

(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2017-509638

(P2017-509638A)

(43) 公表日 平成29年4月6日 (2017. 4. 6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 4
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 80 頁)		

(21) 出願番号	特願2016-557623 (P2016-557623)	(71) 出願人	514145497
(86) (22) 出願日	平成27年3月19日 (2015. 3. 19)		ヴィアメット ファーマスーティカルズ、
(85) 翻訳文提出日	平成28年11月4日 (2016. 11. 4)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/021445		アメリカ合衆国、ノースカロライナ州 2
(87) 国際公開番号	W02015/143142		7703, ダラム, スイート 300,
(87) 国際公開日	平成27年9月24日 (2015. 9. 24)		4505 エンペラー ブルバード
(31) 優先権主張番号	61/955, 565	(74) 代理人	100114775
(32) 優先日	平成26年3月19日 (2014. 3. 19)		弁理士 高岡 亮一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100121511
			弁理士 小田 直
		(74) 代理人	100202751
			弁理士 岩堀 明代
		(74) 代理人	100191086
			弁理士 高橋 香元
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗真菌化合物の調製方法

(57) 【要約】

本発明は、抗真菌薬として有用な化合物 1 の調製方法に関する。特に本発明は、化合物 1 およびその置換誘導体の新しい調製方法を提供することを目的とする。

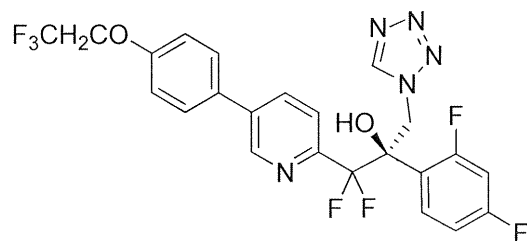
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

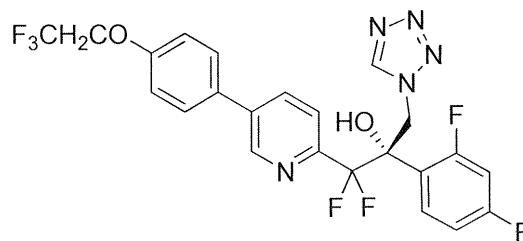
【請求項 1】

式 1 または 1 a の化合物：

【化 1】



1



1 a

10

またはそれらの混合物。

【請求項 2】

請求項 1 の化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 3】

さらなる治療薬をさらに含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

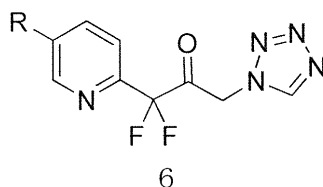
抗真菌薬であるさらなる治療薬および抗感染症薬をさらに含む、請求項 3 に記載の組成物。

20

【請求項 5】

式 6 の化合物：

【化 2】

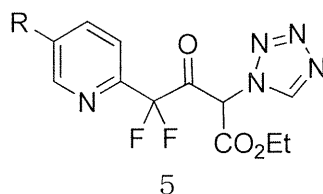


6

の調製方法であって、式 5 の化合物：

30

【化 3】



5

を脱炭酸して化合物 6 を得る工程

(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アリールである)

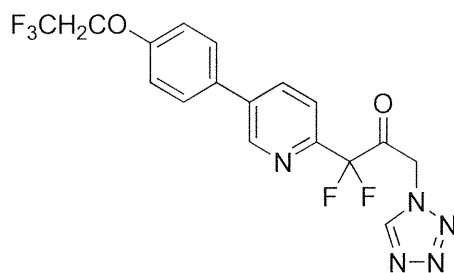
40

を含む方法。

【請求項 6】

ケトン 8：

【化 4】

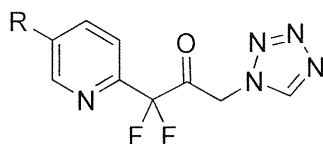


8

10

の調製方法であって、式 6 の化合物：

【化 5】



6

をアリール化してケトン 8 を得る工程

(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - 置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - 置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - 置換アリールである)

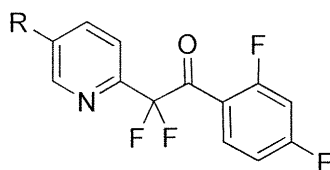
20

を含む方法。

【請求項 7】

式 15 の化合物：

【化 6】

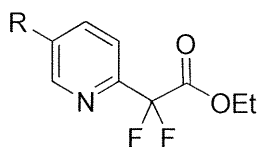


15

30

の調製方法であって、式 3 の化合物：

【化 7】



3

40

のケトンを形成して式 15 の化合物を得る工程

(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - 置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - 置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - 置換アリールである)

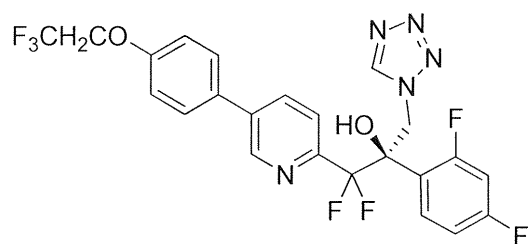
を含む方法。

【請求項 8】

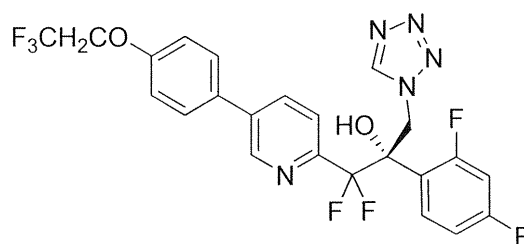
50

化合物 1 または 1 a :

【化 8】



1

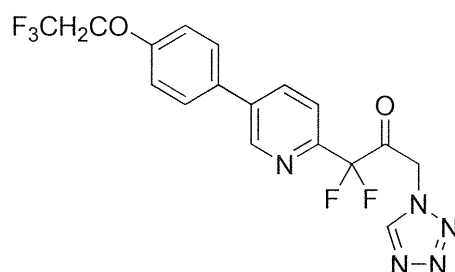


1 a

10

またはそれらの混合物の調製方法であって、ケトン 8 :

【化 9】



8

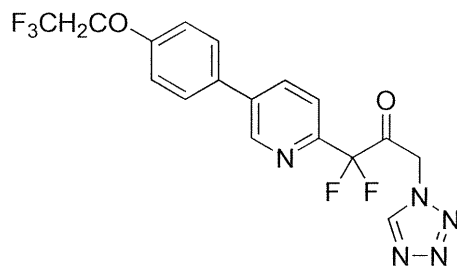
20

をアリール化して化合物 1 または 1 a またはそれらの混合物を得る工程を含む方法。

【請求項 9】

ケトン 8 :

【化 10】

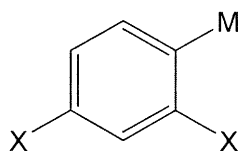


8

30

を、

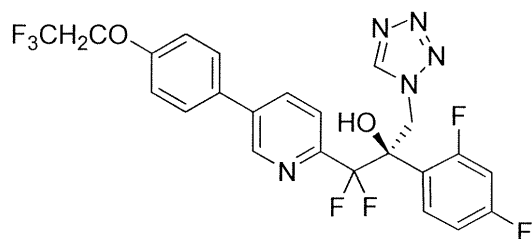
【化 11】



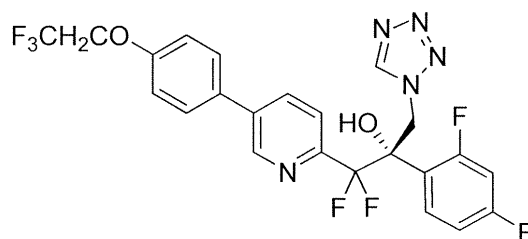
40

(式中、MはMg、MgX、ZnまたはCeであり、かつXはハロゲンである)
と反応させて化合物 1 または 1 a :

【化 1 2】



1



1 a

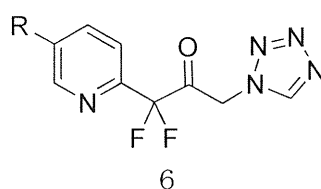
10

またはそれらの混合物を得る工程を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 0】

式 6 の化合物：

【化 1 3】

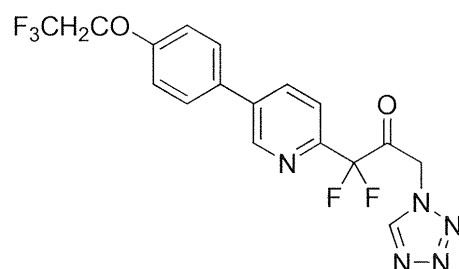


6

20

をアリール化してケトン 8：

【化 1 4】



8

30

を得る工程

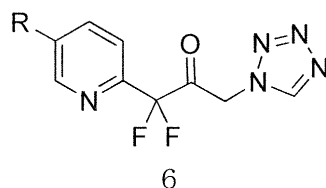
(式中、R は、ハロ、 $-O(C=O)-$ アルキル、 $-O(C=O)-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-$ アリール、 $-O(C=O)-$ 置換アリール、 $-O(C=O)-O-$ アルキル、 $-O(C=O)-O-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-O-$ アリール、 $-O(C=O)-O-$ 置換アリール、 $-O(SO_2)-$ アルキル、 $-O(SO_2)-$ 置換アルキル、 $-O(SO_2)-$ アリールまたは $-O(SO_2)-$ 置換アリールである)

をさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 1】

式 6 の化合物：

【化 1 5】

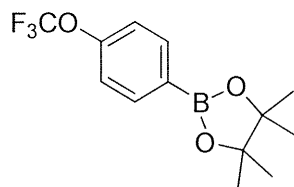


6

40

を、

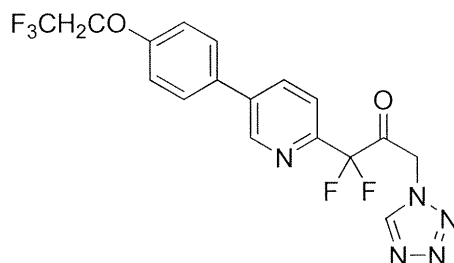
【化 1 6】



と反応させてケトン 8 :

【化 1 7】

10



8

を得る工程

20

(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{アリール}$ または $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{置換アリール}$ である)

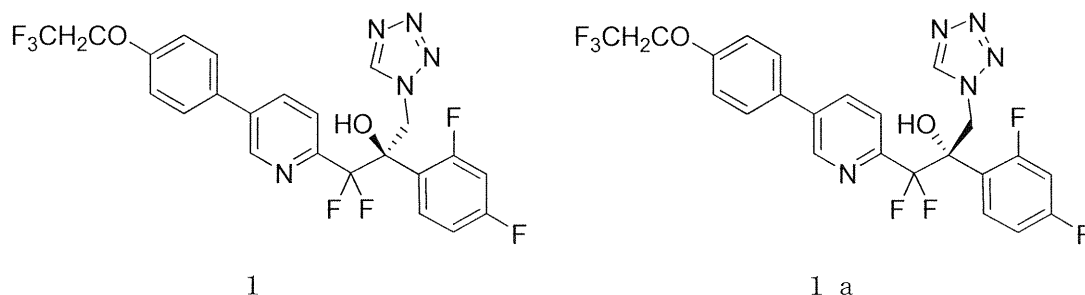
を含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 1 2】

化合物 1 または 1 a :

【化 1 8】

30



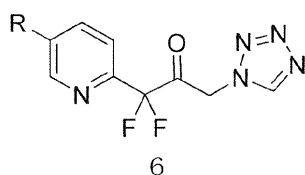
1

1 a

またはそれらの混合物の調製方法であって、式 6 の化合物 :

【化 1 9】

40



6

を化合物 1 または 1 a またはそれらの混合物に変換する工程

(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{アリール}$ または $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{置換アリール}$ である)

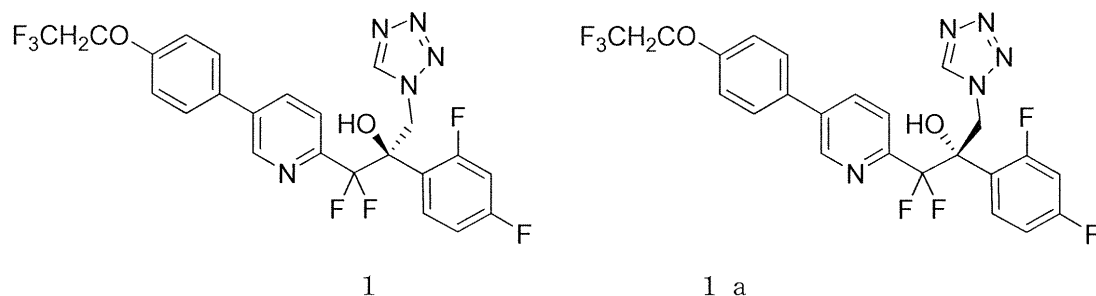
50

を含む方法。

【請求項 13】

化合物 1 または 1 a :

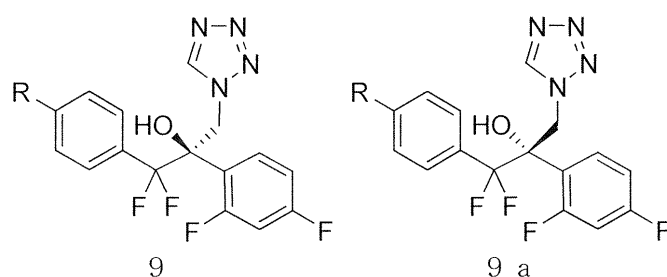
【化 20】



10

またはそれらの混合物の調製方法であって、式 9 または 9 a の化合物 :

【化 21】



20

またはそれらの混合物を化合物 1 に変換する工程

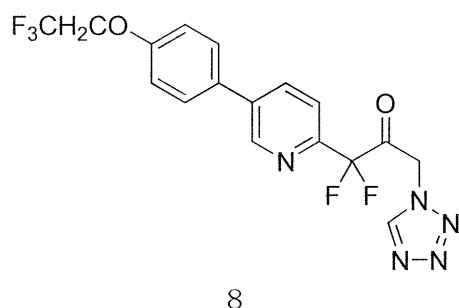
(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アリールである)

を含む方法。

【請求項 14】

ケトン 8 :

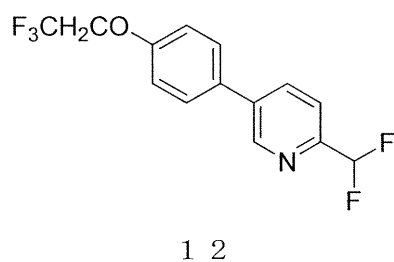
【化 22】



40

の調製方法であって、ジフルオロピリジン 12 :

【化 23】



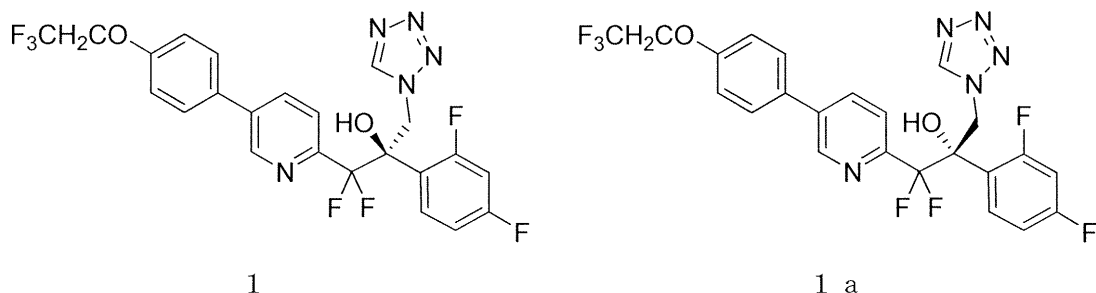
50

を化合物 8 に変換する工程を含む方法。

【請求項 15】

化合物 1 または 1 a :

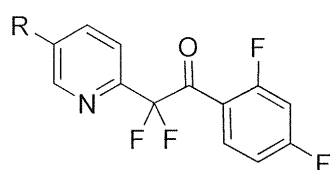
【化 24】



10

またはそれらの混合物の調製方法であって、式 15 の化合物 :

【化 25】



15

20

を化合物 1 または 1 a またはそれらの混合物に変換する工程

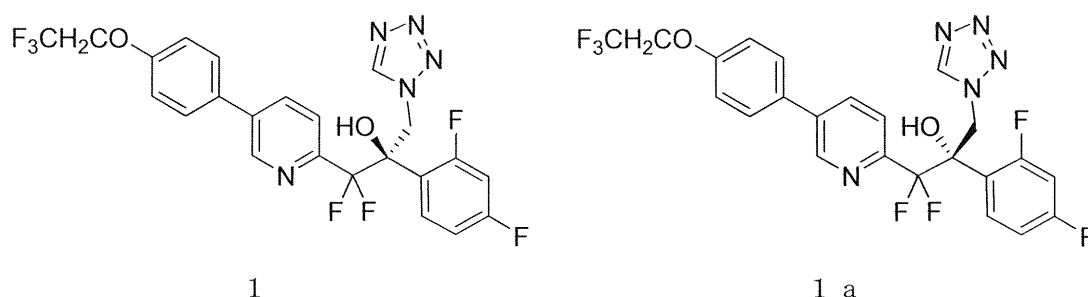
(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アリールである)

を含む方法。

【請求項 16】

化合物 1 または 1 a :

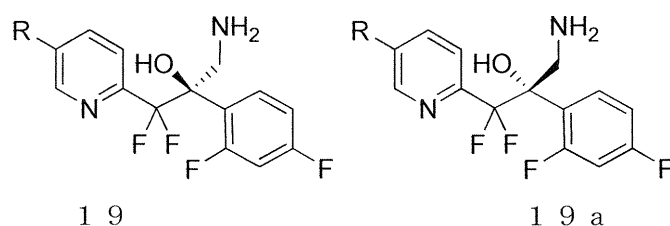
【化 26】



30

またはそれらの混合物の調製方法であって、式 19 または 19 a の化合物 :

【化 27】



40

またはそれらの混合物を化合物 1 または 1 a またはそれらの混合物に変換する工程

(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アルキル、 $-\text{O}$

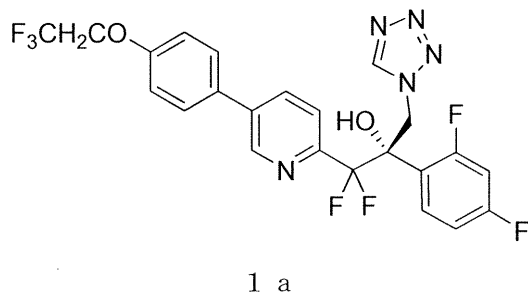
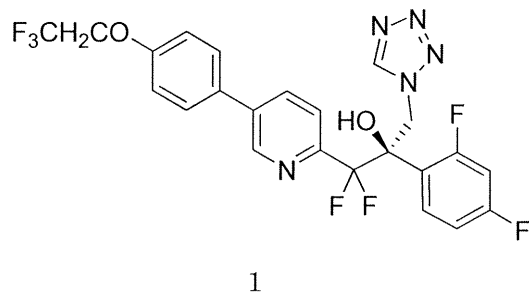
50

(C=O)－アリール、－O(C=O)－置換アリール、－O(C=O)－O－アルキル、
 －O(C=O)－O－置換アルキル、－O(C=O)－O－アリール、－O(C=O)－
 O－置換アリール、－O(SO₂)－アルキル、－O(SO₂)－置換アルキル、－O
 (SO₂)－アリールまたは－O(SO₂)－置換アリールである)
 を含む方法。

【請求項 17】

化合物 1 または 1 a :

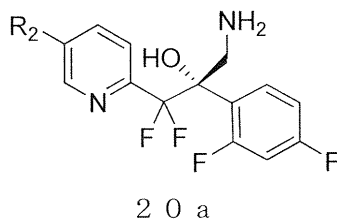
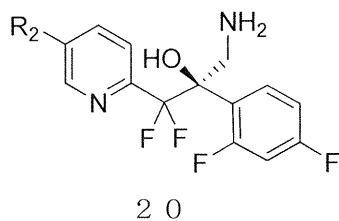
【化 28】



10

またはそれらの混合物の調製方法であって、式 20 または 20 a の化合物 :

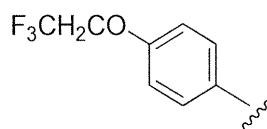
【化 29】



20

またはそれらの混合物を化合物 1 または 1 a またはそれらの混合物に変換する工程
 (式中、R₂ は、

【化 30】



30

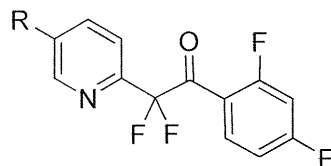
である)

を含む方法。

【請求項 18】

i. 式 15 の化合物 :

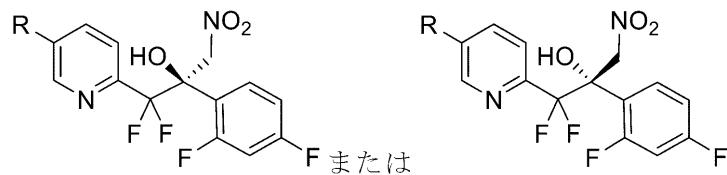
【化 31】



40

をニトロメチル化して式 17 または 17 a の化合物 :

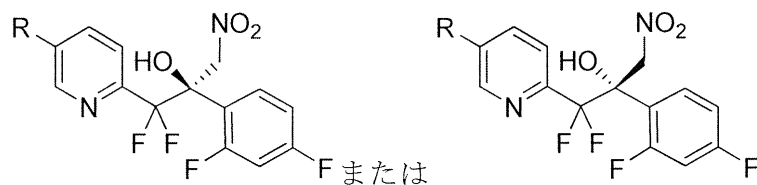
【化 3 2】



またはそれらの混合物を得る工程と、

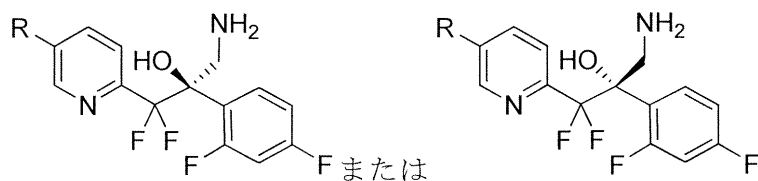
i i. 式 1 7 または 1 7 a の化合物：

【化 3 3】



またはそれらの混合物を還元して式 1 9 または 1 9 a の化合物：

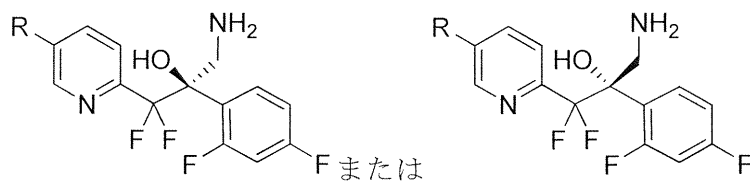
【化 3 4】



またはそれらの混合物を得る工程と、

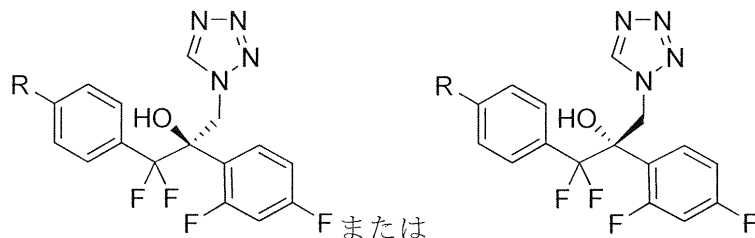
i i i. 式 1 9 または 1 9 a の化合物：

【化 3 5】



またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して式 9 または 9 a の化合物：

【化 3 6】



またはそれらの混合物を得る工程と、

i v. 式 9 または 9 a の化合物：

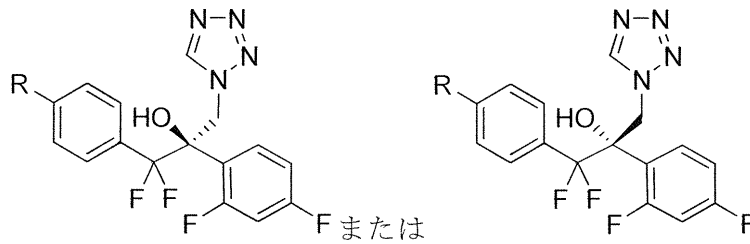
10

20

30

40

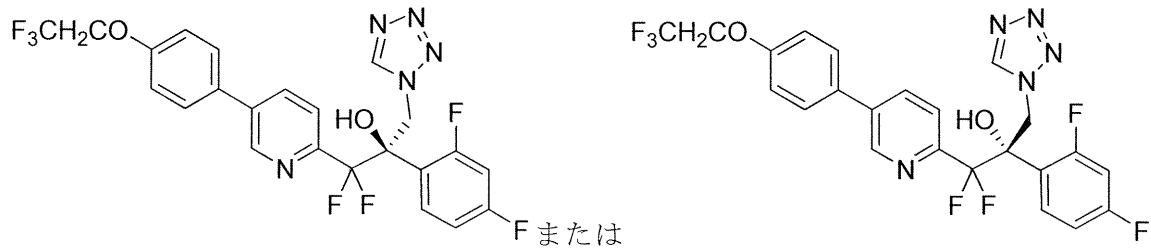
【化 3 7】



またはそれらの混合物をアリール化して化合物 1 または 1 a :

10

【化 3 8】



20

またはそれらの混合物を得る工程と

(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - 置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - 置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - 置換アリールである)

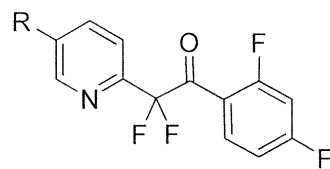
を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

i. 式 15 の化合物 :

【化 3 9】

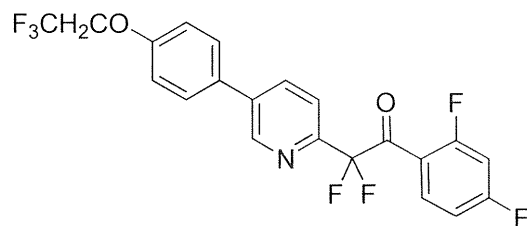
30



をアリール化してケトン 16 :

【化 40】

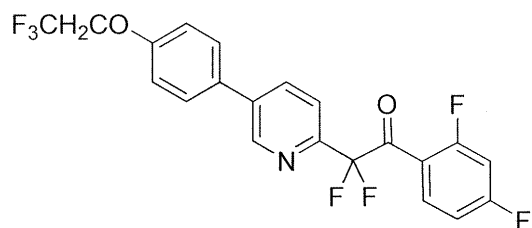
40



を得る工程と、

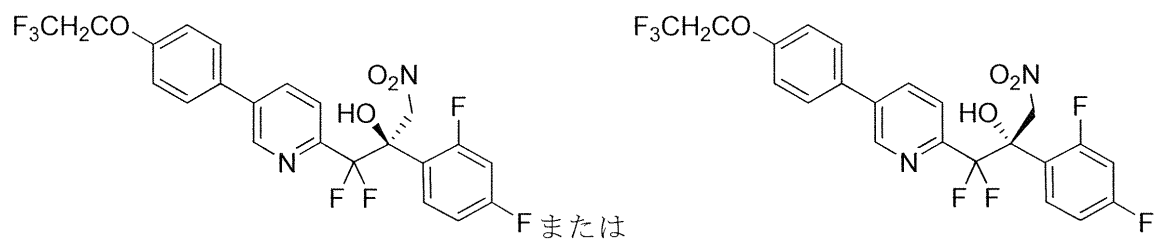
ii. ケトン 16 :

【化 4 1】



をニトロメチル化してニトロアルコール 18 または 18 a :

【化 4 2】

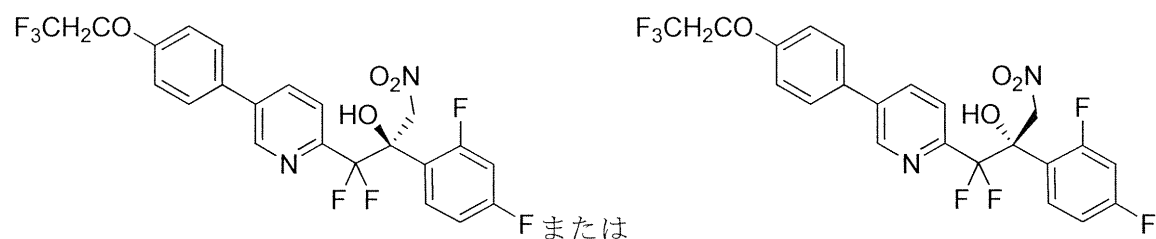


10

またはそれらの混合物を得る工程と、

i i i . ニトロアルコール 18 または 18 a :

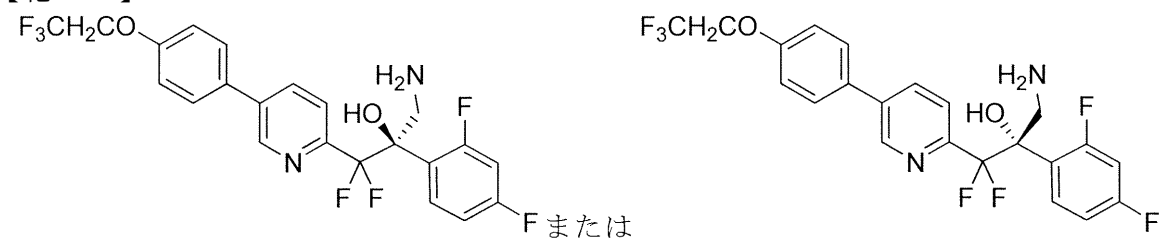
【化 4 3】



20

またはそれらの混合物を還元してアミノアルコール 20 または 20 a :

【化 4 4】

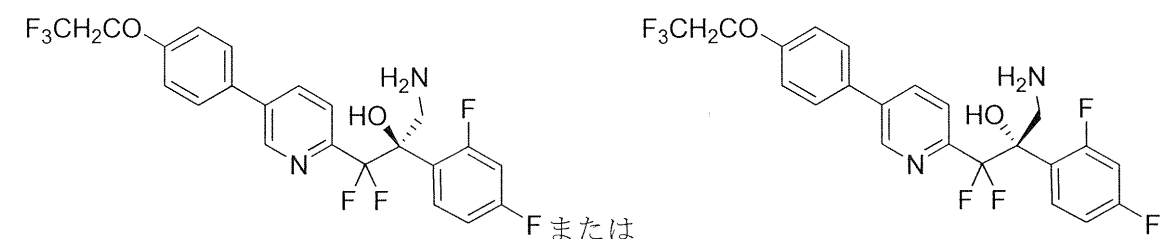


30

またはそれらの混合物を得る工程と、

i v . アミノアルコール 20 または 20 a :

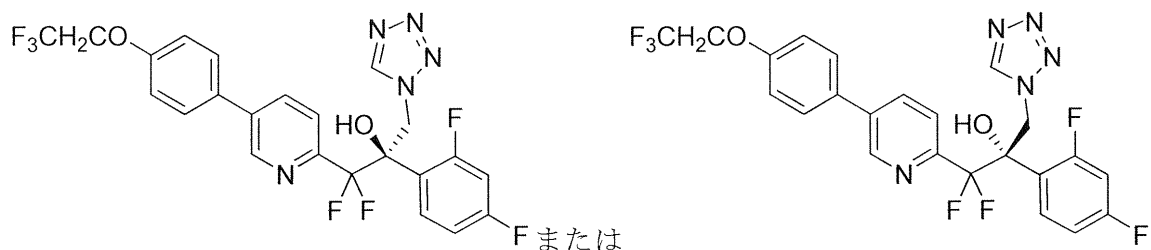
【化 4 5】



40

またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a :

