

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6071897号
(P6071897)

(45) 発行日 平成29年2月1日 (2017.2.1)

(24) 登録日 平成29年1月13日 (2017.1.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 249/04	(2006.01)	C O 7 D 249/04
C O 7 D 401/06	(2006.01)	C O 7 D 401/06
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00

請求項の数 16 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-543412 (P2013-543412)
(86) (22) 出願日	平成23年12月13日 (2011.12.13)
(65) 公表番号	特表2014-504287 (P2014-504287A)
(43) 公表日	平成26年2月20日 (2014.2.20)
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/064658
(87) 国際公開番号	W02012/082746
(87) 国際公開日	平成24年6月21日 (2012.6.21)
審査請求日	平成26年12月12日 (2014.12.12)
(31) 優先権主張番号	61/422, 528
(32) 優先日	平成22年12月13日 (2010.12.13)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	515277517 イノクリン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 2 7703, ダーラム, スイート 300, 4505 エンペラー ブルバード
(74) 代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(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 2 7707, ダーラム, 7 トレヴィゾ プ レイス

最終頁に続く

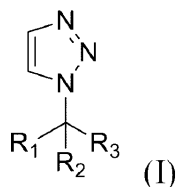
(54) 【発明の名称】 金属酵素阻害化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、またはその塩、溶媒和物、若しくは水和物であって、

【化 1】



10

式中、 R_1 は、任意に置換されるナフチル基または、任意に置換されるキノリル基であり、

R_2 は、アルキル基であり、かつ

R_3 は、Hである、化合物、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 2】

R_1 は、任意に置換されるキノリル基であり、 R_2 は、アルキル基であり、 R_3 は、Hである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 は、任意に置換されるナフチル基であり、 R_2 は、アルキル基であり、 R_3 は、Hである、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

R₁ は、置換ナフチル基であり、R₂ は、アルキル基であり、R₃ は、H である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

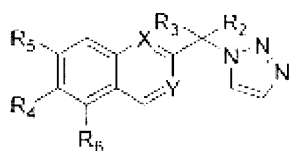
R₁ は、アルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、シアノ基、ハロ基、アミノ基、モノ - アルキルアミノ基、ジ - アルキルアミノ基、またはヘテロアリール基から独立して選択される 1、2、3 または 4 の置換体で置換されるナフチル基である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

式 (I I I)

10

【化 2】



(I I I)

(式中、X は、C H または N であり、Y は、C H であり、R₄ 及び R₅ は、独立して、H、ハロゲン、アルコキシ基、1 ~ 5 のフッ素を含有するフルオロアルコキシ基、シアノ基、カルボキサミド基、任意に置換されるアリール基、または任意に置換されるヘテロアリール基であり、R₆ は、独立して、H、ハロゲン、アルコキシ基、アリールオキシ基、チオアルコキシ基、シクロアルコキシ基、ハロアルコキシ基、1 ~ 5 のフッ素を含有するフルオロアルコキシ基、シアノ基、カルボキサミド基、任意に置換されるアリール基、または任意に置換されるヘテロアリール基である) の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 7】

X = C H 及び Y = C H である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

X = N 及び Y = C H である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

30

1 - (1 - (6 , 7 - ジメトキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (1) 、
 1 - (1 - (6 , 7 - ピス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (2) 、
 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) キノリン (3) 、または
 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン (4)
 1 - (2 - メチル - 1 - (6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (5)
 1 - (1 - (6 - イソプロボキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (6)
 1 - (1 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (7)
 1 - (1 - (6 - エトキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (8)
 1 - (1 - (6 , 7 - ピス (ジフルオロメトキシ) ナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (9)
 1 - (1 - (6 - (ジフルオロメトキシ) ナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (10)

40

50

6 - メトキシ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)
 プロピル) キノリン (1 1)
 6 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) - 2
 - ナフトニトリル (1 2)
 6 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール
 - 1 - イル) プロピル) キノリン (1 3)
 6 , 7 - ジクロロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イ
 ル) プロピル) キノリン (1 4)
 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) - 6
 - (トリフルオロメトキシ) キノリン (1 5)
 6 , 7 - ジフルオロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 -
 イル) プロピル) キノリン (1 6)
 5 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)
 プロピル) - 6 - (チオフェン - 2 - イル) キノリン (1 7)
 5 - クロロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プ
 ロピル) - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) キノリン (1 8)
 6 , 7 - ビス (ジフルオロメトキシ) - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - ト
 リアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン (1 9)
 5 - クロロ - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3
 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン (2 0)
 5 , 6 - ジクロロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イ
 ル) プロピル) キノリン (2 1)
 5 - クロロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プ
 ロピル) - 6 - (トリフルオロメトキシ) キノリン (2 2)
 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノ
 リン - 6 - カルボニトリル (2 3)

10

20

である請求項 1 に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物若しくは水和物。

【請求項 1 0】

前記金属酵素が C Y P 1 7 又は肝臓シトクロム P 4 5 0 であって、前記金属酵素活性の
 阻害用の、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 1 1】

金属酵素に関する病気または疾患に苦しむまたは罹りやすい被験者を治療することにお
 いて使用するための化合物であって、

前記病気または疾患は、前立腺癌、乳癌、アンドロゲン依存性癌、エストロゲン依存性
 癌、副腎過形成、前立腺肥大、男性化症、多毛症、男性型脱毛症、思春期早発症、子宮内
 膜症、子宮筋腫 (u t e r u s m y o m a) 、子宮癌、乳腺症、多嚢胞性卵巣症候群、
 不妊症、ざ瘡、機能性アンドロゲン過剰症、慢性無排卵症、高アンドロゲン血症、早発副
 腎皮質性第 2 次性徴、副腎またはアンドロゲン過剰、子宮筋腫 (u t e r i n e f i b
 r o i d s) 、炎症性腸疾患、乾癬、深在性真菌症、爪真菌症、または循環器疾患である
 、請求項 1 に記載の有効量の化合物。

40

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の化合物、及び農学的に許容可能な担体を含む、組成物。

【請求項 1 3】

植物において、または植物で、真菌増殖を治療するまたは予防することにおいて使用す
 るための、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の化合物、及び薬学的に許容可能な担体を含む組成物。

【請求項 1 5】

付加的な治療薬をさらに含む、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

50

抗癌剤、抗真菌剤、心血管薬、抗炎症剤、化学療法薬、抗血管新生薬、細胞毒性薬、抗細胞増殖薬、代謝疾患薬、眼科疾患薬、中枢神経系（CNS）疾患薬、泌尿器疾患薬、または胃腸障害薬である、付加的な治療薬をさらに含む、請求項14に記載の組成物。

【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、2010年12月13日に出願された、米国仮特許出願第61/422,528に基づく優先権を主張し、その全ての内容が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

10

【0002】

生体は、特に、金属を運び入れ、それを細胞内貯蔵部位に輸送し、最後に、それを使用する部位へ輸送するしっかりと調節された工程を発展させている。亜鉛及び鉄のような金属の生命システムにおける主要な機能の1つとしては、金属酵素の活性を可能にすることがある。金属酵素は、金属イオンを酵素活性部位へ取り込み、金属を触媒プロセスの一部として利用する酵素である。全ての特性ある酵素のうち1/3超は、金属酵素である。

【0003】

金属酵素の機能は、酵素の活性部位での金属イオンの存在に大きく依存する。活性部位の金属イオンを結合し、不活性化する薬剤が、酵素の活性を劇的に減少させることは周知である。自然界は、酵素活性を望まない期間、特定の金属酵素の活性を減少させるため、これと同一の手順を採用する。例えば、タンパク質TIMP（メタロプロテアーゼの組織阻害剤）は、様々なマトリックスメタロプロテアーゼ酵素活性部位に亜鉛イオンを結合し、これにより、酵素活性を抑える。製薬業界は、治療薬の設計に、同一の手順を使用している。例えば、前立腺抗癌剤ケトコナゾールは、1-イミダゾール基を含有し、ターゲット酵素CYP17（17 β -ヒドロキシラーゼ、17,20-リアーゼ）の活性部位に存在するヘム鉄に結合し、これにより、酵素を不活性化する。別の例としては、マトリックスメタロプロテアーゼ及びヒストンデアセチラーゼの最も有名な阻害剤を取り込む亜鉛結合ヒドロキサム酸基を含む。別の例としては、最も有名なアンジオテンシン変換酵素阻害剤に取り込まれる亜鉛結合カルボン酸基がある。

20

【0004】

30

臨床的に安全で、効果的な金属酵素阻害剤の設計において、特定のターゲット及び臨床的な兆候に、最も適切な金属結合基を使用することは、重要である。結合の弱い金属結合基を利用した場合、効力は最適以下となり得る。一方、非常に密接に結合する金属結合基を利用した場合、関連する金属酵素に対するターゲット酵素の選択性は、最適以下となり得る。最適な選択性が失われると、そのオフターゲットの金属酵素の意図していない阻害により、臨床毒の原因となり得る。そのような臨床毒の一例としては、現在利用できる、前立腺抗癌剤ケトコナゾールによるCYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4のような酵素を代謝するヒト用医薬品の意図していない阻害がある。このオフターゲット阻害は、主に、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4の活性部位での現在利用される1-イミダゾールの鉄との無差別な結合により生じられると思われる。この別の例としては、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤の多くの臨床試験において、観察されている関節痛がある。この毒性は、ヒドロキサム酸基のオフターゲット活性部位における亜鉛との無差別な結合によるオフターゲット金属酵素の阻害に関すると考えられる。

40

【0005】

従って、より良い割合の効力及び選択性を得ることができる金属結合基の探索は、重要な最終目標を残しており、治療薬、及びその病気、疾患、及び症状を治療及び予防することにおいて、現在まだ対処されていない必要性を対処する方法の実現が重要であろう。

【発明の概要】

【0006】

本発明は、化合物（例えば、本明細書に描写されるもののいずれか）、金属酵素活性を

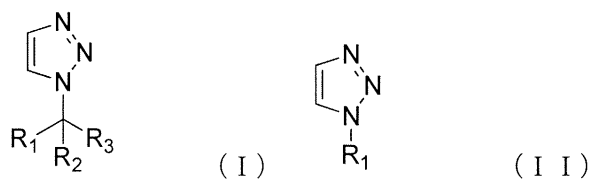
50

調整する方法、病気、疾患、またはその症状を治療する方法に関する。方法は、本明細書の化合物を含み得る。

【 0 0 0 7 】

式 (I) または (I I) の化合物

【 化 1 】



10

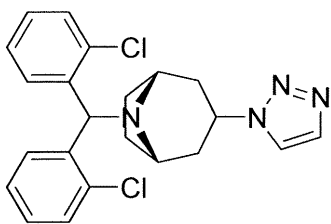
、またはその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグであって、
 式中、 R_1 及び R_2 は、それぞれ、独立して、任意に置換されるアリール基、任意に置換されるナフチル基、任意に置換されるヘテロアリール基、任意に置換されるアルキル基、任意に置換されるアラルキル基、任意に置換されるシクロアルキル基、任意に置換される、任意に置換されるヘテロシクロアルキル基、任意に置換されるヘテロアリール - アルキル基、または任意に置換されるヘテロアリール - (ジ)フルオロアルキル基であり、
 R_3 は、任意に独立して、H、置換アルキル基、または置換シクロアルキル基である。

【 0 0 0 8 】

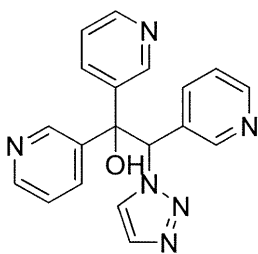
別の態様において、式 (I) または式 (I I) の化合物、または、その塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグであって、(I) または (I I) は、

20

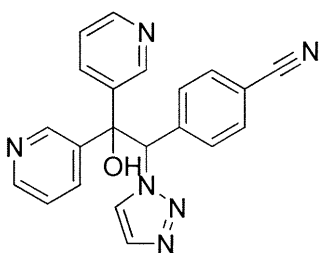
【化 2】



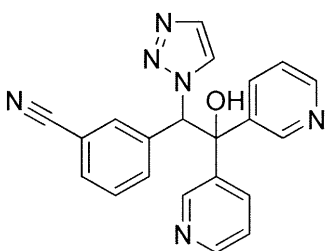
10



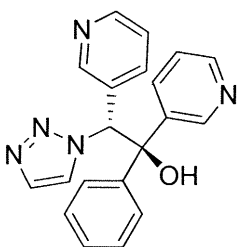
20

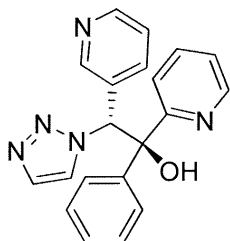
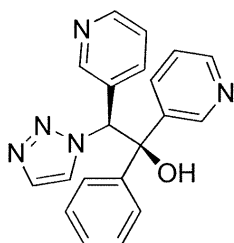


30

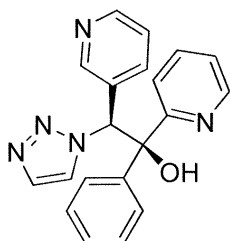


40

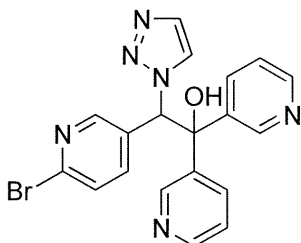




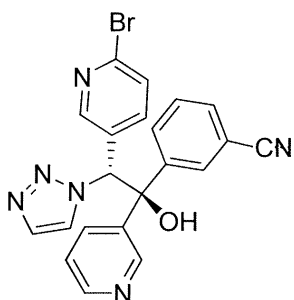
10



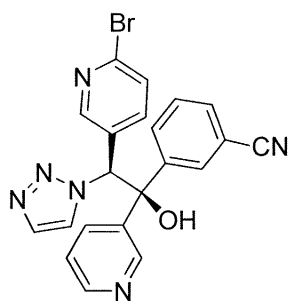
20



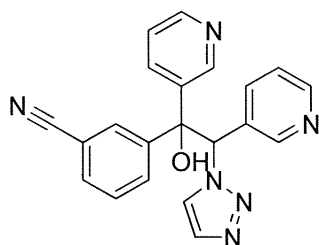
30



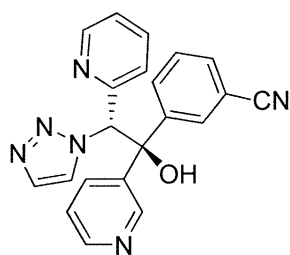
40



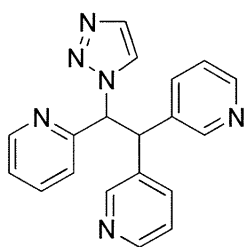
10

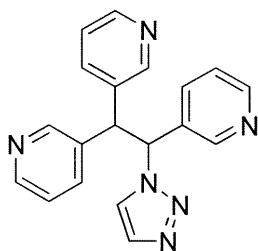


20

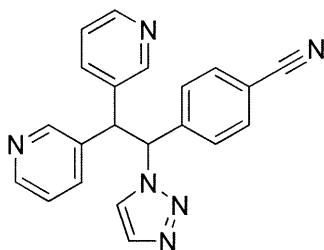


30

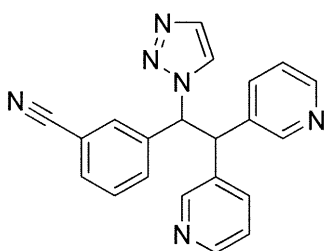




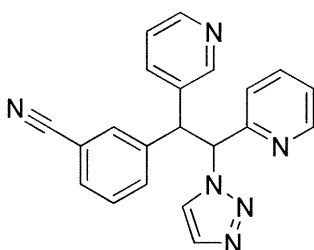
10



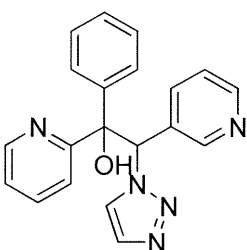
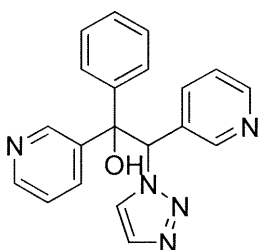
20

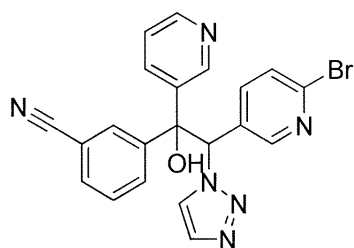


30

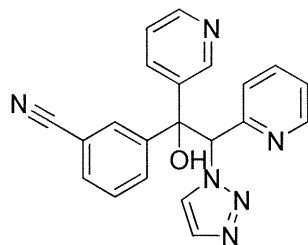


40

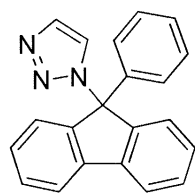




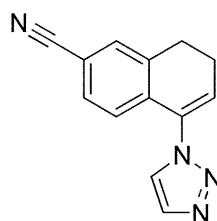
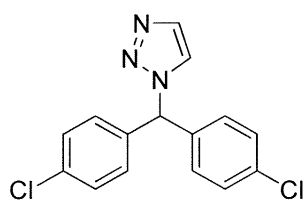
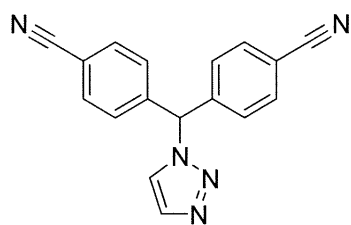
10



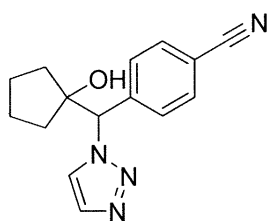
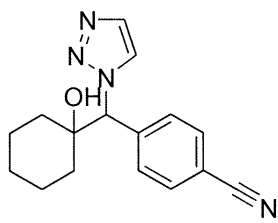
20



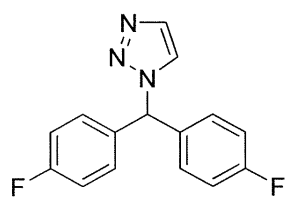
30



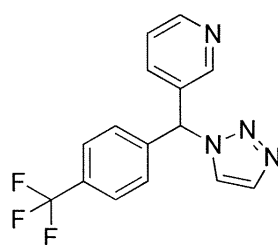
40



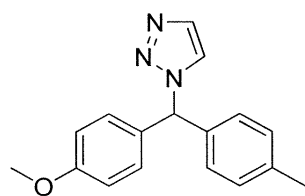
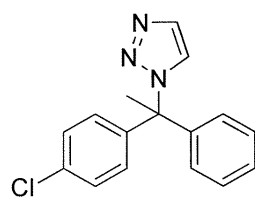
10



