

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-526863

(P2008-526863A)

(43) 公表日 平成20年7月24日(2008.7.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 401/06 (2006.01)</b>	C07D 401/06	4C063
<b>C07D 401/14 (2006.01)</b>	C07D 401/14 CSP	4C086
<b>A61K 31/506 (2006.01)</b>	A61K 31/506	4H006
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A61P 43/00 111	
<b>A61P 31/18 (2006.01)</b>	A61P 31/18	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-550449 (P2007-550449)	(71) 出願人	596129215 シェーリング コーポレイション Schering Corporation
(86) (22) 出願日	平成18年1月5日 (2006.1.5)		
(85) 翻訳文提出日	平成19年7月30日 (2007.7.30)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/000262		
(87) 国際公開番号	W02006/074270		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07 033-0530, ケニルワース, ギャロ ッピング ヒル ロード 2000
(87) 国際公開日	平成18年7月13日 (2006.7.13)		
(31) 優先権主張番号	60/641, 900	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成17年1月6日 (2005.1.6)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CC5R受容体アンタゴニストの合成

## (57) 【要約】

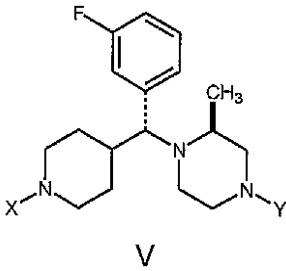
本発明は、4 - [ 4 - [ ( R ) - [ 1 - ( シクロプロピルスルホニル ) - 4 - ピペリジニル ] ( 3 - フルオロフェニル ) メチル ] 3 ( S ) - メチル - 1 - ピペラジニル ] - 1 [ ( 4 , 6 - ジメチル - 5 - ピリミジニル ) カルボニル ] - 4 - メチルピペリジンおよび、新規の経路により容易に利用可能な出発物質からの中間生成物質に関する。本発明は、CCR5受容体のアンタゴニストの重要性の観点において、そのようなアンタゴニストを作る新しい、新規の方法を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 V :

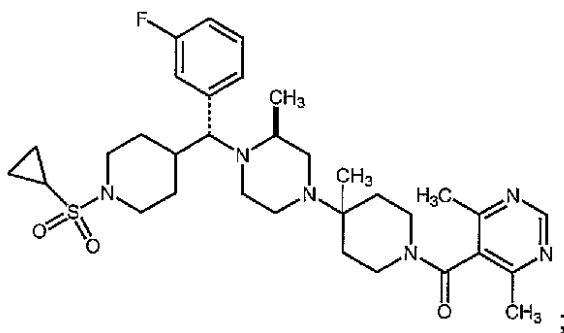
## 【化 2】



10

の化合物から式 ( I )

## 【化 1】

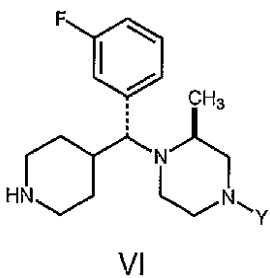


20

の化合物を調製するプロセスであって（ここで、XおよびYは適切な保護部分である）；  
ここで、該プロセスが

( a ) 式 V I :

## 【化 3】

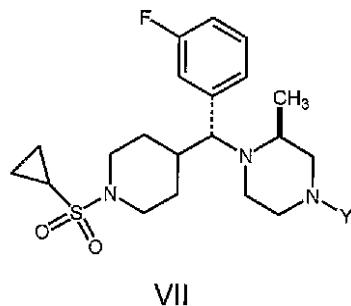


30

の化合物を生成させるため、式 V の化合物の X 保護基を選択的に除去する工程；

( b ) 式 V I I :

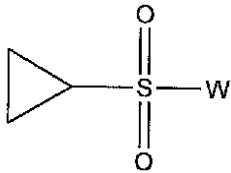
## 【化 5】



40

の化合物を形成させるために、シクロプロピルスルホニル部分（ここで、Wは第一の脱離基である）

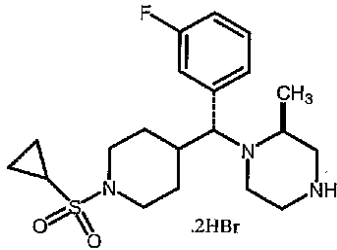
## 【化 4】



を用いて、式 V I の化合物をスルホン化する工程；

( c ) 二臭化水素塩、式 V I I I ；

## 【化 6】

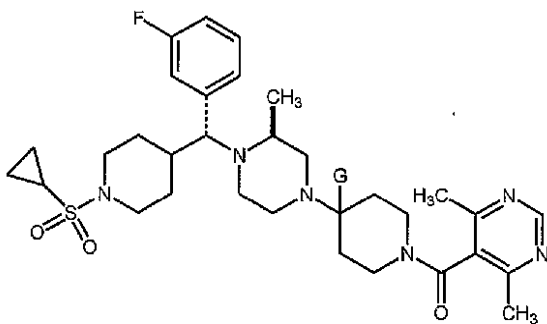


VIII

を生成させるため、Y 保護基を式 V I I の化合物から除去し、そして臭化水素と反応させる工程；

( d ) 式 I X ；

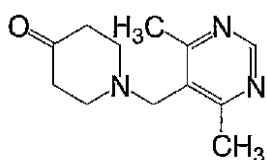
## 【化 8】



IX

の化合物を形成させるために、式 V I I I の化合物を、( i ) G が CN、Z、アルキルスルホネート、OCOCZ<sub>3</sub> およびベンゾトリアゾリルからなる(ここで、Z はハロゲンである)群より選択される第二の脱離基である、脱離基 G を含む物質、ならびに( i i ) 式 V I I I a ；

## 【化 7】



式 VIIIa

の化合物と反応させる工程；および

( e ) 式 I X の化合物を、適切な溶媒中のグリニャール試薬と反応させ、次に後処理をし、式 I の化合物を得る工程；

を包含し、但し、X および Y は、X が選択的に除去され得るように異なる、プロセス。

## 【請求項 2】

前記 X が p - メトキシベンジル ( PMB )、アリル、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、トリチル、ピパロイルオキシメチル、テトラヒドラニル、ベンジル、ジ ( p - メトキシフェニル ) メチル、トリフェニルメチル、( p - メトキシフェニル ) ジフェニルメチ

10

20

30

40

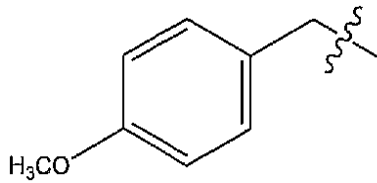
50

ル、および *t*-ブチルカルバメート（「*t*-Boc」）からなる群より選択される、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

前記 X が *p*-メトキシベンジル（PMB）：

【化 9】



10

である、請求項 2 に記載のプロセス。

【請求項 4】

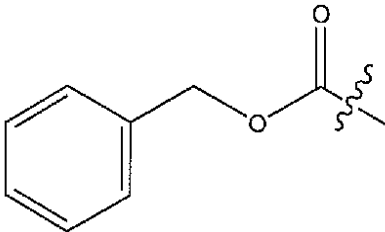
前記 Y がカルボベンジルオキシ（Cbz）、 $CZ_3CO$ （Z はハロゲンである）、2-トリメチルシリルエチルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート、*t*-ブチルカルバメート、シクロブチルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、アダマンチルカルバメート、ビニルカルバメート、アリルカルバメート、シンナミルカルバメート、8-キノリルカルバメート、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン（oxazolines）-2-オン、ベンジルカルバメート、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、*S*-ベンジルカルバメート、メチルカルバメート、エチルカルバメート、ジフェニルホスフィニル、ベンゼンスルフェニルまたはアシルからなる群より選択される、請求項 1 に記載のプロセス。

20

【請求項 5】

前記 Y が、カルボベンジルオキシ（Cbz）：

【化 10】



30

である、請求項 4 に記載のプロセス。

【請求項 6】

前記 W がハライドまたはトリフラートである、請求項 1 に記載のプロセス。

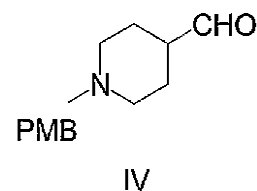
【請求項 7】

前記 W が Cl である、請求項 6 に記載のプロセス。

【請求項 8】

式（IV）：

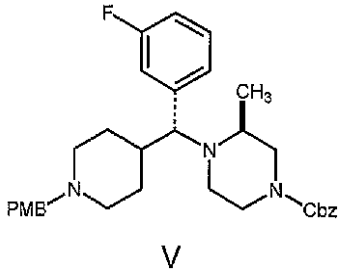
【化 12】



40

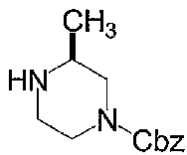
の化合物から式（V）

## 【化 1 1】



の化合物を調製するための方法であって（ここで、PMBはp - メトキシベンジルであり、Cbzはカルボベンジルオキシである）、該プロセスが、適切な溶媒中で、該式IVの化合物を、（i）ベンゾトリアゾール、ニトリル、ハロゲン、アルキルスルホネートまたはハロアルキルエステル、（ii）3 - フルオロフェニルマグネシウムブロミド；および（iii）化合物：

## 【化 1 3】

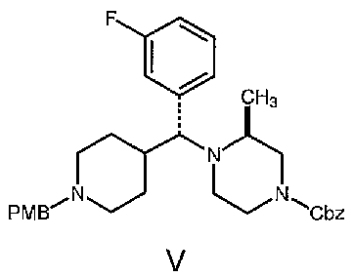


と反応させ、式Vの化合物を得る工程を包含する、プロセス。

## 【請求項 9】

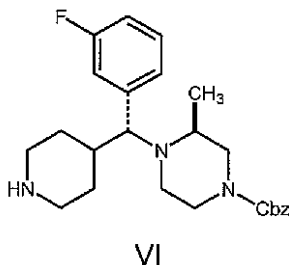
式V：

## 【化 1 5】



の化合物から式VI：

## 【化 1 4】



の化合物を調製するためのプロセスであって（ここで、PMBはp - メトキシベンジルであり、Cbzはカルボベンジルオキシである）、該プロセスが、式VIの化合物を生成させるため、式Vの化合物のPMB保護基を除去する工程を包含する、プロセス。

## 【請求項 10】

式VI：

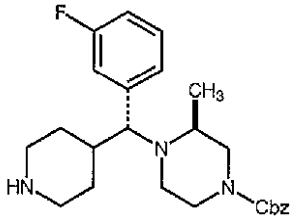
10

20

30

40

## 【化 17】

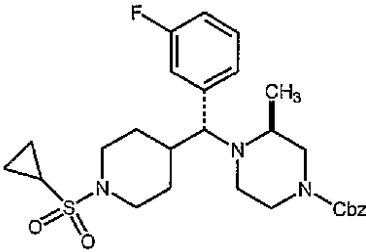


VI

の化合物から、式 V I I

10

## 【化 16】



VII

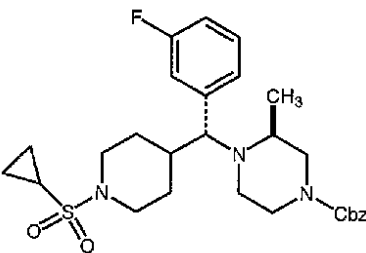
の化合物を調製するプロセスであって（ここで、C b z はカルボベンジルオキシである）、該プロセスが、式 V I I の化合物を形成させるため、式 V I の化合物を塩化シクロプロピルスルホニルでスルホン化する工程を包含する、プロセス。