【化 4 6】



またはそれらの混合物を得る工程と

(式中、Rは、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アリールである)

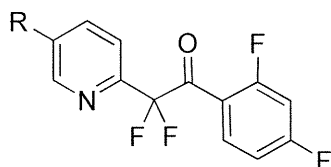
10

を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 20】

i. 式 15 の化合物：

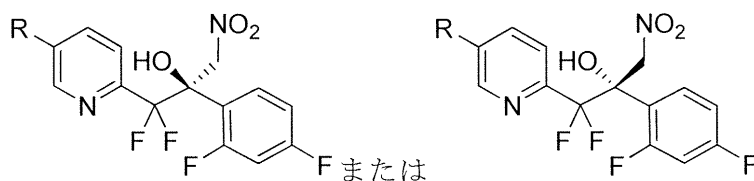
【化 4 7】



20

をニトロメチル化して式 17 または 17 a の化合物：

【化 4 8】

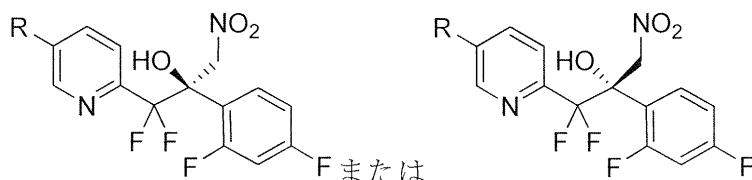


30

またはそれらの混合物を得る工程と、

ii. 式 17 または 17 a の化合物：

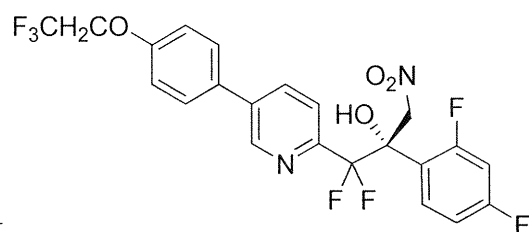
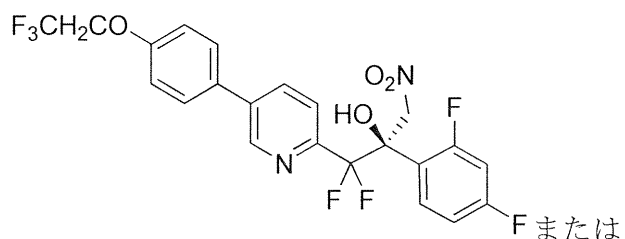
【化 4 9】



40

またはそれらの混合物をアリール化してニトロアルコール 18 または 18 a：

【化 5 0】

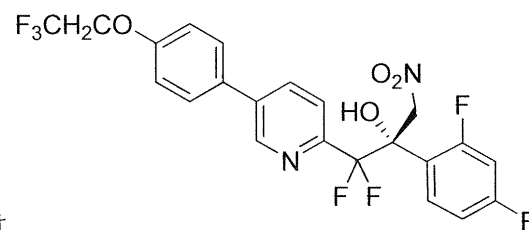
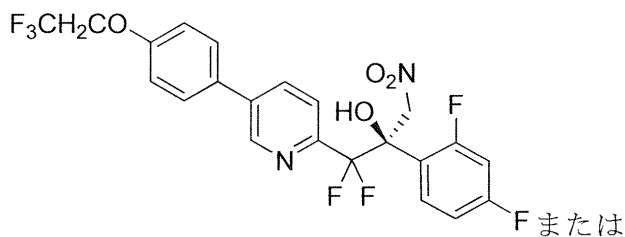


またはそれらの混合物を得る工程と、

i i i . ニトロアルコール 18 または 18 a :

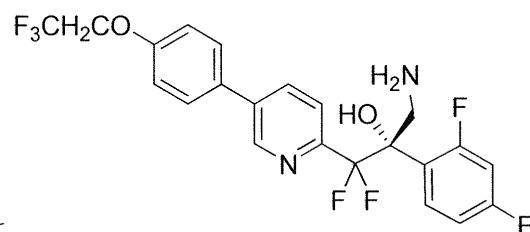
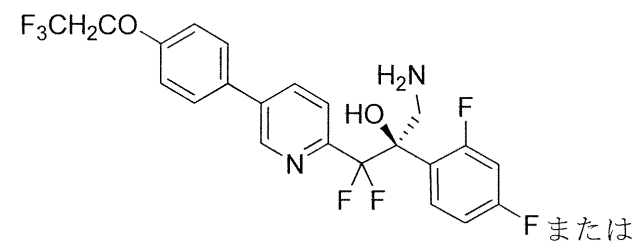
10

【化 5 1】



またはそれらの混合物を還元してアミノアルコール 20 または 20 a :

【化 5 2】

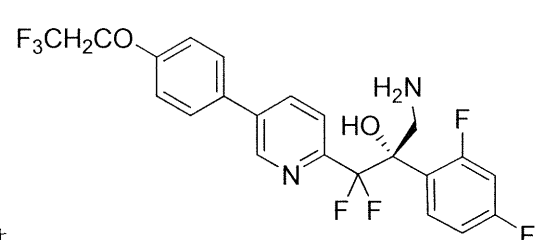
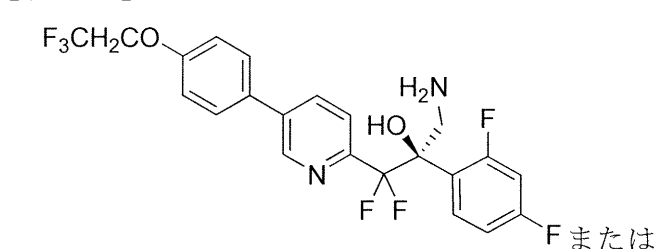


20

またはそれらの混合物を得る工程と、

i v . アミノアルコール 20 または 20 a :

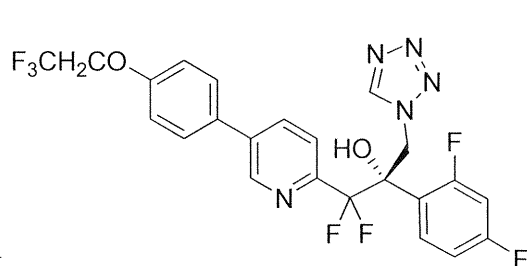
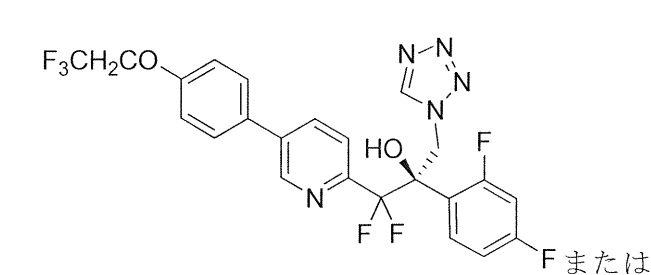
【化 5 3】



30

またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a :

【化 5 4】



40

またはそれらの混合物を得る工程と

(式中、Rは、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{アルキル}$

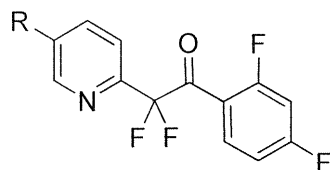
50

、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$ 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$ アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$ 置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-$ アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-$ 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-$ アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)-$ 置換アリールである)
を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 21】

i. 式 15 の化合物：

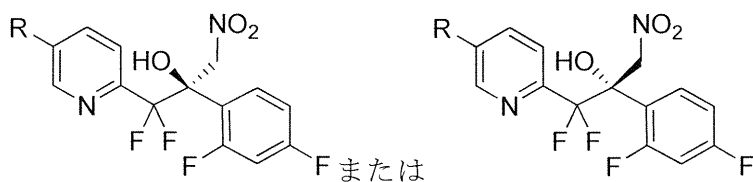
【化 55】



10

をニトロメチル化して式 17 または 17 a の化合物：

【化 56】

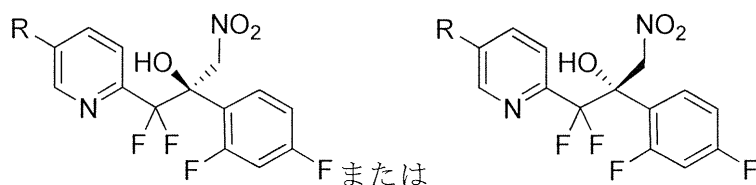


20

またはそれらの混合物を得る工程と、

ii. 式 17 または 17 a の化合物：

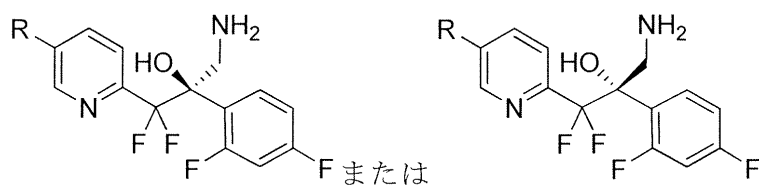
【化 57】



30

またはそれらの混合物を還元して式 19 または 19 a の化合物：

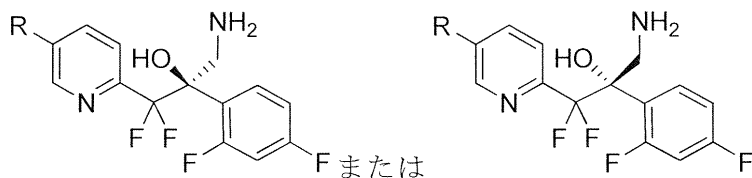
【化 58】



またはそれらの混合物を得る工程と、

iii. 式 19 または 19 a の化合物：

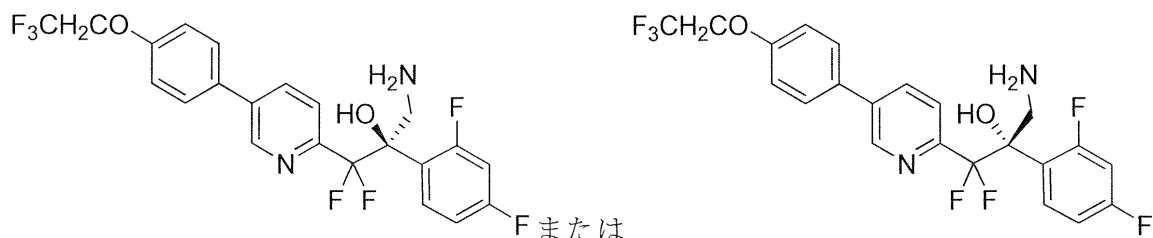
【化 59】



40

またはそれらの混合物をアリール化してアミノアルコール 20 または 20 a：

【化 6 0】

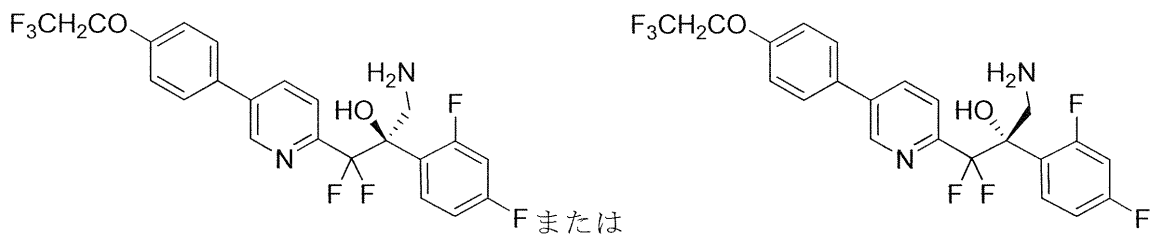


を得る工程と、

i v. アミノアルコール 20 または 20 a :

10

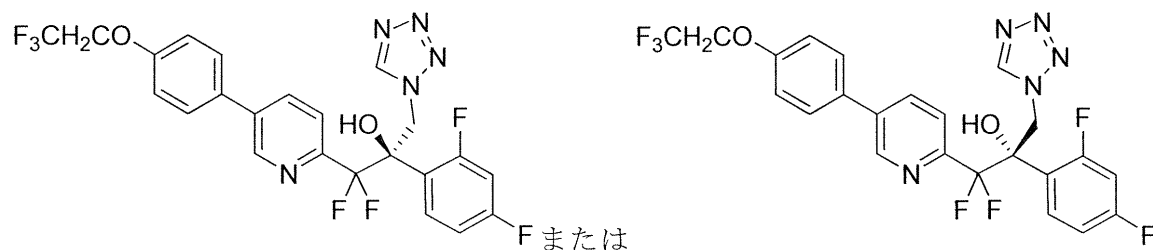
【化 6 1】



またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a :

20

【化 6 2】



またはそれらの混合物を得る工程と

(式中、R は、ハロ、 $-O(C=O)-$ アルキル、 $-O(C=O)-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-$ アリール、 $-O(C=O)-$ 置換アリール、 $-O(C=O)-O-$ アルキル、 $-O(C=O)-O-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-O-$ アリール、 $-O(C=O)-O-$ 置換アリール、 $-O(SO_2)-$ アルキル、 $-O(SO_2)-$ 置換アルキル、 $-O(SO_2)-$ アリールまたは $-O(SO_2)-$ 置換アリールである)

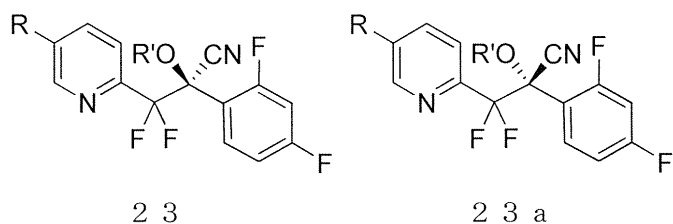
30

を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 22】

式 23 または 23 a の化合物 :

【化 6 3】

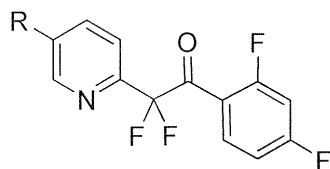


23 a

40

またはそれらの混合物の調製方法であって、式 15 の化合物 :

【化 6 4】



1 5

をシアノ化して化合物 2 3 または 2 3 a またはそれらの混合物を得る工程

(式中、R は、ハロ、 $-O(C=O)$ - アルキル、 $-O(C=O)$ - 置換アルキル、 $-O(C=O)$ - アリール、 $-O(C=O)$ - 置換アリール、 $-O(C=O)$ - O - アルキル、 $-O(C=O)$ - O - 置換アルキル、 $-O(C=O)$ - O - アリール、 $-O(C=O)$ - O - 置換アリール、 $-O(SO_2)$ - アルキル、 $-O(SO_2)$ - 置換アルキル、 $-O(SO_2)$ - アリールまたは $-O(SO_2)$ - 置換アリールであり、かつ

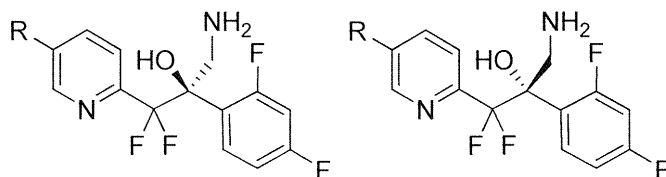
R' は H または TMS である)

を含む方法。

【請求項 2 3】

式 1 9 または 1 9 a の化合物：

【化 6 5】

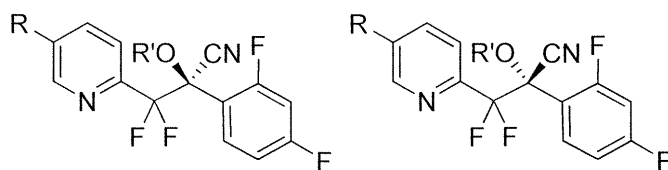


1 9

1 9 a

またはそれらの混合物の調製方法であって、式 2 3 または 2 3 a の化合物：

【化 6 6】



2 3

2 3 a

またはそれらの混合物を還元して化合物 1 9 または 1 9 a を得る工程

(式中、R は、ハロ、 $-O(C=O)$ - アルキル、 $-O(C=O)$ - 置換アルキル、 $-O(C=O)$ - アリール、 $-O(C=O)$ - 置換アリール、 $-O(C=O)$ - O - アルキル、 $-O(C=O)$ - O - 置換アルキル、 $-O(C=O)$ - O - アリール、 $-O(C=O)$ - O - 置換アリール、 $-O(SO_2)$ - アルキル、 $-O(SO_2)$ - 置換アルキル、 $-O(SO_2)$ - アリールまたは $-O(SO_2)$ - 置換アリールであり、かつ

R' は H または TMS である)

を含む方法。

【請求項 2 4】

i. 式 1 5 の化合物：

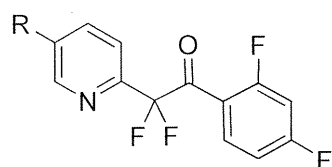
10

20

30

40

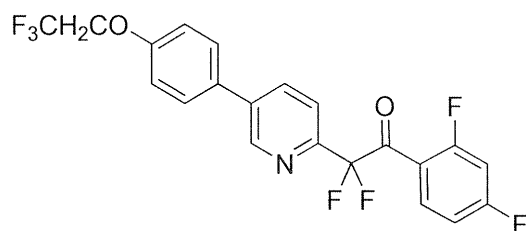
【化 6 7】



をアリール化してケトン 16 :

【化 6 8】

10

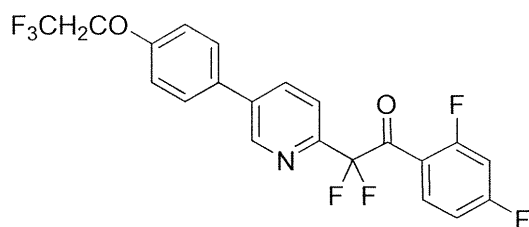


を得る工程と、

i i . ケトン 16 :

20

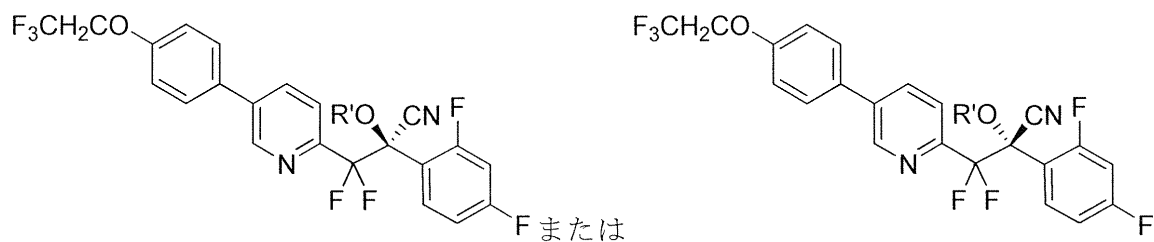
【化 6 9】



のシアノヒドリンを形成してニトリル 24 または 24 a :

【化 7 0】

30

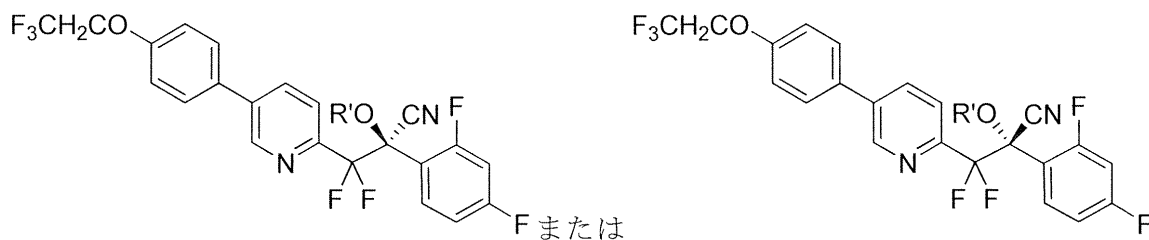


またはそれらの混合物を得る工程と、

i i i . ニトリル 24 または 24 a :

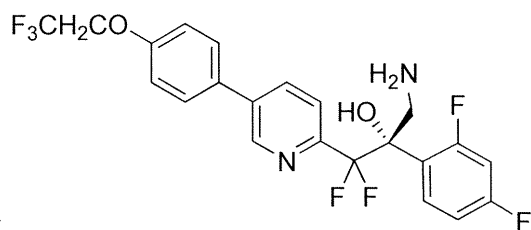
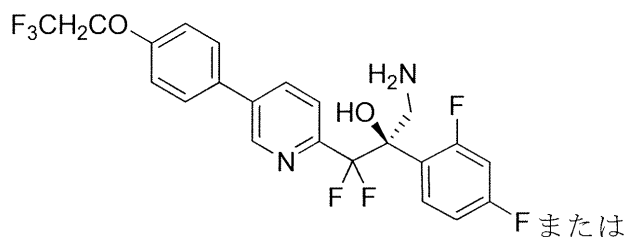
40

【化 7 1】



またはそれらの混合物を還元してアミノアルコール 20 または 20 a :

【化 7 2】

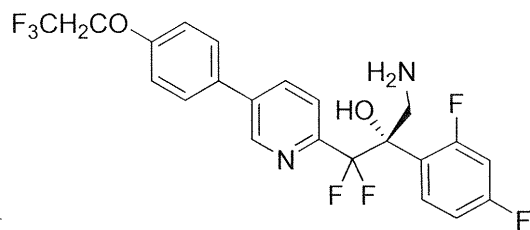
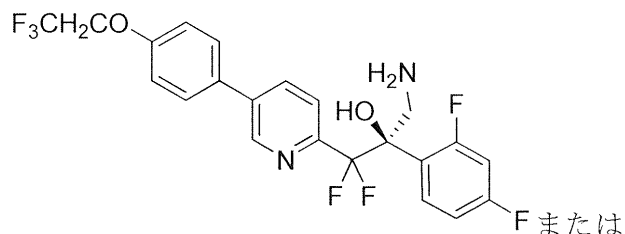


またはそれらの混合物を得る工程と、

i v. アミノアルコール 20 または 20 a :

10

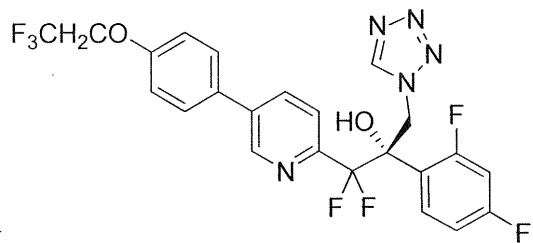
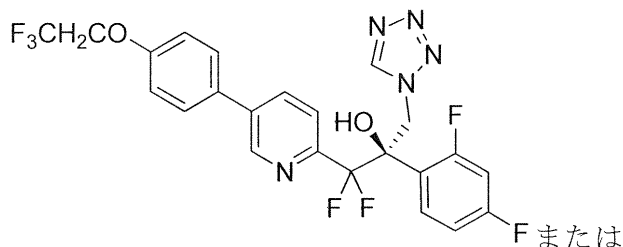
【化 7 3】



またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a :

【化 7 4】

20



またはそれらの混合物を得る工程と

(式中、R は、ハロ、 $-O(C=O)-$ アルキル、 $-O(C=O)-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-$ アリール、 $-O(C=O)-$ 置換アリール、 $-O(C=O)-O-$ アルキル、 $-O(C=O)-O-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-O-$ アリール、 $-O(C=O)-O-$ 置換アリール、 $-O(SO_2)-$ アルキル、 $-O(SO_2)-$ 置換アルキル、 $-O(SO_2)-$ アリールまたは $-O(SO_2)-$ 置換アリールであり、かつ

30

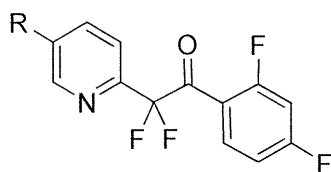
R' は H または TMS である)

を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 25】

i. 式 15 の化合物 :

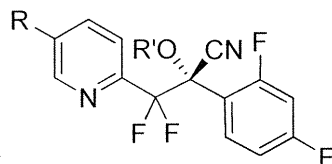
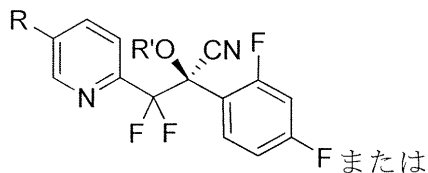
【化 7 5】



40

をシアノ化して式 23 または 23 a の化合物 :

【化 7 6】

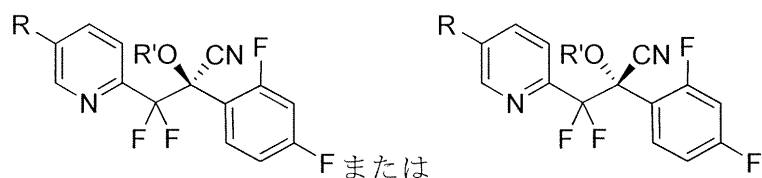


50

またはそれらの混合物を得る工程と、

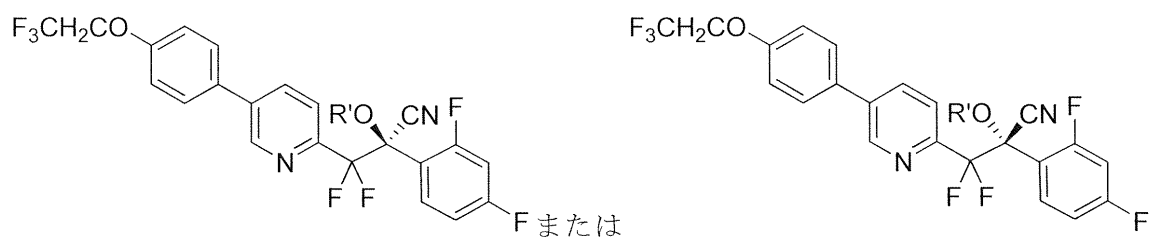
i i. 式 23 または 23 a の化合物：

【化 77】



またはそれらの混合物をアリール化してニトリル 24 または 24 a：

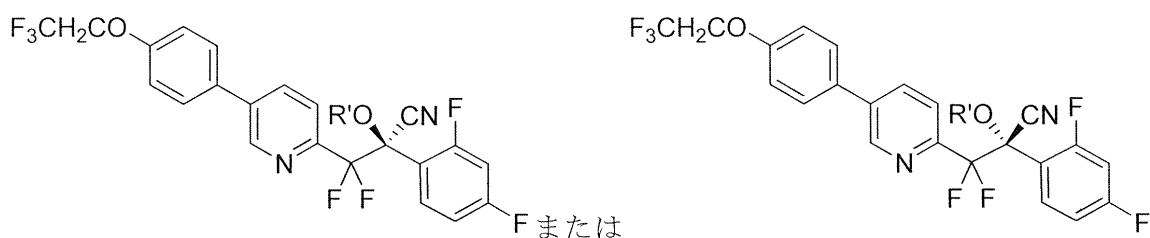
【化 78】



またはそれらの混合物を得る工程と、

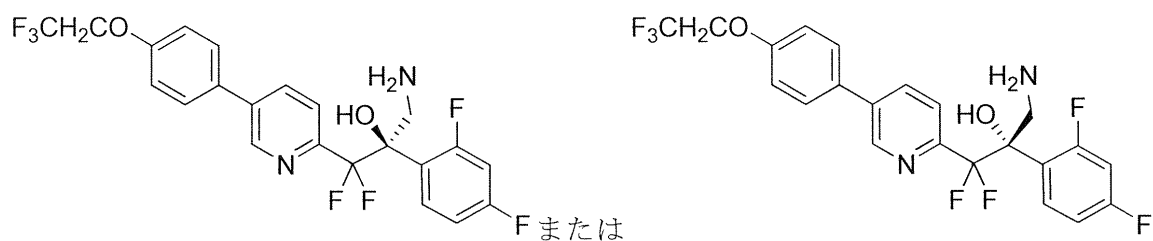
i i i. ニトリル 24 または 24 a：

【化 79】



またはそれらの混合物を還元してアミノアルコール 20 または 20 a：

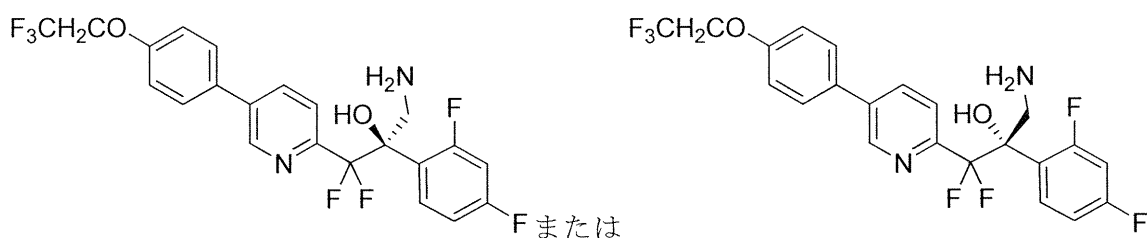
【化 80】



またはそれらの混合物を得る工程と、

i v. アミノアルコール 20 または 20 a：

【化 81】



またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a：

10

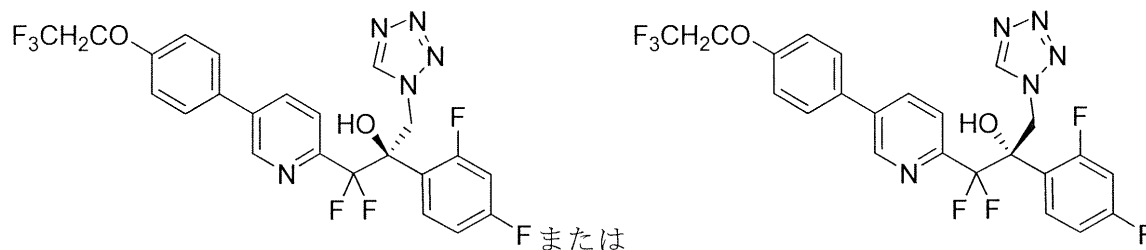
20

30

40

50

【化 8 2】



またはそれらの混合物を得る工程と

10

(式中、R は、ハロ、 $-O(C=O)-$ アルキル、 $-O(C=O)-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-$ アリール、 $-O(C=O)-$ 置換アリール、 $-O(C=O)-O-$ アルキル、 $-O(C=O)-O-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-O-$ アリール、 $-O(C=O)-O-$ 置換アリール、 $-O(SO_2)-$ アルキル、 $-O(SO_2)-$ 置換アルキル、 $-O(SO_2)-$ アリールまたは $-O(SO_2)-$ 置換アリールであり、かつ R' は H または TMS である)