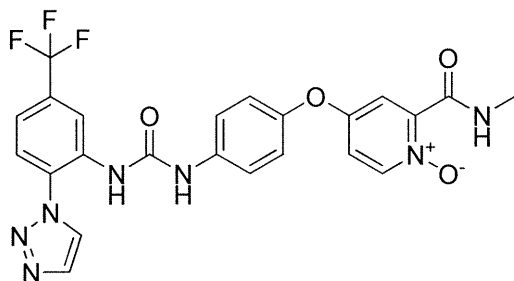
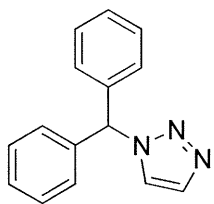
20



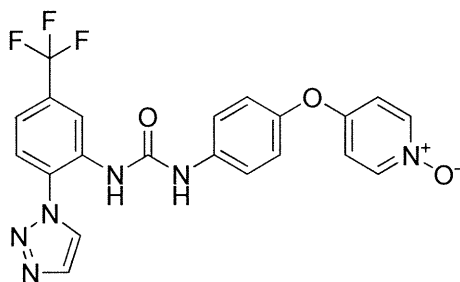
30



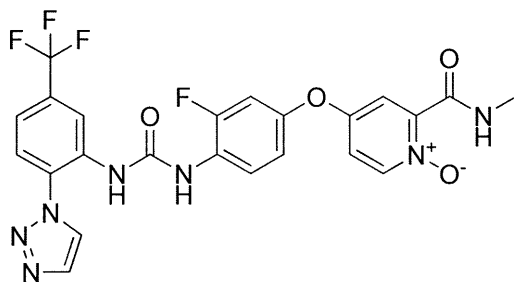
40



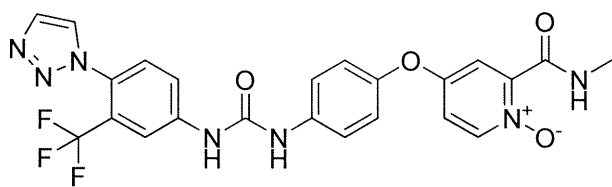
10

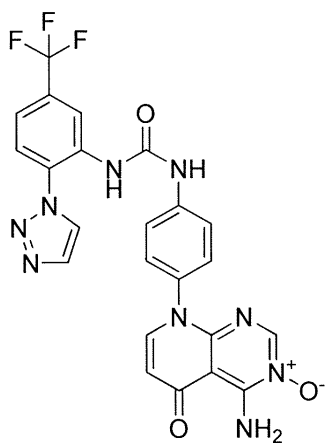


20

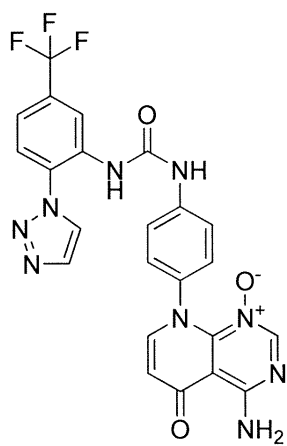


30

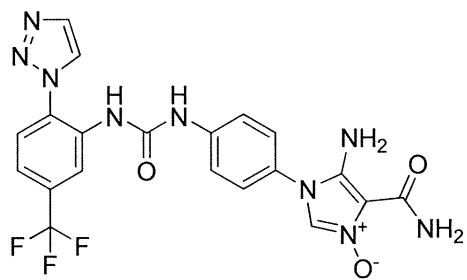




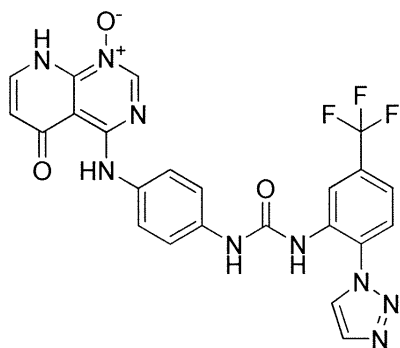
10



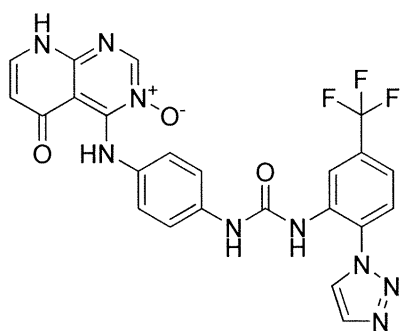
20



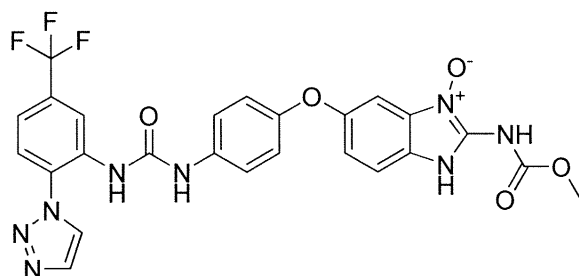
30



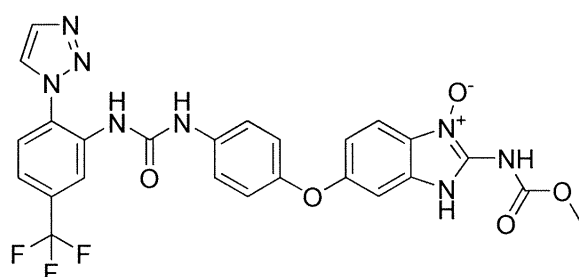
40



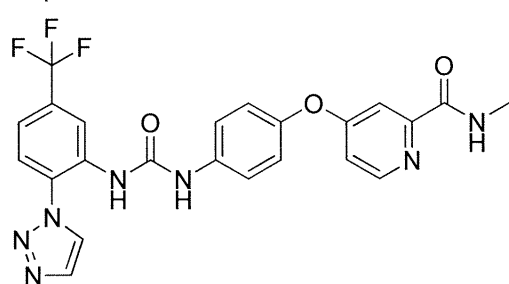
10



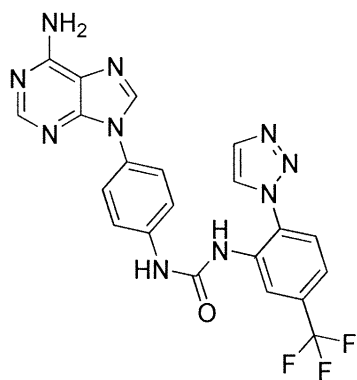
20



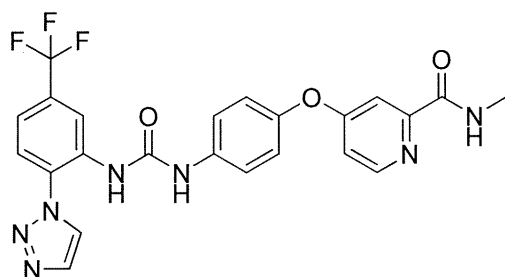
30



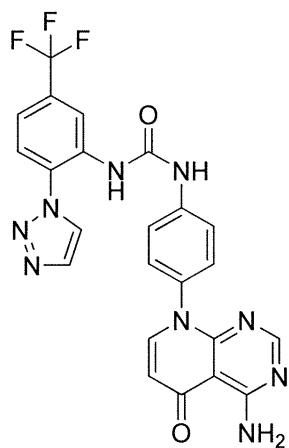
40



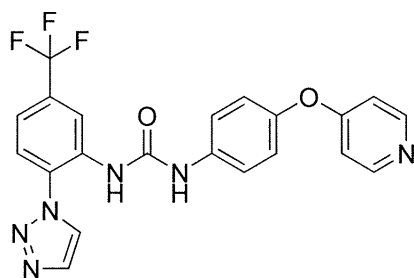
10



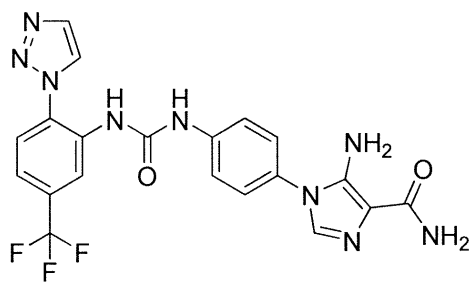
20



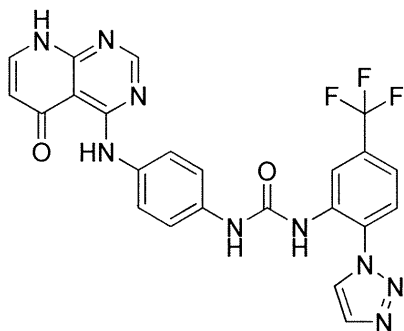
30



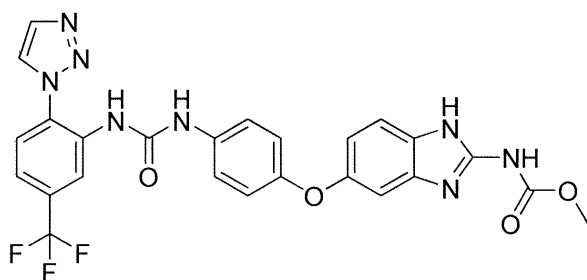
40



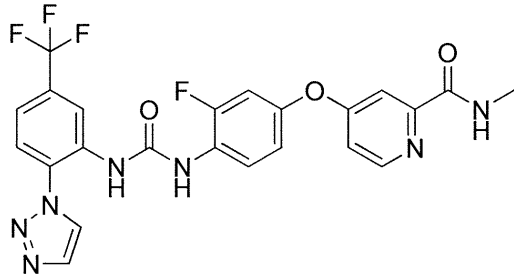
10



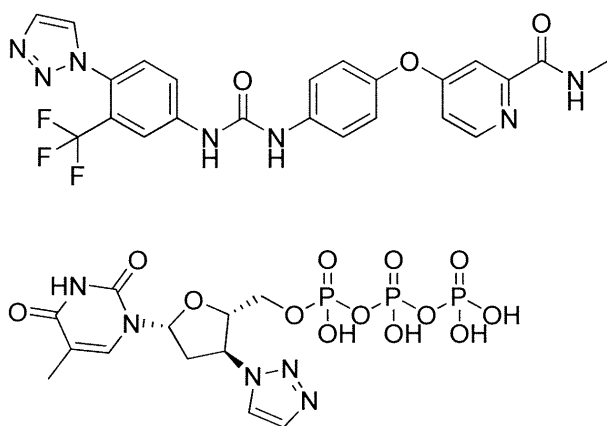
20

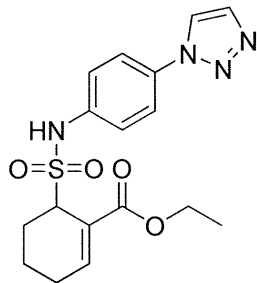
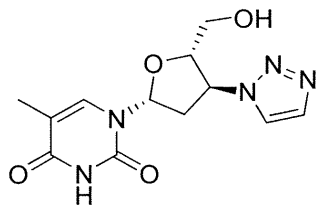


30

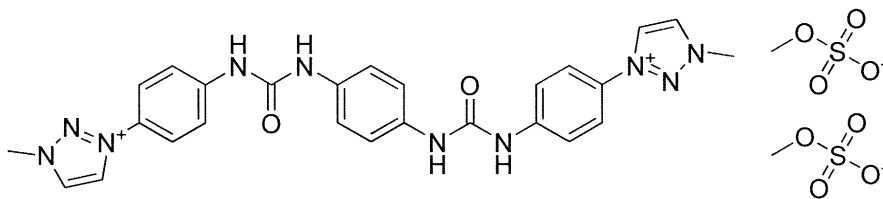


40





10



20

及びその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物ではない。

【 0 0 0 9 】

一態様において、式 I または I I の化合物は、式中、 R_3 が H であるものである。

【 0 0 1 0 】

一態様において、式 I または I I の化合物は、式中、 R_2 は任意に置換されるアルキル基であり、かつ R_3 は、H であるものである。 30

【 0 0 1 1 】

一態様において、化合物 I または I I の化合物は、式中、 R_1 は任意に置換されるアリール基であり、 R_2 は、アルキル基であり、かつ、 R_3 は、H であるものである。

【 0 0 1 2 】

一態様において、式 I または I I の化合物は、式中、 R_1 は任意に置換されるヘテロアリール基であり、 R_2 は、アルキル基であり、かつ、 R_3 は、H であるものである。

【 0 0 1 3 】

一態様において、式 I または I I の化合物は、式中、 R_1 は、置換アリール基であり、 R_2 は、アルキル基であり、かつ R_3 は、H であるものである。 40

【 0 0 1 4 】

一態様において、式 I または I I の化合物は、式中、 R_1 は、任意に置換されるナフチル基であり、 R_2 は、アルキル基であり、かつ、 R_3 は、H であるものである。

【 0 0 1 5 】

一態様において、式 I または I I の化合物は、式中、 R_1 は、置換ナフチル基であり、 R_2 は、アルキル基であり、かつ、 R_3 は、H であるものである。

【 0 0 1 6 】

一態様において、式 I または I I の化合物は、式中、 R_1 が、独立して、アルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、シアノ基、ハロ基、アミノ基、モノアミノ - アルキルアミノ基、ジ - アルキルアミノ基、またはヘテロアリール基から独立して選択される 1、 50

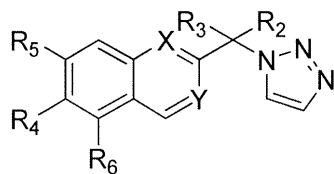
2、3または4の置換基により置換されるナフチル基であるものである。

一態様において、式 I または I I の化合物は、式中、 R_1 が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アラルキル基、ヘテロアラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン、ハロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アリーールオキシ基、チオアルコキシ基、シクロアルコキシ基、ヒドロキシル基、ヒドロキシアルキル基、オキシ基（すなわち、カルボニル基）、カルボキシ基、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アリーールカルボニルオキシ基、ヘテロアリーールオキシ基、ヘテロアリーールオキシカルボニル基、チオ、メルカプト基、メルカプトアルキル基、アリーールスルホニル基、アミノ基、アミノアルキル基、ジアルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルアミノ基、アリーールアミノ、ジアリーールアミノ基、アルキルカルボニル基、またはアリーールアミノ基置換アリーール基、アリーールアルキルアミノ基、アラルキルアミノカルボニル基、アミド基、アルキルアミノスルホニル基、アリーールアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリーールスルホニルアミノ基、イミノ基、カルボキサミド基、カルバミド基、カルバミル基、チオウレイド基、チオシアネート基、スルホンアミド基、スルホニルアルキル基、スルホニルアリーール基、メルカプトアルコキシ基、N - ヒドロキシアミジニル基、または N' - アリーール基、N' - ヒドロキシアミジニル基から選択される 1、2、3、または 4 つの独立置換基により任意に置換されるアリーール基であるものである。

【0017】

一態様において、式 I の化合物は、式 (I I I)

【化 3】



(I I I)

(式中、 R_2 及び R_3 は、上述の定義を有し、X は、CH または N であり、Y は、CH または N であり、 R_4 及び R_5 は、独立して、H、ハロゲン、アルコキシ基、1 ~ 5 のフッ素を含有するフルオロアルコキシ基、シアノ基、カルボキサミド基、任意に置換されるアリーール基、または任意に置換されるヘテロアリーール基であり、かつ、 R_6 は、独立して、H、ハロゲン、アルコキシ基、アリーールオキシ基、チオアルコキシ基、シクロアルコキシ基、ハロアルコキシ基、1 ~ 5 のフッ素を含有するフルオロアルコキシ基、シアノ基、カルボキサミド基、任意に置換されるアリーール基、または任意に置換されるヘテロアリーール基) の構造を有するものである。

【0018】

一態様において、式 I の化合物 (例えば、式 (I I I)) は、式中、X = CH であるものである。

【0019】

一態様において、式 I の化合物 (例えば、式 (I I I)) は、式中、X = N であるものである。

【0020】

一態様において、式 I の化合物 (例えば、式 (I I I)) は、式中、Y = CH であるものである。

【0021】

一態様において、式 I の化合物 (例えば、式 (I I I)) は、式中、Y = N であるものである。

【0022】

一態様において、式 I の化合物（例えば、式（I I I））は、式中、 $X = CH$ 及び $Y = N$ であるものである。

【0023】

一態様において、式 I の化合物（例えば、式（I I I））は、式中、 $X = N$ 及び $Y = CH$ であるものである。

【0024】

一態様において、式 I の化合物（例えば、式（I I I））は、式中、 $X = Y = CH$ であるものである。

【0025】

一態様において、式 I の化合物（例えば、式（I I I））は、式中、 $X = Y = N$ であるものである。

10

【0026】

一態様において、式 I または I I の化合物は、金属との化学的相互作用や結合、シグマ結合、共有結合、配位共有結合、イオン結合、結合、結合、または逆供与結合相互作用の種類のうち 1 つまたは複数の構成により化合物が金属酵素への親和性を得るものである。

【0027】

一態様において、式 I または I I の化合物は、化合物が金属と結合するものである。

【0028】

一態様において、式 I または I I の化合物は、化合物が鉄、亜鉛、ヘム鉄、マンガン、マグネシウム、硫化鉄クラスター、ニッケル、モリブデン、または銅と結合するものである。

20

【0029】

一態様において、式 I または I I の化合物は、化合物がシトクロム P 450 ファミリー、ヒストンデアセチラーゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ、ホスホジエステラーゼ、シクロオキシゲナーゼ、炭酸脱水酵素、及び一酸化窒素合成酵素から選択される種の酵素を阻害するものである。

【0030】

一態様において、式 I または I I の化合物は、化合物が、4 - ヒドロキシフェニルビルビン酸ジオキシゲナーゼ、5 - リポキシゲナーゼ、アデノシンデアミナーゼ、アルコール脱水素酵素、アミノペプチダーゼ n、アンジオテンシン変換酵素、芳香化酵素（CYP 19）、カルシニューリン、カルバモイルリン酸合成酵素、炭酸脱水酵素ファミリー、カテコール o - メチル転移酵素、シクロオキシゲナーゼ d ファミリー、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ - 1、DNA ポリメラーゼ、ファルネシルニリン酸合成酵素、ファルネシルトランスフェラーゼ、フマル酸レダクターゼ、GABA アミノ基転移酵素、HIF - プロリン水酸化酵素、ヒストン脱アセチル化酵素ファミリー、HIV インテグラーゼ、HIV - 1 逆転写酵素、イソロイシン tRNA リガーゼ、ラノステロールデメチラーゼ（CYP 51）、マトリックスメタロプロテアーゼファミリー、メチオニンアミノペプチダーゼ、中性エンドペプチダーゼ、一酸化窒素合成酵素ファミリー、ホスホジエステラーゼ I I I、ホスホジエステラーゼ I V、ホスホジエステラーゼ V、ビルビン酸フェレドキシン酸化還元酵素、腎ペプチダーゼ、リボヌクレオシドニリン酸レダクターゼ、トロンボキサン合成酵素（CYP 5a）、甲状腺ペルオキシダーゼ、チロシナーゼ、ウレアーゼ、及びキサンチンオキシダーゼから選択される酵素を阻害するものである。