20

## 【請求項 11】

式 V I I :

## 【化 19】

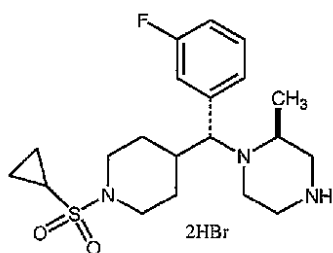


VII

30

の化合物から式 V I I I :

## 【化 18】



VIII

40

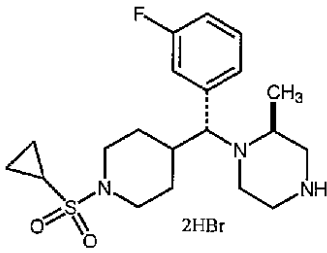
の化合物を調製するためのプロセスであって（C b z はカルボベンジルオキシである）、該プロセスが、式 V I I の化合物から C b z 保護基を除去し、そして二臭化水素塩の式 V I I I を生成させるため臭化水素と反応させる工程を包含する、請求項 1 に記載のプロセス。

## 【請求項 12】

式 V I I I

50

## 【化 2 1】

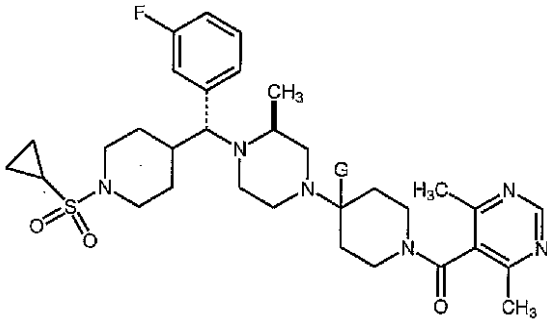


VIII

の化合物から式 I X :

10

## 【化 2 0】

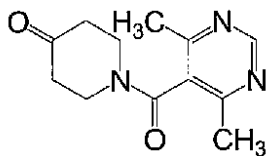


IX

20

の化合物を調製するためのプロセスであって、該プロセスが、式 I X の化合物を形成させるため、式 V I I I の化合物を ( i ) G が、C N、Z、アルキルスルホネート、O C O C Z<sub>3</sub>、およびベンゾトリアゾリル ( Z はハロゲンである ) からなる群より選択される脱離基である、脱離基 G を含む物質、および ( i i ) 化合物 :

## 【化 2 2】



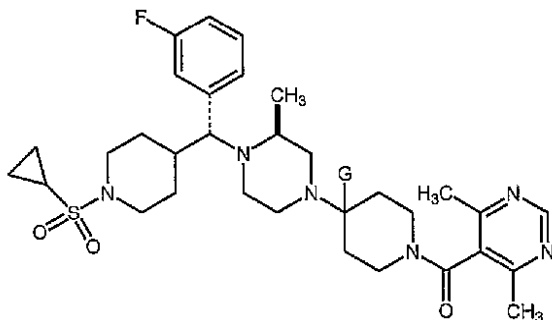
30

と反応させる工程を包含する、プロセス。

## 【請求項 1 3】

式 I X :

## 【化 2 4】

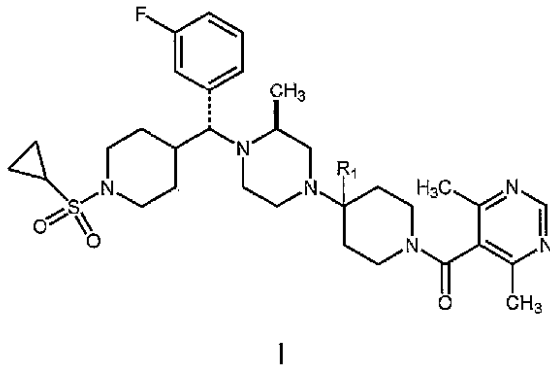


IX

40

の化合物から式 I :

## 【化 2 3】



10

の化合物を調製するためのプロセスであって、ここで、 $R_1$  はアルキルまたはアリールであり、G は、CN、Z、アルキルスルホネート、 $OCOCZ_3$ 、およびベンゾトリアゾリル（Z はハロゲンである）からなる群より選択される脱離基であり、該プロセスが、式 I X の化合物を適切な溶媒中のグリニャール試薬と反応させ、次に後処理をし、式 I の化合物を得る工程を包含する、プロセス。

## 【請求項 1 4】

工程 (a) における前記脱保護が、トリフルオロ酢酸無水物を用いて行われる、請求項 1 に記載のプロセス。

## 【請求項 1 5】

工程 (a) における前記脱保護が、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノンを用いて行われる、請求項 1 に記載のプロセス。

20

## 【請求項 1 6】

工程 (c) における前記脱保護が、メタンスルホン酸を用いて行われる、請求項 1 に記載のプロセス。

## 【請求項 1 7】

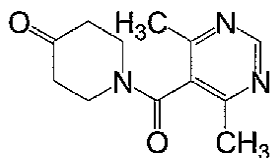
工程 (c) における前記脱保護が、硫酸、塩酸および臭化水素酸からなる群より選択される強酸を用いて行われる、請求項 1 に記載のプロセス。

## 【請求項 1 8】

前記工程 (d) が、(1) 塩基性化合物の使用により、前記式 V I I I の化合物を遊離塩基に転化させる工程、ならびに (2) 該遊離塩基を保護基 G を含む物質および化合物：

30

## 【化 2 5】



と反応させる工程、ここで G は CN、Z、 $OSO_2R_2$ 、 $OCOCZ_3$  およびベンゾトリアゾリルからなる群より選択される脱離基である（ $R_2$  はアルキル基またはアリール基であり、そして Z はハロゲンである）、を包含するプロセス。

40

## 【請求項 1 9】

脱離基を含む前記物質がシアノ化合物であり、そして HCN、アセトンシアノヒドリン；シクロヘキサノンシアノヒドリン； $(C_2H_5)AlCN$  および  $Ti(OPr)_4$  の混合物、酢酸、 $H_2SO_4$  の混合物； $NaHSO_4$ 、 $KHSO_3$  または  $Na_2S_2O_5$  および  $NaCN$  または  $KCN$  のようなシアニド源；トリメチルシリルシアニド；グリコロニトリル；マンデロニトリル；グリシノニトリル；アセトンアミノニトリル；およびジメチルアミノアセトニトリルからなる群より選択される、請求項 1 8 に記載のプロセス。

## 【請求項 2 0】

前記シアノ化合物が、アセトンシアノヒドリンである、請求項 1 9 に記載のプロセス。

## 【請求項 2 1】

50

前記アセトンシアノヒドリンが、式VIIの化合物と比較して、約1～5モル当量で用いられる、請求項20に記載のプロセス。

【請求項22】

前記化合物が、式VIIの化合物と比較して、約1～4モル当量で用いられる、請求項18に記載のプロセス。

【請求項23】

前記塩基性化合物が、金属の水酸化物、オキシド、カーボネート、およびピカーボネートからなる群より選択され：

ここで該金属は、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、ベリリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウム、アルミニウム、インジウム、タリウム、チタニウム、ジルコニウム、コバルト、銅、銀、亜鉛、カドミウム、水銀、およびセリウム；

$C_1 \sim C_{12}$  アルカノール、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルカノール、( $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$  アルカノールの金属塩；

アンモニア、 $C_1 \sim C_{12}$  アルキルアミン、ジ( $C_1 \sim C_{12}$  アルキル)アミン、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルアミン、N-( $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル)-N-( $C_1 \sim C_{12}$  アルキル)アミン、ジ( $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル)アミン、( $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$  アルキルアミン、N-( $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ -アルキル-N-( $C_1 \sim C_{12}$  アルキル)アミン、N-( $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$  アルキル-N-( $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル)アミン、ジ[( $C_1 \sim C_6$  シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$  アルキル]アミン；および

イミダゾール、トリアゾール、ピロリジン、ピペリジン、ヘプタメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリンおよび1-( $C_1 \sim C_4$  アルキル)ピペラジンからなる群より選択される複素環アミン；

からなる群より選択される、請求項18に記載のプロセス。

【請求項24】

前記塩基性化合物が、KOH、NaOH、 $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、 $KHCO_3$ 、テトラメチルグアニジン、DBU、ジイソプロピルエチルアミン、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項23に記載のプロセス。

【請求項25】

前記塩基性化合物が、 $Na_2CO_3$  または  $K_2CO_3$  である、請求項24に記載のプロセス。

【請求項26】

前記塩基性化合物が、 $K_2CO_3$  である、請求項25に記載のプロセス。

【請求項27】

工程(e)における前記グリニャール試薬が、 $MeMgCl$ 、 $MeMgBr$  および  $MeMgI$  からなる群より選択される、請求項1に記載のプロセス。

【請求項28】

前記グリニャール試薬が  $MeMgCl$  である、請求項27に記載のプロセス。

【請求項29】

前記  $MeMgCl$  が、式IIIの化合物と比較して、約1～4モル当量で用いられる、請求項28に記載のプロセス。

【請求項30】

工程(e)における前記溶媒が、炭化水素、ハロゲン化された炭化水素、エーテル、およびそれらの混合物である、請求項1に記載のプロセス。

【請求項31】

前記溶媒が単独の、または  $C_5 \sim C_{12}$  アルキルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、ダイグライム、1,4-ジオキサンおよびテトラヒドロフランからなる群より選択される溶媒と混合した、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、またはジクロロベンゼンからなる群より選択される、請求項30に記載のプロセス。

10

20

30

40

50

## 【請求項 3 2】

工程 ( e ) における前記後処理が、水相における酸を用いた処理である、請求項 1 に記載のプロセス。

## 【請求項 3 3】

前記酸が塩酸である、請求項 3 2 に記載のプロセス。

## 【請求項 3 4】

前記酸が、臭化水素酸、硫酸およびリン酸からなる群より選択される強酸である、請求項 3 2 に記載のプロセス。

## 【請求項 3 5】

前記溶媒が、炭化水素、エーテル、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 8 に記載のプロセス。

