

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5937073号
(P5937073)

(45) 発行日 平成28年6月22日(2016.6.22)

(24) 登録日 平成28年5月20日(2016.5.20)

(51) Int.Cl.		F I			
C O 7 F	9/24	(2006.01)	C O 7 F	9/24	G
C O 7 F	9/6561	(2006.01)	C O 7 F	9/6561	Z
C O 7 H	19/10	(2006.01)	C O 7 H	19/10	
C O 7 B	53/00	(2006.01)	C O 7 B	53/00	C
C O 7 B	57/00	(2006.01)	C O 7 B	57/00	3 9 0

請求項の数 33 (全 80 頁)

(21) 出願番号	特願2013-520821 (P2013-520821)	(73) 特許権者	501345390
(86) (22) 出願日	平成23年7月19日(2011.7.19)		ギリード・サイエンシズ・インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2013-537527 (P2013-537527A)		アメリカ合衆国カリフォルニア州94404, フォスター・シティ, レークサイド・ドライブ 333
(43) 公表日	平成25年10月3日(2013.10.3)	(74) 代理人	100140109
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/044581		弁理士 小野 新次郎
(87) 国際公開番号	W02012/012465	(74) 代理人	100075270
(87) 国際公開日	平成24年1月26日(2012.1.26)		弁理士 小林 泰
審査請求日	平成26年3月31日(2014.3.31)	(74) 代理人	100096013
(31) 優先権主張番号	61/365, 621		弁理士 富田 博行
(32) 優先日	平成22年7月19日(2010.7.19)	(74) 代理人	100092967
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 星野 修

最終頁に続く

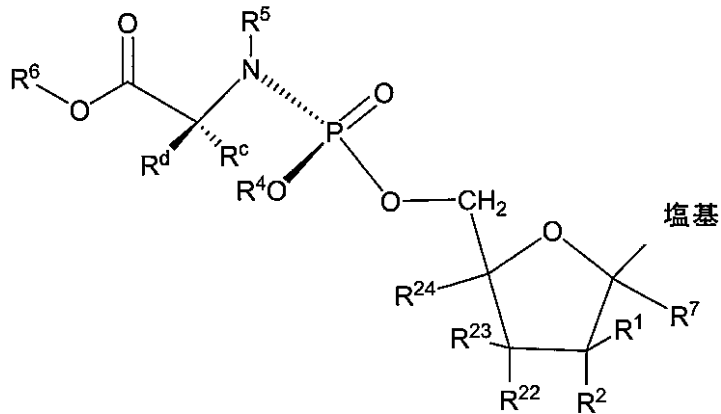
(54) 【発明の名称】 ジアステレオマーとして純粋なホスホルアミデートプロドラッグの調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

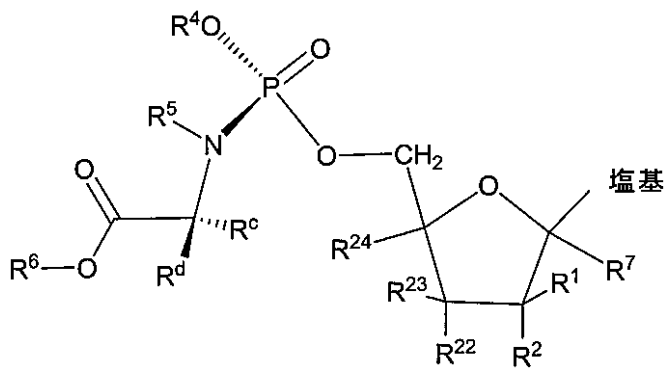
式 I a 又は I b

【化1】



式 Ia

10



式 Ib

20

の化合物又は薬学上許容可能なその塩又は酸を調製する方法であって、

式中、

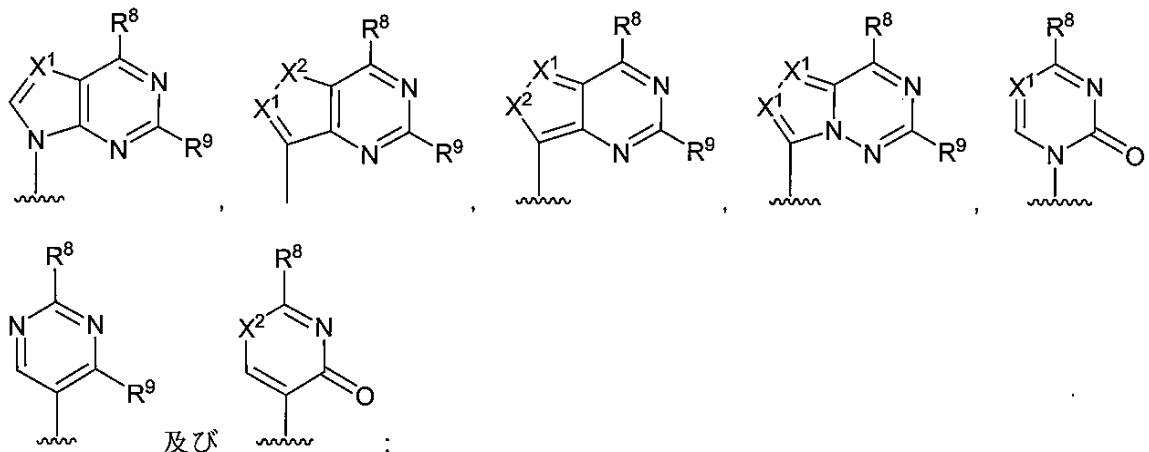
R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^{22} 、 R^{23} 又は R^{24} はそれぞれ独立してH、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $OC(O)OR^{11}$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、ハロゲン、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) カルボシクリル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル若しくはアリール (C_1-C_8) アルキルであり；

30

又は隣接する炭素原子上の R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^{22} 、 R^{23} 又は R^{24} の任意の2つは一緒になって $-O(CO)O-$ 若しくは $-O(CR^{11}R^{12})O-$ であり、又はそれらが連結する環炭素原子と一緒に二重結合を形成し；

各塩基は、塩基がウラシルではないという条件で、以下

【化2】



10

から成る群から選択され、
式中、

X^1 はそれぞれ独立してN又は CR^{10} であり；

X^2 はそれぞれ独立して NR^{11} 、O又は $S(O)_n$ であり；

R^8 はそれぞれ独立してハロゲン、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、NO、 NO_2 、CHO、CN、 $-CH(=NR^{11})$ 、 $-CH=$ 20
 $NNHR^{11}$ 、 $-CH=N(OR^{11})$ 、 $-CH(OR^{11})_2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、 (C_6-C_{20}) アリール、 (C_2-C_{20}) ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(=O)(C_1-C_8)$ アルキル、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ アルキル、アリー

ール (C_1-C_8) アルキル、 OR^{11} 又は SR^{11} であり；

n はそれぞれ独立して0、1又は2であり；

R^9 又は R^{10} はそれぞれ独立してH、ハロゲン、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、NO、 NO_2 、CHO、CN、 $-CH(=NR^{11})$ 、 $-CH=$ 30
 $NHNR^{11}$ 、 $-CH=N(OR^{11})$ 、 $-CH(OR^{11})_2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 R^{11} 、 OR^{11} 又は SR^{11} であり；

R^{11} 又は R^{12} はそれぞれ独立してH、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_3-C_8) カルボシクリル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、アリール (C_1-C_8) アルキル、ヘテロシクリル (C_1-C_8) アルキル、 (C_6-C_{20}) アリール、 (C_2-C_{20}) ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(=O)(C_1-C_8)$ アルキル、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ アルキル、又は 40
 R^{11} 及び R^{12} はそれらが双方共連結する窒素と一緒に3~7員環の複素環を形成し、その際、前記複素環の炭素原子のいずれか1つが任意で $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 又は $-NR^a-$ によって置換され；

式中、各 R^c 、 R^d 、 R^1 、 R^2 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 又は R^{12} の (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_3-C_8) カルボシクリル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、アリール (C_1-C_8) アルキル、ヘテロシクリル (C_1-C_8) アルキル、 (C_6-C_{20}) アリール、 (C_2-C_{20}) ヘテロシクリル又はヘテロアリールはそれぞれ独立して1以上のハロ、ヒドロキシ、CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 NO_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 又は R^a によって 50

任意で置換され；

R^a 、 R^4 又は R^6 はそれぞれ独立して ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

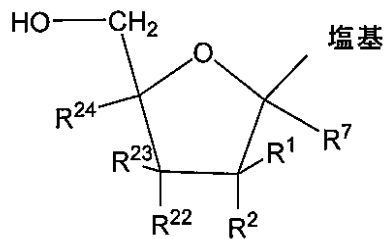
R^c 又は R^d はそれぞれ独立して、 R^c 及び R^d が同一ではないという条件で、H、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^5 はそれぞれ独立して、H、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、

前記方法は、

(a) 式 I I :

【化 3】

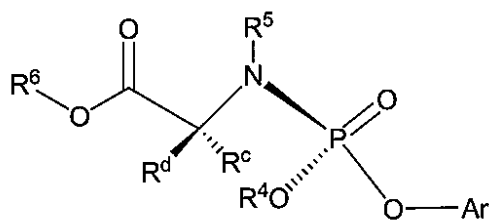


式 II

の化合物を提供することと

(b) 式 I I の化合物を式 I I I a :

【化 4】



式 IIIa

と塩基で処理し、それによって式 I a の化合物を形成すること、又は

(c) 式 I I の化合物を式 I I I b :

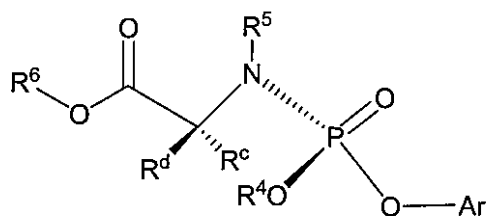
10

20

30

40

【化5】



式 IIIb

の化合物と塩基で処理し、それによって式 I b の化合物を形成することを含み、

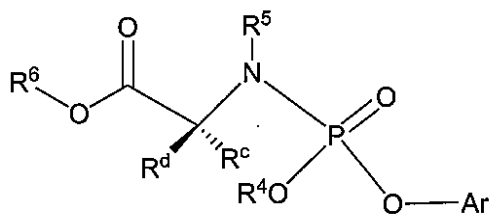
式中、Ar は (C₆ - C₂₀) アリール又はヘテロアリールであり、前記 (C₆ - C₂₀) アリール又はヘテロアリールは、1 以上のハロゲン、NO₂ 又は (C₁ - C₈) ハロアルキルによって置換され、Ar は R⁴ とは異なるという条件で、任意で 1 以上の CN、N₃、N(R^a)₂、C(O)N(R^a)₂、OC(O)N(R^a)₂、C(O)OR^a、OC(O)OR^a、C(O)R^a、OC(O)R^a、S(O)_nR^a、S(O)₂N(R^a)₂、OR^a 又は R^a によって置換され、

さらに、式 III a 又は式 III b の化合物を調製する方法を含み、

前記方法が、

(d) 式 V I I I

【化6】



式 VIII

のジアステロオマー化合物を提供することと、

(e) 好適な溶媒に式 V I I I の化合物を溶解し、C₅ - C₈ 炭化水素又は C₅ - C₈ 環状炭化水素の添加によって結晶化を誘導し、それによって式 III a 又は式 III b の純粋なジアステロオマーを形成することを含み、

ここで、該好適な溶媒は、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジ-t-ブチルエーテル、メチル t-ブチルエーテル、C₁ - C₆ ハロゲン化アルカン、C₅ - C₈ 炭化水素、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、ジオキサン、又はその混合物からなる群から選ばれる、前記方法。

【請求項2】

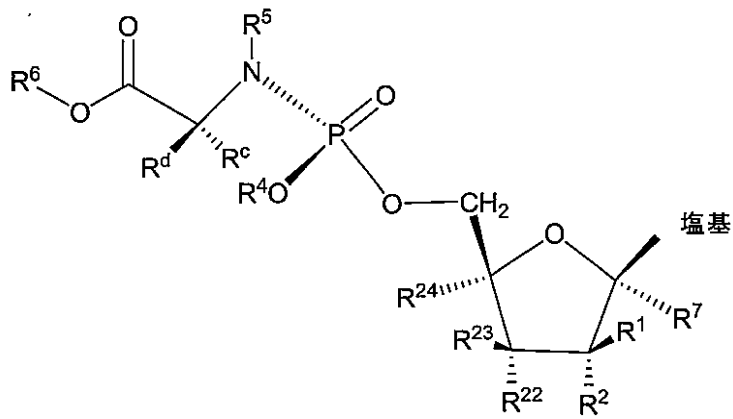
式 I a が式 I V a であり、式 I b が式 I V b であり、式 I I が式 V である

10

20

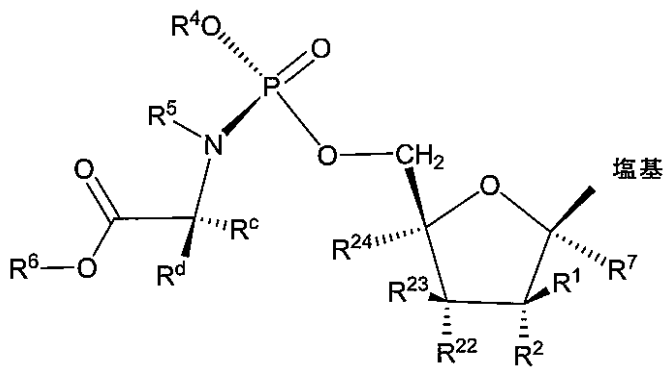
30

【化 7】



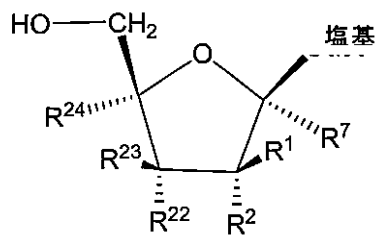
10

式 IVa



20

式 IVb



30

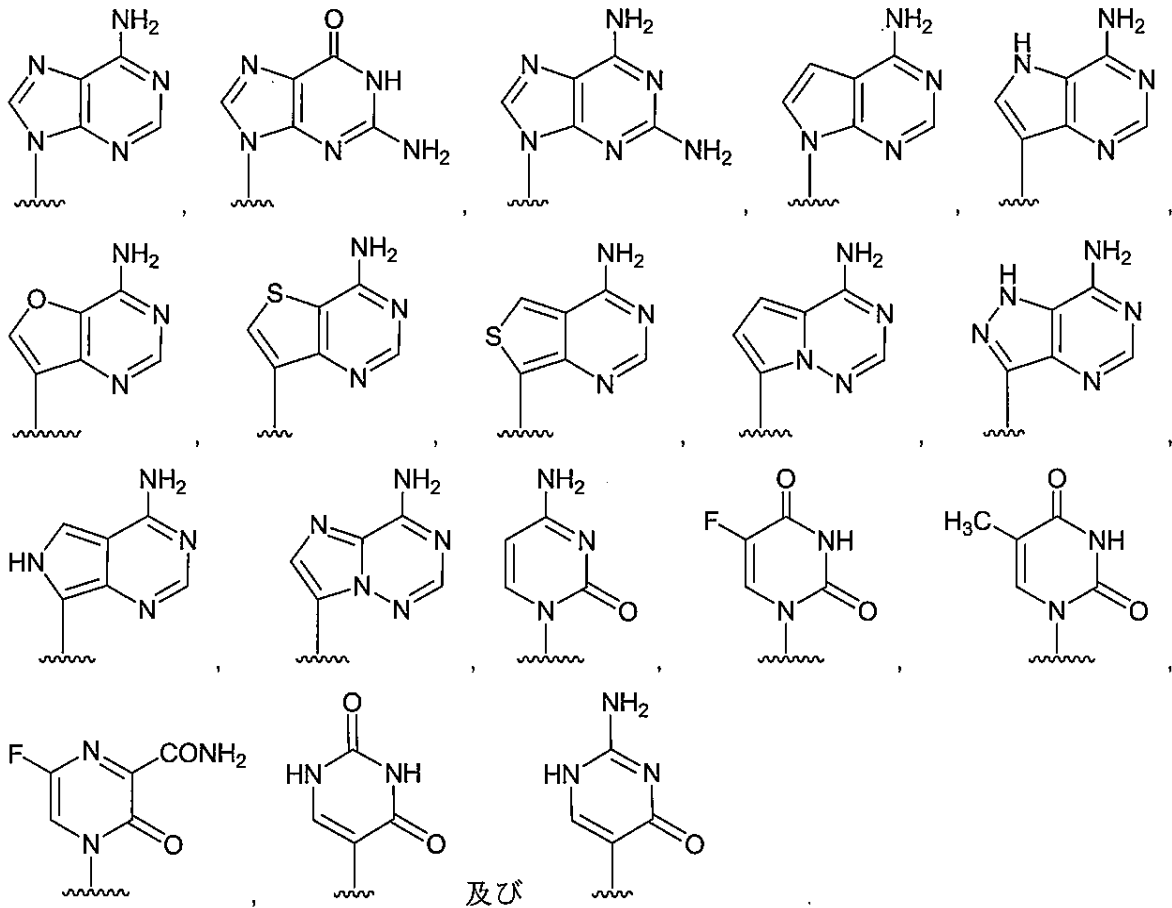
式 V

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

塩基が、

【化 8】



10

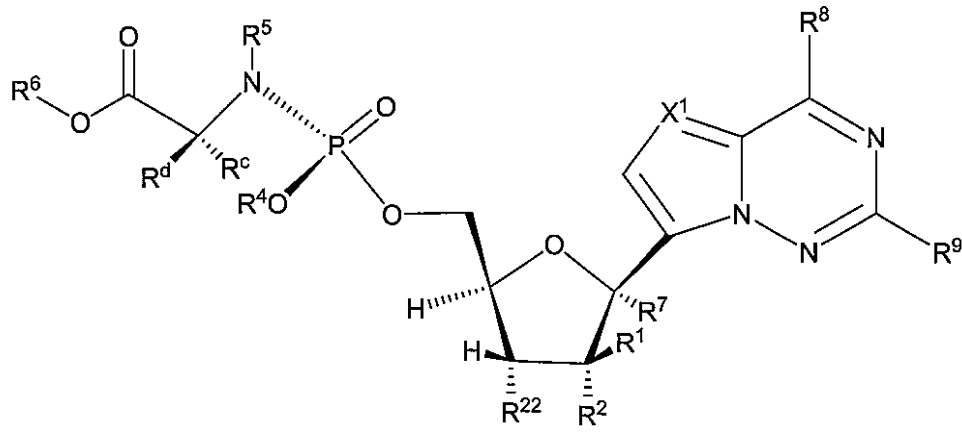
20

から成る群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

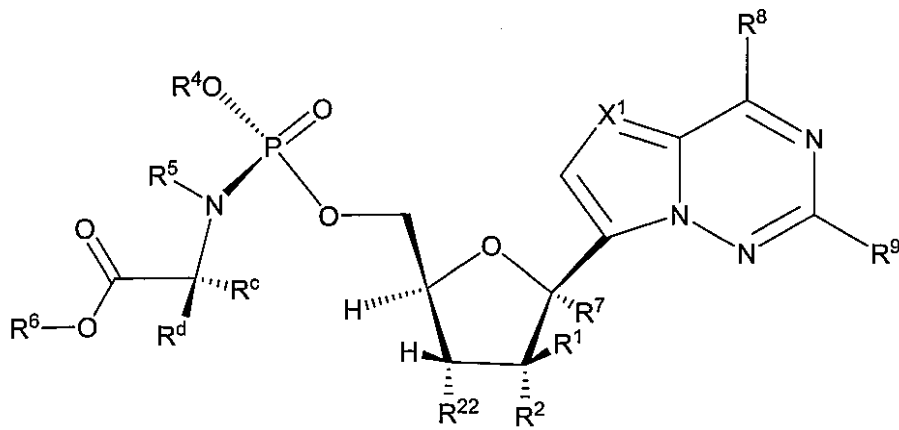
式 I a が式 V I a であり、式 I b が V I b であり、式 I I が式 V I I である

【化 9】



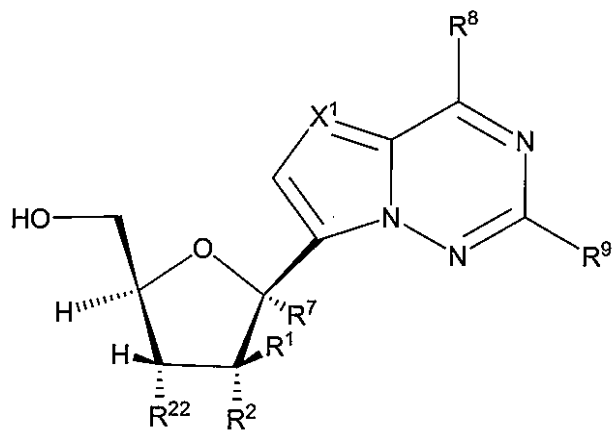
10

式 VIa



20

式 VIb



30

式 VII

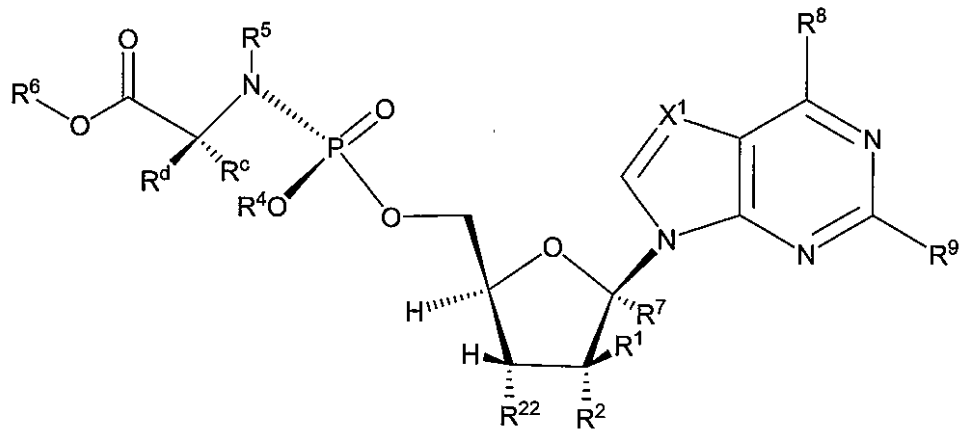
請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 5】

式 I a が式 X I a であり、式 I b が式 X I b であり、式 I I が式 X I I であり、

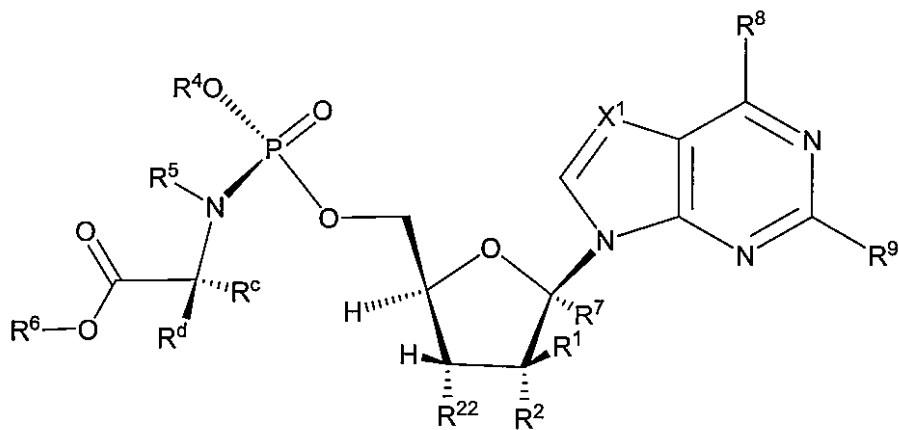
40

【化10】



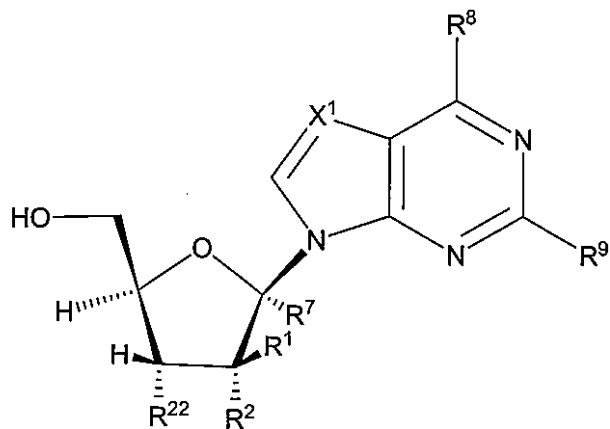
式 XIa

10



式 XIb

20



式 XII

30

式中、

R^1 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキル、任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルケニル又は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルキニルであり；

R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン又は OR^{11} であり；

R^5 はそれぞれHであり；及び

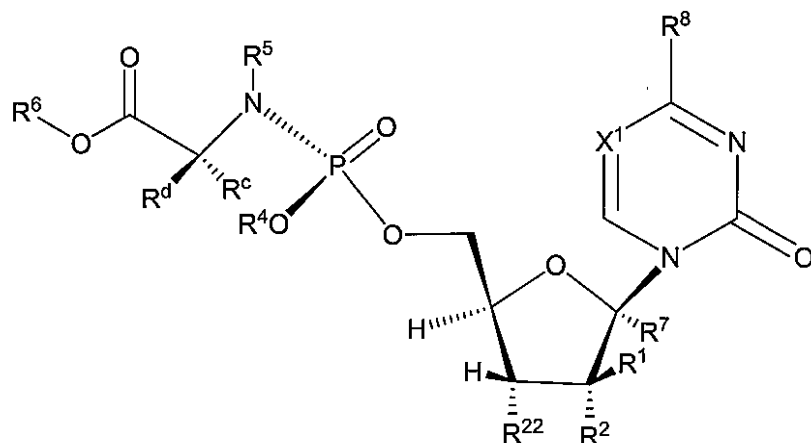
R^{22} はそれぞれ OR^{11} である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 6】