30

【0031】

一態様において、式 I または I I の化合物は、化合物が、1 - デオキシ - d - キシルロース - 5 - リン酸レダクトイソメラーゼ（DXR）、17 - ヒドロキシラーゼ（CYP 17）、アルドステロン合成酵素（CYP 11B2）、アミノペプチダーゼ p、炭疽菌致死因子、アルギナーゼ、ラクタマーゼ、シトクロム P 450 2A6、d - ala d - ala リガーゼ、ドーパミン ヒドロキシラーゼ、エンドセリン変換酵素 - 1、グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ I I、グルタミニルシクラーゼ、グリオキサラーゼ、

40

50

ヘムオキシゲナーゼ、HPV/HSV E1 ヘリカーゼ、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ、ロイコトリエンA4加水分解酵素、メチオニンアミノペプチダーゼ2、ペプチドデホルミラーゼ、ホスホジエステラーゼVII、リラクセーズ、レチノイン酸ヒドロキシラーゼ(CYP26)、TNF-変換酵素(TACE)、UDP-(3-O-(R-3-ヒドロキシミリストイル))-N-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ(LpxC)、血管接着タンパク質-1(VAP-1)、及びビタミンDヒドロキシラーゼ(CYP24)から選択される酵素を阻害するものである。

【0032】

一態様において、式IまたはIIの化合物は、化合物が、金属と結合するものとして特定されるものである。

10

【0033】

一態様において、式IまたはIIの化合物は、化合物が、鉄、亜鉛、ヘム鉄、マンガン、マグネシウム、硫化鉄クラスター、ニッケル、モリブデン、または銅と結合するものとして特定されるものである。

【0034】

一態様において、式IまたはIIの化合物は、化合物が、シトクロムP450ファミリー、ヒストンデアセチラーゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ、ホスホジエステラーゼ、シクロオキシゲナーゼ、炭酸脱水酵素、及び一酸化窒素合成酵素から選択される種の酵素を阻害するものとして特定されるものである。

【0035】

20

一態様において、式IまたはIIの化合物は、化合物が、4-ヒドロキシフェニルビルビン酸ジオキシゲナーゼ、5-リボキシゲナーゼ、アデノシンデアミナーゼ、アルコール脱水素酵素、アミノペプチダーゼn、アンジオテンシン変換酵素、芳香化酵素(CYP19)、カルシニューリン、カルバモイルリン酸合成酵素、炭酸脱水酵素ファミリー、カテコールo-メチル転移酵素、シクロオキシゲナーゼファミリー、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ-1、DNAポリメラーゼ、ファルネシルニリン酸合成酵素、ファルネシルトランスフェラーゼ、フマル酸レダクターゼ、GABAアミノ基転移酵素、HIF-プロリン水酸化酵素、ヒストン脱アセチル化酵素ファミリー、HIVインテグラーゼ、HIV-1逆転写酵素、イソロイシンtRNAリガーゼ、ラノステロールデメチラーゼ(CYP51)、マトリックスメタロプロテアーゼファミリー、メチオニンアミノペプチダーゼ、中性エンドペプチダーゼ、一酸化窒素合成酵素ファミリー、ホスホジエステラーゼIII、ホスホジエステラーゼIV、ホスホジエステラーゼV、ビルビン酸フェレドキシン酸化還元酵素、腎ペプチダーゼ、リボヌクレオシドニリン酸レダクターゼ、トロンボキサン合成酵素(CYP5a)、甲状腺ペルオキシダーゼ、チロシナーゼ、ウレアーゼ、及びキサンチンオキシダーゼから選択される酵素を阻害するものとして特定されるものである。

30

【0036】

一態様において、本明細書に記載の化合物は、化合物がCYP17の阻害剤として特定されるものである。

【0037】

40

一態様において、本明細書に記載の化合物は、化合物が、ターゲット酵素に対する活性範囲及びオフターゲット酵素に対する活性範囲(例えば、CYP17 IC₅₀<1.0 μM、及びCYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対し、IC₅₀>3.0 μM; CYP17 IC₅₀<0.5 μM、及びCYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対し、IC₅₀>1.0 μM; CYP17 IC₅₀<0.48 μM、及びCYP2C9、CYP2C19、及びCYP3A4に対し、IC₅₀>2.8 μM; CYP17 IC₅₀<XX μM、及びCYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対し、IC₅₀>YY μM(式中、XXは、独立した数であり、YYは、独立した数である; 一態様において、XXは、YYより少ない数である)。特定の態様において、例えば、XXは、YYよりも2倍、5倍、10倍、50倍、100倍、または1000倍少ない。

50

【0038】

別の態様としては、金属酵素と、本明細書に記載の化合物を接触させることを含む、金属酵素活性を阻害する方法がある。一態様において、接触は、*in vivo*で行われる。別の態様において、接触は、*in vitro*で行われる。

【0039】

方法は、さらに、

金属酵素が、鉄、亜鉛、ヘム鉄、マンガン、マグネシウム、硫化鉄クラスター、ニッケル、モリブデン、または銅である金属原子を含む、

金属酵素は、シトクロムP450ファミリー、ヒストンデアセチラーゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ、ホスホジエステラーゼ、シクロオキシゲナーゼ、炭酸脱水酵素、及び一酸化窒素合成酵素から選択される種の酵素に属する、

10

金属酵素は、芳香化酵素(CYP19)、シクロオキシゲナーゼ、ラノステロールデメチラーゼ(CYP51)、一酸化窒素合成酵素、トロンボキサン合成酵素(CYP5a)、甲状腺ペルオキシダーゼ、17-ヒドロキシラーゼ/17,20-リアーゼ(CYP17)、アルドステロン合成酵素(CYP11B2)、シトクロムP450 2A6、ヘムオキシゲナーゼ、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ、レチノイン酸ヒドロキシラーゼ(CYP26)、またはビタミンDヒドロキシラーゼ(CYP24)である、

金属酵素は、17-ヒドロキシラーゼ/17,20-リアーゼ(CYP17)である、

金属酵素は、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ、5-リポキシゲナーゼ、アデノシンデアミナーゼ、アルコール脱水素酵素、アミノペプチダーゼ、アンジオテンシン変換酵素、芳香化酵素(CYP19)、カルシニューリン、カルバモイルリン酸合成酵素、炭酸脱水酵素ファミリー、カテコール o-メチル転移酵素、シクロオキシゲナーゼファミリー、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ-1、DNAポリメラーゼ、ファルネシル二リン酸合成酵素、ファルネシルトランスフェラーゼ、フマル酸レダクターゼ、GABAアミノ基転移酵素、HIF-プロリン水酸化酵素、ヒストン脱アセチル化酵素ファミリー、HIVインテグラーゼ、HIV-1逆転写酵素、イソロイシン tRNAリガーゼ、ラノステロールデメチラーゼ(CYP51)、マトリックスメタロプロテアーゼファミリー、メチオニンアミノペプチダーゼ、中性エンドペプチダーゼ、一酸化窒素合成酵素ファミリー、ホスホジエステラーゼIII、ホスホジエステラーゼIV、ホスホジエステラーゼV、ピルビン酸フェレドキシン酸化還元酵素、腎ペプチダーゼ、リボヌクレオシド二リン酸レダクターゼ、トロンボキサン合成酵素(CYP5a)、甲状腺ペルオキシダーゼ、チロシナーゼ、ウレアーゼ、及びキサンチンオキシダーゼである、または

20

金属酵素は、1-デオキシ-d-キシロース-5-リン酸レダクトイソメラーゼ(DXR)、17-ヒドロキシラーゼ(CYP17)、アルドステロン合成酵素(CYP11B2)、アミノペプチダーゼ p、炭疽菌致死因子、アルギナーゼ、 α -ラクタマーゼ、シトクロムP450 2A6、d-alad-alalリガーゼ、ドーパミンヒドロキシラーゼ、エンドセリン変換酵素-1、グルタミン酸カルボキシペプチダーゼII、グルタミニルシクラーゼ、グリオキサラーゼ、ヘムオキシゲナーゼ、HPV/HSV E1ヘリカーゼ、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ、ロイコトリエンA4加水分解酵素、メチオニンアミノペプチダーゼ2、ペプチドデホルミラーゼ、ホスホジエステラーゼVII、リラクセース、レチノイン酸ヒドロキシラーゼ(CYP26)、TNF-変換酵素(TACE)、UDP-(3-O-(R-3-ヒドロキシミリストイル))-N-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ(LpxC)、血管接着タンパク質-1(VAP-1)、またはビタミンDヒドロキシラーゼ(CYP24)である。

30

40

【0040】

本明細書に記載の方法は、被験者に化合物を投与することをさらに含む得る。

【0041】

本明細書に記載の方法は、本明細書に記載のものを含み、式(I)または(II)の化合物は、ターゲット酵素に対する活性範囲とオフターゲット酵素に対しての活性範囲(例

50

例えば、CYP17 IC50 < 1.0 μM、及びCYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対しIC50 > 3.0 μM；CYP17 IC50 < 0.5 μM、及びCYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対しIC50 > 1.0 μM；CYP17 IC50 < 0.48 μM、及びCYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対しIC50 > 2.8 μM；CYP17 IC50 < XX μM、及びCYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対しIC50 > YY μM（式中、XXは、独立した数であり、YYは、独立した数である）、一態様において、XXは、YYよりも少ない数である）を有するものとして特定される。

【0042】

本明細書に記載の化合物は、シグマ結合、共有結合、配位共有結合、イオン結合、結合、または逆供与結合相互作用のような金属との化学的相互作用や結合のような金属との化学的相互作用や結合のうち1つまたは複数の種類の構成により少なくとも一部が、金属酵素への親和性を得るものとして特定されるものを含む。化合物は、また、ファンデルワールス相互作用、カチオン 相互作用、アニオン 相互作用、双極子 - 双極子相互作用、イオン - 双極子相互作用のような金属との弱い相互作用を通して親和性を得ることができる。一態様において、化合物は、1 - (1, 2, 3 - トリアゾール) 分子を介して、金属との結合相互作用を有するものとして特定される。別の態様において、化合物は、1 - (1, 2, 3 - トリアゾール) 分子のNを介して、金属との結合相互作用を有するものとして特定される。

【0043】

金属 - 配位子結合相互作用を評価する方法は、例えば、Lippard及びBergによる「Principles of Bioinorganic Chemistry」、University Science Books, (1994)；Basolo及びPearson John Wiley & Sons Incによる「Mechanisms of Inorganic Reactions」；第2版(1967年9月)；Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentineによる「Biological Inorganic Chemistry」、University Science Books (2007)；Xueらの「Nature Chemical Biology」、vol. 4, no. 2, 107-109 (2008)を含む文献に例示されるように、当技術分野において既知である。

【0044】

特定の例において、本発明の化合物（及び、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または水和物）は、式(I)または(II)の

1 - (1 - (6, 7 - ジメトキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール(1)；

1 - (1 - (6, 7 - ピス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール(2)；

2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)プロピル) - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)キノリン(3)；または6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)プロピル)キノリン(4)

1 - (2 - メチル - 1 - (6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ナフタレン - 2 - イル)プロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール(5)

1 - (1 - (6 - イソプロボキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール(6)

1 - (1 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール(7)

1 - (1 - (6 - エトキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール(8)

1 - (1 - (6, 7 - ピス(ジフルオロメトキシ)ナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール(9)

1 - (1 - (6 - (ジフルオロメトキシ)ナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール(10)

6 - メトキシ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン (1 1)

6 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) - 2 - ナフトニトリル (1 2)

6 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン (1 3)

6 , 7 - ジクロロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン (1 4)

2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) - 6 - (トリフルオロメトキシ) キノリン (1 5)

6 , 7 - ジフルオロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン (1 6)

5 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) - 6 - (チオフェン - 2 - イル) キノリン (1 7)

5 - クロロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) キノリン (1 8)

6 , 7 - ビス (ジフルオロメトキシ) - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン (1 9)

5 - クロロ - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン (2 0)

5 , 6 - ジクロロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン (2 1)

5 - クロロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) - 6 - (トリフルオロメトキシ) キノリン (2 2)

2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン - 6 - カルボニトリル (2 3)

から選択される。

【 0 0 4 5 】

別の態様において、本発明は、式 I または I I の化合物および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 4 6 】

他の態様において、本発明は、被験者において、金属酵素活性を調整する方法を提供し、方法は、金属酵素活性を調整するために十分な量及び状況下で、式 I または I I の化合物と、被験者を接触されることを含む。

【 0 0 4 7 】

一態様において、本発明は、本明細書に描写される疾患または病気に苦しむまたは罹りやすい被験者を治療する方法を提供し、方法は、式 I または I I の有効量の化合物または医薬組成物を被験者に投与することを含む。

【 0 0 4 8 】

一態様において、本発明は、金属酵素に関する疾患または病気に苦しむまたは罹りやすい被験者を治療する方法を提供し、方法は、式 I または I I の有効量の化合物または医薬組成物を被験者に投与することを含む。

【 0 0 4 9 】

別の態様において、本発明は、金属酵素に関する疾患または病気に苦しむまたは罹りやすい被験者を治療する方法を提供し、被験者は、金属既往そに関する疾患または病気の治療を必要とするとして特定されており、方法は、その被験者がそのような疾患で治療されるために、有効な量の式 I または I I の化合物または医薬組成物を、その必要に応じて、被験者に投与することを含む。

【 0 0 5 0 】

別の態様において、本発明は、金属酵素を介する疾患または病気 b に苦しむまたは罹り

10

20

30

40

50

やすい被験者を治療する方法を提供し、被験者は、金属酵素を介する疾患または病気の治療が必要であるとして特定されており、方法は、その被験者において、金属酵素活性を調整する（例えば、下降調整する、阻害する）ために、有効な量の式ⅠまたはⅠⅠの化合物または医薬組成物を、その必要に応じて、被験者に投与することを含む。別の態様において、本明細書に描写される化合物は、非形質転換細胞に対して、癌細胞を優先的にターゲットとする。

【0051】

本明細書に記載の方法は、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ、5-リボキシゲナーゼ、アデノシンデアミナーゼ、アルコール脱水素酵素、アミノペプチダーゼ n、アンジオテンシン変換酵素、芳香化酵素（CYP19）、カルシニューリン、カルバモイルリン酸合成酵素、炭酸脱水酵素ファミリー、カテコール o メチル転移酵素、シクロオキシゲナーゼファミリー、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ-1、DNAポリメラーゼ、ファルネシルニリン酸合成酵素、ファルネシルトランスフェラーゼ、フマル酸レダクターゼ、GABAアミノ基転移酵素、HIF-プロリン水酸化酵素、ヒストン脱アセチル化酵素ファミリー、HIVインテグラーゼ、HIV-1逆転写酵素、イソロイシン tRNAリガーゼ、ラノステロールデメチラ-ゼ（CYP51）、マトリックスメタロプロテアーゼファミリー、メチオニンアミノペプチダーゼ、中性エンドペプチダーゼ、一酸化窒素合成酵素ファミリー、ホスホジエステラーゼⅢⅢ、ホスホジエステラーゼⅣⅣ、ホスホジエステラーゼⅤⅤ、ピルビン酸フェレドキシン酸化還元酵素、腎ペプチダーゼ、リボヌクレオシドニリン酸レダクターゼ、トロンボキサン合成酵素（CYP5a）、甲状腺ペルオキシダーゼ、チロシナーゼ、ウレアーゼ、またはキサンチンオキシダーゼのうちいずれかが、病気または疾患を介在することを含む。

【0052】

本明細書に記載の方法は、1-デオキシ-d-キシルロース-5-リン酸レダクトイソメラーゼ（DXR）、17-ヒドロキシラーゼ（CYP17）、アルドステロン合成酵素（CYP11B2）、アミノペプチダーゼ p、炭疽菌致死因子、アルギナーゼ、-ラクタマーゼ、シトクロムP450 2A6、d-al a d-al aリガーゼ、ドーパミン ヒドロキシラーゼ、エンドセリン変換酵素-1、グルタミン酸カルボキシペプチダーゼⅢⅢ、グルタミニルシクラーゼ、グリオキサラーゼ、ヘムオキシゲナーゼ、HPV/HSV E1 ヘリカーゼ、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ、ロイコトリエンA4加水分解酵素、メチオニンアミノペプチダーゼ 2、ペプチドデホルミラーゼ、ホスホジエステラーゼⅤⅤⅤ、リラクセース、レチノイン酸ヒドロキシラーゼ（CYP26）、TNF-変換酵素（TACE）、UDP-（3-O-（R-3-ヒドロキシミリスチル））-N-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ（LpxC）、血管接着タンパク質-1（VAP-1）、またはビタミンDヒドロキシラーゼ（CYP24）のうちいずれかが、病気または疾患を介在することを含む。

【0053】

本明細書に記載の方法は、病気または疾患が、癌、循環器疾患、炎症性疾患、感染症、代謝疾患、眼科疾患、中枢神経系（CNS）疾患、泌尿器疾患、または胃腸障害であることを含む。

【0054】

本明細書に記載の方法は、病気または疾患が、前立腺癌、乳癌、子宮内膜症、子宮筋腫（uterine fibroids）、炎症性腸疾患、乾癬、深在性真菌症、爪真菌症、または循環器疾患であることを含む。

【0055】

本明細書に描写される方法は、被験者が、特定の状態の治療が必要であることにより特定される。そのような治療の必要がある被験者を特定することは、被験者または医療専門家の判断であり得る、かつ主観的（例えば、意見）または客観的（例えば、検査または診断法により測定）であり得る。

【0056】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、本明細書に記載の式のうちいずれかの化合物及び農学的に許容可能な担体を含む組成物である。

【0057】

本発明の別の態様は、植物において、または植物で、金属酵素を介する病気または疾患を治療するまたは予防する方法であって、本明細書に記載の式のうちいずれかの化合物を植物と接触させることを含む方法である。

【0058】

本発明の別の態様は、植物にいる微生物において、金属酵素活性を阻害する方法であって、本明細書に記載の式のうちいずれかの化合物を植物と接触させることを含む方法である。

10

【0059】

本発明の別の態様は、植物において、または植物で、真菌病または真菌疾患を理患陽するまたは予防する方法であって、本明細書に記載の式のうちいずれかの化合物を植物と接触させることを含む方法である。

【0060】

本発明の別の態様は、植物において、または植物で、真菌増殖を治療するまたは予防する方法であって、本明細書に記載の式のうちいずれかの化合物を植物と接触させることを含む方法である。

【0061】

本発明の別の態様は、植物において、または植物で、微生物を阻害する方法であって、本明細書に記載の式のうちいずれかの化合物を植物と接触させることを含む方法である。

20

【発明を実施するための形態】

【0062】

定義

本発明をより容易に理解することができるようにするために、便宜上、特定の用語をまずこれから定義する。

【0063】

本明細書で使用される場合、疾患を「治療する」という用語は、疾患及び／または疾患を生じ得る状態を予防、改善、軽減及び／または管理することを包含する。用語「治療する」及び「治療」は、病気及び／またはそれに付随する症状を緩和するまたは和らげることに関する。本発明によれば、「治療する」は、例えば、疾患の有害な効果の発生を予防する、防ぐ、阻害する、弱毒化する、それに対して保護する、調整する、その効果を反転させる、及び減少させることを含む。