10

## 【請求項 3 6】

前記試薬がベンゾトリアゾールである、請求項 8 に記載のプロセス。

## 【請求項 3 7】

前記 P M B 保護基の除去が、トリフルオロ酢酸無水物を用いて行われる請求項 9 に記載のプロセス。

## 【請求項 3 8】

前記スルホン化の工程が、トルエン中で行われ、そしてトリエチルアミンを塩基として利用する、請求項 1 0 に記載のプロセス。

## 【請求項 3 9】

前記 C b z の除去が、メタンスルホン酸を用いて行われる、請求項 1 1 に記載のプロセス。

20

## 【請求項 4 0】

脱離基を含む前記物質が H C N、アセトンシアノヒドリン；シクロヘキサノンシアノヒドリン； $(C_2H_5)_2AlCN$  および  $Ti(OPr)_4$  の混合物、酢酸、 $H_2SO_4$  の混合物； $NaHSO_4$ 、 $KHSO_3$  または  $Na_2S_2O_5$  および  $NaCN$  または  $KCN$  のようなシアニド源；トリメチルシリルシアニド；グリコロニトリル；マンデロニトリル；グリシアノニトリル；アセトンアミノニトリル；およびジメチルアミノアセトニトリルからなる群より選択されるシアノ化合物である、請求項 1 2 に記載のプロセス。

## 【請求項 4 1】

前記シアノ化合物が、アセトンシアノヒドリンである、請求項 4 0 に記載のプロセス。

30

## 【請求項 4 2】

前記グリニャール試薬が、塩化メチルマグネシウムである、請求項 1 3 に記載のプロセス。

## 【請求項 4 3】

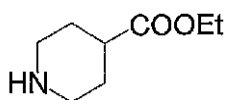
前記溶媒が、トルエンおよびテトラヒドロフランの混合物である、請求項 1 3 に記載のプロセス。

## 【請求項 4 4】

式 I I :

## 【化 2 7】

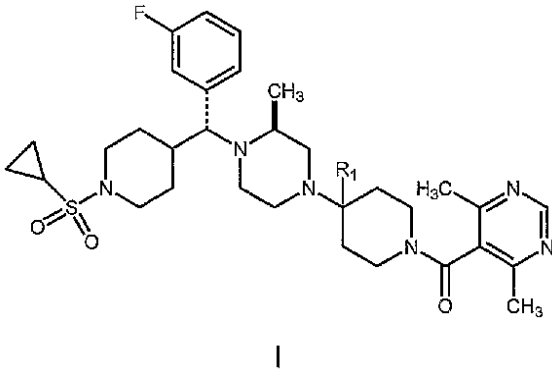
40



II

の化合物から式 ( I )

## 【化 2 6】

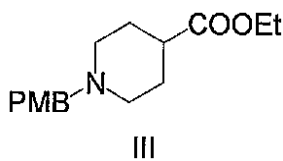


10

の化合物を調製するためのプロセスであって（ここで、 $R_1$  はアルキル基またはアリール基である）、該プロセスは

(a) PMB基を導入する試薬と反応させることにより、式 I I の化合物を式 I I I の化合物に転化する工程：

## 【化 2 8】

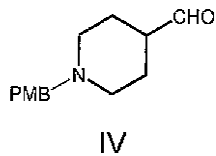


20

ここで、PMBは p - メトキシベンジルである；

(b) 式 I I I の化合物を適切な還元剤と反応させ、次に亜硫酸水素塩の形成を通じた精製および、続いて塩基性化合物を用いた処理により、式 I V の化合物を得る工程：

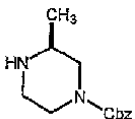
## 【化 2 9】



30

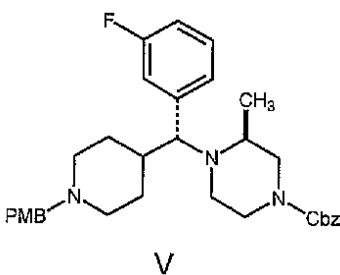
(c) 式 I V の化合物を、ベンゾトリアゾール、3 - フルオロフェニルマグネシウムプロミド、および化合物：

## 【化 3 0】



と反応させ、式 V の化合物を得る工程、

## 【化 3 1】

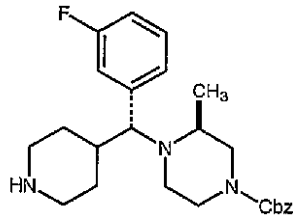


40

ここで、ここで C b z はカルボベンジルオキシである；

(d) 式 V I :

## 【化 3 2】



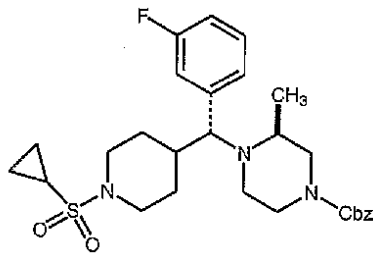
VI

の化合物を生成させるために、式 V の化合物の PMB 保護基を除去する工程；

10

( e ) 式 V I I :

## 【化 3 3】



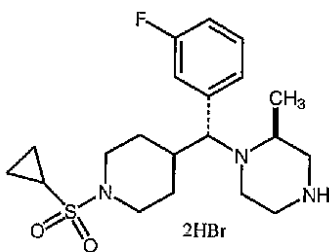
VII

20

の化合物を形成させるために、塩化シクロプロピルスルホニルを用いて、式 V I の化合物をスルホン化する工程；

( f ) C b z 保護基を式 V I I の化合物から除去し、そして二臭化水素塩、式 V I I I :

## 【化 3 4】



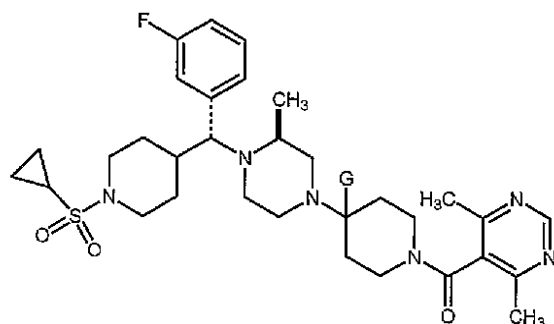
VIII

30

を生成させるために、臭化水素と反応させる工程；

( g ) 式 I X :

## 【化 3 6】

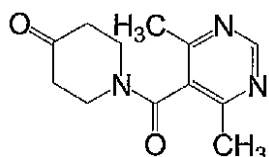


IX

40

の化合物を形成させるため、式 V I I I の化合物を ( i ) G が、C N、Z、O S O<sub>2</sub> R<sub>2</sub>、O C O C Z<sub>3</sub>、およびベンゾトリアゾリル ( R<sub>2</sub> はアルキル基またはアリール基であり、Z はハロゲンである ) からなる群より選択される脱離基である、脱離基 G を含む物質、および ( i i ) 化合物：

## 【化 3 5】



と反応させる工程；

(h) 適切な溶媒中のグリニャール試薬と、式 I X の化合物を反応させ、次に後処理をして、式 I の化合物を得る工程；

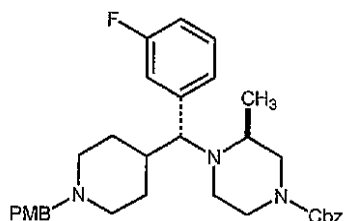
を包含する、プロセス。

10

## 【請求項 4 5】

式：

## 【化 3 7】



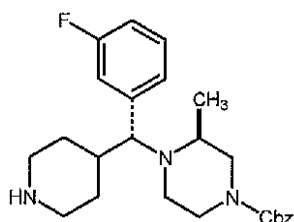
20

の化合物（ここで該化合物の異性体も含む）であって、PMB が p - メトキシベンジルであり、および Cbz がカルボベンジルオキシである、化合物。

## 【請求項 4 6】

式：

## 【化 3 8】



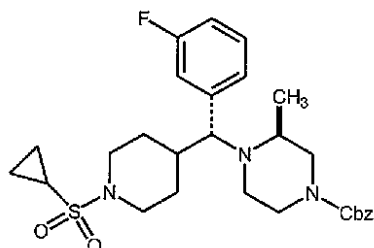
30

の化合物（ここで該化合物の異性体も含む）であって、Cbz がカルボベンジルオキシである、化合物。

## 【請求項 4 7】

式：

## 【化 3 9】



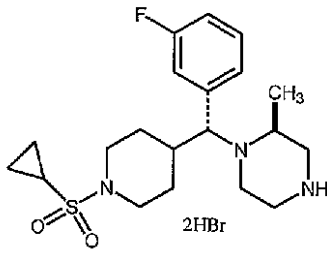
40

の化合物（ここで該化合物の異性体も含む）であって、Cbz がカルボベンジルオキシである、該化合物。

## 【請求項 4 8】

式：

## 【化 4 0】



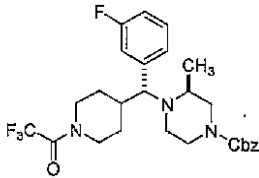
の化合物（該化合物の異性体も含む）。

10

## 【請求項 4 9】

式：

## 【化 4 1】



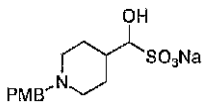
の化合物（該化合物の異性体も含む）。

20

## 【請求項 5 0】

式：

## 【化 4 2】

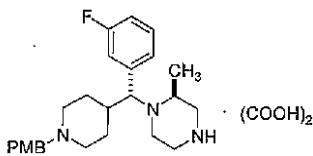


の化合物（該化合物の異性体も含む）。

## 【請求項 5 1】

式：

## 【化 4 3】



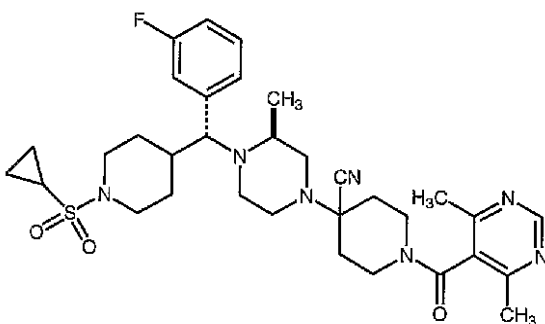
30

の化合物（該化合物の異性体も含む）。

## 【請求項 5 2】

式：

## 【化 4 4】



40

の化合物（該化合物の異性体も含む）。

## 【発明の詳細な説明】

50

## 【技術分野】

## 【0001】

## (発明の分野)

本出願はCCR5受容体アンタゴニスト、4-[4-[(R)-[1-(シクロプロピルスルホニル)-4-ピペリジニル](3-フルオロフェニル)メチル]3(S)-メチル-1-ピペラジニル]-1[(4,6-ジメチル-5-ピリミジニル)カルボニル]-4-メチルピペリジンの合成に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

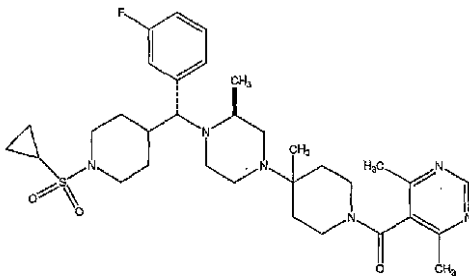
## (発明の背景)

