

(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2012-509885

(P2012-509885A)

(43) 公表日 平成24年4月26日 (2012.4.26)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 D 231/20	(2006.01)	C O 7 D 231/20	Z	4 C O 5 7
C O 7 H 17/02	(2006.01)	C O 7 H 17/02		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2011-537602 (P2011-537602) (86) (22) 出願日 平成21年11月19日 (2009.11.19) (85) 翻訳文提出日 平成23年7月14日 (2011.7.14) (86) 国際出願番号 PCT/US2009/065061 (87) 国際公開番号 W02010/059774 (87) 国際公開日 平成22年5月27日 (2010.5.27) (31) 優先権主張番号 61/116,658 (32) 優先日 平成20年11月21日 (2008.11.21) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 509329523 グラクソスミスクライン エルエルシー アメリカ合衆国 19102 ペンシルバ ニア州, フィラデルフィア, ノース 16 ティーエイチ ストリート 200, ワン フランクリン プラザ (74) 代理人 100091096 弁理士 平木 祐輔 (74) 代理人 100118773 弁理士 藤田 節 (74) 代理人 100122389 弁理士 新井 栄一 (74) 代理人 100111741 弁理士 田中 夏夫
--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学プロセス

(57) 【要約】

本願明細書において、グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体及びそのピラゾール中間体を調製するためのプロセスを開示した。特に、本発明は S G L T 2 阻害力を有するグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体並びに該誘導体を調製するためのプロセス及びその中間体に関する。

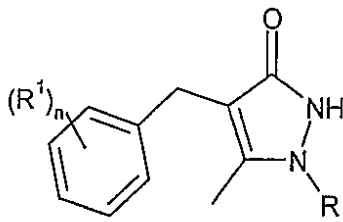
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式（ⅠⅠ）の化合物を調製するためのプロセスであって：

【化 1】

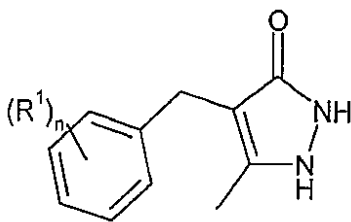


10

(II)

（i）下記式（Ⅰa）の化合物をO - スルホン化して下記式（Ⅰb）の化合物を生成する工程；

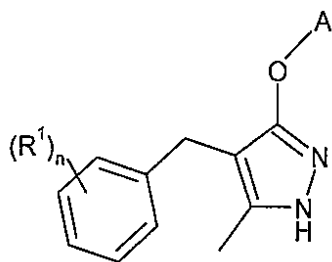
【化 2】



20

(Ia)

【化 3】



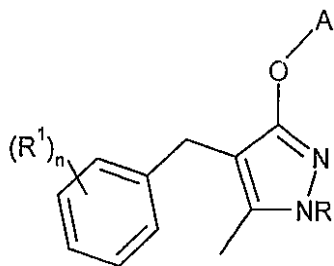
30

(Ib)

（ii）上記式（Ⅰb）の化合物をアルキル化して下記式（Ⅰc）の化合物を生成する工程；及び、

40

【化 4】



10

(Ic)

(iii) アルキル化した式 (Ic) の化合物を脱スルホン化して前記式 (II) の化合物を生成する工程；

式中、R は、C₁ - C₆ アルキルであり；

n は、0 ~ 3 であり、

R¹ は、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アシル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、C₁ - C₆ アルキルチオ、C₁ - C₆ ハロアルキルチオ、C₁ - C₆ アルキルアミノ、C₃ - C₇ シクロアルキル、C₃ - C₇ シクロアルキルオキシ又はハロである；そして、

20

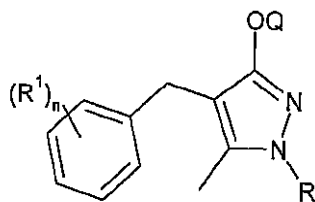
A は、スルホニル又はスルフィニルを含んでいるヒドロキシル保護基である、を含む、上記プロセス。

【請求項 2】

さらに、以下の工程 (iv) を含む、請求項 1 に記載のプロセス：

(iv) 前記式 (II) の化合物をグルコース誘導体と反応させて下記式 (III) の化合物を提供する工程、

【化 5】

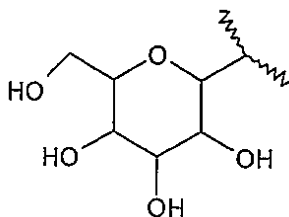


30

(III)

式中、Q は以下の通りである：

【化 6】



40

。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を調製するためのプロセス及び前記プロセスに有用なピラゾール中間体に関する。特に、本発明はSGLT2阻害活性を有するグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体並びに該誘導体を調製するためのプロセス及び中間体に関する。

【背景技術】

【0002】

SGLT1及びSGLT2を含むナトリウム/グルコース共役輸送担体(SGLT)は、グルコースを輸送する膜蛋白質である。SGLT2は、主に腎臓の近位尿細管において活性であり、尿から血流へのグルコースの運搬に影響を及ぼす。再吸収グルコースは、次に身体の全体にわたって利用される。糖尿病患者は、概して異常な血中グルコースレベルによって特徴づけられる。その結果、SGLT2活性の阻害、従って腎臓におけるグルコース再吸収の阻害は、この種の糖尿病患者の血中グルコースレベルを制御するための可能なメカニズムであると信じられている。グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体が、糖尿病患者の治療用に提案されており、いくつかは現在臨床開発されている。特許文献1～9を参照されたい。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】米国特許第6,972,283号明細書

【特許文献2】米国特許第7,056,892号明細書

20

【特許文献3】米国特許第7,084,123号明細書

【特許文献4】米国特許第7,393,838号明細書

【特許文献5】米国特許第7,429,568号明細書

【特許文献6】米国特許第6,815,428号明細書

【特許文献7】米国特許第7,015,201号明細書

【特許文献8】米国特許第7,247,616号明細書

【特許文献9】米国特許第7,256,209号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

30

従って、グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の大規模化可能で費用効率的な合成は、該誘導体を生成するための中間体と同様に医薬品産業における現在のニーズである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

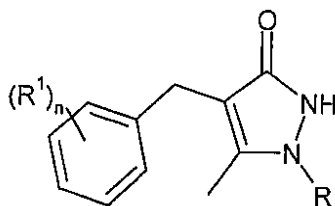
本発明者らは、グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を調製するためのプロセス、同プロセス用の中間体、同様に前記中間体を生成するためのプロセスを見出した。

【0006】

本発明の第1実施態様において、下記式(II)の化合物を調製するためのプロセスであって以下の工程を含むプロセスが提供されている：

【化1】

40

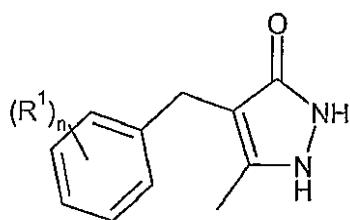


(II)