30

【0064】

本明細書で使用される場合、「阻害する」は、進行を予防する、減少させる、停止させることを包含する。なお、「酵素阻害」（例えば、金属酵素阻害）は、以下に定義、及び記載する。

【0065】

用語「調整する」は、本発明の化合物を触れさせることに對し、酵素の活性が、増加または減少することに関する。

40

【0066】

用語「単離された」、「精製された」または「生物学的に純粋な」は、その天然状態で発見された際に通常伴う、成分を実質的にまたは本質的に含まない物質に関する。純度及び均質性は、通常、ポリアクリルアミドゲル電気泳動または高速液体クロマトグラフィーのような分析化学技術を使用して決定される。特に、実施形態において、化合物は、少なくとも純度85%、より好ましくは、少なくとも純度90%、さらに好ましくは少なくとも純度95%、最も好ましくは、純度99%である。

【0067】

用語「投与」または「投与する」は、それらに関する機能を実行するため、被験者に化合物（複数可）を導入する経路を含む。使用され得る経路の例としては、注射（皮下、静

50

脈内、非経口、腹腔内、髄腔内)、局所、経口、吸入、直腸および経皮を含む。

【0068】

用語「有効量」は、所望の結果を得るために必要な、用量及び時間で、有効量を含む。化合物の有効量は、被験者の病気の状態、年齢、及び体重、並びに被験者における所望の反応を引き出すための化合物の性能のような因子により変化し得る。投与計画は、最適な治療反応を提供するために調整され得る。有効量は、阻害化合物のうち任意の有毒なまたは有害な影響(例えば、副作用)を治療上有効な効果が上回るものであり得る。

【0069】

本明細書で使用される場合、句「全身投与」、「全身に投与される」、「末梢投与」及び「末梢に投与される」は、被験者の器官に入り、代謝及び他の工程を目的とする、化合物(複数可)、医薬品、または他の物質の投与を意味する。

10

【0070】

用語「治療上の有効量」は、治療される病状または疾患の1つまたは複数がある程度まで、発展を防ぐ、または緩和するために十分な投与される化合物の量に関する。

【0071】

化合物の治療上の有効量(すなわち、有効用量)は、体重の約0.005 µg/kg ~ 約200 mg/kg、好ましくは、約0.01 mg/kg ~ 約200 mg/kg、より好ましくは、約0.015 mg/kg ~ 約30 mg/kgの範囲であり得る。他の実施形態において、治療上の有効量は、約1.0 pM ~ 約10 µMの範囲であり得る。当業者であれば、限定する訳ではないが、病気または疾患の重症度、治療歴、被験者の通常健康状態及び/または年齢、及び他の病気の存在を含む特定の因子が、被験者を効果的に治療するために必要とされる用量に影響を与え得ることを理解するであろう。さらに、治療上の有効量の化合物を用いた被験者の治療は、単一の治療を含み得り、好ましくは、一連の治療を含み得る。一実施例において、被験者は、体重の約0.005 µg/kg ~ 約200 mg/kgの範囲の化合物を用いて、一日に一度、約1 ~ 10週にかけて、好ましくは、2 ~ 8週にかけて、より好ましくは、約3 ~ 7週にかけて、さらに好ましくは、約4、5、または6週にかけて治療される。別の実施例において、被験者は、慢性的な状態または病に併せ、数年間、毎日治療され得る。治療に使用される化合物の有効用量は、特定の治療の過程で、増加または減少し得る。

20

【0072】

用語「キラル」は、鏡像体と重ねることができない特性を有する分子に関し、一方、用語「アキラル」は、鏡像体と重ねることができる分子に関する。

30

【0073】

用語「ジアステレオマー」は、2つ以上の非対称中心を有し、その分子が、互いに鏡像でない立体異性体に関する。

【0074】

用語「エナンチオマー」は、互いの鏡像を重ね合わせることができない加算b通の2つの立体異性体に関する。2つのエナンチオマーの等モルの混合物は、「ラセミ混合物」または「ラセミ体」と呼ばれる。

【0075】

用語「異性体」または「立体異性体」は、同一の化学構成を有するが、空間の原子または基の配置が異なる化合物に関する。

40

【0076】

用語「プロドラッグ」は、in vivoで代謝することができる分子を有する化合物を含む。一般的に、プロドラッグは、エステラーゼにより、または他の薬物を得る機構により、in vivoで代謝される。プロドラッグ及びその使用の例は、当技術分野において、周知である(例えば、Bergeら、(1977)「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci. 66:1-19、参照)。プロドラッグは、化合物の最終の単離、及び精製の間に、in situで、またはその遊離酸の形態の精製された化合物またはヒドロキシル基を適切なエステル化剤と反応させることにより、調製することができる。ヒドロキシル基は、カル

50

ボン酸を用いた処理を介して、エステルに変換され得る。プロドラッグ分子の例としては、置換及び非置換、分岐または非分岐の、低級アルキルエステル分子（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）、置換（例えば、メチル、ハロ、またはメトキシ置換体での）アリール及びアリール - 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、ヒドロキシアミドを含む。好ましいプロドラッグ分子は、プロピオン酸エステル及びアシルエステルである。in vivoで他の機構を通る携帯を得るために変換されるプロドラッグはも含まれる。態様において、本発明の化合物は、本明細書に記載される式のうちいずれかのプロドラッグである。

【0077】

用語「被験者」は、限定する訳ではないが、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、及びマウスなどを含む哺乳類のような動物に関する。特定の実施形態において、被験者はヒトである。

【0078】

用語「a」「an」、及び「the」は、特許請求の範囲を含む本願で使用される場合、「1つまたは複数の」に関する。従って、例えば、文脈が明らかに反していない限り（例えば、複数のサンプル）などは、「サンプル(a sample)」の言及は、「複数のサンプル」を含む。

【0079】

本明細書及び特許請求の範囲の全体にわたり、単語「含む(comprise、comprises、及びcomprising)」は、文脈上別の解釈をする必要のある場合を除き、非限定の用語として使用される。

【0080】

本明細書で使用される場合、値に使用される場合の用語「約」は、特定の量から、いくつかの実施形態において、 $\pm 20\%$ 、いくつかの実施形態において、 $\pm 10\%$ 、いくつかの実施形態において、 $\pm 5\%$ 、いくつかの実施形態において、 $\pm 1\%$ いくつかの実施形態において、 $\pm 0.5\%$ 、及びいくつかの実施形態において、 $\pm 0.1\%$ のうちの様々な変化形を包含する意味を持ち、そのような変化形は、開示される方法を実行する、または開示される組成物を採用するのに適している。

【0081】

本明細書に記載される単語「阻害剤」を使用する場合、それは、金属酵素を阻害する活性を有する分子を意味する。本明細書に記載される「阻害」は、阻害剤のない金属酵素の活性と比較して、金属酵素活性が減少することを意味する。いくつかの実施形態において、用語「阻害」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%、金属酵素活性が減少することを意味する。他の実施形態において、阻害は、約5%～約25%、約25%～約50%、約50%～約75%、約75%～約100%、金属酵素活性が減少することを意味する。いくつかの実施形態において、阻害は、約95%～100%、金属酵素活性が減少する、例えば、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の活性の減少を意味する。そのような減少は、当業者であれば理解するであろう様々な技術を使用して計測することができる。個別の活性を計測する特定の分析を、以下に記載する。

【0082】

さらに、本発明の化合物は、いずれかの幾何学配置を有するオレフィンを含む。「Z」は、「シス」(同側)構造を示すものに関し、一方「E」は、「トランス」(反対側)構造を示すものに関する。キラル中心の命名法に関しては、用語「d」及び「l」(または、プラス及びマイナス)構造が、IUPAC勧告により定義される通りである。用語、ジ

10

20

30

40

50

アステレオマー、ラセミ体、エピマー、及び鏡像異性体を使用する場合、調製物の立体構造を説明するためにそれらは通常の文脈で使用されるであろう。

【0083】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、1～12個の炭素原子を含有する、直鎖または分岐炭化水素基に関する。用語「低級アルキル」は、 $C_1 - C_6$ アルキル鎖に関する。アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基、及び*n*-ペンチル基を含む。アルキル基は、1つまたは複数の置換体で任意に置換され得る。

【0084】

用語「アルケニル」は、直鎖または分岐鎖であり得り、2～12個の炭素原子、及び少なくとも1つの炭素間二重結合を含有する、不飽和炭化水素鎖に関する。アルケニル基は、1つまたは複数の置換体で任意に置換され得る。

10

【0085】

用語「アルキニル」は、直鎖または分岐鎖であり得り、2～12個の炭素原子、及び少なくとも1つの炭素間三重結合を含有する、不飽和炭化水素鎖に関する。アルキニル基は、1つまたは複数の置換体で任意に置換され得る。

【0086】

アルケニル基及びアルキニル基の sp^2 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接続点となり得る。

【0087】

用語「アルコキシ」は、-O-アルキル基に関する。

20

【0088】

用語「アリーロキシ」は、-O-アリール基に関する。

【0089】

用語「シクロアルコキシ」は、-O-シクロアルキル基に関する。

【0090】

用語「ハロアルキル」は、1つまたは複数のハロ置換体により置換されるアルキル基に関する。ハロアルキル基の例としては、トリフルオロメチル基、及び2,2,2-トリフルオロエチル基を含む。

【0091】

用語「ハロアルコキシ」は、1つまたは複数のハロ置換体により置換される-O-アルキル基に関する。ハロアルコキシ基の例としては、トリフルオロメトキシ基、及び2,2,2-トリフルオロエトキシ基を含む。

30

【0092】

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

【0093】

用語「シクロアルキル」は、少なくとも1つの飽和環を有する、または、少なくとも1つの非芳香環（いくつかの不飽和度を有してもよい）を有する、3～8員の単環式炭化水素、または7～14員の二環式炭化水素に関する。シクロアルキル基は、1つまたは複数の置換体で任意に置換され得る。一実施形態において、シクロアルキル基の各環の0、1、2、3、または4個の原子は、置換体により置換され得る。シクロアルキル基の代表例としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロブチル基、シクロヘプチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキサニル基、及びシクロヘキサジエニル基などがある。

40

【0094】

用語「アリール」は、単環式炭化水素、二環式炭化水素、三環式芳香環に関する。アリール基は、1つまたは複数の置換体で任意に置換され得る。一実施形態において、アリール基の各環の0、1、2、3、4、5または6個の原子は、置換体により置換され得る。アリール基の例としては、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、フルオレニル基

50

、インデニル基、及びアズレニル基などを含む。

【0095】

用語「ヘテロアリール」は、単環式であれば、1～4環のヘテロ原子、二環式であれば、1～6のヘテロ原子、三環式であれば、1～9のヘテロ原子（ヘテロ原子は、O、NまたはSから選択され、残りの環の原子は炭素である（明記しない限り、適切な水素原子を有する））を有する、5～8員単環式、8～12員二環式、または11～14員三環式構造の芳香族に関する。ヘテロアリール基は、1つまたは複数の置換体で任意に置換され得る。一実施形態において、ヘテロアリール基の各環の0、1、2、3、または4個の原子は、置換体により置換され得る。ヘテロアリール基の例としては、ピリジル基、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、キノリニル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、イソキノリニル基、及びインダゾリル基などを含む。

10

【0096】

用語「窒素含有ヘテロアリール」は、単環式の場合、1～4環窒素ヘテロ原子、二環式の場合、1～6環窒素ヘテロ原子、三環式の場合、1～9の窒素ヘテロ原子を有するヘテロアリール基に関する。

【0097】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、非芳香3～8員単環式、7～12員二環式、または10～14員三環式構造の非芳香族に関し、単環式の場合、1～3のヘテロ原子、二環式の場合、1～6のヘテロ原子、三環式の場合、1～9のヘテロ原子を含み、そのヘテロ原子は、O、N、S、B、P、またはSiから選択され、非芳香環は、完全に飽和である。ヘテロシクロアルキル基は、1つまたは複数の置換体で任意に置換され得る。一実施形態において、ヘテロシクロアルキル基の各環の0、1、2、3、または4個の原子は、置換体で置換され得る。代表的なヘテロシクロアルキル基は、ピペリジニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,3-ジオキサラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、及びチエニル基などを含む。

20

【0098】

用語「アルキルアミノ」は、さらに1つまたは複数のアルキル基で置換されたアミノ置換体に関する。用語「アミノアルキル」は、さらに、1つまたは複数のアミノ基で置換されたアルキル置換体に関する。用語「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシルアルキル」は、さらに1つまたは複数のヒドロキシ基で置換されたアルキル置換体に関する。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、及びアルキルカルボニルアルキルのアルキルまたはアリール部は、1つまたは複数の置換体で任意に置換され得る。

30

【0099】

本明細書に記載される方法に有用な酸及び塩基は、当技術分野において既知である。酸触媒は任意の酸性化学薬品であり、天然の無機物（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、塩化アルミニウム）または有機物（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）であってもよい。酸は、化学反応を促進するために、触媒量としても化学量としても有用である。塩基は、塩基性化学薬品であり得る、天然の無機物（例えば、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム）または有機物（例えば、トリメチルアミン、ピリジン）であってもよい。塩基は、化学反応を促進するために、触媒量としても、化学量としても有用である。

40

【0100】

アルキル化剤は、当の官能基（例えば、アルコールの酸素原子、アミノ基の窒素原子）のアルキル化を効果的にする試薬である。アルキル化剤は、当技術分野において既知であり、本明細書で引用している文献に含まれ、ハロゲン化アルキル（例えば、ヨウ化メチル

50

、臭化ベンジル、または塩化ベンジル)、アルキル硫酸(例えば、硫酸メチル)、または当業者に既知の他のアルキル基脱離基の組み合わせを含む。脱離基は、反応(例えば、脱離反応、置換反応)の間、分子から分離することができる任意の安定種であり、当技術分野において既知であり、本明細書に引用される文献に含まれ、ハロゲン化合物(例えば、I-、Cl-、Br-、F-)、ヒドロキシ基、アルコキシ基(例えば、-OMe、-Ot-Bu)、アシルオキシアニオン(例えば、-OAc、-OC(O)CF₃)、スルホン酸塩(例えば、メシル基、トシル基)、アセトアミド基(例えば、-NH₂C(O)Me)、カルボン酸塩(例えば、N(Me)C(O)Ot-Bu)、ホスホン酸塩(例えば、-OP(O)(OEt)₂)、及び水またはアルコール(プロトン性)などを含む。

【0101】

特定の実施形態において、任意の基(例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアラルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基など)の置換体は、その基の任意の原子にあり得り、置換され得る任意の基(例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアラルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基など)は、1つまたは複数の置換体(同じであっても異なってもよい)で任意に置換され得り、それぞれ、ハロゲン原子を配置する。適切な置換体の例としては、限定するわけではないが、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アラルキル基、ヘテロアラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン、ハロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、チオアルコキシ基、シクロアルコキシ基、アリールオキシ基、ヒドロキシシル基、ヒドロキシアルキル基、オキソ基(すなわち、カルボニル基)、カルボキシシル基、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシカルボニル基、チオ基、メルカプト基、メルカプトアルキル基、アリールスルホニル基、アミノ基、アミノアルキル基、ジアルキルアミノ基、ヒドロキシアルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ジアリールアミノ基、アルキルカルボニル基、またはアリールアミノ置換アリール基;アリールアルキルアミノ基、アラルキルアミノカルボニル基、アミド基、アルキルアミノスルホニル基、アリールアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、イミノ基、カルボキサミド基、カルバミド基、カルバミル基、チオウレイド基、チオシアネート基、スルホンアミド基、スルホニルアルキル基、スルホニルアリール基、メルカプトアルコキシ基、N-ヒドロキシアミジニル基、またはN'-アリール基、N''-ヒドロキシアミジニル基を含む。

【0102】

本発明の化合物は、有機合成の技術において既知な手段により、生成することができる。反応状態を最適化する方法は、生成物に競合を最適化するに必要があれば、当技術分野において既知である。反応の最適化及びスケールアップは、高速パラレル合成器具及び機械のコンピュータ制御微量反応(例えば、Design And Optimization in Organic Synthesis, 第2版, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jahnisch, Kら, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004 43: 406;及び本明細書に含まれる文献)に有利に利用し得る。別の反応スキーム及びプロトコルは、市販の構造検索データベースソフトウェア、例えば、SciFinder(登録商標)(米国化学会のCAS部門)及びCrossFire Beilstein(登録商標)(Elsevier MDL)、またはGoogle(登録商標)のようなインターネット検索エンジンを使用した適切なキーワード検索、または米国特許庁テキストデータベースのようなキーワードデータベースを使用することにより、当業者により決定され得る。

【0103】

当業者であれば、理解できるように、本明細書に記載のスキーム及び実施例に含まれる

10

20

30

40

50

本明細書に記載の式の化合物を合成する方法は、当業者にとって明確であるであろう。さらに、様々な合成ステップは、所望の化合物を得るために、代替え手順で実行されてもよい。さらに、本明細書に描写される、溶媒、温度、反応持続時間などは、例示のみを目的とし、当業者は、様々な反応条件が、本発明の所望の化合物を産することができることを理解するであろう。

【0104】

本明細書に記載の化合物は、また、結合（例えば、炭素間結合）を含有し得り、結合回転は、特定の結合に対して制限される（例えば、環または二重結合の存在により生じる制限）。従って、全てのシストランス及びE/Zの異性体は、本発明に明らかに含まれる。本明細書に記載の化合物は、複数の互変異性体で表され得り、その場合、本発明は、単一の互変異性体が表されている場合であっても、本明細書に記載の化合物の互変異性体を明らかに含む。本明細書に記載の化合物の全ての結晶体及び多形体は、本発明に明らかに含まれる。本発明の化合物を含む抽出物及び分画も具現化され得る。用語異性体は、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、及び互変異性体などに関する。1つまたは複数の立体中心を含有する化合物、例えば、キラル化合物では、本発明の方法は、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実行され得る。

10

【0105】

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、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。好ましい実施形態において、本発明のキラル化合物の1つの鏡像異性体またはジアステレオマーは、細胞または被験者に投与される。

20

【0106】

治療方法

一態様において、本発明は、金属酵素活性を調製するのに十分な量及び状況下で、式IまたはIIの化合物と被験者を接触させることを含む、被験者の細胞の金属酵素活性を調整する方法を提供する。

【0107】

一実施形態において、調整は阻害である。

【0108】

別の態様において、本発明は、金属酵素を介する疾患または病気に苦しむ、または罹りやすい被験者を治療する方法を提供し、方法は、有効量の式IまたはIIの化合物または医薬組成物を被験者に投与することを含む。

30

【0109】

他の態様において、本発明は、金属酵素を介する疾患または病気に苦しむまたは罹りやすい被験者を治療する方法を提供し、方被験者は、金属酵素を介する疾患または病気の治療を必要とすると特定されており、方法は、被験者が疾患の治療をされるために、有効量の式IまたはIIの化合物または医薬組成物を、その必要に応じて、被験者に投与することを含む。