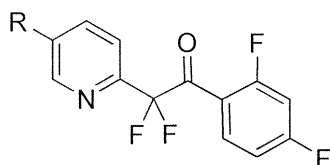
を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 26】

i. 式 15 の化合物：

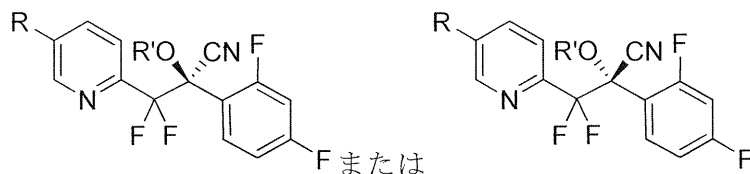
【化 8 3】

20



をシアノ化して式 23 または 23 a の化合物：

【化 8 4】

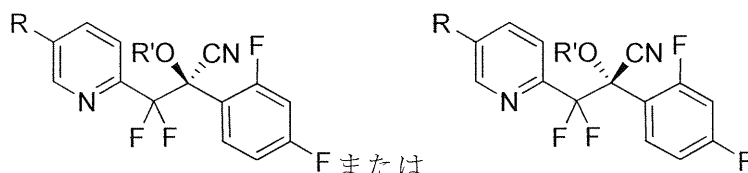


30

またはそれらの混合物を得る工程と、

ii. 式 23 または 23 a の化合物：

【化 8 5】



40

またはそれらの混合物を還元して式 19 または 19 a の化合物：

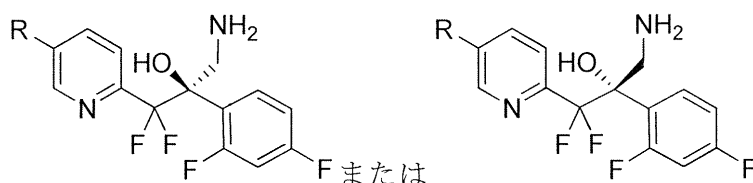
【化 8 6】



またはそれらの混合物を得る工程と、

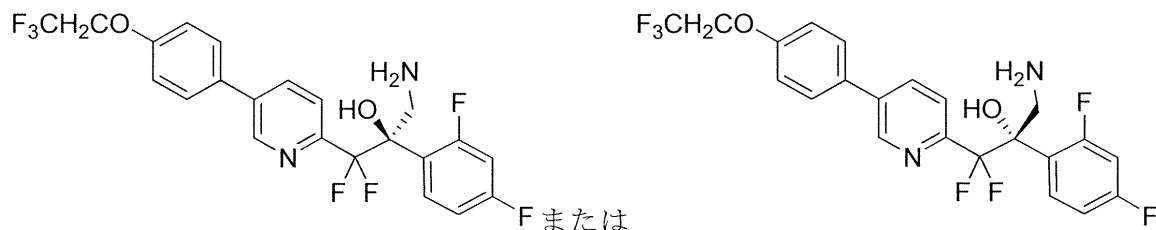
50

i i i . 式 19 または 19 a の化合物：
【化 87】



またはそれらの混合物をアリール化してアミノアルコール 20 または 20 a：

【化 88】



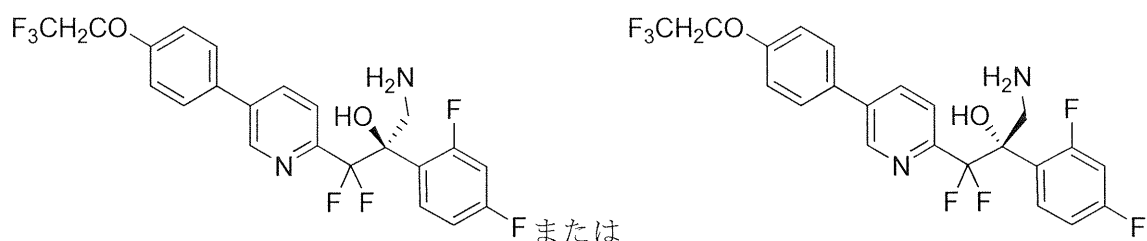
10

またはそれらの混合物を得る工程と、

i v . アミノアルコール 20 または 20 a：

20

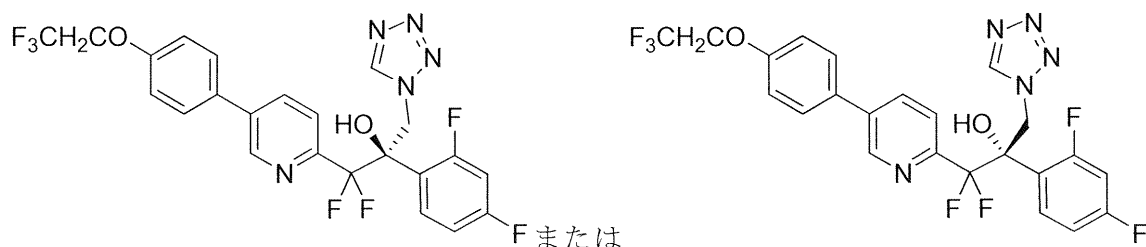
【化 89】



またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a：

30

【化 90】



またはそれらの混合物を得る工程と

40

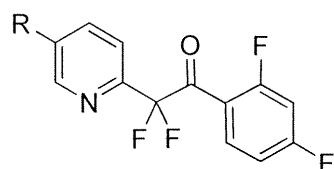
(式中、R は、ハロ、 $-O(C=O)-$ アルキル、 $-O(C=O)-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-$ アリール、 $-O(C=O)-$ 置換アリール、 $-O(C=O)-O-$ アルキル、 $-O(C=O)-O-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-O-$ アリール、 $-O(C=O)-O-$ 置換アリール、 $-O(SO_2)-$ アルキル、 $-O(SO_2)-$ 置換アルキル、 $-O(SO_2)-$ アリールまたは $-O(SO_2)-$ 置換アリールであり、かつ R' は H または TMS である)

を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 27】

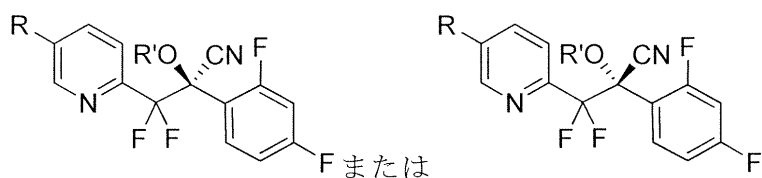
i . 式 15 の化合物：

【化 9 1】



をシアノ化して式 2 3 または 2 3 a の化合物：

【化 9 2】

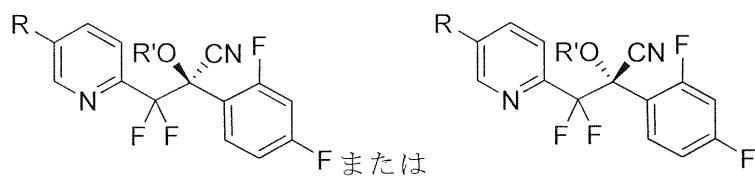


10

またはそれらの混合物を得る工程と、

i i . 式 2 3 または 2 3 a の化合物：

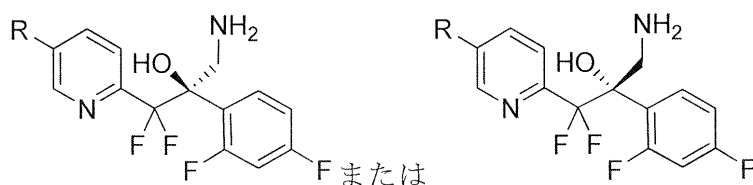
【化 9 3】



20

またはそれらの混合物を還元して式 1 9 または 1 9 a の化合物：

【化 9 4】

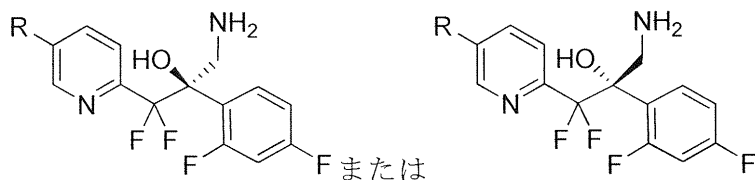


30

またはそれらの混合物を得る工程と、

i i i . 式 1 9 または 1 9 a の化合物：

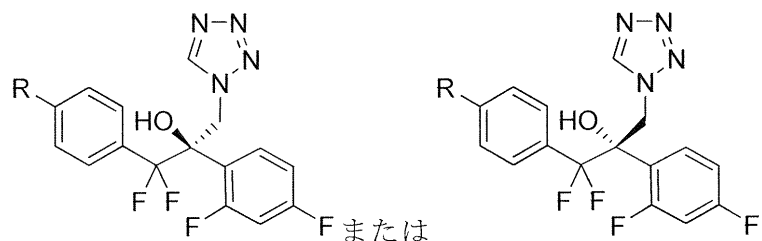
【化 9 5】



40

またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して式 9 または 9 a の化合物：

【化 9 6】

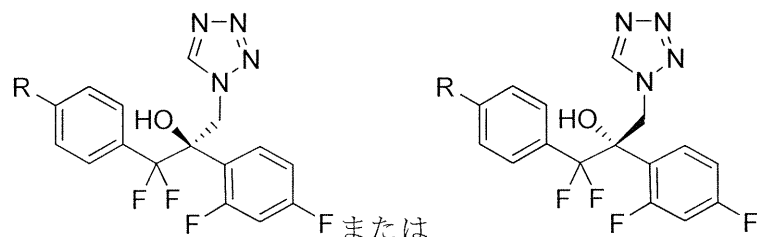


50

またはそれらの混合物を得る工程と、

i v. 式 9 または 9 a の化合物：

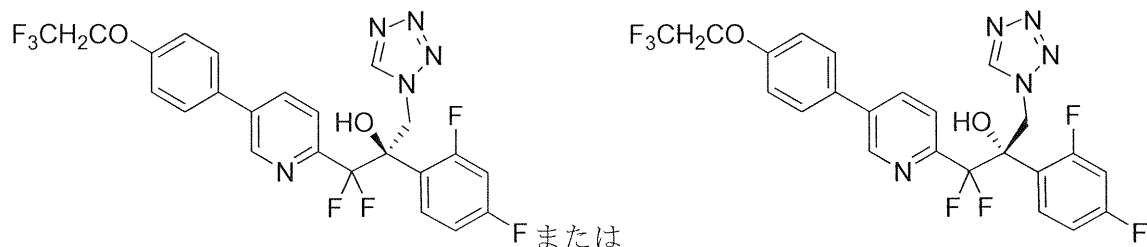
【化 9 7】



10

またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a：

【化 9 8】



20

またはそれらの混合物を得る工程と

(式中、R は、ハロ、 $-O(C=O)-$ アルキル、 $-O(C=O)-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-$ アリール、 $-O(C=O)-$ 置換アリール、 $-O(C=O)-O-$ アルキル、 $-O(C=O)-O-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-O-$ アリール、 $-O(C=O)-O-$ 置換アリール、 $-O(SO_2)-$ アルキル、 $-O(SO_2)-$ 置換アルキル、 $-O(SO_2)-$ アリールまたは $-O(SO_2)-$ 置換アリールであり、かつ

R' は H または TMS である)

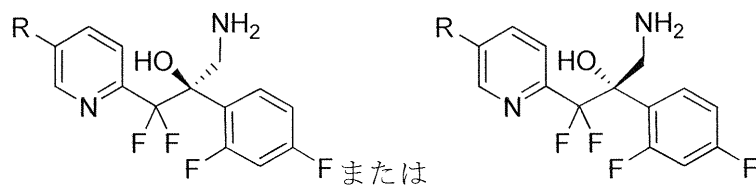
を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 28】

i. 式 19 または 19 a の化合物：

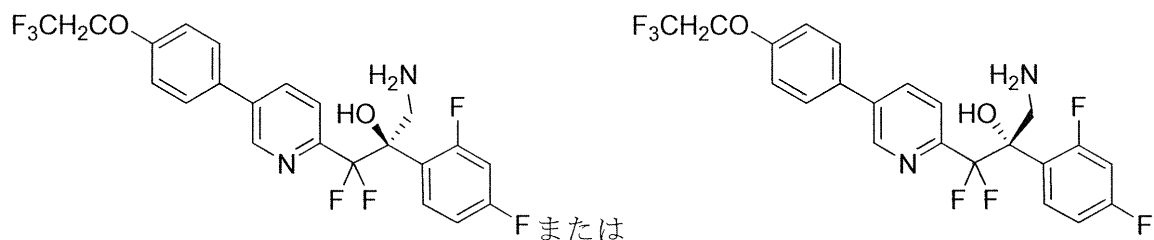
30

【化 9 9】



またはそれらの混合物をアリール化してアミノアルコール 20 または 20 a：

【化 100】

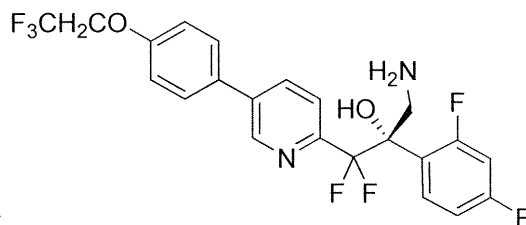
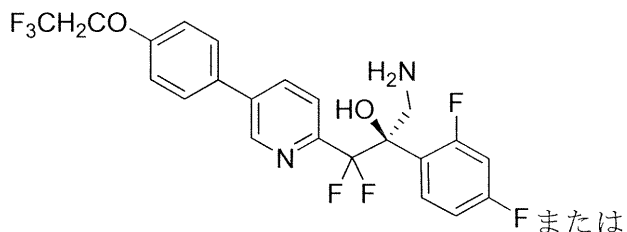


40

またはそれらの混合物を得る工程と、

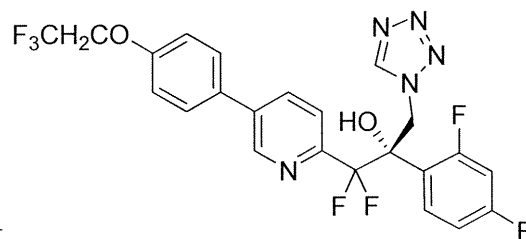
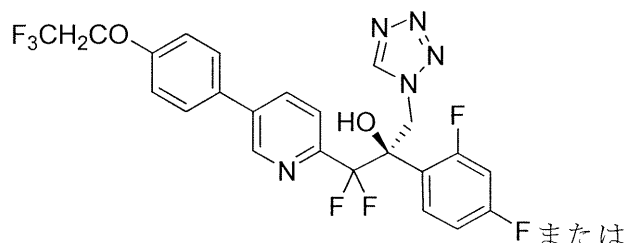
i i. アミノアルコール 20 または 20 a：

【化 1 0 1】



またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a :

【化 1 0 2】



10

またはそれらの混合物を得る工程と

(式中、R は、ハロ、 $-O(C=O)-$ アルキル、 $-O(C=O)-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-$ アリール、 $-O(C=O)-$ 置換アリール、 $-O(C=O)-O-$ アルキル、 $-O(C=O)-O-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-O-$ アリール、 $-O(C=O)-O-$ 置換アリール、 $-O(SO_2)-$ アルキル、 $-O(SO_2)-$ 置換アルキル、 $-O(SO_2)-$ アリールまたは $-O(SO_2)-$ 置換アリールである)

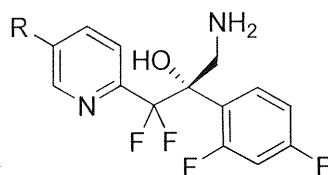
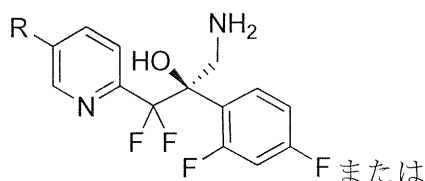
20

を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 29】

i. 式 19 または 19 a の化合物 :

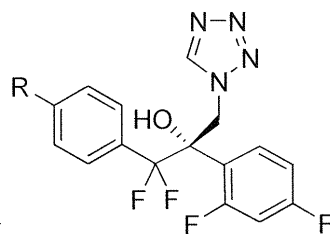
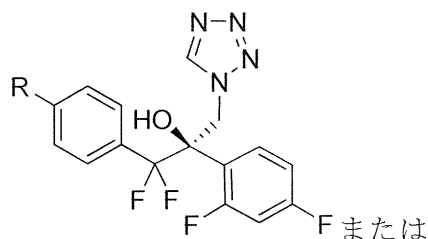
【化 1 0 3】



30

またはそれらの混合物のテトラゾールを形成してアミノアルコール 9 または 9 a :

【化 1 0 4】

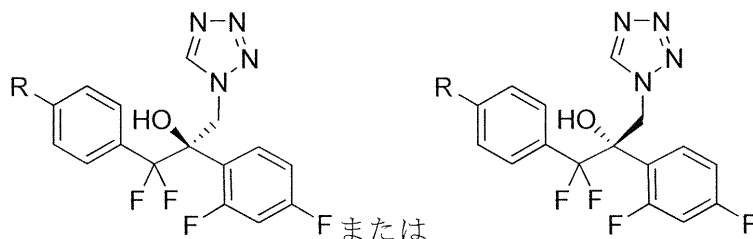


40

またはそれらの混合物を得る工程と、

ii. アミノアルコール 9 または 9 a :

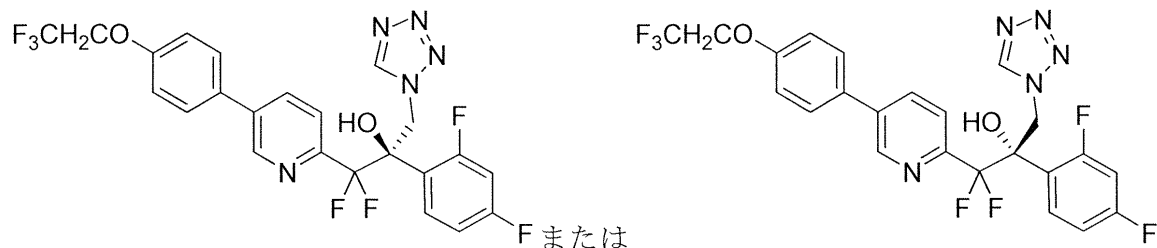
【化 1 0 5】



またはそれらの混合物をアリール化して化合物 1 または 1 a :

10

【化 1 0 6】



またはそれらの混合物を得る工程と

(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アリールである)

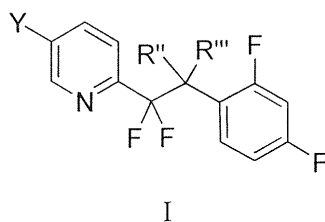
20

を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 30】

式 I の化合物：

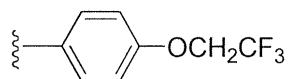
【化 1 0 7】



30

(式中、R' は OH または OTMS であり、
R'' は CN または $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ であり、
Y は、

【化 1 0 8】



40

であるか、

あるいは R' および R'' は一緒になってカルボニルを形成していてもよい)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2014年3月19日に出願された米国仮特許出願第 61 / 955, 565

50

号の優先権を主張するものであり、その内容が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【0002】

本発明は、抗真菌薬として有用な化合物 1 または 1 a の調製方法に関する。特に、本発明は、化合物 1 または 1 a およびその置換誘導体の新しい調製方法を提供することを目的とする。

【背景技術】

【0003】

生体は、特異的に金属を取り込み、それらを細胞内貯蔵部位に輸送し、最終的にそれらを使用部位に輸送する嚴重に規制されたプロセスを発達させた。生体系での亜鉛および鉄などの金属の最も重要な機能の 1 つは、金属酵素の活性を可能にすることである。金属酵素は、金属イオンを酵素活性部位に取り込み、触媒プロセスの一部として金属を利用する酵素である。特性が明らかな全ての酵素の 1 / 3 以上は金属酵素である。

【0004】

金属酵素の機能は、酵素の活性部位に金属イオンが存在するか否かに大きく依存している。活性部位の金属イオンに結合して不活性化させる物質が酵素の活性を著しく低下させることが十分に認識されている。体の自然機能は、酵素活性が望まれていない期間に特定の金属酵素の活性を低下させるためにこの同じ戦略を用いている。例えば、タンパク質 T I M P (メタロプロテアーゼ組織阻害物質) は、様々なマトリックスメタロプロテアーゼ酵素の活性部位の亜鉛イオンに結合し、それにより酵素活性を停止させる。製薬業界は治療薬の設計に同じ戦略を使用している。例えば、アゾール系抗真菌薬フルコナゾールおよびボリコナゾールは、標的酵素ラノステロールデメチラーゼの活性部位に存在するヘム鉄に結合し、それによりその酵素を不活性化させる 1 - (1, 2, 4 - トリアゾール) 基を含む。

【0005】

臨床的に安全かつ有効な金属酵素阻害剤の設計では、特定の標的および臨床適応に最適な金属結合基の使用が必須である。弱く結合する金属結合基を利用すると、効力が最適以下になることがある。他方、非常に強固に結合する金属結合基を利用すると、関連する金属酵素に対する標的酵素の選択性が最適以下になることがある。最適な選択性の欠如は、これらの標的外の金属酵素の予期せぬ阻害による臨床毒性の原因になり得る。そのような臨床毒性の 1 つの例は、フルコナゾールおよびボリコナゾールなどの現在利用可能なアゾール系抗真菌薬による C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 1 9 および C Y P 3 A 4 などのヒトの薬物代謝酵素の予期せぬ阻害である。この標的外の阻害は、主に、C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 1 9 および C Y P 3 A 4 の活性部位において、現在利用されている 1 - (1, 2, 4 - トリアゾール) が無差別に鉄に結合することによって生じると考えられている。この別の例は、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤の多くの臨床試験で観察されている関節痛である。この毒性は、標的外の活性部位においてヒドロキサム酸基が無差別に亜鉛に結合することによる標的外の金属酵素の阻害に関連していると考えられている。

【0006】

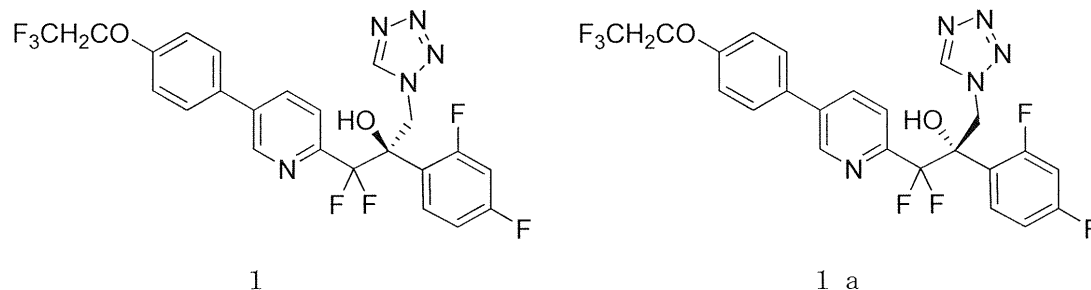
従って、効力と選択性とのより良好なバランスを達成することができる金属結合基の探求は、なお重要な目標であり、疾患、障害およびその症状の治療および予防において、現在満たされていない必要性に対処するための治療薬および方法の実現において重要である。同様に、実験室規模および最終的には商業規模でのそのような治療薬の合成方法が必要とされている。金属系求核試薬 (Z n、Z r、C e、T i、M g、M n、L i) のアゾールメチル置換ケトンへの添加がボリコナゾールの合成において行われている (M. Butters, Org. Process Res. Dev. 2001, 5, 28-36)。これらの例における求核試薬はエチルピリミジン基質であった。同様に、光学的に活性なアゾールメチルエポキシドがラブコナゾール合成の前駆体求電子試薬として調製されてきた (A. Tsuruoka, Chem. Pharm. Bull. 1998, 46, 623-630)。このような事実にも関わらず、効率および選択性が向上した方法の開発が望まれている。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、本明細書中の式のいずれか（例えば、式 1 または 1 a）の化合物および本明細書中の式のいずれか（例えば、式 1 または 1 a）の化合物の合成方法に関する。本方法は本明細書中の化合物を含むことができる。本発明の第 1 の態様は、式 1 または 1 a の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、複合体もしくはプロドラッグの調製方法に関する。

【化 1】



10

【0008】

本明細書中の化合物は、金属に対する以下の種類の化学相互作用もしくは結合：シグマ結合、共有結合、配位共有結合、イオン結合、 π 結合、 δ 結合または逆結合相互作用のうちの 1 つ以上の形成によって、金属酵素との親和性を少なくとも部分的に達成するものとして特定されている化合物を含む。

20

【0009】

例えば、"Principles of Bioinorganic Chemistry" by Lippard and Berg, University Science Books, (1994)、"Mechanisms of Inorganic Reactions" by Basolo and Pearson John Wiley & Sons Inc; 2nd edition (September 1967)、"Biological Inorganic Chemistry" by Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007)、Xue et al. "Nature Chemical Biology", vol. 4, no. 2, 107-109 (2008)などの参考文献に例示されているような金属と配位子との結合相互作用を評価する方法が当該技術分野で知られている。

30

【0010】

場合によっては、本発明の化合物は、以下の式 1 または 1 a（およびその薬学的に許容される塩、溶媒和物または水和物）から選択される：

2-（2，4-ジフルオロフェニル）-1，1-ジフルオロ-3-（1H-テトラゾール-1-イル）-1-（5-（4-（2，2，2-トリフルオロエトキシ）フェニル）ピリジン-2-イル）プロパン-2-オール（1 または 1 a）。

【0011】

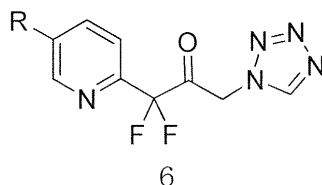
以下の態様では、本明細書に詳述されている試薬および反応条件を含む本明細書中のスキームおよび化合物について言及する。他の態様は、本明細書中の実施例に（全体または部分的に）詳述されている化合物、試薬、その変換または方法のいずれかを含み、単一の要素（例えば、化合物または変換）を含む実施形態または複数の要素（例えば、化合物または変換）を含む実施形態を含む。

40

【0012】

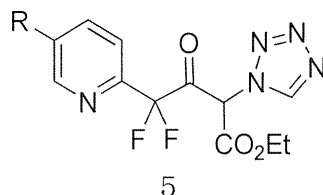
一態様では、本発明は、式 6 の化合物：

【化 2】



の調製方法であって、式 5 の化合物：

【化 3】



10

を脱炭酸して化合物 6 を得る工程

(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - 置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - 置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - 置換アリールである)

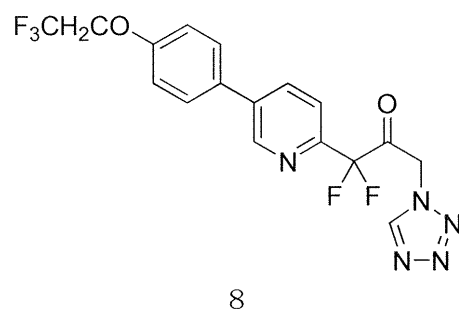
20

を含む方法を提供する。

【0013】

別の態様では、本発明は、ケトン 8：

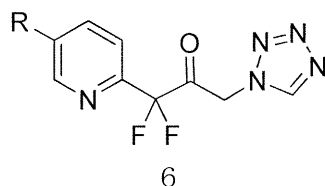
【化 4】



30

の調製方法であって、式 6 の化合物：

【化 5】



40

をアリール化してケトン 8 を得る工程

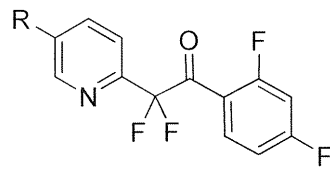
(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - 置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - 置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - 置換アリールである)

を含む方法を提供する。

【0014】

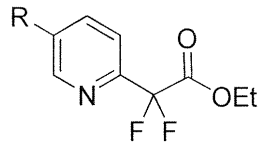
50

別の態様では、本発明は、式 15 の化合物：
【化 6】



15

の調製方法であって、式 3 の化合物：
【化 7】



3

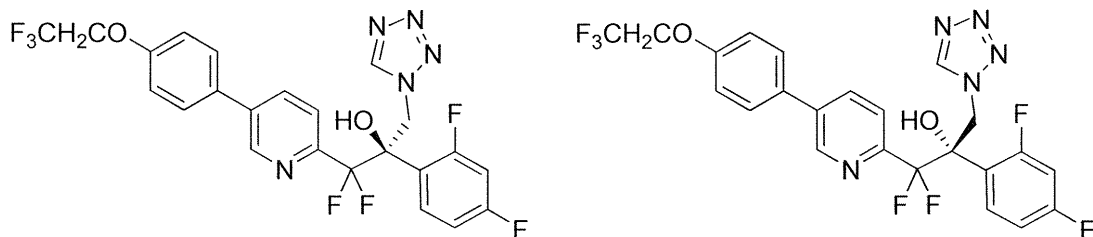
のケトンを形成して式 15 の化合物を得る工程

(式中、Rは、ハロ、 $-O(C=O)-$ アルキル、 $-O(C=O)-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-$ アリール、 $-O(C=O)-$ 置換アリール、 $-O(C=O)-O-$ アルキル、 $-O(C=O)-O-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-O-$ アリール、 $-O(C=O)-O-$ 置換アリール、 $-O(SO_2)-$ アルキル、 $-O(SO_2)-$ 置換アルキル、 $-O(SO_2)-$ アリールまたは $-O(SO_2)-$ 置換アリールである) 20
を含む方法を提供する。

【0015】

別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a :

【化 8】

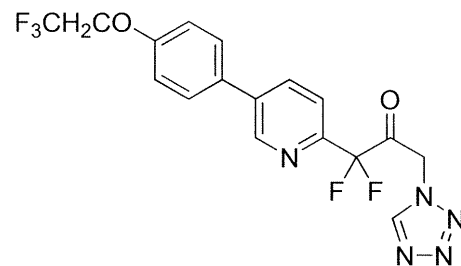


1

1 a

またはそれらの混合物の調製方法であって、ケトン 8 :

【化 9】



8

をアリール化して化合物 1 または 1 a またはそれらの混合物を得る工程、または
ケトン 8 :

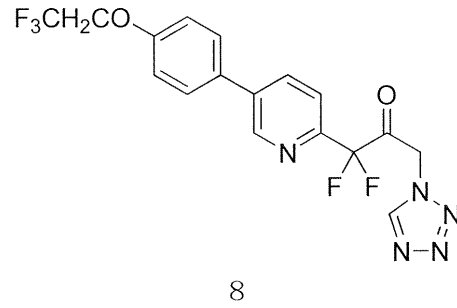
10

20

30

40

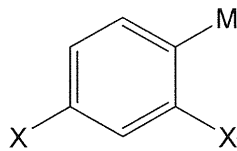
【化 1 0】



10

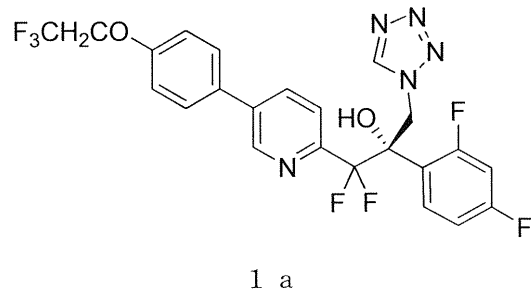
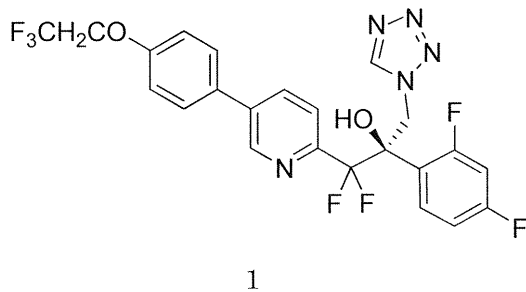
を、

【化 1 1】



(式中、MはMg、MgX、ZnまたはCeであり、かつXはハロゲンである)
と反応させて化合物 1 または 1 a :

【化 1 2】



20

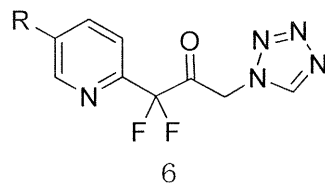
またはそれらの混合物を得る工程
を含む方法を提供する。

30

【0 0 1 6】

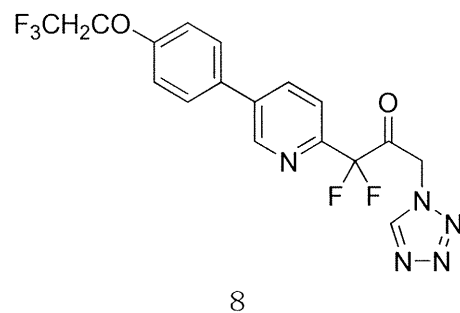
一実施形態では、本発明は、式 6 の化合物 :

【化 1 3】



をアリール化してケトン 8 :