【0007】

50

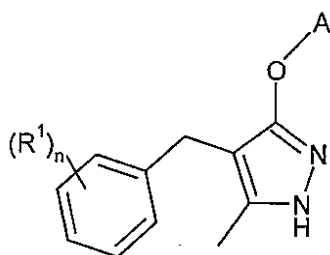
(i) 式 (I a) の化合物を O - スルホン化して式 (I b) の化合物を生成する工程 ;
【化 2】



(Ia)

10

【化 3】



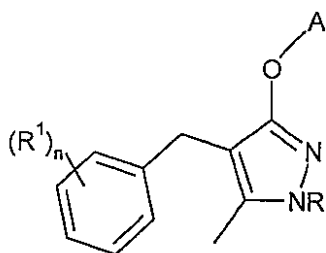
(Ib)

20

【 0 0 0 8 】

(i i) 式 (I b) の化合物をアルキル化して式 (I c) の化合物を生成する工程 ;
及び、

【化 4】



(Ic)

30

【 0 0 0 9 】

(i i i) アルキル化した式 (I c) の化合物を脱スルホン化して前記式 (I I) の化合物を生成する工程 ;

式中、R は、C₁ - C₆ アルキルであり ;

n は、0 ~ 3 であり、

R¹ は、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アシル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、C₁ - C₆ アルキルチオ、C₁ - C₆ ハロアルキルチオ、C₁ - C₆ アルキルアミノ、C₃ - C₇ シクロアルキル、C₃ - C₇ シクロアルキルオキシ又はハロである ; そして、

A は、スルホニル又はスルフィニルを含んでいるヒドロキシル保護基である。

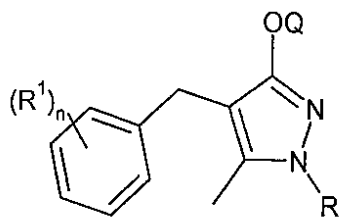
40

50

【 0 0 1 0 】

本発明の第2実施態様において、式(III)の化合物を調製するためのプロセスであって、以下の工程を含むプロセスが提供されている：

【化5】



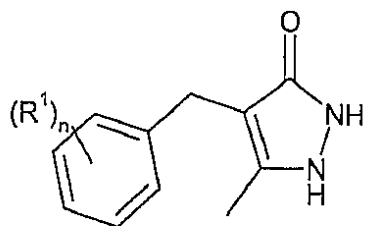
10

(III)

【 0 0 1 1 】

(i) 式(Ia)の化合物をO-スルホン化して式(Ib)の化合物を生成する工程；

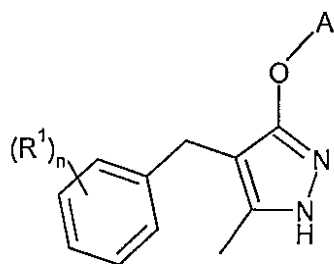
【化6】



20

(Ia)

【化7】



30

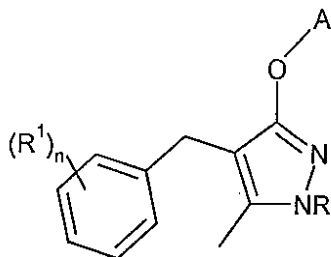
(Ib)

【 0 0 1 2 】

(ii) 式(Ib)の化合物をアルキル化して式(Ic)の化合物を生成する工程；

40

【化 8】



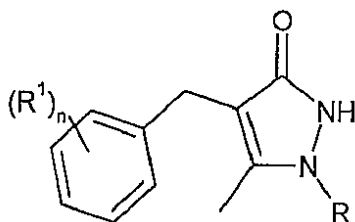
(Ic)

10

【 0 0 1 3】

(i i i) アルキル化した式 (I c) の化合物を脱スルホン化して式 (I I) の化合物を生成する工程；及び、

【化 9】



(II)

20

【 0 0 1 4】

(i v) 式 (I I) の化合物をグルコース誘導体と反応させて前記式 (I I I) の化合物を提供する工程、

式中：

R は、C₁ - C₆ アルキルであり；

n は、0 ~ 3 であり、

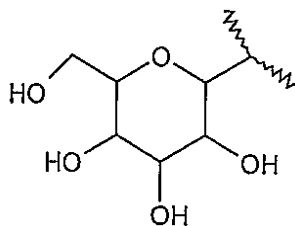
R¹ は、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アシル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、C₁ - C₆ アルキルチオ、C₁ - C₆ ハロアルキルチオ、C₁ - C₆ アルキルアミノ、C₃ - C₇ シクロアルキル、C₃ - C₇ シクロアルキルオキシ又はハロである；

A はスルホニル又はスルフィニルを含んでいるヒドロキシル保護基である；そして

Q は下記の通りである。：

30

【化 1 0】



40

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 5】

本願明細書で使用する用語「有効量」は、例えば、研究者又は臨床医が探し求めている生体組織、システム、動物又は人間の生物学的若しくは医学的反応を誘出する薬物又は薬

50

剤の量を意味する。さらに、用語「治療的有効量」は、この様な量を受容しなかった対応被検者と比較して、疾患、障害、若しくは副作用の改善された治療、治癒、予防若しくは改良、又は疾患や障害の進行する速度の減少に帰結するどの量をも意味する。前記の用語は、その範囲内に、正常な生理機能を強化するのに有効な量をも含む。

【0016】

本願明細書で使用する用語「アルキル」は、例えば炭素原子数1～12の直鎖又は分岐鎖状炭化水素を意味する。本願明細書で使用する「アルキル」の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、n-ペンチル、イソブチル等を含むが、これらに限定されるものではない。

【0017】

本願明細書で使用する用語「C₁-C₆アルキル」は上記定義のアルキル基に関連し、少なくとも1つの炭素原子、多くとも6つの炭素原子を含む。本発明で有用な「C₁-C₆アルキル」基の例は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、イソブチル、n-ブチル基等を含むが、これらに限定されるものではない。

【0018】

本願明細書で使用する用語「アルケニル」は、例えば炭素原子数2～10の炭化水素基を意味し、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する。本願明細書で使用する「アルケニル」の例は、ビニル(エテニル)、プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル及びイソブテニルを含む。

【0019】

本願明細書で使用する用語「C₂-C₆アルケニル」は上記定義のアルケニル基に関連し、少なくとも2つの炭素原子、多くとも6つの炭素原子を含む。本発明で有用な「C₂-C₆アルケニル」基の例は、ビニル(エテニル)基、プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基及びイソブテニル基を含むが、これらに限定されるものではない。

【0020】

本願明細書で使用する用語「アルキニル」は、例えば炭素原子数2～10の炭化水素基を意味し、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する。本願明細書で使用する「アルキニル」の例は、エチニル(アセチレニル)、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル及び1-ヘキシニルを含むが、これらに限定されるものではない。