【0110】

特定の実施形態において、本発明は、病気、疾患、またはその症状を治療する方法を提供し、疾患は、癌、循環器疾患、炎症性疾患、または感染症である。他の実施形態において、病気、疾患、またはその症状は、代謝疾患、眼科疾患、中枢神経系（CNS）疾患、泌尿器疾患、または胃腸障害である。特定の実施形態において、病気は、前立腺癌、乳癌、アンドロゲン依存性癌、エストロゲン依存性癌、炎症性腸疾患、乾癬、深在性真菌症、爪真菌症、副腎過形成、前立腺肥大、男性化症、多毛症、男性型脱毛症、思春期早発症、子宮内膜症、子宮筋腫（uterus myoma）、子宮癌、子宮筋腫（uterine fibroids）、乳腺症、多嚢胞性卵巣症候群、不妊症、ざ瘡、機能性アンドロゲン過剰症、慢性無排卵症、高アンドロゲン血症、早発副腎皮質性第2次性徴、副腎またはアンドロゲン過剰である。

40

50

【 0 1 1 1 】

特定の実施形態において、被験者は、哺乳類、好ましくは、霊長類、またはヒトである。

【 0 1 1 2 】

別の実施形態において、本発明は、上述のような方法を提供し、式 I または I I の化合物の有効量は、上述の通りである。

【 0 1 1 3 】

別の実施形態において、本発明は、上述のような方法を提供し、式 I または I I は、静脈内に、筋肉内に、皮下に、脳室内に、経口的に、または局所的に投与される。

【 0 1 1 4 】

別の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されるような方法を提供し、式 I または I I の化合物は、ターゲット酵素に対する活性範囲及びオフターゲット酵素に対する活性範囲（例えば、CYP17 IC50 < 1.0 μM、及びCYP2C9、CYP2C19、及びCYP3A4に対しIC50 > 3.0 μM；CYP17 IC50 < 0.5 μM、及びCYP2C9、CYP2C19、及びCYP3A4に対しIC50 > 1.0 μM；CYP17 IC50 < 0.48 μM、及びCYP2C9、CYP2C19、及びCYP3A4に対しIC50 > 2.8 μM；CYP17 IC50 < XX μM、及びCYP2C9、CYP2C19、及びCYP3A4に対しIC50 > YY μM（式中、XXは、独立した数であり、YYは独立して数である、一態様において、XXは、YYよりも少ない数である）の選択性を実証する。

【 0 1 1 5 】

他の実施形態において、本発明は、上述の方法を提供し、式 I または I I の化合物は、単体で、または1つまたは複数の他の治療薬と組み合わせて投与される。別の実施形態において、付加的な治療薬は、抗癌剤、抗真菌剤、心血管薬、抗炎症剤、化学療法薬、抗血管新生薬、細胞毒性薬、抗細胞増殖薬、代謝疾患薬、眼科疾患薬、中枢神経系（CNS）疾患薬、泌尿器疾患薬、または胃腸障害薬である。

【 0 1 1 6 】

本明細書で使用される場合、「CYP17関連疾患」は、CYP17の活性に依存する、生理学及び病理学的状態である。CYP17関連疾患の非限定の例としては、前立腺癌、乳癌、副腎過形成、前立腺肥大、男性化症、多毛症、男性型脱毛症、思春期早発症、子宮内膜症、子宮筋腫（uterus myoma）、子宮癌、乳腺症、多嚢胞性卵巣症候群、不妊症、ざ瘡、機能性アンドロゲン過剰症、慢性無排卵症、高アンドロゲン血症、早発副腎皮質性第2次性徴、副腎及びアンドロゲン過剰を含む。

【 0 1 1 7 】

本発明の別の目的は、本明細書に記載の（例えば、本明細書に記載の任意の式の）化合物を、金属酵素を介する疾患または病気の治療に使用するための医薬品の製造に使用することである。本発明の別の目的は、本明細書に記載の（例えば、本明細書に記載の任意の式の）化合物を、金属酵素を介する疾患または病気の治療に使用するために使用することである。本発明の別の目的は、本明細書に記載の（例えば、本明細書に記載の任意の式の）化合物を、農学的または農業的な仕様において、金属酵素を介する疾患または病気の治療または予防に使用するための農学組成物の製造に使用することである。

【 0 1 1 8 】

医薬組成物

一態様において、本発明は、式 I または I I の化合物及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物を提供する。

【 0 1 1 9 】

別の実施形態において、本発明は、付加的な治療薬をさらに含む医薬組成物を提供する。別の実施形態において、付加的な治療薬は、抗癌剤、抗真菌薬、心血管薬、抗炎症剤、化学療法薬、抗血管新生薬、細胞毒性薬、抗細胞増殖薬、代謝疾患薬、眼科疾患薬、中枢神経系（CNS）疾患薬、泌尿器疾患薬、または胃腸障害薬である。

【0120】

一態様において、有効量の本発明は、式ⅠまたはⅡの化合物を単位剤形の形態で含み、癌、固形腫瘍、循環器疾患、炎症性疾患、感染症を含む、金属酵素を介する病気または疾患に苦しむまたは罹りやすい被験者に化合物を投与する指示を共に有するキットを提供する。他の実施形態において、病気、疾患、またはその症状は、代謝疾患、眼科疾患、中枢神経系（CNS）疾患、泌尿器疾患、または胃腸障害である。

【0121】

用語「薬学的に許容可能な塩」または「薬学的に許容可能な担体」は、本明細書記載の化合物にある特定の置換体に応じて、相対的に非毒性な酸または塩基で調整された活性化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が、相対的に酸性な官能基を含有する場合、塩基付加塩は、そのような化合物の中性体を、必要な量の所望の塩基と、活性または不活性溶媒のいずれかで接触させることにより得ることができる。薬学的に許容可能な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、または同様の塩を含む。本発明の化合物が、相対的に塩基性な官能基を含有する場合、酸付加塩は、そのような化合物の中性体を、十分な量の所望の酸と、活性または不活性溶媒のいずれかで接触させることにより得ることができる。薬学的に許容可能な酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸（monohydrogen carbonic）、リン酸、リン酸一水素、リン酸二水素、硫酸、硫酸一水素、ヨウ化水素酸または亜リン酸などのような無機酸由来のもの、同様に、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-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、またはメタンスルホン酸などのような比較的毒性のない有機酸を含む。また、アルギン酸などのようなアミノ酸塩、グルクロン酸またはガラクトン酸などのような有機酸塩も含まれる（例えば、Bergeら、Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977)参照）。本発明のある特定の化合物は、化合物を塩基性及び酸性付加塩のいずれかに変換する塩基性及び酸性官能基の両方を含有する。当業者にとって既知な他の薬学的に許容可能な担体は、本発明に適している。

【0122】

化合物の中性体は、塩基または酸と塩を接触し、従来の方法で元の化合物を単離することにより、再生成され得る。化合物の元の形態は、極性溶媒への溶解性など特定の物理的特性が、さまざまな塩の形態とは異なるが、本発明の目的として、塩は、元の形態の化合物と等価である。

【0123】

塩の形態に加え、本発明は、プロドラッグの形態の化合物を提供する。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、本発明の化合物を提供するため、生理的条件下で、化学変化を容易に行う化合物である。さらに、プロドラッグは、ex vivoな環境で、化学的または生物学的的方法により、本発明の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、適切な酵素または化学試薬と経皮パッチリザーバ内に配置された時、本発明の化合物にゆっくりと変換され得る。

【0124】

本発明の化合物は、非溶媒和形態ならびに水和形態を含めた溶媒和形態で存在することができる。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。本発明の特定の化合物は、多結晶形態または非晶形態で存在し得る。一般に、すべての物理的形態は、本発明によって意図されている用途に対しては同等であり、本発明の範囲に入るはずである。

【0125】

本発明は、本発明に記載の有効量の化合物及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物をも提供する。一実施形態において、化合物は、薬学的に許容可能な製剤（例えば、薬学的に許容可能な製剤を被験者に投与した後、少なくとも12時間、24時間、36時間、48時間、1週間、3週間、または4週間、被験者に化合物を継続して伝達する薬学的

に許容可能な製剤)を使用して、被験者に投与される。

【0126】

本発明の医薬組成物における活性成分の投与の実際の用量レベル及び時間経過は、被験者に対し、毒性(または容認できない毒性)を与えることなく、特定の被験者、組成物及び投与の様式に対し、所望の治療半のるを得るために効果的な量の活性成分を得るよう変化し得る。

【0127】

使用する際、本発明に記載の少なくとも1つの化合物は、薬学的な有効量で、その必要に応じて、薬学的な担体で、静脈内、筋肉内、皮下、または脳室内注射、または経口投与または局所アプリケーションにより被験者に投与される。

10

【0128】

本発明によれば、本発明の化合物は、単体で、または第2の異なる治療薬と組み合わせて投与され得る。「組み合わせる」とは、共に、実質的に同時に、または連続してを意味する。一実施形態において、本発明の化合物は急性的に投与される。従って、本発明の化合物は、約1日～約1週間の短い期間の治療で投与され得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、治療の状態に応じて、例えば、約1週間から数ヶ月の長期間にわたり、慢性疾患を改善するために、投与され得る。

【0129】

本明細書で使用される場合、「薬学的に有効な量」は、健全な医学的判断の範囲内で、深刻な副作用(妥当な利益/リスク比で)を避けるために十分に低く、治療する状態を十分に積極的に修正するのに十分高い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、達成すべき特定の目標で、治療される被験者の年齢及び身体状態、潜在的な疾患の重症度、治療期間、併用療法及び採用される特定の化合物の性質を変化させるであろう。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上の有効量は、健全な医学的判断に応じて、比例的に減少するであろう。従って、本発明の化合物の有効量は、所望の効果を提供する最小量であろう。

20

【0130】

本発明の決定した実用的な利点は、化合物を静脈内、筋肉内、皮下、経口内または脳室注射経路または、例えばクリームまたはゲルのような局所アプリケーションによるような都合のよい手段で投与し得ることである。投与経路により、本発明の化合物を含む作用成分は、酵素、酸、及び化合物を不活性化させ得る他の天然条件の作用から化合物を保護するため、物質で覆われることが必要となり得る。非経口投与以外により本発明の化合物を投与するためには、不活性化を防ぐため、化合物を、物質で覆う、または物質と共に投与することができる。

30

【0131】

化合物は、非経口または腹腔内に投与され得る。分散度は、また、例えば、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、及びその混合物、並びに、油で、調整され得る。

【0132】

薬学的な担体としての役割を担うことができる物質のいくつかの例としては、ラクトース、グルコース、及びスクロースのような糖; トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンのようなデンプン; カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体; 粉末トラqガント; モルト; 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; ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびカカオ油などの植物油; 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、及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; 発熱物質を含まない水; 等張食塩水; 及び、リン酸バッファ溶液; スキムミルク粉末; 同様に、例えば、ビタミンC、エストロゲン及びエキナセアなどの医薬製剤で使用される他の非毒性の適合物質がある。ラウリル硫酸ナトリウムのような湿潤剤及び潤滑剤、同様に、着色剤、香味剤、潤滑剤、賦形剤、錠剤化剤、安定剤、抗酸化剤、及び防腐剤も存在し得る。クレモホール及び - シクロデキストリンを

40

50

含む可溶化剤も、本明細書に記載の医薬組成物として使用され得る。

【0133】

現在開示される主題の活性化合物（またはそのプロドラッグ）を含む医薬組成物は、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠化、乳化、カプセル化、封入、または凍結工程により製造することができる。組成物は、1つまたは複数の生理学的に許容可能な担体、希釈剤、賦形剤、または活性化合物の処理を容易にする助剤を使用する従来の様式で、薬学的に使用され得る製剤に配合できる。

【0134】

現在開示される主題の医薬組成物は、例えば、局所、眼内、経口、口腔内、全身、経鼻、注射、経皮、直腸内、及び腔内を含む実際の投与様式に適した形態、または吸入もしくは注入による投与に適した形態をとり得る。

10

【0135】

局所投与の場合、活性化合物（複数可）またはプロドラッグ（複数可）は、液剤、ゲル剤、軟膏剤、クリーム剤、及び懸濁剤等として配合され得る。

【0136】

全身製剤は、例えば、皮下、静脈内、筋肉内、くも膜下腔内または腹腔内注射のような注射による投与のために設計された製剤、および経皮、経粘膜、経口または経肺投与のために設計された製剤を含む。

【0137】

有用な注射用製剤は、水性または油性ビヒクル中の活性化合物（複数可）の無菌懸濁液、溶液またはエマルジョンを含む。組成物は、懸濁化剤、安定化剤および/または分散剤等の調合剤も含有し得る。注射用の製剤は、単位剤形で、例えばアンプルまたは複数回投薬容器で提示され得、添加された保存剤を含有し得る。

20

【0138】

代替として、注射用製剤は、無菌パイロジェンフリー水、緩衝液、デキストロース溶液等を含むがこれらに限定されない適切なビヒクルによる使用前の再構成用の粉末形態で提供され得る。この目的のために、活性化合物（複数可）を、凍結乾燥等の技術的に既知の任意の技術によって乾燥させ、使用前に再構成してよい。

【0139】

経粘膜投与の場合、障壁に浸透するのに適した浸透剤が製剤において使用される。そのような浸透剤は、当技術分野において既知である。

30

【0140】

経口投与の場合、医薬組成物は、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、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）、増量剤（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、ジャガイモデンプン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）等の薬学的に許容される賦形剤を用いる従来の手段によって調製された、例えばロゼンジ剤、錠剤またはカプセル剤の形態をとり得る。錠剤は、例えば糖類または腸溶コーティングを用いる当技術分野において周知の方法によってコーティングされてよい。

40

【0141】

経口投与用の液体製剤は、例えば、エリキシル剤、液剤、シロップ剤もしくは懸濁剤の形態をとってよく、または水もしくは他の適切なビヒクルによる使用前の構成用の乾燥生成物として提示されてもよい。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）、非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコールまたは分画植物油）、および保存剤（例えば、pヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸）等の薬学的に許容される添加物を用いる従来の手段によって調製できる。製剤は、必要に応じて、緩衝塩、保存剤、香味剤、着色剤および甘味剤も含有し得る。

50

【 0 1 4 2 】

経口投与用の製剤は、周知のように、活性化合物またはプロドラッグの制御放出を与えるために適切に配合され得る。

【 0 1 4 3 】

口腔内投与の場合、組成物は、従来の様式で配合された錠剤またはロゼンジ剤の形態をとり得る。

【 0 1 4 4 】

直腸内および腔内経路の投与の場合、活性化合物（複数可）は、ココアバターまたは他のグリセリド等、従来の坐剤基剤を含有する液剤（浣腸用）坐剤または軟膏剤として配合され得る。

10

【 0 1 4 5 】

経鼻投与または吸入もしくは注入による投与の場合、活性化合物（複数可）またはプロドラッグ（複数可）は、好都合なことに、適切な噴射剤、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、フッ化炭素、二酸化炭素または他の適切なガスの使用により、加圧バックまたはネブライザーからのエアゾールスプレーの形態で送達され得る。加圧エアゾールの場合において、用量単位は、定量を送達するための弁を設けることによって決定され得る。吸入器または注入器において使用するためのカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチンから構成されるカプセルおよびカートリッジ）は、化合物とラクトースまたはデンプン等の適切な粉末基剤との混合粉体を含有して配合され得る。

20

【 0 1 4 6 】

市販の鼻スプレーデバイスを使用する経鼻投与に適した水性懸濁液製剤の具体例は、下記の原料を含む。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（T W E E N（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また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）；及び、デキストロース（20 - 50 mg / ml）。最終懸濁液の pH は、pH 5 ~ pH 7 の範囲に調整され得、約 pH 5.5 の pH が典型的である。

【 0 1 4 7 】

眼内投与の場合、活性化合物（複数可）またはプロドラッグ（複数可）は、眼への投与に適した液剤、乳剤、懸濁剤等として配合され得る。化合物を眼に投与するのに適した様々なビヒクルが当技術分野において既知である特定の非限定の例は、米国特許第 6,261,547 号；米国特許第 6,197,934 号；米国特許第 6,056,950 号；米国特許第 5,800,807 号；米国特許第 5,776,445 号；米国特許第 5,698,219 号；米国特許第 5,521,222 号；米国特許第 5,403,841 号；米国特許第 5,077,033 号；米国特許第 4,882,150 号；及び、米国特許第 4,738,851 号に記載され、それらは、参照により、その全体が本明細書に組み込まれる。

30

【 0 1 4 8 】

持続的送達の場合、活性化合物（複数可）またはプロドラッグ（複数可）は、移植または筋肉内注射による投与のためのデポー製剤として配合され得る。活性成分は、適切なポリマー材料もしくは疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルションとして）またはイオン交換樹脂と、あるいは難溶性誘導体として、例えば難溶性塩として配合され得る。代替として、活性化合物（複数可）をゆっくり放出する経皮吸収用の接着ディスクまたはパッチとして製造された経皮送達システムを使用してよい。この目的のために、浸透増強剤を使用して活性化合物（複数可）の経皮透過を容易にすることができる。適切な経皮経路は、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 5,08

40

50

7, 240号; 米国特許第5, 008, 110号; 及び、米国特許第4, 921, 475に記載され、その全体が、参照により、本明細書に組み込まれる。

【0149】

代替として、他の医薬送達システムを用いてもよい。リポソームおよびエマルジョンは、活性化化合物（複数可）またはプロドラッグ（複数可）を送達するために使用され得る送達ビヒクルの周知の例である。ジメチルスルホキシド（DMSO）等のいくつかの有機溶媒を用いてもよい。

【0150】

医薬組成物は、必要に応じて、活性化化合物（複数可）を含有する1つまたは複数の単位剤形を含有することができるパックまたはディスペンサーデバイス内に提示され得る。パックは、例えば、ブリスターパック等の金属またはプラスチック箔を含み得る。パックまたはディスペンサーデバイスは、投与の説明書を伴い得る。

【0151】

本発明の活性化化合物（複数可）もしくはプロドラッグ（複数可）またはその組成物は、概して、意図した結果を実現するのに有効な量で、例えば、治療されている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。化合物（複数可）は、治療的利益を実現するために治療的に、または予防的利益を実現するために予防的に投与され得る。治療的利益が意味するのは、治療されている基礎的障害の根絶または寛解、および/あるいは、被験者が依然として基礎的障害を患っている恐れがあるにもかかわらず、該被験者が感覚または状態の改善を報告するような、基礎的障害に関連する症状の1つまたは複数の根絶または寛解である。例えば、アレルギーに罹患している被験者への化合物の投与は、基礎的なアレルギー応答が根絶されまたは寛解される場合だけでなく、被験者が、アレルギーへの曝露後のアレルギーに関連する症状の重症度または持続時間における低下を報告する場合にも治療的利益を提供する。別の例として、喘息の状況における治療的利益は、喘息発作の発症後の呼吸における改善、または喘息エピソードの頻度もしくは重症度における減少を含む。治療的利益は、改善が認められるか否かにかかわらず、疾患の進行を停止させることまたは遅らせることも含む。