10

4-[4-[(R)-[1-(シクロプロピルスルホニル)-4-ピペリジニル](3-フルオロフェニル)メチル]3(S)-メチル-1-ピペラジニル]-1[(4,6-ジメチル-5-ピリミジニル)カルボニル]-4-メチルピペリジンは、以下(式I)に示される構造を有する：

## 【0003】

## 【化45】



20

式 I

式Iの化合物は、CCR5受容体のアンタゴニストであり、そしてAIDSおよび関連するHIV感染の処置に有用である。CCR5受容体はまた、関節炎、慢性関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬、ぜん息およびアレルギーのような炎症性の疾患において、細胞の転移を仲介すると報告された。そして、そのような受容体のインヒビターは、そのような疾患の処置、および炎症性の腸の疾患、多発性硬化症、固形臓器移植拒絶反応および対宿主性移植片病のような他の炎症性の疾患または状態の処置に有用であると期待されている。この化合物は特許文献1に記載され、および特許請求されており、その開示は本明細書中に参考として援用される。

30

## 【0004】

特定の回転異性体の塩に関する本明細書と同時に出願された、特許出願番号(代理人整理番号CD0622L01)に対して参題される。

【特許文献1】米国特許第6,720,325号明細書

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

40

CCR5受容体のアンタゴニストの重要性の観点において、そのようなアンタゴニストを作る新しい、新規の方法が絶えず関心の的である。

## 【課題を解決するための手段】

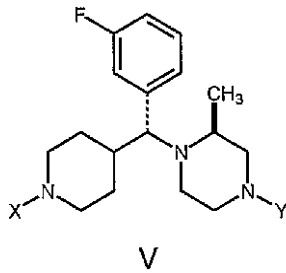
## 【0006】

## (発明の要旨)

一つの実施形態において、本出願は式Iの化合物を作る新規のプロセスを教示する。式Iの化合物は式Vの化合物から調製される：

## 【0007】

## 【化 4 6】



ここで、Xはp-メトキシベンジル(PMB)、アリル、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、トリチル、ピパロイルオキシメチル、テトラヒドラニル、ベンジル、ジ(p-メトキシフェニル)メチル、トリフェニルメチル、(p-メトキシフェニル)ジフェニルメチル、およびt-ブチルカルバメート(「t-Boc」)からなる群より選択される；およびYは、カルボベンジルオキシ(Cbz)、CZ<sub>3</sub>CO(Zはハロゲンである)、2-トリメチルシリルエチルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート、t-ブチルカルバメート、シクロブチルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、アダマンチルカルバメート、ビニルカルバメート、アリルカルバメート、シナミルカルバメート、8-キノリルカルバメート、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン(oxazolín)-2-オン、ベンジルカルバメート、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、S-ベンジルカルバメート、メチルカルバメート、エチルカルバメート、ジフェニルホスフィニル、ベンゼンスルフェニル、RCO(RはC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルである)、ベンゾイル、および他の一般的なアシル基からなる群より選択される。但し、本発明の過程は、例えば、XはYに影響を与えず選択的に除去され得るような、本発明において用いられる反応条件の下、XおよびYの区別を利用するので、XおよびYは同じ官能基ではない(例えば、XおよびYは同時にt-Bocではない)。

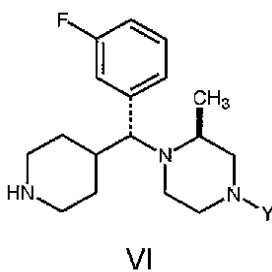
## 【0008】

本発明の過程は、以下の連続的な工程を包含する：

(a) 式VIの化合物

## 【0009】

## 【化 4 7】



を生成させるために、式Vの化合物のX保護基を選択的に除去する：

(b) 式VIIの化合物

## 【0010】

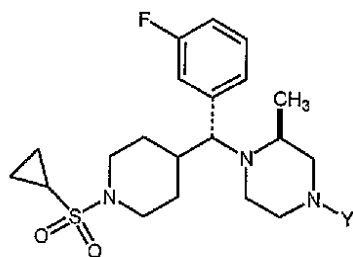
10

20

30

40

【化 4 9】



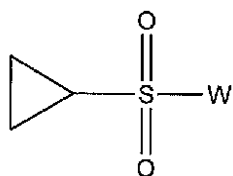
VII

10

を形成させるために

【 0 0 1 1】

【化 4 8】



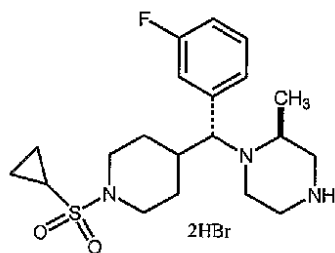
を用いて式 V I の化合物をスルホン化する（ここで、W はハライドまたはトリフラートである）：

20

(c) Y 保護基を式 V I I の化合物から除去し、そして次に二臭化水素酸塩（式 V I I I）

【 0 0 1 2】

【化 5 0】



VIII

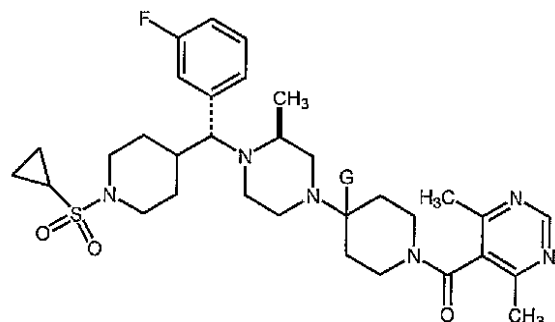
30

を生成させるため、臭化水素と反応させる：

(d) 式 I X の化合物

【 0 0 1 3】

【化 5 2】



IX

40

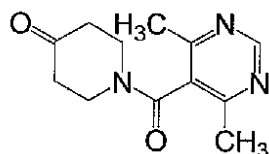
を形成させるために、式 V I I I の化合物を、G が CN、Z、OSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、OCOCZ<sub>3</sub>（ここで、R<sup>1</sup> はアルキル基またはアリール基、および Z はハロゲンである）およびベ

50

ンゾトリアゾリルからなる群より選択される脱離基である、脱離基 G を含む物質 ( i ) 、  
ならびに化合物 ( i i )

【 0 0 1 4 】

【 化 5 1 】



と反応させる：および

( e ) 式 I の化合物を生成させるために、式 I X の化合物を適切な溶媒中のグリニャール試薬と反応させ、続いて後処理をする。

【 0 0 1 5 】

式 I の化合物を作るための本発明のプロセスは、経済的であり、そして容易にスケールアップし得ることを含めて、多数の利点がある。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 6 】

( 発明の詳細 )

他に述べられる場合を除き、次の定義は本発明の明細書および特許請求の範囲へ適用する。これらの定義は、用語がそれ独自で用いられるか、他の用語と共に用いられるかにかかわらず、適用される。

【 0 0 1 7 】

「アシル」は H - C ( O ) - 、アルキル - C ( O ) - 、シクロアルキル - C ( O ) - 、またはアリール - C ( O ) - などを意味する。その親部分との結合はカルボニルを通じた結合である。

【 0 0 1 8 】

「アルキル」は直鎖または分枝鎖であり得、鎖の中に約 1 個 ~ 約 2 0 個の炭素原子を含む脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキル基は、鎖の中に約 1 個 ~ 約 1 2 個の炭素原子を含む。さらに好ましいアルキル基は、鎖の中に約 1 個 ~ 約 6 個の炭素原子を含む。分枝鎖は、メチル、エチルまたはプロピルのような一つ以上の低級アルキル基が、直鎖のアルキル鎖と結合していることを意味する。「低級アルキル」は、直鎖であってもよいし分枝鎖であってもよい鎖の中に、約 1 個 ~ 約 6 個の炭素原子を有する官能基を意味する。「置換されているアルキル」という用語は、同じでもよいし異なってもよい一つ以上の置換基によって置換され得るアルキル基を意味し、各置換基は、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、- NH ( アルキル ) 、 - NH ( シクロアルキル ) 、 - N ( アルキル ) <sub>2</sub> 、カルボニルおよび - C ( O ) O - アルキルからなる群より独立して選択される。適切なアルキル基の非限定的な例として、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、および t - ブチル基が挙げられる。

【 0 0 1 9 】

「アルキルスルホネート」はアルキル基が上記のアルキル基であるアルキル - S ( O <sub>2</sub> ) - O - 基を意味する。好ましい官能基はアルキル基が低級アルキルである官能基である。その親部分との結合は、酸素を通じた結合である。

【 0 0 2 0 】

「アリール」は、約 6 個 ~ 約 1 4 個の炭素原子、好ましくは約 6 個 ~ 約 1 0 個の炭素原子を含む、芳香族の単環式または多環式の環系を意味する。アリール基は、同じであっても異なってもよく、そして本明細書中に定義されているような一つ以上の「環系の置換基」で、必要に応じて置換され得る。適切なアリール基の非限定的な例として、フェニル基およびナフチル基が挙げられる。

【 0 0 2 1 】

10

20

30

40

50

「C b z」はカルボベンジルオキシを意味する。

【0022】

「シクロアルキル」は、約3個～約10個の炭素原子、好ましくは約5個～約10個の炭素原子を含む、非芳香族の単環式または多環式の環系を意味する。好ましいシクロアルキル環は、約5個～約7個の環原子を含む。

【0023】

「ハライド」は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードを意味する。

【0024】

「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードを意味する。

【0025】

「複素環」は、約3個～約10個の環原子、好ましくは約4個～約7個の環原子を含む、非芳香族の飽和されている単環式または多環式の環系を意味する。ここで、その環系における一つ以上の原子は、炭素以外の元素であり、予備例に対しては、単独の、または組み合わせた窒素、酸素もしくは硫黄である。その環系の中に隣接する酸素原子および/または硫黄原子は存在しない。好ましい複素環は、約5個～約6個の環原子を含む。複素環の語幹名の前の接頭辞のアザ、オキサまたはチアは、少なくとも窒素原子、酸素原子、または硫黄原子それぞれが環原子として存在していることを意味する。複素環における任意の-NHは、例えば-N(Boc)基、-N(c b z)基、-N(Tos)基などのように保護されて存在し得る；そのような保護はまた本発明の考慮される部分である。

【0026】

「PMB」はp-メトキシベンジルを意味する。

【0027】

「トリフラート」はトリフルオロメタンシルホニルを意味する。

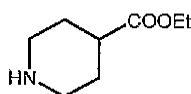
【0028】

一つの実施形態において、本発明は式Iの化合物の調製のために新規かつ、使用が容易なプロセスを開示している。そのプロセスは

(a) X基を導入する試薬との反応により、式IIの化合物

【0029】

【化53】

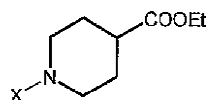


II

を、式IIIの化合物

【0030】

【化54】



III

に転化する工程、ここでXはp-メトキシベンジル(PMB)、アリル、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、トリチル、ピバロイルオキシメチル、テトラヒドラニル、ベンジル、ジ(p-メトキシフェニル)メチル、トリフェニルメチル、(p-メトキシフェニル)ジフェニルメチル、およびt-Bocからなる群より選択され、そして好ましくはp-メトキシベンジル(PMB)である；