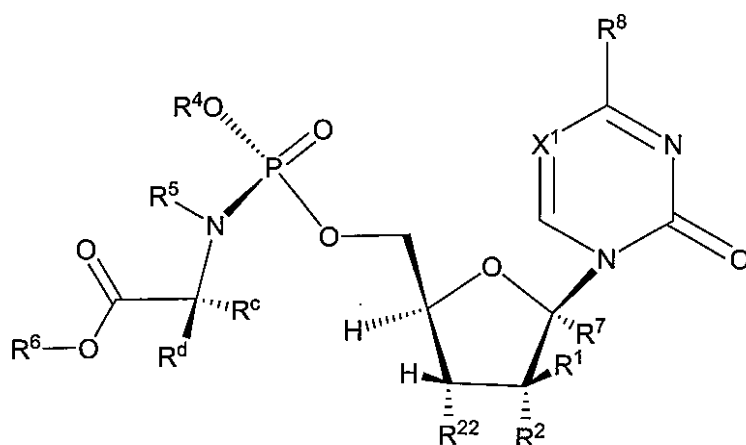
50

式 I a が式 X I I I a であり、式 I b が式 X I I I b であり、式 I I が式 X I V であり、

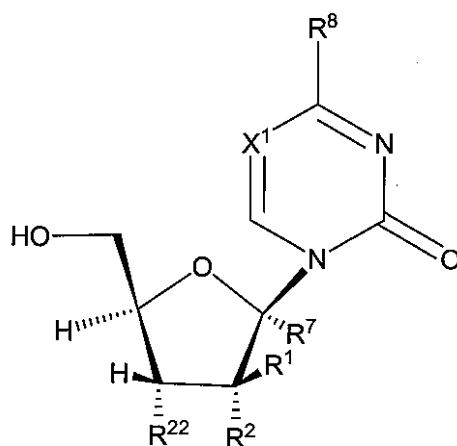
【化 1 1】



式 XIIIa



式 XIIIb



式 XIV

式中、

R^1 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキル、任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルケニル又は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルキニルであり；

R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン又は OR^{11} であり；

10

20

30

40

50

R^5 はそれぞれ H であり ; 及び

R^{22} はそれぞれ OR^{11} である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 7】

R^1 が、H、ハロゲン、任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキル、任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルケニル又は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルキニルである請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

R^1 が、H、 CH_3 又は F である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

R^5 、 R^{23} 及び R^{24} がそれぞれ H である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。 10

【請求項 10】

R^c 又は R^d の一方が H であり、 R^c 又は R^d の他方が任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

R^6 が、任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

R^8 が、 $NR^{11}R^{12}$ 又は OR^{11} である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。 20

【請求項 13】

R^9 が、H 又は $NR^{11}R^{12}$ である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

R^8 又は R^9 が OR^{11} 又は $NR^{11}R^{12}$ であり、そのとき、前記 OR^{11} 又は $NR^{11}R^{12}$ の R^{11} 及び R^{12} がそれぞれ H である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

R^8 が NH_2 であり、 R^9 が H である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

R^4 が、任意で置換された ($C_6 - C_{20}$) アリールである、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。 30

【請求項 17】

式 V I I I の化合物をエーテル溶媒に溶解し、 $C_5 - C_8$ 炭化水素の添加によって結晶化を誘導する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

式 V I I I の化合物をジエチルエーテル又はメチル t - ブチルエーテルに溶解し、ヘキサンの添加によって結晶化を誘導する、請求項 1 又は 17 に記載の方法。

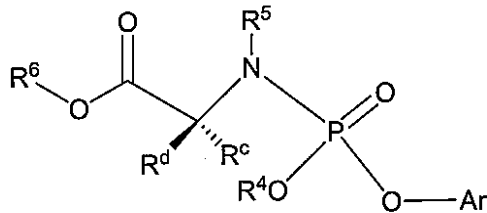
【請求項 19】

式 V I I I の化合物をジエチルエーテルに溶解し、ヘキサンの添加によって結晶化を誘導する、請求項 1、17、及び 18 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

【請求項 20】

さらに、式 V I I I

【化12】



式 VIII

の化合物を調製する方法を含み、
式中、

R^a 、 R^4 又は R^6 はそれぞれ独立して ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^c 又は R^d はそれぞれ独立して R^c 及び R^d が同一ではないという条件で、H、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^5 はそれぞれ独立して H、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

その際、 R^c 、 R^d 、 R^4 、 R^5 又は R^6 の ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それぞれ独立して任意で1以上のハロ、ヒドロキシ、CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $S(O)_n R^a$ 、 $S(O)_2 N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2 NH(R^a)$ 、 $S(O)_2 NH_2$ 、 OR^a 又は R^a によって置換され；及び

Ar はそれぞれ ($C_6 - C_{20}$) アリール又はヘテロアリールであり、前記 ($C_6 - C_{20}$) アリール又はヘテロアリールは、1以上のハロゲン、 NO_2 又は ($C_1 - C_8$) ハロアルキルで置換され、任意で、 Ar が R^4 とは異なるという条件にて1以上のCN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_n R^a$ 、 $S(O)_2 N(R^a)_2$ 、 OR^a 又は R^a によって置換され；

前記方法が、

(f) 式IX又はその塩のキラルに純粋なアミノ酸エステルを提供することと

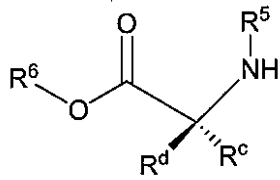
10

20

30

40

【化13】

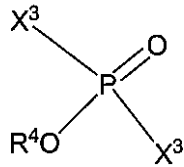


式 IX

(g) 塩基の存在下で式IXの化合物を式Xの化合物で処理すること

10

【化14】



式 X

(式中、X³はそれぞれハロゲンである)

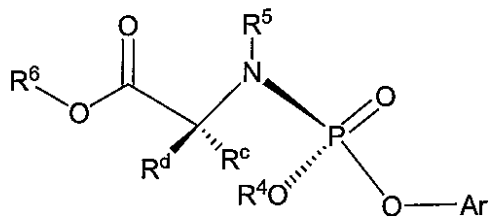
20

(h) 得られた混合物をArOHで処理し、それによって式VIIの化合物を形成することを含む、請求項1~19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項21】

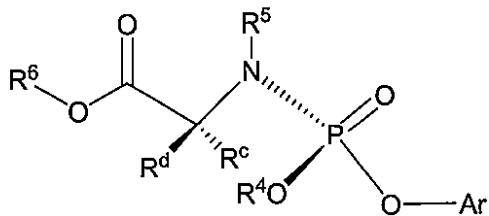
式IIIa又は式IIIb

【化15】



式 IIIa

30



式 IIIb

40

の化合物又はその塩を調製する方法であって、

式中、

R^a、R⁴又はR⁶はそれぞれ独立して(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、(C₃-C₈)カルボシクリル、(C₄-C₈)カルボシクリルアルキル、アリール(C₁-C₈)アルキル、ヘテロシクリル(C₁-C₈)アルキル、(C₆-C₂₀)アリール、(C₂-C₂₀)ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^c又はR^dはそれぞれ独立してR^c及びR^dが同一ではないという条件で、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、(C₃-

50

C_8)カルボシクリル、($C_4 - C_8$)カルボシクリルアルキル、アリール($C_1 - C_8$)アルキル、ヘテロシクリル($C_1 - C_8$)アルキル、($C_6 - C_{20}$)アリール、($C_2 - C_{20}$)ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^5 はそれぞれ独立してH、($C_1 - C_8$)アルキル、($C_2 - C_8$)アルケニル、($C_2 - C_8$)アルキニル、($C_3 - C_8$)カルボシクリル、($C_4 - C_8$)カルボシクリルアルキル、アリール($C_1 - C_8$)アルキル、ヘテロシクリル($C_1 - C_8$)アルキル、($C_6 - C_{20}$)アリール、($C_2 - C_{20}$)ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

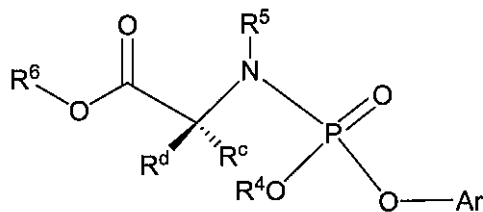
その際、 R^c 、 R^d 、 R^4 、 R^5 又は R^6 の($C_1 - C_8$)アルキル、($C_2 - C_8$)アルケニル、($C_2 - C_8$)アルキニル、($C_3 - C_8$)カルボシクリル、($C_4 - C_8$)カルボシクリルアルキル、アリール($C_1 - C_8$)アルキル、ヘテロシクリル($C_1 - C_8$)アルキル、($C_6 - C_{20}$)アリール、($C_2 - C_{20}$)ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それぞれ独立して任意で1以上のハロ、ヒドロキシ、CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 又は R^a によって置換され；

Ar はそれぞれ($C_6 - C_{20}$)アリール又はヘテロアリールであり、前記($C_6 - C_{20}$)アリール又はヘテロアリールは、1以上のハロゲン、 NO_2 又は($C_1 - C_8$)ハロアルキルで置換され、任意で、 Ar が R^4 とは異なるという条件にて1以上のCN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 OR^a 又は R^a によって置換され；

前記方法が、

(d)式VII I

【化16】



式VIII

のジアステレオマー化合物を提供することと、

(e)好適な溶媒に式VII Iの化合物を溶解し、 $C_5 - C_8$ 炭化水素又は $C_5 - C_8$ 環状炭化水素の添加によって結晶化を誘導し、それによって式II I a又は式II I bの純粋なジアステレオマーを形成し、

ここで、該好適な溶媒は、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジ-t-ブチルエーテル、メチルt-ブチルエーテル、 $C_1 - C_6$ ハロゲン化アルカン、 $C_5 - C_8$ 炭化水素、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、ジオキサン、又はその混合物からなる群から選ばれる

ことを含む前記方法。

【請求項22】

式VII Iの化合物をエーテル溶媒に溶解し、 $C_5 - C_8$ 炭化水素の添加によって結晶化を誘導する、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

式VII Iの化合物をジエチルエーテル又はメチルt-ブチルエーテルに溶解し、ヘキサンの添加によって結晶化を誘導する、請求項21又は22に記載の方法。

【請求項24】

10

20

30

40

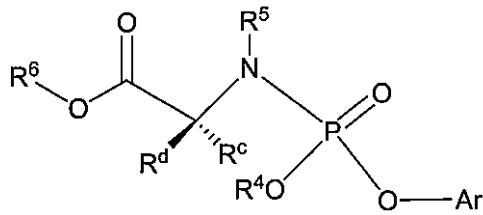
50

式VIIIIの化合物をジエチルエーテルに溶解し、ヘキサンの添加によって結晶化を誘導する、請求項21～23のいずれか1項に記載の方法。

【請求項25】

さらに、式VIIII

【化17】



式VIII

10

の化合物又はその塩を調製する方法を含み、

式中、

R^a 、 R^4 又は R^6 はそれぞれ独立して ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

20

R^c 又は R^d はそれぞれ独立して R^c 及び R^d が同一ではないという条件で、H、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^5 はそれぞれ独立してH、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

30

その際、 R^c 、 R^d 、 R^4 、 R^5 又は R^6 の ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それぞれ独立して任意で1以上のハロ、ヒドロキシ、CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $S(O)_n R^a$ 、 $S(O)_2 N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2 NH(R^a)$ 、 $S(O)_2 NH_2$ 、 OR^a 又は R^a によって置換され；

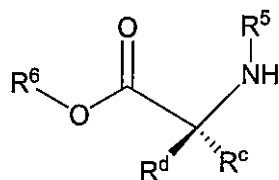
Ar はそれぞれ ($C_6 - C_{20}$) アリール又はヘテロアリールであり、前記 ($C_6 - C_{20}$) アリール又はヘテロアリールは、1以上のハロゲン、 NO_2 又は ($C_1 - C_8$) ハロアルキルで置換され、任意で、 Ar が R^4 とは異なるという条件にて1以上のCN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_n R^a$ 、 $S(O)_2 N(R^a)_2$ 、 OR^a 又は R^a によって置換され；

40

前記方法が、

(f) 式IX又はその塩のキラルに純粋なアミノ酸エステルを提供することと

【化 1 8】

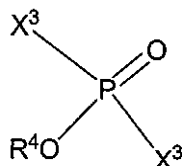


式 IX

(g) 塩基の存在下で式 IX の化合物を式 X の化合物で処理すること

【化 1 9】

10



式 X

(式中、 X^3 はそれぞれハロゲンである)

(h) 得られた混合物を ArOH で処理し、それによって式 VII I の化合物を形成することを含む、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 2 6】

 R^5 が H であり、 R^c 又は R^d の一方が H である、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 7】

 R^6 が、任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルであり、 R^4 が、任意で置換された ($C_6 - C_{20}$) アリールである、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 8】

 R^4 が、任意で置換されたフェニルである、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 9】

30

 R^c 又は R^d の一方が H であり、 R^c 又は R^d の他方が CH_3 である、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 0】

Ar が任意で置換されたパラ - ニトロフェニルである、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 1】

 R^c 及び R^d に直接連結される炭素におけるキラリティが S である、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 2】

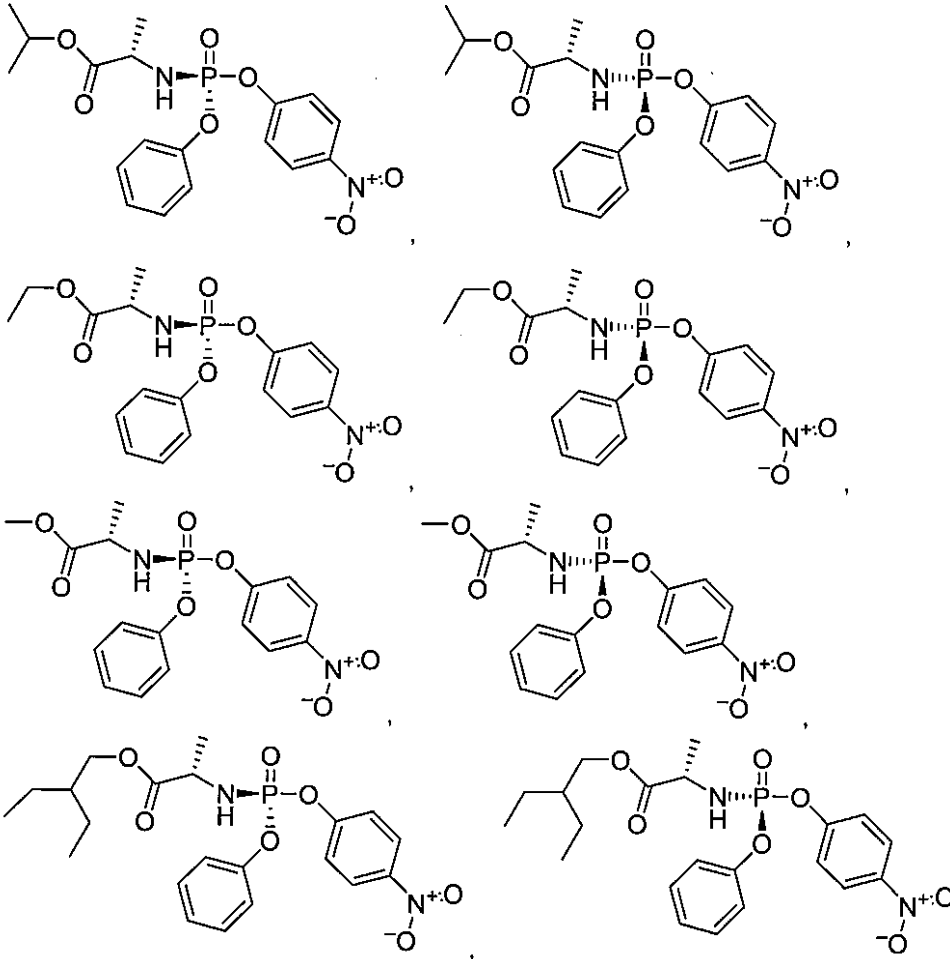
 R^c 及び R^d に直接連結される炭素におけるキラリティが R である、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 3 3】

化合物が、

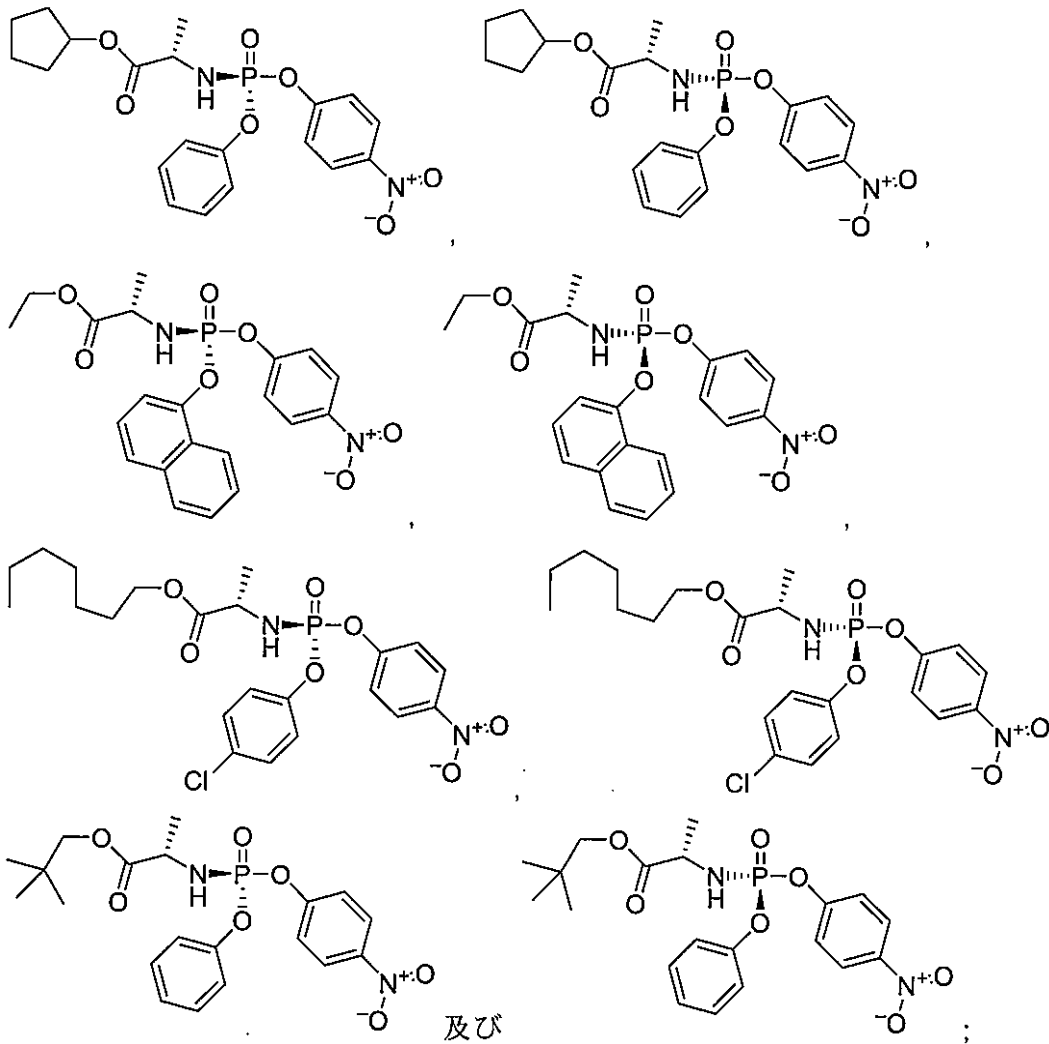
【化 20 - 1】



10

20

【化 20 - 2】



又はその塩から成る群から選択される請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般に、抗ウイルス活性を持つ化合物、最も詳しくは C 型肝炎ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの阻害剤のプロドラッグを調製する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

C 型肝炎ウイルス (HCV) は世界中の慢性肝疾患の主な原因であり (Boyer, N. et al. J Hepatol. 32:98-112, 2000)、肝線維症、肝硬変及び肝細胞癌をもたらす (Calle, P., Gastroenterology Clin. Biol. 2009, 33, 958)。現在の抗ウイルス研究の重要な焦点は、ヒトにおける慢性 HCV 感染の改善された治療方法の開発に向けられている (Di Besceglie, A.M. and Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463)。多数の HCV 治療は、Bymockら、Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2;79-95(2000)によって概説されている。

【0003】

現在、主として 2 つの抗ウイルス化合物、ヌクレオシド類似体であるリバビリンとインターフェロン - (IFN) があり、ヒトにおける慢性 HCV 感染の治療に使用されてい

40

50

る。リバビリン単独ではウイルスRNAのレベルを下げるには十分でなく、有意な毒性を有し、貧血を誘発することが知られている。IFNとリバビリンの併用は慢性肝炎の管理に有効であると報告されている (Scott, L. J., et al. *Drugs* 2002, 62, 507-556) が、この治療を受けた患者の半分未満が持続的な利益を示すにすぎない。C型感染ウイルスを治療するためのヌクレオシド類似体の使用を開示しているその他に特許出願には、国際公開第01/32153号、国際公開第01/60315号、国際公開第02/057425号、国際公開第02/057287号、国際公開第02/032920号、国際公開第02/18404号、国際公開第04/046331号、国際公開第2008/089105号及び国際公開第2008/141079号が挙げられるが、HCV感染のための追加の治療は未だ患者にとって利用可能になってはいない。従って、HCV耐性の進展に対する高い活性、改善された経口での生体利用効率、大きな有効性、小さな望ましくない副作用及び生体内での長い有効な半減期を持つ改善された抗ウイルス及び薬物動態の特性を有する (De Francesco, R. et al. (2003) *Antiviral Research* 58:1-16) 薬剤が緊急に必要とされている。

【0004】

RNA依存性のRNAポリメラーゼ (RdRp) は新規のHCV治療剤の開発について最も良く研究された対象である。NS5Bポリメラーゼは早期のヒト臨床試験における阻害剤のための対象である (Sommadossi, J., WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1)。これらの酵素は、選択的阻害剤を特定するスクリーニングアッセイによって、生化学的及び構造上のレベルで広範に性状分析されている (De Clercq, E. (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297:1-10; De Clercq, E. (2001) *J. Clin. Virol.* 22:73-89)。HCVは研究室では複製せず、細胞に基づくアッセイや前臨床動物方式を開発するのが難しいので、NS5Bのような生化学標的はHCV治療を開発する上で重要である。

【0005】

ヌクレオシドによるウイルス複製の阻害は、RdRpを阻害するヌクレオシドを含めて広範に研究されている (De Clercq, E. (2001) *J. Clin. Virol.* 22:73-89)。一般に、これらヌクレオシドの抗ウイルス活性は、DNAポリメラーゼ及びRNAポリメラーゼの阻害剤として作用する又は伸びているウイルスのDNA鎖若しくはRNA鎖への取り込みの後、鎖ターミネータとして作用するヌクレオシド三リン酸 (NTP) へのヌクレオシドの変換に起因する。しかしながら、多数のNTPは宿主のポリメラーゼに比べてウイルスのポリメラーゼに対する適正な特異性を欠き、その結果、実質的な毒性の原因となる。このことは、さらに高い特異性を達成するヌクレオシドのコア構造を修飾する尽力を導いているが、多数の構造的修飾は同時に細胞におけるNTP産生を危うくしている (Yamanaka, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999: 190-193)。

【0006】

ヌクレオシドのNTPへの乏しい変換は、ヌクレオシドをヌクレオシド5'-リン酸 (NMP) に変換するヌクレオシドキナーゼの不能に起因し得ることが多い。NMPプロドラッグは乏しいヌクレオシドキナーゼ活性を迂回するのに使用されている (Schultz, *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 885)。これらプロドラッグの中で、NMPホスホルアミデートはヌクレオシド単独に比べてNTP化合物の細胞内濃度を高めることが報告されている (McGuigan, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1048-1052)。しかしながら、これらのNMPプロドラッグは、プロドラッグをそれぞれ荷電した分子又はヌクレオシドに切断することができる血液及びその他の生体組織におけるエステラーゼ及びホスホジエステラーゼの基質である。荷電した分子はそのとき標的の臓器又は細胞に対して不透過性であり、ヌクレオシドは細胞内で不十分にリン酸化される。

【0007】

高度に有効で非毒性のNMPプロドラッグの開発は大部分、血中におけるNMPプロドラッグの安定性と、標的の臓器又は細胞に到達し、標的の細胞に吸収される又は積極的に取り込まれ、細胞内で効率的に切断され、その後ウイルスのポリメラーゼを阻害するのに選択的であるNTPに変換されるプロドラッグの能力との両立を必要とする予測できない

10

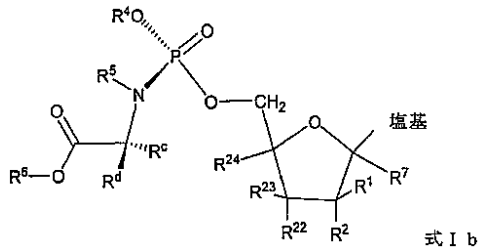
20

30

40

50

【化 2】



式中、

R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^{22} 、 R^{23} 又は R^{24} はそれぞれ独立して H、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $OC(O)OR^{11}$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、八口ゲン、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) カルボシクリル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル若しくはアリール (C_1-C_8) アルキルであり；

又は隣接する炭素原子上の R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^{22} 、 R^{23} 又は R^{24} の任意の 2 つは一緒になって $-O(CO)O-$ 若しくは $-O(CR^{11}R^{12})O-$ であり、又はそれらが連結する環炭素原子と一緒に二重結合を形成し；

各塩基は独立して、炭素原子又は窒素原子を介してフラノース環に連結する天然に存在する又は修飾されたプリン塩基又はピリミジン塩基であり；

各 n は独立して 0、1 又は 2 であり；

R^a 、 R^4 又は R^6 はそれぞれ独立して (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_3-C_8) カルボシクリル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、アリール (C_1-C_8) アルキル、ヘテロシクリル (C_1-C_8) アルキル、 (C_6-C_{20}) アリール、 (C_2-C_{20}) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^c 又は R^d はそれぞれ独立して、 R^c 及び R^d が同一ではないという条件で、H、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_3-C_8) カルボシクリル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、アリール (C_1-C_8) アルキル、ヘテロシクリル (C_1-C_8) アルキル、 (C_6-C_{20}) アリール、 (C_2-C_{20}) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^5 はそれぞれ独立して、H、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_3-C_8) カルボシクリル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、アリール (C_1-C_8) アルキル、ヘテロシクリル (C_1-C_8) アルキル、 (C_6-C_{20}) アリール、 (C_2-C_{20}) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^{11} 又は R^{12} はそれぞれ独立して、H、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_3-C_8) カルボシクリル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、アリール (C_1-C_8) アルキル、ヘテロシクリル (C_1-C_8) アルキル、 (C_6-C_{20}) アリール、 (C_2-C_{20}) ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(=O)(C_1-C_8)$ アルキル、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ アルキルであり、又は R^{11} 及び R^{12} は、それらが双方共結合する窒素と一緒に 3 ~ 7 員環の複素環を形成し、その際、前記複素環の炭素原子 1 つは任意で $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 若しくは $-NR^a-$ によって置換することができ；

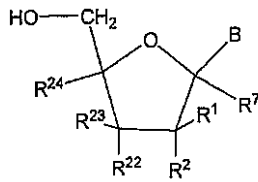
その際、 R^c 、 R^d 、 R^1 、 R^2 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれの (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_3-C_8) カルボシクリル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、アリール (C_1-C_8) アルキル、ヘテロシクリル (C_1-C_8) アルキル、 (C_6-C_{20}) アリール、 (C_2-C_{20}) ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それぞれ独立して任意で、1 以上の八口、ヒドロキシ、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 NH