【0152】

予防的投与の場合、化合物は、先述の疾患の1つを発病するリスクがある患者に投与され得る。病気を発病するリスクがある患者は、適切な医療専門家やグループにより定義されるようなリスク患者での指定されたグループに患者を置く性質を有する患者であり得る。リスクのある患者は、また、本発明に記載の金属酵素の阻害剤の投与により治療され得る基礎的疾患の発症が起こり得る場に一般的にまたは日常的に置かれた、患者であり得る。言い換えると、リスクのある患者は、一般的にまたは日常的に、病気または病を引き起こす状態に晒されているまたは制限された時間実際に晒され得る人である。代替として、予防的投与は、基礎的疾患と診断された患者における症状の発症を回避するために適用され得る。

【0153】

投与される化合物の量は、例えば、治療されている特定の適応症、投与方法、所望の利益が予防的であるか治療的であるか、治療されている適応症の重症度ならびに患者の年齢および体重、特定の活性化化合物のバイオアベイラビリティ等を含む様々な要因によって決まる。有効な用量の決定は、十分に当業者の技量内にある。

【0154】

有効な用量は、最初に *in vitro* アッセイから推定することができる。例えば、動物において使用するための初期用量は、*in vitro* CHMCまたはBMMC等の *in vitro* アッセイおよび当技術分野において既知の他の *in vitro* アッセイにおいて計測した場合に、特定化合物のIC₅₀以上である活性化化合物の循環血液または血清濃度を実現するように配合され得る。特定化合物のバイオアベイラビリティを考慮してそのような循環血液または血清濃度を実現するための用量を算出することは、十分に当業者の技量内である。Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman an

10

20

30

40

50

d Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pp. 1-46, latest edition, Pagamonon Press、参照、本明細書に引用される文献は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0155】

初期用量は、動物モデル等のインビボデータから推定することもできる。上述した種々の疾患を治療または予防する化合物の有効性を試験するために有用な動物モデルは、当技術分野において周知である。

【0156】

投薬量は、典型的には、約0.0001または0.001または0.01mg/kg/日～約100mg/kg/日の範囲内となるが、数ある要因の中でも、化合物の活性、そのバイオアベイラビリティ、投与方法および上記で論じた種々の要因に応じて、これより高くても低くてもよい。投薬量および間隔は、治療または予防効果を維持するために十分な化合物（複数可）の血漿中レベルを提供するために、個別に調整できる。局部局所投与等、局部投与または選択的取り込みの場合において、活性化合物（複数可）の有効な局部濃度は、血漿濃度に関連し得ない。当業者であれば、必要以上の実験を行うことなく、有効な局部投薬量を最適化することができるであろう。

10

【0157】

化合物（複数可）は、数ある中でも、治療されている適応症および処方医師の判断に応じて、1日に1回、1日に1～2回もしくは数回、または1日に多数回も投与され得る。

【0158】

好ましくは、化合物（複数可）は、実質的な毒性を引き起こすことなく、治療的または予防的利益を提供する。化合物（複数可）の毒性は、標準的な薬学的手順を使用して決定できる。毒性効果と治療（または予防）効果との用量比が治療指数である。高い治療指数を呈する化合物（複数可）が好ましい。

20

【0159】

本明細書に記載される化合物の任意の定義において、化学基のリストの引用は、任意の単一の基またはリストにある基の組泡汗として変化させるものの定義を含む。帆ん明細書に記載の化合物の実施形態の引用は、単一の実施形態または他の実施形態との組み合わせまたはその一部として実施されることを含む。本明細書に記載の実施形態の引用は、単一の実施形態または他の実施形態との組み合わせまたはその一部として実施されることを含む。

30

【0160】

農業利用 本明細書に記載の化合物及び組成物は、植物にいる金属酵素活性を調節する方法で使用することができ、方法は、本明細書に記載の化合物を植物（例えば、種子、苗、草、雑草、穀物）と接触させることを含む。本明細書に記載の化合物及び組成物は、対象植物、農場または他の農業領域に対し、化合物及び組成物を投与する（例えば、接触、塗布、散布、噴霧、霧化など）ことにより、植物、農場、または他の農業領域を治療するために、（例えば、除草剤、殺虫剤、成長調節剤などとして）使用され得る。投与は、発症前または後のいずれかにできる。投与は、治療または予防療法のいずれかとしてできる。

40

【0161】

一態様は、植物にあるまたは植物において、真菌病または真菌疾患を治療または予防する方法であって、本明細書に記載の式のうちいずれかの化合物を植物と接触させることを含む。別の態様は、植物において、また植物で、真菌増殖を治療または予防する方法であって、本明細書に記載の式のうちいずれかの化合物を植物と接触させることを含む。別の態様は、植物において、または植物で微生物を阻害する方法であって、本明細書に記載の式のうちいずれかの化合物を植物と接触させることを含む。

【0162】

本明細書に記載の化合物を含む組成物を、例えば、直接噴霧可能な水溶液、粉末、懸濁液、また、高濃度溶液、油性、または、他の懸濁液、または分散液、エマルジョン、油分

50

散液、ペースト、粉剤、スプレー用物質、顆粒、の形態で、スプレー、噴霧、散布、拡散、または注入により、採用され得る。

【0163】

本明細書に記載の組成物 g は、本明細書に記載の式のうちいずれかの化合物と農学的に許容可能な担体とを含む。組成物はさらに、1つまたは複数の付加的な農薬を含んでもよい。付加的な農薬は、農業上の適用に有用な任意の薬剤、例えば、殺菌剤（例えば、アゾール類、またはストロビルリン類）、殺虫剤、及び成長剤がある。殺菌剤は、例えば、エポキシコナゾール、テブコナゾール、フルキンコナゾール、フルトリアホル、メトコナゾール、ミクロブタニル、シプロコナゾール（*cycproconazole*）、プロチオコナゾール、及びプロピコナゾール；またはトリフロキシストロビン、ピラクロストロビン、オリサストロビン、フルオキサストロビン、またはアゾキシストロビンを含む。

10

【0164】

水溶液の使用形態は、エマルジョン濃縮物、懸濁液、ペースト、水和剤、または水分散性顆粒から、水を添加することにより調製され得る。エマルジョン、ペーストまたは油性分散液を調製するためには、油または溶媒に可溶な物質を湿潤剤、粘着付与剤、分散剤、またはエマルジョン乳化剤を用いて水で均質化され得る。しかし、活性物質、湿潤剤、粘着付与剤、またはエマルジョン及び、適している場合、溶媒または油からなる濃縮物を調製することも可能であり、それら濃縮物は、水で希釈されることに適している。

【0165】

例えば、被覆顆粒、含浸顆粒及び均質顆粒のような、顆粒は、活性成分（例えば、本明細書に記載の化合物）を固体担体と混合させることにより調製され得る。固体担体は、シリカ、シリカゲル、ケイ酸塩、タルク、カオリン、石灰石、石灰、チョーク、赤土、黄土、粘土、ドロマイト、珪藻土、硫酸カルシウム、硫酸マグネシウム、酸化マグネシウム、硫酸マグネシウム、マグネシウム酸化物、地面合成材料のような鉱物土類、硫酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、尿素のような肥料、穀物粉、樹皮粉、木粉及び木実粉の生成物、セルロース粉、または他の担体である。

20

【0166】

本明細書に記載の化合物は、植物、農場、または他の農業領域に投与するのに適した通常の錠剤、カプセル剤、固体、液体、エマルジョン、スラリー、油、細粒剤又は粉末として製剤化され得る。好ましい実施形態において、調整物は、担体または希釈物中 1 ~ 95 %（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、25 %、75 %、80 %、90 %、95 %）の本明細書に記載の化合物を含む。本明細書に描写される組成物は、本明細書に描写される式の化合物と、同様に、金属酵素を介する農学的病気または疾患を制御する（例えば、調整、阻害）ために有効な量の、付加的な農薬を含む。

30

【0167】

1つのアプローチとして、本明細書に記載の化合物は、カプセル化された製剤（液体または粉末）として提供される。カプセル物質に使用するために適した特定の物質は、限定するわけではないが、シリカ、パーライト、タルク、クレイ、パイロフィライト、珪藻土、ゼラチンおよびゲル、ポリマー（例えば、ポリウレア、ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステルなど）、ポリマー粒子またはセルロースのような多孔質の微粒子または物質を含む。それらは例えば、壁を通り、本明細書に特定される化合物を放出する、中空ファイバー、中空チューブまたは管、チューブの開口部の外に化合物を放出する毛細管チューブ、例えば、細片、ブロック、錠剤、ディスクのような、測定される透過膜を通り放出される異なる形状のポリマーブロック、及びそれらの組み合わせを含む。そのような調合組成物の例としては、ポリマー積層体、ポリ塩化ビニルペレット、及びマイクロキャピラリーがある。

40

【0168】

錠剤化プロセスは、通常、化学的または機械的に分類される。錠剤化のための化学的プロセスの例としては、限定するわけではないが、複合コアセルベーション、ポリマー間の非互換性、液体培地での界面重合、*in situ*重合、液中乾燥、液体培地の熱とイオ

50

ン性ゲル、液体培地で脱溶媒、デンプン系化学プロセスは、シクロデキストリンでトラッピング、及びリポソームの形成を含む。錠剤化のための機械的工程の例としては、限定するわけではないが、スプレー乾燥、スプレー冷却、流動層、静電蒸着法、遠心押出、スピニングディスクまたは回転懸濁液分離、環状のジェット錠剤化、液体 ガスまたは固体 - ガス界面での重合、溶媒蒸発、圧力押出又は溶媒抽出槽内へのスプレーを含む。

【 0 1 6 9 】

マイクロカプセルは、また、本明細書に記載の活性化合物を長期間放出することに適している。マイクとカプセルは、被膜またはシェルに覆われたコア物質または活性物質を含有する小さな粒子である。マイクロカプセルの大きさは、通常、ナノカプセルと分類される 1 ミクロンよりも小さいカプセルを有し 1 ~ 1 0 0 0 ミクロン、及びマイクロカプセルとして、1 0 0 0 ミクロンよりも大きなカプセルまで変化する。コアのペイロードは、通常、0 . 1 ~ 9 8 重量 % 変化する。マイクロカプセルは、様々な構造（例えば、連続コア / シェル、多核、またはモノリシック）を有し得り、不規則または幾何学的な形状を有し得る。

10

【 0 1 7 0 】

別のアプローチとして、本明細書に記載の化合物は、オイル系送達システムで提供される。オイル放出物質は、植物油及び / または鉱油を含む。一実施形態において、物質は、また、組成物を水にすばやく分散させる界面活性剤を含有し、その薬剤は、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などを含む。

【 0 1 7 1 】

20

本発明の化合物は、エマルジョンとしても提供され得る。エマルジョンの式は、オイル中の水 (w / o) または水中のオイル (o / w) として調査され得る。水滴の大きさは、ナノメートルスケール (コロイド分散) から数百ミクロンまで変化する。様々な界面活性剤及び増粘剤が、通常、水滴の大きさを変化させるため、エマルジョンを安定化させるため、放出を修正するために、製剤に組み込まれる。

【 0 1 7 2 】

代替に、本発明の化合物は、また、固形錠剤で製剤化され得り、油、タンパク質 / 糖質材料（好ましくは、植物系）、甘味料、及び金属酵素を介する農学的病気または疾患を治療または予防するのに有用な活性成分を含む（かつ、好ましくは、本質的に含む）。一実施形態において、本発明は、固形錠剤を提供し、油、タンパク質 / 糖質材料（好ましくは、植物系）、甘味料、及び金属酵素を介する農学的病気または疾患を治療または予防するのに有用な活性成分（例えば、本明細書に記載の化合物、またはその組み合わせ、または誘導体）を含む（かつ、好ましくは、本質的に含む）。錠剤は、通常、油（例えば、トウモロコシ、ヒマワリ、ピーナッツ、オリーブ、グレープシード、キリ、カブ、大豆、綿実、クルミ、パーム、ヒマシ、アースアーモンド、ヘーゼルナッツ、アボカド、ゴマ、クロトンチグリウム、カカオ、亜麻仁、ナタネなどの植物油、キャノーラ油、及びそれら水素化誘導体；石油誘導油（例えば、パラフィン、及び石油ゼリー）、及び他の水非混和性炭化水素（例えば、パラフィン）を約 4 ~ 4 0 重量 %（例えば、5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %）を含有する。錠剤はさらに、約 5 ~ 4 重量 %（例えば、5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %）の、植物系タンパク質 / 糖質物質を含有する。物質は、炭水化物部分（例えば、小麦、ライ麦、大麦、オート麦、トウモロコシ、米、キビ、モロコシ、ツブエ、ソバ、アルファルファ、m i e l g a、コーンミール、大豆ミール、穀物粉、小麦ミドリング粉、小麦ふすま、コーングルテンミール、藻類ミール、乾燥酵母、豆、米）及びタンパク質部分の両方を含有する。

30

40

【 0 1 7 3 】

任意に様々な賦形剤及び結合剤が、活性成分の送達を助成するまたは、錠剤に適切な構造を提供するために使用され得る。好ましい賦形剤及び結合剤は、無水ラクトース、微結晶性セルロース、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、カルメカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びその混合物を含む。

50

【 0 1 7 4 】

本発明は、農学的なまたは植物の病気または疾患の治療または予防のためのキットを提供する。一実施形態において、キットは、本明細書に記載の効果的な量の化合物をM、植物部位に送達するのに適した形態で、含有する組成物を含む。いくつかの実施形態において、キットは、式 (I) の化合物を含有する容器を含み、その容器は、ボックス、アンプル、ボトル、バイアル、チューブ、バッグ、ポーチ、プリスターパック、または当技術分野において既知の他の適切な容器形態であり得り、そのような容器は、プラスチック、ガラス、ラミネート紙、金属箔、または化合物を保持するのに適した他の材料で作製され得る。

【 0 1 7 5 】

必要があれば、本発明の化合物 (複数可) は、植物、農場、または他の農業領域に投与するための指示書と共に提供される。指示書は、一般的に、金属酵素を介する農学的病気または疾患の治療または予防のための組成物の使用についての情報を含むであろう。L 他の実施形態において、指示書は、化合物の説明、金属酵素を介する農学的病気または疾患の治療または予防のための投与の説明、注意、警告、調査研究の説明、及び / または参照を含む。g 指示書は、(それが存在する場合) 直接、容器に印刷されてもよく、容器に添付されるラベルとして、容器内または容器と共に供給される、別のシート、パンフレット、カードまたはフォルダーとして印刷されてもよい。

【 0 1 7 6 】

実施例

次に、本発明を特定の実施例を使用して実証するが、それを限定として解釈してはならない。

【 0 1 7 7 】

一般的な実験手順

本明細書に記載のスキームにおける構造の変数の定義は、本明細書に描写される式の対応する位置のものに対応する。実施形態において、本発明は、本明細書に記載の化合物を1つまたは複数の試薬と、1つまたは複数の形質転換 (例えば、本明細書に提供されるもの) で、反応させ、それにより本明細書に記載の式のうちのいずれかの化合物、またはその中間化合物を提供することを含む、本明細書に描写される式の中間化合物と、そのような化合物を本明細書に記載の式の化合物 (例えば、スキーム3では、Lから3へ; IからJへ; またはJから3へ) に変換する方法とを提供する。

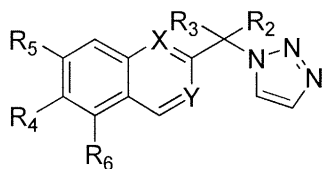
【 0 1 7 8 】

本明細書に記載の合成方法は、さらに、任意のスキームに記載されるいずれかのステップの前または後のいずれかに本明細書に記載の式の化合物の合成を最終的に可能にするため、適切な保護器を付加または除去するステップをさらに含む。本明細書に描写される方法は、一式の化合物を別の式の化合物に変換すること (例えば、スキーム3での、Lから3へ; IからJへ; またはJから3へ) を包含する。変換工程は、1つまたは複数の形質転換プロセスに関し、*in situ*で、または中間化合物を単離して、行うことができる。形質転換は、開始物質または中間体を、当技術分野において、本明細書に引用される文献のものを含む、既知な技術及びプロトコルを使用して、付加的な試薬と反応させることを含み得る。中間体は、精製 (例えば、濾過、蒸留、昇華、結晶化、磨砕、固相抽出及びクロマトグラフィー) してまたは精製することなく、使用され得る。

【 0 1 7 9 】

1 - (1 , 2 , 3 - トリアゾール) の合成

【化 4】



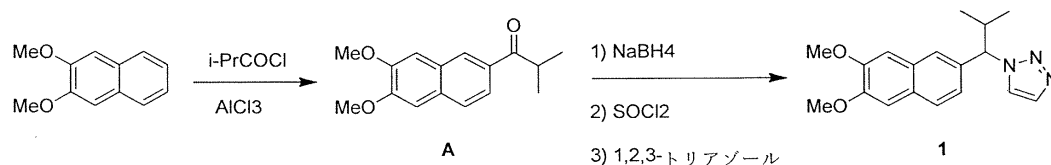
I I I

1 - 置換 1, 2, 3 - トリアゾールターゲット (I I I) を以下に示す例示的な合成 (スキーム 1) を使用して完成させ得る。実施例スキーム広範囲の R⁴ 及び R⁵ - 置換ナフタレンを、官能化ハロ - 、及びアルコキシ - ナフタレン出発物質 (例えば、A) から開始して調整し得る。中間体 A を、塩化イソブチリル / 塩化アルミニウムと、2, 3 - ジメトキシ - ナフタレンとのフリーデル・クラフツ アシル化により調整し得る。ケトンのアルコールへの還元後、引き続き塩化チオニル及び「1, 2, 3 - トリアゾールとの処理を行い、1 を得た。化合物 I I I (式中、R⁴ または R⁵ がアリール基またはヘテロアリール基である) において、それら基は、スズキカップリング法を介して、Br - ナフタレン中間体 (R₄ または R₅ = Br) に添加され得る [アリール - B(OH)₂ またはヘテロアリール - B(OH)₂、パラジウム (I I) 酢酸触媒]。

【0180】

【化 5】

スキーム 1



【0181】

実施例 1

1 - (1 - (6, 7 - ジメトキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (1)

メタノール (50 mL) 中のケトン A (2.0 g, 7.7 mmol) の攪拌溶液に 0、不活性雰囲気下で、NaBH₄ (0.57 g, 15.5 mmol) を少しずつ添加する (実施例 2 に示す A を調製するフリーデル・クラフツ反応のため)。実施例 0 で 2 時間攪拌した後、揮発物を減圧下で蒸発させた。得られた残渣をジクロロメタン (100 mL) に溶解させ、水、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過及び蒸発後、粗物質を n - ヘキサンを用いて洗浄し、対応する二級アルコール生産物 (1.8 g, 6.9 mmol, 83%) をシロップとして得た。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.69-7.61 (m, 2 H), 7.39-7.35 (m, 1 H), 7.15 (s, 2 H), 4.45-4.41 (m, 1 H), 4.03 (s, 6 H), 2.15-2.01 (m, 1 H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0182】

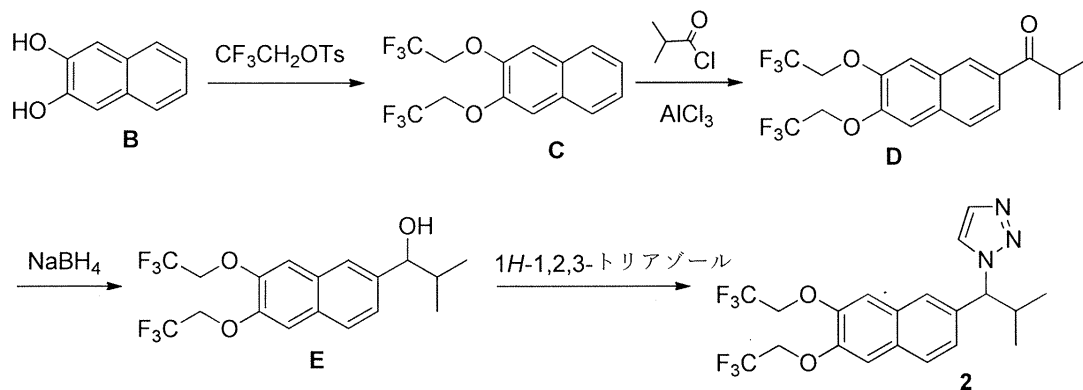
アセトニトリル (15 mL) 中の 1, 2, 3 - トリアゾール (0.79 g, 11.5 mmol) の攪拌懸濁液に - 10、不活性雰囲気下で、塩化チオニル (0.22 mL, 3.07 mmol) を、ゆっくりと添加し、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、濾液を - 60 まで冷却し、その後、アセトニトリル (5 mL) 中のアルコール (0.2 g, 0.76 mmol) を濾液に - 60、5 分間隔で滴下添加した。添加が完了した後、反応混合物を室温まで温め、室温で 48 時間攪拌した。出発物質の完成後 (TLC を用いる)、反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濾過及び蒸発させた。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1 (0.13 g, 0.41 mmol, 54%) を固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.66-7.6

8 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.41 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 5.25 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 3.99 (s, 6 H), 2.97-2.89 (m, 1 H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H). HPLC: 99.68%.