(b) 式IIIの化合物を適切な還元剤と反応させ、次に亜硫酸水素塩の形成を通じた精製および、続いて塩基を用いた処理により、式IVの化合物を得る工程；

【0031】

10

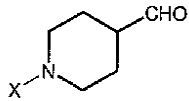
20

30

40

50

【化 5 5】

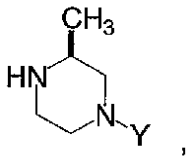


IV

(c) 式 IV の化合物を (i)

【0032】

【化 5 6】



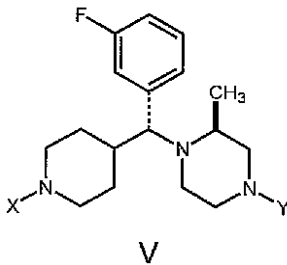
10

の式の化合物、および (i i) ベンゾトリアゾール、ニトリル、ハライド、アルキルスルホネート、ハロアルキルスルホネート、およびハロアルキル酸からなる群より選択される化合物、好ましくはベンゾトリアゾール、および (i i i) 3 - フルオロフェニルマグネシウムプロミドと反応させ、式 V の化合物を得る工程

【0033】

【化 5 7】

20



V

ここで、Y はカルボベンジルオキシ (Cbz)、 $CZ_3CO$  (ここで、Z はハロゲンである)、2 - トリメチルシリルエチルカルバメート、1 - メチル - 1 - フェニルエチルカルバメート、t - ブチルカルバメート、シクロブチルカルバメート、1 - メチルシクロブチルカルバメート、アダマンチルカルバメート、ビニルカルバメート、アリルカルバメート、シンナミルカルバメート、8 - キノリルカルバメート、4, 5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン、ベンジルカルバメート、9 - アンチルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、S - ベンジルカルバメート、メチルカルバメート、エチルカルバメート、ジフェニルホスフィニル、ベンゼンスルフェニル、 $RCO$  (ここで、R は  $C_{1-6}$  アルキルである)、ベンゾイルおよび他の一般的なアシル基からなる群より選択され、そして好ましくはカルボベンジルオキシ (Cbz) である。但し、X は選択的に除去され得るように X および Y は異なる：

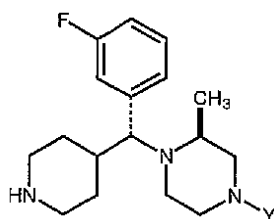
30

(d) 式 V I の化合物を生成させるために、式 V の化合物の X 保護基を除去する工程：

40

【0034】

【化 5 8】



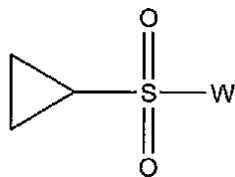
VI

50

(e) 式VIIの化合物を形成させるために、式VIの化合物をシクロプロピルスルホニル部分

【0035】

【化59】

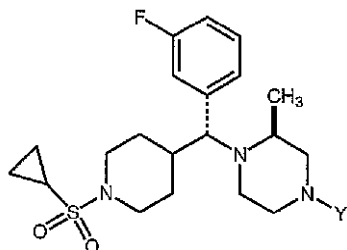


10

と反応させる工程、ここでWはハライドまたはトリフラートである：

【0036】

【化60】



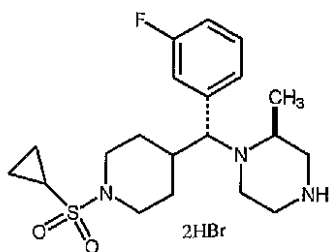
20

VII

(f) 二臭化水素塩 (式VIII)

【0037】

【化61】



30

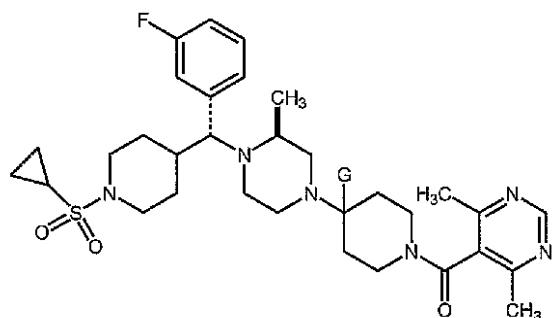
VIII

を生成させるために、Y保護基を式VIIの化合物から除去し、臭化水素と反応させる工程：

(g) 式IXの化合物を生成させるために、

【0038】

【化63】



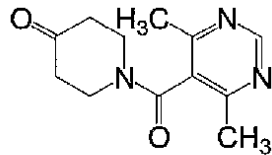
40

IX

式VIIIの化合物を脱離基Gを含む物質；および式VIIIの化合物

【0039】

## 【化 6 2】



式 VIIIa

と反応させる工程、ここでGは好ましくはCN、Z、OSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、OCOCZ<sub>3</sub>およびベンゾトリアゾリルからなる群より選択され、R<sup>1</sup>はアルキル基またはアシル基であり、そしてZはハロゲンである：および

(h) 式Iの化合物を生成させるために、式IXの化合物を、適切な溶媒中のグリニャール試薬と反応させる工程、を包含する。

## 【0040】

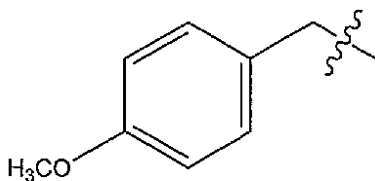
上述のように、XおよびYは、用いられる反応条件下で区別されるため、同じ部分ではない。

## 【0041】

Xのための好ましい保護基はp-メトキシベンジル(PMB)である。

## 【0042】

## 【化 6 4】

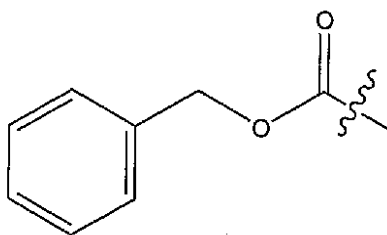


p-メトキシベンジル (PMB)

Yのための好ましい保護基は、カルボベンジルオキシ(Cbz)である。

## 【0043】

## 【化 6 5】



カルボベンジルオキシ (Cbz)

保護基は本明細書中で便宜上カルバメートと呼ばれることがある；例えば、Cbzはベンジルカルバメートなどと言及され得る。

## 【0044】

工程(d)における脱保護は、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンまたは無水トリフルオロ酢酸を用いて行われる。好ましくは、脱保護は無水トリフルオロ酢酸を用いて行われる。

## 【0045】

工程(e)における好ましいWはClである。

## 【0046】

工程(f)における脱保護は、硫酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸などのような強酸を用いて行われる。好ましくは、脱保護はメタンスルホン酸を用いて行われる。

## 【0047】

工程(g)における反応は、(1)塩基性化合物の使用により、式VIIIIの化合物を

10

20

30

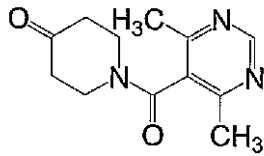
40

50

遊離塩基に転化させる工程、ならびに(2)遊離塩基を保護基Gを含む物質および式VII I I aの化合物:

【0048】

【化66】



式 VIIIa

10

と反応させる工程、ここでGはCN、Z、OSO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、OCOCZ<sub>3</sub>およびベンゾトリアゾリルからなる群より好ましくは選択される脱離基である(R<sub>2</sub>はアルキル基またはアリール基であり、そしてZはハロゲンである)。

【0049】

「脱離基Gを含む物質」という用語は、本明細書中に記されているように、反応下で反応されている化合物上の上述の部分Gを脱離する物質のことを言う。したがって、上記の「GはCN、Z、OSO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、OCOCZ<sub>3</sub>およびベンゾトリアゾリルからなる群より好ましくは選択される」という表現は、その化合物(物質)は、結合された部分CN、Z、OSO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、OCOCZ<sub>3</sub>またはベンゾトリアゾリルとして、それを中に含み、そして次に上記の反応の結果として、式IXの化合物を形成させるために、式VII I Iの化合物と反応されているCN、Z、OSO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、OCOCZ<sub>3</sub>またはベンゾトリアゾリルを脱離することを意味する。脱離基を含むさらに好ましい物質は、シアノ化物であり、そしてHCN、アセトンシアノヒドリン;シクロヘキサノンシアノヒドリン;(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>AlCNおよびTi(OPr)<sub>4</sub>の混合物、酢酸、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の混合物;NaHSO<sub>4</sub>、KHSO<sub>3</sub>またはNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>およびNaCNまたはKCNのようなシアニド源;トリメチルシリルシアニド;グリコロニトリル;マンデロニトリル;グリシアニトリル;アセトンアミノニトリル;およびジメチルアミノアセトニトリルからなる群より選択される。さらに好ましくは、シアノ化物はアセトンシアノヒドリンである。

20

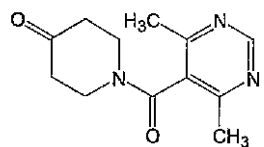
【0050】

アセトンシアノヒドリンは式VII I Iの化合物と比較して、約1~5モル当量で用いられる。

30

【0051】

【化67】



式 VIIIa

式VII I I aの化合物は、式VII I Iの化合物と比較して、約1~4モル当量で用いられる。

40

【0052】

工程(g)における基本的な化合物は、金属の水酸化物、オキシド、カーボネート、およびピカーボネートからなる群より選択され、ここでその金属は、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、ベリリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウム、アルミニウム、インジウム、タリウム、チタニウム、ジルコニウム、コバルト、銅、銀、亜鉛、カドミウム、水銀、およびセリウム;C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルカノール、C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>シクロアルカノール、(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル)C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルカノールの金属塩;アンモニア、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルキルアミン、ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルキル)アミン、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキルアミン、N-(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル)-N-

50

( $C_1 \sim C_{12}$  アルキル) アミン、ジ( $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル) アミン、( $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル)  $C_1 \sim C_6$  アルキルアミン、N-( $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル)  $C_1 \sim C_6$  - アルキル - N-( $C_1 \sim C_{12}$  アルキル) アミン、N-( $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル)  $C_1 \sim C_6$  アルキル - N-( $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル) アミン、ジ[( $C_1 \sim C_6$  シクロアルキル)  $C_1 \sim C_6$  - アルキル]アミン；およびイミダゾール、トリアゾール、ピロリジン、ペペリジン、ヘプタメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリンおよび 1-( $C_1 \sim C_4$  アルキル) ピペラジンからなる群より選択される複素環アミン：からなる群より選択される。

## 【0053】

好ましくは、塩基性化合物は、 $KOH$ 、 $NaOH$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、 $KHCO_3$ 、テトラメチルグアニジン、 $DBU$ 、ジイソプロピルエチルアミン、およびそれらの混合物からなる群より選択される。さらに好ましくは、塩基性化合物は  $Na_2CO_3$  または  $K_2CO_3$  である。最も好ましくは、塩基性化合物は  $K_2CO_3$  である。

