入材料などの薬学的に許容可能な材料、組成物、またはビヒクルを指す。各々の構成要素は、医薬製剤の他の成分と適合するという意味で、「薬学的に許容可能」でなければならない。それは、同様に、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、または、他の問題あるいは合併症のない、ヒトおよび動物の組織または器官に接触して使用するのに適して、合理的なベネフィット・リスク比に比例していなければならない。「Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005」、「Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition; Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005」、および、「Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007」、「Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004」を参照。

10

20

【0044】

用語「活性成分 (active ingredient)」、「活性化合物 (active compound)」、および、「活性物質 (active substance)」は、障害の1つ以上の症状を処置、予防、または改善するために、単独で、または、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤または担体と組み合わせて被験体に投与される化合物を指す。

30

【0045】

用語「薬物 (drug)」、「治療薬 (therapeutic agent)」、および、「化学療法薬 (chemotherapeutic agent)」は、障害の1つ以上の症状を処置、予防、または改善するために被験体に投与される、化合物またはその医薬組成物を指す。

【0046】

用語「放出制御賦形剤 (release controlling excipient)」は、従来の即時放出剤形と比較して、その主要な機能が、剤形から活性物質を放出する期間または場所を修正することである賦形剤を指す。

40

【0047】

用語「非放出制御賦形剤 (nonrelease controlling excipient)」は、その主要な機能が、従来の即時放出剤形と比較して、剤形から活性物質を放出する期間または場所を修正する工程を含まない賦形剤を指す。

【0048】

用語「プロドラッグ (prodrug)」は、本明細書に開示されるような化合物の複合機能的誘導体 (functional derivative) を指し、インビボの親化合物に容易に変換可能である。プロドラッグは、状況によっては親化合物よりも投与し

50

やすいため、しばしば有用である。プロドラッグは、例えば、経口投与により生物学的に利用可能である一方で、親化合物はそうではない。プロドラッグは同様に、親化合物以上に医薬組成物中での溶解度を高める。プロドラッグは、酵素過程および代謝加水分解を含む、様々なメカニズムによって親薬物に変換される。「Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294」、「Morozowich et al. in "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977」、「"Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987」、「"Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang et al., Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287」、「Pauletti et al., Adv. Drug. Delivery Rev. 1997, 27, 235-256」、「Mizen et al., Pharm. Biotech. 1998, 11, 345-365」、「Gaignault et al., Pract. Med. Chem. 1996, 671-696」、「Asgharnejad in "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon et al., Ed., Marcel Dekker, 185-218, 2000」、「Balant et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143-53」、「Balimane and Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209」、「Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12」、「Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39」、「Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96」、「Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38」、「Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130」、「Fleisher et al., Methods Enzymol. 1985, 112, 360-381」、「Farquhar et al., J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325」、「Freeman et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 875-877」、「Friis and Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59」、「Gangwar et al., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421」、「Nathwani and Wood, Drugs 1993, 45, 866-94」、「Sinhbababu and Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273」、「Stella et al., Drugs 1985, 29, 455-73」、「Tan et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151」、「Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148」、「Valentino and Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155」、「Wiebe and Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80」、「Waller et al., Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497-507」を参照のこと。

10

20

30

40

50

【0049】

本明細書に開示される化合物は、治療上許容可能な塩として存在し得る。本明細書に使用されるように、用語「薬学的に許容可能な塩 (pharmaceutically acceptable salt)」は、本明細書に定義されるように治療上許容可能な、本明細書に開示される化合物の塩または両性イオンの形態を表す。塩は、化合物の最終的な分離と精製の間、または、適した化合物を適切な酸または塩基と反応させることによって、別々に調製され得る。治療上許容可能な塩は、酸および塩基付加塩を含む。塩の調製および選択のさらに十分な議論については、「Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use,」 Stah and Wermuth, Ed., (Wiley-VCH and VHC A, Zurich, 2002)」と、「Berger et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.」を参照のこと。

10

【0050】

薬学的に許容可能な塩の調製で使用するための適切な酸は、限定されないが、酢酸、2, 2-ジクロロ酢酸、アシル化したアミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、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、4-アセトアミド安息香酸、ホウ酸、(+)-樟脳酸 (camphoric acid)、カンファースルホン酸 (camphorsulfonic acid) (+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カブロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、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、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコペプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、-オキソ-グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩化水素酸、ヨウ化水素酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、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、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、過塩素酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、糖酸、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、ウンデシレン酸、および、吉草酸を含む。

20

30

【0051】

薬学的に許容可能な塩の調製で使用するための適切な塩基は、限定されないが、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、水酸化亜鉛、または、水酸化ナトリウムなどの無機塩基、および、L-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、ジメチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチルアミン、エチレンジアミン、イソプロピルアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラパミン、1H-イミダゾール、L-リジン、モルホリン、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、メチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、プロピルアミン、ピロリジン、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、ピリジン、キヌクリジン、キノリン、イソキノリン、第1級アミン、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチル-D-グルカミン、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1, 3-プロパンジオール、および、トロメタミンを含む、第1級、第2級、第3級、および、第4級の脂肪族アミンおよび芳香族アミンなどの有機塩基を含む。

40

【0052】

題目の本発明の化合物を未加工の化学物質として投与することが可能である一方で、それらを医薬組成物として提示することも可能である。従って、本明細書に開示される1以上の特定の化合物、または、その1以上の薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、あるいは、溶媒和物を、薬学的に許容可能なその担体、および、随意に1以上の他の治療成分と一緒に含む、医薬組成物が本明細書で提供される。適切な製剤は、選択される投与経路に

50

依存する。周知の技術、担体および賦形剤のいずれも、適切なものとして、かつ、当該技術分野で理解されるように（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences）用いられる。本明細書で開示される医薬組成物は、当該技術分野で公知の任意の方法で、例えば、従来の、混合、溶解、造粒、ドラジェー製法、微粒子化、乳化、カプセル化、封入、または、圧縮のプロセスによって製造される。医薬組成物は同様に、遅延放出、持効性放出、徐放、パルス放出、制御放出、加速放出（accelerated release）、および、即時放出、標的放出、プログラム放出を含む、修正された放出剤形、および、胃貯留の剤形として処方される。これらの剤形は、当業者に知られている従来の方法と技術に従って調製可能である（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126を参照のこと）。

10

【0053】

最も適切な経路は、例えば、レシピエントの疾病および障害に依存するが、組成物は、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内、および、髄内を含む）、腹腔内、経粘膜的、経皮、直腸、および、局所（真皮、バツカル、舌下、および、眼内）の投与に適している組成物を含む。組成物は、単に剤形で都合よく提示され、薬学の分野で周知の方法のいずれかによって調製される。典型的に、これらの方法は、対象の発明の化合物、または、その薬学的な塩、プロドラッグ、あるいは、溶媒和物（「活性成分」）を、1以上の副成分を構成する担体と結合させる工程を含む。一般的に、組成物は、活性成分を、液体担体または微粉固体担体またはその両方と一律にかつ密接に結合させ、その後、必要であれば、生成物を所望の製剤に形作ることによって調製される。

20

【0054】

経口投与に適した本明細書に開示される化合物の製剤は、各々が活性成分の所定量を含む、カプセル剤、カシェ剤、または、錠剤などの別々の単位として、パウダーまたは果粒剤として、水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液として、または、水中油の流動性エマルジョンまたは油中水のエマルジョンとして、提示される。活性成分も、ポラス、舐剤またはペースト剤として提示される。

30

【0055】

経口で使用可能な医薬製剤は、錠剤、ゼラチンで作られた押し込み型カプセル剤に加え、グリセロールまたはソルビトールなどのゼラチンおよび可塑剤で作られた軟性の密閉カプセル剤を含む。錠剤は、随意に1つ以上の副成分とともに、圧縮または成形によって作られる。圧縮錠剤は、結合剤、不活性希釈剤、または、平滑剤、界面活性剤または分散剤と随意に混合されたパウダーまたは果粒剤などの自由流動形態で、活性成分を適切な機械において圧縮することによって調製される。成形された錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らされた粉末化合物の混合物を適切な機械で成型することにより作られる。錠剤は、随意にコーティングまたはスコア化され（scored）、錠剤での活性成分の徐放または制御放出を提供するように処方される。経口投与のためのすべての製剤は、そのような投与に適した用量でなければならない。押し込み型カプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/または、タルクあるいはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および、随意に安定剤との混合物中に活性成分を含むことができる。軟カプセル剤において、活性化合物は、脂肪油、液動パラフィン、または、液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体中で溶解または懸濁される。さらに、安定剤が加えられる。ドラジェーコアは適切なコーティングで提供される。この目的のために、濃縮された糖溶液が使用され、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または、二酸化チタン、ラッカー溶液、および、適切な有機溶媒または溶媒混合液を随意に含む。色素またはピグメントは、同定のために、または、活性

40

50

化合物用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、錠剤またはドラジェーのコーティングに加えらる。

【0056】

化合物は、注射、例えば、ポラス注射または連続的な注入による、非経口投与のために処方される。注射のための製剤は、単位剤形、例えば、アンプルまたは複数回投与用容器で、加えられた防腐剤とともに提示される。組成物は、油性または水溶性のビヒクルにおいて、懸濁液、溶液またはエマルジョンのような形態をとり、懸濁剤、安定剤、および/または、分散剤などの製剤化剤を含む。製剤は、単一用量または複数用量の容器、例えば、密封されたアンプルおよびバイアルにおいて提示され、使用の直前に、無菌の液体担体、例えば、塩水または無菌の発熱性物質除去蒸留水を追加することのみを必要とする、粉末形態または冷凍乾燥（凍結乾燥）状態で貯蔵される。即席の注射液および懸濁液は、以前に記載された種類の無菌の粉末剤、果粒剤および錠剤から調製される。

10

【0057】

非経口投与のための製剤は、指定されたレシピエントの血液によって製剤を等張性にする、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤、および、溶質を含む活性化合物の水性および非水性（油性）の無菌の注射溶液、および、懸濁剤および増粘剤を含む、水性および非水性の無菌の懸濁液を含む。適切な親油性溶媒またはビヒクルは、胡麻油などの脂肪油、または、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの脂肪酸エステル、または、リポソームを含む。水溶性の注射懸濁液は、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、または、デキストランなどの、懸濁液の粘性を増加させる物質を含む。随意に、懸濁液は、同様に、化合物の溶解度を増加させることで高濃縮溶液の調製を可能にする、適切な安定剤または薬剤を含む。

20

【0058】

先に記載された製剤に加えて、化合物もデポ製剤として処方される。このような長時間作用する製剤は、（例えば、皮下または筋肉内での）注入、または、筋肉内注射によって投与される。したがって、例えば、化合物は、適切なポリマーまたは（例えば、許容可能な油内でのエマルジョンのような）疎水性材料、または、イオン交換樹脂とともに処方され、または、難溶性の誘導体、例えば、難溶性の塩として処方される。

【0059】

口腔内または舌下投与のために、組成物は、従来の方法で処方された錠剤、ロゼンジ、香錠、または、ゲルの形態をとる。このような組成物は、蔗糖およびアラビアゴムまたはトラガカントゴムなどの香料ベースの活性成分を含む。

30

【0060】

化合物は同様に、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、または、他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含む、坐剤または停留浣腸剤（*cre t e n t i o n e n e m a s*）などの直腸の組成物において処方される。

【0061】

本明細書で開示される特定の化合物は、局所的に、すなわち、非全身投与によって投与される。これは、化合物が著しく血流に入らないように、表皮または口腔の外側への本明細書に開示される化合物の適用、および、耳、目および鼻へのそのような化合物の注入を含む。対照的に、全身投与は、経口、静脈内、腹腔内、および、筋肉内の投与を指す。

40

【0062】

局所投与に適した製剤は、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤、または、ペースト剤などの、皮膚を通して炎症の部位に浸透させるのに適した液体または半液体の製剤、および、目、耳または鼻への投与に適した点滴剤を含む。

【0063】

吸入による投与のために、化合物は、注入器、噴霧器で加圧されたパック、または、エアロゾルスプレーを送達する他の従来手段から送達される。加圧されたパックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または、他の適切なガスなどの適切な噴霧剤を含む。加圧されたエアロゾルの

50

場合、投与単位は、測定された量を送達するための弁を提供することによって決定される。代わりに、吸入またはガス注入による投与のために、本発明による化合物は、乾燥粉末組成物、例えば、化合物と、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤との粉末混合物の形態をとる。粉末組成物は、単位剤形で、例えば、カプセル剤、カートリッジ、ゼラチン、または、吸入器または注入器を用いて粉末剤を投与するプリスターパックで提示される。

【0064】

好ましい単位投与の製剤は、本明細書で下記に詳述されるような活性成分の有効量、または、その適切なごくわずかの量を含む製剤である。

【0065】

化合物は、1日当たり0.1~500mg/kgの用量で経口でまたは注射によって投与される。成人のヒトの用量範囲は、一般的に5mg~2g/日までである。別々の単位で提供される錠剤または他の提示の形態は、そのような用量で有効な1以上の化合物の量、または、同じ用量の倍数、例えば、5mg~500mgまでで、通常は約10mg~200mgを含む単位として有効な1以上の化合物の量を都合よく含む。

【0066】

単一の剤形をもたらすために担体物質と組み合わせる活性成分の量は、処置される宿主および投与の特定のモードに依存して変化する。

【0067】

化合物は、様々なモードで、例えば、経口で、局所的に、または、注射によって投与される。患者に投与される化合物の正確な量は、担当する医師の責任となる。任意の特定の患者のための特定の用量レベルは、採用される特定の化合物の活性、年齢、体重、健康状態、性別、食事、投与の時間、投与の経路、分泌の速度、薬の併用、処置される正確な障害、および、処置される障害の重症度を含む、様々な要因に依存する。同様に、投与の経路は、障害およびその重症度に依存して変化する。患者の症状が改善しない場合、医師の裁量に基づき、化合物の投与は、長期的に、すなわち、患者の障害の症状を回復させるか、または、さもなければ、抑制または制限するために、患者の生涯にわたる期間を含む長期間の間、投与され得る。患者の状態が改善する場合、医師の裁量に基づいて、化合物の投与は、継続的に与えられるか、または、一定時間の間、一時的に停止される（すなわち「休薬期間」）。一旦患者の症状が改善すると、維持用量が必要に応じて投与される。続いて、投与の量または頻度、あるいは、その両方は、障害の改善が持続されるレベルまで、症状の機能として減らされる。しかしながら、患者は、症状が再発すると、長期的に間欠処置が必要となることがある。

【0068】

本明細書で開示されるような治療上有効な量の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは、プロドラッグを、P2Y12受容体媒介性の障害を有するまたは有する疑いのある被験体に投与する工程を含む、P2Y12受容体媒介性の障害を処置する方法が本明細書で開示される。

【0069】

P2Y12受容体媒介性の障害は、限定されないが、動脈血栓症、冠動脈疾患、心筋梗塞、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞性疾患、頸動脈の、椎骨動脈の、脳内動脈の動脈狭窄、不安定狭心症、脳血栓または塞栓性脳卒中などのアテローム性動脈硬化の主要な動脈の血栓性合併症、一過性脳虚血発作、末梢血管疾患、血栓溶解を含むまたは含まない心筋梗塞、冠動脈形成術（PTCA）、動脈内膜切除術、ステント装着、冠状動脈および他の血管グラフト手術を含む血管形成術などのアテローム性動脈硬化症での介入治療による動脈の合併症、事故による外傷または手術による外傷後の組織サルベージ、皮膚弁および筋肉弁を含む再建手術などの手術による損傷または機械的損傷などの血栓性合併症、播種性血管内凝固、血栓症の血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群などのびまん性血栓症/血小板消耗成分を伴う疾病、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、抗リン脂質抗体症候群、ヘパリンに誘発された血小板減少症および子癩前症/子癩

10

20

30

40

50

などの血栓性合併症、または、深部静脈血栓症、静脈閉塞性疾患、血小板血症、鎌型赤血球症を含む骨髄増殖性疾患などの血液学的疾病などの静脈血栓症などを含み、または、心肺バイパスおよび膜型人工肺などの機械的に誘発されたインビボでの血小板活性化の予防（微小血栓の予防）において、血液製剤（例えば、濃縮血小板）の保存で使用するような、機械的に誘発されたインビトロでの血小板活性化の予防において、または、腎透析とプラズマフェレーシスなどにおけるシャント閉塞、血管炎、動脈炎、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、および、臓器移植片拒絶反応などの血管損傷/炎症に伴う血栓症、片頭痛などの疾病、レイノー現象、血小板がアテローム性プラーク形成/進行、狭窄/再狭窄などの血管壁中の基礎となる炎症性疾患プロセスに寄与するような疾病、血小板および血小板由来の因子が免疫疾患プロセスに関与する、喘息などの炎症性疾病、および/または、P2Y₁ 2受容体モジュレーターを投与することによって和らげたり、緩和したり、または、予防したりすることができる任意の障害を含む。

10

【0070】

特定の実施形態において、P2Y₁ 2受容体媒介性の障害を処置する方法は、本明細書に開示されるような治療上有効な量の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいは、プロドラッグを、被験体に投与する工程を含み、（1）化合物またはその代謝物質の血漿レベルの個体間変動の減少、（2）化合物の平均血漿レベルの増加、または、投与単位あたりの化合物の少なくとも1つの代謝物質の平均血漿レベルの減少、（3）被験体における、少なくとも1つのシトクロムP₄₅₀またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームの阻害の減少、および/または、少なくとも1つのシトクロムP₄₅₀またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームによる代謝の減少、（4）被験体における、少なくとも1つの多形的に発現したシトクロムP₄₅₀アイソフォームを介した代謝の減少、（5）少なくとも1つの統計的に有意な障害 - 抑制、および/または、障害 - 根絶のエンドポイントの改善、（6）障害の処置の間の臨床効果の改善、（7）主要な臨床的有用性としての異常な栄養パラメーター（*alimentary parameter*）または肝臓のパラメーターの、再発、または、衰弱の遅延、または、出現の予防、（8）対応する非同位体的に濃縮した化合物と比較して、任意の診断上の肝胆道機能エンドポイントの悪化の減少または除去、に影響を与える。

20

【0071】

特定の実施形態において、本明細書に開示されるような化合物、または、その代謝物質の血漿レベル中の個人間の変動は減少し、本明細書に開示されるような化合物の平均血漿レベルは増加し、本明細書に開示されるような化合物の代謝物質の平均血漿レベルは減少し、本明細書に開示されるような化合物によるシトクロムP₄₅₀またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームの阻害は減少し、または、少なくとも1つの多形的に発現したシトクロムP₄₅₀のアイソフォームによる本明細書に開示される化合物の代謝は、対応する非同位体が濃縮した化合物に比べて、約5%以上、約10%以上、約20%以上、約30%以上、約40%以上、または、約50%以上減少する。

30

【0072】

本明細書に開示されるような化合物、または、その代謝物質の血漿レベルは、「Li et al. Rapid Communications in Mass Spectrometry 2005, 19, 1943-1950」、「Butler, et al., Drug Metab Rev 2008, 40(Suppl. 3): Abst 280」、「Husted et al., European Heart Journal 2006, 27(9), 1038-1047」、および、それらの中の任意の引用文献、および、そこでなされた任意の修正によって記載される方法を使用して測定される。

40

【0073】

哺乳動物の被験体におけるシトクロムP₄₅₀のアイソフォームの例は、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1

50

、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、および、CYP51を含むが、これらに限定されない。

【0074】

哺乳動物の被験体におけるモノアミンオキシダーゼアイソフォームの例は、限定されないが、MAO_AとMAO_Bを含む。

10

【0075】

シトクロムP₄₅₀アイソフォームの阻害は、「Ko et al., British Journal of Clinical Pharmacology 2000, 49, 343-351」の方法によって測定される。MAO_Aアイソフォームの阻害は、「Ko et al., British Journal of Clinical Pharmacology 1985, 260, 343-351」の方法によって測定される。MAO_Bアイソフォームの阻害は、「Uebelhack et al., Pharmacopsychiatry, 1998, 31, 187-192」の方法によって測定される。

20

【0076】

哺乳類の被験体における多形的に発現したシトクロムP₄₅₀アイソフォームの例は、限定されないが、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、および、CYP2D6を含む。

【0077】

肝ミクロソーム、シトクロムP₄₅₀アイソフォーム、および、モノアミンオキシダーゼアイソフォームの代謝活性は、本明細書に記載される方法によって測定される。

【0078】

障害 - 制御および/または障害 - 根絶エンドポイントの改善、または、臨床効果の改善の例は、限定されないが、出血時間、血小板阻害、多血小板血漿の光学凝集測定法によって測定されるようなアデノシン5'-ニリン酸誘発性の血小板凝集の阻害、心血管系死亡の減少、心筋梗塞の減少、脳卒中の減少、および、出血事象の減少を含む(「Tantry et al., Exp. Opin. Invest. Drugs 2007, 16(2), 225-229」、「Husted et al., Eur. Heart J. 2006, 27(9), 1038-1047」、および、WO 2000034283)。

30

【0079】

診断上の肝胆機能エンドポイントの例は、限定されないが、アラニンアミノトランスフェラーゼ(「ALT」)、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(「SGPT」)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(「AST」または「SGOT」)、ALT/AST比、血清アルドラーゼ、アルカリホスファターゼ(「ALP」)、アンモニアレベル、ビリルビン、ガンマグルトアミントランスペプチダーゼ(「GGTP」、「-GGTP」、または「GGT」)、ロイシンアミノペプチダーゼ(「LAP」)、肝生検、肝臓超音波検査、肝臓核スキャン、5'-ヌクレオチダーゼ、および、血液タンパク質を含む。肝胆エンドポイントは、「Diagnostic and Laboratory Test Reference, 4th edition, Mosby, 1999」で与えられるような定められた正常レベルと比較される。これらのアッセイは、標準プロトコルに従って公認の研究所によって実行される。

40

【0080】

ヒトの処置のために有用であることに加えて、本明細書に開示される特定の化合物およ

50

び製剤は、同様に、哺乳動物、齧歯類、および、その同種のものを含む、ペット、珍しい動物、および、家畜の獣医学的処置にも有用である。より多くの好ましい動物は、ウマ、イヌ、および、ネコを含む。

【0081】

併用療法

本明細書に開示される化合物は、同様に、P2Y12受容体媒介性の障害の処置に有用な他の薬剤と組み合わせられるか、または、該他の薬剤と組み合わせて使用される。または、ほんの一例として、本明細書に記載される化合物の1つの治療効果は、アジュバントの投与によって高められる(すなわち、アジュバント自体は最小の治療効果しか持たないが、別の治療剤と併用することで、患者に対する全体的な治療効果が高められる)。

10

【0082】

このような他の薬剤、アジュバント、または、薬物は、経路によって、および、そのために通常使用される量で、本明細書に開示されるような化合物と同時にまたは連続して投与される。本明細書に開示されるような化合物が1つ以上の他の薬物とともに同時に使用されるとき、本明細書に開示される化合物に加えてこのような他の薬物を含む医薬組成物が利用されてもよいが、必要というわけではない。

【0083】

特定の実施形態では、本明細書で開示された化合物は、1つ以上のアルファアドレナリン受容体アンタゴニスト、ベータアドレナリン受容体アンタゴニスト、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素インヒビター、抗不整脈薬、抗血

20

【0084】

特定の実施形態では、本明細書で開示された化合物は、アバノキル(abanoquil)、アジモロール(adimolol)、アジマリシン、アルフゾシン(alfuzosin)、アモスラロール、アロチノロール、アチプロシン(atiprosin)、ベノキサチアン(benoxathian)、ブフロメジル、ブナゾシン、カルベジロール、CI-926、コリナンチン、ダピプラゾール、DL-017、ドメスチシン(domesticine)、ドキサゾシン(doxazosin)、オイゲノジルオール(eugenodilol)、フェンスピリド、GYKI-12,743、GYKI-16,084、インドラミン、ケタンセリン、L-765,314、ラベタロール、メフェンジオキサソ(ephendioxan)、メタゾシン、モナテピル、モキシシリート(チモキサミン)、ナフトピジル、ナンテニン(nanténine)、ネルダゾシン、ニセルゴリン、ニグルジピン、ペランセリン(pelanserine)、フェンジオキサソ、フェノキシベンザミン、フェントラミン、ピペロキサソ、プラゾシン、キナゾシン(quinazosin)、リタンセリン、RS-97,078、SGB-1,534、シロドシン、SL-89.0591、スピペロン、タリペキソール、タムスロシン、テラゾシン、チバロシン、チオダゾシン(tiodazosin)、チペントシン(tipentosin)、トラゾリン、トリマゾシン、ウピドシン(upidosin)、ウラピジル、ゾレルチン(zolertine)、1-PP、アジモロール(adimolol)、アチ

30

40

【0085】

50

特定の実施形態では、本明細書で開示された化合物は、アセプトロール、アダプロロール、アジモロール、アフロロール (afurolool)、アルプレノロール、アルプレノキシム (alprenoxime)、アモスラロール、アンカロロール (ancarolol)、アルノロール (arnolol)、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボピンドロール、ボルメトロール (bormetolol)、ボルナプロロール (bornaprolol)、ブレホナロール (brefonalol)、ブシンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフチラロール (buftiraloil)、ブフラロール、ブニトロロール、ブノロール、ブプラノロール、ブクロロール (burocrolol)、ブタキサミン (butaxamine)、ブチドリン (butidrine)、ブトフィロロール (butofilolol)、カプシノロール (capsinolol)、カラゾロール、カルピンドロール (carpindolol)、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール (cetamolol)、シクロプロロール (cicloprolol)、シナモロール (cinamolol)、クロラノロール、シアノピンドロール (cyanopindolol)、ダルブラミノール (dalbraminol)、デクスプロプラノロール (dexpropранolol)、ジアセトロール (diacetolol)、ジクロロイソプレナリン (dichloroisoprenaline)、ジヒドロアルプレノロール、ジレバロール、ジブラフェノン (diprafenone)、ドラキノロール (draquinolol)、ドロプラノロール (dropranolol)、エカストロール (ecastolol)、エパノロール、エリコロール (ericolol)、エルセンチリド (ersentilide)、エサテノロール (esatenolol)、エスモロール、エスプロロール (esprolol)、オイゲノジロール (eugenodilol)、エキサプロロール (exaprolol)、ファリントロール (fallintolol)、フレストロール (fleistolol)、フルソキシソロール (flusoxolol)、ヒドロキシカルテオロール (hydroxycarteolol)、ヒドロキシテルタトロール (hydroxytertatolol)、ICI-118,551、イドロプラノロール (idropranolol)、インデノロール、インドパノロール (indopanlolol)、ヨードシアノピンドロール、イプロクロロール (iprocrololol)、イソキサプロロール (isoxaprololol)、イサモルトタン (isamolthane)、ラベタロール、ランジオロール、レボベタキソロール (levobetaxolol)、レボブノロール、レボシクロプロロール (levocicloprololol)、レボモプロロール (levomoprololol)、メドロキサロール (medroxalol)、メピンドロール、メタロール (metalol)、メチプラノロール、メトプロロール、モプロロール (moprololol)、ナドロール、ナドキシソロール (nadoxolol)、ナフェトロール (nafetolol)、ネビボロール、ネラミノール (neraminol)、ニフェナロール (nifenalol)、ニブラジロール、オベラジロール (oberadilol)、オクスプレノロール、パンクリノロール (pacrinolol)、パフェノロール (pafenolol)、パマトロール (pamatolol)、パルゴロール (pargolol)、パロジロール (parodilol)、ペンプトロール、ペニロロール (penirolol)、PhQA-33、ピンドロール、ピレボロール (pirepolol)、プラクトロール、プリミドロール、プロシノロール (procinolol)、プロネタロール、プロパフェノン、プロプラノロール、リダゾロール (ridazolol)、ロナクトロール (ronactolol)、ソキノロール (soquinolol)、ソタロール、スピレンドロール (spirendolol)、SR 59230A、スルフィナロール (sulfinalol)、TA-2005、タリノロール、タゾロール (tazolol)、テオプロロール (teoprololol)、テルタトロール、テルトチアノロール (terthianolol)、チエノキシソロール (tienoxolol)、チリソロール、チモロール、チプレノロール (tiprenolol)、トラモロール (tolamolol)、トリプロロール (toliprolol)、トリベンジロール (tribendilol)

10

20

30

40

50

、トリゲボロール (trigevolol)、キシベノロール (xibenolol)、および、キシプラノロール (xipranolol) を含むがこれらに限定されない1以上のベータアドレナリンのアンタゴニストと組み合わせることができる。

【0086】

特定の実施形態において、本明細書で開示される化合物は、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、および、バルサルタンを含むがこれらに限定されない1つ以上のアンジオテンシンII受容体アンタゴニストと組み合わせることができる。

【0087】

特定の実施形態において、本明細書に開示される化合物は、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、ラミプリル、キナプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、ホシノプリル、トランドラプリル、スピラプリル、デラプリル、モエキシプリル、テモカプリル、ゾフェノプリル、および、イミダプリルを含むがこれらに限定されない1以上のアンジオテンシン変換酵素インヒビターと組み合わせることができる。

10

【0088】

特定の実施形態では、本明細書で開示される化合物は、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、スパルテイン、アジュマリン、ブラジュマリン、ロラジミン、リドカイン、メキシレチン、トカイニド、アプリンジン、プロパフェノン、フレカイニド、ロルカイニド、エンカイニド、アミオダロン、トシル酸プレチリウム、プナフチン、ドフェチリド、イブチリデム (ibutilidem)、テジサミル、モラシジン、および、シベンゾリンを含むがこれらに限定されない1以上の抗不整脈薬と組み合わせることができる。

20

【0089】

特定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ジクマロール、フェニンジオン、ワルファリン、フェンプロクモモン、アセノクマロール、ビスクマ酢酸エチル、クロリンジオン、ジフェナジオン、チオクロマロール、ヘパリン、抗トロンピンIII、ダルテパリン、エノキサパリン、ナドロパリン、パルナパリン、レビパリン、ダナパロイド、チンザパリン、スロデキシド、ベミパリン、ジタゾール、クロリクロメン、ピコタミド、クロピドグレル、チクロピジン、アセチルサリチル酸、ジピリダモール、カルバサラートカルシウム、エポプロステノール、インドブフェン、イロプロスト、アブシキシマブ、アロキシプリン、エプチフィバチド、チロフィバン、トリフルサル、ベラプロスト、トレプロスチニル、プラスグレル、ストレプトキナーゼ、アルテプララーゼ、ウロキナーゼ、フィブリノリジン、プリナーゼ、レテプララーゼ、サルプララーゼ、アンクロッド、ドロトレコギンアルファ (活性化された)、テネクテプララーゼ、プロテインC、デシルジン、レピルジン、アルガトロバン、メラガトラン、キシメラガトラン、ビバリルジン、ダビガトランエテキシレート、デフィプロチド、デルマタン硫酸、フォンダパリヌクス、および、リパロキサパンを含むがこれらに限定されない1以上の抗血栓薬と組み合わせることができる。

30

【0090】

特定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、クロピドグレル、プラスグレル、チクロピジン、チカグレロール、ベラプロスト、プロスタサイクリン、イロプロスト、トレプロスチニル、アセチルサリチル酸、アロキシプリン、カルバサラートカルシウム、インドブフェン、ジピリダモール、ピコタミド、テルトロバン (terutroban)、シロスタゾール、ジピリダモール、トリフルサル、クロリクロメン、および、ジタゾールを含むがこれらに限定されない1以上の抗血小板薬と組み合わせることができる。

40

【0091】

特定の実施形態では、本明細書で開示される化合物は、アセプトロール、アダプロロール、アジモロール、アフロロール (afurolool)、アルプレノロール、アルプレノキシム (alprenoxime)、アモスラロール、アンカロロール (ancaroolol)、アルノロール (arnoolol)、アロチノロール、アテノロール、ペフノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ピソプロロール、ボピンドロール、ボルメトロー