【0183】

【化6】

スキーム2



10

【0184】

実施例2

1 - (1 - (6, 7 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール(2)

DMF (3 mL) 中の B (0.44 g, 2.7 mmol) の攪拌溶液に、室温、 N_2 雰囲気下で、 K_2CO_3 (1.5 g, 11 mmol) 及びトリフルオロエチルトシラート (2.1 g, 8.2 mmol) を添加した。得られた反応混合物を 120 で 6 h 時間攪拌した。TLC を用いて、出発物質の完全な消費を確認した後、反応混合物を室温まで冷却し、氷水を用いて急冷させ、エーテル (3 × 50 mL) を用いて抽出した。混合有機抽出物を塩水 (100 mL) を用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。固体を濾過して取り除いた後、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗物質を得た。粗物質を 5% EtOAc / ヘキサンを用いて溶出する、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン (500 mg, 0.15 mmol, 56%) を固体として得た。 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 7.74-7.69 (m, 2 H), 7.44-7.40 (m, 2 H), 7.30 (s, 2 H), 4.51 (q, $J = 8.2$ Hz, 4 H).

20

30

【0185】

DCM (10 mL) 中の C (0.5 g, 1.5 mmol) の攪拌溶液に塩化イソブチリル (0.23 mL, 2.1 mmol) を添加し、続いて、 $AlCl_3$ (0.35 g, 2.6 mmol) を、0 ~ 5、 N_2 雰囲気下で少しずつ添加した。添加を終えた後、反応混合物を室温まで温め、6 時間攪拌した。反応の進行を TLC により監視した。反応混合物を冷水 (25 mL) を用いて急冷し、その後、水層を DCM (2 × 100 mL) を用いて抽出した。混合有機抽出物を塩水 (50 mL) を用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。固体を濾過して取り除いた後、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗物質を得た。粗物質を 5% EtOAc / ヘキサンを用いて溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ケトン D (0.5 g, 1.24 mmol, 83%) を固体として得た。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.35 (s, 1 H), 7.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 4.55-4.49 (m, 4 H), 3.69-3.66 (m, 1 H), 1.28 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.21 (d, $J = 7$ Hz, 3 H).

40

【0186】

THF (5 mL) 中のケトン D の攪拌溶液に、 $NaBH_4$ (0.075 g, 2.0 mmol) を添加し、続いて、メタノール (1 mL) を、0 の不活性雰囲気下で添加した。添加が完了した後、反応混合物を室温まで温め、3 時間攪拌した。反応の経過を TLC に

50

より監視した。反応混合物を塩水 (25 mL) を用いて急冷し、その後、水層を EtOAc (3 × 50 mL) を用いて抽出した。混合有機抽出物を塩水 (25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。固体を濾過して取り除いた後、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗物質を得た。あら物質を、10% EtOAc / ヘキサンを用いて溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、アルコール E (0.1 g, 0.25 mmol, 49.7%) をシロップとして得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55-7.54 (m, 2 H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.18 (d, J = 2 Hz, 1 H), 4.89-4.82 (m, 4 H), 4.38-4.36 (m, 1 H), 1.89-1.86 (m, 1 H), 0.88 (d, J = 7 Hz, 3 H), 0.77 (d, J = 7 Hz, 3 H).

【0187】

10

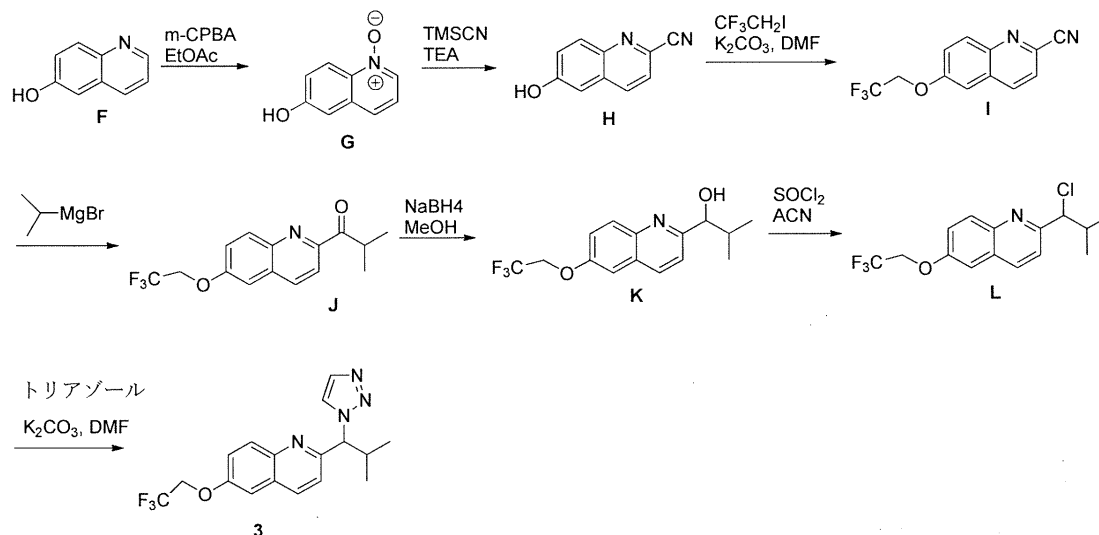
MeCN (16 mL) 中の 1, 2, 3 - トリアゾール (1.08 g, 15.5 mmol) の攪拌溶液に、SOCl₂ (0.3 mL, 4.1 mmol) を、-5 の不活性雰囲気下で滴下添加した。0 で 1 時間攪拌した後、K₂CO₃ (0.21 g, 1.5 mmol) 及び、アルコール E (0.41 g, 1.0 mmol) の溶液を、-5 で、ゆっくりと、反応混合物に添加した。添加が完了した後、反応混合物を室温まで温め、16 時間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を水で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) を用いて抽出した。混合有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ を用いて乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗化合物を得た。粗物質を、20% EtOAc / ヘキサンを用いて溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2 (80 mg, 0.17 mmol, 17%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.36 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.55 (s, 2 H), 5.49 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 4.90-4.82 (m, 4 H), 2.91-2.84 (m, 1 H), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.79 (d, J = 6.5 Hz, 3H). Mass: m/z 448 [M+1]. HPLC: 99.39%.

20

【0188】

【化7】

スキーム 3



30

40

【0189】

実施例 3

2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) キノリン (3)

EtOAc (500 mL) 中の F (25 g, 0.17 mol) の攪拌溶液に、m-CPBA (74.3 g, 0.43 mol) を 0 の不活性雰囲気下で、少しずつ添加した。反応混合物を段階的に室温まで温め、5 時間攪拌した。反応の過程を TLC により監視した。沈殿した固体を濾過し、真空で乾燥させ、G (23 g, 0.14 mol, 83%) を固

50

体として得た。 ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.41 (s, 1 H), 8.40-8.33 (m, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.37-7.22 (m, 3 H).

【0190】

ACN (220 mL) 中の G (11 g, 0.06 mol) の攪拌溶液に、 Et_3N (33.5 mL, 0.23 mol)、続いて、TMS-CN (27.4 mL, 0.21 mol) を室温、不活性雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で8時間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、H (8.0 g, 0.04 mol, 69%) を固体として得た。 ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.67 (s, 1 H), 8.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.50 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H).

10

【0191】

DMF (80 mL) 中の H (8.0 g, 0.04 mol) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (26 g, 0.18 mol)、続いて、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$ (19 mL, 0.18 mol) を室温で添加した。反応混合物を80 に18時間加熱した。(TLCを用いて) 出発物質の完成後、反応混合物を室温まで温め、冷水 (200 mL) を用いて急冷した。沈殿した固体を溶かし、水を用いて洗浄し、真空下で乾燥させた。粗物質を EtOAc / ヘキサンを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、I (6.0 g, 0.02 mol, 50.8%) を固体として得た。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 8.21-8.11 (m, 2 H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.55 (dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 4.53 (q, $J = 7.8$ Hz, 2 H).

20

【0192】

トルエン (150 mL) 中の I (6.0 g, 0.02 mol) の攪拌溶液に、触媒量の CuBr を室温、 N_2 雰囲気下で添加した。反応混合物を0 まで冷却し、その後、イソプロピルマグネシウムブロミドイソプロピルマグネシウムブロミド (8.4 g, 0.05 mol, ジエチルエーテル中 1.0 M ジエチルエーテル) を反応混合物に、滴下添加し、10 でさらに30分攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液を用いて、急冷し、セライトを通し濾過した。濾液を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。混合有機抽出物を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を EtOAc / ヘキサンを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、J (4.0 g, 0.01 mol, 57.1%) を半固体として得た。 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 8.18-8.09 (m, 3 H), 7.50 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 4.53 (q, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 4.42-4.29 (m, 1 H), 1.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 6 H).

30

【0193】

MeOH (15 mL) 中の J (1.0 g, 3.36 mmol) の攪拌溶液に NaBH_4 (0.32 g, 8.4 mmol) を0 の不活性雰囲気下でゆっくりと添加した。添加の完了後、反応混合物を10 まで温め、30分間攪拌した。反応混合物を水で急冷し、 EtOAc (2 x 25 mL) を用いて抽出した。混合有機層を水、塩水を用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗 K (0.9 g, 3.0 mmol, 90%) を得た。

【0194】

40

MeCN (5 mL) 中の K (0.35 g, 1.17 mmol) の攪拌溶液に、 SOCl_2 (0.26 mL, 3.51 mmol) を室温で添加し、得られた混合物を70 に3時間加熱した。反応混合物を冷水を用いて急冷し、 NaHCO_3 溶液を用いて塩基性化した。水層を EtOAc (2 x 25 mL) を用いて抽出した。混合有機層を水、塩水を用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィーにより精製し、L (0.19 g, 0.59 mmol, 51.3%) を固体として得た。 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 8.10-7.98 (m, 2 H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J = 9.2, 3.0$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 4.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.54 (q, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 2.56-2.39 (m, 1 H), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H).

50

【 0 1 9 5 】

DMF (5 mL) 中の L (0.35 g, 1.10 mmol) の攪拌溶液に 1, 2, 3 - トリアゾール (0.19 g, 2.75 mmol) 及び K_2CO_3 (0.6 g, 4.4 mmol) を添加し、混合物を 90 に 12 時間加熱した。反応混合物を冷水を用いて急冷し、その後、水層を EtOAc (2 x 20 mL) を用いて抽出した。混合有機抽出物を水 (10 mL)、塩水 (5 mL) を用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。減圧下での溶媒の濾過及び蒸発後、粗物質を EtOAc / ヘキサンを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製し、3 (0.1 g, 0.28 mmol, 26.3%) を固体として得た。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.04-8.00 (m, 3 H), 7.66 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 5.51 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 4.49 (dd, J = 8.5 Hz, 2 H), 3.06- 2.95 (m, 1 H), 0.89 (d, J = 5.0 Hz, 6 H). MS (ESI): m/z 351 [M+H]⁺. HPLC: 99%.

10

キラル分取用 HPLC 仕様 for (-)-3

カラム: Chiralpak AD-H, 250 x 4.6mm, 5u

移動相: A) n-ヘキサン, B) エタノール

均一溶媒: A: B (80:20)

流量: 1.00 mL/min

希釈剤: EtOH:n-ヘキサン (20:80)

旋光性 [α]_D: - 43.2° (MeOH中、c = 0.5 w/v%).

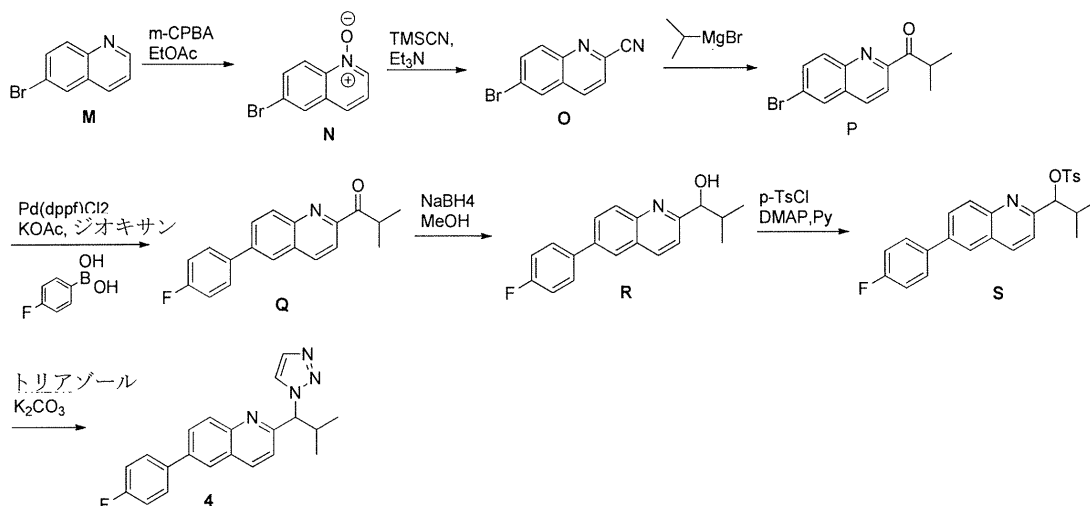
HPLC: 99.5%.

20

【 0 1 9 6 】

【 化 8 】

スキーム 4



30

【 0 1 9 7 】

実施例 4

6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン (4)

40

EtOAc (200 mL) 中の M (10.0 g, 40 mmol) の攪拌溶液に、m - CPBA (16.5 g, 95 mmol) を、0 で少しずつ添加した。反応混合物を段階的に、室温まで加熱し、12 時間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、真空中で乾燥させ、粗 N (9.0 g) を得、次のステップで精製することなく使用した。MS (ESI): m/z 224 [M+H]⁺.

【 0 1 9 8 】

MeCN (50 mL) 中の N (9.0 g, 粗) の攪拌溶液に、Et₃N (20.3 mL, 141 mmol)、続いて、TMS-CN (19.9 mL, 140 mmol) を室温、不活性雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発

50

させ、O (7 . 0 g , 3 0 m m o l , 7 4 . 4 %) を固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 1 H).

【 0 1 9 9 】

トルエン (1 5 0 m L) 中の O (5 . 0 g , 2 1 m m o l) に、触媒量の CuBr を室温、N₂ 雰囲気下で添加した。反応混合物を 0 °C まで冷却した。その後、イソプロピルマグネシウムブロミド (5 3 . 6 m L , 5 0 m m o l , ジエチルエーテル中 1 M) を反応混合物に滴下添加し、さらに 0 °C で 3 0 分攪拌を続けた。反応混合物を冷水で急冷させ、セライトを通し濾過した。濾液を酢酸エチル (3 × 5 0 m L) を用いて抽出した。混合有機抽出物を塩水を用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を 2 % EtOAc / ヘキサンを用いて溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、P (4 . 0 g , 1 4 . 4 m m o l , 6 7 . 4 %) を固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.18-8.12 (m, 2 H), 8.06-8.03 (m, 2 H), 7.84 (dd, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.36-4.31 (m, 1 H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6 H). MS (ESI): m/z 279 [M+H]⁺.

【 0 2 0 0 】

1, 4 - ジオキサン (2 0 m L) 中の P (1 . 0 g , 3 . 5 m m o l)、Pd (d p p f) Cl₂ (0 . 1 3 g , 1 m m o l)、及び 4 - フルオロフェニルボロン酸 (0 . 5 g , 3 . 5 m m o l) を Ar を用いて 2 0 分清浄化し、反応混合物を 9 0 °C で 4 時間攪拌した。反応物を真空中で蒸発させ、得られた粗物質を 5 % EtOAc / ヘキサンを用いて溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、Q (0 . 9 g , 3 . 0 m m o l , 8 5 . 7 %) を固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.99-7.97 (m, 2 H), 7.71-7.68 (m, 2 H), 7.22-7.17 (m, 2 H), 4.43-4.37 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 6 H). MS (ESI): m/z 294 [M+H]⁺.

【 0 2 0 1 】

MeOH (1 0 m L) 中の Q (0 . 9 g , 3 m m o l) の攪拌溶液に、NaBH₄ (0 . 2 3 g , 6 m m o l) を 0 °C の不活性雰囲気下でゆっくりと添加した。添加の完了後、反応混合物を室温まで加熱させ、4 時間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣を水で希釈した。水層を EtOAc (2 × 2 5 m L) を用いて抽出した。混合有機層を水、塩水を用いて洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質を、5 % EtOAc / ヘキサンを用いて溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、R (0 . 8 g , 2 . 7 m m o l , 8 8 %) を濃シロップとして得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.18-8.13 (m, 2 H), 7.95-7.91 (m, 2 H), 7.68-7.65 (m, 2 H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.20-7.17 (m, 2 H), 4.82-4.76 (m, 2 H), 2.20-2.16 (m, 1 H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.76 (d, J = 6.5 Hz, 3 H). MS (ESI): m/z 296 [M+H]⁺.