10

## 【0054】

工程 (h) におけるグリニャール試薬は、 $MeMgCl$ 、 $MeMgBr$  および  $MeMgI$  からなる群より選択され、そして最も好ましくは  $MeMgCl$  である。

## 【0055】

式 IX の化合物と比較して、 $MeMgCl$  は約 1 ~ 4 モル当量で用いられる。

## 【0056】

工程 (h) における溶媒は、単独の、または  $C_5 \sim C_{12}$  アルキルエーテル、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 2 - ジエトキシエタン、ダイグライム、1, 4 - ジオキサンおよびテトラヒドロフランからなる群より選択される溶媒と混合した、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、またはジクロロベンゼンからなる群より選択される。好ましい溶媒はトルエンおよびテトラヒドロフランの混合物である。

20

## 【0057】

工程 (h) における後処理は水相における、硫酸、塩酸、リン酸などのような酸を用いた処理であり、好ましくは塩酸である。

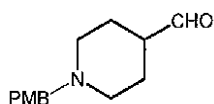
## 【0058】

別の実施形態において、本出願は式 IV の化合物からの式 V の化合物の調製のための方法を教示している。

30

## 【0059】

## 【化68】



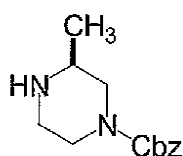
IV

ここで、その過程は式 V の化合物を生成させるために、適切な溶媒中で、式 IV の化合物を (i) ベンゾトリアゾール、ニトリル、ハロゲン、アルキルスルホネートまたはハロアルキルエステル、好ましくはベンゾトリアゾール；(ii) 3 - フルオロフェニルフェニルマグネシウムブロミド、および (iii) 以下の化合物

40

## 【0060】

## 【化69】



と反応させる工程を包含する。

## 【0061】

50

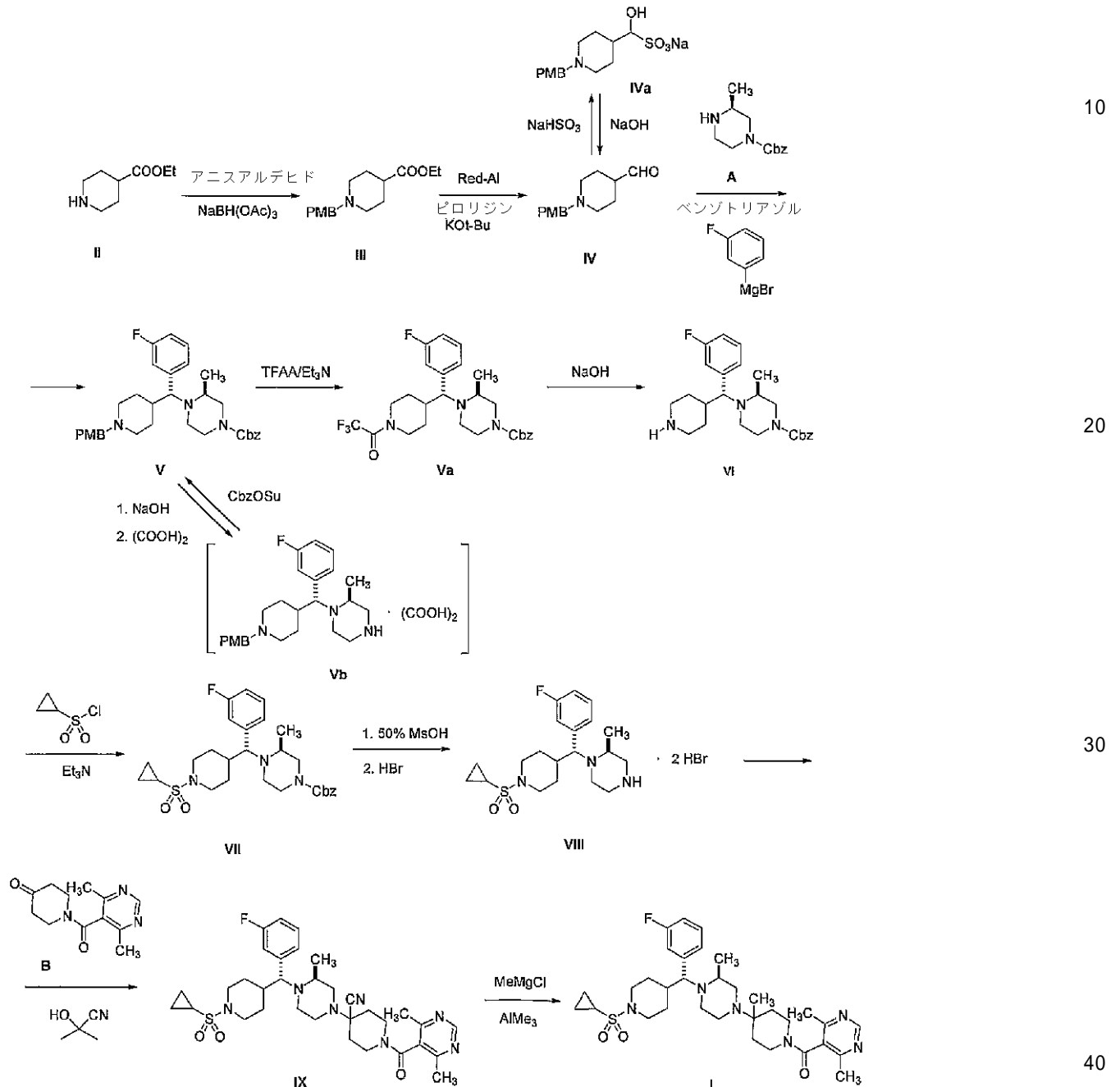
その溶媒は炭化水素、ハロゲン化炭化水素、エーテル、およびその混合物からなる群より選択され、ここで好ましくはトルエンおよびテトラヒドロフランの混合物である。

【0062】

本発明のプロセスは図式上スキーム I に記述される：

【0063】

【化70】



スキーム 1

「アルキル」という用語は 1 個 ~ 8 個の炭素原子、好ましくは 1 個 ~ 6 個の炭素原子を有する、単独の原子の除去により、直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素から誘導される一価の官能基のことを言う。「アリール」という用語は、6 個 ~ 14 個の原子および少なくとも一つのベンゼノイド環を有する炭素環式化合物を意味し、炭素環式基のすべての利用可能な置換されている芳香族炭素原子が、結合できる点であることが意図される。好ましいアリール基として、フェニル基、1-ナフチル基および 2-ナフチル基、特にフェニル基が挙げられる。「ハロゲン」という用語はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を表す。

## 【 0 0 6 4 】

望ましくは、式 I の化合物は当業者に公知の適切な手順により、さらに式 X の C C R 5 アンタゴニストに転化され得る。

## 【 0 0 6 5 】

本明細書中に述べられた反応スキームにおけるいくつかの工程の生成物は、例えば、ろ過、再結晶、溶媒抽出、蒸留、沈降、昇華などのような当業者に周知の従来の技術により、単離または精製され得る。生成物は、例えば、薄層クロマトグラフィ、NMR、HPLC、融点、マススペクトル分析、元素分析などのような当業者に周知の従来の方法により、純度を分析および/またはチェックされ得る。

## 【 0 0 6 6 】

次の非限定的な実施例は、さらに本発明を説明するために提供される。本発明の開示に対する、つまり物質、方法および反応条件に対する多くの改変、変化および変更が実施され得ると当業者に理解される。そのようなすべての改変、変化および変更は、本発明の意図および範囲内にあると意図される。

## 【 実施例 】

## 【 0 0 6 7 】

他に述べられない限り、次の略語は、以下の実施例において述べられる意味を持つ。

C D C l<sub>3</sub> = 重水素化クロロホルム

C b z = カルボベンジルオキシ

D S C = 示差走査熱量測定

D M S O = ジメチルスルホキシド

E t O H = エタノール

g = グラム

H C l = 塩酸

H P L C = 高性能液体クロマトグラフィー

M . p t : 融点

M H z = メガヘルツ

m L = ミリリットル

M S = マススペクトル

M T B E = メチル t - ブチルエーテル

N a O H = 水酸化ナトリウム

N M R = 核磁気共鳴分光法

P M B = p - メトキシベンジル

T H F = テトラヒドロフラン

( 実施例 1 . 式 I I の化合物からの式 I I I の化合物の調製 )

化合物 I I I は、還元的アミノ化により、化合物 I I および p - アニスアルデヒドから調製される。化合物 I I ( 5 0 g 、 3 1 8 m o l ) を無水テトラヒドロフラン ( 5 0 0 m L ) 中のトリアセトキシボロヒドリドナトリウム ( 1 0 1 . 1 g 、 1 . 5 当量 ) の攪拌したスラリーに加える。次に p - アニスアルデヒド ( 4 5 . 5 g 、 1 . 0 5 当量 ) をバッチ温度 2 5 未満で、バッチにゆっくりと加える。その混合物を室温で約 1 6 時間にわたって攪拌する。完了後に、水 ( 1 5 0 m L ) を加えて反応をクエンチし、そして真空蒸留により T H F を除去する。M T B E および水をバッチに加え、次に塩酸を用いて p H を 1 . 5 ~ 2 . 5 に調整する。バッチは層に分裂する前にホウ酸を除去するためにろ過する。生成物を含む水層を、M T B E で洗浄する。分裂後に別の M T B E を水層に加え、次に水酸化ナトリウムで p H を 9 ~ 1 1 に調整する。分裂後、水層に M T B E を加え、混合物をろ過し、相を分離する。合わせた有機層を濃縮し、トルエンで希釈する。バッチを、真空下で、最終容量が 1 5 0 m L となるまで濃縮する。この溶媒置換は、トルエン中約 5 0 % 溶液として、約 9 0 ~ 9 5 % の収率で I I I を提供する。その生成溶液を、残留固形物を除去するためにろ過し、そして直接次の工程において用いる。式 I I I のシュウ酸塩に対して：

10

20

30

40

50

【 0 0 6 8 】

【 数 1 】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.41 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 4.11 (br, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (br, 2H), 2.82 (br, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.05 (d,  $J = 6.5$  Hz), 1.85 (br, 2H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.5, 164.6, 160.1, 132.7, 123.2, 114.4, 60.6, 59.1, 55.5, 50.4, 39.2, 38.2, 25.5, 14.4;

M + H に対する MS (ESI) 計算値 278、実測値 278。

(実施例 2 . 式 III の化合物からの式 IV の化合物の調製)

参考文献: Abe, T.; Haga, T.; Negi, S.; Morita, Y.; Takayanagi, K.; Hamamura, K. *Tetrahedron*, 2001, 57, 2701。

【 0 0 6 9 】

変性 Red - A1 試薬を上記の参考文献にしたがって調製する: Red - A1 溶液 (150 mL、トルエン中 70 重量%) を窒素下で清浄な反応容器に加える。MTBE (180 mL) を試薬を希釈するために加え、バッチを -25 に冷却する。ピロリジン (52 mL) を温度を -5 未満に維持しながら、ゆっくりとバッチに加える。バッチを 25 に温め、10 時間にわたって攪拌する。THF (12 mL) 中のカリウム t - ブトキシド (4.3 g) のスラリーを加え、その混合物を 1 時間にわたって攪拌し、変性 Red - A1 試薬を得る。

【 0 0 7 0 】

MTBE (100 mL) で希釈したトルエン中の溶液 III (活性な 100 g を含む、360 mmol) に 10 未満の温度でゆっくりと上記の変性 Red - A1 試薬を加える。バッチは GC 分析により反応完了が示されるまで 5 ~ 10 で攪拌する。バッチを -5 に冷却し、そして水 (400 mL) 中のクエン酸ナトリウム二水和物 (120 g) の溶液でまず反応を止め、次に pH を 8 ~ 9 の範囲に調整するために、クエン酸水溶液を追加する。生成物を含む有機層を水で洗浄する。粗生成物アルデヒド IV を、亜硫酸ナトリウム水溶液の二回の洗浄により有機層から抽出する。合わせた亜硫酸塩抽出物の pH を水中 (250 mL) の炭酸カリウム (約 120 g) を用いて、9 ~ 10 に調整する。沈降した亜硫酸塩 IV a をろ過により捕集し、MTBE で洗浄する。亜硫酸塩の試料を乾燥させ、白色の固体を得た。

【 0 0 7 1 】

【 数 2 】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.82 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.57 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.27 (s, 2H), 2.71 (br d,  $J = 10.9$  Hz, 2H), 1.62 (m, 5H), 1.25 (m, 2H).