50

ル(bormetolol)、ボルナプロロール(bornaprolol)、ブレホナ
ロール(brefonalol)、ブシンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブ
フチラロール(buftiralol)、ブフラロール、ブニトロロール、ブノロール、
ブプラノロール、ブクロロール(burocrolol)、ブタキサミン(butax
amine)、ブチドリン(butidrine)、ブトフィロール(butofil
olol)、カプシノロール(capsinolol)、カラゾロール、カルピンドロー
ル(carpindolol)、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セ
タモロール(cetamolol)、シクロプロロール(cicloprolol)、シ
ナモロール(cinamolol)、クロラノロール、シアノピンドロール(cyano
pindolol)、ダルブラミノール(dalbraminol)、デクスプロプラノ
ロール(dexpropranolol)、ジアセトロール(diacetolol)、
ジクロロイソプレナリン(dichloroisoprenaline)、ジヒドロアル
プレノロール、ジレバロール、ジプラフェノン(diprafenone)、ドラキノ
ール(draquinolol)、ドロプラノロール(dropranolol)、エカ
ストロール(ecastolol)、エパノロール、エリコロール(ericolol)
、エルセンチリド(ersentilide)、エサテノロール(esatenolol)
、エスモロール、エスプロロール(esprolol)、オイゲノジロール(euge
nodilol)、エキサプロロール(exaprolol)、ファリントロール(fa
lintolol)、フレストロール(flestolol)、フルソキシソロール(fl
usoxolol)、ヒドロキシカルテオロール(hydroxycarteolol)
、ヒドロキシテルタトロール(hydroxytertatolol)、ICI-118
、551、イドロプラノロール(idropranolol)、インデノロール、インド
パノロール(indopanlol)、ヨードシアノピンドロール、イプロクロロール
(iproclolol)、イソキサプロロール(isoxaprolol)、イサモル
タン(isamolane)、ラベタロール、ランジオロール、レボベタキシソロール(
levobetaxolol)、レボブノロール、レボシクロプロロール(levocic
loprolol)、レボモプロロール(levomoprolol)、メドロキサロー
ル(medroxalol)、メピンドロール、メタロール(metalol)、メチブ
ラノロール、メトプロロール、モプロロール(moprolol)、ナドロール、ナドキ
ソロール(nadoxolol)、ナフェトロール(nafetolol)、ネビボロー
ール(neraminol)、ニフェナロール(nifenalol)、ニ
ブラジロール、オベラジロール(oberadilol)、オクスプレノロール、パンク
リノロール(pacrinolol)、パフェノロール(pafenolol)、パマト
ロール(pamatolol)、パルゴロール(pargolol)、パロジロール(p
arodilol)、ペンプトロール、ペニロロール(penirolol)、PhQA
-33、ピンドロール、ピレボロール(pirepolol)、プラクトロール、プリミ
ドロール、プロシノロール(procinolol)、プロネタロール、プロパフェノン
、プロプラノロール、リダゾロール(ridazolol)、ロナクトロール(rona
ctolol)、ソキノロール(soquinolol)、ソタロール、スピレンドロー
ール(spirendolol)、SR 59230A、スルフィナロール(sulfin
alol)、TA-2005、タリノロール、タゾロール(tazolol)、テオプロ
ロール(teoprolol)、テルタトロール、テルトチアノロール(terthia
nolol)、チエノキシソロール(tienoxolol)、チリソロール、チモロール
、チプレノロール(tiprenolol)、トラモロール(tolamolol)、ト
リプロロール(toliprolol)、トリベンジロール(tribendilol)
、トリゲボロール(trigevolol)、キシベノロール(xibenolol)、
および、キシプラノロール(xipranolol)を含むがこれらに限定されない1以
上のベータアドレナリンアンタゴニストと組み合わせることができる。

【0092】

特定の実施形態では、本明細書で開示される化合物は、アムロジピン、フェロジピン、

10

20

30

40

50

イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ラシジピン、ニルバジピン、マニジピン、バルニジピン、レルカニジピン、シルニジピン、ベニジピン、ミベフラジル、ベラパミル、ガロパミル、ジルチアゼム、フェンジリン、ペプリジル、リドフラジン、および、ベルヘキシリンを含むがこれらに限定されない1以上のカルシウムチャネル遮断薬と組み合わせることができる。

【0093】

特定の実施形態において、本明細書に開示される化合物は、限定されないが、クロフィブラート、ベザフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、ゲムフィプロジル、フェノフィブラート、シンフィブラート、ロニフィブラート、エトフィブラート、および、クロフィブリドを含む1以上のフィブラートと組み合わせることができる。

10

【0094】

特定の実施形態において、本明細書に開示される化合物は、限定されないが、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、および、シンバスタチンを含む1以上のHMG-COA還元酵素インヒビターと組み合わせることができる。

【0095】

本明細書で開示される化合物は、限定されないが、うっ血除去薬による処置、鎮咳薬による処置；粘液溶解薬による処置；去痰薬による処置；抗アレルギー性の非ステロイド処置；ステロイド系薬物；抗ヒスタミン剤による処置、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト；ホスホジエステラーゼインヒビター、CYP3Aインヒビター、CYP3A誘発因子；プロテアーゼインヒビター、抗真菌薬、抗菌薬；抗微生物剤(antimicrobial agents)、敗血症処置；ステロイド系薬物；非ステロイド性抗炎症剤、アトモキセチンなどのノルエピネフリン再取込みインヒビター(NRI)；メチルフェニデートなどのドーパミン再取込みインヒビター(DARI)、ミルナシプランなどのセロトニン-ノルエピネフリン再取込みインヒビター(SNRI)、ジアゼパム(diazepam)などの鎮静剤、プロピオンなどのノルエピネフリン-ドーパミン再取込みインヒビター(NDRI)、ベンラファキシンなどの、セロトニン-ノルエピネフリン-ドーパミン再取込みインヒビター(SNDRI)、セレギリンなどのモノアミンオキシダーゼインヒビター、視床下部のリン脂質、フォスフォラミドンなどのエンドセリン変換酵素(ECE)インヒビター、トラマドールなどのオピオイド、イフェトロバンなどのトロンボキサン受容体アンタゴニスト、カリウムチャネル開口薬、ヒルジンなどのトロンピンインヒビター、視床下部のリン脂質、PDGF活性の修飾物質などの成長因子インヒビター、血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト、VIIa因子インヒビターおよびXa因子インヒビター(Factor VIIa Inhibitors and Factor Xa Inhibitors)、レニンインヒビター、中性エンドペプチダーゼ(NEP)インヒビター、オマパトリラトおよびゲモパトリアトなどのバソペプチダーゼ(vasopeptidase)インヒビター(2重NEP-ACEインヒビター)、スクアレン合成酵素インヒビター、クエストランなどの胆汁酸金属イオン封鎖剤、ナイアシン、ACATインヒビターなどの抗アテローム性動脈硬化剤、MTPインヒビター、カリウムチャンネル活性化因子、アルファムスカリン性薬物、カルベジロールおよびメトプロロールなどのベータムスカリン性薬物、クロロチアジド(chlorothiazide)、ヒドロクロロチアジド(hydrochlorothiazide)、フルメチアジド(flumethiazide)、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド(trichloromethiazide)、ポリチアジド、ベンゾチアジド(benzothiazide)、エタクリン酸、チクリナフェン(tricrynafen)、クオルサリドン、フロセニド(furosenide)、ムゾリミン(musolimine)、ブメタニド、トリアムテレン、アミロライド、および、スピロノラクトンなどの利尿剤、ビグアニド(例えば、メトホルミン)、グルコシダーゼインヒビター(例えば、アカルボース)、インシュリン、メグリチニド(例えば、レパグリニド)、スルホニル尿素誘導体(例えば、グリメピリド、グリ

20

30

40

50

ブライド、および、グリピジド)、チオゾリジジオン(thiozolidinediones)(例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、および、ピオグリタゾン)、および、PPARガンマアゴニストなどの抗糖尿病薬、スピロラクトンおよびエプレノンなどの無機質コルチコイド受容体アンタゴニスト、成長ホルモン分泌促進因子、aP2インヒビター、PDE IIIインヒビター(例えば、シロスタゾール)およびPDE Vインヒビター(例えば、シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル)などのホスホジエステラーゼインヒビター、タンパク質チロシinkinaseインヒビター、抗炎症薬、メトトレキサート、FK506(タクロリムス、プロGRAF)、ミコフェノール酸モフェチルなどの抗増殖剤、化学療法剤、免疫抑制剤;抗癌剤および細胞毒性薬剤(例えば、ナイトロジェンマスタード、スルホン酸アルキル、ニトロソウレア、エチレンイミン、および、トリアゼンなどのアルキル化剤)、葉酸アンタゴニスト、プリンアナログ、および、ピリジンアナログなどの代謝アンタゴニスト、アントラサイクリン、プレオマイシン、マイトマイシン、ダクチノマイシン、および、プリカマイシンなどの抗生物質、L-アスパラギナーゼなどの酵素、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター、グルココルチコイド(例えば、コルチゾン)、エストロゲン薬/抗エストロゲン、アンドロゲン/抗アンドロゲン、プロゲステロン、および、黄体形成ホルモン放出ホルモンアンタゴニスト、および、酢酸オクトレオチドなどのホルモン剤、エクテイナシジンなどの微小管かく乱剤、パンタキセル、ドセタキセル、および、エポチロン A-Fなどの微小管安定剤、ピンカルカロイド、エピボドフィロトキシン、および、タキサンなどの植物由来製品、ならびに、トポイソメラーゼインヒビター、プレニルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター、ならびに、シクロスポリン;プレドニゾンおよびデキサメタゾンなどのステロイド、アザチオプリン(azathioprine)およびシクロホスファミドなどの細胞毒性薬物、テニダップなどのTNFアルファインヒビター、エタネルセプト、ラパマイシン、および、レフルノミド(leflunomide)などの抗TNF抗体または可溶性のTNF受容体、ならびに、セレコキシブおよびロフェコキシブなどのシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)インヒビター、ならびに、ヒドロキシ尿素、プロカルバジン、ミトタン、ヘキサメチルメラミン、金化合物などの種々の薬剤、シスプラチン、サトラプラチン、および、カルボプラチンなどのプラチナ配位化合物を含む、他のクラスの化合物と組み合わせて投与される。

【0096】

したがって、別の態様において、特定の実施形態は、処置を必要とするヒトまたは動物の被験体においてP2Y12受容体媒介性の障害を処置するための方法を提供し、当該処置は、当該技術分野で知られている前記障害の処置のための少なくとも1つの追加薬剤と組み合わせて、被験体において前記障害を効果的に減少させるかまたは予防するために、本明細書で開示される化合物の量を前記被験体に投与する工程を含む。関連する態様において、特定の実施形態は、P2Y12受容体媒介性の障害の処置のための少なくとも1以上の追加薬剤と組み合わせて、本明細書で開示される少なくとも1つの化合物を含む治療用組成物を提供する。

【0097】

化合物を調製するための一般的な合成方法

取り込み速度を予め決めるための、重水素化試薬を使用する合成技術によって、および/または、交換技術によって、本明細書で開示された化合物に水素同位体を導入することができ、これによって、取り込み速度は平衡条件によって測定され、反応条件に依存してかなりばらつきがある。トリチウムまたは重水素が、既知の同位体含有量のトリチウム化した試薬または重水素化した試薬によって直接かつ特異的に挿入される合成技術は、高いトリチウム量または重水素量をもたらすが、必要とする化学によって制限されることがある。他方で、交換技術は低量のトリチウムまたは重水素の取り込みをもたらす、同位体は分子上の多くの部位にわたって分布する。

【0098】

本明細書に開示されるような化合物は、当業者に知られている方法、および、その単純

10

20

30

40

50

な修正、および/または、本明細書の実施例に記載される手順と同様の以下の手順、および、その単純な修正、および/または、「Shireman et al., Tetrahedron Letters 2000, 41, 9537-9540」、「Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 6013-6018」、US 20030148888、および、WO 2010030224、WO 2000034283、WO 2001092262、WO 2001092263、WO 199905142に見られる手順によって調製される。これらの文献は、全体として本明細書によって取り込まれ、引用とその単純な修正が本明細書でなされる。本明細書で開示されるような化合物は、以下の模式図およびその単純な修正において示されるように調製される。

10

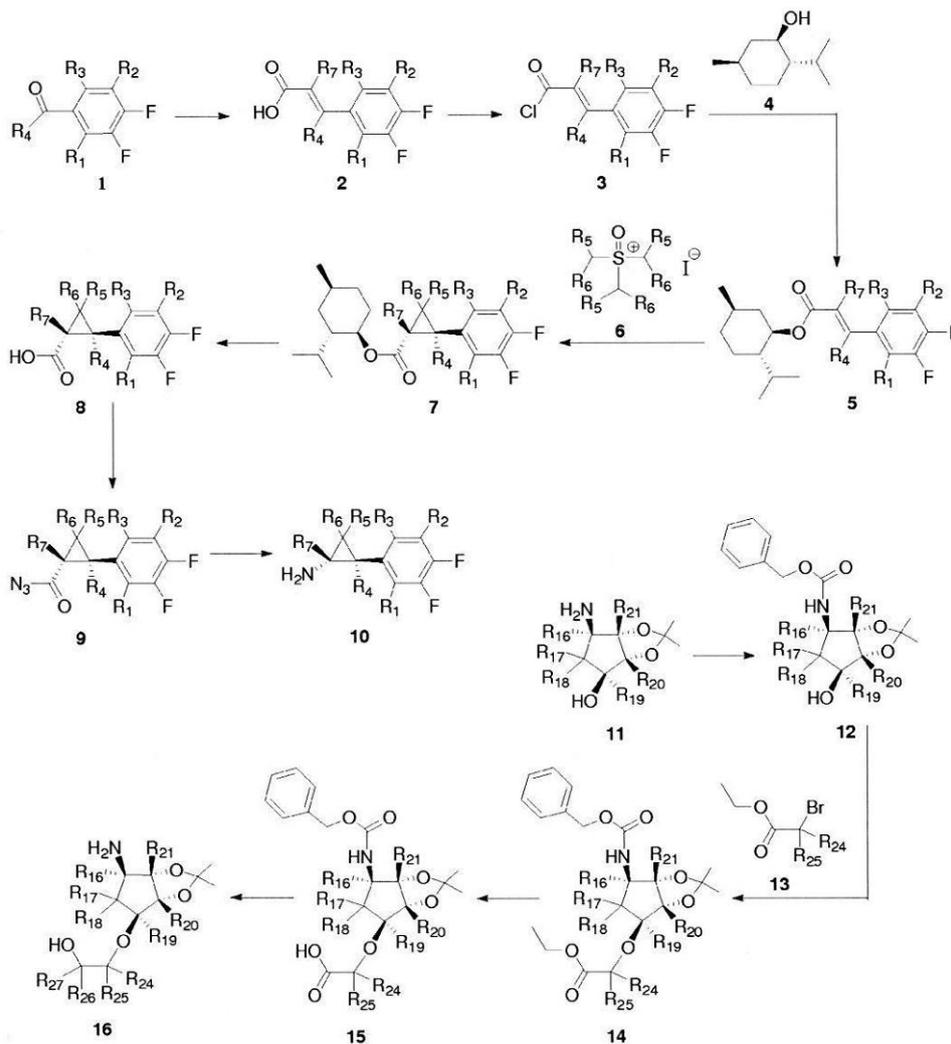
【0099】

次の模式図は、本発明を実行するために使用される。水素として示されるあらゆる位置は、重水素と随意に置換される。

【0100】

【化3-1】

模式図I



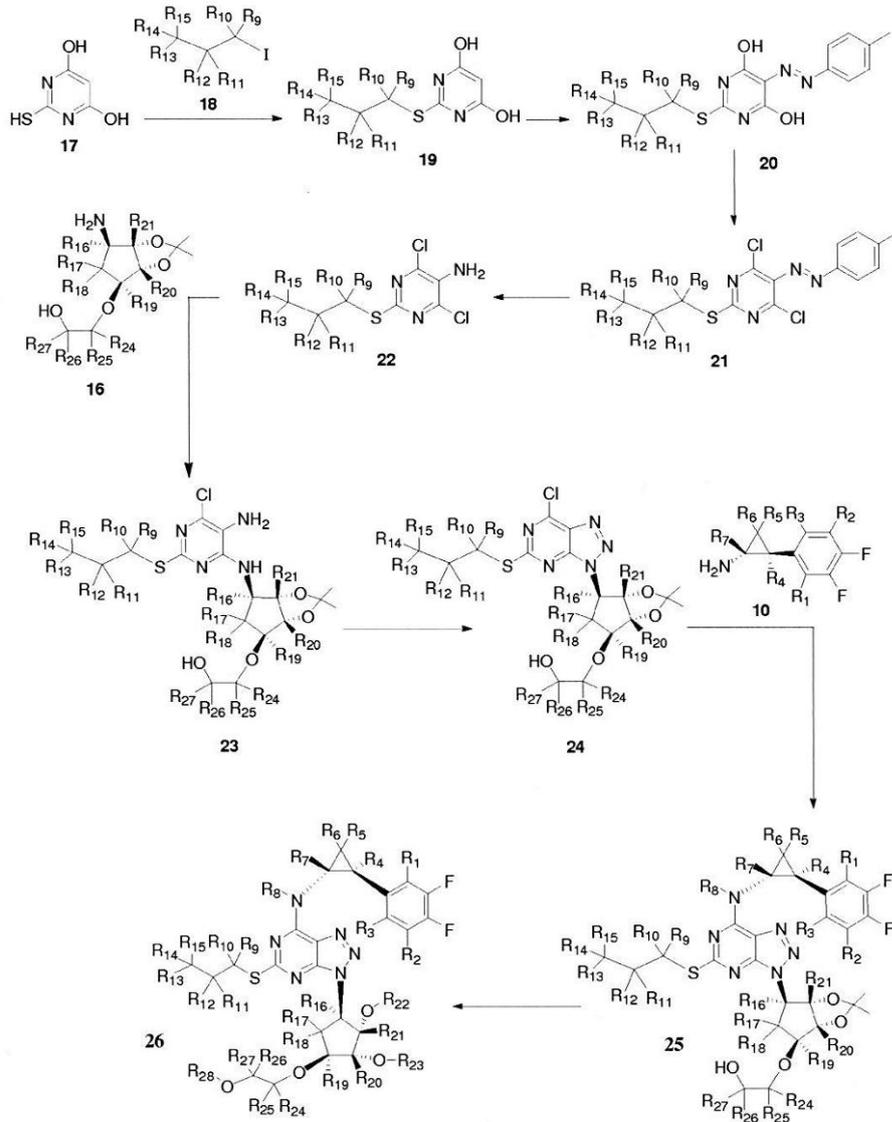
20

30

40

【0101】

【化 3 - 2】



10

20

30

【 0 1 0 2 】

ピリジンなどの適切な溶媒において、ピペリジンなどの適切な塩基の存在下で、化合物 1 をマロン酸で処理することによって、化合物 2 を得る。トルエンなどの適切な溶媒において、ピリジンなどの適切な塩基の存在下で、塩化チオニルなどの適切な塩素化剤と化合物 2 を反応させることによって、化合物 3 を得る。トルエンなどの適切な溶媒において、ピリジンなどの適切な塩基の存在下で、化合物 3 を化合物 4 と反応させることによって、化合物 5 を得る。ジメチルスルホキシドと水の適切な混合物といった適切な溶媒において、水酸化ナトリウムなどの適切な塩基の存在下で、化合物 5 を化合物 6 と反応させることによって、化合物 7 を得る。ジメチルスルホキシドと水の適切な混合物といった適切な溶媒において、水酸化ナトリウムなどの適切な水酸化物塩基 (hydroxide base) と化合物 7 を反応させることによって、化合物 8 を得る。トルエンなどの適切な溶媒において、塩化チオニルなどの適切な塩素化剤と化合物 8 を反応させることによって、塩化アシル (acyl chloride) 中間体を与えられ、その後、臭化テトラブチルアンモニウムなどの適切な相間移動触媒の存在下において、炭酸ナトリウムなどの適切な塩基の存在下で、アジ化ナトリウムなどの適切なアジド源と塩化アシル中間体を反応させることによって、化合物 9 を得る。トルエンなどの適切な溶媒において、上昇させた温度で化合物 9 を反応させることによって、化合物 10 を得る。4 - メチル - 2 - ペンタノンなどの適切な溶媒において、炭酸カリウムなどの適切な塩基の存在下で、クロロギ酸ベンジルなどの適切なアミン保護試薬と化合物 11 を反応させることによって、化合物 12 を

40

50

得る。テトラヒドロフランなどの適切な溶媒において、ポタシウム *tert*-ブトキシドなどの適切な塩基の存在下で、化合物 12 を化合物 13 と反応させることによって、化合物 14 を得る。テトラヒドロフランなどの適切な溶媒において、水素化硼素リチウムなどの適切な還元試薬と化合物 14 を反応させることによって、化合物 15 を得る。エタノールなどの適切な溶媒において、水素ガスと炭素上のパラジウムとの組み合わせといった適切な脱保護試薬と化合物 15 を反応させることによって、化合物 16 を得る。水と 1-メチル-2-ピロリジノンの適切な混合物などの適切な溶媒において、水酸化ナトリウムなどの適切な塩基の存在下で、化合物 17 を化合物 18 と反応させることによって、化合物 19 を得る。水酸化ナトリウムなどの適切な塩基と化合物 19 を反応させ、その後、水などの適切な溶媒において、塩酸などの適切な酸の存在下で、亜硝酸ナトリウムなどの適切な亜硝酸塩の存在下で、パラ-トルイジンなどの芳香族アミンと化合物 19 を反応させることによって、化合物 20 を得る。トルエンなどの適切な溶媒において、水素化硼素オキシ塩化リンなどの適切な塩素化剤と化合物 20 を反応させることによって、化合物 21 を得る。2-プロパノールなどの適切な溶媒において、炭素上の白金などの適切な触媒の存在下で、水素ガスなどの適切な還元剤と化合物 21 を反応させることによって、化合物 22 を得る。エタノールなどの適切な溶媒において、トリエチルアミンなどの適切な塩基の存在下で、化合物 22 を化合物 16 と反応させることによって、化合物 23 を得る。水などの適切な溶媒において、酢酸などの適切な酸の存在下で、亜硝酸ナトリウムなどの適切な亜硝酸塩と化合物 23 を反応させることによって、化合物 24 を得る。アセトニトリルなどの適切な溶媒において、トリエチルアミンなどの適切な塩基の存在下で、化合物 24 を化合物 10 と反応させることによって、化合物 25 を得る。水とメタノールの組み合わせなどの適切な溶媒において、塩酸などの適切なケタル脱保護試薬と化合物 25 を反応させることによって、式 I の化合物 26 を得る。

10

20

【0103】

適切な重水素化した中間物を使用することによって、模式図 I に示されるような合成手順に従って、重水素を異なる位置に合成的に取り込むことができる。例えば、 $R_1 - R_4$ の 1 つ以上の位置で重水素を導入するために、対応する重水素置換体を含む化合物 1 を使用することができる。 R_7 で重水素を導入するために、対応する重水素置換体を含むマロン酸を使用することができる。 $R_5 - R_6$ の 1 つ以上の位置で重水素を導入するために、対応する重水素置換体を含む化合物 6 を使用することができる。 $R_{16} - R_{21}$ の 1 つ以上の位置で重水素を導入するために、対応する重水素置換体を含む化合物 11 を使用することができる。 $R_{24} - R_{25}$ の 1 つ以上の位置で重水素を導入するために、対応する重水素置換体を含む化合物 13 を使用することができる。 $R_{26} - R_{27}$ の 1 つ以上の位置で重水素を導入するために、重水素化ホウ素リチウム (*lithium borodeuteride*) を使用することができる。 $R_9 - R_{15}$ の 1 つ以上の位置で重水素を導入するために、対応する重水素置換体を含む化合物 18 を使用することができる。

30

【0104】

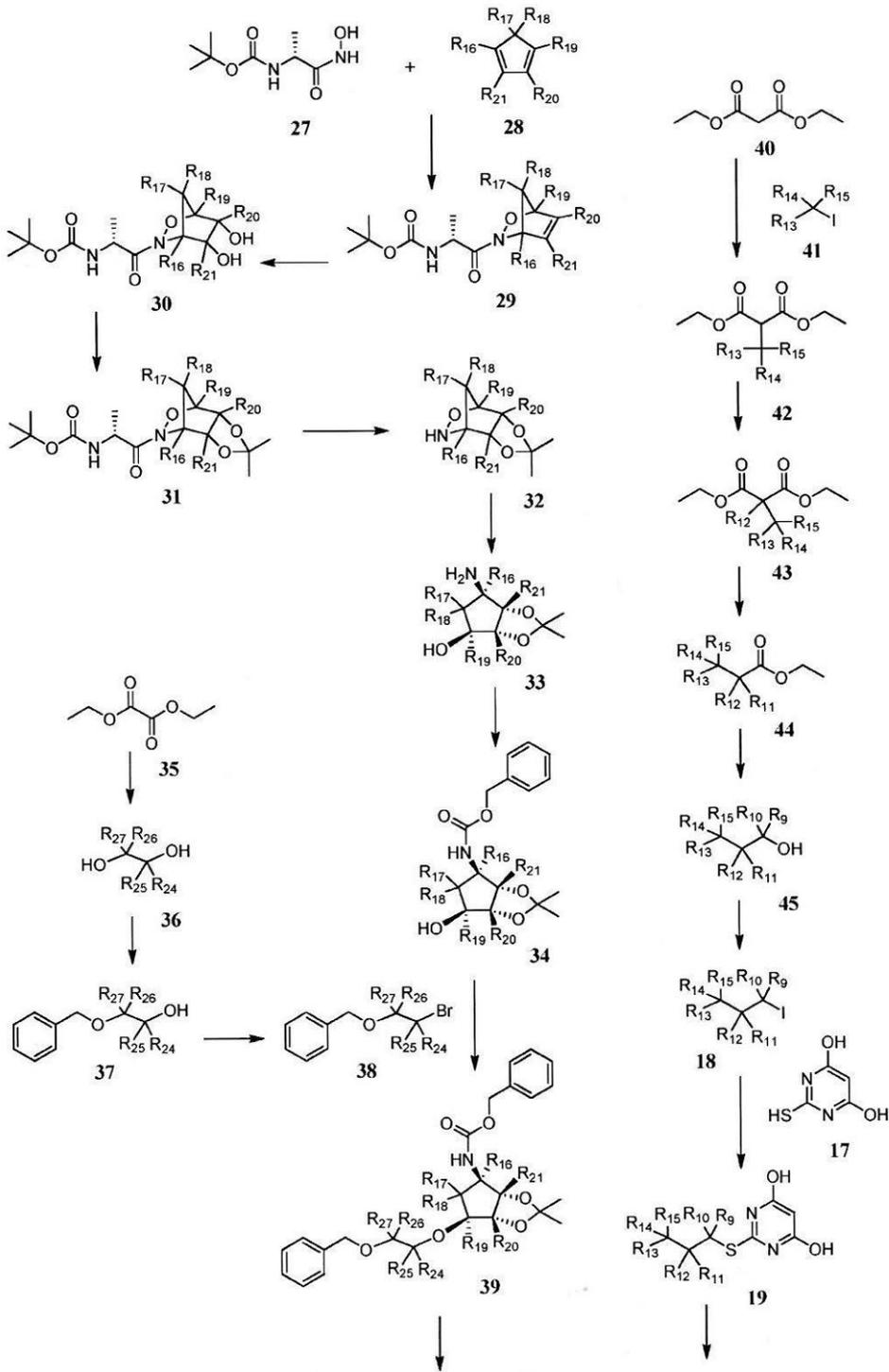
重水素は、陽子-重水素の平衡交換を介して、アミン N-H およびヒドロキシル O-H などの交換可能な陽子を有する様々な位置に取り込まれる。例えば、 R_8 、 $R_{22} - R_{23}$ 、および、 R_{28} で重水素を導入するために、この陽子は、当該技術分野で知られている陽子-重水素の交換方法を介して、選択的または非選択的に重水素と置き換えられる。

40

【0105】

【化 4 - 1】

模式图II



10

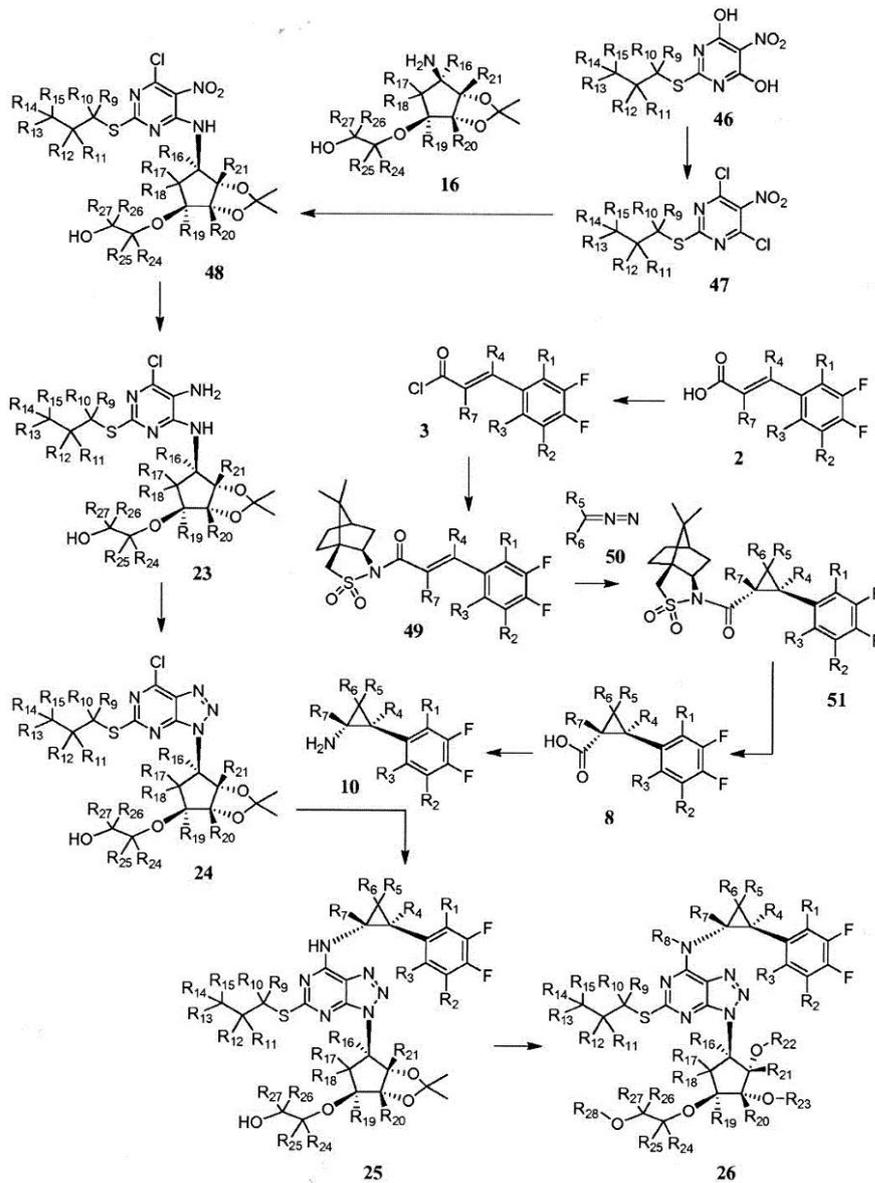
20

30

40

【 0 1 0 6 】

【化 4 - 2】



10

20

30

【 0 1 0 7 】

ジクロロメタンとジメチルスルホキシドの組み合わせなどの適切な溶媒において、塩化オキサリル、ジメチルスルホキシド、およびトリエチルアミンの組み合わせなどの適切な酸化体が存在する状態で、化合物 27 を化合物 28 と反応させ、化合物 29 を得る。水とテトラヒドロフランの組み合わせなどの適切な溶媒において、化合物 29 を、四酸化オスミウムと N - メチルモルホリン N - 酸化物の組み合わせなどの適切な酸化剤と反応させ、化合物 30 を得る。p - トルエンスルホン酸などの適切な酸がある状態で、化合物 30 を 2, 2 - ジメトキシプロパンなどの適切な 1, 2 - ジヒドロキシ保護基と反応させ、化合物 31 を得る。メタノールなどの適切な溶媒において、化合物 31 を水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤と反応させ、化合物 32 を得る。メタノールなどの適切な溶媒において、化合物 32 を、水素ガスおよび炭素上のパラジウムとの組み合わせなどの適切な還元剤と反応させ、化合物 33 を得る。水とテトラヒドロフランの組み合わせなどの適切な溶媒において、炭酸カリウムなどの適切な塩基がある状態で、化合物 33 をクロロギ酸ベンジルなどの適切なアミン保護試薬と反応させ、化合物 34 を得る。テトラヒドロフランなどの適切な溶媒において、化合物 35 を水素化アルミニウムリチウムなどの適切な還元試薬で処理し、化合物 36 を得る。ジクロロメタンなどの適切な溶媒において、酸化銀な