【0021】

本願明細書で使用する用語「C₂-C₆アルキニル」は上記定義のアルキニル基に関連し、少なくとも2つの炭素原子、多くとも6つの炭素原子を含む。本発明で有用な「C₂-C₆アルキニル」基の例は、エチニル(アセチレニル)基、1-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、1-ペンチニル基及び1-ヘキシニル基を含むが、これらに限定されるものではない。

【0022】

本願明細書で使用する用語「アシル」はR_aC(O)-基を意味し、R_aは本願明細書で定義したアルキルであり、用語「C₁-C₆アシル」はR_aC(O)-基を意味し、R_aは本願明細書で定義したC₁-C₆アルキルである。本発明で有用な「C₁-C₆アシル」基の例は、アセチル基及びプロピオニル基を含むが、これらに限定されるものではない。

【0023】

本願明細書で使用する用語「ハロ」は、フルオロ(-F)、クロロ(-Cl)、ブロモ(-Br)、又はヨード(-I)を意味する。

【0024】

本願明細書で使用する用語「C₁-C₆ハロアルキル」は、上記定義のアルキル基に関連し、少なくとも1つのハロ基で置換された少なくとも1つの炭素原子、多くとも6つの炭素原子を含み、ハロは上記定義の通りである。本発明で有用な「C₁-C₆ハロアルキル」基の例は、1つ以上のハロ基、例えばフルオロ基、クロロ基、ブロム基及びヨード基

10

20

30

40

50

で置換されたメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基及び n -ブチル基を含む。

【0025】

本願明細書で使用する用語「アルコキシ」は R_a O-基を意味し、 R_a は本願明細書で定義したアルキルであり、用語「 $C_1 - C_6$ アルコキシ」は R_a O-基を意味し、 R_a は上記定義の $C_1 - C_6$ アルキルである。本発明で有用な「 $C_1 - C_6$ アルコキシ」基の例はメトキシ基、エトキシ基、プロピロキシ基及びイソプロピロキシ基を含むが、これらに限定されるものではない。

【0026】

本願明細書で使用する用語「 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ」は R_a O-基に関連し、 R_a は上記定義の $C_1 - C_6$ ハロアルキルである。本発明で有用な $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基の例は、トリフルオロメトキシ基を含むが、これに限定されるものではない。

10

【0027】

本願明細書で使用する用語「アルキルチオ」は R_a S-基を意味し、 R_a は上記定義のアルキルであり、用語「 $C_1 - C_6$ アルキルチオ」は R_a S-基を意味し、 R_a は上記定義の $C_1 - C_6$ アルキルである。本発明で有用な「 $C_1 - C_6$ アルキルチオ」基の例は、メチルチオ基、エチルチオ基及びプロピルチオ基を含むが、これらに限定されるものではない。

【0028】

本願明細書で使用する用語「 $C_1 - C_6$ ハロアルキルチオ」は R_a S-基に関連し、 R_a は上記定義の $C_1 - C_6$ ハロアルキルである。本発明で有用な「 $C_1 - C_6$ ハロアルキルチオ」基の例は、1つ以上のハロ基、例えばフルオロ基、クロロ基、ブロム基及びヨード基で置換されたメチルチオ基、エチルチオ基及びプロピルチオ基を含む。

20

【0029】

本願明細書で使用する用語「 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ」は $-NR_aR_b$ 基を意味し、 R_a は $-H$ 又は $C_1 - C_6$ アルキルで、 R_b は $-H$ 又は $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R_a 及び R_b の少なくとも1つは $C_1 - C_6$ アルキルであり、 $C_1 - C_6$ アルキルは上記定義の通りである。本発明で有用な「 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ」基の例はメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基及びジエチルアミノ基を含むが、これらに限定されるものではない。

30

【0030】

本願明細書で使用する用語「 $C_3 - C_7$ シクロアルキル」は炭素原子3~7の非芳香族炭化水素環を意味し、 $C_1 - C_4$ アルキレンリンカーを含んでも含まなくても良く、結合する場合には前記のリンカーは炭化水素環に直接結合する。「 $C_3 - C_7$ シクロアルキル」基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロプロピルメチレンを含むが、これらに限定されるものではない。

【0031】

本願明細書で使用する用語「 $C_3 - C_7$ シクロアルキルオキシ」は R_a O-基に関連し、 R_a は上記定義の $C_3 - C_7$ シクロアルキルである。本発明で有用な「 $C_3 - C_7$ シクロアルキルオキシ」基の例はシクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基及びシクロペンチルオキシ基を含むが、これらに限定されるものではない。

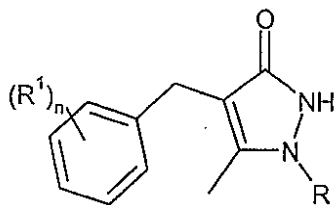
40

本願明細書で使用する用語「アリール」は、ベンゼン環又は1つ以上のベンゼン又はヘテロシクリル環に縮合して、例えばアントラセン、フェナントレン、ナフタレン又はベンゾジオキシン環系を形成するベンゼン環系を意味する。「アリール」基の例はフェニル基、2-ナフチル基、1-ナフチル基、ビフェニル基、1,4-ベンゾジオキシン-6-イル基、並びにこれらの置換誘導体を含むが、これらに限定されるものではない。

【0032】

本発明は、下記式(II)の化合物を調製するためのプロセスを含む。

【化 1 1】



(II)

10

【0033】

一実施形態において、RはC₁ - C₆アルキルである。他の実施形態において、Rはメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル及びn - ブチルである。一実施形態において、Rはイソプロピルである。

【0034】

一実施形態において、nは0 ~ 3である。他の実施形態において、nは1又は2である。一実施形態において、nは1である。他の実施形態において、nは2である。

【0035】

一実施形態において、R¹はC₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₁ - C₆アシル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆ハロアルコキシ、C₁ - C₆アルキルチオ、C₁ - C₆ハロアルキルチオ、C₁ - C₆アルキルアミノ、C₃ - C₇シクロアルキル、C₃ - C₇シクロアルキルオキシまたはハロである。

20

【0036】

他の実施形態において、R¹はC₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆アルキルチオ、C₁ - C₆ハロアルキルまたはハロである。他の実施形態において、R¹はC₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシまたはハロである。

【0037】

一実施形態において、nは1であり、R¹はイソプロポキシである。他の実施形態において、nは2であり、R¹の少なくとも一つはハロである。他の実施形態において、nは2であり、R¹の少なくとも一つはフルオロである。

30

【0038】

一実施形態において、nは1であり、R¹はフェニルのパラ位に結合している。一実施形態において、nは1であり、R¹はフェニルのオルト位に結合している。一実施形態において、nは1であり、R¹はフェニルのメタ位に結合している。

【0039】

一実施形態において、Rはメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル及びn - ブチルであり、nは1又は2であり、各R¹はそれぞれ独立にC₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ又はハロから選択される。

【0040】

他の実施形態において、Rはメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル及びn - ブチルであり、nは1であり、R¹はC₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ又はハロである。