(R^a)、NH₂、NO₂、C(O)N(R^a)₂、C(O)NH(R^a)、C(O)NH₂、OC(O)N(R^a)₂、OC(O)NH(R^a)、OC(O)NH₂、C(O)OR^a、OC(O)OR^a、C(O)R^a、OC(O)R^a、S(O)_nR^a、S(O)₂N(R^a)₂、S(O)₂NH(R^a)、S(O)₂NH₂、OR^a又はR^aによって置換され；

前記方法は、

(a) 式 I I :

【化 3】

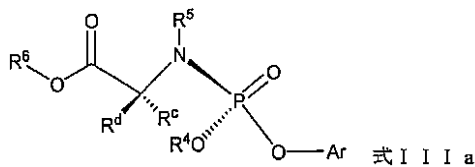


式 I I

の化合物を提供することと

(b) 式 I I の化合物を式 I I I a :

【化 4】

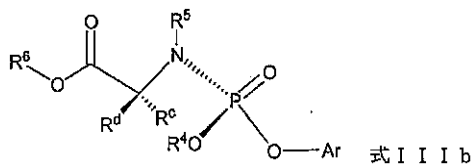


式 I I I a

と塩基で処理し、それによって式 I a の化合物を形成すること、又は

(c) 式 I I の化合物を式 I I I b :

【化 5】



式 I I I b

の化合物と塩基で処理し、それによって式 I b の化合物を形成することを含み、

式中、Ar はそれぞれ、(C₆-C₂₀) アリール又はヘテロアリールであり、Ar は R⁴ とは異なるという条件で、前記 (C₆-C₂₀) アリール又はヘテロアリールは、1 以上のハロゲン、NO₂ 又は (C₁-C₈) によって置換され、任意で 1 以上の CN、N₃、N(R^a)₂、C(O)N(R^a)₂、OC(O)N(R^a)₂、C(O)OR^a、OC(O)OR^a、C(O)R^a、OC(O)R^a、S(O)_nR^a、S(O)₂N(R^a)₂、OR^a 又は R^a によって置換される。別の態様では、塩基はウラシルではない。別の態様では、塩基はシトシンではない。

【0012】

別の態様では、本発明はまた、式 I a 及び式 I b を調製するのに有用である、本明細書で開示される新規の中間体を提供する。

【0013】

他の態様では、本発明の新規中間体の合成、分析、分離、単離、精製、及び性状分析のための方法が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明の特定の実施形態を詳細に参照するが、その例は以下の説明、構造及び式にて説明する。列挙された実施形態と併せて本発明を記載する一方で、それらは本発明をそれら実施形態に限定することを意図しないことが理解されるであろう。それに対して、本発明は、本発明の範囲の中に含まれ得る代替、改変及び同等物をすべて網羅することが意図される。

10

20

30

40

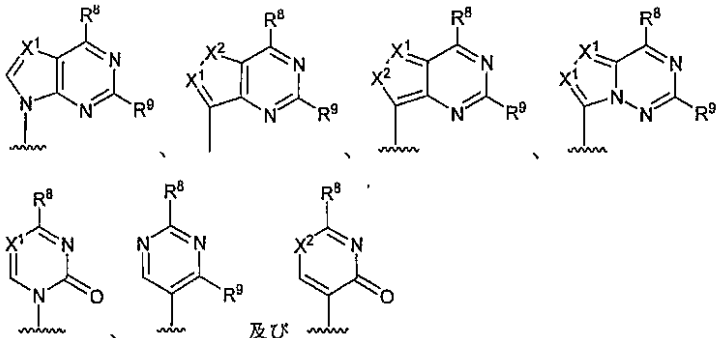
50

式Vの化合物から式IVa又はIVbの化合物を調製する方法の一実施形態では、 R^1 は、H、ハロゲン、任意で置換された(C_1-C_8)アルキル、任意で置換された(C_2-C_8)アルケニル又は任意で置換された(C_2-C_8)アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 はメチルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された(C_2-C_8)アルケニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された(C_2-C_8)アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 はFである。本実施形態の別の態様では、 R^2 はFである。本実施形態の別の態様では、 R^2 は OR^{11} である。本実施形態の別の態様では、 R^2 はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された(C_2-C_8)アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はCNである。本実施形態の別の態様では、 R^5 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 A_r は任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^{23} はHである。本実施形態の別の態様では、 R^{22} は OR^{11} である。本実施形態の別の態様では、 R^{22} はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^{24} は N_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^{24} はHである。本実施形態の別の態様では、塩基は、

10

20

【化7】



30

から成る群から選択され、
式中、

X^1 はそれぞれ独立してN又は CR^{10} であり；

X^2 はそれぞれ独立して NR^{11} 、O又は $S(O)_n$ であり；

R^8 はそれぞれ独立してハロゲン、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、NO、 NO_2 、CHO、CN、 $-CH(=NR^{11})$ 、 $-CH=NNHR^{11}$ 、 $-CH=N(OR^{11})$ 、 $-CH(OR^{11})_2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、(C_1-C_8)アルキル、(C_2-C_8)アルケニル、(C_2-C_8)アルキニル、(C_4-C_8)カルボシクリルアルキル、(C_6-C_{20})アリール、(C_2-C_{20})ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(=O)(C_1-C_8)$ アルキル、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ アルキル、アリール(C_1-C_8)アルキル、 OR^{11} 又は SR^{11} であり；

40

nはそれぞれ独立して0、1又は2であり；

R^9 又は R^{10} はそれぞれ独立してH、ハロゲン、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、NO、 NO_2 、CHO、CN、 $-CH(=NR^{11})$ 、 $-CH=NHNR^{11}$ 、 $-CH=N(OR^{11})$ 、 $-CH(OR^{11})_2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 R^{11} 、 OR^{11} 又は SR^{11} であり；

50

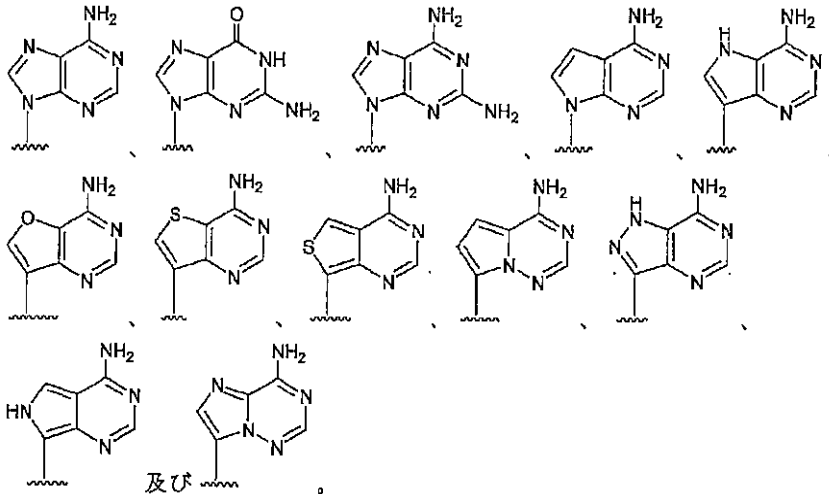
R^{11} 又は R^{12} はそれぞれ独立して H、(C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ - C₈) アルキニル、(C₃ - C₈) カルボシクリル、(C₄ - C₈) カルボシクリルアルキル、アリール (C₁ - C₈) アルキル、ヘテロシクリル (C₁ - C₈) アルキル、(C₆ - C₂₀) アリール、(C₂ - C₂₀) ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-C(=O)(C₁ - C₈) アルキル、-S(O)_n(C₁ - C₈) アルキルであり、又は R^{11} 及び R^{12} はそれらが双方共連結する窒素と一緒にあって 3 ~ 7 員環の複素環を形成し、その際、前記複素環の炭素原子のいずれか 1 つが任意で -O-、-S(O)_n - 又は -NR^a - によって置換され；

式中、各 R^c、R^d、R¹、R²、R²²、R²³、R²⁴、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 又は R¹² の (C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ - C₈) アルキニル、(C₃ - C₈) カルボシクリル、(C₄ - C₈) カルボシクリルアルキル、アリール (C₁ - C₈) アルキル、ヘテロシクリル (C₁ - C₈) アルキル、(C₆ - C₂₀) アリール、(C₂ - C₂₀) ヘテロシクリル又はヘテロアリールはそれぞれ独立して 1 以上のハロ、ヒドロキシ、CN、N₃、N(R^a)₂、NH(R^a)、NH₂、NO₂、C(O)N(R^a)₂、C(O)NH(R^a)、C(O)NH₂、OC(O)N(R^a)₂、OC(O)NH(R^a)、OC(O)NH₂、C(O)OR^a、OC(O)OR^a、C(O)R^a、OC(O)R^a、S(O)_nR^a、S(O)₂N(R^a)₂、S(O)₂NH(R^a)、S(O)₂NH₂、OR^a 又は R^a によって任意で置換される。別の態様では、塩基はウラシルではない。別の態様では、塩基はシトシンではない。

【0020】

本実施形態の別の態様では、塩基は以下から成る群から選択される：

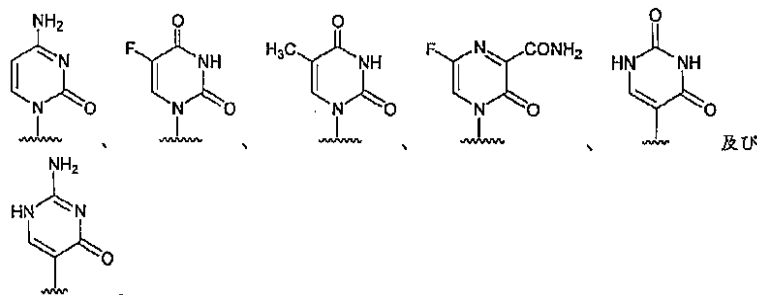
【化 8】



【0021】

本実施形態の別の態様では、塩基は以下から成る群から選択される：

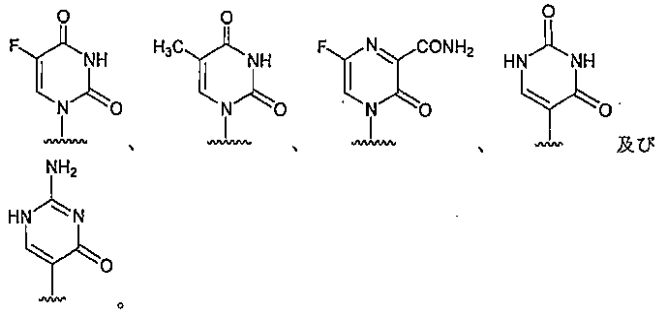
【化 9】



【0022】

本実施形態の別の態様では、塩基は以下から成る群から選択される：

【化10】



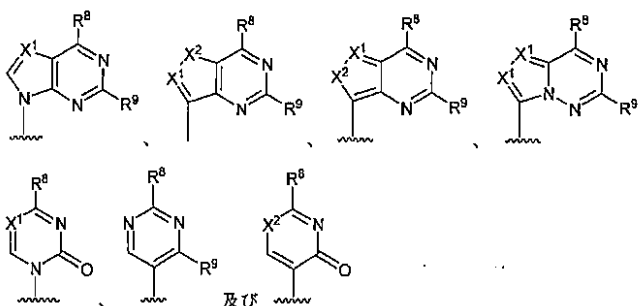
10

式Vの化合物から式IVa又はIVbの化合物を調製する方法の別の実施形態では、 R^1 はH、ハロゲン、任意で置換された(C_1-C_8)アルキル、任意で置換された(C_2-C_8)アルケニル又は任意で置換された(C_2-C_8)アルキニルであり; R^2 は OR^{11} 又はハロゲンであり; R^{22} は OR^{11} であり; R^5 、 R^{23} 及び R^{24} はそれぞれHである。本実施形態の別の態様では、 R^1 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 はメチルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された(C_2-C_8)アルケニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された(C_2-C_8)アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 はFである。本実施形態の別の態様では、 R^2 はFである。本実施形態の別の態様では、 R^2 はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^{22} はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^2 及び R^{22} はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された(C_2-C_8)アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はCNである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された(C_6-C_{20})アリールである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、塩基は、以下から成る群から選択され;

20

30

【化11】



40

式中、

 X^1 はそれぞれ独立してN又は CR^{10} であり; X^2 はそれぞれ独立して NR^{11} 、O又は $S(O)_n$ であり;

R^8 はそれぞれ独立してハロゲン、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、NO、 NO_2 、CHO、CN、 $-CH(=NR^{11})$ 、 $-CH=NNHR^{11}$ 、 $-CH=N(OR^{11})$ 、 $-CH(OR^{11})_2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、(C_1-C_8)アルキル、(C_2-C_8)アルケニル、(C_2-C_8)アルキニル、(C_4-C_8)カルボシクリルアルキル、(C_6-C_{20})アリール、(C_2-C_{20})ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(=O)(C_1-C_8)$ アルキル、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ アルキル、アリ

50

ール (C₁ - C₈) アルキル、OR^{1 1} 又はSR^{1 1} であり ;

n はそれぞれ独立して 0、1 又は 2 であり ;

R⁹ 又は R^{1 0} はそれぞれ独立して H、ハロゲン、NR^{1 1} R^{1 2}、N(R^{1 1}) OR^{1 1}、NR^{1 1} NR^{1 1} R^{1 2}、N₃、NO、NO₂、CHO、CN、-CH(=NR^{1 1})、-CH=NHNR^{1 1}、-CH=N(OR^{1 1})、-CH(OR^{1 1})₂、-C(=O)NR^{1 1} R^{1 2}、-C(=S)NR^{1 1} R^{1 2}、-C(=O)OR^{1 1}、R^{1 1}、OR^{1 1} 又は SR^{1 1} であり ;

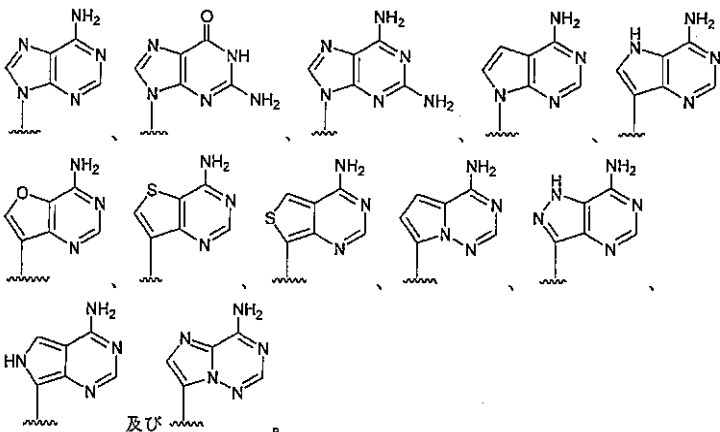
R^{1 1} 又は R^{1 2} はそれぞれ独立して H、(C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ - C₈) アルキニル、(C₃ - C₈) カルボシクリル、(C₄ - C₈) カルボシクリルアルキル、アリール (C₁ - C₈) アルキル、ヘテロシクリル (C₁ - C₈) アルキル、(C₆ - C₂₀) アリール、(C₂ - C₂₀) ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-C(=O)(C₁ - C₈) アルキル、-S(O)_n(C₁ - C₈) アルキルであり、又は R^{1 1} 及び R^{1 2} はそれらが双方共連結する窒素と一緒に 3 ~ 7 員環の複素環を形成し、その際、前記複素環の炭素原子のいずれか 1 つが任意で -O-、-S(O)_n - 又は -NR^a - によって置換され ;

式中、各 R^c、R^d、R¹、R²、R^{2 2}、R^{2 3}、R^{2 4}、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{1 0}、R^{1 1} 又は R^{1 2} の (C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ - C₈) アルキニル、(C₃ - C₈) カルボシクリル、(C₄ - C₈) カルボシクリルアルキル、アリール (C₁ - C₈) アルキル、ヘテロシクリル (C₁ - C₈) アルキル、(C₆ - C₂₀) アリール、(C₂ - C₂₀) ヘテロシクリル又はヘテロアリールはそれぞれ独立して 1 以上のハロ、ヒドロキシ、CN、N₃、N(R^a)₂、NH(R^a)、NH₂、NO₂、C(O)N(R^a)₂、C(O)NH(R^a)、C(O)NH₂、OC(O)N(R^a)₂、OC(O)NH(R^a)、OC(O)NH₂、C(O)OR^a、C(O)OR^a、C(O)R^a、OC(O)R^a、S(O)_nR^a、S(O)₂N(R^a)₂、S(O)₂NH(R^a)、S(O)₂NH₂、OR^a 又は R^a によって任意で置換される。別の態様では、塩基はウラシルではない。別の態様では、塩基はシトシンではない。

【0023】

本実施形態の別の態様では、塩基は以下から成る群から選択される :

【化12】



【0024】

本実施形態の別の態様では、塩基は以下から成る群から選択される :

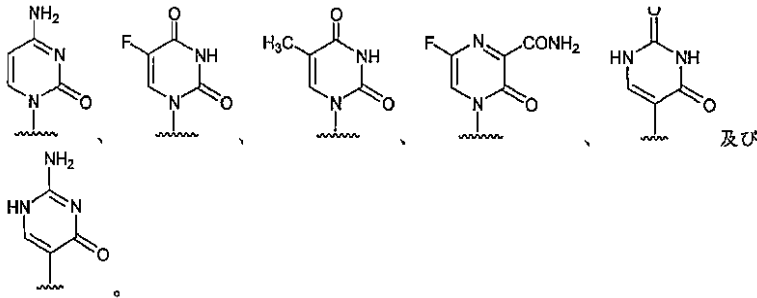
10

20

30

40

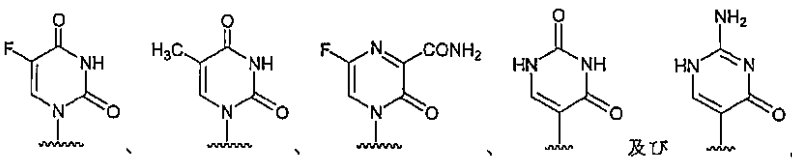
【化13】



【0025】

本実施形態の別の態様では、塩基は以下から成る群から選択される：

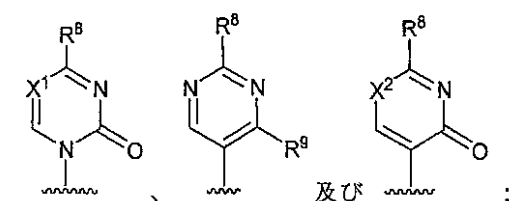
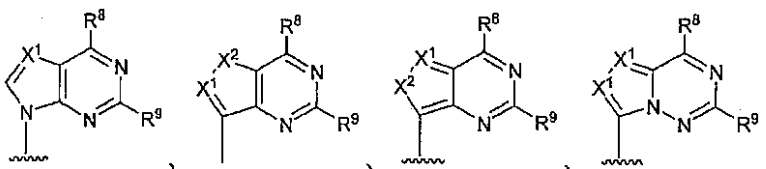
【化14】



【0026】

式Vの化合物から式IVa又はIVbの化合物を調製する方法の別の実施形態では、R¹はH又はCH₃であり；R²はOR¹¹又はハロゲンであり；R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルであり；R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルであり、R²²はOR¹¹であり、R⁵、R²³及びR²⁴はそれぞれHである。本実施形態の別の態様では、R¹はHである。本実施形態の別の態様では、R¹はCH₃である。本実施形態の別の態様では、R²はFである。本実施形態の別の態様では、R²はOHである。本実施形態の別の態様では、R²²はOHである。本実施形態の別の態様では、R²及びR²²はそれぞれOHである。本実施形態の別の態様では、R⁷はHである。本実施形態の別の態様では、R⁷はCH₃である。本実施形態の別の態様では、R⁷はエチニルである。本実施形態の別の態様では、R⁷はCNである。本実施形態の別の態様では、R⁴は任意で置換された(C₆-C₂₀)アリールである。本実施形態の別の態様では、R⁴は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、R⁴は任意で置換されたナフチルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、塩基は以下から成る群から選択され：

【化15】



式中、

X¹はそれぞれ独立してN又はCR¹⁰であり；

X²はそれぞれ独立してNR¹¹、O又はS(O)_nであり；

10

20

30

40

50

R^8 はそれぞれ独立してハロゲン、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 NO 、 NO_2 、 CHO 、 CN 、 $-CH(=NR^{11})$ 、 $-CH=NNHR^{11}$ 、 $-CH=N(OR^{11})$ 、 $-CH(OR^{11})_2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、 (C_6-C_{20}) アリール、 (C_2-C_{20}) ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(=O)(C_1-C_8)$ アルキル、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ アルキル、アリール (C_1-C_8) アルキル、 OR^{11} 又は SR^{11} であり；

n はそれぞれ独立して0、1又は2であり；

R^9 又は R^{10} はそれぞれ独立してH、ハロゲン、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 NO 、 NO_2 、 CHO 、 CN 、 $-CH(=NR^{11})$ 、 $-CH=NHNR^{11}$ 、 $-CH=N(OR^{11})$ 、 $-CH(OR^{11})_2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 R^{11} 、 OR^{11} 又は SR^{11} であり；

R^{11} 又は R^{12} はそれぞれ独立してH、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_3-C_8) カルボシクリル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、アリール (C_1-C_8) アルキル、ヘテロシクリル (C_1-C_8) アルキル、 (C_6-C_{20}) アリール、 (C_2-C_{20}) ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(=O)(C_1-C_8)$ アルキル、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ アルキルであり、又は R^{11} 及び R^{12} はそれらが双方共連結する窒素と一緒にあって3~7員環の複素環を形成し、その際、前記複素環の炭素原子のいずれか1つが任意で $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 又は $-NR^a-$ によって置換され；

式中、各 R^c 、 R^d 、 R^1 、 R^2 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 又は R^{12} の (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_3-C_8) カルボシクリル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、アリール (C_1-C_8) アルキル、ヘテロシクリル (C_1-C_8) アルキル、 (C_6-C_{20}) アリール、 (C_2-C_{20}) ヘテロシクリル又はヘテロアリールはそれぞれ独立して1以上のハロ、ヒドロキシ、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 NO_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 又は R^a によって任意で置換される。別の態様では、塩基はウラシルではない。別の態様では、塩基はシトシンではない。

【0027】

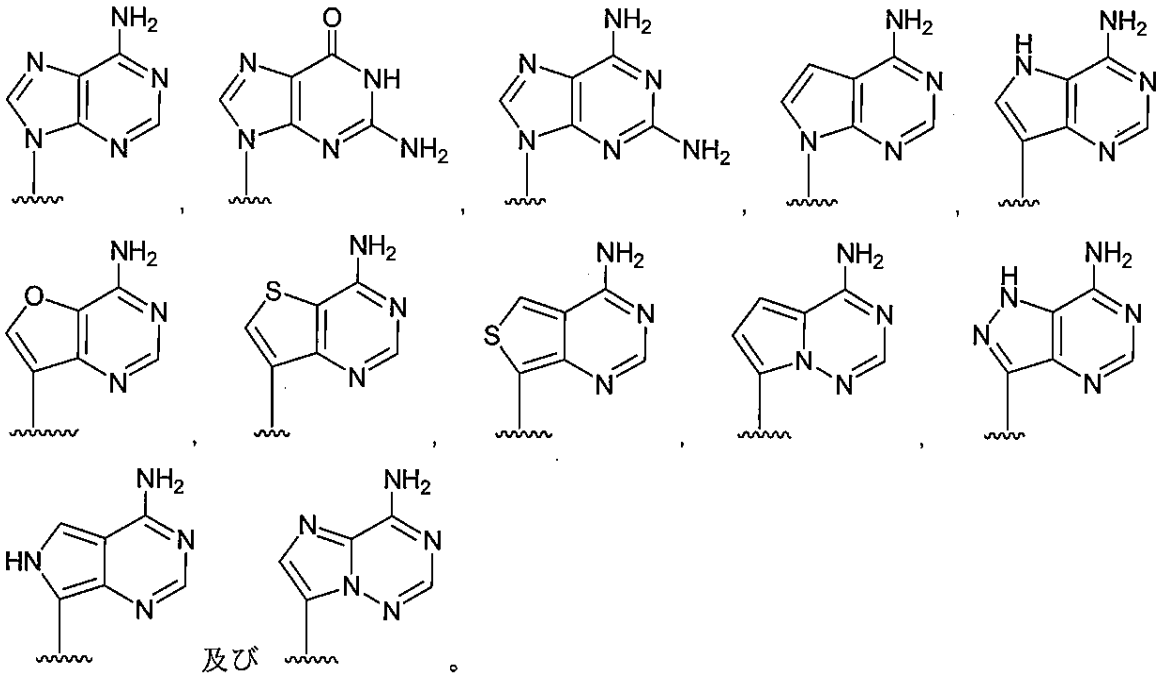
本実施形態の別の態様では、塩基は以下から成る群から選択される：

10

20

30

【化16】

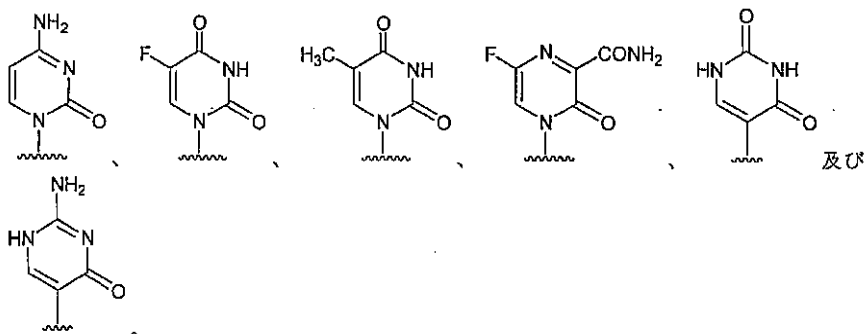


10

【0028】

本実施形態の別の態様では、塩基は以下から成る群から選択される：

【化17】

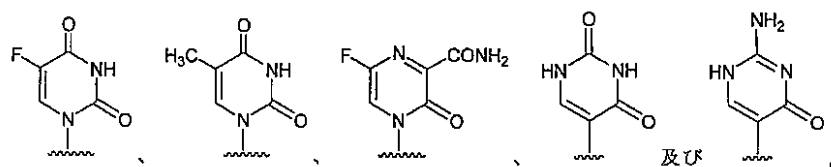


30

【0029】

本実施形態の別の態様では、塩基は以下から成る群から選択される：

【化18】

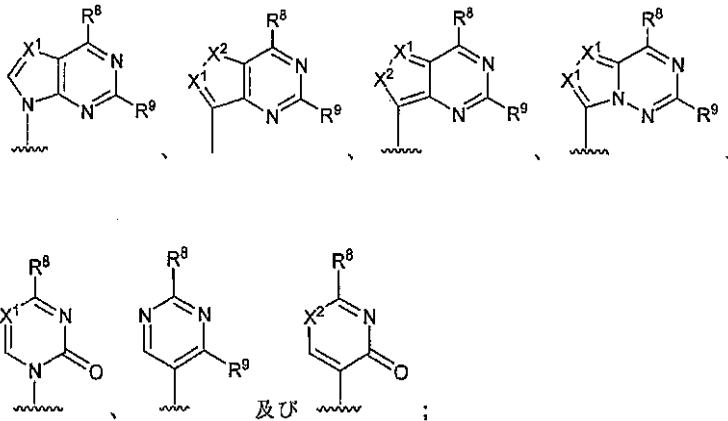


40

【0030】

式Vの化合物から式IVa又はIVbの化合物を調製する方法の別の実施形態では、 R^1 はH又は CH_3 であり； R^2 は OR^{11} 又はハロゲンであり； R^6 は任意で置換された($\text{C}_1 - \text{C}_8$)アルキルであり； R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された($\text{C}_1 - \text{C}_8$)アルキルであり、 R^{22} は OR^{11} であり、 R^5 、 R^{23} 及び R^{24} はそれぞれHであり、塩基は以下から成る群から選択され：