40

50

どの適切な塩基がある状態で、化合物 36 を臭化ベンジルなどの適切なアルコール保護試薬と反応させ、化合物 37 を得る。テトラヒドロフランなどの適切な溶媒において、化合物 37 を N - プロモコハク酸イミドとトリフェニルホスフィンの組み合わせなどの適切な臭素化剤と反応させ、化合物 38 を得る。ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒において、水素化ナトリウムなどの適切な塩基がある状態で、化合物 34 を化合物 38 と反応させ、化合物 39 を得る。メタノールなどの適切な溶媒において、化合物 39 を、水素ガスと炭素上のパラジウムの組み合わせなどの適切な脱保護試薬 (deprotecting reagent) で処理し、化合物 16 を得る。エタノールなどの適切な溶媒において、ナトリウムエトキシドなどの適切な塩基がある状態で、化合物 40 を化合物 41 と反応させ、化合物 42 を得る。メタノールまたは d_4 - メタノールなどの適切な溶媒において、10
 高温で化合物 42 をトリエチルアミンなどの適切な塩基と反応させ、化合物 43 を得る。水とジメチルスルホキシドの組み合わせなどの適切な溶媒において、化合物 43 を塩化ナトリウムなどの適切な脱炭酸触媒 (decarboxylating catalyst) と反応させ、化合物 44 を得る。ジエチルエーテルなどの適切な溶媒において、化合物 44 を水素化アルミニウムリチウムなどの適切な還元試薬で処理し、化合物 45 を得る。化合物 45 をヨウ化水素酸などの適切なヨウ素化試薬 (iodinating reagent) で処理し、化合物 18 を得る。水と 1 - メチル - 2 - ピロリジノンの適切な混合物などの適切な溶媒において、水酸化ナトリウムなどの適切な塩基がある状態で、化合物 18 を化合物 17 と反応させ、化合物 19 を得る。化合物 19 を硝酸などの適切なニトロ化剤と反応させ、化合物 46 を得る。N, N - ジエチルベンゼンアミンなどの適切な塩基がある状態で、化合物 46 をオキシ塩化リンなどの適切な塩素化剤と反応させ、化合物 47 を得る。20
 テトラヒドロフランなどの適切な溶媒において、化合物 47 を化合物 16 と反応させ、化合物 48 を得る。エタノールと水の混合物などの適切な溶媒において、化合物 48 を、鉄と酢酸の組み合わせなどの適切な還元試薬で処理し、化合物 23 を得る。トルエンと水の組み合わせなどの適切な溶媒において、酢酸などの適切な酸がある状態で、化合物 23 を亜硝酸ナトリウムなどの適切な亜硝酸塩と反応させ、化合物 24 を得る。ジクロロメタンなどの適切な溶媒において、ジメチルホルムアミドなどの適切な触媒がある状態で、化合物 2 を塩化オキサリルなどの適切な塩素化剤と反応させ、化合物 3 を得る。ジクロロメタンなどの適切な溶媒において、トリエチルアミンなどの適切な塩基がある状態で、化合物 3 を (2R) - ボルナン - 10, 2 - スルタムなどの適切なキラル補助体 30
 と反応させ、化合物 49 を得る。ジエチルエーテルとジクロロメタンの適切な混合物などの適切な溶媒において、パラジウム (II) アセテートなどの適切な触媒がある状態で、化合物 49 を化合物 50 と反応させ、化合物 51 を得る。テトラヒドロフランと水の組み合わせなどの適切な溶媒において、化合物 51 を水酸化リチウムなどの適切な塩基と反応させ、化合物 8 を得る。トルエンなどの適切な溶媒において、トリエチルアミンなどの適切な塩基がある状態で、化合物 8 を高温でジフェニルリン酸アジドなどの適切なアシルアジド形成試薬 (acylazide-forming reagent) と反応させ、化合物 10 を得る。ジクロロメタンなどの適切な溶媒において、ジイソプロピルエチルアミンなどの適切な塩基がある状態で、化合物 24 を化合物 10 と反応させ、化合物 25 を得る。水とメタノールの組み合わせなどの適切な溶媒において、化合物 25 を塩酸などの適切なケタル脱保護試薬 (ketal deprotecting reagent) と反応させ、式 I の化合物 26 を得る。40

【0108】

重水素は、模式図 I に示されるような合成手順に従い、適切な重水素化した中間体を使用することによって、異なる位置に合成的に組み込まれ得る。例えば、 $R_{16} - R_{21}$ の 1 つ以上の位置で重水素を導入するため、対応する重水素置換体を含む化合物 28 が使用され得る。 $R_{13} - R_{15}$ で重水素を導入するために、対応する重水素置換体を含む化合物 41 が使用され得る。 R_{11} で重水素を導入するために、酸化重水素及び / 又は d_6 - 酸化重水素が使用され得る。 R_{12} で重水素を導入するために、 d_4 - メタノールが使用され得る。 $R_9 - R_{10}$ または $R_{24} - R_{27}$ の 1 つ以上の位置に重水素を導入するため 50

に、重水素化リチウムアルミニウムが使用され得る。R₁ - R₄ および R₇ の1つ以上の位置で重水素を導入するため、対応する重水素置換体を含む化合物 2 が使用され得る。R₅ - R₆ の1つ以上の位置で重水素を導入するため、対応する重水素置換体を含む化合物 50 が使用され得る。

【0109】

重水素は、陽子と重水素の平衡交換を介して、アミン N - H およびヒドロキシル O - H などの交換可能なプロトンをもつ様々な位置へ組み込まれ得る。例えば、R₈、R₂₂ - R₂₃ および R₂₈ で重水素を導入するために、当技術分野において既知のプロトン - 重水素交換方法を通じて、このプロトンは重水素と選択的にまたは非選択的に交換され得る。

10

【0110】

本発明は、以下の例によってさらに示される。すべての IUPAC 名は、Cambridge Software's ChemDraw 10.0 を使用して作り出された。

【0111】

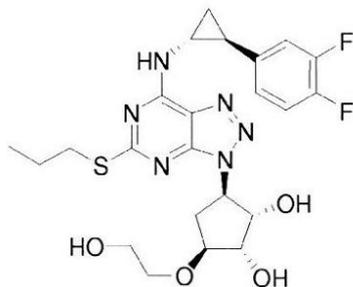
実施例 1

(1S, 2S, 3R, 5S) - 3 - (7 - ((1R, 2S) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピルアミノ) - 5 - (プロピルチオ) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ)シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

【0112】

【化5】

(チカグレロール)



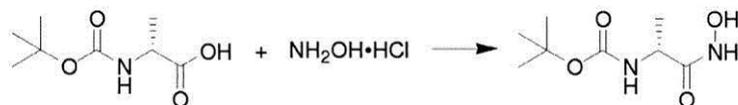
30

【0113】

工程 1

【0114】

【化6】



【0115】

(R) - tert - ブチル 1 - (ヒドロキシアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イルカルバマート：約 0 で、クロロギ酸イソプロピル (86.05 g、702.16 mmol、1.00 の同等物) を、(S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (118 g、623.65 mmol、1.00 の同等物)、テトラヒドロフラン (500 mL)、およびトリエチルアミン (63.63 g、628.82 mmol、1.00 の同等物) の攪拌された混合物に 60 分間にわたって液滴で加えた。その後、結果として生じる混合物を約 0 で約 2 時間攪拌し、次に、固体をろ過によって除去した。その後、結果として生じる濾液を、約 0 で約 2 時間、ヒドロキシルアミン溶液 (水酸化ナトリウム (37.6 g、940.00 mmol、1.50 の同等物)、メタノール (500 mL)、およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (65 g、935.39 mmol、1.50 の同

40

50

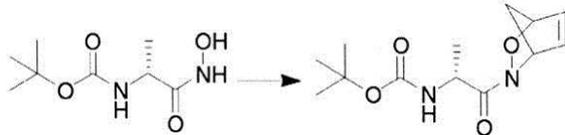
等物)の混合物を最初に攪拌し、その後結果として生じる固体をろ過によって除去することで形成される)に加えた。結果として生じる混合物を約0で約2時間攪拌し、固体をろ過によって除去し、結果として生じる濾液を真空内で濃縮した。結果として生じる残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル(1:1))によって精製し、白色固体として表題生成物を得た(70g;収量=55%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 5.18(b, 1H), 4.21(m, 1H), 2.06(s, 1H), 1.46(s, 9H), 1.40(d, J=7.2Hz, 3H)。

【0116】

工程2

【0117】

【化7】



【0118】

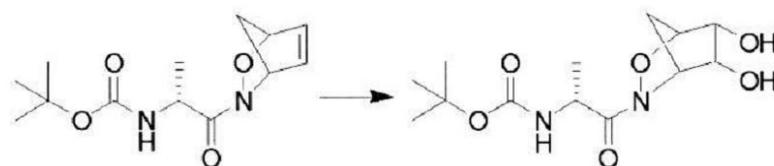
tert-ブチル-(R)-1-(3-オキサ-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-en-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イルカルバマート:約-78
 および窒素雰囲気下で、シュウ酸ジクロライド(30.43g、239.74mmol、4.00の同等物)を、ジクロロメタン(200mL)中のジメチルスルホキシド(28.1g、359.66mmol、6.00の同等物)の攪拌された溶液に20分間にわたって液滴で加えた。この混合物に、ジクロロメタン/ジメチルスルホキシド(5:1)(60mL)の混合物中の(R)-tert-ブチル1-(ヒドロキシアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバマート(12.24g、59.94mmol、1.00の同等物)とシクロペンタ-1,3-ジエン(4.15g、62.78mmol、1.05の同等物)の溶液を約10分間にわたって、液滴で加えた。結果として生じる混合物を約-78で約30分間攪拌し、次にトリエチルアミン(66.8mL)を加えた。結果として生じる混合物を1Mの塩化水素酸(2×200mL)で洗浄し、ジクロロメタン(3×100mL)で抽出した。有機質層を結合した後、有機相を10%の炭酸水素ナトリウム(2×200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空内で濃縮した。結果として生じる残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル(1:10))によって精製し、白色固体として所望の生成物を得た(8.6g;収量=53%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 6.54(s, 1H), 6.39(m, 1H), 5.22-5.34(m, 3H), 4.51(m, 1H), 2.02(d, J=8.4Hz, 1H), 1.86(d, J=8.7Hz, 1H), 1.43(s, 9H), 1.09(m, 3H)。

【0119】

工程3

【0120】

【化8】



【0121】

tert-ブチル(R)-1-(5,6-ジヒドロキシ-3-オキサ-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタノ-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イルカルバマート:テトラヒドロフラン中のtert-ブチル-(R)-1-(3-オキサ-2-アザ-ビ

10

20

30

40

50

シクロ[2.2.1]ヘプタ-5-en-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イルカルバマート(27.3g、101.75mmol、1.00の同等物):水(5:1)(600mL)、四酸化オスミウム(230mg、0.90mmol、0.01の同等物)、およびN-メチルモルホリン-N-酸化物(25.26g、215.62mmol、2.10の同等物)の溶液を、約20 で約50分間撹拌した。チオ硫酸ナトリウム(sodium thiol sulfate)(22g)を加えた後、結果として生じる溶液を酢酸エチル(3×200mL)で抽出し、有機質層を結合した。有機相を飽和した炭酸水素ナトリウム溶液(1×250mL)で洗浄し、次に真空内で濃縮し、黄色の液体として所望の生成物を得た(30.1g;収量=98%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 5.29(b, 1H), 4.36-4.74(m, 3H), 3.76-4.09(m, 4H), 2.67(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.30(d, J=6.9Hz, 3H)。

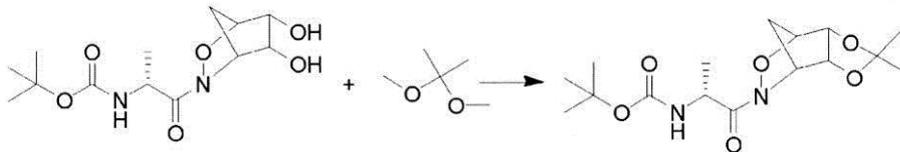
10

【0122】

工程4

【0123】

【化9】



20

【0124】

(2-(4,4-ジメチル-3,5,8-トリオキサ-9-アザ-トリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]dec-9-イル)-1-メチル-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル:2,2-ジメトキシプロパン(600mL)内のtert-ブチル(R)-1-(5,6-ジヒドロキシ-3-オキサ-2-アザ-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタノ-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イルカルバマート(30.1g、99.56mmol、1.00の同等物)とp-トルエンスルホン酸(1.1g、6.39mmol、0.06の同等物)の溶液を、約22 で約50分間撹拌した。炭酸水素ナトリウム(450mL)の飽和溶液を加えた後、混合物を酢酸エチル(3×300mL)で抽出した。有機質層を結合し、真空内で濃縮して、白色固体として表題生成物を得た(33.5g;収量=98%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 5.22(b, 1H), 4.89(s, 1H), 4.70(s, 1H), 4.61(b, 1H), 4.33(s, 2H), 2.24(d, J=11.4Hz, 1H), 1.82(m, 1H), 1.52(s, 3H), 1.46(s, 9H), 1.32(d, J=6.9Hz, 3H), 1.27(s, 3H)。

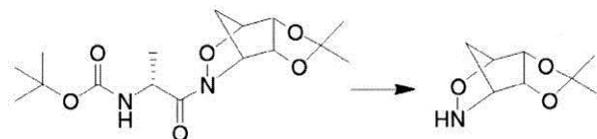
30

【0125】

工程5

【0126】

【化10】



40

【0127】

4,4-ジメチル-3,5,8-トリオキサ-9-アザ-トリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカン:[2-(4,4-ジメチル-3,5,8-トリオキサ-9-アザ-トリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]dec-9-イル)-1-メチル-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(33.5g、97.84mmol、1.0

50

0の同等物)、メタノール(500 mL)、および水素化ホウ素ナトリウム(14.67 g、388.10 mmol、4.00の同等物)の混合物を、約20 で約50分間撹拌した。その後、1 Mの塩化水素酸を加えることにより、混合物のpH値を3に調節した。酢酸エチル(200 mL)で混合物を抽出した後、水層を結合し、10%の炭酸水素ナトリウム溶液を加えることによりpHを10に調節した。酢酸エチル(3×300 mL)での標準の抽出ワークアップ(extractive workup)により、白色固体として表題生成物を得た(16.7 g; 収量=99.8%)。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) : 4.80 (b, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、3.77 (s, 1H), 2.28 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。

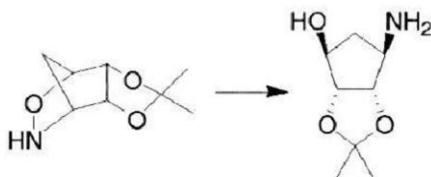
10

【0128】

工程6

【0129】

【化11】



20

【0130】

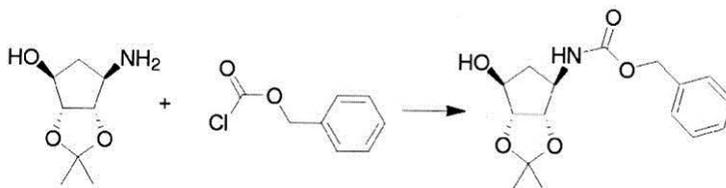
(3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 - アミノ - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール(dioxol) - 4 - ol : 加圧した(pressurized)水素雰囲気下で(3 atm)、4, 4 - ジメチル - 3, 5, 8 - トリオキサ - 9 - アザ - トリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカン(16.7 g、97.55 mmol、1.00の同等物)、炭素(1.67 g)上の10%のパラジウム、およびメタノール(250 mL)の懸濁液を、約20 で約60分間撹拌した。溶液をろ過した後、結果として生じる濾液を真空内で濃縮し、白色固体として表題生成物を得た(16.8 g; 収量=99%)。MS : m/z = 174 (MH)⁺。

【0131】

工程7

【0132】

【化12】



30

【0133】

ベンジル(3aS, 4R, 6S, 6aR) - 6 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イルカルバマート : 約0 で、ベンジルカルボノクロリダート(benzyl carbonochloridate)(18.4 g、107.86 mmol、1.05の同等物)を、テトラヒドロフラン:水(5:1)(600 mL)中の(3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 - アミノ - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール - 4 - オール(17.0 g、98.15 mmol、1.00の同等物)と炭酸ナトリウム(20.8 g、196.24 mmol、2.00の同等物)の溶液に加えた。酢酸エチル(3×200 mL)での標準の抽出ワークアップにより、白色固体として表題生成物を得た(20.5 g; 収量=68%)。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) :

40

50

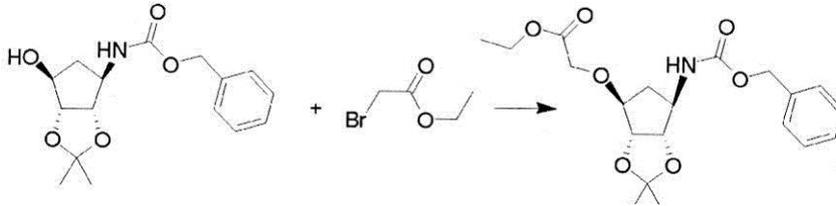
7.30 - 7.39 (m, 5H), 5.20 (s, 2H), 4.60 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.71 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。

【0134】

工程 8

【0135】

【化13】



10

【0136】

エチル 2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (ベンジルオキシカルボニル) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) 酢酸 : ベンジル (3 a S , 4 R , 6 S , 6 a R) - 6 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルカルバマート (12.29 g、39.99 mmol、1.00 の同等物) を、ジメチルホルムアミド (200 mL) 中の水素化ナトリウム (70%) (1.44 g、60.00 mmol、1.05 の同等物) の溶液に加えた。溶液を、約 - 30 で約 30 分間攪拌し、次にエチル 2 - ブロモ酢酸 (7.68 g、45.99 mmol、1.20 の同等物) を加えた。結果として生じる溶液を周囲温度で約 5.5 時間攪拌し、次に水を加えた (500 mL)。酢酸エチル (3 x 200 mL) での標準の抽出ワークアップに従い、結果として生じる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 石油エーテル (1 : 10)) によって精製し、無色の固体として表題生成物を得た (0.9 g ; 収量 = 69%)。¹H NMR (300 MHz , CD₃OD) : 7.30 - 7.35 (m , 5 H) , 5.07 (s , 2 H) , 4.60 (d , J = 5.7 Hz , 1 H) , 4.51 (d , J = 5.7 Hz , 1 H) , 4.12 - 4.29 (q , J = 16.5 Hz , 2 H) , 4.10 - 4.22 (q , J = 7.2 Hz , 2 H) , 4.00 (d , J = 5.7 Hz , 1 H) , 3.92 (J = 4.3 Hz , 1 H) , 2.17 - 2.19 (m , 1 H) , 1.84 (d , J = 14.7 Hz , 1 H) , 1.38 (s , 3 H) , 1.26 (s , 3 H) , 1.11 - 1.22 (t , J = 7.2 Hz , 3 H)。

20

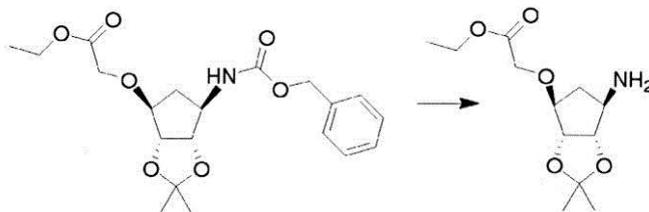
30

【0137】

工程 9

【0138】

【化14】



40

【0139】

エチル 2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) 酢酸 : 水素雰囲気下で、メタノール (10 mL) 中のエチル 2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6

50

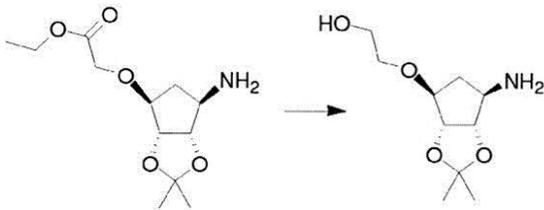
a S) - 6 - (ベンジルオキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) 酢酸 (150 mg、0.38 mmol、30.00 の同等物) および炭素上の 10% のパラジウム (16 mg、0.15 mmol、1.00 の同等物) の懸濁液を、周囲温度で約 80 分間攪拌した。濾過後、結果として生じる濾液を真空内で濃縮し、黄色の固体として表題生成物を得た (80 mg ; 収量 = 82%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 4.64 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.08 - 4.20 (m, 4H), 3.87 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.21 - 1.29 (m, 6H)。

【 0140 】

工程 10

【 0141 】

【 化 15 】



【 0142 】

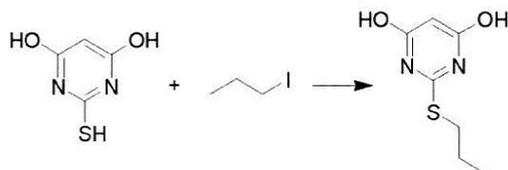
2 - ((3 a R, 4 S, 6 R, 6 a S) - 6 - アミノ - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノール : 乾燥したテトラヒドロフラン (50 mL) 中のエチル 2 - ((3 a R, 4 S, 6 R, 6 a S) - 6 - アミノ - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) 酢酸 (4.2 g、16.2 mmol、1.00 の同等物) の溶液を、テトラヒドロフラン (50 mL) 中の水素化アルミニウムリチウム (1.23 g、32.4 mmol、2.00 の同等物) の懸濁液にゆっくり加えた。混合物を還流にて約 1 時間加熱し、次に水を加えた (2 mL)。固体をろ過 (filtration) により収集した後、固体をテトラヒドロフラン (50 mL) で洗浄し、次に真空内で乾燥し、黄色の油として表題生成物を得た (2.3 g、65%)。MS : m/z = 218 (MH)⁺。

【 0143 】

工程 11

【 0144 】

【 化 16 】



【 0145 】

2 - (プロピルチオ) ピリミジン - 4, 6 - ジオール : 2 - メルカプトピリミジン - 4, 6 - ジオール (25 g、173.61 mmol、1.00 の同等物)、水酸化ナトリウム (15.8 g、395.00 mmol、2.27 の同等物)、1 - メチルピロリジン - 3 - オン (50 mL)、および水 (60 mL) に溶けた 1 - ヨードプロパン (30.6 g、180.00 mmol、1.05 の同等物) の溶液を、周囲温度で約 48 時間攪拌した。塩化水素酸を加えることにより、溶液の pH 値を 2 - 3 に調節した。その後、固体をろ過によって収集し、オフホワイト固体 (35 g ; (粗製)) として生成物を得た (35 g ; (粗製))。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 11.78 (b, 1H), 10.30 (b, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.07 (t, J = 7.2 Hz

10

20

30

40

50

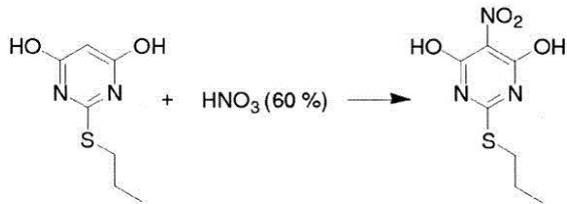
, 2 H), 1.58 - 1.70 (m, 2 H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 2 H)。

【0146】

工程12

【0147】

【化17】



10

【0148】

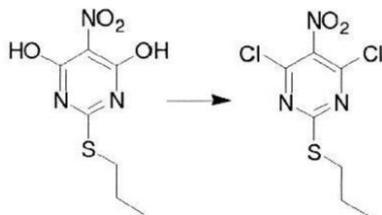
5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ)ピリミジン - 4, 6 - ジオール：硝酸 (65%) (10 mL) 中の 2 - (プロピルチオ)ピリミジン - 4, 6 - ジオール (3 g、16.11 mmol、1.00 の同等物) の溶液を、周囲温度で約 2 時間攪拌した。水 (10 mL) を加えた後、混合物を約 0 で約 30 分間攪拌した。結果として生じる固体をろ過によって収集し、黄色固体として表題生成物を得た (1.8 g; 収量 = 48%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.62 - 1.75 (m, 2 H), 0.95 - 1.02, (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

【0149】

工程13

【0150】

【化18】



20

【0151】

4, 6 - ジクロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ)ピリミジン：5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ)ピリミジン - 4, 6 - ジオール (1.8 g、6.71 mmol、1.00 の同等物)、塩化ホスホリル (15 mL) および N, N - ジエチルベンゼンアミン (2 mL) の溶液を、油浴で約 3 時間、還流で攪拌した。混合物を水浴 / 氷浴で約 20 にまで冷やした後、混合物を真空内で濃縮した。結果として生じる残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 100)) によって精製し、黄色の油として表題生成物を得た (1.1 g; 収量 = 61%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.73 - 1.87 (m, 2 H), 1.07 - 1.13 (J = 7.2 Hz, 3 H)。

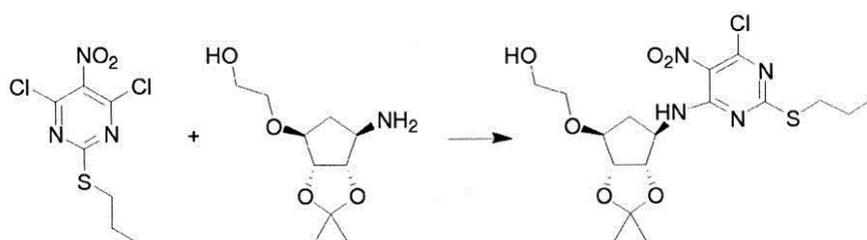
30

【0152】

工程14

【0153】

【化19】



40

50

【0154】

2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノール : テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 4 , 6 - ジクロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ) ピリミジン (1 . 07 g , 3 . 99 mmol 、 1 . 00 の同等物) 、 および 2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノール (570 mg 、 4 . 41 mmol 、 1 . 20 の同等物) の溶液を、0 - 10 で約 2 時間攪拌し、次に、水 (20 mL) を加えた。酢酸エチル (3 × 20 mL) での標準の抽出ワークアップにより、黄色の油として表題生成物を得た (800 mg ; 収量 = 45 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CDCl_3) : 8 . 65 (b , 1 H) , 4 . 66 - 4 . 76 (m , 2 H) , 4 . 56 (m , 1 H) , 3 . 99 (d , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 3 . 70 - 3 . 87 (m , 3 H) , 3 . 64 - 3 . 67 (m , 1 H) , 3 . 07 - 3 . 20 (m , 2 H) , 2 . 34 (m , 1 H) , 1 . 97 (m , 1 H) , 1 . 76 - 1 . 82 (m , 2 H) , 1 . 46 (s , 3 H) , 1 . 27 (s , 3 H) , 1 . 07 (t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 3 H) 。

10

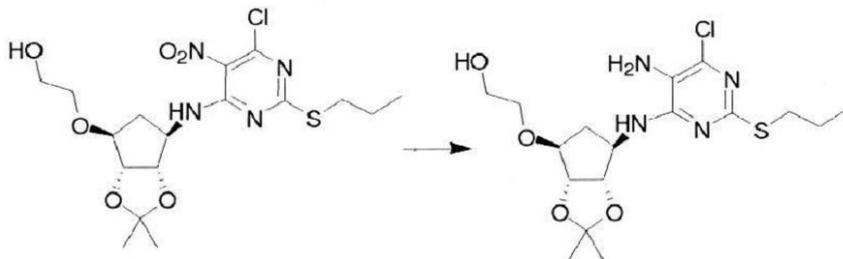
【0155】

工程 15

【0156】

【化 20】

20



【0157】

2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (5 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - (プロピルチオ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノール : 2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノール (800 mg 、 1 . 78 mmol 、 1 . 00 の同等物) 、 鉄の粉末 (800 mg 、 14 . 29 mmol 、 8 . 00 の同等物) 、 酢酸 (860 mg 、 14 . 33 mmol 、 8 . 00 の同等物) および水 / エタノール (10 mL) の懸濁液を、油浴にて約 60 で約 20 分間攪拌した。固体をろ過によって除去した後、結果として生じる濾液をジクロロメタン (3 × 10 mL) により抽出した。有機質層を結合し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空内で濃縮し、黄色の油として表題生成物を得た (780 mg ; 収量 = 93 %) 。 $\text{MS} : m/z = 419 (\text{MH}) ^+$

30

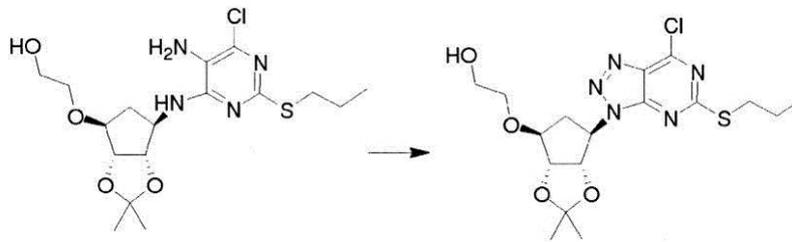
40

【0158】

工程 16

【0159】

【化 2 1】



【 0 1 6 0 】

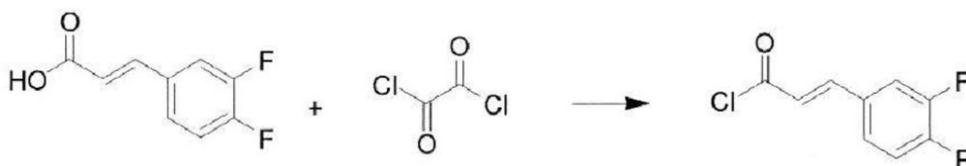
2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (7 - クロロ - 5 - (プロピルチオ) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノール : 水 (1 m l) 中の亜硝酸ナトリウム (1 4 8 m g 、 2 . 1 4 m m o l 、 1 . 1 2 の同等物) の溶液を、トルエン (9 m L) 中の 2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (5 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - (プロピルチオ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノール (8 0 0 m g 、 1 . 9 1 m m o l 、 1 . 0 0 の同等物) および酢酸 (6 8 0 m g 、 1 1 . 3 3 m m o l 、 5 . 9 0 の同等物) の溶液に加えた。結果として生じる溶液を約 2 0 で約 3 0 分間攪拌し、その後、炭酸カリウムを加えることにより溶液の pH 値を 8 - 9 に調節した。酢酸エチル (3 × 1 0 m L) での標準の抽出ワークアップに従い、結果として生じる残留物をシリカゲルカラム (酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1 0)) によって精製し、黄色の油として表題生成物を得た (3 7 0 m g ; 収量 = 4 5 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 5 . 5 4 - 5 . 5 6 (q , $J_1 = 2 . 4 \text{ Hz}$, $J_2 = 6 . 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 5 . 2 1 - 5 . 2 5 (m , 1 H) , 4 . 9 0 (d , $J = 6 . 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 0 5 - 4 . 0 9 (m , 1 H) , 3 . 5 0 - 3 . 6 6 (m , 4 H) , 3 . 2 3 (t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 6 8 - 2 . 7 2 (m , 1 H) , 2 . 5 8 (m , 1 H) , 1 . 8 1 - 1 . 8 9 (m , 2 H) , 1 . 5 7 (s , 3 H) , 1 . 3 9 (s , 3 H) , 1 . 1 2 , (t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 3 H) 。

【 0 1 6 1 】

工程 1 7

【 0 1 6 2 】

【化 2 2】



【 0 1 6 3 】

3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 塩化オキサリル : 0 - 5 で、シュウ酸ジクロライド (2 5 . 7 g 、 2 0 2 . 3 6 m m o l 、 3 . 0 0 の同等物) を、(E) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) アクリル酸 (1 2 . 4 g 、 6 7 . 3 8 m m o l 、 1 . 0 0 の同等物) 、 N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) 、 およびジクロロメタン (1 5 0 m L) の混合物に加えた。溶液を周囲温度で約 2 時間攪拌し、次に、真空内で濃縮し、表題生成物を得た。表題生成物を、任意の更なる精製を行わず、次の工程で使用した。

【 0 1 6 4 】

工程 1 8

【 0 1 6 5 】

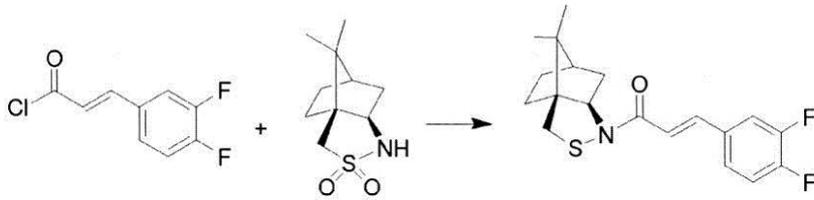
10

20

30

40

【化23】



【0166】

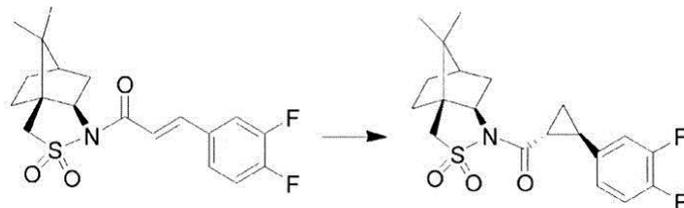
[3aS-[1(E), 3a, 6, 7a]]-1-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]-ヘキサヒドロ-8,8-ジメチル-3H-3a,6-メタノ-2,1-ベンズイソチアゾール-2,2-ジオキシド:0-5 で、ジクロロメタン(30 mL)中の3-(3,4-ジフルオロフェニル)-塩化アクリルの溶液を、(2R)-ボルナン-10,2-スルタム(14.5 g、67.35 mmol、1.00の同等物)、トリエチルアミン(20.4 g、201.98 mmol、3.00の同等物)、およびジクロロメタン(120 mL)の混合物に加えた。結果として生じる溶液を周囲温度で約3時間攪拌し、次に水(40 mL)を加えた。ジクロロメタン(2×40 mL)での標準の抽出ワークアップにより、オフホワイト固体として表題生成物を得た(18.5 g; 収量=72%)。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 7.68 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 3H), 7.19 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.55 (q, J₁=13.8 Hz, J₂=24.0 Hz), 2.18 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.37-1.48 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