【化 1 4】



40

を得る工程

(式中、Rは、ハロ、-O(C=O)-アルキル、-O(C=O)-置換アルキル、-O

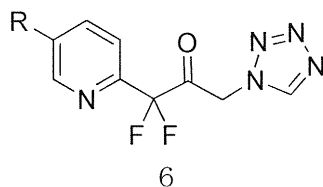
50

(C=O)－アリール、－O(C=O)－置換アリール、－O(C=O)－O－アルキル、－O(C=O)－O－置換アルキル、－O(C=O)－O－アリール、－O(C=O)－O－置換アリール、－O(SO₂)－アルキル、－O(SO₂)－置換アルキル、－O(SO₂)－アリールまたは－O(SO₂)－置換アリールである)
をさらに含む方法を提供する。

【0017】

一実施形態では、本発明は、式6の化合物：

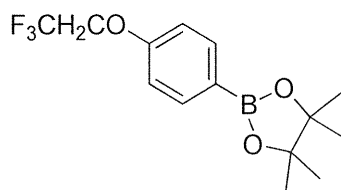
【化15】



10

を、

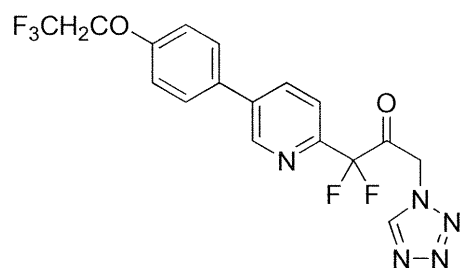
【化16】



20

と反応させてケトン8：

【化17】



8

30

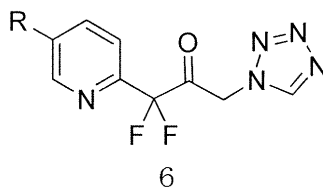
を得る工程

(式中、Rは、ハロ、－O(C=O)－アルキル、－O(C=O)－置換アルキル、－O(C=O)－アリール、－O(C=O)－置換アリール、－O(C=O)－O－アルキル、－O(C=O)－O－置換アルキル、－O(C=O)－O－アリール、－O(C=O)－O－置換アリール、－O(SO₂)－アルキル、－O(SO₂)－置換アルキル、－O(SO₂)－アリールまたは－O(SO₂)－置換アリールである)
を含む方法を提供する。

【0018】

特定の実施形態では、本発明は、式6の化合物：

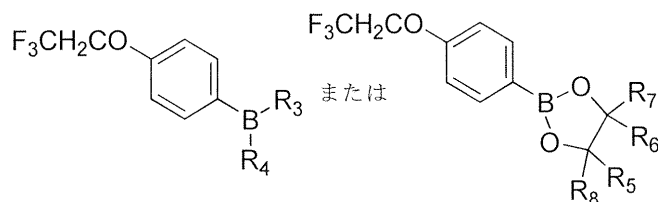
【化18】



40

を、

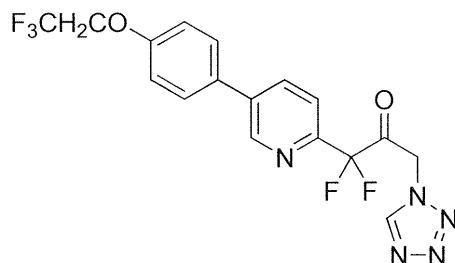
【化 19】



と反応させてケトン 8 :

10

【化 20】



8

を得る工程

20

(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{アリール}$ または $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{置換アリール}$ であり、

R₃ および R₄ はそれぞれ独立して、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、OH、アリールオキシまたは置換アリールオキシであり、かつ

R₅、R₆、R₇ および R₈ はそれぞれ独立して、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、アリールオキシまたは置換アリールオキシである)

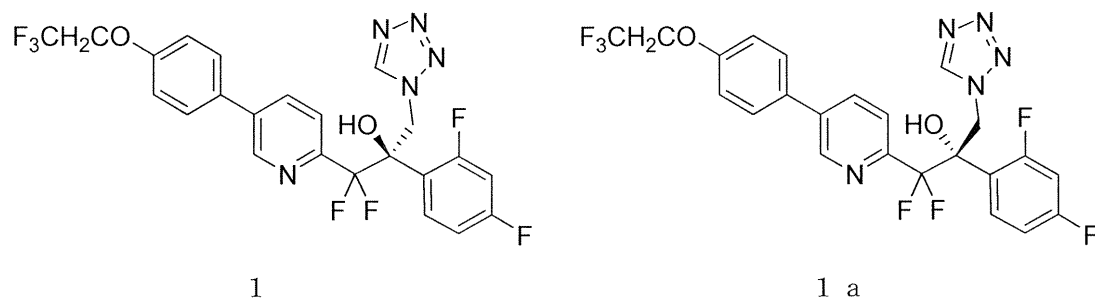
30

を含む方法を提供する。

【0019】

別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a :

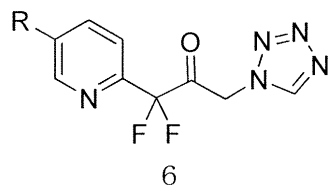
【化 21】



40

またはそれらの混合物の調製方法であって、式 6 の化合物 :

【化 2 2】



を化合物 1 または 1 a またはそれらの混合物に変換する工程

(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{アリール}$ または $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{置換アリール}$ である)

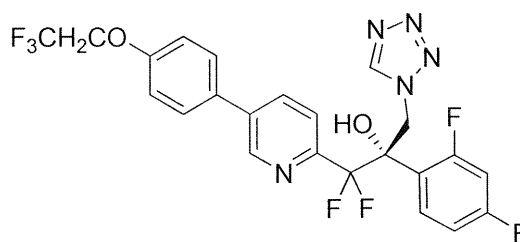
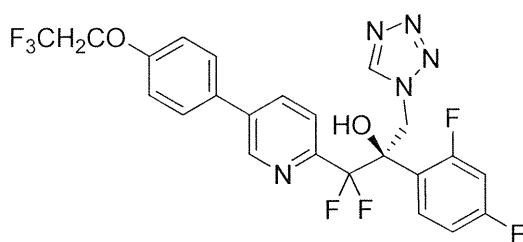
10

を含む方法を提供する。

【0020】

別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a :

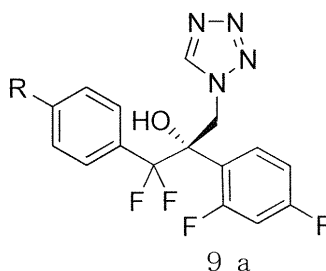
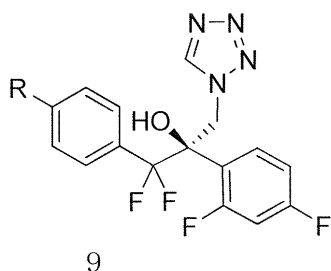
【化 2 3】



20

またはそれらの混合物の調製方法であって、式 9 または 9 a の化合物 :

【化 2 4】



30

またはそれらの混合物を化合物 1 に変換する工程

(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{アリール}$ または $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{置換アリール}$ である)

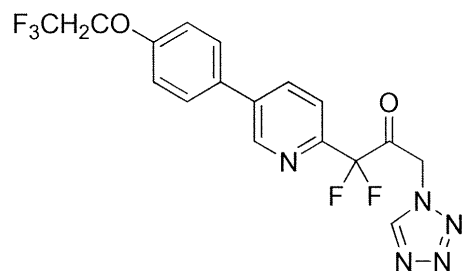
40

を含む方法を提供する。

【0021】

別の態様では、本発明は、ケトン 8 :

【化 2 5】

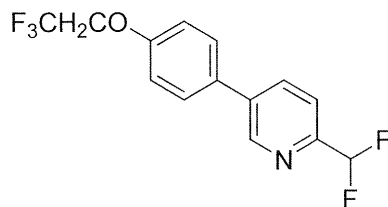


8

の調製方法であって、ジフルオロピリジン 1 2 :

10

【化 2 6】



1 2

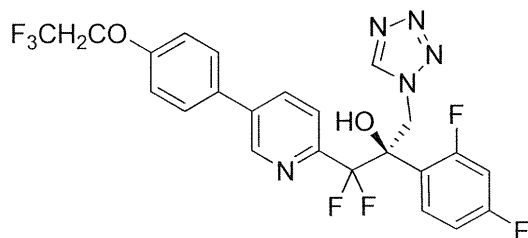
を化合物 8 に変換する工程を含む方法を提供する。

20

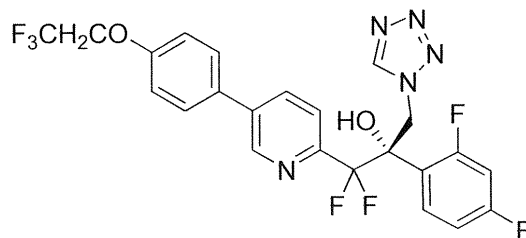
【0 0 2 2】

別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a :

【化 2 7】



1

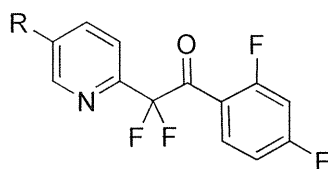


1 a

30

またはそれらの混合物を調製するための合成方法であって、式 1 5 の化合物 :

【化 2 8】



1 5

40

を化合物 1 または 1 a またはそれらの混合物に変換する工程

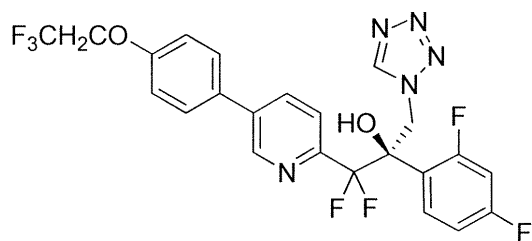
(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アリールである)

を含む方法を提供する。

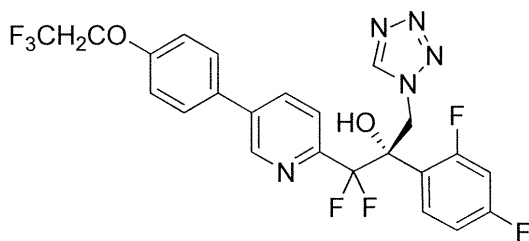
【0 0 2 3】

別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a :

【化 2 9】



1

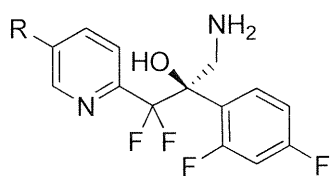


1 a

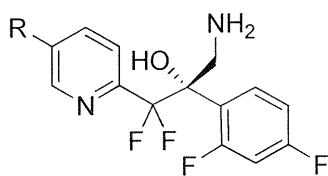
またはそれらの混合物の調製方法であって、式 1 9 または 1 9 a の化合物：

10

【化 3 0】



1 9



1 9 a

またはそれらの混合物を化合物 1 または 1 a またはそれらの混合物に変換する工程

(式中、R は、ハロ、 $-O(C=O)-$ アルキル、 $-O(C=O)-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-$ アリール、 $-O(C=O)-$ 置換アリール、 $-O(C=O)-O-$ アルキル、 $-O(C=O)-O-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-O-$ アリール、 $-O(C=O)-O-$ 置換アリール、 $-O(SO_2)-$ アルキル、 $-O(SO_2)-$ 置換アルキル、 $-O(SO_2)-$ アリールまたは $-O(SO_2)-$ 置換アリールである)

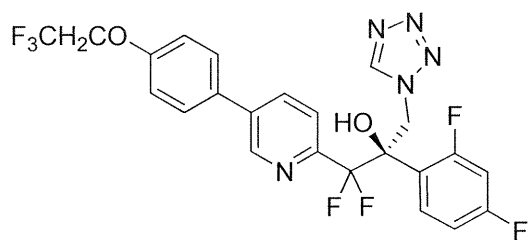
20

を含む方法を提供する。

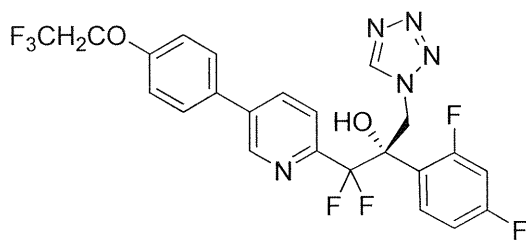
【0 0 2 4】

別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a：

【化 3 1】



1

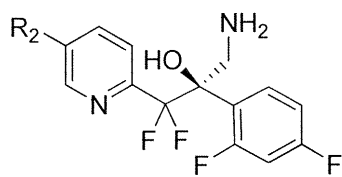


1 a

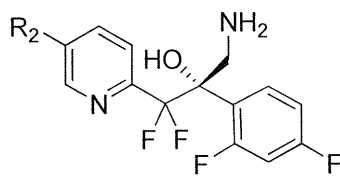
30

またはそれらの混合物の調製方法であって、式 2 0 または 2 0 a の化合物：

【化 3 2】



2 0



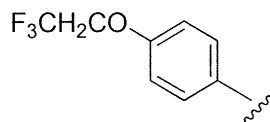
2 0 a

40

またはそれらの混合物を化合物 1 または 1 a またはそれらの混合物に変換する工程

(式中、R₂ は、

【化 3 3】



である)

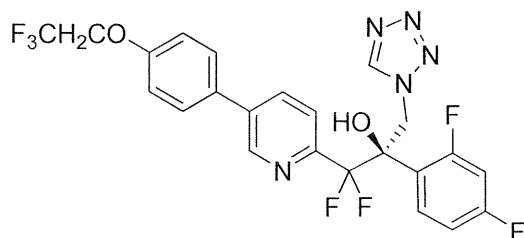
を含む方法を提供する。

【0025】

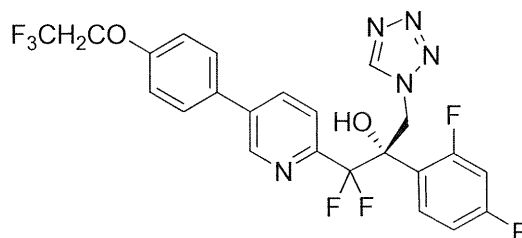
別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a :

10

【化 3 4】



1

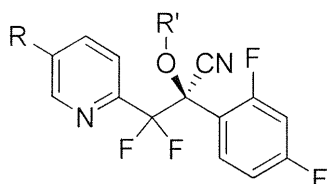


1 a

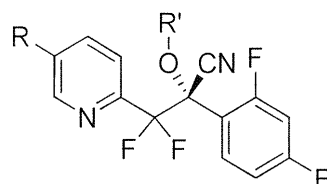
20

またはそれらの混合物の調製方法であって、式 2 3 または 2 3 a の化合物 :

【化 3 5】



2 3



2 3 a

またはそれらの混合物を化合物 1 または 1 a またはそれらの混合物に変換する工程

30

(式中、R は、ハロ、 $-O(C=O)-$ アルキル、 $-O(C=O)-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-$ アリール、 $-O(C=O)-$ 置換アリール、 $-O(C=O)-O-$ アルキル、 $-O(C=O)-O-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-O-$ アリール、 $-O(C=O)-O-$ 置換アリール、 $-O(SO_2)-$ アルキル、 $-O(SO_2)-$ 置換アルキル、 $-O(SO_2)-$ アリールまたは $-O(SO_2)-$ 置換アリールであり、かつ

R' はトリメチルシリルまたはHである)

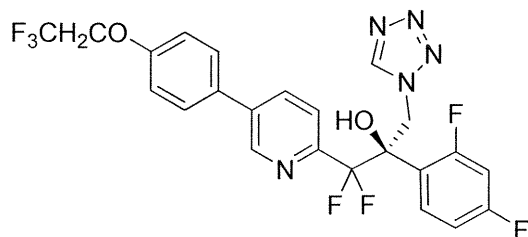
を含む方法を提供する。

【0026】

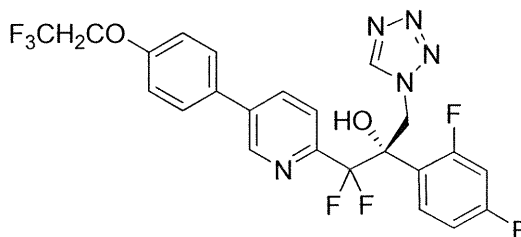
別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a :

【化 3 6】

40



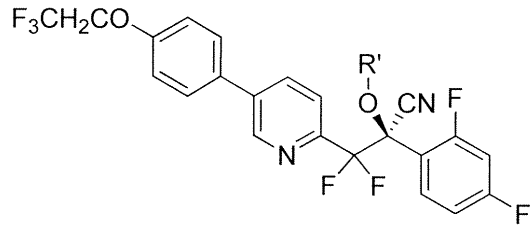
1



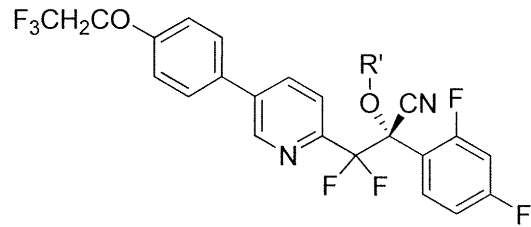
1 a

またはそれらの混合物の調製方法であって、式 2 4 または 2 4 a の化合物 :

【化 3 7】



2 4



2 4 a

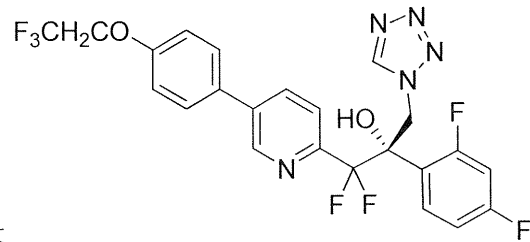
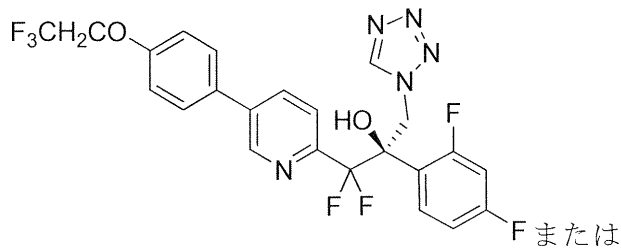
またはそれらの混合物を化合物 1 または 1 a またはそれらの混合物に変換する工程
(式中、R' はトリメチルシリルまたは H である)
を含む方法を提供する。

10

【0 0 2 7】

別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a :

【化 3 8】

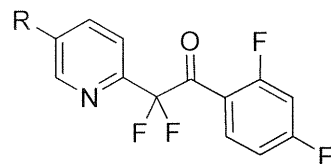


20

またはそれらの混合物の調製方法であって、

i. 式 1 5 の化合物 :

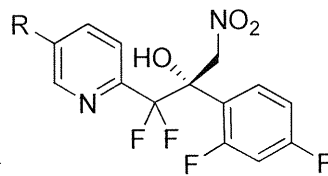
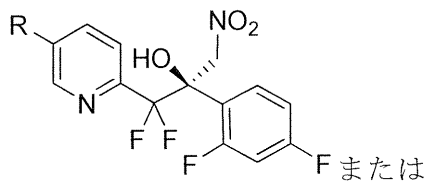
【化 3 9】



30

をニトロメチル化して式 1 7 または 1 7 a の化合物 :

【化 4 0】

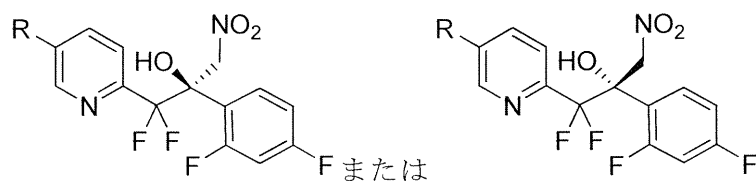


またはそれらの混合物を得る工程と、

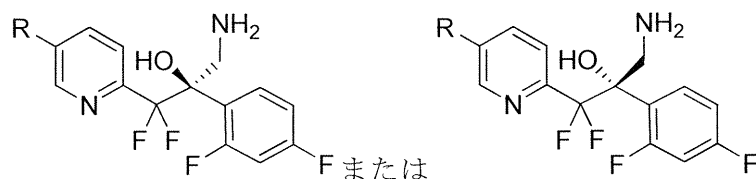
i i. 式 1 7 または 1 7 a の化合物 :

40

【化 4 1】



またはそれらの混合物を還元して式 19 または 19 a の化合物：

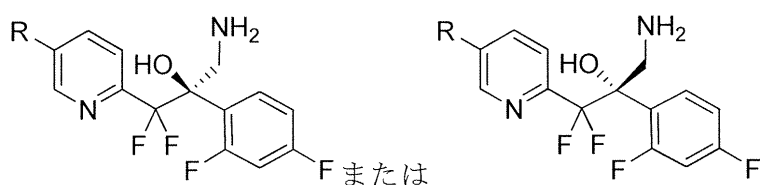


10

またはそれらの混合物を得る工程と、

i i i . 式 19 または 19 a の化合物：

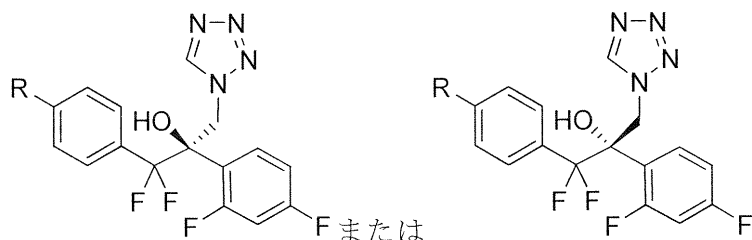
【化 4 2】



20

またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して式 9 または 9 a の化合物：

【化 4 3】

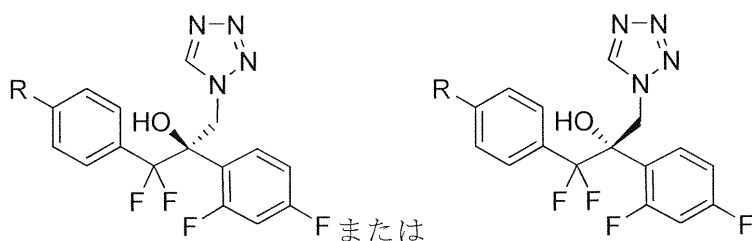


30

またはそれらの混合物を得る工程と、

i v . 式 9 または 9 a の化合物：

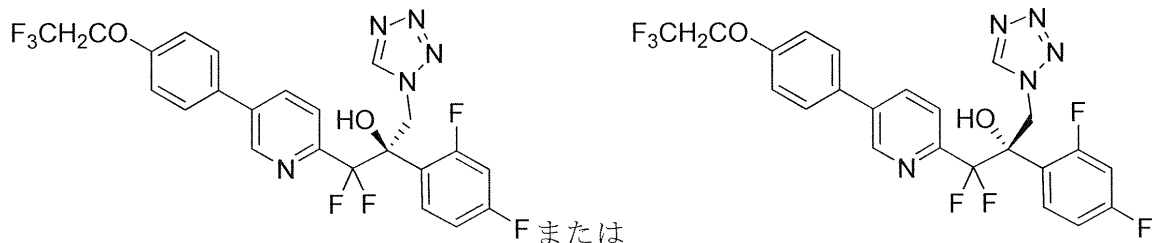
【化 4 4】



40

またはそれらの混合物をアリール化して化合物 1 または 1 a：

【化 4 5】



またはそれらの混合物を得る工程と

(式中、Rは、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アリールである)

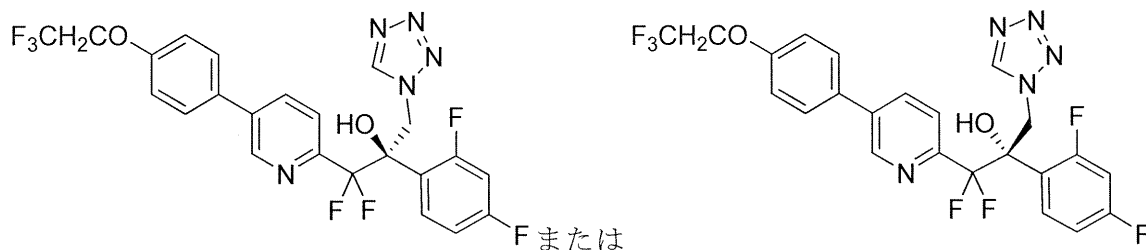
10

を含む方法を提供する。

【0028】

別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a :

【化 4 6】

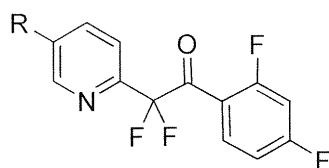


20

またはそれらの混合物の調製方法であって、

i. 式 15 の化合物 :

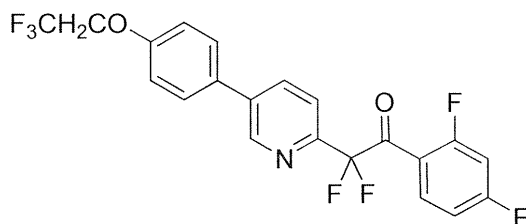
【化 4 7】



30

をアリール化してケトン 16 :

【化 4 8】

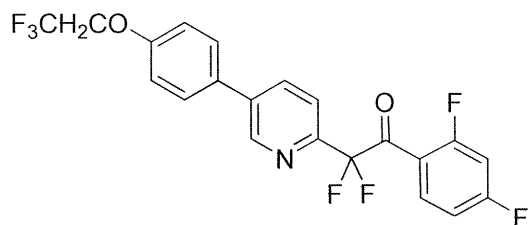


40

を得る工程と、

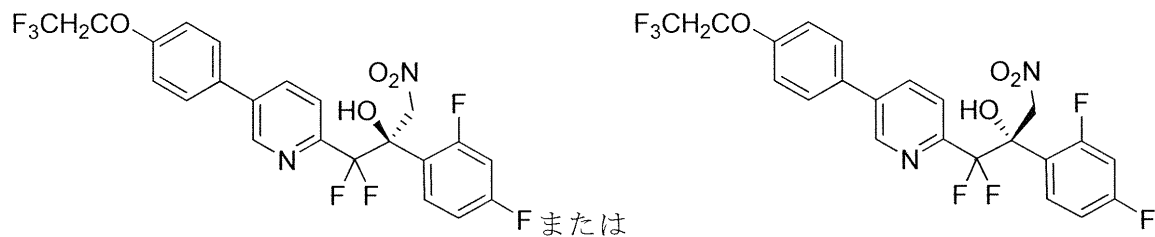
ii. ケトン 16 :

【化 4 9】



をニトロメチル化してニトロアルコール 18 または 18 a :

【化 5 0】

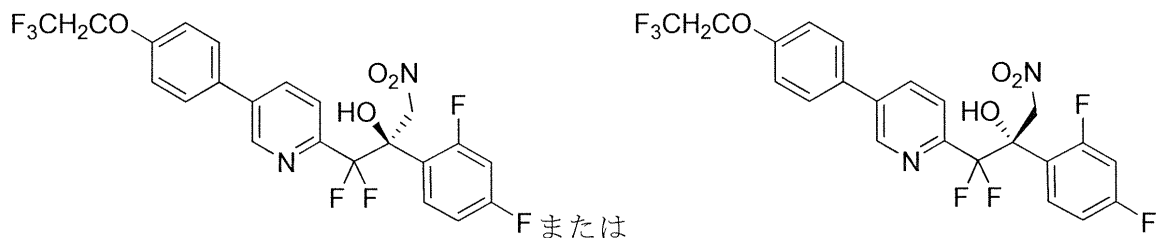


10

またはそれらの混合物を得る工程と、

i i i . ニトロアルコール 18 または 18 a :

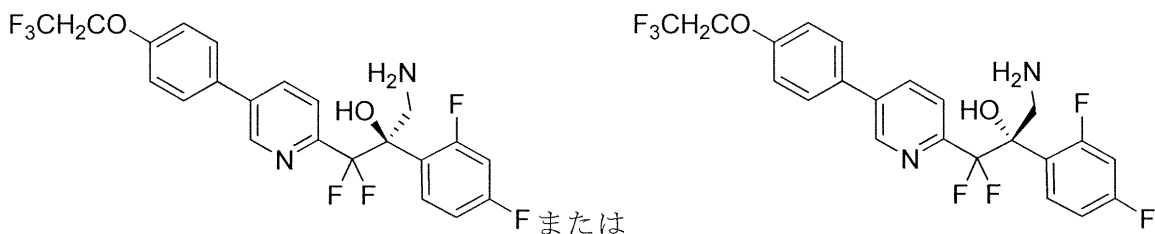
【化 5 1】



20

またはそれらの混合物を還元してアミノアルコール 20 または 20 a :

【化 5 2】

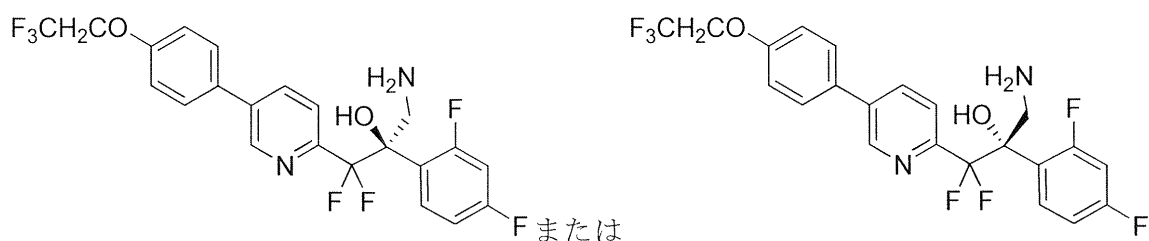


30

またはそれらの混合物を得る工程と、

i v . アミノアルコール 20 または 20 a :

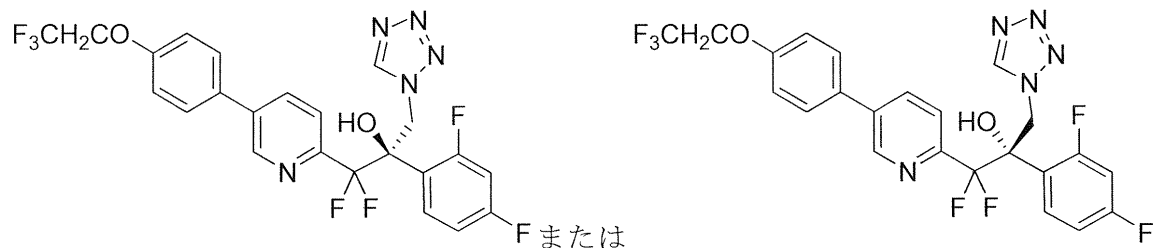
【化 5 3】



40

またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a :

【化 5 4】



またはそれらの混合物を得る工程と

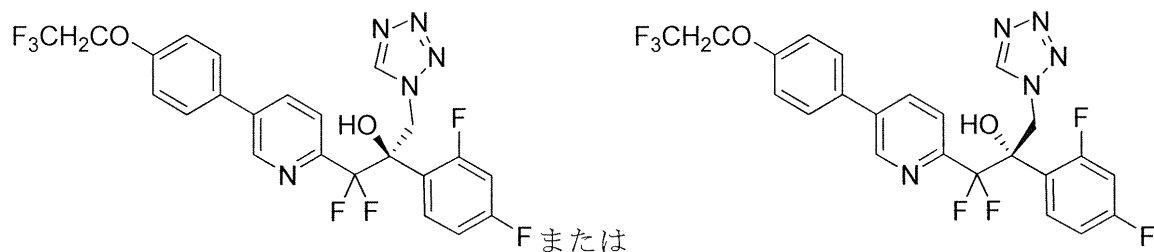
10

(式中、Rは、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{アリール}$ または $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{置換アリール}$ である)を含む方法を提供する。

【0029】

別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a :

【化 5 5】



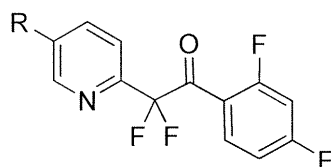
20

またはそれらの混合物の調製方法であって、

i. 式 15 の化合物 :