【化19】



10

式中、

X^1 はそれぞれ独立してN又は CR^{10} であり；

X^2 はそれぞれ独立して NR^{11} 、O又は $S(O)_n$ であり；

R^8 はそれぞれ独立してハロゲン、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、NO、 NO_2 、CHO、CN、 $-CH(=NR^{11})$ 、 $-CH=NNHR^{11}$ 、 $-CH=N(OR^{11})$ 、 $-CH(OR^{11})_2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、 (C_6-C_{20}) アリール、 (C_2-C_{20}) ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(=O)(C_1-C_8)$ アルキル、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ アルキル、アリール (C_1-C_8) アルキル、 OR^{11} 又は SR^{11} であり；

20

nはそれぞれ独立して0、1又は2であり；

R^9 又は R^{10} はそれぞれ独立してH、ハロゲン、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{11})OR^{11}$ 、 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、NO、 NO_2 、CHO、CN、 $-CH(=NR^{11})$ 、 $-CH=NHNR^{11}$ 、 $-CH=N(OR^{11})$ 、 $-CH(OR^{11})_2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 R^{11} 、 OR^{11} 又は SR^{11} であり；

30

R^{11} 又は R^{12} はそれぞれ独立してH、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_3-C_8) カルボシクリル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、アリール (C_1-C_8) アルキル、ヘテロシクリル (C_1-C_8) アルキル、 (C_6-C_{20}) アリール、 (C_2-C_{20}) ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C(=O)(C_1-C_8)$ アルキル、 $-S(O)_n(C_1-C_8)$ アルキルであり、又は R^{11} 及び R^{12} はそれらが双方共連結する窒素と一緒になって3~7員環の複素環を形成し、その際、前記複素環の炭素原子のいずれか1つが任意で $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 又は $-NR^a-$ によって置換され；

式中、各 R^c 、 R^d 、 R^1 、 R^2 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 又は R^{12} の (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_3-C_8) カルボシクリル、 (C_4-C_8) カルボシクリルアルキル、アリール (C_1-C_8) アルキル、ヘテロシクリル (C_1-C_8) アルキル、 (C_6-C_{20}) アリール、 (C_2-C_{20}) ヘテロシクリル又はヘテロアリールはそれぞれ独立して1以上のハロ、ヒドロキシ、CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 NO_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_nR^a$ 、 $S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2NH(R^a)$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 OR^a 又は R^a によって任意で置換される。別の態様では、塩基はウラシルではない。別の態様では、塩基はシトシンではない。

40

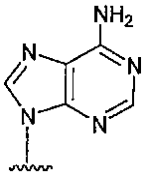
50

【0031】

本実施形態の別の態様では、 R^1 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^2 はFである。本実施形態の別の態様では、 R^2 はOHである。本実施形態の別の態様では、 $R^{2'}$ はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^2 及び $R^{2'}$ はそれぞれOHである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^7 はエチニルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はCNである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された(C_6-C_{20})アリールである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換されたナフチルである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、塩基は

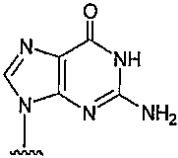
10

【化20】



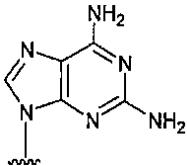
である。本実施形態の別の態様では、塩基は

【化21】



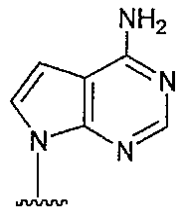
である。本実施形態の別の態様では、塩基は

【化22】



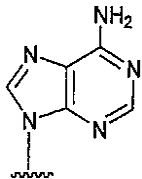
である。本実施形態の別の態様では、塩基は

【化23】



である。本実施形態の別の態様では、塩基は

【化24】



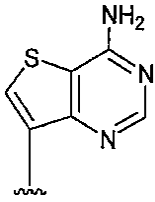
である。本実施形態の別の態様では、塩基は

20

30

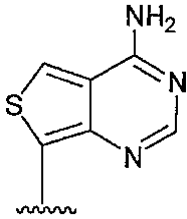
40

【化 2 5】



である。本実施形態の別の態様では、塩基は

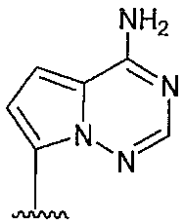
【化 2 6】



10

である。本実施形態の別の態様では、塩基は

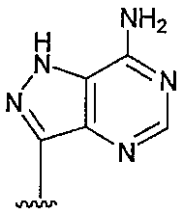
【化 2 7】



20

である。本実施形態の別の態様では、塩基は

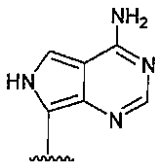
【化 2 8】



30

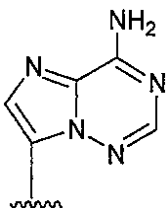
である。本実施形態の別の態様では、塩基は

【化 2 9】



である。本実施形態の別の態様では、塩基は

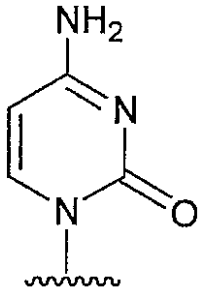
【化 3 0】



40

である。本実施形態の別の態様では、塩基は

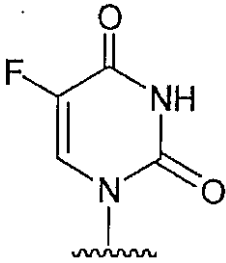
【化 3 1】



である。本実施形態の別の態様では、塩基は

10

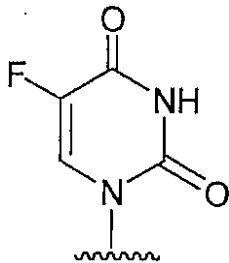
【化 3 2】



である。本実施形態の別の態様では、塩基は

20

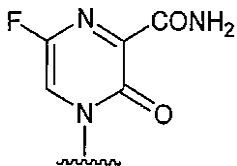
【化 3 3】



である。本実施形態の別の態様では、塩基は

30

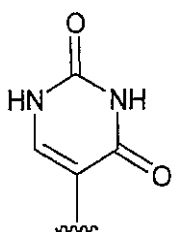
【化 3 4】



である。本実施形態の別の態様では、塩基は

40

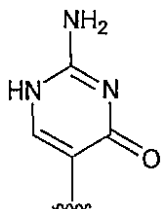
【化 3 5】



である。本実施形態の別の態様では、塩基は

50

【化 3 6】



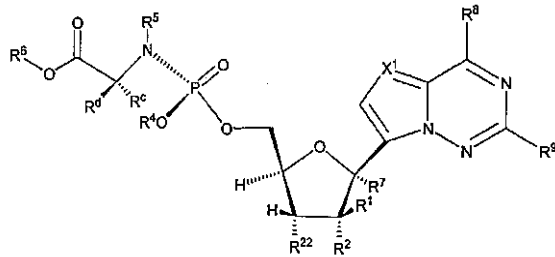
50

である。

【0032】

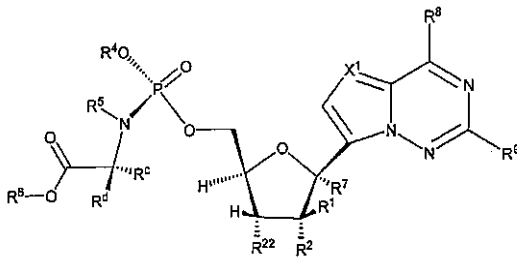
式 I a 若しくは I b の化合物又は薬学上許容可能なその塩又はエステルを調製する方法の別の実施形態では、式 I a は式 V I a であり、式 I b は式 V I b であり、式 I I は式 V I I である：

【化37】



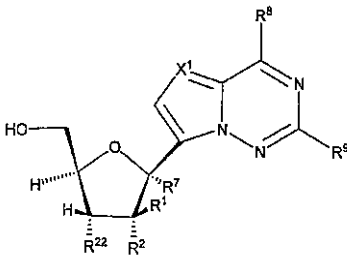
式 V I a

10



式 V I b

20



式 V I I

式中、

R^1 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキル、任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルケニル又は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルキニルであり；

R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン又は OR^{11} であり；

R^5 はそれぞれ H であり；

R^{22} はそれぞれ OR^{11} であり、

残りの変数は式 I a 又は I b 又は I I 又は I I I a 又は I I I b に関して定義される。

【0033】

式 V I I の化合物から式 V I a 又は式 V I b の化合物を調製する方法の一実施形態では、 X^1 は CR^{10} である。本実施形態の別の態様では、 R^{10} は H である。本実施形態の別の態様では、 R^1 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^1 は F である。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 はメチルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルケニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換されたエテニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換されたエチニルである。本実施形態の別の態様では、 R^2 は F である。本実施形態の別の態様では、 R^2 は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^{22} は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^2 及び R^{22} は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^7 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルキニルである。本実施形態

30

40

50

の別の態様では、 R^7 はCNである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された(C_6-C_{20})アリーールである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。

【0034】

式VIIの化合物から式VIa又は式VIbの化合物を調製する方法の別の実施形態では、 X^1 はCHであり、 R^1 はH又は CH_3 であり、 R^c 又は R^d の一方はHである。本実施形態の別の態様では、 R^2 はFである。本実施形態の別の態様では、 R^2 はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^{22} 及び $R^{2'2}$ はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された(C_2-C_8)アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はエチニルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はCNである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された(C_6-C_{20})アリーールである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OR^{11} である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は NH_2 である。本実施形態の別の態様では、 R^8 はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^9 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^9 は $NR^{11}R^{12}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^9 は OR^{11} である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ であり、 R^9 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ であり、 R^9 は $NR^{11}R^{12}$ である。

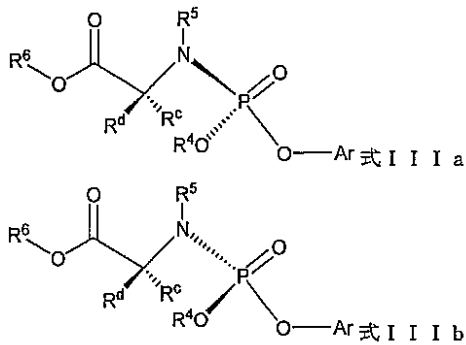
【0035】

式VIIの化合物から式VIa又は式VIbの化合物を調製する方法の別の実施形態では、 X^1 はCHであり、 R^1 はH又は CH_3 であり、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^7 はCNである。本実施形態の別の態様では、 R^2 はFである。本実施形態の別の態様では、 R^2 はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^{22} 及び $R^{2'2}$ はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された(C_6-C_{20})アリーールである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OR^{11} である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は NH_2 である。本実施形態の別の態様では、 R^8 はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^9 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^9 は $NR^{11}R^{12}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^9 は OR^{11} である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ であり、 R^9 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^8 は NH_2 であり、 R^9 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ であり、 R^9 は $NR^{11}R^{12}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は NH_2 であり、 R^9 は NH_2 である。本実施形態の別の態様では、 R^8 はOHであり、 R^9 は NH_2 である。

【0036】

別の実施形態では、式IIIa又は式IIIbの化合物を調製する方法が提供され：

【化38】



10

式中、

R^a 、 R^4 又は R^6 はそれぞれ独立して ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^c 又は R^d はそれぞれ独立して R^c 及び R^d が同一ではないという条件で、H、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

20

R^5 はそれぞれ独立して H、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

その際、 R^c 、 R^d 、 R^4 、 R^5 又は R^6 の ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それぞれ独立して任意で 1 以上のハロ、ヒドロキシ、CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $S(O)_n R^a$ 、 $S(O)_2 N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2 NH(R^a)$ 、 $S(O)_2 NH_2$ 、 OR^a 又は R^a によって置換され；

30

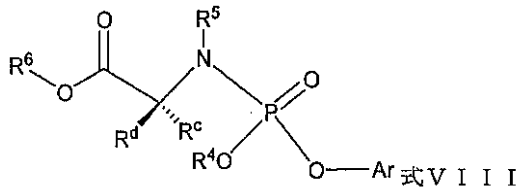
Ar はそれぞれ ($C_6 - C_{20}$) アリール又はヘテロアリールであり、前記 ($C_6 - C_{20}$) アリール又はヘテロアリールは、1 以上のハロゲン、 NO_2 又は ($C_1 - C_8$) ハロアルキルで置換され、任意で、 Ar が R^4 とは異なるという条件にて 1 以上の CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_n R^a$ 、 $S(O)_2 N(R^a)_2$ 、 OR^a 又は R^a によって置換され；

40

前記方法は、

(d) 式 V I I I

【化39】



のジアステレオマー化合物を提供することと、

(e) 好適な溶媒から式V I I Iの化合物を結晶化し、それによって式I I I a又は式I I I bの純粋なジアステレオマーを形成することを含む。

10

【0037】

式I I I a又は式I I I bの化合物を調製する方法の一実施形態では、 R^5 はHであり、 R^c 又は R^d の一方はHである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された(C_1-C_8)2級又は3級アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された(C_6-C_{20})アリールである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^c 及び R^d に直接連結される炭素でのキラリティはSである。本実施形態の別の態様では、 R^c 及び R^d に直接連結される炭素でのキラリティはRである。

20

【0038】

式I I I a又は式I I I bの化合物を調製する方法の別の実施形態では、 R^5 はHであり、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^6 は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルであり、 R^4 は任意で置換された(C_6-C_{20})アリールである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された(C_1-C_8)2級又は3級アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された2-プロピルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arはパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^c 及び R^d に直接連結される炭素でのキラリティはSである。本実施形態の別の態様では、 R^c 及び R^d に直接連結される炭素でのキラリティはRである。

30

【0039】

式I I I a又は式I I I bの化合物を調製する方法の別の実施形態では、 R^5 はHであり、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルであり、 R^6 は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルであり、 R^4 は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された(C_1-C_8)2級又は3級アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された2-プロピルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 はフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arはパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^c 及び R^d に直接連結される炭素でのキラリティはSである。本実施形態の別の態様では、 R^c 及び R^d に直接連結される炭素でのキラリティはRである。

40

50

【0040】

式III a又は式III bの化合物を調製する方法の別の実施形態では、 R^5 はHであり、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は CH_3 であり、 R^6 は任意で置換された(C_1-C_8)アルキルであり、 R^4 は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された(C_1-C_8)2級又は3級アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された2-プロピルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は2-プロピルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 はフェニルである。本実施形態の別の態様では、 A_r は任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 A_r は任意で置換されたパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 A_r はパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^c 及び R^d に直接連結される炭素でのキラリティはSである。本実施形態の別の態様では、 R^c 及び R^d に直接連結される炭素でのキラリティはRである。

10

【0041】

式VIIの化合物のジアステレオマー混合物は好適な溶媒からの式VIIの化合物の結晶化によって分割される。好適な溶媒の非限定例は、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジ-t-ブチルエーテル、メチルt-ブチルエーテル、 C_1-C_6 ハロゲン化アルカン、 C_5-C_8 炭化水素、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、ジオキサンなどである。別の実施形態では、式IVの化合物を好適な溶媒に溶解し、 C_5-C_8 炭化水素又は C_5-C_8 環状炭化水素の添加によって結晶化を誘導する。好まれる実施形態では、式VIIの化合物がエーテル溶媒に溶解され、 C_5-C_8 炭化水素の添加によって結晶化を誘導する。特に好まれる実施形態では、式VIIの化合物をジエチルエーテルに溶解し、ヘキサンの添加によって結晶化を誘導する。

20

【0042】

約80 ~ 約-20の温度にて好適な溶媒から式VIIの化合物を結晶化することによって式VIIの化合物のジアステレオマー混合物を分割する。好ましくは、温度は約30 ~ 約-20、さらに好ましくは、ほぼ常温~約-10である。

【0043】

好適な溶媒から式VIIの化合物を結晶化することによって式VIIの化合物のジアステレオマー混合物を分割するが、その際、溶液における式VIIの化合物の濃度は、溶媒1リットル当たり約25g~約1000gである。さらに通常では、式VIIの化合物の濃度は、溶媒1リットル当たり約50~500gである。

30

【0044】

結晶化による式VIIの化合物のジアステレオマー混合物の分割は、純粋なジアステレオマーの種晶の添加によって促進され得る。純粋なジアステレオマーの種晶は、たとえば、本明細書に記載される非限定法のような液体クロマトグラフィ、キラル液体クロマトグラフィ、高圧液体クロマトグラフィ、又はキラル高圧液体クロマトグラフィによる式VIIの化合物のジアステレオマー混合物の精製を介して得てもよい。

【0045】

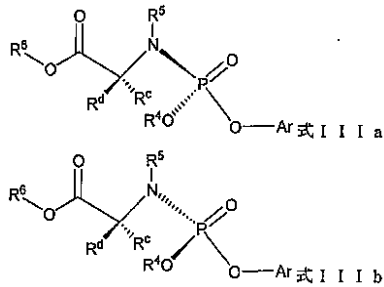
通常、式VIIの化合物のジアステレオマー混合物の結晶化は、少なくとも60%の単一ジアステレオマーを含有するジアステレオマーの混合物を生じる。さらに通常では、生成される混合物は少なくとも70%の単一ジアステレオマー、最も通常では少なくとも80%の単一ジアステレオマー、好ましくは少なくとも90%の単一ジアステレオマー、さらに好ましくは少なくとも95%の単一ジアステレオマーを含有する。さらに高いジアステレオマーの純度、たとえば、少なくとも99%のジアステレオマー純度は1回以上のその後の結晶化によって得られ得る。単回の結晶化からの結晶性物質の収率は通常、約10~45%、さらに通常では約20~35%である。

40

【0046】

別の実施形態では、式III a又は式III bの化合物又はその塩又はエステルが提供され：

【化40】



式中、

R^a 、 R^4 又は R^6 はそれぞれ独立して ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^c 又は R^d はそれぞれ独立して R^c 及び R^d が同一ではないという条件で、H、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^5 はそれぞれ独立して H、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

その際、 R^c 、 R^d 、 R^4 、 R^5 又は R^6 の ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) カルボシクリル、($C_4 - C_8$) カルボシクリルアルキル、アリール ($C_1 - C_8$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{20}$) アリール、($C_2 - C_{20}$) ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それぞれ独立して任意で1以上のハロ、ヒドロキシ、CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $NH(R^a)$ 、 NH_2 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)NH(R^a)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)NH(R^a)$ 、 $OC(O)NH_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $S(O)_n R^a$ 、 $S(O)_2 N(R^a)_2$ 、 $S(O)_2 NH(R^a)$ 、 $S(O)_2 NH_2$ 、 OR^a 又は R^a によって置換され；

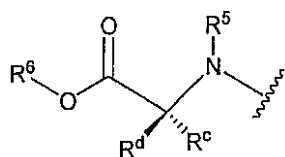
Ar はそれぞれ ($C_6 - C_{20}$) アリール又はヘテロアリールであり、前記 ($C_6 - C_{20}$) アリール又はヘテロアリールは、1以上のハロゲン、 NO_2 又は ($C_1 - C_8$) ハロアルキルで置換され、任意で、 Ar が R^4 とは異なるという条件にて1以上のCN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $OC(O)N(R^a)_2$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $S(O)_n R^a$ 、 $S(O)_2 N(R^a)_2$ 、 OR^a 又は R^a によって置換される。

【0047】

式 I I I a 又は式 I I I b の化合物の別の実施形態では、 R^5 は H であり、 R^c 又は R^d の一方は H である。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方は H であり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方は H であり、 R^c 又は R^d の他方は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) 2級又は3級アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された ($C_6 - C_{20}$) アリールである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、 Ar は任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、

Arは任意で置換されたパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、R^c及びR^dに直接連結される炭素でのキラリティはSである。本実施形態の別の態様では、R^c及びR^dに直接連結される炭素でのキラリティはRである。本実施形態の別の態様では、式III a又は式III bの部分

【化41】



10

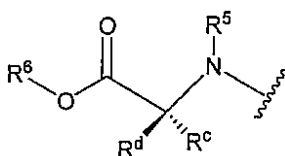
は天然に存在する - アミノ酸の窒素結合エステルを含む。

【0048】

式III a又は式III bの化合物の別の実施形態では、R⁵はHであり、R^c又はR^dの一方はHであり、R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルであり、R⁴は任意で置換された(C₆-C₂₀)アリールである。本実施形態の別の態様では、R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルである。本実施形態の別の態様では、R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方はCH₃である。本実施形態の別の態様では、R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)2級又は3級アルキルである。本実施形態の別の態様では、R⁶は任意で置換された2-プロピルである。本実施形態の別の態様では、R⁴は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arはパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、R^c及びR^dに直接連結される炭素でのキラリティはSである。本実施形態の別の態様では、R^c及びR^dに直接連結される炭素でのキラリティはRである。本実施形態の別の態様では、式III a又は式III bの部分

20

【化42】



30

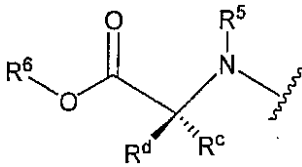
は天然に存在する - アミノ酸の窒素結合エステルを含む。

【0049】

式III a又は式III bの化合物の別の実施形態では、R⁵はHであり、R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルであり、R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルであり、R⁴は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方はCH₃である。本実施形態の別の態様では、R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)2級又は3級アルキルである。本実施形態の別の態様では、R⁶は任意で置換された2-プロピルである。本実施形態の別の態様では、R⁴はフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arはパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、R^c及びR^dに直接連結される炭素でのキラリティはSである。本実施形態の別の態様では、R^c及びR^dに直接連結される炭素でのキラリティはRである。本実施形態の別の態様では、式III a又は式III bの部分

40

【化43】



は天然に存在する - アミノ酸の窒素結合エステルを含む。

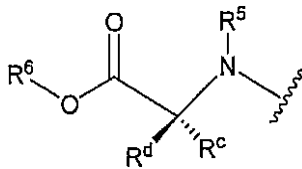
【0050】

式 I I I a 又は式 I I I b の化合物の別の実施形態では、 R^5 は H であり、 R^c 又は R^d の一方は H であり、 R^c 又は R^d の他方は CH_3 であり、 R^6 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルであり、 R^4 は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) 2 級又は 3 級アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された 2 - プロピルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は 2 - プロピルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 はフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換されたパラ - ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 はパラ - ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^c 及び R^d に直接連結される炭素でのキラリティは S である。本実施形態の別の態様では、 R^c 及び R^d に直接連結される炭素でのキラリティは R である。本実施形態の別の態様では、式 I I I a 又は式 I I I b の部分

10

20

【化44】



は天然に存在する - アミノ酸の窒素結合エステルを含む。

【0051】

別の実施形態では、以下から成る群から選択される式 I I I a 又は式 I I I b の化合物

:

30

ケニル、(C₂-C₈)アルキニル、(C₃-C₈)カルボシクリル、(C₄-C₈)カルボシクリルアルキル、アリール(C₁-C₈)アルキル、ヘテロシクリル(C₁-C₈)アルキル、(C₆-C₂₀)アリール、(C₂-C₂₀)ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^c又はR^dはそれぞれ独立してR^c及びR^dが同一ではないという条件で、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、(C₃-C₈)カルボシクリル、(C₄-C₈)カルボシクリルアルキル、アリール(C₁-C₈)アルキル、ヘテロシクリル(C₁-C₈)アルキル、(C₆-C₂₀)アリール、(C₂-C₂₀)ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R⁵はそれぞれ独立してH、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、(C₃-C₈)カルボシクリル、(C₄-C₈)カルボシクリルアルキル、アリール(C₁-C₈)アルキル、ヘテロシクリル(C₁-C₈)アルキル、(C₆-C₂₀)アリール、(C₂-C₂₀)ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

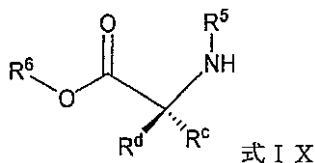
その際、R^c、R^d、R⁴、R⁵又はR⁶の(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、(C₃-C₈)カルボシクリル、(C₄-C₈)カルボシクリルアルキル、アリール(C₁-C₈)アルキル、ヘテロシクリル(C₁-C₈)アルキル、(C₆-C₂₀)アリール、(C₂-C₂₀)ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それぞれ独立して任意で1以上のハロ、ヒドロキシ、CN、N₃、N(R^a)₂、NH(R^a)、NH₂、C(O)N(R^a)₂、C(O)NH(R^a)、C(O)NH₂、OC(O)N(R^a)₂、OC(O)NH(R^a)、OC(O)NH₂、C(O)OR^a、OC(O)OR^a、S(O)_nR^a、S(O)₂N(R^a)₂、S(O)₂NH(R^a)、S(O)₂NH₂、OR^a又はR^aによって置換され；及び

Arはそれぞれ(C₆-C₂₀)アリール又はヘテロアリールであり、前記(C₆-C₂₀)アリール又はヘテロアリールは、1以上のハロゲン、NO₂又は(C₁-C₈)ハロアルキルで置換され、任意で、ArがR⁴とは異なるという条件にて1以上のCN、N₃、N(R^a)₂、C(O)N(R^a)₂、OC(O)N(R^a)₂、C(O)OR^a、OC(O)OR^a、C(O)R^a、OC(O)R^a、S(O)_nR^a、S(O)₂N(R^a)₂、OR^a又はR^aによって置換され；

前記方法は、

(f) 式IX又はその塩のキラルに純粋なアミノ酸エステルを提供することと

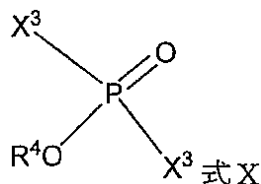
【化47】



式IX

(g) 塩基の存在下で式IXの化合物を式Xの化合物で処理すること

【化48】



(式中、X³はそれぞれハロゲンである)、及び

(h) 得られた混合物をArOHで処理し、それによって式VIIIIの化合物を形成することを含む。

【0053】

通常、式IX又はその塩のキラルに純粋なアミノ酸は好適な非求核溶媒に溶解されるか

10

20

30

40

50

、又は懸濁される。非限定の好適な非求核溶媒には、ハロアルカン類、たとえば、塩化メチレン、ジクロロエタン、及びエーテル類、たとえば、ジオキサン、テトラヒドロフラン及びグリムが挙げられる。通常、懸濁液又は溶液は溶媒のリットル当たり、約0.1～約5モルの式IXの化合物を含有する。