【0167】

工程19

【0168】

【化24】



【0169】

[3aS-[1(1R,2R), 3a, 6, 7a]]-1-[[2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル]カルボニル]-ヘキサヒドロ-8,8-ジメチル-3H-3a,6-メタノ-2,1-ベンズイソチアゾール-2,2-ジオキシド:0-5 で、1-メチル-1-ニトロソ尿素(39.1 g、379.61 mmol、2.50の同等物)を、50%の水性的水酸化ナトリウム(150 mL)およびエチルエーテル(300 mL)の混合物に一部加えた。固体を溶かした後、水相を除去した。0-5 で、ジクロロメタン(300 mL)中の[3aS-[1(E), 3a, 6, 7a]]-1-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]-ヘキサヒドロ-8,8-ジメチル-3H-3a,6-メタノ-2,1-ベンズイソチアゾール-2,2-ジオキシド(48.2 g、126.51 mmol、1.00の同等物)、パラジウム(II)酢酸(200 mg、1.04 mmol)の溶液をその後、混合物に加えた。混合物を周囲温度で約1時間攪拌し、酢酸(100 mL)を加え、次に、水(500 mL)を加えた。ジクロロメタン(2×100 mL)での標準の抽出ワークアップにより、黄色の油として表題生成物を得た(48 g; 収量=80%)。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 6.97-7.09 (m, 3H), 3.91-3.95 (m, 1H), 3.44-3.57 (q, J₁=13.8 Hz, J₂=24.9 Hz), 2.56 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 3H), 1.76-1.82 (m, 1H)

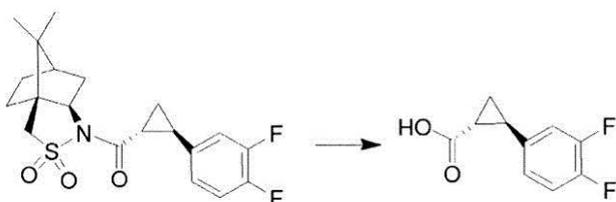
, 1.22 - 1.47 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

【0170】

工程20

【0171】

【化25】



10

【0172】

(1R, 2R) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロパンカルボキシル酸 : 10% の水酸化リチウム (200 mL) 中の [3aS - [1(1R, 2R), 3a, 6, 7a]] - 1 - [[2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロピル] カルボニル] - ヘキサヒドロ - 8, 8 - ジメチル - 3H - 3a, 6 - メタノ - 2, 1 - ベンズイソチアゾール - 2, 2 - ジオキシド (48 g, 121.52 mmol, 1.00 の同等物) およびテトラヒドロフラン (200 mL) の混合物を、約 50 °C で約 0.5 時間攪拌した。混合物を周囲温度にまで冷却し、エーテル (2 × 100 mL) で洗浄した。12 N の塩化水素酸を加えることにより、水層の pH 値を 3 に調節した。エーテル (3 × 200 mL) での標準の抽出ワークアップに従い、粗製残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 4)) によって精製し、白色固体として表題生成物を得た (16.0 g ; 収量 = 66%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.05 - 7.14 (m, 1H), 6.85 - 6.96 (m, 2H), 2.54 - 2.60 (m, 1H), 1.84 - 1.90 (m, 1H), 1.65 - 1.72 (m, 1H), 1.30 - 1.40 (m, 1H)。

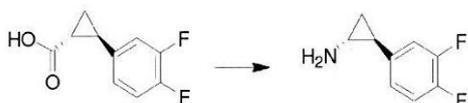
20

【0173】

工程21

【0174】

【化26】



30

【0175】

(1R, 2S) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロパンアミン : トルエン (60 mL) 中の (1R, 2R) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロパンカルボキシル酸 (8.0 g, 40.40 mmol, 1.00 の同等物)、ジフェニルリン酸アジド (11.2 g, 40.73 mmol, 1.00 の同等物)、トリエチルアミン (6.2 g, 61.39 mmol, 1.50 の同等物) の溶液を、還流で約 1 時間加熱し、次に、6 N の塩化水素の還流を加えた。混合物を還流で 16 時間保ち、次に、周囲温度にまで冷やした。結果として生じる混合物を真空内で濃縮し、結果として生じる残留物を水 / エーテル (1 : 1) (200 mL) に溶かした。エーテル (3 × 100 mL) での標準の抽出ワークアップに従い、結果として生じる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 4 ~ 1 : 0)) によって精製し、薄い茶色固体として表題生成物を得た (6.2 g ; 収量 = 91%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 6.98 - 7.07 (m, 1H), 6.72 - 6.81 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.82 - 1.87 (m, 1H), 1.05 - 1.11 (m, 1H), 0.85 - 0.96 (m, 1H)。

40

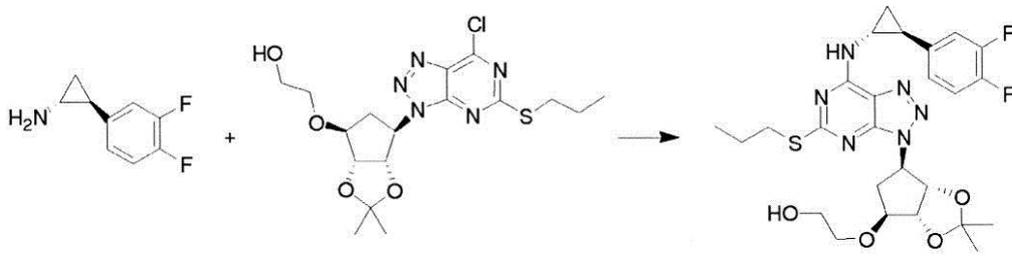
【0176】

工程22

50

【0177】

【化27】



10

【0178】

2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (7 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロピルアミノ) - 5 - (プロピルチオ) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノール : ジクロロメタン中の 2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (7 - クロロ - 5 - (プロピルチオ) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノール (370 mg 、 0.86 mmol 、 1.00 の同等物) (15 mL) 、 (1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロパンアミン (145.6 mg 、 0.86 mmol 、 1.00 の同等物) 、 および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (155.7 mg 、 1.21 mmol 、 1.20 の同等物) の溶液を、周囲温度で約 16 時間攪拌し、次に、水 (10 mL) を加えた。ジクロロメタン (3 x 10 mL) での標準の抽出ワークアップにより、黄色の油として表題生成物を得た (450 mg ; 収量 = 93 %) 。 m / z = 563 (MH) ⁺ 。

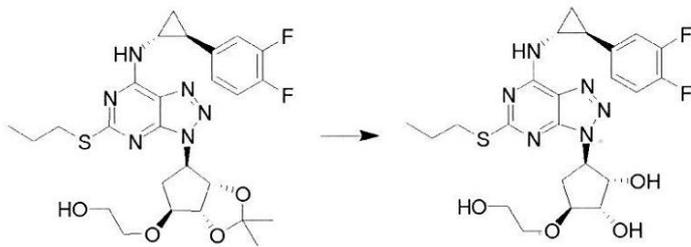
20

【0179】

工程 23

【0180】

【化28】



30

【0181】

(1 S , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - (7 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロピルアミノ) - 5 - (プロピルチオ) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ (シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (チカグレロール - d₀)) : メタノール (4 mL) 中の 2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (7 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロピルアミノ) - 5 - (プロピルチオ) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノール (450 mg 、 0.80 mmol 、 1.00 の同等物) および 12 N 塩化水素酸 (1.5 mL) の溶液を、周囲温度で約 3 時間攪拌した。炭酸カリウムを加えることにより、溶液の pH 値を 8 - 9 に調節した。酢酸エチル (3 x 20 mL) での標準の抽出ワークアップに従い、結果として生じる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール (50 : 1)) によって精製し、半粗製の生成物を得た (200 mg ; 収

40

50

量 = 48%)。他のジアステレオ異性体の約5%を含んでいた半粗製の生成物をその後、キラル-prep HPLC (カラム: Chiralpak IA2 x 25 cm, 5 μm Chiral-P (IA) 004 IA00CJ-MB003) によって更に精製し、表題化合物を得た (100 mg)。[α]_D²⁴ = -43.2° (MeOH中、c, 0.2 g/100 mL)。LC-MS: m/z = 523.0 (MH)⁺、保持時間: 1.58分。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.08 - 7.23 (m, 3H), 5.13 (q, 1H), 4.75 - 4.79 (m, 1H), 4.17 - 4.20 (m, 1H), 3.91 - 3.95 (m, 1H), 3.63 - 3.73 (m, 4H), 3.06 - 3.26 (m, 2H), 2.90 - 3.00 (m, 1H), 2.70 - 2.80 (m, 1H), 2.05 - 2.29 (m, 2H), 1.60 - 1.88 (m, 2H), 1.38 - 1.59 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

10

【0182】

実施例2

(1S, 2S, 3R, 5S) - 3 - (7 - ((1R, 2S) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピルアミノ) - 5 - (プロピルチオ) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (2 - ヒドロキシ - d₄ - エトキシ)シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

【0183】

【化29】

(チカグレロール-d₄)

20



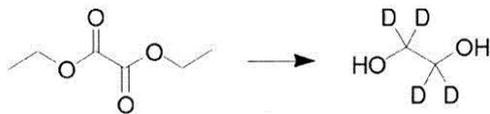
30

【0184】

工程1

【0185】

【化30】



【0186】

40

d₄ - エタン - 1, 2 - ジオール: 乾燥したテトラヒドロフラン (100 mL) 中のジエチルオキサレート (6.5 g, 44.48 mmol, 1.00の同等物) の溶液を、テトラヒドロフラン (100 mL) 中の重水素化リチウムアルミニウム (1.87 g, 44.48 mmol, 1.00の同等物) のスラリーにゆっくり加えた。混合物を還流で約3時間加熱し、次に、水 (4 mL) を加えた。固体をろ過によって除去し、その後、結果として生じる濾液をテトラヒドロフラン (100 mL) で洗浄した。溶媒を真空内で除去し、無色の油として表題生成物を得た (2.1 g; 収量 = 71%)。

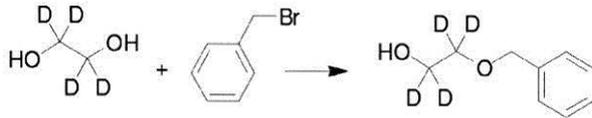
【0187】

工程2

【0188】

50

【化31】



【0189】

2-(ベンジルオキシ)- d_4 -エタノール：酸化銀(11.05g、47.72mmol、1.50の同等物)、および臭化ベンジル(5.98g、34.99mmol、1.10の同等物)を、ジクロロメタン(40mL)中の d_4 -エタン-1,2-ジオール(2.1g、31.81mmol、1.00の同等物)の攪拌された溶液に加えた。混合物を周囲温度で約16時間攪拌し、次に、シリカゲルの小さなパッドを通してろ過した。酢酸エチルでの標準の抽出ワークアップに従い、粗製残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：石油エーテル(1：10))によって精製し、無色の油として表題生成物を得た(2.85g；収量=57%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3)：7.29-7.42(m, 5H), 4.59(s, 2H)。

10

【0190】

工程3

【0191】

【化32】



20

【0192】

1-((2-ブロモ- d_4 -エトキシ)メチル)ベンゼン：約-20で、トリフェニルホスフィン(5.73g、21.87mmol、1.20の同等物)を、テトラヒドロフラン(80mL)中の d_4 -2-(ベンジルオキシ)エタノール(2.85g、18.24mmol、1.00の同等物)、およびN-プロモスクシンイミド(4.85g、27.25mmol、1.50の同等物)に、15分間にわたって部分的に加えた。結果として生じる溶液を15-25で約30分間攪拌した。酢酸エチルでの標準の抽出ワークアップに従い、結果として生じる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：石油エーテル(1：5))によって精製し、無色の液体として表題生成物を得た(2.64g；収量=66%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3)：7.31-7.40(m, 5H), 4.62(s, 2H)。

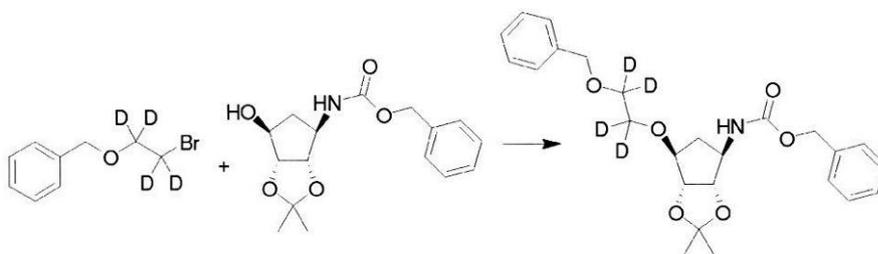
30

【0193】

工程4

【0194】

【化33】



40

【0195】

ベンジル(3aS, 4R, 6S, 6aR)-6-(2-(ベンジルオキシ)- d_4 -エトキシ)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキサソール-4-イルカルバマート：約-10で、ベンジル(3aS, 4R, 6S, 6aR)-6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d]

50

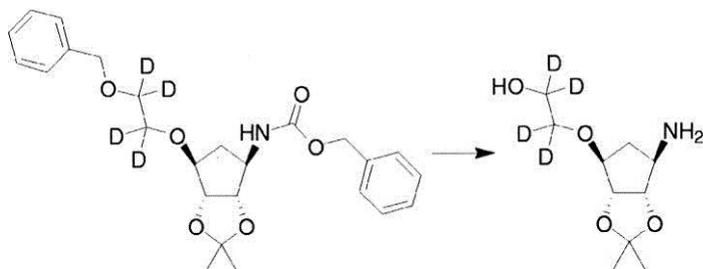
][1, 3] ジオキソール - 4 - イルカルバマート (3 . 2 5 g、1 0 . 5 7 m m o l、1 . 0 0 の同等物) を、N, N - ジメチルホルムアミド (5 0 m L) 中の 7 0 % の水素化ナトリウム (0 . 3 8 g、1 1 . 1 1 m m o l、1 . 0 5 の同等物) の溶液に加えた。溶液を約 - 1 0 で約 3 0 分間攪拌し、次に、1 - ((2 - プロモ - d₄ - エトキシ) メチル) ベンゼン (2 . 6 4 g、1 2 . 0 4 m m o l、1 . 1 4 の同等物) を加えた。結果として生じる溶液を周囲温度で約 2 4 時間攪拌し、次に水 (5 0 m L) を加えた。酢酸エチル (3 × 5 0 m L) での標準の抽出ワークアップに従い、結果として生じる粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 石油エーテル (1 : 1 0)) によって精製し、無色の固体として表題生成物を得た (2 . 2 5 g ; 収量 = 4 8 %) 。

【 0 1 9 6 】

工程 5

【 0 1 9 7 】

【 化 3 4 】



【 0 1 9 8 】

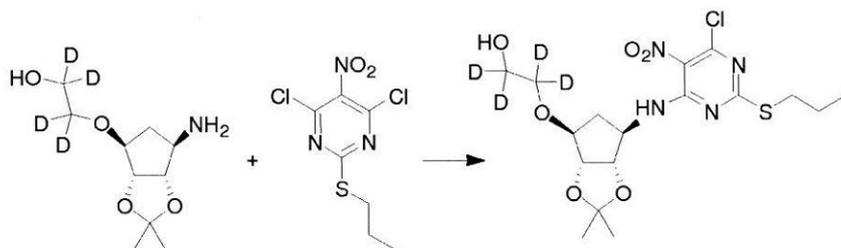
2 - ((3 a R, 4 S, 6 R, 6 a S) - 6 - アミノ - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) - d₄ - エタノール : 水素雰囲気下で、ベンジル (3 a S, 4 R, 6 S, 6 a R) - 6 - (2 - (ベンジルオキシ) - d₄ - エトキシ) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イルカルバマート (2 . 2 5 g、5 m m o l、3 . 3 0 の同等物)、炭素上の 1 0 % のパラジウム (1 . 6 g、1 . 5 m m o l、1 . 0 0 の同等物)、およびメタノール (5 0 m L) の懸濁液を、周囲温度で約 1 0 時間攪拌した。懸濁液をろ過し、結果として生じる濾液を真空内で濃縮し、黄色の固体として表題生成物を得た (0 . 9 5 g ; 収量 = 8 6 %)。MS : m / z = 2 2 2 (M H)⁺。

【 0 1 9 9 】

工程 6

【 0 2 0 0 】

【 化 3 5 】



【 0 2 0 1 】

2 - ((3 a R, 4 S, 6 R, 6 a S) - 6 - (6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) - d₄ - エタノール : 実施例 1、工程 1 4 の手順に従ったが、2 - ((3 a R, 4 S, 6 R, 6 a S) - 6 - アミノ - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノールの代わりに 2 - ((3 a R, 4 S, 6 R, 6 a S) - 6 - アミノ - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3]

10

20

30

40

50

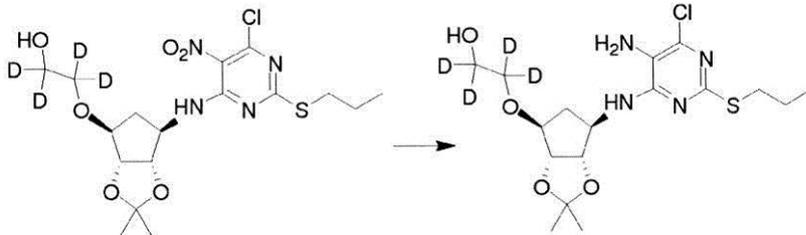
ジオキソール - 4 - イルオキシ) - d₄ - エタノールを使用した。表題生成物を黄色の油として分離した (680 mg ; 収量 = 47.39%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.66 (b, 1H), 4.65 - 4.76 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.07 - 3.21 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.77 - 1.82 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0202】

工程7

【0203】

【化36】



【0204】

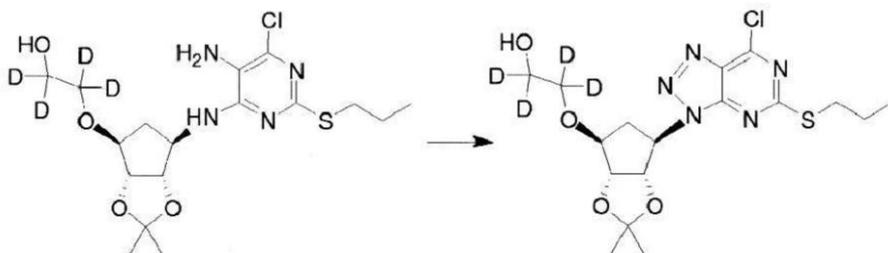
2 - ((3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 - (5 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - (プロピルチオ)ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イルオキシ) - d₄ - エタノール : 実施例1、工程15の手順に従ったが、2 - ((3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 - (6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ)ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イルオキシ)エタノールの代わりに、2 - ((3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 - (6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ)ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イルオキシ) - d₄ - エタノールを使用した。表題生成物を黄色の油として分離した (700 mg (粗製))。MS : m/z = 423 (MH)⁺。

【0205】

工程8

【0206】

【化37】



【0207】

2 - ((3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 - (7 - クロロ - 5 - (プロピルチオ) - 3H - [1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イルオキシ) - d₄ - エタノール : 実施例1、工程16の手順に従ったが、2 - ((3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 - (5 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - (プロピルチオ)ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イルオキシ)エタノールの代わりに、2 - ((3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 - (5 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - (プロピルチオ)ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1

10

20

30

40

50

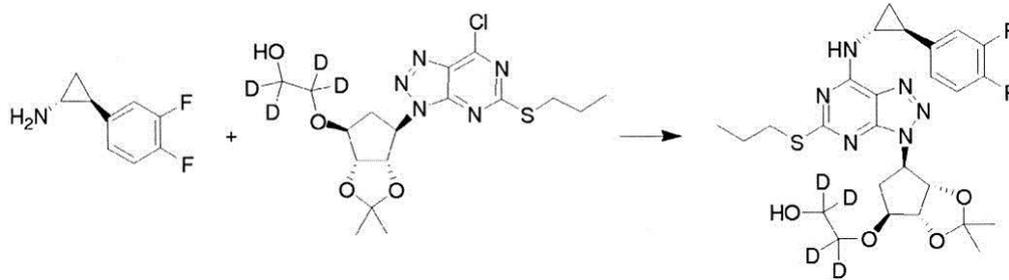
、3]ジオキソール-4-イルオキシ)-d₄-エタノールを使用した。表題生成物を黄色の油として分離した(800mg;(粗製))。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : 5.53-5.57(q, J₁=2.4Hz, J₂=6.3Hz, 1H), 5.22-5.25(m, 1H), 4.91(d, J=6.3Hz, 1H), 4.05-4.09(m, 1H), 3.25(t, J=7.5Hz, 2H), 2.68-2.72(m, 1H), 2.57(m, 1H), 1.81-1.88(m, 2H), 1.57(s, 3H), 1.39(s, 3H), 1.11, (t, J=7.5Hz, 3H)。

【0208】

工程9

【0209】

【化38】



【0210】

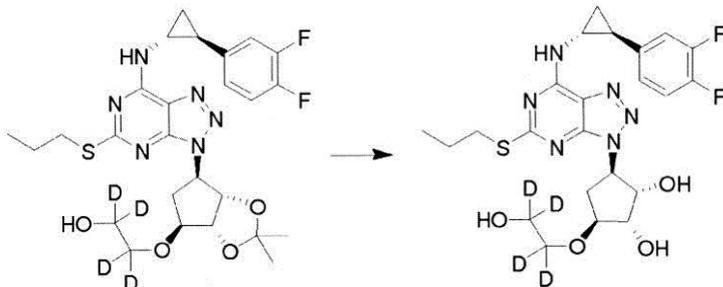
2-((3aR, 4S, 6R, 6aS)-6-(7-((1R, 2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピルアミノ)-5-(プロピルチオ)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イルオキシ)-d₄-エタノール: 実施例1、工程22の手順に従ったが、2-((3aR, 4S, 6R, 6aS)-6-(7-クロロ-5-(プロピルチオ)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イルオキシ)エタノールの代わりに、2-((3aR, 4S, 6R, 6aS)-6-(7-クロロ-5-(プロピルチオ)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-2,2-ジメチル-テ

【0211】

工程10

【0212】

【化39】



【0213】

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-(7-((1R, 2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピルアミノ)-5-(プロピルチオ)-3H-[1,2,3][4,5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-d₄-(エトキシ)シクロペンタン-1,2-ジオール(チカグレロール-d₄)): 実施例1、工程23の手順に

10

20

30

40

50

従ったが、2 - (3 a R, 4 S, 6 R, 6 a S) - 6 - (7 - ((1 R, 2 S) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピルアミノ) - 5 - (プロピルチオ) - 3 H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - d]ピリミジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イルオキシ)エタノールの代わりに、2 - ((3 a R, 4 S, 6 R, 6 a S) - 6 - (7 - ((1 R, 2 S) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピルアミノ) - 5 - (プロピルチオ) - 3 H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - d]ピリミジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イルオキシ) - d₄ - エタノールを使用した。表題生成物を半純粋なオフホワイト固体(300 mg)として最初に分離し、その後、半純粋なオフホワイト固体をキラル - p r e p HPLC (カラム: Chiralpak IA2 x 25 cm, 5 μm Chiral - P (IA) 004 IA00CJ - MB003) によって精製し、略純粋な生成物として表題化合物を得た(210 mg; 収量 = 50%)。[α]_D²⁴ - 19.0° (MeOH中、c, 0.1 g/100 mL)。LC - MS: m/z = 527.0 (MH)⁺、保持時間: 1.58分。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.09 - 7.24 (m, 3H), 5.14 (q, 1H), 4.75 - 4.80 (m, 1H), 4.17 - 4.20 (m, 1H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 3.06 - 3.26 (m, 2H), 2.90 - 3.00 (m, 1H), 2.70 - 2.81 (m, 1H), 2.05 - 2.30 (m, 2H), 1.61 - 1.88 (m, 2H), 1.38 - 1.59 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0214】

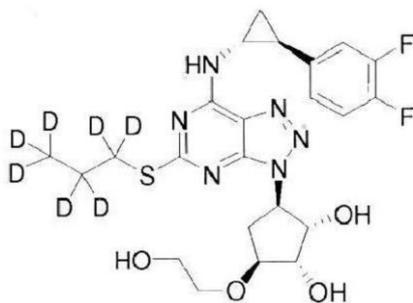
実施例3

(1 S, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - (7 - ((1 R, 2 S) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピルアミノ) - 5 - (d₇ - プロピルチオ) - 3 H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - d]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ)シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

【0215】

【化40】

(チカグレロール-d₇)

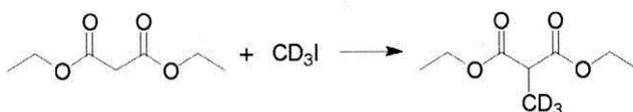


【0216】

工程1

【0217】

【化41】



【0218】

d₃ - ジエチル2 - マロン酸メチル: ナトリウム金属(7.59 g、330.00 mmol、1.05の同等物)を、エタノール(500 mL)にゆっくり加え、ナトリウム金

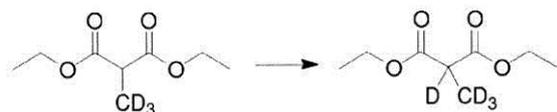
属をすべて消費するまで、周囲温度で撹拌した。約0 で、マロン酸ジエチル(50 g、312.50 mmol、1.00の同等物)を、30分間にわたって撹拌された溶液に液滴で加えた。その後、約0 で、ヨードメタン-d₃(47.85 g、330.00 mmol、1.05の同等物)を約2時間にわたって撹拌された溶液に液滴で加えた。溶液を周囲温度で約3時間撹拌し、次に、真空内で濃縮した。水(500 mL)を加えた後に、酢酸エチル(3×300 mL)での標準の抽出ワークアップにより、淡黄色の液体として表題生成物を得た(48 g; 収量=87%)。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) : 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0219】

工程2

【0220】

【化42】



【0221】

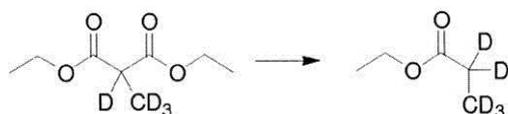
d₄-ジエチル2-マロン酸メチル:d₄-メタノール(240 mL)中のd₃-ジエチル2-マロン酸メチル(48 g、271.19 mmol、1.00の同等物)およびトリエチルアミン(27.4 g、271.29 mmol、1.00の同等物)の溶液を、約25 で約16時間撹拌した。その後、結果として生じる混合物を真空内で濃縮し、淡黄色の液体として表題生成物を得た(48 g; 収量=99%)。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) : 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0222】

工程3

【0223】

【化43】



【0224】

d₅-プロピオン酸エチル:d₄-ジエチル2-マロン酸メチル(42 g、235.69 mmol、1.00の同等物)、塩化ナトリウム(27.5 g、470.57 mmol、2.00の同等物)、酸化重水素(4.8 g、240.00 mmol、1.00の同等物)およびジメチルスルホキシド-d₆(200 mL)の混合物を、150-160 で約3時間撹拌した。その後、溶媒を蒸留法によって除去した。エチルエーテル(250 mL)での標準の抽出ワークアップにより、表題生成物を得、表題生成物を更に精製を行わずに、次の工程に使用した(15 g; 収量=59%)。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) : 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0225】

工程4

【0226】

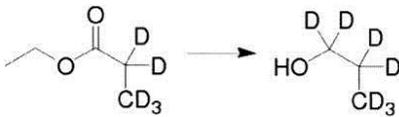
10

20

30

40

【化44】



【0227】

d₅-プロパノ-1-オール：0-5 で、重水素化リチウムアルミニウム（5.8 g、138.10 mmol、0.80の同等物）を、エチルエーテル（200 mL）中のd₅-プロピオン酸エチル（18.6 g、173.83 mmol、1.00の同等物）の溶液に加えた。結果として生じる溶液を周囲温度で約3時間攪拌し、次に、酸化重水素（50 mL）を加えた。溶液を周囲温度で約1時間攪拌し、次に、10%の硫酸を加えることにより、溶液のpH値を4-5に調節した。粗製生成物を蒸留法によって精製した。画分を70-88 で収集し、無色の液体として表題生成物を得（19.8 g；（粗製、水とエタノールを含んでいた））、表題生成物を更に精製を行わずに、次の工程で使用した。

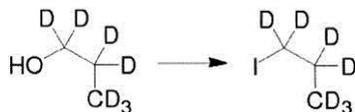
10

【0228】

工程5

【0229】

【化45】



20

【0230】

d₇-1-ヨードプロパン：45%のヨウ化水素酸（180 mL）中のd₅-プロパノ-1-オール（19.8 g、295.52 mmol、1.00の同等物）の溶液を、還流で約17時間加熱した。有機相を分離し、硫酸ナトリウム（1×10 mL）とブライン（1×10 mL）で洗浄した。その後、結果として生じる粗製生成物を蒸留法（1 atm）によって精製した。画分を95-101 で収集し、無色の液体として表題生成物を得た（5.1 g；収量=26%）。

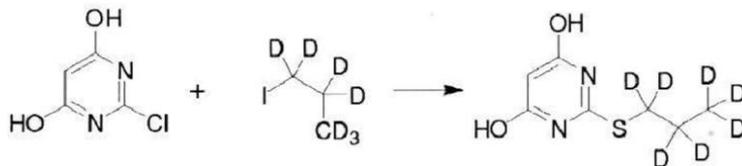
30

【0231】

工程6

【0232】

【化46】



【0233】

2-(d₇-プロピルチオ)ピリミジン-4,6-ジオール：実施例1、工程11の手順に従ったが、1-ヨードプロパンの代わりにd₇-1-ヨードプロパンを使用した。表題生成物をオフホワイト固体として分離した（3.5 g；収量=64%）。

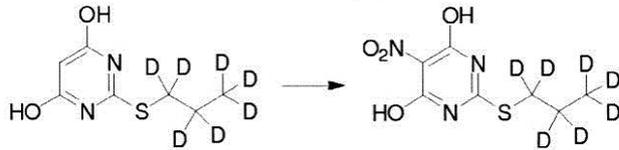
40

【0234】

工程7

【0235】

【化 4 7】



【 0 2 3 6 】

5 - ニトロ - 2 - (d ₇ - プロピルチオ) ピリミジン - 4 , 6 - ジオール : 実施例 1 、
 工程 1 2 の手順に従ったが、2 - (プロピルチオ) ピリミジン - 4 , 6 - ジオールの代わり
 に、2 - (プロピル - d ₇ - チオ) ピリミジン - 4 , 6 - ジオールを使用した。表題生
 成物を黄色固体として分離した (3 . 2 g ; 収量 = 5 1 %) 。

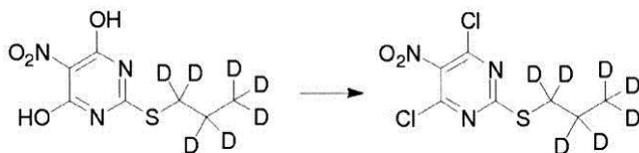
10

【 0 2 3 7 】

工程 8

【 0 2 3 8 】

【化 4 8】



20

【 0 2 3 9 】

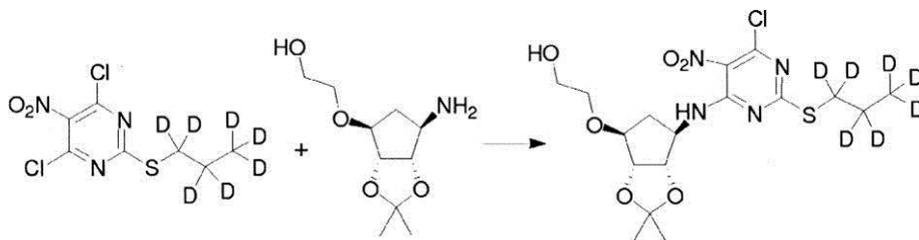
4 , 6 - ジクロロ - 5 - ニトロ - 2 - (d ₇ - プロピルチオ) ピリミジン : 実施例 1 、
 工程 1 3 の手順に従ったが、5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ) ピリミジン - 4 , 6 - ジ
 オールの代わりに、5 - ニトロ - 2 - (d ₇ - プロピルチオ) ピリミジン - 4 , 6 - ジオ
 ールを使用した。表題生成物を黄色の油として分離した (1 . 8 g ; 収量 = 4 9 %) 。

【 0 2 4 0 】

工程 9

【 0 2 4 1 】

【化 4 9】



30

【 0 2 4 2 】

2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (d ₇ -
 - プロピルチオ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3
 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノール : 実施
 例 1 、 工程 1 4 の手順に従ったが、4 , 6 - ジクロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ)
 ピリミジンの代わりに、4 , 6 - ジクロロ - 5 - ニトロ - 2 - (d ₇ - プロピルチオ)
 ピリミジンを使用した。表題生成物を黄色の油として分離した (8 0 0 m g ; 収量 = 5 7
 %) 。 ¹ H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 6 6 (b , 1 H) , 4 . 6 6
 - 4 . 7 7 (m , 2 H) , 4 . 5 6 (m , 1 H) , 3 . 9 9 (d , J = 7 . 5 H z , 1
 H) , 3 . 7 1 - 3 . 8 7 (m , 3 H) , 3 . 6 4 - 3 . 6 6 (m , 1 H) , 2 . 3 3 (m , 1 H) , 1 . 9 7 (m , 1 H) , 1 . 4 5 (s , 3 H) , 1 . 2 6 (s , 3 H) 。