40

【0041】

他の実施形態において、Rはメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル及びn - ブチルであり、nは2であり、各R¹はそれぞれ独立にC₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ又はハロから選択される。

【0042】

一実施形態において、Rはイソプロピルであり、R¹はイソプロポキシである。

【0043】

50

一実施形態において、Rはイソプロピルであり、R¹はイソプロポキシであり、イソプロポキシ基はフェニル基のパラ位に結合している。

【0044】

他の実施形態において、Rはイソプロピルであり、nは2で、R¹の少なくとも一つはハロである。

【0045】

他の実施形態において、Rはイソプロピルであり、nは2で、R²の少なくとも一つはフルオロである。

【0046】

他の実施形態において、Rはイソプロピルであり、nは2であり、R²の1つはハロであり、他のR²はC₁-C₆アルコキシである。

10

【0047】

他の実施形態において、Rはイソプロピルであり、nは2であり、R²の1つはフルオロであり、他のR²はメトキシである。

【0048】

他の実施形態において、Rはイソプロピルであり、nは2であり、R²の1つはハロであり、他のR²はC₁-C₆アルキルである。

【0049】

他の実施形態において、Rはイソプロピルであり、nは2であり、R²の1つはフルオロであり、他のR²はメチルである。

20

【0050】

本願明細書において記載されている化合物のあるものは、1つ以上のキラル原子を含んでも良く、別に2つの鏡像異性体として存在できても良い。本発明の化合物は、精製鏡像異性体又は鏡像異性体的に富化された混合物(enantiomerically enriched mixtures)と同様に、鏡像異性体混合物を含む。また、上記式(I)によって表される化合物の個々の異性体は、本発明の権利範囲内に含まれ、完全又は部分的な平衡混合物も同様である。本発明はまた、1つ以上のキラル中心が倒置した異性体を有する混合物の様に、上記式によって表される化合物の個々の異性体も包含する。

【0051】

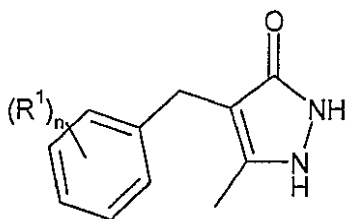
本願明細書において記載されている化合物における二重結合の存在は可能であり、従ってE及びZ異性体の混合物と同様に、純粋のEおよびZ幾何異性体それぞれも本発明の化合物に含まれ得る。本発明での記載事項及び請求項は、E及びZ異性体の優勢比を限定するものではない。

30

【0052】

式(II)の化合物は、式(Ia)の化合物をO-スルホン化して式(Ib)の化合物を生成することによって調製され;

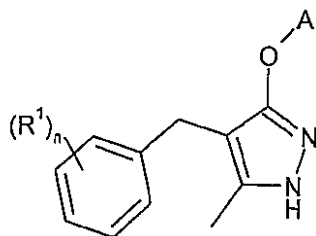
【化12】



(Ia)

40

【化 1 3】



(1b)

10

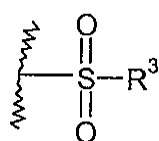
【0053】

R^1 及び n は、上記定義の通りである。

【0054】

上述の通り、 A は、スルホニル又はスルフィニルを含んでいるヒドロキシル保護基である。一実施形態において、 A は基：

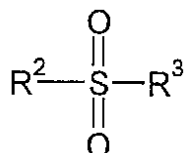
【化 1 4】



20

であり、以下のスルホニルハライドから誘導される：

【化 1 5】



【0055】

式中、 R^2 は -Cl、-Br 又は -F であり、

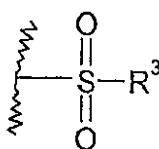
30

R^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル又は R^4 で置換されたフェニルであり、 R^4 は -H、-Cl、-Br、-F、-NO₂、アルキル、シクロアルキル又は -OR⁵ で、 R^5 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルである。

【0056】

他の実施形態において、 A は基：

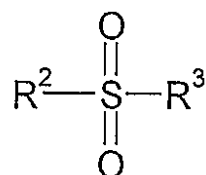
【化 1 6】



40

であり、下記スルホニル無水物から誘導される：

【化 1 7】



【0057】

式中、 R^2 は $RS(O)_2O-$ で、 R は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル又は R^4 で置換されたフェニルであり、 R^3 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロ

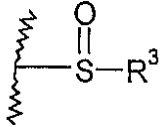
50

アルキル又は R^4 で置換されるフェニルであり、 R^4 は - H、- Cl、- Br、- F、- NO_2 、アルキル、シクロアルキル又は - OR^5 で、 R^5 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルである。

【0058】

他の実施形態において、A は基：

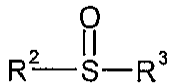
【化18】



10

であり、下記スルフィニルハライドから誘導される：

【化19】



【0059】

式中、 R^2 は - Cl、- Br 又は - F であり、 R^3 は上記定義の通りである。

【0060】

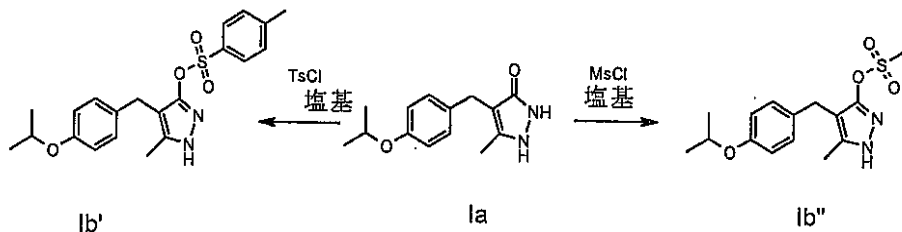
式 (I a) の化合物の O - スルホン化は、一般的に適切な溶剤内での塩基の存在下で、スルホニルハライドを利用して実施される。図式 1 は、この種のスルホン化の 2 実施形態 - トシル化及びメシル化を図示する。

20

【0061】

図式 1

【化20】



30

【0062】

図式 1 は式 (I a) の化合物をトシル化及びメシル化して式 I b' 及び I b'' のスルホン化化合物を提供する様子を図示し、 R^1 はイソプロポキシであり、n は 1 である。これらのスルホン化化合物は、式 (I a) の特定の化合物のそれぞれトシル化及びメシル化した形である。式 (I a) の化合物のトシル化は、場合により適切な溶剤中の塩基の存在下でトシルクロリドとの反応によって実施される。代表的温度範囲は、15 ~ 30 であった。適切な溶剤には、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトニトリル (MeCN)、ジクロロメタン (CH_2Cl_2) 及びエチルアセテート (EtOAc) が含まれるが、これらに限定されるものではない。利用可能な塩基には、炭酸セシウム (Cs_2CO_3)、炭酸カリウム (K_2CO_3)、ピリジン及びトリエチルアミン (Et_3N) が含まれるが、これらに限定されるものではない。式 (I a) の化合物のメシル化は、場合により適切な溶剤内の塩基の存在で、メタンスルホニルクロリド又はメタンスルホン酸無水物との反応によって実施される。適切な溶剤には、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトニトリル (MeCN) 及び n - メチルピロリジノン (NMP) が含まれるが、これらに限定されるものではない。利用可能な塩基には、ピリジン、トリエチルアミン (Et_3N) 及び水酸化リチウム (LiOH) が含まれるが、これらに限定されるものではない。分離可能な固形物が、トシル及びメシル両中間体として取得できる。モノスルホン化は、塩基の添加なしで又はピリジンの様な非常に弱い塩基の使用によって得られる。従って、一実施形態において、トシル化又はメシル化はピリジンの様な弱塩基の存在で起