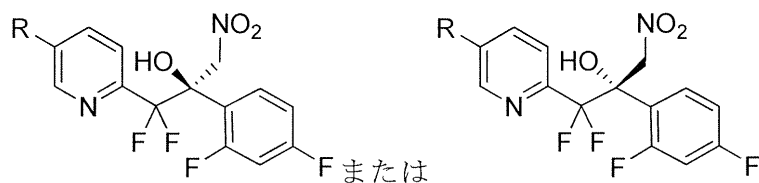
【化 5 6】

30



をニトロメチル化して式 17 または 17 a の化合物 :

【化 5 7】

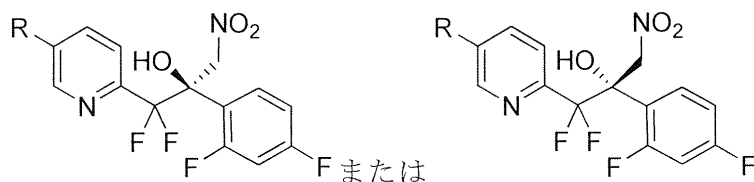


40

またはそれらの混合物を得る工程と、

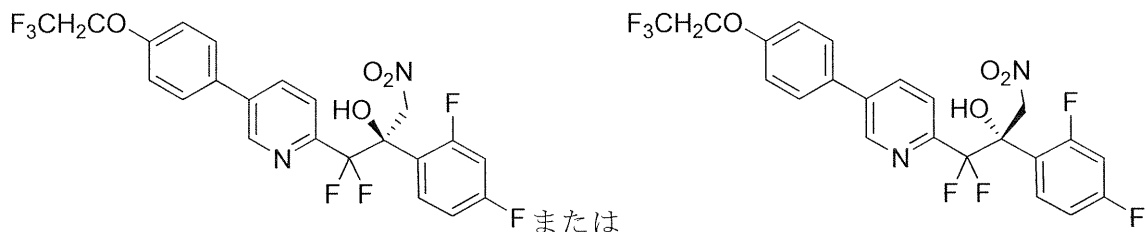
ii. 式 17 または 17 a の化合物 :

【化 5 8】



またはそれらの混合物をアリール化してニトロアルコール 18 または 18 a :

【化 5 9】

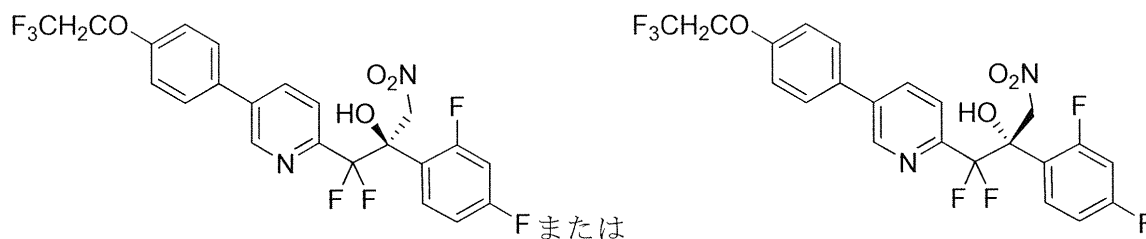


10

またはそれらの混合物を得る工程と、

i i i . ニトロアルコール 18 または 18 a :

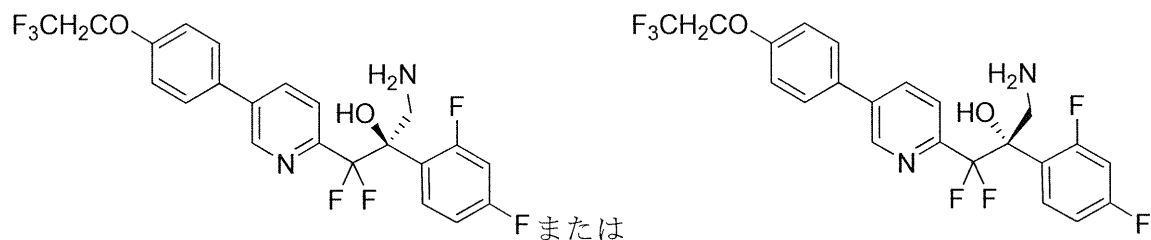
【化 6 0】



20

またはそれらの混合物を還元してアミノアルコール 20 または 20 a :

【化 6 1】

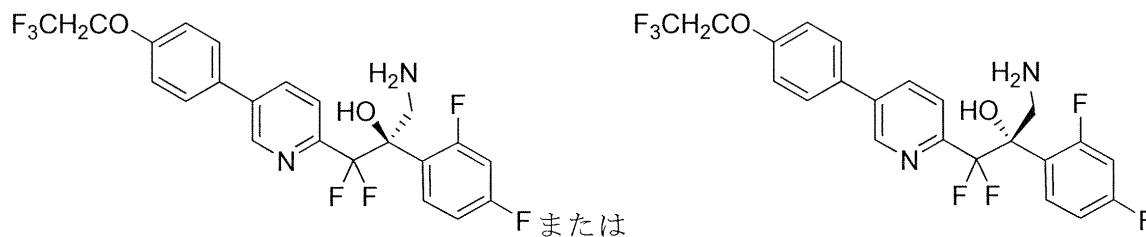


30

またはそれらの混合物を得る工程と、

i v . アミノアルコール 20 または 20 a :

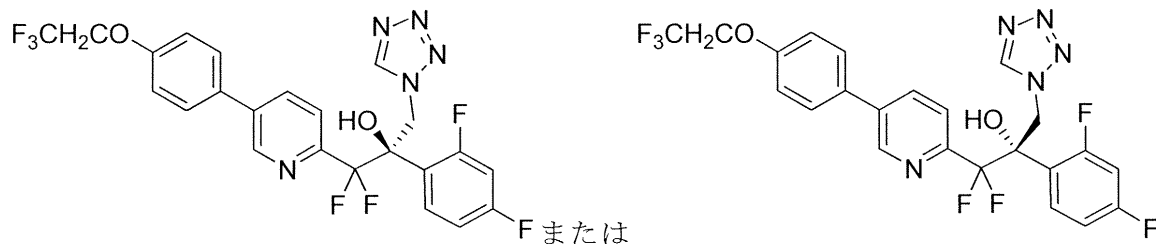
【化 6 2】



40

またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a :

【化 6 3】



またはそれらの混合物を得る工程と

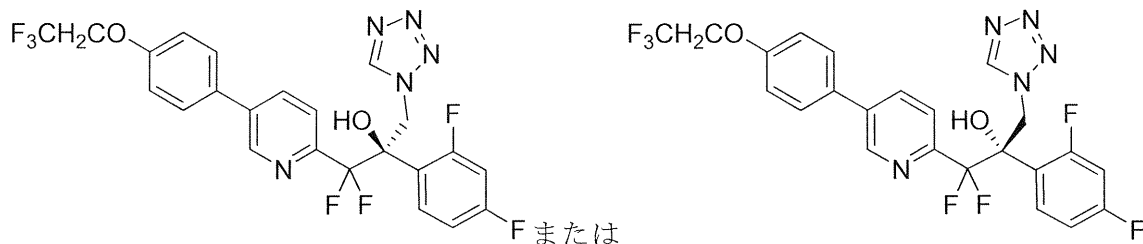
(式中、Rは、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アリールである)を含む方法を提供する。

10

【0030】

別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a :

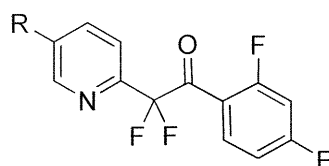
【化 6 4】



20

またはそれらの混合物を調製するための合成方法であって、

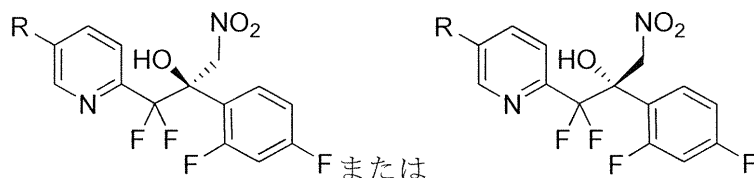
i. 式 15 の化合物 :



30

をニトロメチル化して式 17 または 17 a の化合物 :

【化 6 5】

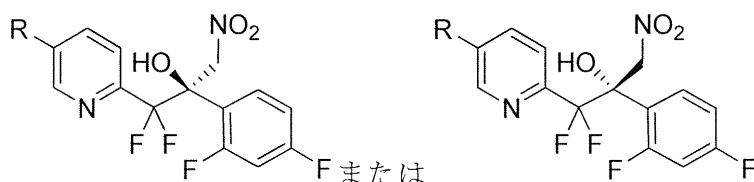


40

またはそれらの混合物を得る工程と、

ii. 式 17 または 17 a の化合物 :

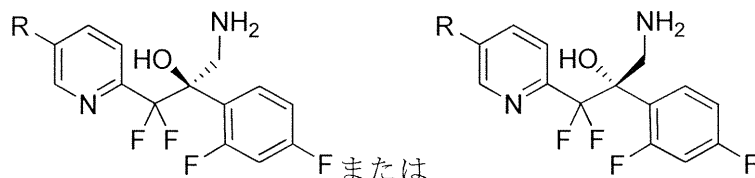
【化 6 6】



またはそれらの混合物を還元して式 19 または 19 a の化合物 :

50

【化 6 7】

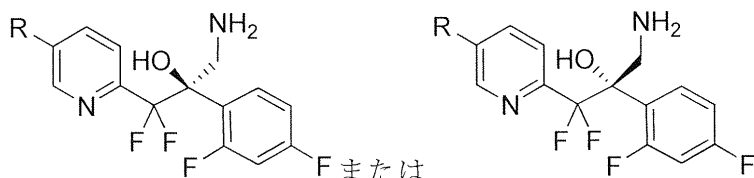


またはそれらの混合物を得る工程と、

i i i. 式 1 9 または 1 9 a の化合物：

【化 6 8】

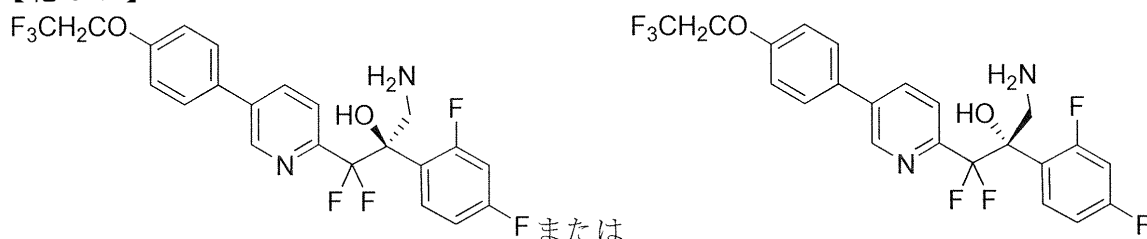
10



またはそれらの混合物をアリール化してアミノアルコール 2 0 または 2 0 a：

【化 6 9】

20

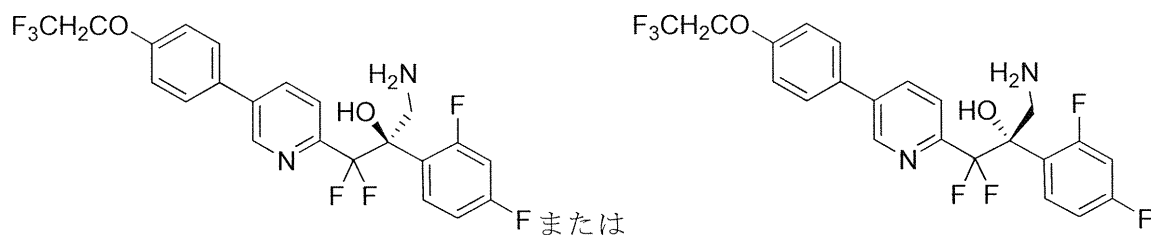


を得る工程と、

i v. アミノアルコール 2 0 または 2 0 a：

【化 7 0】

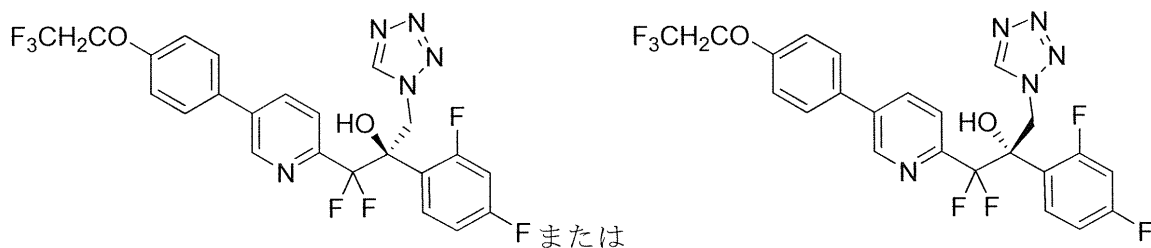
30



またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a：

【化 7 1】

40



またはそれらの混合物を得る工程と

(式中、Rは、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アリールである)

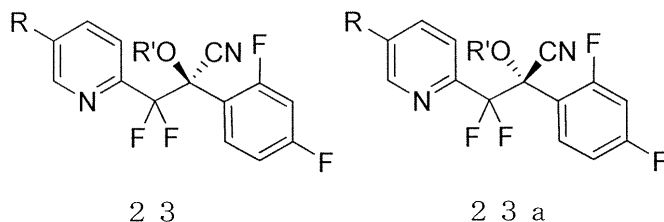
50

を含む方法を提供する。

【0031】

別の態様では、本発明は、式23または23aの化合物：

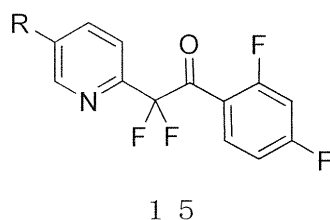
【化72】



10

またはそれらの混合物の調製方法であって、式15の化合物：

【化73】



20

をシアノ化して化合物23または23aまたはそれらの混合物を得る工程

(式中、Rは、ハロ、 $-O(C=O)$ -アルキル、 $-O(C=O)$ -置換アルキル、 $-O(C=O)$ -アリール、 $-O(C=O)$ -置換アリール、 $-O(C=O)$ -O-アルキル、 $-O(C=O)$ -O-置換アルキル、 $-O(C=O)$ -O-アリール、 $-O(C=O)$ -O-置換アリール、 $-O(SO_2)$ -アルキル、 $-O(SO_2)$ -置換アルキル、 $-O(SO_2)$ -アリールまたは $-O(SO_2)$ -置換アリールであり、かつR'はHまたはTMSである)

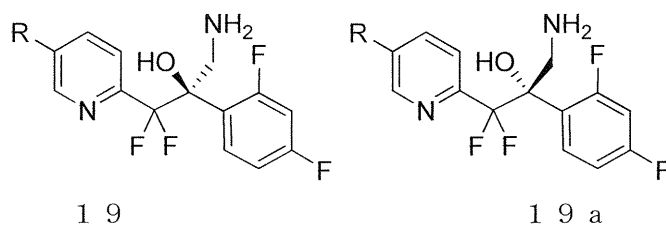
を含む方法を提供する。

【0032】

別の態様では、本発明は、式19または19aの化合物：

30

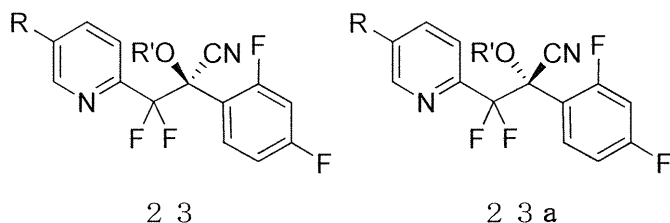
【化74】



またはそれらの混合物の調製方法であって、式23または23aの化合物：

【化75】

40



またはそれらの混合物を還元して化合物19または19aを得る工程

(式中、Rは、ハロ、 $-O(C=O)$ -アルキル、 $-O(C=O)$ -置換アルキル、 $-O(C=O)$ -アリール、 $-O(C=O)$ -置換アリール、 $-O(C=O)$ -O-アルキル

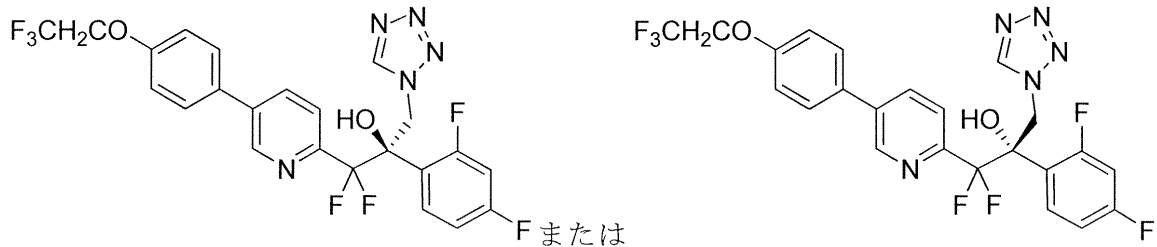
50

、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$ 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$ アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$ 置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-$ アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-$ 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-$ アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)-$ 置換アリールであり、かつ
 R' はHまたはTMSである)
 を含む方法を提供する。

【0033】

別の態様では、本発明は、化合物1または1a：

【化76】

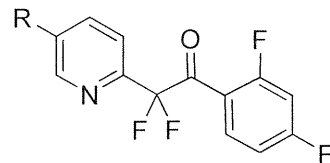


10

またはそれらの混合物の調製方法であって、

i. 式15の化合物：

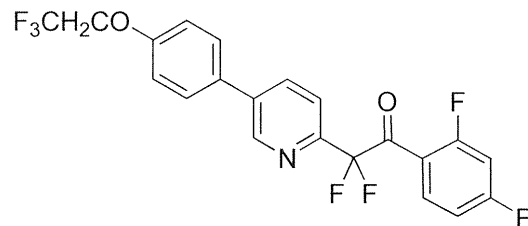
【化77】



20

をアリール化してケトン16：

【化78】

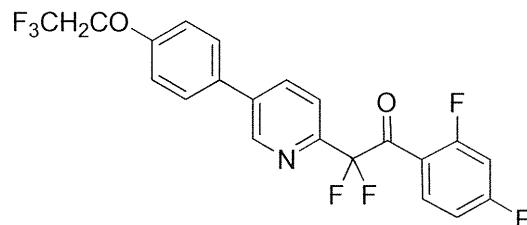


30

を得る工程と、

ii. ケトン16：

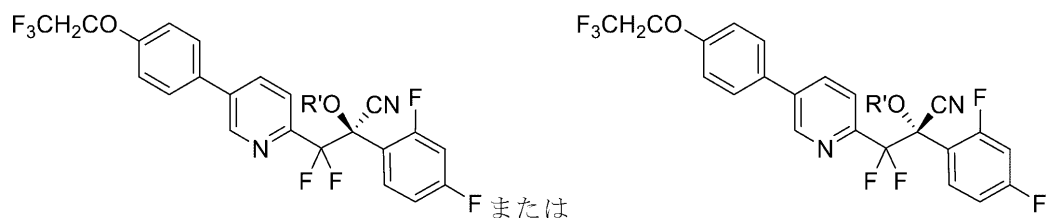
【化79】



40

のシアノヒドリンを形成してニトリル24または24a：

【化80】

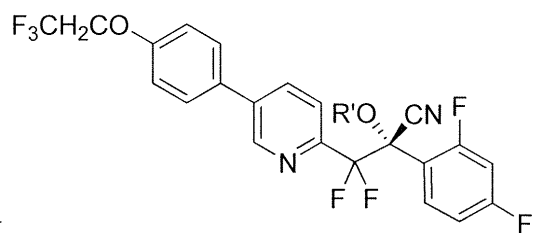
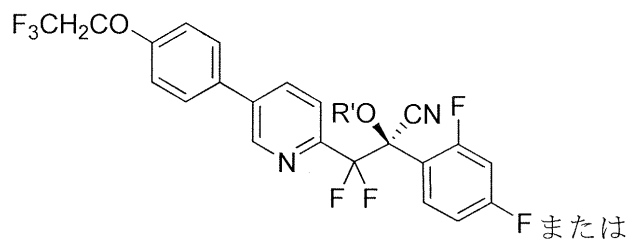


50

またはそれらの混合物を得る工程と、

i i i . ニトリル 2 4 または 2 4 a :

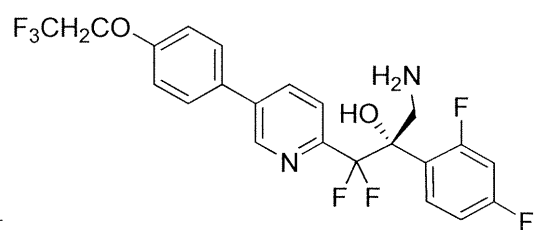
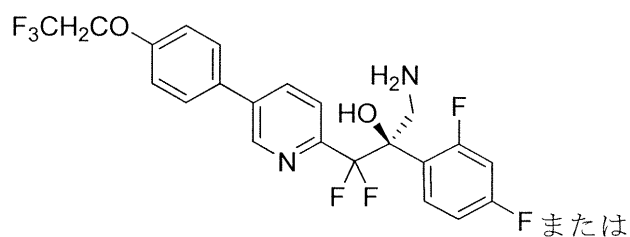
【化 8 1】



10

またはそれらの混合物を還元してアミノアルコール 2 0 または 2 0 a :

【化 8 2】

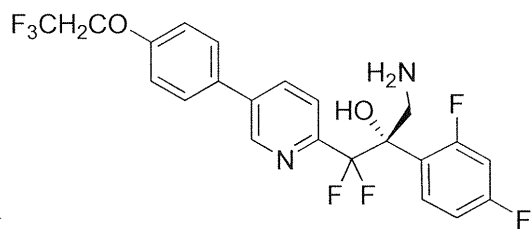
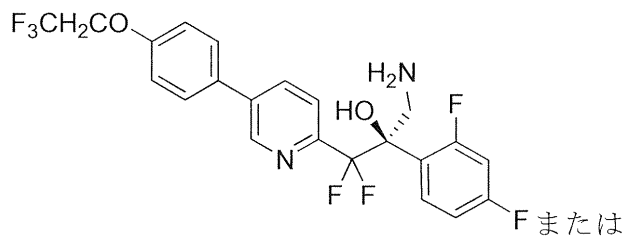


20

またはそれらの混合物を得る工程と、

i v . アミノアルコール 2 0 または 2 0 a :

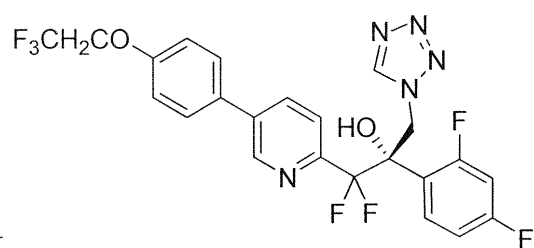
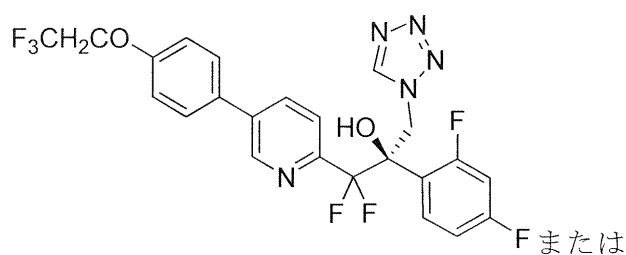
【化 8 3】



30

またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a :

【化 8 4】



40

またはそれらの混合物を得る工程と

(式中、R は、ハロ、 $-O(C=O)-$ アルキル、 $-O(C=O)-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-$ アリール、 $-O(C=O)-$ 置換アリール、 $-O(C=O)-O-$ アルキル、 $-O(C=O)-O-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-O-$ アリール、 $-O(C=O)-O-$ 置換アリール、 $-O(SO_2)-$ アルキル、 $-O(SO_2)-$ 置換アルキル、 $-O(SO_2)-$ アリールまたは $-O(SO_2)-$ 置換アリールであり、かつ

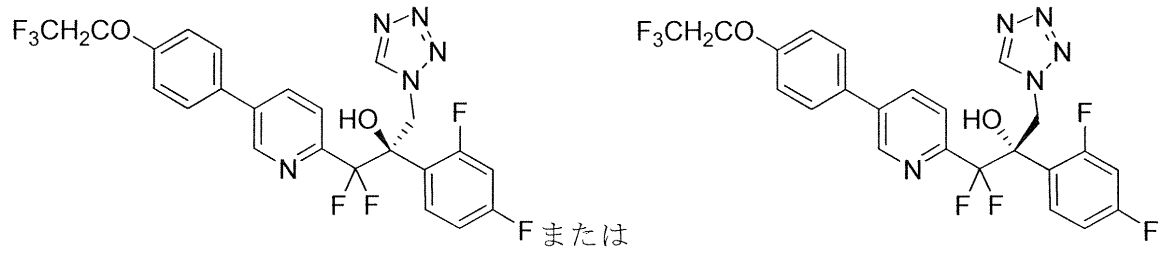
R' は H または TMS である)

を含む方法を提供する。

【0034】

別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a :

【化 8 5】

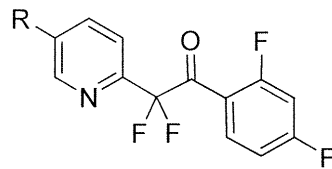


またはそれらの混合物を調製するための合成方法であって、

10

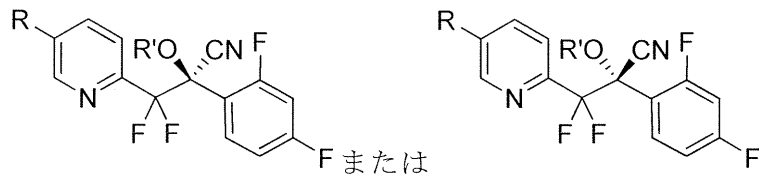
i. 式 15 の化合物：

【化 8 6】



をシアノ化して式 23 または 23 a の化合物：

【化 8 7】

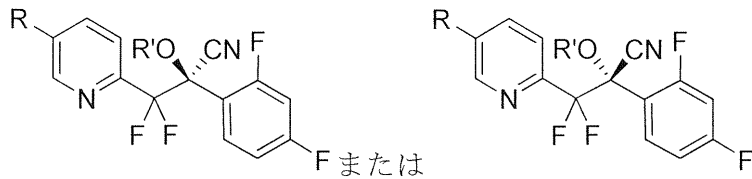


20

またはそれらの混合物を得る工程と、

ii. 式 23 または 23 a の化合物：

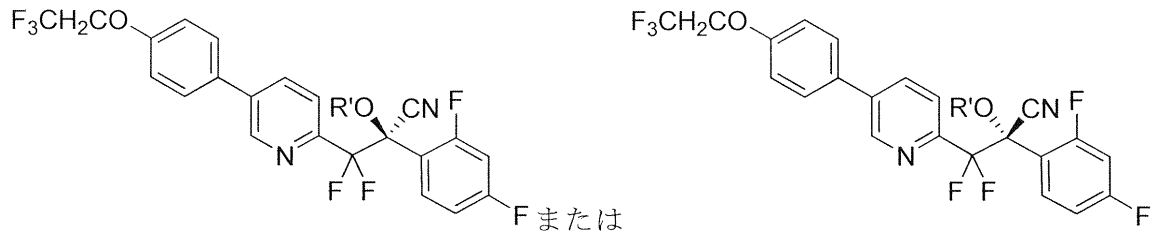
【化 8 8】



30

またはそれらの混合物をアリール化してニトリル 24 または 24 a：

【化 8 9】

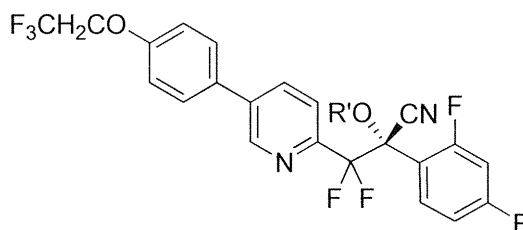
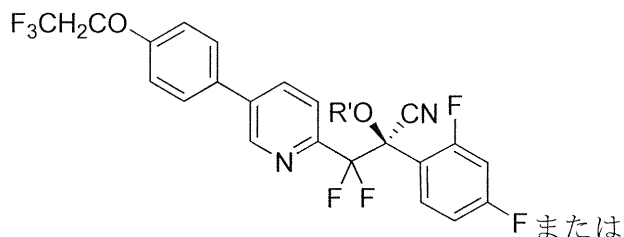


40

またはそれらの混合物を得る工程と、

iii. ニトリル 24 または 24 a：

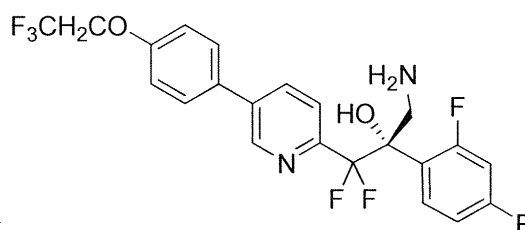
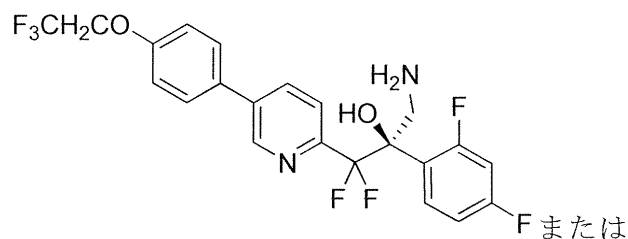
【化 9 0】



またはそれらの混合物を還元してアミノアルコール 20 または 20 a :

【化 9 1】

10

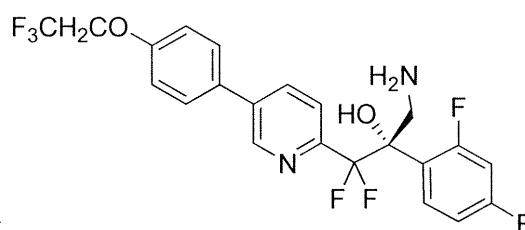
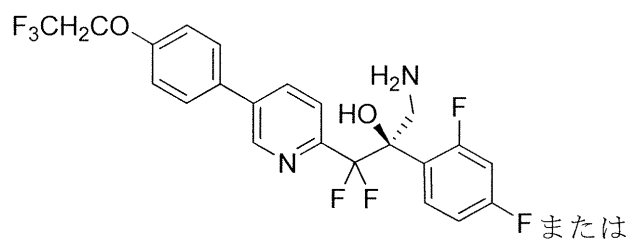


またはそれらの混合物を得る工程と、

i v. アミノアルコール 20 または 20 a :

【化 9 2】

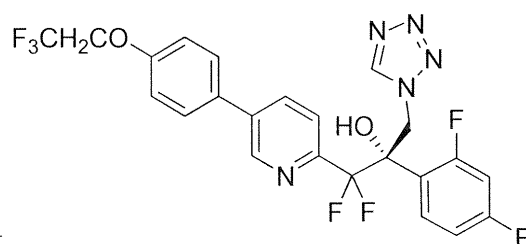
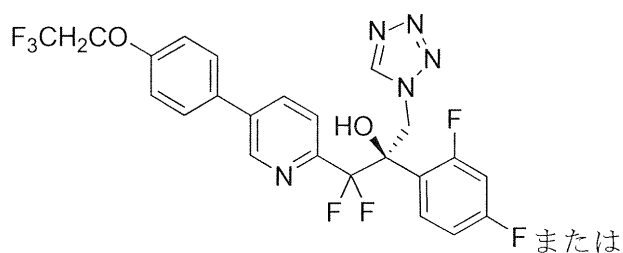
20



またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a :

【化 9 3】

30



またはそれらの混合物を得る工程と

(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O -置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アリールであり、かつ