40

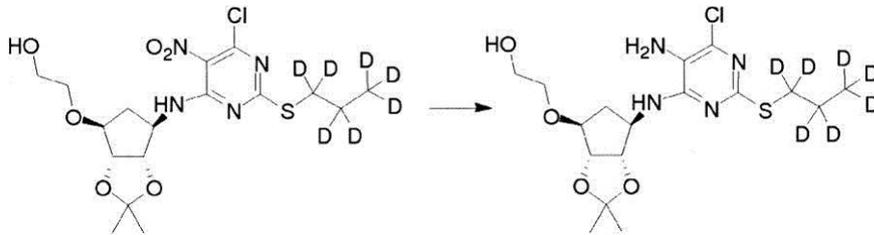
【 0 2 4 3 】

工程 1 0

【 0 2 4 4 】

50

【化50】



【0245】

2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (5 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - (d₇ - プロピルチオ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノール : 実施例 1、工程 15 の手順に従ったが、2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノールの代わりに、2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (d₇ - プロピルチオ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノールを使用した。表題生成物を黄色の油として分離した (700 g ; 収量 = 93%)。

10

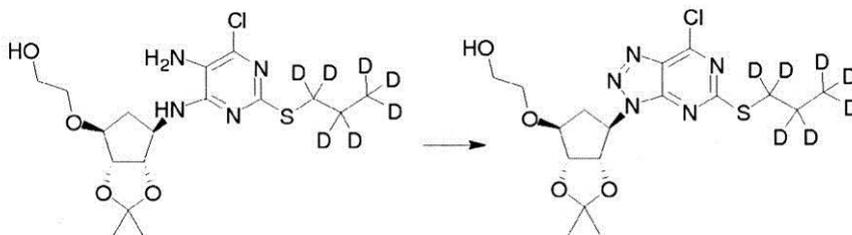
20

【0246】

工程 11

【0247】

【化51】



30

【0248】

2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (7 - クロロ - 5 - (d₇ - プロピルチオ) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノール : 実施例 1、工程 16 の手順に従ったが、2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (5 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - (プロピルチオ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノールの代わりに、2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (5 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - (d₇ - プロピルチオ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノールを使用した。表題生成物を黄色の油として分離した (320 mg ; 収量 = 45%)。¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 5.54 - 5.57 (q , J₁ = 2.4 Hz , J₂ = 6.3 Hz , 1 H) , 5.21 - 5.25 (m , 1 H) , 4.91 (d , J = 6.3 Hz , 1 H) , 4.05 - 4.08 (m , 1 H) , 3.50 - 3.65 (m , 4 H) , 2.68 - 2.72 (m , 1 H) , 2.58 (m , 1 H) , 1.57 (s , 3 H) , 1.38 (s , 3 H)。

40

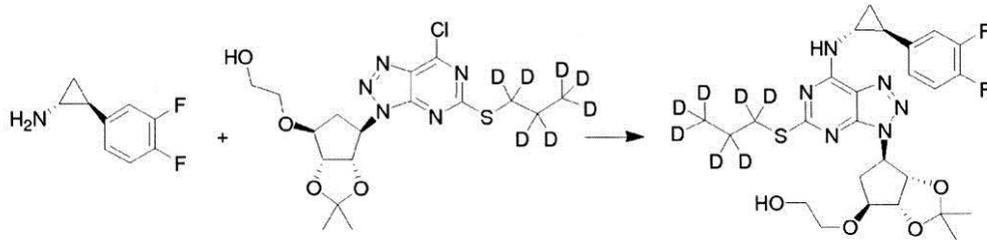
【0249】

工程 12

【0250】

50

【化52】



【0251】

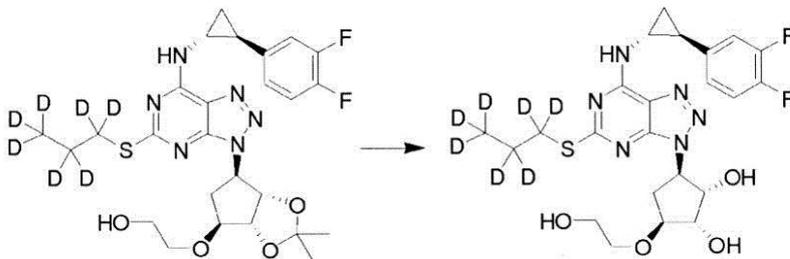
2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (7 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロピルアミノ) - 5 - (d₇ - プロピルチオ) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノール : 実施例 1、工程 22 の手順に従ったが、2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (7 - クロロ - 5 - (d₇ - プロピルチオ) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノールの代わりに、2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (7 - クロロ - 5 - (プロピルチオ) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノールを使用した。表題生成物を黄色の油として分離した (600 mg ; 収量 = 58 %)。

【0252】

工程 13

【0253】

【化53】



【0254】

(1 S , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - (7 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロピルアミノ) - 5 - (d₇ - プロピルチオ) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (チカグレロール - d₇) : 実施例 1、工程 23 の手順に従ったが、2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (7 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロピルアミノ) - 5 - (プロピルチオ) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノールの代わりに、2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (7 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロピルアミノ) - 5 - (d₇ - プロピルチオ) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) エタノールを使用した。表題生成物を半純粋なオフホワイト固体 (350 mg) として分離し、純粋なオフホワイト固体をキラル - p r e p H P L C (カラム : C h i r a l p a k I A 2 x 25 c m、5 u m C h i r a l - P (I

A) 004IA00CJ - MB003) によって精製し、略純粋な生成物を得た (220 mg; 収量 = 40%)。[] D26.3 - 26.8° (c, 0.31 g / 100 mL in MeOH)。LC-MS: m/z = 530.0 (MH)⁺、保持時間: 1.58分。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.08 - 7.23 (m, 3H), 5.13 (q, 1H), 4.75 - 4.79 (m, 1H), 4.17 - 4.20 (m, 1H), 3.91 - 3.95 (m, 1H), 3.63 - 3.73 (m, 4H), 3.14 (m, 1H), 2.70 - 2.80 (m, 1H), 2.15 - 2.29 (m, 2H), 1.38 - 1.50 (m, 2H)。

【0255】

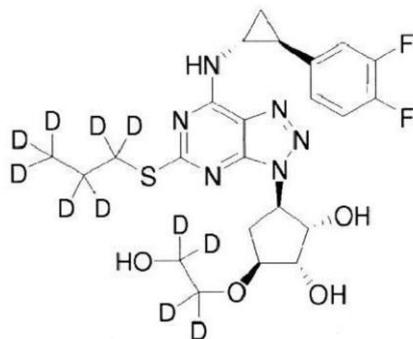
実施例 4

(1S, 2S, 3R, 5S) - 3 - (7 - ((1R, 2S) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピルアミノ) - 5 - (d₇ - プロピルチオ) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (2 - ヒドロキシ - d₄ - エトキシ)シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

【0256】

【化54】

(チカグレロール-d₁₁)

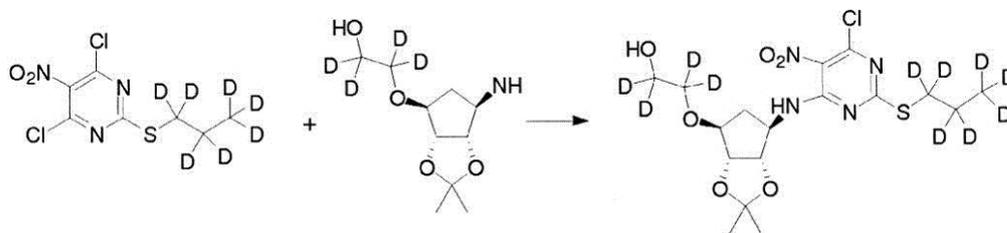


【0257】

工程 1

【0258】

【化55】



【0259】

2 - ((3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 - (6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (d₇ - プロピルチオ)ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキサール - 4 - イルオキシ) - d₄ - エタノール: 実施例 3、工程 9 の手順に従ったが、2 - ((3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 - アミノ - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキサール - 4 - イルオキシ)エタノールの代わりに、2 - ((3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 - アミノ - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキサール - 4 - イルオキシ) - d₄ - エタノールを使用した。表題生成物を黄色の油として分離した (800 mg; 収量 = 57%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.65 (b, 1H), 4.66 - 4.77 (m, 2H), 4.56 (m

10

20

30

40

50

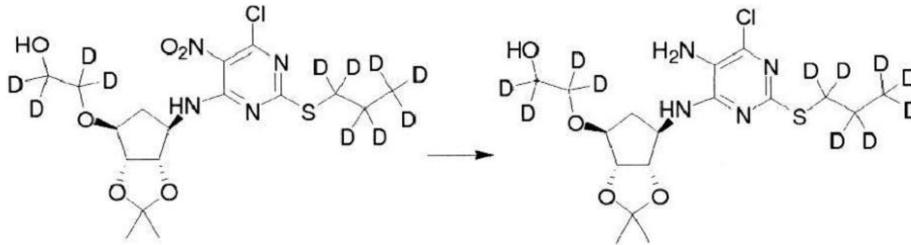
, 1 H), 3.99 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 1.98 (m, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H)。

【0260】

工程2

【0261】

【化56】



10

【0262】

d₁₁-2-((3aR, 4S, 6R, 6aS)-6-(5-アミノ-6-クロロ-2-(d₇-プロピルチオ)ピリミジン-4-イルアミノ)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イルオキシ)-d₄-エタノール：実施例3、工程10の手順に従ったが、2-(3aR, 4S, 6R, 6aS)-6-(6-クロロ-5-ニトロ-2-(d₇-プロピルチオ)ピリミジン-4-イルアミノ)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イルオキシ)エタノールの代わりに、2-((3aR, 4S, 6R, 6aS)-6-(6-クロロ-5-ニトロ-2-(d₇-プロピルチオ)ピリミジン-4-イルアミノ)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イルオキシ)-d₄-エタノールを使用した。表題生成物を黄色の油として分離した(560mg; 収量=81%)。

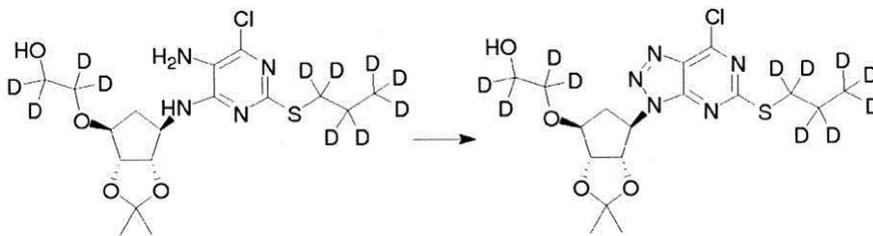
20

【0263】

工程3

【0264】

【化57】



30

【0265】

2-((3aR, 4S, 6R, 6aS)-6-(7-クロロ-5-(プロピル-d₇-チオ)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イルオキシ)-d₄-エタノール：実施例3、工程11の手順に従ったが、2-(3aR, 4S, 6R, 6aS)-6-(5-アミノ-6-クロロ-2-(d₇-プロピルチオ)ピリミジン-4-イルアミノ)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イルオキシ)エタノールの代わりに、2-((3aR, 4S, 6R, 6aS)-6-(5-アミノ-6-クロロ-2-(d₇-プロピルチオ)ピリミジン-4-イルアミノ)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イルオキシ)-d₄-エタノールを使用した。表題生成物を黄色の油として分離した(460mg; 収量=80%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 5.54-5.58 (q, J₁=2.4 Hz, J₂=6.3 Hz, 1 H), 5.21-5.25 (m, 1 H), 4.92 (d, J=6.3 H

40

50

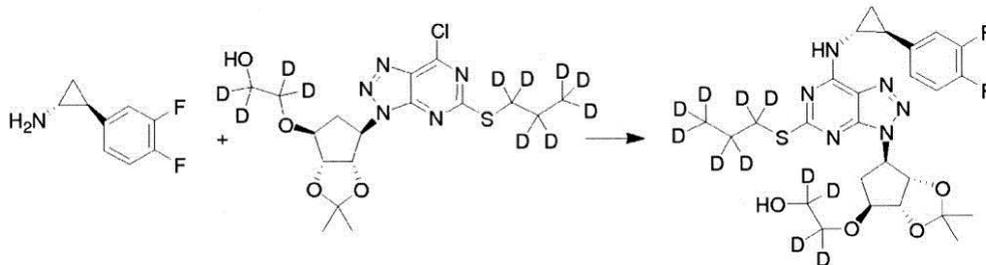
z, 1 H), 4.06 - 4.09 (m, 1 H), 2.67 - 2.73 (m, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 1.57 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H)。

【0266】

工程4

【0267】

【化58】



10

【0268】

2 - ((3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 - (7 - ((1R, 2S) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピルアミノ) - 5 - (d₇ - プロピルチオ) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イルオキシ) - d₄ - エタノール：実施例3、工程12の手順に従ったが、2 - ((3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 - (7 - クロロ - 5 - (プロピル - d₇ - チオ) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イルオキシ)エタノールの代わりに、2 - ((3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 - (7 - クロロ - 5 - (プロピル - d₇ - チオ) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イルオキシ) - d₄ - エタノールを使用した。表題生成物を黄色の油として分離した(400mg; 収量 = 67%)。

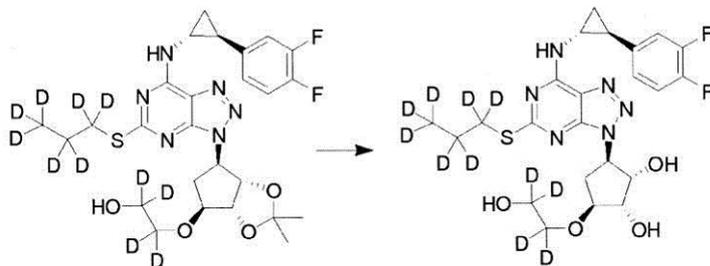
20

【0269】

工程5

【0270】

【化59】



40

【0271】

((1S, 2S, 3R, 5S) - 3 - (7 - ((1R, 2S) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピルアミノ) - 5 - (プロピルチオ) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ)シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(チカグレロール - d₁₁)：実施例3、工程13の手順に従ったが、2 - ((3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 - (7 - ((1R, 2S) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピルアミノ) - 5 - (d₇ - プロピルチオ) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル

50

オキシ)エタノールの代わりに、2 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - (7 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピルアミノ) - 5 - (d₇ - プロピルチオ) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) - d₄ - エタノールを使用した。表題生成物を半純粋なオフホワイト固体 (3 5 0 m g) として分離し、半純粋なオフホワイト固体をキラル - p r e p H P L C (カラム : C h i r a l p a k I A 2 x 2 5 c m , 5 μ m C h i r a l - P (I A) 0 0 4 I A 0 0 C J - M B 0 0 3) によって精製し、純粋な生成物を得た (2 6 0 m g 7 0 %) 。 [α]_D²⁶ - 1 - 2 3 . 2 ° (c , 0 . 2 1 g / 1 0 0 m L i n M e O H) 。 L C - M S : m / z = 5 3 4 . 0 (M H)⁺、保持時間 : 1 . 5 8 分。¹H N M R (3 0 0 M H z , C D 3 O D) : 7 . 0 9 - 7 . 2 6 (m , 3 H) , 5 . 1 4 (q , 1 H) , 4 . 7 5 - 4 . 7 9 (m , 1 H) , 4 . 1 7 - 4 . 2 0 (m , 1 H) , 3 . 9 1 - 3 . 9 5 (m , 1 H) , 3 . 1 4 (m , 1 H) , 2 . 7 6 - 2 . 8 4 (m , 1 H) , 2 . 1 5 - 2 . 2 9 (m , 2 H) , 1 . 4 3 - 1 . 5 1 (m , 2 H) 。

10

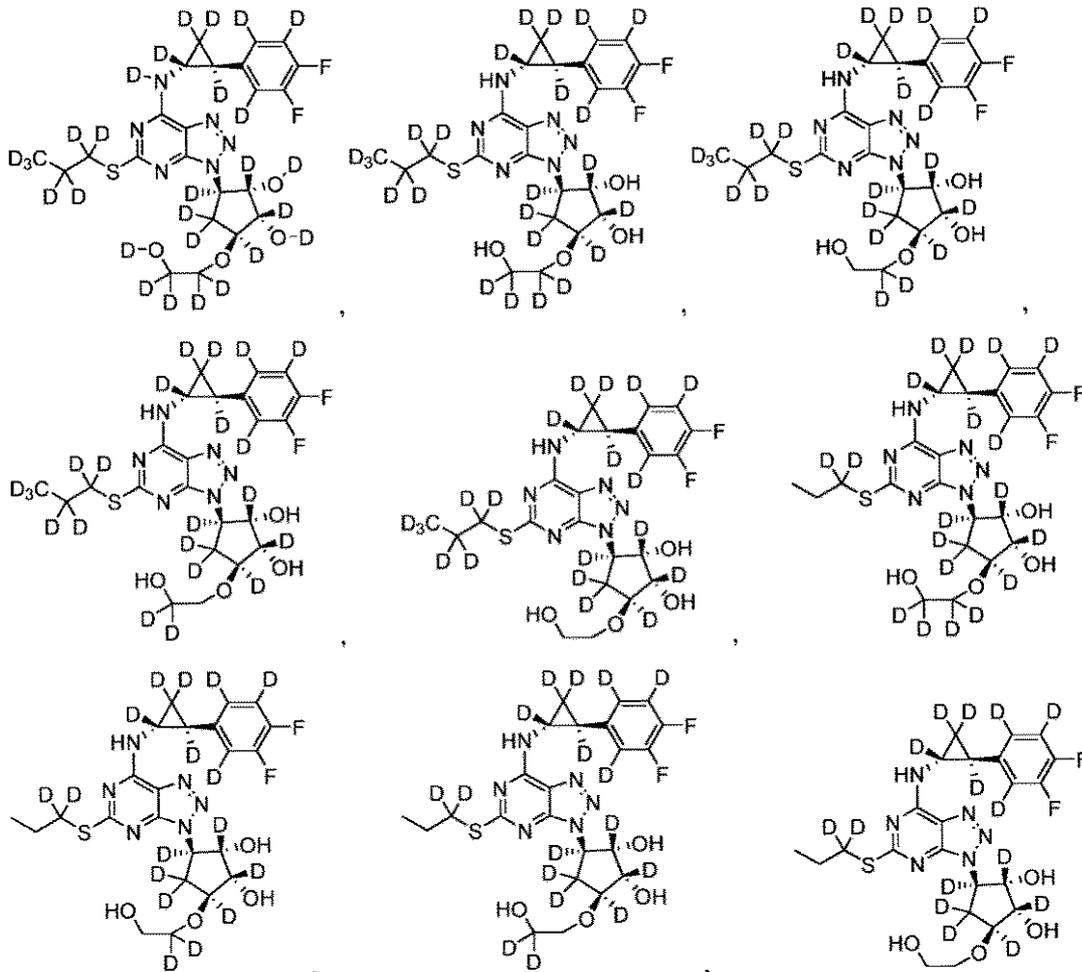
【 0 2 7 2 】

以下の化合物は、一般的に、上述の方法を使用して作ることができる。これら化合物は、作られたときに、上記の実施例に記載されるものに類似する活性を有することが期待される。

【 0 2 7 3 】

【 化 6 0 - 1 】

20

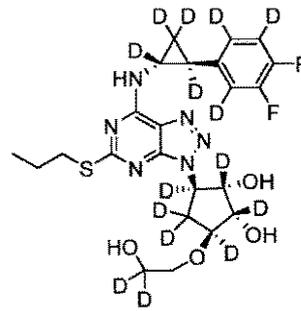
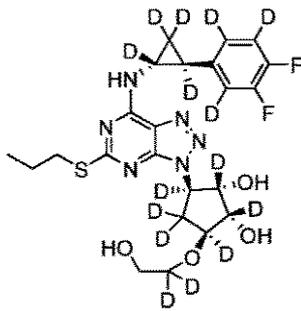
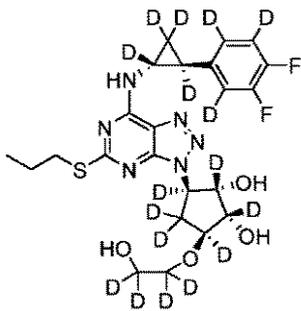


30

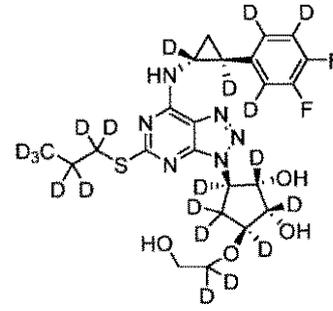
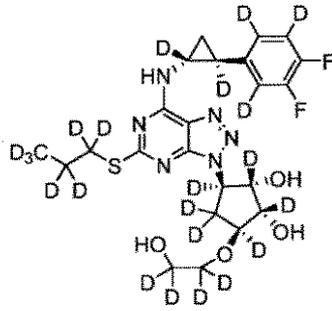
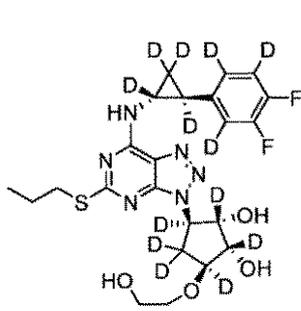
40

【 0 2 7 4 】

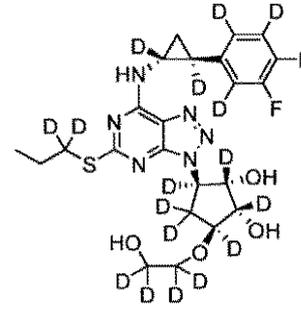
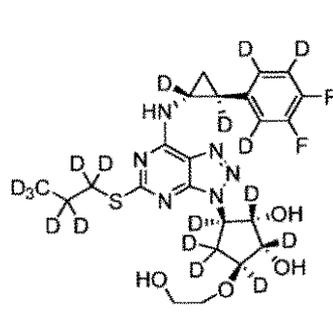
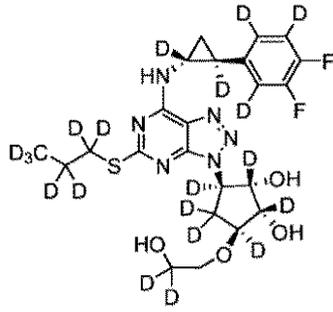
【化60-2】



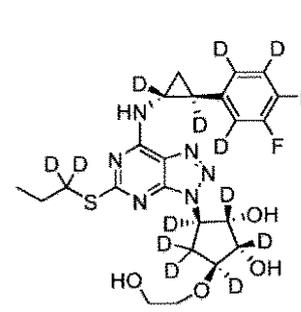
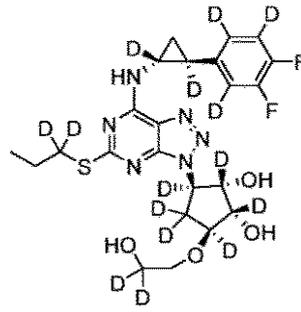
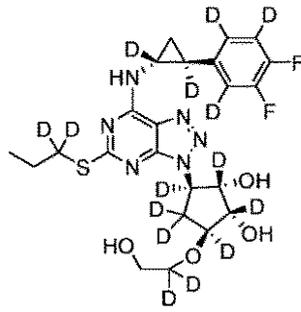
10



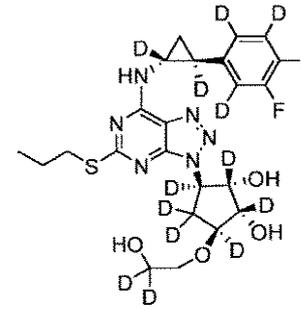
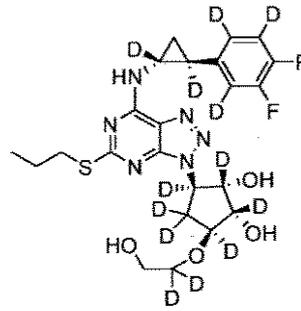
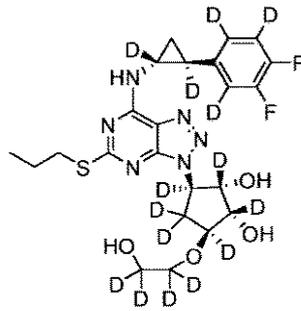
20



30

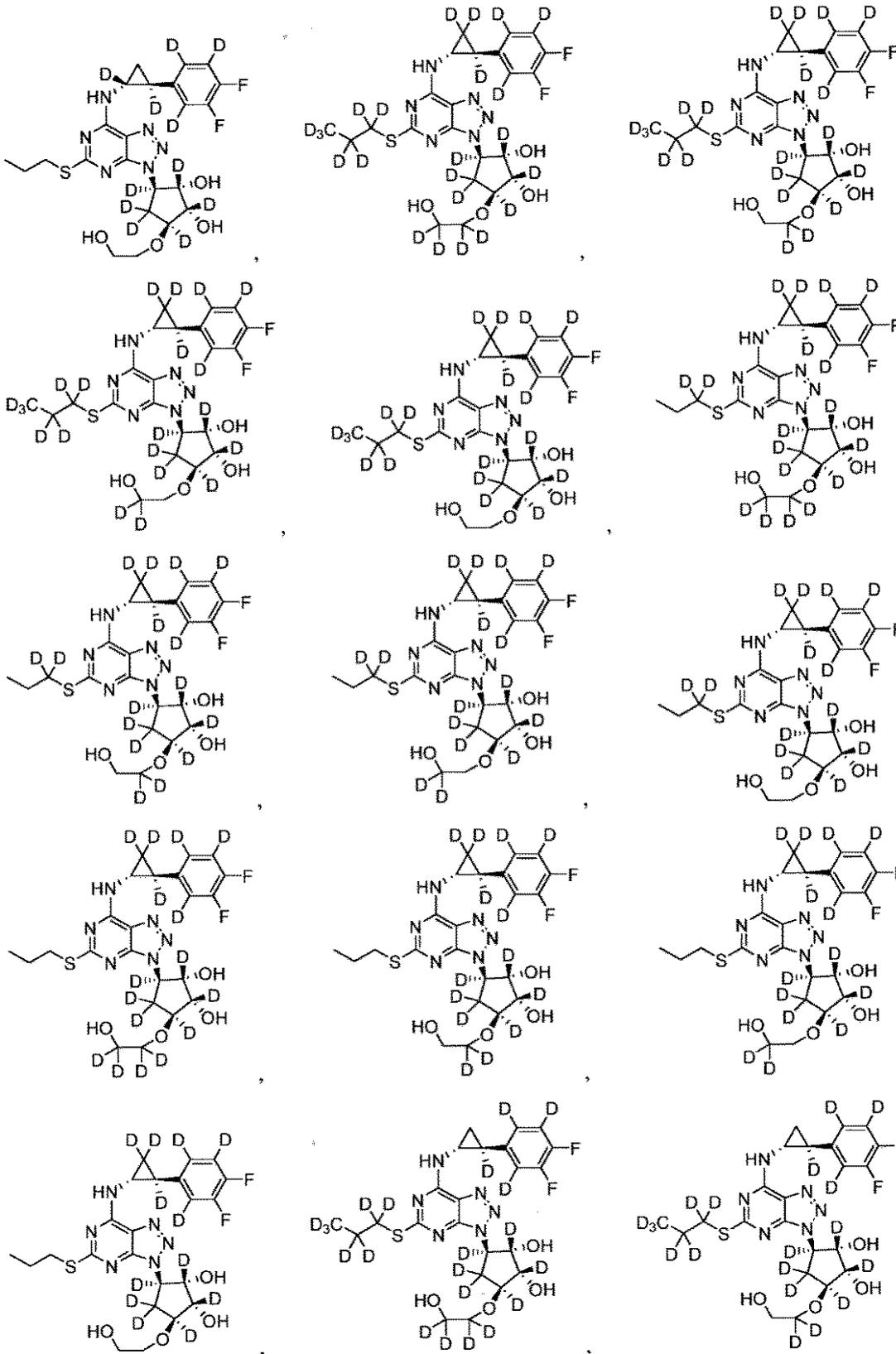


40



【0275】

【化60-3】



10

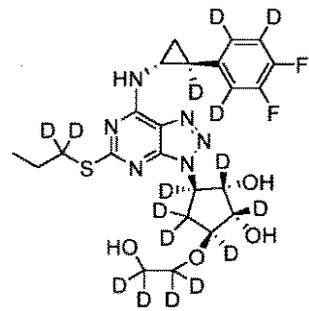
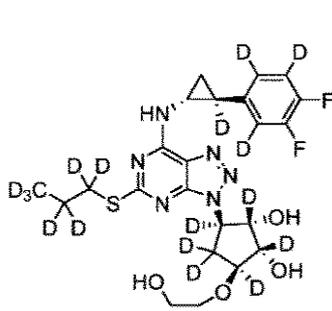
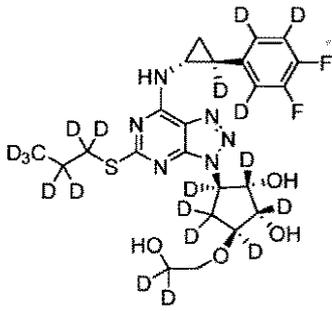
20

30

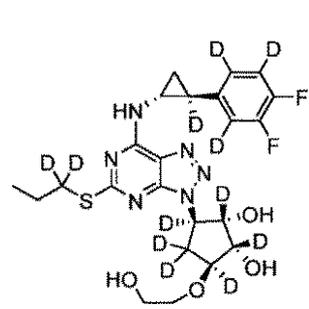
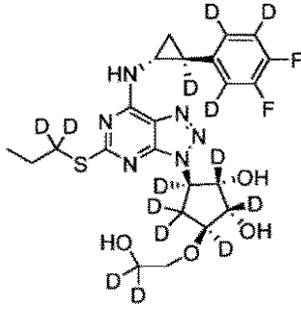
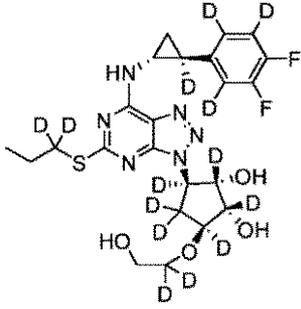
40

【0276】

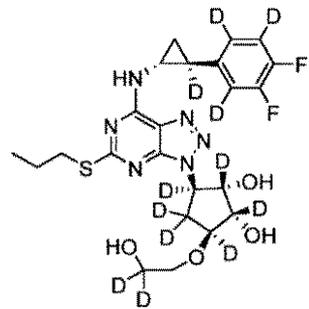
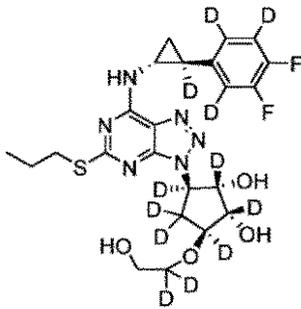
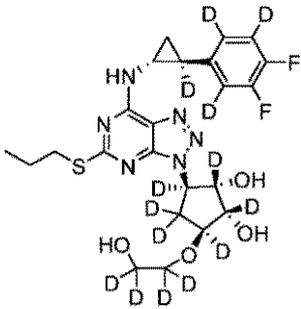
【化60-4】



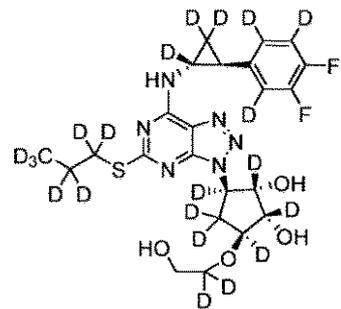
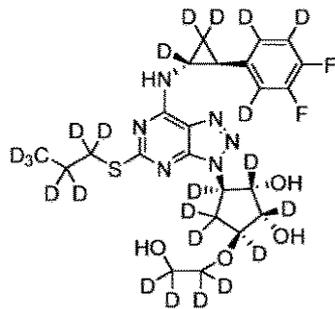
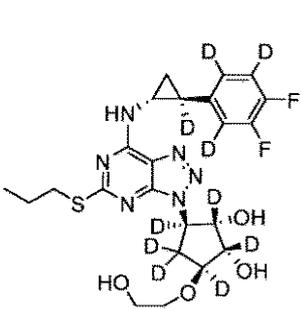
10



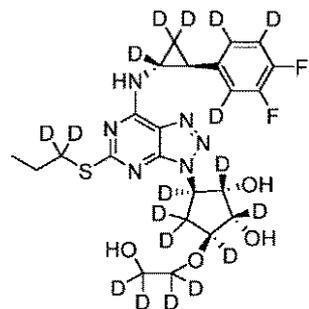
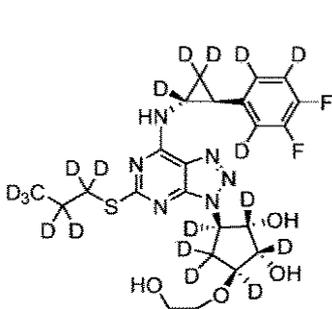
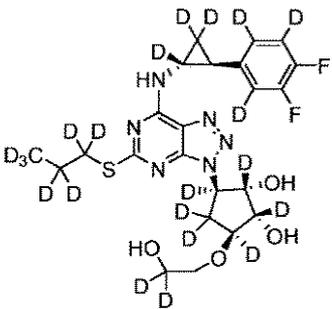
20