【0054】

式IXのキラルに純粋なアミノ酸の懸濁液又は溶液を式Xの化合物で処理する。通常、反応は約-20～約60で実施される。式IXの化合物と式Xの化合物のモル比は約1:2～約2:1、好ましくは約1:1である。反応は非求核塩基の存在下で実施される。非求核塩基の非限定例は、3級アミン、たとえば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン及びトリエチルアミン；金属水素化物、たとえば、LiH、NaH及びCaH₂；及び窒素含有複素環、たとえば、ピリジン及びジメチルアミノピリジンである。好まれる実施形態では、塩基はトリエチルアミンのような3級アミンである。式IXの化合物がモノプロトン酸の塩である場合、塩基と式IXの化合物のモル比は通常約2:1である。式IXの化合物が遊離の塩基である場合、塩基と式IXの化合物のモル比は約1:1である。

10

【0055】

式IXの化合物の式Xの化合物との反応は当業者に既知の多数の従来的手段によってもよい。そのような手段には薄層クロマトグラフィ及びHPLCが挙げられる。式IXの化合物と式Xの化合物の間の反応が完了すると、反応物をArが本明細書で定義されるフェノール系化合物ArOHで処理する。式Xの化合物とArOHのモル比は約1.1:1～約1:1.1、好ましくは約1:1である。ArOHの添加後、追加の塩基、通常、反応にて生成された酸を中和するのに十分な塩基が必要とされる。通常、追加の塩基はたとえば、上記で記載されたような非求核塩基である。

20

【0056】

式VIIの化合物は当業者に既知の従来的手段によって単離される。たとえば、反応にて形成された塩を反応混合物から析出させ、溶媒の蒸発、その後の結晶化又はクロマトグラフィによって式VIIの化合物を単離する。

【0057】

式VIIの化合物を調製する方法の一実施形態では、R⁵はHであり、R^c又はR^dの一方はHである。本実施形態の別の態様では、R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルである。本実施形態の別の態様では、R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方はCH₃である。本実施形態の別の態様では、R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルである。本実施形態の別の態様では、R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)2級又は3級アルキルである。本実施形態の別の態様では、R⁴は任意で置換された(C₆-C₂₀)アリーールである。本実施形態の別の態様では、R⁴は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、R^c及びR^dに直接連結される炭素でのキラリティはSである。本実施形態の別の態様では、R^c及びR^dに直接連結される炭素でのキラリティはRである。本実施形態の別の態様では、式IXの化合物又はその塩は天然に存在する - アミノ酸のエステルである。

30

40

【0058】

式VIIの化合物を調製する方法の別の実施形態では、R⁵はHであり、R^c又はR^dの一方はHであり、R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルであり、R⁴は任意で置換された(C₆-C₂₀)アリーールである。本実施形態の別の態様では、R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルである。本実施形態の別の態様では、R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方はCH₃である。本実施形態の別の態様では、R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)2級又は3級アルキルである。本実施形態の別の態様では、R⁶は任意で置換された2-プロピルである。本実施形態の別の態様では、R⁴は任意で置換されたフェニルである。

50

本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arはパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、R^c及びR^dに直接連結される炭素でのキラリティはSである。本実施形態の別の態様では、R^c及びR^dに直接連結される炭素でのキラリティはRである。本実施形態の別の態様では、式IXの化合物又はその塩は天然に存在する - アミノ酸のエステルである。

【0059】

式VIIの化合物を調製する方法の別の実施形態では、R⁵はHであり、R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルであり、R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルであり、R⁴は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方はCH₃である。本実施形態の別の態様では、R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)2級又は3級アルキルである。本実施形態の別の態様では、R⁶は任意で置換された2-プロピルである。本実施形態の別の態様では、R⁴はフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arはパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、R^c及びR^dに直接連結される炭素でのキラリティはSである。本実施形態の別の態様では、R^c及びR^dに直接連結される炭素でのキラリティはRである。本実施形態の別の態様では、式IXの化合物又はその塩は天然に存在する - アミノ酸のエステルである。

【0060】

式VIIの化合物を調製する方法の別の実施形態では、R⁵はHであり、R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方はCH₃であり、R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルであり、R⁴は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)2級又は3級アルキルである。本実施形態の別の態様では、R⁶は任意で置換された2-プロピルである。本実施形態の別の態様では、R⁴はフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、Arはパラ-ニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、R^c及びR^dに直接連結される炭素でのキラリティはSである。本実施形態の別の態様では、R^c及びR^dに直接連結される炭素でのキラリティはRである。本実施形態の別の態様では、式IXの化合物又はその塩は天然に存在する - アミノ酸のエステルである。

【0061】

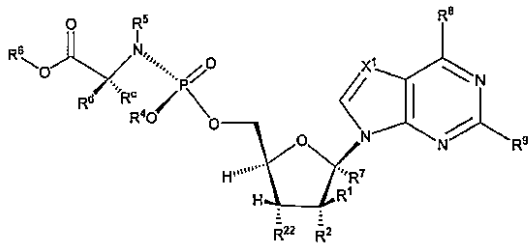
式Ia又はIbの化合物又は薬学上許容可能なその塩又はエステルを調製する方法の別の実施形態では、式Iaは式XIaであり、式Ibは式XIbであり、式IIは式XIIであり：

10

20

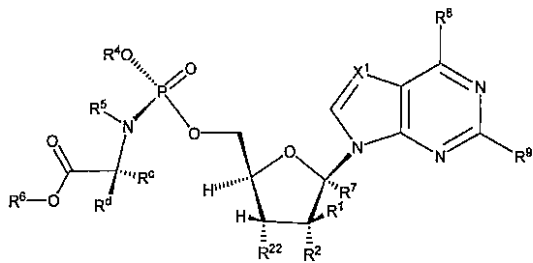
30

【化49】



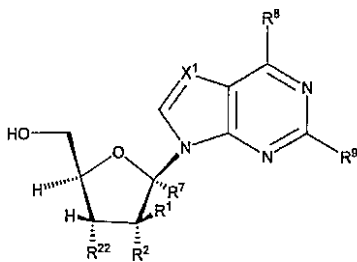
式XI a

10



式XI b

20



式I I I

式中、

R^1 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキル、任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルケニル又は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルキニルであり；

R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン又は OR^{11} であり；

R^5 はそれぞれHであり；

R^{22} はそれぞれ OR^{11} であり、

残りの変数は式 I a 又は I b 又は I I 又は I I I a 又は I I I b に関して定義される。

【0062】

式 X I I の化合物から式 X I a 又は式 X I b の化合物を調製する方法の一実施形態では、 X^1 は CR^{10} である。本実施形態の別の態様では、 R^{10} は H である。本実施形態の別の態様では、 R^1 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^1 は F である。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 はメチルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルケニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換されたエテニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換されたエチニルである。本実施形態の別の態様では、 R^2 は F である。本実施形態の別の態様では、 R^2 は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^{22} は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^2 及び R^{22} はそれぞれ OH である。本実施形態の別の態様では、それぞれ R^2 は F であり、 R^{22} は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^7 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は CN である。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方は H である。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方は H であり、 R^c 又は R^d の他

40

50

方は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された ($C_6 - C_{20}$) アリールである。本実施形態の別の態様では、 A_r は任意で置換されたニトロフェニルである。

【0063】

式 X I I の化合物から式 X I a 又は式 X I b の化合物を調製する方法の別の実施形態では、 X^1 は CH であり、 R^1 は H 又は CH_3 であり、 R^c 又は R^d の一方は H である。本実施形態の別の態様では、 R^2 は F である。本実施形態の別の態様では、 R^2 は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^{22} は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^2 及び R^{22} はそれぞれ OH である。本実施形態の別の態様では、それぞれ R^2 は F であり、 R^{22} は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^7 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はエチニルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は CN である。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方は H であり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された ($C_6 - C_{20}$) アリールである。本実施形態の別の態様では、 A_r は任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OR^{11} である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は NH_2 である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^9 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^9 は $NR^{11}R^{12}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^9 は OR^{11} である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ であり、 R^9 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ であり、 R^9 は $NR^{11}R^{12}$ である。

【0064】

式 X I I の化合物から式 X I a 又は式 X I b の化合物を調製する方法の別の実施形態では、 X^1 は CH であり、 R^1 は H 又は CH_3 であり、 R^c 又は R^d の一方は H であり、 R^7 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^2 は F である。本実施形態の別の態様では、 R^2 は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^{22} は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^2 及び R^{22} はそれぞれ OH である。本実施形態の別の態様では、それぞれ R^2 は F であり、 R^{22} は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方は H であり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方は H であり、 R^c 又は R^d の他方は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された ($C_6 - C_{20}$) アリールである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、 A_r は任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OR^{11} である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は NH_2 である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^9 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^9 は $NR^{11}R^{12}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^9 は OR^{11} である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ であり、 R^9 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は NH_2 であり、 R^9 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ であり、 R^9 は $NR^{11}R^{12}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は NH_2 であり、 R^9 は NH_2 である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OR^{11} であり、 R^9 は NH_2 である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OH であり、 R^9 は NH_2 である。

【0065】

10

20

30

40

50

式X I Iの化合物から式X I a又は式X I bの化合物を調製する方法の一実施形態では、 X^1 はNである。本実施形態の別の態様では、 R^1 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^1 はFである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された($C_1 - C_8$)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 はメチルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された($C_2 - C_8$)アルケニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換されたエテニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された($C_2 - C_8$)アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換されたエチニルである。本実施形態の別の態様では、 R^2 はFである。本実施形態の別の態様では、 R^2 はOHである。本実施形態の別の態様では、 $R^{2,2}$ はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^2 及び $R^{2,2}$ はそれぞれOHである。本実施形態の別の態様では、それぞれ R^2 はFであり、 $R^{2,2}$ はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された($C_1 - C_8$)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された($C_2 - C_8$)アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はCNである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された($C_1 - C_8$)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された($C_1 - C_8$)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された($C_6 - C_{20}$)アリーールである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。

【0066】

式X I Iの化合物から式X I a又は式X I bの化合物を調製する方法の別の実施形態では、 X^1 はNであり、 R^1 はH又は CH_3 であり、 R^c 又は R^d の一方はHである。本実施形態の別の態様では、 R^2 はFである。本実施形態の別の態様では、 R^2 はOHである。本実施形態の別の態様では、 $R^{2,2}$ はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^2 及び $R^{2,2}$ はそれぞれOHである。本実施形態の別の態様では、それぞれ R^2 はFであり、 $R^{2,2}$ はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された($C_1 - C_8$)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された($C_2 - C_8$)アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はエチニルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はCNである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された($C_1 - C_8$)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された($C_1 - C_8$)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された($C_6 - C_{20}$)アリーールである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{1,1}R^{1,2}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $OR^{1,1}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は NH_2 である。本実施形態の別の態様では、 R^8 はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^9 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^9 は $NR^{1,1}R^{1,2}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^9 は $OR^{1,1}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{1,1}R^{1,2}$ であり、 R^9 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{1,1}R^{1,2}$ であり、 R^9 は $NR^{1,1}R^{1,2}$ である。

【0067】

式X I Iの化合物から式X I a又は式X I bの化合物を調製する方法の別の実施形態では、 X^1 はNであり、 R^1 はH又は CH_3 であり、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^7 はHである。本実施形態の別の態様では、 R^2 はFである。本実施形態の別の態様では、 R^2 はOHである。本実施形態の別の態様では、 $R^{2,2}$ はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^2 及び $R^{2,2}$ はそれぞれOHである。本実施形態の別の態様では、それぞれ R^2 はFであり、 $R^{2,2}$ はOHである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された($C_1 - C_8$)アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方はHであり、 R^c 又は R^d の他方は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された($C_1 - C_8$)アルキルで

10

20

30

40

50

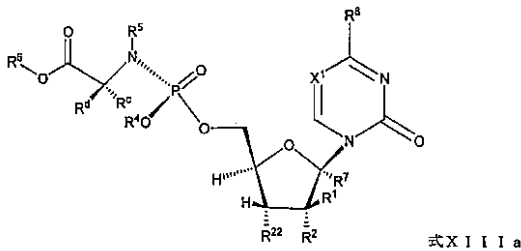
ある。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された ($C_6 - C_{20}$) アリールである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、 A_r は任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OR^{11} である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は NH_2 である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^9 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^9 は $NR^{11}R^{12}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^9 は OR^{11} である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ であり、 R^9 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は NH_2 であり、 R^9 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ であり、 R^9 は $NR^{11}R^{12}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は NH_2 であり、 R^9 は NH_2 である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OR^{11} であり、 R^9 は NH_2 である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OH であり、 R^9 は NH_2 である。

10

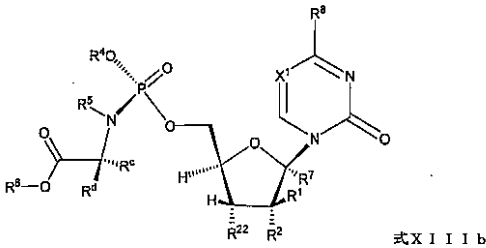
【0068】

式 I a 又は I b の化合物又は薬学上許容可能なその塩又はエステルを調製する方法の別の実施形態では、式 I a は式 X I I I a であり、式 I b は式 X I I I b であり、式 I I は式 X I V であり：

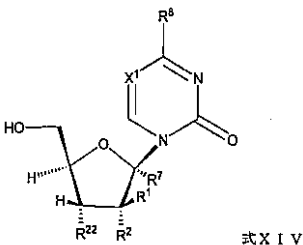
【化50】



20



30



式中、

R^1 はそれぞれ独立して、 H 、ハロゲン、任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキル、任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルケニル又は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルキニルであり；

40

R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン又は OR^{11} であり；

R^5 はそれぞれ H であり；

R^{22} はそれぞれ OR^{11} であり、及び

残りの変数は式 I a 又は I b 又は I I 又は I I I a 又は I I I b に関して定義される。

【0069】

式 X I V の化合物から式 X I I I a 又は式 X I I I b の化合物を調製する方法の一実施形態では、 X^1 は CR^{10} である。本実施形態の別の態様では、 R^{10} は H である。本実施形態の別の態様では、 R^{10} は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^1 は H である。

50

ある。本実施形態の別の態様では、 R^1 は F である。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 はメチルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルケニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換されたエテニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^1 は任意で置換されたエチニルである。本実施形態の別の態様では、 R^2 は F である。本実施形態の別の態様では、 R^2 は OH である。本実施形態の別の態様では、 $R^{2,2}$ は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^2 及び $R^{2,2}$ はそれぞれ OH である。本実施形態の別の態様では、それぞれ R^2 は F であり、 $R^{2,2}$ は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^7 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は CN である。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方は H である。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方は H であり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された ($C_6 - C_{20}$) アリールである。本実施形態の別の態様では、Ar は任意で置換されたニトロフェニルである。

【0070】

式 X I V の化合物から式 X I I I a 又は式 X I I I b の化合物を調製する方法の別の実施形態では、 X^1 は CH であり、 R^1 は H 又は CH_3 であり、 R^c 又は R^d の一方は H である。本実施形態の別の態様では、 R^2 は F である。本実施形態の別の態様では、 R^2 は OH である。本実施形態の別の態様では、 $R^{2,2}$ は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^2 及び $R^{2,2}$ はそれぞれ OH である。本実施形態の別の態様では、それぞれ R^2 は F であり、 $R^{2,2}$ は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^7 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^7 は任意で置換された ($C_2 - C_8$) アルキニルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 はエチニルである。本実施形態の別の態様では、 R^7 は CN である。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方は H であり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された ($C_6 - C_{20}$) アリールである。本実施形態の別の態様では、Ar は任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{1,1}R^{1,2}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $OR^{1,1}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は NH_2 である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OH である。

【0071】

式 X I V の化合物から式 X I I I a 又は式 X I I I b の化合物を調製する方法の別の実施形態では、 X^1 は CH であり、 R^1 は H 又は CH_3 であり、 R^c 又は R^d の一方は H であり、 R^7 は H である。本実施形態の別の態様では、 R^2 は F である。本実施形態の別の態様では、 R^2 は OH である。本実施形態の別の態様では、 $R^{2,2}$ は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^2 及び $R^{2,2}$ はそれぞれ OH である。本実施形態の別の態様では、それぞれ R^2 は F であり、 $R^{2,2}$ は OH である。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方は H であり、 R^c 又は R^d の他方は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^c 又は R^d の一方は H であり、 R^c 又は R^d の他方は CH_3 である。本実施形態の別の態様では、 R^6 は任意で置換された ($C_1 - C_8$) アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された ($C_6 - C_{20}$) アリールである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、Ar は任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{1,1}R^{1,2}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OR

10

20

30

40

50

^{1 1}である。本実施形態の別の態様では、R⁸はNH₂である。本実施形態の別の態様では、R⁸はOHである。

【0072】

式XIVの化合物から式XIIIa又は式XIIIbの化合物を調製する方法の一実施形態では、X¹はCFである。本実施形態の別の態様では、R¹はHである。本実施形態の別の態様では、R¹はFである。本実施形態の別の態様では、R¹は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルである。本実施形態の別の態様では、R¹はメチルである。本実施形態の別の態様では、R¹は任意で置換された(C₂-C₈)アルケニルである。本実施形態の別の態様では、R¹は任意で置換されたエチニルである。本実施形態の別の態様では、R¹は任意で置換された(C₂-C₈)アルキニルである。本実施形態の別の態様では、R²はFである。本実施形態の別の態様では、R²はOHである。本実施形態の別の態様では、R^{2 2}はOHである。本実施形態の別の態様では、R²及びR^{2 2}はそれぞれOHである。本実施形態の別の態様では、それぞれR²はFであり、R^{2 2}はOHである。本実施形態の別の態様では、R⁷はHである。本実施形態の別の態様では、R⁷は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルである。本実施形態の別の態様では、R⁷は任意で置換された(C₂-C₈)アルキニルである。本実施形態の別の態様では、R⁷はCNである。本実施形態の別の態様では、R^c又はR^dの一方はHである。本実施形態の別の態様では、R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルである。本実施形態の別の態様では、R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルである。本実施形態の別の態様では、R⁴は任意で置換された(C₆-C₂₀)アリールである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。

【0073】

式XIIIの化合物から式XIa又は式XIbの化合物を調製する方法の別の実施形態では、X¹はCFであり、R¹はH又はCH₃であり、R^c又はR^dの一方はHである。本実施形態の別の態様では、R²はFである。本実施形態の別の態様では、R²はOHである。本実施形態の別の態様では、R^{2 2}はOHである。本実施形態の別の態様では、R²及びR^{2 2}はそれぞれOHである。本実施形態の別の態様では、それぞれR²はFであり、R^{2 2}はOHである。本実施形態の別の態様では、R⁷はHである。本実施形態の別の態様では、R⁷は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルである。本実施形態の別の態様では、R⁷はCH₃である。本実施形態の別の態様では、R⁷は任意で置換された(C₂-C₈)アルキニルである。本実施形態の別の態様では、R⁷はエチニルである。本実施形態の別の態様では、R⁷はCNである。本実施形態の別の態様では、R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルである。本実施形態の別の態様では、R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルである。本実施形態の別の態様では、R⁴は任意で置換された(C₆-C₂₀)アリールである。本実施形態の別の態様では、Arは任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、R⁸はNR^{1 1}R^{1 2}である。本実施形態の別の態様では、R⁸はOR^{1 1}である。本実施形態の別の態様では、R⁸はNH₂である。本実施形態の別の態様では、R⁸はOHである。

【0074】

式XIVの化合物から式XIIIa又は式XIIIbの化合物を調製する方法の別の実施形態では、X¹はCFであり、R¹はH又はCH₃であり、R^c又はR^dの一方はHであり、R⁷はHである。本実施形態の別の態様では、R²はFである。本実施形態の別の態様では、R²はOHである。本実施形態の別の態様では、R^{2 2}はOHである。本実施形態の別の態様では、R²及びR^{2 2}はそれぞれOHである。本実施形態の別の態様では、それぞれR²はFであり、R^{2 2}はOHである。本実施形態の別の態様では、R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方は任意で置換された(C₁-C₈)アルキルである。本実施形態の別の態様では、R^c又はR^dの一方はHであり、R^c又はR^dの他方はCH₃である。本実施形態の別の態様では、R⁶は任意で置換された(C₁-C₈)

10

20

30

40

50

アルキルである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換された ($C_6 - C_{20}$) アリールである。本実施形態の別の態様では、 R^4 は任意で置換されたフェニルである。本実施形態の別の態様では、 A_r は任意で置換されたニトロフェニルである。本実施形態の別の態様では、 R^8 は $NR^{11}R^{12}$ である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OR^{11} である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は NH_2 である。本実施形態の別の態様では、 R^8 は OH である。

定義

【0075】

特に言及されない限り、以下の用語及び語句は本明細書で使用されるとき、以下の意味を有するように意図される：

商標名が本明細書で使用される場合、出願者らは、商標名製品及び商標名製品の薬学上活性のある成分を無関係に含めることを意図する。

【0076】

本明細書で使用されるとき、「本発明の化合物」又は「式 I の化合物」は式 I の化合物又は薬学上許容可能なその塩を意味する。同様に、単離可能な中間体については、語句「式 (番号) の化合物」はその式の化合物及び薬学上許容可能なその塩を意味する。

【0077】

「アルキル」は、直鎖、2級、3級又は環状の炭素原子を含有する炭化水素である。たとえば、アルキル基は 1 ~ 20 の炭素原子 (すなわち、 $C_1 - C_{20}$ アルキル)、1 ~ 8 の炭素原子 (すなわち、 $C_1 - C_8$ アルキル) 又は 1 ~ 6 の炭素原子 (すなわち、 $C_1 - C_6$ アルキル) を有することができる。好適なアルキル基の例には、メチル (Me , $-CH_3$)、エチル (Et , $-CH_2CH_3$)、1-プロピル ($n-Pr$, n -プロピル, $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル ($i-Pr$, i -プロピル, $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル ($n-Bu$, n -ブチル, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル ($i-Bu$, i -ブチル, $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル ($s-Bu$, s -ブチル, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル ($t-Bu$, t -ブチル, $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル (n -ペンチル, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、及びオクチル ($-(CH_2)_7CH_3$) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0078】

「アルコキシ」は、式 -O-アルキルを有する基を意味し、アルキル基は上記で定義したとおりであり、酸素原子を介して親分子に結合する。アルコキシ基のアルキル部分は 1 ~ 20 の炭素原子 (すなわち、 $C_1 - C_{20}$ アルコキシ)、1 ~ 12 の炭素原子 (すなわち、 $C_1 - C_{12}$ アルコキシ) 又は 1 ~ 6 炭素原子 (すなわち、 $C_1 - C_6$ アルコキシ) を有することができる。好適なアルコキシ基の例には、メトキシ ($-O-CH_3$ 又は $-OMe$)、エトキシ ($-OCH_2CH_3$ 又は OEt)、 t -ブトキシ ($-O-C(CH_3)_3$ 又は $-OtBu$) などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0079】

10

20

30

40

50

「ハロアルキル」は、アルキル基の1以上の水素原子がハロゲン原子で置き換えられる、上記で定義したようなアルキル基である。ハロアルキル基のアルキル部分は1～20の炭素原子(すなわち、 $C_1 - C_{20}$ ハロアルキル)、1～12の炭素原子(すなわち、 $C_1 - C_{12}$ ハロアルキル)又は1～6炭素原子(すなわち、 $C_1 - C_6$ アルキル)を有することができる。好適なハロアルキル基の例には $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0080】

「アルケニル」は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち、炭素-炭素の sp^2 二重結合を持つ直鎖、2級、3級又は環状の炭素原子を含有する炭化水素である。たとえば、アルケニル基は、2～20の炭素原子(すなわち、 $C_2 - C_{20}$ アルケニル)、2～8の炭素原子(すなわち、 $C_2 - C_8$ アルケニル)、又は2～6の炭素原子(すなわち、 $C_2 - C_6$ アルケニル)を有することができる。好適なアルケニル基の例には、エチレン又はビニル($-CH=CH_2$)、アリル($-CH_2CH=CH_2$)、シクロペンテニル($-C_5H_7$)及び5-ヘキセニル($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0081】

【数1】

「アルキニル」は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち、炭素-炭素の sp 三重結合を持つ直鎖、2級、3級又は環状の炭素原子を含有する炭化水素である。たとえば、アルキニル基は、2～20の炭素原子(すなわち、 $C_2 - C_{20}$ アルキニル)、2～8の炭素原子(すなわち、 $C_2 - C_8$ アルキン)、又は2～6の炭素原子(すなわち、 $C_2 - C_6$ アルキニル)を有することができる。好適なアルキニル基の例には、アセチレニック($-C\equiv CH$)、プロパルギル($-CH_2C\equiv CH$)などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0082】

「アルキレン」は、親アルカンの同一の又は異なった炭素原子から2つの水素原子を取り外すことによって導出される2つの一価のラジカル中心を有する飽和、分枝鎖、直鎖又は環状の炭化水素ラジカルを指す。たとえば、アルキレン基は1～20の炭素原子、1～10の炭素原子、又は1～6の炭素原子を有することができる。典型的なアルキレンラジカルには、メチレン($-CH_2-$)、1,1-エチル($-CH(CH_3)-$)、1,2-エチル($-CH_2CH_2-$)、1,1-プロピル($-CH(CH_2CH_3)-$)、1,2-プロピル($-CH_2CH(CH_3)-$)、1,3-プロピル($-CH_2CH_2CH_2-$)、1,4-ブチル($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0083】

「アルケニレン」は、親アルケンの同一の又は異なった炭素原子から2つの水素原子を取り外すことによって導出される2つの一価のラジカル中心を有する不飽和、分枝鎖、直鎖又は環状の炭化水素ラジカルを指す。たとえば、アルケニレン基は1～20の炭素原子、1～10の炭素原子、又は1～6の炭素原子を有することができる。典型的なアルケニレンラジカルには、1,2-エチレン($-CH=CH-$)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0084】

【数2】

「アルキニレン」は、親アルキンの同一の又は異なった炭素原子から2つの水素原子を取り外すことによって導出される2つの一価のラジカル中心を有する不飽和、分枝鎖、直鎖又は環状の炭化水素ラジカルを指す。たとえば、アルキニレン基は1～20の炭素原子、1～10の炭素原子、又は1～6の炭素原子を有することができる。典型的なアルキニレンには、アセチレン($-C\equiv C-$)、プロパルギル($-CH_2C\equiv C-$)及び4-ペンチニル($-CH_2CH_2CH_2C\equiv C-$)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 5 】