40

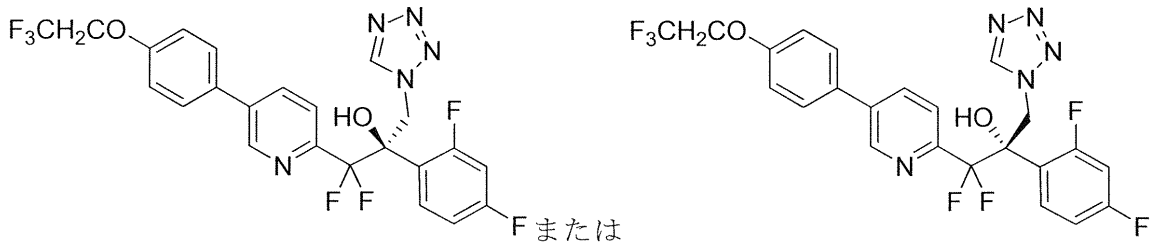
R' は H または TMS である)

を含む方法を提供する。

【0035】

別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a :

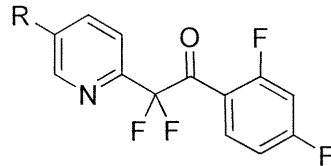
【化 9 4】



またはそれらの混合物を調製するための合成方法であって、

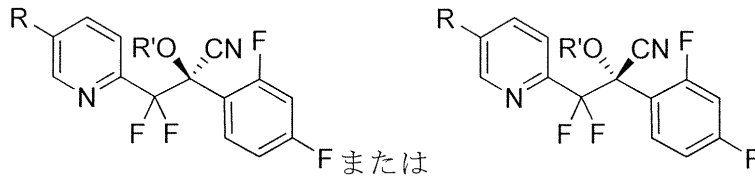
i. 式 15 の化合物：

【化 9 5】



をシアノ化して式 23 または 23 a の化合物：

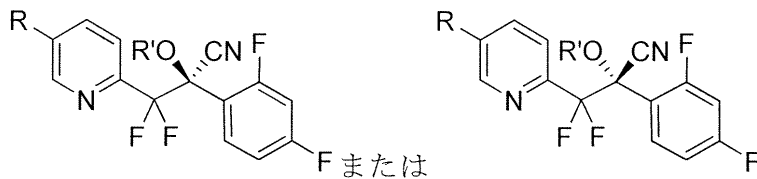
【化 9 6】



またはそれらの混合物を得る工程と、

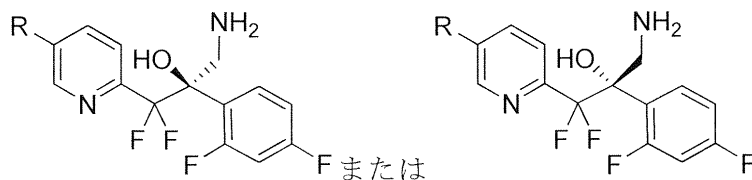
i i. 式 23 または 23 a の化合物：

【化 9 7】



またはそれらの混合物を還元して式 19 または 19 a の化合物：

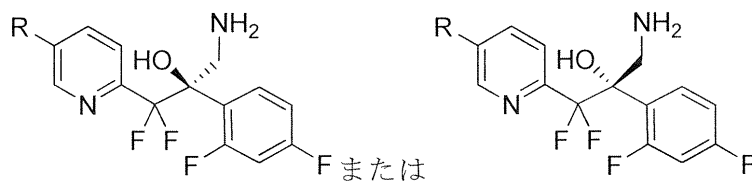
【化 9 8】



またはそれらの混合物を得る工程と、

i i i. 式 19 または 19 a の化合物：

【化 9 9】



10

20

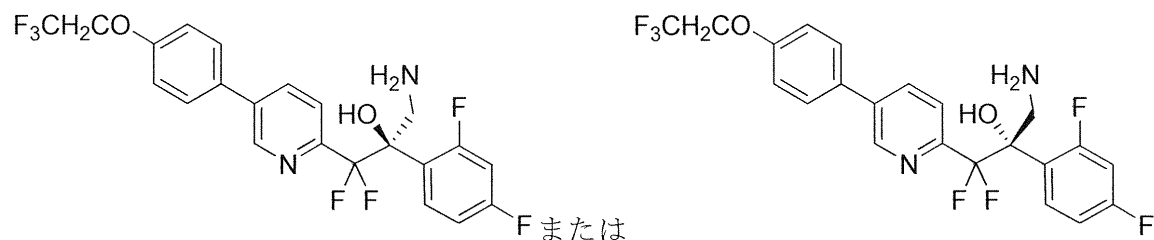
30

40

50

またはそれらの混合物をアリール化してアミノアルコール 20 または 20 a :

【化 100】

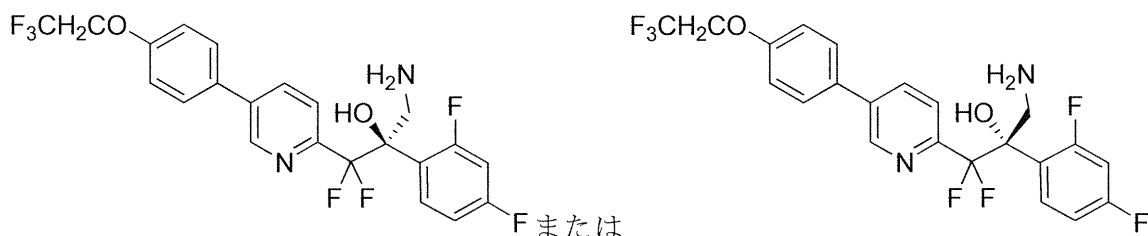


またはそれらの混合物を得る工程と、

10

i v. アミノアルコール 20 または 20 a :

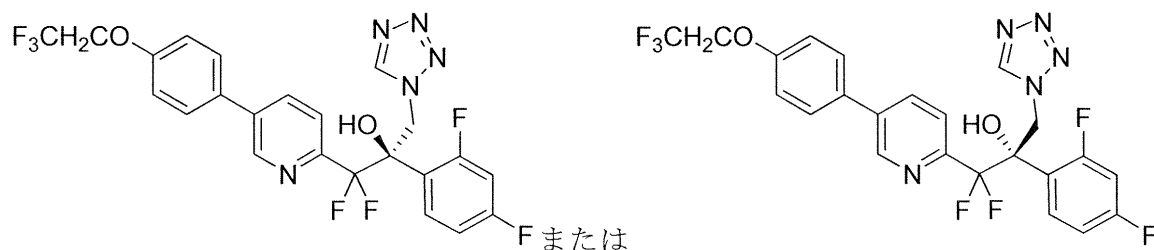
【化 101】



またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a :

20

【化 102】



またはそれらの混合物を得る工程と

30

(式中、R は、ハロ、 $-O(C=O)-$ アルキル、 $-O(C=O)-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-$ アリール、 $-O(C=O)-$ 置換アリール、 $-O(C=O)-O-$ アルキル、 $-O(C=O)-O-$ 置換アルキル、 $-O(C=O)-O-$ アリール、 $-O(C=O)-O-$ 置換アリール、 $-O(SO_2)-$ アルキル、 $-O(SO_2)-$ 置換アルキル、 $-O(SO_2)-$ アリールまたは $-O(SO_2)-$ 置換アリールであり、かつ

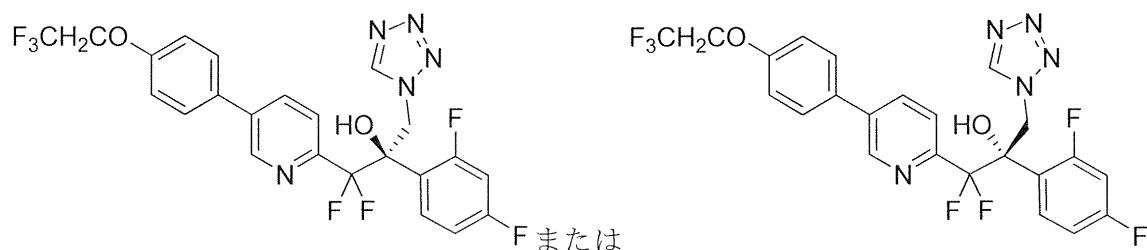
R' は H または TMS である)

を含む方法を提供する。

【0036】

別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a :

【化 103】

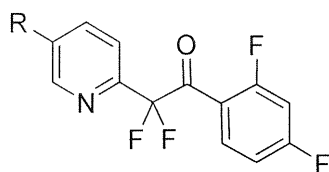


またはそれらの混合物を調製するための合成方法であって、

i. 式 15 の化合物 :

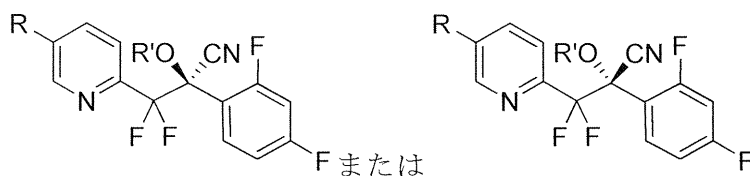
50

【化 1 0 4】



をシアノ化して式 2 3 または 2 3 a の化合物：

【化 1 0 5】

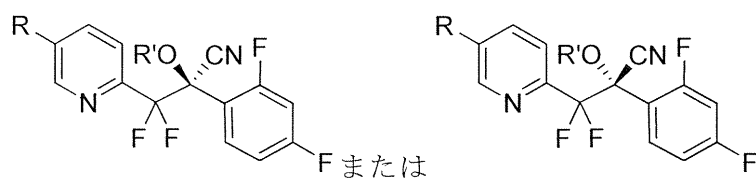


10

またはそれらの混合物を得る工程と、

i i . 式 2 3 または 2 3 a の化合物：

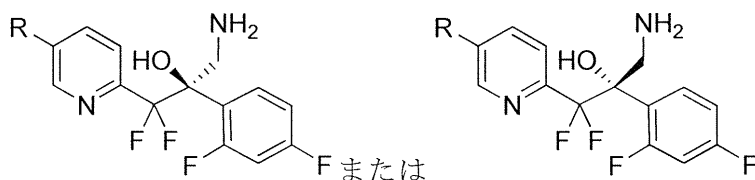
【化 1 0 6】



20

またはそれらの混合物を還元して式 1 9 または 1 9 a の化合物：

【化 1 0 7】

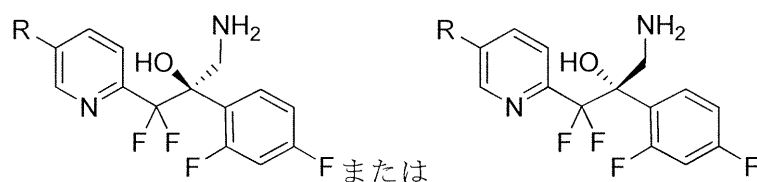


30

またはそれらの混合物を得る工程と、

i i i . 式 1 9 または 1 9 a の化合物：

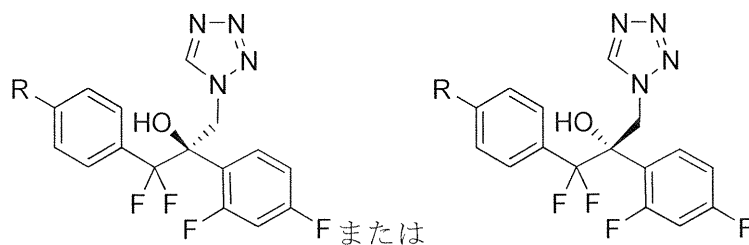
【化 1 0 8】



40

またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して式 9 または 9 a の化合物：

【化 1 0 9】

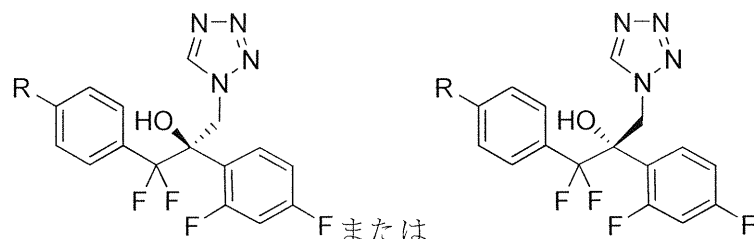


50

またはそれらの混合物を得る工程と、

i v. 式 9 または 9 a の化合物：

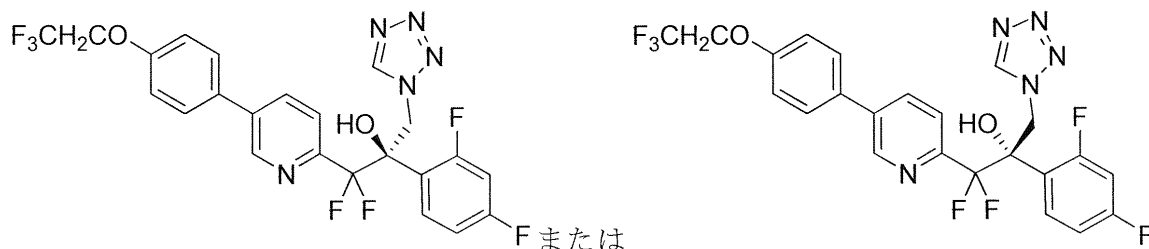
【化 1 1 0】



10

またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a：

【化 1 1 1】



20

またはそれらの混合物を得る工程と

(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - 置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - O - 置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - 置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ - 置換アリールであり、かつ

R' は H または TMS である)

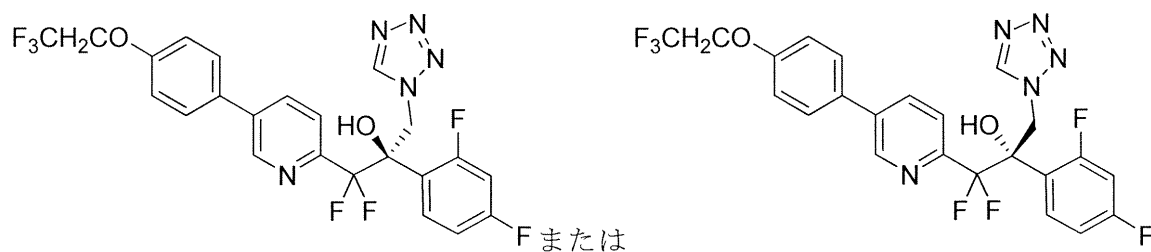
を含む方法を提供する。

【0037】

別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a：

30

【化 1 1 2】

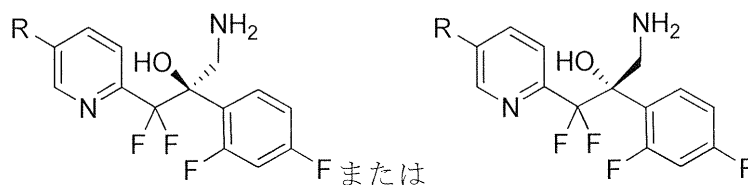


40

またはそれらの混合物を調製するための合成方法であって、

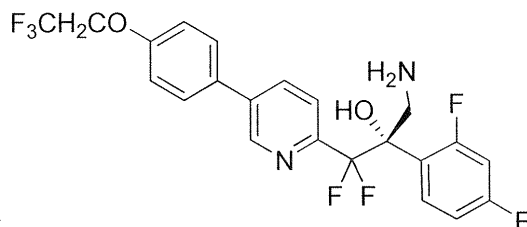
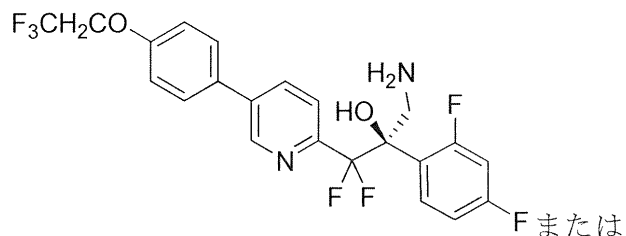
i. 式 19 または 19 a の化合物：

【化 1 1 3】



またはそれらの混合物をアリール化してアミノアルコール 20 または 20 a：

【化 1 1 4】

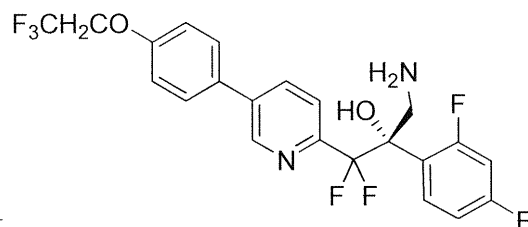
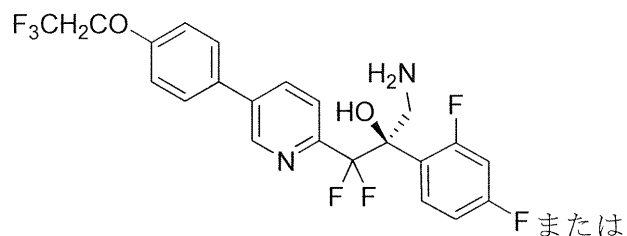


またはそれらの混合物を得る工程と、

i i. アミノアルコール 20 または 20 a :

10

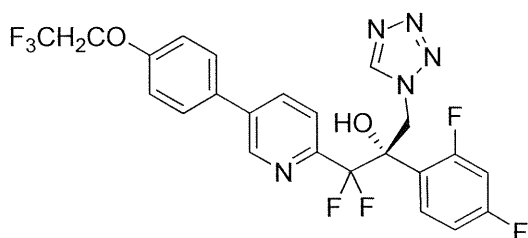
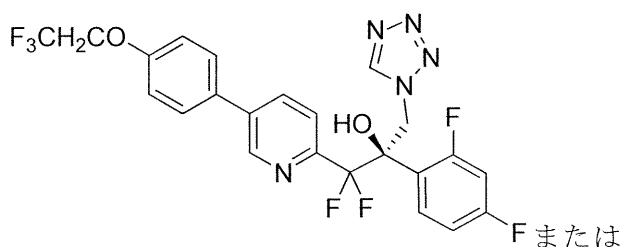
【化 1 1 5】



またはそれらの混合物のテトラゾールを形成して化合物 1 または 1 a :

【化 1 1 6】

20



またはそれらの混合物を得る工程と

(式中、R は、ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{置換アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{アリール}$ または $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{置換アリール}$ である)

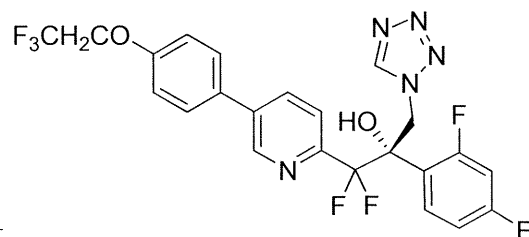
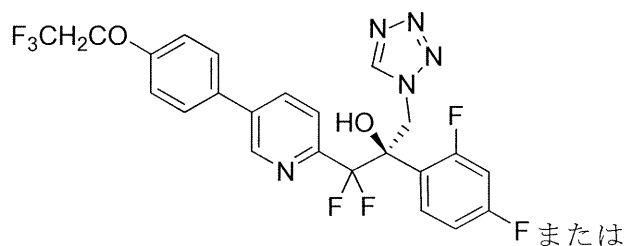
30

を含む方法を提供する。

【0 0 3 8】

別の態様では、本発明は、化合物 1 または 1 a :

【化 1 1 7】

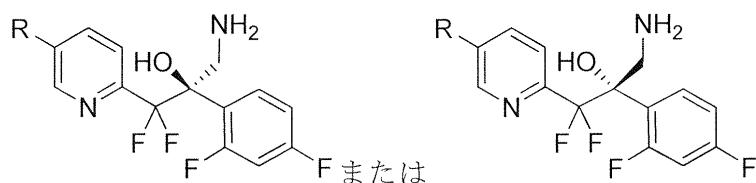


40

またはそれらの混合物を調製するための合成方法であって、

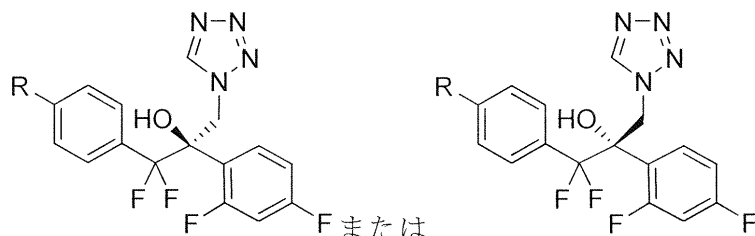
i. 式 1 9 または 1 9 a の化合物 :

【化 1 1 8】



またはそれらの混合物のテトラゾールを形成してアミノアルコール 9 または 9 a :

【化 1 1 9】

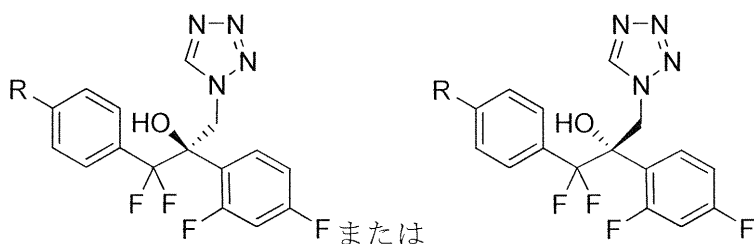


10

またはそれらの混合物を得る工程と、

i i . アミノアルコール 9 または 9 a :

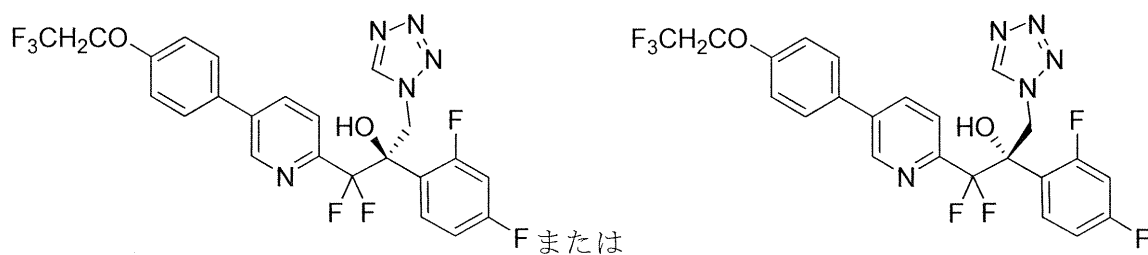
【化 1 2 0】



20

またはそれらの混合物をアリール化して化合物 1 または 1 a :

【化 1 2 1】



30

またはそれらの混合物を得る工程と

(式中、R は、ハロ、 $-O(C=O)$ -アルキル、 $-O(C=O)$ -置換アルキル、 $-O(C=O)$ -アリール、 $-O(C=O)$ -置換アリール、 $-O(C=O)$ - O -アルキル、 $-O(C=O)$ - O -置換アルキル、 $-O(C=O)$ - O -アリール、 $-O(C=O)$ - O -置換アリール、 $-O(SO_2)$ -アルキル、 $-O(SO_2)$ -置換アルキル、 $-O(SO_2)$ -アリールまたは $-O(SO_2)$ -置換アリールである)

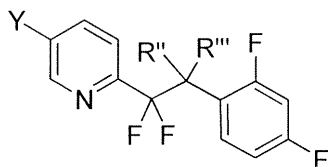
40

を含む方法を提供する。

【0039】

別の態様では、本発明は、式 I の化合物：

【化 1 2 2】

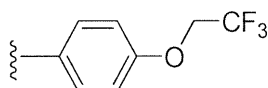


I

(式中、R' 'はOHまたはOTMSであり、
R' ' 'はCNまたは-CH₂NH₂であり、
YはBr、Iまたは

10

【化 1 2 3】



であるか、

あるいはR' 'およびR' ' 'は一緒になってカルボニルを形成していてもよいが、
R' 'およびR' ' 'が一緒になってカルボニルを形成している場合、YはBrではない
)

20

を提供する。

【0 0 4 0】

他の態様では、本発明は、ラノステロールデメチラーゼ(CYP51)を阻害する(阻害するものと同定されている)本明細書中の式のいずれかの化合物を提供する。

【0 0 4 1】

別の態様では、本発明は、式Iの化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0 0 4 2】

他の態様では、本発明は、金属酵素活性を調整するのに十分な量および条件下で対象に式Iの化合物を接触させる工程を含む、対象における金属酵素活性の調整方法を提供する。

30

【0 0 4 3】

一態様では、本発明は、有効量の式Iの化合物または医薬組成物を対象に投与する工程を含む、金属酵素に関連する障害もしくは疾患に罹患しているか罹患しやすい対象の治療方法を提供する。

【0 0 4 4】

別の態様では、本発明は、対象を金属酵素に関連する障害もしくは疾患の治療を必要としているものとして特定し、それを必要としている前記対象が前記疾患に対して治療されるように、前記対象に有効量の式Iの化合物または医薬組成物を投与する工程を含む、金属酵素に関連する障害もしくは疾患に罹患しているか罹患しやすい対象の治療方法を提供する。

40

【0 0 4 5】

別の態様では、本発明は、対象を金属酵素媒介性障害もしくは疾患の治療を必要としているものとして特定し、それを必要としている前記対象における金属酵素活性が調整される(例えば、下方制御される、阻害される)ように、前記対象に有効量の式Iの化合物または医薬組成物を投与する工程を含む、金属酵素媒介性障害もしくは疾患に罹患しているか罹患しやすい対象の治療方法を提供する。別の態様では、本明細書に詳述されている化合物は、非形質転換細胞よりも癌細胞を選択的に標的とする。

【発明を実施するための形態】

【0 0 4 6】

50

定義

「キラル」という用語は、鏡像相手と重ね合わせることができないという特性を有する分子を指し、「アキラル」という用語は、それらの鏡像相手に重ね合わせることができる分子を指す。

【0047】

「ジアステレオマー」という用語は、2つ以上の不斉中心を有し、かつそれらの分子が互いに鏡像でない立体異性体を指す。

【0048】

「鏡像異性体」という用語は、互いに重ね合わせることができない鏡像である化合物の2種類の立体異性体を指す。2種類の鏡像異性体の等モル混合物は、「ラセミ混合物」または「ラセミ体」と呼ばれる。

【0049】

「異性体」または「立体異性体」という用語は、同一の化学組成を有するが、空間における原子または基の配置に関して異なる化合物を指す。

【0050】

「プロドラッグ」という用語は、生体内で代謝され得る部分を有する化合物を含む。一般にプロドラッグは、エステラーゼによって、あるいは活性薬物に対する他の機構によって生体内で代謝される。プロドラッグの例およびそれらの用途は当該技術分野でよく知られている（例えば、Berge et al.(1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19を参照）。プロドラッグは、化合物の最終的な単離および精製の間に原位置で、あるいは好適なエステル化剤によりその遊離酸形態の精製された化合物またはヒドロキシルを別に反応させることによって調製することができる。ヒドロキシル基は、カルボン酸による処理によってエステルに変換することができる。プロドラッグ部分の例としては、置換もしくは非置換の分岐鎖もしくは非分岐鎖状の低級アルキルエステル部分（例えば、プロピオン酸エステル）、低級アルケニルエステル、ジ低級アルキルアミノ低級アルキルエステル（例えば、ジメチルアミノエチルエステル）、アシルアミノ低級アルキルエステル（例えば、アセチルオキシメチルエステル）、アシルオキシ低級アルキルエステル（例えば、ピバロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル（フェニルエステル）、アリール低級アルキルエステル（例えば、ベンジルエステル）、（例えば、メチル、ハロまたはメトキシ置換基によって）置換されたアリールおよびアリール低級アルキルエステル、アミド、低級アルキルアミド、ジ低級アルキルアミドおよびヒドロキシアミドが挙げられる。好ましいプロドラッグ部分は、プロピオン酸エステルおよびアシルエステルである。生体内で他の機構によって活性型に変換されるプロドラッグも含まれる。いくつかの態様では、本発明の化合物は、本明細書中の式のいずれかのプロドラッグである。

【0051】

「対象」という用語は、限定されるものではないが、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラットおよびマウスなどの哺乳類などの動物を指す。特定の実施形態では、対象はヒトである。

【0052】

「1つ（種）の（a）」「1つ（種）の（an）」および「前記（その）（the）」という用語は、特許請求の範囲を含む本出願で使用される場合、「1つ（種）以上」を指す。従って、例えば、「1つ（種）の試料」について述べている場合、文脈が明らかにそれに反するようなこと（例えば、複数の試料でないこと）などを示していなければ、複数の試料を含む。

【0053】

本明細書および特許請求の範囲の全体にわたって、「含む（comprise）」「含む（comprises）」および「含んでいる（comprising）」という言葉は、文脈が他の意味を求めている場合を除いて、排他的でない意味で使用されている。

【0054】

本明細書で使用する「約」という用語は、値について述べている場合、開示されてい

10

20

30

40

50

る方法を実施するか開示されている組成物を用いるのに適当な変動になるように、指定されている量からの、いくつかの実施形態では±20%、いくつかの実施形態では±10%、いくつかの実施形態では±5%、いくつかの実施形態では±1%、いくつかの実施形態では±0.5%、いくつかの実施形態では±0.1%の変動を包含するものとする。

【0055】

本明細書中の「阻害剤」という言葉の使用は、金属酵素を阻害するための活性を示す分子を意味するものとする。本明細書において「阻害する」とは、阻害剤の非存在下での金属酵素の活性と比較して、金属酵素の活性を低下させることを意味する。いくつかの実施形態では、「阻害する」という用語は、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%または少なくとも約95%の金属酵素活性の低下を意味する。他の実施形態では、「阻害する」とは、約5%～約25%、約25%～約50%、約50%～約75%または約75%～100%の金属酵素活性の低下を意味する。いくつかの実施形態では、「阻害する」とは、約95%～100%の金属酵素活性の低下、例えば、95%、96%、97%、98%、99%または100%の活性の低下を意味する。そのような低下は、当業者によって認識可能な各種技術を用いて測定することができる。個々の活性を測定するための特定のアッセイについては、以下に記載する。

10

【0056】

さらに、本発明の化合物は、いずれか一方の幾何学的形状（「Z」は、「シス」（同じ側）型と呼ばれるものを指し、「E」は、「トランス」（反対側）型と呼ばれるものを指す）を有するオレフィンを含む。キラル中心の命名法に関する「d」および「l」型という用語は、IUPAC勧告によって定義されているとおりである。ジアステレオマー、ラセミ体、エピマーおよび鏡像異性体という用語の使用に関して、これらの用語は、製剤の立体化学を説明するためにそれらの通常の文脈で使用される。

20

【0057】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、1～12個の炭素原子を含む直鎖状もしくは分岐鎖状炭化水素基を指す。「低級アルキル」という用語は、C1～C6アルキル鎖を指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチルおよびn-ペンチルが挙げられる。アルキル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

30

【0058】

「アルケニル」という用語は、2～12個の炭素原子と少なくとも1つの炭素-炭素二重結合とを含む直鎖または分岐鎖であってもよい不飽和炭化水素鎖を指す。アルケニル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

【0059】

「アルキニル」という用語は、2～12個の炭素原子と少なくとも1つの炭素-炭素三重結合とを含む直鎖または分岐鎖であってもよい不飽和炭化水素鎖を指す。アルキニル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

【0060】

アルケニル基およびアルキニル基のsp²またはsp炭素はそれぞれ任意に、アルケニル基またはアルキニル基の結合点であってもよい。

40

【0061】

「アルコキシ」という用語は、-O-アルキルラジカルを指す。

【0062】

本明細書で使用される「ハロゲン」「hal」または「ハロ」という用語は、-F、-Cl、-Brまたは-Iを意味する。

【0063】

「ハロアルコキシ」という用語は、1つ以上のハロ置換基で置換された-O-アルキルラジカルを指す。ハロアルコキシ基の例としては、トリフルオロメトキシおよび2, 2,

50

2-トリフルオロエトキシが挙げられる。

【0064】

「シクロアルキル」という用語は、少なくとも1つの飽和環または少なくとも1つの非芳香族環を有する、炭化水素の3～8員の単環式または7～14員の二環式の環系を指し、ここで、非芳香族環は、ある程度の不飽和を有していてもよい。シクロアルキル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。一実施形態では、シクロアルキル基の各環の0、1、2、3または4つの原子は、置換基で置換されていてもよい。シクロアルキル基の代表的な例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロブチル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘキサジエニルなどが挙げられる。