30

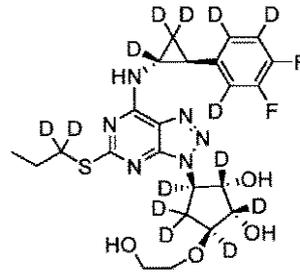
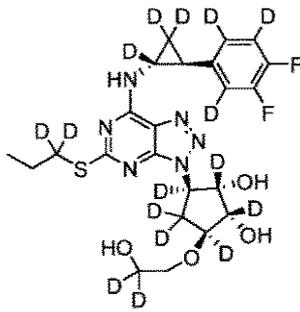
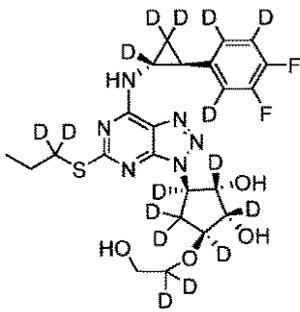


40

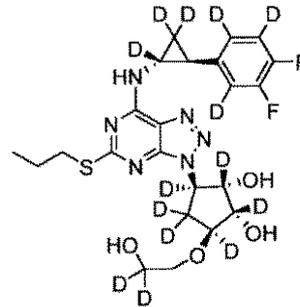
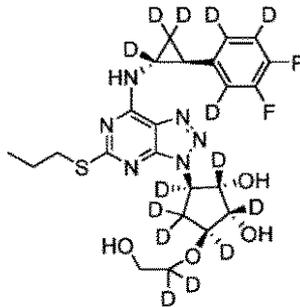
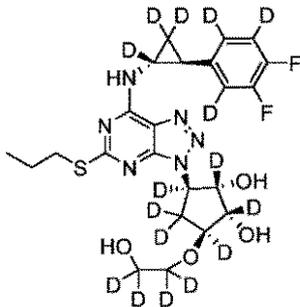


【0277】

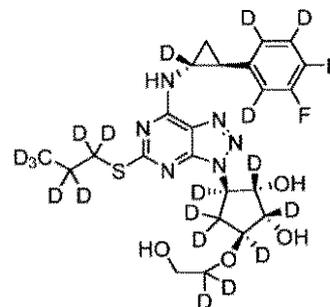
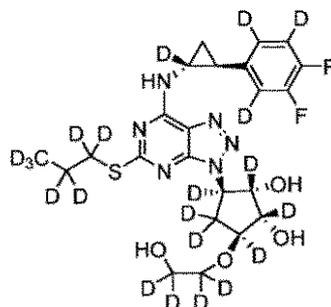
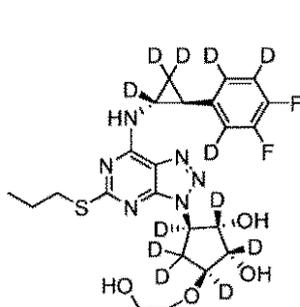
【化60-5】



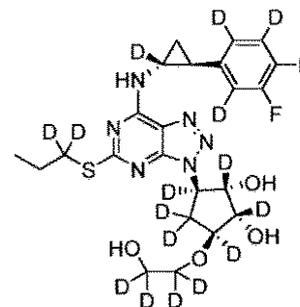
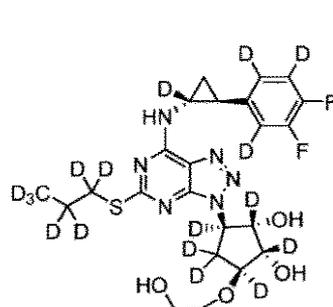
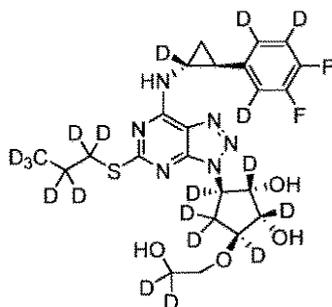
10



20



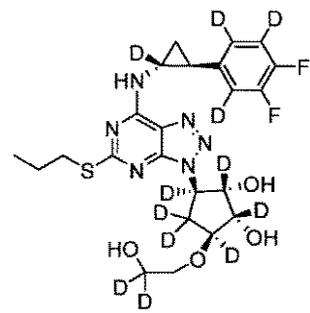
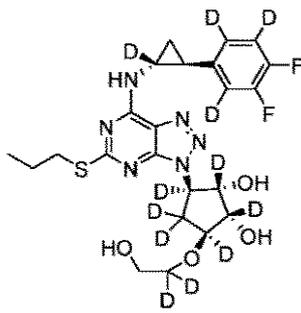
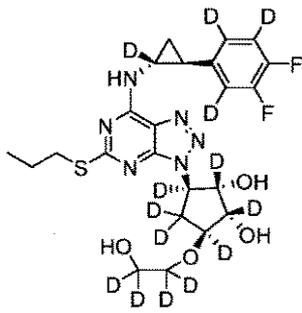
30



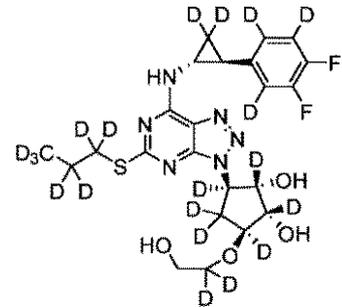
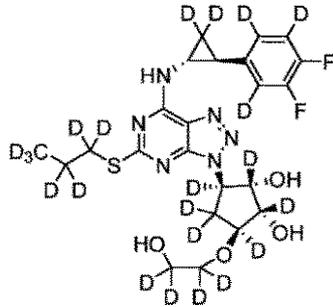
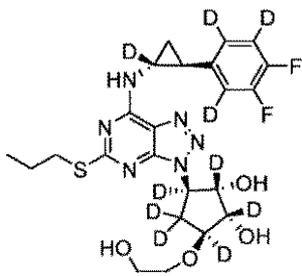
40

【0278】

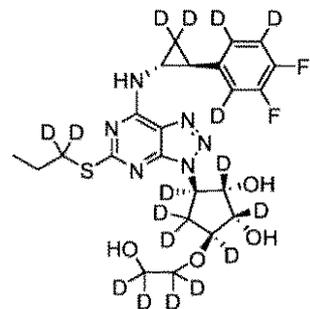
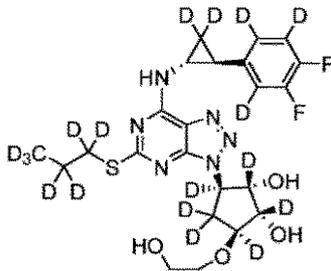
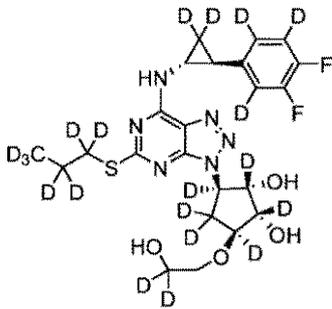
【化60-6】



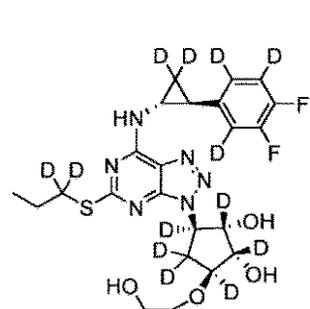
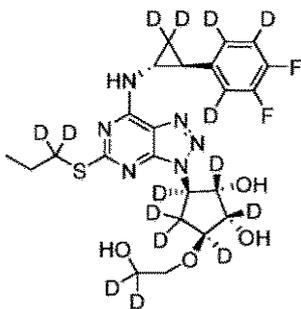
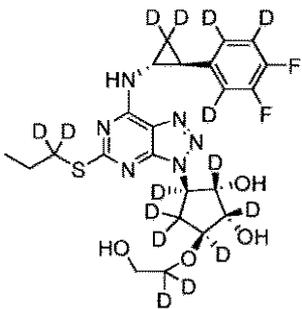
10



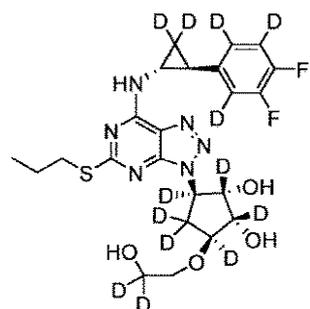
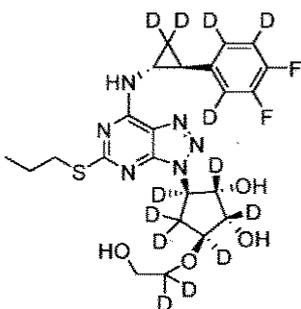
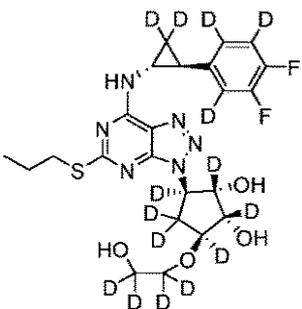
20



30

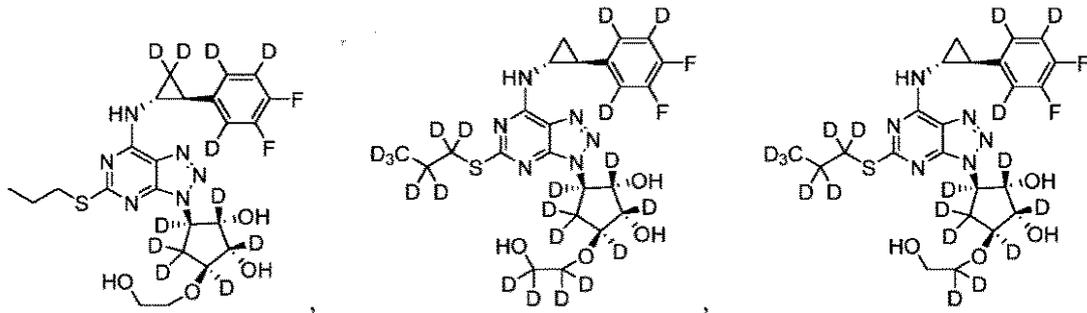


40

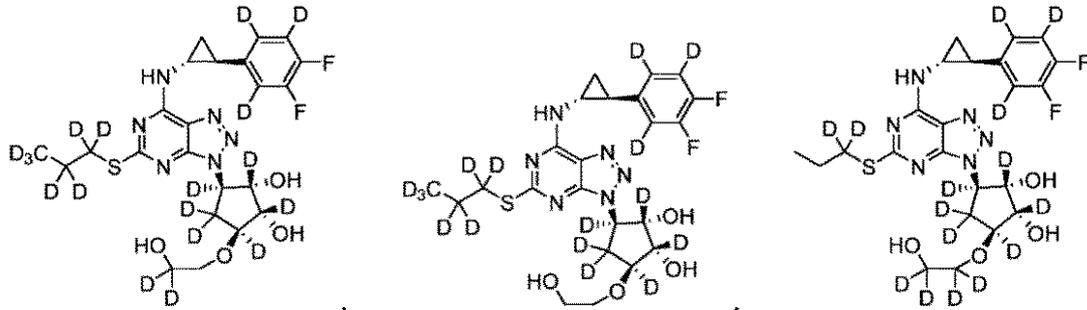


【0279】

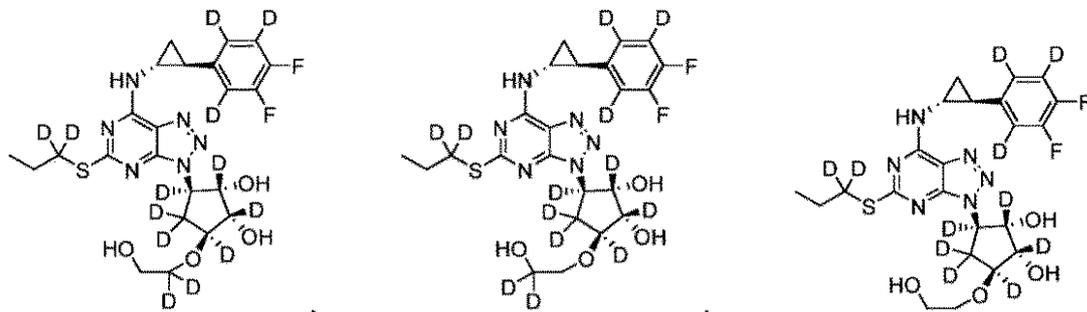
【化 6 0 - 7】



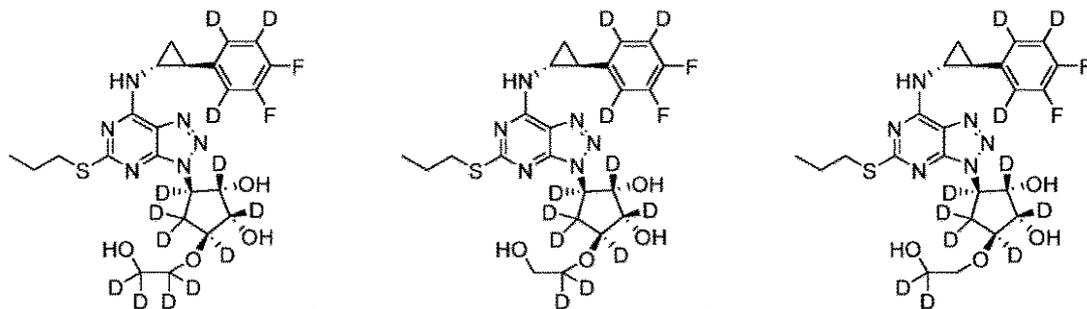
10



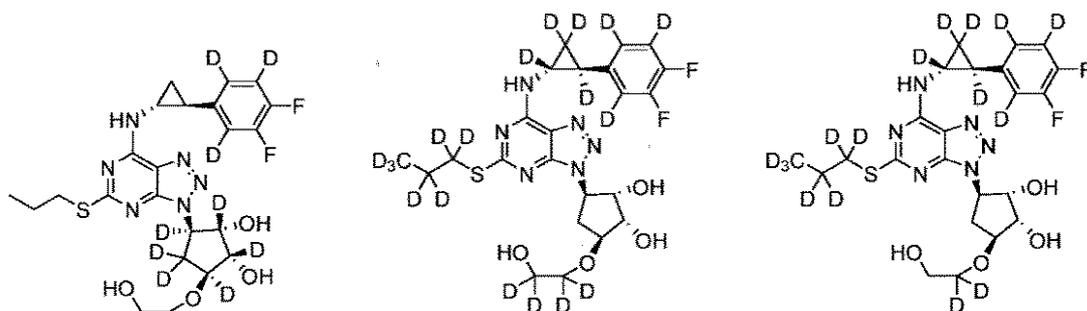
20



30

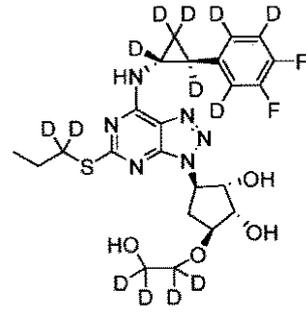
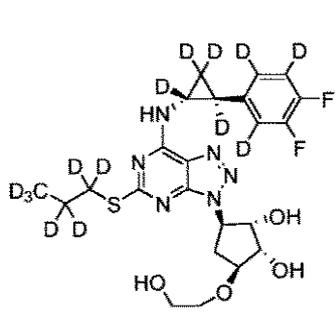
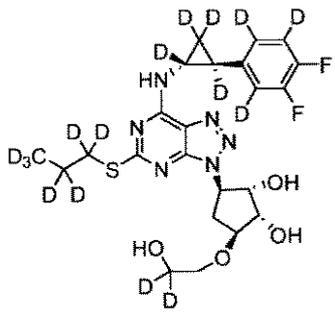


40

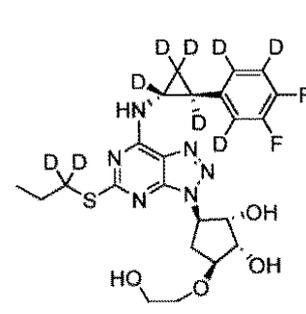
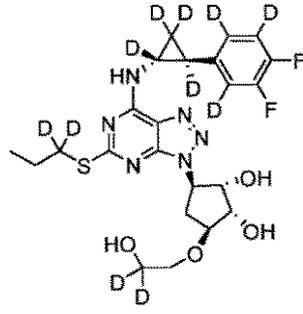
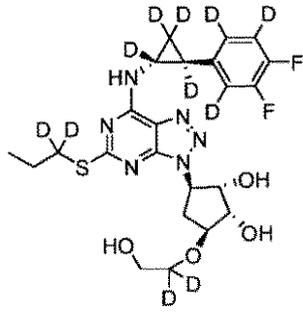


【 0 2 8 0】

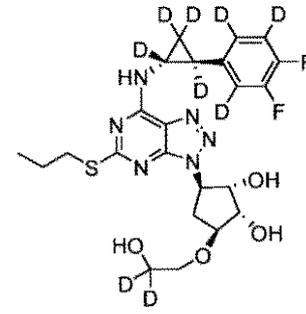
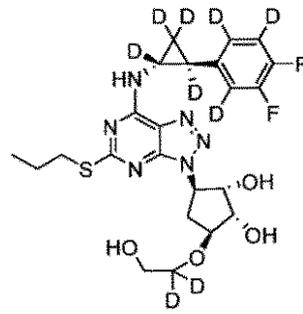
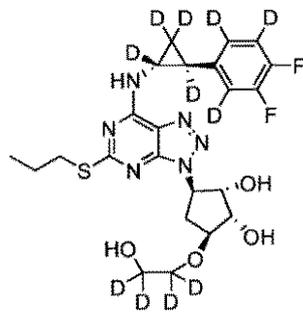
【化60-8】



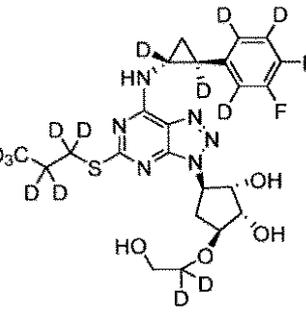
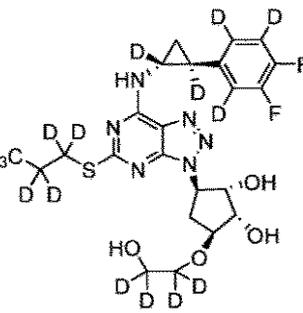
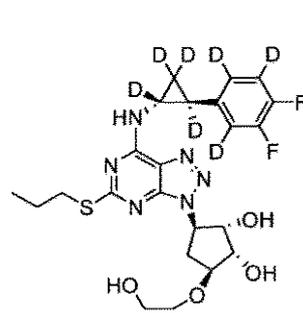
10



20



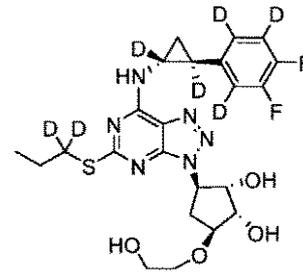
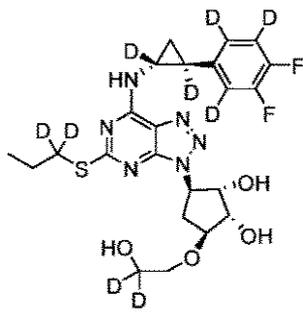
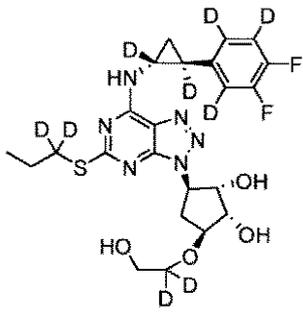
30



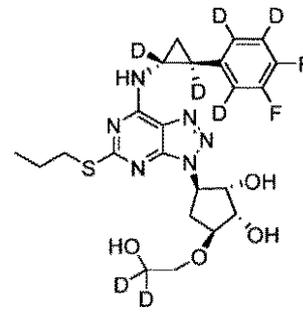
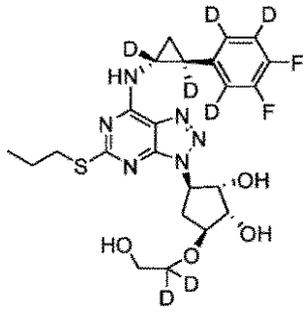
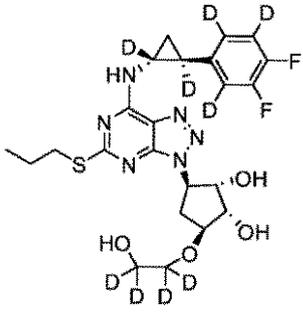
40

【0281】

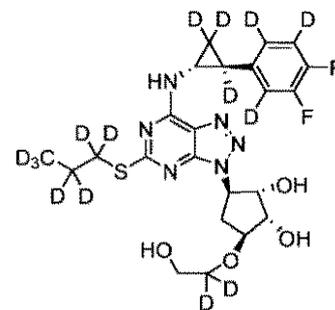
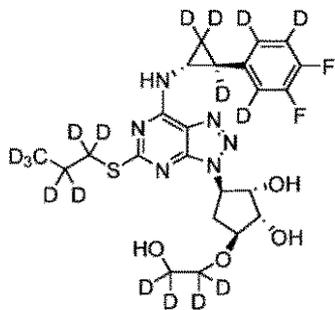
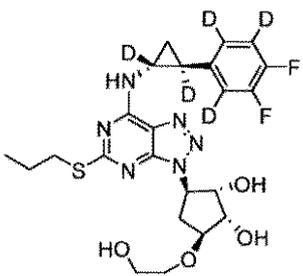
【化60-9】



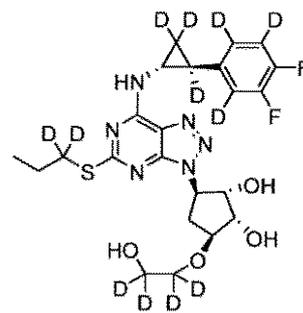
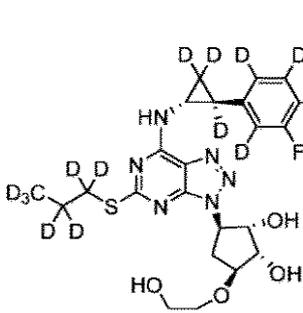
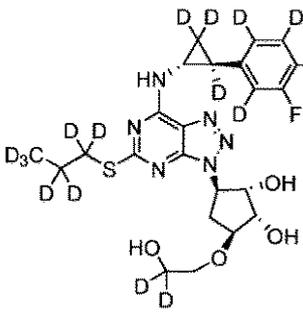
10



20



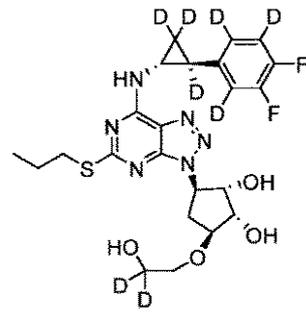
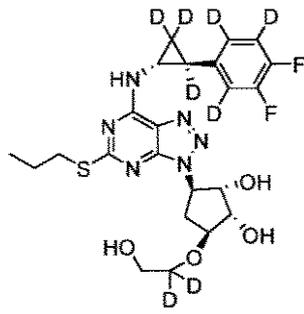
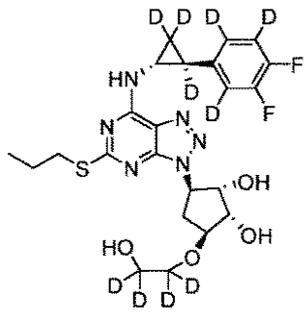
30



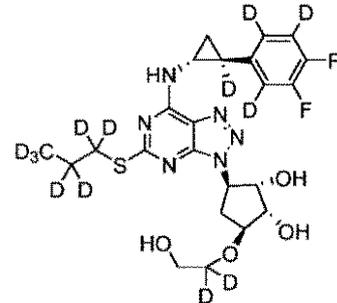
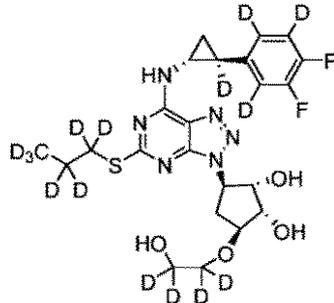
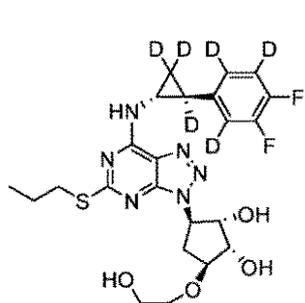
40

【0282】

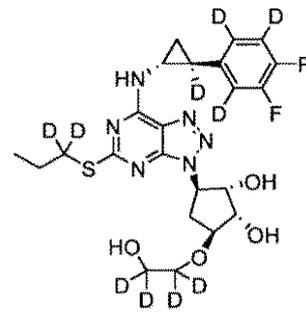
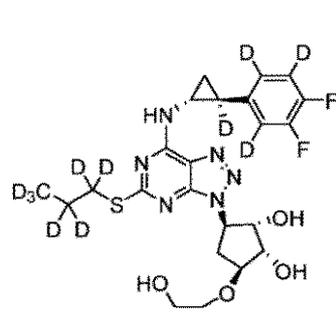
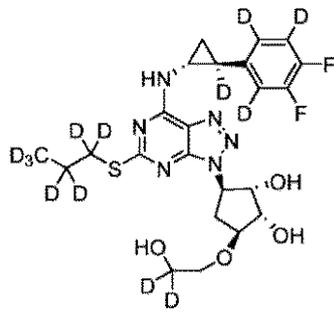
【化60-10】



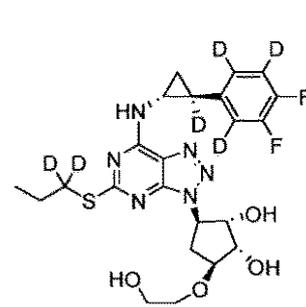
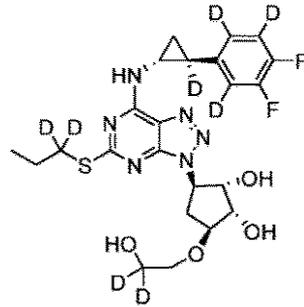
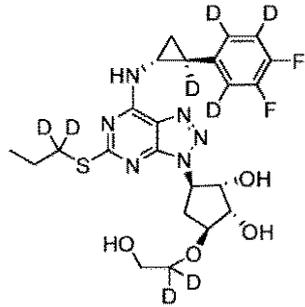
10



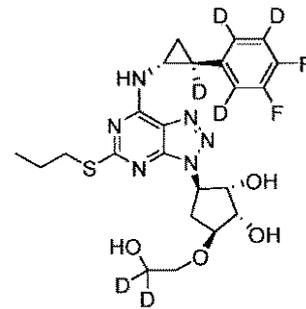
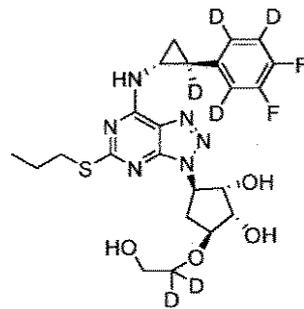
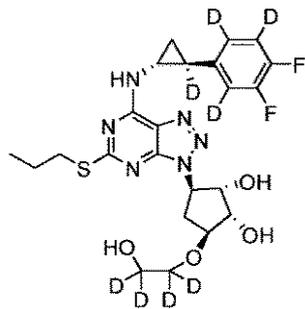
20



30

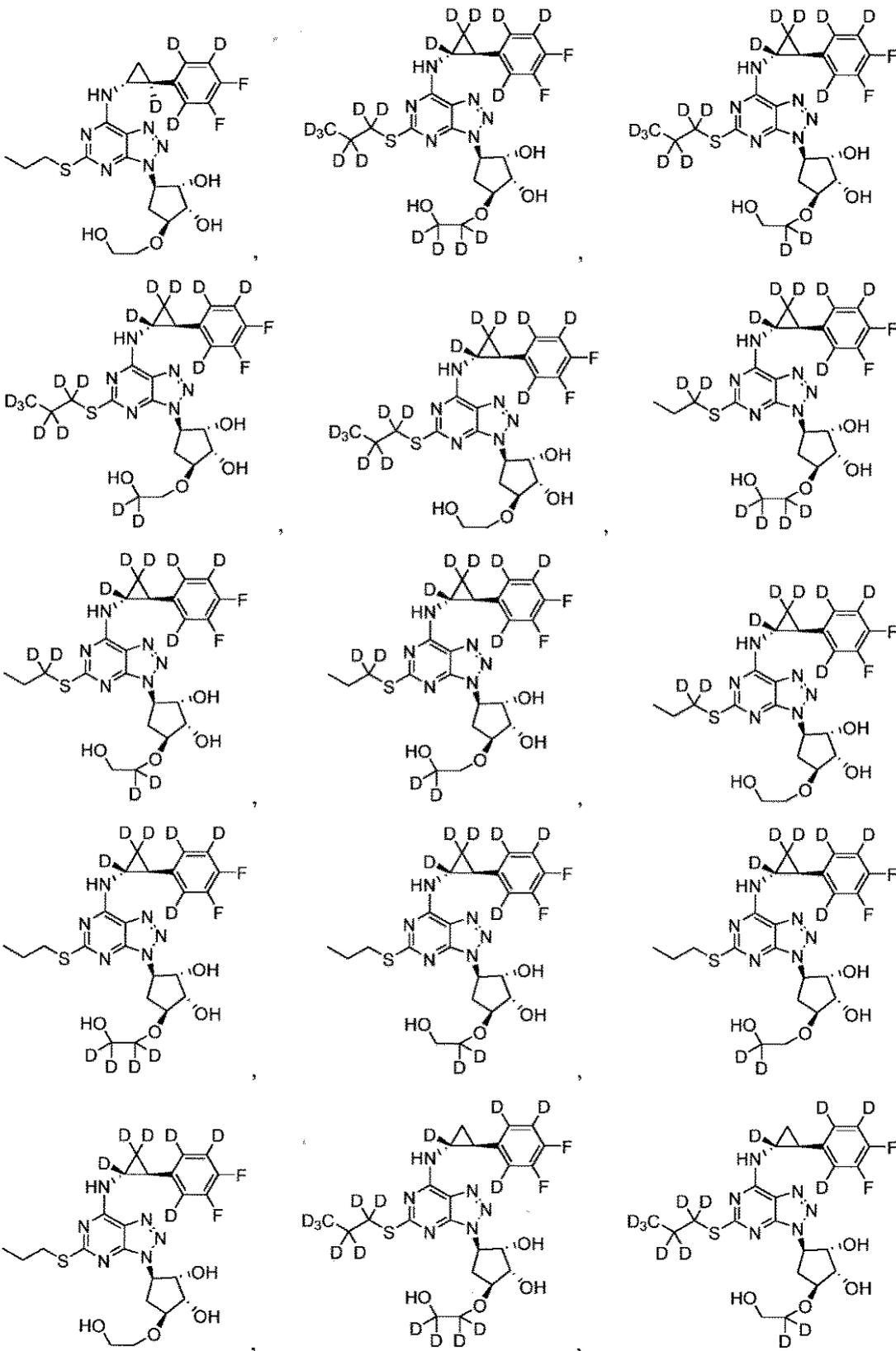


40



【0283】

【化60-11】



10

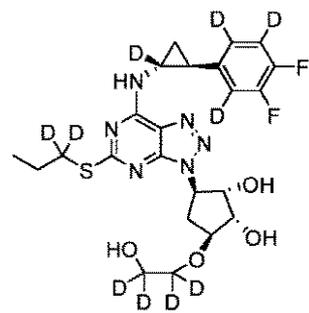
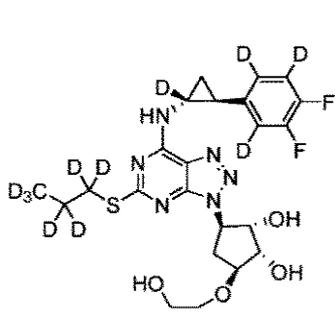
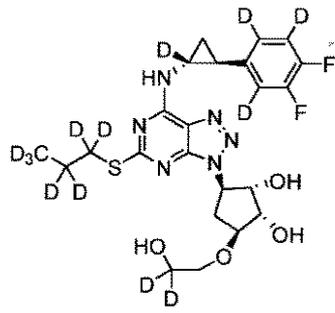
20