「アミノ」は、式 $-N(X)_2$ を有するアンモニアの誘導体であるとみなすことができる窒素ラジカルを一般に指し、各「X」は独立してH、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のカルボシクリル、置換又は非置換のヘテロシクリル等である。窒素のハイブリッド形成はほぼ sp^3 である。アミノの非限定の種類には、 $-NH_2$ 、 $-N(\text{アルキル})_2$ 、 $-NH(\text{アルキル})$ 、 $-N(\text{カルボシクリル})_2$ 、 $-NH(\text{カルボシクリル})$ 、 $-N(\text{ヘテロシクリル})_2$ 、 $-NH(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-N(\text{アリアル})_2$ 、 $-NH(\text{アリアル})$ 、 $-N(\text{アルキル})(\text{アリアル})$ 、 $-N(\text{アルキル})(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-N(\text{カルボシクリル})(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-N(\text{アリアル})(\text{ヘテロアリアル})$ 、 $-N(\text{アルキル})(\text{ヘテロアリアル})$ 等が挙げられる。用語「アルキルアミノ」は少なくとも1つのアルキル基で置換されたアミノ基を指す。アミノ基の非限定例には、 NH_2 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH(\text{フェニル})$ 、 $-N(\text{フェニル})_2$ 、 $-NH(\text{ベンジル})$ 、 $-N(\text{ベンジル})_2$ 等が挙げられる。置換されたアルキルアミノは一般に、上記で定義されたようなアルキルアミノ基を指し、本明細書で定義されたような少なくとも1つの置換アルキル基がアミノ窒素原子に結合する。置換されたアルキルアミノの非限定例には $-NH(\text{アルキレン}-C(O)-OH)$ 、 $-NH(\text{アルキレン}-C(O)-O-\text{アルキル})$ 、 $-N(\text{アルキレン}-C(O)-O-H)_2$ 、 $-N(\text{アルキレン}-C(O)-O-\text{アルキル})_2$ 等が挙げられる。

10

【 0 0 8 6 】

「アリアル」は、親の芳香族環系の単一の炭素原子から水素原子を1つ取り外すことによって導出される芳香族炭化水素ラジカルを意味する。たとえば、アリアル基は、6～20の炭素原子、6～14の炭素原子、又は6～10の炭素原子を有することができる。典型的なアリアル基には、ベンゼン（たとえば、フェニル）、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニル等に由来するラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 0 8 7 】

「アリアルアルキル」は、炭素原子、通常、末端の又は sp^3 の炭素原子に結合する水素原子の1つがアリアルラジカルで置き換えられる非環式のアルキルラジカルを指す。典型的なアリアルアルキル基には、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イル等が挙げられるが、これらに限定されない。アリアルアルキル基は、7～20の炭素原子を含むことができ、たとえば、アルキル部分は1～6の炭素原子であり、アリアル部分は6～14の炭素原子である。

30

【 0 0 8 8 】

「アリアルアルケニル」は、通常、末端の又は sp^3 の炭素原子であるが、 sp^2 の炭素原子でもある炭素原子に結合する水素原子の1つをアリアルラジカルで置き換える非環式のアルケニルラジカルを指す。アリアルアルケニルのアリアル部分は本明細書で開示されるアリアル基のいずれかを含むことができ、アリアルアルケニルのアルケニル部分は本明細書で開示されるアルケニル基のいずれかを含むことができる。アリアルアルケニルは8～20の炭素原子を含むことができ、たとえば、アルケニル部分は2～6の炭素原子であり、アリアル部分は6～14の炭素原子である。

40

【 0 0 8 9 】

「アリアルアルキニル」は、通常、末端の又は sp^3 の炭素原子であるが、 sp の炭素原子でもある炭素原子に結合する水素原子の1つをアリアルラジカルで置き換える非環式のアルキニルラジカルを指す。アリアルアルキニルのアリアル部分は、たとえば、本明細書で開示されるアリアル基のいずれかを含むことができ、アリアルアルキニルのアルキニル部分は、たとえば、本明細書で開示されるアルキニル基のいずれかを含むことができる。アリアルアルキニル基は8～20の炭素原子を含むことができ、たとえば、アルキニル部分は2～6の炭素原子であり、アリアル部分は6～14の炭素原子である。

【 0 0 9 0 】

50

アルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、カルボシクリル等を参照した用語「置換された」、たとえば、「置換アルキル」、「置換アルキレン」、「置換アリール」、「置換アリールアルキル」、「置換ヘテロシクリル」、及び「置換カルボシクリル」はそれぞれ、特に言及されない限り、1以上の水素原子が独立して非水素原子によってそれぞれ置き換えられるアルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、カルボシクリルを意味する。典型的な置換基には、 $-X$ 、 $-R^b$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NR^b$ 、 $-N^+R^b$ 、 $-NR^b$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-NHC(=O)NR^b$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-OS(=O)_2OR^b$ 、 $-S(=O)_2NR^b$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-OPP(=O)(OR^b)_2$ 、 $-P(=O)(OR^b)_2$ 、 $-P(=O)(O^-)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^-)$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)SR^b$ 、 $-C(S)SR^b$ 、 $-C(O)NR^b$ 、 $-C(S)NR^b$ 、 $-C(=NR^b)NR^b$ が挙げられるが、これらに限定されず、式中、 X はそれぞれ独立してハロゲン： F 、 Cl 、 Br 又は I であり； R^b はそれぞれ独立して H 、アルキル、アリール、アリールアルキル、複素環又は保護基又はプロドラッグ部分である。アルキレン基、アルケニレン基及びアルキニレン基も同様に置換されてもよい。特に指示されない限り、2以上の置換可能な部分を有するアリールアルキルのような基と併せて用語「置換される」が使用される場合、置換基はアリール部分。アルキル部分又はその両方に連結されてもよい。

【0091】

用語「プロドラッグ」は本明細書で使用されるとき、生体系に投与されると、天然の化学反応、酵素触媒の化学反応、光分解及び/又は代謝性化学反応の結果、薬剤物質、すなわち、有効成分を生成する化合物を指す。従って、プロドラッグは治療上活性のある化合物の共有結合で修飾された類似体又は潜在形態である。

【0092】

当業者は、許容可能に安定な医薬組成物に製剤化することができる薬学上有用な化合物を提供するのに十分に安定である化合物を提供するために式I~XIVの化合物の置換基又はその他の部分が選択されるべきであることを認識するであろう。そのような安定性を有する式I~XIVの化合物は本発明の範囲内に入るとして熟考される。

【0093】

「ヘテロアルキル」はたとえば、 O 、 N 又は S のようなヘテロ原子によって1以上の炭素原子が置き換えられているアルキル基を指す。たとえば、親分子に連結されるアルキル基の炭素原子がヘテロ原子(たとえば、 O 、 N 又は S)によって置き換えられると、得られるヘテロアルキル基はそれぞれ、アルコキシ基(たとえば、 $-OCH_3$ 、等)、アミン(たとえば、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、等)、又はチオアルキル基(たとえば、 $-SCH_3$)である。親分子に連結されないアルキル基の非末端炭素原子がヘテロ原子(たとえば、 O 、 N 又は S)によって置き換えられると、得られるヘテロアルキル基はそれぞれ、アルキルエーテル(たとえば、 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 等)、アルキルアミン(たとえば、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、等)又はチオアルキルエーテル(たとえば、 $-CH_2-S-CH_3$)である。アルキル基の末端炭素原子がヘテロ原子(たとえば、 O 、 N 又は S)によって置き換えられると、得られるヘテロアルキル基はそれぞれ、ヒドロキシアルキル基(たとえば、 $-CH_2CH_2-OH$)、アミノアルキル基(たとえば、 $-CH_2NH_2$)、又はアルキルチオール基(たとえば、 $-CH_2CH_2-SH$)である。ヘテロアルキル基は1~20の炭素原子、1~10の炭素原子、又は1~6の炭素原子を有することができる。 C_1-C_6 ヘテロアルキル基は1~6の炭素原子を有するヘテロアルキル基を意味する。

【0094】

「複素環」又は「ヘテロシクリル」には本明細書で使用されるとき、限定ではなく例証

10

20

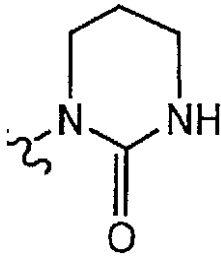
30

40

50

として、Paquette, Leo, A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968)、特にChapters. 1、3、4、6、7及び9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)、特にVolumes 13、14、16、19及び28; 並びにJ. Am. Chem. Soc. (1960)82:5566にて記載された複素環が挙げられる。本発明の特定の一実施形態では、「複素環」には、本明細書で記載されるような「炭素環」が挙げられ、その際、1以上の(たとえば、1、2、3又は4)炭素原子がヘテロ原子(たとえば、O、N又はS)によって置き換えられている。用語「複素環」又は「ヘテロシクリル」は飽和環、部分飽和環および芳香族環(すなわち、ヘテロ芳香族環)を含む。置換されたヘテロシクリルには、たとえば、カルボニル基を含む本明細書に記載される置換基のいずれかで置換された複素環が挙げられる。カルボニル置換されたヘテロシクリルの非限定例は、

【化51】

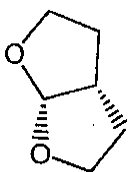


である。

【0095】

複素環の例には、限定ではなく例証として、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル(ピペリジル)、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、6H-1,2,5-チアジニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、チエニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルフォリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾキサゾリニル、イサチノイル、及びビス-テトラヒドロ

【化52】



が挙げられる。

【0096】

限定ではなく例証として、炭素を結合した複素環は、ピリジンの2、3、4、5、又は

10

20

30

40

50

6位、ピリダジンの3、4、5、又は6位、ピリミジンの2、4、5、又は6位、ピラジンの2、3、5、又は6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロール若しくはテトラヒドロピロールの2、3、4、又は5位、オキサゾール、イミダゾール、若しくはチアゾールの2、4、又は5位、イソキサゾール、ピラゾール又はイソチアゾールの3、4、又は5位、アジリジンの2又は3位、アゼチジンの2、3、又は4位、キノリンの2、3、4、5、6、7、又は8位、又はイソキノリンの1、3、4、5、6、7、又は8位に結合する。一層さらに典型的には、炭素を結合した複素環には、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、5 - ピリジル、6 - ピリジル、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル、5 - ピリダジニル、6 - ピリダジニル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、6 - ピリミジニル、2 - ピラジニル、3 - ピラジニル、5 - ピラジニル、6 - ピラジニル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、又は5 - チアゾリルが挙げられる。

10

【0097】

限定ではなく例証として、窒素を結合した複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2 - ピロリン、3 - ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2 - イミダゾリン、3 - イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2 - ピラゾリン、3 - ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H - インダゾールの1位、イソインドール又はイソインドリンの2位、モルフォリンの4位、及びカルバゾール又は - カルボリンの9位に結合する。一層さらに典型的には、窒素を結合した複素環には、1 - アジリジル、1 - アゼテジル、1 - ピロリル、1 - イミダゾリル、1 - ピラゾリル及び1 - ピペリジニルが挙げられる。

20

【0098】

「ヘテロシクリルアルキル」は、炭素原子、通常、末端の又は sp^3 の炭素原子に結合する水素原子の1つがヘテロシクリルによって置き換えられる（すなわち、ヘテロシクリル - アルキレン部分）非環式アルキルラジカルを指す。典型的なヘテロシクリルアルキル基には、ヘテロシクリル - CH_2 - 、2 - （ヘテロシクリル）エタン - 1 - イル等が挙げられ、その際、「ヘテロシクリル」部分にはPrinciples of Modern Heterocyclic Chemistryに記載されたものを含む上述されたヘテロシクリル基のいずれかが含まれる。当業者はまた、得られる基が化学的に安定であるという条件で炭素 - 炭素結合又は炭素 - ヘテロ原子結合によってヘテロシクリル基がヘテロシクリルアルキルのアルキル部分に結合されうることとも理解するであろう。ヘテロシクリルアルキル基は3 ~ 20の炭素原子を含み、たとえば、アリールアルキル基のアルキル部分は1 ~ 6の炭素原子であり、ヘテロシクリル部分は2 ~ 14の炭素原子である。ヘテロシクリルアルキルの例には、限定ではなく例証として、5員環の硫黄、酸素及び/又は窒素を含有する複素環、たとえば、チアゾリルメチル、2 - チアゾリルエタン - 1 - イル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、チアジアゾリルメチル等、6員環の硫黄、酸素及び/又は窒素を含有する複素環、たとえば、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルフォリニルメチル、ピリジニルメチル、ピリジルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル等が挙げられる。

30

【0099】

「ヘテロシクリルアルケニル」は通常、末端又は sp^3 の炭素原子であるが、 sp^2 の炭素原子でもある炭素原子に結合する水素原子の1つがヘテロシクリルラジカルによって置き換えられる（すなわち、ヘテロシクリル - アルケニレン部分）非環式アルケニルラジカルを指す。ヘテロシクリルアルケニル基のヘテロシクリル部分には、Principles of Modern Heterocyclic Chemistryに記載されたものを含む上述されたヘテロシクリル基のいずれかが含まれ、ヘテロシクリルアルケニル基のアルケニル部分には、本明細書で開示されるアルケニル基のいずれかが含まれる。当業者は、得られる基が化学的に安定であるという条件で炭素 - 炭素結合又は炭素 - ヘテロ原子結合によってヘテロシクリル基がヘテロシクリルアルケニルのアルケニル部分に結合されうることとも理解するであろう。ヘテロシクリルアルケニル基は4 ~ 20の炭素原子を含み、たとえば、ヘテロシクリルアルケニル基のアルケニル部分は2 ~ 6の炭素原子であり、ヘテロシクリル部分は2 ~ 14の炭素原

40

50

子である。

【0100】

「ヘテロシクリルアルキニル」は通常、末端又は sp^3 の炭素原子であるが、 sp^2 の炭素原子でもある炭素原子に結合する水素原子の1つがヘテロシクリルラジカルによって置き換えられる(すなわち、ヘテロシクリル-アルキニレン部分)非環式アルキニルラジカルを指す。ヘテロシクリルアルキニル基のヘテロシクリル部分には、Principles of Modern Heterocyclic Chemistryに記載されたものを含む本明細書に記載されたヘテロシクリル基のいずれかが含まれ、ヘテロシクリルアルキニル基のアルキニル部分には、本明細書で開示されるアルキニル基のいずれかが含まれる。当業者は、得られる基が化学的に安定であるという条件で炭素-炭素結合又は炭素-ヘテロ原子結合によってヘテロシクリル基がヘテロシクリルアルキニルのアルキニル部分に結合されうることも理解するであろう。ヘテロシクリルアルキニル基は4~20の炭素原子を含み、たとえば、ヘテロシクリルアルキニル基のアルキニル部分は2~6の炭素原子であり、ヘテロシクリル部分は2~14の炭素原子である。

10

【0101】

「ヘテロアリアル」は、環においてヘテロ原子を少なくとも1つ有する芳香族ヘテロシクリルを指す。芳香族環に含むことができる好適なヘテロ原子の非限定例には、酸素、硫黄及び窒素が挙げられる。ヘテロアリアル環の非限定例には、ピリジニル、ピロリル、オキサゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、フラニル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、カルバゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジル等を含む「ヘテロシクリル」の定義に列記される芳香族環のすべてが挙げられる。

20

【0102】

用語「プリン」又は「ピリミジン」塩基は、アデニン、 N^6 -アルキルプリン、 N^6 -アシルプリン(アシルはC(O)(アルキル、アリアル、アルキルアリアル又はアリアルアルキルである)、 N^6 -ベンジルプリン、 N^6 -ハロプリン、 N^6 -ビニルプリン、 N^6 -アセチレンプリン、 N^6 -アシルプリン、 N^6 -ヒドロキシアルキルプリン、 N^6 -アリアルミノプリン、 N^6 -チオアリアルプリン、 N^2 -アルキルプリン、 N^2 -アルキル-6-チオプリン、チミン、シトシン、5-フルオロシトシン、5-メチルシトシン、6-アザシトシン、2-及び/又は4-メルカプトピリミジンを含む6-アザピリミジン、ウラシル、5-フルオロウラシルを含む5-ハロウラシル、 C^5 -アルキルピリミジン、 C^5 -ベンジルピリミジン、 C^5 -ハロピリミジン、 C^5 -ビニルピリミジン、 C^5 -アセチレンピリミジン(acetylenic pyrimidine)、 C^5 -アシルピリミジン、 C^5 -ヒドロキシアルキルプリン、 C^5 -アミドピリミジン、 C^5 -シアノピリミジン、 C^5 -5-ヨードピリミジン、 C^6 -ヨード-ピリミジン、 C^5 -Br-ビニルピリミジン、 C^6 -Br-ビニルピリミジン、 C^5 -ニトロピリミジン、 C^5 -アミノ-ピリミジン、 N^2 -アルキルプリン、 N^2 -アルキル-6-チオプリン、5-アザシチジニル、5-アザウラシル、トリアゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、ピロロピリミジニル、及びピラゾロピリミジニルが含まれるが、これらに限定されない。プリン塩基には、グアニン、アデニン、ヒポキサンチン、2,6-ジアミノプリン、及び6-クロロプリンが挙げられるが、これらに限定されない。追加の非古典的なプリン塩基には、ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン、イミダゾ[1,5-f][1,2,4]トリアジン、イミダゾ[1,2-f][1,2,4]トリアジン及び[1,2,4]トリアゾロ[4,3-f][1,2,4]トリアジンが挙げられ、そのすべては任意で置換される。式IIのプリン塩基及びピリミジン塩基は、塩基の窒素原子又は炭素原子を介してリボース、糖又はその類似体に連結される。塩基上の官能性の酸素基及び窒素基は必要に応じて又は所望に応じて保護される。好適な保護基は当業者に周知であり、トリメチルシリル、ジメチルヘキシルシリル、t-ブチルジメチルシリル、及びt-ブチルジフェニルシリル、トリチル、アルキル基及びアセチルのようなアシル基及びプロピオニル、メタンスルホニル及びp-トルエンスルホニルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

50

【 0 1 0 3 】

「炭素環」又は「カルボシクリル」は、単環として3～7の炭素原子、二環として7～12の炭素原子、多環として約20までの炭素原子を有する飽和環（すなわち、シクロアルキル）、部分飽和環（たとえば、シクロアルケニル、シクロアルカジエニル等）又は芳香族環を指す。単環式の炭素環は3～7の環原子、一層さらに典型的には5～6の環原子を有する。二環式の炭素環は、たとえば、ビスクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]若しくは[6, 6]系として配置される7～12の環原子、又はビスクロ[5, 6]若しくは[6, 6]系若しくはスピロ縮合環として配置される9若しくは10の環原子を有する。単環式の炭素環の非限定例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキシ-1-エニル、1-シクロヘキシ-2-エニル、1-シクロヘキシ-3-エニル、及びフェニルが挙げられる。二環式の炭素環の非限定例には、ナフチル、テトラヒドロナフタレン及びデカリンが挙げられる。

10

【 0 1 0 4 】

「カルボシクリルアルキル」は、炭素原子に結合した水素原子の1つが本明細書に記載されるようなカルボシクリルラジカルで置き換えられる非環式のアルキルラジカルを指す。カルボシクリルアルキル基の典型的な、しかし、非限定の例には、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル及びシクロヘキシルメチルが挙げられる。

【 0 1 0 5 】

「アリールヘテロアルキル」は、水素原子（炭素原子又はヘテロ原子のいずれかに連結されてもよい）が本明細書で定義されるようなアリール基で置換されている本明細書で定義されるようなヘテロアルキルを指す。得られるアリールヘテロアルキル基が化学的に安定な部分を提供するという条件で、アリール基はヘテロアルキル基の炭素原子に結合してもよいし、ヘテロアルキル基のヘテロ原子に結合してもよい。たとえば、アリールヘテロアルキル基は、一般式、-アルキレン-O-アリール、-アルキレン-O-アルキレン-アリール、-アルキレン-NH-アリール、-アルキレン-NH-アルキレン-アリール、-アルキレン-S-アリール、-アルキレン-S-アルキレン-アリール等を有することができる。加えて、上記一般式におけるアルキレン部分のいずれかを本明細書で定義される又は例示される置換基のいずれかによってさらに置換することができる。

20

30

【 0 1 0 6 】

「ヘテロアリールアルキル」は、水素原子が本明細書で定義されるようなヘテロアリール基で置き換えられている本明細書で定義されるようなアルキル基を指す。ヘテロアリールアルキルの非限定例には、-CH₂-ピリジニル、-CH₂-ピロリル、-CH₂-オキサゾリル、-CH₂-インドリル、-CH₂-イソインドリル、-CH₂-プリニル、-CH₂-フラニル、-CH₂-チエニル、-CH₂-ベンゾフラニル、-CH₂-ベンゾチオフェニル、-CH₂-カルバゾリル、-CH₂-イミダゾリル、-CH₂-チアゾリル、-CH₂-イソキサゾリル、-CH₂-ピラゾリル、-CH₂-イソチアゾリル、-CH₂-キノリル、-CH₂-イソキノリル、-CH₂-ピリダジル、-CH₂-ピリミジル、-CH₂-ピラジル、-CH(CH₃)-ピリジニル、-CH(CH₃)-ピロリル、-CH(CH₃)-オキサゾリル、-CH(CH₃)-インドリル、-CH(CH₃)-イソインドリル、-CH(CH₃)-プリニル、-CH(CH₃)-フラニル、-CH(CH₃)-チエニル、-CH(CH₃)-ベンゾフラニル、-CH(CH₃)-ベンゾチオフェニル、-CH(CH₃)-カルバゾリル、-CH(CH₃)-イミダゾリル、-CH(CH₃)-チアゾリル、-CH(CH₃)-イソキサゾリル、-CH(CH₃)-ピラゾリル、-CH(CH₃)-イソチアゾリル、-CH(CH₃)-キノリル、-CH(CH₃)-イソキノリル、-CH(CH₃)-ピリダジル、-CH(CH₃)-ピリミジル、-CH(CH₃)-ピラジル等が挙げられる。

40

【 0 1 0 7 】

式 I ~ X I V の化合物の特定の部分を参照した用語「任意で置換された」（たとえば、

50

任意で置換されたアリール基)は、置換基すべてが水素である部分、又はその部分の1以上の水素が「置換された」の定義のもとで列記されるもののような置換基によって置き換えられてもよい部分を指す。

【0108】

式I~XIVの化合物の特定の部分を参照した用語「任意で置き換えられる」(たとえば、前記(C₁-C₈)アルキルの炭素原子は-O-、-S-又は-NR^a-によって任意で置き換えられてもよい)は、(C₁-C₈)アルキルの1以上のメチレン基が特定される0、1、2、又はそれ以上の基によって置き換えられてもよいことを意味する。

【0109】

アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン又はアルキニレンの部分参照した用語「非末端炭素原子」は、その部分における最初の炭素原子とその部分における最後の炭素原子の間に介入するその部分における炭素原子を指す。従って、限定ではなく例証として、アルキル部分-CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₃又はアルキレン部分-CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₂-において、C^{*}原子は非末端炭素原子であると見なされる。

10

【0110】

「リンカー」又は「リンク」は、共有結合又は原子の鎖を含む化学部分を意味する。リンカーには、アルキルオキシ(たとえば、ポリエチレンオキシ、PEG、ポリメチレンオキシ)及びアルキルアミノ(たとえば、ポリエチレンアミノ、Jeffamine(商標))の反復単位;並びにスクシネート、スクシナムド、ジグリコレート、マロネート及びカプロアミドを含む二酸エステル及びアミド類が挙げられる。

20

【0111】

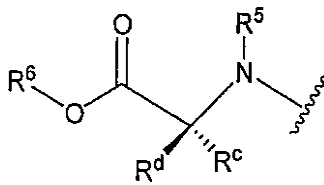
たとえば、「酸素連結した」、「窒素連結した」、「炭素連結した」、「硫黄連結した」、又は「リン連結した」のような用語は、ある部分における1以上の種類の原子を使用することによって2つの部分間の結合が形成されるのであれば、2つの部分間で形成される結合は特定の原子を介することを意味する。たとえば、窒素連結したアミノ酸はアミノ酸の酸素原子又は炭素原子ではなく、アミノ酸の窒素原子を介して結合する。

【0112】

式I~XIVの化合物の一部の実施形態は、天然に存在する - アミノ酸の窒素連結したエステルのラジカルを含んでもよい部分

30

【化53】



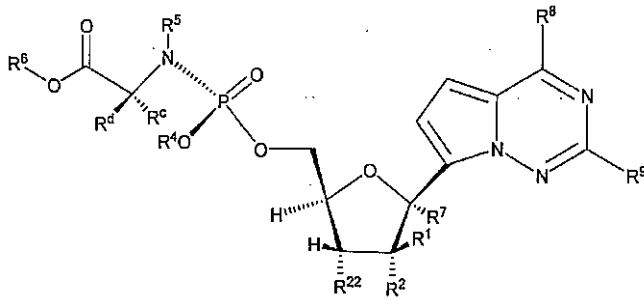
を含む。天然に存在するアミノ酸の例には、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、バリン、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セレノシステイン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、オルニチン及びタウリンが挙げられる。これらアミノ酸のエステル類は、置換基R⁶、特にR⁶が任意で置換された(C₁-C₈)アルキルであるものについて記載されるもののいずれかを含む。

40

【0113】

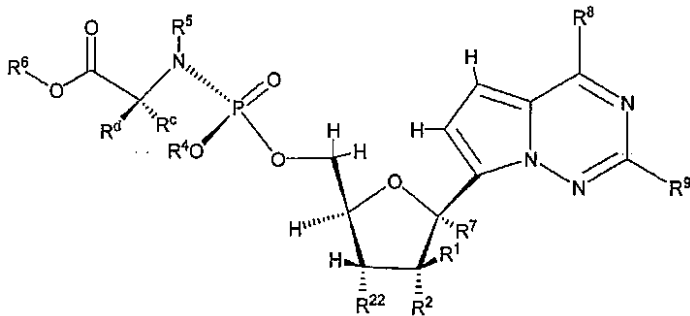
特に特定されない限り、式I~XIVの化合物の炭素原子は4の価数を有するように意図される。炭素原子が4の価数を生じるように連結される十分な数の変数を有さない一部の化学構造の代表例では、4の価数を提供するのに必要とされる残りの炭素置換基は水素であると仮定されるべきである。たとえば、

【化54】



は、

【化55】



と同一の意味を有する。

【0114】

「保護基」は、官能基の特性又は全体としての化合物の特性を隠す又は変える化合物の部分を目指す。保護基の化学的な基礎構造は広く変化する。保護基の機能の1つは親薬剤物質の合成において中間体として役立つことである。化学保護基及び保護/脱保護の戦略は当該技術で周知である。「Protective Groups in Organic Chemistry」, Theodora, W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991を参照のこと。保護基は、特定の官能基の反応性を隠し、所望の化学反応の効率を助ける、たとえば、順序立てた及び計画した方法で化学結合を作ること又は壊すことに利用されることが多い。化合物の官能基の保護は、保護された官能基の反応性に加えて、たとえば、極性、脂溶性(疎水性)、及び一般の分析ツールによって測定することができるそのほかの特性のようなその他の物性を変える。化学的に保護された中間体はそれ自体生物学的に活性であっても、不活性であってもよい。