40

50

こる。他の実施形態において、トシル化又はメシル化は塩基の使用なしで起こる。式 (I b') 及び (I b'') の O - スルホン化中間体は良好な位置選択性で窒素上にアルキル化する。代表的に、約 10 : 1 の位置選択性が観察される。

【0063】

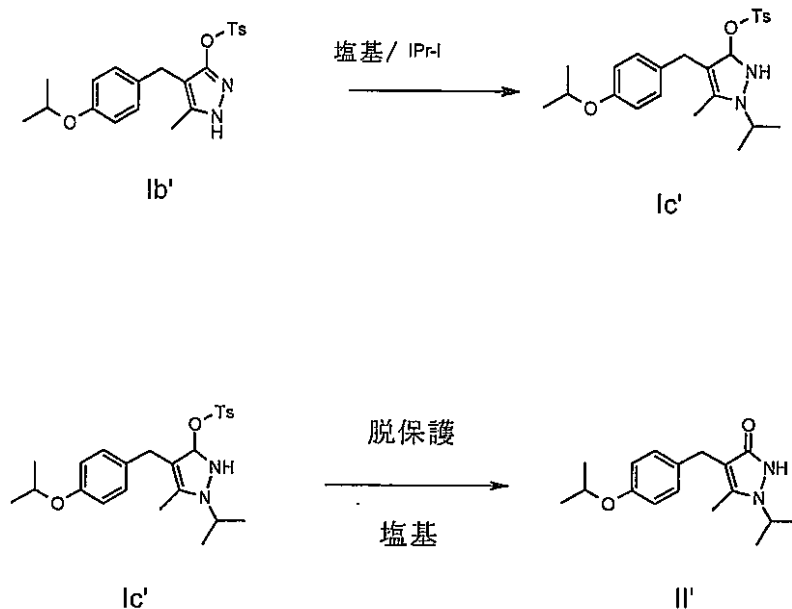
式 (I b) の O - スルホン化化合物、例えば式 (I b') 又は (I b'') の化合物は、次いでアルキル化されて式 I (c) の化合物を形成し、次いで式 I (c) の化合物が脱保護化 (脱スルホン化) されて式 (II) の化合物を形成する。この例では、R¹ はイソプロポキシであり、n は 1 であり、R はイソプロピルである。図式 2 は、式 (I b') の化合物、すなわちトシル保護中間体、のアルキル化 (イソプロピル化) 及び脱保護を図示する。

10

【0064】

図式 2

【化 2 1】



20

30

Ts = トシル保護基

【0065】

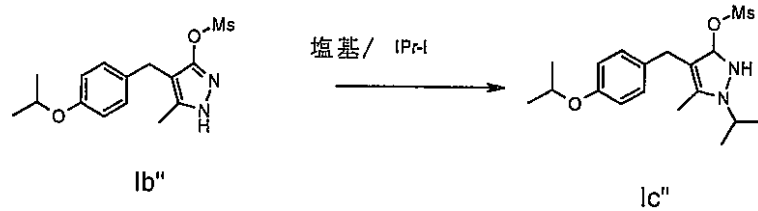
式 (I b') の化合物のアルキル化は、適切な溶剤内の塩基の存在で、ハロゲン化アルキル、例えばヨウ化イソプロピル、との反応により進行する。アルキル化反応は、概して 20 ~ 30 で進行する。利用可能な塩基には、炭酸カリウム (K₂CO₃)、1,8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセン - 7 (DBU)、カリウム tert - ブトキシド (KOtBu)、トリエチルアミン (Et₃N)、水酸化リチウム (LiOH)、炭酸セシウム (Cs₂CO₃)、ナトリウム tert - ブトキシド (NaOtBu)、水酸化カリウム (KOH) 及びピリジンが含まれるが、これらに限定されるものではない。適切な溶剤には、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトニトリル (MeCN)、ジクロロメタン (CH₂Cl₂) が含まれる。達成されるアルキル化は、およそ 10 : 1 の位置選択性である。エタノールアミン又は他の求核剤との反応による過剰なハロゲン化アルキルの分解は、O - スルホン化物の脱保護の前に実施され得る。脱保護 (脱スルホン化) は、約 60 ~ 70 の温度で NaOH の様な塩基との反応により進行し、式 II' の化合物に到る。図式 3 は、式 (I b'') の化合物、すなわちメシル保護中間体、のアルキル化及び脱保護を図示する。

40

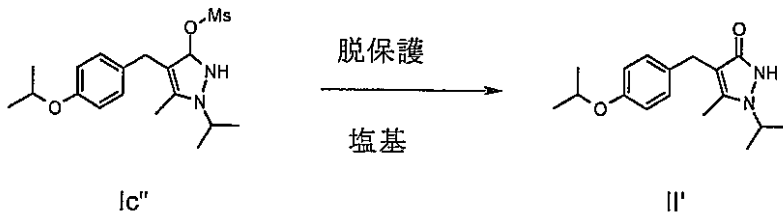
【0066】

図式 3

【化 2 2】



10



20

Ms = メシル保護基

30

【0067】

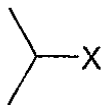
式 (I b'') の化合物のアルキル化は、適切な溶剤内の塩基の存在で、ハロゲン化アルキル、例えばヨウ化イソプロピル、との反応により進行する。アルキル化反応は、概して 20 ~ 30 で進行する。有用な塩基には、水酸化リチウム (LiOH)、水酸化ナトリウム (NaOH)、水酸化カリウム (KOH)、カリウム tert - ブトキシド (KOtBu)、炭酸セシウム (Cs₂CO₃)、炭酸カリウム (K₂CO₃)、ナトリウム tert - ブトキシド (NaOtBu)、リチウム tert - ブトキシド (LiOtBu)、炭酸リチウム (Li₂CO₃) 及び炭酸ナトリウム (Na₂CO₃) が含まれるが、これらに限定されるものではない。適切な溶剤には、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、N - メチルピロリジノン (NMP)、N, N - ジメチルアセトアミド (DMAC) 及びアセトニトリル (MeCN) が含まれるが、これらに限定されるものではない。脱保護に先立ち、エタノールアミン又は他の求核剤との反応を経る過剰なハロゲン化アルキルの分解は、O - スルホン化物の脱保護の前に実施され得る。脱保護 (脱スルホン化) は、約 60 ~ 70 の温度で NaOH の様な塩基との反応により進行し、式 II' の化合物に到る。