10

【0065】

「アリール」という用語は、炭化水素の単環式、二環式または三環式の芳香族環系を指す。アリール基は、1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。一実施形態では、アリール基の各環の0、1、2、3、4、5または6つの原子は、置換基で置換されていてもよい。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、インデニルおよびアズレニルなどが挙げられる。

【0066】

「ヘテロアリール」という用語は、単環式の場合1～4つの環ヘテロ原子を有し、二環式の場合1～6つのヘテロ原子を有し、三環式の場合1～9つのヘテロ原子を有する5～8員の単環式、8～12員の二環式または11～14員の三環式の芳香族環系を指し、前記ヘテロ原子は、O、NまたはSから選択され、残りの環原子は、（特に明記されていない限り適当な水素原子を有する）炭素である。ヘテロアリール基は、1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。一実施形態では、ヘテロアリール基の各環の0、1、2、3または4つの原子は置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリール基の例としては、ピリジル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソキノリニルおよびインダゾリルなどが挙げられる。

20

【0067】

「窒素含有ヘテロアリール」という用語は、単環式の場合1～4つの環窒素ヘテロ原子を有し、二環式の場合1～6つの環窒素ヘテロ原子を有し、三環式の場合1～9つの環窒素ヘテロ原子を有するヘテロアリール基を指す。

30

【0068】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単環式の場合1～3つのヘテロ原子を含み、二環式の場合1～6つのヘテロ原子を含み、三環式の場合1～9つのヘテロ原子を含む3～8員の単環式、7～12員の二環式または10～14員の三環式の非芳香族の環系を指し、前記ヘテロ原子は、O、N、S、B、PまたはSiから選択され、ここでは、非芳香族の環系は完全飽和である。ヘテロシクロアルキル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。一実施形態では、ヘテロシクロアルキル基の各環の0、1、2、3または4つの原子は置換基で置換されていてもよい。代表的なヘテロシクロアルキル基としては、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,3-ジオキソラン、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニルおよびチイレニル(thiirenyl)などが挙げられる。

40

【0069】

「アルキルアミノ」という用語は、1つまたは2つのアルキル基でさらに置換されたアミノ置換基を指す。「アミノアルキル」という用語は、1つ以上のアミノ基でさらに置換されたアルキル置換基を指す。「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシアルキル」という用語は、1つ以上のヒドロキシ基でさらに置換されたアルキル置換基を指す。アルキルアミノ、アミノアルキル、メルカプトアルキル、ヒドロキシアルキル、メルカプトアルコキシ、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、アルキルカルボニルおよびアル

50

キルカルボニルアルキルのアルキル部分またはアリアル部分は、1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

【0070】

本明細書中の方法において有用な酸および塩基は当該技術分野で知られている。酸触媒は任意の酸性化学物質であり、実際には、無機（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、三塩化アルミニウム）または有機（例えば、カンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、イッテルビウムトリフラート）であってよい。酸は、化学反応を促進する触媒量または化学量論量のいずれかで有用である。塩基は任意の塩基性化学物質であり、実際には、無機（例えば、重炭酸ナトリウム、水酸化カリウム）または有機（例えば、トリエチルアミン、ピリジン）であってよい。塩基は、化学反応を促進する触媒量または化学量論量のいずれかで有用である。

10

【0071】

アルキル化剤は、目的の官能基（例えば、アルコールの酸素原子、アミノ基の窒素原子）のアルキル化を達成することができるあらゆる試薬である。アルキル化剤は、本明細書に引用されている参考文献に記載されているものを含んで当該技術分野で知られており、ハロゲン化アルキル（例えば、ヨウ化メチル、臭化ベンジルまたは塩化ベンジル）、硫酸アルキル（例えば、硫酸メチル）または当該技術分野で知られている他のアルキル基と脱離基との組み合わせが挙げられる。脱離基は、反応（例えば、脱離反応、置換反応）中に分子から脱離することができるあらゆる安定な化学種であり、本明細書に引用されている参考文献に記載されているものを含んで当該技術分野で知られており、ハロゲン化物（例えば、I-、Cl-、Br-、F-）、ヒドロキシ、アルコキシ（例えば、-OMe、-O-t-Bu）、アシルオキシアニオン（例えば、-OAc、-OC(O)CF₃）、スルホン酸（例えば、メシル、トシル）、アセトアミド（例えば、-NHCO₂Me）、カルバミン酸（例えば、N(Me)CO₂t-Bu）、ホスホン酸（例えば、-OP(O)(OEt)₂）、水またはアルコール（プロトン性条件）などが挙げられる。

20

【0072】

特定の実施形態では、任意の基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アラールキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラールキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルなど）にある置換基は、その基の任意の原子に位置していてもよく、ここでは、置換することができる任意の基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アラールキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラールキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルなど）を1つ以上の置換基（同じであっても異なってもよい）で任意に置換することができ、それぞれが水素原子を置換している。好適な置換基の例としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アラールキル、ヘテロアラールキル、アリアル、ヘテロアリアル、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アリアルオキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキル、オキソ（すなわち、カルボニル）、カルボキシル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニル、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシカルボニル、チオ、メルカプト、メルカプトアルキル、アリアルスルホニル、アミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、アルキルカルボニル、またはアリアルアミノ置換アリアル、アリアルアルキルアミノ、アラールキルアミノカルボニル、アミド、アルキルアミノスルホニル、アリアルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホニルアミノ、イミノ、カルバミド、カルバミル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリアル、メルカプトアルコキシ、N-ヒドロキシアミジニルまたはN'-アリアル、N'-ヒドロキシアミジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0073】

本発明の化合物は、当該技術分野で知られている有機合成手段によって調製することが

50

できる。反応条件を最適化し、必要であれば競合する副生成物を最小にする方法が当該技術分野で知られている。反応の最適化およびスケールアップは、高速平行合成装置およびコンピュータ制御マイクロリアクターを利用することができると有利である（例えば、Design And Optimization in Organic Synthesis, 2nd Edition, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jahnisch, K et al, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004 43: 406 およびその中の参考文献）。さらなる反応スキームおよび手順は、市販の構造検索可能なデータベースソフトウェア、例えば、Sc i F i n d e r（登録商標）（米国化学会のC A S 部門）およびCrossFire Beilstein（登録商標）（Elsevier MDL社）を用いて、あるいはG o o g l e（登録商標）などのインターネット検索エンジンまたは米国特許商標庁テキストデータベースなどのキーワードデータベースを用いる適切なキーワード検索によって、当業者が決定してもよい。本発明は、限定されるものではないが本明細書中の実施例に具体的に記載されているものを含む、本明細書中の式の化合物を調製する際に使用される中間体化合物ならびにそのような化合物および中間体の調製方法を含む。

10

【0074】

また、本明細書中の化合物は、結合（例えば、炭素－炭素結合）を含んでいてもよく、ここでは、結合の回転はその特定の結合の周りで制限されており、例えば、環または二重結合の存在により制限が生じている。従って、全てのシス／トランスおよびE／Z異性体は、明示的に本発明に含まれる。本明細書中の化合物を複数の互変異性型で表してもよく、そのような場合、本発明は、単一の互変異性型のみを表わしていたとしても、本明細書に記載されている化合物の全ての互変異性型を明示的に含む。本明細書中のそのような化合物の全てのそのような異性型は、明示的に本発明に含まれる。本明細書に記載されている化合物の全ての結晶形および多形は、明示的に本発明に含まれる。本明細書に記載されている化合物の全ての塩、水和物および溶媒和物形態は、明示的に本発明に含まれる。本明細書に記載されている化合物の全てのエステルおよびプロドラッグ形態は、本発明に含まれる。本発明の化合物を含む抽出物および画分も具体化される。「異性体」という用語は、ジアステレオマー、鏡像異性体、位置異性体、構造異性体、回転異性体および互変異性体などを含むものとする。1つ以上の立体中心を含む化合物、例えばキラル化合物のために、鏡像異性的に濃縮された化合物、ラセミ体またはジアステレオマーの混合物を用いて本発明の方法を実施してもよい。

20

【0075】

好ましい鏡像異性的に濃縮された化合物は、50%以上の鏡像体過剰率を有し、より好ましくは、当該化合物は、60%、70%、80%、90%、95%、98%または99%以上の鏡像体過剰率を有する。好ましい実施形態では、本発明のキラル化合物の1種のみの鏡像異性体またはジアステレオマーが細胞または対象に投与される。

30

【0076】

医薬組成物

一態様では、本発明は、本明細書中の式のいずれか（例えば、式1または1a）の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0077】

別の実施形態では、本発明は、さらなる治療薬をさらに含む医薬組成物を提供する。さらなる実施形態では、さらなる治療薬は、抗癌薬、抗真菌薬、心血管作動薬、抗炎症薬、化学療法薬、抗血管新生薬、細胞毒性薬、抗細胞増殖薬、代謝性疾患薬、眼科系疾患薬、中枢神経系（CNS）疾患薬、泌尿器疾患薬または胃腸疾患薬である。

40

【0078】

一態様では、本発明は、癌、固形腫瘍、心血管疾患、炎症性疾患、感染症などの金属酵素媒介性疾患もしくは障害に罹患しているか罹患しやすい対象に本化合物を投与するための説明書と共に、単位剤形として有効量の式Iの化合物を含むキットを提供する。他の実施形態では、疾患、障害またはその症状は、代謝性疾患、眼科疾患、中枢神経系（CNS）疾患、泌尿器疾患または胃腸疾患である。

【0079】

50

「薬学的に許容される塩」または「薬学的に許容される担体」という用語は、本明細書に記載されている化合物に存在する特定の置換基に応じて、比較的毒性のない酸または塩基と共に調製される活性化合物の塩を含むものとする。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含む場合、塩基付加塩は、そのような化合物の中性型をそのまま、あるいは好適な不活性溶媒中で十分な量の所望の塩基と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノまたはマグネシウム塩あるいは同様の塩が挙げられる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含む場合、酸付加塩は、そのような化合物の中性型をそのまま、あるいは好適な不活性溶媒中で十分な量の所望の酸と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸一水素、リン酸、リン酸一水素、リン酸二水素、硫酸、硫酸一水素、ヨウ化水素酸、亜リン酸などの無機酸に由来する塩、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの比較的毒性のない有機酸に由来する塩が挙げられる。アルギン酸塩などのアミノ酸の塩およびグルクロン酸やガラクトン酸などの有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977)を参照）。本発明の特定の具体的な化合物は、本化合物を塩基付加塩または酸付加塩のいずれか一方に変換させることができる塩基性および酸性の官能基の両方を含む。当業者に知られている他の薬学的に許容される担体は本発明に適している。

10

20

【0080】

本化合物の中性形態は、その塩を塩基または酸と接触させ、かつ従来の方法で親化合物を単離することによって再生してもよい。化合物の親型は、極性溶媒中の溶解性などの特定の物理的特性において各種塩形態とは異なるが、それ以外の点ではその塩は本発明の目的のための化合物の親型と同等である。

【0081】

塩形態に加えて、本発明はプロドラッグ形態の化合物を提供する。本明細書に記載されている化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を起こして本発明の化合物を提供する化合物である。さらに、プロドラッグは、生体外環境で化学的または生化学的な方法によって本発明の化合物に変換させることができる。例えば、好適な酵素または化学試薬を含む経皮パッチ貯蔵部に入れた場合、プロドラッグを徐々に本発明の化合物に変換させることができる。

30

【0082】

本発明の特定の化合物は、非溶媒和形態ならびに水和形態などの溶媒和形態で存在してもよい。一般に、溶媒和形態は非溶媒和形態と同等であり、本発明の範囲に包含されるものとする。本発明の特定の化合物は、複数の結晶形または非晶形で存在してもよい。一般に、全ての物理的形態は、本発明によって想定される使用にとって同等であり、本発明の範囲に含まれるものとする。

【0083】

本発明は、有効量の本明細書に記載されている化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物も提供する。一実施形態では、薬学的に許容される製剤、例えば、薬学的に許容される製剤を対象に投与してから少なくとも12時間、24時間、36時間、48時間、1週間、2週間、3週間または4週間にわたって本化合物を対象に持続送達する薬学的に許容される製剤を用いて、化合物を対象に投与する。

40

【0084】

本発明の医薬組成物中の有効成分の実際の投与量レベルおよび投与の時間的経過は、患者に対する毒性（または容認できない毒性）なしに、特定の患者、組成物および投与様式にとって望ましい治療応答を達成するのに効果的な量の有効成分を得るように変更してもよい。

【0085】

50

使用時には、静脈内、筋肉内、皮下もしくは脳室内注射あるいは経口投与または局所塗布によって、それを必要としている対象に薬学的に有効な量の少なくとも１種の本発明に係る化合物を医薬用担体に入れて投与する。本発明によれば、本発明の化合物を、単独または第２の異なる治療薬と併用して投与してもよい。「～と併用して」とは、実質的に同時または連続的に一緒であることを意味する。一実施形態では、本発明の化合物は急性投与される。従って、約１日～約１週間などの短期治療のために本発明の化合物を投与してもよい。別の実施形態では、慢性疾患を寛解させるために、治療される状態に応じて、例えば約１週間～数ヶ月などのより長期間にわたって本発明の化合物を投与してもよい。

【００８６】

本明細書で使用される「薬学的に有効な量」とは、適切な医学的判断の範囲内で、治療される病気を有意に改善させるのに十分に高量であるが、深刻な副作用を回避するのに十分に低量である（妥当な利益／リスク比の）本発明の化合物の量を意味する。本発明の化合物の薬学的に有効な量は、達成させる特定の目標、治療中の患者の年齢および健康状態、基礎疾患の重症度、治療期間、併用療法の性質および用いられる具体的な化合物によって異なる。例えば、小児または新生児に投与される本発明の化合物の治療の有効量は、適切な医学的判断に従って比例的に減少される。従って、有効量の本発明の化合物は、所望の効果を与える最小量である。

【００８７】

本発明の決定的な実用上の利点は、本化合物を、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、経口または脳室内注射経路により、あるいはクリームまたはゲルなどの局所塗布により、好都合な方法で投与し得ることである。投与経路に応じて、本発明の化合物を含む有効成分を、酵素、酸および本化合物を不活性化させ得る他の自然条件の作用から本化合物を保護するための材料で被覆しなければならない場合もある。非経口投与以外の方法で本発明の化合物を投与するために、本化合物を、不活性化を防止するための材料で被覆するかそれと共に投与することができる。

【００８８】

本化合物を非経口投与または腹膜内投与してもよい。例えば、グリセリン、液体ポリエチレングリコールおよびそれらの混合物ならびに油に入れて分散系を調製してもよい。

【００８９】

医薬用担体として機能することができる物質のいくつかの例は、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖類、コーンスターチおよびジャガイモ澱粉などの澱粉、セルロースやカルボキシメチルセルロースナトリウム、酢酸エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのその誘導体、粉末トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、硫酸カルシウム、落花生油、綿実油、胡麻油、オリーブ油、トウモロコシ油およびカカオ脂などの植物油、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール、寒天、アルギン酸、発熱性物質除去蒸留水、等張食塩水およびリン酸緩衝液、脱脂粉乳ならびにビタミンＣ、エストロゲンおよびエキナセアなどの医薬製剤に使用される他の非毒性適合性物質である。ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤および滑沢剤ならびに着色剤、着香料、滑沢剤、賦形剤、錠剤化剤、安定化剤、抗酸化剤および防腐剤も存在していてもよい。例えば、クレモフォアおよびβシクロデキストリンなどの可溶化剤も本明細書中の医薬組成物に使用することができる。

【００９０】

ここに開示されている主題の活性化合物（またはそのプロドラッグ）を含む医薬組成物を、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠形成、研和（*levigating*）、乳化、カプセル化、封入または凍結乾燥プロセスによって製造することができる。活性化合物を薬学的に使用可能な製剤に加工するのを容易にする１種以上の生理学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤または補助剤を用いる従来の方法で本組成物を製剤化することができる。

【００９１】

ここに開示されている主題の医薬組成物を、例えば、局所、眼、経口、口腔内、全身、

10

20

30

40

50

経鼻、注射、経皮、直腸内、腔内などの実質的にあらゆる投与様式に適した形態あるいは吸入または吹送による投与に適した形態にすることができる。

【0092】

局所投与のために、溶液、ゲル、軟膏、クリーム、懸濁液などとして1種以上の本活性化化合物またはプロドラッグを製剤化することができる。

【0093】

全身用製剤としては、注射、例えば、皮下、静脈内、筋肉内、クモ膜下腔内または腹膜内注射による投与のために設計されたもの、ならびに経皮、経粘膜、経口または経肺投与のために設計されたものが挙げられる。

【0094】

有用な注射用製剤としては、水性もしくは油性媒体に入れた1種以上の本活性化化合物の無菌懸濁液、溶液または乳濁液が挙げられる。本組成物は、懸濁化剤、安定化剤および／または分散剤などの製剤化剤も含有することができる。注射用製剤は、単位剤形（例えば、アンプルまたは複数回投与用容器）で提供することができ、添加防腐剤を含有することができる。

【0095】

あるいは、限定されるものではないが、滅菌発熱性物質除去蒸留水、緩衝液、デキストロース溶液などの好適な媒体を用いて使用前に再構成するための粉末形態で注射用製剤を提供することができる。この目的のために、1種以上の本活性化化合物を凍結乾燥などの当該技術分野で知られている任意の技術で乾燥し、使用前に再構成することができる。

【0096】

経粘膜投与のために、本製剤では、浸透させる障壁に適した浸透剤を使用する。そのような浸透剤は当該技術分野で知られている。

【0097】

経口投与のために、本医薬組成物は、結合剤（例えば、 α 化トウモロコシ澱粉、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロースまたはリン酸水素カルシウム）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）、崩壊剤（例えば、ジャガイモ澱粉またはデンプングリコール酸ナトリウム）または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの薬学的に許容される賦形剤と共に従来手段によって調製される、例えば、トローチ剤、錠剤またはカプセル剤の形態にすることができる。錠剤は、当該技術分野でよく知られている方法によって、例えば、糖類または腸溶コーティング剤で被覆することができる。

【0098】

経口投与用液体製剤は、例えば、エリキシル、溶液、シロップまたは懸濁液の形態にすることも、使用前に水または他の好適な媒体を用いて構成するための乾燥製品として提供することもできる。そのような液体製剤は、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または水素化食用脂）、乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）、非水性媒体（例えば、扁桃油、油性エステル、エチルアルコールまたは分別された植物油）および防腐剤（例えば、 p -ヒドロキシ安息香酸メチルもしくは p -ヒドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸）などの薬学的に許容される添加剤と共に従来手段によって調製することができる。当該製剤は、必要に応じて、緩衝塩、防腐剤、着香料、着色料および甘味料も含有することができる。

【0099】

経口投与用製剤は、周知のように、活性化化合物またはプロドラッグの制御放出を提供するように製剤化できることが好ましい。

【0100】

口腔内投与のために、本組成物を、従来方法で製剤化される錠剤またはトローチ剤の形態にすることができる。

【0101】

直腸内および腔内投与経路のために、溶液（停留浣腸用）、坐薬、またはカカオ脂もし

10

20

30

40

50

くは他のグリセリド類などの従来の坐薬主成分を含有する軟膏として、1種以上の本活性化合物を製剤化することができる。

【0102】

経鼻投与または吸入もしくは吹送による投与のために、1種以上の本活性化合物またはプロドラッグを、好適な噴射剤、例えば、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、フルオロカーボン、二酸化炭素または他の好適なガスを用いる加圧バックまたは噴霧器からのエアゾールスプレーの形態で送達することができる。加圧エアゾールの場合、測定量を送達するための弁を設けることによって単位投与量を測定することができる。吸入器または吹送器で使用されるカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチンからなるカプセルおよびカートリッジ）は、本化合物とラクトースまたは澱粉などの好適な粉末主成分との粉末混合物を含有するように製剤化することができる。

10

【0103】

市販の経鼻スプレー装置を用いる経鼻投与に適した水性懸濁液製剤の具体的な例は、以下の成分：活性化合物またはプロドラッグ（0.5～20 mg/ml）、塩化ベンザルコニウム（0.1～0.2 mg/mL）、ポリソルベート80（TWEEN（登録商標）80、0.5～5 mg/ml）、カルボキシメチルセルロースナトリウムもしくは微結晶性セルロース（1～15 mg/ml）、フェニルエタノール（1～4 mg/ml）およびデキストロース（20～50 mg/ml）を含む。最終懸濁液のpHは、約pH5～pH7の範囲に調整することができ、約5.5のpHが典型的である。

20

【0104】

長期送達のために、埋め込みまたは筋肉内注射による投与のためのデポ剤として1種以上の本活性化合物またはプロドラッグを製剤化することができる。有効成分は、好適なポリマーもしくは疏水材料（例えば、許容される油中乳濁液として）またはイオン交換樹脂と共に、あるいはやや溶けにくい誘導体として、例えば、やや溶けにくい塩として製剤化することができる。あるいは、経皮吸収のために1種以上の本活性化合物を徐々に放出する接着盤または接着パッチとして製造された経皮送達システムを使用することができる。この目的のために、浸透促進剤を使用して、1種以上の本活性化合物の経皮浸透を促進させることができる。好適な経皮パッチは、例えば、米国特許第5,407,713号、米国特許第5,352,456号、米国特許第5,332,213号、米国特許第5,336,168号、米国特許第5,290,561号、米国特許第5,254,346号、米国特許第5,164,189号、米国特許第5,163,899号、米国特許第5,088,977号、米国特許第5,087,240号、米国特許第5,008,110号および米国特許第4,921,475号に記載されており、各開示内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0105】

あるいは、他の医薬送達システムを用いることができる。リボソームおよび乳濁液は、1種以上の活性化合物またはプロドラッグを送達するために使用することができる送達媒体の周知の例である。ジメチルスルホキシド（DMSO）などの特定の有機溶媒も用いることができる。

40

【0106】

所望であれば、1種以上の本活性化合物を含有する1種以上の単位剤形を含むことができるバックまたはディスペンサ装置に入れて本医薬組成物を提供することができる。上記バックは、例えば、ブリスターバックなどの金属箔またはプラスチック箔を含むことができる。上記バックまたはディスペンサ装置には、投与のための説明書を添付することができる。

【0107】

ここに開示されている主題の1種以上の本活性化合物またはプロドラッグあるいはその組成物は一般に、目的の結果を達成するのに有効な量で、例えば治療中の特定の疾患を治療または予防するのに有効な量で使用される。1種以上の本化合物を治療的に投与して、

50

治療効果を達成するか予防的に投与して予防効果を達成することができる。治療効果とは、患者がなお基礎疾患に罹患している可能性があるにも関わらず患者が感覚または状態の改善を報告するような、治療中の基礎疾患の根絶または寛解および／または基礎疾患に伴う1つ以上の症状の根絶または寛解を意味する。例えば、アレルギーに罹患している患者への化合物の投与によって、原因となるアレルギー応答が根絶または寛解された場合だけでなく、アレルゲンへの曝露後にアレルギーに伴う症状の重症度または持続期間の減少を患者が報告した場合にも治療効果が得られる。他の例では、喘息の状況での治療効果としては、喘息発作の開始後の呼吸の改善または喘息の症状の発現の頻度もしくは重症度の減少が挙げられる。治療効果としては、改善が認められるか否かに関わらず、疾患の進行が停止または遅くなることも挙げられる。

10

【0108】

予防的投与のために、先に述べた疾患のうちの1つを発症するリスクのある患者に本化合物を投与することができる。疾患を発症するリスクのある患者は、適切な医療の専門家もしくはグループによって定義されている指定されたリスク患者群に分類される特徴を有する患者であってもよい。リスク患者は、一般的または日常的に、本発明に係る金属酵素阻害剤の投与によって治療することができる基礎疾患の進行が生じ得る環境にある患者であってもよい。言い換えると、リスク患者は、一般的または日常的に疾患または病気を引き起こす状況に曝されているものまたは限られた時間で急性的に曝され得るものである。あるいは、基礎疾患を診断された患者における症状の発症を回避するために、予防的投与を行うことができる。

20

【0109】

投与される化合物の量は、例えば、治療中の特定の適応症、投与様式、所望の効果が予防であるか治療であるか、治療中の適応症の重症度および患者の年齢や体重、特定の活性化化合物の生物学的利用能などの様々な要因によって決まる。有効な投与量の決定は、十分に当業者の能力の範囲内である。

【0110】

有効な投与量は、最初に生体外アッセイから推定することができる。例えば、生体外での真菌のMICすなわちMFCなどの生体外アッセイおよび実施例の箇所に記載されている他の生体外アッセイのように測定された特定の化合物の IC_{50} と同程度かそれ以上の活性化化合物の循環血中もしくは血清中濃度を達成するように、動物に使用される初期用量を処方することができる。特定の化合物の生物学的利用能を考慮してそのような循環血中または血清中濃度を達成する投与量を計算することは、十分に当業者の能力の範囲内である。指針として、Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pp. 1-46, latest edition, Pagamonon Pressおよび本明細書に引用されている参考文献を参照されたく、それらの開示内容は参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0111】

動物モデルなどの生体内データから初期用量を推定することもできる。上記各種疾患を治療または予防するための化合物の有効性を試験するのに有用な動物モデルは、当該技術分野でよく知られている。

40

【0112】

投与量は典型的に、約0.0001または0.001または0.01mg/kg/日～約100mg/kg/日の範囲であるが、とりわけ、本化合物の活性、その生物学的利用能、投与様式および上記各種要因に応じて増減することができる。治療もしくは予防効果を維持するのに十分な1種以上の本化合物の血漿中濃度を得るために、投与量および投与間隔を個々に調整することができる。局所局所投与などの局所投与または選択的取り込みの場合、1種以上の本活性化化合物の有効な局所濃度を血漿中濃度に関連づけることはできない。当業者であれば、過度な実験をすることなく有効な局所用量を最適化することができるであろう。

【0113】

50

1 種以上の本化合物を、とりわけ治療中の適応症および処方医師の判断に応じて、1 日 1 回、1 日数回、さらには 1 日複数回投与することができる。

【0114】

好ましくは、1 種以上の本化合物によって、実質的な毒性を引き起こすことなく治療もしくは予防効果が得られる。標準的な製薬手順を用いて 1 種以上の本化合物の毒性を決定することができる。毒性作用と治療（または予防）効果との用量比は治療指数である。高い治療指数を示す化合物が好ましい。

【0115】

本明細書中の可変部分に関する任意の定義における化学基の列挙の記載は、列挙されている基の任意の単一の基または組み合わせとしてのその可変部分の定義を含む。本明細書中の可変部分に関する実施形態の記載は、任意の単一の実施形態として、あるいは任意の他の実施形態またはその部分と組み合わせたその実施形態を含む。本明細書中の実施形態の記載は、任意の単一の実施形態として、あるいは任意の他の実施形態またはその部分と組み合わせたその実施形態を含む。

10

【0116】

本発明の別の目的は、金属酵素媒介性障害もしくは疾患の治療に使用される薬の製造における本明細書に記載されている化合物（例えば、本明細書中のいずれかの式の化合物）の使用である。本発明の別の目的は、金属酵素媒介性障害もしくは疾患の治療に使用される本明細書に記載されている化合物（例えば、本明細書中のいずれかの式の化合物）の使用である。本発明の別の目的は、農業または農地環境における金属酵素媒介性障害もしくは疾患の治療または予防に使用される農業用組成物の製造における本明細書に記載されている化合物（例えば、本明細書中のいずれかの式の化合物）の使用である。

20

【0117】

農業用途

本明細書中の化合物および組成物は、本明細書中の化合物（または組成物）を植物（例えば、種子、苗、草、雑草、穀物）に接触させる工程を含む植物の表面にいる微生物における金属酵素活性の調整方法で使用することができる。本明細書中の化合物または組成物を、対象の植物、圃場または他の農業領域に投与する（例えば、接触させる、塗布する、噴霧する、霧吹きする、散布するなど）ことによって、本化合物および組成物を（例えば、除草剤、殺虫剤、成長調整剤などとして）使用して、植物、圃場または他の農業領域を治療することができる。この投与は出芽前または出芽後であってもよい。この投与は治療もしくは予防投与計画のいずれかであってもよい。

30

【実施例】

【0118】

以下、具体的な実施例を用いて本発明について説明するが、それらの実施例は本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0119】

一般的な実験手順

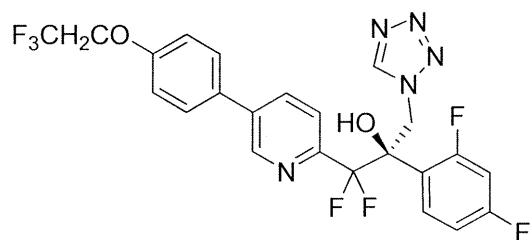
本明細書中のスキームにおける構造の可変部分に関する定義は、本明細書に詳述されている式の中の対応する位置の可変部分の定義に対応している。

40

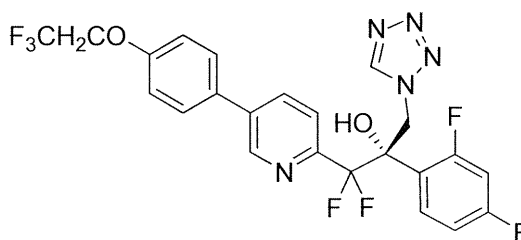
【0120】

1 または 1 a の合成

【化 1 2 4】



1



1 a

10

【0 1 2 1】

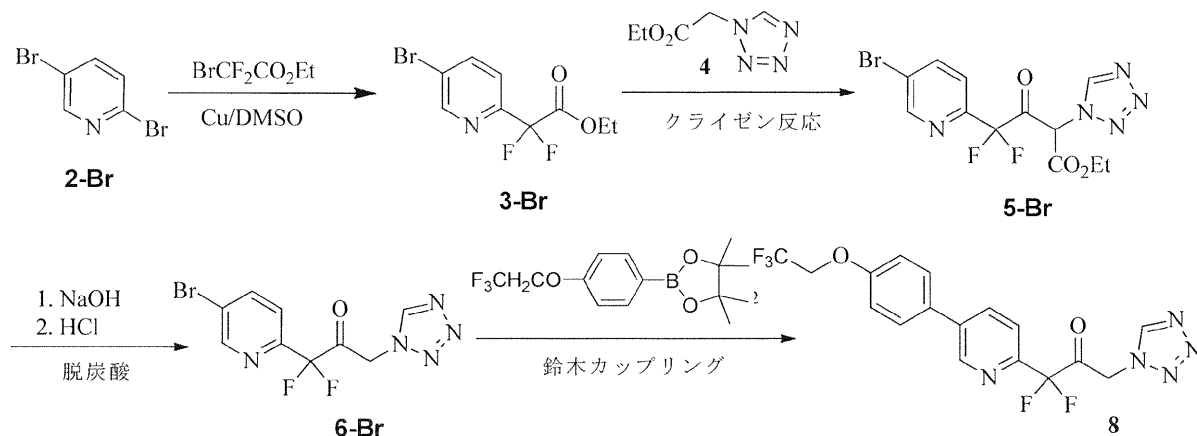
鏡像異性的に純粋な化合物 1 または 1 a の調製方法を開示する。1 または 1 a の合成は、以下に示す合成例（スキーム 1～9）を用いて達成してもよい。ジブロモピリジン 2-Br と 2-プロモジフルオロ酢酸エチルとの反応で開始してエステル 3-Br を生成することにより、前駆体ケトン 8 の調製を行う。このエステルをクライゼン反応によりテトラゾール試薬 4 と反応させて 5-Br を得る。二段階法による 5-Br の脱炭酸により化合物 6-Br を生成する。6-Br とボロン酸 7 との鈴木カップリングにより 8 を得る。