【0115】

保護された化合物は、変化した、場合によっては最適化された試験管内及び生体内の特性、たとえば、細胞膜の通過及び酵素分解又は金属イオン封鎖に対する耐性を示し得る。この役割では、意図された治療効果を持つ保護された化合物はプロドラッグと呼ばれ得る。保護基の別の機能は、親薬剤をプロドラッグに変換し、それによって生体内でのプロドラッグの変換の際、親薬剤が放出される。活性のあるプロドラッグは親薬剤よりも効率的に吸収され得るので、プロドラッグは親薬剤よりも生体内で大きな効能を持ち得る。保護基は、化学中間体の場合は試験管内で、プロドラッグの場合は生体内で取り外される。化学中間体を伴って、一般に生成物が薬理的に無害であるかどうかをさらに望ましいが、脱保護後、得られる生成物、たとえば、アルコールが生理学的に許容可能であることは特に重要ではない。

【0116】

「プロドラッグ部分」は、加水分解、酵素切断によって、又は若干のその他の方法によって、代謝の間に細胞内で全身性に活性のある阻害性化合物から分離する不安定な官能基を意味する (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosggaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191)。本発明のホスホン酸プロドラッグと

10

20

30

40

50

共に酵素の活性化メカニズムの能力がある酵素には、アミダーゼ、エステラーゼ、微生物酵素、ホスホリパーゼ、コリンエステラーゼ及びホスファターゼが挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグ部分は、溶解性、吸収及び脂溶性を高めて薬剤の送達、生体利用効率及び有効性を最適化するように役立つことができる。プロドラッグ部分には、活性のある代謝産物又は薬剤自体が含まれ得る。

【0117】

リン酸基はリン酸プロドラッグ部分であってもよい。プロドラッグ部分は加水分解に感受性であってもよい。或いは、プロドラッグ部分は、たとえば、乳酸エステル基又はホスホンアミデートエステル基のように酵素切断に感受性であってもよい。

【0118】

式I～IV及び薬学上許容可能なその塩の範囲内でのエナンチオマー、ジアステレオマー及びラセミ混合物、互変体、多形体、偽多形体すべては本発明に包含されることが言及されるべきである。そのようなエナンチオマー及びジアステレオマーの混合物すべては本発明の範囲内である。

【0119】

式I～XIVの化合物及びその薬学上許容可能な塩は異なった多形体又は偽多形体として存在してもよい。本明細書で使用されるとき、結晶性の多形は、異なった結晶構造で存在する結晶性化合物の能力を意味する。結晶性多形は、結晶充填における差異（充填多形）又は同一分子の異なった配座異性体間の充填における差異（配座多形）の結果生じ得る。本明細書で使用されるとき、結晶性の偽多形は、異なった結晶構造で存在する化合物の水和物又は溶媒和物の能力を意味する。本発明の偽多形体は、結晶充填における差異（充填偽多形）又は同一分子の異なった配座異性体間の充填における差異（配座偽多形）のために存在し得る。本発明は、式I～IVの化合物及びその薬学上許容可能な塩の多形体及び偽多形体すべてを含む。

【0120】

式I～XIVの化合物及びその薬学上許容可能な塩は非晶性の固形物として存在してもよい。本明細書で使用されるとき、非晶性の固形物は、固体において原子の位置の長距離秩序がない固形物である。この定義は結晶サイズが2ナノメートル以下の場合も同様に適用される。溶媒を含む添加物を使用して本発明の非晶性形態を創ってもよい。本発明は、式I～IVの化合物及びその薬学上許容可能な塩の非晶性形態すべてを含む。

【0121】

式I～XIVの化合物を含む選択された置換基は反復する程度に存在する。この文脈で、「反復する置換基」は置換基がそれ自体の別の例を提示し得ることを意味する。そのような置換基の反復性の性質のために、理論的には、多数の化合物が所与の実施形態に存在し得る。医化学の当業者は、そのような置換基の総数が意図される化合物の所望の特性によって理に適って限定されることを理解する。そのような特性には、限定ではなく例証として、たとえば、分子量、溶解性又はlogPのような物性、たとえば、意図される対象に対する活性のような応用特性、及び合成の容易さのような実践上の特性が挙げられる。反復性の置換基は本発明の意図される態様である。医化学の当業者は、そのような置換基の汎用性を理解する。反復性の置換基が本発明の実施形態に存在する程度まで、それらは0、1、2、3又は4回、それ自体の別の例を提示してもよい。

【0122】

数量に関連して使用される修飾語句「約」は、言及される値を含み、文脈によって指示される意味を有する（たとえば、特定の量の測定に関連する誤差の程度を含む）。

【0123】

本明細書に記載される本発明の化合物への参照は生理学的に許容可能なその塩への参照も含む。本発明の化合物の生理学的に許容可能な塩の例には、適当な塩基、たとえば、アルカリ金属又はアルカリ土類（たとえば、 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 及び Mg^{2+} ）、アンモニウム及び NR_4^+ （ R^a は本明細書で定義される）に由来する塩が挙げられる。窒素原子又はアミノ基の生理学的に許容可能な塩には、（a）無機酸、たとえば、

10

20

30

40

50

塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等と共に形成される酸付加塩、(b)有機酸、たとえば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、イセチオン酸、ラクチオン酸、タンニン酸、パルミチン酸、アルギニン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクトロン酸、マロン酸、スルホサリチル酸、グリコール酸、2-ヒドロキシ-3-ナフトエート、パモエート、サリチル酸、ステアリン酸、フタル酸、マンデル酸、乳酸、エタンスルホン酸、リジン、アルギニン、グルタミン酸、グリシン、セリン、スレオニン、アラニン、イソロイシン、ロイシン等と共に形成される塩、並びに(c)元素アニオン(elemental anion)、たとえば、塩素、臭素及びヨウ素から形成される塩が挙げられる。ヒドロキシ基の化合物の生理学的に許容可能な塩には、たとえば、 Na^+ 及び NR_4^+ のような好適なカチオンと組み合わせた前記化合物のアニオンが挙げられる。

10

【0124】

治療用途については、本発明の化合物の有効成分の塩は生理学的に許容可能であり、すなわち、それらは、生理学的に許容可能な酸又は塩基に由来する塩であろう。しかしながら、生理学的に許容可能ではない酸又は塩基の塩も、たとえば、生理学的に許容可能な化合物の調製又は精製にてその用途を見つけ得る。生理学的に許容可能な酸又は塩基に由来しようとしまいと塩はすべて本発明の範囲内である。

【0125】

最終的に、本明細書の組成物は、両性イオンの形態と同様に非イオン化の形態で、及び水和物のように化学量論的量の水との組み合わせで本発明の化合物を含むことが理解されるべきである。

20

【0126】

式I~XIVによって例示される本発明の化合物は、キラル中心、たとえば、キラル炭素又はリン原子を有する。たとえば、式I~XIVのリン原子は4つの異なる置換基を有するのでキラルであり得る。従って、本発明の化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー及びアトロプ異性体を含む立体異性体すべてのラセミ混合物を含む。加えて、本発明の化合物は、不斉キラル原子のいずれか又はすべてにて濃縮された又は分割された光学異性体を含む。言い換えれば、キラル異性体又はラセミ混合物として、記述から明らかなキラル中心が提供される。ラセミ混合物及びジアステレオマー混合物の双方は、エナンチオマー又はジアステレオマーの相方を実質的に含まない単離された又は合成された個々の光学異性体と同様に本発明の範囲内である。周知の技法、たとえば、光学的に活性のある添加物、たとえば、酸又は塩基によって形成されるジアステレオマー塩の分離、その後の光学活性物質への戻り変換を介して、ラセミ混合物を実質的に光学的に純粋な異性体に分離する。ほとんどの例では、所望の出発物質の適当な立体異性体で開始する立体特異的な反応によって所望の光学異性体が合成される。

30

【0127】

用語「キラル」は、鏡像相手との非重層性の特性を有する分子を指す一方で、用語「非キラル」は鏡像相手に重層性である分子を指す。

40

【0128】

用語「立体異性体」は、同一の化学構成を有するが、空間における原子又は基の配置に関して異なる化合物を指す。

【0129】

「ジアステレオマー」は、キラル性の2以上に中心を持ち、その分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、たとえば、融点、沸点、スペクトル特性、反応性及び生物学的特性のような物性が異なる。たとえば、式I~XIVの化合物は、リンが4つの異なる置換基を有する場合、キラルのリン原子を有してもよく、たとえば、式XIVであり、キラル性はR又はSである。式IVのホスホルアミデートのアミノ酸の R^c 及び R^d が異なる場合、分子には2つのキラル中心があり、たとえば、R, S; S

50

, R ; S , S : 及び R , R 異性体のような化合物のジアステレオマー混合物の可能性もたらされる。ジアステレオマーの混合物は、たとえば、電気泳動、結晶化及び/又はクロマトグラフィのような高い分割の分析手順によって分離し得る。ジアステレオマーは、たとえば、溶解性、化学的安定性及び結晶性のような、しかし、これらに限定されない物理的な性質が異なってもよいし、たとえば、酵素安定性、吸収及び代謝安定性のような、しかし、これらに限定されない生物特性も異なってもよい。

【 0 1 3 0 】

「エナンチオマー」は、互いに非重層性の鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。

【 0 1 3 1 】

本明細書で使用される立体化学の定義及び変換は一般にS.P.Parker編、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company, New York ; 並びにEliel, E . 及びWilens, S., Stereochemistry of Organic Compounds(1994)John Wiley & Sons, Inc., New Yorkに従う。多数の有機化合物は光学的に活性のある形態で存在し、すなわち、それらは平面偏光の面を回転させる能力を有する。光学的に活性のある化合物を記載することにおいて、接頭辞DとL又はRとSを用いてそのキラル中心について分子の絶対的な立体配置を示す。接頭辞dとl、DとL又は(+)と(-)を用いて化合物による平面偏光の回転の記号を示し、S、(-)又はlは化合物が左旋性であることを意味する一方で、R、(+)又はdで接頭される化合物は右旋性であることを意味する。所与の化学構造については、これらの立体異性体はそれらが互いに鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体はエナンチオマーとも呼ばれてもよく、そのような異性体の混合物はエナンチオマー混合物と呼ばれることが多い。エナンチオマーの50 : 50の混合物はラセミ混合物又はラセミ化合物と呼ばれ、化学反応又は化学過程にて立体選抜又は立体特異性がない場合に生じ得る。用語「ラセミ混合物」及び「ラセミ化合物」は、光学活性を欠く2つのエナンチオマー種の等モル混合物を指す。

【 0 1 3 2 】

本明細書に記載される化合物が1を超える同一の指定された基、たとえば、「R^a」又は「R¹」で置換される場合はいつでも、基は同一であっても異なってもよく、すなわち、各基は独立して選択されることが理解されるであろう。波線

【 化 5 6 】



は、隣接する基礎構造、基、部分又は原子への共有結合による連結の部位を示す。

【 0 1 3 3 】

本発明の化合物は特定の場合、互変異性体として存在することができる。たった1つの非局在化共鳴構造が描かれ得るが、そのような形態すべてが本発明の範囲内で熟考される。たとえば、プリン、ピリミジン、イミダゾール、グアニジン、アミジン及びテトラゾールの系のためにエネ - アミン互変体が存在することができ、その他の考えられる互変形態すべてが本発明の範囲内である。

【 0 1 3 4 】

当業者は、たとえば、ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジンヌクレオシドのようなヌクレオシド塩基が互変形態で存在できることを理解するであろう。たとえば、限定する目的ではなく、構造(a)及び(b)は以下に示すような同等の互変形態を有することができる：

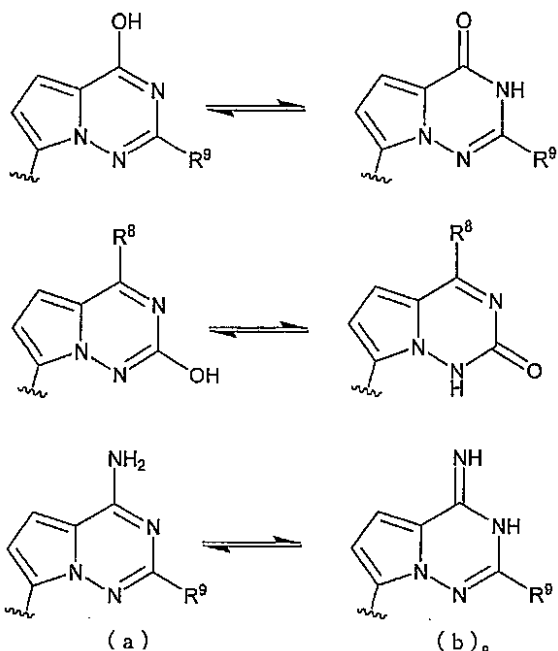
10

20

30

40

【化 5 7】



本明細書で開示される実施形態すべてにおける複素環及びヌクレオ塩基の考えられる互変形態すべてが本発明の範囲内である。

【 0 1 3 5】

式 I ~ X I V の化合物はまた、特定の分子で特定される原子の同位体を取り込む分子も含む。これらの同位体の非限定例には D、T、 ^{14}C 、 ^{13}C 及び ^{15}N が挙げられる。これら分子のそのような同位体の変異すべては本発明によって提供される。

実施例

【 0 1 3 6】

実験の詳細を記載するのに特定の略語及び頭字語を使用する。それらのほとんどは当業者によって理解されるが、表 1 はこれら略語及び頭字語の多数のリストを含有する。

【表 1 - 1】

表 1. 略語及び頭字語のリスト

略語	意味
Ac ₂ O	無水酢酸
AIBN	2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル)
Bn	ベンジル
BnBr	臭化ベンジル
BSA	ビス (トリメチルシリル) アセトアミド
BzCl	塩化ベンゾイル
CDI	カルボニルジイミダゾール
DABCO	1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン
DBN	1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノネン-5
DDQ	2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノリン
DBU	1, 5-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン-5
DCA	ジクロロアセトアミド
DCC	ジクロロヘキシルカルボジイミド
DCM	ジクロロメタン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	1, 2-ジメトキシエタン
DMTC1	塩化ジメトキシトリチル
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMTr	4, 4'-ジメトキシトリチル
DMF	ジメチルホルムアミド
EtOAc	酢酸エチル
ESI	エレクトロスプレーイオン化
HMDS	ヘキサメチルジシラザン
HPLC	高圧液体クロマトグラフィ
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
LRMS	低分解能質量スペクトル
MCPBA	メタクロロ過安息香酸
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
MMTC	塩化モノメトキシトリチル

10

20

30

【表 1 - 2】

m/z 又は m/e	質量対電荷比
MH ⁺	質量プラス 1
MH ⁻	質量マイナス 1
M _s OH	メタンスルホン酸
MS 又は m _s	質量スペクトル
NBS	N-ブロモスクシンイミド
r t 又は r. t.	室温
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TMSCl	クロロトリメチルシラン
TMSBr	ブロモトリメチルシラン
TMSI	ヨードトリメチルシラン
TEA	トリエチルシラン
TBA	トリブチルアミン
TBAP	ピロリン酸トリブチルアンモニウム
TBSCl	塩化t-ブチルジメチルシリル
TEAB	重炭酸トリエチルアンモニウム
TFA	トリフルオロ酢酸
TLC 又は tlc	薄層クロマトグラフィ
Tr	トリフェニルメチル
Topl	4-メチルベンゾイル
δ	テトラメチルシランからの領域から下って百万分の 1

10

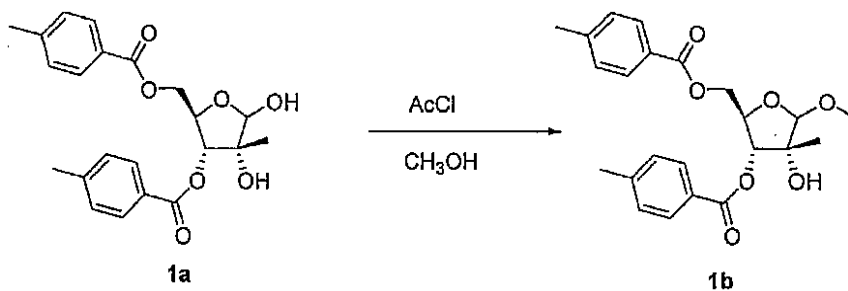
20

化合物の調製

化合物 1 a ~ 1 f

【 0 1 3 7 】

【 化 5 8 】



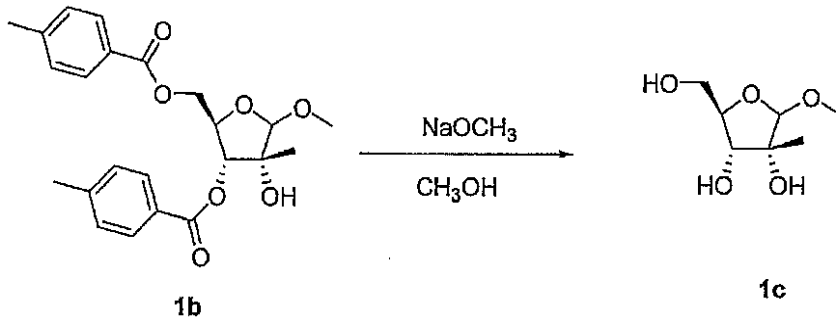
30

滴下漏斗を用いて、1 a (2 2 . 0 g、5 4 . 9 ミリモル、J . O . C . , 2 0 0 4 , 6 2 5 7 に記載された手順に従って調製した) のメタノール (3 0 0 m L) 溶液に 0 にて 3 0 分間かけて塩化アセチル (2 2 m L) を一滴ずつ加え、次いで室温にて 1 6 時間攪拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチル (4 0 0 m L) に再溶解し、氷冷した 2 N の N a O H で洗浄し、乾燥するまで濃縮して油として粗精製のメチルエーテル 1 b を得た。MS =

40

【 0 1 3 8 】

【化59】

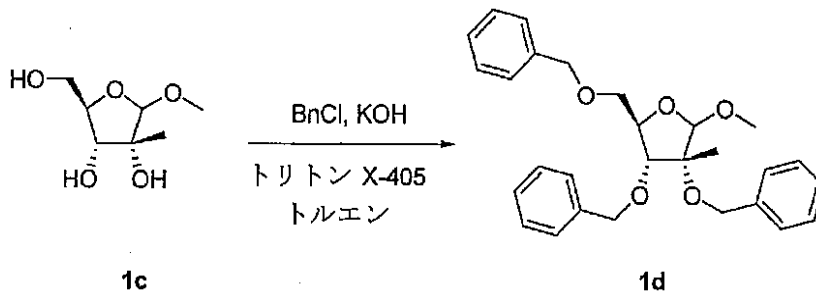


10

1b (前工程で得られた) のメタノール溶液に、0.5 M のナトリウムメトキシドのメタノール (20 mL、10 ミリモル) 溶液を加え、室温で16時間攪拌した。4.0 N の HCl のジオキサン (2.5 mL、10 ミリモル) 溶液によって反応を止めた。次いで混合物を濃縮して粗精製の 1c を得た。MS = 201.0 (M + Na⁺)

【0139】

【化60】



20

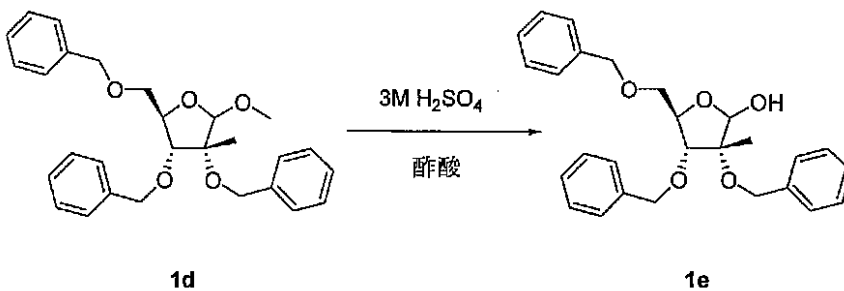
1c (前工程で得られた) と、トリトン X - 405 (70% 水溶液、6.0 g) と 50% KOH (水溶液、85 g) のトルエン (500 mL) における混合物を取り付けたディーンスタークトラップによって加熱還流した。約 25 mL の水の1時間の回収後、塩化ベンジル (33 g、260 ミリモル) を加え、攪拌しながら16時間還流を続けた。次いで混合物を冷却し、酢酸エチル (400 mL) と水 (300 mL) の間で分割した。有機層を水 (300 mL) で洗浄し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (約 20% EtOAc / ヘキサン) によって残留物を精製し、油としてメチルエーテル 1d (22.0 g、3工程で89%) を得た。

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.3 (m, 15H), 4.5 - 4.9 (m, 7H), 4.37 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

【0140】

【化61】



40

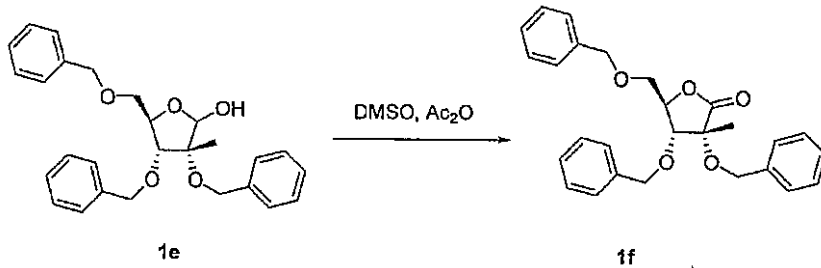
1d (22.0 g、49.0 ミリモル) の酢酸 (110 mL) 溶液に約 3 M の硫酸 (24 mL の水と 4.8 g の濃硫酸を混合することによって調製した) を加え、70 °C にて8時間攪拌した。約 20 mL の体積に混合物を濃縮し、酢酸エチルと氷冷 2 N の NaOH の間で分割した。酢酸エチル層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (約 35% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、油として 1e (17.0 g、80%) を得た。M

50

S = 457.2 (M + Na⁺)

【0141】

【化62】



10

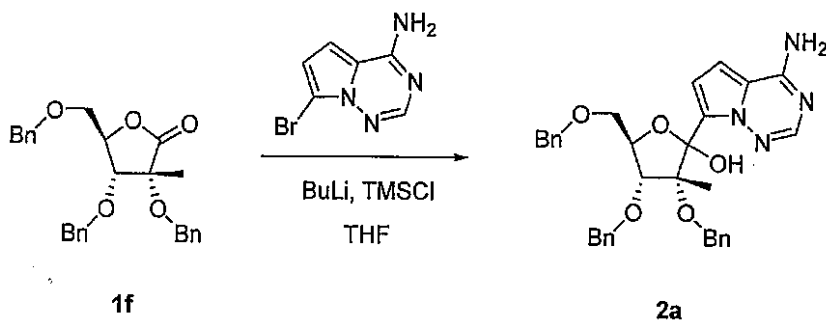
アルゴン下で室温にて1e (45g、104ミリモル)のDMSO (135mL)溶液に無水酢酸 (90mL、815ミリモル)を一滴ずつ加えた。混合物を室温にて16時間攪拌し、次いで攪拌しながら氷水 (1L)に注いだ。氷が完全に融解した後 (約30分)、酢酸エチル (約500mL)を加えた。有機層を分離した。この抽出工程を3回 (3×500mL)繰り返した。有機抽出物を合わせ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (約20% EtOAc / ヘキサン) によって残留物を精製し、油として1fを得た (39g、88%)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): 7.3 (m, 15H), 4.4-4.8 (m, 7H), 4.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 2, 4, 11.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 5.4, 11.4 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H)

20

化合物2

【0142】

【化63】



30

乾燥したアルゴンでパージした丸底フラスコ (100mL) に、7-ブromo-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イルアミン (234mg, 1.10ミリモル) (国際公開第2007056170号に従って調製した) と無水THF (1.5mL)を加えた。次いでTMSCl (276μL、2.2ミリモル)を加え、反応混合物を2時間攪拌した。フラスコを無水氷冷アセトン槽 (約-78) に入れ、BuLi (2.5mL, 4.0ミリモル, ヘキサン中1.6M)を一滴ずつ加えた。1時間後、1f (432.5mg、1.0ミリモル)のTHF溶液を0 に冷却し、次いで反応フラスコに一滴ずつ加えた。-78 で1時間攪拌した後、フラスコを0 に温め、飽和NH₄Cl (5mL)を加えて反応を止めた。EtOAc (3×10mL)を用いて有機物を抽出し、合わせた有機層をMgSO₄を用いて乾燥させた。減圧下で溶媒を取り除き、フラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン / EtOAc) を用いて粗精製物質を精製した。2つのアノマーの混合物として560mg (90%)の2aを得た。LC/MS = 567.2 (M + H⁺)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): d 7.85 (m, 1H), 7.27 (m, 15H), 7.01 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.66 (m, 8H), 4.40 (m, 2H), 3.79 (m, 3H), 1.62 (一方のアノマーからの s, 2'-CH₃), 1.18 (他方のアノマーからの s, 2'-CH₃)

40

2aについての代替手順

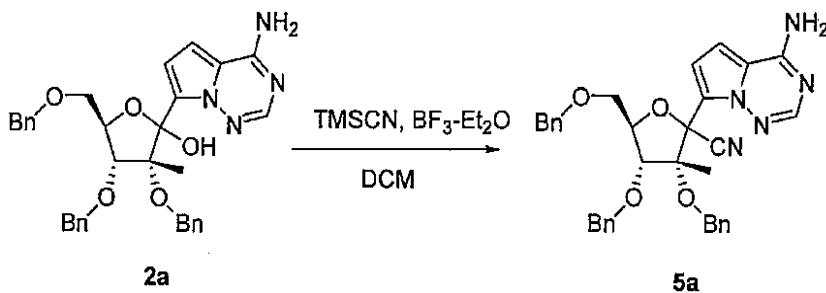
50

【0143】

乾燥したアルゴンでパージした丸底フラスコに、7-プロモ-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イルアミン(9.6g, 45ミリモル)と無水THF(60mL)を加えた。次いでTMSCl(12.4mL, 99ミリモル)を加え、反応混合物を2時間撹拌した。フラスコを無水氷冷アセトン槽(約-78)に入れ、BuLi(98mL, 158ミリモル, ヘキサン中1.6M)を一滴ずつ加えた。1時間後、-78にてカニューレを介してこの反応混合物を1f(13.0g, 30ミリモル)のTHF溶液に加えた。-78で2時間撹拌した後、フラスコを0に温めた。飽和NH₄Cl(150mL)を加えて反応を止めた。EtOAc(3×100mL)を用いて有機物を抽出し、合わせた有機層をMgSO₄を用いて乾燥させた。減圧下で溶媒を取り除き、フラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン/EtOAc)を用いて粗精製物質を精製した。7.5g(44%)の所望の物質2aを単離した。LC/MS=567.2(M+H⁺)
化合物5