【0068】

図式 2 又は 3 の開始化合物のアルキル化を遂行するために利用可能な代表的なアルキル化剤は、ハロゲン化アルキルである。図式 2 又は 3 の開始化合物のイソプロピル化用の特定のアルキル化剤はイソプロピルハライドを含み、以下の通りである：

40

【化 2 3】



【0069】

式中、X は - Cl、- F、- Br、- I、又は - OR⁶ であり、R⁶ はメシル、トシル又はノシルである。

【0070】

一実施形態において、アルキル化剤はヨウ化イソプロピルである。

【0071】

一実施形態において、アルキル化反応は、ビスアルキル化から守るために、弱い塩基、

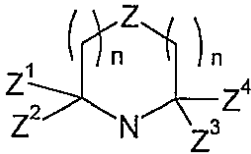
50

例えばエタノールアミンによって停止し、残留するヨウ化イソプロピルを脱保護前に破壊する。

【 0 0 7 2 】

ビスアルキル化を避けるためにアルキル化反応を停止するために利用できる代表的な弱い塩基は、以下の構造の化合物を含む：

【 化 2 4 】

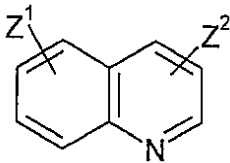


10

【 0 0 7 3 】

式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 は独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル又はアリールであり、Z は CH_2 、N、O、又は S であり、そして n は 0 ~ 3 である。

【 化 2 5 】

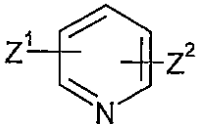


20

【 0 0 7 4 】

式中、 Z^1 及び Z^2 は独立に - H、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、- F、- Cl 及び - Br から選択される。

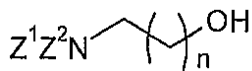
【 化 2 6 】



【 0 0 7 5 】

式中、 Z^1 及び Z^2 は独立に - H、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、- F、- Cl 及び - Br から選択される。

【 化 2 7 】

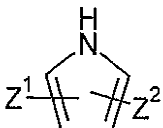


30

【 0 0 7 6 】

式中、 Z^1 及び Z^2 は独立に - H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、及びアリールから選択され、n は 0 ~ 3 である。

【 化 2 8 】

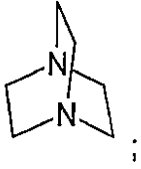


40

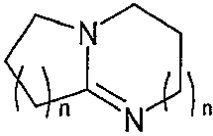
【 0 0 7 7 】

式中、 Z^1 及び Z^2 は独立に - H、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、- F、- Cl 及び - Br から選択される。

【化 2 9】



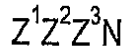
【化 3 0】



10

n は 0 ~ 3 である。

【化 3 1】



【 0 0 7 8】

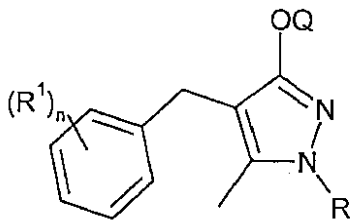
式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 は独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル又はアリールから選択される。

【 0 0 7 9】

一旦調製されると、前記式 (I I) の化合物はグリコシド化して下記式 (I I I) の化合物を形成しても良い：

20

【化 3 2】



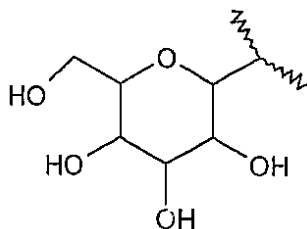
30

(III)

【 0 0 8 0】

式中、Q は下記の通りであり、そして、R、 R^1 および n は、上記定義の通りである。

【化 3 3】

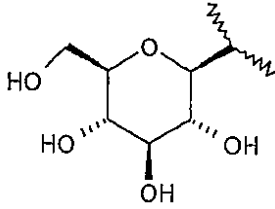


40

【 0 0 8 1】

一実施形態において、Q は下記の通りである

【化 3 4】



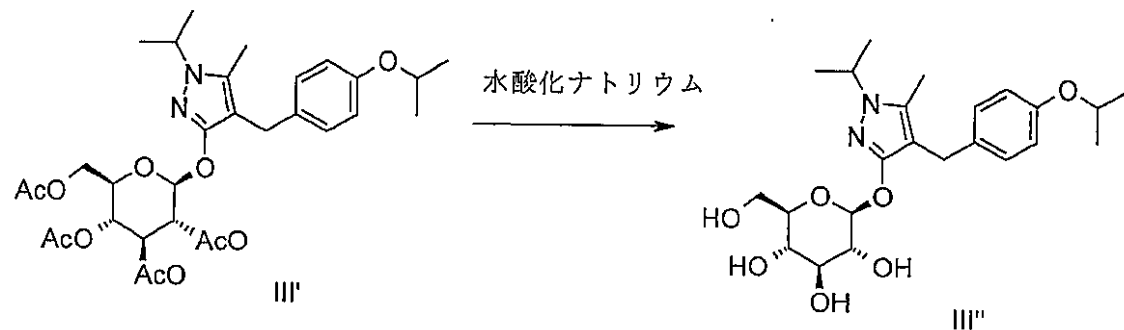
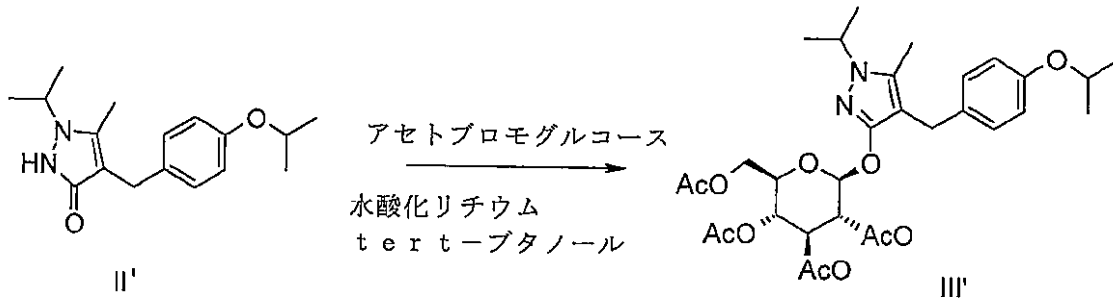
【 0 0 8 2】