【 0 2 0 2 】

ピリジン (3 m L) 中の R (0 . 1 g , 0 . 3 3 m m o l) の攪拌溶液に p - トシルクロリド (0 . 1 2 g , 0 . 6 7 m m o l) 及び DMAP (2 0 m g , 0 . 1 6 m m o l) を不活性雰囲気下で添加し、得られた混合物をさらに室温で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を冷水を用いて急冷させ、EtOAc (2 × 2 5 m L) を用いて抽出した。混合有機層を CuSO₄ 溶液を用いて洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗化合物を得た。粗物質を、1 0 % EtOAc / ヘキサンを用いて溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、S (0 . 0 7 g , 0 . 1 5 m m o l , 4 9 . 3 %) を固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.91-7.89 (m, 2 H), 7.67-7.64 (m, 4 H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.21-7.17 (m, 2 H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 5.37 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 2.40-2.33 (m, 1 H), 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3 H). MS (ESI): m/z 450 [M+H]⁺.

【 0 2 0 3 】

DMF (2 mL) 中の S (0.07 g, 0.16 mmol) に、1, 2, 3 - トリアゾール (0.04 g, 0.66 mmol) 及び K_2CO_3 (0.06 g, 0.5 mmol) を添加し、混合物を 100 で 5 時間攪拌した。反応混合物を冷水を用いて急冷し、水層を EtOAc (2 x 10 mL) を用いて抽出した。混合有機層を水 (10 mL)、塩水 (5 mL) を用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過及び減圧下で溶媒を蒸発させた後、粗物質を 15% EtOAc / ヘキサンを用いて溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 100 - 200 mesh) により精製し、4 (50 mg, 0.14 mmol, 87%) を固体として得た。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.95-7.94 (m, 2 H), 7.69-7.61 (m, 4 H), 7.20 (t, J = 9.0 Hz, 2 H), 5.57 (d, J = 10 Hz, 1 H), 3.04-2.99 (m, 1 H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 6 H). MS (ESI): m/z 347 $[M+H]^+$. HPLC: 94.7%.

10

キラル分取用 HPLC 仕様 (-) - 4

カラム: Chiralpak IC, 250 x 4.6mm, 5u

移動相: A) n-ヘキサン, B) エタノール

無勾配: A: B (90:10)

流量: 1.00 mL/分

旋光性 $[D]$: - 60.9° (c = 0.5 w/v% in MeOH).

HPLC: 99.0%.

【 0 2 0 4 】

20

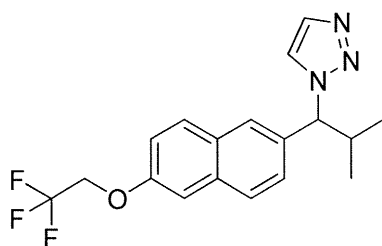
実施例 5 ~ 23 は、基本的に、上記実施例 1 ~ 4 に記載されるように、作製される。

【 0 2 0 5 】

実施例 5

1 - (2 - メチル - 1 - (6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (5)

【 化 9 】



5

30

MS (ESI): m/z 350 $[M+H]^+$. HPLC: 2.69分

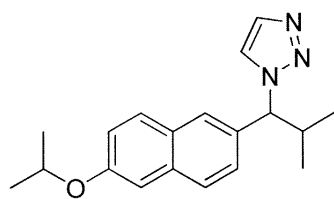
【 0 2 0 6 】

実施例 6

1 - (1 - (6 - イソプロポキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (6)

【 化 10 】

40



6

MS (ESI): m/z 310 $[M+H]^+$. HPLC: 2.79分

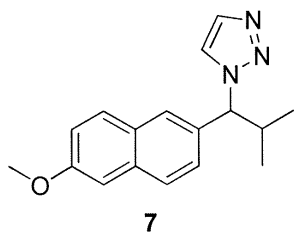
【 0 2 0 7 】

50

実施例 7

1 - (1 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (7)

【化 1 1】



10

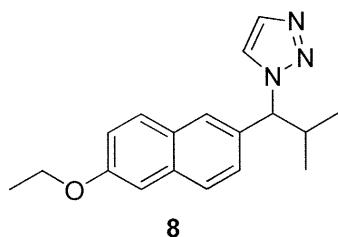
MS (ESI): m/z 282 [M+H]⁺. HPLC: 2.53分

【 0 2 0 8 】

実施例 8

1 - (1 - (6 - エトキシナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (8)

【化 1 2】



20

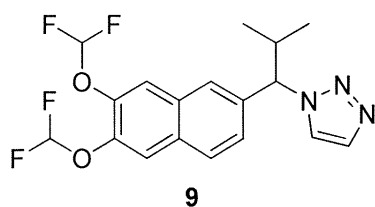
MS (ESI): m/z 296 [M+H]⁺. HPLC: 2.71分

【 0 2 0 9 】

実施例 9

1 - (1 - (6 , 7 - ビス (ジフルオロメトキシ) ナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (9)

【化 1 3】



30

MS (ESI): m/z 384 [M+H]⁺. HPLC: 7.81分

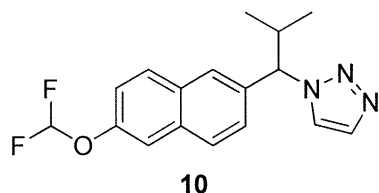
【 0 2 1 0 】

実施例 10

1 - (1 - (6 - (ジフルオロメトキシ) ナフタレン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (10)

40

【化 1 4】



MS (ESI): m/z 318 $[M+H]^+$. HPLC: 2.57分

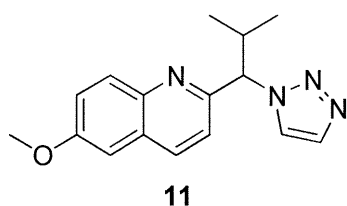
【 0 2 1 1 】

10

実施例 1 1

6 - メトキシ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン (1 1)

【化 1 5】



20

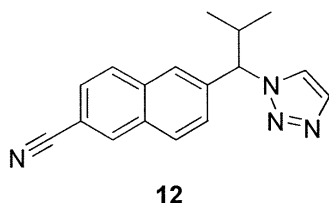
MS (ESI): m/z 283 $[M+H]^+$. HPLC: 2.26分

【 0 2 1 2 】

実施例 1 2

6 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) - 2 - ナフトニトリル (1 2)

【化 1 6】



30

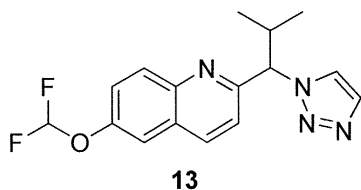
MS (ESI): m/z 277 $[M+H]^+$. HPLC: 8.37分

【 0 2 1 3 】

実施例 1 3

6 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン (1 3)

【化 1 7】



40

MS (ESI): m/z 319 $[M+H]^+$. HPLC: 4.66分

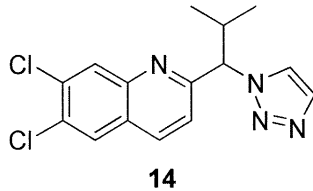
【 0 2 1 4 】

実施例 1 4

6 , 7 - ジクロロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン (1 4)

50

【化 18】



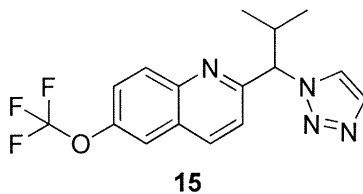
MS (ESI): m/z 322 [M+H]⁺. HPLC: 2.62分

【 0 2 1 5 】

実施例 1 5

2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) - 6 - (トリフルオロメトキシ) キノリン (1 5)

【化 19】



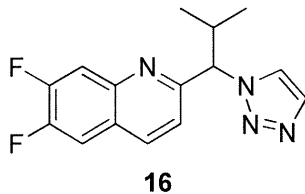
MS (ESI): m/z 337 [M+H]⁺. HPLC: 2.58分

【 0 2 1 6 】

実施例 1 6

6 , 7 - ジフルオロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン (1 6)

【化 20】



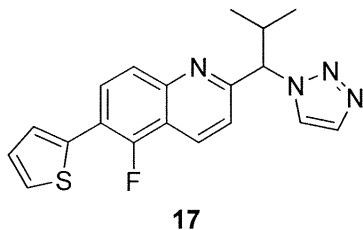
MS (ESI): m/z 289 [M+H]⁺. HPLC: 10.29分

【 0 2 1 7 】

実施例 1 7

5 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) - 6 - (チオフェン - 2 - イル) キノリン (1 7)

【化 21】



MS (ESI): m/z 353 [M+H]⁺. HPLC: 2.93分

【 0 2 1 8 】

実施例 1 8

5 - クロロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)

10

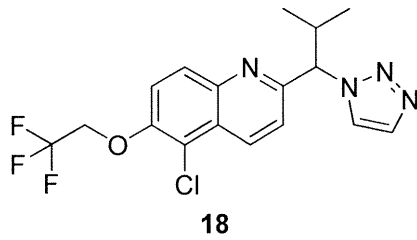
20

30

40

50

プロピル) - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) キノリン (18)
【化22】



10

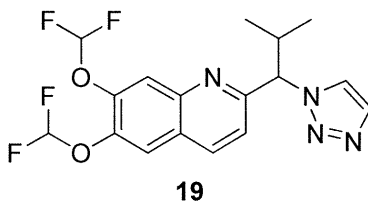
MS (ESI): m/z 386 [M+H]⁺. HPLC: 2.73min.

【0219】

実施例 19

6, 7 - ビス(ジフルオロメトキシ) - 2 - (2 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)プロピル) キノリン (19)

【化23】



20

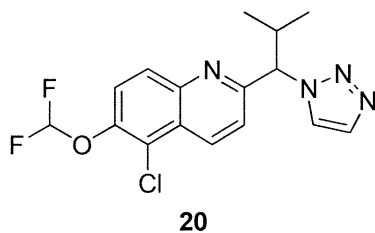
MS (ESI): m/z 385 [M+H]⁺. HPLC: 2.55分

【0220】

実施例 20

5 - クロロ - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - (2 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)プロピル) キノリン (20)

【化24】



30

MS (ESI): m/z 353 [M+H]⁺. HPLC: 2.62分

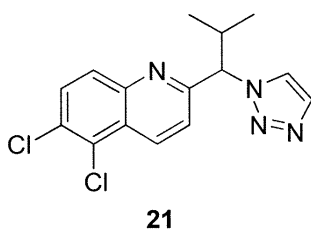
【0221】

実施例 21

5, 6 - ジクロロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)プロピル) キノリン (21)

40

【化25】



MS (ESI): m/z 321 [M+H]⁺. HPLC: 2.88分

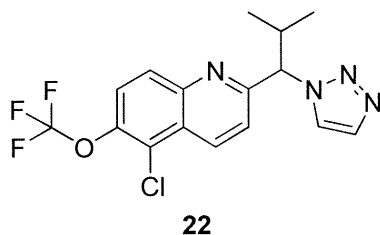
50

【 0 2 2 2 】

実施例 2 2

5 - クロロ - 2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) - 6 - (トリフルオロメトキシ) キノリン (2 2)

【 化 2 6 】



10

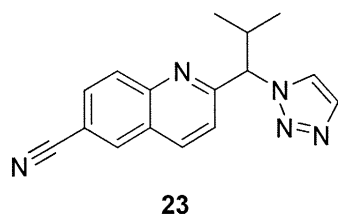
MS (ESI): m/z 371 [M+H]⁺. HPLC: 2.97分

【 0 2 2 3 】

実施例 2 3

2 - (2 - メチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) キノリン - 6 - カルボニトリル (2 3)

【 化 2 7 】



20

MS (ESI): m/z 278 [M+H]⁺. HPLC: 2.25分

【 0 2 2 4 】

実施例 2 4 : 金属酵素活性

A . C Y P 1 7 の 阻 害

C Y P 1 7 活性は、以下の手順に従い、アッセイされた。各試験化合物及び同位酵素阻害剤 (ケトコナゾール) は、D M S O : A C N (5 0 : 5 0 v / v) での段階的な希釈により、2 7 0 0、5 4 0、9 0、1 8、3、0 . 6 及び 0 . 1 μ M の濃度で分けて調製された。個々の試験化合物及び同位酵素阻害剤溶液は、その後、イオン交換水 (5 0 : 9 5 0 v / v) で 2 0 倍に希釈され、1 3 5、2 7、4 . 5、0 . 9、0 . 1 5、0 . 0 3 及び 0 . 0 0 5 μ M の濃度になった。最終反応混合物での試験化合物または阻害剤の混合物に起因する有機溶媒の割合は 1 % である。プールされたラット精巣ミクロソーム懸濁液 (2 0 m g / m L) は、リン酸バッファで希釈され、1 . 2 5 m g / m L の懸濁液を得た。N A D P H の溶液を、2 . 5 X の濃度で、リン酸バッファ中で調整した。基質の保存溶液を D M S O : M e C N (5 0 : 5 0 v / v) で調整し、混合、及びリン酸バッファで希釈し、基質 5 μ M を含有する単一の溶液を得た。最終反応混合物における基質混合物に起因する有機溶媒の割合は、1 % である。基質溶液及びミクロソーム懸濁液を 1 : 1 体積比で組み合わせ、混合し、P C R プレートの反応ウェルに分配した。各濃度の個別の試験化合物または阻害剤溶液を、ウェルに添加し、反復的な吸引 / 分配サイクルにより混合した。アクティブコントロールの場合、ブランク試験化合物希釈液を試験化合物溶液の場所に添加した。反応混合物は、最初の反応物に N A D P H 溶液を添加する前、約 2 分間 3 7 ° で平衡化させ、続いて、反応混合物をピペット混合した。本開示の主題の化合物は、表 1 に示す範囲の I C ₅₀ を呈する。

30

40

【 0 2 2 5 】

実施例 2 5 : 金属酵素の選択性

A . 肝臓シトクロム P 4 5 0 酵素の阻害

50

各試験化合物の溶液は、DMSO : MeCN (50 : 50 v / v) での段階的な希釈により、20000、6000、2000、600、200、及び60 μ Mの濃度で個別に調製された。個別の試験化合物溶液は、その後、DMSO : MeCN : イオン交換水 (5 : 5 : 180 v / v / v) で20倍に希釈され、1000、300、100、30、10、及び3 μ Mの濃度となった。同位酵素阻害剤の混合物 (それぞれ、同位酵素2C9、2C19、及び3A4の特定の阻害剤として、スルファフェナゾール、トラニルシプロミン及びケトコナゾール) を、DMSO : ACN (50 : 50 v / v) による段階的な希釈により、6000、2000、600、200、60、20、6、及び2 μ Mの濃度の各阻害剤を含有して調製した。混合阻害溶液を、その後、DMSO : MeCN : イオン交換水 (5 : 5 : 180 v / v / v) で20倍に希釈し、300、100、30、10、3、10、0.3、及び0.1 μ Mの濃度とした。最終反応混合物での試験化合物または阻害剤混合物に起因する有機溶媒の割合は、2 % v / vであった。

【0226】

プールされたヒト肝臓ミクロソーム懸濁液 (20 mg / mL) を、リン酸バッファで希釈し、5 mg / mL 懸濁液を得た。NADPH溶液を、濃度5 mMで、リン酸バッファ中で調整した。各基質の個別の保存溶液を、DMSO : MeCN (50 : 50 v / v) で調整し、混合し、リン酸バッファで希釈し、実験的にKm濃度を決定された、5倍の基質をそれぞれ含有する単一の溶液を得た。最終反応混合物での基質混合物に起因する有機溶媒の割合は、1 % v / vであった。

【0227】

基質溶液とミクロソーム懸濁液を体積比1 : 1で組み合わせ、混合し、PCRプレートの反応ウェルに分配した。各濃度の個別の試験化合物または混合阻害溶液をウェルに添加し、反復的な吸引 / 分配サイクルにより混合した。アクティブコントロールの場合、ブランクのリン酸バッファ溶液を、試験化合物溶液の場所に添加した。反応混合物を、NADPH溶液を最初の溶液に添加する前に、約2分間、37 °Cで平衡化させ、その後、反応混合物をピペット混合した。NADPHの添加後10分して、反応混合物を、冷アセトニトリルで急冷した。試料を約1分間振盪により混合し、2900 RCFで10分間遠心分離した。上清の一部を陽イオンモードでのエレクトロスプレーイオン化三連四重極質量分析による検出で勾配逆相HPLCで分析した。

【0228】

データを、シグモイド用量反応曲線に合わせ、各試験化合物の阻害性能をそのIC50値で決定した。

【表1】

表1 : 結果

実施例	CYP17 IC50*	CYP2C9*	CYP2C19*	CYP3A4*
1	0.050	6.5	8.4	11
2	0.48	2.9	4.4	>60
3	0.030	3.2	5.0	19
4	0.042	24	31	84
ケトコナゾール	0.40	40	19	0.15

*CYP IC50 値は、 μ Mで表わす。

【0229】

参照による引用

全ての文献 (刊行物、特許出願、特許公開公報、及び係属中の特許出願を含む) は、本出願の全体に渡り引用され、その全体が明らかに、参照により、本明細書に組み込まれる。

【0230】

等価物

当業者であれば、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態における多くの等価物を認識する、または日常的な実験のみを使用することで確認することができるであろう。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲に含まれていることとする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	13/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	5/24	(2006.01)	A 6 1 P	5/24	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/4192	(2006.01)	A 6 1 K	31/4192	
A 6 1 P	17/10	(2006.01)	A 6 1 P	17/10	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 0 1 N	43/653	(2006.01)	A 0 1 N	43/653	B
A 0 1 N	43/90	(2006.01)	A 0 1 N	43/90	1 0 2
A 0 1 P	3/00	(2006.01)	A 0 1 P	3/00	

(72)発明者 ショットジンガー，ロバート，ジェー．

アメリカ合衆国，ノースカロライナ州 27613，ローリー，7000 ポトマク コート

(72)発明者 ラファティ，ステイーヴン，ウィリアム

アメリカ合衆国，ノースカロライナ州 27713，ダーラム，7321 アブロン ドライブ

審査官 吉森 晃

(56)参考文献 特表2007-523866(JP,A)

国際公開第2009/148291(WO,A1)

国際公開第2009/148290(WO,A1)

米国特許出願公開第2010/0311789(US,A1)

米国特許第04227004(US,A)

特表平09-511523(JP,A)

特表2009-545567(JP,A)

特表2008-508307(JP,A)

国際公開第2009/105140(WO,A1)

米国特許出願公開第2006/0142298(US,A1)

米国特許第05994335(US,A)

DATABASE REGISTRY [Online]: Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, USA. Retrieved from STN, Registry No.1026064-74-3 (Entered STN: 06 JUN 2008)

DATABASE REGISTRY [Online]: Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, USA. Retrieved from STN, Registry No.1027953-91-8 (Entered STN: 13 JUN 2008)

DATABASE REGISTRY [Online]: Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, USA. Retrieved from STN, Registry No.1026453-92-8 (Entered STN: 08 JUN 2008)

DATABASE REGISTRY [Online]: Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, USA. Retrieved from STN, Registry No.1025928-75-9 (Entered STN: 06 JUN 2008)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)