【0144】

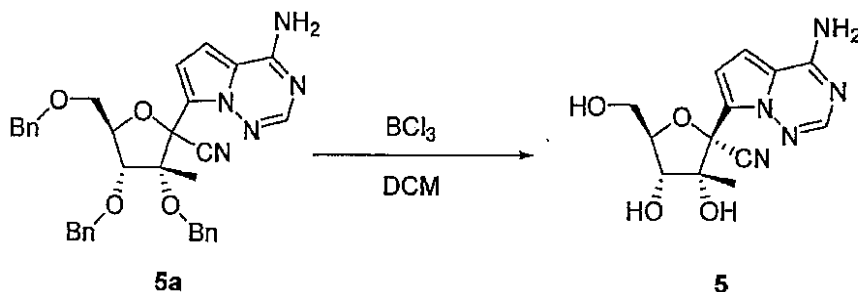
【化64】



0にて化合物2a(1g, 1.77ミリモル)のCH₂Cl₂(20mL)溶液にTMSCN(1.4mL, 10.5ミリモル)とBF₃·Et₂O(1mL, 8.1ミリモル)を加えた。反応混合物を0で0.5時間撹拌し、次いで室温でさらに0.5時間撹拌した。0にてNaHCO₃によって反応を止め、CH₃CO₂Etで希釈した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。CH₃CO₂Et/ヘキサン(1:1~2:1)で溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィによって残留物を精製し、異性体混合物として所望の化合物5a(620mg, 61%)を得た。MS=576.1(M+H⁺)

【0145】

【化65】

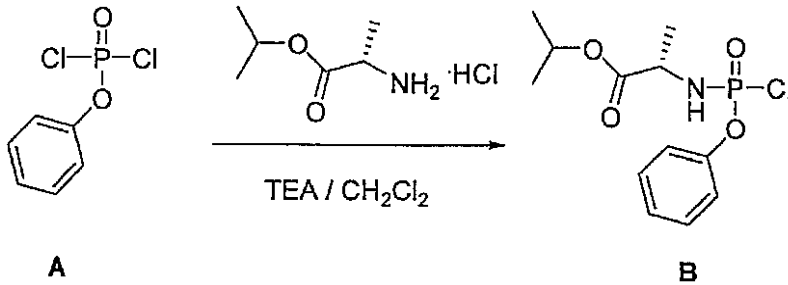


-78にて化合物5a(150mg, 0.26ミリモル)のCH₂Cl₂溶液にBCl₃(CH₂Cl₂中で1M, 2mL)を加えた。-78にて1時間、反応混合物を撹拌した。TEA(2mL)とMeOH(5mL)の一滴ずつの添加によって-78で反応を止めた。混合物を室温に温め、蒸発させ、MeOHと共に数回同時蒸発させた。NaHCO₃(10mLのH₂O中で1g)によって残留物を処理し、濃縮し、HPLCによって精製して所望の生成物化合物5(48mg, 60%)を得た。¹H-NMR(300MHz, D₂O): d7.74(s, 1H), 6.76(d, J=5Hz, 1H), 6.73(d, J=5Hz, 1H), 4.1(m, 1H), 3.9(m, 1H), 3.8(m, 2H), 0.84(s, 3H). MS=305.9(M+H⁺). 他のも

得られた。(9 mg, 11%) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O) : d 7.70 (s, 1H), 6.8 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 1H), 6.7 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 1H), 4.25 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 1.6 (s, 3H). $\text{MS} = 306.1 (\text{M} + \text{H}^+)$

【0146】

【化66】



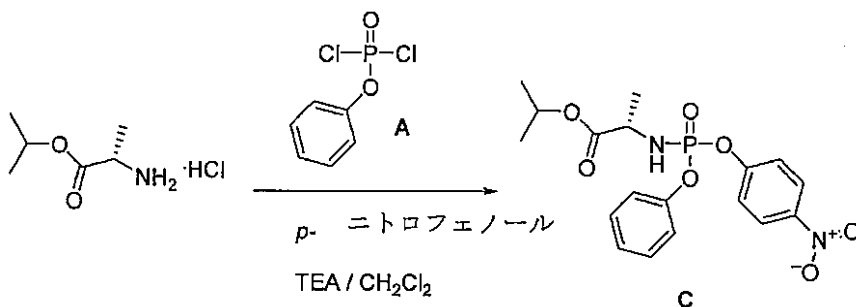
10

化合物A (市販、4.99 g、23.8ミリモル) をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、アラニンイソプロピルエステル塩酸塩 (3.98 g、23.8ミリモル) を加えた。得られた透明な溶液を30分間 -78 に冷却した。15分間かけてトリエチルアミン (6.63 mL、47.5ミリモル) を一滴ずつ加えた。次いで混合物を室温に温めた。16時間後、アルゴン蒸気によって溶媒を取り除いた。残留物をMTBE (25 mL) に再溶解し、アルゴン下の濾過によって不溶物を取り除いた。次いでアルゴン蒸気によって濾液を濃縮し、さらに精製することなく粗生成物Bを次の反応に用いた。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.1 - 7.4 (m, 5H), 5.1 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 1.5 (d, 3H), 1.2 (m, 6H). $^{31}\text{P-NMR}$ (121.4 MHz, CDCl_3) : 7.8 及び 8.4 (2s)

20

【0147】

【化67】



30

アラニンイソプロピルエステル塩酸塩 (7.95 g、47.4ミリモル) をジクロロメタン (100 mL) に懸濁した。化合物A (10 g、47.4ミリモル) を加えた。次いで15分間かけてトリエチルアミン (13.2 mL、95ミリモル) を一滴ずつ加えた。(内部反応温度: -10 ~ -3)。反応がほぼ完了した際(リンNMRによって)、p-ニトロフェノール (6.29 g、45.0ミリモル) を固形物として一気に加えた。得られたスラリーに15分間かけてトリエチルアミン (6.28 mL、45ミリモル) を加えた。次いで混合物を室温に温めた。反応が完了すると、MTBE (100 mL) を加えた。濾過によって白色の沈殿物を取り除いた。濾過ケーキをMTBE (3 x 50 mL) で洗浄した。濾液と洗浄液を合わせて濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (0 ~ 50%の酢酸エチル/ヘキサン) によって残留物を精製し、1:1比のジアステレオマー混合物 (14.1 g、77%) として化合物Cを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.22 (2d, 2H), 7.2 - 7.4 (m, 7H), 5.0 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 1.39 (2d, 3H), 1.22 (m, 6H). $\text{MS} = 409.0 (\text{M} + \text{H}^+)$, $407.2 (\text{M} - \text{H}^+)$.

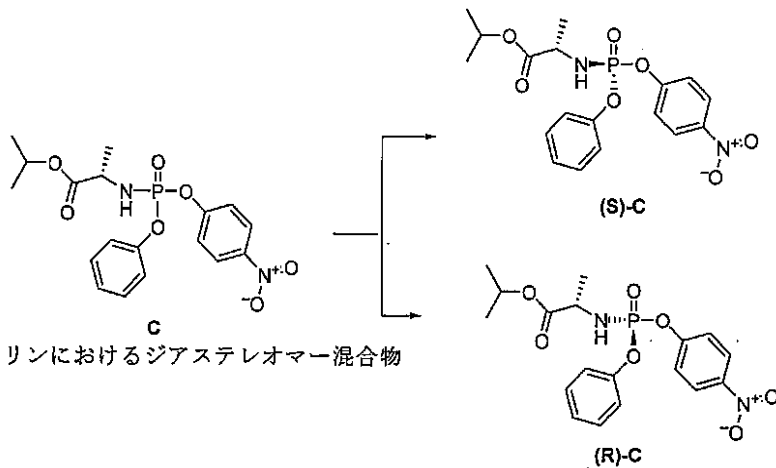
40

化合物Cの2つのジアステレオマーの分離

50

【 0 1 4 8 】

【 化 6 8 】



10

以下の条件下でのキラルカラムクロマトグラフィによって2つのジアステレオマーを分離した。

カラム：キラルパック IC、2 × 25 cm

溶媒系：70%ヘプタン及び30%イソプロパノール (IPA)

流速：6 mL / 分

試行当たりの負荷体積：1.0 mL

負荷試料の濃度：70%ヘパンと30%IPAにおける150 mg / mL

(S) - 化合物 C：保持時間 43 分：³¹P - NMR (161.9 MHz, CDCl₃)
: - 2.99 (s)

(R) - 化合物 C：保持時間 62 分：³¹P - NMR (161.9 MHz, CDCl₃)
: - 3.02 (s).

20

【 0 1 4 9 】

或いは、2つのジアステレオマーは以下の手順のもとでの結晶化によって分離した；

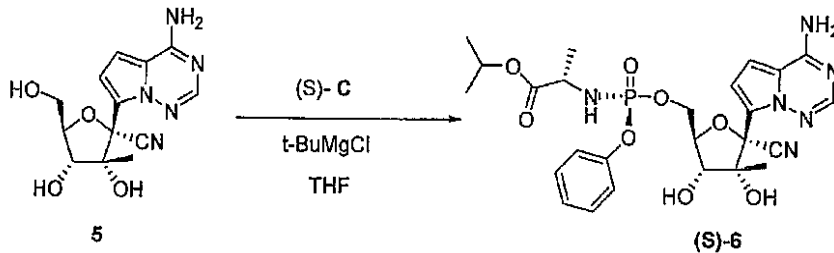
化合物 C をジエチルエーテル (約 10 mL / グラム) に溶解した。次いで、攪拌しながら溶液が濁るまでヘキサンを添加した。種晶 (約 10 mg / 化合物 C のグラム) を加えて結晶化を促進した。得られた懸濁液を穏やかに 16 時間攪拌し、約 0 °C に冷却し、さらに 2 時間攪拌し、濾過して結晶性物質を回収した (結晶性物質の回収率 35% - 35%)。結晶性物質は約 95% の (S) - 化合物 C と約 5% の (R) 化合物 C を含有する。再結晶化によってジアステレオマーとして 99% 純粋な (S) - 異性体を得た。

30

化合物 (S) - 6

【 0 1 5 0 】

【 化 6 9 】



40

乾燥した、アルゴンでパージした丸底フラスコに化合物 5 (1.0 g、3.28 ミリモル) と無水 THF (15 mL) を加えた。スラリーを 10 分間攪拌し、フラスコを室温の水槽に入れた。THF 中の塩化 t - ブチルマグネシウム (1.0 M、4.91 mL) を一滴ずつ加え、混合物をさらに 10 分間攪拌した。次いで (S) - C (2.68 g、6.55 ミリモル) の THF (10 mL) 溶液を加えた。事前に 50 °C に設定した加熱油槽にフ

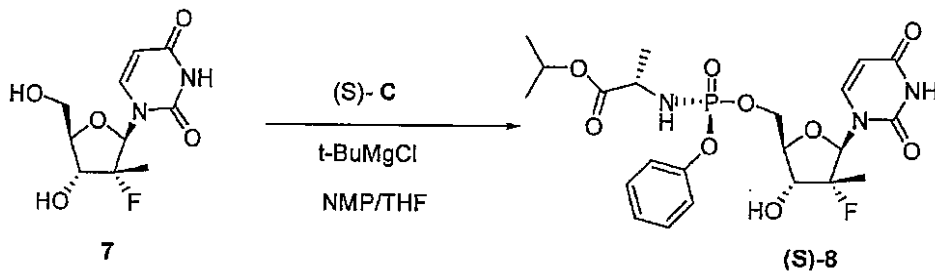
50

ラスコを入れ、化合物 1 がほぼ消費されるまで混合物を攪拌した。約 2.5 時間後、反応混合物を室温に冷却し、メタノール (5 mL) を加えた。減圧下で溶媒を取り除き、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (70% 酢酸エチル/ヘキサンで極性の低い不純物を取り除き、10% メタノール/ジクロロメタンで生成物を溶出した) によって残留物を精製して白っぽい固形物 (1.45 g, 77%) として (S)-6 を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.89 (s, 1H), 7.84 (br s, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 6.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.41 (d, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.22 (q, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.67 (dd, 1H), 1.22 (d, 3H), 1.11 (dd, 6H), 0.89 (s, 3H). ³¹P-NMR (161.9 MHz, DMSO-d₆): 3.99 (s). MS = 575.0 (M+H⁺), 572.7 (M-H⁺).

化合物 (S)-8

【0151】

【化70】

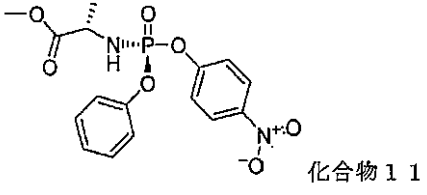
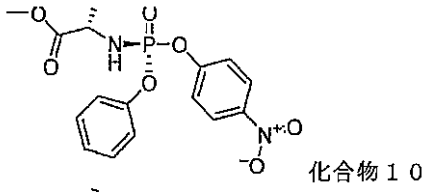


乾燥した、アルゴンでパージした丸底フラスコに化合物 7 (J. Med. Chem., 2005, 48, 55 04-5508 に従って調製した、100 mg, 0.38 ミリモル) と無水 THF (3 mL) と無水 NMP (1 mL) を加えた。スラリーを 10 分間攪拌し、フラスコを室温の水槽に入れた。THF 中の塩化 t-ブチルマグネシウム (1.0 M, 0.76 mL) を一滴ずつ加え、混合物をさらに 10 分間攪拌した。次いで (S)-C (313 mg, 0.76 ミリモル) の THF (2 mL) 溶液を加えた。事前に 55 に設定した加熱油槽にフラスコを入れ、化合物 7 がほぼ消費されるまで混合物を攪拌した。約 2.5 時間後、反応混合物を室温に冷却し、メタノール (1 mL) を加えた。減圧下で溶媒を取り除き、RP-HPLC 次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィによって残留物を精製し、(S)-8 (130 mg, 65%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.51 (br s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 6.28 (d, 1H), 5.70 (dd, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.8-4.1 (m, 4H), 1.41 (d, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.24 (d, 6H). ³¹P-NMR (162.1 MHz, CDCl₃): 3.70 (s). MS = 530.0 (M+H⁺), 528.0 (M-H⁺). キラル HPLC 保持時間 (キラルパック AS-H, 250 × 4.6 mm, 5 ミクロン, 100% CH₃CN, 1 mL/分流速); 6.5 分対 R-異性体の 5.2 分)。

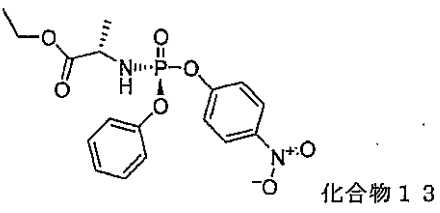
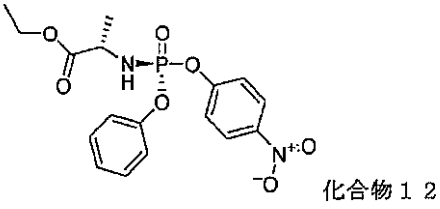
【0152】

化合物 (S)-C 又は化合物 (R)-C の調製について記載された一般手順を用いて化合物 10~24 を調製してもよい。

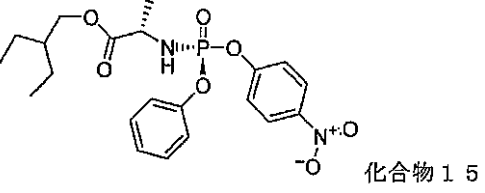
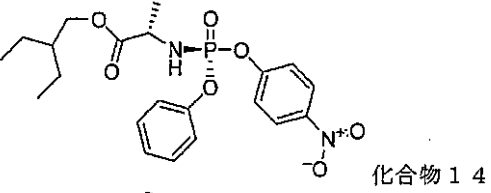
【化 7 1 - 1】



10

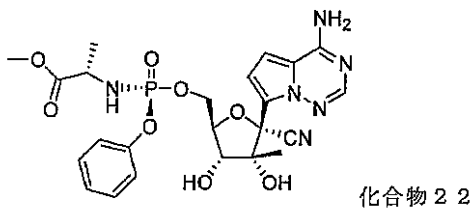
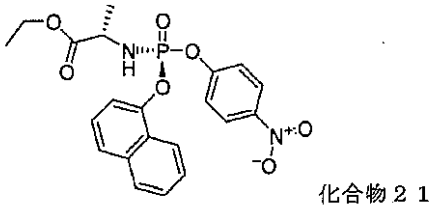
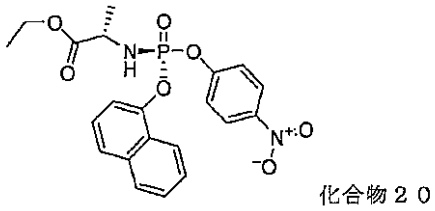
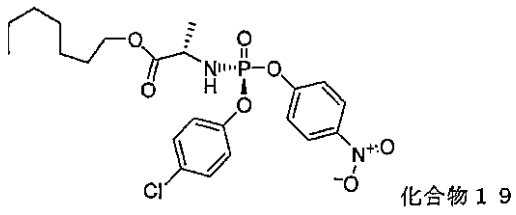
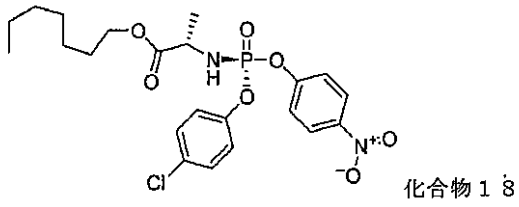
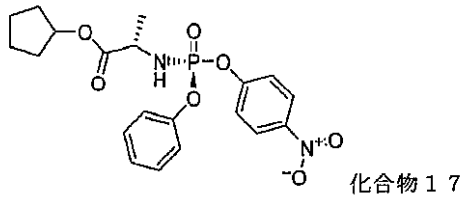
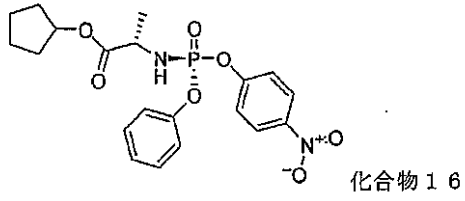


20



30

【化 7 1 - 2】



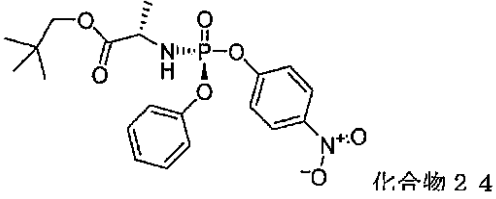
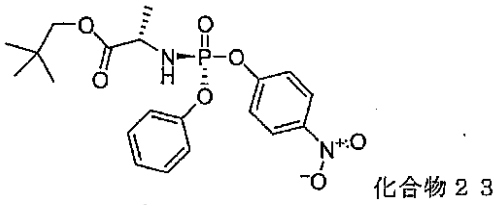
10

20

30

40

【化71-3】

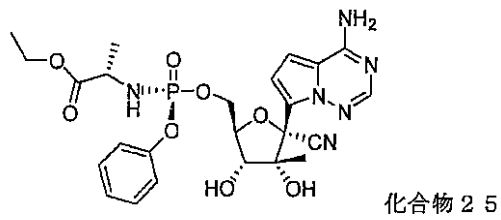


10

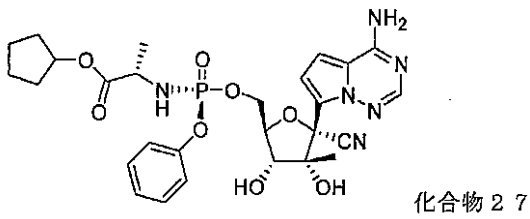
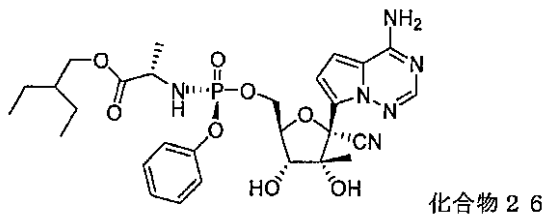
【0153】

化合物(S)-6の調製について記載された一般手順を用いて、化合物(S)-C又は化合物(R)-Cのいずれかを用いて化合物25~38を調製してもよい。

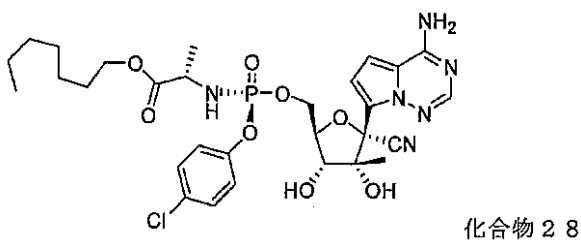
【化72-1】



20

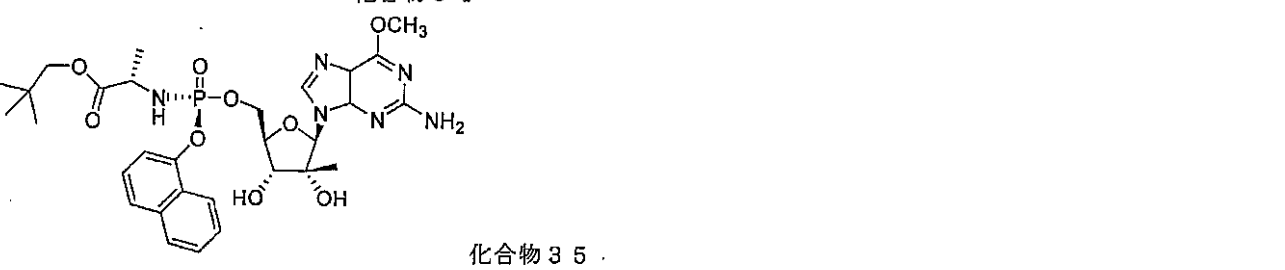
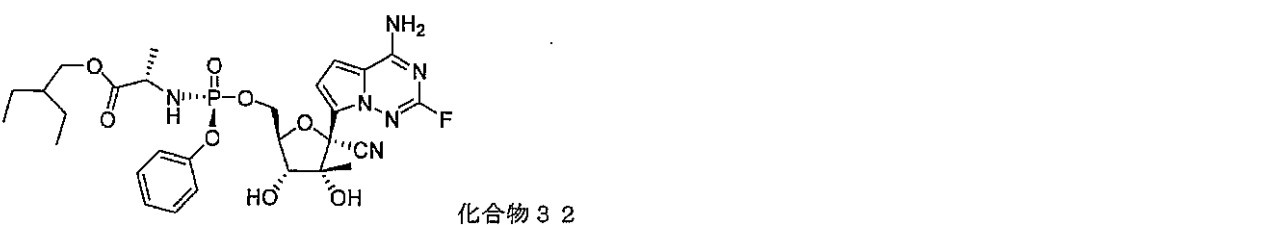
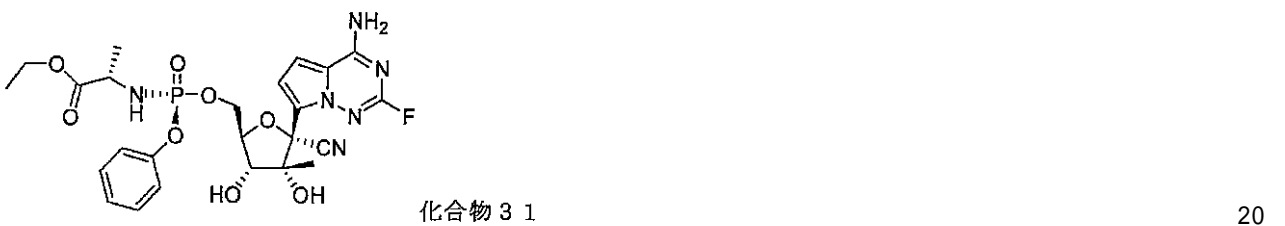
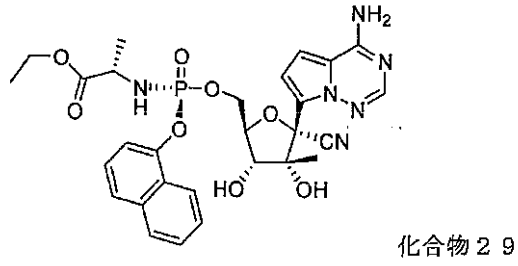


30

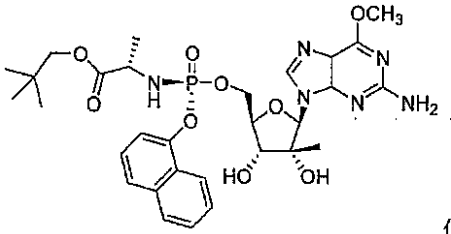


40

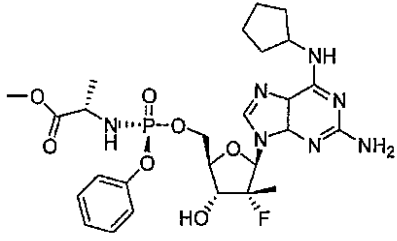
【化 7 2 - 2】



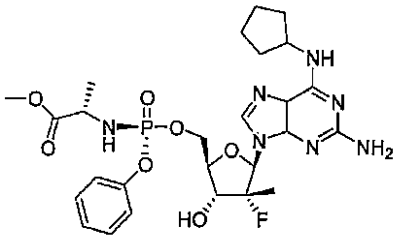
【化 7 2 - 3】



化合物 3 6



化合物 3 7



化合物 3 8

10

20

フロントページの続き

- (74)代理人 100157923
弁理士 鶴喰 寿孝
- (72)発明者 チョウ, アエソップ
アメリカ合衆国カリフォルニア州94040, マウンテン・ビュー, ノーター・デイル・ドライブ
1656
- (72)発明者 クラーク, マイケル・オニール・ハンラハン
アメリカ合衆国カリフォルニア州94065, レッドウッド・シティ, シーストーム・ドライブ
545
- (72)発明者 ウォルケンハウアー, スコット・アラン
アメリカ合衆国カリフォルニア州94061, レッドウッド・シティ, トーパス・ストリート 6
44

審査官 土橋 敬介

- (56)参考文献 国際公開第08/121634 (WO, A1)
特開2003-095991 (JP, A)
特開平07-196565 (JP, A)
特開2003-113159 (JP, A)
特表2013-527145 (JP, A)
Hussein M. Ali, Synthesis and quantitative structure-activity relationships of phospho
ramidates and phosphorodiamidates incorporating amino acid esters, PHOSPHORUS, SULFUR,
AND SILICON AND THE RELATED ELEMENTS, 2000年, 163 (1), 41-54

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- | | |
|-----------------------|--------|
| C07F | 9/24 |
| C07F | 9/6561 |
| C07H | 19/10 |
| C07B | 53/00 |
| C07B | 57/00 |
| CAplus/REGISTRY (STN) | |