図式 4 は、この種のグルコシド化の一実施形態を図示する。

【 0 0 8 3】

図式 4

【化 3 5】



【 0 0 8 4】

式 I I の化合物、本実施形態における式 I I ' の化合物のグルコシド化又はグリコシル化は適切な溶剤内の塩基の存在で、保護され、アノマー位活性化されたグルコース誘導体を使用して実施され、式 I I I ' の化合物を形成する。式 I I I ' の化合物は、次いで水酸化ナトリウムの様な強塩基によって加水分解され、アセチル保護基を開裂して式 I I I ' の化合物に到る。両反応は、約 3 5 ~ 約 4 0 の温度で実行される。利用可能な保護基は、アセチル基及びピバロイル基を含むが、これらに限定されるものではない。利用可能な活性基は、クロライド基及びブロミド基を含むが、これらに限定されるものではない。利用可能な無機塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム及び炭酸セシウムを含むが、これらに限定されるものではない。利用可能な有機塩基は、リチウム tert - ブトキシド、ナトリウム tert - ブトキシド、カリウム tert - ブトキシド、tert - ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド及びリチウムヘキサメチルジシラザンを含むが、これらに限定されるものではない。利用可能な適切な溶剤には、トルエン、アセトン、2 - ブタノン、メチルイソブチルケトン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert - ブタノール、ネオペンタノール、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、メチル tert - ブチルエーテル及びジクロロメタンが含まれるが、これらに限定されるものではない。グリコシド化は、化合物 I I の O - 位に対して非常に選択的である。

10

20

30

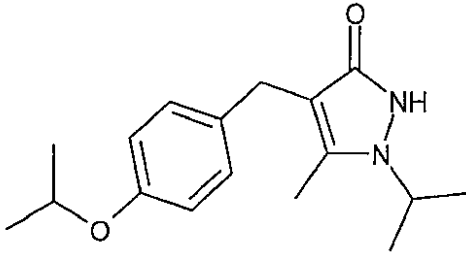
40

50

【 0 0 8 5 】

他の実施形態において、式 (I I) の化合物の調製の間体として有用な化合物が提供される：

【 化 3 6 】



10

【 0 0 8 6 】

以下、本発明の特定の実施形態を単なる例示として示す。例証する化合物のために与えられる物理データは、それらの化合物の割り当てられた構造と整合している。

【 実施例 】

【 0 0 8 7 】

本願明細書で使用する記号並びにプロセス、図式及び実施例において使用する規則は、現代の科学的な文献、例えば米国化学会誌、又は生物化学会誌において使用するそれらと整合している。標準の 1 文字の英字又は 3 英文字の略語は一般にアミノ酸残基を示すために用いられ、別段に明記の無い限り L 配置であると仮定する。別段に明記の無い限り、全

20

ての出発原料は商業的供給元から得られ、更なる精製無しで使用された。具体的には、以下の略語が、実施例と明細書の全体にわたって使われても良い：

g (グラム) ;	m g (ミリグラム) ;
L (リットル) ;	m L (ミリリットル) ;
μ L (マイクロリットル) ;	p s i (平方インチ当たりのポンド) ;
M (モル濃度) ;	m M (ミリモル濃度) ;
N (規定) ;	H z (ヘルツ) ;
v o l (体積)	M H z (メガヘルツ) ;
m o l (モル) ;	m m o l (ミリモル) ;
R T (室温) ;	R P (逆相) ;
m i n (分) ;	h (時間) ;
m p (融点) ;	T L C (薄層クロマトグラフィ) ;
T r (保持時間) ;	M e O H (メタノール) ;
i - P r O H (イソプロパノール) ;	H O A c (酢酸) ;
T E A (トリエチルアミン) ;	T F A (トリフルオロ酢酸) ;
T H F (テトラヒドロフラン) ;	N M P (n-メチルピロリジノン)
D M S O (ジメチルスルホキシド) ;	E t O A c (エチルアセテート) ;
D M E (1,2-ジメトキシエタン) ;	D C M (ジクロロメタン) ;
D C E (ジクロロエタン) ;	D M F (N, N - ジメチルホルムアミド)

30

;

a t m (気圧) ; H P L C (高圧液体クロマトグラフィ) ;

40

特に明記しない限り、全ての温度は (摂氏の度) で表示される。特に明記しない限り、全ての反応は室温で不活性雰囲気下にて行われた。

【 0 0 8 8 】

¹ H N M R スペクトルは、V a r i a n V X R - 3 0 0、V a r i a n U n i t y - 3 0 0、V a r i a n U n i t y - 4 0 0 計測器、V a r i a n V N M R S - 5 0 0 又は G e n e r a l E l e c t r i c 社 Q E - 3 0 0 で記録された。化学シフトは、百万分率 (p p m (δ 単位)) で表示される。結合定数は、ヘルツ (H z) を単位にする。分割パターンは、明白な多重度を記載し、s (一重項)、d (二重項)、t (三重項)、h (七重項)、q (四重項)、m (多重項)、b r (広) と指定される。

50

【0089】

低分解能の質量スペクトル(MS)はJOEL JMS-AX505HA、JOEL SX-102、Agilentシリーズ1100MSD又はSCIEX-APIiii分光器で記録され、高分解能のMSはJOEL SX-102A分光器を使用して得られた。

【0090】

全ての質量スペクトルは電気噴霧イオン化(ESI)、化学的イオン化(CI)、電子衝撃(EI)、又は高速度原子衝撃(FAB)方法によって採取した。赤外線(IR)スペクトルは、1mmのNaClセルを使用しているNicolet 510FT-IR分光器で得られた。全ての反応は、0.25mmE. Merckシリカゲル板状粉(60F-254)上の薄層クロマトグラフィによって監視され、リンモリブデン酸又はp-アニスアルデヒドの5%エタノール溶液を用いて紫外線で視覚化された。フラッシュカラムクロマトグラフィは、シリカゲル(230~400メッシュ、Merck社)上で実施された。旋光度は、Perkin Elmer Model 241の旋光計を使用して得られた。融点は、Mel-Temp II装置を使用して決定され、補正しなかった。

10

【0091】

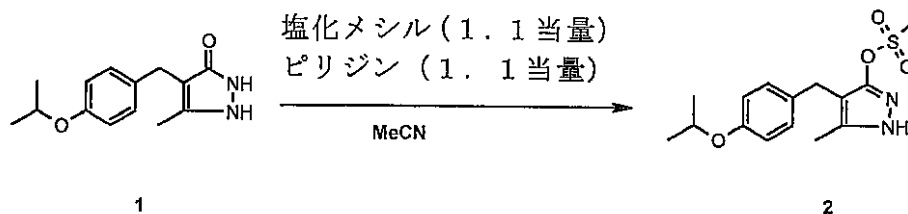
以下の実施例は、式(I)の化合物の合成に特に有用な中間体の合成を記載する：

実施例 1

5-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({ 4-[(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } メチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