30

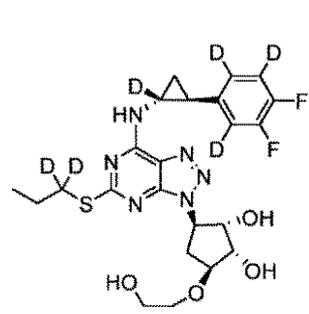
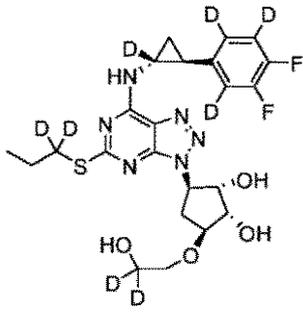
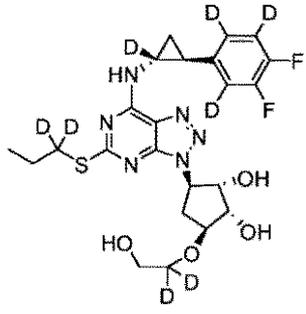
40

【0284】

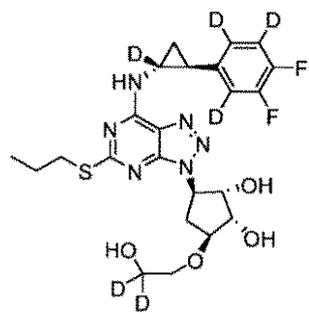
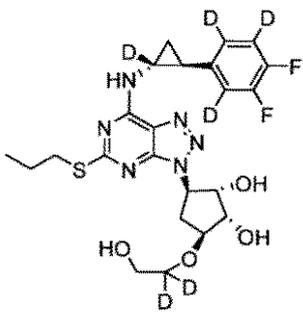
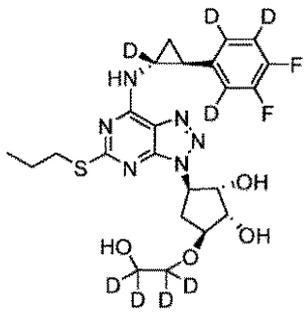
【化60-12】



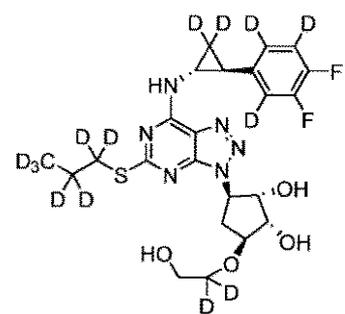
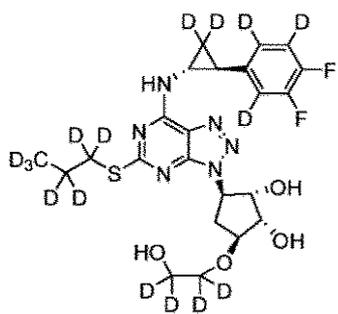
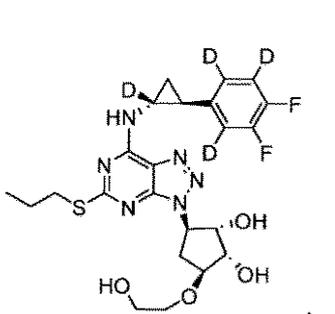
10



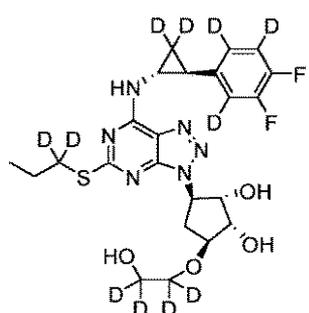
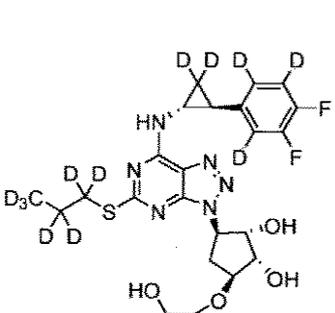
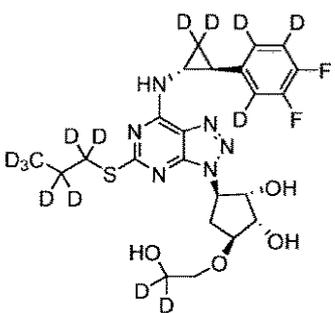
20



30

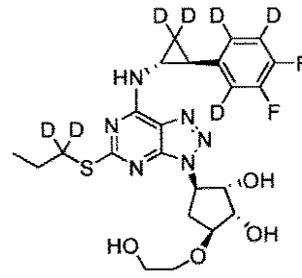
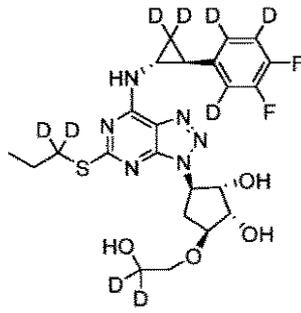
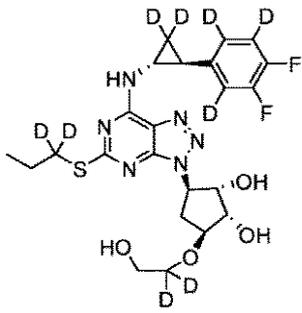


40

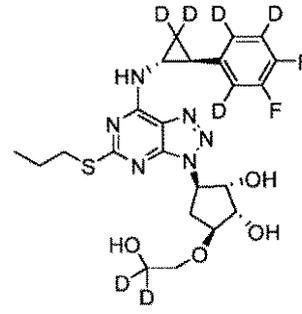
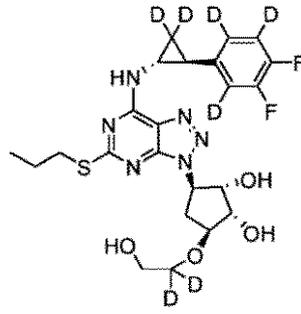
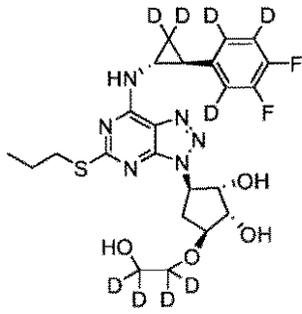


【0285】

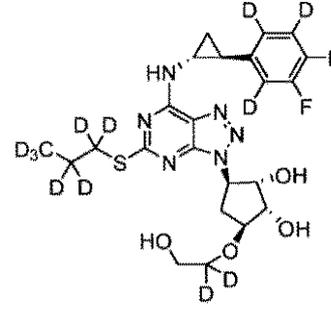
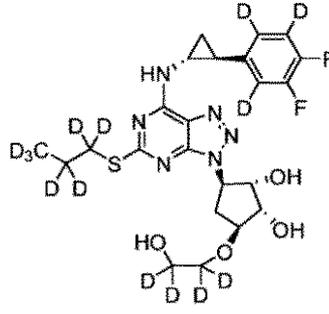
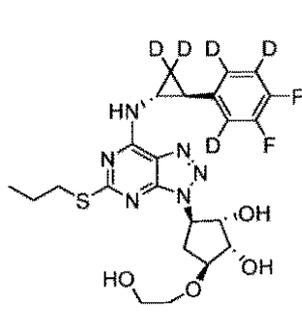
【化60-13】



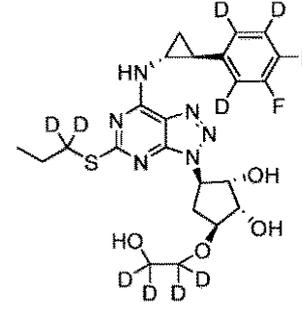
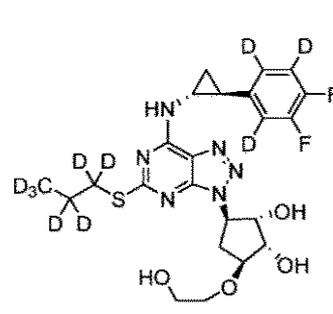
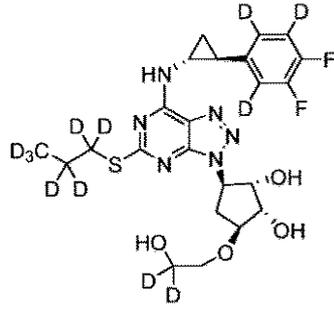
10



20



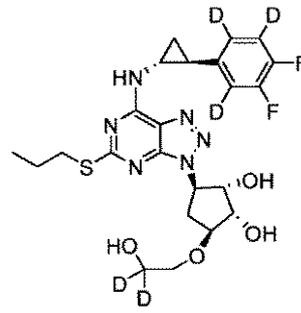
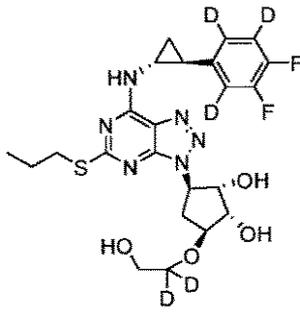
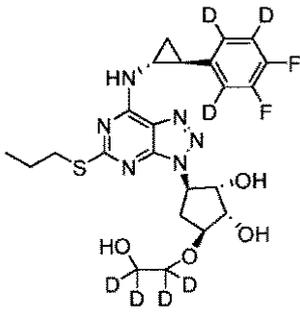
30



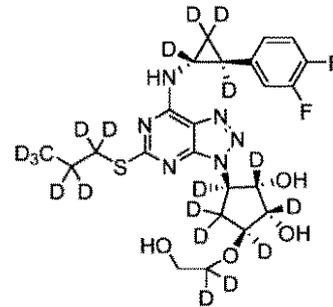
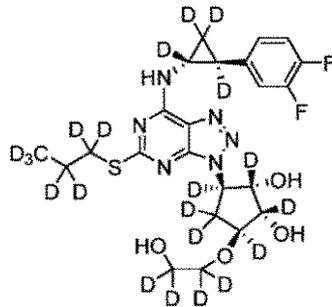
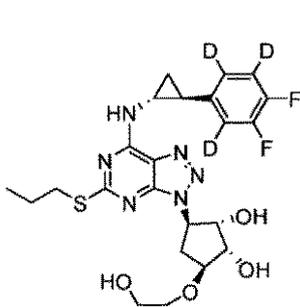
40

【0286】

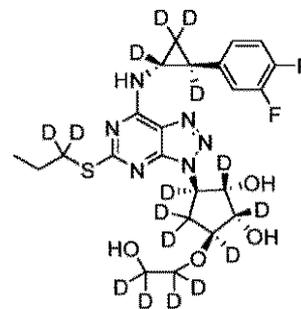
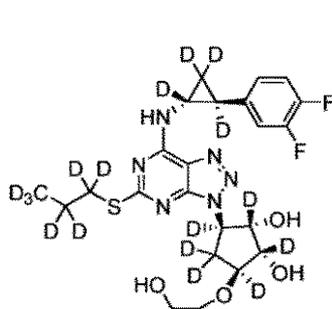
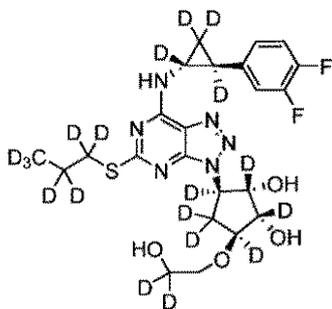
【化60-14】



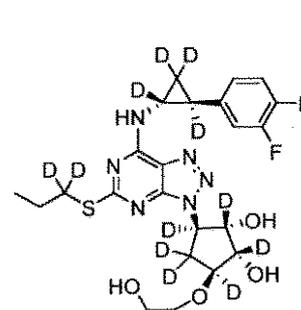
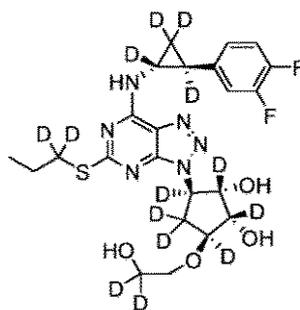
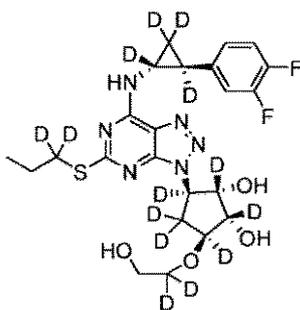
10



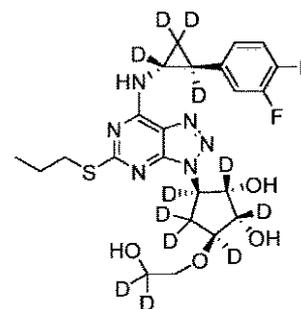
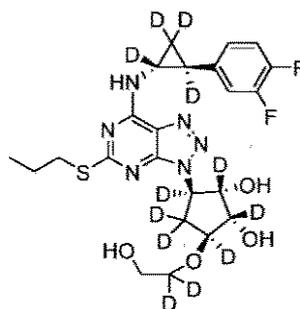
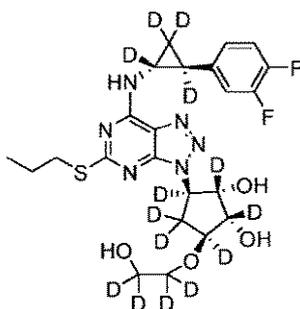
20



30

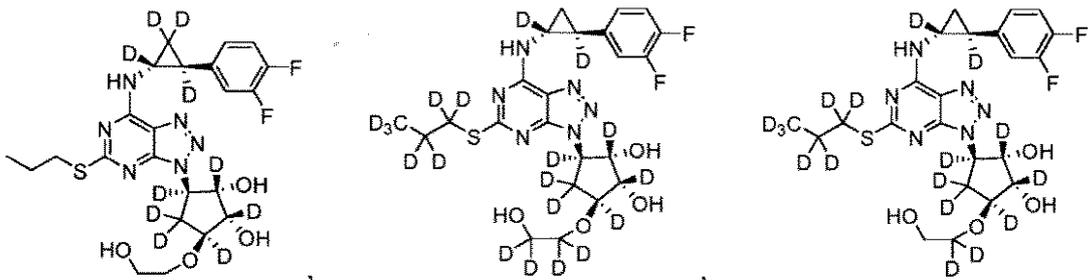


40

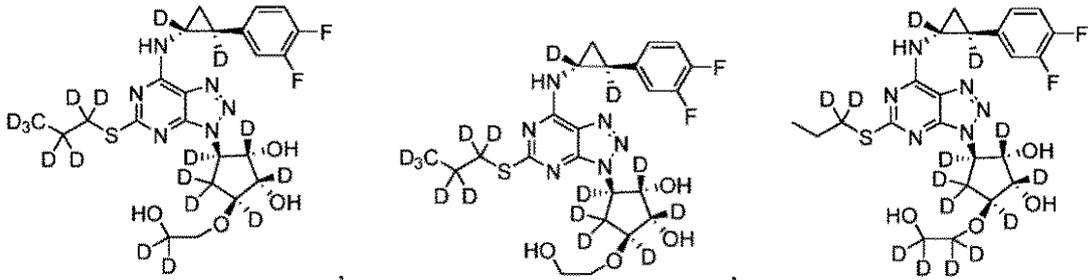


【0287】

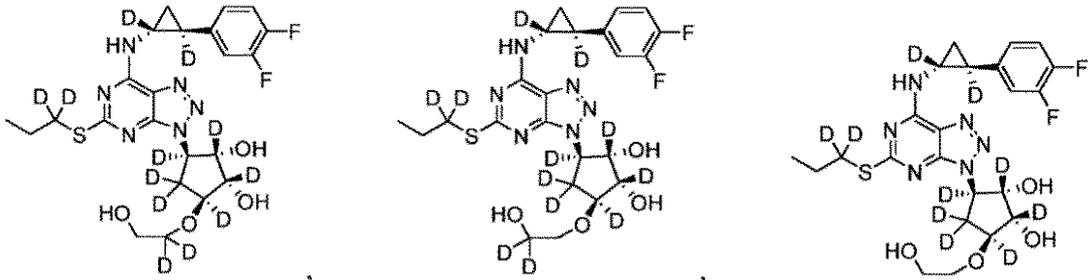
【化60-15】



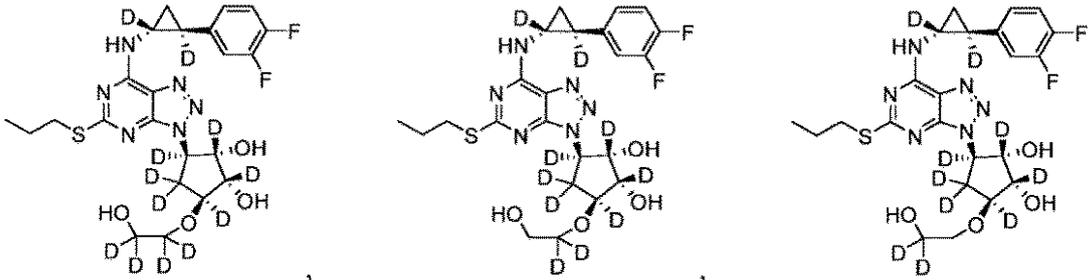
10



20



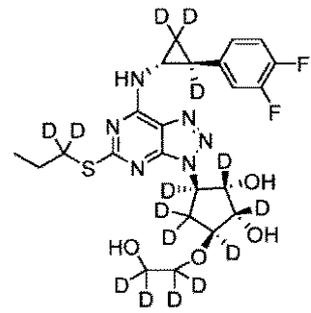
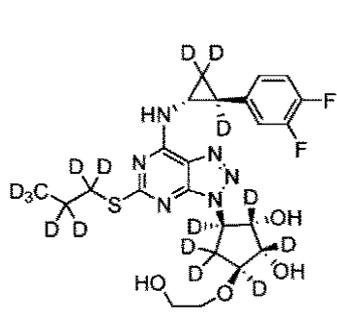
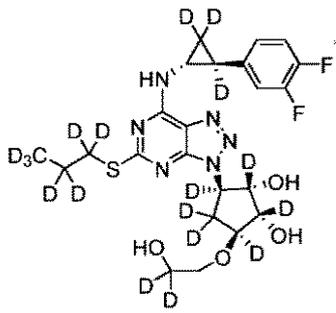
30



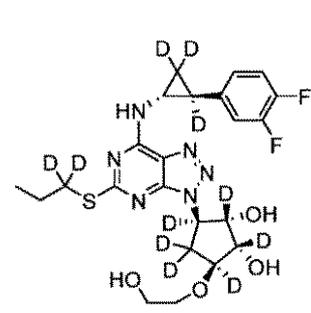
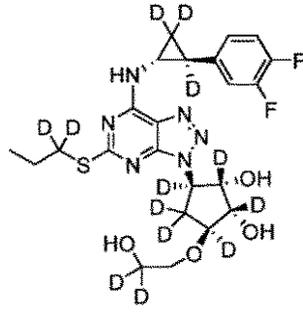
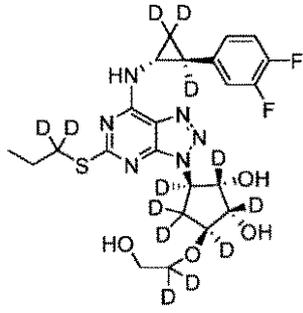
40

【0288】

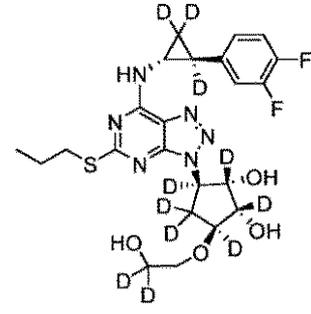
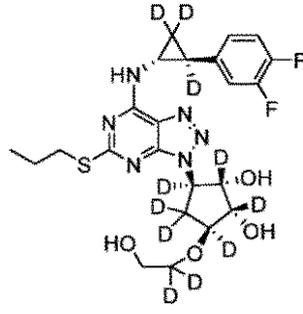
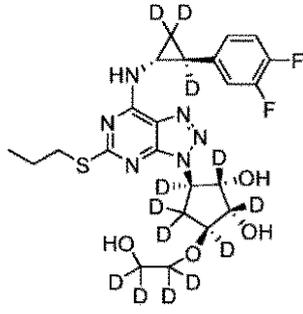
【化60-16】



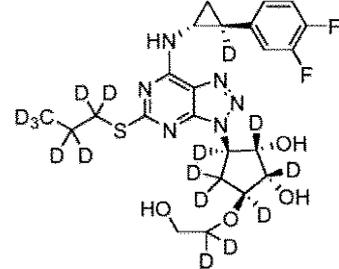
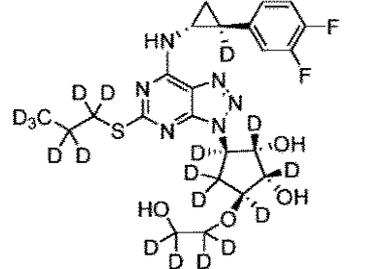
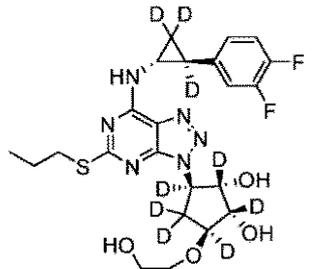
10



20



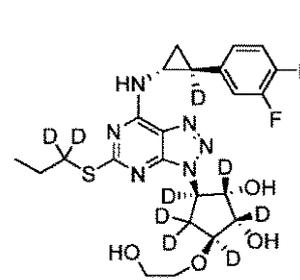
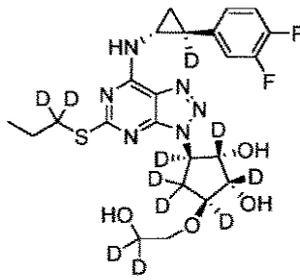
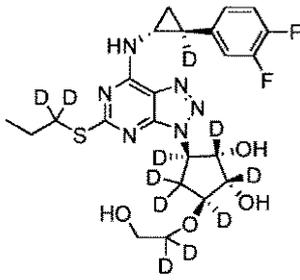
30



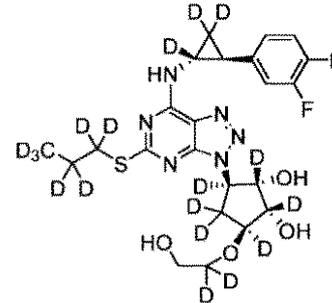
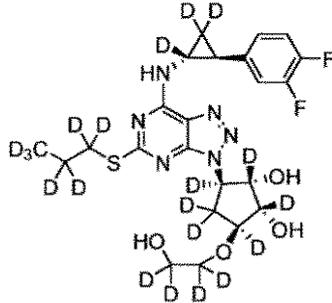
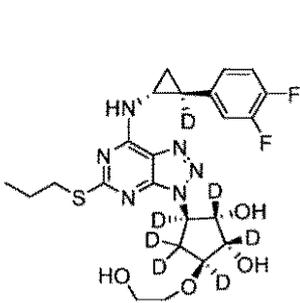
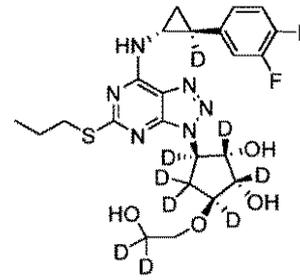
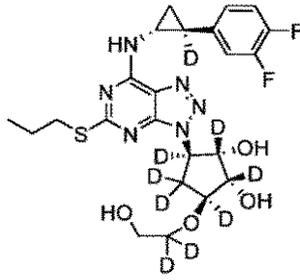
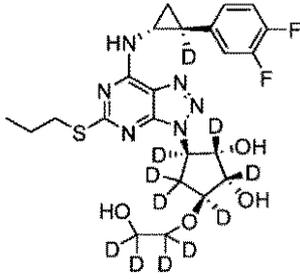
40

【0289】

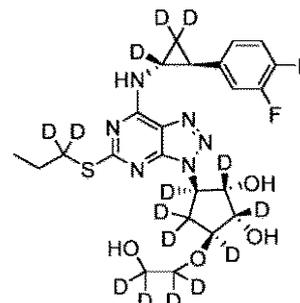
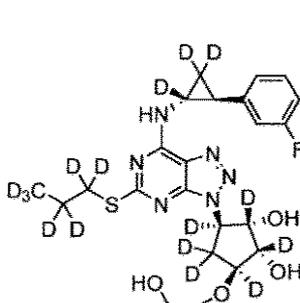
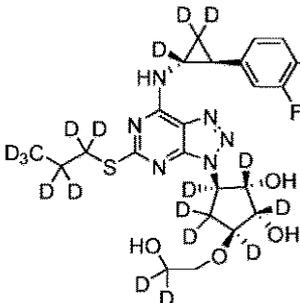
【化60-17】



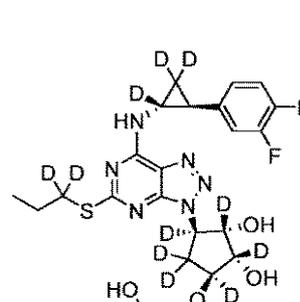
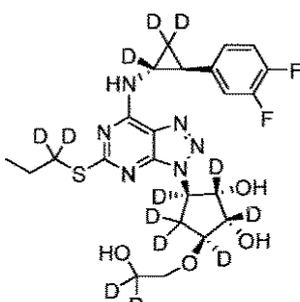
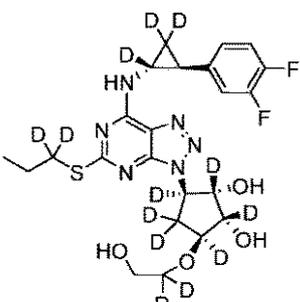
10



20



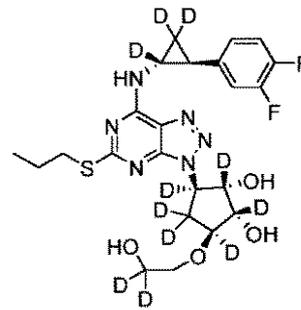
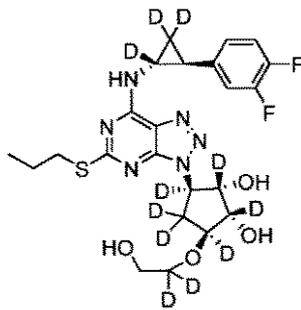
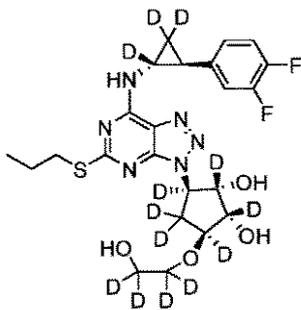
30



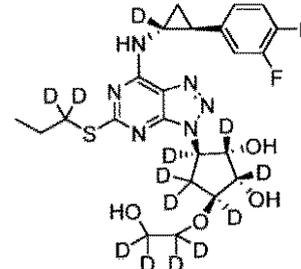
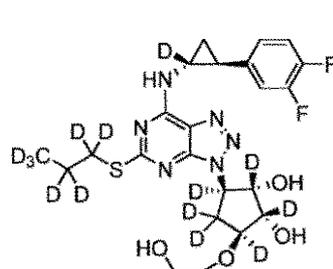
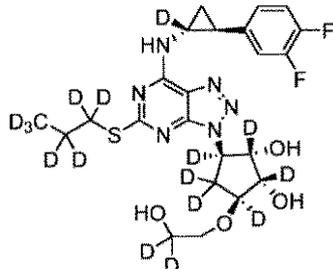
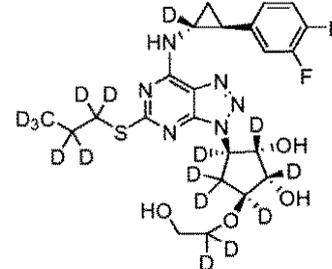
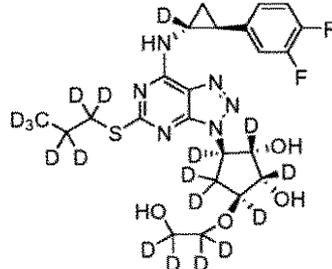
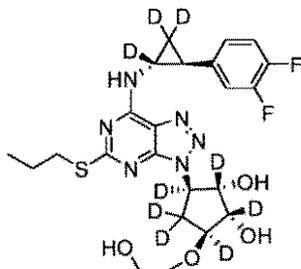
40

【0290】

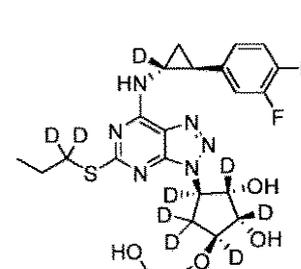
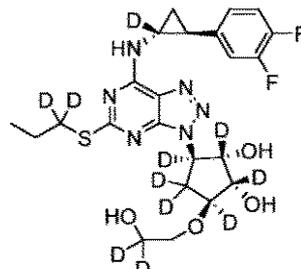
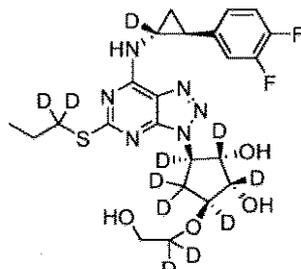
【化60-18】



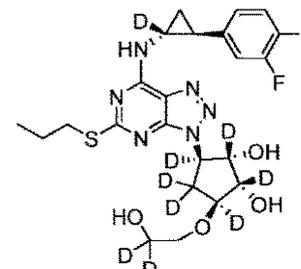
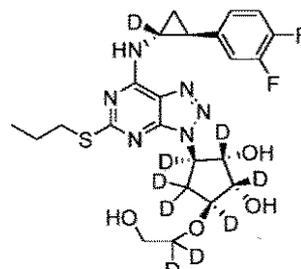
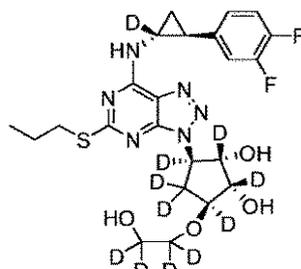
10



20



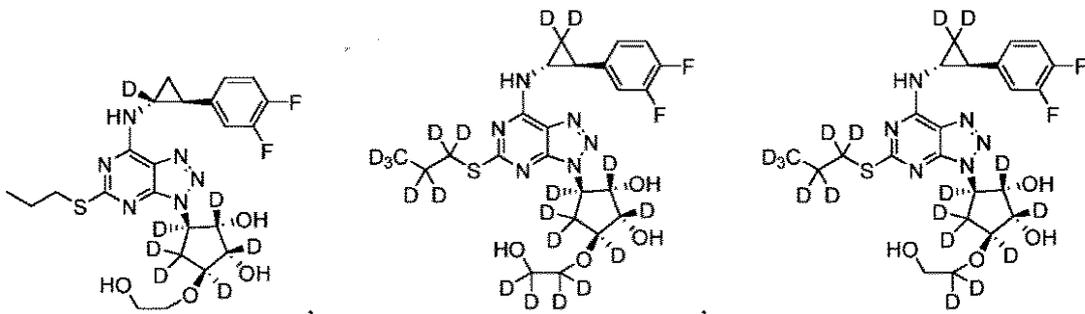
30



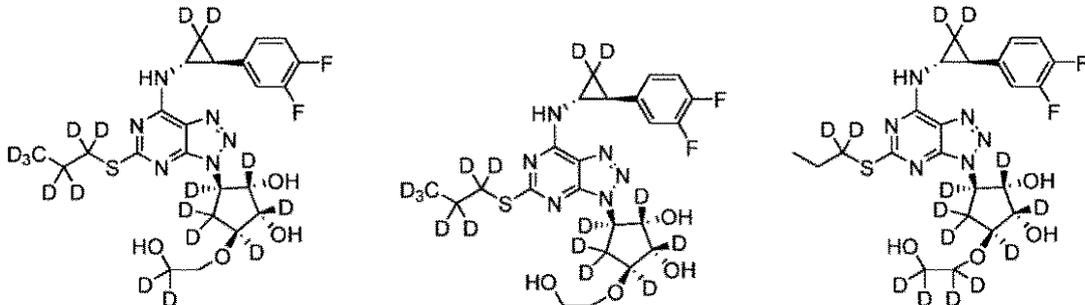
40

【0291】

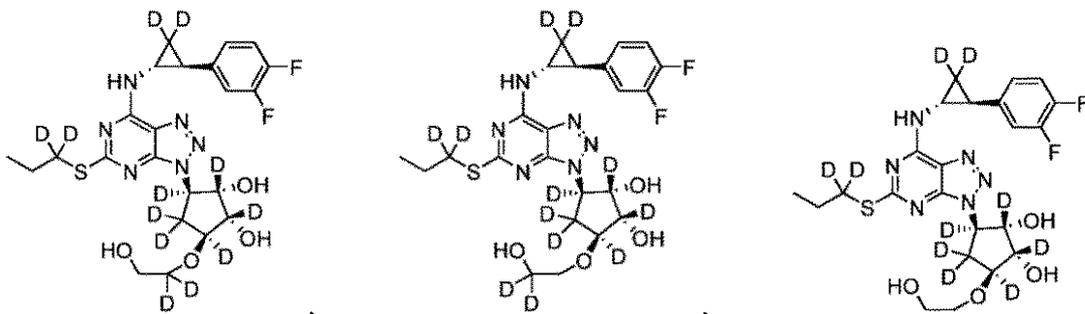
【化60-19】



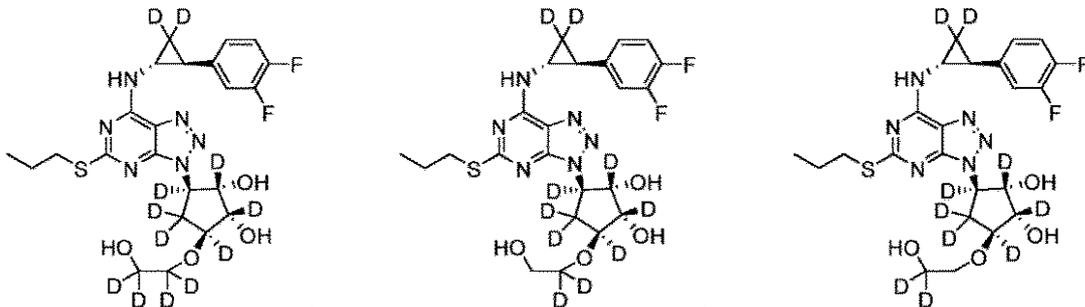
10



20



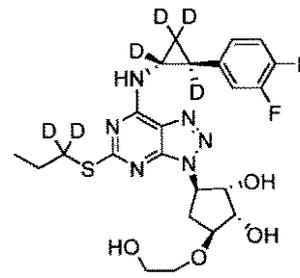
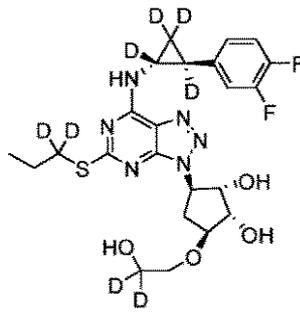
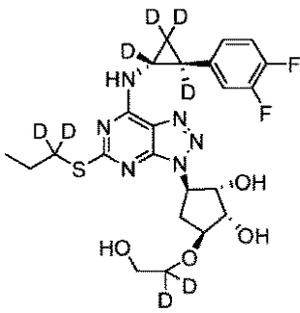
30