【0 1 2 2】

スキーム 1：ケトン 8 の合成

【化 1 2 5】

20



30

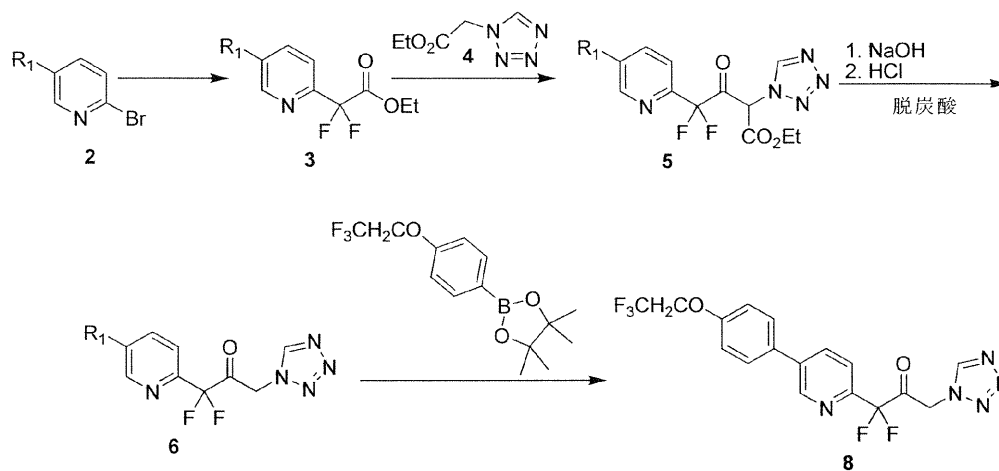
【0 1 2 3】

ケトン 8 は、対応する置換 2-ブロモピリジンから開始するスキーム 1 に記載されている類似した方法で調製してもよく、当該技術分野で知られ、かつ本明細書に引用されている参考文献に含まれている合成変換（スキーム 2）に従って調製することができる。

【0 1 2 4】

スキーム 2：ケトン 8 の合成

【化 1 2 6】



R_1 = ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - $-\text{O}$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - $-\text{O}$ -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - $-\text{O}$ -置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アリール

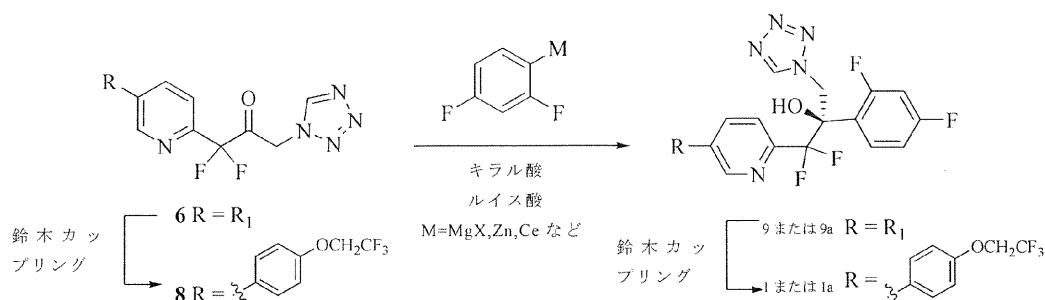
【0 1 2 5】

化合物 6 または 8 を 2, 4-ジフルオロプロモベンゼンの一連の金属化 (metalated) 誘導体およびキラル触媒/試薬 (例えば、BINOL) と反応させて、6 または 8 のカルボニル基への鏡像面選択的付加を達成してもよい (スキーム 3)。これらの付加を 6 または 8 に対して行って 9 (または 9a、9 の鏡像異性体またはそれらの混合物) あるいは 1 (または 1a、1 の鏡像異性体またはそれらの混合物) をそれぞれ得ることができる。

【0 1 2 6】

スキーム 3 : 1 または 1a の合成

【化 1 2 7】



R_1 = ハロ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -置換アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - $-\text{O}$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - $-\text{O}$ -アリール、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ - $-\text{O}$ -置換アリール、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アルキル、 $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -アリールまたは $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -置換アリール

【0 1 2 7】

あるいは、ケトン 8 をアルデヒド 10 から合成することができる (スキーム 4)。アルデヒド 10 を 7 とカップリングさせて 11 を生成する。次いで、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST) での処理によって化合物 11 を 12 に変換する。

【0 1 2 8】

スキーム 4 : ケトン 8 の他の合成

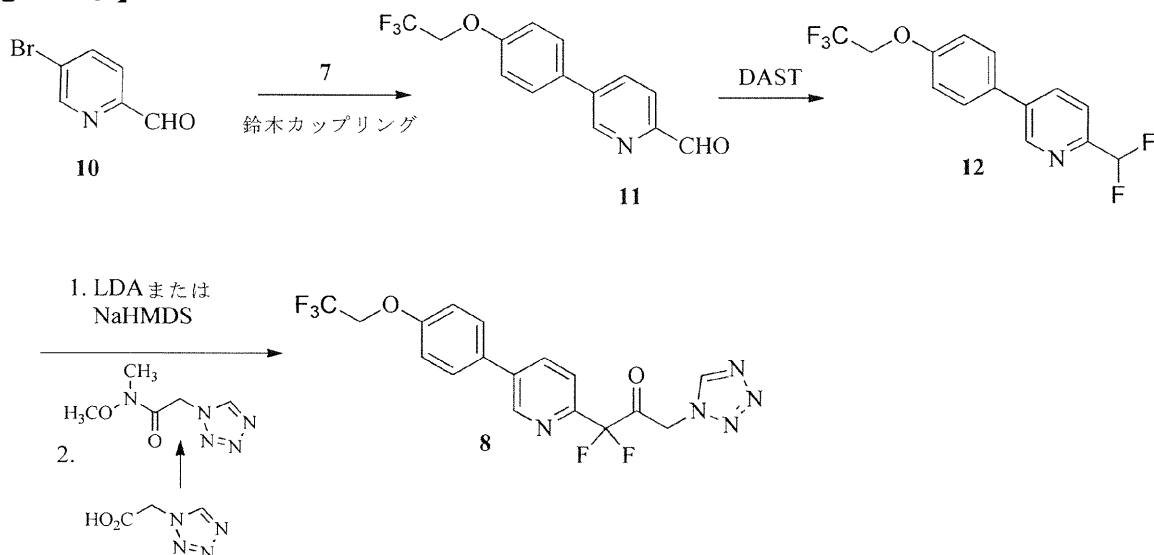
10

20

30

40

【化 1 2 8】



10

【0 1 2 9】

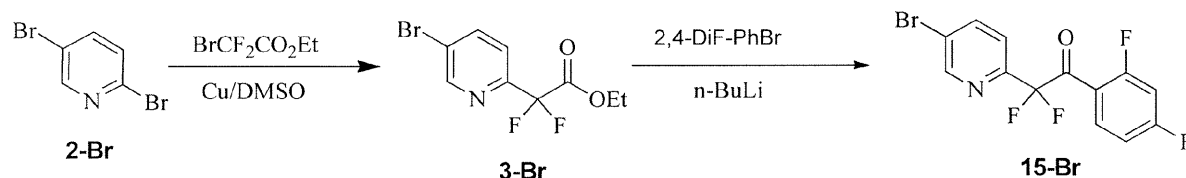
スキーム 5 は、前駆体ケトン 15-Br の合成を概説している。上記のように 2-Br を 3-Br に変換することにより、このケトン を調製する。次に、2, 4-ジフルオロプロモベンゼンのリチオ化による処理によって、エステル 3-Br を 15-Br に変換する。

20

【0 1 3 0】

スキーム 5：ケトン 15-Br の合成

【化 1 2 9】



30

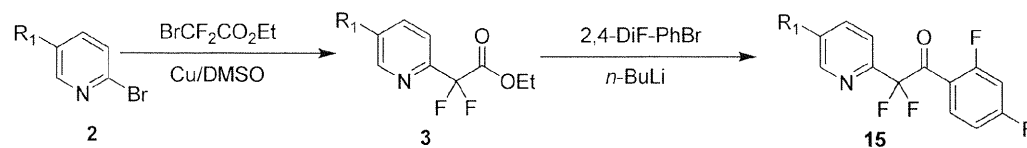
【0 1 3 1】

ケトン 15 は、対応する置換 2-プロモピリジンから開始するスキーム 5 に 15-Br のために記載されている類似した方法で調製してもよく、当該技術分野で知られ、かつ本明細書に引用されている参考文献に含まれている合成変換（スキーム 6）に従って調製することができる。

【0 1 3 2】

スキーム 6：ケトン 15 の合成

【化 1 3 0】



40

R₁ = ハロ、-O (C=O) -アルキル、-O (C=O) -置換アルキル、-O (C=O) -アリール、-O (C=O) -置換アリール、-O (C=O) -O-アルキル、-O (C=O) -O-置換アルキル、-O (C=O) -O-アリール、-O (C=O) -O-置換アリール、-O (SO₂) -アルキル、-O (SO₂) -置換アルキル、-O (SO₂) -アリールまたは-O (SO₂) -置換アリール

【0 1 3 3】

以下の三段階法（スキーム 7）により、ケトン 15 を使用して 9（または 9 a、9 の鏡像異性体またはそれらの混合物）あるいは 1（または 1 a、1 の鏡像異性体またはそれら

50

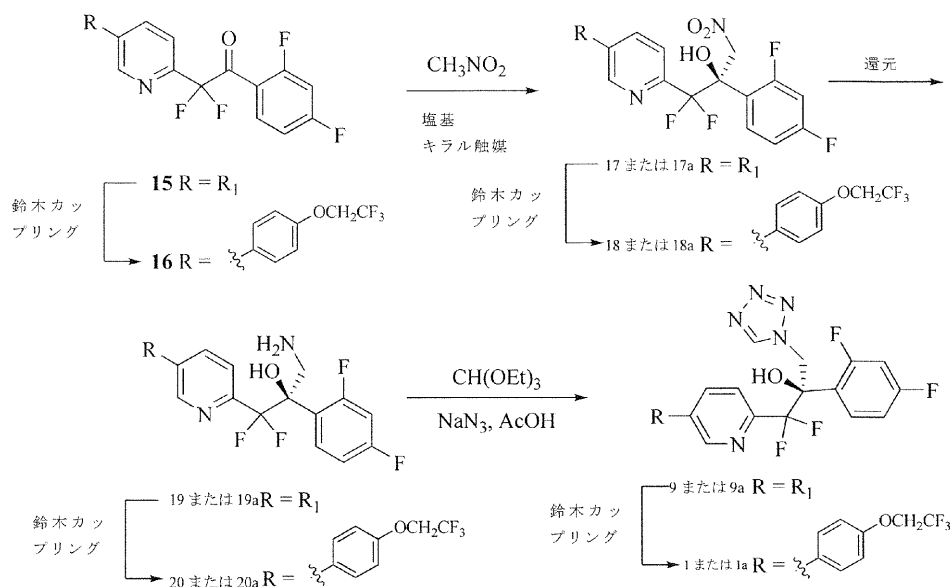
の混合物)を調製してもよい。キラル触媒／試薬(例えば、プロリン誘導体)の存在下で、塩基処理したニトロメタンを15または16に添加して、17(または17a、17の鏡像異性体またはそれらの混合物)あるいは18(または18a、18の鏡像異性体またはそれらの混合物)をそれぞれ得る。17(または17a、17の鏡像異性体またはそれらの混合物)あるいは18(または18a、18の鏡像異性体またはそれらの混合物)(例えば、水素化アルミニウムリチウム)を還元して19(または19a、19の鏡像異性体またはそれらの混合物)あるいは20(または20a、20の鏡像異性体またはそれらの混合物)を生成する。アジ化ナトリウム／オルトギ酸トリエチルでの処理により19(または19a、19の鏡像異性体またはそれらの混合物)あるいは20(または20a、20の鏡像異性体またはそれらの混合物)を環化して、テトラゾール9(または9a、9の鏡像異性体またはそれらの混合物)あるいは1(または1a、1の鏡像異性体またはそれらの混合物)を得る。9(または9a、9の鏡像異性体またはそれらの混合物)と4-トリフルオロエトキシフェニルボロン酸との鈴木カップリングにより1(または1a、1の鏡像異性体またはそれらの混合物)を生成する。

10

【0134】

スキーム7：非対称ヘンリー反応

【化131】



20

30

R₁ = ハロ、-O(C=O)-アルキル、-O(C=O)-置換アルキル、-O(C=O)-アリール、-O(C=O)-置換アリール、-O(C=O)-O-アルキル、-O(C=O)-O-置換アルキル、-O(C=O)-O-アリール、-O(C=O)-O-置換アリール、-O(SO₂)-アルキル、-O(SO₂)-置換アルキル、-O(SO₂)-アリールまたは-O(SO₂)-置換アリール

【0135】

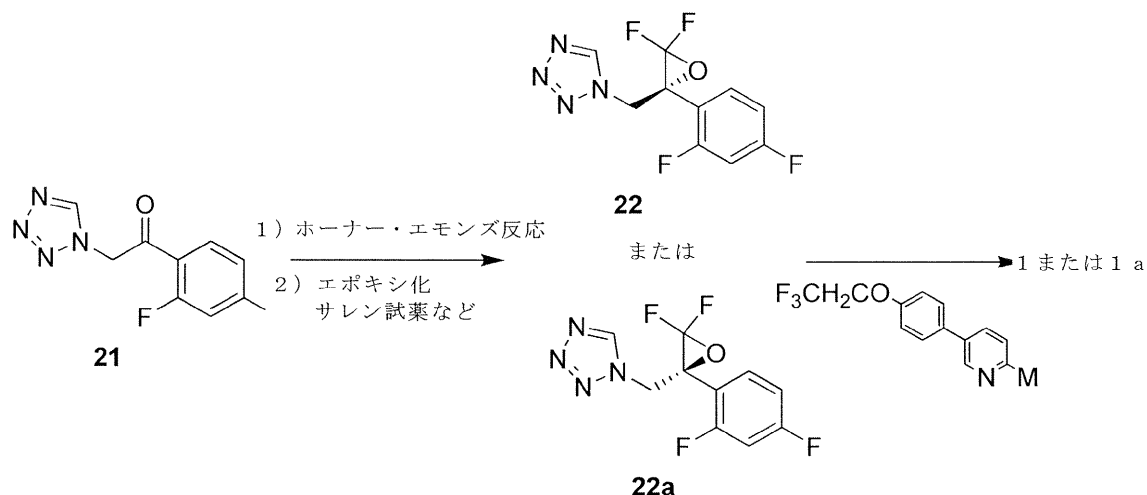
ジフルオロメチル基質のホーナー・エモンズ反応によりケトン21を用いて光学的に活性なエポキシドを調製して、22または22aを生成してもよい。21に関連するケトン(調製した(M. Butters, Org. Process Res. Dev. 2001, 5, 28-36)。エポキシド22または22aへの金属化5-(4-トリフルオロエトキシ)フェニル-2-ピリジン(M=金属)の求核付加により化合物1または1aを得てもよい。

40

【0136】

スキーム8：エナンチオ選択的エポキシ化戦略

【化 1 3 2】



10

【0 1 3 7】

スキーム 7 に代わる三段階法（スキーム 9）により、ケトン 15 または 16 を使用して、9（または 9 a、9 の鏡像異性体またはそれらの混合物）あるいは 1（または 1 a、1 の鏡像異性体またはそれらの混合物）を調製してもよい。キラル触媒／試薬の存在下で、トリメチルシリルシアニドを 15 または 16 に添加して 23（または 23 a、23 の鏡像異性体またはそれらの混合物）あるいは 24（または 24 a、24 の鏡像異性体またはそれらの混合物）をそれぞれ得る (S.M. Dankwardt, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4971-4974)。23（または 23 a、23 の鏡像異性体またはそれらの混合物）あるいは 24（または 24 a、24 の鏡像異性体またはそれらの混合物）（例えば、水素化アルミニウムリチウム）を還元して、19（または 19 a、19 の鏡像異性体またはそれらの混合物）あるいは 20（または 20 a、20 の鏡像異性体またはそれらの混合物）を生成する。アジ化ナトリウム／オルトギ酸トリエチルでの処理により 19（または 19 a、19 の鏡像異性体またはそれらの混合物）あるいは 20（または 20 a、20 の鏡像異性体またはそれらの混合物）を環化して、テトラゾール 9（または 9 a、9 の鏡像異性体またはそれらの混合物）あるいは 1（または 1 a、1 の鏡像異性体またはそれらの混合物）を得る。9（または 9 a、9 の鏡像異性体またはそれらの混合物）と 4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸との鈴木カップリングにより、1（または 1 a、1 の鏡像異性体またはそれらの混合物）を生成する。

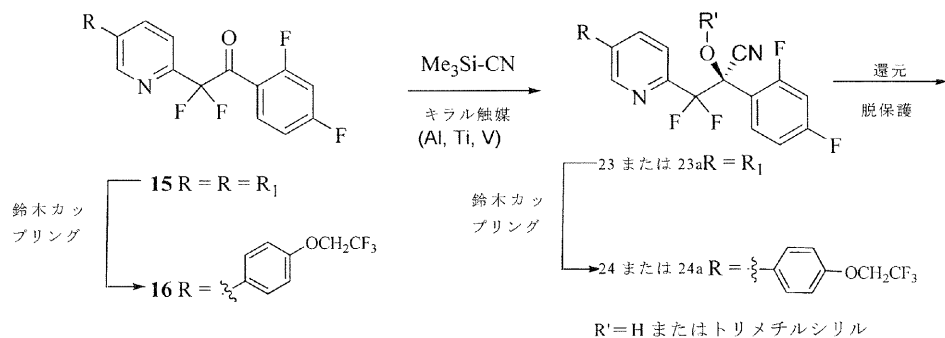
20

30

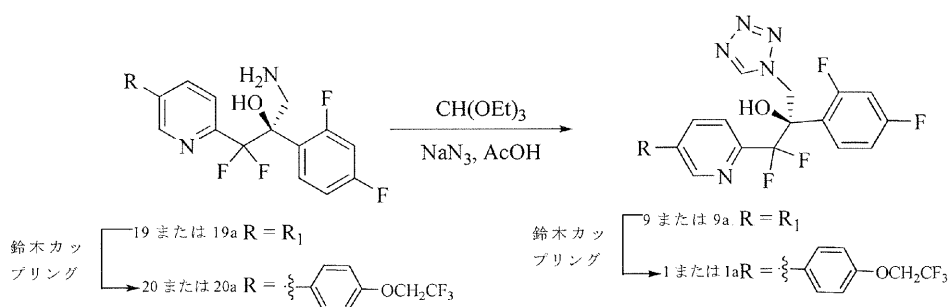
【0 1 3 8】

スキーム 9：非対称シアノヒドリン戦略

【化 1 3 3】



10



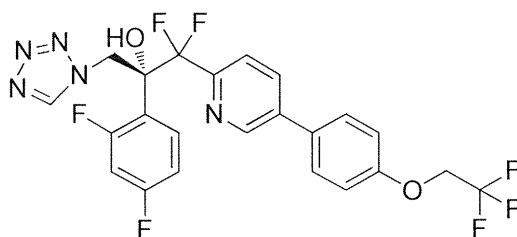
20

$R_1 = \text{ハロ、-O (C=O) -アルキル、-O (C=O) -置換アルキル、-O (C=O) -アリール、-O (C=O) -置換アリール、-O (C=O) -O-アルキル、-O (C=O) -O-置換アルキル、-O (C=O) -O-アリール、-O (C=O) -O-置換アリール、-O (SO_2) -アルキル、-O (SO_2) -置換アルキル、-O (SO_2) -アリールまたは-O (SO_2) -置換アリール}$

【0 1 3 9】

実施例 1

【化 1 3 4】



30

1

【0 1 4 0】

2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1, 1-ジフルオロ-3 - (1H-テトラゾール-1-イル) - 1 - (5 - (4 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) ピリジン-2-イル) プロパン-2-オール (1)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.76 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.42-7.37 (m, 1 H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.79- 6.75 (m, 1 H), 6.69- 6.66 (m, 1 H), 5.58 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 5.14 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 4.44 - 4.39 (m, 2 H). HPLC: 99.1%. MS (ESI): m/z 528 [$M^+ + 1$].

40

1 のためのキラル分取 H P L C 仕様:

カラム: Chiralpak IA、250 × 4.6 mm、5 μ

移動相: A) n-ヘキサン、B) IPA

定組成: A : B (65 : 35)

流速: 1.00 mL / 分

旋光度 $[\alpha]_D$: +24° (C = 0.1%, MeOH)

50

【0141】

中間体 3-Br ($R_1 = Br$)

綺麗で乾燥したジャケット付きの100 Lの反応器に銅粉末(1375 g、2.05当量、10ミクロン、楕円体、SAFC Cat# 326453)およびDMSO(17.5 L、7体積)を添加した。次に、プロモジフルオロ酢酸エチル(2.25 kg、1.05当量、Apollo社ロット# 102956)を添加し、得られたスラリーを20~25℃で1~2時間攪拌した。次いで、2,5-ジブロモピリジン(2-Br、2.5 kg、1.0当量、Alfa Aesar社ロット# F14P38)をこのバッチに添加し、混合物を(グリコールジャケットを用いて)35℃に直ちに加熱した。35℃で70時間後、GC/MS分析のために混合物から試料を採取した。反応スラリーの試料を1/1のCH₃CN/水で希釈し、濾過し(0.45ミクロン)、濾液を直接分析した。理想的には、2,5-ジブロモピリジンの残りが5%未満(AUC)であれば反応が完了しているとみなす。この特定のバッチでは、10%(AUC)の2,5-ジブロモピリジンが残っていた。しかし、既に反応時間が長いために、本発明者らは、そのバッチを延長してもこれ以上の変換は促進されないと感じた。そこで反応が完了しているものとみなし、EtOAc(35 L)で希釈した。反応混合物を20~35℃で1時間攪拌し、次いで、固体(銅塩)をセライトパッドに通して濾過で除去した。反応器内の残留する固体をEtOAc(2×10 L)を用いて順方向に洗い流し、次いで、これをセライトで濾過した。濾過ケーキをさらなるEtOAc(3×10 L)で洗浄し、EtOAc濾液を1つにまとめた。NH₄Cl(10 kg)をDI水(100 L)に溶解し、次いで28%NH₄OH水溶液(2.0 L)を添加してpHを9に到達させて、緩衝液を調製した。次いで、1つにまとめたEtOAc濾液を、温度を30℃未満に維持しながら予め冷却した(0~15℃の)NH₄Cl溶液およびNH₄OH(35 L、pH=9)緩衝液にゆっくりと添加した。次いで、混合物を15~30分間攪拌し、相を分離した。水層(青色)を除去し、水層中の青色が識別不可能になるまで有機層を緩衝液で洗浄した。この実験では3×17.5 Lの洗浄液が必要であった。次いで、有機層を塩水(12.5 L)およびpH9のNH₄Cl緩衝液(12.5 L)の1/1混合物で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。これにより粗製化合物3-Br[2.29 kg、77%の収率、GC/MSで88%(AUC)]を黄色の油として得た。粗製の3-Br中に存在する主要な不純物は未反応の2,5-ジブロモピリジン[GC/MSで10%(AUC)]であった。¹H NMR(CDCl₃)は粗製化合物3-Brの前のロットと一貫していた。次いで、粗製化合物3-Brを同様の純度のロットと1つにまとめ、カラムクロマトグラフィ(SiO₂ゲル上で5/95のEtOAc/ヘプタン)で精製した。

【0142】

中間体 15-Br ($R_1 = Br$)

綺麗で乾燥した72 Lの丸底フラスコに、1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼン(1586 g、1.15当量、Oakwood社ロット# H4460)およびMTBE(20 L、12.6体積)を添加した。この溶液を-70~-75℃に冷却し、n-BuLi(3286 mL、1.15当量、2.5 Mのヘキサン溶液、SAFCロット# 32799 MJ)で処理し、-75~-55℃に維持しながら可能な限り素早く添加した。この添加は完了するのに典型的に35~45分を要した(注記:n-BuLiをゆっくりと添加した場合、白色のスラリーが形成され、これにより典型的に乏しい結果が生じる)。-70~-65℃で45分間攪拌した後、化合物3-Br(2000 g、1.0当量、AMRIロット# 15CL049A)のMTBE(3体積)溶液を-75~-55℃に維持しながら、添加漏斗により素早く(20~30分)アリアルリチウム溶液に添加した。-75~-55℃で30~60分間攪拌した後、GC/MSで反応系を分析し、微量(0.5% AUC)の1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼンのみが存在することを確認した。反応系を2 MのHCl(3.6 L)水溶液でゆっくりと失活させ、室温に温めた。NaHCO₃(4 L)を用いて混合物のpHを6.5~8.5に調整し、有機層を分離した。MTBE層を塩水(5% NaCl水溶液、4 L)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮

した。中間体ヘミアセタールを4に変換するために、粗製の混合物を20 Lのロータリーエバポレーター（rotovap）フラスコ内で60～65℃で3時間（真空下で）加熱し、この時点で¹H NMR（CDCl₃）によれば全てのヘミアセタールが所望のケトン4-Brに変換されていた。これにより粗製化合物4-Br〔2.36 kg、HPLCで75%（AUC）〕が褐色の油として得られ、これを放置すると固化した。次いで、この材料をさらに精製することなく次の工程で「そのまま」使用することができる。

【0143】

参照による組み込み

本出願の全体にわたって引用されている全ての参考文献（文献、取得済特許、公開特許出願および同時係属中の特許出願を含む）の内容全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

10

【0144】

均等物

当業者であれば、本明細書に記載されている本発明の具体的な実施形態の多くの均等物を知っているか、日常の実験のみを用いて確認することができるであろう。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲によって包含されるものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2015/021445
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 401/06(2006.01)i, C07D 257/04(2006.01)i, C07D 403/06(2006.01)i, A61K 31/4439(2006.01)i, A61K 31/41(2006.01)i, A61P 31/04(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 401/06; A61K 31/4439; C07D 417/06; A01N 43/647; C07D 409/06; C07D 401/14; A01N 43/40; C07D 257/04; C07D 403/06; A61K 31/41; A61P 31/04 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) cKOMPASS(KIPO internal), STN(Registry, CAplus) & Keywords: tetrazol, diphenyl, difluorophenyl.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012-177725 A1 (VIAMET PHARMACEUTICALS INC.) 27 December 2012 See the whole document.	1-30
A	WO 2012-177635 A1 (VIAMET PHARMACEUTICALS INC.) 27 December 2012 See the whole document.	1-30
A	WO 2013-110002 A1 (VIAMET PHARMACEUTICALS INC.) 25 July 2013 See the whole document.	1-30
A	WO 2011-133875 A2 (VIAMET PHARMACEUTICALS INC.) 27 October 2011 See the whole document.	1-30
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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 29 June 2015 (29.06.2015)		Date of mailing of the international search report 29 June 2015 (29.06.2015)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer KOH IL YOUNG Telephone No. +82-42-481-8286 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2015/021445

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012-177725 A1	27/12/2012	AU 2012-273004 A1	23/01/2014
		AU 2012-273007 A1	30/01/2014
		BR 102012015457 A2	30/07/2013
		CA 2838916 A1	27/12/2012
		CA 2839883 A1	27/12/2012
		CN 103857675 A	11/06/2014
		CN 103930418 A	16/07/2014
		CO 6930358 A2	28/04/2014
		EA 201490052 A1	30/04/2014
		EA 201490088 A1	30/06/2014
		EP 2723730 A1	30/04/2014
		EP 2723730 A4	31/12/2014
		EP 2723731 A1	30/04/2014
		EP 2723731 A4	10/12/2014
		JP 2014-517069 A	17/07/2014
		JP 2014-523880 A	18/09/2014
		KR 10-2014-0039059 A	31/03/2014
		KR 10-2014-0053970 A	08/05/2014
		MX 2013015159 A	14/01/2015
		TW 201339140 A	01/10/2013
		US 2012-329802 A1	27/12/2012
		US 2013-012503 A1	10/01/2013
		US 8883797 B2	11/11/2014
		US 8940735 B2	27/01/2015
		UY 34156 A	31/01/2013
		WO 2012-177728 A1	27/12/2012
WO 2012-177635 A1	27/12/2012	AR 088130 A1	14/05/2014
		AU 2012-273100 A1	16/01/2014
		AU 2012-273103 A1	23/01/2014
		BR 102012015179 A2	22/04/2014
		CA 2838912 A1	27/12/2012
		CA 2839691 A1	27/12/2012
		CN 103764647 A	30/04/2014
		CN 103781775 A	07/05/2014
		CO 6930356 A2	28/04/2014
		CR 20140020 A	02/07/2014
		EA 201490029 A1	28/11/2014
		EA 201490030 A1	30/05/2014
		EP 2721022 A1	23/04/2014
		EP 2721022 A4	26/11/2014
		EP 2721023 A1	23/04/2014
		EP 2721023 A4	26/11/2014
		HK 1198163 A1	13/03/2015
		JP 2014-517068 A	17/07/2014
		JP 2014-518220 A	28/07/2014
		KR 10-2014-0040236 A	02/04/2014
		KR 10-2014-0040237 A	02/04/2014
		MX 2013015158 A	05/12/2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2015/021445

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013-110002 A1	25/07/2013	TW 201339147 A	01/10/2013
		US 2012-329788 A1	27/12/2012
		US 2013-005752 A1	03/01/2013
		US 2014-288107 A1	25/09/2014
		US 8748461 B2	10/06/2014
		US 8796001 B2	05/08/2014
		UY 34145 A	31/01/2013
		WO 2012-177638 A1	27/12/2012
		AU 2013-209520 A1	28/08/2014
		CA 2861341 A1	25/07/2013
		CL 2014001892 A1	14/11/2014
		CN 104135861 A	05/11/2014
		CO 7111289 A2	10/11/2014
		EA 201491386 A1	28/11/2014
		EP 2804479 A1	26/11/2014
		JP 2015-505538 A	23/02/2015
		KR 10-2014-0116515 A	02/10/2014
WO 2011-133875 A2	27/10/2011	PH 12014501653 A1	13/10/2014
		US 2015-0024938 A1	22/01/2015
		AU 2011-242562 A1	20/12/2012
		CA 2792950 A1	27/10/2011
		CA 2792950 C	11/02/2014
		CA 2837400 A1	27/10/2011
		CN 103097374 A	08/05/2013
		CN 103097374 B	07/01/2015
		EA 201291107 A1	30/04/2013
		EP 2563771 A2	06/03/2013
		EP 2563771 A4	06/11/2013
		JP 2013-177409 A	09/09/2013
		JP 2013-525375 A	20/06/2013
		JP 5266430 B2	21/08/2013
		KR 10-1379370 B1	28/03/2014
		KR 10-2012-0135529 A	14/12/2012
		TW 201204354 A	01/02/2012
		US 2011-306644 A1	15/12/2011
		US 2013-005776 A1	03/01/2013
		US 8236962 B2	07/08/2012
		US 8754227 B2	17/06/2014
		WO 2011-133875 A3	08/03/2012

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 フックストラ, ウィリアム, ジェー.

アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27707, ダーラム, トレヴィーゾ プレイス 7

(72)発明者 イェーツ, クリストファー, エム.

アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27614, ローリー, サーフィールド ドライブ 6201

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB04 CC47 DD12 EE01

4C084 AA19 NA14 ZB321 ZB322 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC62 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14
ZB32