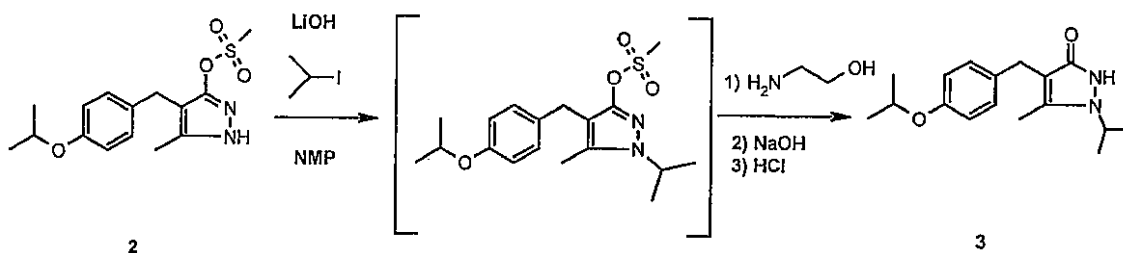
【化37】

20



ステージ 1
80%

30



ステージ 2
70%

40

【0092】

(i) 5-メチル-4-({ 4-[(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメタンスルホネート (2) の調製：

アセトニトリル(5体積)中の5-メチル-4-({ 4-[(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } メチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール - 3 - オン(1) 200 g (0.81モル)の攪拌溶液へ、メタンスルホニルクロリド102 g (0.89モル)とピリジン59 g (0.89モル)とを20 で添加した。反応は、20~25 で1~2時間攪拌して実現した。水(15体積)を20分間かけて添加し、反応液は15~20 で1時間攪拌した。固形物を濾過し、追加の水(2×2体積)で洗浄し、オフホワイト色の固形物としての所望の化合物210 g (80%)が得られた。¹H NMR (300

50

MHz, DMSO) δ 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 4.52 (h, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 3.58 (s, 2 H) 3.44 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 6 H)。

【0093】

(ii) 5 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 4 - ({ 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } メチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (3) の調製:

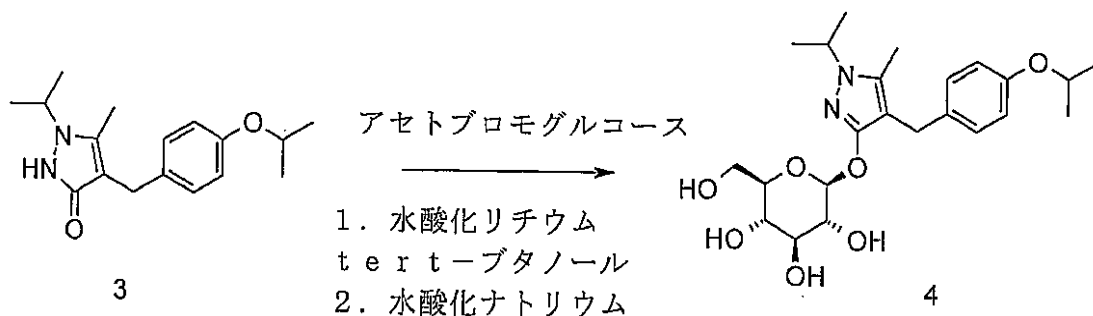
NMP (5 体積) 中の 5 - メチル - 4 - ({ 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメタンスルホネート (2) 175 g (0.54 モル) の攪拌溶液へ、水酸化リチウム 38.7 g (1.62 モル) と、ヨウ化イソプロピル 275 g (1.6 モル) とを 20 で添加した。内容物を 20 ~ 25 で 2 時間攪拌し、次いでエタノールアミン 98.9 g (1.6 モル) を添加し、更に内容物を 60 で 1 時間攪拌した。次に 4 規定の NaOH 404 ml (1.6 モル) 及びメタノール (5 体積) を添加し反応混合物を 60 で 1 時間維持した。内容物を 15 まで冷却し、12 規定の塩酸と水 200 ml の添加によって pH を 7 ~ 9 に調節した。内容物は、次いで約 5 分間 60 に加熱し、それから 15 まで冷却して 16 時間保持した。固形物を濾過し、水 (2 x 2 体積) によって洗浄し、次いで 60 で乾燥しオフホワイト色の固形物 (108.8 g、収率 70%) としての所望の表題化合物が得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.41 (s, 1 H), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.51 (h, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 4.28 (h, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 3.44 (s, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 1.21 (d, $J = 6.1$ Hz, 6 H)。

【0094】

実施例 2

5 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 4 - ({ 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル β - D - グルコピラノシド (4) の調製

【化 38】



【0095】

tert - ブチルアルコール 15 リットル (10 体積) 内の 5 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 4 - ({ 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } メチル) 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (3) 1500 g (5.20 モル) の攪拌混合物へ、2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - α - D - グルコピラノシルプロミド 3200 g (7.80 モル) と無水の水酸化リチウム粉末 311 g (13 モル) とを添加した。反応は、38 で 4 時間加熱して実現した。この混合物に 25% w/w 水酸化ナトリウム溶液 721 g (33.8 モル) を加え反応温度を 38 に調節し、1 時間保持した。水 7.5 リットル (5 体積) を加え、混合物を 30 に冷却した。攪拌を停止し、層を分離した。

【0096】

有機溶液を濾過して微粒子を除去し、減圧下で3体積に蒸留した。水18リットル(12体積)を加えて、反応を35に調節した。反応に結晶粒を入れ、33~37で3時間攪拌した。次いで反応物を20に冷却し、更に2時間攪拌した。固形物を濾過し、水4.5リットル(3体積)によって2回洗浄し、次いで40で乾燥して白色の固形物(2200g、収率90%)としての所望の表題化合物が得られた。¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 25): 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.0 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (h, J = 6.0 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J₁ = 1.9 Hz, J₂ = 5.4 Hz, J₃ = 11.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.44 - 3.51 (m, 1H), 3.14 - 3.26 (m, 3H), 3.08 - 3.14 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.27 (dd, J₁ = 4.7 Hz, J₂ = 6.6 Hz, 6H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 09/65061
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/04 (2010.01) USPC - 514/27 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/27 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/25, 409, 909; 548/373.1, 548, 366.1 (text search) Find search terms below. Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB,USPT,EPAB,JPAB), Google Scholar, DialogWEB, SureChem pyrazole, pyrazolone, sulfonate, O-sulfonation, N-alkylation, glucopyranosyl		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,972,283 B2 (FUJIKURA et al.) 06 December 2005 (06.12.2005) col 1, ln 66 to col 2, ln 30; col 3, ln 1-20; col 5, ln 10-45; col 6, ln 7-30; col 6, ln 58-60.	1-2
Y	US 6,451,734 B1 (ZAGAR et al.) 17 September 2002 (17.09.2002) col 42, ln 65 to col 43, ln 49; col 1, ln 18-37.	1-2
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 01 January 2010 (01.01.2010)		Date of mailing of the international search report 15 JAN 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

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

(74)代理人 100169971

弁理士 菊田 尚子

(72)発明者 マーティン, マイケル トーラー

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ファイブ ムーア ドライブ, グローバル パテンツ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 エリツィン, ヴァッシル エル.

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ファイブ ムーア ドライブ, グローバル パテンツ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 マクルーア, マイケル エス.

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ファイブ ムーア ドライブ, グローバル パテンツ, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C057 AA17 BB01 BB02 DD01 KK01