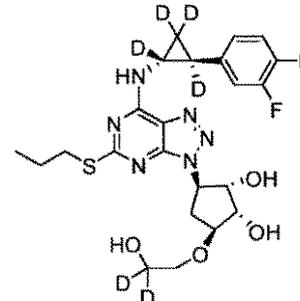
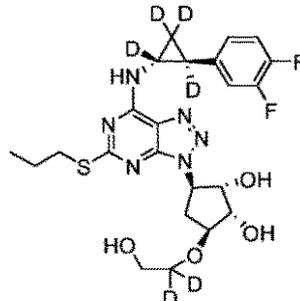
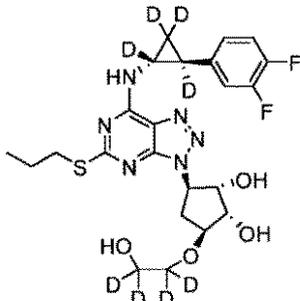
40

【0292】

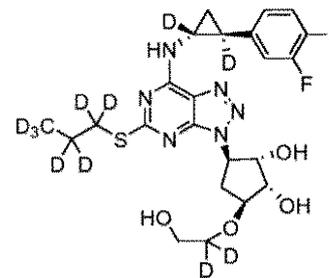
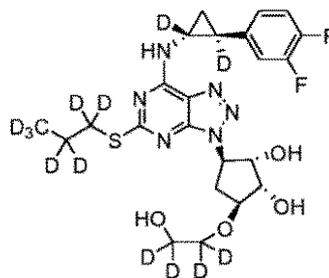
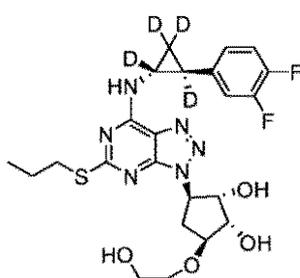
【化60-21】



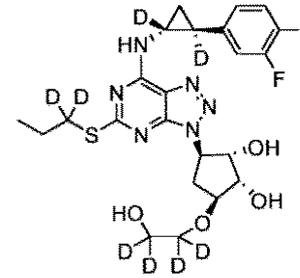
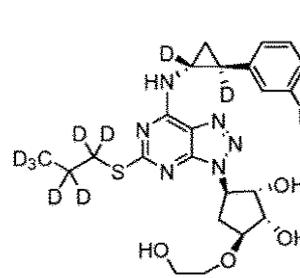
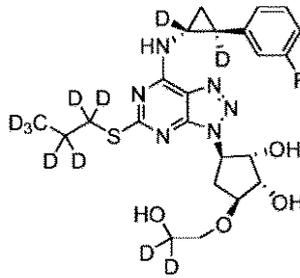
10



20



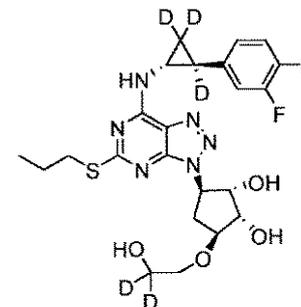
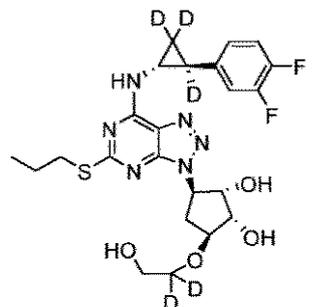
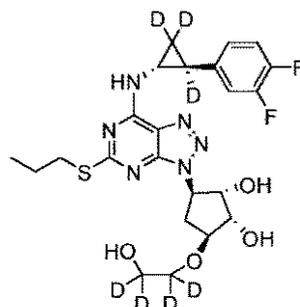
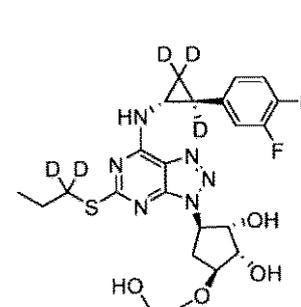
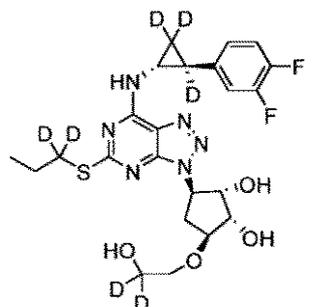
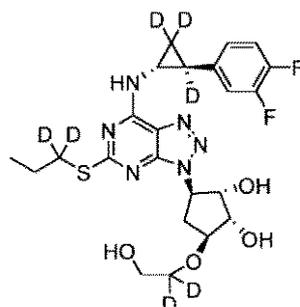
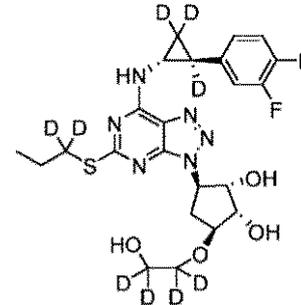
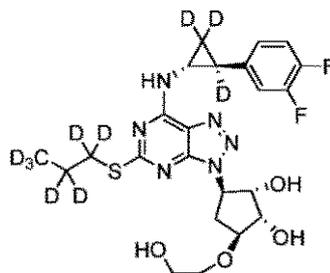
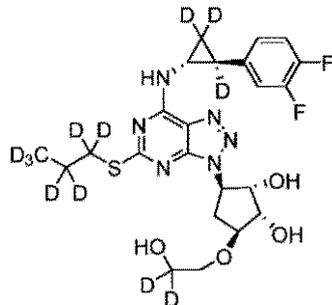
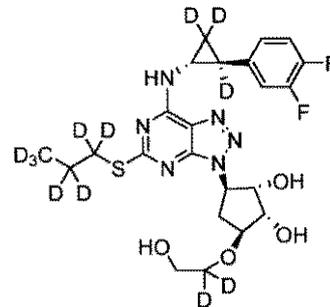
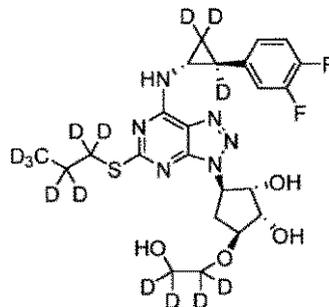
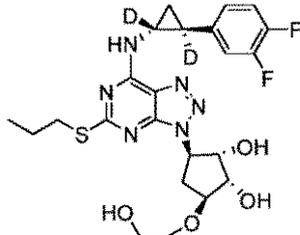
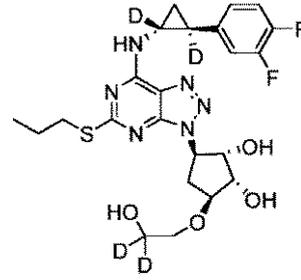
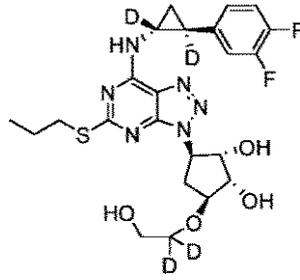
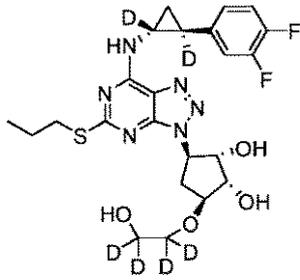
30



40

【0294】

【化60-22】



10

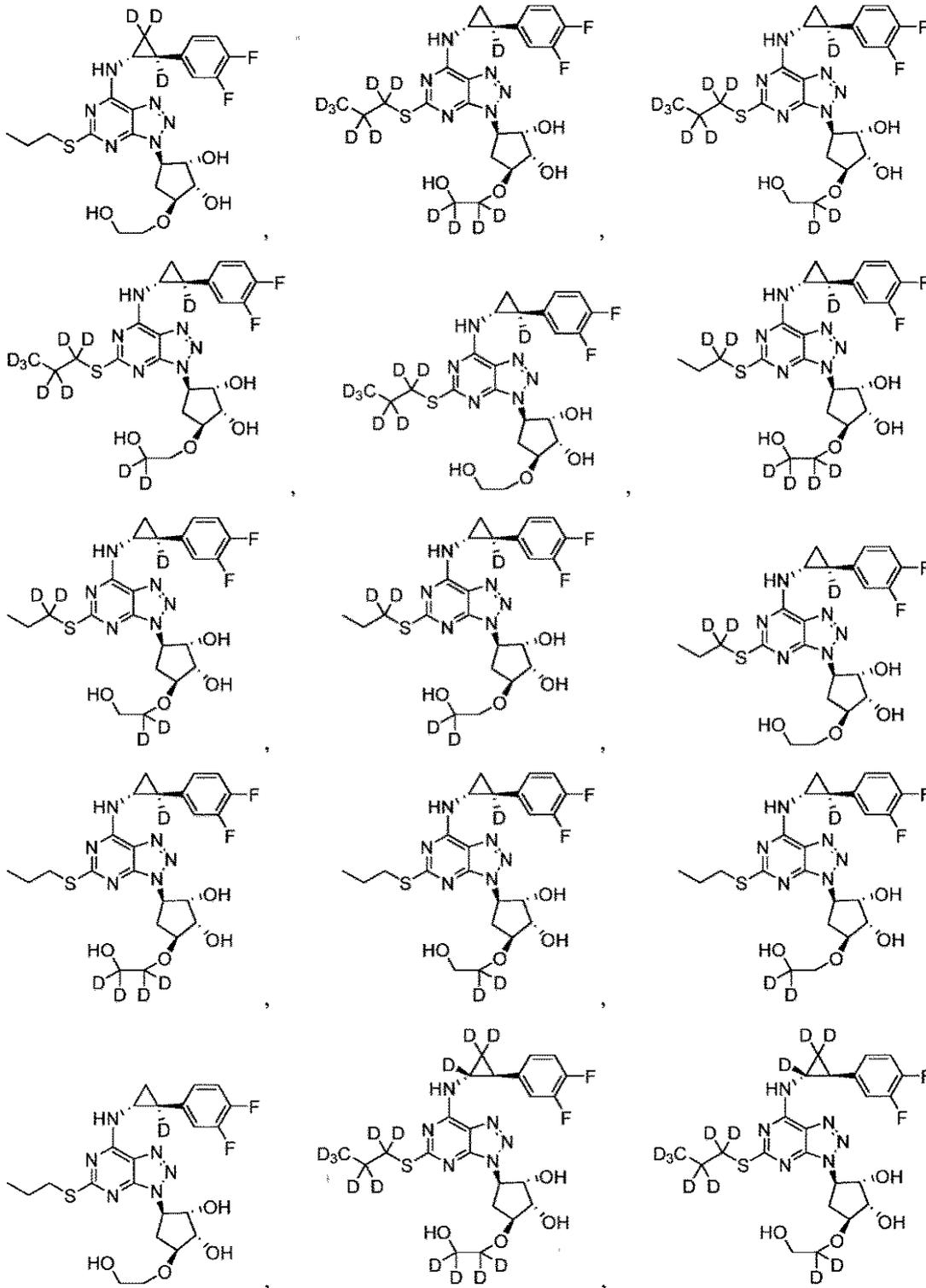
20

30

40

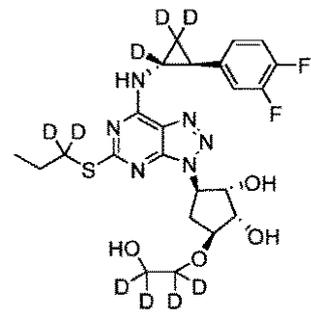
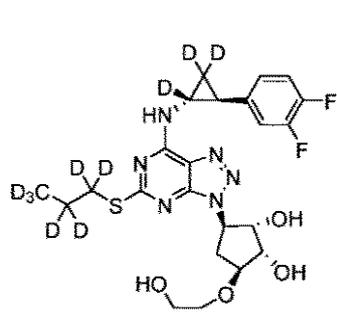
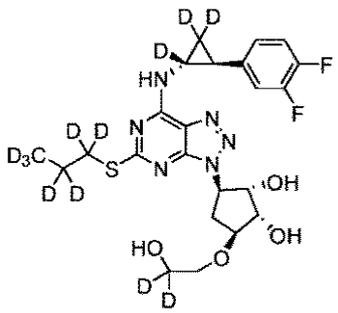
【0295】

【化 6 0 - 2 3】

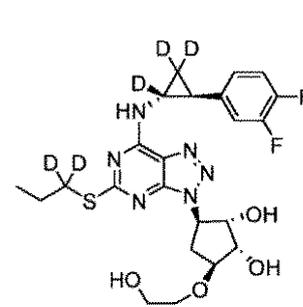
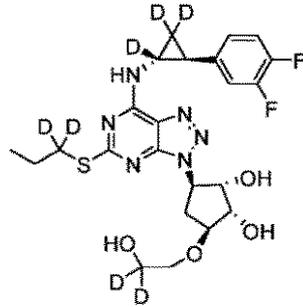
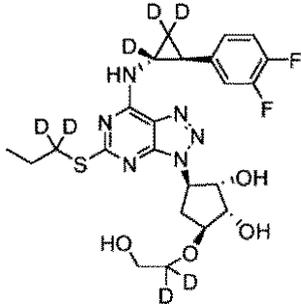


【 0 2 9 6】

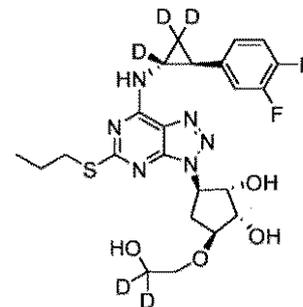
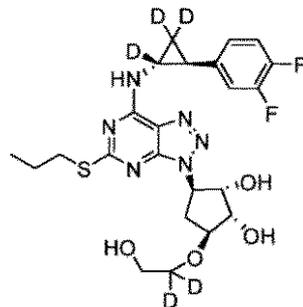
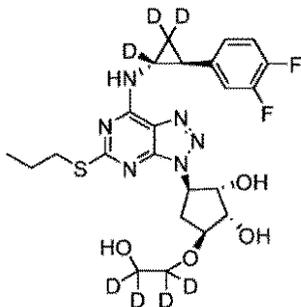
【化60-24】



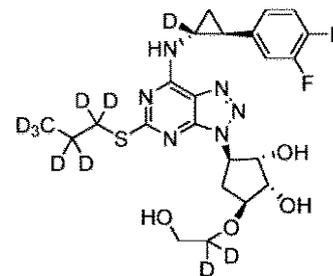
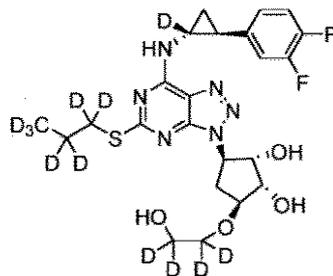
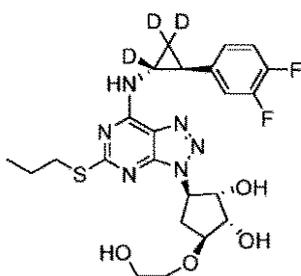
10



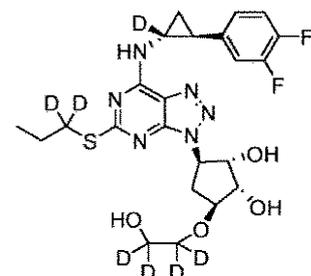
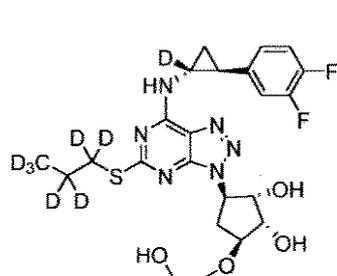
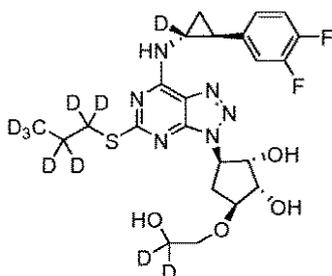
20



30

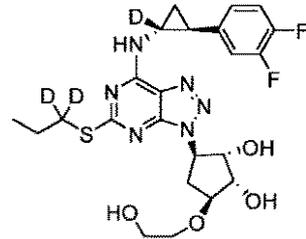
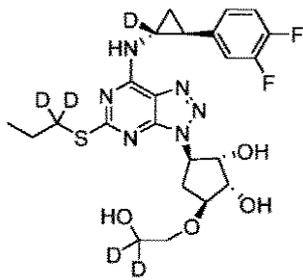
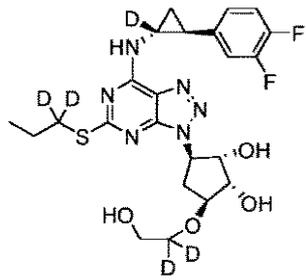


40

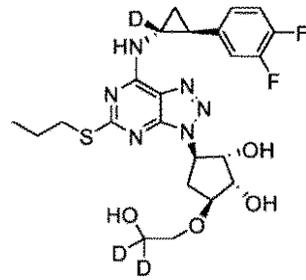
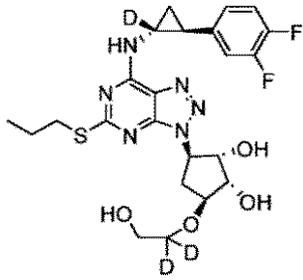
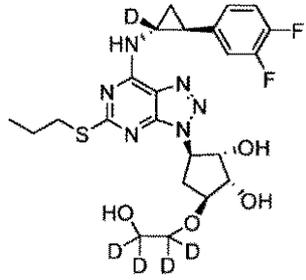


【0297】

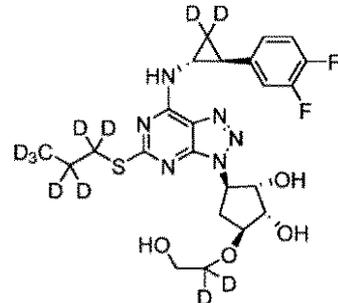
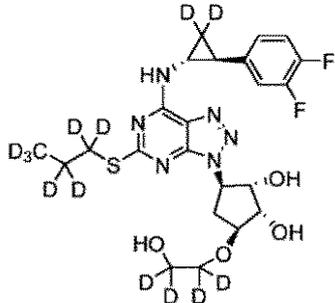
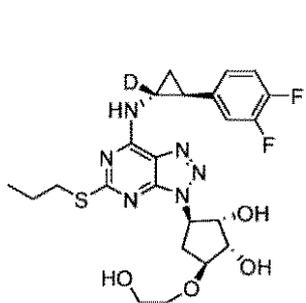
【化60-25】



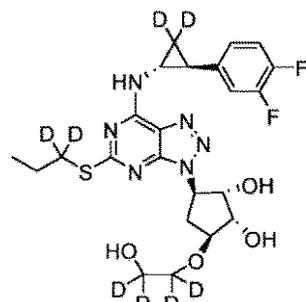
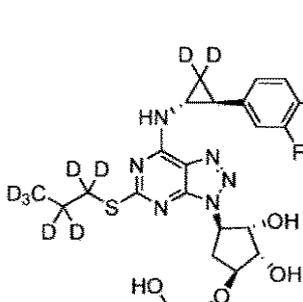
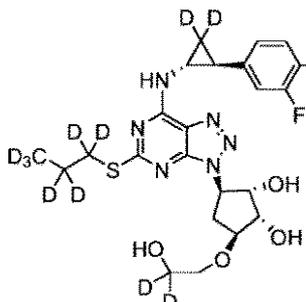
10



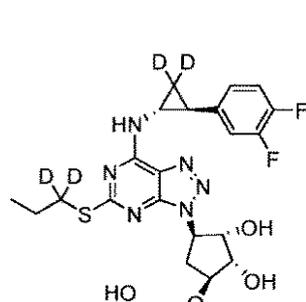
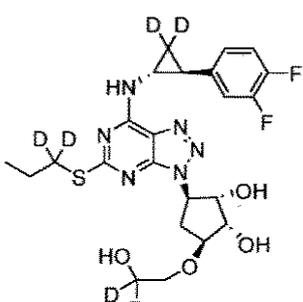
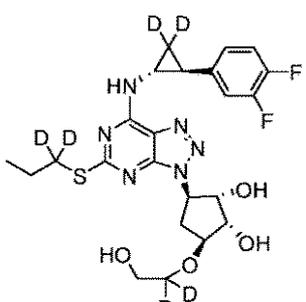
20



30

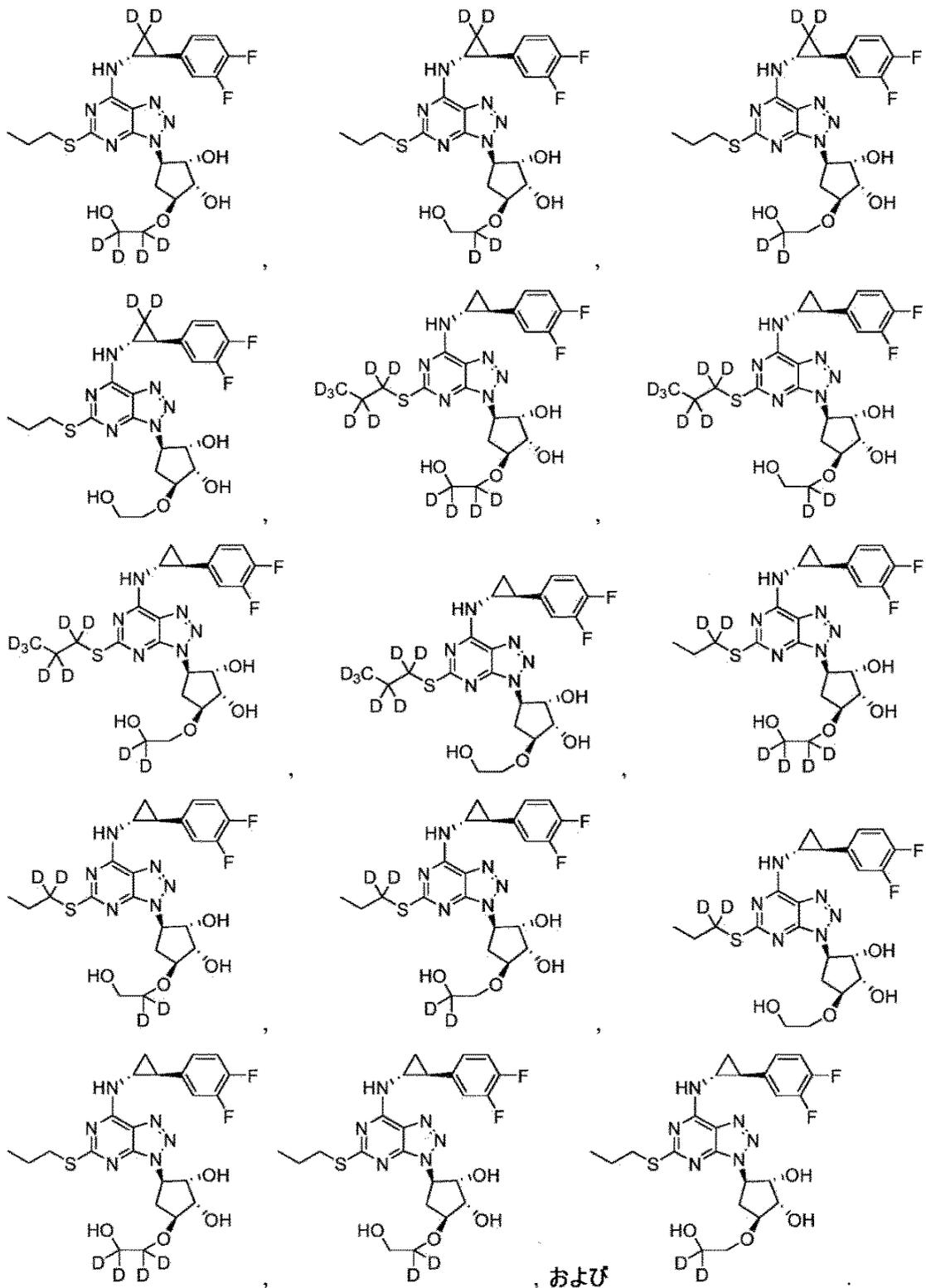


40



【0298】

【化60-26】



【0299】

それらの非同位体的に濃縮されたアナログと比較した、本明細書開示の化合物の代謝特性の変化は、以下のアッセイを使用して示すことができる。まだ作られていない及び/又は試験されていない、上記リスト上の化合物は、これらアッセイの1以上によって同様に示されるような代謝特性を変更すると予想される。

【0300】

生物活性アッセイ

10

20

30

40

50

インビトロの肝臓のミクロソームの安定性アッセイ (Liver Microsomal Stability Assay)

肝臓のミクロソームの安定性アッセイを、2%の炭酸水素ナトリウム (2.2 mMのNADPH、25.6 mMのグルコース6-リン酸、1 mL当たり6ユニットのグルコース6-リン酸デヒドロゲナーゼおよび3.3 mMの塩化マグネシウム) 中で、NADPHジェネレーティングシステムを用いて、1 mL当たり1 mgの肝臓のミクロソームタンパク質で行った。試験化合物を20%のアセトニトリル-水中の溶液 (20 μMの貯蔵溶液) として調製し、アッセイ混合物に加えた (最終のアッセイ濃度1 μM)。アッセイ中のアセトニトリルの最終濃度は<1%であるべきである。反応物を37 °Cでインキュベートした。アリコート (50 μL) を0、15、30、45、および60分の時間で取り出し、氷冷のアセトニトリル (200 μL) で希釈し、反応を止めた。サンプルを12,000 RPMで10分間遠心分離し、タンパク質を沈殿させる。上清を微量遠心機チューブ (microcentrifuge tubes) に移し、試験化合物の分解半減期のLC/MS/MS分析のため保存した。従って、このアッセイで試験された、本明細書開示の特定の同位体的に濃縮された化合物は、非同位体的に濃縮された薬物と比較して、分解半減期の増加を示したことが見出された。実施例1-4の分解半減期 (チカグレロールおよび同位体的に濃縮したチカグレロールアナログ) を、表1に示す。

【0301】

【表1】

インビトロのヒトの肝臓ミクロソームの安定性アッセイの結果

	HLM分解半減期の%増加			
	-30% - 0%	0% - 30%	30% - 100%	>100%
実施例 1	+			
実施例 2	+			
実施例 3	+			
実施例 4		+		

表 1

【0302】

ヒトシトクロームP₄₅₀酵素を使用するインビトロの代謝バキュロウイルス発現系 (カリフォルニア州サンノゼのBD Biosciences) を使用して、シトクロームP₄₅₀酵素を、対応するヒトcDNAから取り出す。1ミリリットル当たり0.8ミリグラムのタンパク質、1.3ミリモラーのNADP⁺、3.3ミリモラーのグルコース-6-リン酸、0.4 U/mLのグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、3.3ミリモラーの塩化マグネシウムおよび0.2ミリモラーの本明細書に開示されるような化合物、100ミリモラーのリン酸カリウム (pH 7.4) 中の対応する非同位体的に濃縮された化合物または標準あるいは対照を含む、0.25ミリリットルの反応混合物を37 °Cで20分間インキュベートする。インキュベーションの後、適切な溶媒 (例えばアセトニトリル、20%のトリクロロ酢酸、94%のアセトニトリル/6%の氷酢酸、70%の過塩素酸、94%のアセトニトリル/6%の氷酢酸) の追加により、反応を止め、3分間遠心分離する (10,000 g)。上清をHPLC/MS/MSによって分析する。

【0303】

【表 2】

シトクローム P ₄₅₀	標準
CYP1A2	フェナセチン
CYP2A6	クマリン
CYP2B6	[¹³ C]-(<i>S</i>)-メフェニトイン
CYP2C8	パクリタキセル
CYP2C9	ジクロフェナク
CYP2C19	[¹³ C]-(<i>S</i>)-メフェニトイン
CYP2D6	(+/-)-ブフラロール
CYP2E1	クロルゾキサゾン
CYP3A4	テストステロン
CYP4A	[¹³ C]-ラウリン酸

10

20

【0304】

モノアミノオキシダーゼA阻害および酸化転換 (Oxidative Turnover)

その手順を、「Weyler et al., Journal of Biological Chemistry 1985, 260, 13199 - 13207」によって記載された方法を使用して行ない、この文献はその全体における引用により本明細書に組み込まれる。モノアミノオキシダーゼA活性を、4 - ヒドロキシキノリンの形成を伴うキヌラミンの酸化にて、314 nmでの吸収の増加を監視することにより、分光測光法で測定する。pH7.2であり、1 mMのキヌラミンに加えて0.2%のトリトンX-100 (モノアミノオキシダーゼアッセイバッファ) を含む50 mMのリン酸ナトリウムバッファ、および1 mLの全容量中の酵素の所望量において、30 で、測定を実行する。

30

【0305】

モノアミノオキシダーゼB阻害および酸化転換

その手順を、「Uebelhack et al., Pharmacopsychiatry 1998, 31(5), 187 - 192」によって記載された方法を使用して行ない、この文献はその全体における引用により本明細書に組み込まれる。

【0306】

血小板凝集の阻害

その手順を、「Husted et al., Eur. Heart J. 2006, 27(9), 1038 - 1047」によって記載された方法を使用して行ない、この文献はその全体における引用により本明細書に組み込まれる。

40

【0307】

薬物動態学の測定、およびチカグレロールの安全性

その手順を、「Husted et al., European Heart Journal 2006, 27(9), 1038 - 1047」によって記載された方法を使用して行ない、この文献はその全体における引用により本明細書に組み込まれる。

【0308】

ヒトのチカグレロールおよびチカグレロール代謝物の検出

50

その手順を、「Butler, et al., Drug Metab Rev 2008, 40 (Suppl. 3): Abst 280」によって記載された方法を使用して行ない、この文献はその全体における引用により本明細書に組み込まれる。

【0309】

出血時間

その手順を、「Butler, et al., Drug Metab Rev 2008, 40 (Suppl. 3): Abst 280」によって記載された方法を使用して行ない、この文献はその全体における引用により本明細書に組み込まれる。

【0310】

血小板凝集の阻害

その手順を、WO2000034283に記載されるように行ない、この文献はその全体における引用により本明細書に組み込まれる。

10

【0311】

血小板凝集の阻害

その手順を、WO199905142に記載されるように行ない、この文献はその全体における引用により本明細書に組み込まれる。

【0312】

前述の記載から、当業者はこの発明の本質的な特質を確認することができ、その精神及び範囲から逸脱することなく、様々な使用法及び状況に本発明を適応させるため、本発明の様々な変更及び修正を行うことができる。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 9/06 (2006.01)		A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 3/14 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K 31/519 (2006.01)		A 6 1 K 45/00
C 0 7 B 59/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/06
		A 6 1 P 3/14
		A 6 1 K 31/519
		C 0 7 B 59/00

(72)発明者 ツァング, チェングツイ
 アメリカ合衆国 9 2 1 8 0 カリフォルニア州 ヴィスタ スイート・シー リバティール・ウェ
 イ 1 2 6 1

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 特表2002-531567(JP, A)
 特表平09-510717(JP, A)
 国際公開第2008/122020(WO, A1)
 OWEN, R.T. et al, AZD6140, Drugs Future, 2007年10月, Vol.32, No.10, p.845-853
 TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, 1984年, V5, P524-527

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D
 A 6 1 K
 A 6 1 P
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)