湿潤亜硫酸塩 IV a を 25 で MTBE (300 mL) 中に懸濁させ、1 時間にわたって 25 % NaOH (250 mL) を用いて処理する。分裂後、生成物を含む有機層を濃縮し、溶媒を最終容積が 300 mL となるまでトルエンと交換する。トルエン中の III の溶液を、次の工程で直接用いる。IV の精製した試料により、次のスペクトルデータを得る:

【 0 0 7 2 】

10

20

30

40

## 【数3】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.65 (s, 1H), 7.25 (m, 2H),  
6.82 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.15  
(m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

M + H に対する MS (ESI) 計算値 234、実測値 234。

(実施例3：式IVおよびAの化合物からの式Vの化合物の調製)

ベンゾトリアゾール (57.0 g)、トルエン (1 L) およびトルエン中のAの溶液 (105.5 g 活性) を窒素下で、Dean-Stark 収集装置を備えた容器に満たす。トルエン中のIVの溶液 (100.0 g 活性、429 mmol) を、バッチ温度を30 未満に保ちながら、加える。バッチを還流させるために熱し (110 ~ 120)、そしてDean-Stark 捕集において水の収集が完了するまで攪拌する。バッチを大気濃縮し、そしてNMR およびバッチKFにより反応完了をチェックするため、試料を採取する。バッチを真空下でさらに300 mL に濃縮する。無水THF (1800 mL) を50 ~ 60 で加え、バッチを15 に冷却する。THF 中の3-フルオロフェニルマグネシウムプロミド溶液 (1.0 M 溶液の643 mL) を、バッチ温度を25 未満に保ちながら、ゆっくりと満たす。HPLC による反応完了後、バッチはクエン酸ナトリウム水溶液 (100 mL、22 重量%) を加えることで0 でクエンチさせ、そして大気蒸留により有機層を800 mL に濃縮した。バッチは25 に冷却し、MTBE (800 mL) を加え、次に中のクエン酸ナトリウム溶液 (500 mL、22 重量%) を加える。バッチを35 に温め、そして15分間にわたって攪拌する。水層を別のMTBE (500 mL) で抽出する。有機層を合わせて、ベンゾトリアゾールを除去するために水酸化ナトリウム (400 mL、2.0 N) で洗浄し、最後に400 mL まで濃縮する。Vの調製溶液は、固形化を防ぐために50 ~ 60 に保温し、次の工程において、直接用いる。Vの精製した試料により以下のスペクトルデータを得る：

【0073】

## 【数4】

Vの精製した試料の  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.20 (m, 9H),  
6.75 (m, 4H), 5.01 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.36 (s,  
2H), 2.81 (br, 2H), 2.58 (br, 1H), 1.85 (m, 5H), 1.20 (m, 2H), 1.05 (br, 4H).

M + H に対する MS (ESI) 計算値 546、実測値 546。

(実施例4：式Vの化合物からの式VIの化合物の調製)

Vの溶液 (109 g、199 mmol) を0 に冷却し、トリエチルアミン (56 mL) を加える。トリフルオロ酢酸無水物 (56 mL) を、温度を10 以下に保ちながら、ゆっくりとバッチに加える。バッチを20 に温め、1時間にわたって攪拌する。試料をHPLC による反応完了をチェックするため採取する。バッチを0 に冷却し、温度を10 未満に保ち、水 (300 mL) で満たす。バッチを30分間にわたって攪拌、静置し、そして水層は廃棄するために分割する。有機層は化合物Vaの溶液である。Vaの精製した試料により、以下のスペクトルデータを得る：

【0074】

## 【数5】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32 (m, 6H), 6.85 (m, 3H),  
5.05 (br, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.05 (br, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.20  
(m, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.25 (br, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.20 (m,  
3H).

M + H に対する MS (ESI) 計算値 522.2、実測値 522.2。

## 【 0 0 7 5 】

上記の V a の溶液を、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム ( 1 5 g ) および 2 5 % 水酸化ナトリウム溶液 ( 2 0 0 g ) で満たす。バッチを 5 5 に熱し、3 時間にわたって攪拌する。試料は、H P L C により反応完了をチェックするため採取する。バッチを 2 0 に冷却し、静置し、そして水層は廃棄するために分割する。p H を塩酸を用いて 0 ~ 1 に調整する。バッチを 1 時間にわたって 2 5 で攪拌、静置し、生成物を含む有機層を分割し、非塩基性の不純物を除くため酢酸イソプロピルを用いて 2 回洗浄した。T H F ( 2 5 0 m L ) および M T B E ( 2 5 0 m L ) をバッチに満たし、次に水酸化ナトリウムを用いて p H を 1 1 ~ 1 2 に調整した。有機層を含む生成物は 2 0 % の塩化ナトリウム溶液 ( 3 0 0 m L ) で洗浄した。溶媒はトルエンに交換し、バッチを共沸乾燥させ、5 0 0 m L に濃縮する。トルエン中の V I の調製溶液は次の工程において直接使用した。V I の精製したサンプルより次のスペクトルデータを得る：

10

## 【 0 0 7 6 】

## 【 数 6 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.10 (br, 2H), 3.90 (br, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.70 (br, 4H), 2.20 (m, 5H), 1.32 (m, 1H), 1.21 (m, 4H), 1.05 (m, 1H).

20

M + H に対する M S ( E S I ) 計算値 4 2 6、実測値 4 2 6。

( 実施例 5 . 式 V b の化合物を経由した式 V の化合物の選択的精製 )

V の温かい溶液 ( 8 0 g 活性、1 4 7 m m o l ) を、E t O H ( 1 0 0 0 m L ) で希釈し、そして最終容積が 7 0 0 m L となるように大気濃縮した。バッチを 2 5 に冷却し、N a O H 水溶液 ( 1 7 0 m L、5 0 重量 % ) を、バッチ温度を 4 0 に保ちつつ、加える。バッチは還流させるために熱し、そして H P L C により転化が完了するまで、約 6 時間にわたって還流で攪拌する。バッチを 2 5 に冷却し、真空下で容積約 3 0 0 m L となるまで濃縮する。水 ( 6 0 0 m L ) および M T B E ( 5 0 0 m L ) をバッチに加え、温度を 3 0 ~ 4 0 に調整する。攪拌、静置、および分割後、水層を別の M T B E ( 2 0 0 m L ) を用いて抽出し、そして有機層を合わせる。生成物は p H 5 ~ 6 の希塩酸で逆抽出する。

30

## 【 0 0 7 7 】

水層を別の M T B E で洗浄し、M T B E ( 5 0 0 m L ) で希釈し、そしてバッチの p H を水酸化ナトリウムを用いて 1 2 ~ 1 4 に調整する。水層を分割し、別の M T B E ( 5 0 0 m L ) で抽出する。合わせた有機層は水で洗浄し、そして常圧蒸留により容積が 4 0 0 m L となるまで濃縮し、4 0 に冷却する。イソプロピルアルコール ( 1 6 0 0 m L ) を加え、そしてバッチを常圧蒸留により容積が 1 2 0 0 m L となるまで濃縮する。バッチを 2 5 に冷却し、そして 2 時間にわたって還流で活性炭 ( 1 0 g、D A R C O ( 登録商標 ) ) で処理する。バッチを 2 5 に冷却し、セライトパッド ( c e l i t e p a d ) でのろし、次にイソプロピルアルコール ( 2 0 0 m L ) を用いてセライトケーキを洗浄する。ろ液は常圧蒸留により容積が 5 0 0 m L となるまで濃縮し、そして別のイソプロピルアルコール ( 7 0 0 m L ) で希釈する。イソプロピルアルコール ( 2 0 0 m L ) 中のシュウ酸 ( 4 0 g ) 溶液を、バッチ温度を 3 0 以下に保ちつつ、加える。M T B E ( 1 5 0 0 m L ) を加え、そしてバッチを還流させるために熱し、4 時間にわたって攪拌する。バッチを 2 0 に冷却し、そして沈降した生成物をろ過する。ケーキはイソプロピルアルコール / M T B E 混合物 ( 4 0 0 m L、1 : 1 v / v ) で洗浄し、そして真空下で窒素バージを用いて 7 0 ~ 8 0 で乾燥させ、灰色がかった白色の固体として 1 4 0 . 0 g の V b を得る。融点 . : D S C により 1 9 4 。

40

## 【 0 0 7 8 】

## 【数 7】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.82 (m, 4H), 6.65 (m, 1H), 3.52 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.2 (m, 2H).

M + H に対する MS (ESI) 計算値 412、実測値 412。

## 【0079】

固形の化合物 Vb (100 g、199 mol) および N - (ベンジルオキシカルボニルオキシ) スクシンイミド (53 g) を窒素雰囲気下で反応容器に加える。THF (300 mL) および水 (300 mL) を加え、そしてバッチを 30 分間にわたって 25 で攪拌する。次にバッチを 35 に温め、さらに 3 時間にわたって攪拌する。試料は HPLC により反応完了をチェックするために採取する。トルエン (500 mL) をバッチに加える。水 (200 mL) 中の炭酸カリウム (200 g) 溶液を、バッチ温度を 20 未満に維持しながら、ゆっくりと加える。バッチの pH は 9 ~ 11 の範囲に調整する。低層の水層を分割し、そしてトルエン (300 mL) で抽出する。有機層を合わせ、水で洗浄し、そして常圧蒸留により容積が 450 mL となるまで濃縮し、V の溶液を得る。

10

(実施例 6 . 式 VI の化合物からの式 VII の化合物の調製)

化合物 VI (100 g 活性、235 mmol) の溶液にトルエン (500 mL) およびトリエチルアミン (28 g) を加え、バッチを 0 に冷却する。塩化シクロプロピルスルホニル (36.5 g) を、バッチ温度を 10 未満に保ちつつ、加える。バッチを 0 で 2 時間にわたって攪拌し、反応完了のために採取した。バッチは水 (200 mL) 中の 10% 酢酸溶液で洗浄し、トルエン中の VII の溶液を得る。VII の精製した試料から、以下のデータを得る：

20

## 【0080】

## 【数 8】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  7.28 (m, 6H), 6.95 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.05 (br, 2H), 3.85 (d,  $J=12$  Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.80 (m, 5H), 2.25 (m, 3H), 1.15 (m, 6H), 0.95 (m, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  171.1, 163.9, 161.4, 154.8, 138.0, 136.6, 129.6, 128.5, 128.0, 124.8, 114.4, 67.0, 60.3, 51.5, 46.5, 46.3, 35.2, 29.7, 25.6, 21.0, 14.1, 4.2.

30

M + H に対する MS (ESI) 計算値 530、実測値 530。

## 【0081】

上記の溶液に水 (250 mL) 中のメタンスルホン酸 (250 mL) 溶液を、温度を 30 未満に保ちつつ、加える。バッチを 50 に温め、30 分間攪拌し、静置し、水層を含む生成物を分割する。有機層は水 (250 mL) 中のメタンスルホン酸 (250 mL) で洗浄する。合わせた水層を 15 ~ 20 時間にわたって 100 で温める。試料を、HPLC により反応完了をチェックするために採取する。バッチを 25 に冷却し、トルエン (500 mL) を加え、次に 50% 水酸化ナトリウム (100 mL) をゆっくりと加える。バッチを 15 分間攪拌し、そして試料は pH を 2.0 未満であることを確かめるため採取する。バッチを少なくとも 1 時間にわたって静置し、そして次に生成物を含む水層を分割する。THF を水層に加え、そしてバッチを 0 に冷却する。バッチの pH は温度を 30 以下に保ちつつ、50 重量% 水酸化ナトリウムを用いて、注意深く 8 ~ 10 に調整する。水層は廃棄するために分割し、そして有機層はイソプロピルアルコールと濃縮溶媒交換する。バッチは DARC O (登録商標) - G60 を含む CUNO (登録商標) カートリッジに 2 回通す。バッチを 75 に熱し、そして 48% 臭化水素酸 (98 g) 溶液をゆっ

40

50

くりと加える。バッチを還流させるため熱し(80~85)、そして、生成物が結晶化し始めるまで3~5時間にわたって攪拌する。バッチを4時間以上にわたって15にゆっくりと冷却し、1時間の間15に保ち、次にろ過した。単離されたケーキをイソプロピルアルコール(合計170mL)で2回洗浄し、真空下で60未満で乾燥させた。灰色がかった白色の固体として100.4gの化合物VIIIIを得た。DSCにより融点は176である。

【0082】

【数9】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 3.86 (br d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.63 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 2.75 (br m, 5H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.30 (m, 3H), 1.10 (m, 6H), 0.95 (m, 2H).

10

M + Hに対するMS (ESI) 計算値396、実測値396。

(実施例7. 式VIIIIの化合物および式Bの化合物からの式IXの化合物の調製)

化合物VIIII (100g、179mmol)を酢酸エチル(1000mL)中に懸濁化させ、そして炭酸カリウム水溶液(52g、2.1当量、500mLの水中)で処理する。水層は35~45で分割し、そして有機層は35~45で水で洗浄する。有機層は共沸乾燥させ、そして化合物B(42g、1当量)およびアセトンシアノヒドリン(18g、1.2当量)と混合させる。生じた混合物は8~10時間以上、300mLに大気濃縮する。濃縮物は、酢酸エチル(900mL)で希釈し、一片のセライト(10g)でろ過する。ろ液は400mLとなるまで、空気濃縮し、化合物IXシードを含むヘプタン(150mL)を還流で加える。1時間にわたって還流で熱した後、別のヘプタン(150mL)を還流で加える。生じたスラリーは1時間にわたって還流で熱し、そして室温まで一時間以上冷却する。室温で一時間にわたって攪拌した後、スラリーをろ過し、1:1酢酸エチル/ヘプタン(200mL)で洗浄する。湿潤ケーキは真空下で45で一晩中乾燥させ、白色の固体を得る(96g、収率84%)。融点: DSCにより185。

20

【0083】

【数10】

$^1\text{H}$

$\text{NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.98 (s, 1H), 7.29 (dt,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 6.1$  Hz, 1H), 6.97 (dt,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 2.1$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.80 (br d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.53 (br d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.87 (br d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.60-2.95 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.22 (m, 4H), 2.05 (m, 4H), 1.65 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.30 (m, 2H), 1.15 (m, 6H), 0.95 (m, 2H),

M + Hに対するMS (ESI) 計算値638、実測値638。

40

(実施例8. 式IXの化合物からの式Iの化合物の調製)

15~25に冷却したテトラヒドロフラン(1250mL)中の化合物IX(250.0g、393mmol)の溶液に、約20重量%のトルエン中のトリメチルアルミニウム(500mL、530mmol)を加えた。生じた均質の溶液に、15~25でテトラヒドロフラン中の3.0M塩化メチルマグネシウム(325mL、510mmol)をゆっくりと加えた。反応混合物を4時間にわたって攪拌し、次に10%のクエン酸ナトリウム水溶液(1575mL)で、35~45に維持しながらクエンチした。有機層を10%のクエン酸ナトリウム水溶液(550mL)で洗浄した。有機層は1.5MのHCl水溶液(442mL)で洗浄した。水性の酸性の層は、35~45で4時間にわたって蒸解し、次に15~25に冷却した。水層は25%のNaOH水溶液(119mL)で

50

中和し、次に酢酸イソプロピル ( 1 2 5 0 m L ) 中に抽出した。有機層を水 ( 5 0 0 m L ) で洗浄し、次に真空下で蒸発させ、泡状物を得た。収率は 9 6 % であった。

【 0 0 8 4 】

【 数 1 1 】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  8.6 (s, 1H); 7.3 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H); 7.0 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H); 6.9 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H); 6.8 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H); 4.0 (br, 1H); 3.8 (br, 1H); 3.6 (br m, 2H); 3.3 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H); 3.2 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H); 2.7 (br m, 5H); 2.5 (br, 1H); 2.4 (s, 3H); 2.3 (s, 3H); 2.2 (br m, 5H); 1.9 (br m, 3H); 1.7 (br, 1H); 1.4 (br m, 3H); 1.1 and 1.0 (br m, 7H); 0.93 (m, 2H), 0.88 (s, 3H).

10

M + H に対する MS (ESI) 計算値 6 2 7、実測値 6 2 7。

【 0 0 8 5 】

実施例は示される化合物の調製として本明細書中に記載されるが、当業者にとって本開示、また物質、方法および反応条件のすべてへの多くの改変、変化および変更が実施され得ることは明白である。すべてのそのような改変、変化、および変更は本発明の意図および範囲内にあると意図される。

【 国際調査報告 】

60700780037



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No  
 PCT/US2006/000262

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D401/14 C07D211/26		
According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 720 325 B2 (MILLER) 13 April 2004 (2004-04-13) cited in the application Table 1, compound 18F, claim 14	1-52
A	WO 96/26196 A (SCHERING CORPORATION) 29 August 1996 (1996-08-29) page 125, compound no. 270; example 15; claims	1-52
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "8" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 June 2006		Date of mailing of the international search report 21/06/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 946-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Helps, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

04.12.2007

2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2006/000262

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 6720325	B2	13-04-2004	US 2003008877 A1 US 2004157854 A1	09-01-2003 12-08-2004
WO 9626196	A	29-08-1996	AT 258170 T AU 701452 B2 AU 4971796 A CA 2212895 A1 DE 69631370 D1 DE 69631370 T2 EP 0811002 A2 ES 2215190 T3 FI 973446 A HU 9800792 A2 JP 11501014 T NZ 303415 A TW 464646 B US 5883096 A	15-02-2004 28-01-1999 11-09-1996 29-08-1996 26-02-2004 04-11-2004 10-12-1997 01-10-2004 22-10-1997 30-08-1999 26-01-1999 28-10-1999 21-11-2001 16-03-1999

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
C 0 7 B 53/00 (2006.01)	C 0 7 B 53/00	G

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

- (72)発明者 ウー, ウェンシュ  
アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 0 8 5 5 0, プリンストン ジャンクション, ザイツ  
ファーム ロード 5 3
- (72)発明者 デサ, ボスコ  
アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 0 8 8 1 7, エジソン, リランド ロード 5
- (72)発明者 リアン, フェン  
アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 0 8 8 5 2, モンマス ジャンクション, ポトマック  
ロード 2 8
- (72)発明者 トラン, ロク タン  
アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 0 8 8 5 4, パーシッパニー, バッサー ドライブ  
2 3 5
- (72)発明者 レオン, ウィリアム  
アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 0 7 0 9 0, ウエストフィールド, エッジウッド ア  
ベニュー 3 4 2
- (72)発明者 ダハヌカール, ビラス  
インド国 5 0 0 0 3 3 アンドラー プラデシュ, ハイデラバッド, ジュビリー ヒルズ  
, ロード ナンバー 7 2, プロット ナンバー 1 3 3, ラディカ ニラヤム セカンド  
フロアー
- (72)発明者 ザビアロフ, イリア エー.  
アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 0 8 5 4 0, プリンストン, ロックウッド ドライブ  
4 8
- (72)発明者 オール, セシリア  
アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 0 7 0 6 6, クラーク, ギブソン ブールバード 1  
8 4, アpartment 1
- (72)発明者 チャオ, シャノン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 4 6 0, リトルトン, デイビッド ウェイ 7
- (72)発明者 リー, ホン-チャン  
アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 0 7 0 3 9, リビングストン, リー ロード 5 6
- (72)発明者 リュー, イ

- アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 07066, クラーク, スウィート ブライアー ド  
ライブ 76, アpartment 1  
(72)発明者 グエン, ホア エヌ.
- アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 08810, デイトン, ウッドランド ウェイ 48  
(72)発明者 シー, ションウェイ
- アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 08820, エジソン, シンダー ロード 718  
(72)発明者 チュ, マン
- アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 07066, クラーク, スウィート ブライアー ド  
ライブ 76, アpartment 23
- F ターム(参考) 4C063 AA01 AA05 BB03 CC34 DD10 EE01  
4C086 AA01 AA02 BC50 GA07 GA16 MA01 MA04 ZA01 ZA62 ZA68  
ZA89 ZA96 ZB08 ZB13 ZB15 ZB33 ZC02 ZC55  
4H006 AA02 AC81